

# **Modelado de la Diabetes Tipo 2**

## **mediante Ecuaciones Diferenciales con Retardo**

**Carlos Eduardo Chacón Rodríguez**

Universidad Autónoma de Chiapas

Asesor: Dr. Yofre Hernán García Gómez

Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico 2025

---

# Tabla de contenidos

<b>Modelado de la Diabetes Tipo 2 mediante Ecuaciones Diferenciales con Retardo</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Preliminares</b>	<b>5</b>
Interacción entre glucosa e insulina . . . . .	5
Entrada de glucosa al organismo . . . . .	5
Respuesta del páncreas . . . . .	5
Acción de la insulina . . . . .	6
Retroalimentación negativa . . . . .	6
Diabetes tipo 2: disrupción del sistema . . . . .	6
<b>Fundamento fisiológico</b>	<b>9</b>
Generalidades . . . . .	9
Papel del hígado . . . . .	9
Síntesis en el hígado . . . . .	9
Degradación en el hígado . . . . .	10
Papel del páncreas . . . . .	10
Síntesis en el páncreas . . . . .	10
Degradación en el páncreas . . . . .	10
Papel de distintos órganos en el metabolismo de la glucosa . . . . .	10
<b>Modelos clásicos</b>	<b>13</b>
Modelo de Bolie (1961) . . . . .	13
Estructura . . . . .	13
Características . . . . .	13
Aplicaciones . . . . .	14
Ejemplo . . . . .	14
Modelo de Bergman (1981) – Modelo Minimal . . . . .	16

---

Estructura . . . . .	16
Características . . . . .	16
Aplicaciones . . . . .	16
Ejemplo . . . . .	17
Modelo de Cobelli (1997) – Modelo con Retardos y No Linealidades . . .	18
Estructura . . . . .	18
Características . . . . .	19
Aplicaciones . . . . .	19
Intentando hallar solución analítica . . . . .	19
Glosario de unidades de medida . . . . .	21
<b>Aproximación de Retardos en el Modelo de Cobelli para la Dinámica de la Glucosa</b>	<b>23</b>
Análisis espectral del modelo con retardos . . . . .	23
Simulación del modelo de Cobelli con una Coca-Cola de 600 ml . . . . .	26
<b>Conclusiones</b>	<b>31</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>33</b>

# **Modelado de la Diabetes Tipo 2 mediante Ecuaciones Diferenciales con Retardo**

---

# Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 representa uno de los principales retos de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, progresión crónica y múltiples complicaciones asociadas. Esta enfermedad se caracteriza por una alteración en la regulación de la glucosa en sangre, producto de una combinación de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y un deterioro progresivo de la función de las células del páncreas. La complejidad del sistema endocrino involucrado en el metabolismo de la glucosa hace que el estudio de su dinámica requiera herramientas matemáticas que permitan representar con precisión los procesos fisiológicos implicados.

En este contexto, los modelos matemáticos han emergido como una herramienta fundamental para describir y predecir la evolución de los niveles de glucosa en el organismo. Entre estos modelos, los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias han sido ampliamente utilizados. Sin embargo, muchos de los procesos que intervienen en la regulación glucémica, como la secreción de insulina o la absorción intestinal de glucosa, presentan retardos inherentes en el tiempo que no pueden ser capturados adecuadamente con modelos convencionales.

El presente trabajo propone el uso de ecuaciones diferenciales con retardo (DDEs, por sus siglas en inglés) para modelar de manera más realista la dinámica de la glucosa en pacientes con DM2. Estos modelos permiten incorporar explícitamente los efectos de latencias fisiológicas, lo cual puede mejorar la precisión de las predicciones y la comprensión del sistema. En particular, se exploran aproximaciones del modelo de Cobelli, ampliamente utilizado en la literatura biomédica, adaptándolo para incluir términos con retardo.

Este enfoque no solo contribuye al análisis teórico de la estabilidad y comportamiento de las soluciones del sistema, sino que también sienta las bases para aplicaciones clínicas, como el diseño de estrategias de control glucémico personalizado. Así, el modelado con ecuaciones diferenciales con retardo se presenta como una herramienta poderosa en la intersección entre la matemática aplicada, la fisiología y la medicina.

---



# Preliminares

## Interacción entre glucosa e insulina

La interacción entre la glucosa y la insulina en el cuerpo humano constituye un sistema de **retroalimentación negativa**, esencial para mantener la **homeostasis glucémica**, es decir, niveles adecuados de glucosa en sangre.

### Entrada de glucosa al organismo

- Ocurre principalmente tras la **ingesta de alimentos**, especialmente ricos en carbohidratos.
- Esto provoca un **aumento en la concentración de glucosa** en sangre (*hiperglucemia*).

### Respuesta del páncreas

- Las **células beta** del páncreas detectan el aumento de glucosa.
- Como respuesta, **secretan insulina** al torrente sanguíneo.

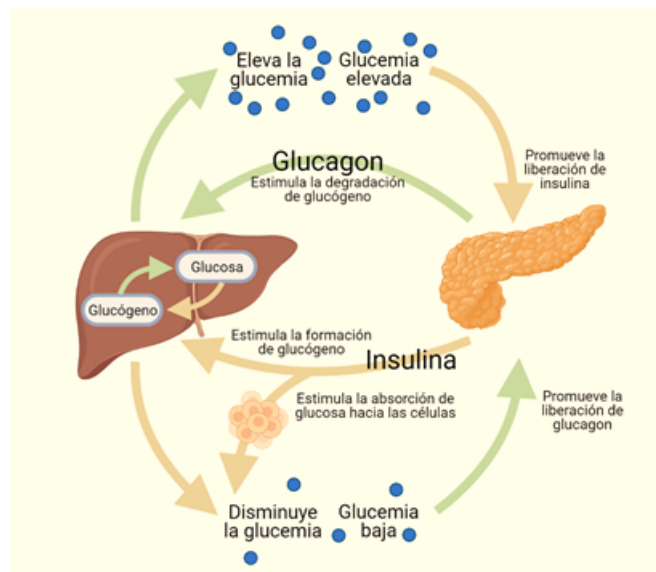


Figura 1: Respuesta del páncreas

## Acción de la insulina

- La insulina permite que:
  - Las células del **músculo**, **tejido adiposo** y **hígado** absorban glucosa.
  - Se estimule la conversión de glucosa en **glucógeno** (almacenamiento hepático).
  - Se **inhiba la producción de glucosa** en el hígado.
- El efecto neto es una **reducción de la glucosa** en sangre.

## Retroalimentación negativa

- Cuando la glucosa vuelve a niveles normales o bajos:
  - Disminuye la secreción de insulina.
  - Si la glucosa es muy baja, otras hormonas como el **glucagón** actúan para **elevarla**.

## Diabetes tipo 2: disrupción del sistema

- En esta enfermedad, el sistema falla por dos razones principales:
  - Las células beta **responden mal a la insulina** (*resistencia a la insulina*).
  - Con el tiempo, el páncreas **produce menos insulina**.

- Esto provoca un **estado crónico de hiperglucemia**, que puede dañar órganos y tejidos.

### Órganos afectados por la hiperglucemia crónica

- **Cerebro:** mayor riesgo de deterioro cognitivo y accidente cerebrovascular.
- **Ojos:** daño a la retina (**retinopatía diabética**), que puede conducir a ceguera.
- **Corazón y vasos sanguíneos:** enfermedad cardiovascular, hipertensión y arteriosclerosis.
- **Extremidades:** mala circulación, infecciones frecuentes y riesgo de amputaciones.
- **Riñones:** daño progresivo (**nefropatía diabética**) que puede llevar a insuficiencia renal.
- **Nervios:** **neuropatía diabética**, que provoca dolor, pérdida de sensibilidad o disfunción autonómica.

---

# Fundamento fisiológico

Pensamos en las interacciones entre glucosa e insulina como si fueran **reacciones químicas**, lo cual facilita su representación y modelado mediante ecuaciones diferenciales ([Bellman & Cooke, 1963](#); [Odo Diekmann & Smith, 1995](#)).

## Generalidades

Las células realizan dos tipos fundamentales de reacciones químicas:

- **Síntesis (anabolismo):** Construcción de moléculas complejas a partir de simples, usando energía.
- **Degradación (catabolismo):** Descomposición de moléculas complejas para liberar energía.

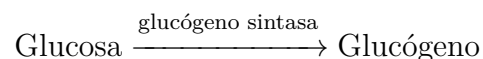
En el contexto de la glucosa ([Dalla Man et al., 2007](#)), estos procesos permiten mantener la **homeostasis glucémica**.

## Papel del hígado

El **hígado** actúa como regulador clave de la glucemia, alternando entre almacenamiento y liberación de glucosa.

### Síntesis en el hígado

- **Glucogénesis** (formación de glucógeno):



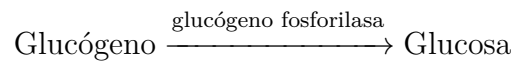
- **Gluconeogénesis** (formación de glucosa a partir de compuestos no glucídicos):

---

Piruvato / Lactato / Alanina  $\rightarrow$  Glucosa

## Degradación en el hígado

- **Glucogenólisis** (degradación de glucógeno para liberar glucosa):



## Papel del páncreas

El **páncreas endocrino** regula la glucosa mediante la producción de hormonas, pero no la metaboliza directamente.

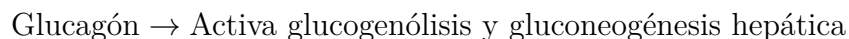
## Síntesis en el páncreas

- **Síntesis de insulina** (células  $\beta$ ):



La presencia de glucosa estimula al páncreas a secretar insulina. Este proceso no es instantáneo: existe un tiempo de **retardo**  $\tau$  debido al tiempo de procesamiento hormonal ([Cobelli et al., 1982](#); [Herrero et al., 2012](#)).

- **Síntesis de glucagón** (células  $\alpha$ ):



## Degradación en el páncreas

El páncreas no degrada glucosa directamente, pero la **insulina** que secreta estimula la degradación de glucosa en otros órganos (glucólisis).

## Papel de distintos órganos en el metabolismo de la glucosa

Órgano	Reacción	Ruta principal	Molécula clave producida
Hígado	Síntesis	Glucogénesis	Glucógeno
Hígado	Síntesis	Gluconeogénesis	Glucosa
Hígado	Degradación	Glucogenólisis	Glucosa
Páncreas	Síntesis	Traducción hormonal	Insulina / Glucagón (Indirecta vía insulina)
Páncreas	Regulación	Estímulo a degradación	
Músculo	Síntesis	Glucogénesis muscular	Glucógeno
Músculo	Degradación	Glucólisis	ATP (energía)
Riñón	Síntesis	Gluconeogénesis renal	Glucosa
Riñón	Degradación	Reabsorción y consumo	Glucosa
Cerebro	Degradación	Glucólisis neuronal	ATP (uso inmediato de glucosa)

---



# Modelos clásicos

## Modelo de Bolie (1961)

### Estructura

El modelo es un sistema lineal sin retardos, dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -aG(t) - bI(t) + u(t) \\ \frac{dI}{dt} &= -cI(t) + dG(t)\end{aligned}$$

donde:

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en sangre	$mg/dL$
$I(t)$	Insulina en plasma	$\mu U/mL$
$u(t)$	Aporte externo de glucosa	$mg/dL \cdot min^{-1}$
$a$	Tasa de eliminación basal de glucosa	$min^{-1}$
$b$	Efecto de la insulina sobre la glucosa	$min^{-1} \cdot (\mu U/mL)^{-1}$
$c$	Tasa de eliminación de insulina	$min^{-1}$
$d$	Producción de insulina por glucosa	$\mu U \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1} \cdot (mg/dL)^{-1}$

### Características

- Modelo lineal de primer orden.
- Parámetros constantes.
- Sin retardos ni saturaciones.
- Se puede resolver analíticamente mediante transformadas de Laplace.

---

## Aplicaciones

- Modelado básico y análisis teórico inicial.
- Base para estudio de estabilidad local.

## Ejemplo

Consideremos los siguientes parámetros y condiciones iniciales:

Parámetro	Valor	Unidad
$a$	0.1	$\text{min}^{-1}$
$b$	0.02	$\text{min}^{-1} \cdot (U/mL)^{-1}$
$c$	0.3	$\text{min}^{-1}$
$d$	0.5	$\mu U \cdot mL^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (mg/dL)^{-1}$
$G_0$	90	$mg/dL$
$I_0$	10	$\mu U/mL$
$u(t)$	$10e^{-0.05t}$	$mg/dL \cdot \text{min}^{-1}$

Llamemos:

$$\mathcal{L}\{G(t)\} = \hat{G}(s)$$

$$\mathcal{L}\{I(t)\} = \hat{I}(s)$$

$$\mathcal{L}\{u(t)\} = \hat{u}(s)$$

Sabemos:

$$\mathcal{L}\{10e^{-0.05t}\} = \frac{10}{s + 0.05}$$

Aplicando la transformada de Laplace al sistema ([Bellman & Cooke, 1963](#)):

$$s\hat{G}(s) - G_0 = -a\hat{G}(s) - b\hat{I}(s) + \frac{10}{s + 0.05}$$

$$s\hat{I}(s) - I_0 = -c\hat{I}(s) + d\hat{G}(s)$$

Sustituyendo valores:

$$(s + 0.1)\hat{G}(s) + 0.02\hat{I}(s) = 90 + \frac{10}{s + 0.05} \quad (1)$$

$$-0.5\hat{G}(s) + (s + 0.3)\hat{I}(s) = 10 \quad (2)$$

Despejamos  $\hat{I}(s)$  de (2):

$$\hat{I}(s) = \frac{0.5\hat{G}(s) + 10}{s + 0.3}$$

Sustituimos en (1):

$$(s + 0.1)\hat{G}(s) + 0.02 \cdot \frac{0.5\hat{G}(s) + 10}{s + 0.3} = 90 + \frac{10}{s + 0.05}$$

Multiplicamos ambos lados por  $(s + 0.3)$  para eliminar denominador:

$$(s + 0.1)(s + 0.3)\hat{G}(s) + 0.01\hat{G}(s) + 0.2 = (90 + \frac{10}{s + 0.05})(s + 0.3)$$

Agrupamos términos para aislar  $\hat{G}(s)$ :

$$\hat{G}(s) = \frac{(90 + \frac{10}{s+0.05})(s + 0.3) - 0.2}{(s + 0.1)(s + 0.3) + 0.01}$$

Ahora descomponiendo en fracciones parciales:

$$\hat{G}(s) = \frac{-21.111}{s + 0.2} + \frac{2.133}{(s + 0.2)^2} + \frac{111.111}{s + 0.05}$$

Aplicando transformadas inversas:

$$\mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s + \alpha} \right\} = e^{-\alpha t}, \quad \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{(s + \alpha)^2} \right\} = te^{-\alpha t}$$

Se obtiene:

$$G(t) = -21.111 e^{-0.2t} + 2.133 te^{-0.2t} + 111.111 e^{-0.05t}$$

Análogamente se puede obtener  $I(t)$ .

---

## Modelo de Bergman (1981) – Modelo Minimal

### Estructura

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -(S_G + X(t))G(t) + G_b S_G + u(t) \\ \frac{dX}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b) \\ \frac{dI}{dt} &= -n I(t) + r(t)\end{aligned}$$

donde:

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en plasma	$mg/dL$
$X(t)$	Acción efectiva de la insulina	$min^{-1}$
$I(t)$	Insulina en plasma	$\mu U/mL$
$G_b$	Glucosa basal	$\$ mg/dL$
$I_b$	Insulina basal	$\mu U/mL$
$S_G$	Tasa de eliminación basal de glucosa	$min^{-1}$
$p_2$	Tasa de desaparición de la acción insulínica	$min^{-1}$
$p_3$	Sensibilidad de acción insulínica a insulina	$min^{-2} \cdot (\mu U/mL)^{-1}$
$n$	Tasa de eliminación de insulina	$min^{-1}$
$u(t)$	Entrada de glucosa	$\$ mg/dL \cdot min^{-1}$
$r(t)$	Entrada de insulina (endógena o exógena)	$\mu U/mL \cdot min^{-1}$

### Características

- No linealidad leve por producto  $X(t)G(t)$ .
- Sin retardos explícitos.
- Permite análisis mediante convolución.
- Parámetros fisiológicos estimables clínicamente.

### Aplicaciones

- Evaluación clínica (IVGTT).
- Modelado para diagnóstico y seguimiento.

**Ejemplo**

Parámetro	Valor	Unidad
$p_1$	0.03	$\text{min}^{-1}$
$p_2$	0.025	$\text{min}^{-1}$
$p_3$	0.00013	$\text{min}^{-2} \cdot (\mu\text{U}/\text{mL})^{-1}$
$G_b$	90	$\text{mg}/\text{dL}$
$I_b$	15	$\mu\text{U}/\text{mL}$

Condiciones iniciales:

$$G(0) = 110$$

$$X(0) = 0$$

Supongamos que la insulina es constante:  $I(t) = I_b$  (sin estímulo externo).

$$\frac{dG}{dt} = -(X(t) + 0.03)G(t) + 0.03 \cdot 90$$

Como  $I(t) = I_b$ , su diferencia es 0:

$$\frac{dX}{dt} = -0.025X(t)$$

La solución para  $X(t)$  es inmediata:

$$X(t) = 0 \Rightarrow \text{el sistema queda: } \frac{dG}{dt} = -0.03G(t) + 2.7$$

Resolvemos la EDO:

$$\frac{dG}{dt} + 0.03G = 2.7$$

Usamos el método del factor integrante:

Multiplicamos por  $\mu(t) = e^{0.03t}$ :

$$\frac{d}{dt} (e^{0.03t} G(t)) = 2.7 e^{0.03t}$$

---

Integrando:

$$e^{0.03t}G(t) = \int 2.7e^{0.03t}dt = \frac{2.7}{0.03}e^{0.03t} + C$$

Despejando:

$$G(t) = 90 + Ce^{-0.03t}$$

Con  $G(0) = 110$ :

$$110 = 90 + C \Rightarrow C = 20$$

Finalmente:

$$G(t) = 90 + 20e^{-0.03t}.$$

## Modelo de Cobelli (1997) – Modelo con Retardos y No Linealidades

### Estructura

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -p_1G(t) - f(X(t))G(t) + D(t) \\ \frac{dX}{dt} &= -p_2X(t) + p_3\sigma(I(t - \tau_1)) \\ \frac{dI}{dt} &= -p_4I(t) + p_5\varphi(G(t - \tau_2))\end{aligned}$$

donde:

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en plasma	\$ mg/dL \$
$I(t)$	Insulina en plasma	$\mu U/mL$
$X(t)$	Acción insulínica	$min^{-1}$
$D(t)$	Entrada exógena de glucosa	$mg/dL \cdot min^{-1}$
$\tau_1, \tau_2$	Retardos temporales fisiológicos	minutos
$p_1$	Tasa de eliminación basal de glucosa	$\hat{min}^{-1}$
$p_2$	Decaimiento de la acción insulínica	$min^{-1}$
$p_3$	Ganancia de respuesta de $X$ a $\sigma(I)$	$min^{-1}$

	Interpretación	Unidades
$p_4$	Tasa de eliminación de insulina	$\text{min}^{-1}$
$p_5$	Producción de insulina inducida por glucosa	$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
$K, M$	Constantes de saturación para funciones sigmoides	$\mu\text{U}/\text{mL} (K), \text{mg}/\text{dL} (M)$

## Características

- Modelo no lineal con retardos (Cobelli et al., 1982; Odo Diekmann & Smith, 1995) permite describir saturación y memoria fisiológica.
- Soluciones requieren análisis funcional y métodos numéricos.

## Aplicaciones

- Modelado fisiológico detallado.
- Estudio de diabetes tipo 2.
- Diseño de sistemas de control (páncreas artificial).

## Intentando hallar solución analítica

Se supone que el sistema alcanza un equilibrio  $(G^*, X^*, I^*)$  donde:

$$\frac{dG}{dt} = \frac{dX}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$$

Suponemos también que  $D(t) = D^*$  es constante. Luego, definimos nuevas variables como desviaciones respecto al equilibrio:

$$\begin{aligned} g(t) &= G(t) - G^* \\ x(t) &= X(t) - X^* \\ i(t) &= I(t) - I^* \end{aligned}$$

Después, aproximamos las funciones no lineales por su expansión lineal de Taylor en el punto de equilibrio:

$$\begin{aligned} f(X(t)) &\approx f(X^*) + f'(X^*)x(t) \\ \sigma(I(t - \tau_1)) &\approx \sigma(I^*) + \sigma'(I^*)i(t - \tau_1) \\ \varphi(G(t - \tau_2)) &\approx \varphi(G^*) + \varphi'(G^*)g(t - \tau_2) \end{aligned}$$

---

Simplificamos, nuestras ecuaciones, así para la ecuación de la glucosa se tiene que:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -p_1 G(t) - f(X(t))G(t) + D^* \\ &= -p_1(G^* + g(t)) - [f^* + f'_X x(t)](G^* + g(t)) + D^*\end{aligned}$$

Desarrollamos y descartamos términos constantes (que se anulan en equilibrio):

$$\frac{dg}{dt} = -(p_1 + f^*)g(t) - f'_X G^* x(t)$$

Ahora para la acción remota de la insulina:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3 \sigma(I(t - \tau_1)) \\ \Rightarrow \frac{dx}{dt} &= -p_2 x(t) + p_3 \sigma'_I i(t - \tau_1)\end{aligned}$$

Y finalmente para la ecuación de la insulina plasmática (en la sangre):

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= -p_4 I(t) + p_5 \varphi(G(t - \tau_2)) \\ \Rightarrow \frac{di}{dt} &= -p_4 i(t) + p_5 \varphi'_G g(t - \tau_2)\end{aligned}$$

De este modo el sistema linealizado es:

$$\begin{aligned}\frac{dg}{dt} &= -(p_1 + f^*)g(t) - f'_X G^* x(t) \\ \frac{dx}{dt} &= -p_2 x(t) + p_3 \sigma'_I i(t - \tau_1) \\ \frac{di}{dt} &= -p_4 i(t) + p_5 \varphi'_G g(t - \tau_2)\end{aligned}$$

Para representarlo matricialmente hacemos  $y(t) = \begin{bmatrix} g(t) \\ x(t) \\ i(t) \end{bmatrix}$ , entonces:

$$\frac{d}{dt}y(t) = A_0 y(t) + A_1 y(t - \tau_1) + A_2 y(t - \tau_2)$$

Donde:



$$A_0 = \begin{bmatrix} -(p_1 + f^*) & -f'_X G^* & 0 \\ 0 & -p_2 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 \end{bmatrix}, \quad A_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_3 \sigma'_I \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ p_5 \varphi'_G & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Existe una solución formal del tipo:

$$y(t) = e^{\lambda t} v$$

Al sustituir esta forma en la ecuación, obtenemos la **ecuación característica trascendental**:

$$\lambda v = A_0 v + A_1 e^{-\lambda \tau_1} v + A_2 e^{-\lambda \tau_2} v$$

Lo cual lleva a la condición:

$$\det(\lambda I - A_0 - A_1 e^{-\lambda \tau_1} - A_2 e^{-\lambda \tau_2}) = 0$$

Este determinante define una **función trascendental** en  $\lambda$ , difícil de resolver de forma cerrada.

### Dificultades que surgen

- La ecuación característica no es un polinomio (como en sistemas sin retardo), sino una combinación de funciones exponenciales con retardos.
- No se puede encontrar una expresión explícita de  $\lambda$  en general ([Banks et al., 2009](#)).
- Incluso si se determinan los valores de  $\lambda$ , se requiere conocer funciones iniciales  $y(t)$  para  $t \in [-\tau_{\text{máx}}, 0]$  para construir la solución completa.

## Glosario de unidades de medida

Unidad	Significado
$mg/dL$	miligramos por decilitro (concentración)
$\mu U/mL$	micro-unidades por mililitro (concentración)
$min^{-1}$	por minuto (frecuencia o tasa de cambio)
$min^{-2}$	por minuto al cuadrado

---

Unidad	Significado
$mg/dL \cdot min^{-1}$	entrada de glucosa por minuto
$\mu U/mL \cdot min^{-1}$	entrada de insulina por minuto
$\mu U \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$	producción de insulina por concentración y tiempo

---

# Aproximación de Retardos en el Modelo de Cobelli para la Dinámica de la Glucosa

## Análisis espectral del modelo con retardos

Se analiza la estabilidad del modelo de Cobelli en función de los valores de retardo  $\tau_1$  y  $\tau_2$ , mediante la parte real de la raíz dominante  $Re(\lambda)$  del polinomio característico. Esta gráfica permite visualizar regiones donde el sistema puede volverse inestable debido al efecto del retardo.

```
using LinearAlgebra
using Plots
using Roots

# --- Parámetros del modelo ---
p1 = 0.02      # Captación de glucosa
p2 = 0.03      # Degradación de X
p3 = 0.05      # Baja respuesta a insulina
p4 = 0.2       # Alta degradación de insulina
p5 = 0.05      # Baja secreción de insulina

# --- Construcción de matrices del modelo linealizado ---
function construir_matrices(1, 2)
    A0 = [-p1 -1.0 0.0;
          0.0 -p2 0.0;
          0.0 0.0 -p4]

    A1 = [0.0 0.0 0.0;
          0.0 0.0 p3;
```

---

```

        0.0 0.0 0.0]

A2 = [0.0 0.0 0.0;
      0.0 0.0 0.0;
      p5 0.0 0.0]

B0 = A0 + A1 + A2
B1 = I + A1 * 1 + A2 * 2
B2 = (A1 * 1^2 + A2 * 2^2) / 2

return B0, B1, B2
end

# --- Cálculo de la parte real de la raíz dominante ---
function raiz_dominante(1, 2; 0 = -0.05 + 0.1im, h = 1e-6)
    B0, B1, B2 = construir_matrices(1, 2)

    P() = det(-B0 + * B1 - ^2 * B2)
    dP() = (P( + h) - P( - h)) / (2h)

    try
        = find_zero((P, dP), 0, Roots.Newton())
        return real()
    catch
        return NaN
    end
end

# --- Generación de la superficie Re() ---
function generar_superficie_(1_vals, 2_vals)
    1_grid = collect(1_vals)
    2_grid = collect(2_vals)
    z_vals = [raiz_dominante(1, 2) for 2 in 2_grid, 1 in 1_grid]
    return 1_grid, 2_grid, z_vals
end

# --- Graficar la superficie ---
function graficar_superficie(1_grid, 2_grid, z_vals)
    surface(
        1_grid, 2_grid, z_vals;

```

```
    xlabel = "_1 (min)",
    ylabel = "_2 (min)",
    zlabel = "Re()",
    title = "Superficie de Re() dominante según retardos _1 y _2",
    c = :RdBu,
    camera = (60, 60),
    colorbar_title = "Re()",
    legend = false,
    size = (900, 600),
    fontfamily = "Computer Modern"
)
end

# --- Ejecutar todo ---
1_vals = 0.0:2.0:20.0
2_vals = 0.0:2.0:20.0

1_grid, 2_grid, z_vals = generar_superficie_(1_vals, 2_vals)
plot_ = graficar_superficie(1_grid, 2_grid, z_vals)
savefig(plot_ , "grafica.png") # Guarda la imagen
nothing
```

---

Superficie de  $\text{Re}(\lambda)$  dominante según retardos  $\tau_1$  y  $\tau_2$

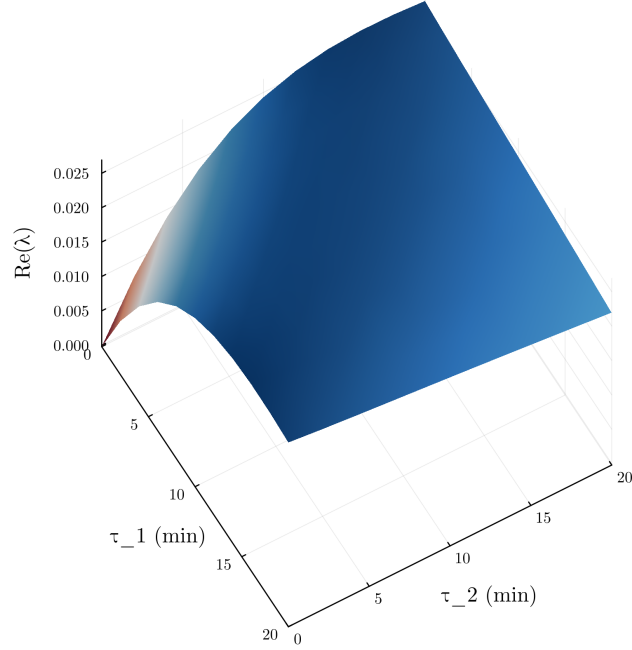


Figura 2: Gráfica de  $\text{Re}(\lambda)$

## Simulación del modelo de Cobelli con una Coca-Cola de 600 ml

En esta simulación se analiza la respuesta del sistema fisiológico glucosa–insulina modelado por Cobelli ante la ingesta de una **Coca-Cola de 600 ml**, equivalente a aproximadamente **63 gramos de glucosa**. La entrada de glucosa se modela mediante una función tipo gamma, definida como:

$$D(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ \frac{A}{\tau_d} t e^{-t/\tau_d}, & t \geq 0 \end{cases}$$

donde  $A = 63\,000$  representa la carga total de glucosa (en mg) y  $\tau_d = 15$  minutos es el tiempo característico de absorción.

Se mantienen constantes los parámetros fisiológicos:

- $p_1 = 0.02$ : captación basal de glucosa.
- $p_2 = 0.03$ : degradación de la variable  $X$ .

- $p_3 = 0.5$ : respuesta a insulina.
- $p_4 = 0.1$ : degradación de insulina.
- $p_5 = 0.4$ : secreción de insulina inducida por glucosa.

En esta simulación del modelo, se incorporan retardos explícitos en los mecanismos fisiológicos. En particular:

- $\tau_1 = 10$  minutos representa el **retardo en la acción de la insulina** sobre la captación de glucosa.
- $\tau_2 = 15$  minutos representa el **retardo en la secreción de insulina** provocada por la glucosa en sangre.

Estos retardos se implementan mediante una función de historial  $h(t - \cdot)$ , la cual accede al estado pasado del sistema en los instantes correspondientes.

A continuación, se presenta el código de simulación:

```
using DifferentialEquations, Plots

# Definición de parámetros fisiológicos
p1, p2, p3, p4, p5 = 0.02, 0.03, 0.5, 0.1, 0.4
1, 2 = 10.0, 15.0

# Entrada de glucosa: Coca-Cola 600 ml
A, d = 63 * 1000, 15.0
D_func(t) = t < 0 ? 0.0 : (A / d) * t * exp(-t / d)

# Historia inicial constante
G0, X0, I0 = 90.0, 0.0, 10.0
historia(t, _) = [G0, X0, I0]

# Paquete de parámetros
params = (
    p1 = p1, p2 = p2, p3 = p3,
    p4 = p4, p5 = p5,
    1 = 1, 2 = 2,
    D = D_func
)

# Función con retardos implementados
function cobelli!(du, u, h, p, t)
    G, X, I = u
    = 1e-8
```

---

```

G_ = try h(t - p. 2 - , nothing)[1] catch; G end
I_ = try h(t - p. 1 - , nothing)[3] catch; I end

f(x) = x / (1 + x)
(i) = i / (1 + i)
(g) = g / (1 + g / 100)

D_val = p.D(t)

du[1] = -p.p1 * G - f(X) * G + D_val
du[2] = -p.p2 * X + p.p3 * (I_)
du[3] = -p.p4 * I + p.p5 * (G_)
end

# Definición del problema con retardos
lags = [params. 1, params. 2]
tspan = (0.0, 300.0)
prob = DDEProblem(cobelli!, historia, tspan, params;
    constant_lags = lags
)

# Solución numérica
sol = solve(prob, MethodOfSteps(Tsit5()))

# Gráfica de resultados
plot(sol,
    xlabel = "Tiempo (min)",
    ylabel = "Concentración (mg/dL o mU/L)",
    lw = 2,
    label = ["Glucosa G(t)" "X(t)" "Insulina I(t)"],
    legend = :topright,
    title = "Respuesta del sistema con retardos"
)
savefig("glucosa.png")
nothing

```



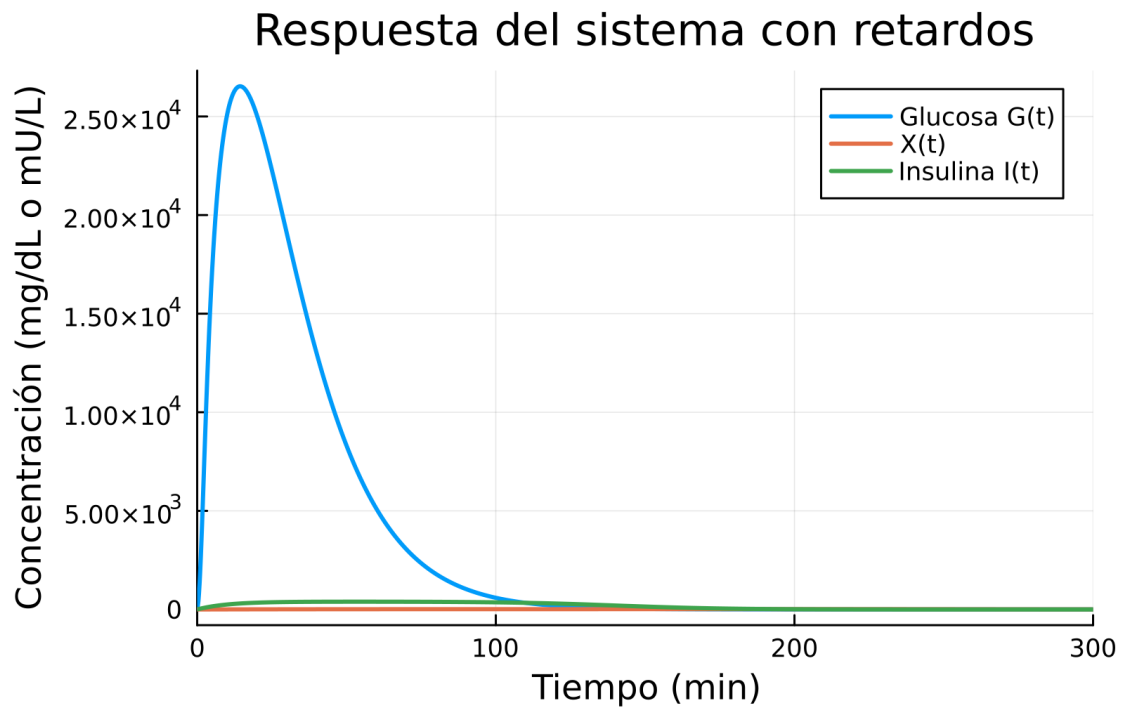


Figura 3: Gráfica de sistema con retardos

---

# Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que la introducción de retardos en el sistema modifica profundamente su comportamiento dinámico. Para valores bajos de  $\tau$ , el sistema tiende a estabilizarse hacia un punto de equilibrio, lo que representa una regulación adecuada de la glucosa en sangre. No obstante, conforme el retardo se incrementa, se identifica una transición a un régimen oscilatorio, en el cual los niveles de glucosa e insulina fluctúan periódicamente, incluso ante condiciones iniciales cercanas al equilibrio.

Este fenómeno es coherente con lo observado clínicamente en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada, donde pueden presentarse **oscilaciones crónicas en la glucosa** que comprometen seriamente la salud. En el análisis del sistema linealizado se encontró que estas oscilaciones emergen como consecuencia de la aparición de raíces complejas con parte real positiva en la ecuación característica, lo cual indica pérdida de estabilidad. Para ciertos valores de  $\tau$ , se observó una bifurcación de Hopf, lo que sugiere que el sistema puede transitar desde un comportamiento estable a uno cíclico mediante cambios suaves en el retardo.

Desde el punto de vista fisiológico, estos resultados refuerzan la importancia del **tiempo de respuesta del páncreas y los tejidos** como un factor crítico en la estabilidad del metabolismo. Un retardo excesivo, ya sea por disfunción pancreática o resistencia a la insulina, puede conducir a dinámicas peligrosas, incluso si los parámetros metabólicos de base no han cambiado drásticamente.

En términos de modelado, este trabajo demuestra que las ecuaciones diferenciales con retardo ofrecen una herramienta más potente y realista que los modelos ODEs para capturar fenómenos temporales en el metabolismo. Además, el uso de simulaciones numéricas permite prever el efecto de variaciones en los parámetros fisiológicos y orientar decisiones terapéuticas.

En resumen, el uso de ecuaciones diferenciales con retardo (DDEs) brinda una visión más detallada de la dinámica entre la glucosa y la insulina, al integrar no solo los niveles de las variables involucradas, sino también los **tiempos** en

---

los que ocurren las respuestas fisiológicas. Esto permite una mejor comprensión del desarrollo de la diabetes tipo 2 y abre la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas más precisas y adaptadas al paciente.

En conclusión, durante la estancia de investigación en el verano, se adquirieron habilidades teóricas y prácticas en la modelación matemática de sistemas biológicos complejos, como el sistema glucosa-insulina. Esta experiencia permitió explorar nuevas alternativas para el estudio y tratamiento de enfermedades crónicas de alta prevalencia y sin cura definitiva. Con ello, el proyecto se alinea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la ONU hacia el año 2030, contribuyendo específicamente al **ODS 3: Salud y bienestar**, mediante la promoción de soluciones innovadoras basadas en ciencia aplicada.

# Bibliografía

- Banks, H. T., Davidian, M., Samuels, J. R., & Sutton, K. L. (2009). An Inverse Problem Statistical Methodology Summary. En G. Chowell, J. M. Hyman, L. M. A. Bettencourt, & C. Castillo-Chavez (Eds.), *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (pp. 249-302). Springer, Dordrecht. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-2313-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-90-481-2313-1_11)
- Bellman, R., & Cooke, K. L. (1963). *Differential-Difference Equations*. Academic Press.
- Cobelli, C., Federspil, G., Pacini, G., Salvan, A., & Scandellari, C. (1982). An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Mathematical Biosciences*, 58(1), 27-60.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10), 1740-1749. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893506>
- Herrero, P., Georgiou, P., Oliver, N., & Johnston, D. (2012). A Bio-Inspired Glucose Controller Based on Pancreatic  $\beta$ -Cell Physiology. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(3), 606-616. <https://doi.org/10.1177/193229681200600316>
- Odo Diekmann, Hans Heijmans, & Smith, H. L. (1995). *Delay Equations: Functional-, Complex-, and Nonlinear Analysis* (Vol. 110). Springer-Verlag.

---

Elaboró

---

Carlos Eduardo Chacón Rodríguez

Aprobó

---

Asesor: Yofre Hernán García Gómez