

**INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C.**

POSGRADO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

**Análisis de la metabolización de carbohidratos
en sujetos sanos: una explicación determinista
hacia diabetes mellitus tipo 2.**

Tesis que presenta

Nelida Elizabeth López Palau

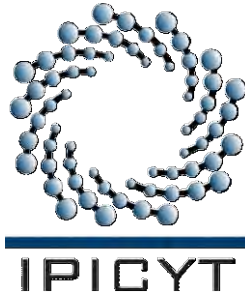
Para obtener el grado de

Maestra en Control y sistemas dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Julio del 2013



Constancia de aprobación de la tesis.

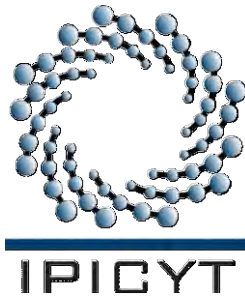
La tesis “**Análisis de la metabolización de carbohidratos en sujetos sanos: una explicación determinista hacia diabetes mellitus tipo 2**” presentada para obtener el Grado de Maestra en Control y sistemas dinámicos fue elaborada por **Nelida Elizabeth López Palau** y aprobada el **04 de 07 de 2013** por los suscritos, designados por el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores
(Director de la tesis)

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez
(Sinodal)

Dr. Marcial Bonilla Marín
(Sinodal)

Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso
(Sinodal)



Créditos Institucionales.

Esta tesis fue elaborada en la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., bajo la dirección del Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

Durante la realización del trabajo el autor recibió una beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología #262267 y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Acta de Examen de Grado

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 002 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Maestría en Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 4 días del mes de julio del año 2013, se reunió a las 15:20 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso	Presidente	UASLP
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez	Sinodal	IPICYT

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de:

MAESTRA EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó la C.

Nelida Elizabeth López Palau

sobre la Tesis intitulada:

Análisis de la metabolización de carbohidratos en sujetos sanos: una explicación determinista hacia la diabetes mellitus tipo 2

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

El Jurado, después de deliberar, determinó

APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 16:36 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 4 días del mes de julio de 2013.

Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado

Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico



*A quienes amo, por su apoyo y paciencia
para entender mis afanes por constante superación...*

*y para ti, como un regalo de amor y gratitud
por el hecho de que existas y de que yo haya esperado
tanto tiempo para encontrarte,
llévame contigo, enséñame a caminar por tu mundo.*

Agradecimientos.

“Un guerrero nunca olvida la gratitud, durante la lucha, fue ayudado por los ángeles; las fuerzas celestiales colocaron cada cosa en su lugar y permitieron que él pudiera dar lo mejor de sí. Los compañeros comentan: “¡Qué suerte tiene!”. Y es que el guerrero a veces consigue mucho más de lo que su capacidad permite. Por eso, cuando el sol se pone, se arrodilla y agradece el manto protector que lo rodea. Su gratitud, no obstante, no se limita al mundo espiritual; él jamás olvida a sus amigos, porque la sangre de ellos se mezcló con la suya en el campo de batalla. Un guerrero no necesita que nadie le recuerde la ayuda de los otros; él se acuerda solo y reparte con ellos la recompensa.” P.C.

Quisiera agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo otorgado por medio de la beca No. 262267 para llevar a cabo mis estudios de maestría, al Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica por permitirme ser partícipe de este gran proyecto que han venido creando con el paso de los años y en especial a la división de Matemáticas Aplicadas por todas sus atenciones y facilidades prestadas para mi formación.

De manera especial le agradezco al Dr. Ricardo Femat por la confianza depositada en mi persona para llevar a cabo esta investigación, por sus enseñanzas y su dirección. También quisiera extender un agradecimiento especial a los doctores Eric Campos, Imelda Bonifas, a Crescencio Hernández y a mis sinodales los doctores Gonzalo Barajas, Gordillo Moscoso y Marcial Bonilla, por sus comentarios siempre certeros que ayudaron a mi crecimiento. Así mismo me gustaría agradecer a mis compañeros de maestría y de laboratorio por su paciencia, amistad y compañía a lo largo de este camino.

Agradezco de manera profunda a mis amigos Viviana, Michael, Maricruz, Israel y Miguel por estar siempre al pie del cañón a mi lado, por enfrentar conmigo todas y cada una de las dificultades que representa simplemente vivir, en especial a Tatiana mi hermana de todas las vidas y es que chiquilla... tú me formaste y mucho de lo que soy es por ti.

Finalmente quisiera agradecer a mi familia, en especial a mis padres Liz y Fito a quienes les debo todo, a mis hermanos Fito, Diana y Denisse y a mi cuñada Lía por ser mis pilares en mis momentos de incertidumbre, a mis sobrinos Daniel y Danae por ser mi inspiración y en general porque ustedes son la razón por la que me levanto en las mañanas y agradezco lo bendecida que soy. Gracias por ser lo más hermoso que tengo.

Contenido.

Constancia de aprobación de la tesis.	ii
Créditos institucionales.	iii
Acta de examen.	iv
Dedicatorias.	v
Agradecimientos.	vi
Lista de tablas.	ix
Lista de figuras.	x
Abreviaturas.	xii
Glosario.	xiii
Resumen.	xvi
Abstract.	xvii
1. Introducción.	1
1.1 Diabetes mellitus.	1
1.1.1 Descripción, patología y complicaciones.	2
1.1.2 La diabetes en México y en el mundo.	2
1.1.3 La diabetes como un problema de estudio multidisciplinario.	5
1.2 Esquema de la tesis.	7
2 Modelado del metabolismo de los carbohidratos en un sujeto sano.	9
2.1 Generalidades sobre el metabolismo de los carbohidratos.	9
2.1.1 Importancia de la regulación de la glucemia.	12
2.2 Modelado matemático de la metabolización de los carbohidratos.	13
2.2.1 Aproximación por compartimientos: modelo de Sorensen para un sujeto sano.	15
2.2.2 Subsistemas del modelo de Sorensen para un sujeto sano: glucosa, insulina y glucagón.	17
2.2.3 Modelo del páncreas.	21
2.2.4 Rutas metabólicas.	23

2.2.5	Parámetros del sistema.	29
3	Análisis de la dinámica del modelo.	33
3.1	Análisis de las propiedades del modelo.	33
3.1.1	Existencia y unicidad de la solución.	34
3.1.2	Continuidad de la solución ante variaciones en las condiciones iniciales y parámetros.	37
3.1.3	Punto de equilibrio y estabilidad local.	39
3.2	Estudio de la sensibilidad paramétrica.	43
3.2.1	Análisis de sensibilidad paramétrica	44
3.2.2	Valores alterados de glucemia inducidos por variación Paramétrica. Hacia diabetes mellitus tipo 2.	48
3.2.3	Análisis para los parámetros η_4 , η_5 y η_6 .	51
3.2.4	Análisis de los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} .	61
3.2.5	Análisis de los parámetros η_2 y η_3 .	71
3.2.6	Análisis del parámetro η_{34} .	73
3.2.7	Análisis del parámetro η_{47} .	76
3.2.8	Comparación del efecto de la variación de los parámetros con respecto a su valor nominal.	76
4	Discusión y trabajo futuro.	79
4.1	Discusión.	79
4.1.1	Sobre los parámetros que inducen sensibilidad en las soluciones.	80
4.2.2	Sobre el trabajo realizado.	87
4.2.3	Sobre la relación que guardan los parámetros con la obesidad.	88
4.2.4	Sobre trabajos similares realizados por otros autores.	90
4.2	Conclusiones.	91
4.3	Trabajo futuro.	92
	Referencias.	95

Lista de tablas.

1.1	Clasificación de la OMS de los distintos tipos de diabetes.	6
2.1	Listado de parámetros hemodinámicos y sus respectivos valores nominales.	30
2.2	Listado de parámetro metabólicos, sus respectivos valores nominales y su ubicación dentro de las rutas metabólicas.	31
3.1	Campo vectorial $F(x; \pi, \eta)$.	35
3.2	Campo vectorial F para los valores de parámetros nominales $\pi_0 \in \Pi$ y $\eta_0 \in H$.	36
3.3	Ecuaciones en función de x_3 y x_5 para encontrar el punto de equilibrio bajo valores nominales de los parámetros.	40
3.4	Coordenadas del punto de equilibrio para los valores nominales de parámetros.	41
3.5	Valores para el diagnóstico de DM y otras categorías de hiperglucemia.	49
4.1	Resumen esquemático de la interpretación de los parámetros que inducen una mayor sensibilidad sobre las soluciones del sistema.	92

Lista de figuras.

1.1	Generalidades de la diabetes en el mundo.	3
1.2	Generalidades de la diabetes en América del norte y el Caribe.	4
2.1	Resumen general del metabolismo de los carbohidratos.	13
2.2	Representación general de los compartimientos del modelo de Sorensen para un sujeto sano.	16
2.3	Descripción general de la obtención de las ecuaciones diferenciales del modelo de Sorensen para un sujeto sano a partir de cada sub-compartimiento.	17
2.4	Subsistema de la glucosa. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.	19
2.5	Subsistema de la insulina. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.	20
2.6	Subsistema del glucagón. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.	21
2.7	Secreción bifásica de insulina.	21
2.8	Modelo de la liberación pancreática de insulina. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.	23
2.9	Gráfica de la curva de excreción, filtración y reabsorción de la glucosa en los riñones como una función de su concentración.	28
2.10	Resumen del metabolismo basal de los carbohidratos en un sujeto sano.	29
3.1	Posición en el plano complejo de los eigenvalores del jacobiano del sistema con valores de parámetros nominales.	43
3.2	Gráfica de la variación de la solución x_6 con respecto a la modificación de los parámetros metabólicos seleccionados.	47
3.3	Curvas solución de x_4 ante diferentes valores del parámetro η_3 , bajo las mismas condiciones iniciales, sin considerar ingesta de glucosa.	48
3.4	Identificación del rango diagnóstico de las distintas categorías de glucemia con respecto al estado x_6 .	51
3.5	Curva de la función $M_{HGP}^G = \eta_4 - \eta_5 \tanh[\eta_6(G_L^N - \eta_7)]$ para los valores nominales de los parámetros.	52
3.6	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_4 .	53
3.7	Balance neto de glucosa hepática.	54
3.8	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_4 .	55
3.9	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_5 .	57
3.10	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_5 .	58

3.11	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_6 .	59
3.12	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_6 .	60
3.13	Curva de la función $M_{HGP}^{I_\infty} = \eta_{54} - \eta_{55} \tanh[\eta_{56}(I_L/\eta_{51} - \eta_{57})]$ para los valores nominales de los parámetros.	62
3.14	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{51} .	63
3.15	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{51} .	65
3.16	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{54} .	66
3.17	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{54} .	67
3.18	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{57} .	68
3.19	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{57} .	70
3.20	Curva de la función $M_{HGP}^{\Gamma_0} = \eta_2 \tanh[\eta_3 \Gamma^N]$ para los valores nominales de los parámetros.	71
3.21	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_2 .	72
3.22	Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_3 .	72
3.23	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{34} .	74
3.24	Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{47} .	75
3.25	Proyección en x_6 del punto de equilibrio ante el factor de variación del valor nominal del parámetro.	77
3.26	Proyección en x_{13} del punto de equilibrio ante el factor de variación del valor nominal del parámetro.	78
3.27	Proyección en x_{16} del punto de equilibrio ante el factor de variación del valor nominal del parámetro.	78
4.1	Resumen esquemático del efecto de la elevada concentración de FFAs y del aumento de la oxidación de lípidos en el metabolismo de la glucosa del tejido hepático y muscular	89

Abreviaturas.

DM	Diabetes mellitus.
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1.
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2.
FFA	Ácidos grasos libres.
FGT	Tolerancia a la glucosa en ayuno.
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico.
GLP-1	Peptido-1 similar al glucagón.
GLUT	Transportadores de glucosa.
IFG	Glucosa alterada de ayuno.
IGT	Tolerancia alterada a la glucosa.
OGTT	Prueba oral de tolerancia a la glucosa.
OMS	Organización mundial de la salud.

Glosario.

Adipocito.- Célula que forma el tejido adiposo cuya principal función es almacenar lípidos, en concreto triglicéridos y colesterol esterificado, como reserva energética.

Adrenalina.- Hormona segregada principalmente por la masa medular de las glándulas suprarrenales, poco soluble en agua, levógira y cristalizable.

Basal.- Se dice del nivel de actividad de una función orgánica durante el reposo y el ayuno.

Capilar.- Cada uno de los vasos muy finos que enlazan en el organismo las circulaciones arterial y venosa, formando redes.

Carbohidrato.- Cada una de las sustancias orgánicas formadas por carbono, hidrógeno y oxígeno, que contienen los dos últimos elementos en la misma proporción que la existente en el agua; p. ej., la glucosa, el almidón y la celulosa.

Cetoácido.- Ácido orgánico que contienen un grupo funcional cetona y un grupo carboxílico.

Cetoacidosis.- Intoxicación del cuerpo debido a la acumulación de los subproductos del metabolismo de las grasas.

Convección.- Transporte en un fluido de una magnitud física, como masa, por desplazamiento de sus moléculas debido a diferencias de densidad.

Cortisol.- hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal, liberada como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre.

Difusión facilitada.- transporte celular donde es necesaria la presencia de un transportador para que las sustancias atraviesen la membrana.

Eigenvalor.- Valor propio c asociado al vector propio v diferente de cero, de una operación lineal A en un espacio vectorial V , tal que $A: V \rightarrow V$ y $Av = cv$.

Encéfalo.- Conjunto de órganos que forman parte del sistema nervioso de los vertebrados y están contenidos en la cavidad interna del cráneo.

Enzima.- Proteína que cataliza específicamente cada una de las reacciones bioquímicas del metabolismo.

Epitelio germinal.- Tejido animal formado por células en estrecho contacto, que reviste la superficie de las gónadas (ovarios y testículos).

Glucoganoma.- Tumor cancerígeno que afecta a las células alfa de los islotes pancreáticos y, como resultado, éstas producen demasiada cantidad de la hormona glucagón.

Glúcido.- Carbohidrato.

Glucógeno.- Hidrato de carbono semejante al almidón, de color blanco, que se encuentra en el hígado y, en menor cantidad, en los músculos y en varios tejidos, así como en los hongos y otras plantas criptógamas. Es una sustancia de reserva que, en el momento de ser utilizada por el organismo, se transforma en glucosa.

Gónada.- Órgano formador de gametos masculinos o femeninos

Hipoglucemiante oral.- fármaco que se administra por vía oral, que actúa disminuyendo los niveles de glucemia.

Lábil.- Dicho de un compuesto inestable, que se transforma fácilmente en otro.

Lactato.- Cuerpo resultante de la combinación del ácido láctico con un radical simple o compuesto.

Lípido.- Cada uno de los compuestos orgánicos que resultan de la esterificación de alcoholes, como la glicerina y el colesterol, con ácidos grasos.

Matriz.- Conjunto de números o símbolos algebraicos colocados en líneas horizontales y verticales y dispuestos en forma de rectángulo.

Monocito.- Tipo de leucocito caracterizado por poseer un solo núcleo.

Neuropatía.- Enfermedad del sistema nervioso.

Pandemia.- Enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región.

Patogénesis.- Origen y desarrollo de las enfermedades.

Patología.- Conjunto de síntomas de una enfermedad.

Plasma.- Parte líquida de la sangre o de la linfa, que contiene en suspensión sus células componentes.

Poliuria.- Producción y excreción de gran cantidad de orina.

Prevalencia.- En epidemiología, proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio.

Proteína.- Sustancia constitutiva de las células y de las materias vegetales y animales. Es un biopolímero formado por una o varias cadenas de aminoácidos, fundamental en la constitución y funcionamiento de la materia viva, como las enzimas, las hormonas, los anticuerpos, etc.

Retinopatía diabética.- complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina.

Triglicérido.- Tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.

Sistema Vascular.- Sistema circulatorio en donde la sangre viaja por el interior de una red de vasos sanguíneos. El material transportado por la sangre llega a los tejidos a través de difusión.

Resumen.

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que rápidamente se ha convertido en un problema de salud a escala mundial. Actualmente existen en el mundo 371 millones de personas que la padecen, suponiendo gastos directos e indirectos en su tratamiento, los cuales en su mayoría desembocan sobre las propias familias, representando un reto para aquellas con recursos limitados. La diabetes mellitus es sin duda uno de los retos multidisciplinarios más desafiantes del siglo XXI que debe ser atendido.

Actualmente la comunidad científica de las áreas de control, sistemas dinámicos e ingeniería biomédica, ha dirigido sus esfuerzos de investigación y desarrollo a distintas estrategias tales como el modelado de la dinámica glucosa-insulina ante diferentes escenarios, algoritmos de control de glucemia, desarrollo de bombas de dosificación de insulina, entre otras. Sin embargo estas estrategias sólo han sido dirigidas en el tipo de diabetes que presenta insulinodeficiencia (DMT1). Por su prevalencia de casi el 90% de todos los casos, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es el caso más importante de estudio, sin embargo es la más compleja de entender y de estudiar, debido a los múltiples factores genéticos, ambientales, clínicos, metabólicos, entre otros tantos, que intervienen en su desarrollo. De esta manera y como estrategia para acercarnos a la comprensión de los factores que influyen en el desarrollo de la DMT2 en un sujeto sano, se ha propuesto un estudio sobre el efecto que tiene la alteración de las rutas metabólicas de los carbohidratos en la variación de la concentración de glucosa en plasma. Para llevar esto a cabo, se analizó un modelo matemático de ecuaciones diferenciales que representa la forma en que una persona sana metaboliza la glucosa. Por medio de herramientas de análisis de la dinámica de sistemas y de control se estudiaron los parámetros relativos a las rutas metabólicas de la glucosa cuya alteración indujo una variación en la solución del sistema que representa la concentración de glucosa en plasma en ayuno. De esta manera se relacionó un diagnóstico de glucemia alterada, lo cual permitió comparar los resultados obtenidos con literatura afín de datos de experimentos clínicos por diversos autores.

Palabras clave: modelado, metabolización de los carbohidratos, ruta metabólica, análisis de dinámica de sistemas.

Abstract.

Diabetes mellitus is a metabolic disorder that has quickly become a worldwide health problem. There are currently around 371 million people in the world who suffer from it, implying direct and indirect expenses in treatments, which mostly affect families immersing them in cycles of expenditures. Diabetes mellitus is undoubtedly one of the most defying multidisciplinary challenges of the 21st century that must be addressed.

Currently the scientific communities in control, dynamical systems and biomedical engineering fields have directed most of its research and development efforts towards various strategies such as modeling of the dynamics of glucose-insulin in different scenarios, glycemic control algorithms, development of dosage insulin pumps, among others. However, such strategies have been addressed mostly in the type of diabetes that presents insulin deficiency (T1DM). Due to their prevalence of almost 90% of all cases, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a very important case of study. However, it is more complicated to study and understand, due to the multiple genetic, environmental, clinical, and metabolic factors, among many others, involved in its development. As a strategy for a first approach to understand the factors that influence the transition from healthy condition onto DMT2, we have proposed a study to analyze the effect of alterations of the pathways of carbohydrate metabolism on the variation of the blood glucose concentration. To accomplish this aim, we analyzed a mathematical model of differential equations that represents how a healthy person metabolizes glucose. Through analysis tools of dynamical systems and control, we studied the parameters on the metabolic pathways of glucose whose alteration induced variation in the solution of the system that represents the concentration of fasting blood glucose. In this way we linked a diagnosis of altered glucose, allowing the results to be compared with related literature containing clinical experiment data by several authors.

Keywords: modeling, carbohydrate metabolism, metabolic pathway, analysis of dynamical systems.

“El Cáncer, la diabetes y la enfermedad cardiaca han dejado de ser enfermedades de ricos. Hoy día, son un problema para las personas y la economía de las poblaciones más pobres... esto representa una emergencia sanitaria pública a cámara lenta”
Ban Ki-moon,
2009.

Capítulo 1

Introducción.

La diabetes mellitus es ahora sin duda uno de los problemas más desafiantes del siglo XXI y rápidamente se está convirtiendo en una pandemia que afecta a todos los niveles sociales y que con urgencia debe ser atendida. Durante este capítulo primeramente se dará una descripción general de la diabetes mellitus, su patología y diversas complicaciones. Seguido de esto se expondrá de manera breve la problemática de la diabetes mellitus en México y en el mundo, para más adelante hablar un poco sobre los esfuerzos recientes de la comunidad científica para afrontar este problema desde el punto de vista de control y sistemas dinámicos. Finalmente, de esta manera se pondrá en contexto la propuesta de estudio abordada por la presente tesis.

1.1 Diabetes mellitus.

La evolución del hombre hacia estilos de vida poco saludables durante el siglo pasado, y en consecuencia en nuestros días, ha provocado una transición en las principales causas de mortalidad en el mundo, las cuales han pasado de ser de las enfermedades infecto-contagiosas como la neumonía, la influenza o la malaria, a ser enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer, la cardiopatía o la diabetes mellitus las que encabezan la lista. Actualmente existen más muertes en el mundo debidas a la diabetes mellitus, que al VIH/SIDA, la malaria [1] y la tuberculosis [2] juntos*, aproximadamente se estima que hay una muerte por diabetes cada siete segundos [3].

* En 2009 el número de muertes registradas por VIH/SIDA fue de 1.8 millones, 781 000 por Malaria y 1.3 millones por tuberculosis.

1.1.1 Descripción: Patología y complicaciones.

Hablar de *diabetes mellitus* (DM) es hablar de una de las enfermedades crónicas más amenazantes de nuestros tiempos. Suele presentarse con síntomas como poliuria, sed, visión borrosa, fatiga, pérdida de peso inexplicable, en casos más severos cetoacidosis, coma y en ausencia del tratamiento adecuado, la muerte. Su patología es caracterizada por la alteración del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, resultando en defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos, lo cual conduce a una serie de trastornos definidos por el aumento en la concentración de glucosa en plasma [4]. Esta elevación crónica de la glucemia, eventualmente conduce a daños en los tejidos del sistema vascular, riñones, ojos y nervios periféricos, lo cual se manifiestan en las más significativas, y algunas veces fatales, *complicaciones diabéticas* (insuficiencia renal, ceguera, amputaciones, entre otras) [5]. Estas complicaciones en muchos casos pueden llegar a ser tan variadas que incluso cuando existen signos y síntomas, podría no llegar a pensarse que la diabetes es la causa, por lo que deben llevarse a cabo las pruebas apropiadas. Estudios han revelado que muchas personas con diabetes no diagnosticada sufren ya complicaciones tales como enfermedad renal crónica [6], insuficiencia cardíaca [7], retinopatía y neuropatía [8], complicaciones que se traducen en un aumento en la discapacidad, una reducción de la esperanza y la calidad de vida y un enorme costo en la salud prácticamente para toda la sociedad.

1.1.2 La diabetes en México y en el mundo.

La diabetes es un problema de desarrollo que no ha sido atendido y que afecta a todos los países. Hoy por hoy existen en el mundo más de 371 millones de personas con diabetes, de las cuales se estima que cerca de la mitad no son conscientes de su condición [3]. Previamente considerada una enfermedad de ricos y ancianos, hoy en día 4 de cada 5 personas con diabetes viven en países de ingresos bajos y medios, así mismo el mayor número de personas con diabetes está dentro del grupo de edad de 40 a 59 años y la mitad de los fallecimientos ocurre en personas con menos de 60 años [3].

El panorama de la diabetes en nuestro país no es muy diferente de la perspectiva mundial. Actualmente México ocupa el 6° lugar en el mundo y el 2° en Norte América y caribe [3], con la mayor cantidad de personas con diabetes con 10.6 millones de casos diagnosticados [3]. Su prevalencia actual, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es del 15.59%.



Figura 1.1 Generalidades de la diabetes en el mundo.
Fuente: IDF Diabetes Atlas 5ta Ed [3].

En México, solamente durante el año 2012, fueron atribuidos 73, 347 fallecimientos a la diabetes [3]. Sin embargo, se estima que estos datos pueden ser subrepresentativos, la realidad es que estas estadísticas recogen datos de los certificados de defunción en los cuales la diabetes rara vez figura como el motivo de la muerte, a pesar de que puede haber sido la causa subyacente. Es desde el año 2000 que esta enfermedad junto a la cardiopatía isquémica se registran como las dos causas más frecuentes de muerte en el país [9].

La diabetes es un problema enorme y creciente, y los costos para la sociedad son altos, imponiendo una gran carga económica sobre el individuo, los sistemas sanitarios nacionales y los países. En México durante el 2012 aproximadamente se gastaron 815.53 dólares estadounidenses por persona afectada [3], esto equivale a 107, 366 millones de pesos mexicanos[†] por el total de la población afectada. Sin embargo, estos no son los gastos totales por persona con diabetes, sino sólo los gastos causados por la diabetes, esto incluye en promedio los gastos de los programas de salud pública así como los pagos por atención médica, pero no incluye los costos indirectos para la sociedad relacionados a la pérdida de productividad, el absentismo laboral y los costos asociados de atención, de los cuales estos últimos, pueden llegar a ser de 4 a 8 veces mayores cuando se desarrollan las complicaciones propias de la

[†] Tomando el precio de 1 dólar estadounidense equivalente a 12.42 pesos mexicanos, tipo de cambio al 12 de marzo del 2013.

enfermedad. En otras palabras, esta es una gran subestimación del coste real de este padecimiento.

Basados en esta discusión no resulta desatinado decir que la diabetes es un factor económico que amenaza con arraigar la pobreza en los países de mediano y bajo ingreso. En sectores en donde existe una falta de seguridad social y sanitaria, los pagos del propio bolsillo por los tratamientos y la atención sanitaria quedan sobrepasados y pueden atrapar a las familias en ciclos muy significativos para su economía. En América Latina, por cada 100 pesos destinados a los pacientes diabéticos, cerca de 40 a 60 pesos proceden de las propias familias. Esto nos muestra que una cantidad relevante del costo recae sobre las personas con diabetes y sus cuidadores.

Las expectativas no son buenas y se espera que para el año 2030 México siga ocupando por lo menos el 6° lugar en el mundo en cantidad de personas con diabetes y el número habrá aumentado a 16.4 millones [5]. Sin embargo, no debe perderse de vista que estas cifras son sólo subrepresentativas ya que desde 1985 se han visto ampliamente rebasadas.



Figura 1.2 Generalidades de la diabetes en América del norte y el caribe.
Fuente: IDF Diabetes Atlas 5ta Ed [3].

Prevenir la diabetes y sus complicaciones es en gran parte factible y algo claramente deseable. Los beneficios mundiales de prevenir que 7 millones más de personas presenten diabetes cada año serían inmensos, y es que actualmente alrededor del 80% de los países emplean entre un 5% a un 18% de su gasto sanitario total solamente en este padecimiento [3]. Sin embargo, abordar el problema de la diabetes, tanto en su comprensión como en la prevención de los factores asociados a su desarrollo, requiere de un esfuerzo conjunto y de una intervención de múltiples disciplinas.

1.1.3 La diabetes como un problema de estudio multidisciplinario.

Desde hace varios siglos ya que la diabetes es reconocida y sin embargo, a la fecha, el conocimiento sobre su etiología dista mucho de ser completa, lo cual conlleva implicaciones desfavorables a la hora de planificar tanto la investigación básica y clínica así como la asistencia y prevención de la enfermedad.

Si bien la OMS reconoce que existen 3 tipos distintos de diabetes [10] (ver Tabla 1.1), debido a su característica de insulinodeficiencia, la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) ha sido el tipo de diabetes más abordado tanto por el área de control, como los de sistemas dinámicos e ingeniería biomédica. Estos esfuerzos han sido dirigidos a la investigación en el desarrollo de bombas de suministro de insulina [11], modelos matemáticos que representan la dinámica de glucosa-insulina en sujetos con DMT1 [12,13], controladores robustos que garantizan estabilizar a un rango de concentración de glucosa normal ante perturbaciones como la ingesta de alimentos [13-15], escenarios de hipoglucemia o de ejercicio [16-17], entre otros muchos temas. Todo esto con la intención de desarrollar un páncreas artificial que maneje la concentración de glucosa en plasma con un patrón similar al de una persona sana [18]. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, no debe perderse de vista que la DMT1 sólo representa un porcentaje muy bajo del total de las personas con diabetes.

Por su prevalencia del 85% al 95% [5], la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es caracterizada como uno de los casos más importantes de estudio. Sin embargo y a diferencia de lo que ocurre en la DMT1, en donde se han identificado procesos de autoinmunidad que permiten confirmar su diagnóstico, se carece de un test diagnóstico que sirva para identificar a la DMT2, por esta razón, en la DMT2 se incluyen a todas formas de diabetes no asociadas a procesos autoinmunes. La falta de especificidad de esta definición permite que en esta categoría se

engloben un conjunto muy heterogéneo de formas de diabetes con diversas alteraciones, tanto genéticas y metabólicas como clínicas, lo que conlleva un área de estudio de la DMT2 muy amplia y compleja.

En las últimas décadas el problema de DMT2 ha sido abordado mediante el desarrollo de modelos matemáticos que describen diferentes aspectos tales como la dinámica de la glucosa-insulina, la gestión y prevención de complicaciones y la epidemiología en general. Son de nuestro particular interés aquellos que describen la variación temporal de la glucosa-insulina [19-22], sin embargo, en su mayoría están basados en partes específicas del cuerpo lo cual no nos permite visualizar el problema en enfoque sistémico para entender la relación dinámica entre diversos tejidos y órganos. Es por esta razón que actualmente se ha propuesto modelos para la DMT2 a partir del estudio de cuerpo completo [23] los cuales han sido utilizados para diseñar distintas terapias de control con base en tratamientos de insulina o hipoglucemiantes orales [24], sin embargo, sus parámetros han sido ajustados a lo observado en sujetos con DMT2 en la clínica y aún no se ha tratado de comprender cómo es que diversos factores metabólicos producen que una persona sana comience a elevar su concentración de glucosa en plasma, tal que desarrolle una transición entre el estado sano y el diabético.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	
TIPO	DESCRIPCIÓN
<i>Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)</i>	Causada por una reacción autoinmune en la cual el sistema de defensa del cuerpo ataca las células productoras de insulina (células β), se manifiesta por una deficiencia en la secreción de esta hormona.
<i>Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)</i>	Producto de una menor sensibilidad de los tejidos, en los cuales tiene su efecto la acción metabólica de la insulina (<i>i.e</i> tejido hepático y muscular), fenómeno conocido como " <i>resistencia a la insulina</i> ".
<i>Diabetes gestacional</i>	Se define como la intolerancia a la glucosa reconocida por primera vez durante el embarazo.

Tabla 1.1. Clasificación de la OMS de los distintos tipos de diabetes.

En este sentido el trabajo realizado en esta tesis tiene un impacto en el entendimiento de las rutas metabólicas, y de manera muy específica los parámetros de un modelo fisiológicamente explicativo de la metabolización de

carbohidratos, cuya variación está relacionada a la aparición de distintos rangos de glucemia alterados en un sujeto sano. De esta manera, utilizando un marco teórico de ecuaciones diferenciales deterministas, se puede exponer bases para eventualmente, en trabajos posteriores, buscar la prevención de la DMT2 en sujetos sanos y la aplicación de teorías de control de glucemia en personas con DMT2 (esto será discutido con mayor detalle en la siguiente sección).

1.2 Esquema de la tesis.

Tomando como motivación lo discutido en párrafos anteriores, mediante el presente trabajo se busca proveer de una explicación, basada en herramientas matemáticas deterministas para el análisis de sistemas dinámicos, de la evolución de un sujeto sano hacia DMT2. El estudio es llevado a cabo analizando y buscando una explicación fisiológica a las alteraciones en la concentración de glucosa en plasma, relacionadas a un diagnóstico de *prediabetes* o DMT2, producto de la variación con respecto al valor nominal de algunos parámetros relativos a rutas metabólicas específicas de un modelo matemático fisiológicamente explicativo de la metabolización de carbohidratos en sujetos sanos. Para esto se han planteado los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Explicar el proceso por el cual la alteración de las rutas metabólicas de la metabolización de carbohidratos influye en la evolución de un sujeto sano hacia prediabetes o DMT2, utilizando herramientas matemáticas deterministas para el análisis de sistemas dinámicos.

Objetivos específicos:

- i. Encontrar los parámetros, de las rutas metabólicas de un modelo dinámico fisiológicamente explicativo que represente la metabolización de los carbohidratos en un sujeto sano, cuya variación con respecto a su valor nominal origine un aumento de la concentración de glucosa en estado basal a rangos alterados de glucemia.
- ii. realizar una interpretación fisiológica del fenómeno observado y relacionar con los datos clínicos para pacientes con DMT2 obtenidos por diversos autores.

El presente trabajo queda organizado de la siguiente manera: durante el Capítulo 2 se abordarán los conceptos necesarios para comprender cómo se lleva a cabo el metabolismo de los carbohidratos, en especial el metabolismo de la glucosa y el

proceso de homeostasis del cuerpo para mantener las concentraciones de glucosa en rangos fisiológicos normales; seguido de esto se expondrá el modelo dinámico que se ha tomado como base para este estudio, el cual describe por medio de ecuaciones diferenciales deterministas el proceso dinámico de la metabolización de la glucosa en una persona sana. Para conocer un poco sobre las propiedades de este modelo, en el Capítulo 3 se abordarán conceptos de existencia y unicidad de la solución, puntos de equilibrio y su estabilidad así como la continuidad de la solución ante variación en las condiciones iniciales y los parámetros. Más adelante se expondrá el análisis de sensibilidad, el cual permitirá dar a conocer los parámetros de las rutas metabólicas de interés que ante su modificación pueden inducir variaciones en la concentración de glucosa, de tal manera que basados en el criterio de diagnóstico de la OMS, podamos relacionar a distintos rangos de diagnóstico de glucemia, tales como prediabetes o DMT2. A continuación, durante el Capítulo 4 se discutirá sobre los resultados del análisis de sensibilidad, la interpretación fisiológica del aumento en la concentración de glucosa resultado de la variación del valor de los parámetros, y la relación que guardan los resultados obtenidos por el presente trabajo con lo encontrado por diversos autores, tanto en trabajos realizados con herramientas similares, como en datos clínicos obtenidos de pacientes con DMT2. Finalmente se expondrán las conclusiones de manera breve y se propondrán diversos puntos de partida para realizar un trabajo futuro complementario.

De manera muy general se puede decir que una de las principales aportaciones del documento es una explicación de la evolución de un sujeto sano hacia DMT2, utilizando un marco teórico de ecuaciones diferenciales deterministas. Los resultados obtenidos de este trabajo establecen la ubicación específica y una interpretación fisiológica de los parámetros metabólicos responsables del aumento de la glucemia, en un modelo que ha sido ampliamente utilizado para generar algoritmos de control y regulación de la glucosa en plasma (ver un resumen esquemático de los resultados en la página 88).

En este trabajo de tesis no se estudia el problema de obesidad a detalle. Empero una expectativa de este trabajo es que el conocimiento generado permita ubicar el efecto de parámetros dentro de las rutas metabólicas y sus efectos fisiológicos responsables del aumento de la glucosa ante la modificación de su valor nominal. De esta manera, estos resultados pueden ser utilizados para enfocar los algoritmos de regulación de la glucosa para el tratamiento en personas con prediabetes, buscando la prevención de la DMT2, o incluso el control de la glucemia en personas que ya la padecen, mediante la teoría de control retroalimentado con antidiabéticos orales e infusiones de insulina exógena.

“El enfoque habitual de la ciencia de construir un modelo matemático no puede responder a la pregunta ¿por qué hay un universo que describir para el modelo?.
¿Por qué el universo se toma la molestia de existir?”
Stephen Hawking,
1988

Capítulo 2

Modelado del metabolismo de los carbohidratos en un sujeto sano.

Los modelos matemáticos descriptivos nos han servido para representar fenómenos complejos de la realidad concreta en términos matemáticos, de tal manera que podamos comprender el comportamiento del sistema o predecir con precisión una respuesta futura. A lo largo de este capítulo se expondrán los aspectos más relevantes de la metabolización de los carbohidratos en un sujeto sano y se abordará el estudio del mismo por medio de uno de los modelos fisiológico de aproximación por compartimientos, propuestos en la tesis doctoral de Sorensen en 1985 [39].

2.1 Generalidades sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Todos los procesos que llevan a cabo los organismos biológicos requieren energía, esta energía se utiliza para producir y transformar los diversos compuestos bioquímicos que resultan importantes para la vida de las células. El ser humano extrae la energía de su medio ambiente a partir de los nutrientes que consume en los alimentos (carbohidratos, lípidos y proteínas principalmente). Tanto la captura, transformación y uso de energía por los organismos vivos involucran miles de reacciones químicas conocidas como *metabolismo*, estos procesos enzimáticos están encaminados a la síntesis (anabolismo) o degradación (catabolismo) de biomoléculas. Todo este conjunto de reacciones químicas que ocurren en las células pueden ser agrupadas en un número sorprendentemente pequeño de rutas o vías metabólicas, de esta manera la célula ha diseñado para la glucosa un proceso metabólico específico, el *metabolismo de carbohidratos* (resumen general en la Figura 2.1).

Los carbohidratos son compuestos formados por átomos de carbono, hidrogeno y oxígeno, que proporcionan aproximadamente un 60% del requerimiento diario de energía del cuerpo [25] y representan uno de los principales componentes de la dieta diaria recomendada. Durante la ingesta, en el proceso de la digestión, los carbohidratos son llevados hasta el estado de monosacáridos (azúcares simples) de los cuales la glucosa predomina netamente. Estos son absorbidos por la mucosa intestinal y transportados hacia el hígado por la vena porta. En el hígado la galactosa y la fructuosa son transformadas en metabolitos, de tal manera que los tres monosacáridos tienen un destino metabólico común, *la glucosa*.

El conjunto de procesos fisiológicos por el cual el cuerpo mantiene en equilibrio la concentración de la glucosa, es conocido como: *homeostasis de la glucosa*. Este proceso de regulación se lleva a cabo principalmente debido al control hormonal, siendo las hormonas pancreáticas: *insulina* y *glucagón*, las principales responsables. Por simplicidad, la homeostasis de la glucosa puede ser estudiada en tres estados distintos: el estado postprandial, estado postabsortivo o de ayuno y de inanición [26].

El *estado posprandial* corresponde al periodo comprendido dentro de las 4 primeras horas después del consumo de alimentos. La elevación de la glucemia por encima de los rangos fisiológicos normales (*hiperglucemia*) tras el aporte de los alimentos, causa un aumento en la secreción pancreática de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón. La insulina regula la homeostasis de la glucosa ejerciendo su función en el tejido del hígado, el músculo y la grasa, principalmente. Es una hormona favorecedora del almacenamiento de la energía, que actúa estimulando la captación de la glucosa a través de los transportadores de glucosa (GLUT) e inhibiendo su producción por el hígado.

Especialmente cuando la comida ha sido muy rica en glúcidos en los tejidos como el hígado, considerado el órgano central de los procesos metabólicos, y el tejido musculo-esquelético, se capta la mayor parte de la glucosa y es almacenada como material de reserva (*glucógeno*) para los periodos de inanición, el proceso por el cual se transforma la glucosa en glucógeno es conocido como *glucogénesis*. La glucosa restante pasa a formar parte de la circulación general, por lo que todos los tejidos reciben un aporte continuo de glucosa, la cual es oxidada con la finalidad de obtener energía para realizar sus funciones este proceso es conocido como *glucólisis*.

De esta manera debido a la síntesis de glucógeno y a la glucólisis, la concentración de glucosa durante este periodo, varía entre un rango de 120 a 140 mg/dl en la

primera hora después de una comida (aunque puede variar debido al tipo de alimento y la cantidad), y retorna a sus valores normales, aproximadamente a las 2 horas de la ingesta [4].

Se reconoce como un *estado postabsortivo* o *de ayuno* al periodo comprendido entre 4 a 12 horas después de una comida. Durante este periodo la sustentación del nivel estándar de glucemia, con valores de concentración de entre 80 a 100 mg/dl [4], se debe principalmente a la producción hepática de glucosa. Cuando la concentración de glucosa seguida de la ingesta de alimento comienza a bajar, se desencadena una serie de mecanismos pancreáticos opuestos que conllevan una inhibición significativa de la secreción de insulina y un aumento en la secreción del glucagón. El glucagón cuya acción es antagónica a la de la insulina, actúa movilizandando las reservas endógenas de glucosa. Una de sus principales acciones es estimular la degradación de glucógeno hepático para dar glucosa a la circulación general, proceso conocido como *glucogenólisis*. Estos depósitos solo puede satisfacer las necesidades de glucosa de 12 a 24 horas en ausencia de ingesta dietética de carbohidratos.

Cuando la producción de glucosa hepática se ve rebasada por los requerimientos de glucosa por los tejidos, se presenta una disminución de la glucemia por debajo del rango fisiológico normal (<70 mg/dl), estado conocido como *hipoglucemia*. Generalmente durante el ayuno nocturno, la hipoglucemia se resuelve por medio de las llamadas *hormonas contrarreguladoras*, como son la adrenalina, glucagón, cortisol y la hormona de crecimiento [27].

En estado basal, la toma de glucosa por el cerebro es independiente de la concentración de insulina y representa cerca de la mitad de la producción de glucosa de ayuno. Del restante, aproximadamente el 7% es utilizado por el estómago, el 20% por el tejido muscular, 7% por el corazón y del 2 al 3% por tejido adiposo [27]. En condiciones postabsortivas, los riñones y las células sanguíneas no muestran una captación neta de glucosa.

La constancia del suministro de glucosa en los tejidos durante estos periodos resulta vital, especialmente para el sistema nervioso central, ya que su funcionamiento depende casi exclusivamente de la glucosa sanguínea como fuente de energía. El glucógeno almacenado en el músculo sólo puede ser utilizado como fuente de energía para él mismo, dando piruvato y lactato como productos finales.

Después de las primeras 12 horas de una comida se entra en el estado de *inanición*. Durante este ayuno prolongado se agotan las reservas hepáticas de glucógeno y se

forma glucosa a partir de precursores como piruvato, lactato (producido por glucólisis anaeróbica en los músculos y las células rojas), glicerol (derivados de los triglicéridos a través del proceso de *lipólisis*) y cetoácidos (derivados de los aminoácidos glucogénicos). La vía de síntesis de glucosa a partir de estos compuestos se denomina *gluconeogénesis* y tiene lugar únicamente en el hígado, este proceso es promovido por el glucagón.

A las 24 horas de ayuno, el contenido de glucógeno hepático llega a sólo cerca de un 14% del inicial, por que la producción hepática de glucosa queda a cargo principalmente de la gluconeogénesis, representando cerca de un 93% de la producción total de glucosa [27], de la cual, la mayor cantidad es sólo para sustentar los requerimientos del cerebro.

2.1.1 Importancia de la regulación de la glucemia.

El sistema homeostático de la glucosa es un proceso regulado y controlado en el cuerpo, debido a las implicaciones energéticas de la glucosa y sus repercusiones graves ante la variación de la concentración de glucosa fuera de los rangos normales, entre las cuales se pueden mencionar las siguientes [4]:

- i. A pesar de que la mayoría de los tejidos puede disponer de las grasas y las proteínas ante la ausencia de la glucosa, existen algunos tejidos como el encéfalo, la retina y el epitelio germinal de las gónadas que son dependientes completamente de glucosa para fines energéticos. Es por esta razón que al descender la concentración de glucosa por debajo de los 50 mg/dl puede manifestarse el *choque hipoglucémico*, en el que podemos observar crisis convulsivas e incluso coma.
- ii. La elevación en exceso de la concentración de glucosa puede ejercer presión osmótica excesiva en el líquido extracelular y provocar una importante deshidratación celular.
- iii. Ante niveles mayores a 360 mg/dl la glucosa comienza a perderse por la orina, lo cual provoca diuresis osmótica renal que desciende los líquidos y electrolitos orgánicos.
- iv. Como se mencionó en el capítulo anterior, la hiperglucemia crónica causa daños en muchos tejidos sobre todo en los vasos sanguíneos, lo que aumenta el riesgo de ataques al corazón, insuficiencia renal crónica y ceguera.

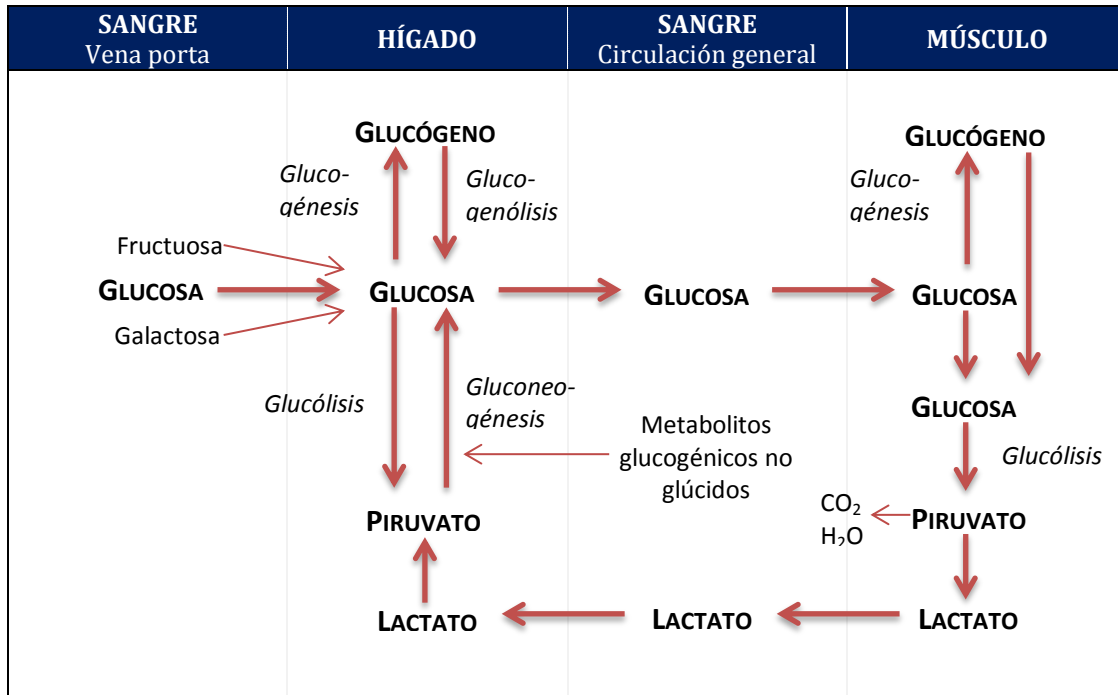


Figura 2.1 Resumen general del metabolismo de los carbohidratos.

2.2 Modelado matemático de la metabolización de carbohidratos.

Se define como *sistema* a un conjunto de unidades particulares que interactúan entre sí para alcanzar un objetivo específico. Un sistema adquiere el título de *dinámico* si su respuesta al presente depende de una entrada en el pasado, de esta manera, para poder predecir su comportamiento después de un tiempo determinado es necesario realizar una descripción matemática de las características dinámicas del mismo, basadas en el conocimiento de las propiedades del modelo, las conexiones de sus elementos y sus interacciones. Esta descripción es lo que llamamos *modelo matemático* [28].

Los estudios de la homeostasis de la glucosa han sido concentrados en gran medida en el modelado de la dinámica de la relación glucosa/insulina, la cual tiene sus inicios a principios de los años 60's con los trabajos de Bolie [29] y Ackerman [30]. Estos sistemas de 2 compartimientos fueron descritos con ecuaciones diferenciales ordinarias lineales de bajo orden. Por su simplicidad, más adelante este tipo de modelos serían utilizados para representar distintas características especiales, tales como la concentración de glucosa e insulina en plasma, durante pruebas intravenosas de tolerancia a la glucosa, entre otras [31]. Este tipo de modelos matemáticos lineales intentaron, sin éxito, correlacionar los parámetros del modelo

de la función secretora de insulina y la acción de la misma, debido a que el proceso de secreción de insulina estimulada por glucosa es una dinámica mucho más compleja que requiere para su representación funciones no lineales. Es por esta razón que se propusieron modelos con una dinámica no lineal como es el caso de Charette [33], Foster [32], entre otros. Este tipo de modelos tuvieron su auge con el llamado *modelo mínimo* propuesto por Bergman y Cobelli, modelo originalmente seleccionado como el mejor de 7 posibles candidatos y caracterizado por tener una cantidad mínima de parámetros [34].

Según estudios realizados por Bergman, existen más de 500 artículos en distintas aplicaciones, relacionados con el modelo mínimo [35]. Sin embargo, a pesar de su popularidad, se conoce que este tipo de modelos no contienen la habilidad de representar con exactitud la dinámica de la glucosa/insulina en el cuerpo completo y se consideran modelos sobresimplificados. Debido a esto Grodsky [36] en los primeros años del decenio de 1970 describe un modelo basado en compartimientos fisiológicos para explicar la dinámica de la secreción de insulina debida a estímulos de glucosa, con estos estudios él encuentra que la insulina tiene una secreción de respuesta multifásica.

Ya para 1975 Tiran propone un modelo del cuerpo distribuido por compartimientos, en donde el cuerpo se divide de acuerdo con los principales órganos y tejidos implicados en la dinámica de la glucosa, y los compartimientos resultantes están interconectados de acuerdo a sus ubicaciones relativas en el sistema circulatorio [37]. Este modelo fue empleado para simular la dinámica de la distribución de la glucosa seguida de infusiones intravenosas de glucosa. Más adelante Guytón, en 1978, retoma este método de aproximación por compartimientos para modelar el metabolismo de la glucosa en un hombre sano [38]. A partir de esto se abriría toda una nueva metodología de modelado en aproximación fisiológica por compartimientos que sería aplicada años después por Sorensen [39], Hovorka [40] y Vahidi [23], entre otros.

En la actualidad, los dos modelos matemáticos diferenciales no lineales propuestos por Sorensen en su tesis doctoral en 1985 [39] han sido ampliamente estudiados y aplicados a diversos aspectos enfocados al análisis de dinámica de sistemas y control. El primer modelo que concierne a la descripción de la metabolización de carbohidratos en sujetos sanos, corresponde a un sistema dinámico de orden 22, el cual contempla las rutas metabólicas de toma y producción de glucosa para los diversos órganos y tejidos implicados en el proceso de homeostasis de la glucosa. Este modelo ha sido seleccionado como objeto de investigación para el análisis bajo variaciones paramétricas de la progresión de un sujeto sano hacia DMT2 en el

presente trabajo y es descrito con mayor detalle en las secciones subsecuentes (en caso de requerir información más detallada sobre la formulación del modelo recurrir a la referencia [39]). Es a partir de este primer modelo, removiendo la dinámica pancreática, que se propone el segundo modelo matemático de orden 19 para describir la relación de la dinámica glucosa/insulina de un sujeto con DMT1. Este último ha sido utilizado para realizar algoritmos de control que regulan la concentración de glucosa en plasma [15-17] y fue analizado bajo la teoría de ecuaciones diferenciales deterministas [12] (algunos resultados importantes de este trabajo son resumidos en la sección 4.2.4).

2.2.1 Aproximación por compartimientos: modelo de Sorensen para un sujeto sano.

El modelo de Sorensen para un sujeto sano es utilizado para generar predicciones de respuesta a una amplia gama de entradas de insulina y glucosa, corresponde a una representación matemática estructurada, fisiológicamente explicativa, basada en una aproximación por compartimientos del sistema de regulación de glucosa. Está dividido en 3 subsistemas que representan, respectivamente, la dinámica de las concentraciones de glucosa, insulina y glucagón en el cuerpo. Cada uno de estos subsistemas, a su vez, está dividido en compartimientos individuales que representan órganos específicos del cuerpo humano involucrados en el proceso homeostático de regulación, cada uno de estos compartimientos individuales está dividido en sub-compartimientos que representan los espacios en los cuales existe una resistencia significativa a la transferencia de materia desde los capilares sanguíneos a las células del cuerpo. En la Figura 2.2 podemos ver la representación general de un órgano o tejido del modelo de Sorensen para un sujeto sano.

En este caso, el espacio de la sangre capilar es alimentado por el flujo proveniente de las arterias (en adelante denotado con flechas rojas en las figuras del modelo) y drenado por el flujo que sale por las venas (en adelante denotado con flechas azules en las figuras del modelo). El espacio del fluido intersticial (marcado con amarillo) intercambia masa con el espacio de la sangre capilar (marcado con morado) por difusión de soluto a través de la pared capilar. De manera similar el espacio intracelular (marcado con verde) intercambia masa con el espacio de fluido intersticial por transporte de soluto a través de la membrana celular.

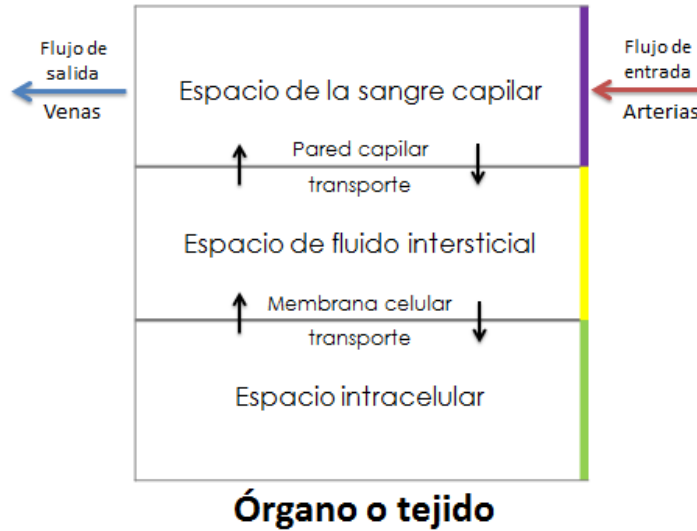


Figura 2.2 Representación general de los compartimientos del modelo de Sorensen para un sujeto sano.

Para el propósito de modelar el metabolismo de la glucosa sólo dos sub-compartimientos a lo más son requeridos para representar cualquier compartimiento fisiológico dado, ya que en algunos de ellos la permeabilidad de la pared capilar y/o de la membrana celular es suficientemente alta que alcanza un equilibrio rápido entre los espacios y por lo tanto pueden ser combinados en uno solo de concentración uniforme. En este sentido, las regiones en las que no se considera el intercambio de soluto son excluidas de la formulación. De manera similar, en algunos compartimientos ocurre que si bien se reconoce que existen estos espacios bien definidos, la velocidad a la que se lleva la difusión facilitada entre ellos es tan rápida que la concentración de soluto entre ellos puede asumirse como uniforme. Este fenómeno es representado con las líneas punteadas en cada sub-compartimiento en las figuras del modelo.

Las ecuaciones diferenciales que representan la dinámica del modelo están construidas a partir de balances de materia. Un ejemplo de la construcción de estas ecuaciones podemos verlo en la Figura 2.3, en donde se toma en cuenta para cada compartimiento la acumulación de soluto (glucosa, insulina o glucagón), la convección que es llevada a cabo entre la entrada por el flujo arterial y la salida a las venas, la difusión entre los sub-compartimientos y la absorción o producción de soluto por las diferentes rutas metabólicas involucradas (en adelante marcado con flechas negras en el modelo).

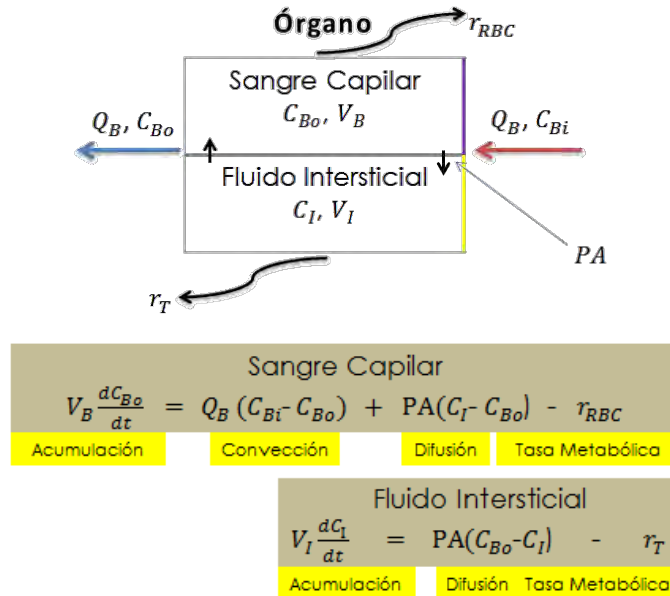


Figura 2.3 Descripción general de la obtención de las ecuaciones diferenciales del modelo de Sorensen para un sujeto sano a partir de cada sub-compartimiento.

En este caso V_B es el volumen de la sangre capilar, V_I es el volumen del fluido intersticial, Q_B es la tasa de flujo volumétrico de sangre, PA es el producto área-permeabilidad de la pared capilar, C_{Bi} es la concentración de soluto en la sangre arterial, C_{Bo} la concentración de soluto en la sangre capilar (y venosa), C_I es la concentración de soluto en el fluido intersticial, r_{RBC} es la tasa de la toma de soluto por los globulos rojos de las células y r_T es la tasa de remoción de soluto por el tejido celular.

Los parámetros físicos tal como las tasas de velocidad del flujo de la sangre y volúmenes se han seleccionado para representar a un varón de 70 Kg de peso. La regulación hormonal por la insulina y el glucagón fueron incluidas en el modelo. Las condiciones iniciales del sistema se han definido como el metabolismo basal postabsorptivo a partir de una medición de glucosa/insulina.

2.2.2 Subsistemas del modelo de Sorensen para un sujeto sano: glucosa, insulina y glucagón.

Para el subsistema de la glucosa el cuerpo ha sido dividido en seis compartimientos fisiológicos: 1) *Cerebro*, que representa el sistema nervioso central, 2) *Corazón y pulmones*, 3) *Periferia*, que incluye al tejido musculo

esquelético y adiposo, 4) *Gastro*, 5) *Hígado* y 6) *Riñones*. En la Figura 2.4 puede verse el modelo de este subsistema, las flechas que conectan los compartimientos fisiológicos representan la dirección del flujo de sangre y el corazón y los pulmones se ha seleccionado para cerrar el ciclo circulatorio.

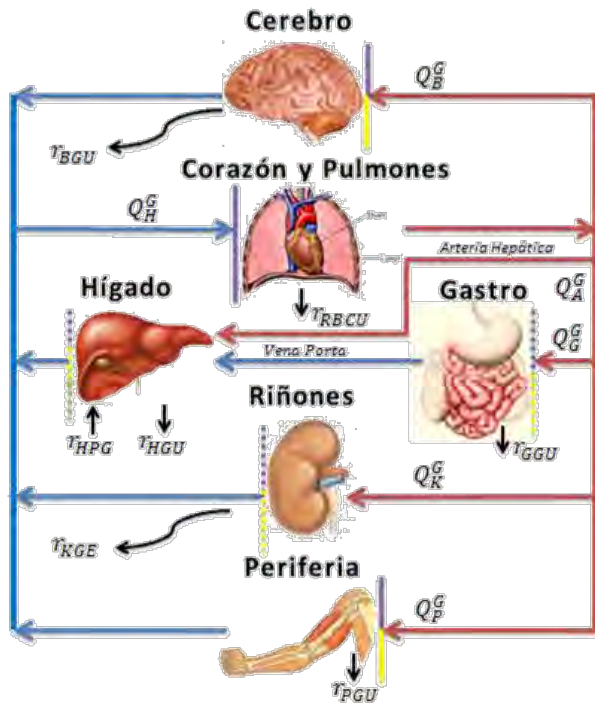
Los balances de materia para el modelo de glucosa resultan en un juego de 8 ecuaciones diferenciales, ordinarias, simultáneas y no lineales como resultado de las tasas de absorción y producción de glucosa provenientes de las rutas metabólicas. Las unidades de masa en miligramos se han empleado para medir las concentraciones de glucosa.

En el caso del subsistema de la insulina (Figura 2.5), el cuerpo ha sido dividido en los mismos compartimientos fisiológicos descritos en el modelo de la glucosa, sin embargo existen algunas diferencias con respecto a los espacios de fluido extravascular en los compartimientos del cerebro e hígado.

La estructura de la barrera capilar en la sangre del cerebro es impermeable ante el paso de la insulina en el fluido cerebroespinal, por lo que el espacio del fluido intersticial ha sido omitido de la formulación. También, a diferencia del caso de la glucosa, la membrana de células del hígado no es libremente permeable a la insulina y el volumen de fluido intracelular ha sido omitido.

Los balances de materia para la formulación del subsistema de la insulina resulta en un juego de 7 ecuaciones diferenciales, ordinarias y simultaneas que son lineales excepto por la parte del hígado en donde la tasa de depuración de insulina es una función no lineal que depende de la tasa de liberación pancreática de insulina, la cual es calculada a través de otras 3 ecuaciones diferenciales adicionales que constituyen la formulación del modelo del páncreas. Debido a que la insulina es liberada por medio de un mecanismo complejo, no puede ser descrita por ecuaciones simples de balances de materia, un modelo separado es considerado para la liberación pancreática de insulina (ver Sección 2.2.3 para su descripción). Para el modelo de la insulina la unidad de masa de miliunidades de insulina ha sido seleccionada para expresar su concentración.

En el caso del subsistema del glucagón (Figura 2.6), un sólo compartimiento ha sido empleado para representar la distribución del volumen en el cuerpo completo. El glucagón es depurado por el cuerpo a una tasa que es una función lineal de la concentración en plasma y es liberado del páncreas como una función no lineal de la glucosa en las arterias y las concentraciones de insulina.



Cerebro:

$$V_{BV}^G \frac{dG_{BV}}{dt} = Q_B^G (G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{T_B} (G_{BV} - G_{BI}) \quad (2.1)$$

$$V_{BI} \frac{dG_{BI}}{dt} = \frac{V_{BI}}{T_B} (G_{BV} - G_{BI}) - r_{BGU} \quad (2.2)$$

Corazón y pulmones:

$$V_H^G \frac{dG_H}{dt} = Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - r_{BCU} \quad (2.3)$$

Hígado:

$$V_L^G \frac{dG_L}{dt} = Q_A^G G_H + Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + r_{HGP} - r_{HGU} \quad (2.4)$$

Riñones:

$$V_K^G \frac{dG_K}{dt} = Q_K^G (G_H - G_K) - r_{KGE} \quad (2.5)$$

Periferia:

$$V_{PV}^G \frac{dG_{PV}}{dt} = Q_P^G (G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G} (G_{PV} - G_{PI}) \quad (2.6)$$

$$V_{PI} \frac{dG_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}}{T_P^G} (G_{PV} - G_{PI}) - r_{PGU} \quad (2.7)$$

Gastro:

$$V_G^G \frac{dG_G}{dt} = Q_G^G (G_H - G_G) - r_{GGU} \quad (2.8)$$

Nomenclatura:

- G = Concentración de glucosa (mg/dl)
- Q = Caudal de la sangre vascular (dl/min)
- r = Fuente metabólica (mg/min)
- T = Tiempo de difusión transcápilar (min)
- V = Volumen (dl)
- t = Tiempo (min)

Primer subíndice (compartimiento):

- B = Cerebro
- G = Gastro
- H = Corazón y pulmones
- L = Hígado
- P = Periferia
- K = Riñones
- A = Arteria Hepática

Segundo subíndice (sub-compartimiento):

- I = Espacio del fluido intersticial
- V = Espacio de la sangre vascular

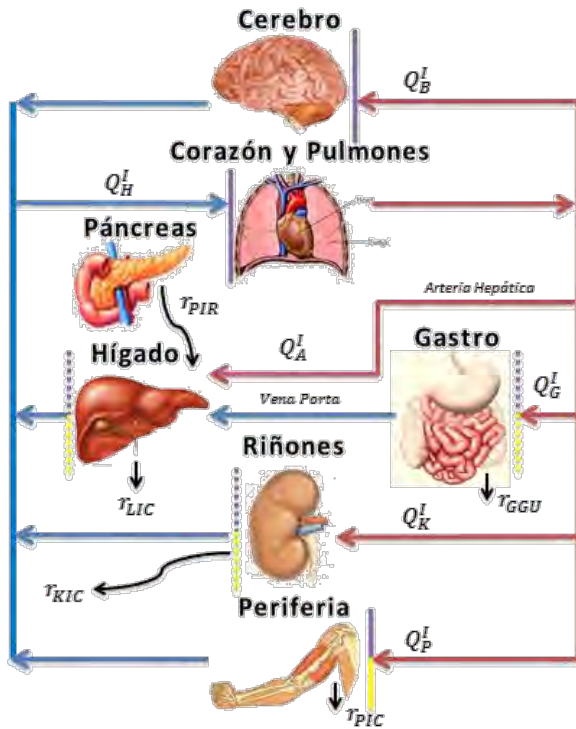
Subíndices de tasa metabólicas:

- BGU = Toma de glucosa por el cerebro
- GGU = Utilización de glucosa por Gastro
- HGP = Producción Hepática de glucosa
- HGU = Toma hepática de glucosa
- KGE = Excreción de glucosa por riñón
- PGU = Toma periférica de glucosa
- $RBCU$ = Toma de glucosa por los glóbulos rojos

Primer superíndice:

- G = Subsistema de glucosa

Figura 2.4 Subsistema de la glucosa. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.



Cerebro:

$$V_B^I \frac{dI_B}{dt} = Q_B^I (I_H - I_B) \quad (2.9)$$

Corazón y pulmones:

$$V_H^I \frac{dI_H}{dt} = Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H \quad (2.10)$$

Hígado:

$$V_L^I \frac{dI_L}{dt} = Q_A^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + r_{PIR} - r_{LIC} \quad (2.11)$$

Riñones:

$$V_K^I \frac{dI_K}{dt} = Q_K^I (I_H - I_K) - r_{KIC} \quad (2.12)$$

Periferia:

$$V_{PV}^I \frac{dI_{PV}}{dt} = Q_P^I (I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}^I}{T_P^I} (I_{PV} - I_{PI}) \quad (2.13)$$

$$V_{PI}^I \frac{dI_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}^I}{T_P^I} (I_{PV} - I_{PI}) - r_{PIC} \quad (2.14)$$

Gastro:

$$V_G^I \frac{dI_G}{dt} = Q_G^I (I_H - I_G) \quad (2.15)$$

Nomenclatura:

- I = Concentración de insulina (mU/dl)
- Q = Caudal del plasma vascular (l/min)
- r = Fuente metabólica (mU/min)
- T = Tiempo de difusión transcáptilar (min)
- V = Volumen (l)
- t = Tiempo (min)

Primer subíndice (compartimiento):

- B = Cerebro
- G = Gastro
- H = Corazón y pulmones
- L = Hígado
- P = Periferia
- A = Arteria Hepática

Segundo subíndice (sub-compartimiento):

- I = Espacio del fluido intersticial
- V = Espacio del plasma vascular

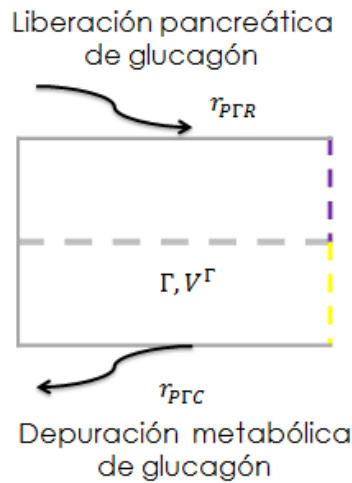
Subíndices de tasa metabólicas:

- KIC = Depuración de insulina por el riñón
- LIC = Depuración de insulina por el hígado
- PIC = Depuración de insulina por la periferia
- PIR = Liberación pancreática de insulina

Primer superíndice:

- I = Subsistema de insulina

Figura 2.5 Subsistema de la insulina. Esquema, ecuaciones y nomenclatura.



Cuerpo completo:

$$V^{\Gamma} \frac{d\Gamma}{dt} = r_{PGR} - r_{PGC} \quad (2.16)$$

Nomenclatura:

Γ = Concentración de glucagón (pg/ml)
 V = Volumen de distribución del glucagón (ml)
 r = Fuente metabólica (pg/min)
 t = Tiempo (min)

Subíndices de tasa metabólicas:

PGC = Depuración del glucagón en plasma
 PGR = Liberación pancreática de glucagón

Primer superíndice:

Γ = Subsistema de glucagón

Figura 2.6 Subsistema de glucagón.
Esquema, ecuaciones y nomenclatura.

2.2.3 Modelo del páncreas.

El páncreas es un órgano posicionado horizontalmente a lo largo de la pared posterior abdominal, adyacente a la curvatura mayor del estómago. Es conocido como una glándula mixta ya que tiene ambas funciones, la endocrina y exocrina. La parte endocrina del páncreas consiste en grupos dispersos de células llamados *islotas de Langerhans*. Los islotas segregan al menos 5 hormonas y productos pancreáticos, entre los cuales destacan el glucagón y la insulina, producidas por las células alfa y beta respectivamente [41]. En el conjunto de las células beta, la insulina es sintetizada y almacenada en una forma lábil que puede ser rápidamente liberada por exocitosis, en respuesta a factores estimulatorios, de los cuales la concentración de glucosa resulta el estímulo primario. Un cambio en escalón en la concentración de glucosa estimula una respuesta bifásica de la insulina (Figura 2.7).

La producción de insulina por el páncreas es un proceso complicado que envuelve múltiples mecanismos, tanto de factores de regulación como de síntesis y liberación que no están claramente comprendidos. Es por esto que con base en que la glucosa es el estímulo primario de la secreción de insulina, los modelos matemáticos han sido enfocados principalmente en la liberación de insulina inducida por glucosa, facilitando una relación cuantitativa entre la glucemia y la liberación de insulina.

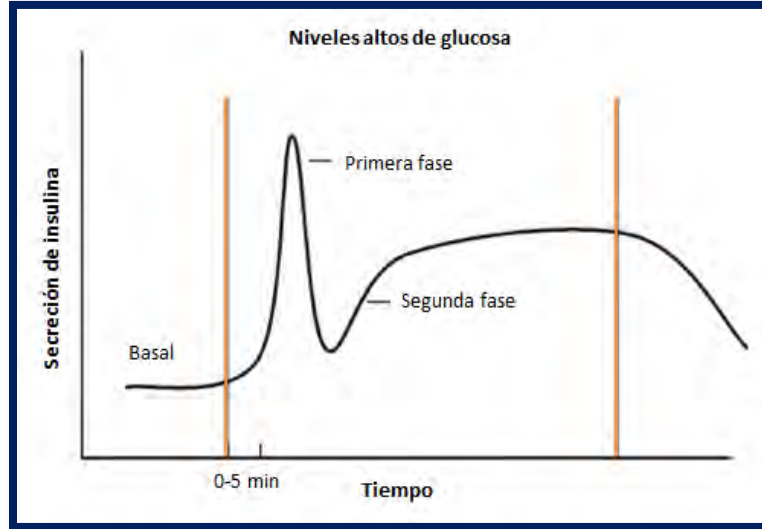
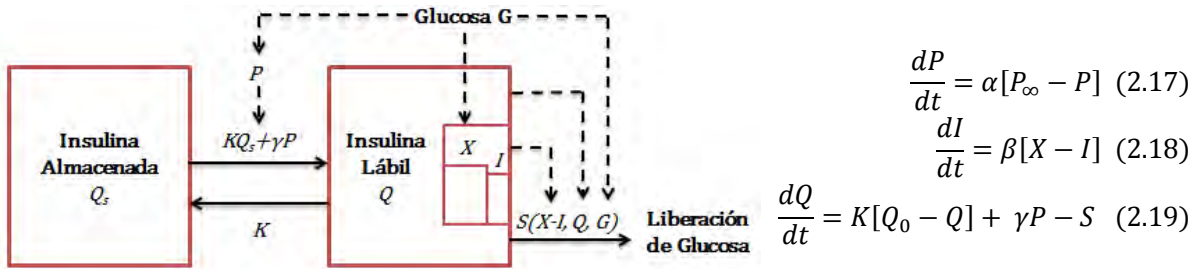


Figura 2.7 Secreción bifásica de insulina. Consta de una primera fase con un pico aproximadamente a los 5 minutos del estímulo secretor, y una segunda fase que alcanza niveles plasmáticos inferiores, pero mantenidos en el tiempo [45].

En 1982 Landahl y Grodsky modelaron la secreción de insulina combinando los trabajos previos de Grodsky y colaboradores [43] y O'Connor y colaboradores [44]. Como resultado se relaciona la tasa de liberación de insulina con la concentración arterial de glucosa por medio de un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales [42] (ver Figura 2.8).

Un pequeño compartimiento de insulina lábil Q (que contiene un porcentaje pequeño del total de la insulina almacenada) se ha asumido en intercambio lento con un compartimiento grande de almacenamiento Q_s , de esta manera una estimulación de la liberación de insulina causa un vaciado parcial del compartimiento pequeño. El intercambio entre el compartimiento pequeño y el grande es controlado por las tasas constantes $K_1(P)$ y K , así mismo un factor de provisión P , el cual es una función de la concentración de glucosa, regula el valor de K_1 por ende controla la tasa de relleno del compartimiento lábil dado por la fórmula $K_1 = KQ_s + \gamma P$. Debido a la gran capacidad de almacenar insulina, la cantidad de insulina en el compartimiento Q_s se asume constante.

La cantidad de insulina lábil disponible para su liberación está determinada por la tasa de intercambio entre los compartimientos que la almacenan, un incremento en la transferencia de insulina debida a una provisión estimulada por glucosa (P) y la pérdida debida a la secreción de insulina (S).



Con:

$$S = [M_1 Y + M_2 (X - I)^{0+}] Q, \quad X = \frac{(G)^{3.27}}{(132)^{3.27} + 5.93(G)^{3.02}} \quad y \quad P_\infty = Y = (X)^{1.11}$$

En donde:

G = Concentración de glucosa

P = Factor de provisión (sin dimensiones)

I = Inhibidor (sin dimensiones)

X = Efecto no lineal de la liberación temprana de insulina (sin dimensiones)

P_∞ = Efecto no lineal de la glucosa en la liberación tardía de insulina (sin dimensiones)

S = Tasa de liberación pancreática de insulina ($\mu\text{g}/\text{min}$)

Q = Cantidad de insulina lábil (μg)

Q_0 = Cantidad de insulina lábil para $G = 0$ ($\mu\text{g}/\text{min}$)

α, β = Constantes inversas de tiempo (min^{-1})

K, M_1, M_2 = Tasa constante (min^{-1})

γ = Tasa constante ($\mu\text{g}/\text{min}$)

Y = Efecto secretor de la glucosa (sin dimensiones)

Nota: El superíndice 0^+ indica que el argumento contenido en los corchetes se asume con valor cero, a menos que sea mayor a cero.

Figura 2.8 Modelo de liberación pancreática de insulina.
Esquema, ecuaciones y nomenclatura.

La glucosa se ha propuesto para causar un aumento en la liberación de insulina, asumiendo que promueve el aumento de un potenciador (X) de la liberación de insulina, la cual a su vez incrementa los valores de un inhibidor (I). La primera fase de liberación de insulina es debida a un aumento instantáneo inducido por glucosa seguido de un incremento rápido en el nivel del inhibidor. La segunda fase de la liberación es resultado de un aumento progresivo en el potenciador debido a una prolongada exposición a la glucosa. La tasa de liberación de insulina S depende de la concentración de glucosa, la cantidad de insulina lábil y la diferencia en los niveles instantáneos de un potenciador estimulado por glucosa y su inhibidor. En este modelo no se consideran los efectos de la síntesis de insulina.

2.2.4 Rutas metabólicas.

En el modelo propuesto por Sorensen para un sujeto sano, se ha tomado en cuenta la importancia de cuantificar los procesos metabólicos en los cuales se adiciona o se remueve materia del sistema, y los datos disponibles en la literatura apoyan firmemente la caracterización de estos procesos metabólicos a nivel de todo el órgano o tejido, por lo que pueden ser considerados como una aproximación de caja negra en donde conocemos las entradas y salidas, pero no los procesos enzimáticos llevados a cabo dentro de ellos. Es a través de estas fuentes metabólicas que los 3 subsistemas son acoplados entre sí. Un resumen general del metabolismo basal de un sujeto sano, puede verse en la Figura 2.10.

A las tasas metabólicas que causan la adición o remoción de masa se les asignó una ecuación matemática de la forma general:

$$r = M^{\Gamma} M^G M^I r^B \quad (2.20)$$

En donde: M^{Γ} es el efecto multiplicativo del glucagón, M^I el efecto multiplicativo de la insulina y M^G el efecto multiplicativo de la glucosa, sobre la tasa metabólica de adición o remoción de masa r y con r^B como el valor basal de misma.

Debido a que la función tangente hiperbólica se ha encontrado para sustituir las no linealidades sigmoidales observadas comúnmente en la correlación de datos biológicos, las funciones de efectos multiplicativos están generalmente dadas de la forma:

$$M^J(i) = A + B \tanh(C(i - D)) \quad (2.21)$$

Con J como el superíndice para expresar el subsistema al cual pertenece la ruta metabólica (glucosa G , insulina I o glucagón Γ) y con i como el valor de concentración de insulina, glucosa o glucagón (dependiendo de la ruta metabólica considerada) en un sub-compartimiento del cual depende la variación del efecto multiplicativo de la tasa metabólica de adición o remoción de masa.

A continuación se describen cada una de las rutas pertenecientes al modelo de Sorensen para un sujeto sano, si bien son utilizadas todas a la vez para describir por completo el modelo fisiológico de la metabolización de carbohidratos en un sujeto sano, por su naturaleza distinta se pueden distinguir dos tipos diferentes: las rutas metabólicas modeladas por ecuaciones diferenciales y las rutas metabólicas modeladas como ecuaciones algebraicas.

Rutas metabólicas modeladas como ecuaciones diferenciales.

A diferencia del efecto inmediato que tiene en el tejido periférico, en donde su función es facilitar el transporte de la glucosa a través de la membrana celular del este tejido, la intervención de la insulina en el metabolismo del hígado es llevada a cabo por una alteración en la función de las enzimas intracelulares del tejido hepático. Es por esta razón que algunas rutas metabólicas relacionadas a la producción y toma de glucosa hepática estimulada tanto por la insulina como por el glucagón, son funciones dependientes del tiempo (ver [39] para una discusión más amplia). Esta dependencia del tiempo fue incluida por Sorensen en la acción hormonal hepática en la formulación del modelo, en donde, las tasas de producción de glucosa normalizadas fueron calculadas directamente de datos reportados en la literatura de los valores basales y de estado estacionario, para distintos valores de concentración de las hormonas (glucagón e insulina) en el cuerpo. A partir de estos valores, los multiplicadores (insulina, glucagón y glucosa) en la tasa de producción hepática de glucosa fueron determinados asumiendo una función tangente hiperbólica y ajustando los parámetros de la función para obtener una aproximación por mínimos cuadrados a estos datos. Así, se permite el modelado para las rutas metabólicas, obedeciendo a las siguientes ecuaciones diferenciales:

• *Efecto de la insulina en la producción hepática de glucosa.* M_{HGP}^I .

Tomando como $M_{HGP}^I = M_{HGP}^G = 1$, $M_{HGP}^{I\infty}$ representa el efecto en estado estacionario de la concentración de insulina en la tasa de producción hepática de glucosa. Esta ruta metabólica varía con el tiempo, conforme los niveles I_L^N cambian.

$$\frac{d}{dt}[M_{HGP}^I] = \frac{1}{\tau_I}[M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I] \quad (2.22)$$

$$\text{Con: } M_{HGP}^{I\infty} = 1.21 - 1.14 \tanh[1.66(I_L^N - 0.89)] \quad (2.23)$$

• *Efecto de la insulina en la toma hepática de glucosa.* M_{HGU}^I

De manera similar al caso anterior, $M_{HGU}^{I\infty}$ corresponde al efecto en estado estacionario de la concentración de insulina en el hígado en la toma hepática de glucosa.

$$\frac{d}{dt}[M_{HGU}^I] = \frac{1}{\tau_I}[M_{HGU}^{I\infty} - M_{HGU}^I] \quad (2.24)$$

$$\text{Con: } M_{HGU}^{I\infty} = 2.0 \tanh[0.55I_L^N] \quad (2.25)$$

• *Efecto del glucagón en la producción hepática de glucosa.* M_{HGP}^G

Tomando como $M_{HGP}^I = M_{HGP}^G = 1$, $M_{HGP}^{G_0}$ es el efecto inicial de la concentración de glucagón en el hígado en la producción hepática de glucosa. Esta ruta

metabólica es una función del tiempo que varía conforme los valores de glucagón cambian con el tiempo.

$$\frac{d}{dt}[f_2] = \frac{1}{\tau_\Gamma} \left[\left(\frac{M_{HGP}^{\Gamma_0} - 1}{2} \right) - f_2 \right] \quad (2.26)$$

$$\text{Con: } M_{HGP}^{\Gamma_0} = 2.7 \tanh[0.39\Gamma^N] \quad (2.27)$$

$$M_{HGP}^\Gamma = M_{HGP}^{\Gamma_0} - f_2 \quad (2.28)$$

Rutas Metabólicas modeladas como ecuaciones algebraicas.

• *Toma de glucosa por el cerebro. r_{BGU}*

La tasa a la que la glucosa entra al cerebro no es afectada por la insulina, más aún, permanece constante con respecto a cambios en la concentración de glucosa en plasma excepto en el caso de severas hipoglucemias. Es debido a esto que se ha asumido una tasa total de toma de glucosa constante con valor de 70 mg/min.

• *Toma de glucosa por los glóbulos rojos. r_{BCU}*

Mediciones en eritrocitos humanos han indicado que la utilización de la glucosa, es relativamente insensible ante cambios en las concentraciones de glucosa e insulina, por lo que se tomó una tasa absorción constante de 10 mg/dl.

• *Toma de glucosa por gastro. r_{GGU}*

La utilización de glucosa por los tejidos del estómago parece ser relativamente insensible a simulaciones postprandiales. Sin embargo bajo condiciones basales los tejidos viscerales extrahepáticos (tracto gastrointestinal, páncreas y bazo), principalmente el estómago, metabolizan la glucosa a una tasa constante de 20 mg/min.

• *Toma y producción de glucosa por el hígado.*

La glucosa en el hígado puede ser 1) Guardada como glucógeno, 2) Oxidada a dióxido de carbono o 3) Convertida a triglicéridos vía lipogénesis. Es debido a la presencia de la enzima glucosa-6-fosfato, que el hígado tiene la capacidad de liberar glucosa en el torrente sanguíneo con el rompimiento del glucógeno y la gluconeogénesis. Debido al papel que desempeña el hígado en el proceso homeostático de la glucosa, tanto la producción como la toma de glucosa son funciones dependientes del nivel de glucemia en el cuerpo.

Toma hepática de glucosa

$$r_{HGU} = M_{HGU}^I M_{HGU}^G r_{HGU}^B \quad (2.29)$$

$$M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh[2.44(G_L^N - 1.48)] \quad (2.30)$$

$$r_{HGU}^B = 20 \text{ (mg/min)}$$

Producción hepática de glucosa

$$r_{HGP} = M_{HGP}^I M_{HGP}^\Gamma M_{HGP}^G r_{HGP}^B \quad (2.31)$$

$$M_{HGP}^G = 1.42 - 1.41 \tanh[0.62(G_L^N - 0.497)] \quad (2.32)$$

$$r_{HGP}^B = 155 \text{ (mg/min)}$$

• *Depuración de insulina por el hígado. r_{LIC}*

Para el modelo de insulina se ha tomado que el hígado depura el 40% de la insulina que es independiente de los niveles de insulina presente en plasma, esto es expresado como:

$$r_{LIC} = F_{LIC}[Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + r_{PIR}] \quad (2.33)$$

$$F_{LIC} = 0.40$$

• *Toma periférica de glucosa. r_{PGU}*

En el tejido musculo-esquelético la tasa a la que la glucosa se trasporta a través de la membrana celular es promovida por la concentración de insulina, por tanto la toma periférica de glucosa se representa como una función que depende de la concentración la insulina. A fin de cerrar el balance sobre la base de datos disponibles para la tasa basal de toma de glucosa hepática se utilizó el valor de 35 mg/min para el modelo de glucosa. Esto fue determinado de restar de la producción hepática de glucosa la utilización por el cerebro, hígado, estómago y los glóbulos rojos de la sangre.

$$r_{PGU}^B = r_{HGP}^B - r_{BGU} - r_{GGU} - r_{HGU}^B - r_{RBCU} = 35 \text{ (mg/min)}$$

$$r_{PGU} = M_{PGU}^I M_{PGU}^G r_{PGU}^B \quad (2.34)$$

$$M_{PGU}^I = 7.03 + 6.52 \tanh[0.338(I_{PI}^N - 5.82)] \quad (2.35)$$

$$M_{PGU}^G = G_{PI}^N \quad (2.36)$$

• *Excreción de glucosa por riñones.*

Normalmente la glucosa no es excretada en la orina y se reabsorbe filtrándose de nuevo en la sangre, por lo que la tasa de excreción de glucosa es igual a su tasa de filtración menos su tasa de reabsorción. La máxima tasa a la que se puede reabsorber la glucosa es 361 mg/min, cualquier cantidad por arriba de este valor, es mejor excretada que reabsorbida (ver Figura 2.9).

$$r_{KGE} = \begin{cases} 71 + 71 \tanh[0.011(G_K - 460)] & 0 < G_K < 460 \text{ mg/min} \\ -330 + 0.872 G_K & G_K > 460 \text{ mg/min} \end{cases} \quad (2.37)$$

• *Depuración de insulina por los riñones. r_{KIC}*

Investigaciones han estudiado el manejo renal de la insulina comparando los niveles de insulina en la sangre arterial, renal y en la orina de sujetos normales antes y después de una carga de glucosa. Sus resultados indican que el riñón

depura alrededor del 30% de la insulina, independientemente de la concentración de insulina arterial. Esto está dado por:

$$r_{KIC} = F_{KIC}[Q_K^I I_H] \quad (2.38)$$

$$F_{KIC} = 0.30$$

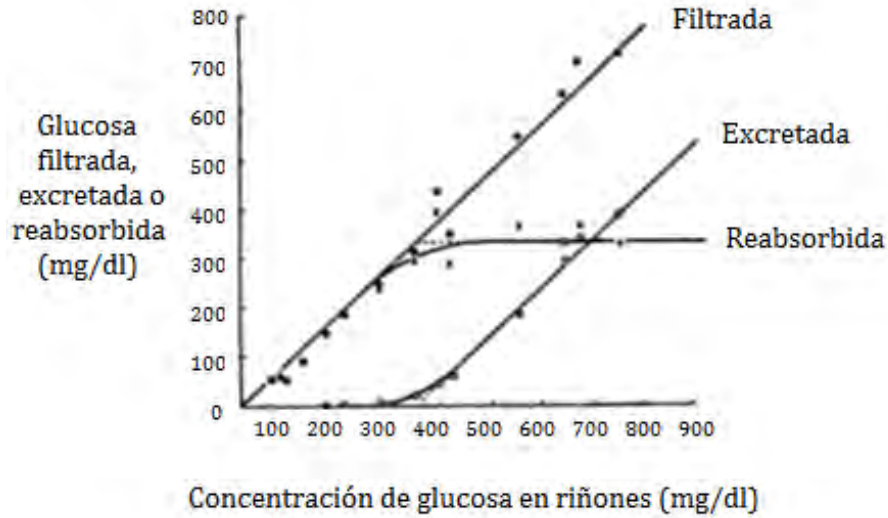


Figura 2.9 Gráfica de la curva de expresión, filtración y reabsorción de la glucosa en los riñones como una función de su concentración (Tomada de [39] con fines ilustrativos).

• *Toma periférica de insulina. r_{PIC}*

La toma de insulina por los tejidos periféricos se ha estudiado midiendo las diferencias de concentración arterio-venosa en las piernas y antebrazos. Para el modelo de insulina se ha asumido que un 15% de la insulina es depurada por los tejidos periféricos, esto es:

$$r_{PIC} = F_{PIC} Q_P^I I_H \quad (2.39)$$

$$F_{PIC} = 0.15$$

• *Toma y producción de glucagón.*

El glucagón es principalmente depurado por el hígado y el riñón, sin embargo se ha estudiado la tasa de depuración metabólica en todo el cuerpo r_{PGC} , observando que la remoción de glucagón es una función lineal de su concentración en plasma con una tasa de depuración calculada del 0.941 dl/min para una persona de 70 kg. Por tanto la tasa metabólica de depuración de glucagón queda como:

$$r_{PGC} = r_{MGC} * \Gamma \quad (2.40)$$

$$r_{MGC} = 0.91 \text{ l/min}$$

La secreción de glucagón es regulado por varios factores incluyendo niveles hormonales en la sangre como los de glucosa e insulina. De tal manera que queda expresado como:

$$r_{PGR} = M_{PGR}^G M_{PGR}^I r_{PGR}^B \quad (2.41)$$

$$M_{PGR}^G = 2.93 - 2.10 \tanh[4.18(G_H^N - 0.61)] \quad (2.42)$$

$$M_{PGR}^I = 1.31 - 0.61 \tanh[1.06(I_H^N - 0.47)] \quad (2.43)$$

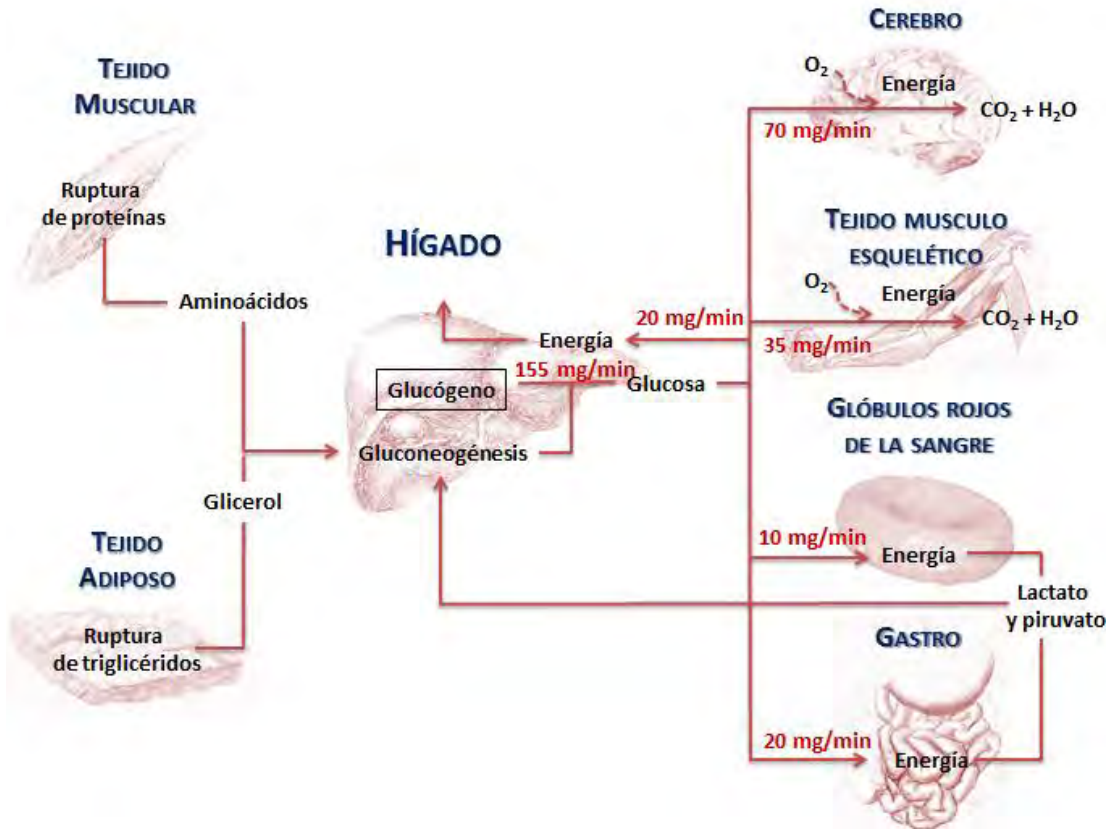


Figura 2.10 Resumen del metabolismo basal de los carbohidratos en un sujeto sano.

2.2.5 Parámetros del sistema.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, los parámetros utilizados en el modelo de Sorensen para un sujeto sano [39], fueron seleccionados por el autor con base a la literatura disponible para representar la dinámica del metabolismo de los carbohidratos en un sujeto sano, varón de 70 kg de peso. Por su naturaleza distinta, los parámetros pueden ser divididos en 2 distintos conjuntos: *parámetros hemodinámicos* y *parámetros metabólicos*.

Dentro del conjunto de los parámetros hemodinámicos, representado como Π , podemos encontrar a los parámetros relacionados a la hemodinámica del cuerpo, tales como valores de volumen y tasas de flujo de sangre, así como constantes de tiempo de difusión de soluto de los diferentes sub-compartimientos del modelo. Este conjunto consta de 38 elementos π , sus respectivos valores nominales podemos verlos en la Tabla 2.1.

En el conjunto de los parámetros metabólicos, representados como H , encontramos a todos aquellos parámetros que pertenecen a las distintas rutas metabólicas del modelo, entre ellos podemos encontrar los valores basales tanto de las tasas de absorción o producción de glucosa, como de concentración de insulina y glucosa en distintos sub-compartimientos, y cantidades adimensionales resultado de la aproximación por mínimos cuadrados a las funciones que describen a algunas rutas metabólicas. Este conjunto consta de 57 elementos denotados con la letra η , identificados en sus respectivas rutas metabólicas y cuyos valores nominales podemos ver en la Tabla 2.2.

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS					
PARÁMETRO Y VALOR NOMINAL		PARÁMETRO Y VALOR NOMINAL		PARÁMETRO Y VALOR NOMINAL	
π_1	$V_{BV}^G = 3.5 \text{ dl}$	π_{14}	$Q_G^G = 10.1 \text{ dl/min}$	π_{27}	$V_G^I = 0.94 \text{ l}$
π_2	$V_{BI} = 4.5 \text{ dl}$	π_{15}	$V_K^G = 6.6 \text{ dl}$	π_{28}	$V^\Gamma = 113.10 \text{ dl}$
π_3	$T_B = 2.1 \text{ min}$	π_{16}	$V_{PV}^G = 10.4 \text{ dl}$	π_{29}	$F_{PIC} = 0.15$
π_4	$V_H^G = 13.8 \text{ dl}$	π_{17}	$V_{PI} = 63 \text{ dl}$	π_{30}	$F_{KIC} = 0.30$
π_5	$Q_B^G = 5.9 \text{ dl/min}$	π_{18}	$T_P^G = 5 \text{ min}$	π_{31}	$F_{LIC} = 0.40$
π_6	$Q_L^G = 12.6 \text{ dl/min}$	π_{19}	$V_G^G = 11.2 \text{ dl}$	π_{32}	$Q_B^I = 0.45 \text{ l/min}$
π_7	$Q_K^G = 10.1 \text{ dl/min}$	π_{20}	$V_B^I = 0.26 \text{ l}$	π_{33}	$Q_L^I = 0.9 \text{ l/min}$
π_8	$Q_P^G = 15.1 \text{ dl/min}$	π_{21}	$Q_B^I = 0.45 \text{ l/min}$	π_{34}	$Q_K^I = 0.72 \text{ l/min}$
π_9	$Q_H^G = 43.7 \text{ dl/min}$	π_{22}	$V_H^I = 0.99 \text{ l}$	π_{35}	$Q_P^I = 1.05 \text{ l/min}$
π_{10}	$V_L^G = 25.1 \text{ dl}$	π_{23}	$V_L^I = 1.14 \text{ l}$	π_{36}	$Q_H^I = 3.12 \text{ l/min}$
π_{11}	$\tau_I = 25 \text{ min}$	π_{24}	$V_K^I = 0.51 \text{ l}$	π_{37}	$Q_A^I = 0.18 \text{ l/min}$
π_{12}	$\tau_\Gamma = 65 \text{ min}$	π_{25}	$V_{PV}^I = 0.74 \text{ l}$	π_{38}	$Q_G^I = 0.72 \text{ l/min}$
π_{13}	$Q_A^G = 2.5 \text{ dl/min}$	π_{26}	$T_P^I = 20 \text{ min}$		

Tabla 2.1 Listado de parámetros hemodinámicos y sus respectivos valores nominales.

PARÁMETROS METABÓLICOS						
PARÁMETRO Y VALOR NOMINAL.		PROCESO METABÓLICO.	PARÁMETRO Y VALOR NOMINAL.		PROCESO METABÓLICO.	
η_1	$r_{HGP}^B = 155$ mg/min	r_{HGP}	η_{30}	1.06	M_{PGR}^I	
η_2	2.7	$M_{HGP}^{\Gamma_0}$	η_{31}	0.47		
η_3	0.39		η_{32}	$r_{PGR}^B = 9.11$ mg/min	r_{PGR}	
η_4	1.42		M_{HGP}^G	η_{33}	9.1 mg/min	r_{MGC}
η_5	1.41	η_{34}		$r_{PIR}^B = 18.69$ mU/min	r_{PIR}	
η_6	0.62	η_{35}		$\alpha = 0.0482$		
η_7	0.497	η_{36}		3.27		
η_8	5.66	M_{HGU}^G		η_{37}		132
η_9	2.44			η_{38}		5.93
η_{10}	1.48		η_{39}	3.02		
η_{11}	$r_{HGU}^B = 20$ mg/min	r_{HGU}	η_{40}	1.11		
η_{12}	71	r_{KGE}	η_{41}	$\beta = 0.931$		
η_{13}	0.011		η_{42}	$K = 0.00794$		
η_{14}	460		η_{43}	$Q_0 = 6.33$		
η_{15}	$r_{PGU}^B = 35$ mg/min	r_{PGU}	η_{44}	$\gamma = 0.575$		
η_{16}	$G_{PI}^B = 103.17$ mg/dl		η_{45}	$M_1 = 0.00747$		
η_{17}	7.03	M_{PGU}^I	η_{46}	$M_2 = 0.0958$		
η_{18}	6.52		η_{47}	$G_H^B = 108.27$ mg/dl		
η_{19}	0.338		η_{48}	$G_L^B = 117.39$ mg/dl	M_{HGU}^G, M_{HGP}^G	
η_{20}	5.82		η_{49}	$I_{PI}^B = 5.35$ mU/dl	M_{PGU}^I	
η_{21}	70 mg/min	r_{BGU}	η_{50}	$I_H^B = 15.29$ mU/dl	M_{PGR}^I	
η_{22}	10 mg/min	r_{RBCU}	η_{51}	$I_L^B = 21.64$ mU/dl	$M_{HGP}^{I\infty}, M_{HGU}^{I\infty}$	
η_{23}	20 mg/min	r_{GGU}	η_{52}	2	$M_{HGU}^{I\infty}$	
η_{24}	2.93	M_{PGR}^G	η_{53}	0.55		
η_{25}	2.10		η_{54}	1.21	$M_{HGP}^{I\infty}$	
η_{26}	4.18		η_{55}	1.14		
η_{27}	0.61		η_{56}	1.66		
η_{28}	1.31		M_{PGR}^I	η_{57}		0.89
η_{29}	0.61					

Tabla 2.2 Listado de parámetro metabólicos, sus respectivos valores nominales y su ubicación dentro de las rutas metabólicas.

Esta página se ha dejado en blanco intencionadamente.

“Considero de hecho que la mayor ventaja de la técnica matemática es que nos permite describir, por medio de ecuaciones algebraicas, el carácter general de un patrón aun cuando ignoremos los valores numéricos que determinarán su manifestación particular.”

Friedrich August von Hayek,
1974.

Capítulo 3

Análisis de la dinámica del modelo.

El análisis del conjunto de ecuaciones que describe la variación temporal de un sistema, nos permite conocer una gran variedad de aspectos del mismo, sin tener la necesidad de encontrar su solución de manera explícita. Dentro de estos aspectos podemos encontrar su estabilidad, puntos de equilibrio y la sensibilidad de las soluciones ante variaciones en las condiciones iniciales y parámetros. Esto resulta de gran ayuda para los sistemas no lineales, los cuales en su mayoría no tienen una solución analítica. A lo largo de este capítulo se realizará un análisis matemático del sistema, que comienza con un estudio de las propiedades intrínsecas del modelo y finaliza con un análisis de sensibilidad paramétrica, el cual nos permite conocer los parámetros cuya modificación con respecto a su valor nominal induce variaciones sobre las soluciones del sistema tales que puedan ser relacionadas a distintos escenarios de glucemia alterada en el metabolismo de los carbohidratos de una persona sana.

3.1 Análisis de las propiedades del modelo.

Para representar el sistema dinámico del modelo de Sorensen para un sujeto sano en espacio de estados, podemos reescribir a las variables del sistema que corresponden a las concentraciones de glucosa, insulina y glucagón en los distintos compartimientos, las rutas metabólicas variantes en el tiempo y las variables relacionadas al modelo del páncreas de la forma siguiente:

$$\begin{array}{llllll}
 x_1 = G_{BV} & x_5 = G_K & x_9 = I_B & x_{13} = I_{PV} & x_{17} = M_{HGP}^I & x_{21} = I \\
 x_2 = G_{BI} & x_6 = G_{PV} & x_{10} = I_H & x_{14} = I_G & x_{18} = f_2 & x_{22} = Q \\
 x_3 = G_H & x_7 = G_G & x_{11} = I_L & x_{15} = I_{PI} & x_{19} = M_{HGU}^I & \\
 x_4 = G_L & x_8 = G_{PI} & x_{12} = I_K & x_{16} = \Gamma & x_{20} = P &
 \end{array}$$

De esta manera cada x_i con $i = 1 \dots 22$ representa un estado del sistema que toma valores de un dominio físicamente realizable (definido por las características intrínsecas del sistema). Esto es:

$$D = [\underline{x}_1, \overline{x}_1] \times [\underline{x}_2, \overline{x}_2] \times \dots \times [\underline{x}_{22}, \overline{x}_{22}] \subset \mathbb{R}_+^{22} = \mathbb{R}_{\geq 0}^{22} \quad (3.1)$$

con

$$x_i \in [\underline{x}_i, \overline{x}_i], i = 1, 2 \dots 22 \quad (3.2)$$

Con base en esto el conjunto de ecuaciones diferenciales no lineales obtenidas por el modelo de Sorensen para un sujeto sano, se puede representar como:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x; \pi, \eta) \quad (3.3) \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned}$$

en donde $F(x; \pi, \eta): D \rightarrow \mathbb{R}^{22}$ es el campo vectorial que define la forma en que varía cada uno de los estados, mientras que $\pi \in \Pi \subset \mathbb{R}_+^{38}$ y $\eta \in H \subset \mathbb{R}_+^{57}$ corresponden a los parámetros hemodinámicos y metabólicos respectivamente y $x_0 \in D$ es la condición inicial del sistema al tiempo inicial t_0 . El campo vectorial descrito de esta manera puede observarse en la Tabla 3.1.

3.1.1 Existencia y unicidad de la solución.

Se dice que $x \in D$ es una *solución* de (3.3) en un intervalo $I \subset \mathbb{R}$, si x es una función continuamente diferenciable definida en I y si para toda $t \in I$ y $x \in D$, x satisface (3.3).

Supongamos que $(t_0, x_0, \pi_0, \eta_0)$ es dado, en donde, tanto $\pi_0 \in \Pi$ como $\eta_0 \in H$ corresponden a los valores nominales de los parámetros hemodinámicos y metabólicos respectivamente. Entonces el problema del valor inicial para el sistema (3.3) consiste en encontrar un intervalo I que contenga a t_0 y una solución x de (3.3) que satisfaga $x(t_0) = x_0$ [46].

De nuestro interés particular es que este modelo sea un sistema *determinista* y *causal* y por lo tanto exista una *única solución* para el problema de valor inicial. Esto implicaría que al integrar el sistema diferencial desde una condición inicial de concentración de insulina, glucosa y glucagón al tiempo t_0 , el sistema evolucionará y su condición fisiológica estará definida en (al menos en el inmediato) tiempo futuro $t > t_0$. Más aún, si se repite el experimento para concentraciones idénticas, el sistema se conducirá de la misma manera y se llegará a la misma condición al tiempo t [47].

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= (\pi_5(x_3 - x_1) - \pi_2/\pi_3(x_1 - x_2))/\pi_1 \\
 \dot{x}_2 &= (\pi_2/\pi_3(x_1 - x_2) - \eta_{21})/\pi_2 \\
 \dot{x}_3 &= (\pi_5x_1 + \pi_6x_4 + \pi_7x_5 + \pi_8x_6 - \pi_9x_3 - \eta_{22})/\pi_4 \\
 \dot{x}_4 &= (\pi_{13}x_3 + \pi_{14}x_7 - \pi_6x_4 + x_{17}(\eta_2 \tanh[\eta_3x_{16}] - x_{18})(\eta_4 - \eta_5 \tanh[\eta_6(x_4/\eta_{48} - \eta_7)])\eta_1 \\
 &\quad - x_{19}(\eta_8 + \eta_8 \tanh[\eta_9(x_4/\eta_{48} - \eta_{10})])\eta_{11})/\pi_{10} \\
 \dot{x}_5 &= (\pi_7(x_3 - x_5) - (\eta_{12} + \eta_{12} \tanh[\eta_{13}(x_5 - \eta_{14})]))/\pi_{15} \\
 \dot{x}_6 &= (\pi_8(x_3 - x_6) - \frac{\pi_{17}}{\pi_{18}}(x_6 - x_8))/\pi_{16} \\
 \dot{x}_7 &= (\pi_{14}(x_3 - x_7) - \eta_{23})/\pi_{19} \\
 \dot{x}_8 &= (\pi_{17}/\pi_{18}(x_6 - x_8) - ((\eta_{17} + \eta_{18} \tanh[\eta_{18}(x_{16}/\eta_{49} - \eta_{20})])(x_8\eta_{15}/\eta_{16}))/\pi_{17} \\
 \dot{x}_9 &= (\pi_{21}(x_{10} - x_9))/\pi_{20} \\
 \dot{x}_{10} &= (\pi_{21}x_9 + \pi_{33}x_{11} + \pi_{34}x_{12} + \pi_{35}x_{13} - \pi_{36}x_{10})/\pi_{22} \\
 \dot{x}_{11} &= (\pi_{37}x_{10}(1 - \pi_{31}) + \pi_{38}(x_4 - \pi_{31}x_{14}) - \pi_{33}x_{11} \\
 &\quad + \frac{[\eta_{45}(g(x_3))^{\eta_{40}} + \eta_{46}(g(x_3) - x_{21})^{0^+}]x_{22}}{\eta_{45}(g(x_3))^{\eta_{40}}x_{22}}\eta_{34}(1 - \pi_{31}))/\pi_{23} \\
 \dot{x}_{12} &= (\pi_{34}(x_{10} - x_{12}) - \pi_{30}[\pi_{34}x_{10}])/ \pi_{24} \\
 \dot{x}_{13} &= (\pi_{35}(x_{10} - x_{13}) - \frac{\pi_{17}}{\pi_{26}}(x_{13} - x_{15}))/\pi_{25} \\
 \dot{x}_{14} &= (\pi_{38}(x_{10} - x_{14}))/\pi_{27} \\
 \dot{x}_{15} &= (\pi_{17}/\pi_{26}(x_{13} - x_{15}) - \frac{x_{15}}{[(1 - \pi_{29})/\pi_{29}](1/\pi_{35}) - (\pi_{26}/\pi_{17})})/\pi_{17} \\
 \dot{x}_{16} &= ((\eta_{24} - \eta_{25}\tanh[\eta_{26}(x_3/\eta_{47} - \eta_{27})])(\eta_{28} - \eta_{29}\tanh[\eta_{30}(x_{10}/\eta_{50} - \eta_{31})])\eta_{32} \\
 &\quad - \eta_{33}x_{16})/\pi_{28} \\
 \dot{x}_{17} &= 1/\pi_{11} [\eta_{54} - \eta_{55}\tanh[\eta_{56}(x_{11}/\eta_{51} - \eta_{57})] - x_{17}] \\
 \dot{x}_{18} &= 1/\pi_{12} [(\eta_2 \tanh[\eta_3x_{16}] - 1)/2 - x_{18}] \\
 \dot{x}_{19} &= 1/\pi_{11} [\eta_{52}\tanh[\eta_{53}x_{11}/\eta_{51}] - x_{19}] \\
 \dot{x}_{20} &= \pi_{35}[(g(x_3))^{\eta_{40}} - x_{20}] \\
 \dot{x}_{21} &= \pi_{41}[g(x_3) - x_{21}] \\
 \dot{x}_{22} &= \pi_{42}[\pi_{43} - x_{22}] + \pi_{44}x_{20} - [\eta_{45}Y + \eta_{46}(g(x_3) - x_{21})^{0^+}]x_{22}
 \end{aligned}$$

$$\text{Tomando } g(x_3) = \frac{x_3^{\eta_{36}}}{\eta_{37}^{\eta_{36}} + \eta_{38}x_3^{\eta_{39}}}$$

Tabla 3.1 Campo vectorial $F(x; \pi, \eta)$.

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= 1.6857 x_3 - 2.2979 x_1 + 0.6122 x_2 \\
 \dot{x}_2 &= 0.4761x_1 - 0.4761x_2 - 15.555 \\
 \dot{x}_3 &= 0.4275 x_1 + 0.9130 x_4 + 0.7318 x_5 + 1.0942 x_6 - 3.1666 x_3 - 0.7246 \\
 \dot{x}_4 &= 0.0996x_3 - 0.5019x_4 + 0.4023x_7 - 4.5098x_{19}(\tanh(0.0207x_4 - 3.6112) + 1) \\
 &\quad + 6.1752x_{17}(1.41 \tanh(0.0052x_4 - 0.3081) - 1.42)(x_{18} - 2.7 \tanh(0.388x_{16})) \\
 \dot{x}_5 &= 1.5303x_3 - 1.5303x_5 - 10.7575 \tanh(0.011x_5 - 5.06) - 10.7575 \\
 \dot{x}_6 &= 1.4519x_3 - 2.6634x_6 + 1.2115x_8 \\
 \dot{x}_7 &= 0.9017x_3 - 0.9017x_7 - 1.7857 \\
 \dot{x}_8 &= 0.2x_6 - 0.2x_8 - 0.0053x_8(6.52 \tanh(0.0631x_{15} - 1.9671) + 7.03) \\
 \dot{x}_9 &= 1.7307x_{10} - 1.7307x_9 \\
 \dot{x}_{10} &= 0.4545 x_9 + 0.9090 x_{11} + 0.7272 x_{12} + 1.0606 x_{13} - 3.1515 x_{10} \\
 \dot{x}_{11} &= 0.0947x_{10} - 0.7894x_{11} + 0.3789x_{14} + 42.6783(f(x_3))^{1.11} + 547.3335 f(x_3) \\
 \dot{x}_{12} &= 1.4118x_{10} - 1.4118 x_{12} - 0.4235 x_{13} \\
 \dot{x}_{13} &= 1.4189 x_{10} - 1.8446 x_{13} + 0.4257x_{15} \\
 \dot{x}_{14} &= 0.7659 x_{10} - 0.7659 x_{14} \\
 \dot{x}_{15} &= 0.05 x_{13} - 0.1214 x_{15} \\
 \dot{x}_{16} &= (0.0491 \tanh(0.0693 x_{10}-0.4982) - 0.1055)(2.1 \tanh(0.0386x_3-2.5498) - 2.93) \\
 &\quad - 0.0805 x_{16} \\
 \dot{x}_{17} &= 0.0484 - 0.0456 \tanh(0.0767x_{11} - 1.4774) - 0.04x_{17} \\
 \dot{x}_{18} &= 0.0207 \tanh(0.388x_{16}) - 0.0153x_{18} - 0.0076 \\
 \dot{x}_{19} &= 0.08 \tanh(0.0254x_{11}) - 0.04x_{19} \\
 \dot{x}_{20} &= 0.0482(f(x_3))^{1.11} - 0.0482x_{20} \\
 \dot{x}_{21} &= 0.931 f(x_3) - 0.931x_{21} \\
 \dot{x}_{22} &= 0.575x_{20} - 0.0079x_{22} - x_{22}(0.0075(f(x_3))^{1.11} - 0.0958x_{21} + 0.0958 f(x_3)) + 0.0503
 \end{aligned}$$

$$\text{Tomando } f(x_3) = \frac{x_3^{3.27}}{5.93x_3^{3.02}+8595611}$$

Tabla 3.2 Campo vectorial F para los valores de parámetros nominales $\pi_0 \in \Pi$ y $\eta_0 \in H$.

El Teorema de existencia de Peano [46] indica que continuidad sobre F es suficiente para la existencia local de las soluciones, sin embargo, esto no garantiza su unicidad, es por esta razón que otras condiciones deben ser impuestas sobre F . La *condición de Lipschitz* (3.4) es condición suficiente para garantizar tanto la existencia como la unicidad de la solución.

Teorema 3.1 [48] Si la función $F(x; \pi, \eta)$ es continua en t , y si existe una constante estrictamente positiva \mathcal{L} tal que:

$$\|F(x_2; \pi, \eta) - F(x_1; \pi, \eta)\| \leq \mathcal{L}\|x_2 - x_1\| \quad (3.4)$$

para toda x_1 y x_2 en una vecindad finita del origen y toda t en el intervalo $[t_0, t_0 + T]$ (con T siendo una constante estrictamente positiva), entonces (3.3) con $x(t_0) = x_0$ tiene una única solución x para condiciones iniciales suficientemente pequeñas y en un intervalo de tiempo suficientemente corto. ■

Si la condición (3.4) es verificada se dice entonces que $F(x; \pi, \eta)$ es *localmente Lipschitz* en x . Este teorema puede ser extendido para garantizar la existencia de una única solución en un sentido global (*i.e.* para cualquier condición inicial o cualquier intervalo de tiempo). Una forma de verificar que el sistema $F(x; \pi, \eta)$ cumple con la condición de Lipschitz es aplicando el siguiente lema.

Lema 3.1 [47] Si $F(x; \pi, \eta)$ y $[\partial F / \partial x](x, t)$ son continuos en $[a, b] \times D$, para algún dominio $D \subset \mathbb{R}^n$ (*i.e.* $F \in \mathbb{C}^1(D)$), entonces $F(x; \pi, \eta)$ es localmente Lipschitz en x en $[a, b] \times D$. ■

Analizando el modelo de Sorensen para un sujeto sano dado por la ecuaciones descritas en la Tabla 3.1 podemos corroborar que cada uno de los elementos de $F(x; \pi, \eta)$ están compuestos por sumas, multiplicaciones y composiciones de funciones continuamente diferenciables en D , por lo cual tanto $F(x; \pi, \eta)$ como $[\partial F / \partial x](x, t)$ son continuas en el mismo dominio y por ende $F(x; \pi, \eta)$ es localmente Lipschitz en D , es decir, el sistema dado por (3.3) tiene una única solución $x(t)$ para el problema de valor inicial.

3.1.2 Continuidad de la solución ante variaciones en las condiciones iniciales y parámetros.

En términos generales, si la ecuación diferencial (3.3) depende de los parámetros (π, η) entonces la solución $x(t, x_0, \pi, \eta)$ dependerá tanto de los

parámetros (π, η) , como de la condición inicial x_0 . Al buscar representar la dinámica de un individuo particular (tomando en cuenta las limitaciones del modelo con respecto al género, la estatura y peso) debe ser tomada una muestra de la concentración de glucosa e insulina en el plasma vascular del tejido periférico para seleccionar las condiciones iniciales para la integración del modelo, sin embargo, los errores en los instrumentos de sensado, entre otras muchas causas, pueden conducirnos a condiciones iniciales que son distintas al valor real pero que se encuentran con un valor muy próximo a él. Encontrar continuidad de la solución ante variación en la condición inicial nos asegura que estas desviaciones con respecto a las concentraciones exactas no nos llevarán a una dinámica completamente diferente al integrar el sistema. Es decir el comportamiento encontrado será muy aproximado al real, a pesar de la variación con respecto al dato.

De manera similar, sabemos que los valores de los parámetros tanto hemodinámicos como metabólicos del modelo de Sorensen para un sujeto sano fueron extraídos de distintas fuentes de experimentos clínicos para describir los valores relativos a un varón sano de 70 Kg de peso, sin embargo, no debe perderse de vista que esto puede resultar una aproximación a los datos reales de un individuo particular al que se busque representar. Por ello se espera que a pesar de pequeñas diferencias con respecto al conjunto de parámetros que describen al modelo de Sorensen de un sujeto sano, la solución sea continua ante estas desviaciones y podamos observar una curva solución muy aproximada a la que sería obtenida con los datos exactos que describen al sistema del individuo particular. Con el fin de establecer matemáticamente este tipo de dependencia continua de la solución ante las condiciones iniciales y parámetros, se debe establecer un resultado debido a Gronwall [49].

Teorema 3.2 Sea D un subconjunto de \mathbb{R}^{n+m} que contiene al punto (x_0, ε_0) en donde $x_0 \in \mathbb{R}^n$ y $\varepsilon_0 \in \mathbb{R}^m$ y asumiendo que $F \in \mathcal{C}^1(D)$. Entonces se sigue que existe una $a > 0$ y una $b > 0$ tal que para toda $y \in N_b(x_0)$ con $N_b(x_0) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid |x - x_0| < b\}$ y $\varepsilon \in N_b(\varepsilon_0)$ el problema de valor inicial $\dot{x} = F(x, \varepsilon)$, $x(0) = y$ tiene una única solución $u(t, y, \varepsilon)$ con $u \in \mathcal{C}^1(I)$ en donde $I = [-a, a] \times N_b(x_0) \times N_b(\varepsilon_0)$. ■

En este caso x_0 representa la condición inicial real del sistema mientras que y es la condición inicial aproximada con un error acotado por una constante b con respecto al valor real. ε_0 es el conjunto de los parámetros metabólicos y hemodinámicos nominales, esto es (π_0, η_0) , mientras que ε representa la aproximación al valor real de estos parámetros con un error acotado por b .

Dado que F es continua y diferenciable con respecto a las condiciones iniciales y los parámetros, la solución existe, es única y cercana a la solución $x(t, x_0, \varepsilon_0)$.

3.1.3 Punto de equilibrio y estabilidad local.

Conceptualmente podemos hablar de 3 diferentes tipos de estabilidad sobre 3 nociones básicas que nos atañen en la dinámica no lineal y el control de sistemas [115]: la *estabilidad de un sistema con respecto a su equilibrio* que trata acerca del comportamiento de la solución del sistema cercano al estado de equilibrio, ya sea deambulando cerca (estabilidad en el sentido de Lyapunov) o acercándose gradualmente hacia él (estabilidad asintótica); la *estabilidad orbital* de un sistema que se refiere a la resistencia de la trayectoria ante perturbaciones y la *estabilidad estructural*, la cual se refiere a resistencia de la estructura del sistema ante perturbaciones. Para el caso que nos atañe, nos interesa estudiar la estabilidad del sistema con respecto a su punto de equilibrio. El estudio de este tipo de estabilidad también es conocido como estudio de la *estabilidad local*.

Definición 3.1. Equilibrio o punto fijo de un sistema, si existe, es una solución x^* de la ecuación algebraica:

$$F(x^*, \pi, \eta) = 0 \quad (3.5) \blacksquare$$

Por lo tanto se obtiene que $\dot{x}^* = 0$, lo cual significa que el equilibrio de un sistema debe ser un estado constante. En el modelo de Sorensen para un sujeto sano el punto de equilibrio del sistema representa al estado basal (o de ayuno) del sujeto, es decir, el punto de equilibrio representaría el valor de las concentraciones de glucosa, insulina y glucagón en los distintos sub-compartimientos, a las cuales el cuerpo ha conducido tras haber llevado a cabo el proceso de homeostasis de la glucosa.

Para calcular el punto de equilibrio se tomó $\pi = \pi_0$ y $\eta = \eta_0$. Igualando el campo vectorial a una dinámica nula se han manipulado las 22 ecuaciones de la Tabla 3.1, hasta escribir cada una de las variables de estado en términos de x_3 y x_5 (ver Tabla 3.2), en donde x_3 depende del valor de x_5 como puede verse en la Tabla 3.3 y el valor de x_5 se encuentra resolviendo la Ecuación 3.6. A partir de esto pueden encontrarse todas las coordenadas del punto equilibrio dadas en la Tabla 3.3.

$$\begin{aligned}
 x_1^* &= x_3^* - 11.8644 \\
 x_2^* &= x_3^* - 44.5361 \\
 x_3^* &= x_5^* + 7.03 \tanh(0.011x_5^* - 5.06) + 7.03 \\
 x_4^* &= 2.3468x_3^* - 0.8015x_5^* - 0.2971(x_3^*/(0.1728\tanh(1.5325f_{x_3^*} - 1.9671) + 0.7328)) \\
 &\quad + 6.349 \\
 x_6^* &= 0.5451x_3^* + 0.2479(x_3^*/(0.73282 + 0.1728\tanh(1.5325(f_{x_3^*}) - 1.9671))) \\
 x_7^* &= x_3^* - 1.9803; \\
 x_8^* &= 0.5451x_3^*/(0.73282 + 0.1728\tanh(1.5325f_{x_3^*} - 1.9671)) \\
 x_9^* &= 69.6153f_{x_3^*} \\
 x_{10}^* &= 69.6153f_{x_3^*} \\
 x_{11}^* &= 96.0059f_{x_3^*} \\
 x_{12}^* &= 51.8698f_{x_3^*} \\
 x_{13}^* &= 59.1716f_{x_3^*} \\
 x_{14}^* &= 69.6153f_{x_3^*} \\
 x_{15}^* &= 24.36f_{x_3^*} \\
 x_{16}^* &= (0.0491\tanh(4.8225f_{x_3^*} - 0.4982) - 0.1055) \\
 &\quad * (26.0869\tanh(0.0386x_3^* - 2.5498) - 36.3975) \\
 x_{17}^* &= 1.21 - 1.14\tanh(7.3668f_{x_3^*} - 1.4774) \\
 x_{18}^* &= 1.3529\tanh(0.388 \\
 &\quad * ((0.0491\tanh(4.8225f_{x_3^*} - 0.4982) - 0.1055) \\
 &\quad * (26.0869\tanh(0.0386x_3^* - 2.5498) - 36.3975))) - 0.4967 \\
 x_{19}^* &= 2\tanh(2.4378f_{x_3^*}) \\
 x_{20}^* &= f_{x_3^*} \\
 x_{21}^* &= x_3^{*3.27}/(5.93x_3^{*3.02} + 8595611) \\
 x_{22}^* &= (0.0503 + 0.5740f_{x_3^*})/(0.0079 + 0.0074f_{x_3^*})
 \end{aligned}$$

$$\text{Tomando } f_{x_3^*} = \left(\frac{x_3^{*3.27}}{5.93x_3^{*3.02} + 8595611} \right)^{1.11}$$

Tabla 3.3 Ecuaciones en función de x_3 y x_5 para encontrar el punto de equilibrio bajo valores nominales de parámetros.

$$\begin{aligned}
 & \frac{0.1491(x_5 + 7.03 \tanh(0.011x_5 - 5.06) + 7.03)}{0.1728 \tanh(1.533g_3 - 1.967) + 0.7328} - 4.752 \tanh(0.011x_5 - 5.06) \\
 & - 0.2737x_5 \\
 & - 9.02 \tanh(2.438g_3) \left(\tanh(0.032x_5 \right. \\
 & + 0.3415 \tanh(0.011x_5 - 5.06) \\
 & \left. - \frac{0.0061(x_5 + 7.03 \tanh(0.011x_5 - 5.06) + 7.03)}{0.1728 \tanh(1.533g_3 - 1.967) + 0.7328} - 3.138 \right) + 1 \Big) \\
 & + (7.04 \tanh(7.367g_3 - 1.477) \\
 & - 7.472) \left(1.41 \tanh(0.008x_5 + 0.0858 \tanh(0.011x_5 - 5.06) \right. \\
 & \left. - \frac{0.0015(x_5 + 7.03 \tanh(0.011x_5 - 5.06) + 7.03)}{0.1728 \tanh(1.533g_3 - 1.967) + 0.7328} - 0.1893 \right) \\
 & - 1.42 \Big) (1.347 \tanh(0.388(0.0491 \tanh(4.822g_3 - 0.4982) \\
 & - 0.1055)(26.09 \tanh(0.0386x_5 + 0.2714 \tanh(0.011x_5 - 5.06) \\
 & - 2.278) - 36.4) + 0.4967) - 8.735 = 0
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

En donde:

$$g_3 = \left(\frac{(x_5 + 7.03 \tanh(0.011x_5 - 5.06) + 7.03)^{3.27}}{5.93(x_5 + 7.03 \tanh(0.011x_5 - 5.06) + 7.03)^{3.02} + 8.596 * 10^6} \right)^{1.11}$$

De esta manera el punto de equilibrio para los valores de parámetros nominales son descritos en la Tabla 3.4.

$x_1^* = 95.4398$	$x_9^* = 15.7170$	$x_{17}^* = 1.001$
$x_2^* = 62.7732$	$x_{10}^* = 15.7170$	$x_{18}^* = 0$
$x_3^* = 107.304$	$x_{11}^* = 21.674$	$x_{19}^* = 1.002$
$x_4^* = 116.415$	$x_{12}^* = 11.709$	$x_{20}^* = 0.226$
$x_5^* = 107.298$	$x_{13}^* = 13.359$	$x_{21}^* = 0.2624$
$x_6^* = 105.003$	$x_{14}^* = 15.717$	$x_{22}^* = 18.7387$
$x_7^* = 105.324$	$x_{15}^* = 5.5009$	
$x_8^* = 102.246$	$x_{16}^* = 0.983$	

Tabla 3.4 Coordenadas del punto de equilibrio para los valores nominales de parámetros.

Dado que nos interesa conocer el tipo de estabilidad descrita con base a como son las trayectorias solución cercanas al punto de equilibrio, a continuación se definirán los conceptos básicos de estabilidad local.

Definición 3.2 [47]. Se dice que el punto de equilibrio x^* de (3.3) es

- *estable*, si para cada $\varepsilon > 0$, existe una $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ tal que

$$\|x(x^*)\| < \delta \rightarrow \|x(t)\| < \varepsilon, \quad \forall t \geq 0$$
- *inestable* si no es estable y
- *asintóticamente estable*, si es estable y δ puede ser seleccionada de tal manera que

$$\|x(x^*)\| < \delta \rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0 \quad \blacksquare$$

Es conocido que las propiedades de estabilidad del punto de equilibrio pueden ser caracterizadas por la localización de los *eigenvalores* o valores propios de la matriz jacobiana J . Para poder llevar acabo esto se utilizó el siguiente teorema de estabilidad:

Teorema 3.3 (Primer método de Lyapunov). Sea $J = [\partial F / \partial x]_{x=x^*}$ la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio del sistema (3.3). Si todos los eigenvalores de J tienen una parte real negativa, entonces el sistema es asintóticamente estable alrededor de x^* para cualquier valor inicial contenido en una ε -vecindad. ■

La matriz jacobiana del sistema fue obtenida y evaluada en el punto de equilibrio del sistema con valores nominales en los parámetros (ver Tabla 3.2), sus eigenvalores fueron calculados y dispuestos en el plano complejo en la Figura 3.1. Como puede observarse, la parte real de todos y cada uno de los valores propios es negativa, de manera que con base en el Teorema 3.3 se puede deducir que el sistema para los valores nominales de parámetros es asintóticamente estable alrededor de x^* . Esto quiere decir que al integrar el sistema, su trayectoria solución (concentraciones de glucosa, insulina y glucagón en los distintos sub-compartimientos) comienza en la condición inicial y eventualmente conforme el tiempo aumenta se acerca cada vez más al punto de equilibrio, el cual, ha sido interpretado como el valor de concentración de las distintas hormonas pancreáticas (glucosa, insulina y glucagón) a la que se llega durante el ayuno y se mantiene por el proceso de regulación dado por la homeostasis de la glucosa.

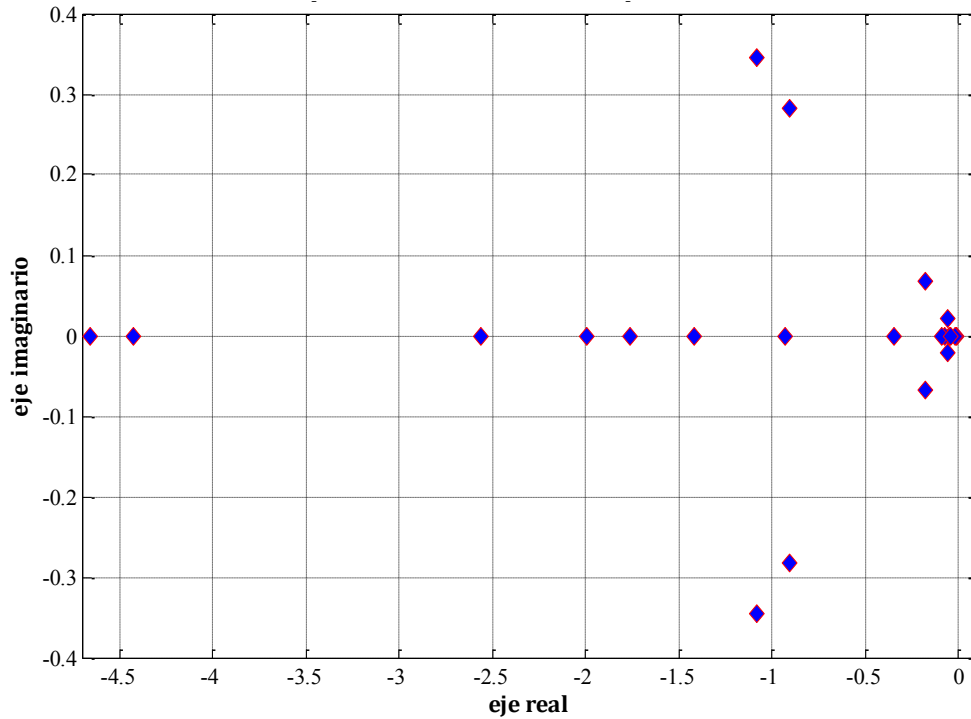


Figura 3.1 Posición en el plano complejo de los eigenvalores del jacobiano del sistema con valores de parámetros nominales.

3.2 Estudio de la Sensibilidad Paramétrica.

La ecuación de sensibilidad describe el efecto de las pequeñas variaciones en los parámetros sobre el desempeño del sistema. Este estudio nos permite identificar cuáles son las rutas metabólicas y exactamente qué parámetros, ante su modificación, inducen variaciones significativas en las concentraciones de glucosa, insulina y glucagón. Más adelante, las variaciones debidas a alteraciones en estos parámetros son relacionadas con patogénesis que inducen distintos tipos de escenarios de glucemia alterados (*i.e.* hiperglucemia, hipoglucemia, prediabetes o diabetes).

Debido a que se busca encontrar las condiciones metabólicas que promueven una transición del estado sano a diabético, para el análisis de sensibilidad se estudiaron solamente algunos de los parámetros relacionados a los procesos metabólicos y se tomaron a los parámetros restantes con sus valores nominales.

Estudios anteriores realizados sobre el modelo de Sorensen para un sujeto con DMT1 bajo la misma metodología [50], han indicado que las rutas metabólicas

relacionadas al hígado albergan parámetros que inducen un aumento importante de la concentración de glucosa ante su variación, sin embargo aún no han sido estudiadas de las rutas metabólicas relativas al páncreas (órgano central de los procesos metabólicos). Con base en esto, con el conocimiento básico del proceso homeostático de la glucosa y tomando en cuenta las principales rutas metabólicas de liberación hepática de glucosa, se han deducido las siguientes hipótesis:

- i) Variaciones en las rutas metabólicas relacionadas a la producción hepática de glucosa pueden llevar a una persona sana a presentar alteraciones de la concentración de glucosa en plasma.
- ii) Las rutas metabólicas relacionadas al modelo de liberación de insulina por páncreas, son de especial relevancia en el control de la glucemia de un sujeto sano.

Estas hipótesis pueden interpretarse en el modelo dinámico de la siguiente manera: la variación del valor de los parámetros relativos a las rutas metabólicas tanto del páncreas como del hígado en el modelo de la metabolización de carbohidratos en un sujeto sano induce una modificación en el valor del punto de equilibrio del sistema, el cual puede llegar a tomar valores de tal manera que pueda ser relacionado a un diagnóstico de prediabetes o diabetes. Con base en lo anterior, para el análisis de sensibilidad se estudió el efecto que tiene la variación de los 29 parámetros relativos a las rutas metabólicas pertenecientes al hígado y al páncreas, estos son de η_2 a η_6 y η_{34} a η_{57} respectivamente, sobre la variación en la solución del sistema.

3.2.1 Análisis de sensibilidad paramétrica

Considerando el problema de valor inicial:

$$\dot{x} = F(x; \eta), \quad \text{con } x(t_0) = x_0 \in D \quad (3.7)$$

con η suficientemente cercano a η_0 . Debido a la continuidad de $F(x; \eta)$ y a que es $\mathbb{C}^1(D)$ con respecto a x y a η . Implica que la solución $x(t, \eta)$ es diferenciable con respecto a η cerca de η_0 . De esta manera:

$$x(t, \eta) = x_0 + \int_{t_0}^t F(\tau, x(\tau, \eta), \eta) d\tau \quad (3.8)$$

Derivando parcialmente con respecto a η se sigue que:

$$S(t, \eta) = \int_{t_0}^t \left[\frac{\partial F}{\partial x}(\tau, x(\tau, \eta), \eta) S(t, \eta) + \frac{\partial F}{\partial \eta}(\tau, x(\tau, \eta), \eta) \right] d\tau \quad (3.9)$$

en donde $S(t, \eta) = [\partial x(t, \eta)/\partial \eta]$. Diferenciando con respecto a t , $x_\eta(t, \eta)$ satisface la ecuación diferencial:

$$\dot{S} = A(x, \eta)S(t, \eta) + B(x, \eta) \quad S(t_0) = 0 \quad (3.10)$$

en donde: $A(x, \eta) = \left. \frac{\partial F(t, x, \eta)}{\partial x} \right|_{x=x(t, \eta)}$ y $B(x, \eta_0) = \left. \frac{\partial F(t, x, \eta)}{\partial \eta} \right|_{x=x(t, \eta)}$

De esta manera \dot{S} es la llamada *ecuación de sensibilidad* y S es la *función de sensibilidad*, la cual provee una estimación de primer orden del efecto de la variación de los parámetros sobre las soluciones [47].

Con base en las hipótesis expuestas en la sección anterior, se busca encontrar la función de sensibilidad de 29 parámetros de las 22 ecuaciones diferenciales que describen al modelo de Sorensen para un sujeto sano. Para encontrar la función de sensibilidad del sistema con los valores de parámetros hemodinámicos nominales, se obtienen las matrices A y B a partir de la matriz Jacobiana de las derivadas con respecto a las soluciones y con respecto a los parámetros respectivamente y se evalúan en el punto de equilibrio para los valores de parámetros nominales (ver Tabla 3.4). En este caso las matrices A y B tienen la forma:

$$A(x, \pi_0, \eta_0) = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_{22}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_{22}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_{22}}{\partial x_{22}} \end{array} \right) \bigg|_{\substack{x=x^*(t, \pi_0, \eta_0), \\ \eta=\eta_0, \pi=\pi_0}} \quad B(x, \pi_0, \eta_0) = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial f_1}{\partial \eta_3} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial \eta_{57}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_{22}}{\partial \eta_3} & \dots & \frac{\partial f_{22}}{\partial \eta_{57}} \end{array} \right) \bigg|_{\substack{x=x^*(t, \pi_0, \eta_0), \\ \eta=\eta_0, \pi=\pi_0}}$$

En donde $A(x, \eta_0) \in \mathbb{R}^{22 \times 22}$, $B(x, \eta_0) \in \mathbb{R}^{22 \times 29}$ y $S(x, \eta_0) \in \mathbb{R}^{22 \times 29}$. Con base a esto, resolvemos la función de sensibilidad simultáneamente con el sistema de ecuaciones dado por (3.3), evaluado en los valores de parámetros nominales. Esto es:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, \eta_0), & x(t_0) &= x_0 \\ \dot{S} &= AS + B, & S(t_0) &= 0 \end{aligned} \quad (3.11)$$

Utilizando la herramienta *ode45* del programa *MatLab*® 2010 se ha podido encontrar la solución numérica de las 660 ecuaciones diferenciales del sistema (3.10), que permiten encontrar la función de sensibilidad dada por:

$$S(t) = \begin{pmatrix} x_{23} = \partial x_1 / \partial \eta_2 & x_{45} = \partial x_1 / \partial \eta_3 & \cdots & x_{639} = \partial x_1 / \partial \eta_{57} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{44} = \partial x_{22} / \partial \eta_2 & x_{66} = \partial x_{22} / \partial \eta_3 & \cdots & x_{660} = \partial x_{22} / \partial \eta_{57} \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

En donde los 22 elementos de la primera columna representan la variación de cada uno de los estados con respecto al parámetro η_2 , los elementos de la segunda columna con respecto al parámetro η_3 y así sucesivamente para los 29 parámetros analizados. A manera de ejemplificación, en la Figura 3.2 podemos ver la gráfica de las curvas solución de x_6 con respecto a la variación de cada uno de los parámetros seleccionados para este estudio, esto es las curvas dadas por los elementos $x_{28}, x_{50}, x_{72} \dots x_{644}$ de $S(t)$. Sin embargo, cabe mencionar que el comportamiento en los estados restantes mantiene las mismas características, es decir, los parámetros que inducen una sensibilidad mayor sobre la solución x_6 son los mismos parámetros que inducen la mayor sensibilidad sobre los demás estados.

Cada una de estas curvas muestra una parte transitoria, aquellas con parte transitoria de crecimiento positivo (*i.e* $\partial x_6 / \partial \eta_3, \partial x_6 / \partial \eta_{39}$) indican que el parámetro hará más sensibles a las soluciones si se considera un incremento del mismo con respecto a su valor nominal. Por otro lado, si la parte transitoria muestra un crecimiento negativo (*i.e* $\partial x_6 / \partial \eta_{45}, \partial x_6 / \partial \eta_{36}$), implica que un decremento en el valor del parámetro con respecto al nominal, ocasionará una mayor sensibilidad de las soluciones. Pasando la parte transitoria, algunas curvas se van a cero (*i.e* $\partial x_6 / \partial \eta_{36}, \partial x_6 / \partial \eta_{39}$), esto indica que la variación del estado con respecto al parámetro se vuelve nula. En otros casos las curvas llegan a un estado estacionario, esto es que después de un tiempo, la magnitud en la que afecta la variación del parámetro a las soluciones se mantiene en un fija en un valor. La magnitud de la sensibilidad de la solución es más significativa conforme la curva de variación con respecto al parámetro se aleja del eje horizontal. De esta manera podemos deducir que los parámetros que inducen una mayor sensibilidad a las soluciones del sistema ante sus variación son los que encontramos en la Figura 3.2 A y especialmente $\eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_{39}, \eta_{47}, \eta_{51}, \eta_{54}$ y η_{57} para variaciones positivas, mientras que $\eta_5, \eta_6, \eta_{34}, \eta_{36}$ y η_{45} para variaciones negativas. Sin embargo η_{39}, η_{36} y η_{45} son parámetros que hacen sensibles a las soluciones en la parte transitoria solamente y su estudio no está dentro de los alcances de este trabajo, por lo que para el análisis posterior no serán tomados en cuenta. De manera que en estado estable los parámetros que inducen una mayor sensibilidad a las soluciones ante su variación son $\eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_{47}, \eta_{51}, \eta_{54}$ y η_{57} para variaciones de incremento y η_5, η_6 y η_{34} para variaciones de decremento por sobre el valor nominal.

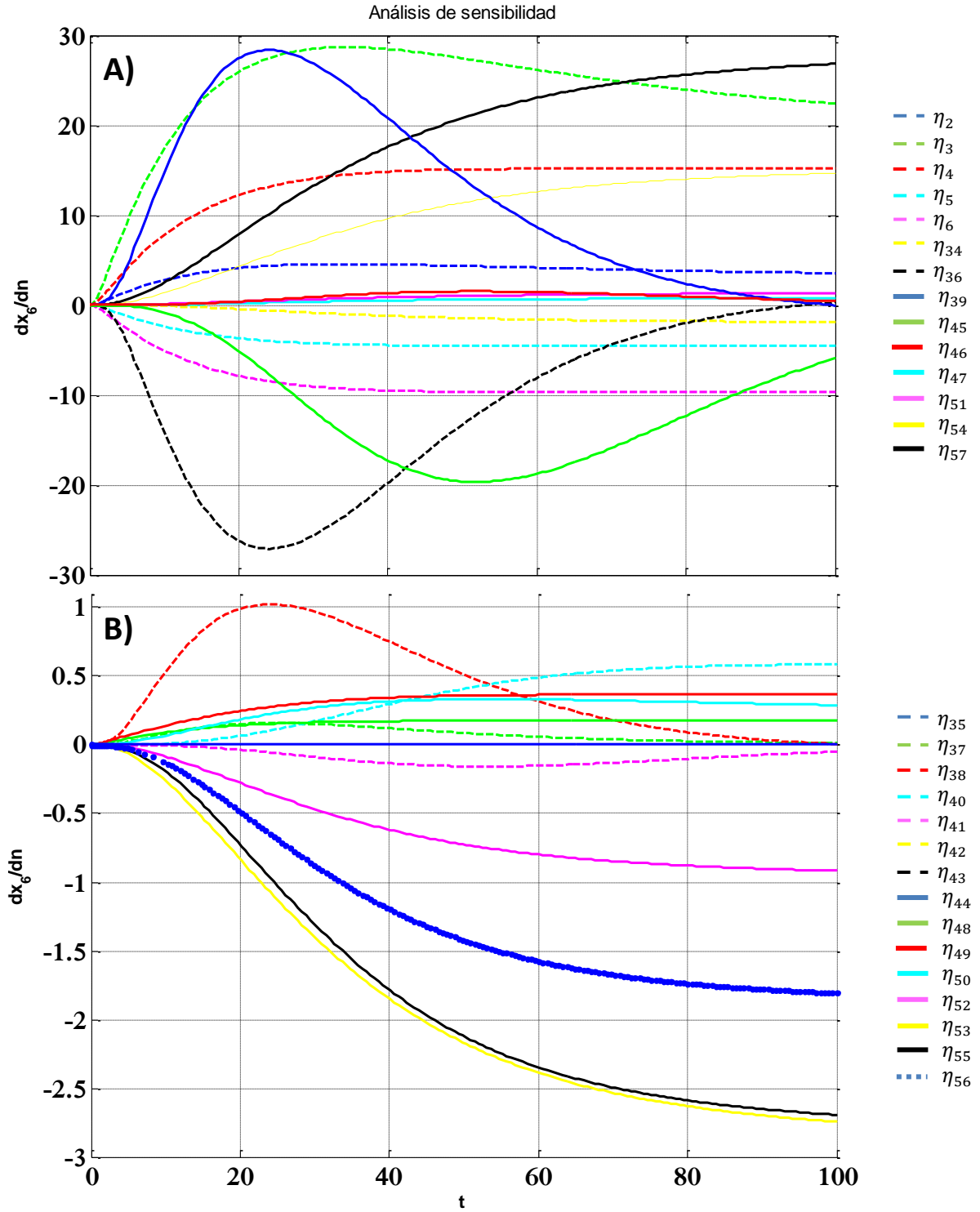


Figura 3.2 Gráfica de la variación de la solución x_6 con respecto a la modificación de los parámetros metabólicos seleccionados.

Nota: La escala de la derivada del estado con respecto a los parámetros es diferente para la figura del inciso A) con respecto a la del inciso B).

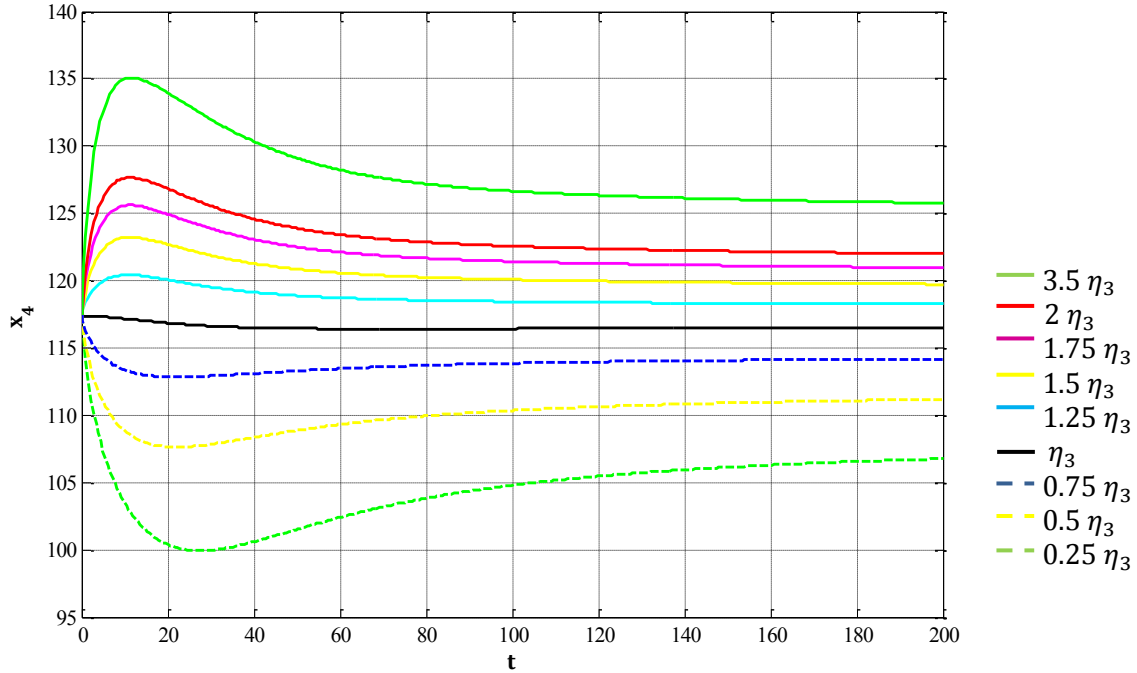


Figura 3.3 Curvas solución de x_4 ante diferentes valores de parámetro η_3 , bajo las mismas condiciones iniciales, sin considerar ingesta de glucosa.

En la Figura 3.3 podemos ver representado mediante curvas solución la variación de x_4 ante modificaciones de incremento o decremento en el valor nominal del parámetro η_3 y es posible advertir que cambia el valor de concentración de glucosa al que llega la solución durante el estado estacionario.

3.2.2 Valores alterados de glucemia, inducida por variación paramétrica. Hacia diabetes mellitus tipo 2.

El diagnóstico de diabetes es un complemento entre la sintomatología y las pruebas clínicas, sin embargo, la sintomatología es en gran parte debida a la concentración alterada de glucemia en la sangre, de esta manera, el estudio de ésta resulta fundamental para el diagnóstico. Por su simplicidad e implicaciones económicas, el diagnóstico de diabetes puede ser llevado a cabo por 2 mediciones distintas: *i*) Prueba de tolerancia oral a la glucosa (*OGTT* por sus siglas en inglés) y *ii*) Prueba de glucosa en ayuno (*FGT* por sus siglas en inglés). Para realizar una prueba *OGTT* se toma una muestra de la concentración de glucosa en plasma al comenzar el examen y una más 2 horas después de una carga de 75g de glucosa. La interpretación diagnóstico de esta prueba para distintos rangos alterados de glucemia se muestra en la Tabla 3.3.

DIAGNÓSTICO	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA mg/dl		
	Toda la sangre Vena	Capilar	Plasma Vena
DIABETES MELLITUS			
Ayuno o	≥ 110	≥ 110	≥ 126
2-h después de una carga de glucosa	≥ 180	≥ 200	≥ 200
TOLERANCIA ALTERADA A LA GLUCOSA (IGT)			
Ayuno (si es medida) y	< 110 y	< 110 y	< 126 y
2-h después de una carga de glucosa	≥ 120	≥ 140	≥ 140
GLUCEMIA ALTERADA DE AYUNO (IFG)			
Ayuno	≥ 100 y < 110	≥ 100 y < 110	≥ 110 < 126
Y (si es medido) 2-h después de una carga de glucosa	< 120	< 140	< 140
Los valores correspondientes para el plasma capilar son: para DM, en ayuno ≥ 126, 2-h ≥ 220; para IGT, en ayuno < 126 y 2-h ≥ 160 pero < 220; para IFG ≥ 110 pero < 126 y si es medido 2-h < 160.			

Tabla 3.5 Valores para el diagnóstico de DM y otras categorías de hiperglucemia.

El examen de FGT consiste en una muestra única de glucosa en plasma. Es preferible que antes de la muestra de concentración de glucosa en plasma, la persona debe haber estado en ayuno de 12 a 14 horas, generalmente es por esta razón que el examen se hace por la mañana.

En base al valor de la concentración de glucosa determinado por estas pruebas, podemos encontrar 4 regiones de glucemia bien definidas, en base a las cuales se puede otorgar un diagnóstico. Estas regiones son:

- i) *Hipoglucemia*. Como se mencionó en el capítulo anterior corresponden a una concentración de glucosa en el cuerpo en un rango bajo crítico, en donde pueden presentarse cefalea, cansancio excesivo, confusión, temblores y en casos extremos pérdida de la conciencia.
- ii) *Normoglucemia*, término utilizado para definir concentraciones de glucosa asociadas a un riesgo menor de desarrollar diabetes o enfermedades cardiovasculares.
- iii) *Prediabetes*. Corresponde a niveles de glucosa en plasma mayores que los normales pero no lo suficientemente altos como para diagnosticar diabetes. Se manifiesta generalmente antes de que una persona desarrolle DMT2. Investigaciones han demostrado que si se toman medidas para controlar el nivel de glucosa en plasma cuando se tiene prediabetes, es posible que se retrase o prevenga para siempre la aparición de la DMT2. Dentro de este estado podemos encontrar

anormalidades en la metabolización tales como: “*tolerancia alterada a la glucosa*” (IGT por sus siglas en inglés) clasificada como un estado de alteración en la regulación de la glucosa y la “*glucosa alterada de ayuno*” (IFG por sus siglas en inglés). Ambas representan anormalidades distintas en la regulación de la concentración de glucosa, por lo que no son intercambiables, IGT representa un desorden metabólico en el estado postprandial, mientras que IFG es una alteración en el estado de ayuno.

iv) *Diabetes.*

Con base a la discusión anterior, de nuestro interés en específico es el diagnóstico de diabetes por la prueba FGT. De esta manera podemos obtener un diagnóstico de glucemia para el modelo tomando el rango de concentración de glucosa de la prueba, extraída a través de una aguja que se coloca en una vena del brazo, y comparándolos con el valor en estado estacionario de la variable x_6 , la cual corresponde a la concentración de glucosa en el caudal vascular de la sangre en periferia.

Tomando el criterio para diagnóstico de diabetes y otras categorías de glucemia, definido por la OMS [10] utilizando la prueba FGT tenemos que:

- De 70 mg/dl a 110 mg/dl es considerado en un rango de normoglucemia.
- De 100 mg/dl a 126 mg/dl sugiere prediabetes.
- Lecturas por encima de 126 mg/dl es el umbral en el cual se diagnostica diabetes.
- Niveles de concentración de glucosa menores a 70 mg/dl implican un episodio de hipoglucemia.

En este sentido, es posible realizar modificaciones sobre el valor nominal de los parámetros, de tal manera que se induzca una variación en la solución en estado estacionario del estado x_6 para, de esta manera, identificar los valores que toman los parámetros al entrar a cada uno de los rangos de criterio de las diferentes categorías de alteración de la glucemia. Para las gráficas en donde se considera la variación de la solución en estado estacionario de x_6 con respecto a la variación en un parámetro, el rango diagnóstico de las diferentes clasificaciones de glucemia, se identificara como en la Figura 3.4, en donde la franjas roja, morada, blanca y azul, representan el rango diagnóstico de diabetes, prediabetes, normoglucemia e hipoglucemia respectivamente. En la Figura 3.4 del lado derecho observamos la proyección del punto de equilibrio sobre la componente x_6 para distintos valores del parámetro η , el diamante rojo

identifica el valor nominal. La coordenada x_6 del punto de equilibrio es la interpretación del valor de estado estacionario de la solución con respecto al tiempo, como podemos ver en la Figura 3.4 del lado derecho.

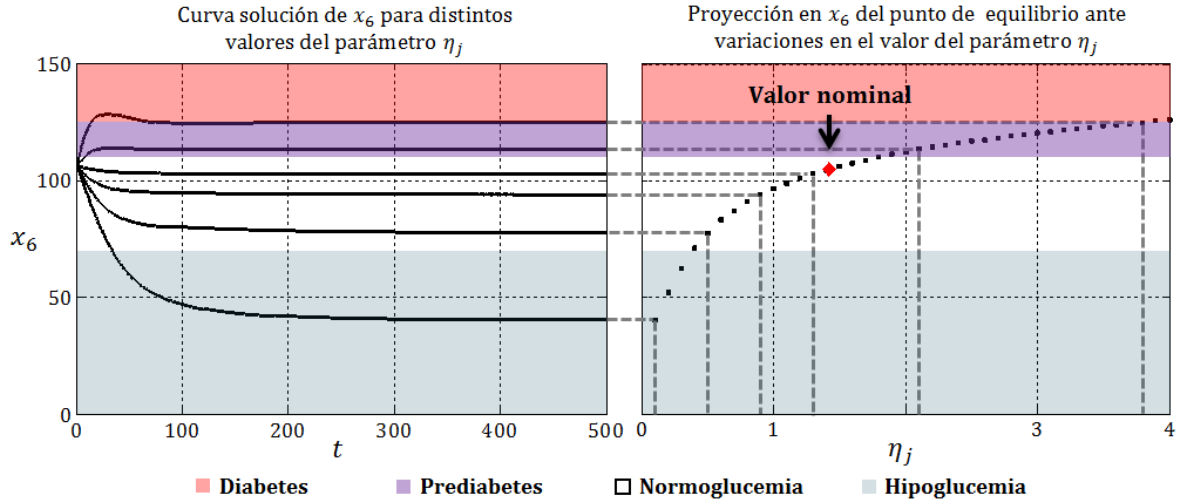


Figura 3.4 Identificación del rango diagnóstico de las distintas categorías de glucemia con respecto al estado x_6 .

3.2.3 Análisis para los parámetros η_4 , η_5 y η_6 .

Como se mostró en los resultados del análisis de sensibilidad en la sección 3.2.1, los parámetros η_4 , η_5 y η_6 inducen sensibilidad sobre las soluciones del sistema, ante variaciones con respecto a su valor nominal. Estos parámetros pertenecen a la cuarta componente del campo vectorial, que corresponde a la variación de la concentración de glucosa en el hígado. Se encuentra en la ruta metabólica de la producción hepática de glucosa r_{HGP} , y específicamente en la función de efecto multiplicativo que tiene la glucosa sobre la producción hepática de glucosa. Esto es:

$$M_{HGP}^G = \eta_4 - \eta_5 \tanh[\eta_6(G_L^N - \eta_7)] \quad (3.13)$$

En donde el superíndice N en adelante y para todos los casos en los que se encuentre significa que es un valor normalizado, es decir, el valor de la variable o la función (según sea el caso) dividido entre su valor basal.

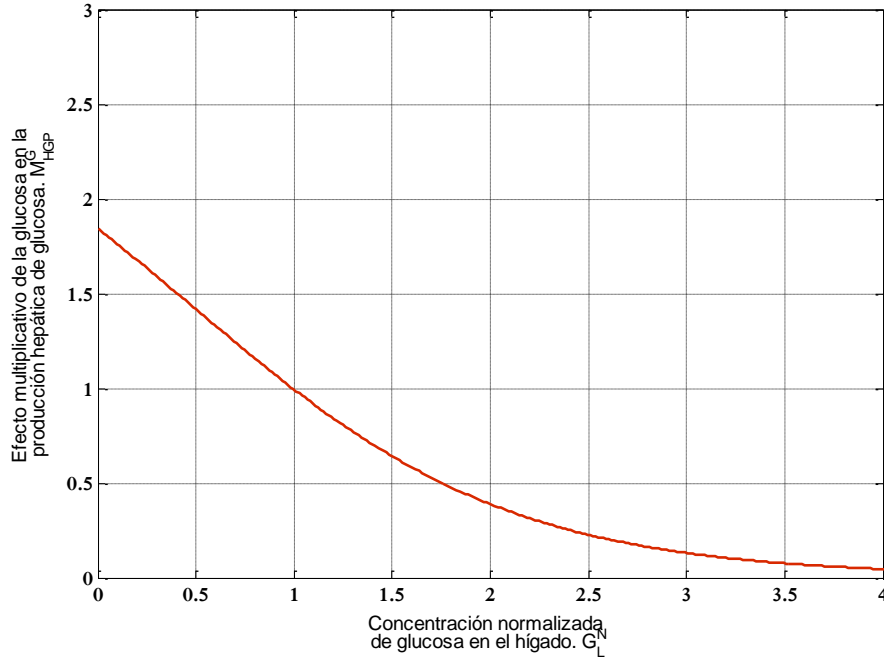


Figura 3.5 Curva de la función $M_{HGP}^G = \eta_4 - \eta_5 \tanh[\eta_6(G_L^N - \eta_7)]$ para los valores nominales de los parámetros.

Algunos estudios han mostrado que efectivamente la concentración de glucosa por sí misma, tiene la capacidad de modular su metabolismo en el hígado independientemente de cualquier cambio en la concentración de insulina [51]. Cuando el proceso de metabolización de glucosa en el cuerpo, es llevado a cabo en estado basal normal, esto es con el valor nominal en los parámetros y concentraciones basales de insulina y glucagón, el efecto multiplicativo que tiene la glucosa por sí misma en la producción hepática de glucosa, corresponde a una curva que decrece uniformemente conforme la concentración de glucosa en plasma aumenta (Figura 3.5). De esta manera, en los periodos de hipoglucemia existe una mayor liberación de glucosa hepática que ayuda a mantener la homeostasis normal de la glucosa, mientras que la hiperglucemia produce una modesta supresión de la producción neta de glucosa por el hígado [52-54].

Sin embargo, cuando no existe un buen control metabólico pueden producirse alteraciones en esta ruta hepática, que induzcan variaciones en las concentraciones de glucosa fuera de los rangos fisiológicos normales. De esta manera, la variación en el valor nominal de los parámetros que describen esta ruta metabólica puede resultar en una velocidad excesiva de producción hepática de glucosa, induciendo una concentración anormal y elevada durante

el estado basal o una producción neta de glucosa nula, provocando escenarios de hipoglucemia.

Ya que el control de la tasa de producción de glucosa hepática es llevado a cabo a través de 2 vías: glucogenólisis y gluconeogénesis [55], es posible deducir que las variaciones de los parámetros relativos a la producción hepática de glucosa, están correlacionadas a modificaciones en la velocidad a la que se lleva a cabo la síntesis de glucosa a través de estos medios.

En la función M_{HGP}^G , la modificación del valor nominal de los parámetros que la componen, tiene un efecto característico sobre el factor multiplicativo que tiene la glucosa en la tasa de producción hepática de glucosa. En este sentido se pueden estudiar las variaciones de aumento o disminución de la producción de glucosa hepática con respecto a la concentración de glucosa en plasma, ante modificaciones de cada parámetro en relación a su valor nominal.

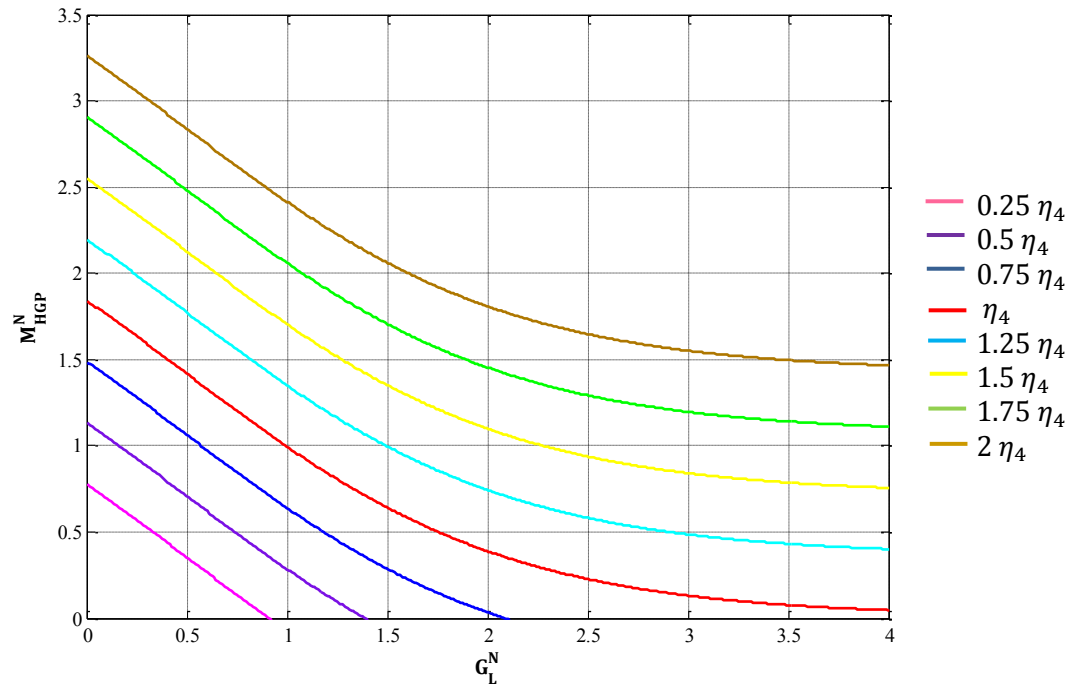


Figura 3.6 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_4 .

Análisis para η_4 .

El valor nominal del parámetro η_4 es 1.42. Por su posición dentro del efecto multiplicativo de la glucosa en la producción hepática de glucosa, la variación sobre su valor nominal produce un desplazamiento positivo o negativo en la función M_{HGP}^G , equivalente al valor del incremento o decremento respectivamente.

Para incrementos en el valor del parámetro, la asíntota que acota por debajo a la función (3.12) se mueve a un valor superior a cero, es decir que para valores de concentración de glucosa normalizados muy altos (*i.e.* hiperglucemia), el efecto multiplicativo que tiene la glucosa en la producción hepática de glucosa se mantiene casi constante a una tasa no nula, por lo que el páncreas entra en un estado de secreción a una tasa continua específica de glucosa que no se suprime ante la hiperglucemia.

Como podemos observar en la Figura 3.6, el decremento en el valor del parámetro η_4 con respecto a su valor nominal produce que para ciertos valores de concentración de glucosa normalizada, el efecto multiplicativo de la glucosa en la producción hepática de glucosa, tenga valores negativos. La interpretación es una transición que va desde la producción a la toma de glucosa por el hígado, y puede ser comparado con lo observado en el *balance neto de glucosa* de la Figura 3.7.

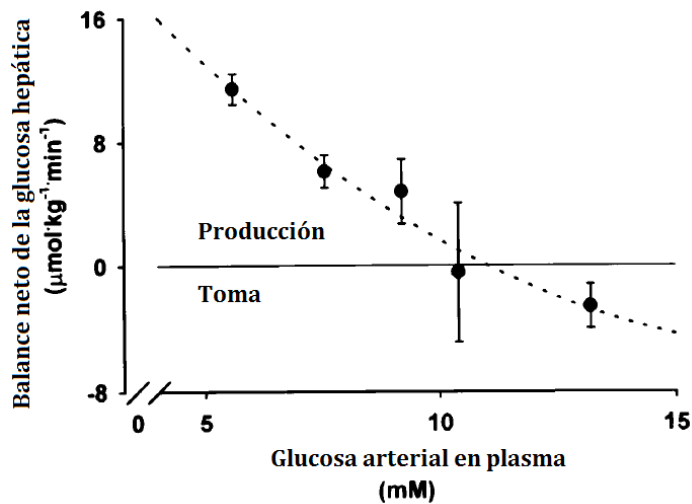


Figura 3.7 Balance neto de glucosa hepática. Estudio realizado en perros con ayuno nocturno, a una glucemia basal de 5.5 mmol/l e incrementos en glucemia ante el suministro de somatostatina y concentraciones basales de insulina y glucagón [116].

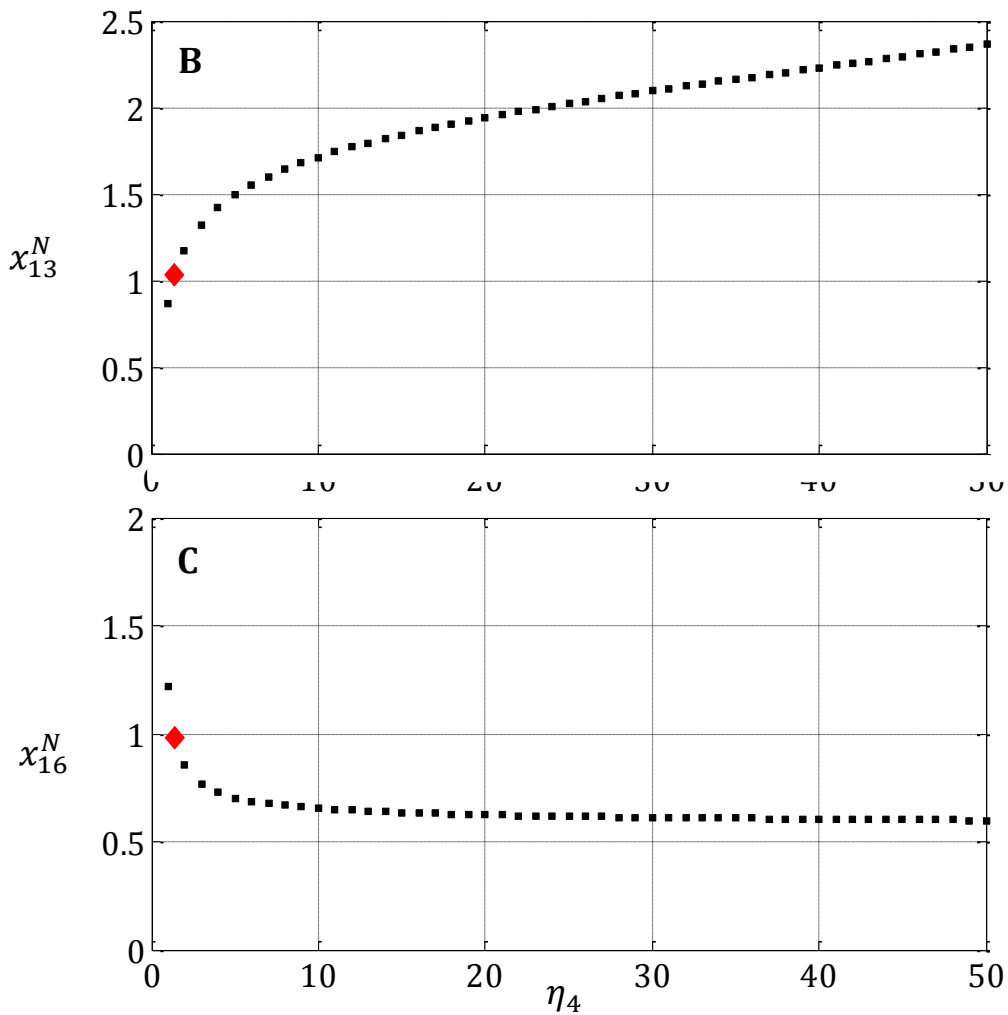
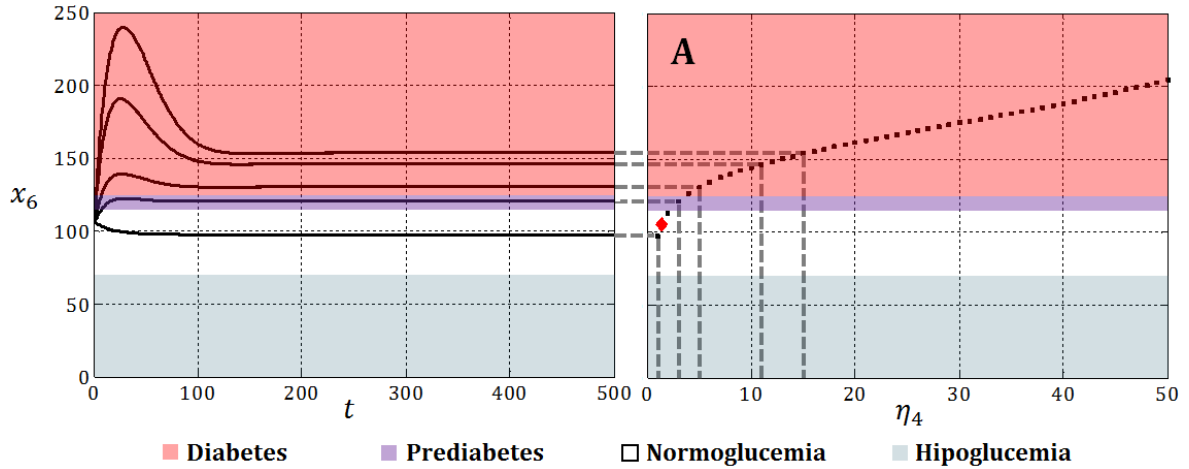


Figura 3.8 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_4 . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

En la Figura 3.8 A puede observarse la proyección de la componente x_6 en estado estacionario para diferentes valores del parámetro η_4 . Realizando una comparación con el criterio diagnóstico para distintos rangos de glucemia propuesto por la OMS, podemos observar que para un valor de $\eta_4 = 1.79$ (1.26 veces el nominal), la concentración de glucosa en plasma entra dentro del rango diagnóstico de prediabetes, en el cual permanece mientras aumenta el valor del parámetro hasta alcanzar un valor de $\eta_4 = 5.03$ (3.54 veces el nominal), para el cual la concentración de glucosa es suficientemente elevada, tal que se diagnostica diabetes, y sigue en aumento mientras incrementa η_4 .

El comportamiento de la concentración de insulina (Figura 3.8 B), ante la variación en el parámetro η_4 , es similar al observado para la concentración de glucosa, en este sentido, el valor de la concentración de insulina aumenta por sobre el nivel basal de manera muy similar al aumento de la concentración de glucosa, alcanzando valores superiores a 3 veces la concentración basal para valores de $\eta_4 = 83$. Ante variaciones en el parámetro η_4 , el glucagón se mantiene constante a un nivel ligeramente por debajo del valor basal.

Análisis para η_5 .

El valor nominal del parámetro η_5 es de 1.41. Como resultado de su posición dentro del efecto multiplicativo que tiene la glucosa en la producción hepática de glucosa, su variación con respecto a su valor nominal, produce un aumento en la amplitud de la cota de la función dada por la Ecuación 3.13, mantenido el mismo punto de inflexión, para cualquier valor de η_5 . Esto es, para el valor nominal del parámetro η_5 , la función M_{HGP}^G está acotada por $[+1.42, -1.42]$ sobre el punto de inflexión, para el caso general la función estará acotada por $[+\eta_5, -\eta_5]$ sobre el punto de inflexión de la curva (ver Figura 3.9).

De manera similar al parámetro η_4 , para valores de η_5 superiores al nominal, existen valores normalizados de concentración de glucosa en el hígado, para los cuales M_{HGP}^G se vuelve negativo, lo que produce que el hígado, en un balance neto de glucosa, pase desde un estado de producción a la absorción de glucosa. Sin embargo, mientras el valor de η_4 sigue aumentando, al no existir una producción neta positiva de glucosa, la necesidad del suministro basal de glucosa por los tejidos del cuerpo no puede ser cubierta por la cantidad de glucosa producida por el cuerpo y sobreviene la hipoglucemia. En este caso puede observarse una disminución compensatoria en la concentración de insulina en los tejidos, para intentar sostener la concentración de glucosa en plasma.

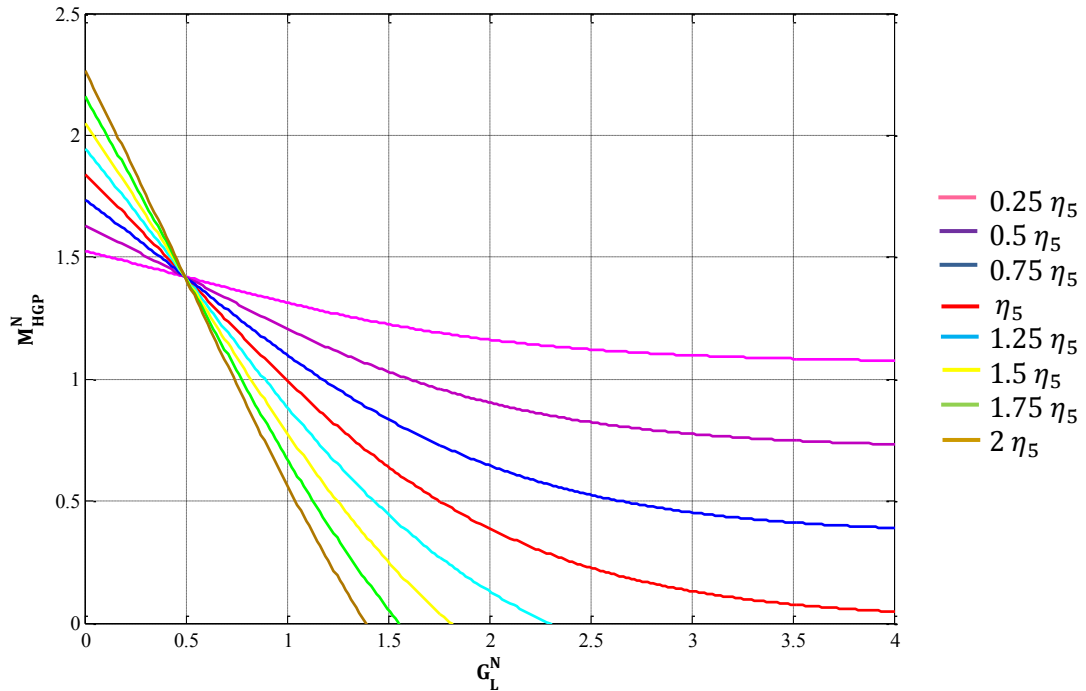


Figura 3.9 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_5 .

Por medio del análisis de la proyección de la componente x_6 en estado estacionario ante variaciones en el valor del parámetro η_5 (Figura 3.10 A), se ha encontrado que para un valor de parámetro de $\eta_5 = 10.8$ (7.6 veces el valor nominal), el estado basal de la concentración de glucosa en plasma entra en el rango diagnóstico de hipoglucemia, la cual que se agrava mientras el valor del parámetro sigue aumentando.

En la variación del valor de η_5 con respecto al nominal, no se observa que la concentración de glucosa en estado basal entre a un rango de hiperglucemia que sea significativo. De la misma manera esta variación no revela ningún desorden metabólico, más que la evidente facilitación de la toma de glucosa hepática, que intenta ser compensada con el aumento en la concentración basal de glucagón (Figura 3.10 C) y la disminución de la concentración de insulina en plasma (Figura 3.10 B) ante el escenario de hipoglucemia.

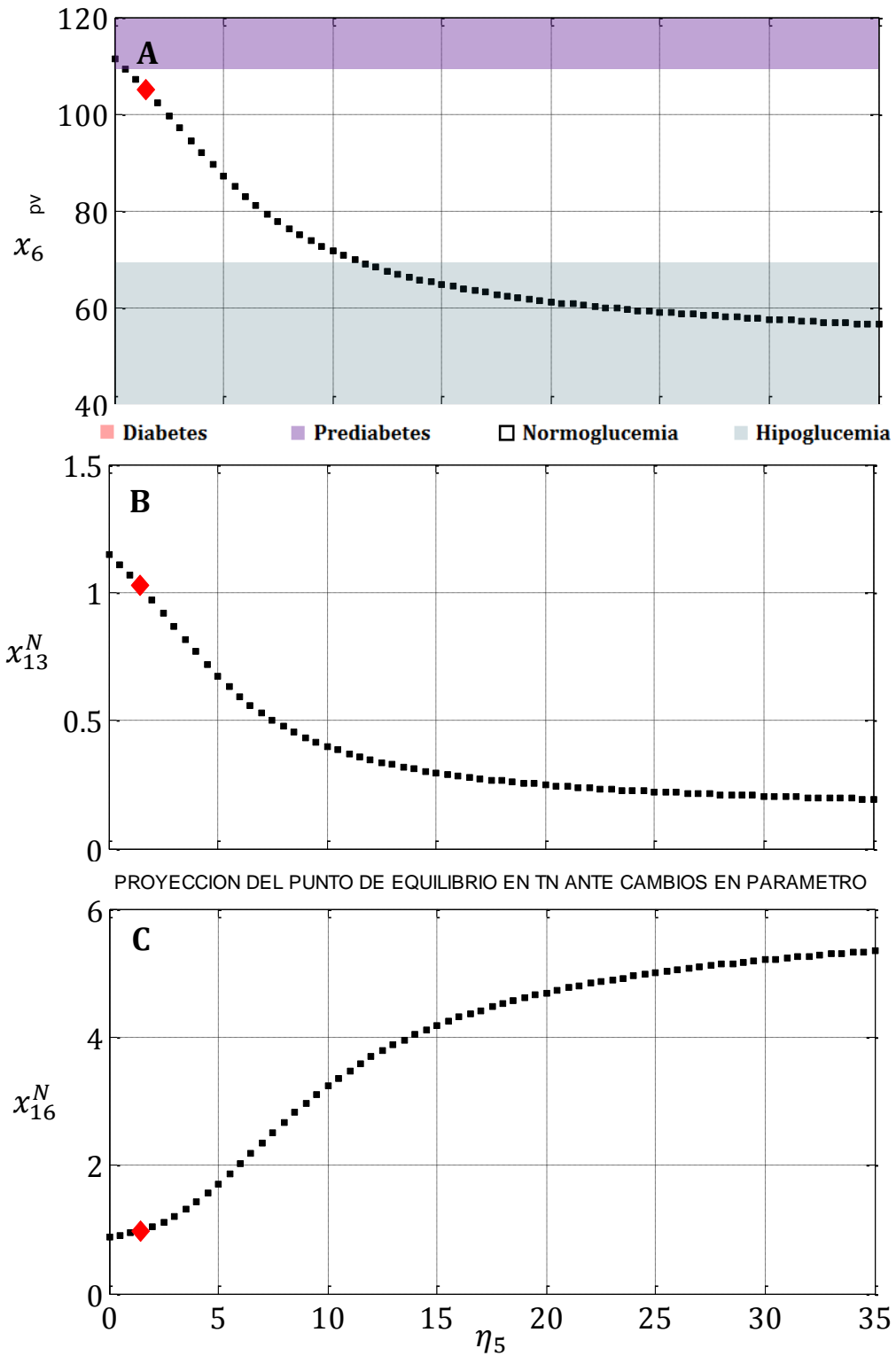


Figura 3.10 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_5 . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

Análisis para η_6 .

El valor nominal de este parámetro es de 0.62. En el modelo de Sorensen, el efecto multiplicativo que tiene la glucosa en la producción hepática de glucosa, se ha propuesto de tal manera que disminuye mientras los valores de concentración de glucosa aumentan, hasta volverse casi nulo en escenarios de hiperglucemia para los cuales se tiene hasta 4 veces el valor nominal de concentración de glucosa en plasma (ver Figura 3.5). En este caso, las variaciones de incremento del parámetro η_6 por arriba del valor nominal, producen que la curva dada por la Ecuación 3.13, se vuelva casi nula para concentraciones de glucosa menores (ver Figura 3.11). Esto implica que ante una misma concentración de glucosa, la tasa de producción de glucosa por el hígado es cada vez menor en comparación a la normal, mientras el valor del parámetro aumenta. Esto podría interpretarse como una hipersensibilidad de la supresión de la producción de glucosa por hígado ante su concentración de glucosa.

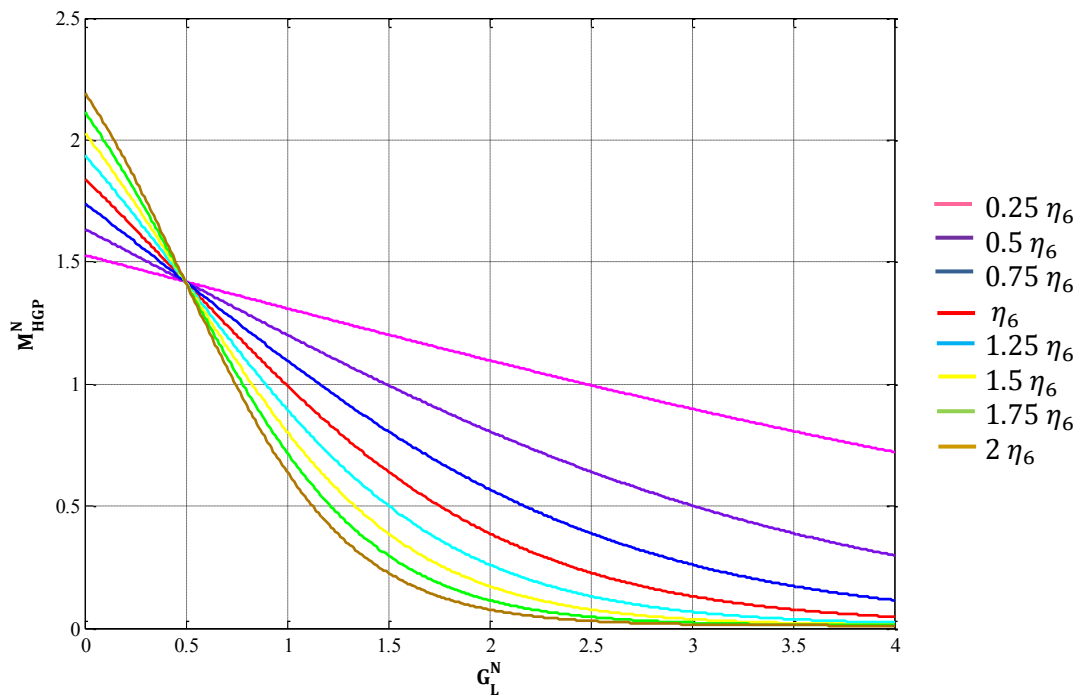


Figura 3.11 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_6 .

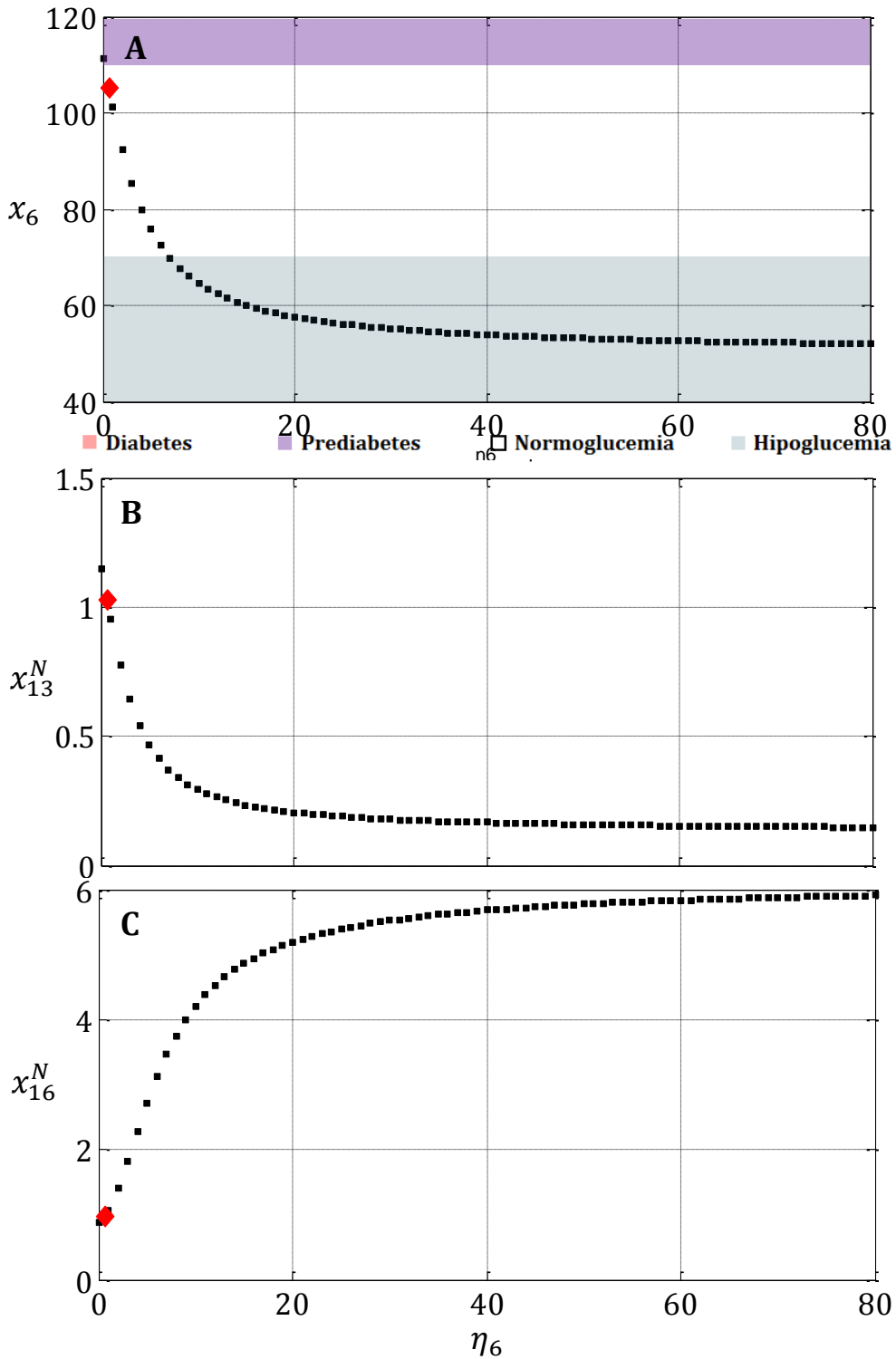


Figura 3.12 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_6 . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

El efecto que produce el incremento del parámetro η_6 con respecto a su valor nominal, es una disminución de la concentración de glucosa en plasma en el estado basal. Esto podemos observarlo en la proyección del punto de equilibrio sobre la coordenada x_6 (Figura 3.12 A), en la cual, para un valor de parámetro de 6.96 (11.22 veces el valor nominal) la persona entra en un estado de hipoglucemia que se agrava rápidamente mientras el valor de η_6 aumenta, hasta llegar a una concentración de glucosa en plasma de 50 mg/dl en donde permanece aún y cuando el valor del parámetro siga aumentando.

En este caso y al igual que el parámetro η_5 , no se observa que la concentración de glucosa en estado basal entre a un rango de hiperglucemia que sea significativo. El comportamiento de la curva que describe la concentración de insulina y glucagón en estado basal para diferentes valores de parámetro η_6 , es la esperada para un proceso de homeostasis normal del cuerpo, en la cual se observa un efecto compensatorio de la concentración de glucosa y glucagón ante el escenario de hipoglucemia.

3.2.4 Análisis de los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} .

Como resultado del análisis de sensibilidad, fue posible conocer que los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} inducen variaciones importantes sobre la solución del sistema, ante su modificación con respecto a su valor nominal. Estos parámetros pertenecen a la componente 17 del campo vectorial, la cual corresponde a la ruta metabólica, descrita como ecuación diferencial, del efecto que tiene la insulina en la producción hepática de glucosa y específicamente representa dicho efecto en estado estacionario. Esto es:

$$M_{HGP}^{\infty} = \eta_{54} - 1.14 \tanh \left[1.66 \left(\frac{I_L}{\eta_{51}} - \eta_{57} \right) \right] \quad (3.14)$$

La influencia que tiene la insulina sobre la producción hepática de glucosa, ha sido estudiada anteriormente. Se sabe que pequeños incrementos en la concentración de insulina puede producir una inhibición substancial de la producción hepática de glucosa y estimula la toma. En una persona sana, cuando el proceso de metabolización de la glucosa es llevado a cabo de manera normal, esto es, con valores nominales en los parámetros del modelo y concentraciones basales de glucosa y glucagón, el efecto multiplicativo que tiene la insulina en la producción hepática de glucosa puede representarse de

manera gráfica como una curva que decrece de manera uniforme al aumentar la concentración de insulina en el hígado (ver Figura 3.13).

Al igual que lo que sucede con la glucosa en la producción hepática de glucosa, cuando no existe un buen control metabólico se pueden producir alteraciones en la producción hepática de insulina inducida por la insulina, de tal manera que pueden resultar en una tasa de producción de glucosa hepática excesiva que pueda desembocar en una alta concentración de glucosa en plasma, induciendo escenarios de hiperglucemia.

Se conoce que la regulación que tiene la insulina en la producción hepática de glucosa se lleva a cabo tanto por la inhibición de la glucogénesis como de la gluconeogénesis, sin embargo, varios estudios han demostrado que la glucogénesis es mucho más sensible al efecto de la insulina que la gluconeogénesis [117-118]. De esta manera podemos inferir que las variaciones en los parámetros relativos a esta ruta metabólica, están relacionados a la alteración de la síntesis de glucosa a través de estos medios.

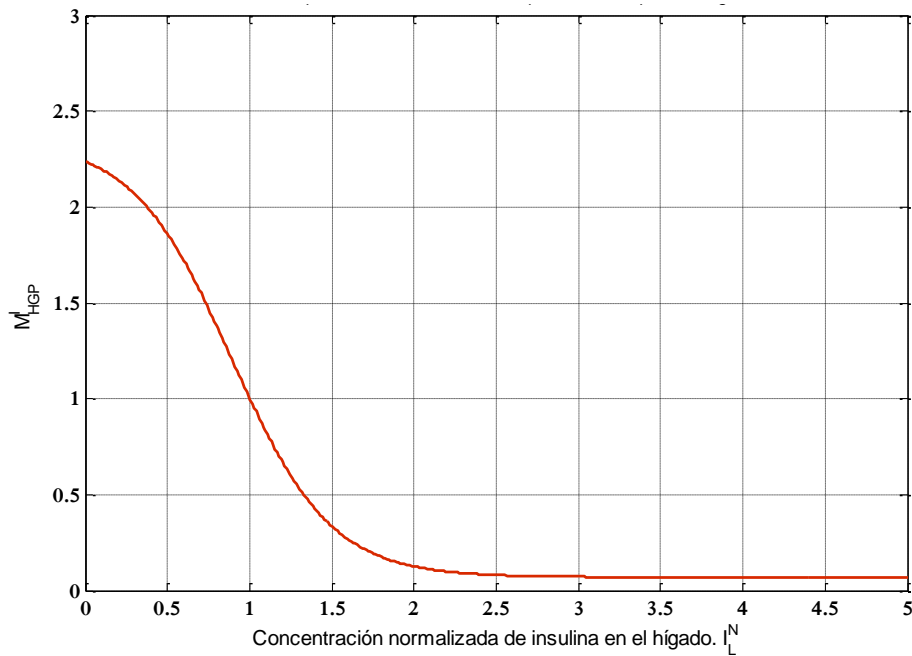


Figura 3.13 Curva de la función $M_{HGP}^{I_\infty} = \eta_{54} - \eta_{55} \tanh[\eta_{56}(I_L/\eta_{51} - \eta_{57})]$ para los valores nominales de los parámetros.

Al igual que como se mencionó para los casos de los parámetros η_4 , η_5 y η_6 , la modificación de los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} sobre su valor nominal inducen una alteración específica sobre la influencia que tiene la insulina en la tasa de producción hepática de glucosa, con respecto a cómo es llevada de manera normal por un sujeto sano. En este sentido se estudió la variación de aumento o disminución de la tasa de producción hepática de glucosa, con respecto a la concentración de insulina en el hígado, ante modificaciones en el valor de cada parámetro por separado tomando los demás con sus valores nominales.

Análisis de η_{51}

El valor nominal de η_{51} es de 21.64, representa la concentración basal de insulina en el hígado. Por su posición dentro la ruta metabólica $M_{HGP}^{1\infty}$, su modificación con respecto a su valor nominal induce que para un mismo valor normalizado de concentración de insulina en el hígado se produzca una mayor o menor cantidad de glucosa hepática, según aumente o disminuya respectivamente su valor con respecto al nominal. Esto podemos verlo en la Figura 3.14, en donde se ilustra la modificación que tiene la curva de producción de glucosa por el hígado para diferentes valores del parámetro η_{51} .

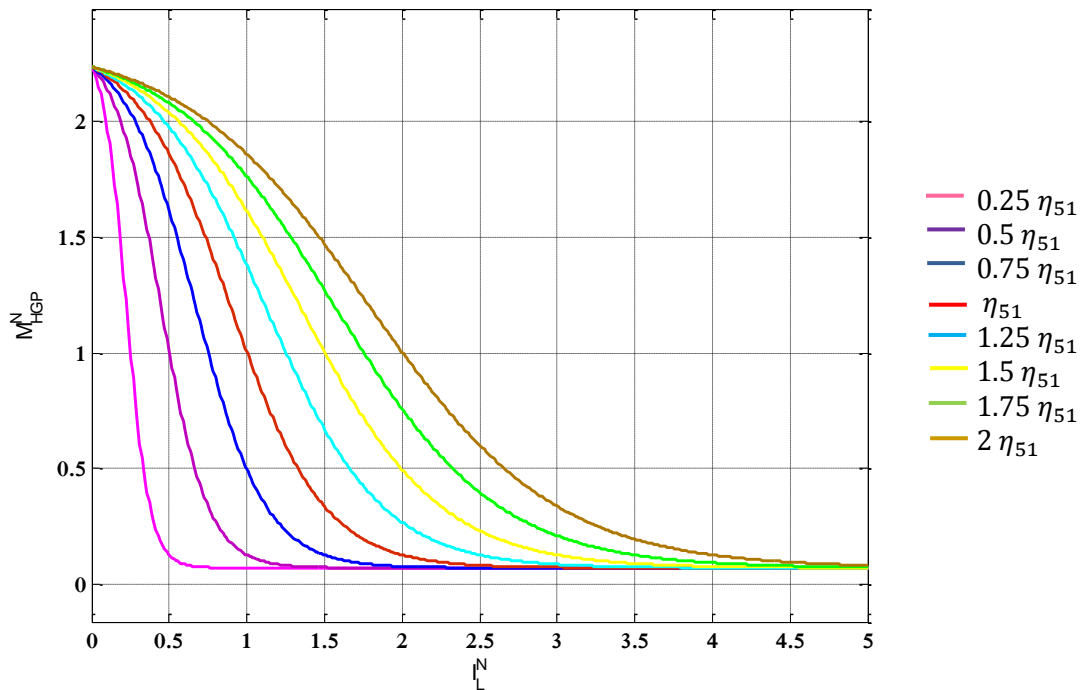


Figura 3.14 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{51} .

Como podemos observar, ante el aumento en el valor del parámetro sobre su valor nominal, la curva de producción hepática de glucosa se suprime, sin embargo, la concentración de insulina que es requerida para llevar a cabo esto, es mayor con respecto a la necesaria para suprimir la curva normal.

Realizando el análisis de la componente x_6 en estado estacionario, ante variaciones en el valor del parámetro η_{51} (Figura 3.15 A), se puede observar que para un valor de parámetro mayor o igual a 25.4 (1.17 veces el valor nominal), la concentración de glucosa en plasma entra al rango diagnóstico de prediabetes. Mientras el valor del parámetro sigue aumentando, al llegar a un valor de parámetro mayor o igual a 42.8 (1.97 veces el valor nominal), la concentración de glucosa es tal que entra en el rango diagnóstico de diabetes, en el cual se mantiene mientras el valor de parámetro sigue aumentando. Cuando el parámetro η_{51} toma valores por debajo de 5.5 (0.25 veces el valor nominal) la concentración de glucosa en plasma cae a valores críticos bajos, en los cuales puede ser diagnosticado como hipoglucemia, en este periodo la concentración de glucagón aumenta como un efecto compensatorio de la hipoglucemia hasta alcanzar valores por arriba de 7 veces la concentración basal (Figura 3.15 C).

De manera muy similar al comportamiento de las soluciones x_6 y x_{13} para el parámetro η_4 (Figura 3.8 A y B), la concentración de insulina ante incrementos en el parámetro η_{51} (Figura 3.15 B), es una curva que crece de manera análoga a la concentración de glucosa. Más adelante se verá que este comportamiento se observa también para los parámetros η_{54} y η_{57} . Este comportamiento será discutido en la sección 4.1.

Análisis de η_{54}

El parámetro η_{54} tiene un valor nominal de 1.21. De manera muy similar al parámetro η_4 , debido a la posición en la que se encuentra dentro de la función $M_{HGP}^{I_\infty}$, la variación con respecto a su valor nominal induce un desplazamiento positivo o negativo de la curva M_{HGP}^N , equivalente al valor del incremento o decremento respectivamente.

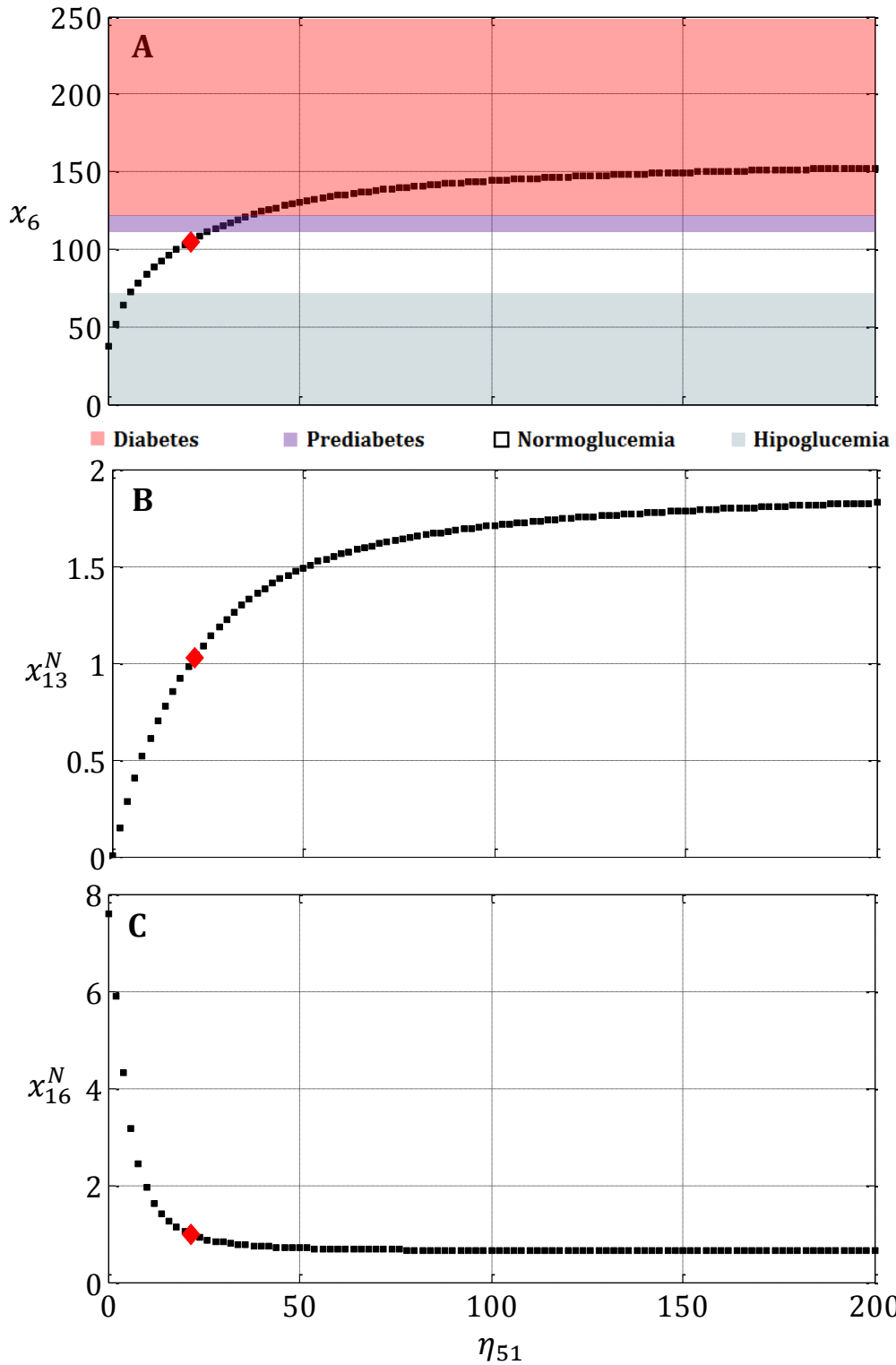


Figura 3.15 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{51} . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

Para incrementos en el valor del parámetro por sobre su valor nominal, el comportamiento de la asíntota que acota por debajo a la función $M_{HGP}^{I\infty}$ (Ecuación 3.14), es un desplazamiento hacia valores positivos distintos de cero (ver la Figura 3.16), por lo que ante la presencia de muy altas concentraciones de insulina en el hígado, no se logra una supresión completa de la producción hepática de glucosa, suministrando en el sistema una tasa no nula casi constante de glucosa, lo cual puede llevar al sujeto a concentraciones de glucosa superiores a las basales o incluso hiperglucemia, dependiendo el valor de incremento del parámetro. En contraste para valores de decremento del parámetro con respecto a su valor nominal, la tasa de producción hepática de glucosa se observa disminuida de tal manera, que incluso para algunos valores de concentración de insulina en hígado, existe un cambio de signo en el efecto multiplicativo de la producción hepática de glucosa inducida por la insulina, de manera muy similar a lo observado en el caso de los parámetros η_4 y η_5 , como se observó en la Figura 3.7 en donde se pasaba de un estado de producción a la toma neta de glucosa por el hígado.

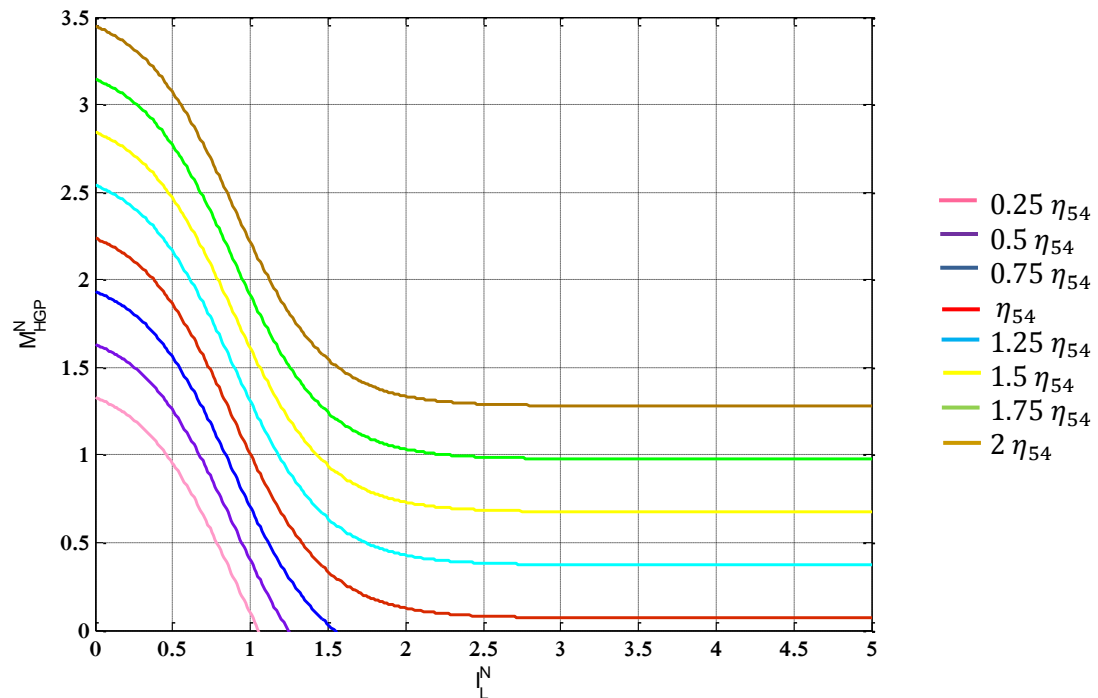


Figura 3.16 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{54} .

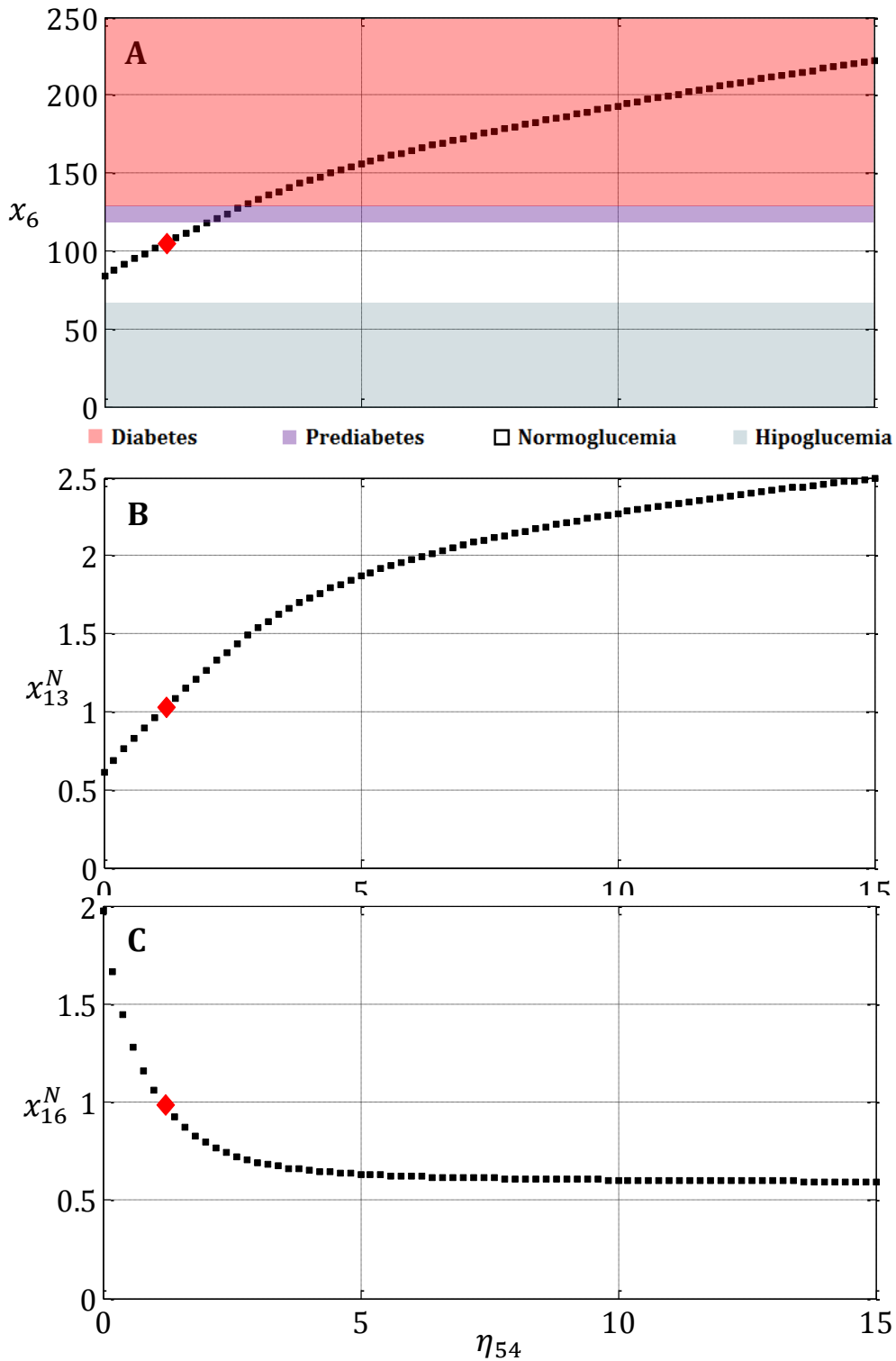


Figura 3.17 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{54} . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

Realizando un estudio de la proyección del equilibrio sobre la componente x_6 , ante variaciones sobre el valor nominal del parámetro η_{54} (Figura 3.17 A) puede observarse que para valores del parámetro mayores o iguales a 1.6 (1.32 veces el valor nominal) pero menores a 2.6, la concentración de glucosa en plasma es tal que la persona puede ser diagnosticada con prediabetes. Para valores de parámetro de 2.6 (2.14 veces el valor nominal) o superiores, la concentración de glucosa en plasma es suficientemente elevada para entrar en el rango diagnóstico de diabetes. De manera similar a la concentración de glucosa en plasma, la concentración de insulina incrementa conforme aumenta el valor del parámetro con respecto a su valor nominal, esto podemos observarlo en la Figura 3.17 B.

La modificación del parámetro por debajo de su valor nominal produce que la concentración de glucosa disminuya sin llegar a alcanzar valores de glucemia bajos críticos (*i.e.* hipoglucemia), sin embargo, esto produce un aumento compensatorio en la producción de glucagón llegando a mostrar valores en estado estacionario de hasta casi 2 veces sobre el valor basal (Figura 3.17 C).

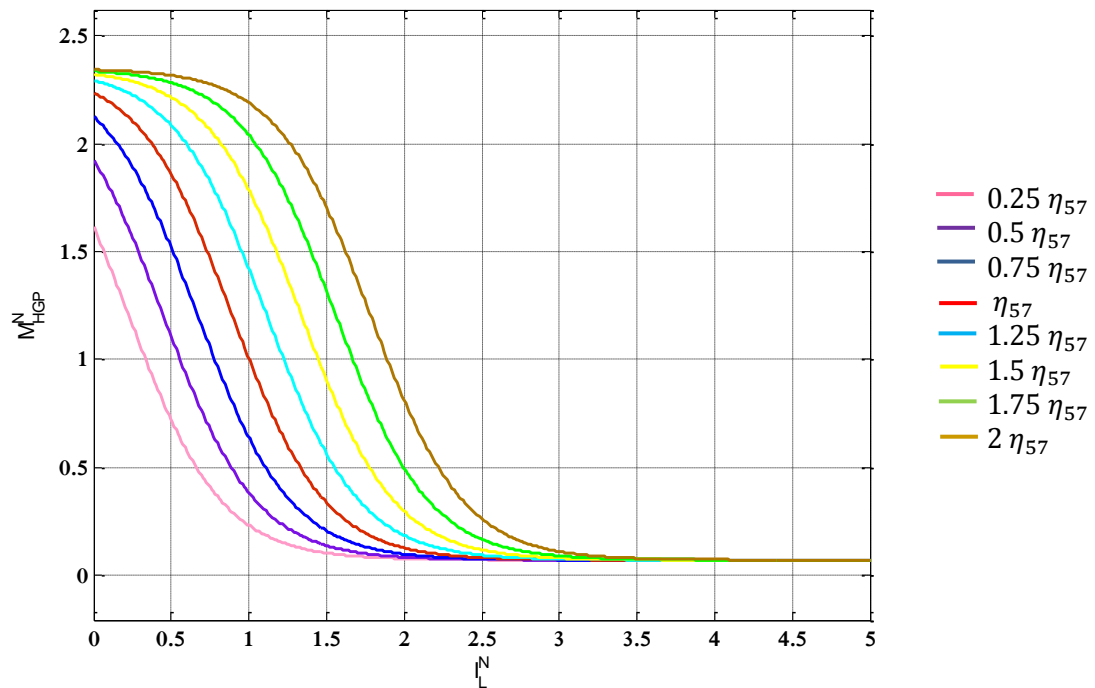


Figura 3.18 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_{57} .

Análisis de η_{57}

El valor nominal del parámetro η_{57} es de 0.89. La posición que mantiene este parámetro sobre el efecto multiplicativo de la insulina sobre la producción hepática de glucosa (ver Ecuación 3.14), induce que ante variaciones de incremento o decremento sobre su valor nominal, desplace la curva que describe a M_{HGP}^N , hacia la derecha o la izquierda respectivamente. Esto podemos observarlo en la Figura 3.18, en la cual se ha graficado la variación de la producción hepática de glucosa, para diferentes valores de parámetro η_{57} .

Al incrementar el valor de η_{57} sobre su valor nominal, es necesaria una mayor concentración de insulina para lograr una supresión completa de la producción hepática de glucosa en comparación con la necesaria para un sujeto sano (*i.e.* con η_{57} en su valor nominal). En contraste, para valores de η_{57} por debajo del valor nominal, la supresión hepática de glucosa se produce ante una relativamente baja concentración de insulina en el hígado. Por tanto podemos inferir que este parámetro está relacionado con la sensibilidad a la insulina que tiene el hígado para lograr la supresión hepática de glucosa.

Es importante notar que para una misma concentración de insulina en el hígado se produce una tasa mayor de liberación de glucosa hepática con respecto a la curva normal (Figura 3.13), cuando el valor de η_{57} se incrementa sobre su valor nominal. Esto produce un aumento en la concentración de glucosa en plasma en estado basal que puede llegar a desencadenar episodios de hiperglucemia. Por el contrario, cuando el valor de parámetro disminuye con respecto a su valor nominal, para una misma concentración de insulina en hígado, la tasa de producción hepática de glucosa se ve disminuida con respecto al valor normal, o incluso suprimida por completo, lo cual puede inducir una disminución en la concentración de glucosa en plasma.

Analizando la solución x_6 en estado estacionario ante variaciones en el valor del parámetro η_{57} (Figura 3.19 A) podemos observar que para valores de incremento del parámetro por encima de 1.1 (1.23 veces el valor nominal) pero menores a 1.8, la persona entra en un rango diagnóstico de prediabetes. Cuando el valor del parámetro es de 1.8 (2.02 el valor nominal) o superior, la concentración de glucosa obtenida es tan alta como la observada en personas con diabetes. De manera similar a la concentración de glucosa en plasma, la concentración de insulina en estado basal (Figura 3.19 B) aumenta conforme el valor del parámetro aumenta.

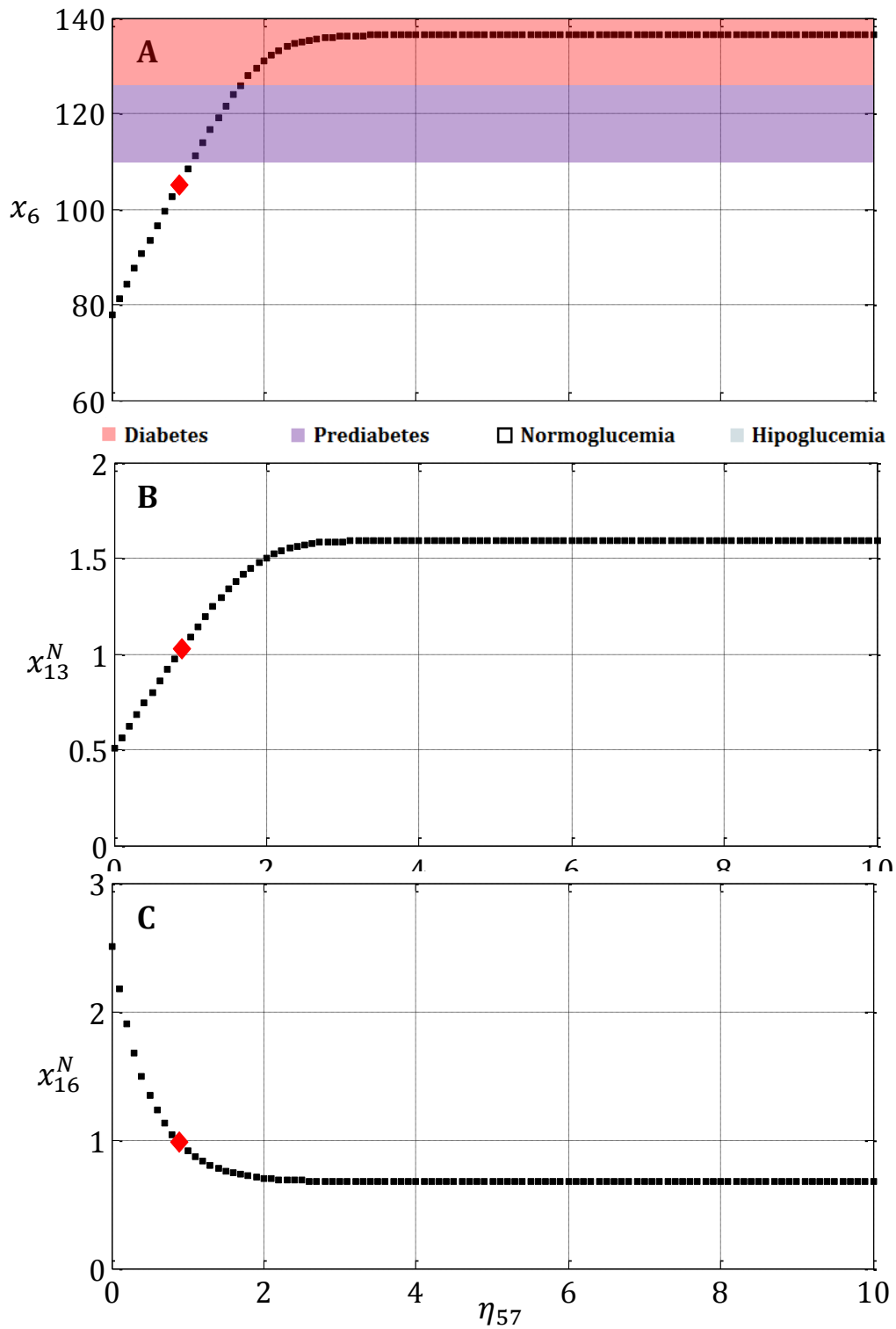


Figura 3.19 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{57} . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

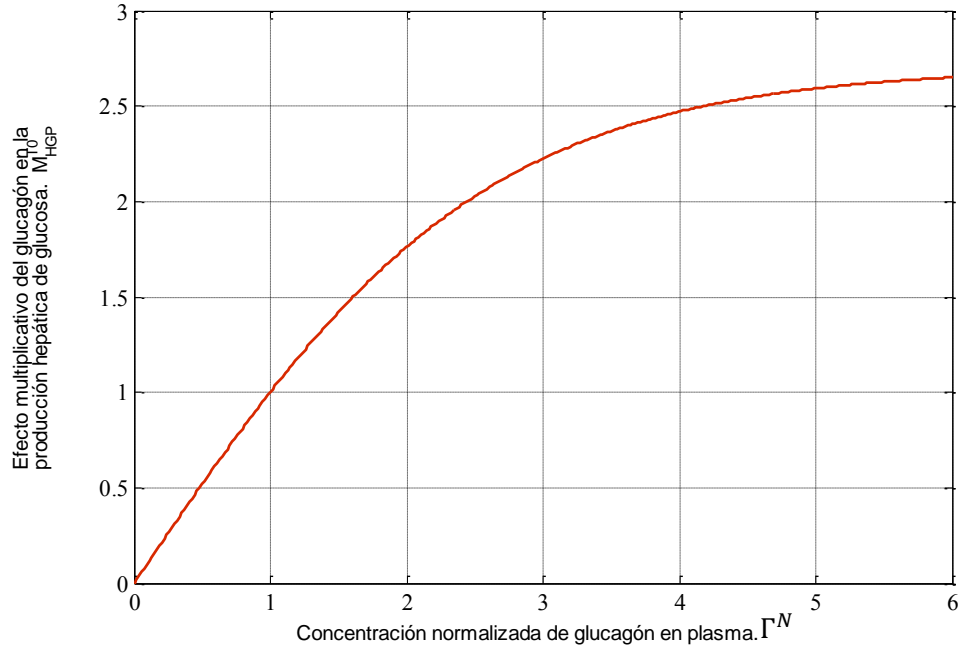


Figura 3.20 Curva de la función $M_{HGP}^{\Gamma_0} = \eta_2 \tanh[\eta_3 \Gamma^N]$ para los valores nominales de los parámetros.

3.2.5 Análisis de los parámetros η_2 y η_3 .

Como resultado del análisis de sensibilidad, se observó que los parámetros η_2 y η_3 inducen sensibilidad sobre las soluciones del sistema, ante variaciones con respecto a sus valores nominales. Ambos parámetros pueden encontrarse en las componentes 4 y 18 del campo vectorial, en las cuales forman parte del efecto multiplicativo inicial que tiene la concentración de glucagón sobre la producción hepática de glucosa. Esto es:

$$M_{HGP}^{\Gamma_0} = \eta_2 \tanh[\eta_3 \Gamma^N] \quad (3.15)$$

Cuando el proceso de metabolización en el cuerpo es llevado a cabo de estado basal normal, esto es, con valores nominales en los parámetros y concentraciones basales de insulina y glucosa, el efecto multiplicativo que tiene el glucagón en la producción hepática de glucosa, corresponde a una curva que aumenta conforme aumenta la concentración de glucagón en plasma (ver Figura 3.20).

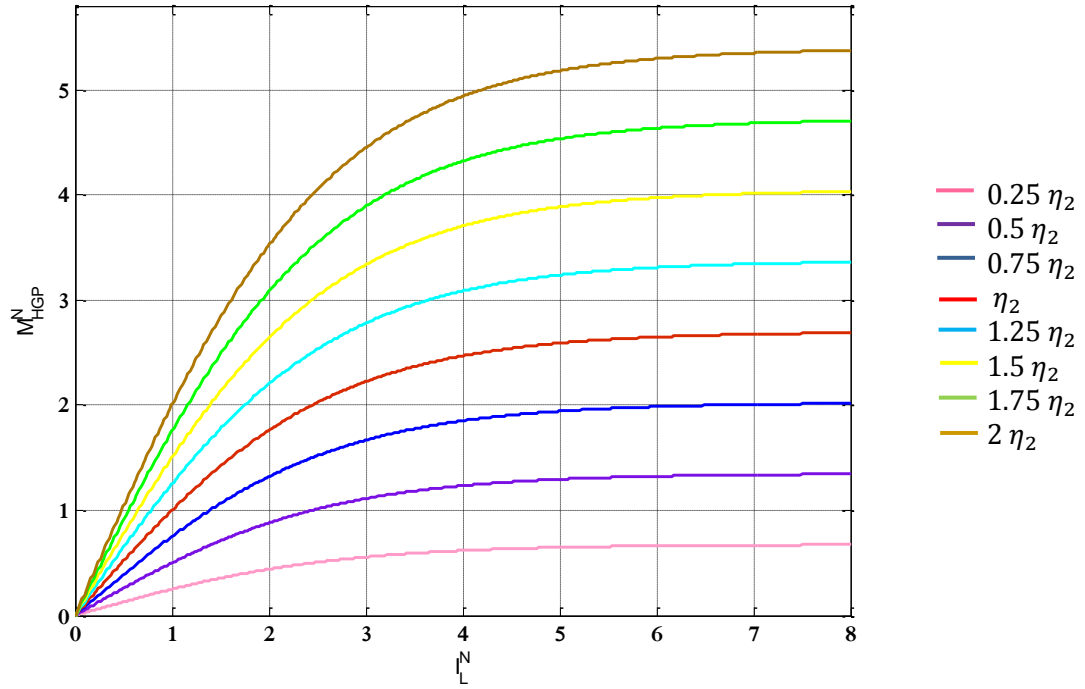


Figura 3.21 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_2 .

Efecto multiplicativo de la insulina en la producción hepática de glucosa

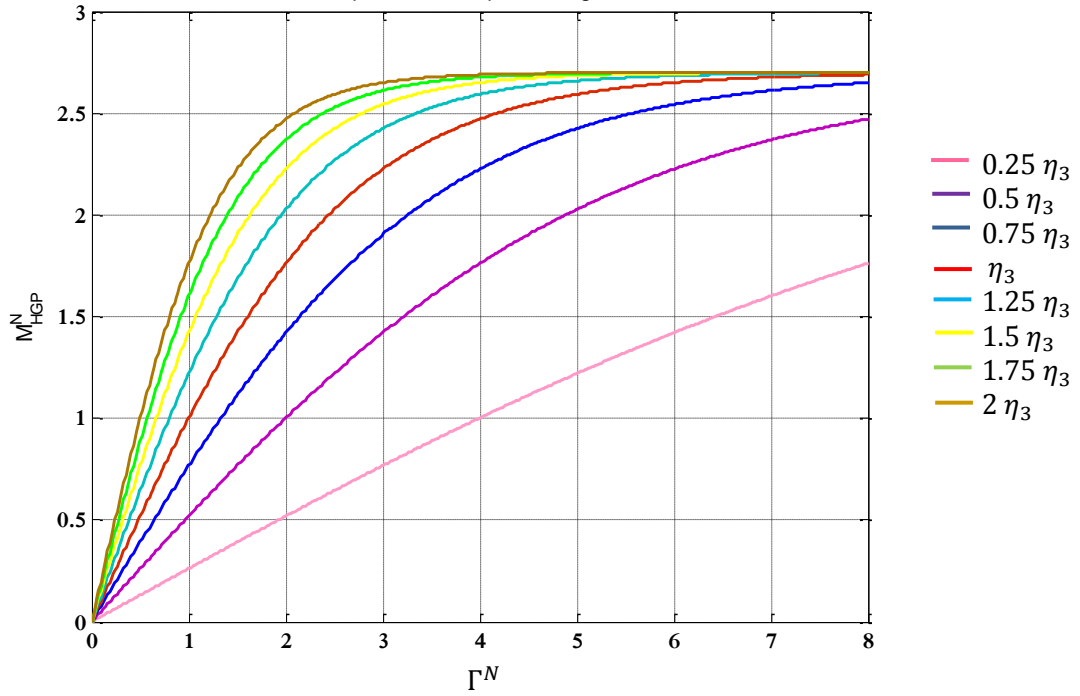


Figura 3.22 Gráfica de la función M_{HGP}^N para distintos valores del parámetro η_3 .

El glucagón es la principal hormona contra-reguladora, la cual estimula directamente tanto la glucogénesis como la gluconeogénesis. Como podemos observar alteraciones en el valor nominal de los parámetros η_2 y η_3 , pueden inducir un desorden metabólico que aumenta o disminuye la producción hepática de glucosa. En las Figuras 3.21 y 3.22 podemos observar el efecto que tiene la modificación de los parámetros η_2 y η_3 respectivamente, en la tasa de producción hepática de glucosa. Con respecto al análisis de las soluciones en estado estacionario, se ha observado un comportamiento complejo, cuyo análisis está fuera de los alcances de este documento.

3.2.6 Análisis del parámetro η_{34} .

El parámetro η_{34} se encuentra dentro de la onceava componente del campo vectorial (concentración de insulina en el hígado) y corresponde a la tasa basal de liberación de insulina por el páncreas. Esto es:

$$r_{PIR} = \frac{S(G_H)}{S(\eta_{47})} \eta_{34} \quad (3.16)$$

Su valor nominal es de 18.69 mU/dl. Basados en el estudio de la solución x_6 en estado estacionario ante variaciones en valor del parámetro (Figura 3.23 A), el decremento en el valor nominal de η_{34} produce que rápidamente suba la concentración de glucosa basal en el torrente sanguíneo mientras la concentración de insulina en estado basal disminuye. Sin embargo y a diferencia de lo observado en la variación del parámetro η_5 y η_6 , en los cuales no se observó alguna alteración en el proceso de homeostasis de la glucosa normal del cuerpo, la modificación de este parámetro está alterando el proceso de balance glucosa-insulina, llevando a la persona a un estado de hiper o hipoglucemia. El malfuncionamiento metabólico, relacionado a la disminución de η_{34} con respecto a su valor nominal, es consistente con lo observado en pacientes con DMT1 o DMT2 avanzada en la cual la disminución de la producción basal de insulina por el páncreas, no permite que se lleve a cabo correctamente la señalización para que la glucosa sea transportada dentro de las células, por ende se concentra en la sangre, aumentando los niveles de glucemia (Figura 3.23 B).

En este caso como podemos observar en la Figura 3.23 A, para un valor de parámetro de aproximadamente 15.29 (0.81 veces el valor nominal) el nivel de glucemia en sangre es suficientemente alto por lo que en un rango diagnóstico de prediabetes y para $\eta_{34}=10.58$ (0.56 veces el valor nominal) en diabetes.

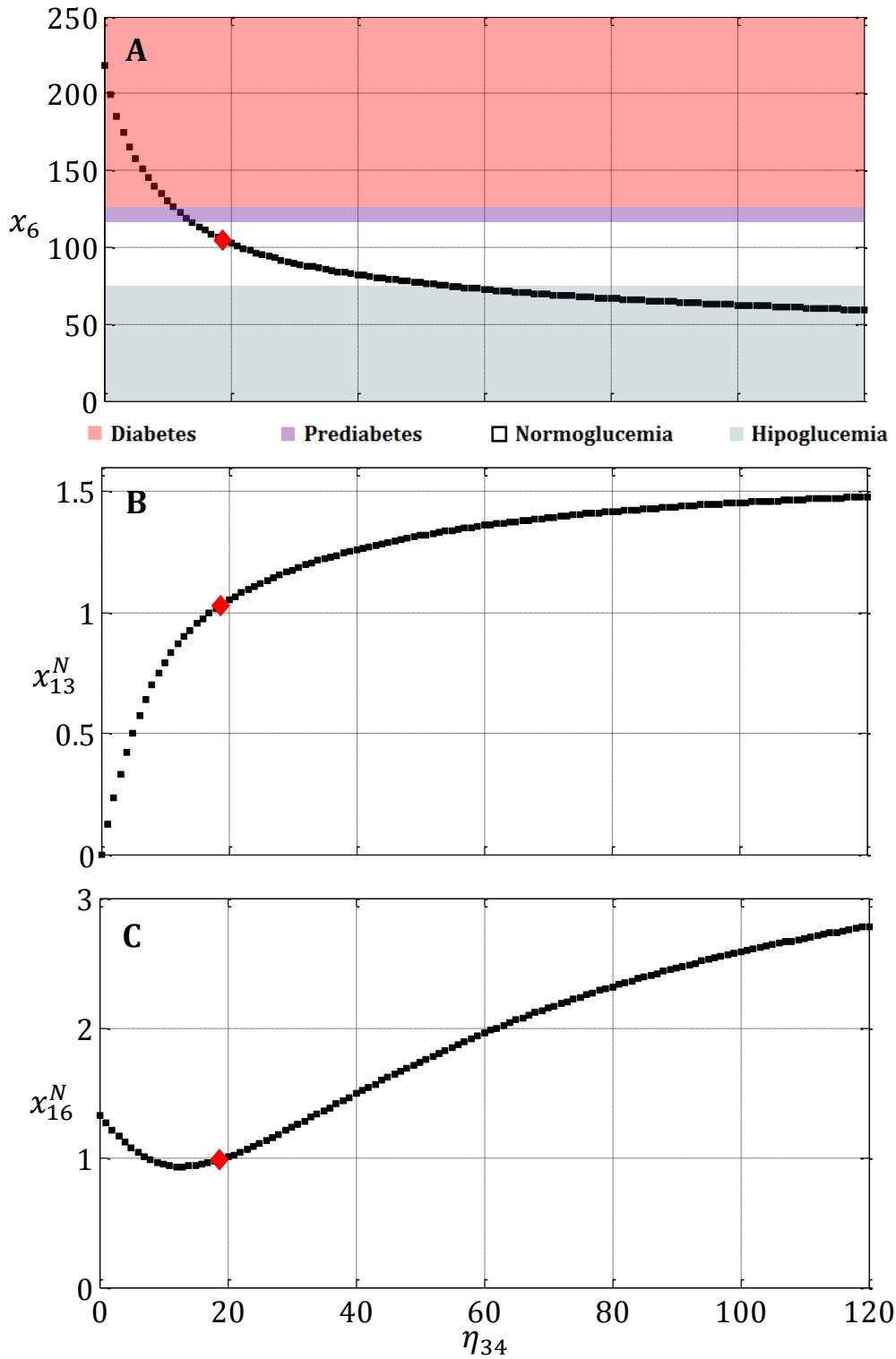


Figura 3.23 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{34} . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

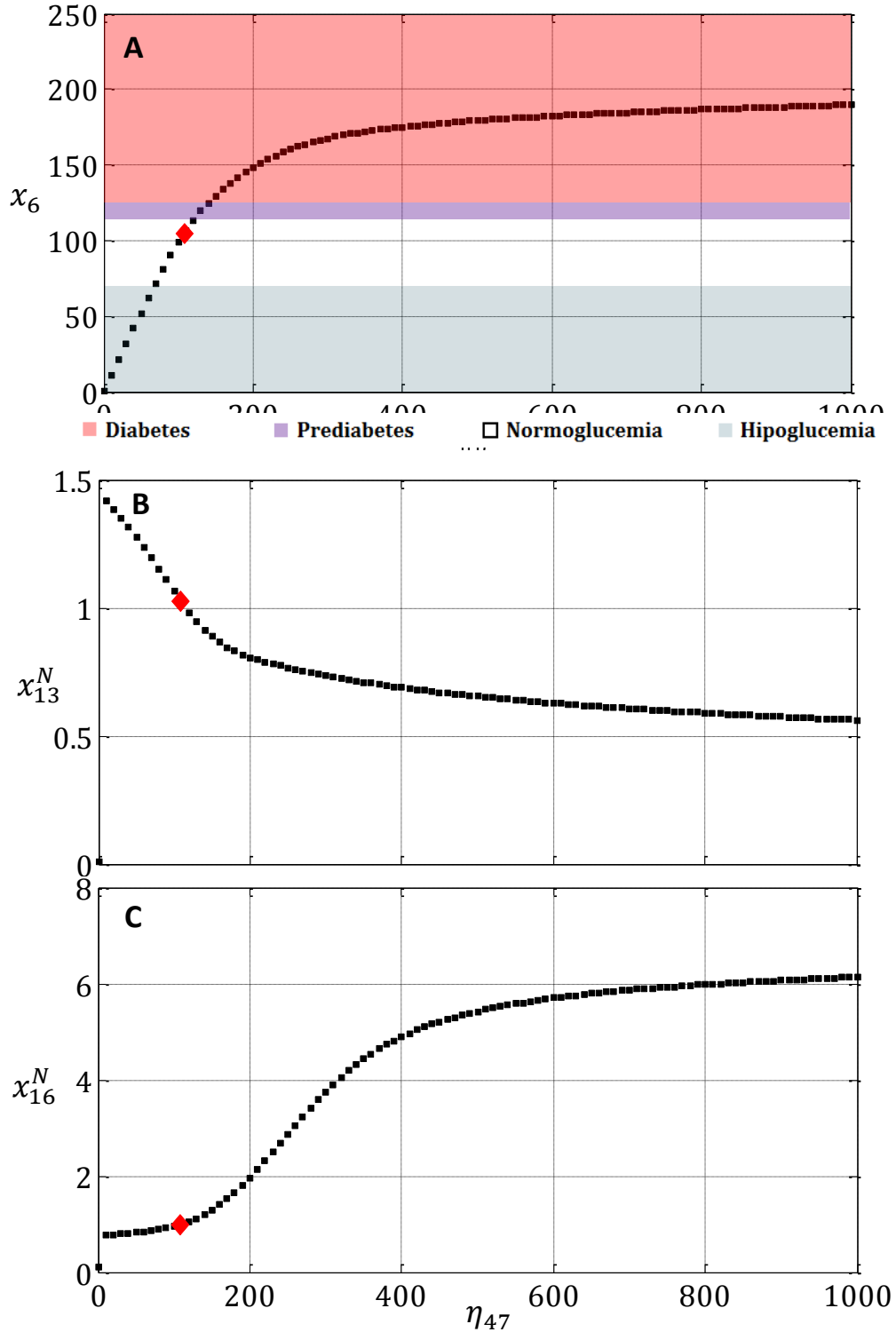


Figura 3.24 Proyección del punto de equilibrio ante variaciones en el valor del parámetro η_{47} . A) Sobre x_6 (mg/dl), B) Sobre x_{13}^N (S/U), C) Sobre x_{16}^N (S/U).

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

3.2.7 Análisis del parámetro η_{47} .

El parámetro η_{47} representa la concentración basal de glucosa en corazón y pulmones, la podemos encontrar en la onceava componente del campo vectorial correspondiente a la variación de la concentración de insulina en el hígado, tanto en la ruta metabólica del efecto de la glucosa en la liberación pancreática de glucagón, como en la ruta metabólica de la liberación de insulina por el páncreas. Esto es:

$$X\left(\frac{X_3}{\eta_{47}}\right) = \frac{(\eta_{47})^{\eta_{36}}}{(\eta_{37})^{\eta_{36}} + \eta_{38}(\eta_{47})^{\eta_{39}}} \quad (3.17)$$

$$M_{\text{pGR}}^G = \eta_{24} - \eta_{25} \tanh\left[\eta_{26}\left(\frac{X_3}{\eta_{47}} - \eta_{27}\right)\right] \quad (3.18)$$

El valor nominal de este parámetro es de 108.27. Como podemos observar en el análisis de la solución x_6 en estado estacionario (Figura 3.24 A). Existe una relación casi lineal en el valor del parámetro η_{47} y la concentración de glucosa en periferia durante los primeros 250 mg/dl de concentración de glucosa en el parámetro η_{47} . Variaciones de incremento o decremento en el valor de este parámetro pueden inducir tanto hiperglucemia (prediabetes para $136 > \eta_{47} \geq 113.3$, diabetes para $\eta_{47} \geq 136$) como hipoglucemia (para $\eta_{47} \leq 73.33$) respectivamente, debido al proceso de circulación de sustrato por las venas y arterias del cuerpo, que cierran su ciclo circulatorio en corazón y pulmones, si la concentración aumenta mucho en esta región, se produce un incremento casi lineal con respecto a los demás órganos.

3.2.8 Comparación del efecto de la variación de los parámetros con respecto a su valor nominal.

A lo largo de la sección 3.2.2 se mostró que los parámetros analizados tienen distintas posiciones dentro de las rutas metabólicas e inducen variaciones de distinta magnitud sobre las soluciones que representan la concentración de glucosa, insulina y glucagón en plasma. Es por esta razón que para poder realizar una comparación entre ellos sobre el efecto que tiene la variación de su valor con respecto a la modificación de la coordenada del punto de equilibrio, se realizaron gráficas en donde podemos observar la posición de la proyección de x^* sobre las componentes que representan las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma vascular de la periferia y la concentración de glucagón en el cuerpo, todos con respecto al *factor de variación* con en base al valor nominal de cada parámetro, esto nos permite identificar los parámetros que en estado

estacionario sitúan a las soluciones a un rango de glucemia alterado ante una menor variación con respecto a los demás. Estas gráficas podemos observarlas en las figuras 3.25, 3.26 y 3.27.

Para el caso de análisis de la concentración de glucosa en plasma de la periferia x_6 , como se mostró a lo largo de las secciones anteriores un decremento mínimo con respecto al valor nominal de η_{34} , así como un incremento mínimo (menor a 2 veces su valor nominal) de η_{47} , η_{54} , η_{57} , η_{51} y η_4 induce que en estado basal, se presenten concentraciones de glucosa relacionadas a hiperglucemia (Figura 3.25), mientras que grandes modificaciones en el valor nominal de los parámetros η_5 y η_6 son necesarios para que la persona presente rangos de glucemia alterados. Así mismo podemos observar que la modificación de los parámetros η_{54} y η_{57} sobre su valor nominal, no inducen hipoglucemia, mientras que una pequeña variación sobre el valor nominal de η_{47} , η_{51} y η_4 llevan a la concentración de glucosa a este valor bajo crítico de glucosa en plasma. Efectos similares y diversas comparaciones pueden ser realizadas para la concentración de insulina en plasma de la periferia y la concentración normalizada de glucagón en el cuerpo, en las figuras 3.26 y 2.27 respectivamente.

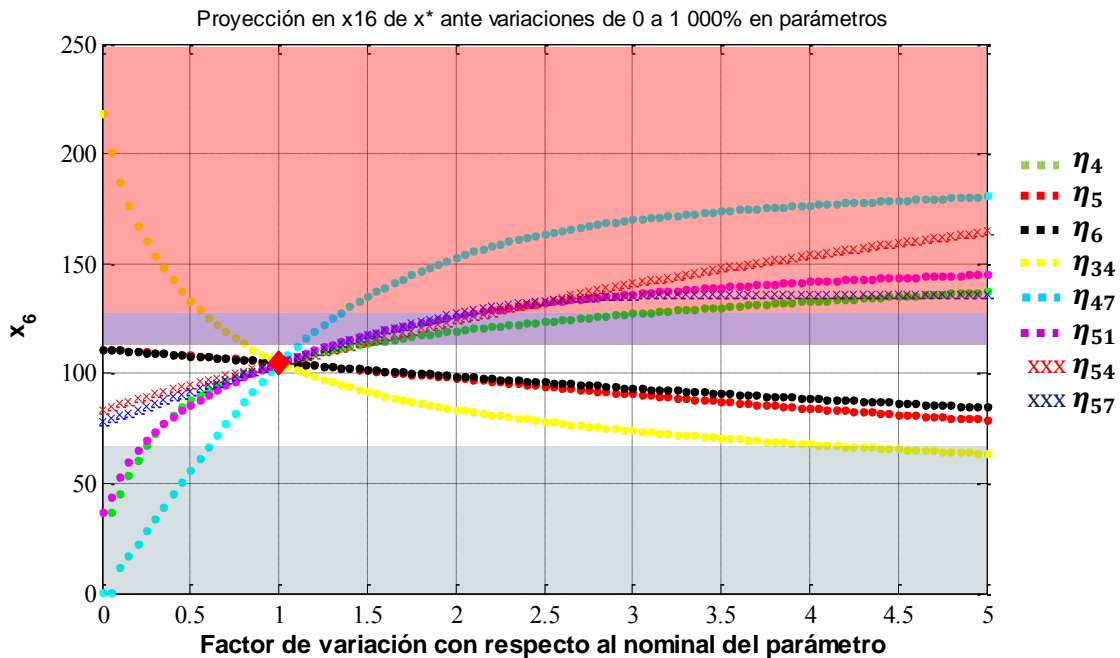


Figura 3.25 Proyección en x_6 del punto de equilibrio ante el factor de variación del valor nominal del parámetro.

Nota: El diamante rojo muestra la proyección de las coordenadas del equilibrio para los valores nominales en los parámetros.

“Es mucho mejor una respuesta aproximada a la pregunta correcta, la cual es comúnmente vaga, que la respuesta correcta a la pregunta errónea, la cual siempre puede hacerse de una forma precisa.”
John Tukey, El futuro del análisis de datos.
1962.

Capítulo 4

Discusión y trabajo futuro.

El estudio de sensibilidad del capítulo anterior proporcionó una estimación de primer orden del efecto de la variación de los parámetros sobre las soluciones del modelo de Sorensen para un sujeto sano y con base en esto se encontraron los parámetros que inducen la mayor sensibilidad sobre las soluciones del sistema, ante variaciones con respecto a su valor nominal. A lo largo de este capítulo, se correlacionan los datos encontrados en el capítulo anterior con lo descrito en algunos artículos basados en estudios clínicos de personas con DMT2. Seguido de esto se enunciarán las conclusiones encontradas a partir de este estudio y se abordarán algunas observaciones y comentarios relacionados al trabajo realizado y la relación que guarda con trabajos elaborados por diferentes autores. Finalmente se expondrá a manera de trabajo futuro una serie de propuestas de investigación para complementar el trabajo abordado por la presente tesis.

4.1 Discusión.

En las siguientes secciones se aborda la discusión sobre el trabajo realizado desde el punto de vista de la interpretación de los parámetros y la relación que guarda con lo encontrado por diversos autores en algunos estudios clínicos, así como algunas consideraciones que deben ser realizadas con respecto al estudio presentado. Finalmente se discute sobre algunos trabajos elaborados con los modelos de Sorensen por diversos autores y las inferencias que pueden hacerse de estos sobre el presente trabajo.

4.1.1 Sobre los parámetros que inducen sensibilidad en las soluciones.

Las herramientas del análisis dinámico de sistemas ha mostrado ser una instrumento muy útil para estudiar las propiedades del sistema, de tal manera que como en este caso nos permite, a partir de un modelo, buscar condiciones para describir el comportamiento o las características de otros tipos de sistemas. En este sentido, a partir de los resultados obtenidos por el presente trabajo se pueden encontrar las vías metabólicas específicas y las condiciones necesarias sobre parámetros bien identificados de tal manera que podamos dar una explicación determinista sobre los factores relacionados al comportamiento característico de sujetos con problemas metabólicos (*i.e.* DMT2, prediabetes, hipoglucemia) desde un punto de vista matemático. Como se mostrará a lo largo de esta sección, el comportamiento de las soluciones ante los parámetros que se encontraron les inducen sensibilidad, ha podido ser correlacionado con datos encontrados en estudios basados en la clínica, por lo que podemos extender la validez del modelo de Sorensen para un sujeto sano como un modelo aproximado a la realidad física.

Una primera observación importante sobre los resultados del análisis de sensibilidad y el estudio de la variación de las soluciones en estado estacionario ante modificaciones en el valor de los parámetros con respecto al nominal, es el hecho de que la mayor parte de ellos pertenecen a los distintos efectos multiplicativos de la regulación de la producción hepática de glucosa que ejercen cada una de las hormonas pancreáticas glucosa, insulina y glucagón, esto es, M_{HGP}^G , $M_{HGP}^{I\infty}$ y $M_{HGP}^{\Gamma_0}$ respectivamente, en donde podemos encontrar los parámetros $\eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_5, \eta_6, \eta_{51}, \eta_{54}$ y η_{57} . Estos son 8 de los 10 parámetros que más inducen sensibilidad sobre las soluciones ante su variación. El comportamiento de las soluciones en estado estacionario, ante modificaciones en el valor nominal de estos parámetros, se han encontrado en alta correlación con los 3 importantes defectos que ayudan a explicar cómo se lleva a cabo el progreso de prediabetes a diabetes y como la diabetes incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, estos son: incremento en la producción hepática de glucosa, resistencia a la insulina y el decremento relativo en la secreción pancreática de insulina [119].

Incremento en la producción hepática de glucosa.- Los parámetros mencionados con anterioridad, están directamente relacionados a la producción hepática de glucosa a través del efecto multiplicativo que ejercen las principales hormonas pancreáticas reguladoras. Como se mostró en la

sección 3.2, en las gráficas de la función M_{HGP}^N para distintos valores de parámetros, la variación en los parámetros con respecto al valor nominal induce un aumento o disminución de la tasa de producción hepática de glucosa ante distintos valores de concentración de glucosa, insulina o glucagón. La producción hepática de glucosa es igual a la suma de la gluconeogénesis y glucogenólisis, por lo que el flujo aumentado de glucosa desde el hígado puede derivar de la glucogenólisis acelerada, gluconeogénesis, o ambos. De esta manera la alteración el valor de estos parámetros puede estar relacionada a un mal control metabólico por estas vías.

Como se pudo observar anteriormente, el incremento en el valor de los parámetros η_{51} y η_{57} , así como el decremento en η_6 induce una mayor producción hepática de glucosa comparado con la producción de un sujeto sano (*i.e.* con el valor nominal en los parámetros) para las mismas concentraciones de glucosa e insulina. De manera similar incrementos en el valor del parámetro η_4 y η_{54} , así como decrementos en el valor de η_5 induce una ineficiente supresión de la producción de glucosa hepática. Estas modificaciones desencadenan un aumento en la concentración basal de glucosa en plasma de tal magnitud como las observadas en sujetos con prediabetes o diabetes. Existen estudios en los que se apoya la opinión de que existe una relación directa entre la producción de glucosa hepática en pacientes con DMT2 y los niveles de glucosa en plasma [56,57], y se ha observado que una excesiva tasa de producción de glucosa por el hígado es un factor importante que contribuye a los niveles elevados de glucosa en ayunas en pacientes con mal control metabólico [56]. Estimando las reservas de glucógeno hepático y las tasas de la glucogenólisis, se ha encontrado que son reducidos en pacientes con DMT2 con control metabólico relativamente pobre [58] y se observa similar a la de los sujetos sanos en los pacientes con buen control metabólico [59], más aún, utilizando distintos tipos de mediciones, se concluye que la gluconeogénesis hepática después del ayuno nocturno, se observa incrementada en proporción a la severidad del estado diabético y la reducción de las reservas de glucógeno hepático [58-60]. Esto concuerda con lo observado para los parámetros η_4 y η_{54} , en los cuales el incremento de su valor con respecto al nominal, produce a su vez un incremento proporcional a la producción hepática de glucosa y la severidad del estado diabético. Este incremento en la tasa de producción hepática de glucosa durante el ayuno explica por qué algunas personas con diabetes y niveles de glucosa en sangre, por ejemplo de 160 mg/dl después de la cena, presentan niveles de glucosa de 220 mg/dl por la mañana siguiente [119], lo cual ha sido observado por algunos investigadores [59].

Dentro de los mecanismos por los cuales se observa un aumento en la gluconeogénesis hepática, podemos encontrar una mayor sensibilidad a glucagón, aumento de los precursores gluconeogénicos [61] (lactato, alanina, glicerol), el aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres (FFA por sus siglas en inglés) y una disminución de la sensibilidad a la insulina. Estudios más recientes han confirmado que aproximadamente el 90% del incremento en la producción hepática sobre el valor basal puede ser explicada debido a una gluconeogénesis acelerada.

Se sabe que la inhibición inducida por la insulina, de la producción de glucosa hepática es un mecanismo importante el control de la homeostasis de la glucosa en plasma [121]. De manera específica los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} , están relacionados a un problema con respecto a esta vía metabólica específica. Algunos investigadores han encontrado una relación entre la obesidad y la DMT2 con la deteriorada supresión inducida por insulina de la glucogenólisis, así como gluconeogénesis, y se ha encontrado que este defecto se mantiene aún y cuando la secreción de glucagón es inhibida, lo que indica que factores diferentes al exceso de glucagón afectan la capacidad de la insulina para suprimir ambas vías [122].

Principalmente, la insulina reduce la producción hepática de glucosa por la supresión de la glucogenólisis, pero también por la disminución de la formación de glucosa a partir de la gluconeogénesis [59], e inhibe la producción de glucosa tanto directamente, mediante la alteración de la actividad de las enzimas hepáticas, como indirectamente por la disminución de la velocidad de suministro de sustratos desde los tejidos periféricos hasta el hígado [123]. De manera que la alteración de los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} , puede estar directamente relacionada a alguno de estos factores directos o indirectos.

La correlación entre FFA en plasma y las tasas de la glucogenólisis y gluconeogénesis, sugieren que FFA puede ser uno de esos factores. Algunos investigadores concuerdan que el aumento de ácidos grasos libres en plasma, afectan la supresión de la glucogenólisis inducida por insulina, en sujetos no diabéticos [124] y diabéticos [122].

Resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina.- Durante el análisis de las soluciones x_6 y x_{13} , de los parámetros η_4 , η_{51} , η_{54} y η_{57} , es posible identificar que altas concentraciones en estado basal de glucosa coexisten ante muy altas concentraciones de insulina en ciertos valores de

parámetros distintos al nominal. Tomando en cuenta esta coexistencia y el hecho de que hiperinsulinemia, junto con los niveles elevados de glucosa son potentes inhibidores de la producción de glucosa hepática en sujetos sanos [68,69], la cual se observa alterada en estos parámetros, se puede concluir que existe una resistencia hepática a la acción de la insulina y esto ha sido observado en pacientes con DMT2 [70].

Resistencia a la insulina es una característica presente en aproximadamente el 92% de las personas con DMT2 y corresponde a un defecto en la utilización de la insulina que precede a la manifestación de la DMT2, por 5 o 10 años o más [125]. Ocurre principalmente en las células adiposas, musculares y en el hígado. De manera normal, el efecto de la insulina sobre estas células es promover un incremento significativo en la toma de glucosa inducida por la insulina ante una alta concentración de glucosa en sangre, buscando regular la concentración de glucosa en plasma. Para conseguir esta homeostasis el páncreas trabaja aproximadamente a un 5% de su capacidad, respondiendo ante un incremento en la concentración de glucosa, con un incremento en la liberación de insulina, lo cual resulta en normogluceemia con hiperinsulinemia. Con el tiempo, cuando la resistencia a la insulina progresa, el páncreas incrementa las cantidades de insulina para mantener el estado de normogluceemia, el cual será mantenido mientras el páncreas (trabajando excesivamente) mantenga la habilidad de producir suficiente insulina. Cuando esto falla se dice que existe una *deficiencia relativa* de insulina, de tal manera que la concentración de glucosa en sangre aumenta y se presenta el estado prediabético. La historia natural de la diabetes resulta cuando se tiene una deficiencia relativa en la producción de insulina y un aumento excesivo de glucosa en sangre, debido a que la cantidad de insulina producida (que es incluso mayor a la media de una persona sana) no es suficiente para mantener la normogluceemia [123].

De manera general la DMT2, comienza con una tolerancia normal a la glucosa, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, con una progresión a intolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes mellitus, esto ha sido observado en una variedad de estudios [62-67], los cuales son consistentes en demostrar que la hiperinsulinemia precede al desarrollo de la DMT2, y es un fuerte predictor del desarrollo de intolerancia a la glucosa y DMT2. DeFronzo y colaboradores [62,74,75], usando la técnica clamp de insulina euglicémica, han proporcionado la documentación más concluyente de que la resistencia a la insulina es un rasgo característico de los individuos con DMT2. Actualmente se sabe que este defecto se hace más pronunciado al aumentar la gravedad del

estado diabético [71]. Por consiguiente, la ingesta de glucosa o una comida mixta conduce a la hiperglucemia excesiva y prolongada en la DMT2, que en parte se puede atribuir a la insuficiencia de suprimir adecuadamente la producción de glucosa [72,73].

Se ha encontrado que existen diversos problemas metabólicos que contribuyen a la resistencia a la insulina en sujetos con DMT2 entre los cuales destacan:

i. Defectos del receptor y post-receptor de insulina.

Mediante estudios se ha observado que existe una reducción del 20 al 30% de la unión de la insulina a los monocitos y los adipocitos de pacientes con DMT2, causada por una reducción en el número de receptores de insulina [76-78], y

ii. Defectos en los transportadores de glucosa.

De los GLUT principales, el GLUT4 es el transportador que se encuentra en los tejidos sensibles a la insulina (músculo y adipocitos). En pacientes con DMT2 la actividad de este transportador se ha visto afectada [79-83], observado una reducción de la capacidad de la insulina para activar el transportador después de la inserción en la membrana celular.

Con respecto a las variaciones del parámetro η_{34} , realizar alteraciones sobre el valor nominal de r_{PIR}^B , implica modificar el valor de las concentraciones basales de insulina en el hígado, corazón y pulmones y gastro. A través de estudios por Bagdage [84] se ha observado que la tasa de liberación de la insulina por el páncreas, no puede ser evaluada sin consideración de los niveles de insulina en ayuno, ya que existe una alta y significativa correlación entre los niveles de insulina en estado basal y la respuesta de la insulina ante la concentración de glucosa tanto en sujetos diabéticos y no diabéticos.

Alteración de la secreción de insulina basal puede tener fuentes muy variadas, por su relevancia se enuncian las siguientes:

i. Reducción en la masa de las células beta.

El número de células beta en el páncreas es un determinante importante de la cantidad de insulina que es secretada. Experimentos realizados en ratas no diabéticas con una reducida masa de células beta [85,86] sugieren que la provocación de una elevación mínima en la concentración media de glucosa en plasma, en presencia de una reducida masa de células beta, puede conducir a un deterioro importante en la secreción de insulina por el tejido restante del páncreas. Por su parte muchos estudios también han

demostrado una reducción moderada del 20% al 40%, en la masa de células beta en pacientes con largo tiempo de diabetes tipo 2 [87-90].

ii. *Disfunción de las células beta.*

A pesar de que la producción de insulina por el páncreas se observa incrementa durante el desarrollo de la DMT2 temprana, esto no significa que la función de las células beta sea normal, se ha observado que la célula beta responde con un incremento en la producción de insulina ante el aumento de la concentración de glucosa en plasma y esta respuesta es modulada por la gravedad de la resistencia a la insulina, es decir, entre más grave sea la resistencia a la insulina, mayor es la respuesta de la insulina. Cuando este índice de función de células beta se grafica frente a la concentración plasmática de glucosa de 2 horas durante el OGTT, se puede apreciar la pérdida de 60%-70% de la funcionalidad de las células beta en individuos con intolerancia a la glucosa. De hecho, los individuos con tolerancia a la glucosa de 120-140 mg/dl después de la prueba OGTT, ya han perdido el 50% de la función de sus células beta [91]. La exposición prolongada de las células beta a altas concentraciones de glucosa in vitro, se ha demostrado que afecta la transcripción del gen de insulina, conduciendo a un decremento en la síntesis y la secreción de insulina [92]. Estudios realizados en los familiares de primer grado de pacientes con DMT2 y en gemelos han proporcionado pruebas sólidas para la base genética de la disfunción de las células beta [93-96] y se ha demostrado que la secreción deficiente de insulina es un rasgo heredado en familias finlandesas con DMT2 con evidencia para un locus de susceptibilidad en el cromosoma 12 [97].

Se ha observado que la amilina (polipéptido amiloide de los islotes) a dosis muy elevadas inhibe la secreción de insulina por el páncreas de rata perfundidos in vitro y a lo largo de diversos estudios ha sido implicada en la falla progresiva de células beta durante la DMT2 [98,99].

iii. *Glucotoxicidad.*

La hipótesis de glucotoxicidad es apoyada por la observación de que la mejora del control glucémico, se consigue a través sulfonilureas, metformina, dieta y terapia de insulina, entre otros, conduciendo a un incremento en la secreción de insulina [100,101].

iv. *Lipotoxicidad.*

Una gran variedad de estudios han demostrado que la elevación crónica de las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos libres causan resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y afectan la secreción de insulina [102-106].

La exposición breve de las células β a los aumentos fisiológicos en los FFA estimula la secreción de insulina. Dentro de la célula β , largas cadenas de ácidos grasos se convierten en sus acil-CoA derivados, que conducen a una mayor formación de ácido fosfatídico y diacilglicerol. Estos compuestos intermediarios de los lípidos específicos activan la proteína quinasa C isoformas, lo cual promueve la exocitosis de la insulina.

Esta secuencia de eventos ha sido referida como *lipotoxicidad* y varios exámenes a fondo recientes acerca de este tema han sido publicados [102,104] y se ha relacionado como una causa adquirida de deterioro en la función de células beta, conforme los individuos progresan de IGT a DMT2 [102, 104, 107-109].

v. *Deficiencia o resistencia a las incretinas.*

Cuando la glucosa se administra a través de la ruta gastrointestinal, una estimulación mucho mayor de la secreción de insulina se observa en comparación con un nivel similar de hiperglucemia creado con glucosa por vía intravenosa [110]. Esta observación motivó la búsqueda de los derivados de hormonas intestinales o las *incretinas* responsables que mejoran la secreción de insulina estimulada por glucosa después de la vía de administración oral de glucosa.

Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP por sus siglas en inglés) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 por sus siglas en inglés). Aunque la cantidad de GLP-1 liberado es considerablemente menor que la de GIP, GLP-1 es un potente potenciador de la secreción de insulina que se piensa que es la incretina principal. Anticuerpos que neutralizan a GIP y GLP 1 afectan la tolerancia a la glucosa en una variedad de especies animales, incluyendo primates [111]. Más recientemente, la deficiencia de o resistencia a las incretinas han sido implicados en la patogénesis de la disfunción de las células beta en pacientes DMT2 [112-114].

vi. *Insulinoma.*

Es un tumor de las células β pancreáticas que producen una hipersecreción de insulina, lo cual reduce los niveles de glucosa en plasma. En las personas con un metabolismo normal los niveles de insulina plasmática caen progresivamente durante el ayuno, en pacientes con insulinoma, los niveles altos de insulina coexisten con la hipoglucemia.

Las variaciones del parámetro η_{47} con respecto a su valor nominal, podrían ser relacionados a infusiones intravenosas de glucosa que afectan directamente la concentración de glucosa en corazón y pulmones, sin embargo también puede ser asociado a *glucagonoma*, este tumor pancreático produce una cantidad excesiva de glucagón y por ende un aumento progresivo de los niveles de glucosa en plasma. Este incremento de la concentración de glucosa en plasma es confundido en ocasiones con la patología de la diabetes. Los pacientes con *glucagonoma* también tienen problemas con diarrea, pérdida de peso y mala nutrición.

4.1.2 Sobre el trabajo realizado.

Algunas consideraciones deben ser hechas con respecto al trabajo realizado entre ellas destacan las siguientes:

- i. En la literatura basada en datos de estudios clínicos existe una gran variedad de padecimientos y defectos del metabolismo de los carbohidratos que puede inducir efectos similares a los encontrados sobre las soluciones del sistema al modificar el valor de los parámetros y que no son considerados en este trabajo. Es por esto que es importante remarcar que la variación de un parámetro no está relacionada necesariamente a una sola patología, si no que puede implicar un conjunto de fenómenos de alteración metabólica, por lo que elegir solo uno sería arbitrario e irrealista.
- ii. A lo largo del análisis llevado a cabo en el presente trabajo solamente fue estudiado el efecto sobre las soluciones de la variación de cada parámetro de manera individual. Sin embargo en el sistema físico real los parámetros están relacionados entre sí, en este sentido la alteración de uno modifica a otros.
- iii. Recordando el resultado del análisis de sensibilidad, se encontró que los parámetros η_2 y η_3 inducían una sensibilidad significativa sobre las soluciones, sin embargo no se incluyeron dentro de la interpretación de los resultados debido a las irregularidades encontradas ante la alteración de

estos parámetros sobre las soluciones, por lo cabe mencionar que hace falta realizar un análisis más exhaustivo acerca de ambos parámetros.

4.1.3 Sobre la relación que guardan los parámetros con la obesidad.

Se conoce que existe una relación muy estrecha entre obesidad ($\geq 125\%$ peso ideal) y DMT2 [63], un porcentaje elevado de personas con DMT2 padecen diabetes y así mismo las personas con obesidad comparten algunas patologías propias de la DMT2, tales como la resistencia a la insulina y la deficiente supresión de la producción hepática de glucosa.

Recordando que para el análisis presentado se partió del modelo de Sorensen que describe la metabolización de carbohidratos de un sujeto sano y cuyos parámetros metabólicos y hemodinámicos fueron seleccionados para representar a un varón sano de 70 kg de peso, no puede establecerse una relación directa entre la interpretación de la variación de los parámetros metabólicos con la obesidad. Sin embargo, pueden puntualizarse algunos puntos:

- i. Se ha encontrado mediante estudios clínicos que las reservas de glucógeno y la cantidad de precursores gluconeogénicos se observan incrementadas tanto en la obesidad como en pacientes con DMT2 pobremente controlada [120]. El aumento en la cantidad de estos precursores conduce a una gluconeogénesis acelerada en sujetos obesos con respecto a una persona sana delgada, y es marcadamente elevada en personas con DMT2 [120, 122]. Sin embargo, en obesidad el porcentaje de contribución de la gluconeogénesis después de 15 horas de ayuno está cuantitativamente relacionado al grado de sobrepeso y la severidad de la hiperglucemia en ayuno [120]. El aumento en la ruta gluconeogénica se encontró en parte correlacionado al aumento en el valor de los parámetros η_{51} y η_{57} , así como una disminución en el valor de η_6 .
- ii. Dentro de los precursores gluconeogénicos más incrementados en sujetos con obesidad se encuentra el glicerol y los FFA, lo cual se encuentra relacionado principalmente al incremento en la masa de las células adiposas [120]. Es esta deposición de grasa en los islotes la que se ha encontrado como una de las causa de apoptosis de las células β pancreáticas [108], uno de los efectos de la lipotoxicidad la cual está relacionada con un decremento en el valor del parámetro η_{34} .

- iii. En la obesidad los FFA no se suprimen ante altas concentraciones de insulina, lo cual lleva a una ineficiente supresión hepática de la gluconeogénesis debida a la insulina y una elevación de los acylCoA en el músculo, lo que causa resistencia a la insulina [107, 122]. Esta ineficiente supresión se relacionó con un aumento en el valor de los parámetros η_4 y η_{54} y una disminución de η_5 con respecto a su valor nominal.

Con base en lo anterior podemos decir que la variación de los parámetros metabólicos que inducen sensibilidad a las soluciones del sistema y la relación que guarda la obesidad con la DMT2, puede ser asociada principalmente al incremento de la masa de las células adiposas. Es este aumento de adipocitos lo que induce un incremento tanto en la lipólisis como en la cantidad de FFA en plasma. A su vez la alta concentración de concentración de FFA es responsable de una gluconeogénesis acelerada y por ende un aumento en la glucemia y resistencia a la insulina, esto puede verse expresado en la Figura 4.1. Sin embargo, no debe perderse de vista que lo expuesto con anterioridad no es concluyente y que sería necesario realizar un análisis tanto clínico como matemático para poder relacionar la interpretación de los parámetros a obesidad, dentro de este análisis sería como se mencionó anteriormente modificar el valor de los parámetros hemodinámicos tales como volúmenes, caudales y tiempos de difusión entre sub-compartimientos, separar el compartimiento que representa a la periferia en el tejido muscular y el adiposo y realizar las modificaciones sobre los mismos para representar a una persona con obesidad.

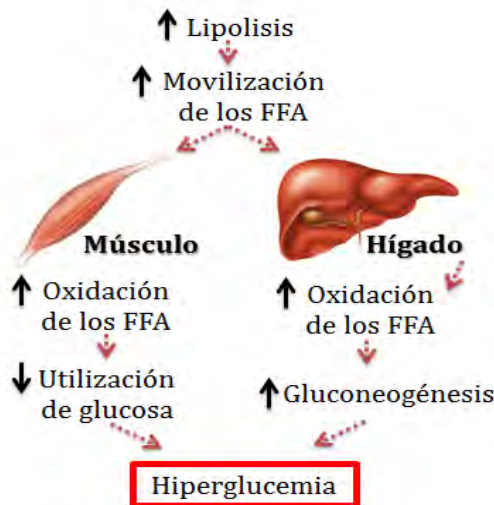


Figura 4.1 Resumen esquemático del efecto de la elevada concentración de FFA y del aumento de la oxidación de lípidos en el metabolismo de la glucosa del tejido hepático y muscular [63].

4.1.4 Sobre trabajos similares realizados por otros autores.

El análisis realizado por medio de este trabajo ha permitido que pueda hacerse una comparación con diversos sistemas realizados con anterioridad por diversos autores, los cuales se han basado en la misma dinámica de los modelos propuestos por Sorensen. Tal es el caso del modelo que describe la dinámica de un paciente con DMT2 propuesto por Vahidi y colaboradores [23] y el análisis del modelo de un paciente con DMT1 realizado por Quiroz y Femat [12] de los cuales las observaciones más relevantes se enuncian a continuación:

- i.* Durante el trabajo de Quiroz y Femat [12] se realizó un análisis de sensibilidad de los parámetros metabólicos del modelo de Sorensen de un sujeto con DMT1, en donde a diferencia del modelo de un sujeto sano, es removida toda la dinámica referente al páncreas. A partir de este análisis se encontró que los parámetros η_3 a η_6 inducían la mayor sensibilidad a las soluciones del sistema ante su variación. Sin embargo y comparado con los resultados de este trabajo, se observa que la magnitud de la variación del estado con respecto a los parámetros es del orden de 10 veces mayor para una persona con DMT1, que para un sujeto sano. Esto puede relacionarse a la alteración del mecanismo de la homeostasis de la glucosa, que al retirar la dinámica pancreática, resulta ineficiente para controlar pequeñas perturbaciones en los procesos metabólicos y tiene a descontrolarse con una mayor facilidad.
- ii.* En 2011 Vahidi y colaboradores desarrollaron un modelo de un sujeto con DMT2 [23], basado en la aproximación por compartimientos del modelo de un sujeto sano propuesto por Sorensen, modificando parámetros relacionados a las rutas metabólicas con base en datos clínicos de pacientes con DMT2. Tomando en cuenta los resultados del análisis de sensibilidad del presente trabajo y los obtenidos por Quiroz y Femat [12], se conoce que algunos de los parámetros modificados en el trabajo de Vahidi y colaboradores inducen una sensibilidad muy pequeña ante las soluciones del sistema, mientras que no fue considerada una variación sobre la ruta metabólica referente al efecto que tiene la concentración de glucosa sobre la producción hepática de glucosa, lugar en donde se encontró la mayor cantidad de parámetros que modifican el comportamiento de las soluciones y el parámetro η_4 asociado a DMT2 y resistencia a la insulina.

4.2 Conclusiones.

A partir del análisis un modelo matemático que describe la metabolización de carbohidratos en un sujeto sano, se ha derivado que:

Con base en el objetivo general.



- La variación con respecto al valor nominal de los parámetros metabólicos que inducen sensibilidad sobre las soluciones del sistema modifican la tasa de producción hepática de glucosa y llevan a la concentración de insulina y glucosa en estado basal hacia niveles alterados de glucemia, estas alteraciones exhiben un comportamiento análogo a los 3 principales defectos que ayudan a explicar cómo se lleva a cabo el progreso de prediabetes a diabetes:

- 1) Incremento en la producción hepática de glucosa,
- 2) Resistencia a la insulina,
- 3) Decremento relativo en la secreción pancreática de insulina.

Con base en los objetivos específicos.

1. Los parámetros que inducen una mayor sensibilidad sobre las soluciones y los únicos que llevan a las soluciones a un rango de glucemia alterado (i.e. hipoglucemia, prediabetes, diabetes) son de η_2 a η_6 , η_{34} , η_{47} , η_{51} , η_{54} y η_{57} .
2. La mayor cantidad de los parámetros mencionados en el punto anterior se encuentran en las ecuaciones que describen la metabolización de glucosa en el hígado, dentro de los distintos efectos multiplicativos que componen la tasa de producción hepática de glucosa.
3. Los parámetros η_4 , η_{51} , η_{54} y η_{57} se relacionaron al defecto en la supresión hepática de glucosa, principal responsable de hiperglucemia en ayuno. La variación con respecto a su valor nominal se relaciona con el síndrome de resistencia a la insulina, catalogado como el primer predecesor de la DMT2. La variación de estos parámetros puede estar relacionada con defectos del receptor y post-receptor de insulina y/o defectos en los transportadores de glucosa.
4. El efecto principal ante la variación de los parámetros η_{51} , η_{54} y η_{57} se relaciona a un aumento en la ruta gluconeogénica, especialmente por la disminución de la velocidad de suministro de sustratos (principalmente FFA) desde los tejidos periféricos hasta el hígado, y están directamente relacionados a la ineficiente supresión de la producción hepática de glucosa por influencia de la insulina.

5. Decremento de η_{34} con respecto a su valor nominal se relaciona con la deficiente producción pancreática de insulina, observada en pacientes con DMT1 y DMT2 avanzada, debida principalmente a la reducción en la masa de las células beta, glucotoxicidad y lipotoxicidad, disfunción de las células beta, insulinoma y deficiencia o resistencia a las incretinas, entre otras causas posibles.
6. Realizando la comparación con los resultados obtenidos por otros autores, es posible observar que la sensibilidad de las soluciones del modelo de sujeto sano con respecto a la sensibilidad de un diabético tipo 1 ante las variaciones de los mismos parámetros del sistema es aproximadamente 10 veces menor.

Órgano afectado.	Ruta metabólica.	Defecto principal.	Aumento/disminución del parámetro con respecto a su valor nominal.	Factores causantes.
 Hígado	Gluconeogénesis.	Aumento de producción de glucosa.	$\uparrow \eta_{51}, \uparrow \eta_{57}, \downarrow \eta_6$	Mayor sensibilidad al glucagón ^a .
		Ineficiente supresión de la producción de glucosa.	$\uparrow \eta_4, \uparrow \eta_{54}, \downarrow \eta_5$	Aumento en la cantidad de precursores gluconeogénicos. Disminución de sensibilidad a la insulina. Aumento en la oxidación de FFA.
		Resistencia a la insulina.	$\uparrow \eta_4, \uparrow \eta_{51}, \uparrow \eta_{54}, \uparrow \eta_{57}$	Defecto en receptor y post-receptor de insulina. Defectos en los transportadores de glucosa.
 Páncreas	Secreción de insulina.	Defecto en la liberación de insulina.	$\downarrow \eta_{34}$	Reducción de la masa de las células beta. Disfunción de las células beta.
			$\downarrow \uparrow \eta_{34}$	Glucotoxicidad ^b . Lipotoxicidad ^b .
			$\uparrow \eta_{34}$	Resistencia a las incretinas. Insulinoma.

^a Sólo se considera para el aumento de la producción de glucosa, la ineficiente supresión de la producción de glucosa no se relaciona a la sensibilidad al glucagón. ^b Aumenta o disminuye el valor del parámetros según sea el caso de toxicidad.

Tabla 4.1 Resumen esquemático de la interpretación de los parámetros que inducen una mayor sensibilidad sobre las soluciones del sistema.

4.3 Trabajo futuro.

El trabajo realizado durante esta investigación resulta ser una primera aproximación a la comprensión de los factores fisiológicos y de manera específica a los factores metabólicos relacionados a la aparición de la DMT2 en sujetos sanos, desde un punto de vista del análisis de sistemas dinámicos. Como se mencionó con anterioridad, dentro del estudio de la patogenia de la DMT2 queda mucho por hacer y el análisis por medio de herramientas matemáticas resulta ser un área muy amplia de estudio que a la fecha aún no ha sido explotada para estudiar la DMT2. Con base en los resultados obtenidos y lo observado durante la realización del

presente trabajo, se abren muchas nuevas interrogantes entre las cuales se propone seguir abordando el tema a partir del estudio de los siguientes puntos:

1. Se ha observado que el efecto que tiene una sobrecarga de glucosa sobre la liberación pancreática de insulina, es superior en la toma oral en comparación con la infusión por vía intravenosa. Por esta razón se recomienda estudiar las variaciones sobre la dinámica del modelo para un sujeto sano, implementando el efecto de vaciado gástrico al sistema y comparar la solución en estado estacionario de la concentración de glucosa en el espacio vascular de la periferia con el criterio diagnóstico de diabetes para las pruebas OGTT, para de esta manera complementar y/o comparar con el diagnóstico de diabetes dado por la prueba FGT.
2. Como se mencionó con anterioridad, la diabetes mellitus consiste en un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, cada uno de los cuales influye de manera muy específica sobre el incremento en la concentración de glucosa en sangre. Con el propósito de acotar el área de estudio, en este trabajo solamente se estudiaron las variaciones sobre el metabolismo de los carbohidratos. Con base en esto se propone complementar el estudio, analizando modelos que representen la metabolización de los lípidos y las proteínas, y de esta manera tener posibilidades de abordar problemas más extensos como los relacionados al síndrome metabólico.
3. El conocimiento de las propiedades del espacio de los parámetros y del dominio físicamente realizable del sistema, nos permitiría realizar un estudio más profundo y con precisión de los valores en los cuales los parámetros y las soluciones pueden variar, en este sentido se propone realizar un estudio que describa ambas entidades.
4. Durante este estudio, al buscar condiciones sobre el valor de los parámetros, tales que indujeran un aumento en la glucemia de una persona sana, se tomó la variación de un parámetro a la vez, tomando a todos los demás con sus valores nominales. Sin embargo es muy posible que la alteración metabólica producto de la DMT2, resulte de la variación de más de uno de los parámetros que inducen sensibilidad a la vez, en las diferentes rutas metabólicas. En este sentido, se propone realizar el mismo análisis ante la modificación de un conjunto de parámetros, de esta manera es posible encontrar que ante variaciones más pequeñas sobre el valor nominal de los parámetros en comparación a las encontradas por este trabajo, se llegue a un estado alterado de glicemia o por el contrario pueda encontrarse que el efecto de la alteración

de un conjunto de parámetros contrarresten entre sí el aumento o la disminución de la glicemia en sangre.

5. Con la mira de poder ofrecer una aproximación más real al metabolismo de los carbohidratos en un sujeto sano, se recomienda incluir dentro del modelo el efecto antagónico a la insulina, producto de las hormonas cortisol, adrenalina y el factor de crecimiento.

Referencias

- [1] World Health Organization. (2010). World Malaria Report: 2010. Geneva. World Health Organization.
- [2] World Health Organization. (2010). Global tuberculosis control: 2010. Geneva. World Health Organization.
- [3] International Diabetes Federation. (2012). Diabetes Atlas. Quinta Edición. Bruselas (Bélgica). International Diabetes Federation.
- [4] Guyton, C.G., Hall, J.E. (2006). Tratado de Fisiología Médica. Onceava Edición. Elsevier.
- [5] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Tercera Edición. Federación Internacional de Diabetes. Bruselas (Bélgica).
- [6] Plantinga, L.C., Crews, D.C., Coresh, J., et al. (2010). Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*; 5(4):673-682.
- [7] Flores-Le Roux, J.A., Comin, J., Pedro-Botet, J., et al. (2011). Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study. *Cardiovasc. Diabetol*; 10:39.
- [8] Spijkerman, A.M.W., Dekker, J.M., Nijpels, G., et al. (2003). Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*; 26(9):2604-2608.
- [9] Velázquez-Monroy, O., Barinagarrementería-Aldatz, Rubio-Guerra, F.A., Verdejo, Méndez-Bello, M.A., et al. (2005). Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. *Arch. Cardiol. Mex*; 77:31-39.
- [10] World Health Organization. (1996). Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Geneva. World Health Organization.
- [11] Hernández-Rosales, C., Femat, R. (2004). Presente y futuro en el desarrollo de una bomba para el suministro de insulina. *Diabetes Hoy Med. Sal*; 5(5):1290-1293.
- [12] Quiroz, G., Femat, R. (2007). On hyperglycemic glucose basal levels in type 1 diabetes mellitus from dynamic analysis. *Mathematical Biosciences*; 210:554-575.
- [13] Parker, R.S., Doyle, F.J., Peppas, N.A. (1999). A model-based algorithm for blood glucose control in Type I diabetic patients. *Biomedical Engineering. IEEE Transactions on*; 46(2):148-157.
- [14] Parker, R.S., Doyle III, F.J., Ward, J.H., Peppas, N.A. (2000). Robust H_{∞} Glucose Control in Diabetes Using a physiological Model. *AIChE Journal*; 46(12):2537-2549.
- [15] Ruiz-Velazquez, E., Femat, R., Campos-Delgado, D.U. (2004). Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_{∞} problem. *Control Eng. Practice*; 12:1179-1195.

- [16] Flores-Gutiérrez, C.P., Femat, R., Ruiz-Velázquez, E. (2001). On hypoglycemic levels induced by H_∞ control on type I diabetes mellitus. *Applied Mathematics and Computation*; 218(2):376-385.
- [17] Quiroz, G., Flores-Gutiérrez, C.P., Femat, R. (2011). Suboptimal H_∞ hyperglycemia control in T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hyperglycemia. *Journal of Optimal Control Applications and Methods*; 32:239-252.
- [18] Hovorka, R., Kumareswaran, K., Harris, J., Elleri, D., Xing, D., Kollman, C., Nodale, M., Murphy, H.R., Dunger, D.B., Amiel, S.A., Heller, S.R., Wilinska, M.E., Evans, M.L. (2011). Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ*; 342:d1855.
- [19] Bergman, R.N. (1997). The minimal model: yesterday, today and tomorrow. In the minimal model Approach and Determination of Glucose Tolerance. Boston: Louisiana state university Press; 7:3-50.
- [20] Bergman, R.N. (2003). The minimal model of glucose regulation: a biography. In *Mathematical Modeling in Nutrition and Health Sciences*; 537:1-19.
- [21] Nucci, G., Cobelli, C. (2000). Models of subcutaneous insulin kinetics: a critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*; 62:249-257.
- [22] Mari, A. (2002). Mathematical modelling in glucose metabolism and insulin secretion. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care*; 5:495-501.
- [23] Vahidi, O., Kwok, K.E., Gopaluni, R.B., Sun, L. (2011). Developing a Physiological Model for Type II Diabetes Mellitus. *Biochem. Eng. J*; 55(1):7-16.
- [24] Sun, L., Kwok, K.E., Gopaluni, R.B., Vahidi, O. (2011). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *Open Biomed. Eng J*; 5: 1-7.
- [25] Despopoulos, A. (2003). *Color Atlas of physiology*. Quinta edición. Alemania. Thieme.
- [26] Benyon, S., Roach, J.O. (2003). *Lo esencial en metabolismo y nutrición*. Segunda Edición. España. Elsevier.
- [27] Racotta-Poulieff, R. (2002). *Metabolismo energético en el humano: un enfoque cuantitativo*. Mexico. Instituto Politécnico Nacional.
- [28] Ogata, K. (1987). *Dinámica de Sistemas*. México. Prentice-Hall Hispanoamérica.
- [29] Bolie, V.W. (1961). Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol*; 16:783-788.
- [30] Ackerman, E., Gatewood, L.C., Rosevear, J.W., Molnar, G.D. (1965). Model studies of blood glucose regulation. *Bull Math. Biophys*; 27:21-24.
- [31] Serge, G., Turcogl, M., Varcellone, G. (1973). Modeling blood glucose and insulin kinetics in normal diabetic and obese subjects. *Diabetes*; 22:94-97.
- [32] Foster, R.O., Soeldner, J.S., Tan, M.H., Guyton, J.R. (1973). Short term glucose homeostasis in man: a systems dynamic model. *J. Oyn. Syst. Meas. Control*; 95:308-14.
- [33] Charrette, W.P., Kadish, A.H., Sridhar, R. (1967). A nonlinear dynamic model of endocrine control of metabolic processes. 7th Int. Conf. on Med. and Biol. Eng., Stockholm.
- [34] Bergman, R.N., Ider, Y.Z., Bowden, C.R., Cobelli, C. (1979). Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity. *Am. J. Physiol*; 23(6):E667-E677.

- [35] Bergman, R.N. (2002). Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology. *Mount Sinai J. Medicine*; 60:280-290.
- [36] Grodsky, G.M. (1972). A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling, *J. Clin. Inv*; 51:2047-2059.
- [37] Tiran, J., Galle, K. R., Porte, D. Jr. (1975). A simulation model of extracellular glucose distribution in the human body. *Ann. Biomed. Eng*; 3:34-46.
- [38] Guyton, J. R., Foster, R.O., Soeldner, J.S., Tan, M.H., Kahn, C.B., Koehn, L., Gleason, R.E. (1978). A Model of Glucose–Insulin Homeostasis in Man That Incorporates the Heterogeneous Fast Pool Theory of Pancreatic Insulin Release. *Diabetes*; 27(10):1027-1042.
- [39] Sorensen, J. T. (1985). A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology.
- [40] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L.J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., OrsiniFederici, M., Pieber, T.R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering, T., Wilinska, M.E. (2004). Nonlinear Model Predictive Control of Glucose Concentration in Subjects with Type 1 Diabetes. *Physiol. Meas*; 25:905–920.
- [41] Seeley, S. (2004). *Anatomy and Physiology*. Sexta edición. McGraw-Hill.
- [42] Landahl, H.D., Grodsky, G.M. (1982). Comparison of models of insulin release. *Bull. Math. Biology* 44(3):399-409.
- [43] Grodsky, G.M., Curry, D., Landahl, H., Bennett, L. (1969). Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two-compartmental storage system. *Acta Diabet. Lat.* 6 (suppl.1):554-79.
- [44] O'Connor, M.D., Lahndal, H., Grodsky, G.M. (1980). Comparison of storage and signal-limited models of pancreatic insulin secretion. *Am. J. Physiol*; 238:378-89.
- [45] Sáez de la fuente, J. et al. (2008). Insulinoterapia en el medio hospitalario. *Nutr. Hosp*; 23(2):0212-1611.
- [46] Hale, J.K. (1980). *Ordinary Diferencial Equations*. Segunda Edición. Malabar Florida. Krieger Publishing Company.
- [47] Khalil, H.K. (2002). *Nonlinear Systems*. Tercera Edition. Upper Saddle River, New Jersey. Prentice Hall.
- [48] Slotine, J.E., Le, W. (1991). *Applied Nonlinear Control*. Englewood Cliffs, New Jersey. Prentice Hall.
- [49] Perko, L. (2000). *Differential equations and dinamical systems*. Tercera edición. New York. Springer-Verlag.
- [50] Quiroz, G. (2005). Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I. Tesis de maestría. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.
- [51] Shulman, G., Lacy, W., Liljenquist, J., Keller, U., Williams, P., Cherrington, A. (1980). Effect of glucose, independent of changes in insulin and glucagon secretion, on alanine metabolism in the conscious dog. *J. Clin. Invest*; 65:496–505.

- [52] DeFronzo, R., Ferrannini, E., Hendler, R., Wahren, J., Felig, P. (1978). Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 75:5173–77.
- [53] Pagliassotti, M., Holste, L., Moore, M., Neal, D., Cherrington, A. (1996). Comparison of the time course of insulin and the portal signal on hepatic glucose and glycogen metabolism in the conscious dog. *J. Clin. Invest*; 97:81–91.
- [54] Sindelar, D., Chu, C., Venson, P., Donahue, E., Neal, D., Cherrington, D. (1998). Basal hepatic glucose production is regulated by the portal vein insulin concentration. *Diabetes*; 47:523–29.
- [55] Cherrington, A.D. (1999). Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes*; 48:1198–214.
- [56] DeFronzo, R., Ferrannini, E., Simonson, D. (1989). Fasting hyperglycemia in noninsulindependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*; 38:387–95.
- [57] Radziuk, J., Pye, S. (2003). Tracer-determined glucose fluxes in healthy and type 2 diabetes: basal conditions. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*; 17:323–42.
- [58] Magnusson, I., Rothman, D.L., Katz, L.D., Shulman, R.G., Shulman, G.I. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest*; 90:1323–27.
- [59] Gastaldelli, A., Toschi, E., Pettiti, M., Frascerra, S., Quinones-Galvan, A., et al. (2001). Effect of physiological hyperinsulinemia on gluconeogenesis in nondiabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 50:1807–12.
- [60] Boden, G., Chen, X., Stein, T. (2001). Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*; 280:E23–30.
- [61] Waldhausl, W., Bratusch-Marrain, P., Gasic, S., Korn, A., Nowotny, P. (1982). Insulin production rate, hepatic insulin retention, and splanchnic carbohydrate metabolism after oral glucose ingestion in hyperinsulinemic type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*; 23:6–15.
- [62] DeFronzo, R.A. (1997). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes*; 5:177–269.
- [63] DeFronzo, R.A. (1988). Lecture Lilly. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*; 37:667–87.
- [64] Polonsky, K.S., Sturis, J., Bell, G.I. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med*; 334:777–83.
- [65] Cerasi, E. (1995). Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia*; 38:992–7.
- [66] Saad, M.F., Knowler, W.C., Pettitt, D.J., Nelson, R.G., Mott, D.M., Bennett, P.H. (1989). Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet*; 1:1356–9.
- [67] Weyer, C., Hanson, R.L., Tataranni, P.A., Bogardus, C., Pratley, R.E. (2000). A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin

- resistance. Evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*; 49:2094–101.
- [68] Felig, P., Wahren, J. (1971). Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and metabolism in man. *J. Clin. Invest*; 50:1702–11.
- [69] Sindelar, D., Balcom, J., Chu, C., Neal, D., Cherrington, A. (1996). A comparison of the effects of selective increases in peripheral or portal insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes*; 45:1594–604.
- [70] DeFronzo, R., Ferrannini, E., Hendler, R., Felig, P., Wahren, J. (1983). Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes*; 32:35–45.
- [71] Groop, L., Bonadonna, R., DelPrato, S., Ratheiser, K., Zyck, K., et al. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest*; 84:205–13.
- [72] Krssak, M., Brehm, A., Bernroider, E., Anderwald, C., Nowotny, P., et al. (2004). Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*; 53:3048–56.
- [73] Singhal, P., Caumo, A., Carey, P., Cobelli, C., Taylor, R. (2002). Regulation of endogenous glucose production after a mixed meal in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283:E275–83.
- [74] DeFronzo, R.A., Gunnarsson, R., Bjorkman, O., Olsson, M., Wahren, J. (1985). Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 76:149–55.
- [75] DeFronzo, R.A., Deibert, D., Hendler, R., Felig, P. (1982). Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *J Clin Invest*; 63:939–46.
- [76] Freidenberg, G.R., Henry, R.R., Klein, H.H., Reichart, D.R., Olefsky, J.M. (1987). Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependent diabetic studies. *J. Clin. Invest*; 79:240–50.
- [77] Caro, J.F., Ittoop, O., Pories, W.J., Meelheim, D., Flickinger, E.G., Thomas, F., et al. (1986). Studies on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with non-insulin-dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure, and kinase activity. *J. Clin. Invest*; 78:249–58.
- [78] Trichitta, V., Brunetti, A., Chiavetta, A., Benzi, L., Papa, V., Vigneri, R. (1989). Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocytes of obese subjects and obese NIDDM patients. *Diabetes*; 38:1579–84.
- [79] Kashiwagi, A., Verso, M.A., Andrews, J., Vasquez, B., Reaven, G., Foley, J.E. (1983). In vitro insulin resistance of human adipocytes isolated from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest*; 72:1246–54.
- [80] Shepherd, P.R., Kahn, B.B. (1999). Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*; 341:248–57.
- [81] Garvey, W.T. (1998). Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am. J. Med*; 105:331–45.

- [82] Garvey, W.T., Huecksteadt, T.P., Mattaei, S., Olefsky, J.M. (1988). Role of glucose transporters in the cellular insulin resistance of type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest*; 81:1528–36.
- [83] Zierath, J.R., He, L., Guma, A., Odegaard Wahlstrom, E., Klip, A., Wallenberg-Henriksson, H. (1996). Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*; 39:1180–9.
- [84] Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D., Jr. (1967). The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest*; 46(10):1549-55.
- [85] Leahy, J.L., Bonner-Weir, S., Weir, G.C. (1988). Minimal chronic hyperglycemia is a critical determinant of impaired insulin secretion after an incomplete pancreatectomy. *J. Clin. Invest*; 81:1407–14.
- [86] Leahy, J.L., Cooper, H.E., Weir, G.C. (1987). Impaired insulin secretion associated with near normoglycemia. *Diabetes*; 36:459–64.
- [87] Gepts, W., Lecompte, P.M. (1981). The pancreatic islets in diabetes. *Am. J. Med*; 70:105–14.
- [88] Kloppel, G., Lohr, M., Habich, K., Oberholzer, M., Heitz, P.U. (1985). Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv. Synth. Path. Res*; 4: 110–25.
- [89] Clark, A., Wells, C.A., Buley, I.D., Cruickshank, J.K., Vanhegan, R.I., Matthews, D.R. et al. (1988). Islet amyloid, increased alpha-cells, reduced beta-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res*; 9:151–9.
- [90] Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R.A., Butler, P.C. (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*; 52:102–10.
- [91] Gastaldelli, A., Ferrannini, E., Miyazaki, Y., Matsuda, M., DeFronzo, R.A. (2004). Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*; 47:31–9.
- [92] Robertson, R.P., Olson, I.K., Zhang, H.J. (1994). Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes*; 43:1085–9.
- [93] Gautier, J.F., Wilson, C., Weyer, C., Mott, D., Knowler, W.C., Cavaghan, M., et al. (2001). Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*; 50:1828–33.
- [94] Vauhkonen, N., Niskanen, L., Vanninen, E., Kainulainen, S., Uusitupa, M., Laakso, M. (1997). Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. *Metabolic studies on offspring of diabetic probands. J. Clin. Invest*; 100: 86–96.
- [95] Vaag, A., Henriksen, J.E., Madsbad, S., Holm, N., Beck-Nielsen, H. (1995). Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest*; 95:690–8.
- [96] Barnett, A.H., Spilopoulos, A.J., Pyke, D.A., Stubbs, W.A., Burrin, J., Alberti, K.G.M.M. (1981). Metabolic studies in unaffected co-twins of non-insulin-dependent diabetics. *BMJ*; 282:1656–8.

- [97] Watanabe, R.M., Valle, T., Hauser, E.R., Ghosh, S., Eriksson, J., Kohtamaki, K., Ehnholm, C., Tuomilehto, J., Collins, F.S., Bergman, R.N., Boehnke, M. (1999). Familiality of quantitative metabolic traits in Finnish families with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics (FUSION) Study investigators. *Hum Hered*; 49(3):159–68.
- [98] Kahn, S.E., Andrikopoulos, S., Verchere, C.B. (1999). Islet amyloid. A long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes*; 48:241–53.
- [99] Johnson, K.H., O'Brien, T.D., Betysholtz, C., Westermarck, P. (1989). Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*; 321:513–8.
- [100] Vague, P., Moulin, J.P. (1982). The defective glucose sensitivity of the B cell in insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism*; 31: 139–42.
- [101] Kosaka, K., Kuzuya, T., Akanuma, Y., Hagura, R. (1980). Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes mellitus is independent of the mode of treatment. *Diabetologia*; 18:23–8.
- [102] Bays, H., Mandarino, L., DeFronzo, R.A. (2004). Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 89: 463–78.
- [103] Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*; 46:3–10.
- [104] McGarry, J.D. (2002). Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes; 51:7–18.
- [105] Kashyap, S., Belfort, R., Gastadelli, A., Pratipanawatr, T., Berria, R., Pratipanawatr, W. et al. (2003). Chronic elevation in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic offspring with a strong family history of T2DM. *Diabetes*; 52:2464–74.
- [106] Carpentier, A., Mittelman, S.D., Bergman, R.N., Giacca, A., Lewis, G.F. (2000). Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*; 49:399–408.
- [107] Unger, R.H. (1995). Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*; 44:863–70.
- [108] Shimabukuro, M., Zhou, Y.T., Levi, M., Unger, R.H. (1998). Fatty acid induced β -cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 95:2498–502.
- [109] Prentki, M., Corkey, B.E. (1996). Are the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes*; 45:273–83.
- [110] Creutzfeldt, W. (1979). The incretin concept today. *Diabetologia*; 16:75–85.
- [111] D'Alessio, D.A., Vogel, R., Prigeon, R., Laschansky, E., Koerker, D., Eng, J., Ensink, J.W. (1996). Elimination of the action of glucagon-like peptide 1 causes an impairment of glucose tolerance after nutrient ingestion by healthy baboons. *J. Clin. Invest*; 97:133–8.
- [112] Nauck, M.A., Bartels, E., Orskov, C., Ebert, R., Creutzfeldt, W. (1993). Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and

- glucagon-like peptide-1- (7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 76:912–7.
- [113] Vilsboll, T., Krarup, T., Deacon, C.F., Madsbad, S., Holst, J.J. (2001). Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 50:609–13.
- [114] Ahren, B., Larsson, H., Holst, J.J. (1997). Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 82:473–8.
- [115] Chen, Guanrong. (2004). *Stability of Nonlinear Systems*. John Wiley & Sons, Inc. Wiley, Encyclopedia of RF and Microwave Engineering. 4881-4896.
- [116] Moore MC, Connolly CC, Cherrington AD. 1998. Autoregulation of hepatic glucose production. *Eur. J. Endocrinol.* 138(3):240-8.
- [117] Chiasson, J.L., Liljenquist, J.E., Finger, F.E. (1976). Differential sensitivity of glycogenolysis and gluconeogenesis to insulin infusions in dogs. *Diabetes*: 25:283-91.
- [118] Felig, P., Wahren, J. (1971). Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J. Clin. Invest*: 50:1702- 11.
- [119] Bartol, G. (2006). The link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Adv. Stud. Med*: 6(10A):S921-S925.
- [120] Gastaldelli, A., Baldi, S., Pettiti, M., Toschi, E., Camastra, S., Natali, A., Landau, B.R., Ferrannini, E. (2000). Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 49:1367–1373.
- [121] Groop, L.C., Ferrannini, E. (1993). Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab*: 7:1007–1032.
- [122] Basu, R., Chandramouli, V., Dicke, B., Landau, B., Rizza, R. (2005). Obesity and type 2 diabetes impair insulin-induced suppression of glycogenolysis as well as gluconeogenesis. *Diabetes*: 54:1942–1948.
- [123] Bock, G., Chittilapilly, E., Basu, R., Toffolo, G., Cobelli, C., Chandramouli, V., Landau, B.R., Rizza, R.A. (2007). Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose: role of increased rates of gluconeogenesis. *Diabetes*: 56(6):1703-11.
- [124] Boden, G., Cheung, P., Stein, T.P., Kresge, K., Mozzoli, M. (2002). FFAs cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am. J. Physiol*: 283:E12–E19.
- [125] Festa, A., D’Agostino, R., Jr., Hanley, A.J.G., Karter, A.J., Saad, M.F., Haffner, S.M. (2004). Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*: 53:1549 –1555.