

# Revista Latinoamericana de Difusión Científica



## Modelo matemático unicompartmento de la cinética de la glucosa e insulina en el plasma sanguíneo

---

DOI: <https://doi.org/10.38186/difcie.23.02>

---

Oscar Esteban García Grados \*

José Orlando Namuche Paiva \*\*

Carlos Alberto Ríos Campos \*\*\*

Nemesio Santamaría Baldera \*\*\*\*

Pilar del Rosario Ríos Campos \*\*\*\*\*

Ronald Omar Estela Urbina \*\*\*\*\*

### RESUMEN

La diabetes es una enfermedad grave y muy extendida en todo el mundo hoy en día. Muchos investigadores están trabajando en métodos para su diagnóstico y tratamiento. Una herramienta utilizada para ello son los modelos matemáticos que describen la cinética en sangre de las concentraciones de glucosa e insulina. Existen en la literatura especializada muchos intentos para construir modelos satisfactorios para este sistema glucosa-insulina. En el presente trabajo se estudian algunos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que sirven para modelizar los procesos fisiológicos que ocurren durante la metabolización de la glucosa en el cuerpo humano. Nos centraremos en el trabajo de Ackerman et al (1964), por ser su equipo pionero en modelizar este proceso biológico, y porque además su modelo sigue mostrando unos resultados aceptables en la práctica.

**PALABRAS CLAVE:** cinética; glucosa; insulina; modelo matemático.

\* Docente principal. Director de Departamento de Matemática, Estadística y Física. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza, Perú. E-mail: oscargarciagrados@hotmail.com

\*\* Docente. Instituto de Educación Superior Pedagógico Público Toribio Rodríguez de Mendoza. Chachapoyas, Perú.

\*\*\* Docente investigador. Universidad César Vallejo, Perú. <https://orcid.org/0000-0001-8003-5577>, E-mail: carlosrioscampos@gmail.com

\*\*\*\* Docente auxiliar. Universidad Nacional Intercultural Fabiola Salazar Leguía de Bagua, Perú. <https://orcid.org/0000-0001-8661-4393>, E-mail: nsantamaria@unibagua.edu.pe

\*\*\*\*\* Docente principal. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Perú. <https://orcid.org/0000-0002-9281-6423>, E-mail: prios@unprg.edu.pe

\*\*\*\*\* Docente asociado. Jefe de Laboratorio de Física. Universidad Nacional Intercultural Fabiola Salazar Leguía de Bagua, Perú. <https://orcid.org/0000-0001-5240-1242>, E-mail: restela@unibagua.edu.pe

Recibido: 12/05/2020

Aceptado: 30/06/2020

## Mathematical models one-compartment of the kinetics of glucose and insulin in plasma

### ABSTRACT

Diabetes is a major worldwide disease now a day. Many researchers are working to find methods for its diagnosis and treatment. A common tool is the use of mathematical models for the study of the glucose and insulin kinetics in blood concentration. In the specialized literatura, there exist many attempts to describe the glucose-insulin model satisfactorily. In this work, we study systems of ordinary differential equations used to describe the physiological process that occur during the glucose metabolism in the human body. We will mainly focus on the work of Ackerman et al (1964), because his team was pioneer on modeling this biological process, still showing quite acceptable results in practice.

KEYWORDS: kinetics; insulin; glucose; mathematical model.

### Introducción

En 1961, V. Bolie sugirió un modelo unicompartimiento para ilustrar la relación matemática entre la cinética de la glucosa y de la insulina en el plasma sanguíneo. En 1964, E. Ackerman, efectivamente adoptó el modelo de Bolie y por la selección juiciosa de una función matemática para simular la absorción gastrointestinal empeñándose en aplicar el modelo clínicamente en la prueba de la tolerancia oral de la glucosa. El presente trabajo tiene dos objetivos: el primero es evaluar el modelo unicompartimiento por valores de estimación numérica para la tasa involucrada usando datos de pruebas de tolerancia intravenosa de la glucosa (esto es, obviando la necesidad de una función absorción); y el segundo será modificar o expandir el modelo, si es necesario, para conformar más estrechamente con experiencias conocidas. La aptitud adoptada ha sido que el modelo sería mantenido como simple mientras nunca violemos los principios fisiológicos establecidos.

#### 1. Aspectos conceptuales y metodológicos

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

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

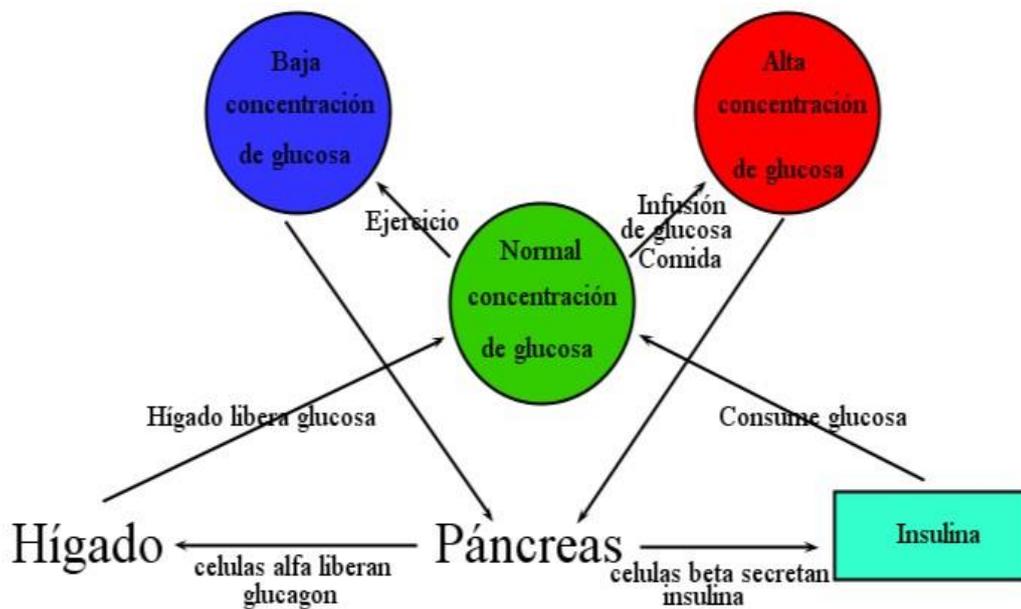


Figura 1: Sistema glucosa insulina en la sangre

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

liberando la hormona glucagón la cual provoca que las células del hígado liberen glucosa al torrente sanguíneo hasta que el sistema vuelva al estado de equilibrio (Cisneros, 2014). Esto es obviamente una descripción muy simple de unos sistemas más complicados. Pero es de esta manera simplista de explicar el metabolismo, la que se pretende a la hora de presentar un modelo matemático.

## 1.2. Diabetes Mellitus

Se denomina diabetes a cualquier exceso en la excreción de orina. Dentro de ella, se encuentran la diabetes insípida, caracterizada por un defecto en la hormona antidiurética; la diabetes frágil, difícil de controlar, y en la que existe oscilaciones inexplicables entre hipoglucemia y acidosis; y la diabetes mellitus. Esta última no es una entidad patológica aislada, sino un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la hiperglucemia. La hiperglucemia en la diabetes es la consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o, más frecuentemente, de ambos. La hiperglucemia crónica y la disregulación metabólica concomitante pueden asociarse con lesiones secundarias en múltiples órganos, especialmente los riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos (Medline Plus, 2014).

Actualmente, la diabetes es considerada como un síndrome metabólico crónico de base genética, ocasionado por una deficiencia parcial o total de insulina que cursa con una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, hiperglucemia, glucosuria, polidipsia, polifagia, poliuria y alteración del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas, entre otros. Debido a que la gravedad de la misma puede ir cambiando con el tiempo, se considera que la hiperglucemia es un marcador de severidad del estado metabólico subyacente más que la naturaleza del proceso en sí misma (Medline Plus, 2014).

### 1.2.1. Clasificación

Aunque todas las formas de diabetes producen hiperglucemia como manifestación común, los procesos patogénicos implicados en la hiperglucemia varían ampliamente. Los esquemas de clasificación previos de la diabetes mellitus se basaban en la edad al inicio de la enfermedad o en el modo de tratamiento; en contraposición, la clasificación

actual refleja el gran conocimiento de la patogénesis de cada variante. La inmensa mayoría de los casos de diabetes se encuadran en una de dos clases generales:

a) La diabetes tipo 1 se caracteriza por una deficiencia total de insulina causada por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas. Representa aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes. Ha recibido diversos nombres, tales como diabetes insulino-dependiente o diabetes de inicio (1, 2). Se distinguen dos subgrupos:

- DM inmune. En estos sujetos existe una deficiencia absoluta en la secreción de insulina debido a un proceso autoinmune mediado celularmente que conlleva la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas (ADA, 2006). Este proceso posee una gran predisposición genética (ligamiento a los genes DQA y DQB e influenciada por los genes DRB) y está relacionada con factores ambientales aún poco conocidos. Los pacientes no suelen ser obesos, aunque la obesidad no es incompatible con el diagnóstico de este tipo de DM. El pico de incidencia se produce en la pubertad, en torno a los 10-12 años en las niñas y dos años después en los niños (Medline Plus, 2014).

- DM idiopática. Sólo una pequeña proporción de los pacientes con DM tipo 1 se encuentran dentro de esta categoría, siendo la mayoría africanos o de origen asiático. Presentan episodios de cetoacidosis con grados variables de déficit de insulina entre ellos (Medline Plus, 2014).

Esta forma de DM suele ser hereditaria, carece de evidencia de autoinmunidad inmunológica y no está asociada a HLA. (Medline Plus, 2014).

b) La diabetes tipo 2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células  $\beta$  pancreáticas. Constituye aproximadamente el 80-90% de los casos de diabetes. Como sabemos, existe una variedad de causas monogénicas y secundarias responsables de los restantes casos. Aunque los dos tipos principales de diabetes obedecen a mecanismos patogénicos completamente diferentes, las complicaciones a largo plazo en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos son similares, y constituyen las causas principales de morbilidad y muerte.

Además, la Asociación Americana de Diabetes reconoce también un grupo intermedio de sujetos, que, aunque sin cumplir los criterios de diabetes, poseen unos niveles de glucosa demasiado elevados para ser considerados normales. Se conoce con el nombre de “prediabetes”, por el alto riesgo de desarrollo de la enfermedad en los

mismos. No son entidades clínicas por sí mismas, sino factores de riesgo para una diabetes futura, así como para enfermedades cardiovasculares. En función del criterio diagnóstico empleado se conocen dos procesos:

— Impaired Fasting Glucosa (IFG): Cuando los valores de glucosa plasmática en ayunas se encuentran entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Los valores normales deben ser inferiores a 100 mg/dl. (Medline Plus, 2014)

— Impaired Glucosa Tolerance (IGT): Cuando tras realizar el test de sobrecarga oral a la glucosa, los valores de la misma 2 horas después varían entre 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/dl). Valores normales: <140 mg/dl. (Medline Plus, 2014).

### 1.3. IGVTT

Esta es llamada la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, se utiliza para evaluar la función de los islotes de Langerhans en el organismo. No tiene mayor valor de diagnóstico que la prueba de tolerancia oral a la glucosa, sin embargo, es un método invasivo que el resto de pruebas de este tipo, siendo muy utilizado en la investigación. Junto con un modelo matemático, este ensayo se puede utilizar para estimar la sensibilidad a la insulina (SI), eficacia de la glucosa (SII) y los parámetros de respuesta o sensibilidad del páncreas KI y KII en el sujeto (Cisneros, 2014).

El IGVTT comienza con una inyección de un bolo de glucosa por vía intravenosa, que contiene 0,30 g de glucosa por kg. De peso corporal. A continuación, se toman muestras de sangre frecuentemente durante un período de 3 horas. Se analizan estas muestras de sangre y se miden los niveles de glucosa e insulina (Cisneros, 2014).

### 1.4. Modelo Unicompartimiento

A mediados de la década de 1960, los doctores Rosevear, Molnar, Ackerman y Gatewood, elaboraron un criterio bastante fiable para la interpretación de los resultados del IGVTT. Su descubrimiento surgió de un modelo muy sencillo que desarrollaron para el sistema regulador de la glucosa en la sangre. El objetivo de Ackerman y su equipo era construir un modelo que describiera con precisión el sistema regulador de la glucosa en la sangre durante una prueba de tolerancia a la glucosa y en el cual mediante un número reducido de parámetros se obtuviera la información para distinguir entre individuos sanos, casos leves de diabetes o propensos a padecer la enfermedad.

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

El modelo básico se describe con las siguientes ecuaciones:

$$dI(t)/dt = F_1(G(t),H(t)) \quad (1.a)$$

$$dG(t)/dt = F_2(G(t),H(t)) \quad (1.b)$$

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

Utilizando la fórmula de Taylor tenemos que

$$dH/dt = -1_1H+1_2+1_3G \quad (2.a)$$

$$dG/dt = -1_4G+1_5-1_6H \quad (2.b)$$

donde  $G \equiv$  concentración de glucosa en el plasma,  $H \equiv$  concentración IIR en el plasma,  $1_i, i= 1..6$  son constantes  $1_1, 1_2, 1_3, 1_4, 1_5, 1_6$  deben ser positivas si las ecuaciones (2.a) y (2.b) permanecen “fisiológicas”.

Definiendo  $G_F \equiv$  estado de ayuno o estado donde se sostiene la concentración de glucosa

$I_F \equiv$  estado de ayuno o estado donde se sostiene la concentración IIR en el plasma

$$h = H - H_F \quad (3.a)$$

$$g = G - G_F$$

$$\text{Derivando (3.a) y (3.b), tenemos} \quad (3.b)$$

$$dh/dt = dH/dt - dH_F/dt \quad (4.a)$$

$$dg/dt = dG/dt - dG_F/dt$$

$$\text{De las ecuaciones (4.a) y (4.b) y las ecuaciones (2.a) y (2.b) tenemos} \quad (4.b)$$

$$dh/dt = -1_1h+1_3g \tag{5.a}$$

$$dg/dt = -1_4g-1_6h \text{ integrando las siguientes ecuaciones anteriores tenemos:} \tag{5.b}$$

$$\text{Ln}(-1_1h+1_3g) = -t/1_1 \tag{6.a}$$

$$\text{Ln}(-1_4g-1_6h) = -t/1_4 \tag{6.b}$$

Aplicando exponenciales a las ecuaciones (6.a) y (6.b)

$$-1_1h+1_3g = \exp(-t/1_1) \tag{6.a}$$

$$-1_4g-1_6h = \exp(-t/1_4) \tag{6.b}$$

Desarrollando este sistema de ecuaciones tenemos

$$h(t) = [1_4/(-1_11_4-1_61_3)]\exp(-t/1_1) + [1_3/ (-1_11_4-1_61_3)]\exp(-t/1_4) \tag{7.a}$$

$$g(t) = [1_6/(1_31_6+1_41_1)]\exp(-t/1_4) + [1_1/ (1_31_6+1_41_1)]\exp(-t/1_4) \tag{7.a}$$

haciendo  $A=[1_4/(-1_11_4-1_61_3)]$ ;  $B=[1_3/ (-1_11_4-1_61_3)]$ ;  $C=[1_6/(1_31_6+1_41_1)]$ ;  $D=[1_1/ (1_31_6+1_41_1)]$ ;  $b_1=-1/1_1$  y  $b_2=1/1_4$  se tiene:

$$h(t) = C\exp(-b_1t) + D\exp(-b_2t) \tag{8.a}$$

$$g(t) = A\exp(-b_1t) + B\exp(-b_2t) \tag{8.b}$$

Finalmente, para  $G=G_F$ ,  $H=H_F$ ,  $dH/dt=0$ ,  $dG/dt=0$  y de las ecuaciones (2.a) y (2.b) obtenemos:

$$1_2 = 1_1H_F - 1_3G_F \tag{9.a}$$

$$1_5 = 1_4G_F + 1_6H_F \tag{9.b}$$

Ahora hallaremos los valores de las constantes  $1_1$ ,  $1_2$ ,  $1_3$ ,  $1_4$ ,  $1_5$  y  $1_6$ .

Derivando las ecuaciones (8.a) y (8.b) :  $dh/dt = -b_1C\exp(-b_1t) - b_2D\exp(-b_2t)$

$$(10.a) \quad dg/dt = -b_1A\exp(-b_1t) - b_2B\exp(-b_2t) \tag{10.b}$$

reemplazamos los valores de  $g(t)$  y  $h(t)$  en las ecuaciones (6.a) y (6.b)

$$dh/dt = (-1_1C+1_3A)\exp(-b_1t) + (1_1D+1_3B)\exp(-b_2t) \tag{11.a}$$

$$dg/dt = (-1_6C+1_4A)\exp(-b_1t) + (-1_6D-1_4B)\exp(-b_2t) \tag{11.b}$$

Igualando las ecuaciones (10.a) y (11.a) se llega al sistema de ecuaciones

$$-1_1C+1_3A = -b_1C \tag{12.a}$$

$$-1_1D+1_3B = -b_2D \tag{12.b}$$

Resolviendo este sistema de ecuaciones:

$$1_1 = (b_2AD - b_1BC) / (AD - BC) \tag{13.a}$$

$$1_3 = CD(b_2 - b_1) / (AD - BC) \tag{13.b}$$

Luego, igualando las ecuaciones (10.b) y (11.b) se llega al sistema de ecuaciones

$$-1_6C+1_4A = -b_1A \tag{14.a}$$

$$-1_6D+1_4B = -b_2B \tag{14.b}$$

Resolviendo este sistema de ecuaciones:

$$1_4 = (b_1AD - b_2BC) / (AD - BC) \tag{15.a}$$

$$1_6 = AB(b_2 - b_1) / (AD - BC) \tag{15.b}$$

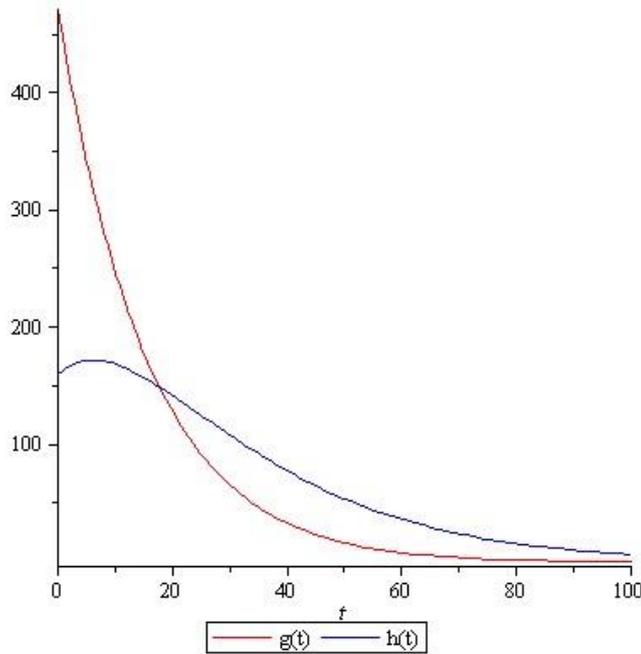
## 2. Resultados y discusión

Los resultados numéricos para cuatro conjuntos numéricos de la prueba de datos TIGV, cada conjunto estará dado por un promedio de aproximadamente 4 ó 5 pruebas individuales tomadas de la manera descrita anteriormente. Los cuatro grupos son designados KI, KII, SI, SII. El criterio para agruparse es arbitrario y es basado en la magnitud del valor de la glucosa en el plasma durante 40 minutos – Los grupos I están sobre los grupos II. Los valores numéricos para la integración y constantes de decaimiento están dados para los cuatro conjuntos de datos en la tabla 1.

GRUPO	GF	HF	A	B	C	D	b1	b2
KI	109.0	25.0	-6475	6946	19230	-19070	0.05401	0.05469
KII	103.0	12.0	-8101	8514	3427	-3354	0.02123	0.02180
SI	75.5	12.4	-10680	10890	-5402	5464	0.06421	0.06353
SII	82.0	13.6	-1872	2111	51.24	0.3780	0.01569	0.01718

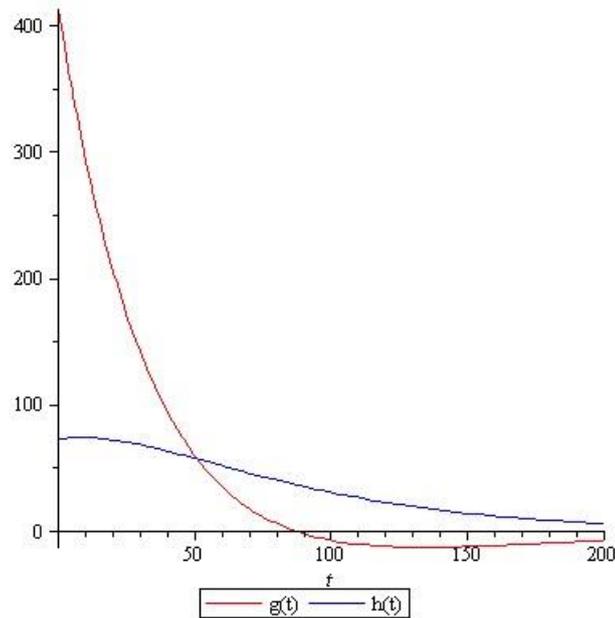
**Tabla 1:** Valores de las constantes de integración A, B, C, D y constantes de decaimiento  $b_1$  y  $b_2$ .

A continuación, mostraremos las comparaciones entre la glucosa y la insulina.



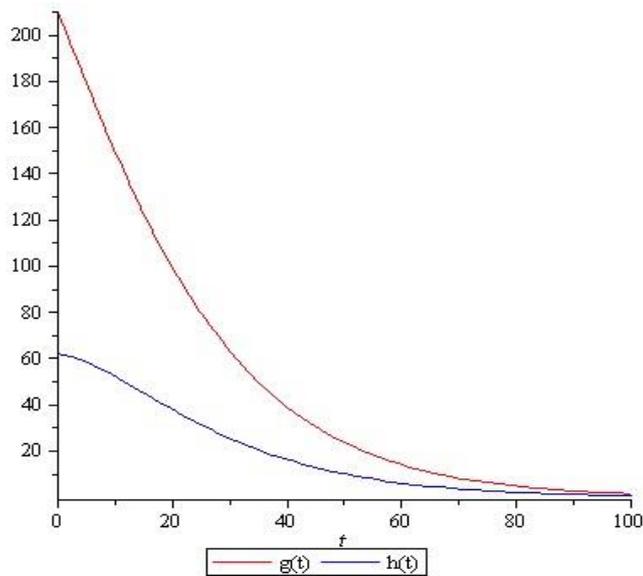
**Figura 1.** Curvas comparativas para  $g(t)$  y  $h(t)$  para la prueba KI

Como se muestra en la figura 1, las curvas  $g(t)$  y  $h(t)$  tienen una intersección antes de los 40 minutos, además del rápido decaimiento de la glucosa al actuar la insulina.



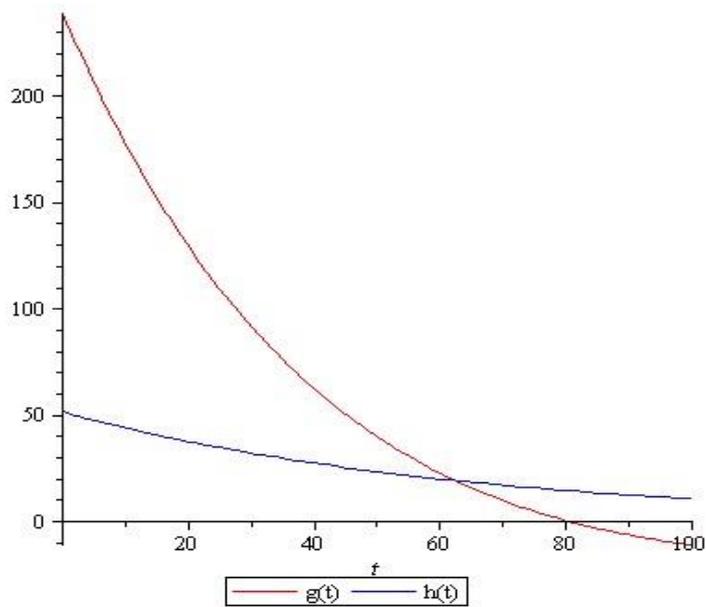
**Figura 2.** Curvas comparativas para  $g(t)$  y  $h(t)$  para la prueba KII

Como se muestra en la figura 2, las curvas  $g(t)$  y  $h(t)$  tienen una intersección antes de los 60 minutos, pero pasados los 50, además del rápido decaimiento de la glucosa al actuar la insulina. En comparación de la figura para la prueba KI la glucosa desciende menos lento que para la prueba KII.



**Figura 3.** Curvas comparativas para  $g(t)$  y  $h(t)$  para la prueba SI

Como se muestra en la figura 3, las curvas  $g(t)$  y  $h(t)$  tienen una intersección antes de los 100 minutos, además del lento decaimiento de la glucosa al actuar la insulina. En comparación de las figuras para la prueba KI y KII las curvas decrecen lentamente.



**Figura 4.** Curvas comparativas para  $g(t)$  y  $h(t)$  para la prueba SII

Como se muestra en la figura 4, las curvas  $g(t)$  y  $h(t)$  tienen una intersección antes de los 70 minutos, pero pasados los 60 minutos, además del rápido decaimiento de la glucosa al actuar la insulina. En comparación de la figura para la prueba SI la glucosa desciende más rápido.

### Conclusiones

Como hemos visto en la figura 1, figura 2, figura 4, para las pruebas KI; KII y SII respectivamente, la glucosa y la insulina tienen una intersección antes de los 100 minutos, mientras que para la figura 3 de la prueba SI la glucosa y la insulina tienen intersección pasados los 100 minutos; además ellas decaen muy lento en comparación a las pruebas anteriores.

## Referencias

Ackerman, E.; Rosevear, W.; McGuckin, W. (1964). A mathematical model of the glucose tolerance test. *Phys.net.biol* 9. 203 – 213.

Clerly, D. (2014). A páncreas in a box, *Journal of Science*, 343: 133 – 135.

Cisneros, I. (2014). Modelos matemáticos para la diabetes. Universidad de Cantabria. 54 pp.

Colino, E.; Herranz, L. (2014). Tratamiento con insulina. Disponible en <http://fundaciondiabetes.org>

García, O.; Namuche, J.; Reyes, E. (2013). Modelo matemático de la cinética de la glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza, Chachapoyas – Perú. 82 pp.

Medline Plus (2014). Servicio de la biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>

Norwich, K. (1969). Mathematical models of the Kinetics Of glucose and insulin in plasma. *Bulletin of mathematical biophysics*. Volume 31. 106 – 120.

Sanz, S., Bascones, A. (2009). Diabetes Mellitus: su implicación en la patología oral y periodontal. *Boletín Avances en odontoestomatología*. Vol. 25 – Número 5. 249 – 263.