



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Matemáticas

Algunos modelos matemáticos para describir la interacción glucosa-insulina

Autor: Ángel Fernández Sánchez

Tutora: María Paz Calvo Cabrero

2023-2024

Resumen: Son numerosos los modelos matemáticos existentes en la literatura para tratar de modelizar el comportamiento de las concentraciones de glucosa e insulina en el cuerpo humano para la obtención de información clínica. En este trabajo se considera en primer lugar el modelo mínimo propuesto en 1979 por Bergman y sus colaboradores para describir la interacción glucosa-insulina, y se establecen resultados teóricos sobre el comportamiento de las soluciones de dicho modelo. Se estudia después el modelo dinámico, incidiendo en el comportamiento cualitativo de sus soluciones, y se determina numéricamente el valor de los parámetros que intervienen en estos modelos tras ajustar sus soluciones a datos experimentales disponibles en la literatura.

Palabras clave: Modelo mínimo, efectividad de la glucosa, índice de sensibilidad a la insulina, ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones diferenciales con retardo, ajuste numérico, Matlab.

Abstract: There exist numerous mathematical models in the literature to try to model the behavior of both glucose and insulin concentrations in the human body to obtain clinical information. In this work, we first consider the minimal model proposed in 1979 by Bergman and his collaborators to describe the glucose-insulin interaction, and we provide theoretical results regarding the behavior of the solutions of this model. Next, the dynamic model is studied, focusing on the qualitative behavior of its solutions. The values of the parameters involved in these models are determined numerically after adjusting the solutions of the models to experimental data available in the literature.

Key words: Minimal model, glucose effectiveness, insulin sensitivity index, ordinary differential equations, delay differential equations, numerical fitting, Matlab.

Índice general

Introducción	7
1. Primeros modelos de interacción glucosa-insulina	9
1.1. Modelos de consumo de glucosa	9
1.1.1. Modelos no dependientes de la insulina	9
1.1.2. Modelos dependientes de la insulina	12
1.2. Comparación de los modelos	17
2. El modelo mínimo	21
2.1. Análisis del modelo mínimo	23
2.2. Simulaciones numéricas del modelo mínimo	37
3. El modelo dinámico	45
3.1. Análisis del modelo dinámico	46
3.2. Simulaciones numéricas del modelo dinámico	55
Bibliografía	61
A. Código Modelo Mínimo	63
B. Código Modelo Dinámico	69

Introducción

La concentración normal de glucosa en sangre en los seres humanos se encuentra en un rango estrecho ($70 - 110 \text{ mg/dl}$). Las hormonas endocrinas pancreáticas insulina y glucagón son responsables de mantener el nivel de glucosa en sangre bajo control. De manera general, la insulina y el glucagón se secretan respectivamente de las células β y las células α , localizadas en el páncreas. Cuando el nivel de glucosa en sangre es alto, las células β liberan insulina, lo que resulta en la reducción del nivel de glucosa en sangre al inducir la absorción del exceso de glucosa por el hígado y otras células, y al inhibir la producción de glucosa hepática. Cuando el nivel de glucosa en sangre es bajo, las células α liberan glucagón, hormona que activa las células hepáticas y hace que liberen glucosa y se incremente su nivel en sangre. [6]

En este trabajo, se presentan inicialmente un conjunto de modelos que tratan de modelizar este proceso, de los cuales se descartan todos excepto uno, el llamado modelo mínimo. Se plantean y demuestran una serie de resultados analíticos relacionados con el modelo para, posteriormente, realizar simulaciones numéricas que nos ayudan a comprender con mayor profundidad el funcionamiento del mismo.

En un intento de mejorar el modelo anterior, tratando de modelizar el retardo inherente a los procesos fisiológicos que hemos descrito anteriormente, se plantea el modelo dinámico. Una vez propuesto dicho modelo, se realiza un estudio muy similar al del modelo mínimo: en primer lugar, se plantean y demuestran resultados teóricos y, posteriormente, para ilustrar dichos resultados, se hace uso de simulaciones numéricas para obtener así mejores conclusiones acerca de la utilidad del modelo.

En los apéndices se incluyen los programas de Matlab que se han utilizado para el ajuste de los parámetros que intervienen en ambos modelos y para realizar las simulaciones numéricas incluidas en la memoria.

Capítulo 1

Primeros modelos de interacción glucosa-insulina

El estudio del consumo y la desaparición de glucosa en sangre es de vital importancia dentro del campo de las ciencias de la salud, sobre todo para el diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de diabetes. A continuación, se va a proceder a la revisión de diferentes modelos matemáticos para la estimación de la sensibilidad a la insulina propuestos en el artículo *Quantitative estimation of insulin sensitivity* de Richard N. Bergman y colaboradores [1]. En dicho artículo se trabajó con valores reales, inyectando dosis no nocivas de glucosa (de 100, 200 y 300 mg/kg) a perros conscientes, y tomando como ‘input’ la concentración de insulina en plasma medida en distintos tiempos a lo largo de una hora y como ‘output’ la concentración de glucosa en plasma en esos mismos tiempos.

1.1. Modelos de consumo de glucosa

1.1.1. Modelos no dependientes de la insulina

Se plantean a continuación tres modelos en los cuales no se tiene en cuenta el efecto de la insulina en la concentración de glucosa en plasma. Veremos posteriormente cómo esta hipótesis es totalmente errónea.

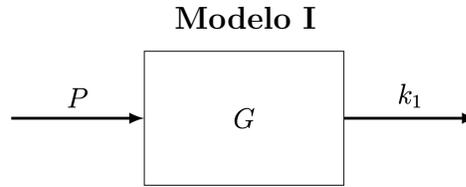


Figura 1.1: Representación gráfica del modelo I

En este primer modelo, se supone que la producción de glucosa es constante por parte del hígado (P), que esta se distribuye en un único compartimento y que la tasa de consumo de glucosa es una función lineal de la concentración de glucosa en plasma. Si $G(t)$ denota la concentración de glucosa en plasma en el tiempo t , se plantea la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1 G(t) + p_2,$$

donde $p_1 = k_1$ (consumo lineal en función de la glucosa en plasma) y $p_2 = P$, donde P es la producción hepática de glucosa (ver Figura 1.1). Si se fija una concentración inicial de glucosa $G(0) = p_3$, la solución de la ecuación diferencial planteada para este modelo viene dada por

$$G(t) = e^{-p_1 t} \left[p_3 + \frac{p_2}{p_1} \right] - \frac{p_2}{p_1}.$$

Todos los términos k_i utilizados en estos modelos se denominan índices fraccionados de renovación.

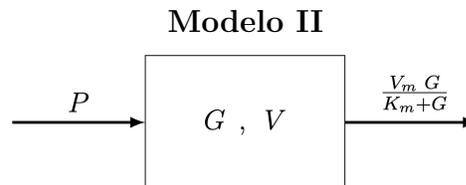


Figura 1.2: Representación gráfica del modelo II

El segundo modelo es muy similar al modelo I, excepto en que ahora supone que el consumo de glucosa es un proceso que se satura y que obedece a la ecuación cinética de Michaelis-Menten (ecuación utilizada en biología para procesos en los que se involucran enzimas), además de ser dependiente de la

concentración de glucosa. En la ecuación de Michaelis-Menten, la velocidad de reacción v_r viene dada por

$$v_r = V_M \frac{[S]}{K_M + [S]},$$

donde V_M y K_M son parámetros y $[S]$ es la concentración de la sustancia que se está estudiando. Por lo tanto, adaptando esta notación a nuestro problema, obtenemos la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dG(t)}{dt} = \frac{-p_1 G(t)}{p_2 + G(t)} + p_3,$$

donde el primer término da cuenta de que cuanto mayor sea velocidad de la reacción más rápido bajará la concentración de glucosa, con $p_1 = V_M/V$, siendo V el volumen de almacenamiento de la glucosa, $p_2 = K_M$ y $p_3 = P$ (de nuevo la producción hepática de glucosa). La concentración inicial de glucosa es un parámetro adicional, $G(0) = p_4$.

A continuación, se presentará un modelo con más de un compartimento. En los primeros estudios relacionados con estos modelos, se pudo comprobar de manera experimental que la adición de otro compartimento mejoraba considerablemente la precisión del modelo y, al contar con dos ecuaciones en lugar de una, permitía modelizar ciertos comportamientos fisiológicos que en los modelos anteriores no se podían tener en cuenta.

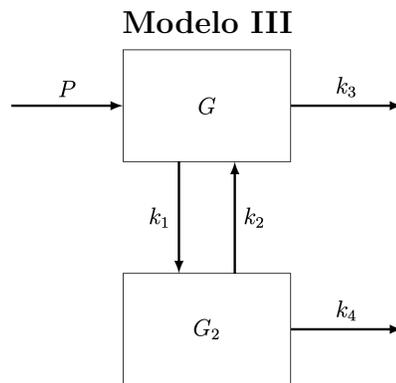


Figura 1.3: Representación gráfica del modelo III

Tal y como podemos ver en la Figura 1.3, el modelo considera que la glucosa está distribuida en dos compartimentos. La desaparición de glucosa dentro de cada compartimento depende linealmente de la concentración de glucosa en el mismo. Igual que en los modelos anteriores, supone una producción constante de glucosa. Las ecuaciones propuestas son las siguientes

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) + p_2X(t) + p_3, \\ \frac{dX(t)}{dt} = G(t) - p_4X(t), \end{cases}$$

donde $X(t) = G_2(t)/k_1$ no es más que una normalización de la concentración de glucosa en el compartimento 2 respecto a la que recibe del compartimento 1, evitando así tener que añadir un parámetro más; $p_1 = k_1 + k_3$, da cuenta de la desaparición lineal de glucosa debido a la concentración de la misma por dos vías distintas, una es la absorción homeostática y la otra es la transmisión de glucosa al otro compartimento; $p_2 = k_1k_2$, modeliza el intercambio de glucosa entre ambos compartimentos y depende linealmente de la concentración en el compartimento 2; $p_3 = P$, como antes, es la producción hepática constante de glucosa; $p_4 = k_2 + k_4$, es similar a p_1 pero actuando sobre el compartimento 2, y finalmente las condiciones iniciales son $G(0) = p_5$ y $X(0) = 0$.

1.1.2. Modelos dependientes de la insulina

Una vez presentados los tres modelos que no dependen de la insulina, comentaremos a continuación los cuatro modelos que se proponen en [1] en los que se tiene en cuenta esta hormona fundamental en la síntesis de glucosa en el plasma sanguíneo, lo cual debería tener un impacto positivo en la fiabilidad de los modelos.

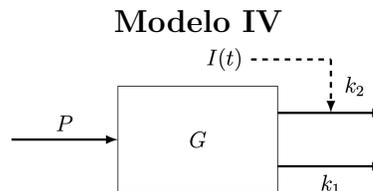


Figura 1.4: Representación gráfica del modelo IV

En este modelo, se propone que la desaparición de glucosa en plasma depende linealmente tanto de la concentración de la glucosa, al igual que en los modelos anteriores, como de la concentración de insulina, que es lo que representa la línea discontinua en la Figura 1.4. Igualmente, se sigue suponiendo una producción hepática constante de glucosa. Obtenemos, por tanto, la siguiente ecuación

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) - p_2I(t) + p_3,$$

donde $p_1 = k_1$ (linealidad con la concentración de glucosa), $p_2 = k_2$ (linealidad con la concentración de insulina), $p_3 = P$, que de nuevo representa la producción constante de glucosa del propio organismo, y la condición inicial, como en todos los modelos anteriores $G(0) = p_4$. Es importante resaltar que en este modelo los valores de $I(t)$ a lo largo del tiempo se toman como input.

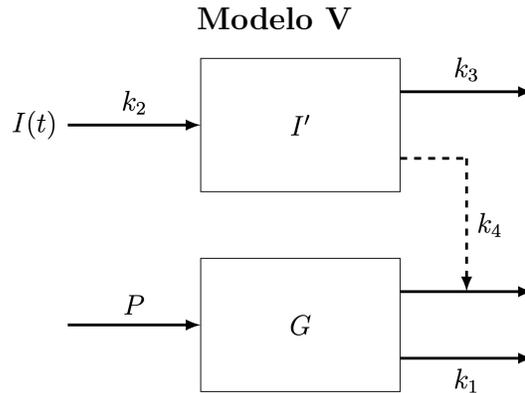


Figura 1.5: Representación gráfica del modelo V

Tal y como se hizo en el modelo III, se vuelve a proponer un modelo con dos compartimentos separados, ahora uno para la glucosa y otro para la insulina. Se supone, por tanto, que el consumo de glucosa es dependiente de la concentración de insulina que no está en plasma, sino en un segundo compartimento alejado del plasma sanguíneo. La insulina $I(t)$ “entra” en dicho compartimento I' , e I' aumenta el consumo de glucosa linealmente. De la misma forma, y tal y como se ha propuesto hasta ahora, la glucosa da lugar a su propia desaparición, también de manera lineal. Igualmente, la producción hepática se sigue suponiendo constante. Se obtiene, por tanto el

sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) - p_2X(t) + p_3, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_4X(t) + I(t), \end{cases}$$

donde $X(t) = I'(t)/k_2$, normalizando así la concentración de insulina en el compartimento I' respecto a la que el cuerpo genera, que se representa como $I(t)$. Los parámetros que intervienen en el modelo, de acuerdo a la Figura 1.5 son: $p_1 = k_1$ (linealidad respecto a la concentración de glucosa), $p_2 = k_2k_4$, que tiene en cuenta tanto la insulina que entra al compartimento I' como la que de forma remota actúa en el compartimento G , $p_3 = P$, que es la producción constante de glucosa, $p_4 = k_3$, que representa cómo la insulina del compartimento I' se va consumiendo, y finalmente la condición inicial $G(0) = p_5$.

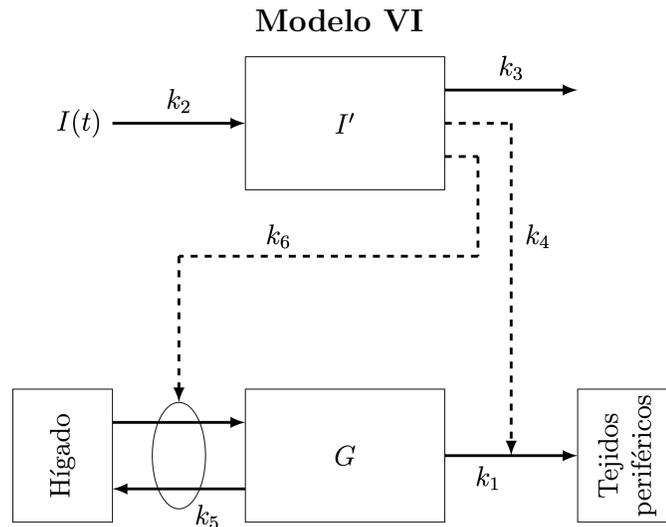


Figura 1.6: Representación gráfica del modelo VI

Se ha supuesto en todos los modelos anteriores que la producción hepática de glucosa es constante. Sin embargo, es sabido que, en la homeostasis de la glucosa, cuando el páncreas recibe el estímulo de entrada de glucosa dentro del organismo se produce una secreción de insulina e igualmente se inhibe la secreción de glucagón, que es la hormona encargada de controlar los niveles de glucosa en plasma. De la misma forma, la insulina tiene varios efectos

dentro del organismo, entre los cuales destaca el aumento de transporte de glucosa (y por consiguiente su consumo) y de la tasa de consumo de glucosa como fuente de energía. Es por este motivo por el que la idea de incorporar en los modelos un término que sea capaz de tener en cuenta la inhibición de producción de glucosa debido a la concentración de insulina podría mejorarlos notablemente. Los dos modelos que se presentan a continuación incorporan este término adicional.

En el modelo VI, se propone que la tasa de variación de glucosa sea la diferencia entre el balance neto de glucosa hepática (es decir, la diferencia entre la glucosa consumida y la almacenada por el propio organismo) B , que puede ser negativo o positivo, y el consumo de glucosa en los tejidos periféricos U_p , que es la terminología médica utilizada para las zonas próximas a los vasos sanguíneos en las cuales se produce un consumo de glucosa. El balance neto de glucosa hepática sigue la siguiente ecuación

$$B = B_0 + (k_5 + k_6 I')G,$$

donde B_0 es el balance neto de concentración de glucosa en plasma cuando se extrapola al tiempo 0. De la misma forma, podemos escribir

$$U_p = -(k_1 + k_4 I')G$$

para modelizar el aumento de la movilidad de la glucosa por la acción de la insulina comentado anteriormente. Entonces

$$B - U_p = [k_1 + k_5 + (k_4 + k_6)I']G + B_0.$$

El sistema de ecuaciones diferenciales de este modelo es, por tanto, el siguiente

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_4, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 I(t), \end{cases} \quad (1.1)$$

con $X(t) = -(k_4 + k_6)I'(t)$, que representa la cantidad de insulina proveniente del compartimento I' que está actuando en el compartimento de la glucosa tanto en la regulación de producción de insulina en el hígado como en la transmisión de la misma a los tejidos periféricos. Los parámetros en (1.1) son: $p_1 = k_1 + k_5$, el balance neto de concentración de glucosa en plasma, que tiene en cuenta la producida por el hígado y la consumida por los tejidos

periféricos, $p_2 = k_3$ que es el consumo de insulina en el compartimento I' , $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$ que tiene en cuenta la insulina que entra al compartimento I' por efecto de $I(t)$ (que es un input del problema) para luego ser transmitida de dos formas distintas al compartimento G , $p_4 = B_0$, que, por lo que hemos visto, es el valor inicial del balance neto de concentración de glucosa, necesario para completar la ecuación, y finalmente se añaden las condiciones iniciales $G(0) = p_5$ y $X(0) = 0$.

Además de las dos ecuaciones planteadas en (1.1), veremos posteriormente que en [2] se añade una tercera ecuación para modelizar $I(t)$, en vez de ser considerada como un input.

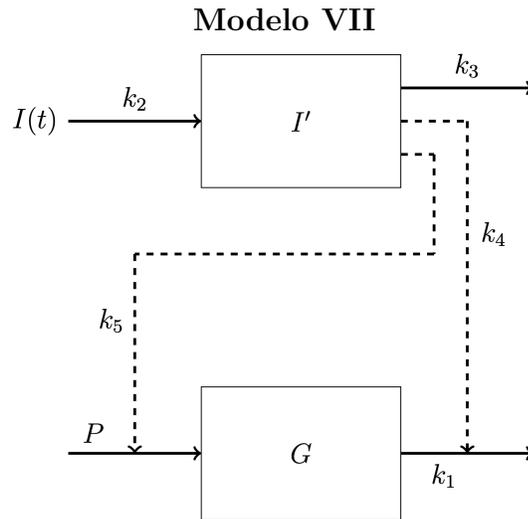


Figura 1.7: Representación gráfica del modelo VII

En este último modelo, muy similar al anterior respecto a cómo se modeliza la tasa de variación de glucosa, se representa explícitamente la producción hepática de glucosa absoluta y la inhibición de esta tasa debido a la insulina mediante un factor que veremos en la ecuación

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = [-p_1 + p_2 X(t)]G(t) + \frac{p_3}{1 + p_4 X(t)}, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_5 X(t) + I(t), \end{cases}$$

donde $X(t) = I'(t)/k_2$ es una normalización similar a la que hemos comentado en modelos anteriores, $p_1 = k_1$ representa el consumo de glucosa debido a

la concentración de la misma, $p_2 = k_2k_4$ tiene en cuenta la insulina que entra al compartimento I' por efecto de $I(t)$ para luego ser transmitida al compartimento G e intervenir en el consumo de glucosa, $p_3 = P/k_5$ y $p_4 = k_2/k_5$ conforman el factor que trata de modelizar la producción hepática de glucosa absoluta, $p_5 = k_3$ modeliza el consumo de insulina en el compartimento I' , y finalmente la constante utilizada para la concentración inicial de glucosa $G(0) = p_6$ y la condición inicial $X(0) = 0$.

Una vez presentados todos los modelos propuestos en [1], comentamos ahora la discusión realizada en dicho trabajo para decidir qué modelo es el más apropiado y se adecuaba mejor a los datos experimentales.

1.2. Comparación de los modelos

En [1] se hace una comparación de los distintos modelos que se acaban de presentar para evaluar su fiabilidad. Para realizar dicha comparación, se atiende en primer lugar a que los parámetros que intervienen en el modelo sean “identificables” (con valores de la desviación fraccional estándar inferiores al 200 %) y a que tengan un significado fisiológico apropiado. Después se tiene en cuenta la calidad del ajuste de cada modelo a los datos experimentales, atendiendo a las diferencias entre los valores de la concentración de glucosa experimentales y los valores de concentración de glucosa que proporciona el modelo. Por último, se penaliza también a los modelos que tienen un mayor número de parámetros.

Tras este proceso, fueron seleccionados los modelos V y VI, y para discriminar entre estos dos se tuvo en cuenta que en el modelo V se supone, de forma errónea, que la producción hepática de glucosa es constante, mientras que en el modelo VI se incluye un término que modeliza la inhibición de producción de glucosa en el hígado debido a la insulina, que es precisamente lo que sucede durante la homeostasis de la glucemia. Por este motivo, finalmente en [1] se seleccionó como modelo más apropiado el modelo VI, conocido en la literatura como **modelo mínimo**.

Tal y como se describió al inicio del capítulo, una definición formal de la sensibilidad a la insulina en términos matemáticos puede tener múltiples usos clínicos; por lo tanto, es interesante estudiar cómo obtener dicho índice, S_I , a partir del modelo seleccionado. Para poder definir dicho índice, primero

debemos definir la efectividad de la glucosa S_G , que indica la capacidad de la glucosa para desaparecer del plasma por sí misma debido a un incremento de la glucosa en plasma. Esto es

$$S_G = - \left. \frac{\partial \dot{G}}{\partial G} \right|_{SS},$$

donde \dot{G} denota $\frac{d}{dt}G$ y las siglas SS corresponden a estado estacionario (*steady state*), que se refiere a que este índice se adecúa a cuando el organismo no está sintetizando glucosa externa, es decir, durante un estado de reposo. Para el modelo mínimo (1.1) teníamos $\dot{G}(t) = -(p_1 + X(t))G(t) + p_4$, de donde se obtiene que $\frac{\partial \dot{G}(t)}{\partial G} = -(p_1 + X(t))$ y, teniendo en cuenta que en el estado estacionario $X \equiv 0$, se tiene

$$S_G = p_1. \quad (1.2)$$

Los valores normales para p_1 , según la literatura, son los comprendidos entre $0,01 \text{ min}^{-1}$ y $0,03 \text{ min}^{-1}$.

Se define el índice de sensibilidad a la insulina, S_I , como

$$S_I = \left. \frac{\partial S_G}{\partial I} \right|_{SS} = - \left. \frac{\partial^2 \dot{G}}{\partial G \partial I} \right|_{SS}. \quad (1.3)$$

Utilizando ahora la segunda ecuación del modelo mínimo (1.1) y teniendo en cuenta que en el estado estacionario $\frac{dX(t)}{dt} = 0$, se tiene que $-p_2X + p_3I = 0$, de donde se sigue que $X = \frac{p_3}{p_2}I$ y, por tanto, $\left. \frac{\partial \dot{G}}{\partial G} \right|_{SS} = p_1 - \frac{p_3}{p_2}I$. El índice de sensibilidad a la insulina se obtiene derivando esta última expresión y cambiando de signo (ver (1.3)) y, por tanto,

$$S_I = \frac{p_3}{p_2} \quad (1.4)$$

Los valores normales de este índice se sitúan en el intervalo $[4 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}] \text{ l}/(\text{min} \cdot \mu\text{UI})$, según la literatura.

Además de estos índices, son de interés también los denominados parámetros de respuesta pancreática ϕ_1 y ϕ_2 de insulina, los cuales describen la

sensibilidad del páncreas en el primer pico y en el segundo, respectivamente. Definiendo G_b e I_b como los valores basales de concentración de glucosa y de insulina en sangre, respectivamente, los parámetros de respuesta pancreática vienen dados por

$$\phi_1 = \frac{I_{\text{máx}} - I_b}{p_4(G(0) - G_b)} \in [2, 4] \text{ (mUI} \cdot \text{dl} \cdot \text{min})/(\text{l} \cdot \text{mg}), \quad (1.5)$$

$$\phi_2 = p_6 \cdot 10^4 \in [20, 35] \text{ (mUI} \cdot \text{dl})/(\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}). \quad (1.6)$$

Finalmente, el modelo mínimo proporciona también un indicador de la tolerancia a la insulina de cada persona, que viene dado por $\phi_2 \cdot S_I$. Algunos de estos índices y parámetros se utilizarán en las simulaciones numéricas de los capítulos posteriores.

Capítulo 2

El modelo mínimo

Tal y como hemos visto en el primer capítulo, han sido numerosos los intentos de modelizar correctamente el sistema glucosa-insulina. El modelo mínimo, que es el más utilizado actualmente en la investigación del metabolismo de la glucosa, fue propuesto a principios de los años ochenta para interpretar matemáticamente las concentraciones de insulina y de glucosa en plasma.

No obstante, a pesar de que con este modelo puede obtenerse la sensibilidad a la insulina (1.3), que es el parámetro que tiene más interés a la hora de realizar estudios fisiológicos en pacientes con indicios de diabetes, este modelo falla a la hora de proporcionar información sobre la respuesta pancreática a la variación de concentración de glucosa en sangre [2].

Por lo visto en la ecuación (1.1), el modelo mínimo cuenta con dos ecuaciones diferenciales que describen la concentración de glucosa en plasma tratando la concentración de insulina como un input del problema. Sin embargo, en [2], se añade a este modelo una tercera ecuación que describe la variación temporal de la concentración de insulina en plasma, tratando a la concentración de glucosa como una función conocida. De esta forma, se obtiene un modelo global que, una vez determinados los parámetros que intervienen en el modelo, proporciona tanto la evolución de la concentración de glucosa en sangre como el efecto de la glucosa en la producción de insulina.

Esto resulta en un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias, en el que las dos primeras son las del modelo mínimo (1.1) ligeramente adaptadas para incorporar los niveles basales de glucosa e insulina. En la tercera

ecuación, la función $[\]^+$ proporciona el valor del máximo entre el valor del interior de la misma y 0. El problema de valores iniciales que se va a estudiar en este capítulo es el siguiente

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_1G_b, \quad G(0) = p_0, \quad (2.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b], \quad X(0) = 0, \quad (2.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6[I(t) - I_b], \quad I(0) = p_7 + I_b, \quad (2.3)$$

donde $G(t)$, medida en mg/dl , es la concentración de glucosa en sangre en el tiempo t ; $I(t)$, medida en $\mu UI/ml$ (Unidades Internacionales de insulina), es la concentración de insulina en sangre; $X(t)$, medida en min^{-1} , es una función auxiliar que representa la actividad de captión de glucosa por tejidos sensibles a la insulina; G_b , medida en mg/dl e I_b , medida en $\mu UI/ml$, son, respectivamente, los niveles basales de glucosa e insulina en sangre; p_0 , medida en mg/dl , es la glucemia teórica en el tiempo 0, muy similar a lo que anteriormente llamamos B_0 ; los parámetros p_i , $1 \leq i \leq 6$, son todos ellos no negativos y su significado es el siguiente: p_1 , medida en min^{-1} , es la constante de consumo de glucosa de los tejidos, independiente de la insulina; p_2 , medida también en min^{-1} es la constante de reducción espontánea de la capacidad de captión de glucosa por los tejidos; p_3 , de nuevo medida en min^{-1} , es el aumento, dependiente de la insulina, de la capacidad de captión de glucosa por los tejidos; p_4 , medida en $min^{-2}(\mu UI/ml)^{-1}$, es la tasa de liberación pancreática de insulina después del *bolo alimenticio*, que será lo que ingieran los pacientes para obtener los resultados experimentales; p_5 , medida en mg/dl , es la glucemia pancreática objetivo del organismo; p_6 , medida en min^{-1} , es la constante de velocidad de desaparición de primer orden para la insulina en plasma; finalmente, p_7 , medida en $\mu UI/ml$, es la concentración teórica de insulina en plasma inmediatamente después del consumo del bolo de glucosa.

Una vez acopladas estas tres ecuaciones, se realizará un estudio matemático del comportamiento cualitativo de este modelo, en el cual obtendremos tres importantes resultados. Igualmente, se propondrá un estudio cuantitativo de dichos resultados para comprobar el comportamiento de las ecuaciones del modelo en ciertas situaciones.

2.1. Análisis del modelo mínimo

En primer lugar, se propondrán dos lemas. El primero es un resultado bien conocido de ecuaciones diferenciales, que no será demostrado, y el segundo es un resultado de comparación más específico, que usaremos en las próximas demostraciones.

Lema 2.1. *Se considera una ecuación diferencial de la forma*

$$x'(t) = a(t)x(t) + b(t), \quad (2.4)$$

con condición inicial $x(t_0) = x_0$. La solución de la misma, obtenida por la fórmula de variación de las constantes [3], es

$$x(t) = x_0 e^{\int_{t_0}^t a(s) ds} + \int_{t_0}^t e^{\int_s^t a(u) du} b(s) ds. \quad (2.5)$$

Lema 2.2. *Sean $f(x)$ y $g(x)$ funciones de clase \mathcal{C}^1 en el intervalo $[0, \infty)$, tales que $f'(x) \leq g'(x)$ para todo $x \in [0, \infty)$. Si $f(0) = g(0)$, entonces $f(x) \leq g(x)$ para todo $x \in [0, \infty)$.*

Demostración. Sea $h(x) = g(x) - f(x)$. Por el Teorema Fundamental del Cálculo Integral, aplicable por ser $h(x)$ continua, y puesto que $h(0) = 0$, sabemos que

$$h(x) = g(x) - f(x) = \int_0^x [g'(t) - f'(t)] dt$$

Por hipótesis del enunciado, se tiene que $g'(t) - f'(t) \geq 0$ para todo $t \in [0, \infty)$, por lo que $h(x)$ es no decreciente en dicho intervalo. Por tanto $h(x) \geq h(0) = 0$ y, en consecuencia,

$$f(x) \leq g(x) \text{ para todo } x \in [0, \infty).$$

□

Observación 1. Las hipótesis que hemos hecho en el enunciado del lema anterior podrían ser más débiles; sin embargo, son las que mejor se ajustan a los problemas que vamos a abordar a continuación.

Demostramos a continuación los primeros resultados relativos a las soluciones del modelo mínimo.

Proposición 2.3. *Las soluciones del modelo mínimo (2.1), (2.2) y (2.3) satisfacen*

- I) $\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b$;
- II) $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$;
- III) $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$;

Demostración.

- I) Nos fijamos, en primer lugar, en la ecuación (2.3).

Como la constante p_4 es no negativa y los tiempos tomados son positivos, el término $p_4 [G(t) - p_5]^+ t$ es mayor o igual que 0. Por lo tanto, definiendo $\tilde{I}(t)$ como la solución de la ecuación diferencial

$$\frac{d\tilde{I}(t)}{dt} = -p_6 [\tilde{I}(t) - I_b], \quad (2.6)$$

con condición inicial $\tilde{I}(0) = p_7 + I_b$, tenemos que $\frac{dI(t)}{dt} \geq \frac{d\tilde{I}(t)}{dt}$ para todo $t \geq 0$. Suponiendo que nuestras funciones son lo suficientemente regulares (no hay problema en esto, por ser modelos fisiológicos), estamos en condiciones de aplicar el Lema 2.2 y concluir que $I(t) \geq \tilde{I}(t)$ para todo $t \in [0, \infty)$. Por otro lado, la solución de (2.6) junto con la condición inicial dada es $\tilde{I}(t) = I_b + p_7 e^{-p_6 t}$. Como $p_6 \geq 0$, se tiene $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{I}(t) = I_b$ y podemos afirmar que

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

- II) Recordemos ahora la ecuación (2.2).

Teniendo en cuenta que acabamos de probar que $\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b$, estamos en condiciones de afirmar que, como p_3 es mayor o igual que 0, cuando $t \rightarrow \infty$,

$$\frac{dX(t)}{dt} \geq -p_2 X(t).$$

Sea $\tilde{X}(t)$ la solución de $\frac{d\tilde{X}(t)}{dt} = -p_2 \tilde{X}(t)$, con $\tilde{X}(0) = 0$. Obtenemos que $\tilde{X}(t) = 0$ para todo $t \geq 0$, por lo que, aplicando de nuevo el Lema 2.2 a las

funciones $X(t)$ y $\tilde{X}(t)$, suponiendo que son suficientemente regulares, como obviamente $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{X}(t) = 0$, lo único que podemos afirmar es que

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

que es lo que queríamos probar.

III) Recordemos, finalmente, la ecuación (2.1).

Usando el Lema 2.1 con $a(t) = -[p_1 + X(t)]$ y $b(t) = p_1 G_b$, podemos ver fácilmente que (2.5) implica que $G(t)$ es una función no negativa. Ahora, debemos tener en cuenta que en la demostración de II hemos visto que $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$. Como la constante p_1 es no negativa obtenemos que, cuando $t \rightarrow \infty$

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq -p_1 G(t) + p_1 G_b = -p_1 [G(t) - G_b].$$

Similarmente a como hemos hecho en I y en II, si $\tilde{G}(t)$ denota la solución de

$$\frac{d\tilde{G}(t)}{dt} = -p_1 [\tilde{G}(t) - G_b],$$

con $\tilde{G}(0) = p_0$, es claro que $\tilde{G}(t) = G_b + (p_0 - G_b)e^{-p_1 t}$ y, por tanto, hemos obtenido que $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{G}(t) = G_b$. Suponiendo que nuestras funciones $\tilde{G}(t)$ y $G(t)$ son suficientemente regulares, aplicando el Lema 2.2, podemos afirmar

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

que es el resultado que buscábamos. \square

Proposición 2.4. *Si $I(0) > I_b$, entonces las soluciones del modelo mínimo satisfacen también*

I) $I(t) > I_b$ para todo $t \geq 0$;

II) $X(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$;

III) si $G(T) < G_b$ para algún $T > 0$, entonces $G(t) < G_b$ para todo $t > T$.

Demostración.

- i) Recordando lo que obtuvimos en la demostración del primero de los resultados de la Proposición 2.3,

$$I(t) \geq \tilde{I}(t) = I_b + p_7 e^{-p_6 t} \text{ para todo } t \geq 0.$$

Como $I(0) = p_7 + I_b$ es estrictamente mayor que I_b , tiene que ser $p_7 > 0$. Entonces, tenemos que, por ser la función exponencial estrictamente positiva, $I(t) > I_b$ para todo $t \geq 0$.

- ii) Ahora, teniendo en cuenta que $I(t) > I_b$ para todo $t \geq 0$ y que $p_3 \geq 0$,

$$\frac{dX(t)}{dt} \geq -p_2 X(t) \text{ para todo } t \geq 0.$$

Por lo obtenido en el segundo apartado de la demostración de la Proposición 2.3, sin necesidad ahora de tomar límites, resolviendo la ecuación diferencial se concluye que $X(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$.

- iii) Ahora debemos utilizar la hipótesis del enunciado, es decir, que existe

$$T > 0 \text{ tal que } G(T) < G_b.$$

Por lo probado en II, $X(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$ y se puede afirmar que

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq -p_1 [G(t) - G_b] \text{ para todo } t \geq 0. \quad (2.7)$$

Obtenemos que $G(t) \leq G_b + (p_0 - G_b)e^{-p_1 t}$ para todo $t \geq 0$. Ahora, diferenciaremos dos casos posibles.

Supongamos, en primer lugar, que $p_0 \geq G_b$, es decir, $p_0 - G_b \geq 0$. Entonces, tomando un tiempo $t > T$, restando $G(T)$ a ambos lados de la desigualdad obtenida para $G(t)$, concluimos que

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

es decir,

$$G(t) - G_b < (p_0 - G_b)[e^{-p_1 t} - e^{-p_1 T}] \leq 0,$$

por ser la exponencial negativa una función estrictamente decreciente y $p_0 - G_b$ no negativo por hipótesis. Hemos obtenido, por tanto, que $G(t) < G_b$ para todo $t > T$.

Veamos ahora lo que sucede si $p_0 < G_b$, en cuyo caso $T = 0$. Utilizando de nuevo la expresión obtenida para $G(t)$, obtenemos

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

por ser la función exponencial mayor que 0 en todo su dominio de definición y $p_0 - G_b < 0$ por hipótesis. Concluimos, por tanto, que $G(t) < G_b$ para todo $t > 0$.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para ambos casos, finalmente podemos afirmar que $G(t) < G_b$ para todo $t > T$, que es lo que queríamos probar. \square

Una vez presentados estos resultados básicos, a continuación se expondrán dos proposiciones en las cuales veremos que, si se permite que la glucemia base G_b sea mayor que la glucemia pancreática (que es el nivel de glucosa en sangre que resulta de la acción del páncreas), expresada como p_5 en el modelo, entonces (2.1), (2.2) y (2.3) dan lugar a soluciones no acotadas, excepto para un caso límite.

Proposición 2.5. *Supongamos que en (2.1), (2.2) y (2.3) $G_b > p_5$, y que $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > p_5$. Entonces, $\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty$.*

Demostración. Si $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty$, entonces no hay nada que probar.

Supongamos que $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t)$ es finito. Resolvamos, en primer lugar, la ecuación (2.3). Definiendo $Y(t) = I(t) - I_b$, se tiene que $Y(t)$ es solución de la ecuación diferencial

$$Y'(t) = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6 Y(t),$$

con $Y(0) = I(0) - I_b = p_7$. Esta es una ecuación de la forma (2.4), por lo que, usando el Lema 2.1, obtenemos

$$I(t) - I_b = p_7 e^{-p_6 t} + p_4 \int_0^t e^{-p_6(t-u)} [G(u) - p_5]^+ t du. \quad (2.8)$$

Resolviendo ahora la ecuación (2.2) usando (2.5), obtenemos

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

y sustituyendo $I(t) - I_b$ por el lado derecho de (2.8), llegamos a

$$\begin{aligned} X(t) = & p_3 p_7 e^{-p_2 t} \int_0^t e^{(p_2 - p_6)u} du \\ & + p_3 p_4 \int_0^t e^{-p_2(t-u)} \left(\int_0^u e^{-p_6(u-s)} [G(s) - p_5]^+ ds \right) du. \end{aligned} \quad (2.9)$$

A la hora de resolver estas integrales podemos distinguir dos casos: $p_2 = p_6$ o $p_2 \neq p_6$. Por ese motivo, se introduce la siguiente función auxiliar

$$z(t) = \int_0^t e^{(p_2 - p_6)u} du = \begin{cases} t, & \text{si } p_2 = p_6. \\ \frac{e^{(p_2 - p_6)t} - 1}{p_2 - p_6}, & \text{si } p_2 \neq p_6. \end{cases} \quad (2.10)$$

Una vez definida esta función, realizando un cambio en el orden de la integral doble de la ecuación (2.9) aplicando el teorema de Fubini, obtenemos

$$\int_0^t e^{-p_2 t} e^{p_6 s} [G(s) - p_5]^+ s \left(\int_s^t e^{(p_2 - p_6)u} du \right) ds.$$

Ahora, realizando un cambio de variable, llegamos a la expresión

$$\int_0^t e^{-p_2 t} e^{p_6 s} [G(s) - p_5]^+ s e^{(p_2 - p_6)s} \left(\int_0^{t-s} e^{(p_2 - p_6)v} dv \right) ds.$$

Por lo tanto,

$$X(t) = p_3 p_7 e^{-p_2 t} z(t) + p_3 p_4 \int_0^t e^{-p_2(t-s)} z(t-s) [G(s) - p_5]^+ s ds. \quad (2.11)$$

Ahora, gracias al segundo resultado de la Proposición 2.3, podemos afirmar que, para un tiempo t suficientemente grande, por ser p_1 una constante positiva, $X(t) + p_1 > 0$. Para dichos tiempos, recordando (2.1),

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_1 G_b \leq -p_1 G_b,$$

y podemos afirmar que la derivada de $G(t)$ está acotada superiormente. Por otro lado, bajo la hipótesis planteada sobre el límite superior de $G(t)$ podemos afirmar que existe una sucesión $\{t_n\}_{n=1}^{\infty}$ de tiempos, con $t_n \rightarrow \infty$ y existen $h, T > 0$ tales que $G(s) \geq p_5 + h$ para $t_n \leq s \leq t_n + T$. Para dichos tiempos s , tanto $[G(s) - p_5]^+ \geq h$ como s son términos positivos. De

la misma forma, como se están tomando tiempos suficientemente grandes, también puede afirmarse que $z(t) \geq 1$. De esta forma, se obtiene la siguiente desigualdad

$$X(t_n + T) \geq p_3 p_4 t_n h \int_{t_n}^{t_n + T} e^{-p_2(t_n + T - s)} ds = p_3 p_4 t_n h \int_{-T}^0 e^{p_2 s} ds,$$

que implica que $X(t_n + T) \rightarrow \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$, debido al factor t_n . \square

Proposición 2.6. *Supongamos que $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$. Entonces $G_b \leq p_5$.*

Demostración. Razonaremos por reducción al absurdo suponiendo que $G_b > p_5$. Como $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$, para tiempos suficientemente grandes $[G(t) - p_5]^+ = 0$ y por la ecuación (2.3), para tiempos suficientemente grandes, se tiene que

$$\frac{dI(t)}{dt} = -p_6[I(t) - I_b]. \quad (2.12)$$

Por lo tanto, cuando el sistema tiende al equilibrio se tiene que $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_b$, lo cual da lugar a que, por la ecuación (2.2), $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$. Esto, finalmente, conduce a que $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$, por la ecuación (2.1), lo cual contradice la hipótesis planteada sobre el límite superior de $G(t)$. Esto nos lleva a que, necesariamente, $G_b \leq p_5$. \square

Seguidamente, veremos dos proposiciones que dan cuenta de que las ecuaciones definidas en nuestro modelo imponen que el valor basal de glucemia G_b debe ser menor o igual que la glucemia pancreática. De cualquier otra forma, no se podrán obtener soluciones en el equilibrio.

Proposición 2.7. *Si $p_5 < G_b$, el sistema (2.1), (2.2) y (2.3) no admite equilibrio.*

Demostración. La condición de equilibrio es

$$\frac{dG(t)}{dt} = \frac{dX(t)}{dt} = \frac{dI(t)}{dt} = 0,$$

y teniendo en cuenta (2.1), (2.2) y (2.3), el único posible estado de equilibrio es $(G_b, 0, I_b)$. Para comprobarlo, notemos que las condiciones de equilibrio se

traducen en las siguientes ecuaciones

$$p_1(G_b - G(t)) = X(t)G(t), \quad (2.13)$$

$$-p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) = 0, \quad (2.14)$$

$$p_4[G(t) - p_5]^+t + p_6(I(t) - I_b) = 0. \quad (2.15)$$

De la ecuación (2.15) debe ser $I - I_b = 0$, y además $[G(t) - p_5]^+ = 0$, que llevado a la ecuación (2.14) implica que $X = 0$. Finalmente, por la ecuación (2.13), se deduce que $G = G_b$. Pero, si $p_5 < G_b$, este no es un estado de equilibrio, porque si lo fuera, por (2.3) se tendría que

$$0 = \frac{dI(t)}{dt} = p_4(G_b - p_5)t > 0,$$

lo cual es una contradicción. Por tanto, $p_5 > G_b$ para que exista el equilibrio. \square

Proposición 2.8. *Si el paciente está en estado estacionario (en reposo) justo antes de recibir el bolo de glucosa, entonces G_b debe ser menor o igual que p_5 .*

Demostración. Supongamos que el sistema glucosa-insulina del paciente está en estado estacionario justo antes de recibir el bolo de glucosa. Entonces, tal y como se ha comentado en la demostración anterior, las derivadas de todas las variables son nulas, es decir, se igualan las ecuaciones (2.1), (2.2) y (2.3) a 0. Tomando un tiempo arbitrariamente pequeño previo a la introducción de glucosa dentro del organismo, $t \rightarrow 0^-$, y $X = 0$ de su propia condición inicial, entonces se obtiene que, resolviendo las respectivas ecuaciones, $I(0^-) = I_b$ y $G(0^-) = G_b$, tal y como se podía esperar. Por lo tanto, la ecuación (2.3) da lugar a que $G_b \leq p_5$. \square

Finalmente, se demostrará un resultado sobre el comportamiento cualitativo de las soluciones en el caso en que p_5 sea exactamente igual a G_b . En este caso, no podrá haber soluciones en las que la glucemia descienda progresivamente hasta un valor de equilibrio.

Proposición 2.9. *Sean $p_3 > 0$, $p_5 = G_b$ y $G(0) > G_b$. Supongamos también que $I(0) > I_b$. Entonces, existe $T > 0$ tal que $G(T) = G_b$, $G(t) > G_b$ para todo $t < T$, y $G(t) < G_b$ para todo $t > T$.*

Demostración. En primer lugar, veremos que $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$. Si $G(T) < G_b$ para algún tiempo $T > 0$, por lo probado en el apartado III de la Proposición 2.4, $G(t) < G_b$ para tiempos mayores. Como $G_b = p_5$, para $t > T$ la ecuación (2.3) se reduce a (2.12) y $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_b$. Por (2.2) se concluye $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$, y (2.1) implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$. Si suponemos que $G(t) > G_b$ para todo $t > 0$, por el apartado III de la Proposición 2.3 tenemos que $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$, por lo que, necesariamente, $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$.

Razonaremos a continuación por reducción al absurdo. Supongamos que $G(t) > G_b$ para todo $t > 0$. Recordemos la ecuación (2.1)

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_1G_b = -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t).$$

Por hipótesis, tenemos que $G(t) > G_b$ para todo $t > 0$, por lo que podemos afirmar que $\frac{dG(t)}{dt} < -X(t)G(t)$ o, equivalentemente, $X(t)G(t) < -\frac{dG(t)}{dt}$. Ahora, aplicando el Teorema Fundamental del Cálculo Integral, tenemos $\int_0^t X(s)G(s)ds < G(0) - G(t)$. Recordando la acotación (2.7) de la derivada de la función $G(t)$ que se hizo en la demostración de la Proposición 2.4, se obtiene que $G(t) - G_b \leq e^{-p_1 t}[G(0) - G_b]$. Esta desigualdad da lugar a

$$\int_0^t X(s)G(s)ds < G(0) - G(t) \leq G(t) - G_b \leq e^{-p_1 t}[G(0) - G_b].$$

Podemos afirmar, por lo tanto, que $\int_0^t X(s)G(s)ds$ está acotada, lo que, consecuentemente, nos permite afirmar

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

Integrando ahora la ecuación de la derivada de $X(t)$ (2.2), obtenemos que

$$\begin{aligned} X(t) &= X(t) - X(0) = -p_2 \int_0^t X(s)ds + p_3 \int_0^t [I(s) - I_b]ds \\ &\Rightarrow X(t) + p_2 \int_0^t X(s)ds = p_3 \int_0^t [I(s) - I_b]ds, \end{aligned} \quad (2.16)$$

pero, por el apartado I de la Proposición 2.4, $I(t) > I_b$ para todo $t \geq 0$, por lo que la integral $\int_0^t [I(s) - I_b]ds$ es positiva. Ahora, utilizando que $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$ (en cualquier otro caso $X(t)$ no sería integrable, y ya

hemos comprobado que sí lo es), entonces existe una sucesión de tiempos $\{t_n\}_{n=1}^{\infty}$ con $t_n \rightarrow \infty$ tal que $X(t_n) \rightarrow 0$ y, por la igualdad anterior,

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

Cuando $t_n \rightarrow \infty$, tenemos que

$$0 + p_2 \int_0^{\infty} X(s)ds = p_3 \int_0^{\infty} [I(s) - I_b]ds,$$

y como el término a la izquierda de la igualdad es finito, la integral a la derecha también tiene que serlo. Es más, conocido este resultado de integrabilidad, si hacemos que $t \rightarrow \infty$ en la ecuación (2.16), obtenemos que $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$, no solo su límite inferior.

Ahora, utilizando de nuevo que $G(t) - G_b \leq e^{-p_1 t} [G(0) - G_b]$, podemos afirmar que $G(t)$ converge hacia G_b , al menos exponencialmente. Esto significa que el factor de la ecuación (2.3) $p_4 [G(t) - G_b]^+ t = p_4 [G(t) - G_b] t$ también tiende a cero exponencialmente, por lo que podemos reescribir

$$\frac{dI(t)}{dt} \leq -p_6 [I(t) - I_b] + \delta(t), \text{ con } 0 \leq \delta(t) \leq C e^{-kt}, 0 < k < p_1.$$

Esta desigualdad implica que $I(t) - I_b$ converge a 0, al menos exponencialmente cuando $t \rightarrow \infty$. Utilizando un razonamiento totalmente análogo, acotando $X(t)$ por una función que decrece exponencialmente, podemos deducir finalmente que también $X(t)$ converge a 0, al menos exponencialmente, cuando $t \rightarrow \infty$.

Para llegar a la contradicción buscada, trataremos de estimar de forma más precisa la convergencia de las funciones $G(t)$, $X(t)$ e $I(t)$. Para ello, realizaremos un cambio de notación, definiendo $u(t) = G(t) - G_b$ y $v(t) = I(t) - I_b$. Con las hipótesis planteadas, es obvio que tanto $u(t) > 0$ como $v(t) > 0$ para todo $t \geq 0$. Reescribimos, a continuación, las ecuaciones del modelo con nuestras nuevas funciones

$$\frac{du(t)}{dt} = -p_1 u(t) - X(t)u(t) - X(t)G_b, \quad (2.17)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 v(t), \quad (2.18)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = -p_6 v(t) + p_4 t u(t). \quad (2.19)$$

El primer resultado que debemos tener en cuenta relacionado con estas nuevas ecuaciones es que $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = 0$. Integremos las 3 ecuaciones propuestas entre t y ∞ :

$$u(t) = p_1 \int_t^\infty u(s) ds + \int_t^\infty X(s)u(s) ds + G_b \int_t^\infty X(s) ds, \quad (2.20)$$

$$X(t) = p_2 \int_t^\infty X(s) ds - p_3 \int_t^\infty v(s) ds, \quad (2.21)$$

$$v(t) = p_6 \int_t^\infty v(s) ds - p_4 \int_t^\infty su(s) ds. \quad (2.22)$$

De (2.21), obtenemos la siguiente relación

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

Por el apartado II de la Proposición 2.4, sabemos que $X(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$, por lo que ambos términos del lado derecho de la igualdad son positivos. De esta forma, obtenemos que

$$\int_t^\infty X(s) ds \geq \frac{p_3}{p_2} \int_t^\infty v(s) ds. \quad (2.23)$$

De (2.22), razonando de forma similar, al ser $v(t) > 0$ se obtiene que

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

y, por los límites de integración tomados, como $s \geq t$ entonces $su(s) \geq tu(s)$, por lo que, teniendo en cuenta también la desigualdad (2.23), obtenemos

$$\int_t^\infty X(s) ds \geq \frac{p_3 p_4 t}{p_2 p_6} \int_t^\infty u(s) ds. \quad (2.24)$$

Finalmente, de la ecuación (2.20), se obtiene, por ser tanto $u(t)$ como $X(t)$ positivos,

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

y reemplazando la última integral del segundo término por la desigualdad de (2.24), finalmente se obtiene que

$$u(t) \geq \left(p_1 + \frac{p_3 p_4 t}{p_2 p_6} G_b \right) \int_t^\infty u(s) ds. \quad (2.25)$$

Ahora, se definen

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

Con estas nuevas definiciones, podemos reescribir la última desigualdad obtenida (2.25), cambiando el sentido de la misma por el cambio de signo, para finalmente obtener

$$\frac{W'(t)}{W(t)} \leq -(p_1 + at).$$

Esta ecuación puede ser resuelta por integración directa de ambos lados de la desigualdad, resultando así en

$$\log \frac{W(t)}{W(0)} \leq -\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right) \Rightarrow W(t) \leq W(0) e^{-\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)},$$

lo cual nos indica que $\lim_{t \rightarrow \infty} W(t) = 0$, con un orden de convergencia mayor que el exponencial. Además, de la definición de $W(t)$ se sigue que

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

que, por ser $u > 0$, implica que

$$\int_t^{2t} u(s)ds \leq C e^{-p_1 t - \frac{a}{2} t^2}, \quad (2.26)$$

para una constante $C > 0$. Utilizando el apartado III de la Proposición 2.3, sabemos que la función $u(t)$, tal y como está definida, es una función decreciente para tiempos lo suficientemente grandes. Por tanto,

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

y teniendo en cuenta la acotación obtenida en (2.26)

$$u(t) \leq \frac{1}{t} C e^{-p_1 t - \frac{a}{2} t^2} \leq \frac{1}{t} C e^{-\frac{a}{8} (2t)^2}.$$

Tomando tiempos tales que $t > 1$, podemos reescribir la acotación anterior como $u(t) \leq C e^{-ht^2}$ con $h = a/8$, con lo que podemos concluir que $u(t)$ decrece hacia 0 más rápido que exponencialmente. Por tanto, como

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

utilizando (2.23) obtenemos que

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

y, en consecuencia, $\lim_{t \rightarrow \infty} \int_t^\infty v(s) ds = 0$, siendo esta convergencia más rápida que la exponencial, es decir,

$$\int_t^\infty v(s) ds \leq C_1 e^{-ht^2} \quad (2.27)$$

con $C_1 = C \cdot G_b \cdot \frac{p_2}{p_3} > 0$. Por otro lado, por la ecuación (2.19), como tanto t como $u(t)$ son términos positivos, se tiene que

$$\frac{dv(t)}{dt} \geq -p_6 v(t),$$

lo que implica que $v(t) \geq e^{-p_6 t} v(0)$. Integrando a ambos lados de la desigualdad, se obtiene

$$\int_t^\infty v(s) ds \geq \frac{v(0)}{p_6} e^{-p_6 t} = C_2 e^{-p_6 t} \quad (2.28)$$

con $C_2 = v(0)/p_6$. Si unimos las desigualdades obtenidas en (2.27) y (2.28), finalmente llegamos a que

$$C_2 e^{-p_6 t} \leq \int_t^\infty v(s) ds \leq C_1 e^{-ht^2},$$

que es la contradicción buscada. De esta forma, no es posible que la función $G(t)$ se mantenga por encima del valor basal G_b para cualquier $t > 0$, y en un tiempo finito la solución debe pasar por debajo de dicho valor.

Planteamos por último el caso en el que $G_b < p_5$, que ya vimos en la Proposición 2.8 que es la otra posibilidad para que exista un equilibrio, y hemos visto en la Proposición 2.4 que dicho equilibrio es $G = G_b, X = 0, I = I_b$. Comenzando desde cualquier punto inicial $(G(0), 0, I(0))$, podemos observar que

$$\frac{dI(t)}{dt} \geq -p_6 [I(t) - I_b] \Rightarrow \liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b \Rightarrow \liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0,$$

y tomando $\varepsilon < p_5 - G_b$ existe $T > 0$ tal que para $t \geq T$

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq -[p_1 - \varepsilon]G(t) + p_1 G_b \Rightarrow \limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b.$$

Podemos concluir así que existe un $T' > 0$ tal que, para todo $t \geq T'$,

$$G(t) \leq G_b + \varepsilon < p_5 \Rightarrow \frac{dI(t)}{dt} = -p_6[I(t) - I_b].$$

Este resultado implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_b$, $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$ y $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$, que es el comportamiento esperado del modelo. Además, cabe destacar que podríamos tener los dos casos de $G(t) > G_b$ para todo $t > 0$, y $G(t) < G_b$ para un tiempo t en función de la magnitud relativa de los coeficientes, $p_1 > \min(p_2, p_6)$, con $p_3 > 0$ como condición suficiente para que $G(T) = G_b$ para algún T . Nótese que un segundo pico de insulina solo puede ocurrir cuando $G(t) > p_5$.

Resulta interesante evaluar si existe un tiempo límite para la aparición del segundo pico de insulina. De hecho, este pico solo puede suceder cuando la segunda derivada de $I(t)$ es negativa y su primera derivada es nula. Teniendo en cuenta que $G(t) > p_5 > G_b$, podemos escribir

$$\frac{d^2 I(t)}{dt^2} = -p_6 \frac{dI(t)}{dt} + p_4[G(t) - G_b] + p_4 t \frac{dG(t)}{dt}.$$

Si se impone que este valor sea negativo, se tiene que el tiempo para el pico secundario de insulina, que llamaremos t_2 , debe satisfacer la relación

$$t_2 > \frac{[G(t_2) - G_b]}{p_1[G(t_2) - G_b] + X(t_2)G(t_2)} \geq \frac{1}{p_1 + X(t_2)}. \quad (2.29)$$

Utilizando la segunda ecuación del modelo (2.2), tomando como valor inicial $X(0) = 0$, se obtiene que

$$X(t_2) \leq \max_{0 \leq s \leq t_2} \frac{p_3}{p_2} [I(s) - I_b],$$

y como la función $G(t)$ decrece exponencialmente, solo podemos tener un número finito de picos de insulina. En lo que respecta al segundo,

$$X(t_2) \leq \frac{p_3}{p_2} \max(I(0) - I_b, I(t_2) - I_b),$$

y sustituyendo esta desigualdad en la ecuación (2.29), se llega a

$$t_2 \geq \frac{1}{p_1 + \frac{p_3}{p_2} \max(I(0) - I_b, I(t_2) - I_b)}.$$

No obstante, de la tercera ecuación del modelo (2.3), se tiene que, para tiempos t tales que $0 \leq t \leq t_2$, como $G(t)$ es una función decreciente,

$$\frac{dI(t)}{dt} \leq -p_6[I(t) - I_b] + p_4[G(0) - G_b]t_2,$$

lo cual conduce a que, para estos tiempos,

$$I(t) - I_b \leq \text{máx} \left[I(0) - I_b, \frac{p_4[G(0) - G_b]t_2}{p_6} \right].$$

Podemos reescribir lo obtenido anteriormente como

$$t_2 \geq \text{mín} \left(\left[p_1 + \frac{p_3}{p_2}(I(0) - I_b) \right]^{-1}, \left[p_1 + \frac{p_3 p_4 [G(0) - G_b] t_2}{p_2 p_6} \right]^{-1} \right).$$

Resolviendo de forma explícita para t_2 en el segundo término del mínimo, se obtiene que

$$\frac{p_3 p_4}{p_2 p_6} [G(0) - G_b] t_2^2 + p_1 t_2 - 1 \geq 0.$$

De las dos raíces, la única que tiene sentido es la positiva, por lo tanto, finalmente obtenemos que el tiempo t_2 debe satisfacer

$$t_2 \geq \text{mín} \left(\left[p_1 + \frac{p_3}{p_2}(I(0) - I_b) \right]^{-1}, \frac{-p_1 p_2 p_6 + \sqrt{p_1^2 p_2^2 p_6^2 + 4 p_2 p_3 p_4 p_6 [G(0) - G_b]}}{2 p_3 p_4 [G(0) - G_b]} \right). \quad (2.30)$$

□

2.2. Simulaciones numéricas del modelo mínimo

En esta sección presentamos algunas simulaciones numéricas realizadas con el modelo mínimo para ilustrar los resultados teóricos demostrados en la Sección 2.1. Como paso previo, se han obtenido los valores de los parámetros mediante la función del Apéndice A, utilizando para el ajuste datos reales tomados de [8]. Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 2.1, donde

también se han fijado los valores basales G_b e I_b correspondientes a los datos experimentales que se han manejado.

Parámetros	Valores obtenidos
G_b	92 mg/dl
I_b	7,3 $\mu UI/ml$
p_0	315,980 mg/dl
p_1	$4,23506 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
p_2	$6,42549 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
p_3	$4,23855 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$
p_4	$1,89168 \times 10^{-3} \text{ min}^{-2} (\mu UI/ml)^{-1}$
p_5	94,9342 mg/dl
p_6	0,18102 min^{-1}
p_7	205,306 $\mu UI/ml$

Tabla 2.1: Valores obtenidos de los parámetros del modelo mínimo.

Este resultado se ha obtenido mediante la función de Matlab `lsqnonlin`, la cual resuelve problemas no lineales en el sentido de mínimos cuadrados no lineales con el formato

$$\min_{\mathbf{p}} \|f(\mathbf{p})\|_2^2 = \min_{\mathbf{p}} (f_1(\mathbf{p})^2 + f_2(\mathbf{p})^2 + \dots + f_n(\mathbf{p})^2), \quad (2.31)$$

siendo cada f_i la diferencia entre el dato experimental en tiempo t_i y la solución numérica del modelo mínimo en el mismo tiempo, obtenida mediante la función `ode45` para los parámetros dados. Esta función `lsqnonlin` modifica el valor de dichos parámetros mediante el método del gradiente inverso hasta llegar a un mínimo local de la función a minimizar, y admite cotas superiores e inferiores para los parámetros óptimos buscados. La iteración se detiene cuando la diferencia entre dos aproximaciones sucesivas a los parámetros es menor que una tolerancia determinada.

El ajuste de los datos experimentales ha resultado ser el que se muestra en la Figura 2.1.

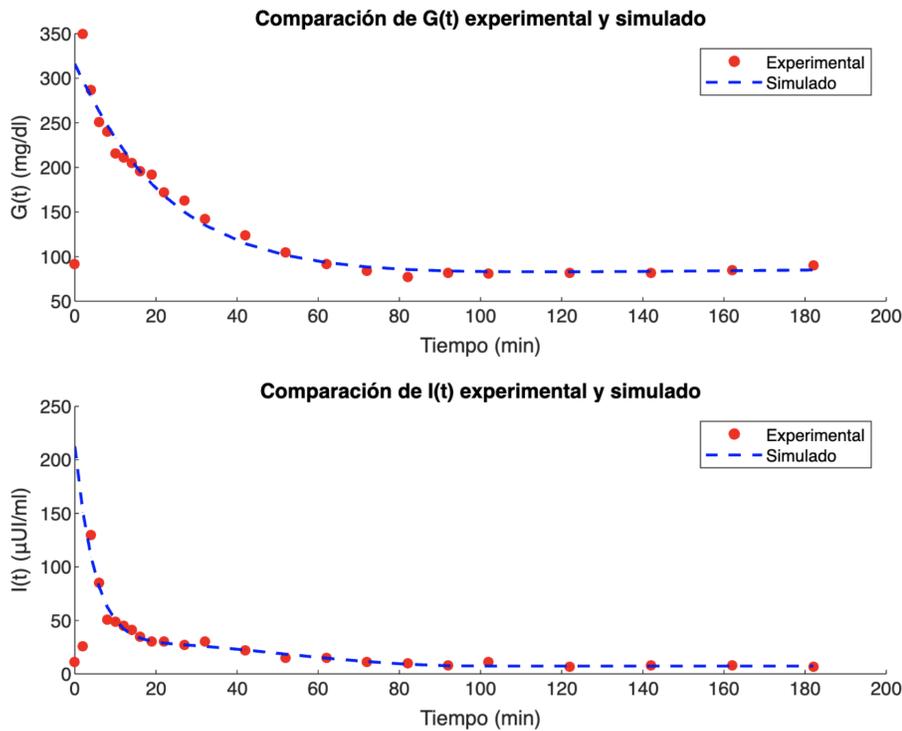


Figura 2.1: Representación gráfica del ajuste realizado con el programa de Matlab. En la imagen superior se representan los resultados obtenidos para $G(t)$, mientras que en la inferior podemos observar el resultado de ajustar $I(t)$.

Tal y como podemos observar en dicha figura, los valores experimentales se ajustan de forma apropiada a la solución del modelo, con la excepción de los dos primeros puntos, que representan los picos iniciales de glucosa e insulina, respectivamente. Esto se debe a que no se han tenido en cuenta al calcular la suma de cuadrados que se quiere minimizar. Incorporar dichos datos en el proceso de minimización generaba muchas dificultades para conseguir un ajuste adecuado en el resto de los puntos. Por ese motivo, siguiendo [8], se han introducido unos pesos con los cuales dichos puntos iniciales no se tienen en cuenta para la función de mínimos cuadrados (2.31), y de esta forma se obtiene una correcta cuadratura de los datos posteriores, que son los que realmente nos interesa estudiar.

Una vez fijados los parámetros del modelo, a continuación, ilustraremos gráficamente los resultados teóricos obtenidos en la sección anterior.

Nos fijamos en primer lugar en la Proposición 2.4 y realizamos una simulación partiendo de $I(0) = 11 \mu UI/ml$, que satisface la hipótesis pedida $I(0) > I_b$. Para ver el comportamiento a largo plazo de la solución, se ha realizado una integración numérica hasta $T = 200 \text{ min}$.

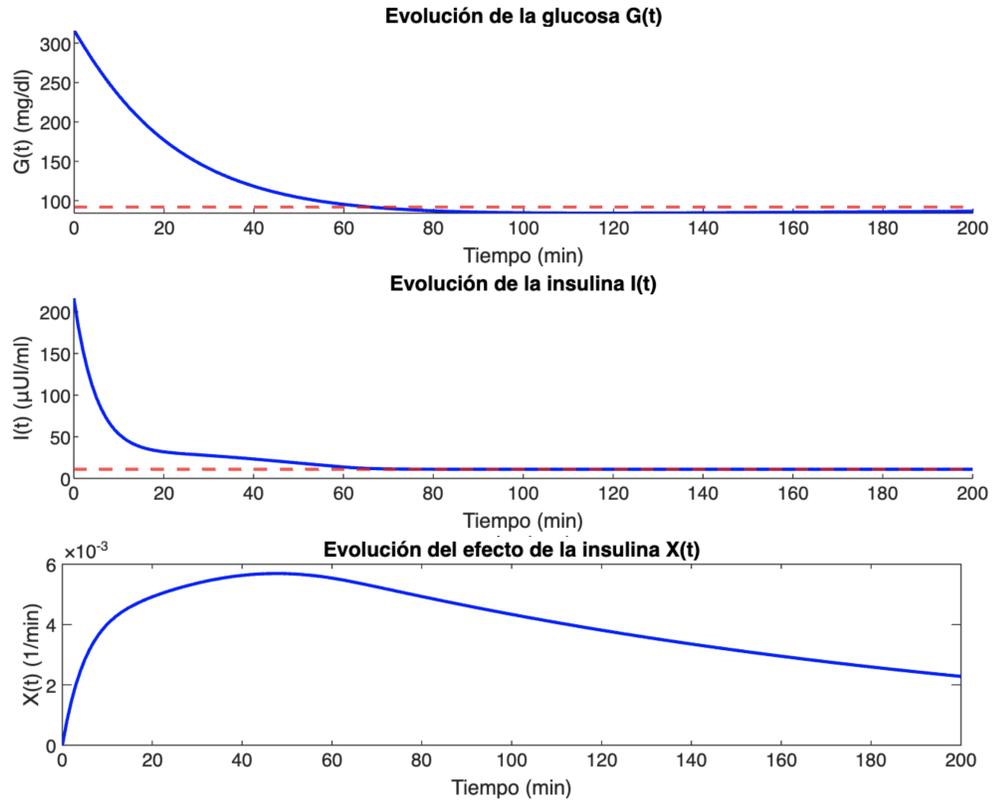


Figura 2.2: Representación gráfica de $G(t)$, $I(t)$ y $X(t)$ respectivamente, con los valores basales de las dos primeras representados con una línea roja discontinua.

Observamos en la Figura 2.2 que la curva correspondiente a $G(t)$, aunque empieza con valores mayores que G_b , una vez toma valores por debajo de G_b , nunca vuelve a superar dicho valor. De la misma forma, observamos que el valor de $I(t)$ siempre está por encima de su correspondiente valor basal. Finalmente, el valor de $X(t)$ siempre está por encima de 0. Por tanto, los resultados numéricos concuerdan con los teóricos.

Ahora, para ilustrar los resultados expuestos en las Proposiciones 2.5 y 2.7, únicamente mostraremos las gráficas de $X(t)$, debido a que contienen to-

da la información que necesitamos para corroborar que se cumple la teoría. Para realizar la comparativa entre $G_b < p_5$ y $G_b > p_5$, se ha aumentado el valor dado en la Tabla 2.1 para p_5 , pasando de $84,9342 \text{ mg/dl}$ a $94,9342 \text{ mg/dl}$. También se ha incrementado el tiempo de integración hasta $T = 5000 \text{ min}$.

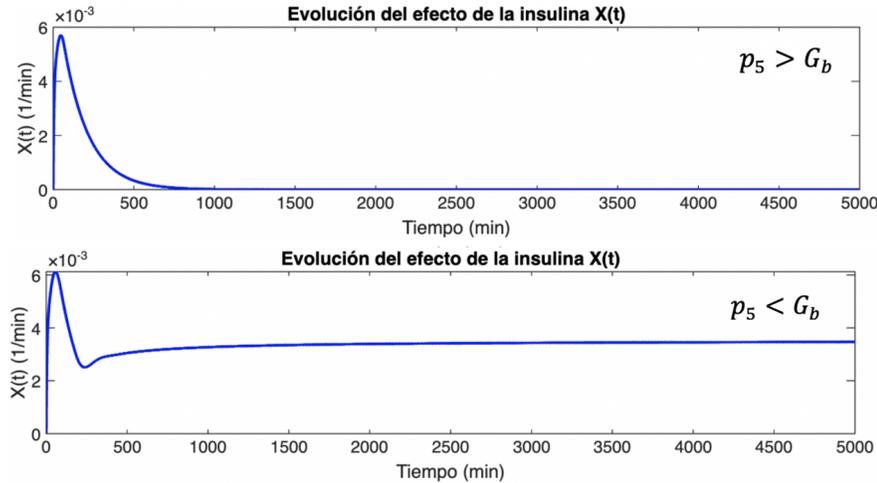
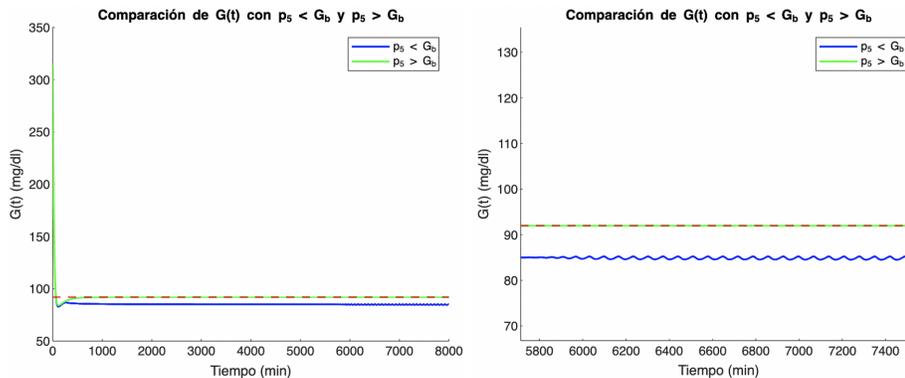


Figura 2.3: Representación gráfica de $X(t)$ cuando $p_5 > G_b$ en la parte superior y cuando $p_5 < G_b$ en la parte inferior.

A partir de las gráficas incluidas en la Figura 2.3 observamos que cuando $p_5 > G_b$ la función $X(t)$ tiende a un equilibrio en 0 y, consecuentemente, $G(t)$ e $I(t)$ tienden a (G_b, I_b) . No sucede lo mismo cuando $p_5 < G_b$, ya que se observa una tendencia creciente de la función y, por tanto, nunca se alcanzará un equilibrio del sistema. Para comprobar este resultado de no equilibrio, veremos a continuación una serie de gráficas comparativas



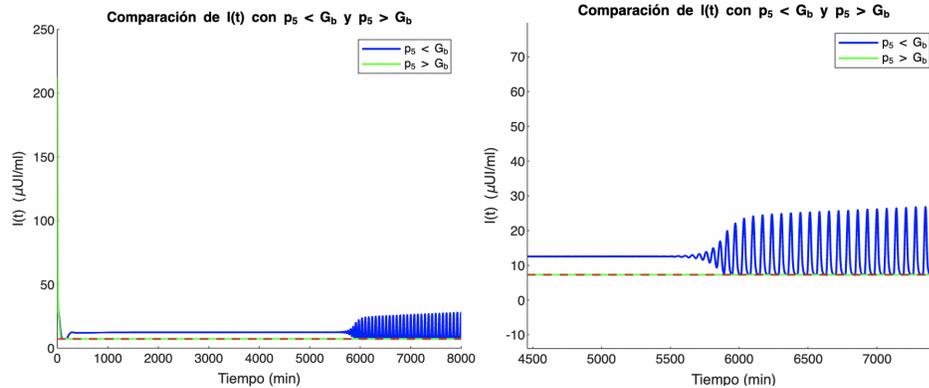


Figura 2.4: Representación de $G(t)$ en las gráficas superiores y de $I(t)$ en las inferiores, con la zona de no equilibrio ampliada a la derecha de ambas, respectivamente, para $p_5 > G_b$ (verde) y $p_5 < G_b$ (azul), con los valores basales representados por la línea roja discontinua.

Observamos en la Figura 2.4 tanto la concentración de glucosa como la de insulina, a partir de un tiempo mayor que 5500 *min*, presentan un comportamiento oscilatorio, síntoma de que el sistema, cuando $p_5 < G_b$, no alcanza el equilibrio. De la misma forma, se comprueba que, a pesar de este comportamiento oscilatorio, $G(t)$ se mantiene siempre por debajo del nivel basal e $I(t)$ por encima, tal y como se enunció en la Proposición 2.3.

Finalmente, hemos considerado el caso en el que $G_b = p_5$, que es la hipótesis que se hace en la Proposición 2.9.

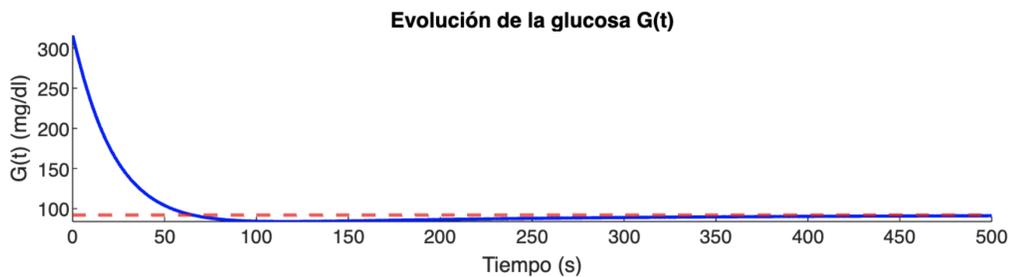


Figura 2.5: Representación gráfica de $G(t)$ cuando $p_5 = G_b$, representando con una línea roja discontinua su valor basal.

Al igual que comprobamos en la primera gráfica de la Figura 2.2, no puede existir una solución de $G(t)$ para la cual el valor descienda progresivamente hasta el valor basal, sino que existe un tiempo a partir del cual dicha solución siempre está por debajo de dicho valor y, aunque a partir de un momento

determinado la función sea ascendente, nunca llega a superar el valor G_b .

Para concluir esta sección, veamos los resultados que obtenemos al utilizar el modelo mínimo en pacientes con diferentes valores de la efectividad de la glucosa S_G , dada por (1.2), y del índice de sensibilidad a la insulina S_I , dado por (1.4), cantidades definidas en el primer capítulo y de alto interés clínico. El resto de parámetros se mantienen inalterados con su valor dado en la Tabla 2.1. Variaremos en primer lugar la efectividad de la glucosa S_G , lo que es equivalente, el parámetro p_1 . Como en [4] se han fijado los valores $S_G = 0,015, 0,03$ y $0,06$.

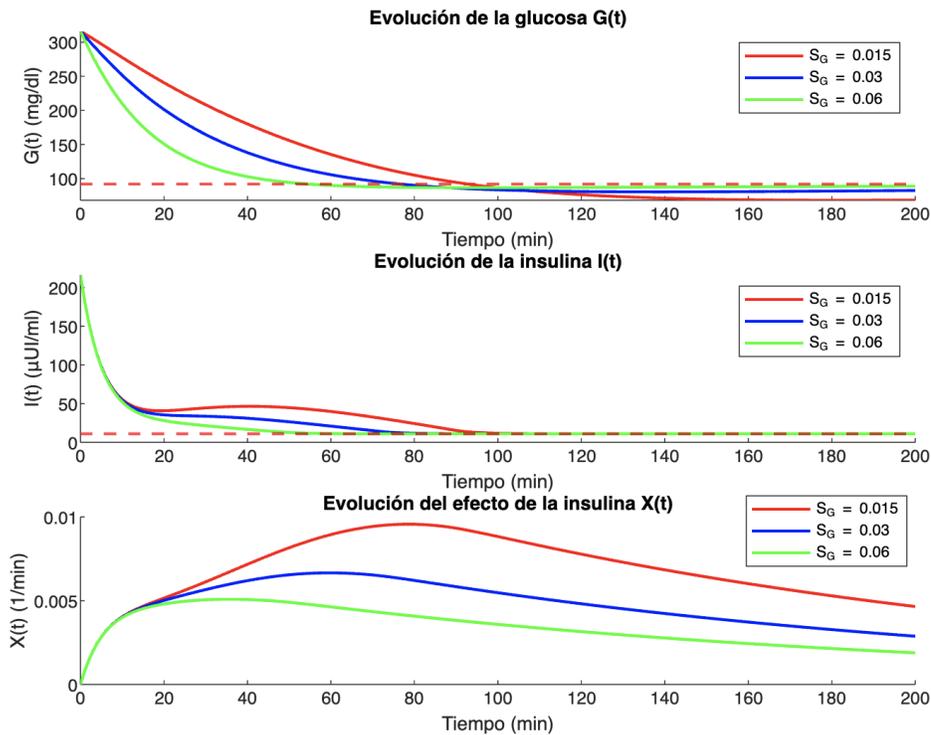


Figura 2.6: Representación gráfica de $G(t)$ en la gráfica superior, $I(t)$ en la central y $X(t)$ en la inferior, para tres valores diferentes de S_G , representando con una línea roja discontinua los valores basales.

En la Figura 2.6 podemos comprobar que, efectivamente, cuanto mayor es S_G , más rápidamente desaparece la glucosa por sí misma del organismo, lo que encaja perfectamente con la definición de S_G y con su significado biológico. Por ese motivo, por la ecuación (2.3), el paciente necesita una

cantidad mayor de insulina en plasma para poder sintetizar la glucosa, lo cual es visible en la gráfica central de la Figura 2.6 en la que aparece un pico de insulina, para los valores más pequeños de S_G . Consecuentemente, observamos en la gráfica inferior un mayor efecto de la insulina, o lo que es lo mismo, de $X(t)$ cuanto menor es el valor de S_G .

Veamos a continuación las gráficas obtenidas al variar S_I , concretamente cuando $S_I = 2,5 \times 10^{-4}$, 5×10^{-4} y $1,0 \times 10^{-3}$.

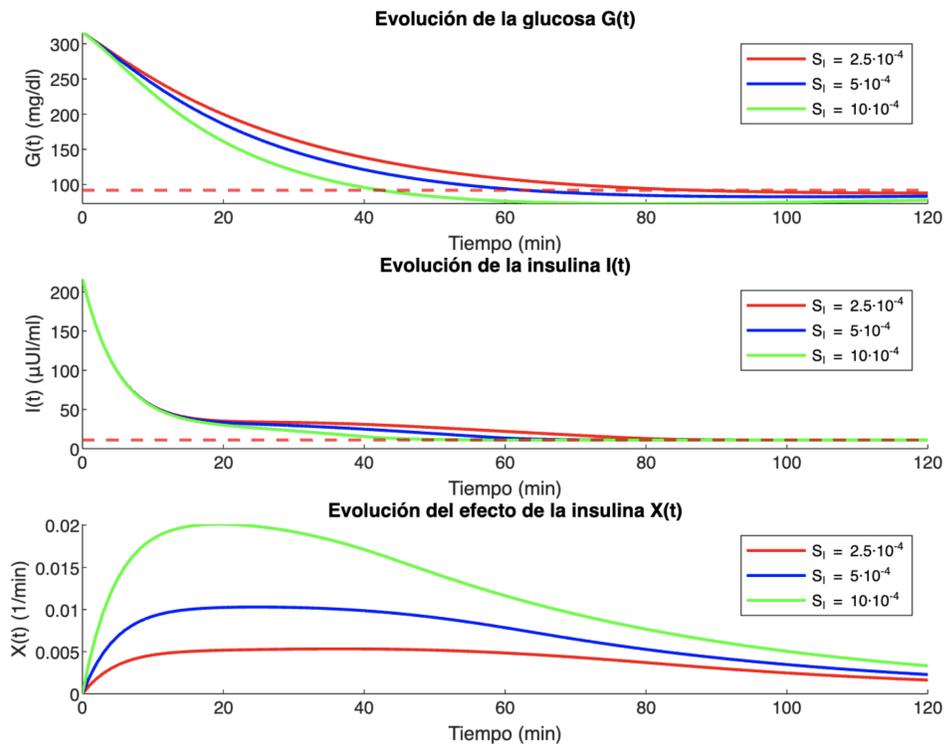


Figura 2.7: Representación gráfica de $G(t)$ en la gráfica superior, $I(t)$ en la central y $X(t)$ en la inferior, para tres valores diferentes de S_I , representando con una línea roja discontinua los valores basales.

Ahora, en la Figura 2.7 observamos cómo, cuanto mayor es la sensibilidad a la insulina del paciente, más rápidamente desaparece la glucosa en plasma y menor es el tiempo en el que la glucosa se sitúa por encima de su valor basal. Consecuentemente, antes se consume la insulina, visible en la gráfica central. Finalmente, como el sujeto es más sensible a esta hormona, mayor será el efecto de la misma en el organismo, que es lo que nos indica en la gráfica inferior el aumento del pico máximo de $X(t)$ cuanto mayor es S_I .

Capítulo 3

El modelo dinámico

En el marco de los procesos fisiológicos, es de extrema importancia tener en cuenta el tiempo que el organismo tarda en reaccionar a determinados estímulos para poder realizar un estudio apropiado de los mismos. La síntesis de la glucosa no es una excepción: tanto el hígado como el páncreas tienen un cierto “retardo” a la hora de iniciar la glucólisis, que es el proceso de obtención de energía a partir de azúcares.

En el modelo mínimo, este tiempo de reacción era representado como una acumulación de insulina en un compartimento externo, $X(t)$, que daba cuenta de cómo evolucionaba el efecto de esta hormona a lo largo del tiempo. Igualmente, en la tercera ecuación del modelo (2.3) se introdujo un término acompañado de t para modelizar este comportamiento retardado. Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, esta simplificación puede ser mejorada. Las dificultades, sin embargo, no surgen de mejorar dicho modelo, sino de hacerlo sin añadir nuevos parámetros.

Se propone a continuación el llamado **modelo dinámico** en [2], en el cual se hace una representación explícita del mecanismo fisiológico subyacente al retardo anteriormente comentado. Las nuevas ecuaciones son

$$\frac{dG(t)}{dt} = -b_1G(t) - b_4I(t)G(t) + b_7, \quad G(0) = G_b + b_0, \quad (3.1)$$

$$G(t) \equiv G_b \text{ para todo } t \in [-b_5, 0), \quad (3.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -b_2I(t) + \frac{b_6}{b_5} \int_{t-b_5}^t G(s)ds, \quad I(0) = I_b + b_3b_0, \quad (3.3)$$

donde $G(t)$, medida en mg/dl , es la concentración de glucosa en sangre en el tiempo t ; $I(t)$, medida en pM (pico moles por litro), es la concentración de insulina en sangre; G_b , medida en mg/dl , e I_b , medida en pM , son, como en el modelo mínimo, los valores basales de glucosa e insulina en sangre, respectivamente. Los parámetros b_i , $1 \leq i \leq 7$, son todos no negativos y su significado es el siguiente: b_0 , medido en mg/dl , es el valor teórico del incremento de la concentración de glucosa en plasma por encima del valor basal inmediatamente después de la administración del bolo alimenticio; b_1 , medido en min^{-1} , es la tasa de desaparición de glucosa de primer orden; b_2 , medido en min^{-1} , es la constante de desaparición de insulina de primer orden; b_3 , medido en $pM/(mg/dl)$, representa el aumento de la concentración de insulina en la primera fase por mg/dl de incremento en la concentración de glucosa en tiempo cero debido a la inyección del bolo; b_4 , medido en $min^{-1}pM^{-1}$, es la tasa constante de desaparición de glucosa debida a la concentración de insulina en plasma; b_5 , medido en min , es la longitud del intervalo temporal en el cual las concentraciones de glucosa en plasma influyen en la secreción pancreática de insulina; b_6 , medido en $min^{-1}pM/(mg/dl)$, es la cantidad de insulina liberada en la segunda fase por concentración de glucosa promedio en los b_5 minutos previos; y b_7 , medido en $(mg/dl)min^{-1}$, representa el aumento de la concentración de glucosa en plasma debido a la producción constante del hígado. Aunque algunos de los parámetros que intervienen en el modelo dinámico ya aparecían en el modelo mínimo, se ha preferido utilizar una nueva notación uniforme para todos ellos (b_i). Además, notamos que las unidades en las que se mide la concentración de insulina en sangre son distintas de las utilizadas en el Capítulo 2, lo que afecta también al valor de algunos parámetros.

3.1. Análisis del modelo dinámico

Una vez planteadas las ecuaciones, se realizará un estudio cualitativo de la estabilidad del modelo. Para ello, se demostrará la convergencia al equilibrio de cualquier solución, mediante la acotación en el infinito de las mismas. Veamos, en primer lugar, cuáles son los puntos de equilibrio del sistema (3.1), (3.2) y (3.3).

Proposición 3.1. *El único punto de equilibrio del modelo dinámico (3.1), (3.2) y (3.3) es (G_b, I_b) .*

Demostración. Sea (G_0, I_0) un punto de equilibrio del sistema. Entonces, debe cumplir que, por las ecuaciones (3.1) y (3.3),

$$0 = b_1 G_0 + b_4 G_0 I_0 - b_7, \quad (3.4)$$

$$0 = -b_2 I_0 + b_6 G_0. \quad (3.5)$$

Las condiciones iniciales del modelo suponen que el sujeto está en el estado (G_b, I_b) durante los minutos anteriores a la ingesta del bolo alimenticio, es decir, con los valores basales tanto de la concentración de glucosa como de la concentración de insulina. Igualmente, se supone que dicho estado inicial es de equilibrio. Por lo tanto, las igualdades (3.4) y (3.5) también son ciertas si se sustituyen G_0 e I_0 por los valores basales, obteniéndose así

$$b_7 = b_1 G_b + b_4 G_b I_b, \quad b_6 = b_2 \frac{I_b}{G_b}.$$

Sustituyendo en la ecuación (3.5) b_6 por su valor en función de las concentraciones basales, podemos despejar $I_0 = \frac{G_b}{I_b} G_0$. Sustituyendo ahora b_7 e I_0 en (3.4), se llega a la ecuación cuadrática

$$0 = b_4 \frac{I_b}{G_b} G_0^2 + b_1 G_0 - (b_1 G_b + b_4 G_b I_b).$$

Resolviendo dicha ecuación se obtiene que las posibles soluciones son $G_0 = G_b$ o $G_0 = -\frac{G_b(b_1 + b_4 I_b)}{b_4 I_b}$. Fisiológicamente, solo tienen sentido valores positivos de la concentración de glucosa en sangre. Por lo tanto, como los parámetros b_i y G_b son no negativos, necesariamente $G_0 = G_b$ y, por consiguiente, $I_0 = I_b$. Entonces, el único punto de equilibrio posible será (G_b, I_b) . \square

A continuación, se presentará un resultado relativo a la acotación de las soluciones y de sus derivadas temporales.

Proposición 3.2. *Las soluciones $\{G(t), I(t)\}$ de las ecuaciones (3.1), (3.2) y (3.3) son positivas y acotadas. Además, las derivadas temporales de las mismas están también acotadas.*

Demostración. En primer lugar, aplicando el Lema 2.1 a la ecuación (3.3), se obtiene que, por ser los parámetros b_i , G_b e I_b positivos, entonces $I(t)$ es

positivo para cualquier tiempo t . Reescribiendo la ecuación (3.1)

$$\frac{dG(t)}{dt} = -G(t)[b_1 + b_4I(t)] + b_7,$$

por ser $I(t) > 0$, tenemos que, de nuevo por el Lema 2.1, $G(t)$ también es positivo. Además, podemos acotar de la siguiente forma la derivada temporal de $G(t)$,

$$\frac{dG(t)}{dt} \geq -G(t)[b_1 + b_4I(t)], \quad (3.6)$$

y

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq -b_1G(t) + b_7. \quad (3.7)$$

Aplicando ahora el Lema 2.2 con estas acotaciones y suponiendo la regularidad suficiente de las funciones, se obtiene que $G(t) \leq G(0) = G_b + b_0$ y $G(t) \leq b_7/b_1$. Por tanto, $G(t) \leq \min(G_b + b_0, b_7/b_1)$, y está acotada. Aplicando estas cotas a la ecuación (3.3) se tiene

$$\frac{dI(t)}{dt} \leq -b_2I(t) - b_6(G_b + b_0), \quad (3.8)$$

y

$$\frac{dI(t)}{dt} \leq -b_2I(t) - \frac{b_6b_7}{b_1}. \quad (3.9)$$

De nuevo, una aplicación directa del Lema 2.2 proporciona las siguientes cotas para $I(t)$: $I(t) \leq I(0) = I_b + b_0b_3$ e $I(t) \leq b_6b_7/(b_2b_1)$. Por tanto, $I(t) \leq \min(I_b + b_0b_3, b_6b_7/(b_2b_1))$, y está acotada. \square

Veremos ahora algunos resultados relacionados con la estabilidad de las soluciones del modelo.

Proposición 3.3. *Cualquier sucesión de puntos en el espacio de fase a lo largo de una solución del sistema (3.1), (3.2) y (3.3) admite una subsucesión convergente.*

Demostración. Este resultado es equivalente a demostrar que el espacio de fases es relativamente compacto, es decir, que su adherencia es compacta. Para ello probaremos que el conjunto $\{I(t), t \geq 0\}$ es compacto y que el conjunto $\{G(t), t \geq 0\}$ es relativamente compacto. Entonces, como consecuencia del teorema de Tíjonov [9], el espacio producto será relativamente

compacto.

Sea una sucesión $\{I_n(t)\}_{n=1}^{\infty}$ del conjunto de soluciones $I(t)$. Entonces, como los valores de dicha sucesión son reales en el conjunto $(0, \max(I_b + b_0b_3, b_6b_7/(b_2b_1))]$, uniendo el punto $\{0\}$ a este intervalo obtenemos un conjunto cerrado y acotado en \mathbb{R} . Entonces, por el teorema de Heine-Borel [7], el conjunto es compacto.

Veamos ahora el conjunto de soluciones de $G(t)$. Sea, para todo $t \geq 0$, $G_t = \{f(t) : f \in G\}$, siendo G el conjunto de funciones solución de (3.1). Sabemos que estas funciones, por ser un modelo fisiológico, son \mathcal{C}^1 . Entonces, por la Proposición 3.2, tenemos que tanto la norma de las funciones como la de las derivadas está acotada, lo cual equivale a que para cada t , G_t está acotado. Ahora, por el teorema de Arzelá-Ascoli, podemos afirmar que, por ser un subconjunto de \mathcal{C}^1 , el conjunto de soluciones $G(t)$ es relativamente compacto. \square

Antes de continuar, definiremos dos conceptos que facilitarán la redacción posterior de algunos de los resultados.

Definición 3.4. Se dice que un punto Y_0 del espacio de fases es un ω -límite de la trayectoria $Y(t; x, y)$ si existe una sucesión $\{t_n\}_{n=1}^{\infty}$ que tiende a infinito tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} Y(t_n; x, y) = Y_0.$$

Al conjunto de todos estos puntos se le denomina el conjunto ω -límite [5].

Esta definición da lugar al siguiente resultado, consecuencia directa de las proposiciones anteriores.

Corolario 3.5. *El conjunto ω -límite del sistema del modelo dinámico es no vacío.*

Definición 3.6. Sea una solución $F(t) = \{G(t), I(t)\}$ de las ecuaciones (3.1) y (3.3), y de ella tomamos una subsucesión convergente. Denotamos como $F_0 = \{\eta, \phi\}$ al punto de convergencia de dicha subsucesión. Denotaremos por $F^*(t) = \{G^*(t), I^*(t)\}$ a la solución del sistema de las mismas ecuaciones empezando desde la condición inicial $F_0 = \{\eta, \phi\}$.

De esta definición se obtiene de forma directa el siguiente lema.

Lema 3.7. *Existe una sucesión $\{T_n\}_{n=1}^{\infty}$, con $\lim_{n \rightarrow \infty} T_n = \infty$, tal que $\lim_{T_n \rightarrow \infty} G(t + T_n) = G^*(t)$ y $\lim_{T_n \rightarrow \infty} I(t + T_n) = I^*(t)$.*

Una vez presentados estos resultados, pasemos a estudiar en mayor profundidad la estabilidad del modelo.

Proposición 3.8. *Se verifica que $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq b_7/b_1$. Además, si para algún $t_0 \geq 0$ se tiene que $G(t_0) \leq b_7/b_1$, entonces $G(t) < b_7/b_1$ para todo $t > t_0$.*

Demostración. Recordando la segunda acotación (3.7) que se hizo de la derivada de $G(t)$ en la demostración de la Proposición 3.2 y aplicando tanto el Lema 2.2 como el Lema 2.1, se concluye que

$$G(t) \leq e^{-b_1 t} G(0) + \frac{b_7}{b_1} (1 - e^{-b_1 t}),$$

y, por tanto, $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq b_7/b_1$. Igualmente, si aplicamos esta desigualdad para un tiempo $t > t_0$, se obtiene que $G(t) < b_7/b_1$. En particular, si $G(0) \leq b_7/b_1$, obtenemos que $G(t) < b_7/b_1$ para todo $t > 0$. \square

Corolario 3.9. $G^*(t) \leq \frac{b_7}{b_1}$ para todo t .

Demostración. Este resultado es inmediato de la Proposición 3.8 y del Lema 3.7, sin más que aplicar las definiciones antes vistas. \square

Hemos obtenido, por tanto, una acotación para las soluciones G^* . Podemos usarla para obtener para cada par (G^*, I^*) en el ω -límite una acotación para I^* . Sea $\alpha = \frac{b_6 b_7}{b_1 b_2}$.

Proposición 3.10. *Se verifica que $I^*(t) \leq \alpha$. Además, si para algún $t_0 \geq 0$ se cumple que $I(t_0) \leq \alpha$ y $G(t_0) \leq \frac{b_7}{b_1}$, entonces $I(t) < \alpha$ para todo $t > t_0$.*

Demostración. Aplicando la ecuación (3.3) a I^* , se obtiene

$$\frac{dI^*(t)}{dt} \leq -b_2 I^*(t) + \frac{b_6}{b_5} \left(\frac{b_7}{b_1} \right) = -b_2 I^*(t) + \frac{b_6 b_7}{b_1} \text{ para todo } t \geq 0.$$

Ahora, resolviendo para un tiempo $t \geq t_1$ arbitrario, por el Lema 2.2,

$$I^*(t) \leq e^{-b_2(t-t_1)} I^*(t_1) + \alpha(1 - e^{-b_2(t-t_1)}). \quad (3.10)$$

Tomando ahora $\lim_{t_1 \rightarrow -\infty} I^*(t)$, se obtiene la acotación buscada.

Supongamos ahora que para algún $t_0 \geq 0$ se cumple que $I(t_0) \leq \alpha$ y $G(t_0) \leq \frac{b_7}{b_1}$. Entonces, utilizando la ecuación (3.10) ahora para $I(t)$, razonando de forma similar, obtenemos que $I(t) < \alpha$ para tiempos mayores que t_0 . \square

Esta acotación superior de I^* para cada par (G^*, I^*) perteneciente al ω -límite nos permite obtener una cota inferior para G^* .

Proposición 3.11. *Se verifica que $G^*(t) \geq \frac{b_7}{b_1 + b_4\alpha}$. Además, si para algún $t_0 \geq 0$, $G(t_0) \geq \frac{b_7}{b_1 + b_4\alpha}$ y para todo $t > t_0$, $I(t) \leq \alpha$, entonces se tiene que $G(t) > \frac{b_7}{b_1 + b_4\alpha}$ para todo $t > t_0$.*

Demostración.

$$\begin{aligned} \frac{dG^*(t)}{dt} &= -b_1G^*(t) - b_4G^*(t)I^*(t) + b_7 \\ &\geq -b_1G^*(t) - b_4\alpha G^*(t) + b_7 \\ &= (-b_1 - b_4\alpha)G^*(t) + b_7, \text{ para todo } t. \end{aligned}$$

Resolviendo para un tiempo $t \geq t_1$ arbitrario, se obtiene

$$G^*(t) \geq e^{-(b_1+b_4\alpha)(t-t_1)}G^*(t_1) + \frac{b_7}{b_1 + b_4\alpha}(1 - e^{-(b_1+b_4\alpha)(t-t_1)}).$$

Tomando ahora $\lim_{t_1 \rightarrow -\infty} G^*(t)$ se obtiene la acotación buscada. Razonando de forma similar a la demostración de la Proposición 3.10 se obtiene el segundo resultado del enunciado. \square

Habiendo acotado ahora inferiormente G^* , podemos hacer lo mismo con I^* . Sea $\sigma = \frac{b_1b_7}{b_1^2b_2 + b_4b_6b_7}$.

Proposición 3.12. *Se verifica que $I^*(t) \geq b_6\sigma$. Además, si para algún $t_0 \geq 0$, $I(t_0) \geq b_6\sigma$ y $G(t_0) \geq b_2\sigma$, entonces $I(t) > b_6\sigma$ para todo $t > t_0$.*

Demostración. Al igual que se hizo en la demostración de la Proposición 3.10, aplicando las nuevas hipótesis se obtiene que

$$\frac{dI^*(t)}{dt} \geq -b_2 I^*(t) + b_6 b_2 \sigma.$$

Razonando de forma totalmente análoga a como se ha hecho antes se obtienen las acotaciones buscadas. \square

Intuitivamente, habiendo obtenido una acotación inferior para I^* podemos obtener otra acotación superior, más fina que la obtenida anteriormente, para G^* . Sea $\gamma = \frac{b_7}{b_1 + b_4 b_6 \sigma}$.

Proposición 3.13. *Se verifica que $G^*(t) \leq \gamma$. Además, si para algún $t_0 \geq 0$ se cumple que $G(t_0) \leq \gamma$, y para todo $t > t_0$ se tiene $I(t) > b_6 \sigma$, entonces $G(t) < \gamma$ para todo $t > t_0$.*

Demostración. Utilizando la primera de las acotaciones (3.6) obtenidas para la derivada de $G(t)$ en la Proposición 3.2 aplicada a $G^*(t)$ con las nuevas hipótesis, se obtiene

$$\frac{dG^*(t)}{dt} \leq -(b_1 + b_4 b_6 \sigma) G^*(t) + b_7.$$

Una vez obtenida esta acotación, mediante razonamientos análogos a los vistos anteriormente se obtienen las acotaciones buscadas. \square

Podemos ver que el procedimiento seguido lleva a las siguientes conclusiones: en primer lugar, si G^* está acotada superiormente por alguna constante, llamémosla β , entonces I^* está acotada superiormente por $\frac{b_6 \beta}{b_2}$, y por consiguiente G^* estará acotada inferiormente por $\frac{b_7}{b_2(b_1 + b_4 b_6 \beta/b_2)}$, lo cual lleva a que G^* esté acotada superiormente por $\frac{b_7}{b_1 + \frac{b_4 b_7}{b_2(b_1 + b_4 b_6 \beta/b_2)}}$, y etcétera.

Lo mismo se puede afirmar si $G(0)$ está acotada superiormente por una constante β y si $I(0)$ está acotada.

Podemos formalizar esto construyendo dos sucesiones $\{m_j\}_{j=0}^{\infty}$ y $\{M_j\}_{j=0}^{\infty}$ a partir de las cotas inferiores y superiores de G^* para obtener el siguiente resultado.

Proposición 3.14. Sean $\{m_j\}_{j=0}^{\infty}$ y $\{M_j\}_{j=0}^{\infty}$ las sucesiones de cotas inferiores y superiores para $G^*(t)$ anteriormente descritas, con $M_0 = b_7/b_1$ (Corolario 3.9) y $m_0 = \frac{b_7}{b_1 + b_4 b_6 b_7 / (b_1 b_2)}$ (Proposición 3.11). Entonces,

$$I) M_{j+1} = h(M_j), m_{j+1} = h(m_j), \text{ con } h(x) = \frac{b_7}{b_1 + \frac{b_4 b_7}{b_1 b_2 + b_4 x}};$$

II) $h(x)$ es una función monótona creciente;

III) $h(M_{j+1}) \leq h(M_j)$, y $h(m_{j+1}) \geq h(m_j)$;

IV) $\{m_j\}_{j=0}^{\infty}$ y $\{M_j\}_{j=0}^{\infty}$ son sucesiones acotadas.

Demostración.

I) Esta afirmación es directa por los resultados anteriores.

II) Calculemos la derivada de la función $h(x)$.

$$h'(x) = \left(\frac{b_4 b_7}{b_1^2 b_2 + b_1 b_4 x + b_4 b_7} \right)^2.$$

Por tanto, hemos obtenido que $h'(x) \geq 0$ para todo x , por lo que podemos afirmar que $h(x)$ es monótona creciente.

III) Teniendo en cuenta que $M_1 < M_0$ y que $m_1 > m_0$,

$$h(M_1) \leq h(M_0), \quad h(m_1) \geq h(m_0)$$

por lo visto en el apartado II. Razonando inductivamente utilizando el apartado I, finalmente llegamos al resultado buscado.

IV) Por ser $h(x)$ monótona creciente y $M_0 > m_0$, entonces

$$M_1 = h(M_0) > h(m_0) = m_1.$$

Razonando por inducción, obtenemos que $M_j > m_j$ para todo j . Entonces, por el apartado III, finalmente podemos afirmar que ambas sucesiones están acotadas superiormente por M_0 e inferiormente por m_0 , y por tanto son acotadas. \square

Hemos obtenido que las sucesiones anteriormente descritas son monótonas y acotadas. Por lo tanto, convergen. Un punto de convergencia para cualquiera de las dos sucesiones debe ser un punto fijo de la función $h(x)$. Estudiemos entonces el número de puntos fijos de dicha función.

Proposición 3.15. *La función $h(x)$ tiene un único punto fijo positivo.*

Demostración. Sea a un punto fijo de $h(x)$. Entonces $h(a) = a$, o lo que es lo mismo,

$$a = \frac{b_7}{b_1 + \frac{b_4 b_7}{b_1 b_2 + b_4 a}} \Rightarrow b_1 b_4 a^2 + b_1^2 b_2 a - b_1 b_2 b_7 = 0.$$

Teniendo en cuenta que todos los coeficientes b_i son positivos, el discriminante de esta ecuación cuadrática es positivo y, por tanto, ambas raíces serán reales. Resolviendo, obtenemos

$$a = \frac{-b_1^2 b_2 \pm \sqrt{b_1^4 b_2^2 + 4b_1^2 b_2 b_4 b_7}}{2b_1 b_4},$$

donde es claro que una de las raíces será positiva, cuando se toma el signo positivo, y la otra será negativa. \square

Como $h(x)$ tiene un único punto fijo positivo, y como $\{m_j\}_{j=0}^{\infty}$ y $\{M_j\}_{j=0}^{\infty}$ convergen a un punto fijo de esta función, debe haber solo un valor al cual estas sucesiones convergen, y este valor debe ser el mismo. Como G^* está acotada por ambas sucesiones, se obtiene que G^* es constante, y todos los posibles puntos del ω -límite comparten la misma componente $G(t)$. Si al equilibrio del sistema original de ecuaciones diferenciales (3.1), (3.2) y (3.3) se le inserta un valor constante de $G^*(t)$, se obtiene un único valor para $I^*(t)$. Podemos concluir, por tanto, que el conjunto ω -límite de este sistema es un único punto. Tal y como se comprobó en la Proposición 3.1, el punto (G_b, I_b) pertenece al ω -límite por ser un punto de equilibrio. Entonces, el conjunto ω -límite de este sistema es dicho punto, y podemos afirmar que cualquier solución del sistema original converge al mismo.

Para demostrar que el sistema es estable, se requiere que las soluciones para $I(t)$ y $G(t)$ estén comprendidas dentro de sendos intervalos arbitrarios

$[G_{\min}, G_{\max}]$, $[I_{\min}, I_{\max}]$ cuando el punto inicial está dentro de dichos intervalos. Pero, por lo visto en las Proposiciones 3.10 - 3.13, para cada par de intervalos $[G_{\min}, G_{\max}]$, $[I_{\min}, I_{\max}]$ podemos encontrar un par de subintervalos $[m_j, M_j]$, $[\frac{b_6}{b_2}m_j, \frac{b_6}{b_2}M_j]$ tales que, para algún j se cumpla que

$$m_j > G_{\min}, \quad M_j < G_{\max}, \quad \frac{b_6}{b_2}m_j > I_{\min}, \quad \frac{b_6}{b_2}M_j < I_{\max}.$$

De nuevo, por las Proposiciones 3.10 - 3.13, una vez que, para algún $t_0 > 0$, $G(t_0) \in [m_j, M_j]$ e $I(t_0) \in [\frac{b_6}{b_2}m_j, \frac{b_6}{b_2}M_j]$, se tiene que la solución permanece dentro de dichos intervalos para todo $t > t_0$. En conclusión, como la convergencia es global, podemos afirmar que el sistema es asintóticamente estable.

3.2. Simulaciones numéricas del modelo dinámico

Tal y como se hizo con el modelo mínimo, se presentan a continuación algunas simulaciones numéricas realizadas para el modelo dinámico. Se han utilizado los mismos datos experimentales de [8] para ajustar los parámetros del modelo mediante la función del Apéndice B. Los valores obtenidos son

Parámetros	Valores obtenidos
G_b	92 mg/dl
I_b	43,809 pM
b_0	227,763 mg/dl
b_1	0,0416 min ⁻¹
b_2	0,1206 min ⁻¹
b_3	$3,6137 \times 10^{-6}$ pM/(mg/dl)
b_4	$5,64 \times 10^{-5}$ (min ⁻¹) pM ⁻¹
b_5	26,1634 min
b_6	0,0741 min ⁻¹ pM/(mg/dl)
b_7	3,1502 mg/dl min ⁻¹

Tabla 3.1: Valores obtenidos de los parámetros del modelo dinámico.

Este resultado se ha obtenido utilizando de nuevo la función `lsqnonlin` para minimizar (2.31), pero ahora la solución numérica del modelo dinámico se ha calculado mediante la función `dde23` de Matlab, la cual es capaz de integrar sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo. Para ello, se ha reescrito la ecuación (3.3) como

$$\frac{dI(t)}{dt} = -b_2 I(t) + \frac{b_6}{b_5} H(t), \text{ donde } H(t) = \int_{t-b_5}^t G(s) ds,$$

y se ha añadido una tercera ecuación diferencial con retardo

$$\frac{dH(t)}{dt} = G(t) - G(t - b_5),$$

junto con la condición inicial $H(0) = b_0$. El ajuste de los datos experimentales ha resultado ser el que muestra la Figura 3.1.

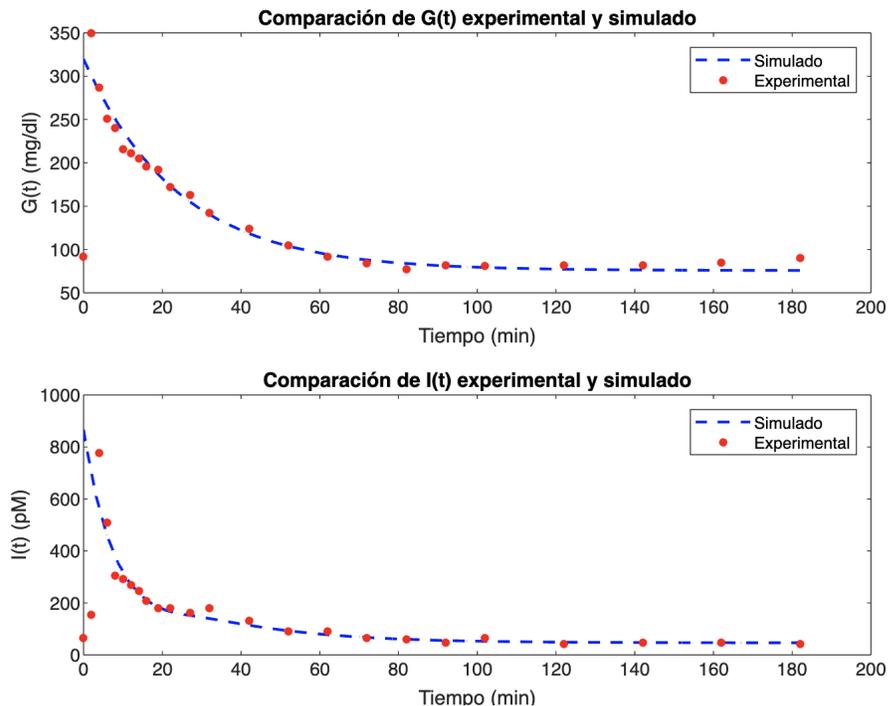


Figura 3.1: Representación gráfica del ajuste realizado con el programa de Matlab para el modelo dinámico. En la imagen superior se representan los resultados obtenidos para $G(t)$, mientras que en la inferior podemos observar el resultado de ajustar $I(t)$.

En la dicha figura podemos observar un ajuste correcto de los datos experimentales mediante el modelo dinámico. Al igual que se hizo con el modelo mínimo, como incorporar los primeros datos daba lugar a ciertas dificultades a la hora de realizar un ajuste adecuado, se introdujeron los mismos pesos para no tener en cuenta dichos puntos. La principal dificultad que apareció durante el ajuste fue la incapacidad del modelo de realizar un ajuste apropiado de los últimos datos experimentales de la glucosa. Sin embargo, el error no es lo suficientemente relevante como para invalidar el modelo.

Ahora, una vez identificados los parámetros del modelo, se ilustrarán algunos de los resultados expuestos en la sección anterior. En particular, se comprobarán las diferentes acotaciones enunciadas en las Proposiciones 3.8, 3.10, 3.11 y 3.12, cuyas hipótesis se cumplen. Para ello, se ha integrado hasta, $T = 600 \text{ min}$.

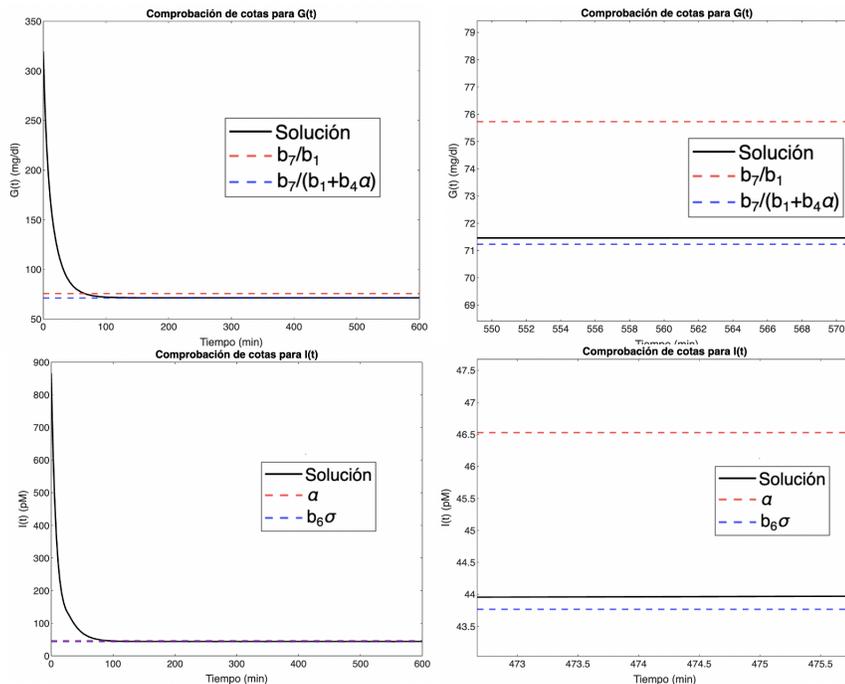


Figura 3.2: Solución numérica del modelo dinámico junto a las cotas de las Proposiciones 3.8, 3.10, 3.11 y 3.12. En las imágenes superiores se representan los resultados obtenidos para $G(t)$ con sus respectivas cotas, mientras que en las inferiores se muestran los resultados para $I(t)$ junto a sus cotas.

Tal y como se puede observar en la Figura 3.2, para tiempos mayores a los mostrados en la Figura 3.1, las soluciones obtenidas tanto para $G(t)$ como para $I(t)$ están comprendidas entre sus dos respectivas cotas, que es el resultado esperado. En las gráficas de la derecha, se ha ampliado la escala para visualizar mejor este hecho. Se podrían hacer gráficas análogas con la sucesión de cotas definidas en la parte teórica de este capítulo, y se llegaría hasta el valor de convergencia de ambas soluciones.

Para finalizar, y con el objetivo de poder observar diferentes tipos de soluciones obtenibles a partir del modelo dinámico, se han tomado los valores de los parámetros b_i recogidos en la Tabla 1 de [2], que corresponden a un total de 10 pacientes.

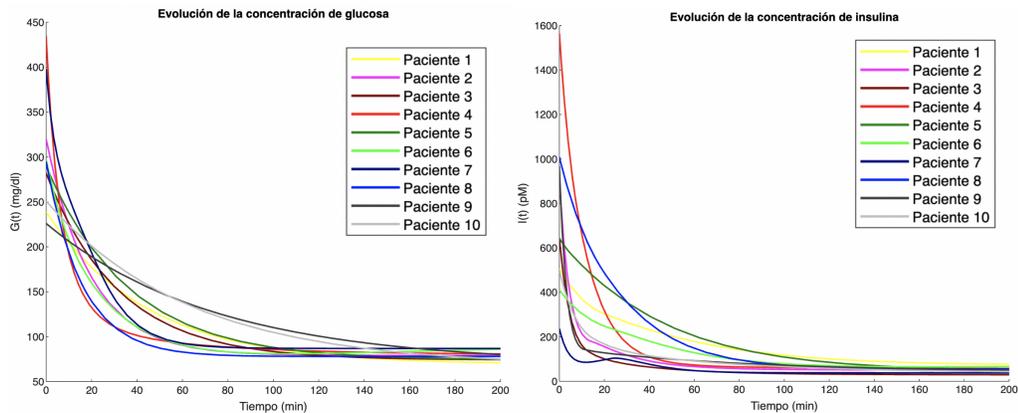


Figura 3.3: Representación gráfica de las diferentes soluciones obtenidas a partir de los parámetros b_i de 10 pacientes diferentes, extraídos de [2]. En la gráfica de la izquierda se representa $G(t)$, mientras que en la de la derecha se ilustra $I(t)$.

En la gráfica izquierda de la Figura 3.3 está representada la concentración de glucosa de los distintos pacientes y en la gráfica de la derecha, la concentración de insulina. Es de especial interés el caso del paciente 7 en la gráfica de la insulina, debido a que podemos observar claramente un segundo pico de insulina en torno al minuto 30, cuyas condiciones de aparición se revisaron en la parte final del estudio teórico del modelo mínimo. También llama la atención el caso de los pacientes 9 y 10 en la gráfica de la glucosa, que muestran inicialmente niveles más bajos de la misma y necesitan un tiempo mucho mayor para llegar al equilibrio, indicativo que su sensibilidad a la glucosa, S_G , es menor. Cabe destacar la gran disparidad de soluciones obtenidas: aunque los parámetros no son muy distintos entre sí, para tiem-

pos relativamente pequeños tras la ingesta del bolo alimenticio las soluciones difieren en gran medida, sobre todo en el caso de la insulina. La versatilidad del modelo para ajustarse a distintos pacientes es lo que lo hace apropiado para realizar estudios fisiológicos y clínicos relacionados con la glucosa y la insulina.

Bibliografía

- [1] Richard N Bergman, Y Ziya Ider, Charles R Bowden, and Claudio Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6):E667, 1979.
- [2] Andrea De Gaetano and Ovide Arino. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, 40:136–168, 2000.
- [3] Carlos Fernández Pérez, Francisco José Vázquez Hernández, and José Manuel Vegas Montaner. *Ecuaciones diferenciales y en diferencias: sistemas dinámicos*. Ediciones Paraninfo, SA, 2003.
- [4] Esben Friis-Jensen. *Modeling and simulation of glucose-insulin metabolism*. PhD thesis, Technical University of Denmark, 2007.
- [5] Morris W Hirsch, Stephen Smale, and Robert L Devaney. *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic Press, 2013.
- [6] Athena Makroglou, Jiaxu Li, and Yang Kuang. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied numerical mathematics*, 56(3-4):559–573, 2006.
- [7] Bert Mendelson. *Introduction to Topology*. Courier Corporation, 1990.
- [8] Natal van Riel. Minimal models for glucose and insulin kinetics—a matlab implementation. *Technische Universiteit Eindhoven*, 2004, <https://doi.org/10.13140/2.1.1766.7361>.
- [9] Stephen Willard. *General Topology*. Courier Corporation, 2012.

Apéndice A

Código Modelo Mínimo

```
1 function modmindef
2
3     Xb = 0;
4     Gb = 92;
5     Ib = 7.3;
6
7     x0 = [Gb, Xb, Ib]; % Valores basales
8
9     % Definir p inicial para los parametros
10    p_i = [3.159800410201388
11          0.000423505637612
12          0.000064254922255
13          0.000000042385593
14          0.000018916759521
15          0.949342157950364
16          0.001810193285909
17          2.053060119597405]*100;
18
19    % Valores experimentales
20    tgi = [0 92 11
21          2 350 26
22          4 287 130
23          6 251 85
24          8 240 51
25          10 216 49
```

```
26         12 211 45
27         14 205 41
28         16 196 35
29         19 192 30
30         22 172 30
31         27 163 27
32         32 142 30
33         42 124 22
34         52 105 15
35         62 92 15
36         72 84 11
37         82 77 10
38         92 82 8
39         102 81 11
40         122 82 7
41         142 82 8
42         162 85 8
43         182 90 7];
44
45     t = tgi(:,1);
46     G_exp = tgi(:,2);
47     I_exp = tgi(:,3);
48
49     % Funcion para minimizar
50     fun = @(p)ajusteModelo(p, x0, t, G_exp, I_exp);
51
52     % Opciones de lsqnonlin
53     options = optimoptions('lsqnonlin', 'Display', 'iter
54         ');
55
56     % Encontrar los mejores parametros p
57     p_best = lsqnonlin(fun, p_i, [zeros(length(p_i))],
58         [], options);
59
60     disp('Mejores parametros encontrados:');
61     disp(p_best);
62
63     % Resolver ODE con los parametros optimos
64     encontrados
65     sol = resolverODE(p_best, x0, t);
```

```
63
64     % Representar los resultados
65     RepResult(sol, t, G_exp, I_exp);
66 end
67
68 function RepResult(sol, t, G_exp, I_exp)
69     % Extraer resultados de la solución de las
70     % ecuaciones
71     G_sim = sol(:,1);
72     X_sim = sol(:,2);
73     I_sim = sol(:,3);
74
75     % Plot
76     figure;
77
78     % Grafica 1
79     subplot(3, 1, 1);
80     scatter(t, G_exp, 30, 'r', 'o', 'filled', '
81         MarkerFaceColor', 'r', 'MarkerEdgeColor', 'none')
82         ; % Datos exp
83     hold on;
84     plot(t, G_sim, 'b--', 'LineWidth', 1.5); % Datos
85         simulados
86     hold off;
87     xlabel('Tiempo');
88     ylabel('G(t)');
89     legend('Experimental', 'Simulado');
90     title('Comparacion de G(t) experimental y simulado')
91         ;
92
93     % Grafica 2
94     subplot(3, 1, 2);
95     scatter(t, I_exp, 30, 'r', 'o', 'filled', '
96         MarkerFaceColor', 'r', 'MarkerEdgeColor', 'none')
97         ; % Datos exp
98     hold on;
99     plot(t, I_sim, 'b--', 'LineWidth', 1.5); % Datos
100         simulados
101     hold off;
102     xlabel('Tiempo');
```

```
95     ylabel('I(t)');
96     legend('Experimental', 'Simulado');
97     title('Comparacion de I(t) experimental y simulado')
98     ;
99
100    % Grafica 3
101    subplot(3, 1, 3);
102    plot(t, X_sim, 'b--', 'LineWidth', 1.5); % Datos
103    simulados
104    xlabel('Tiempo');
105    ylabel('X(t)');
106    title('X(t) simulado');
107 end
108
109 function error = ajusteModelo(p, x0, t, G_exp, I_exp)
110     % Resolver ODE con los parametros p
111     sol = resolverODE(p, x0, t);
112
113     % Extraer resultados de la solucion de las
114     ecuaciones
115     G_sim = sol(:,1);
116     I_sim = sol(:,3);
117     w = ones(length(t),1);
118     wt = w;
119     w(1:2) = 0;
120     wt(1:2) = 0;
121
122     % Calcular el error como la diferencia entre los
123     datos experimentales y los obtenidos
124     error = [w.*(G_sim - G_exp)./G_exp; wt.*(I_sim -
125             I_exp)./I_exp];
126 end
127
128 function sol = resolverODE(p, x0, T)
129     % Definicion de las ecuaciones diferenciales
130     dGdt = @(t,G,X,I) - (p(2) + X) * G + p(2) * x0(1);
131     dXdt = @(t,G,X,I) - p(3) * X + p(4) * (I - x0(3));
132     dIdt = @(t,G,X,I) p(5) * max(G - p(6), 0) * t - p(7)
133             * (I - x0(3));
```

```
129
130     % Condiciones iniciales
131     G0 = p(1);
132     X0 = x0(2);
133     I0 = p(8) + x0(3);
134
135     % Resolver el sistema de ecuaciones diferenciales
136     [~, sol] = ode45(@(t,y) [dGdt(t,y(1),y(2),y(3));
137         dXdt(t,y(1),y(2),y(3)); dIdt(t,y(1),y(2),y(3))],
138         T, [G0; X0; I0]);
137 end
```


Apéndice B

Código Modelo Dinámico

```
1
2 function []=moddindex()
3
4 global b_i Gb Ib
5
6     Gb = 92;
7     Ib = 7.3;
8
9     [T,G_exp,I_exp]=datos_exp();
10
11     b_i = [226.7, 0.0226, 0.1262, 3.12, 0.0000564, 14.9,
12           0.074, 1.93];
13
14     % Resolver DDE con los parametros optimos
15     encontrados
16     options = ddeset('InitialY',[Gb+b_i(1); Ib+b_i(4)*
17                       b_i(1); Gb*b_i(6)]);
18     soltt = dde23(@ddefun, b_i(6), @history, T, options)
19     ;
20
21     tt=soltt.x';
22     yy=soltt.y';
23
24     G_sim = yy(:,1);
25     I_sim = yy(:,2);
```

```
22
23     % Funcion para minimizar
24     fun = @(b)ajusteModelo(b, x0, t, G_exp, I_exp);
25
26     % Opciones de lsqnonlin
27     options = optimoptions('lsqnonlin', 'Display', 'iter
28         ');
29
30     % Encontrar los mejores parametros b
31     p_best = lsqnonlin(fun, p_i, [zeros(length(p_i))],
32         [], options);
33
34     disp('Mejores parametros encontrados:');
35     disp(p_best);
36
37     % Resolver ODE con los parametros optimos
38     encontrados
39     sol = resolverODE(p_best, x0, t);
40
41     % Representar los resultados
42     RepResult(sol, t, G_exp, I_exp);
43 end
44
45 function dydt = ddefun(t,y,Z)
46
47 global b_i
48
49     ylag1 = Z(:,1);
50
51     dydt = [-b_i(2)*y(1)-b_i(5)*y(1)*y(2)+b_i(8);
52             -b_i(3)*y(2)+(b_i(7)/b_i(6))*y(3);
53             y(1)-ylag1(1,1)];
54 end
55
56 function s = history(t) % history function for t <= 0
57
58 global Gb Ib b_i
59
60     s = [Gb; Ib+b_i(1)*b_i(4); Gb*b_i(6)];
61 end
```

```
59
60
61 function [T,G_exp,I_exp]=datos_exp()
62
63     tgi = [0 92 11
64           2 350 26
65           4 287 130
66           6 251 85
67           8 240 51
68           10 216 49
69           12 211 45
70           14 205 41
71           16 196 35
72           19 192 30
73           22 172 30
74           27 163 27
75           32 142 30
76           42 124 22
77           52 105 15
78           62 92 15
79           72 84 11
80           82 77 10
81           92 82 8
82           102 81 11
83           122 82 7
84           142 82 8
85           162 85 8
86           182 90 7];
87
88     T = tgi(:,1);
89     G_exp = tgi(:,2);
90     I_exp = tgi(:,3);
91 end
```