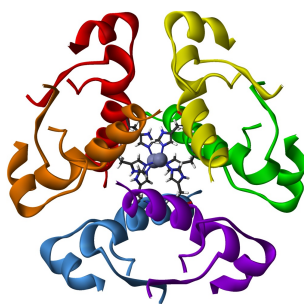




*FACULTAD  
DE  
CIENCIAS*

# MODELOS MATEMÁTICOS PARA LA DIABETES

(Mathematical models for diabetes)



Trabajo de fin de Grado  
para acceder al  
**GRADO EN MATEMÁTICAS**

Autor: Iván Alonso Cisneros

Director: Luis Alberto Fernández Fernández

Marzo-2014



# Índice general

1.	Resumen . . . . .	4
2.	Abstract . . . . .	4
3.	Introducción . . . . .	4
3.1.	Motivación . . . . .	4
3.2.	El sistema de glucosa-insulina en la sangre . . . . .	5
3.3.	Diabetes . . . . .	6
3.4.	Fisiopatología . . . . .	7
3.5.	Clasificación de la diabetes . . . . .	7
3.6.	Problemas con el Tratamiento . . . . .	9
3.7.	Test y pruebas . . . . .	9
4.	Modelos matemáticos en diabetología . . . . .	10
4.1.	Introducción . . . . .	10
4.2.	Modelo de Ackerman . . . . .	11
4.3.	Modelo Mínimo de Bergman . . . . .	15
5.	Análisis matemático del sistema mínimo . . . . .	22
5.1.	Existencia y unicidad de solución . . . . .	22
5.2.	Propiedades de las soluciones del modelo mínimo . . . . .	26
5.3.	Una variante: modelo V . . . . .	35
6.	Experimentos computacionales . . . . .	36
6.1.	Implementación del Modelo de Ackerman . . . . .	38
6.2.	Implementación del Modelo Mínimo . . . . .	40
6.3.	Implementación del Modelo V . . . . .	41
6.4.	Resolución original . . . . .	46
7.	Conclusiones . . . . .	46
7.1.	Comparativa de la estructura de los modelos . . . . .	49
7.2.	Ventajas, limitaciones y modificaciones . . . . .	50

## 1. Resumen

La diabetes es una enfermedad grave y muy extendida en todo el mundo hoy en día. Muchos investigadores están trabajando en métodos para su diagnóstico y tratamiento.

Una herramienta utilizada para ello son los modelos matemáticos que describen la cinética en sangre de las concentraciones de glucosa e insulina. Existen en la literatura especializada muchos intentos para construir modelos satisfactorios para este sistema glucosa-insulina. En el presente trabajo se estudian algunos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que sirven para modelizar los procesos fisiológicos que ocurren durante la metabolización de la glucosa en el cuerpo humano. Nos centraremos en el trabajo de dos investigadores principalmente: **Ackerman**, por ser su equipo pionero en modelizar este proceso biológico, y porque además su modelo sigue mostrando unos resultados bastante aceptables en la práctica y **Bergman**, cuyo trabajo de investigación dio lugar a una gran variedad de modelos, entre los cuales se encuentra el **modelo mínimo**, el más utilizado actualmente en este campo. En ambos casos, estudiaremos teóricamente las principales propiedades de sus soluciones, así como su ajuste a unos datos reales mediante mínimos cuadrados no lineales.

**Palabras clave:** Modelización matemática, diabetes, ecuaciones diferenciales ordinarias.

## 2. Abstract

Diabetes is a major worldwide disease nowadays. Many researchers are working to find methods for its diagnosis and treatment. A common tool is the use of mathematical models for the study of the glucose and insulin kinetics in blood concentration. In the specialized literature, there exist many attempts to describe the glucose-insulin model satisfactorily. In this work we study systems of ordinary differential equations used to describe the physiological processes that occur during the glucose metabolism in the human body. We will mainly focus on the work of two researchers: **Ackerman**, because his team was pioneer on modeling this biological process, still showing quite acceptable results in practice and **Bergman**, whose research led to a variety of models, including **the minimal model**, the most widely used in this field. In both cases, we will present a theoretical analysis of the main properties of the solutions, as well as their fitting to real data by nonlinear least squares.

**Key words:** Mathematical modelling, diabetes, ordinary differential equations.

## 3. Introducción

### 3.1. Motivación

La diabetes es una enfermedad preocupante y grave a nivel mundial, mucho más difícil de prevenir y tratar que otras muchas patologías. Según datos de la OMS, es una de las 10 principales

causas de muerte en el mundo. Si atendemos al número de personas que padecen algún tipo de esta enfermedad los resultados son alarmantes. En 2011 se llevó a cabo uno de los mayores análisis sobre la incidencia de la diabetes hasta la fecha. Las cifras que se obtuvieron fueron tan grandes que se puede perder la perspectiva, pero si decimos que, aproximadamente hay tantas personas afectadas por diabetes como la suma de los habitantes que tienen Estados Unidos y España, nos podemos hacer una mejor idea de ese número: 347 millones de personas. Este estudio muestra que este trastorno se ha duplicado en las últimas tres décadas, convirtiéndose así la en una de las patologías más frecuentes en el mundo.

Este aumento es consecuencia en gran parte al aumento de la obesidad sobre todo en países desarrollados debido al auge de la comida rápida y demás alimentos poco saludables. Ya que éste es un gran problema para la sociedad, un gran número de investigadores tratan de encontrar métodos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Uno de los enfoques es el diseño de un modelo matemático que describa el sistema de glucosa-insulina.

La diabetes consiste básicamente en un mal funcionamiento en dicho sistema. Estos modelos matemáticos se pueden utilizar tanto para diagnosticar, como para crear simuladores que sirvan para probar diferentes tipos de tratamiento.

### 3.2. El sistema de glucosa-insulina en la sangre

El sistema glucosa-insulina es un ejemplo de un sistema fisiológico cerrado. Una persona sana, tiene normalmente una concentración de glucosa en sangre de aproximadamente 70 - 110 mg/dl. El sistema de glucosa-insulina nos ayuda a mantener este estado de equilibrio. En la figura 1 se muestra una simple descripción del sistema. La mayoría del tiempo una persona sana está en el área verde, manteniendo una concentración normal de glucosa en la sangre.

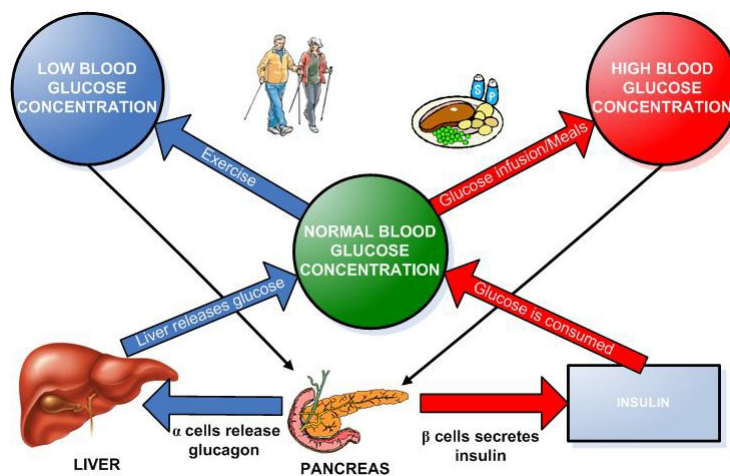


Figura 1: Sistema glucosa-insulina en sangre [10]

Si la persona ingiere un aporte de glucosa adicional, por ejemplo en forma de alimentos, el sistema de glucosa-insulina se verá afectado y el sujeto se trasladará a la zona roja del diagrama, con una concentración de glucosa en sangre superior a la normal. Cuando esto ocurre se envía una señal al páncreas, donde las células  $\beta$  del mismo reaccionan segregando la hormona insulina. El efecto de esta hormona aumenta el consumo de glucosa por parte de las células, el hígado, etc. volviendo el sistema al estado de equilibrio (zona verde). De igual forma, si la concentración de glucosa en sangre es inferior al nivel normal, el sujeto estará en la zona azul del diagrama. Esto puede darse como respuesta al ejercicio, o algún tipo de actividad que exija un aporte considerable de energía para el organismo, dando lugar a un aumento en la utilización de glucosa. Cuando el organismo posee una baja concentración de glucosa en sangre, se envían señales al páncreas igualmente. Las células  $\alpha$  del páncreas reaccionan liberando la hormona *glucagón* la cual provoca que las células del hígado liberen glucosa al torrente sanguíneo hasta que el sistema vuelva al estado de equilibrio.

Esto es obviamente una descripción muy simple de unos sistemas más complicados. Pero es de esta manera simplista de explicar el metabolismo, la que se pretende a la hora de presentar un modelo matemático.

### 3.3. Diabetes

La ***Diabetes mellitus (DM)*** es un conjunto de trastornos endocrino-metabólicos que afecta a la función de diferentes órganos, tejidos y sistemas del cuerpo, todo ello debido a la alteración en el proceso mediante el cual se dispone del alimento como fuente energética para el organismo (metabolismo). La causan diferentes trastornos, siendo el principal de ellos la baja o nula producción de la hormona insulina, así como su uso inadecuado por parte del cuerpo.

En la DM el páncreas no produce o produce muy poca insulina, o las células del cuerpo no responden normalmente a la insulina que se produce. Esto evita o dificulta la entrada de glucosa en la célula, aumentando su nivel en la sangre, *hiperglucemia*. La diabetes no es una enfermedad simple, dura toda la vida y presenta distintos tipos de síntomas así como tratamientos.

Los principales síntomas de la enfermedad son: un aumento de los niveles de glucosa en sangre y en la orina, así como aumento anormal de la necesidad de comer, de beber, micción frecuente, pérdida de peso sin razón aparente, etc.

Con el tiempo, el exceso de glucosa en la sangre puede causar problemas serios; puede provocar complicaciones microvasculares y cardiovasculares que incrementan sustancialmente los daños en otros órganos (riñones, ojos, corazón, nervios periféricos). Reduce la calidad de vida de las personas e incrementa la mortalidad asociada con la enfermedad. La diabetes también puede causar enfermedades cardíacas graves, derrames cerebrales, la necesidad de amputar un miembro y puede llevar al coma y la muerte.

### 3.4. Fisiopatología

La glucosa desempeña un papel importante en el metabolismo, ya que es una fuente de energía para todos los órganos y tejidos.

En cada individuo hay una concentración glucósica óptima en la sangre, y una desviación excesiva de dicho valor óptimo lleva a condiciones patológicas severas y, potencialmente, incluso a la muerte.

El organismo recibe aportes de glucosa a través de los alimentos, durante el proceso de digestión ésta es absorbida para que de esta forma circule por la sangre y se distribuya por todo el cuerpo. Por último, de la sangre la glucosa se dirige al interior de las células para que pueda ser metabolizada, transformándose así en energía útil para el organismo.

Los niveles de glucosa en la sangre tienden a constituir un sistema autorregulado, aunque también influyen en este último proceso de metabolización gran variedad de hormonas y otros metabolitos. Como es sabido, la hormona principal en este tipo de patologías es la insulina. Hemos creído conveniente dedicarle un apartado específico, si bien no muy extenso, se pretende introducir al menos los distintos tipos de esta hormona, y explicar el tratamiento que ésta implica.

#### Insulina

Hormona anabólica por excelencia. Secretada por las células  $\beta$  de los Islotes de Langerhans del páncreas endocrino, interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los glúcidos. La presencia de glucosa en nuestro cuerpo estimula directamente las células  $\beta$  del páncreas para que éste produzca insulina. La insulina ayuda a que los tejidos reciban glucosa fijándola en las membranas celulares impermeables y permitiendo así que la glucosa pase a través de la membrana hacia el centro de la célula, lugar donde se llevará a cabo la glucólisis. En resumen, sin la insulina necesaria el cuerpo no puede proveerse de la energía requerida.

La insulina que se utiliza actualmente se fabrica con técnicas de ingeniería genética y tiene la misma estructura química que la insulina humana. Existen varios tipos de insulina, dependiendo del tiempo que tardan en surtir efecto : de acción ultrarrápida, rápida, intermedia y lenta o prolongada.

Añadimos en este apartado, que cuando se hable de «cantidades» de insulina, aparecerá un término en las unidades en las que se medirán estas, como es **UI**, que significa simplemente, *unidades de insulina*.

### 3.5. Clasificación de la diabetes

La OMS (Organización Mundial de la Salud) reconoce tres tipos de diabetes, cada uno con diferentes causas y distinta incidencia:

1. Diabetes tipo 1.

2. Diabetes tipo 2.

3. Diabetes gestacional.

### **Diabetes mellitus tipo 1 (DM-1)**

La diabetes mellitus tipo 1 o también conocida como diabetes juvenil o insulino dependiente, es una enfermedad autoinmune y metabólica caracterizada por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas causando que éste **no produzca insulina**. Todo esto da lugar a un exceso de glucosa permanente en la sangre.

Es un tipo de diabetes caracterizada por manifestarse en época temprana de la vida, generalmente antes de los 30 años. Sólo 1 de cada 20 personas diabéticas tiene diabetes tipo 1.

Obviamente, la **deficiencia absoluta de insulina**, hace que la administración de insulina en estos pacientes sea esencial. La persona que sufre de diabetes tipo 1, depende de conseguir la insulina de manera externa a través de una inyección, porque el organismo por sí solo no secreta nada de insulina. De lo contrario esta persona morirá, ya que el cuerpo no puede resistir un nivel permanente de glucosa tan alto.

Los síntomas de la diabetes tipo 1 son: fatiga y aumento del apetito, aumento de la sed, micción frecuentemente, náuseas y vómitos, pérdida de peso espontáneamente, presencia de llagas que tardan en sanar, piel seca y picazón, vista borrosa, etc.

Hoy en día se trata este tipo de diabetes mediante la inyección de la insulina en el cuerpo, a través del ejercicio y una dieta saludable.

### **Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)**

Diabetes mellitus tipo 2, conocida también como diabetes no-insulino dependiente o diabetes de adulto (es más común en personas mayores de 40 años aunque cada vez es más frecuente que aparezca en sujetos más jóvenes), es el tipo más común de diabetes.

Se caracteriza porque en este tipo de diabetes **el cuerpo sí produce insulina**, pero o bien no se produce suficiente, o no puede aprovechar la que produce (resistencia a la insulina) y la glucosa no está bien distribuida en el organismo, esto quiere decir que los receptores de insulina que se encargan de facilitar la entrada de la glucosa a la propia célula están dañados. Los altos niveles de glucosa en la sangre son debidos a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas. Así, a las personas que sufren de DM-2 se les considera resistentes a la insulina.

La diferencia con la DM-1 es que ésta se caracteriza por una destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina obligando a los pacientes a depender de la administración exógena para su supervivencia, aunque es cierto que también cerca del 30 % de los pacientes con diabetes tipo 2 se ven beneficiados con la terapia de insulina para controlar el nivel de glucosa en sangre. Es más, con el tiempo el número de células  $\beta$  empieza a disminuir, por lo que los diabéticos tipo



2 acaban por precisar de un tratamiento con inyecciones de insulina al igual que un diabético tipo 1.

Los diabéticos tipo 2 tienen prácticamente los mismos síntomas que los afectados por la DM-1. Estas descripciones de los tipos de diabetes son simples, pero en realidad es complicado describir este tipo de diabetes en un modelo como se verá en el capítulo de simulación.

### **Diabetes mellitus gestacional**

Forma de diabetes mellitus inducida por el embarazo y que aparece durante el periodo de gestación. Se presenta muy pocas veces después del parto.

Existen además otros tipos de diabetes mellitus *menores* ( $< 6\%$  de todos los casos diagnosticados).

### **3.6. Problemas con el Tratamiento**

Hoy en día, el tratamiento para los pacientes insulino-dependientes se lleva a cabo a través del ejercicio, con una dieta sana y lo más importante, mediante un aporte externo de insulina que se inyecta en sangre. Estas inyecciones se realizan con diferentes dispositivos, jeringas, bombas, etc. Uno de los problemas, es que todos los dispositivos tienen que ser controlados por el paciente, esto hace que las inyecciones no siempre se tomen cuando realmente se necesita, así como problemas en la cantidad de insulina a inyectar. Una solución perfecta para el problema sería la creación de un tipo de tratamiento, donde el paciente no tuviera que pensar en que padece diabetes. Esto podría ser una bomba de acción autorregulada, algo como un **páncreas artificial**.

### **3.7. Test y pruebas**

Como se ha dicho, la diabetes y otras enfermedades causadas por el mal funcionamiento en el sistema de glucosa-insulina, hacen que muchos investigadores estén desarrollando continuamente modelos matemáticos para describir este sistema dinámico.

Estos modelos matemáticos se basan en y son a su vez utilizados para interpretar las pruebas de diagnóstico y tratamiento. Los modelos y las pruebas pueden ayudar a mejorar la situación de muchas personas que padecen esta enfermedad. A continuación se introducen los principales test utilizados en la actualidad.

### **El OGTT**

Una de las pruebas que se utilizan es el test (o prueba) de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Es una prueba médica cuyo objetivo es diagnosticar o excluir la diabetes y cuadros metabólicos relacionados, como la resistencia a la insulina. En esta prueba el sujeto debe llevar en ayuno durante un período de 8-10 horas, después de lo cual se realizan las mediciones de las concentraciones iniciales de glucosa e insulina en sangre. A continuación, el sujeto ingiere una solución

de glucosa de forma oral. Tomándose después de esto nuevas mediciones durante un período de tres horas. La cantidad de glucosa en el líquido es de unos 75 g.

## El IVGTT

Otra prueba es la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT). Se utiliza para evaluar la función de los islotes de Langerhans en el organismo. No tiene mayor valor de diagnóstico que la prueba de tolerancia oral a la glucosa, sin embargo es un método menos invasivo que el resto de pruebas de este tipo, siendo muy utilizado en la investigación. Junto con un modelo matemático, este ensayo se puede utilizar para estimar la sensibilidad a la insulina,  $S_I$ , eficacia de la glucosa,  $S_G$ , y los parámetros de respuesta o sensibilidad del páncreas  $\phi_1$  y  $\phi_2$  en el sujeto. Uno de los modelos matemáticos utilizado para interpretar el IVGTT es el modelo mínimo de Bergman que se introducirá más adelante, donde también se obtendrá información acerca de los parámetros y la forma en que se calculan.

El IVGTT comienza con una inyección de un bolo de glucosa por vía intravenosa, que contiene 0,30 g de glucosa por kg. de peso corporal. A continuación se toman muestras de sangre frecuentemente durante un periodo de 3 horas. Se analizan estas muestras de sangre y se miden los niveles de glucosa e insulina.

## 4. Modelos matemáticos en diabetología

### 4.1. Introducción

Existe abundante literatura sobre modelos matemáticos utilizados en diabetología. Durante las últimas décadas, un gran número de investigadores y científicos ha desarrollado una gran variedad de modelos matemáticos, métodos estadísticos y algoritmos informáticos, con el fin de comprender los diferentes aspectos de la diabetes, incluyendo la dinámica de la glucosa y de la insulina, la gestión y prevención de complicaciones, el costo general y la relación costo-efectividad de las estrategias, y la epidemiología de la diabetes en general.

Regularmente se publican varias revisiones en estos modelos. En su mayoría, estas revisiones se centraron en aspectos específicos de la diabetes, como la dinámica de la glucosa-insulina, algoritmos informáticos, sensores y control, los aspectos matemáticos y software, el coste etc.

Con el creciente énfasis en trastornos de la sensibilidad de los tejidos a la insulina en diversas condiciones patológicas como la diabetes, la obesidad, y enfermedades cardiovasculares, la cuantificación de la sensibilidad a la insulina a partir de una prueba mediante un procedimiento relativamente no invasivo ha adquirido mayor importancia en la investigación fisiológica. De los dos procedimientos experimentales actualmente en uso para la estimación de la sensibilidad a la insulina en un sujeto, el IVGTT es el que tiene un mayor atractivo.

El modelo fisiológico que se ha utilizado principalmente en la interpretación del IVGTT, desde su publicación a principios de los años ochenta, es generalmente conocido como el **Modelo**

**Mínimo:** se describe más adelante en las ecuaciones (12)-(14). El modelo, como se propuso originalmente por los autores, pretende ser considerado como un sistema compuesto de dos partes separadas. La primera parte, utilizando las ecuaciones (12) y (13) para describir la evolución en el tiempo de la concentración plasmática de glucosa; para esta primera parte, la concentración de insulina en plasma es considerada como una función conocida. La segunda parte consta de la ecuación (14), y describe la concentración de insulina en el plasma en función del tiempo, representando la dinámica de la liberación de insulina pancreática en respuesta al estímulo de un aporte de glucosa; para esta segunda parte, la concentración de glucosa en plasma se considera, análogamente como una función conocida. Los propios autores proponen, indicándolo específicamente, que el ajuste de los parámetros del modelo tiene que ser llevado a cabo en dos pasos: primero, utilizando la concentración de insulina registrada como entrada de datos, con el fin de obtener los parámetros de las dos primeras ecuaciones y, a su vez, utilizar las mediciones de la concentración de glucosa como datos de entrada para obtener los parámetros de la tercera ecuación.

Sin embargo, el sistema de glucosa-insulina es un sistema fisiológico dinámico integrado y desde el punto de vista matemático debemos describirlo como un conjunto; esta descripción unificada favorece también un proceso de ajuste de parámetros mediante un único paso.

## 4.2. Modelo de Ackerman

Aunque existe una gran variedad de modelos, el auténtico comienzo con la modelización de los procesos fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo durante la metabolización de la glucosa se debe a Ackerman y su equipo, los cuales en la década de 1960 introdujeron un modelo pionero en la modelización de este proceso. Se trata de un modelo lineal (ya que parece la forma más sencilla y simple de modelizarlo) que surgió como método para la detección de la diabetes. Citamos también a Bolie, puesto que propuso un modelo igual al de Ackerman en el año 1961.

### Desarrollo del modelo

Se trata de un modelo que se basa en la prueba OGTT. Los datos monitoreados en dicha prueba serán los que se utilicen en el modelo. Dichas mediciones sirven para el diagnóstico de la enfermedad.

Una seria dificultad que plantea este método de diagnosis es la falta de criterios universalmente aceptados para la interpretación de los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa. Como se señaló anteriormente, el sistema regulador de glucosa en el cuerpo es muy complejo. Sin embargo, la idea principal es desarrollar un modelo simple con pocos parámetros que puedan ajustar los datos generados por el OGTT.

A mediados de la década de 1960, los doctores Rosevear, Molnar, Ackerman y Gatewood, (ver

[6]) elaboraron un criterio bastante fiable para la interpretación de los resultados del OGTT. Su descubrimiento surgió de un modelo muy sencillo que desarrollaron para el sistema regulador de la glucosa en sangre. El objetivo de Ackerman y su equipo era construir un modelo que describiera con precisión el sistema regulador de la glucosa en la sangre durante una prueba de tolerancia a la glucosa, y en el cual mediante un número reducido de parámetros se obtuviera la información para distinguir entre individuos sanos, casos leves de diabetes o propensos a padecer la enfermedad.

Su modelo es muy simple y requiere únicamente de un número limitado de muestras de sangre durante el OGTT. Se crea un sistema de ecuaciones diferenciales donde la atención se centra en dos concentraciones sanguíneas, la de glucosa ( $G(t)$ ) e insulina ( $I(t)$ ), aunque ésta última puede ser pensada como el complejo de hormonas en el cuerpo que tienen efecto sobre la regulación de los niveles de glucosa en sangre. Hormonas que hacen disminuir esta concentración se consideran hormonas que incrementan  $I(t)$ , mientras que las que intensifican la concentración de glucosa, como el cortisol, se consideran hormonas que hacen disminuir  $I(t)$ .

El modelo básico se describe con las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dG}{dt}(t) = F_1(G(t), I(t)) \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = F_2(G(t), I(t)). \quad (2)$$

La dependencia de  $F_1$  y  $F_2$  respecto a  $G$  e  $I$  significa que los cambios en  $G$  y en  $I$  están determinados por los valores tanto de  $G$  como de  $I$  en el instante  $t$ .

Supóngase que al llegar el paciente en ayunas al hospital,  $G$  e  $I$  han alcanzado sus valores basales  $G_b$  e  $I_b$ . Esto implica que  $F_1(G_b, I_b) = 0$  y que  $F_2(G_b, I_b) = 0$ .

Ahora obsérvese que, mediante un desarrollo de Taylor en el punto  $(G_b, I_b)$  de  $F_1$  y  $F_2$ :

$$F_1(G(t), I(t)) = F_1(G_b, I_b) + \frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) + \epsilon_1$$

$$F_2(G(t), I(t)) = F_2(G_b, I_b) + \frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) + \epsilon_2$$

donde  $\epsilon_1$  y  $\epsilon_2$  son muy pequeñas comparadas con  $(G(t) - G_b)$  y con  $(I(t) - I_b)$ .

Suponiendo que  $G$  y  $I$  no difieren mucho de  $G_b$  y  $I_b$ , y por lo tanto, omitiendo los términos  $\epsilon_1$  y  $\epsilon_2$ , se obtiene

$$\frac{dG}{dt}(t) = \frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = \frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b)(I(t) - I_b). \quad (4)$$

Para el siguiente paso en nuestro análisis, examinamos las derivadas parciales de las funciones

$F_1$  y  $F_2$ . A priori no es claro cómo determinar los números:

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

Sin embargo, es posible determinar sus signos mediante nuestro conocimiento de la fisiología de la glucosa y la insulina. Por lo tanto, atendiendo al significado biológico de los mismos:

Un aumento de la glucosa en la sangre por encima de su nivel basal, estimula la captación de glucosa por los tejidos y almacenamiento de los excesos de ésta en forma de glucógeno en el hígado. Luego en este caso  $dG/dt$  es negativo, puesto que la concentración de glucosa se encuentra por encima del nivel basal. Como consecuencia  $\frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b) = -p_1$  debe ser negativo. De igual forma, un aumento en la concentración de insulina facilita la captación de glucosa por los tejidos y el hígado, con lo que claramente se observa que  $\frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b) = -p_2$  es también negativa, ya que si  $I(t) > I_b$ , hará que los niveles de glucosa en la sangre tiendan 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.

Sin embargo, un aumento en la sangre 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 esta concentración hormonal elevada. Estos hechos fisiológicos implican que el valor  $\frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b) = p_4$  sea positivo, ya que si  $G(t) > G_b$  el organismo conduce a las glándulas endocrinas a secretar aquellas hormonas que tienden a incrementar  $I(t)$ . Por último,  $\frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b) = -p_3$  debe ser negativa, ya que la concentración de hormonas en la sangre decrece mediante el metabolismo hormonal.

Así pues, las ecuaciones (3) y (4) pueden escribirse como:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - p_2(I(t) - I_b) \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4(G(t) - G_b) - p_3(I(t) - I_b). \quad (6)$$

donde  $p_i > 0, \forall i = 1, \dots, 4$  son constantes. La ecuación característica del sistema es:

$$\lambda^2 + (p_1 + p_3)\lambda + p_1p_3 + p_2p_4 = 0.$$

Como los coeficientes del polinomio tienen todos el mismo signo, por la definición de estabilidad de un polinomio característico, sabemos que las raíces son complejas con parte real negativa o reales negativas. Ambas situaciones conducen a un equilibrio estable como se espera de este sistema de autorregulación: es decir, sabemos que las soluciones verifican que  $G(t) \rightarrow G_b$  e  $I(t) \rightarrow I_b$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , sin necesidad de obtenerlas explícitamente.

Sin embargo, dado que durante la prueba OGTT se mide únicamente la concentración de glucosa en sangre, parece lógico obtener la expresión de  $G(t)$ , eliminando la variable  $I(t)$ . Esto es

relativamente sencillo, si consideramos la ecuaciones (5) y (6). Derivando la primera:

$$G''(t) = -p_1 G'(t) - p_2 I'(t).$$

Desarrollando y utilizando (6) para eliminar la variable  $I(t)$ , se obtiene:

$$G''(t) + (p_1 + p_3)G'(t) + (p_2 p_4 + p_3 p_1)(G(t) - G_b) = 0 \quad (7)$$

Por ejemplo, si  $(p_1 - p_3)^2 < 4p_2 p_4$ , la solución general viene dada por:

$$G(t) = G_b + e^{-\alpha t}(c_1 \cos(\omega t) + c_2 \sin(\omega t))$$

donde

$$\alpha = \frac{p_1 + p_3}{2} \quad y \quad \omega = \frac{1}{2} \sqrt{4(p_1 p_3 + p_2 p_4) - (p_1 + p_3)^2}.$$

Si tomamos ahora:

$$c_1 = A \cos(\omega \delta) \quad y \quad c_2 = A \sin(\omega \delta),$$

obtenemos que la expresión para el nivel de glucosa en sangre es:

$$G(t) = G_b + A e^{-\alpha t} \cos(\omega(t - \delta)) \quad (8)$$

Comprobamos ahora la estabilidad de las soluciones, ya que como  $\alpha > 0$ , si  $t \rightarrow \infty$  tendremos que  $G(t) \rightarrow G_b$ . Esta solución tiene cinco parámetros desconocidos a ajustar con los datos.  $G_b$  representa el nivel de equilibrio de azúcar en sangre,  $\omega$  da una respuesta de frecuencia a las perturbaciones y  $\alpha$  mide la capacidad del sistema para volver al estado de equilibrio después de haber sido perturbado, con lo que se podría esperar que la medición de  $\alpha$  fuese la principal medida para determinar si alguien padece diabetes, ya que las personas con diabetes no deberían ser capaces de volver rápidamente a niveles de equilibrio normales. Sin embargo, se observó que la medida del parámetro  $\alpha$  tenía grandes errores en los muchos sujetos examinados por Ackerman. Una medida más fiable era  $\omega_0$ , dado por:

$$\omega_0^2 = \omega^2 + \alpha^2 \quad y \quad T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0}$$

donde  $T_0$  es el período natural del sistema. El periodo natural resulta ser un buen predictor de diabetes a partir de los experimentos de Ackerman.

En particular, encontraron que si:

$T_0 < 4$	Normal
$T_0 > 4$	Propensa a padecer diabetes

Fisiológicamente, podríamos relacionar esto con la idea de que normalmente tenemos hambre cada 3-4 horas.

Un grave inconveniente que tiene el modelo simplificado es que en ocasiones no se ajusta bien a los valores obtenidos en el periodo de tres a cinco horas después de la ingestión de la dosis de glucosa. Esto indica, por supuesto, 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.

### 4.3. Modelo Mínimo de Bergman

Se pueden diseñar modelos muy complicados para describir el metabolismo de la glucosa e insulina, ya sea porque poseen muchos parámetros, por el uso de ecuaciones integrales en vez de diferenciales... Pero en muchos casos un modelo simple es suficiente para hacer un buen análisis. Un método sencillo con pocos parámetros, fue desarrollado en los años ochenta por Richard N. Bergman y su equipo, y se conoce como **modelo mínimo**.

El modelo mínimo de Bergman es un modelo unicompartimental, lo que significa que el cuerpo es descrito como un solo compartimento/tanque con una concentración basal de glucosa y de insulina. El modelo mínimo consta de dos partes. Por una parte tenemos una descripción de la cinética de la glucosa (cómo la concentración de glucosa en sangre reacciona a la acción de la concentración de insulina) y por otra una descripción de la cinética de la insulina (cómo reacciona la insulina a la concentración de glucosa en la sangre). Este modelo se ha utilizado principalmente para interpretar la prueba IVGTT, y en su forma original no se puede utilizar para mucho más, pero con pequeñas adiciones o modificaciones, se consigue que también se pueda utilizar para describir el efecto de las comidas, así como los aportes de insulina exógena. Matemáticamente es un modelo compuesto por un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

#### Modelo mínimo de la glucosa

Es un modelo unicompartimental dividido en dos partes. La primera describe la absorción y eliminación de la glucosa. La segunda parte se refiere a una variable artificial llamada **efecto de la insulina activa**  $X(t)$  que está relacionada con la concentración de insulina en sangre, pero no coincide exactamente con ella, sino que es un interactor, cuyo nivel afecta a la captación de glucosa por parte de los tejidos, y la absorción y producción por parte del hígado. Se supone que está localizada en una *piscina* remota, teniendo en cuenta de esta forma el retraso existente durante el transporte por los capilares. Estas dos partes se describen matemáticamente por dos ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad G(0) = G_0 \quad (9)$$

$$\frac{dX}{dt}(t) = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0, \quad (10)$$

donde  $p_i \geq 0$  para todo  $i$ .

La mejor manera de describir el significado de estas ecuaciones es mostrar cómo se obtienen. El desarrollo se basa en la regla del balance de masas:

$$acumulado = lo\ que\ entra - lo\ que\ sale + generado - consumido$$

Este desarrollo se hará en la siguiente subsección. Se utilizarán los siguientes parámetros [10].

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
$I_2(t)$	$[\mu UI/l]$	Concentración de insulina activa
$X(t)$	$[1/min]$	Efecto de la insulina activa
$I(t)$	$[\mu UI/l]$	Concentración de insulina en sangre
$I_b$	$[\mu UI/l]$	Concentración basal de insulina en sangre
$V_G$	$[dl]$	Volumen del <i>compartimento</i> de glucosa
$V_{I_2}$	$[l]$	Volumen de la <i>piscina/compartimento</i> remoto
$F_1, F_2$	$[dl/min]$	Flujos
$F_{I1}, F_{I2}$	$[l/min]$	Flujos
$w_1, w_2$	$[dl^2/(min \cdot \mu UI)]$	Factores de efecto

### Obteniendo el Modelo

El modelo se representa como un compartimento con un volumen  $V_G$  (ver figura 2). La glucosa fluye dentro y fuera de este compartimento a un ritmo constante, dando lugar a una concentración basal  $G_b$ . Sin embargo, este estado de equilibrio puede verse alterado cuando, por ejemplo, se introduce un aporte de glucosa al sistema. Mediante el uso de la regla del balance de masas es posible describir matemáticamente lo que sucede en este compartimento en un intervalo de tiempo  $[t, t + \Delta t]$ . Por un lado, es claro que la parte acumulada de la glucosa es la diferencia entre la masa inicial y final:

$$acumulado = V_G \cdot G(t + \Delta t) - V_G \cdot G(t).$$

Por otro lado, como puede verse en la figura 2, hay dos tipos de masa saliente: la captación por el hígado y la absorción periférica. Hay un tipo de aporte de glucosa producida por el hígado. Esto da como resultado un equilibrio dentro-fuera determinado por la concentración de glucosa basal  $G_b$ . Ésta viene dada por la diferencia entre la producción y absorción independiente de glucosa e insulina;  $prod_{ind}$  y  $abs_{ind}$ . El equilibrio entre la producción y la absorción por el hígado se debe tener en cuenta en la regla del balance de masas: lo llamaremos BHG (balance hepático de glucosa). Tanto la producción del hígado, como la captación por los tejidos periféricos se pueden mejorar con los efectos de la insulina. El BHG y la absorción por la periferia están dados por:



$$BHG = prod_{ind} - (F_2 + w_2 \cdot I_2(t)) \cdot G(t) \cdot \Delta t,$$

$$abs_p = (F_1 + w_1 \cdot I_2(t)) \cdot G(t) \Delta t + abs_{ind},$$

donde  $I_2$  representa el nivel de insulina activa disponible en la piscina remota.

Todo esto se puede insertar en la regla del balance de masa:  $acumulado = BHG - abs_p$ , donde  $prod_{ind} - abs_{ind} = (F_1 + F_2) \cdot G_b \cdot \Delta t$ . Esto es lo que da el umbral  $G_b$ . Mediante la inserción de este término en la regla del balance de masas, se obtiene lo siguiente.

$$acumulado = BHG - abs_p \Leftrightarrow V_G \cdot G(t + \Delta t) - V_G \cdot G(t) =$$

$$[-(F_1 + F_2)(G(t) - G_b) - (w_1 + w_2)I_2(t) \cdot G(t)]\Delta t,$$

dividiendo por  $\Delta t$  y  $V_G$ , y estableciendo  $k_1 = \frac{F_1}{V_G}, k_4 = \frac{w_1}{V_G}, k_5 = \frac{F_2}{V_G}, k_6 = \frac{w_2}{V_G}$  se obtiene el siguiente término:

$$\frac{G(t + \Delta t) - G(t)}{\Delta t} = -(k_1 + k_5)(G(t) - G_b) - (k_6 + k_4)I_2(t)G(t)$$

y tomando  $\Delta t \rightarrow 0$  se obtiene la siguiente ecuación diferencial:

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

Así obtenemos una ecuación diferencial, pero la insulina activa  $I_2$ , como hemos dicho, se retrasa durante el transporte a través de los capilares, y la ecuación diferencial anterior no tiene esto en cuenta. Veamos cómo incluirlo.

Hay una salida y una entrada de insulina activa en la *piscina remota* que puede ser aplicada a la regla de balance de masa. La parte acumulada viene dada por:

$$acumulado = V_{I_2} \cdot I_2(t + \Delta t) - V_{I_2} \cdot I_2(t)$$

El flujo *dentro-fuera* debe ser de nuevo considerado en conjunto. Cuando la concentración de insulina en la sangre  $I(t)$  está por encima de su nivel basal  $I_b$ , la insulina fluye hacia la piscina remota, por el contrario, si la concentración de insulina en sangre cae por debajo de su valor basal, la insulina fluye fuera de la ésta, esto se conoce como  $balance_{ins}$ . Otro flujo de eliminación  $a_{elimin}$  desde la piscina es el que es proporcional al nivel de insulina activa  $I_2(t)$ . Cuando el nivel de insulina activa en la piscina remota crece, esta tasa de eliminación también aumenta. Todo esto puede ser formulado en la regla de los balances de masa como:

$$acumulado = balance_{ins} - a_{elimin} \Leftrightarrow$$

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

Dividiendo por  $\Delta t$  y por  $V_{I_2}$  y llamando a  $k_2 = \frac{F_{I1}}{V_{I_2}}$  y  $k_3 = \frac{F_{I2}}{V_{I_2}}$  se obtiene:

$$\frac{I_2(t + \Delta t) - I_2(t)}{\Delta t} = -k_3 I_2(t) + k_2 (I(t) - I_b)$$

tomando el límite cuando  $\Delta t \rightarrow 0$  se obtiene la siguiente ecuación diferencial:

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

Esto describe el retardo en el proceso relacionado con  $I_2(t)$ , pero en lugar de utilizar esta función se introduce  $X(t)$ , que describe el efecto de  $I_2(t)$ . Para este fin se define  $X(t) = (k_4 + k_6)I_2(t)$ . Insertándolo en las dos ecuaciones diferenciales se obtiene:

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

Este modelo se describe gráficamente en la figura 2, y los parámetros en la tabla siguiente:

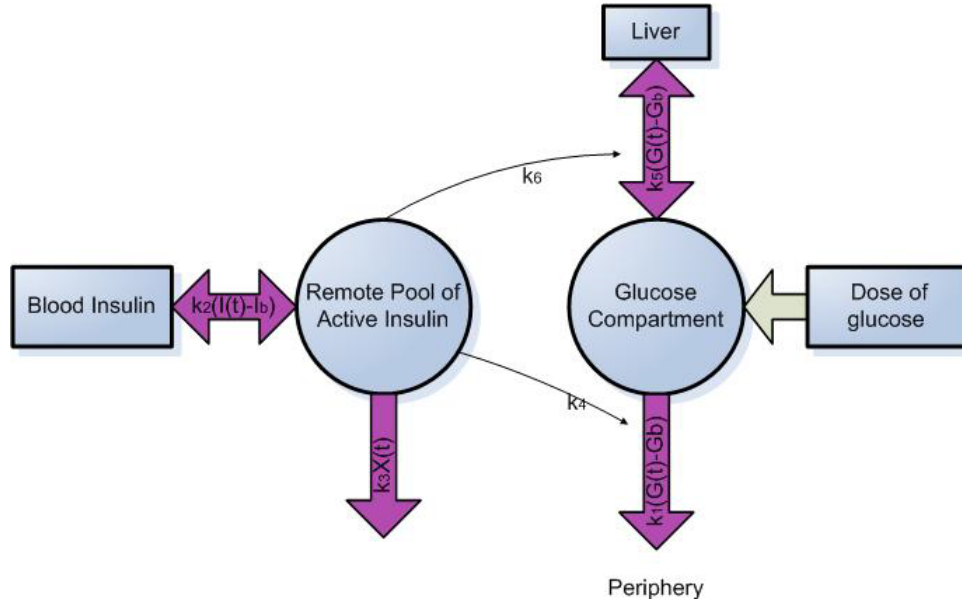


Figura 2: Representación gráfica del modelo mínimo para la glucosa [10]

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
$k_4$	$[l/(min \cdot \mu UI)]$	Efecto de la insulina activa sobre la absorción periférica
$k_5$	$[1/min]$	Habilidad de la glucosa para alterar el BHG
$k_6$	$[l/(min \cdot \mu UI)]$	Efecto de la insulina activa para en el BHG

Sin embargo, el modelo todavía no se ve como las ecuaciones (9) y (10) introducidas al principio de esta sección. Pero tomando  $p_0 = G_0$ ,  $p_1 = k_1 + k_5$ ,  $p_2 = k_3$  y  $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$ , se consiguen estas dos.

## Índices del modelo mínimo

La resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y está estrechamente ligada a la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. La medida de la resistencia a la insulina es de gran importancia para los estudios epidemiológicos, en la investigación clínica y básica, y para su utilización en la práctica clínica. En la actualidad se dispone de diversos métodos, de complejidad variable, para este propósito. El clamp euglicémico hiperinsulinémico (CEH) es el método de referencia; sin embargo requiere mucho tiempo y un trabajo intensivo, es caro y precisa de personal entrenado para solucionar las dificultades técnicas. Un método menos complejo es la utilización de un modelo matemático que simule y proporcione estos valores.

Bergman y su equipo proponen una aproximación para la cuantificación de la sensibilidad de las células  $\beta$  a la glucosa en el organismo, con lo cual se interpreta la compleja respuesta de la insulina plasmática a la inyección del bolo 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 insulinemia obtenidos a partir de extracciones múltiples tras un IVGTT. Se introducen entonces el *índice de sensibilidad a la insulina* ( $S_I$ ) y el *índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina* ( $S_G$ ), conocido como **eficacia de la glucosa**.

### Índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina ( $S_G$ )

La eficacia de la glucosa se define en [9], como *la tasa de absorción independiente de la insulina*. Corresponde a la capacidad de la glucosa para incrementar su aclaramiento plasmático al suprimir la producción hepática de glucosa y aumentar la captación periférica independiente de la insulina en plasma. En el modelo mínimo la eficacia de la glucosa está dada por  $S_G = p_1$ , ya que  $p_1$  es la suma de las dos tasas de absorción  $k_1$  y  $k_5$ . Los valores normales para este parámetro, cuando se utiliza el modelo mínimo para la glucosa están aproximadamente en el intervalo  $[0,01, 0,03] \text{ min}^{-1}$ .

### Índice de sensibilidad a la insulina ( $S_I$ )

Se define como la capacidad de la insulina para mejorar la eficacia de la glucosa. Para encontrar una expresión para ésta en el modelo mínimo de glucosa se debe mantener el efecto de  $X(t)$  en un estado de equilibrio. Esto se traduce en

$$\frac{dX}{dt}(t) = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) = 0 \Leftrightarrow X(t) = \frac{p_3}{p_2}(I(t) - I_b)$$

e introduciendo esta expresión en (9) y operando, obtenemos:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - \frac{p_3}{p_2}(I(t) - I_b)G(t)$$

De aquí se deduce que la capacidad de la insulina para mejorar la eficacia de la glucosa viene dada por  $S_I = \frac{p_3}{p_2}$ . Valores normales para este parámetro se encuentran en el intervalo  $[4 \cdot 10^{-4}, 8 \cdot 10^{-4}] \frac{l}{min \mu UI}$ .

### Modelo mínimo para la insulina

Ya se tiene el modelo que describe la cinética de glucosa tomando la concentración de insulina como datos de entrada. Sin embargo, falta una descripción de la cinética de la insulina. Bergman presentó el siguiente modelo mínimo para el estudio de la cinética de la insulina, representada por la ecuación diferencial:

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6[I(t) - I_b] \quad I(0) = I_0 \quad (11)$$

donde de igual forma que antes tenemos que  $p_i \geq 0$ .

Al igual que el modelo de la glucosa, este modelo se usa para interpretar un IVGTT. La representación gráfica del modelo se puede ver en la figura 3. Al igual que antes, basándonos en la regla del balance de masas se describe el modelo. Los desarrollos se basan en supuestos de Gaetano [9] y Bergman [15][3]. Se introducen variables y parámetros nuevos:

Parámetros	Unidad	Descripción
$p_5$	$[mg/dl]$	Umbral para la concentración de glucosa en sangre
$V_I$	$[l]$	Volumen de la <i>piscina/compartimento</i> de insulina
$Q_{I1}$	$[l/min]$	Flujo
$Q_{I2}$	$[\frac{\mu UI dl}{mg min}]$	Flujo

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

$$acumulado = V_I \cdot I(t + \Delta t) - V_I \cdot I(t)$$

En un sujeto (no diabético tipo 1), para el cual se puede utilizar este modelo, el páncreas es la fuente de insulina. En una persona sana una pequeña cantidad de insulina siempre se crea y se elimina. Esto ayuda a mantener la concentración basal  $I_b$ . La producción independiente de 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 de ésta aumenta, y por el contrario si el nivel de insulina está por debajo de la concentración basal, la producción aumenta.

Cuando el nivel de glucosa se eleva, el páncreas reacciona mediante la liberación de más insulina a una cierta velocidad. Para explicar esto matemáticamente Bergman utiliza una función  $Páncreas(t) = [G(t) - p_5]^+ \cdot t$ , en la que  $[G(t) - p_5]^+$  es un término que tiene el valor de  $G(t) - p_5$  cuando es  $G(t) > p_5$  y 0 cuando  $G(t) \leq p_5$ . Así  $p_5$  es el límite que indica cuándo el páncreas debe producir más insulina y cuándo debe detenerse.

El inconveniente de esta función es que está muy ligado al IVGTT. Como se puede ver en la figura 8 la insulina durante un IVGTT reacciona en dos picos. El primer pico no se describe con la función anterior, pero debería darse como el valor inicial de la concentración de insulina  $I(0)$ . La función del páncreas describe el segundo pico.

La multiplicación por  $t$  la describe Gaetano en [9], 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. Multiplicar por  $t$  de esta forma introduce la necesidad de establecer un origen de tiempo, vinculando este modelo para el procedimiento experimental IVGTT. Al insertar el término basal de producción/eliminación y la función del páncreas en la regla del balance de masas se obtiene:

$$\begin{aligned} acumulado &= Páncreas(t) + (Prod_{basal} - Elim_{basal}) \Leftrightarrow \\ V_I \cdot I(t + \Delta t) - V_I \cdot I(t) &= (Q_{I_2} \cdot [G(t) - p_5]^+ \cdot t \cdot \Delta t) - (Q_{I_1} \cdot (I(t) - I_b) \Delta t) \end{aligned}$$

Después, dividiendo entre  $V_I$  y  $\Delta t$  y tomando el límite cuando  $\Delta t \rightarrow 0$  se obtiene la siguiente ecuación diferencial:

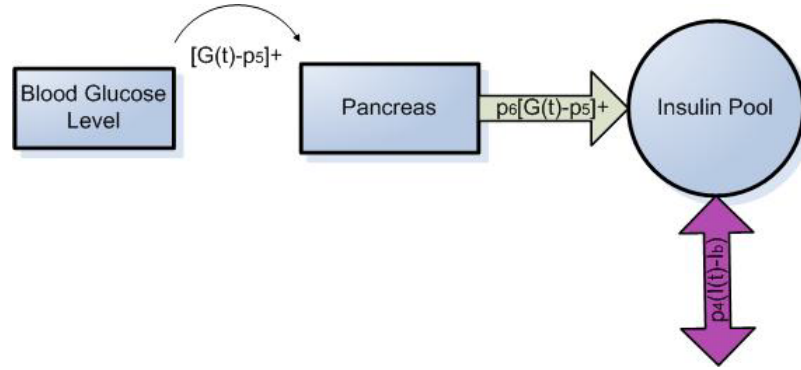


Figura 3: Representación gráfica del modelo mínimo para la insulina [10]

$$\frac{dI}{dt}(t) = \frac{Q_{I_2}}{V_I} [G(t) - p_5]^+ \cdot t - \frac{Q_{I_1}}{V_I} (I(t) - I_b)$$

Tomando  $p_4 = \frac{Q_{I_2}}{V_I}$  y  $p_6 = \frac{Q_{I_1}}{V_I}$ , obtenemos la ecuación (11). Esto se describe gráficamente en la figura 3.

### Respuesta pancreática

La interpretación que se puede obtener mediante el uso de este modelo mínimo original para la insulina junto con un IVGTT, son los parámetros de respuesta pancreática  $\phi_1$  y  $\phi_2$ . Ellos describen la sensibilidad del páncreas en el primer pico y en el segundo pico respectivamente, y vienen dadas por:

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

De acuerdo con Bergman y Pacini en [10] los valores normales de éstos obtenidos mediante un IVGGT en sujetos sanos obviamente, en el intervalo de  $[2, 4] \frac{mUdlmin}{lmg}$  para  $\phi_1$  y  $[20, 35] \frac{mUdl}{mgminl}$  para  $\phi_2$ . En estudios de Bergman se encontró una expresión para la tolerancia a la insulina en el modelo mínimo llamada  $\phi_2 \cdot S_I$ , si ésta fuera menor del  $75 \cdot 10^{-4}$  la persona sería poco tolerante a la hormona. También la eficacia de la glucosa fue menor, y pudo ser debido a los problemas con el modelo mínimo de la glucosa descrito anteriormente.

## 5. Análisis matemático del sistema mínimo

El modelo mínimo obtenido anteriormente viene dado por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad G(0) = p_0 \quad (12)$$

$$\frac{dX}{dt}(t) = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \quad (13)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4[G(t) - p_5]^+t - p_6[I(t) - I_b] \quad I(0) = p_7 + I_b \quad (14)$$

A continuación se exponen algunos resultados teóricos a cerca del modelo mínimo.

### 5.1. Existencia y unicidad de solución

Como parece lógico, antes de introducir cualquier resultado sobre el sistema de ecuaciones, estudiaremos la **existencia** de solución **única** definida para todo instante  $t$ . Este estudio es original y no está tomado de ninguna publicación. Para ello utilizaremos el teorema de Picard-Lindelöf, el cual se enuncia de la siguiente manera:

**Teorema 1. Teorema de Picard-Lindelöf [14].** Sea  $\vec{f}(t, \vec{x}) : \Omega \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ , donde  $\Omega$  es abierto, una función continua y localmente Lipschitz respecto de  $\vec{x}$ . Entonces, dado  $(t_0, \vec{x}_0) \in \Omega$ , existe un intervalo cerrado  $I_r = [t_0 - r, t_0 + r]$  y una función  $\vec{x}(t)$  definida en él, con su gráfica contenida en  $\Omega$  tal que  $\vec{x}(t_0) = \vec{x}_0$ , y tal que  $\vec{x}(t)$  es derivable en  $I_r$  y que  $\vec{x}'(t) = \vec{f}(t, \vec{x}(t))$  en dicho intervalo.

Para aplicar dicho teorema, primeramente renombramos por comodidad las variables:

$$x_1 = G, x_2 = X, x_3 = I,$$

y definimos

$$\vec{f}(t, \vec{x}) = (p_1(G_b - x_1) - x_2x_1, -p_2x_2 + p_3[x_3 - I_b], p_4[x_1 - p_5]^+t - p_6[x_3 - I_b]),$$

que claramente es continua en el abierto  $\Omega = \mathbb{R}^4$ . Veamos que  $\vec{f}$  es localmente Lipschitziana respecto de  $\vec{x}$  en  $\Omega$ :

Parámetros	Unidad	Descripción
$t$	$[min]$	El tiempo
$G(t)$	$[mg/dl]$	Concentración de glucosa en sangre en el instante $t$
$I(t)$	$[\mu UI/ml]$	Concentración de insulina en sangre
$X(t)$	$[min^{-1}]$	Efecto de la insulina activa
$G_b$	$[mg/dl]$	Glucemia basal del sujeto
$I_b$	$[\mu UI/ml]$	Insulinemia basal del sujeto
$p_0$	$[mg/dl]$	Glucemia teórica en el momento 0 después del bolo de glucosa
$p_1$	$[min^{-1}]$	Tasa de eliminación de glucosa independiente de la insulina
$p_2$	$[min^{-1}]$	Tasa de eliminación de la insulina activa (disminución de la absorción)
$p_3$	$[min^{-2}(\mu UI/ml)^{-1}]$	Incremento en la capacidad de absorción debido a la insulina
$p_4$	$[(\mu UI/ml)(mg/dl)^{-1}min^{-1}]$	Tasa de liberación pancreática después del bolo.
$p_5$	$[mg/dl]$	Glucemia objetivo del páncreas
$p_6$	$[min^{-1}]$	Tasa de decaimiento para la insulina en el plasma
$p_7$	$[\mu UI/ml]$	Concentración teórica de insulina en el plasma en el tiempo 0

Es fácil comprobar que todas las derivadas parciales son continuas en  $\Omega$ , salvo  $\frac{\partial f_3}{\partial x_1}$ , ya que para calcular ésta observamos que en el punto  $(0, p_5, 0, 0)$  tendremos problemas con la parte  $[x_1 - p_5]^+$ . Por ello, aplicamos directamente la definición de Lipschitzianidad para  $f_3$  respecto de  $x_1$ . Vamos a ver que dado  $\tilde{I}$  compacto,  $\exists L > 0$  tal que:

$$|f_3(t, x_1, x_2, x_3) - f_3(t, \tilde{x}_1, x_2, x_3)| \leq L|x_1 - \tilde{x}_1| \quad \forall x_1, \tilde{x}_1 \in [a, b] \quad \forall t \in \tilde{I}, \forall x_2, x_3 \in \mathbb{R}$$

Esto es lo mismo que:

$$p_4|t| |(x_1 - p_5)^+ - (\tilde{x}_1 - p_5)^+| \leq L|x_1 - \tilde{x}_1|$$

Ahora distinguiendo casos:

Si  $x_1, \tilde{x}_1 \leq p_5$ , es claro que se cumple la desigualdad anterior.

Si  $p_5 < \tilde{x}_1 < x_1$  tenemos que:

$$|x_1 - p_5 - \tilde{x}_1 + p_5| = |x_1 - \tilde{x}_1|$$

Si  $\tilde{x}_1 < p_5 < x_1$ :

$$|x_1 - p_5 - 0| = x_1 - p_5 \leq x_1 - \tilde{x}_1 = |x_1 - \tilde{x}_1|$$

Aplicando ahora el teorema de Picard-Lindelöf, con  $t_0 = 0$  y  $\vec{x}_0 = (p_0, 0, p_7 + I_b)$  podemos concluir que existe una única solución del sistema mínimo definida al menos en un intervalo de la forma  $[0, r]$ , para algún  $r > 0$ .

Una vez que hemos probado la existencia y unicidad de solución local, veamos que se puede prolongar a todo el intervalo  $[0, \infty)$ . Para ello es necesario aplicar el mismo razonamiento anterior recursivamente. Para que esto sea posible necesitamos que la solución no se vaya a  $+\infty$  o  $-\infty$  en ningún instante finito.

Es decir, vamos a comprobar que la solución del sistema no puede explotar en tiempo finito.

A continuación incluimos un resultado bien conocido para la resolución de ecuaciones diferenciales lineales (ver [14]).

**Lema 1.** *Dado el siguiente problema de Cauchy, con  $a$  y  $h$  funciones continuas en  $(\alpha, \beta)$ :*

$$\begin{cases} y'(t) = a(t)y(t) + h(t) \\ y(0) = y_0. \end{cases}$$

*Su única solución viene dada por:*

$$y(t) = e^{\int_0^t a(s)ds} \left( y_0 + \int_0^t h(s)e^{-\int_0^s a(u)du}ds \right), \quad \forall t \in (\alpha, \beta)$$



Aplicando esta expresión a las ecuaciones del modelo mínimo, obtenemos que para  $t \in [0, r]$  las soluciones del sistema se pueden expresar como:

$$I(t) = p_7 e^{-p_6 t} + I_b + e^{-p_6 t} \int_0^t e^{p_6 u} h_I(u) du \quad \text{con} \quad h_I(u) = p_4 [G(u) - p_5]^+ u, \quad (15)$$

$$X(t) = e^{-p_2 t} \int_0^t e^{p_2 u} h_X(u) du \quad \text{con} \quad h_X(u) = p_3 [I(u) - I_b], \quad (16)$$

$$G(t) = (p_0 - G_b) e^{-p_1 t} + G_b + e^{-p_1 t} \int_0^t e^{p_1 u} h_G(u) du \quad \text{con} \quad h_G(u) = -X(u)G(u), \quad (17)$$

y reescribiendo la ecuación (12) en la forma:

$$G'(t) = G(t)[-p_1 - X(t)] + p_1 G_b,$$

también tenemos

$$G(t) = e^{-\int_0^t (p_1 + X(s)) ds} \left( p_0 + \int_0^t p_1 G_b e^{\int_0^s (p_1 + X(u)) du} ds \right). \quad (18)$$

A partir de estas expresiones, podemos acotar las soluciones de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} I_b + \frac{p_7}{e^{p_6 t}} &\leq I(t) \\ 0 &\leq X(t) \\ 0 &\leq G(t) \end{aligned}$$

La acotación para  $I(t)$  es clara, ya que el integrando es positivo. Utilizando esta acotación, obtenemos la cota para  $X(t)$  fácilmente.

Por otro lado, se obtiene que  $G(t) \geq 0$ , utilizando la expresión (18). Utilizando ahora que  $X(t) \geq 0$ , obtenemos una cota superior para  $G(t)$  a partir de la ecuación (17), ya que el integrando es negativo:

$$G(t) \leq (p_0 - G_b) e^{-p_1 t} + G_b \leq p_0.$$

Ahora introduciendo esta acotación en (15):

$$h_I(t) = p_4 [G(t) - p_5]^+ t \leq p_4 [p_0 - p_5]^+ t \leq p_0 p_4 t,$$

entonces

$$I(t) \leq p_7 e^{-p_6 t} + I_b + e^{-p_6 t} p_0 p_4 \int_0^t e^{p_6 u} u du.$$

Integrando por partes y desarrollando obtenemos:

$$I(t) \leq p_7 + I_b + \frac{p_4 p_0}{p_6} t.$$

Ahora, introduciendo la cota superior para  $I(t)$  en (16):

$$X(t) \leq e^{-p_2 t} \int_0^t e^{p_2 u} p_3 \left[ p_7 + \frac{p_4 p_0}{p_6} u \right] du = \left[ \frac{p_3 p_7}{p_2} (e^{p_2 t} - 1) + \frac{p_3 p_4 p_0}{p_6} \int_0^t e^{p_2 u} u du \right] e^{-p_2 t},$$

Integrando por partes y desarrollando:

$$X(t) \leq \frac{p_3 p_4 p_0}{p_6 p_2} t + \frac{p_3 p_7}{p_2} \stackrel{\text{def}}{=} Ct + D.$$

En resumen, las soluciones del sistema mínimo verifican las siguientes acotaciones:

$$I_b + \frac{p_7}{e^{p_6 t}} \leq I(t) \leq p_7 + I_b + \frac{p_0 p_4}{p_6} t, \quad (19)$$

$$0 \leq X(t) \leq Ct + D, \quad (20)$$

$$0 \leq G(t) \leq (p_0 - G_b)e^{-p_1 t} + G_b \leq p_0. \quad (21)$$

En principio, son válidas para  $t \in [0, r]$ , pero gracias a ellas podemos aplicar el proceso de prolongación y asegurar que las soluciones del sistema están definidas en todo el intervalo  $[0, +\infty)$  y además, las acotaciones se mantienen válidas para todo  $t \in [0, +\infty)$ .

## 5.2. Propiedades de las soluciones del modelo mínimo

Vamos a estudiar los diferentes comportamientos del sistema, en función de la relación entre  $G_b$  y  $p_5$ . Para ello seguiremos básicamente la referencia [9], completando algunos pasos de las demostraciones con argumentos propios. Antes de comenzar, veamos unas gráficas de las soluciones del sistema mínimo, obtenidas numéricamente en un intervalo de tiempo muy amplio.

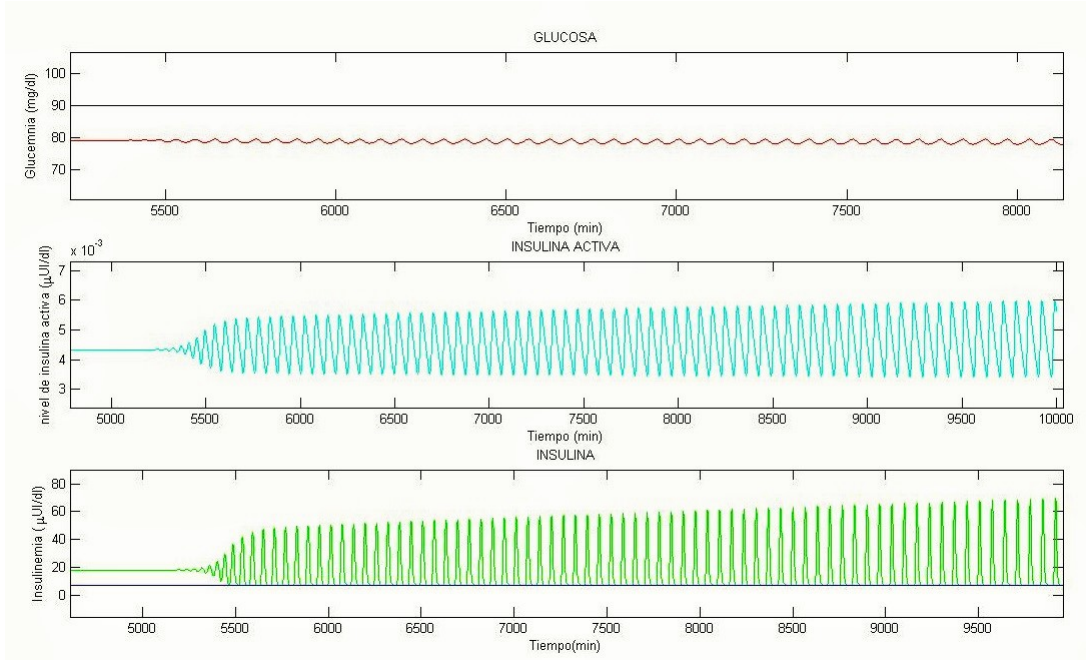


Figura 4: Ampliación del tiempo

Como se observa, las soluciones del sistema oscilan de manera evidente, y por lo tanto no va a tener sentido a priori hablar de límites cuando  $t \rightarrow \infty$  sino de los límites inferior y superior. Este

tipo de oscilaciones en las gráficas están relacionadas con las reacciones químicas que ocurren en nuestro organismo durante el proceso metabólico. Los parámetros utilizados para la simulación en este proceso son los que se muestran en el cuadro 1. Se representan también los niveles basales  $G_b$  e  $I_b$  en las gráficas primera y tercera respectivamente.

Parámetros	Valores estimados
$p_1$	$3,16836 \cdot 10^{-2}$
$p_2$	$1,23363 \cdot 10^{-2}$
$p_3$	$4,89169 \cdot 10^{-6}$
$p_4$	$3,91169 \cdot 10^{-3}$
$p_5$	$7,90353 \cdot 10$
$p_6$	$2,65884 \cdot 10^{-1}$
$G_0$	$2,912242 \cdot 10^2$
$I_0$	$3,64835 \cdot 10^2$

Cuadro 1: Parámetros para la ampliación del tiempo [11]

Establezcamos a continuación algunos resultados básicos sobre este fenómeno, que se deducen de las acotaciones anteriores.

**Proposición 1.** *i)  $\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b$ ;*

*ii)  $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$ ;*

*iii)  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$ ;*

*Si, además,  $I(0) > I_b$ , entonces;*

*iv) Si  $G(T) < G_b$  para algún  $T > 0$ , entonces  $G(t) < G_b \quad \forall t > T$ .*

*Demostración.* i) Utilizando la cota (19), es claro que  $I(t) > I_b$  con lo que obtenemos que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b.$$

ii) Análogamente, utilizando que  $X(t) \geq 0$ , se deduce trivialmente que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0.$$

iii) Tomando ahora la cota superior en (21)

$$G(t) \leq G_b + \frac{p_0 - G_b}{e^{p_1 t}},$$

es fácil deducir que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b.$$

iv) De la ecuación (12) tenemos que  $\frac{d}{dt}[(G(t) - G_b)e^{p_1 t}] \leq 0$ , e integrando esta vez en el intervalo  $[T, t]$ :

$$\int_T^t \frac{d}{dt}[(G(t) - G_b)e^{p_1 t}] dt = (G(t) - G_b)e^{p_1 t} - (G(T) - G_b)e^{p_1 T} \leq 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow G(t) \leq (G(T) - G_b)e^{p_1(T-t)} + G_b < G_b \quad \forall t > T,$$

ya que  $G(T) < G_b$ .

□

**Proposición 2.** *Supongamos que  $G(t) \leq p_5 \quad \forall t > T$ . Entonces:*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_b, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b.$$

*Demostración.* Por la hipótesis sabemos que

$$h_I(t) = 0 \quad \forall t > T,$$

de donde usando la ecuación (15) se sigue que

$$I(t) = Ce^{-p_6 t} + I_b \quad \forall t > T,$$

para alguna constante  $C$ . Entonces si  $t \rightarrow \infty$  tenemos que  $I(t) \rightarrow I_b$ . Por lo tanto, dado  $\varepsilon > 0$  existe  $T_1 > 0$  tal que  $0 \leq h_X(t) \leq \varepsilon$  para todo  $t \geq T_1$ . Usando ahora la ecuación (16):

$$\begin{aligned} X(t) &= e^{-p_2 t} \left( \int_0^{T_1} e^{p_2 u} h_X(u) du + \int_{T_1}^t e^{p_2 u} h_X(u) du \right) \leq \\ &\leq e^{-p_2 t} \left( \int_0^{T_1} e^{p_2 u} h_X(u) du + \varepsilon \int_{T_1}^t e^{p_2 u} du \right) = e^{-p_2 t} \left( \int_0^{T_1} e^{p_2 u} h_X(u) du \right) + \varepsilon \left( \frac{1 - e^{p_2(T_1-t)}}{p_2} \right). \end{aligned}$$

Tomando el límite superior cuando  $t \rightarrow \infty$ , resulta que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) \leq \frac{\varepsilon}{p_2}, \quad \forall \varepsilon > 0,$$

y por lo tanto,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) \leq 0$  y como  $X(t) \geq 0$  entonces

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0.$$

Análogamente, dado  $\varepsilon > 0$  existe  $T_2 > 0$  tal que  $0 \leq X(t) \leq \varepsilon$  para todo  $t \geq T_2$ . Usando ahora la ecuación (12) sabemos que

$$G'(t) \geq -p_1(G(t) - G_b) - \varepsilon G(t), \quad \forall t \geq T_2.$$

Por lo tanto

$$G'(t) + (p_1 + \varepsilon)G(t) \geq p_1 G_b, \quad \forall t \geq T_2,$$

y multiplicando por la exponencial correspondiente

$$\frac{d}{dt}(e^{(p_1 + \varepsilon)t} G(t)) \geq p_1 G_b e^{(p_1 + \varepsilon)t}, \quad \forall t \geq T_2,$$

Integrando entre  $T_2$  y  $t$ , resulta

$$e^{(p_1 + \varepsilon)t} G(t) - e^{(p_1 + \varepsilon)T_2} G(T_2) \geq \frac{p_1 G_b}{p_1 + \varepsilon} (e^{(p_1 + \varepsilon)t} - e^{(p_1 + \varepsilon)T_2}), \quad \forall t \geq T_2,$$

de donde

$$G(t) - e^{(p_1 + \varepsilon)(T_2 - t)} G(T_2) \geq \frac{p_1 G_b}{p_1 + \varepsilon} (1 - e^{(p_1 + \varepsilon)(T_2 - t)}), \quad \forall t \geq T_2,$$

por lo que tomando el límite inferior cuando  $t$  tiende a infinito se sigue que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} G(t) \geq \frac{p_1 G_b}{p_1 + \varepsilon}, \quad \forall \varepsilon > 0.$$

Por lo tanto

$$G_b \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b.$$

□

Es ahora muy sencillo estudiar el caso  $G_b < p_5$ , en el cual vemos que se verifican las propiedades que uno espera para el sistema fisiológico que estamos modelizando.

**Proposición 3.** *Supongamos que  $G_b < p_5$ . Entonces:*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_b, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b.$$

*Demostración.* Por la proposición 1 sabemos que  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$ . Como ahora  $G_b < p_5$ , entonces existe  $T > 0$  tal que  $G(t) < p_5 \quad \forall t > T$  y la conclusión se sigue de la proposición anterior. □

La proposición 4 se refiere esencialmente al caso en el que  $G_b > p_5$ . Veremos que entonces la variable efecto de la insulina activa no va a estar acotada cuando  $t \rightarrow \infty$  lo cual parece poco realista y es una de las críticas que se hacen al modelo mínimo.

**Proposición 4.** *Supongamos  $G_b > p_5$  y que  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > p_5$ . Entonces  $\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty$ .*

*Demostración.* Si  $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty$ , ya está.

Supongamos entonces que  $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t)$  es finito. Utilizando (15) y (16) obtenemos que:

$$X(t) = p_3 p_7 e^{-p_2 t} \int_0^t e^{(p_2 - p_6)u} du + p_3 p_4 \int_0^t e^{-p_2(t-u)} \left( \int_0^u [G(s) - p_5]^+ s e^{-p_6(u-s)} ds \right) du =$$

$$p_3 p_7 e^{-p_2 t} \int_0^t e^{(p_2 - p_6)u} du + p_3 p_4 \int_0^t \int_0^u e^{-p_2(t-u)} e^{-p_6(u-s)} [G(s) - p_5]^+ s ds du.$$

Introducimos ahora una función auxiliar  $z$ , definida como sigue:

$$z(t) = \int_0^t e^{(p_2 - p_6)u} du = \begin{cases} \frac{e^{(p_2 - p_6)t} - 1}{p_2 - p_6}, & \text{si } p_2 \neq p_6 \\ t, & \text{si } p_2 = p_6 \end{cases}$$

Utilizando el teorema de Fubini y cambiando el orden de integración en la integral doble, la expresión anterior resulta:

$$\begin{aligned} X(t) &= p_3 p_7 e^{-p_2 t} z(t) + p_3 p_4 \int_0^t \int_s^t e^{-p_2(t-u)} e^{-p_6(u-s)} [G(s) - p_5]^+ s du ds = \\ &= p_3 p_7 e^{-p_2 t} z(t) + p_3 p_4 \int_0^t [G(s) - p_5]^+ s e^{p_6 s - p_2 t} (z(t) - z(s)) ds = \\ &= p_3 p_7 e^{-p_2 t} z(t) + p_3 p_4 \int_0^t [G(s) - p_5]^+ s e^{p_2(s-t)} z(t-s) ds. \end{aligned}$$

Por otro lado sabemos que  $G'(t) \leq p_1 G_b$ , lo cual se deduce fácilmente de la ecuación (12), y como por hipótesis  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > p_5$ , por la definición de límite superior:

$$\exists \{t_n\} \subseteq \mathbb{R}, \exists \varepsilon > 0 : t_n \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \infty, \quad G(t_n) \geq p_5 + \varepsilon \text{ para todo } n \text{ suficientemente grande.}$$

Para todo  $s < t_n$  como  $G(t)$  es  $C^1$ , aplicando el teorema del valor medio:

$$G(t_n) - G(s) = G'(\theta)(t_n - s) \leq p_1 G_b(t_n - s) \quad \text{con } s < \theta < t_n$$

Luego:

$$G(s) \geq G(t_n) - p_1 G_b(t_n - s) \geq p_5 + \varepsilon - p_1 G_b(t_n - s)$$

Tomando  $T = \frac{\varepsilon}{2p_1 G_b}$  y  $s \in [t_n - T, t_n]$  Se cumple que

$$p_1 G_b(t_n - s) < \frac{\varepsilon}{2}$$

Luego

$$G(s) \geq p_5 + \frac{\varepsilon}{2} \quad \forall s \in [t_n - T, t_n]$$

En estas condiciones, tenemos que el primer sumando de la última expresión para  $X(t)$  es positivo, puesto que lo es  $z(t)$ .

Entonces, si  $n$  es suficientemente grande

$$X(t_n) \geq p_3 p_4 \frac{\varepsilon}{2} (t_n - T) \int_{t_n - T}^{t_n} e^{-p_2(t_n - s)} z(t_n - s) ds = p_3 p_4 (t_n - T) \frac{\varepsilon}{2} \int_{-T}^0 e^{p_2 s} z(-s) ds$$

Y así, claramente:

$$X(t_n) \rightarrow \infty, \text{ cuando } n \rightarrow \infty.$$

□

A continuación, vamos a ver que la condición  $G_b > p_5$ , es casi la única hipótesis importante en la proposición anterior:

**Proposición 5.** *Supongamos  $G_b > p_5$ . Entonces  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \geq p_5$ .*

*Demostración.* Supongamos por reducción al absurdo que  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$ . Entonces, existe  $T > 0$  tal que  $G(t) < p_5$  para todo  $t > T$ . Aplicando ahora la proposición 2, deducimos que cuando  $t \rightarrow \infty$ :

$$I(t) \rightarrow I_b, \quad X(t) \rightarrow 0, \quad G(t) \rightarrow G_b.$$

Y llegamos a la contradicción de que  $G_b = \limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$ . □

**Observación.** Las dos proposiciones anteriores dejan abierta la posibilidad de que  $G_b > p_5$  y  $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) = p_5$ . El análisis de este caso no es fácil, y no podemos asegurar si la variable efecto de la insulina activa estará acotada o no cuando  $t \rightarrow \infty$ .

**Proposición 6.** *Supuesto que  $G_b > p_5$  el sistema no admite una solución constante (un punto de equilibrio).*

*Demostración.* Supongamos por reducción al absurdo que existe una solución constante  $G(t) = G_1, X(t) = X_1, I(t) = I_1$

Es claro entonces que:

$$\left. \begin{aligned} G'(t) &= 0 = -X_1 G_1 + p_1 [G_b - G_1] \\ X'(t) &= 0 = -p_2 X_1 + p_3 [I_1 - I_b] \\ I'(t) &= 0 = p_4 [G_1 - p_5]^+ t - p_6 [I_1 - I_b] \end{aligned} \right\}$$

Despejando en las dos primeras ecuaciones

$$G_1 = \frac{p_1 G_b}{p_1 + X_1}, \quad I_1 = \frac{p_2 X_1 + p_3 I_b}{p_3} = \frac{p_2}{p_3} X_1 + I_b.$$

Sustituyendo en la ecuación tercera

$$p_4 \left[ \frac{p_1 G_b}{p_1 + X_1} - p_5 \right]^+ t - p_6 \frac{p_2}{p_3} X_1 = 0.$$

Luego tenemos que

$$p_6 \frac{p_2}{p_3} X_1 = 0 \Leftrightarrow X_1 = 0 \Rightarrow \left[ \frac{p_1 G_b}{p_1 + X_1} - p_5 \right]^+ = [G_b - p_5]^+ = 0 \Leftrightarrow G_b \leq p_5,$$

lo cual contradice la hipótesis. □

Vamos a ver que en el caso que  $G_b = p_5$ , la glucemia no puede converger a su nivel basal manteniéndose por encima de este.

**Proposición 7.** Sea  $p_3 > 0$ ,  $G_b = p_5$ ,  $G(0) > G_b$ . Supongamos que  $I(0) > I_b$ . Entonces existe  $T > 0$  tal que  $G(t) > G_b$  para todo  $t < T$ ,  $G(T) = G_b$ , y  $G(t) < G_b$  para todo  $t > T$ .

*Demostración.* Establezcamos el hecho de que  $G(t) \rightarrow G_b$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Esto es claro si  $G(T) < G_b$  para algún  $T > 0$ , ya que por la proposición 1, tenemos que:  $G(t) < G_b \quad \forall t > T$  y como  $G_b = p_5$  por hipótesis, podemos aplicar la proposición 2 y concluir que

$$G(t) \rightarrow G_b \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty$$

De igual modo, en el caso de que  $G(t) > G_b \quad \forall t > 0$  claramente  $\liminf_{t \rightarrow \infty} G(t) \geq G_b$ , y por la proposición 1 tenemos que

$$G_b \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b.$$

Supongamos ahora de nuevo por reducción al absurdo que  $G(t) > G_b \quad \forall t > 0$ . Queremos llegar a una contradicción, probando así el teorema. Usando la hipótesis y la ecuación (12) tenemos

$$\begin{aligned} G(t) > G_b \quad \forall t > 0 &\Rightarrow G_b - G(t) < 0 \Rightarrow G'(t) < -X(t)G(t) \Rightarrow -G'(t) > X(t)G(t) \Rightarrow \\ &\int_0^t X(s)G(s)ds < -\int_0^t G'(s)ds \Rightarrow \int_0^t X(s)G(s)ds < G(0) - G(t) < G(0) - G_b < \infty. \end{aligned}$$

Entonces

$$G_b \int_0^t X(s)ds \leq \int_0^t X(s)G(s)ds < \infty.$$

Luego claramente  $\int_0^\infty X(s)ds < \frac{G(0)-G_b}{G_b} < \infty$ .

Ahora integrando la ecuación (13)

$$\begin{aligned} \int_0^t X'(s)ds &= X(t) - X(0) = X(t) = -p_2 \int_0^t X(s)ds + p_3 \int_0^t (I(s) - I_b)ds \Rightarrow \\ X(t) + p_2 \int_0^t X(s)ds &= p_3 \int_0^t (I(s) - I_b)ds. \end{aligned}$$

Como por hipótesis tenemos que  $I(0) > I_b$ , gracias a (19) sabemos que

$$I(t) > I_b \quad \forall t \geq 0.$$

Entonces es claro que  $p_3 \int_0^t (I(s) - I_b)ds \geq 0$ .

Ahora,  $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$ , ya que en otro caso  $\int_0^\infty X(s)ds = \infty$ . Luego utilizando la definición de límite inferior

$$\exists \{t_n\} \rightarrow \infty : X(t_n) \rightarrow 0.$$

Luego

$$X(t_n) + p_2 \int_0^{t_n} X(s)ds = p_3 \int_0^{t_n} (I(s) - I_b)ds$$



y si tomamos  $t_n \rightarrow \infty$  tenemos

$$0 + p_2 \int_0^\infty X(s)ds = p_3 \int_0^\infty (I(s) - I_b)ds.$$

Y como la expresión del lado izquierdo de la igualdad es finita, también lo será la expresión de la derecha. Por otra parte, si  $t \rightarrow \infty$  en la ecuación siguiente:

$$X(t) + p_2 \int_0^t X(s)ds = p_3 \int_0^t (I(s) - I_b)ds,$$

tenemos que  $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$  (no solo su límite inferior).

Para terminar esta demostración, cambiamos la notación:  $u(t) = G(t) - G_b, v(t) = I(t) - I_b$ . Notemos que como estamos suponiendo  $G(t) > G_b \quad \forall t$  es claro que  $u(t) > 0 \quad \forall t$ , y de igual forma, como por hipótesis  $I(0) > I_b$ , por la proposición 1 tenemos que  $I(t) > I_b \quad \forall t$ , luego  $v(t) > 0 \quad \forall t$ .

Reescribimos las ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt}(t) &= -p_1 u(t) - X(t)u(t) - X(t)G_b \\ \frac{dX}{dt}(t) &= -p_2 X(t) + p_3 v(t) \\ \frac{dv}{dt}(t) &= -p_6 v(t) + tu(t)p_4. \end{aligned}$$

Integrando las tres ecuaciones entre  $t$  e  $\infty$  y usando que  $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = 0$ , y cambiando los signos obtenemos

$$u(t) = p_1 \int_t^\infty u(s)ds + \int_t^\infty X(s)u(s)ds + G_b \int_t^\infty X(s)ds \quad (22)$$

$$X(t) = p_2 \int_t^\infty X(s)ds - p_3 \int_t^\infty v(s)ds \quad (23)$$

$$v(t) = p_6 \int_t^\infty v(s)ds - p_4 \int_t^\infty su(s)ds \quad (24)$$

De la ecuación (23) tenemos que

$$p_2 \int_t^\infty X(s)ds = X(t) + p_3 \int_t^\infty v(s)ds.$$

Dado que  $X(t) \geq 0$  tenemos que

$$\int_t^\infty X(s)ds \geq \frac{p_3}{p_2} \int_t^\infty v(s)ds. \quad (25)$$

De igual forma, de la ecuación (24) deducimos

$$p_6 \int_t^\infty v(s)ds \geq p_4 \int_t^\infty su(s)ds$$

Pero como  $s \geq t \Rightarrow su(s) \geq tu(s)$  tenemos

$$\int_t^\infty v(s)ds \geq t \frac{p_4}{p_6} \int_t^\infty u(s)ds.$$

Ahora, combinando (25) con la desigualdad anterior, resulta que

$$\int_t^\infty X(s)ds \geq t \frac{p_3 p_4}{p_2 p_6} \int_t^\infty u(s)ds.$$

De la ecuación (22) obtenemos que

$$u(t) \geq p_1 \int_t^\infty u(s)ds + G_b \int_t^\infty X(s)ds,$$

y reemplazando la integral de  $X(t)$

$$u(t) \geq (p_1 + t \frac{G_b p_3 p_4}{p_2 p_6}) \int_t^\infty u(s)ds.$$

Llamando ahora

$$w(t) = \int_t^\infty u(s)ds \quad y \quad a = \frac{p_3 p_4 G_b}{p_2 p_6},$$

podemos reescribir la última desigualdad como

$$\frac{dw}{dt}(t) \leq -(p_1 + at)w(t) \quad \text{ó} \quad \frac{w'(t)}{w(t)} \leq -(p_1 + at),$$

e integrando obtenemos que

$$\int_0^t \frac{w'(s)}{w(s)} ds \leq - \int_0^t (p_1 + as) ds \Rightarrow \log \frac{w(t)}{w(0)} \leq -(p_1 t + a \frac{t^2}{2}).$$

Luego

$$w(t) \leq w(0) e^{-(p_1 t + a \frac{t^2}{2})}.$$

Equivalentemente

$$\int_t^\infty u(s)ds \leq C e^{p_1 t - a \frac{t^2}{2}} \Rightarrow \int_t^{2t} u(s)ds \leq C e^{-p_1 t - \frac{a}{2} t^2},$$

para alguna constante  $C$ . Por otro lado, sabemos que  $u(t)$  es una función decreciente, por lo tanto

$$tu(2t) \leq \int_t^{2t} u(s)ds,$$

y entonces

$$u(2t) \leq \frac{1}{t} C e^{-p_1 t - \frac{a}{2} t^2}.$$

Llamando ahora  $h = \frac{a}{8}$ , y tomando  $t > 1$ , podemos escribir

$$u(t) \leq C_1 e^{-ht^2}.$$

Además, usando (25)

$$u(t) \geq G_b \int_t^\infty X(s)ds \geq G_b \frac{p_3}{p_2} \int_t^\infty v(s)ds,$$

luego obtenemos

$$\int_t^\infty v(s)ds \leq C_2 e^{-ht^2}.$$

Por otra parte

$$\frac{dv}{dt}(t) \geq -p_6 v(t) \Rightarrow v(t) \geq e^{-p_6 t} v(0) \Rightarrow \int_t^\infty v(s)ds \geq v(0) \int_t^\infty e^{-p_6 s} ds = \frac{v(0)}{p_6} e^{-p_6 t}.$$

Luego

$$C_3 e^{-p_6 t} \leq \int_t^\infty v(s)ds \leq C_2 e^{-ht^2},$$

lo cual nos conduce a una clara contradicción.

Por lo tanto en algún tiempo finito  $t$  la solución  $G(t)$  pasará por debajo de  $G_b$ .  $\square$

### 5.3. Una variante: modelo V

Bergman y su equipo examinaron un conjunto de siete modelos que podían servir para modelizar el proceso fisiológico del que se ha hablado, a partir de los datos de un IVGTT. Comparándose sobre la base de una serie de criterios específicos, el modelo mínimo fue elegido entre ellos, ya que fue capaz de tener en cuenta la dinámica de insulina con el menor número de parámetros fisiológicamente significativos durante un IVGTT. Nos parece interesante introducir aquí otro de los modelos estudiados por Bergman y su equipo, (el llamado *modelo V*), que fue rechazado en última instancia en beneficio del modelo mínimo. Según los resultados que se ofrecen en los artículos originales de Bergman y su equipo [15, 3], este parece comportarse de una forma muy similar al modelo mínimo, incluso obteniendo mejores ajustes a los datos experimentales en varios ensayos. Además, tiene el mismo número de parámetros que el modelo mínimo y no posee una parte no lineal de este último. Este modelo V tiene la siguiente forma:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t), \quad G(0) = p_0, \quad (26)$$

$$\frac{dX}{dt}(t) = -p_2 X(t) + p_3[I(t) - I_b], \quad X(0) = 0, \quad (27)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6[I(t) - I_b], \quad I(0) = I_b + p_7. \quad (28)$$

## 6. Experimentos computacionales

Se ha programado un método numérico de resolución con el software matemático Matlab, para analizar los datos de la glucemia e insulinemia proporcionados tras un IVGTT. Se muestran los resultados obtenidos después de la simulación del modelo de Ackerman, el modelo mínimo, y por último el modelo V. Se expone además la resolución original del modelo mínimo. El programa consta de tres bloques principales que describiremos a continuación

### Entrada de datos

Los datos introducidos en el programa son los valores de glucosa e insulina proporcionados por un estudio realizado por Bergman y su equipo, obtenidos en los diferentes tiempos de extracción tras el IVGTT. Se muestran a continuación los datos que se van a utilizar, los cuales han sido tomados de un estudio realizado por el propio equipo de Bergman. Para ajustar los datos experimentales con los modelos teóricos, vamos a utilizar un método de mínimos cuadrados (no lineales y con pesos), cuya formulación matemática es la siguiente:

$$EMC = \sum_{i=1}^n w_i \left( \frac{G(t_i) - \hat{G}_i}{\hat{G}_i} \right)^2 + \sum_{i=1}^n \tilde{w}_i \left( \frac{I(t_i) - \hat{I}_i}{\hat{I}_i} \right)^2,$$

donde  $\hat{G}_i$  e  $\hat{I}_i$  son los datos experimentales obtenidos después del IVGTT y  $G(t_i)$ ,  $I(t_i)$  los valores obtenidos a partir del correspondiente modelo, y  $w_i$  y  $\tilde{w}_i$  son los pesos para la glucemia e insulinemia respectivamente. Se pretende dar más importancia, en el proceso de minimización por mínimos cuadrados no lineales, a aquellas medidas que sean más *fiabes*. En el proceso de minimización se ponderan como 0 los primeros tiempos del IVGTT, puesto que se asume la existencia de un único compartimento de glucosa bien mezclado, el cual suele alcanzarse a los 8 minutos de la inyección del bolo. Esto representa el retardo existente desde la toma de glucosa y su correcta distribución por el organismo. Luego asignamos los pesos  $w_i$  correspondientes a la glucemia de la siguiente forma:

- \* 0 para todos los tiempos anteriores al minuto 8. Teniendo en cuenta de esta forma el retardo anteriormente mencionado.
- \* 10 para el instante  $t=8$ . Puesto que se considera la medida más importante y fiable de la muestra. Esto se cita en todos los artículos que realizan análisis de este tipo.
- \* 1 para el resto de los tiempos.

Para el caso de la insulinemia, se utilizan los siguientes pesos  $\tilde{w}_i$ :

- \* 0 para los 2 primeros tiempos, pues se tiene en cuenta aquí el retardo existente entre la entrada de glucosa al organismo y la estimulación de las glándulas endocrinas que segregan la hormona.

<b>Tiempo (<i>min</i>)</b>	<b>Glucemia (<math>\hat{G}_i, mg/dl</math>)</b>	<b>Insulinemia (<math>\hat{I}_i, \mu UI/ml</math>)</b>
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
92	82	8
102	81	11
122	82	7
142	82	8
162	85	8
182	90	7

Cuadro 2: Datos utilizados tomados de [11].

- \* 10 para los instantes  $t = 4, 6$  y  $8$ , ya que se consideran las medidas más importantes y fiables de la muestra, puesto que detallan el primer y principal pico de acción de la insulina.
- \* 1 para los demás tiempos.

## Cálculos

Respecto de la glucemia e insulinemia basales  $(G_b, I_b)$ , existen varias posibilidades a la hora de elegirlos. Las más comunes son tomar los valores iniciales en  $t = 0$ , los finales, o una media entre ambos. Nosotros hemos optado por esta última, aunque las otras son igualmente válidas. El método implementado consiste en minimizar el funcional anteriormente descrito eligiendo los parámetros del modelo a estudiar mediante algún algoritmo de optimización. Hemos utilizado el algoritmo *fminsearch* para los casos en los que no ha sido necesario imponer restricciones de cota, aunque también hemos utilizado *fmincon* (que utiliza las restricciones pertinentes) para los casos en los que *fminsearch* no proporciona una solución adecuada (que todos los parámetros sean positivos). Durante el proceso de minimización, se han resuelto los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias mediante el algoritmo *ode45* de Matlab (que utiliza un método encajado **Runge-Kuta**) con unas tolerancias relativa y absoluta de  $10^{-6}$  y  $10^{-9}$  respectivamente.

## Salida de resultados

En el test de parada para el algoritmo de optimización se han utilizado las tolerancias que vienen por defecto, aumentando el número máximo de iteraciones o evaluaciones de función permitido cuando ha sido necesario. Si la convergencia ha sido satisfactoria, el programa proporciona los valores teóricos de la glucemia, insulinemia (los valores de la variable  $X(t)$  si corresponde) en cada instante, los parámetros de cada sistema, así como los índices  $S_I$  y  $S_G$  en el caso del modelo mínimo, y la suma de mínimos cuadrados final.

Un aspecto muy importante para la convergencia del método es la estimación inicial de los parámetros que describimos a continuación. En este sentido, hemos realizado algunas pruebas y experimentos previos para determinar los mejores parámetros de partida.

### 6.1. Implementación del Modelo de Ackerman

Habíamos llegado al sistema siguiente:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - p_2(I(t) - I_b) \quad (29)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4(G(t) - G_b) - p_3(I(t) - I_b) \quad (30)$$

Veamos cómo realizar una estimación inicial de los parámetros, necesaria para comenzar el proceso iterativo: Si consideramos primero que  $G(t) = G_b$  entonces

$$\frac{dI}{dt}(t) = -p_3(I(t) - I_b),$$

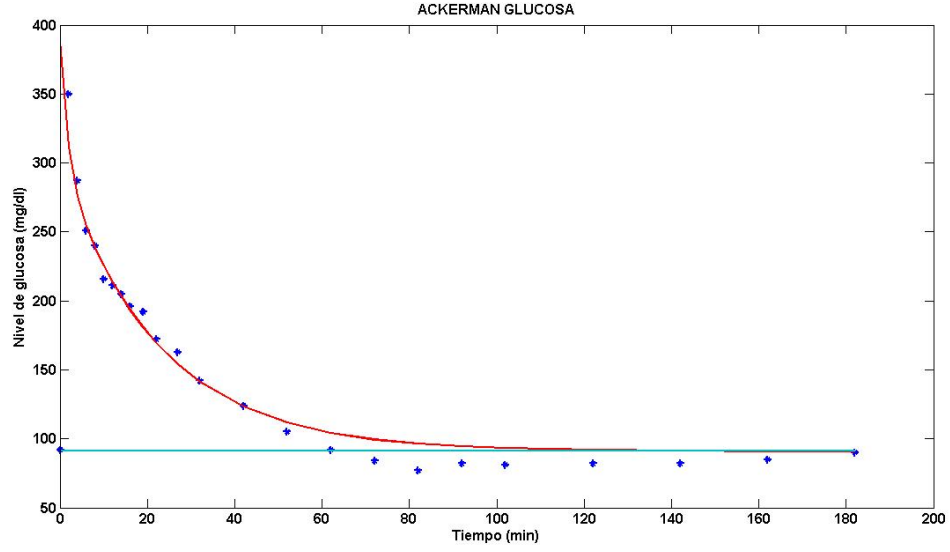


Figura 5: Ackerman Glucemia

e integrando la ecuación

$$I(t) - I_b = ke^{-p_3 t}.$$

Tomando dos puntos  $t_i$  y  $t_j$ , con  $i < j$ , podemos deducir que

$$\frac{I(t_i) - I_b}{I(t_j) - I_b} = e^{p_3(t_j - t_i)},$$

y despejando

$$\frac{\log\left(\frac{I(t_i) - I_b}{I(t_j) - I_b}\right)}{(t_j - t_i)} = p_3.$$

Análogamente, si  $I(t) = I_b$

$$\frac{\log\left(\frac{G(t_i) - G_b}{G(t_j) - G_b}\right)}{(t_j - t_i)} = p_1.$$

Ahora, estimamos  $p_2$  y  $p_4$  por diferencias finitas

$$\frac{G(t_j) - G(t_i)}{t_j - t_i} \cong G'(t_i) = -p_1(G(t_i) - G_b) - p_2(I(t_i) - I_b).$$

Luego

$$p_2 \cong \left[ \frac{G(t_j) - G(t_i)}{t_j - t_i} + p_1(G(t_i) - G_b) \right] \frac{1}{(I_b - I(t_i))}.$$

Y de igual forma

$$p_4 \cong \left[ \frac{I(t_j) - I(t_i)}{t_j - t_i} + p_3(I(t_i) - I_b) \right] \frac{1}{(G(t_i) - G_b)}$$

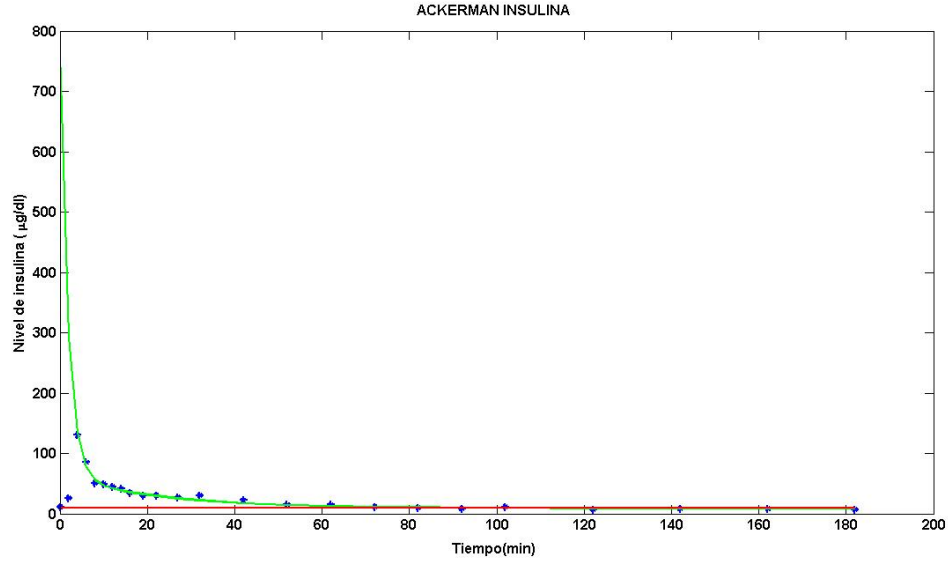


Figura 6: Ackerman Insulinemia

Parámetros	Valores estimados
$p_1$	$2,73281 \cdot 10^{-2}$
$p_2$	$6,60192 \cdot 10^{-2}$
$p_3$	$5,64145 \cdot 10^{-1}$
$p_4$	$1,34963 \cdot 10^{-1}$
$G_0$	$3,88734 \cdot 10^2$
$I_0$	$7,64246 \cdot 10^2$
$T_0$	40,28408
$EMC$	0,85807

Cuadro 3: Resultados Modelo de Ackerman

## 6.2. Implementación del Modelo Mínimo

Realizamos primero la estimación inicial de los parámetros. Sabemos que las gráficas de  $G(t)$  e  $I(t)$  tienen una forma *similar* a una exponencial. Sobre todo la primera, ya que la gráfica para la insulinemia puede presentar un segundo pico de acción en ocasiones bastante pronunciado. Por esta razón, es conveniente utilizar los primeros datos para una mejor estimación, puesto que más adelante la forma es más difícil de ajustar.

Para un  $t$  pequeño, podemos considerar que

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b), \quad \text{ya que } X(0) = 0.$$



Luego de forma similar a lo realizado con el anterior modelo:

$$p_1 = \frac{\log\left(\frac{G(t_i)-G_b}{G(t_j)-G_b}\right)}{(t_j - t_i)}.$$

El valor  $p_5$  lo aproximamos inicialmente con el valor basal de la glucemia:

$$p_5 \cong G_b.$$

Como antes, inicialmente podemos considerar que

$$\frac{dI}{dt}(t) = -p_6[I(t) - I_b],$$

de donde

$$p_6 = \frac{\log\left(\frac{I(t_i)-I_b}{I(t_j)-I_b}\right)}{(t_j - t_i)}.$$

El parámetro  $p_4$  se estima de nuevo por diferencias finitas:

$$p_4 \cong \left( \frac{I(t_j) - I(t_i)}{t_j - t_i} + p_6(I(t_i) - I_b) \right) \frac{1}{[G(t_i) - G_b] + t_i}.$$

Desarrollando igual que con el modelo de Ackerman, obtenemos  $p_7$

$$p_7 = (I(t_i) - I_b)e^{p_6 t_i},$$

luego podemos estimar así el valor inicial de insulina:

$$I(0) = I_b + p_7.$$

Análogamente tenemos que:

$$G(0) = G_b + (G(t_i) - G_b)e^{p_1 t_i}.$$

Por último, para los parámetros  $p_2$  y  $p_3$  utilizamos el conocimiento de sus valores típicos, ya que son parámetros que se encuentran en la ecuación correspondiente al efecto de la insulina activa, la cual es una variable *no observable* directamente:

$$p_2 = 10^{-2}, \quad p_3 = 6 \cdot 10^{-6}.$$

### 6.3. Implementación del Modelo V

La estimación de parámetros del modelo V, es la misma que para el modelo mínimo, salvo que en este caso, como no tenemos conocimiento explícito de los intervalos en los que se encuentran estos dos parámetros, los aproximamos de forma similar al modelo mínimo:

$$p_2 = 10^{-2}, \quad p_3 = 10^{-6}.$$

Al no ser dos sistemas demasiado diferentes en cuanto a estructura, podemos suponer un comportamiento parecido. Sin embargo, notamos que hemos tomado  $p_3$  ligeramente distinto, después de realizar varios ensayos porque eran los que ofrecían unos mejores resultados en la práctica, es decir, un menor error en el proceso de minimización.

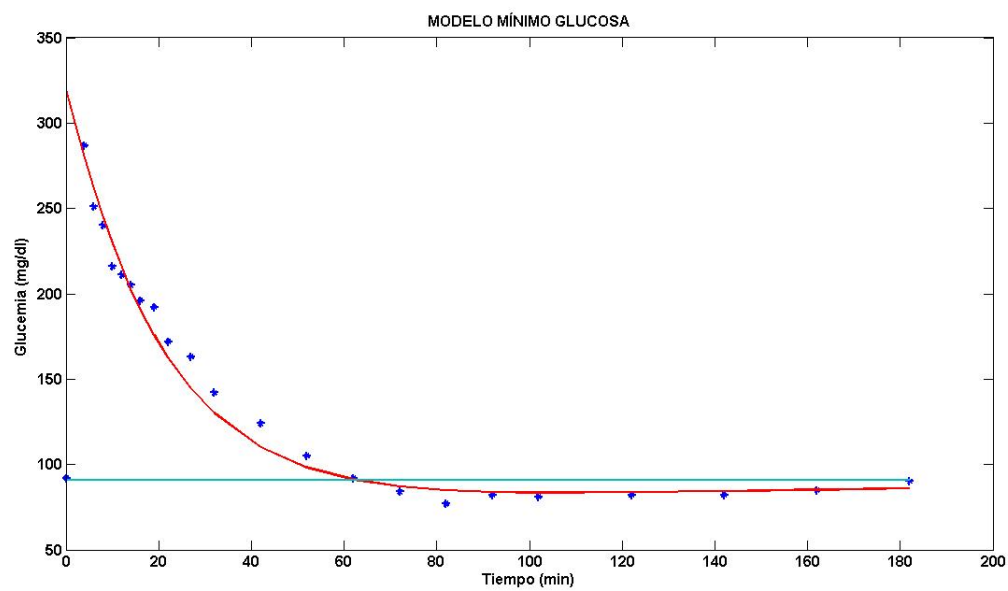


Figura 7: Modelo mínimo Glucemia

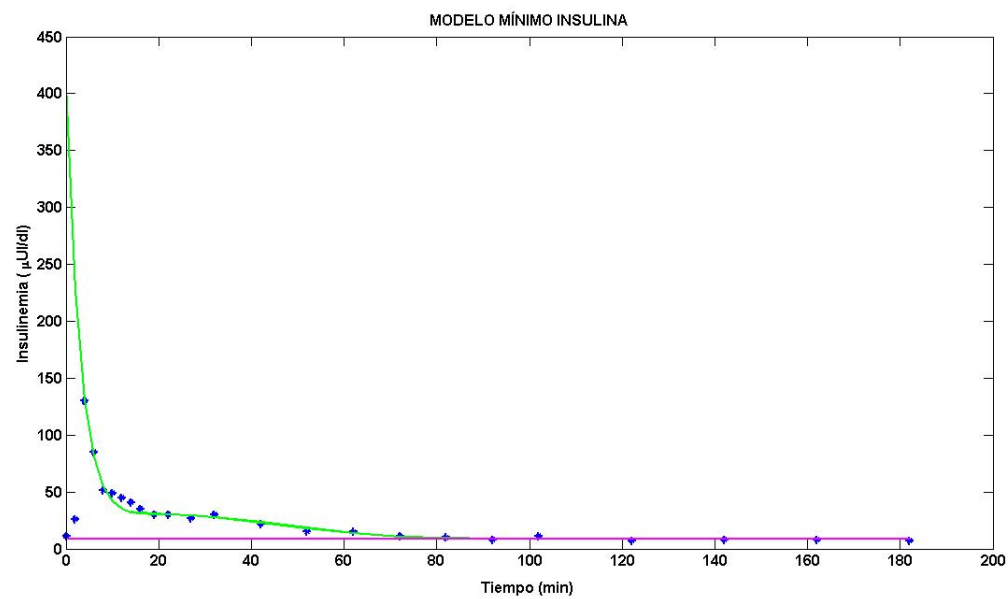


Figura 8: Modelo mínimo Insulinemia

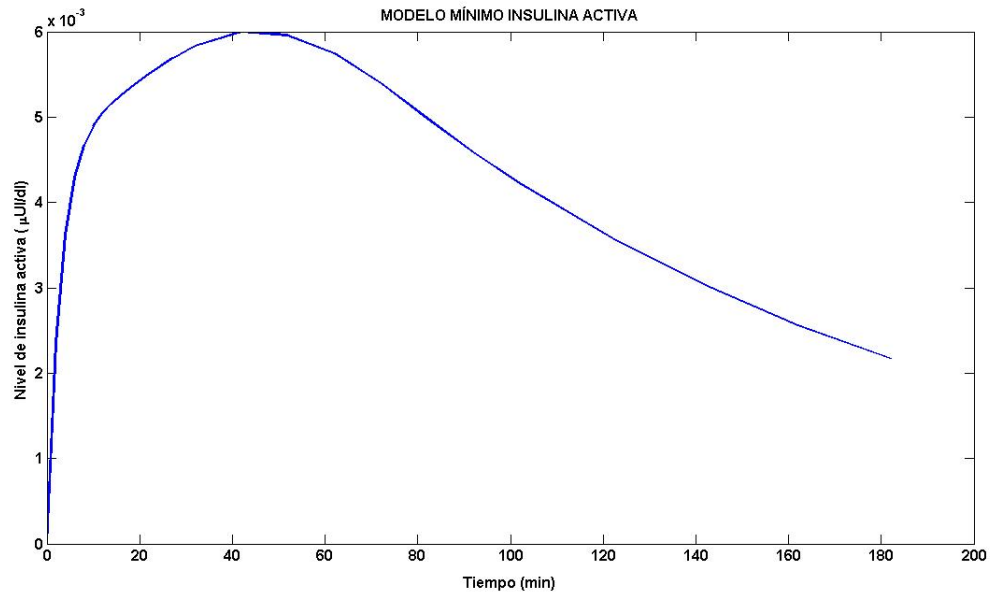


Figura 9: Modelo mínimo insulina activa

Parámetros	Valores estimados
$p_1$	$4,4488 \cdot 10^{-2}$
$p_2$	$0,8304 \cdot 10^{-2}$
$p_3$	$3,9739 \cdot 10^{-6}$
$p_4$	$4,772 \cdot 10^{-3}$
$p_5$	$8,67768 \cdot 10$
$p_6$	$3,0551 \cdot 10^{-1}$
$p_7$	$3,9903 \cdot 10^2$
$G_0$	$3,1986 \cdot 10^2$
$I_0$	$4,0803 \cdot 10^2$
$S_I$	$4,7855 \cdot 10^{-4}$
$S_G$	$4,4488 \cdot 10^{-2}$
$EMC$	0,59755

Cuadro 4: Resultados Modelo Mínimo

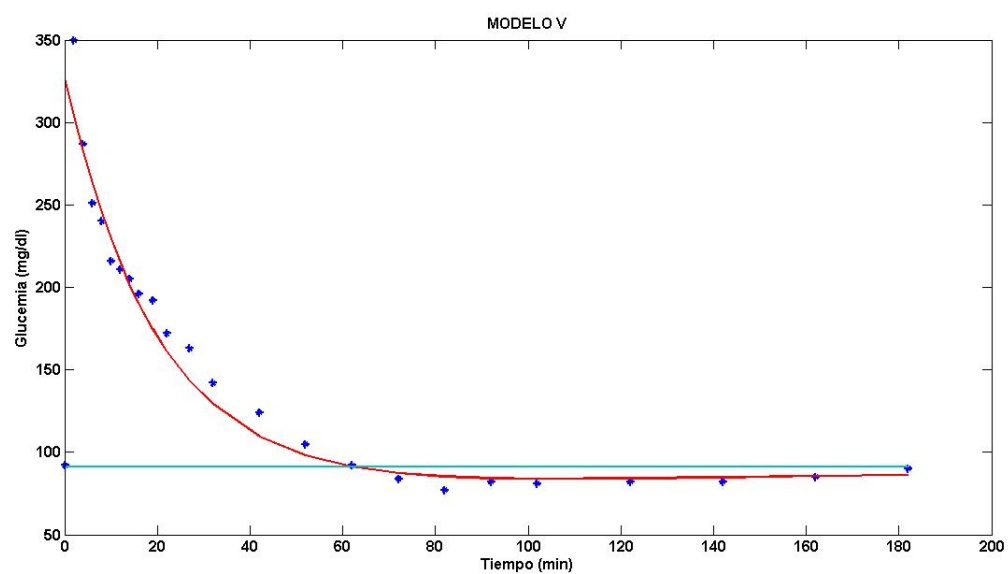


Figura 10: Modelo V Glucemia

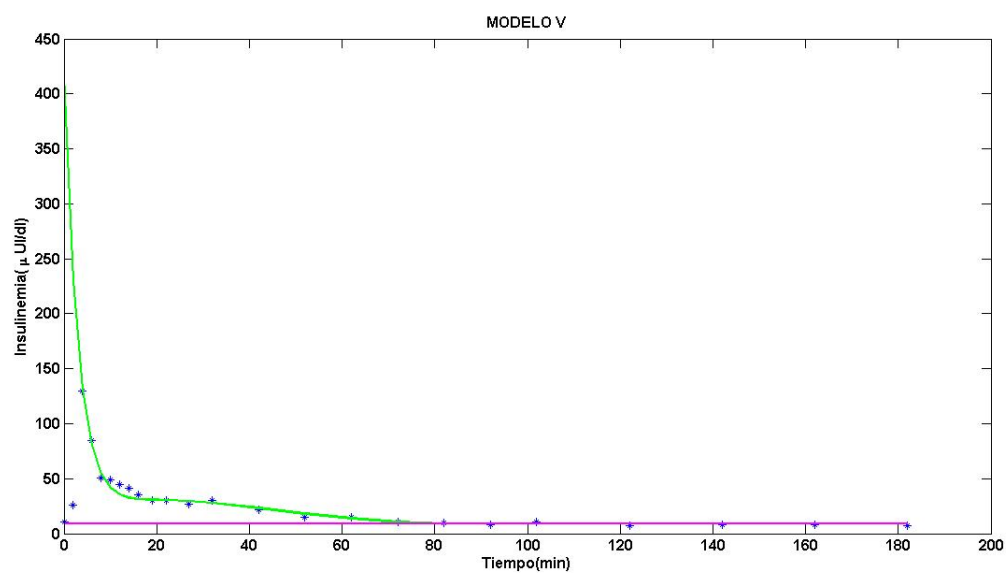


Figura 11: Modelo V Insulinemia

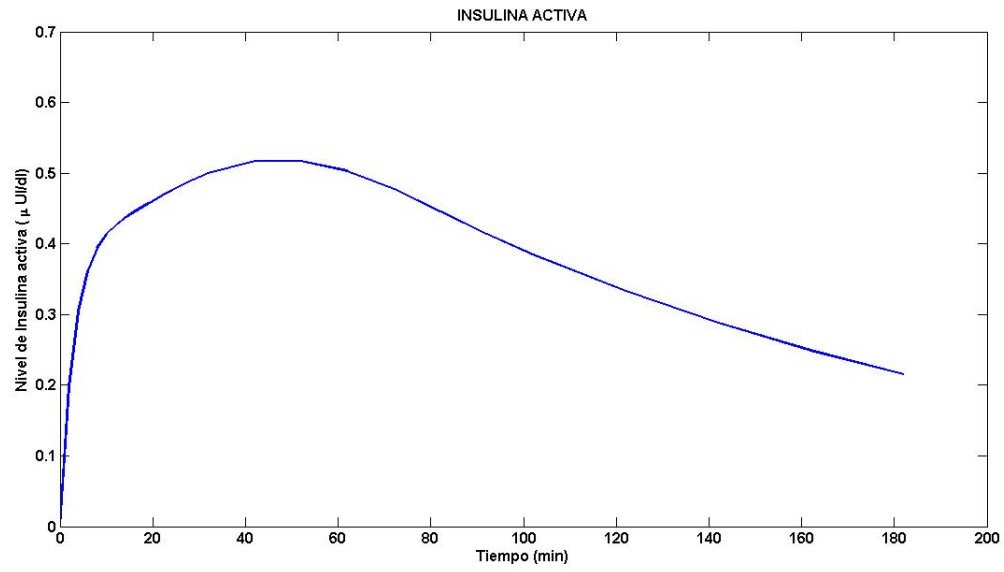


Figura 12: Modelo V Insulina Activa

Parámetros	Valores estimados
$p_1$	$5,1753 \cdot 10^{-2}$
$p_2$	$7,2721 \cdot 10^{-5}$
$p_3$	$3,2949 \cdot 10^{-6}$
$p_4$	$3,9799 \cdot 10^{-5}$
$p_5$	$8,6689 \cdot 10$
$p_6$	$3,1043 \cdot 10^{-3}$
$p_7$	$4,0816 \cdot 10^2$
$G_0$	$3,2718 \cdot 10^2$
$I_0$	$4,1716 \cdot 10^2$
$EMC$	0,59848

Cuadro 5: Resultados Modelo V

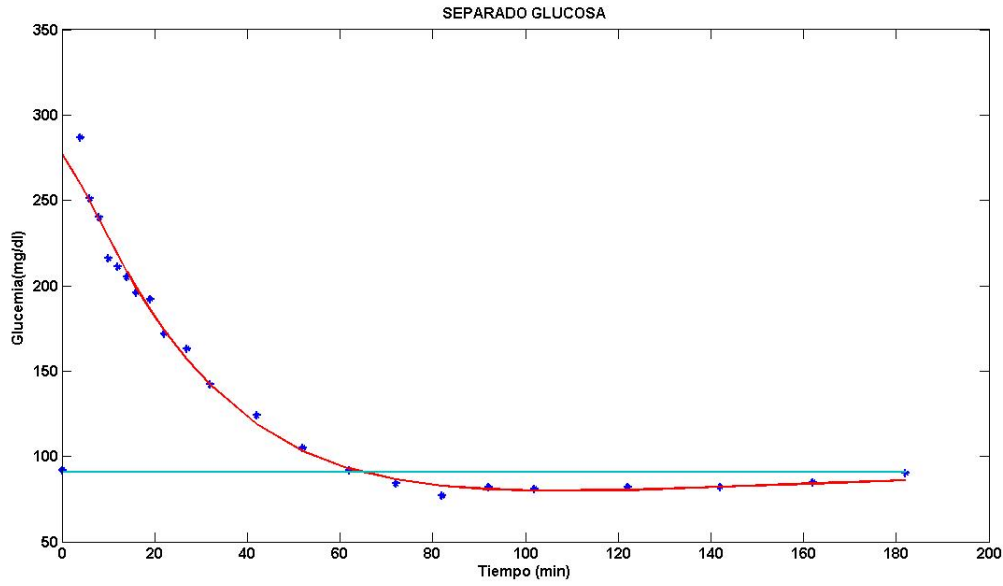


Figura 13: Resolución original glucemia

#### 6.4. Resolución original

Como se ha repetido en varias ocasiones, originalmente Bergman y su equipo realizaron el ajuste por mínimos cuadrados separando la parte de la glucosa de la parte relativa a la insulina. Incluso diseñaron un software denominado *MinMod* para llevar a cabo este tipo de ajuste. Aunque matemáticamente este planteamiento es claramente incorrecto, nos ha parecido interesante diseñar un algoritmo en Matlab, que simule esta forma de resolución, es decir, que por una parte se resuelvan las ecuaciones (12) y (13), utilizando los datos interpolados de la insulinemia como input, y por otro lado la ecuación (14) utilizando esta vez los datos interpolados de la glucemia como entrada. Mostramos las gráficas obtenidas en las figuras 13, 14 y 15.

Observamos que los parámetros  $S_G$  y  $S_I$  se encuentran en este caso en los intervalos esperados. Podemos apreciar también la existencia de dos errores de estimación, uno haciendo referencia a la resolución de las 2 primeras ecuaciones del modelo y lógicamente el otro a la resolución de la última ecuación.

## 7. Conclusiones

Podemos observar que existe una diferencia aproximada de dos décimas entre los errores del proceso de minimización del modelo de Ackerman y los modelos «de Bergman». Está claro que estas diferencias son notorias (40 % aproximadamente). Sin embargo, teniendo en cuenta que el modelo de Ackerman fue pionero en el estudio de este proceso biológico y que éste se desarrolló para el estudio del OGTT y no del IVGTT, del cual se han obtenido los datos, podemos

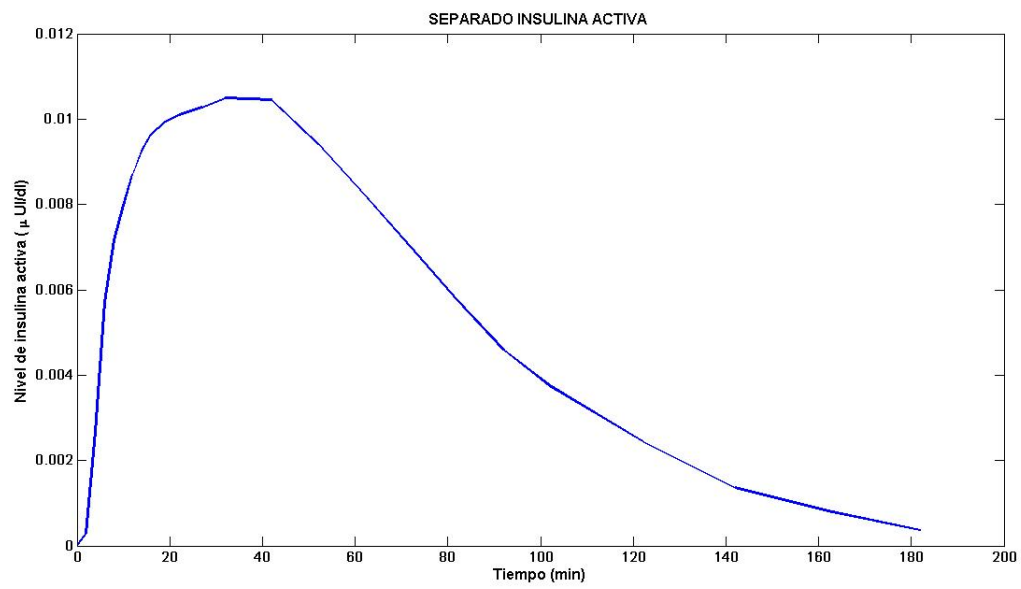


Figura 14: Resolución original insulina activa

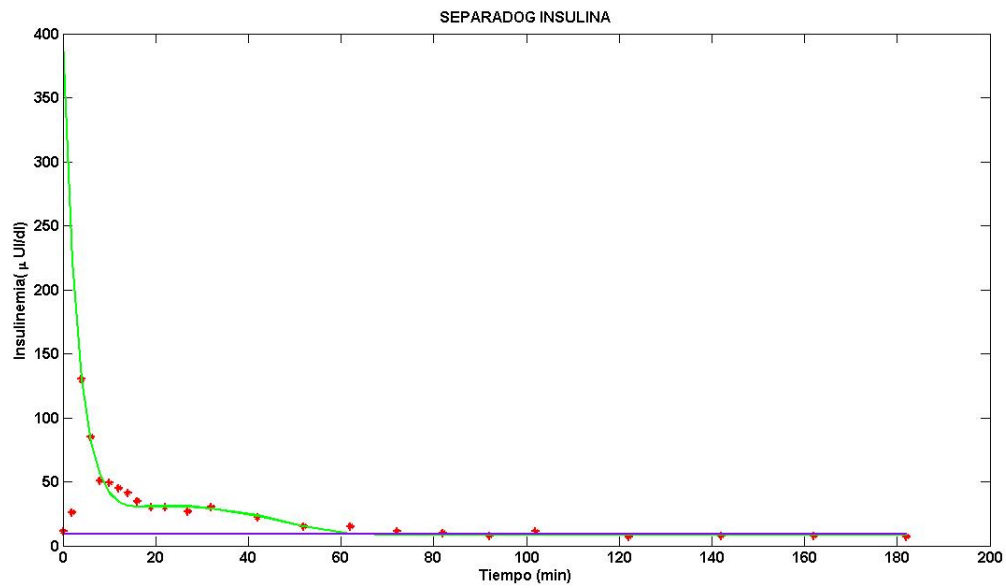


Figura 15: Resolución original insulinemia

Parámetros	Valores estimados
$p_1$	0,024194
$p_2$	0,025446
$p_3$	$1,4435 \cdot 10^{-5}$
$p_4$	$4,03089 \cdot 10^{-3}$
$p_5$	101,60347
$p_6$	0,298357
$p_7$	385,3332
$G_0$	277,2075
$I_0$	394,3332
$S_I$	$5,6729606 \cdot 10^{-4}$
$S_G$	0,0242
$EMC_1$	0,0176
$EMC_2$	0,69013
$EMC_{Suma}$	0,7078

Cuadro 6: Tabla Modelo por separado

decir que el ajuste que realiza el modelo es bastante bueno. Estudiando las figuras obtenidas anteriormente, podemos apreciar que el modelo de **Ackerman** ajusta bastante bien los datos de la glucosa, pero no tanto los de la insulina. Esto es debido a que normalmente la insulina muestra dos picos de actividad, el primero más pronunciado que el segundo, y este suceso no es tenido en cuenta en este modelo, mientras que sí en los modelos V y mínimo. Por último, añadir que el tiempo de computación del modelo de Ackerman es considerablemente más bajo que en los modelos V y mínimo (debido a ser un sistema lineal), lo que lo convierte en un modelo todavía bastante eficiente en la práctica.

El modelo que menor error ofrece es el modelo mínimo, aunque por una diferencia considerablemente pequeña con respecto al modelo V. Lógicamente éste era el resultado esperado para nuestros estudios, ya que hemos expuesto varias razones por las que el modelo mínimo es el más utilizado en la actualidad. Sin embargo, hemos constatado (como le pasó a Bergman y su equipo) que el modelo V ha obtenido un resultado muy competitivo. Teniendo en cuenta que la ecuación para la cinética de la glucosa en el modelo V es lineal, resulta además que la resolución numérica del sistema es más rápida. Para poder obtener conclusiones más sólidas, está claro que habría que realizar este tipo de estudios sobre un conjunto de muestras mucho más numeroso, pero la obtención de éstas es lógicamente costosa y está fuera de nuestro alcance. No obstante, parece que la principal razón del triunfo del modelo mínimo fue la interpretación fisiológica de los parámetros, así como su obtención, ya que no se conoce una forma explícita de calcular



$S_G$  y  $S_I$  para el modelo V, mientras que como hemos visto, con el modelo mínimo se obtienen de manera muy sencilla.

En el caso del modelo mínimo ajustado por separado tenemos dos errores de estimación:  $EMC_1$  hace referencia al error en la parte de la glucosa, mientras que el  $EMC_2$  a la parte de la insulina. Se observa que el primero de estos es considerablemente bajo, pero el valor que nos interesa sería la suma de ambos ( $EMC_{suma}$ ), el cual es una décima más pequeño que el obtenido para el modelo de Ackerman, pero una mayor que para los modelos mínimo y V.

No obstante, debido al diferente número de parámetros que utiliza cada modelo, resulta claro que cuanto mayor sea éste menor será (en general) el error de mínimos cuadrados. Para poder comparar los ajustes obtenidos en estos casos se suele utilizar un criterio tipo el de Akaike corregido, cuya expresión viene dada por

$$AIC_C = n \log \left( \frac{EMC}{n} \right) + 2k + \frac{2k(k+1)}{n-k-1},$$

donde  $n$  es el número de datos y  $k$  el número de parámetros estimados. Por ejemplo, aplicando esta fórmula a los modelos de Ackerman y mínimo con  $n = 24$ ,  $k = 6$  y  $k = 8$ , respectivamente, con sus valores  $EMC$  dados en los cuadros 3 y 4, resulta que los correspondientes valores de  $AIC_C$  son  $-63,01$  y  $-63,03$ , por lo que según este criterio la bondad del ajuste del modelo mínimo es sólo ligeramente superior al de Ackerman.

En cuanto al estudio de las gráficas, observamos que a simple vista los datos de la glucemia e insulinemia se ajustan de una forma muy similar. Para los modelos V y mínimo, en el caso de la variable efecto de la insulina activa, se observa un pico en el intervalo  $[40, 50]$  minutos.

Respecto de los parámetros biológicos del modelo mínimo, observamos que (cuando se ajustan las tres ecuaciones) el valor  $S_I$  de la *sensibilidad a la insulina* se encuentra dentro de su intervalo esperado. No es el caso para la *eficacia de la glucosa*  $S_G$ , que queda un poco por encima. Cuando se ajustan por separado, ambos factores  $S_I$  y  $S_G$ , se encuentran en los intervalos esperados.

Estudios realizados por Cobelli [10] han demostrado que cuando se utiliza el modelo mínimo (ajustado por separado) para interpretar un IVGTT se obtiene una sobrestimación de  $S_G$  y una subestimación de  $S_I$ . Curiosamente en nuestro caso se presenta esta circunstancia para  $S_G$  en la resolución conjunta, aunque la desviación no es muy grande, mientras que no aparece en el ajuste por separado.

## 7.1. Comparativa de la estructura de los modelos

Realizaremos en este apartado una breve comparación entre los tres modelos implementados. El modelo de Ackerman y el mínimo tienen la siguiente forma:

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - p_2(I(t) - I_b) \quad (31)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4(G(t) - G_b) - p_3(I(t) - I_b). \quad (32)$$

$$\frac{dG}{dt}(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad G(0) = p_0 \quad (33)$$

$$\frac{dX}{dt}(t) = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \quad (34)$$

$$\frac{dI}{dt}(t) = p_4[G(t) - p_5]^+t - p_6(I(t) - I_b) \quad I(0) = p_7 + I_b \quad (35)$$

Si observamos atentamente las partes coloreadas. La parte en rojo es idéntica en ambos modelos, aunque es claro que los parámetros  $p_1$  no son los mismos. La parte verde muestra cierta similitud en cuanto a que, como hemos dicho  $p_5$  es el valor umbral a partir del cual se activa el páncreas, el cual es muy cercano a  $G_b$ . Ambas expresiones están multiplicadas por un parámetro  $p_4$ , aunque en el caso del modelo mínimo aparece la función *parte positiva* y el producto por  $t$ , como se explicó en la Sección 5. Por último, el término naranja vuelve a ser común a ambos modelos. Observamos así que los dos modelos están muy relacionados, siendo este hecho normal, ya que parece lógico que los modelos que surgieron para mejorar el de Ackerman lo utilizaran como base en sus estudios.

## 7.2. Ventajas, limitaciones y modificaciones

El modelo mínimo nos permite evaluar de forma eficaz y segura distintos parámetros implicados en la tolerancia a la glucosa tanto en el individuo sano como en el diabético. Su realización es bastante más sencilla que la del CEH, y nos permite obtener un índice de  $S_I$  altamente correlacionado con el obtenido con esta segunda técnica. Puede utilizarse para conocer los cambios metabólicos a través del tiempo en un mismo sujeto, o valorar la eficacia de ciertas terapias farmacológicas o dietéticas en diferentes patologías. Finalmente, el modelo mínimo proporciona también otros parámetros de interés en el estudio de la tolerancia a la glucosa, como la efectividad de la glucosa y la respuesta aguda insulínica a su estímulo.

El índice  $S_I$  obtenido mediante el modelo mínimo ha demostrado ser un **potente predictor** del desarrollo de la diabetes en hijos de padres diabéticos; de igual forma, se ha estudiado la relación existente entre este coeficiente y la arteriosclerosis y otras enfermedades de riesgo cardiovascular. Uno de los problemas que presenta el modelo mínimo es, como se ha visto en la Proposición 4, la aparición de oscilaciones no acotadas en las soluciones. Gaetano y Arino en [9] proponen un modelo alternativo, con ecuaciones con *retardo*, para evitar este fenómeno. Este modelo se conoce como *modelo dinámico*.

Por último, podemos añadir que el modelo mínimo presenta dificultades para conseguir buenas convergencias y parámetros precisos en determinadas circunstancias. Con esto también queremos decir, que un cambio no muy grande en los parámetros iniciales puede llevar a soluciones distintas e incluso a problemas en el proceso de minimización durante la estimación de parámetros. Los resultados obtenidos, así como el gran número de ensayos realizados muestran que, como es común, no hay un único conjunto de parámetros que caractericen un IVGTT.

Haciendo referencia a las principales motivaciones del estudio de este tipo de fisiopatologías, muchos investigadores siguen trabajando en el desarrollo del Páncreas artificial, con el fin de que (sobre todo los diabéticos tipo 1) puedan olvidarse de su enfermedad. Se han propuesto varios modelos de dispositivos; el principio es simple: conectar un sensor de glucosa a una bomba de insulina, lo cual a través de un ordenador programado para interpretar las lecturas de los sensores decide la cantidad de la hormona que se necesita. Sin embargo esto no es nada sencillo, los sensores son lentos y propensos a errores, mientras que la insulina inyectada puede tomar horas para producir un efecto, y una persona diabética precisa de los aportes de insulina en un intervalo no muy largo de tiempo. Para una persona con diabetes, que realiza el cálculo de las dosis de insulina varias veces al día, ceder esta responsabilidad y las consecuencias que esto pueda tener a un ordenador es de enormes proporciones, luego los investigadores tendrán garantizar que es seguro y que puede sustituir los tratamientos en su totalidad o en parte, especificando esto claramente. Como hemos notado durante el desarrollo del proyecto, existen una gran variedad de modelos para la representación de este proceso, y de igual forma existe una gran variedad de situaciones que pueden ocurrir en el organismo de una persona diabética. Con esto queremos decir que el organismo humano es un sistema muy complejo, en el cual obviamente es muy difícil predecir qué reacciones van a ocurrir y en qué medida lo van a hacer. Obviamente la fisiopatología de la DM es también un sistema muy complicado en el que interfieren como hemos visto multitud de variables y parámetros, y el hecho de que no se puedan tener todas ellas en cuenta en un modelo unificado, hace que sea muy difícil la existencia de un páncreas artificial, ya que en el caso de que se dispusiera de tal modelo, constaría probablemente de una gran cantidad de parámetros y ecuaciones, lo que aumentaría considerablemente el proceso de resolución, y una persona diabética precisa como hemos dicho del aporte de insulina durante un intervalo no muy largo de tiempo después del aumento de la concentración de glucosa en sangre, luego no parece aceptable que el tiempo de resolución sea elevado. Parece claro que de momento la cura biológica para la enfermedad está lejos de conseguirse. Mientras los investigadores trabajan en ésta, el desarrollo de un recurso provisional valioso hasta la obtención de tratamientos biológicos eficaces o incluso curas futuras es de gran importancia, sin embargo, podemos ver que el desarrollo en un futuro no muy lejano del **páncreas artificial** óptimo, parece estar todavía lejos de convertirse en algo real.



# Bibliografía

- [1] E. Ackerman, J. W. Rosevear, W. F. McGuckin, *A Mathematical Model of the Glucose-tolerance test*, *Phiys.net.biol* **9**, págs. 203-213 1964.
- [2] R. N Bergman, *Minimal Model: Perspective from 2005* , *Hormone Research*, **64**, págs. 8-15, 2005.
- [3] R. N. Bergman, Y. Ziya Ider, C. R Bowden, y C. Cobelli, *Quantitative estimation of insulin sensitivity* , *American Physiological Society*, **236** págs. 667-677, 1979.
- [4] P. J. Bingley, P. Colman, G.S. Eisenbarth, R.A. Jackson, D.K. Mcculloch, W.J. Riley, E.A.M. Gale, *Standardization of IVGTT to Predict IDDM*, *Diabetes Care*, **15**, nº 10, págs. 1313-1316, 1992.
- [5] A. Boutayeb, A. Chetouani, *A critical review of mathematical models and data used in diabetology*, *Biomedical Engineering online* **5** (43), 2006.
- [6] M.Braun, *Ecuaciones diferenciales y sus aplicaciones*, Grupo Editorial Iberoamérica, S.A. 1990.
- [7] D.Clerly, *A Pancreas in a Box* , *Sience*, **343**, págs. 133-135, 2014.
- [8] E. Colino, L. Herranz *www.fundaciondiabetes.org, sección diabetesinfantil, tratamiento con insulina* , Madrid, consultado 26-2-2014.
- [9] A. De Gaetano, O. Arino, *Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test*, *J. Math. Biol.*, **4**, págs. 136-168, 2000.
- [10] E. Friis-Jensen, *Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism*, B.Sc.Thesis Technical University of Denmark, 2007.
- [11] D. R. Kerner, *Minimal Models for Glucose and Insulin Kinetics*, Civilzed software inc.
- [12] Medline Plus. *www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/*, Servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Consultado 26-2-2014.
- [13] A.Á. Merchante Alfaro, *Modelo mínimo*, *Avances en Diabetología*, **24**, nº 4, págs. 312-319, 2008.

- [14] S. Novo, R. Obaya, J. Rojo. *Ecuaciones y sistemas diferenciales* , Editorial McGraw-Hill, 1995.
- [15] G. Toffolo, R. N. Bergman, D. T. Finegood, C. R. Bowden, y C. Cobelli, *Quantitative Estimation of Beta Cell Sensitivity to Glucose in the Intact Organism*, Diabetes, **29**, págs. 979-990, 1980.
- [16] Wikipedia *www.Wikipedia.org*.