

Modelización de sistemas biológicos por computadora

Guía de Trabajos Prácticos N° 2

Modelos compartimentales

Objetivos

- Repasar las bases de la modelización.
- Distinguir las características de la modelización compartimental
- Aplicar las etapas implicadas en el proceso de modelización en general.
- Analizar un ejemplo simplificado de la regulación de glucosa en sangre mediante la estrategia de la modelización compartimental.

Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales son una estrategia de modelización que intenta subdividir el sistema bajo estudio en subsistemas denominados compartimentos, que por lo general representan las variables endógenas del modelo. Cada compartimento puede vincularse con otros compartimentos mediante conexiones entrantes y salientes que, desde un punto de vista conceptual, permiten realizar un “transporte” entre los compartimentos, de sustancia, energía, concentración o cualquier entidad física cuantificable. Una característica esencial de este tipo de modelización es que el material o entidad física contenida se distribuye en forma homogénea por todo el compartimento. Las reglas de interacción entre cada compartimento son determinadas siguiendo leyes de conservación guiadas por un experto de acuerdo a su conocimiento sobre el sistema real bajo estudio. Dichas reglas junto con la aplicación de una ley de cierre sobre cada compartimento determina las ecuaciones diferenciales que describen la dinámica del modelo.

Regulación de la glucosa en sangre

El mecanismo de control de la concentración de glucosa en sangre ha sido ampliamente estudiado en el campo de la modelización matemática [1, 2]. Los trabajos abarcan la simulación del mecanismo en individuos normales hasta diabéticos de diferente tipo, y se disponen de programas didácticos que implementan algunas de estas aproximaciones [3].

El objetivo del modelo a desarrollar en este trabajo práctico es simular la evolución en el tiempo de las concentraciones de glucosa e insulina en sangre a lo largo de un día, luego de ingestas o inyecciones de insulina en el torrente sanguíneo de un individuo diabético.

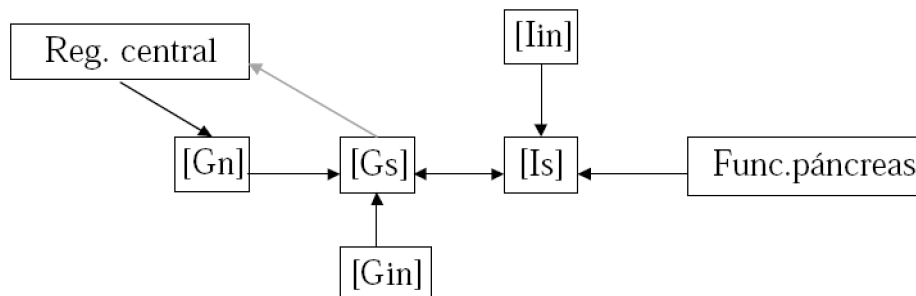
Tabla 1

	Variable	Carácter	Es modificada por
1	Concentración actual de glucosa en sangre ([Gs])	Endógena	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11
2	Concentración normal de glucosa en sangre ([Gn])	Exógena	3,4,5,6,7,8,10
3	Función hepática	Exógena	1,2,6,7,10,11
4	Funcionamiento del páncreas (normal/patológico)	Exógena	10,5,7,9,10
5	Edad cronológica	Despreciable	
6	Regulación central de la glucosa en sangre	Exógena	1,3,4,5,7,8,10,11
7	Costumbres alimenticias	Despreciable	
8	Cantidad de glucosa ingerida con los alimentos (Gin)	Exógena	1
9	Administración de insulina (Iin)	Exógena	
10	Factores congénitos/hereditarios	Despreciable	
11	Concentración de Insulina en sangre ([Is])	Endógena	1,2,4,5,6,8,9,10

Luego del análisis teórico del tema y teniendo en cuenta los alcances del problema propuesto, se puede llegar a esbozar el modelo conceptual.

Modelo Conceptual Simplificado

1. La función del páncreas es secretar insulina, cuyos efectos son:
 - Disminuir la cantidad de glucosa en sangre.
 - Aumentar el metabolismo de la glucosa.
 - Aumentar los niveles tisulares de glucosa.
2. Algunas de las variables que observamos que intervienen en el sistema en estudio se dan en la Tabla 1.
3. Para comenzar a diagramar el modelo conceptual, se pueden plantear las relaciones de la siguiente figura.



En este modelo no se tiene en cuenta el carácter integrador del sistema nervioso central, y por lo tanto, se toman como variables exógenas tanto la regulación por parte del sistema

nervioso central como la regulación pancreática, aunque en modelos más completos pueden ser consideradas endógenas.

Avanzando un poco con el modelo, se pueden plantear ciertas relaciones de proporcionalidad entre las variables que nos interesan:

$$[Is]' = \begin{cases} [Gs] > [Gn] & : \text{páncreas segrega } Is \Rightarrow [Is]' = k_p([Gs] - [Gn]) \\ [Gs] < [Gn] & : \text{páncreas no segrega } Is \Rightarrow [Is]' = 0 \end{cases}$$

$$\text{con } [Is]' = \frac{d[Is]}{dt}.$$

Con respecto a la glucosa en sangre, existe cierta “ayuda o cooperación” entre ésta y la insulina en sangre, ya que la glucosa necesita de la insulina para ser absorbida por los tejidos y especialmente por el hígado. Esto es debido a que la insulina favorece el pasaje de la glucosa a través de la membrana celular mediante difusión facilitada, y a nivel hepático agiliza la fosforilación de la molécula, propiciando su anabolismo. De no existir suficiente insulina, la única vía de disminución de la glucosa sanguínea es la de la excreción en orina (que siempre es insuficiente). Por lo tanto, la disminución de los niveles de glucosa sanguínea es proporcional al producto $[Gs] \cdot [Is]$. De esta forma:

$$[Gs]' = \begin{cases} \forall [Gn] & : [Is] \text{ facilita la absorción tisular} \Rightarrow [Gs]' = k_t[Gs][Is] \\ [Gs] < [Gn] & : \text{el hígado cede azúcar} \Rightarrow [Gs]' = k_h([Gn] - [Gs]) \end{cases}$$

$$\text{con } [Gs]' = \frac{d[Gs]}{dt}.$$

Modelo Físico

Como se puede ver, existen claramente dos compartimientos: el de la glucosa en sangre y la insulina en sangre. De acuerdo a lo que se puede concluir del análisis conceptual, el estudio compartimental puede dividirse en dos partes, de acuerdo al valor de $[Gs]$. Por un lado, el estudio para valores de $[Gs] < [Gn]$, y por otro lado para $[Gs] > [Gn]$.

a) $[Gs] > [Gn]$:

La tasa de cambio de la insulina está dada por:

- secreción por el páncreas proporcional al desvío $(Gs - Gn)$,
- excreción por la orina (siempre),
- eventual aporte externo (en pacientes diabéticos).

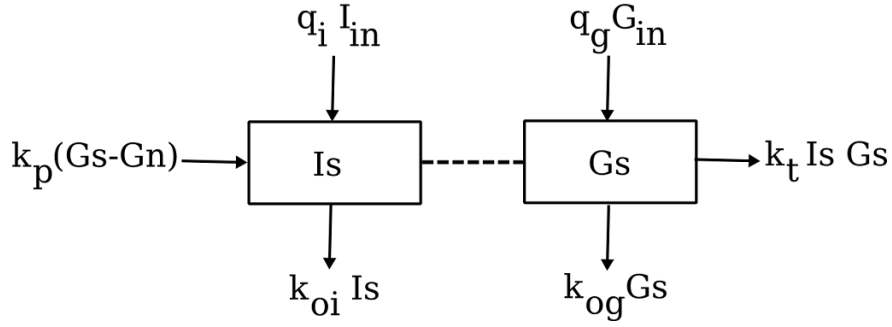
La tasa de cambio de la glucosa está dada por:

- ingesta,
- transporte facilitado a los tejidos,
- excreción por la orina,

Estas relaciones dan lugar al siguiente diagrama en bloques del modelo compartimental:

b) $[Gs] < [Gn]$:

La tasa de cambio de la insulina está dada por:

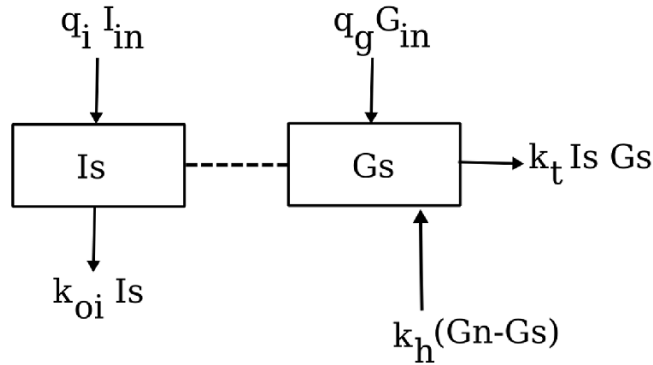


- excreción por la orina (siempre),
- eventual aporte externo (en pacientes diabéticos).

La tasa de cambio de la glucosa está dada por:

- ingesta,
- transporte facilitado a los tejidos,
- aporte del hígado por catabolismo de glucógeno, proporcional al desvío ($Gn - Gs$).

En este caso, el diagrama en bloques es el siguiente:



Modelo Matemático

Las ecuaciones diferenciales resultantes para el caso $[Gs] > [Gn]$ son:

$$\frac{dIs}{dt} = k_p(Gs - Gn) - k_{oi}Is + q_i I_{in} \quad (1)$$

$$\frac{dGs}{dt} = q_g G_{in} - k_t Is Gs - k_{og} Gs \quad (2)$$

Las ecuaciones diferenciales para el caso $[Gs] < [Gn]$ resultan::

$$\frac{dIs}{dt} = -k_{oi}Is + q_i I_{in} \quad (3)$$

$$\frac{dGs}{dt} = q_g G_{in} - k_t Is Gs + k_h(Gn - Gs) \quad (4)$$

Simulación

Para la implementación en computadora, consideraremos los siguientes parámetros:

- $G_n=100$ mg/dl (normal: 60 a 120). La notación mg/dl significa cantidad de miligramos de glucosa por cada 100 ml de sangre.
- $I_s=5$ μ U/ml (micro unidades por mililitro), en ayunas (rango: 5-20).
- $k_{oi} = 0,005$; $k_{og} = 0,0001$; $k_p = 0,1$; $k_h = 0,1$; $k_t = 0,0005$
- $q_g = 0,1$; $q_i = 0,1$
- $dt = 1$ minuto, tiempo de simulación: 1 día.

La ingesta puede modelarse mínimamente con un tren de pulsos a las horas usuales de las comidas, simulando el aporte de glucosa de los alimentos. Los pulsos podrán tener amplitudes diferentes o bien cambiar la forma de pulso “instantáneo” por una función más suave, que alcance su máximo aprox. 1 hora después de la ingesta. De manera similar, las inyecciones de insulina pueden simularse con otro tren de pulsos o función suave, espaciados de acuerdo a la rutina clínica de administración (o bien, eliminarse para el caso de personas normales).

Referencias

- [1] A. Boutayeb, A. Chetouani, A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *BioMedical Engineering OnLine* (2006), 5:43. doi:10.1186/1475-925X-5-43.
- [2] A. Makroglou, J. Li, Y. Kuang, Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics*, 56 (2006), 559-573.
- [3] AIDA: simulador educativo gratuito de la interacción insulina-glucosa. <http://www.2aida.net>