

Regulación glucosa-insulina

(modelo compartimental)

MODELOS Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS



Contenidos

1

Introducción

Definición, dinámica y modelos

3

Casos patológicos y simulación

2

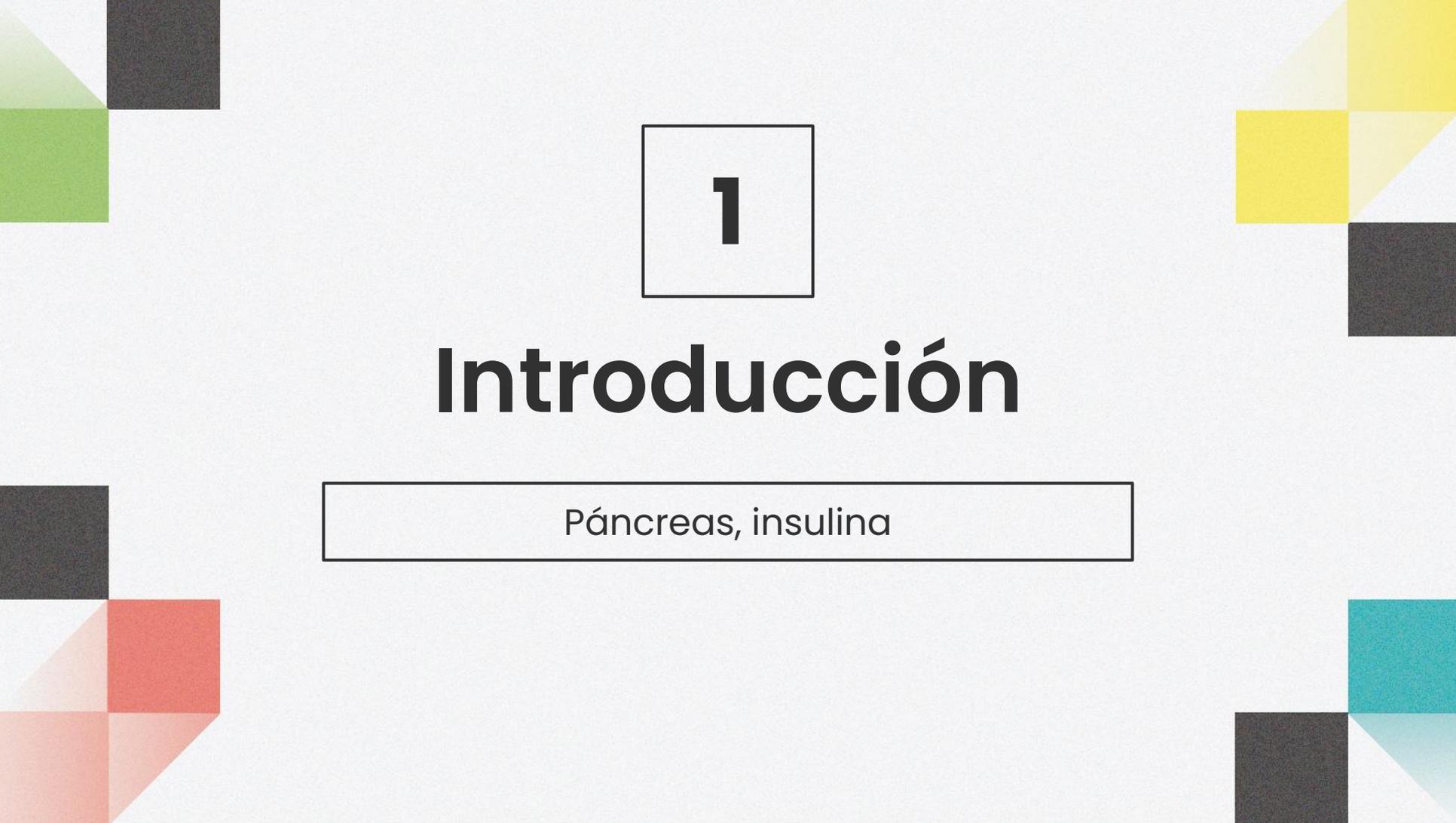
Modelado matemático y simulación

4

Tarea

Cuestionarios y entregas





1

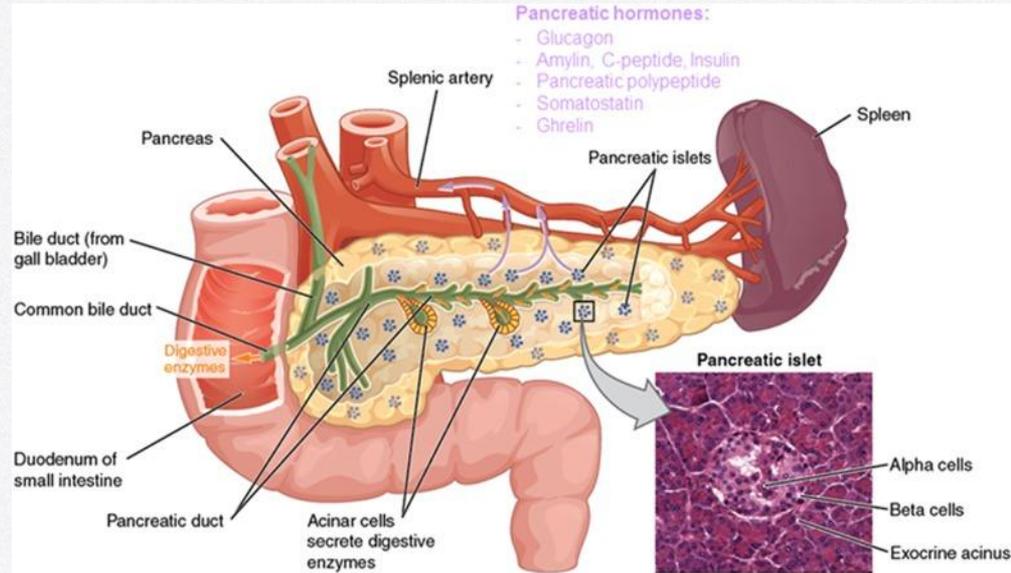
Introducción

Páncreas, insulina

Introducción

PÁNCREAS

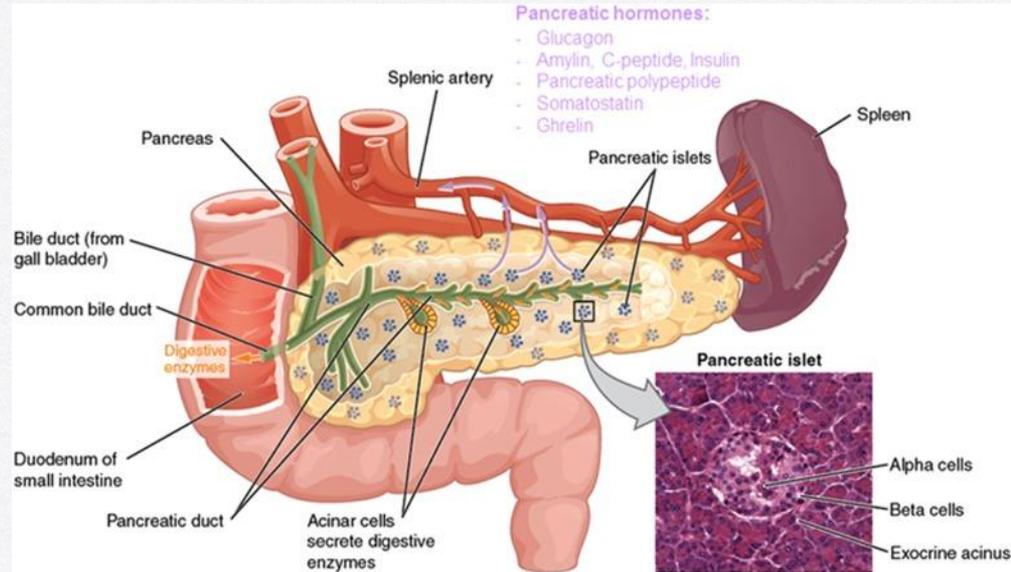
- Glándula exócrina: secreción de jugo pancreático.
- Glándula endocrina: secreción de insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, grelina



Introducción

PÁNCREAS

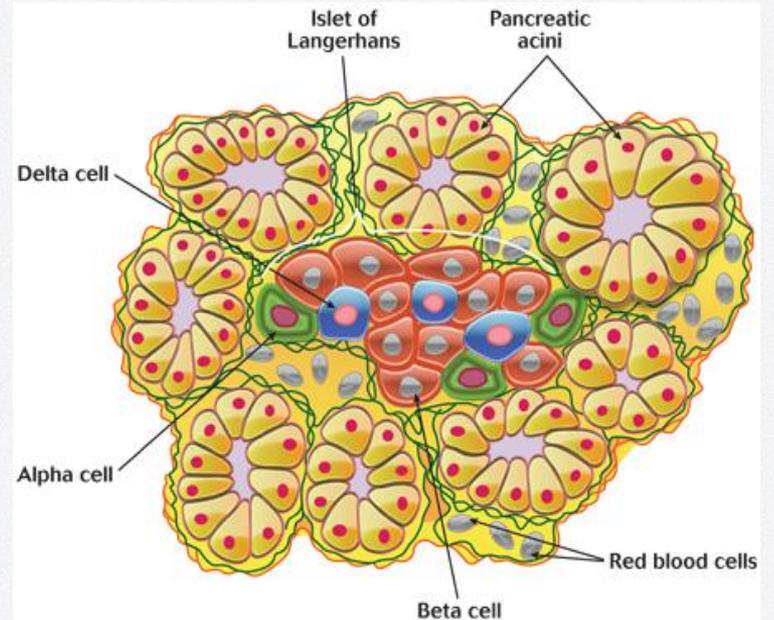
- Glándula exócrina: secreción de jugo pancreático.
- **Glándula endocrina:** secreción de insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, grelina



Introducción

INSULINA

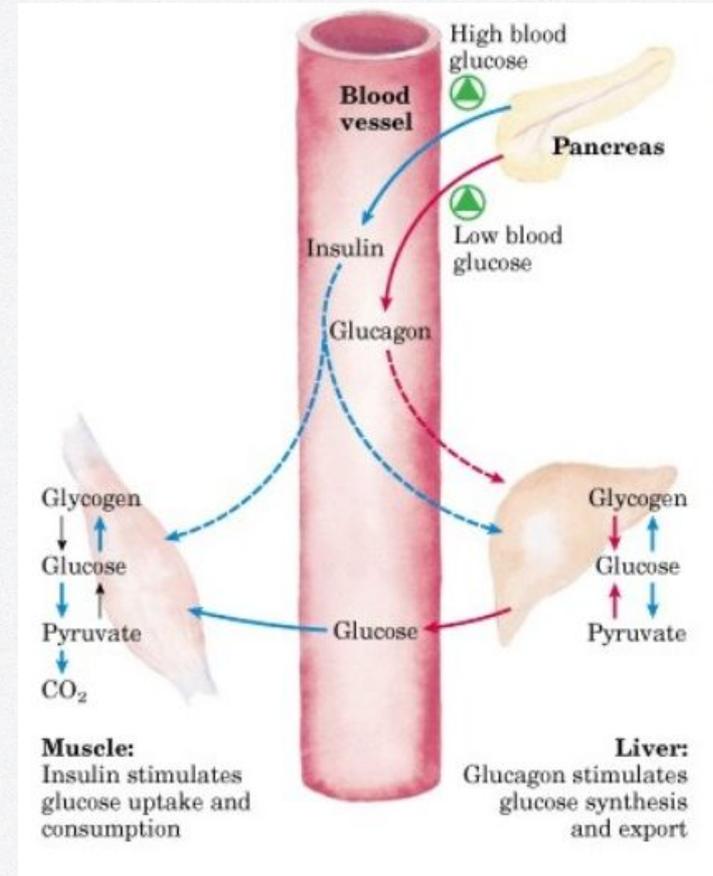
- Hormona producida y secretada por las células β de los Islotes de Langerhans.



Introducción

INSULINA

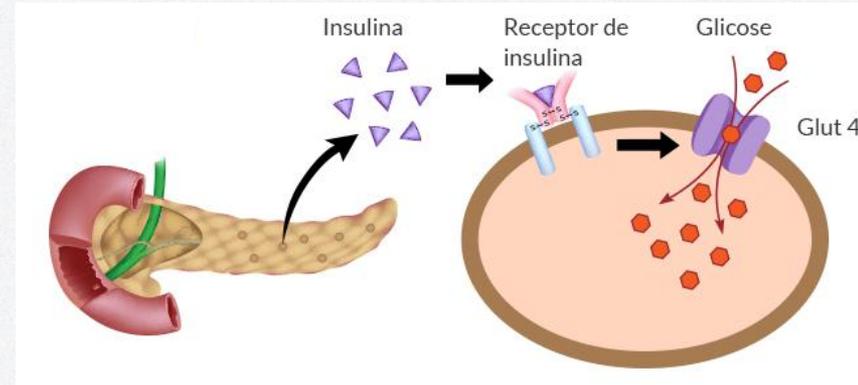
- Hormona producida y secretada por las células β de los Islotes de Langerhans.
- Interviene en la regulación de concentraciones de glucosa en sangre.
 - Uso o absorción de glucosa en tejidos diana: músculo, hígado y tejido adiposo.
 - Función anabólica, incrementa el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos, aminoácidos.
 - Sistema de control fisiológico con realimentación negativa.
 - Estimula la entrada de glucosa mediante transportadores GLUT4.



Introducción

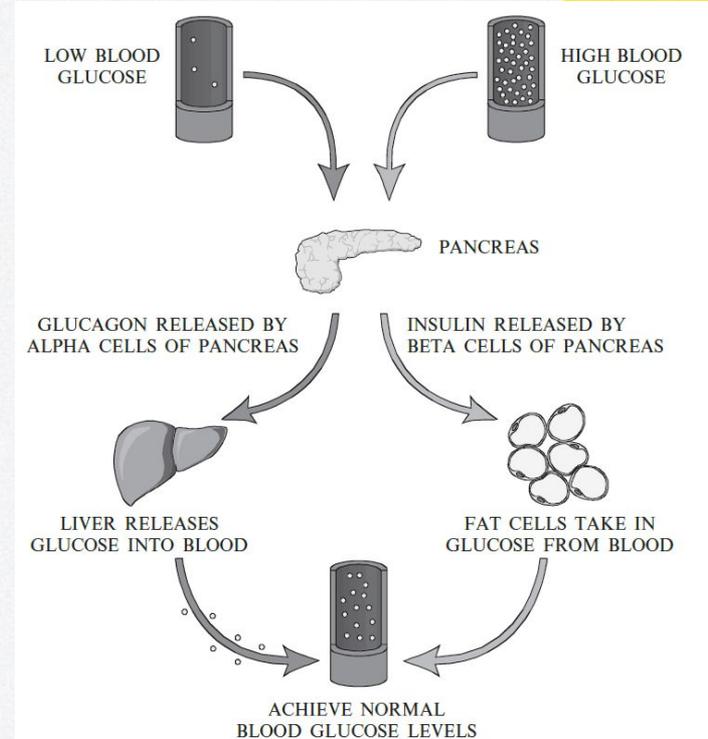
INSULINA

- Hormona producida y secretada por las células β de los Islotes de Langerhans.
- Interviene en la regulación de concentraciones de glucosa en sangre.
 - Uso o absorción de glucosa en tejidos diana: músculo, hígado y tejido adiposo.
 - Función anabólica, incrementa el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos, aminoácidos.
 - Sistema de control fisiológico con realimentación negativa.
 - Estimula la entrada de glucosa mediante transportadores GLUT4.



Objetivo:

- Modelado y simulación del sistema de control fisiológico glucosa-insulina, que regula los niveles de glucosa en sangre.





2

Modelado matemático

Ecuaciones y simulación del modelo.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

- Volumen total de sangre y fluido intersticial representados por un único compartimiento (~15L en un adulto normal)
- x : concentración de glucosa en el compartimiento en estado estacionario (mg.ml⁻¹)
- Q_L : afluencia de glucosa en sangre (mg.h⁻¹)

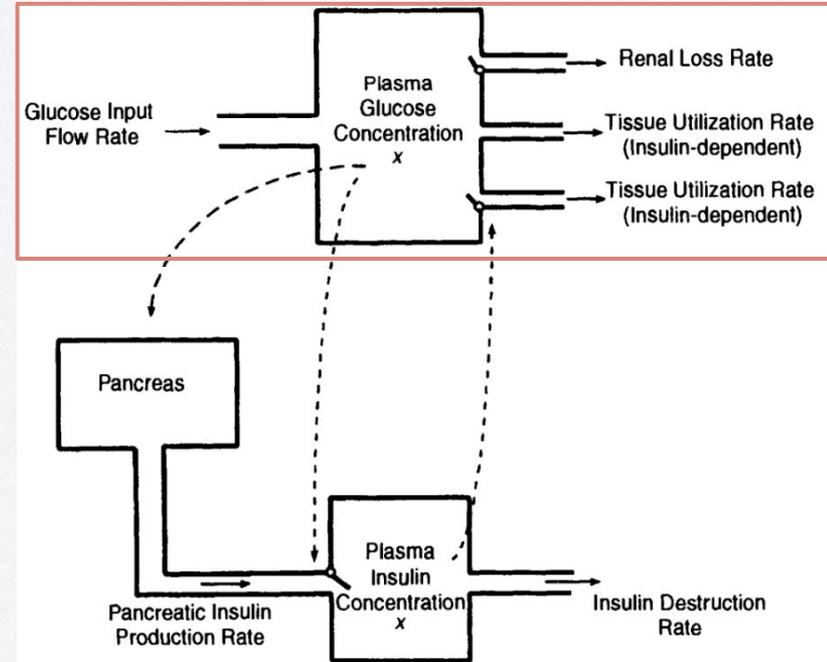


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Formas en que la glucosa puede ser eliminada de la sangre:

- Cuando x supera un determinado umbral θ la glucosa se excreta a una tasa proporcional al gradiente entre x y θ

$$\text{Tasa de pérdida renal} = \begin{cases} \mu(x - \theta), & x > \theta \\ 0, & x \leq \theta \end{cases}$$

μ : tasa de excreción de la glucosa

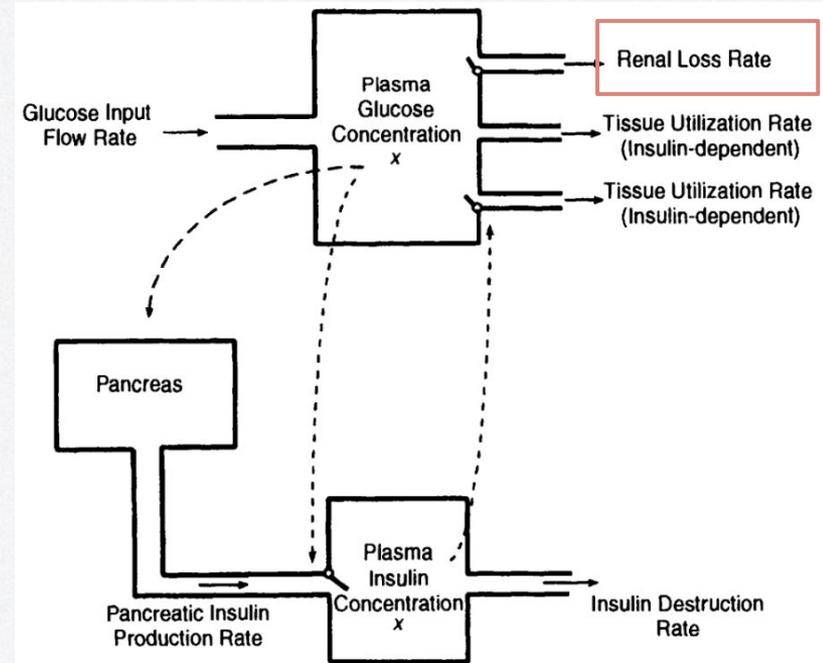


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Formas en que la glucosa puede ser eliminada de la sangre:

- La glucosa difunde hacia las células mediante difusión facilitada:

$$\text{Tasa de utilización por los tejidos} = \lambda x$$

λ : tasa de utilización de glucosa de los tejidos, independiente de insulina

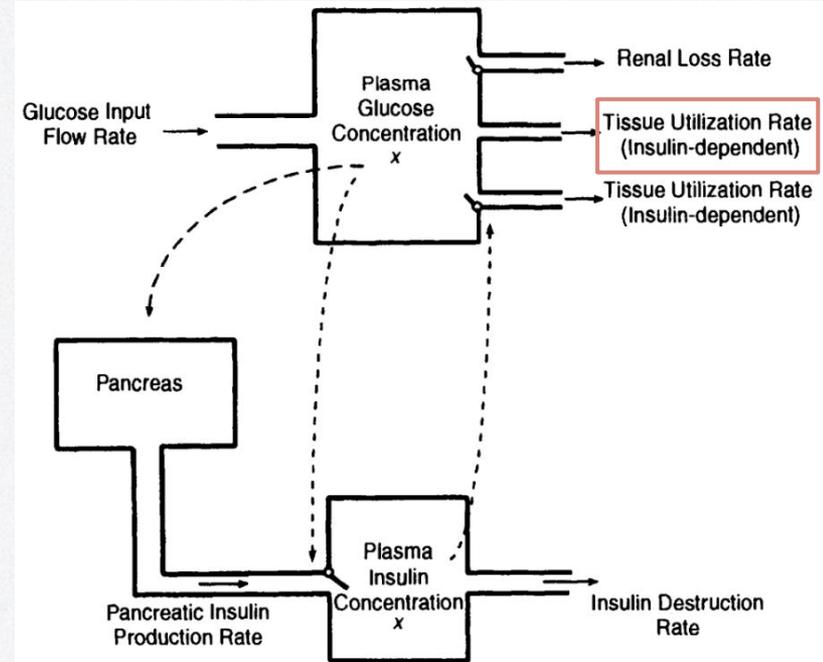


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Formas en que la glucosa puede ser eliminada de la sangre:

- La glucosa difunde hacia células de tejidos con difusión facilitada mediante insulina. Tasa de utilización proporcional a x e y .

$$\text{Tasa de utilización por los tejidos} = \nu xy$$

ν : tasa de utilización de glucosa de los tejidos, dependiente de insulina

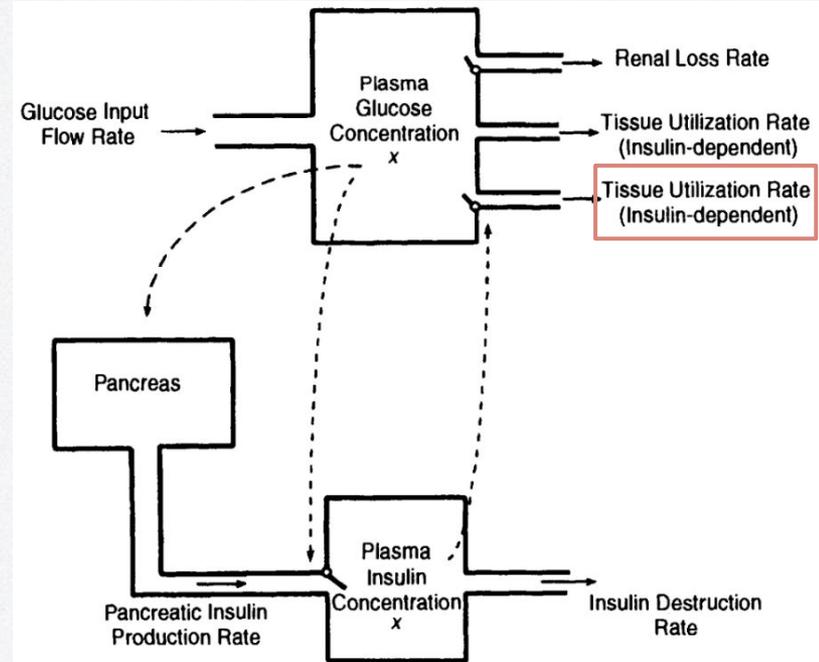


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Igualando el flujo de entrada a los flujos de salida:

$$Q_L = \begin{cases} \lambda x + \nu xy, & x \leq \theta \\ \lambda x + \nu xy + \mu(x - \theta), & x > \theta \end{cases}$$

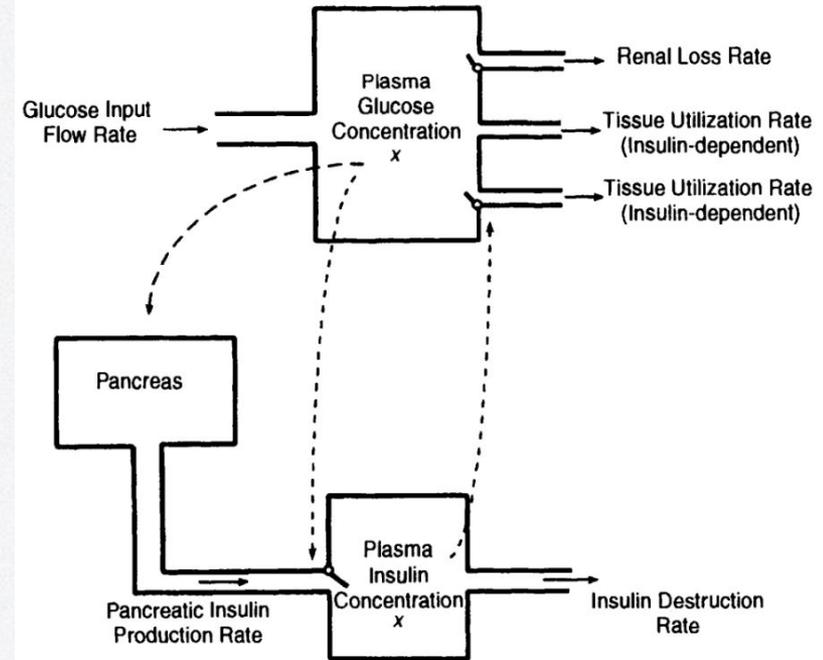


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Balace de masas para la insulina:

$$\text{Tasa de producción de insulina} = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \beta(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$

β : tasa de producción de insulina por el páncreas

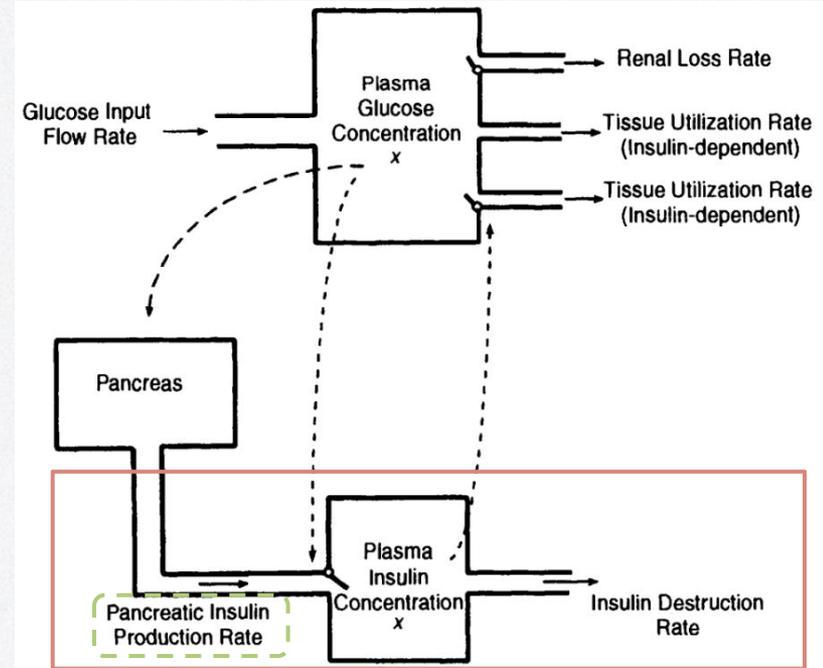


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Balace de masas para la insulina:

$$\text{Tasa de producción de insulina} = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \beta(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$

β : tasa de producción de insulina por el páncreas

$$\text{Tasa de destrucción de insulina} = \alpha y$$

α : tasa de destrucción de insulina

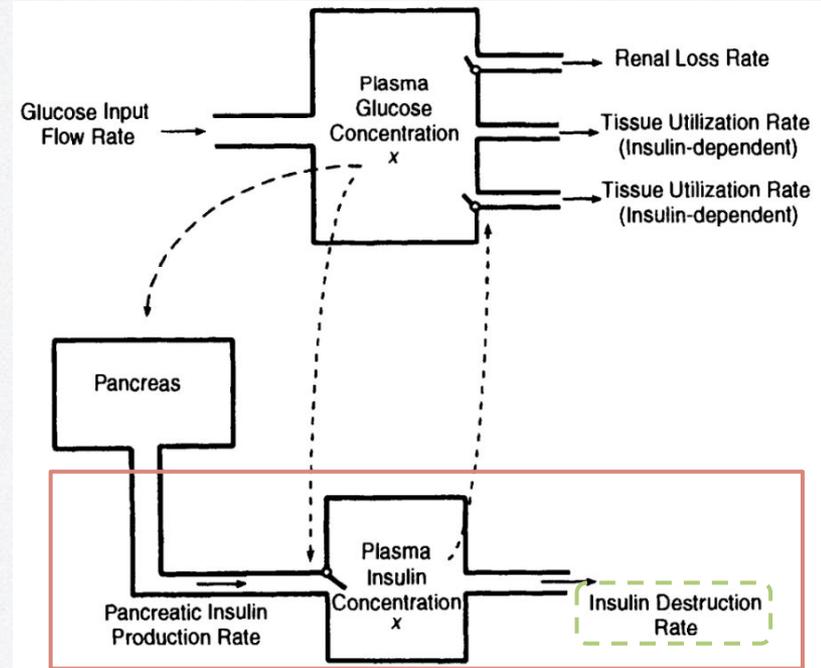


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Relación de estados estacionarios (combinando ecuaciones):

$$y = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \frac{\beta}{\alpha}(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$

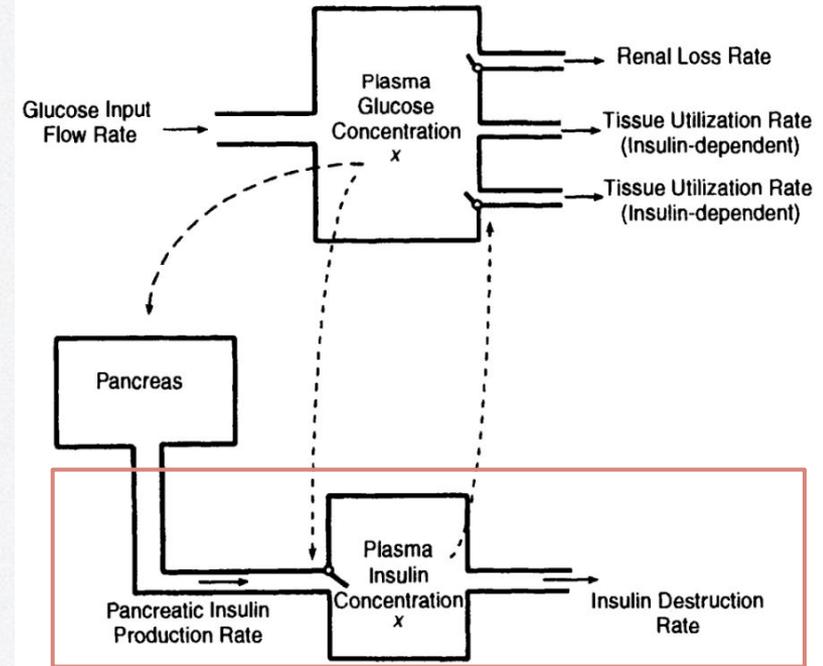


Figure 3.12 Schematic representation of the processes involved in the regulation of glucose and insulin.

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS ESTACIONARIO

Relación de estados estacionarios (combinando ecuaciones):

$$Q_L = \begin{cases} \lambda x + \nu xy, & x \leq \theta \\ \lambda x + \nu xy + \mu(x - \theta), & x > \theta \end{cases}$$

$$y = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \frac{\beta}{\alpha}(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$

$$\theta = 2.5 \text{ mg/ml}$$

$$\mu = 7200 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\lambda = 2470 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

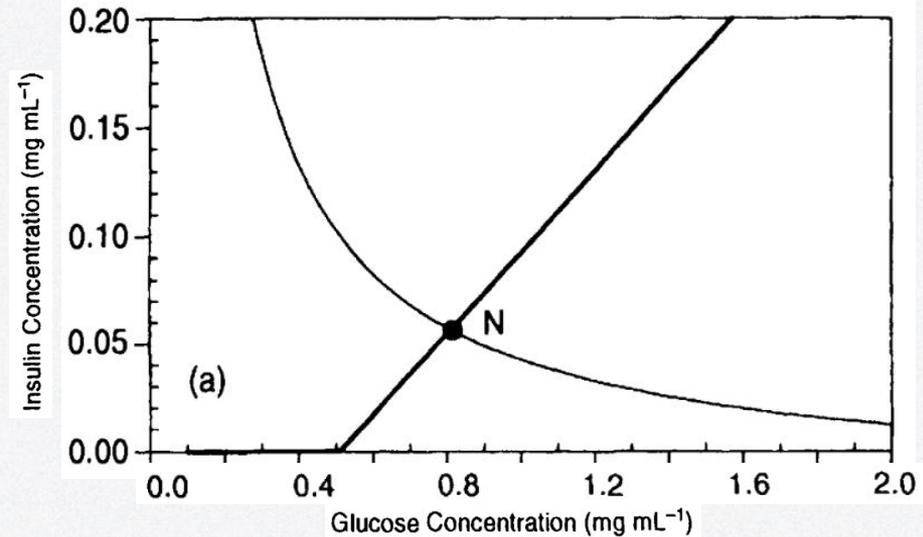
$$\nu = 139000 \text{ h}^{-1}$$

$$\phi = 0,51 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$$

$$\beta = 1430 \text{ mU} \cdot \text{ml} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\alpha = 7600 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$Q_L = 8400 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$$



Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS DINÁMICO

Glucosa:

$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy \quad x \leq \theta$$

$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) \quad x > \theta$$

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS DINÁMICO

Glucosa:

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina:

$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

Modelo de Stolwijk y Hardy (1974)

ANÁLISIS DINÁMICO

Glucosa:

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina:

$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

x : concentración de glucosa

y : concentración de insulina

C_G : capacitancia de glucosa en el espacio extracelular

C_I : capacitancia de insulina en el espacio extracelular

$U(t)$: infusión de glucosa exógena en el flujo sanguíneo $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$

Q_L : afluencia de glucosa en la sangre $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$

μ : tasa de excreción de glucosa

λ : tasa de utilización de glucosa por los tejidos independiente de insulina

ν : tasa de utilización de glucosa por los tejidos dependiente de insulina

θ : umbral para descarga renal de glucosa

α : tasa de destrucción de insulina

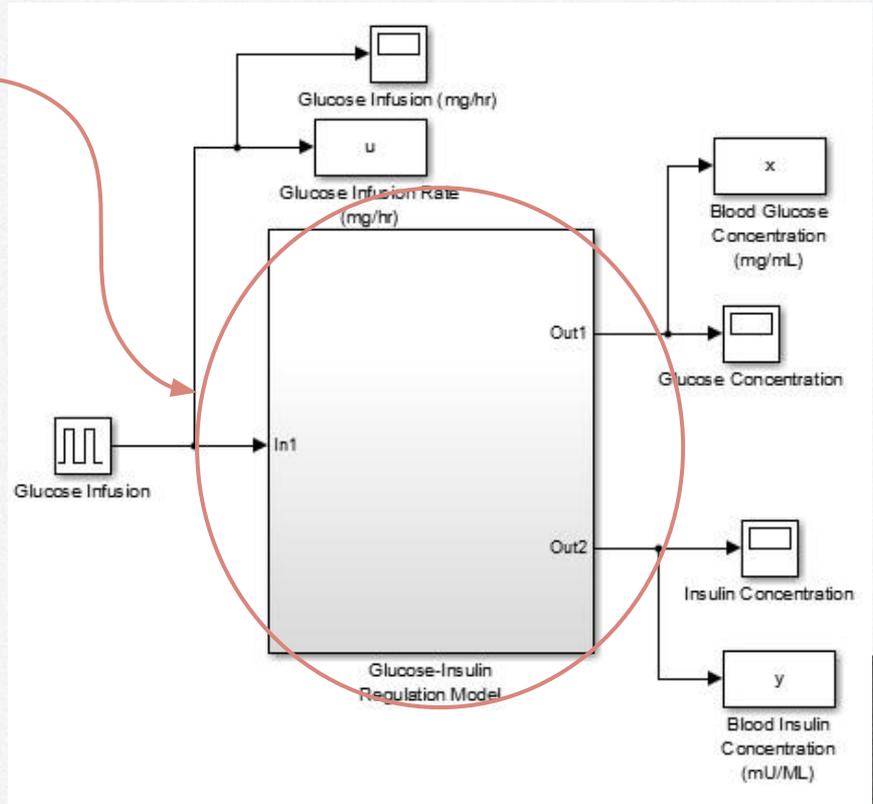
β : tasa de producción de insulina por el páncreas

ϕ : umbral para producción de insulina por el páncreas

¿Cómo simular?

Agrupación de bloques en **subsistemas**:

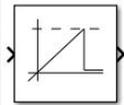
- Se establece un diagrama de bloques jerárquico: distintas capas
- Se mantienen juntos los bloques relacionados funcionalmente
- Se reduce la cantidad de bloques mostrados
- Se establece una interfaz con entradas y salidas



¿Cómo simular?

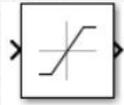
Bloques de utilidad:

Wrap to zero

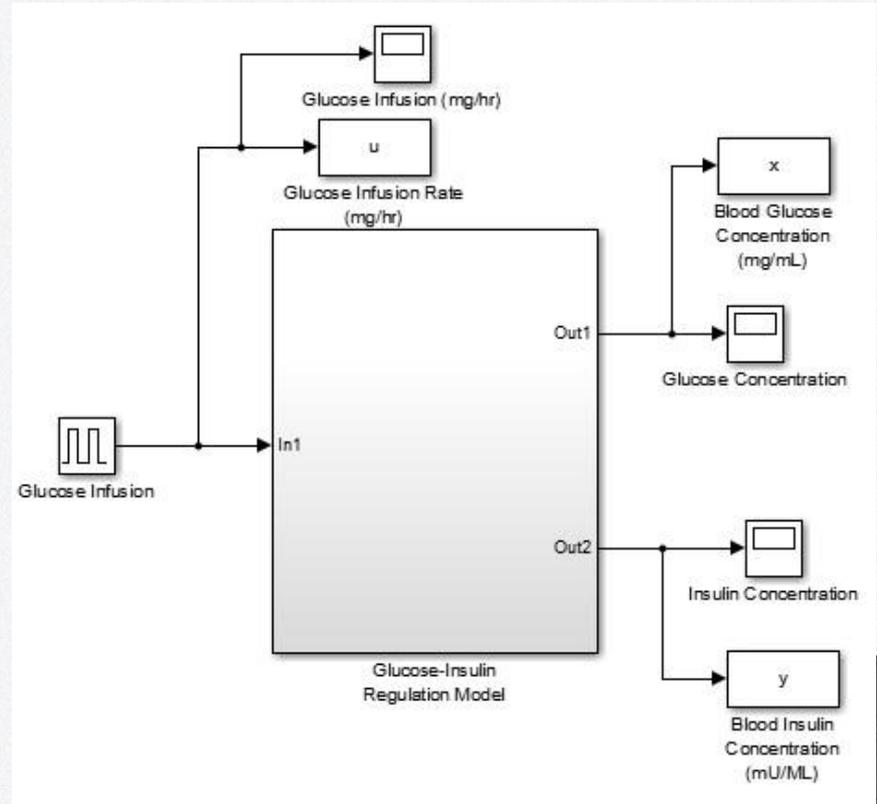


Entrada	Salida
$> \text{Umbral}$	0
$< \text{Umbral}$	Entrada

Saturación

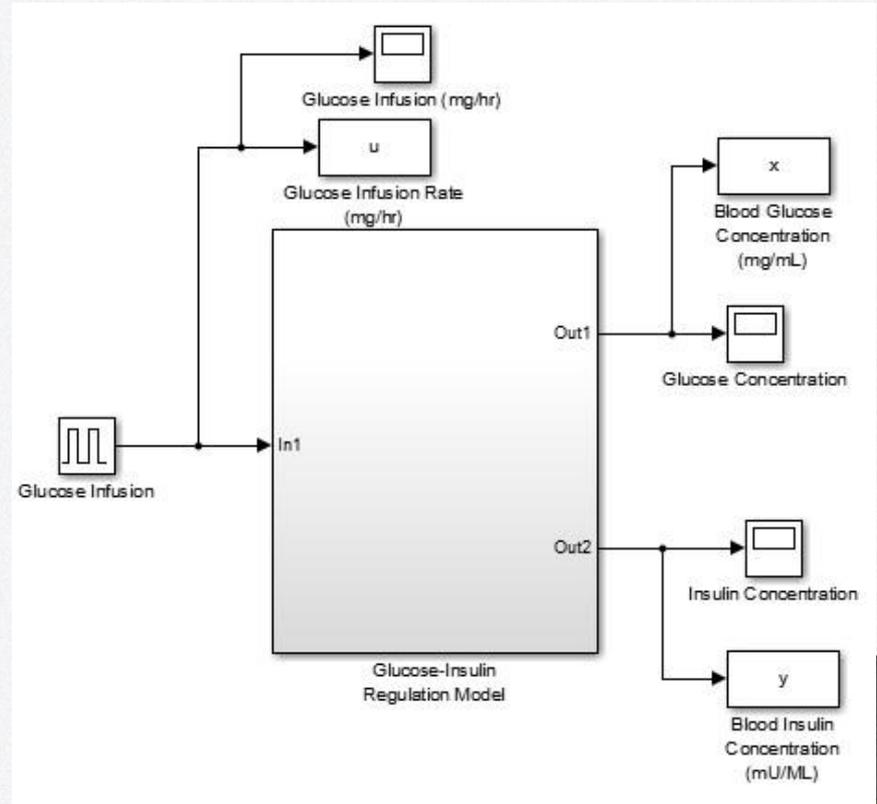


Entrada	Salida
$\text{Límite inf.} \leq \text{Entrada} < \text{Límite sup.}$	Entrada
$\text{Entrada} < \text{Límite inf.}$	Límite inf.
$\text{Entrada} > \text{Límite sup.}$	Límite sup.



¿Cómo simular?

- Infusión de glucosa: generador de pulsos:
 - Período: 5 horas
 - Ciclo de trabajo: 5%
 - Comienzo: 0.5 horas
 - Amplitud: 100000 mg/h



Simulación

Implementar en Simulink la ecuación del modelo:

Glucosa:

$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy \quad x \leq \theta$$

$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) \quad x > \theta$$

Insulina:

$$C_I \frac{dy}{dt} = -\alpha y, \quad x \leq \phi$$

$$C_I \frac{dy}{dt} = -\alpha y + \beta(x - \phi), \quad x > \phi$$

$$\theta = 2.5 \text{ mg/ml}$$

$$\mu = 7200 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\lambda = 2470 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\nu = 139000 \text{ h}^{-1}$$

$$\phi = 0,51 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$$

$$\beta = 1430 \text{ mU} \cdot \text{ml} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\alpha = 7600 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$Q_L = 8400 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$$

Resultados

Glucosa:

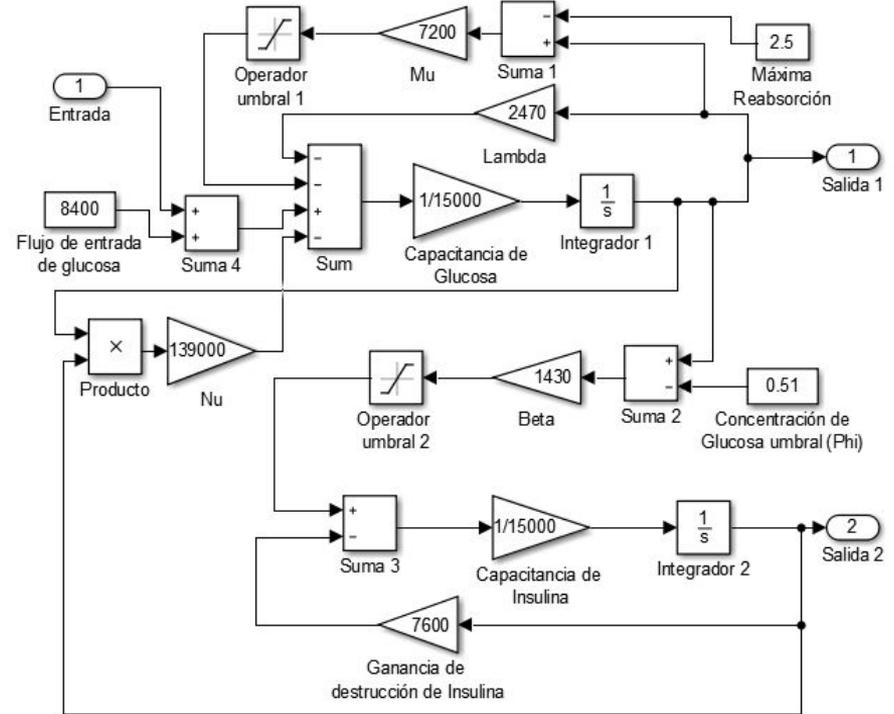
$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy \quad x \leq \theta$$

$$C_G \frac{dx}{dt} = U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) \quad x > \theta$$

Insulina:

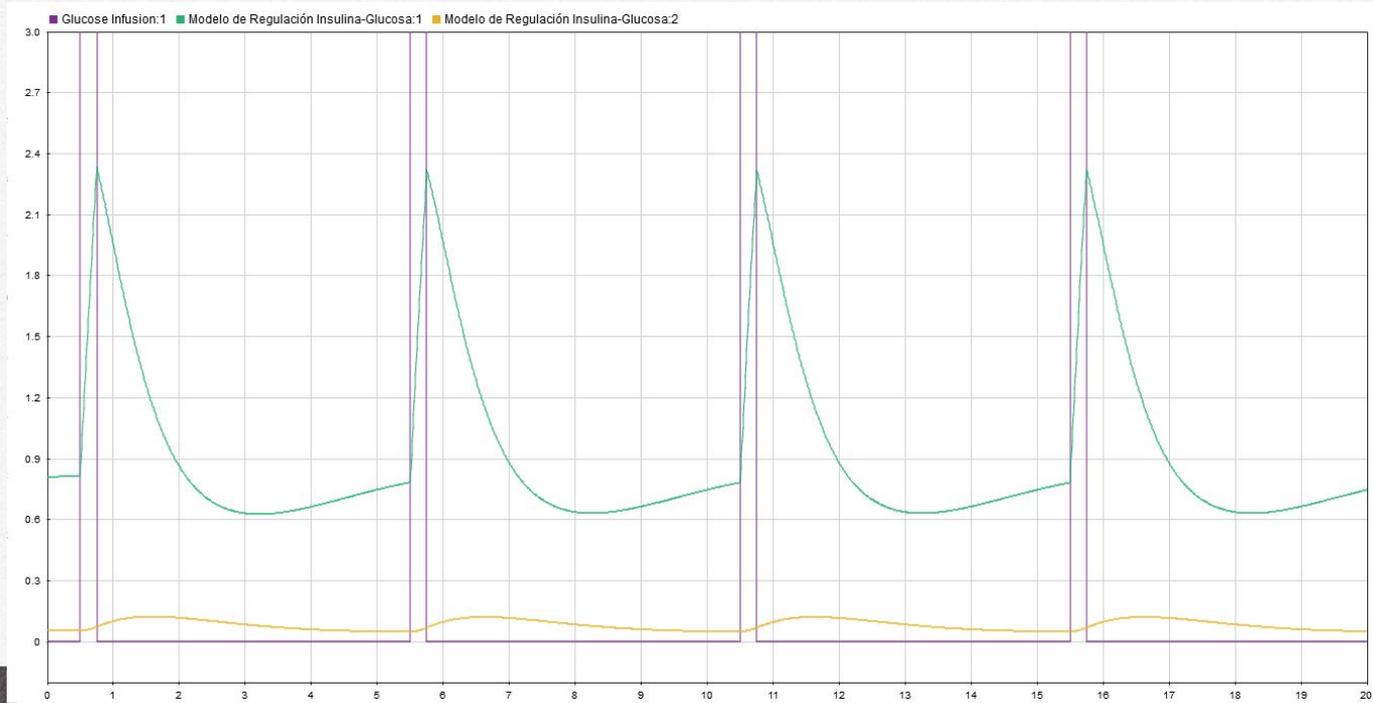
$$C_I \frac{dy}{dt} = -\alpha y, \quad x \leq \phi$$

$$C_I \frac{dy}{dt} = -\alpha y + \beta(x - \phi), \quad x > \phi$$



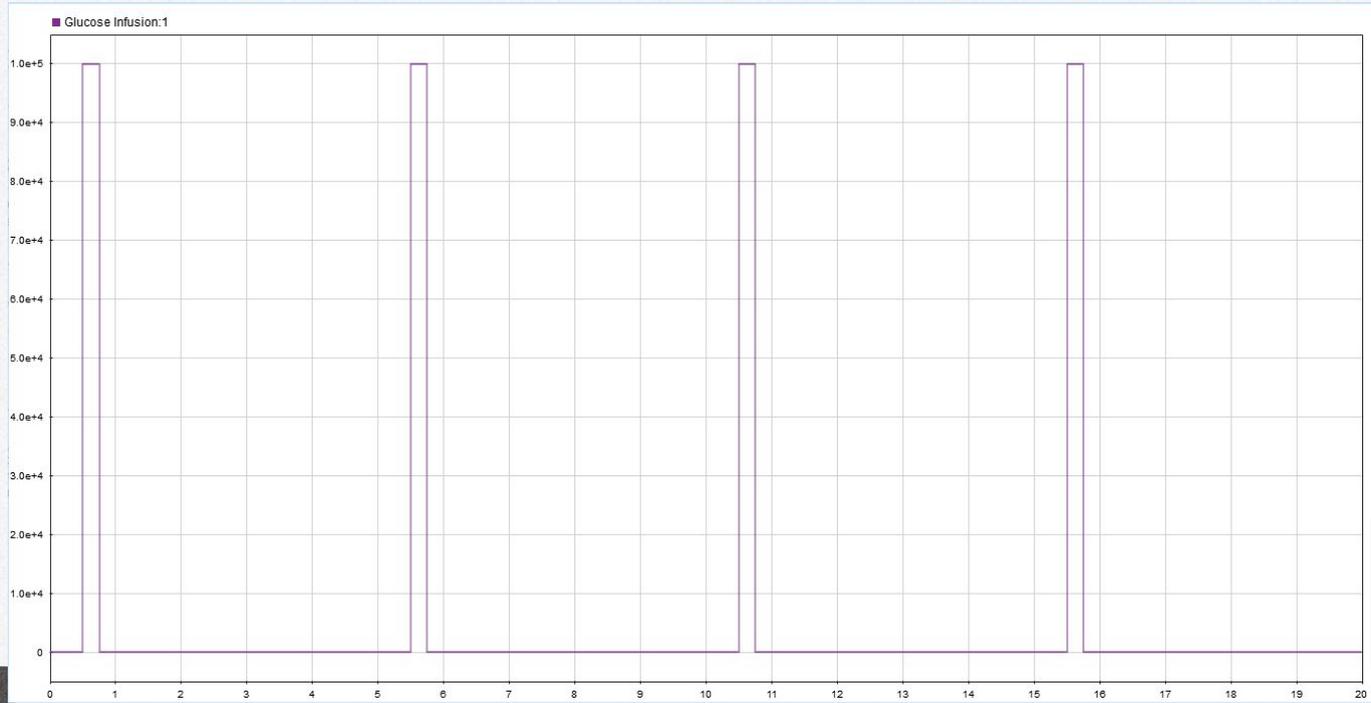
Resultados

CASO NORMAL



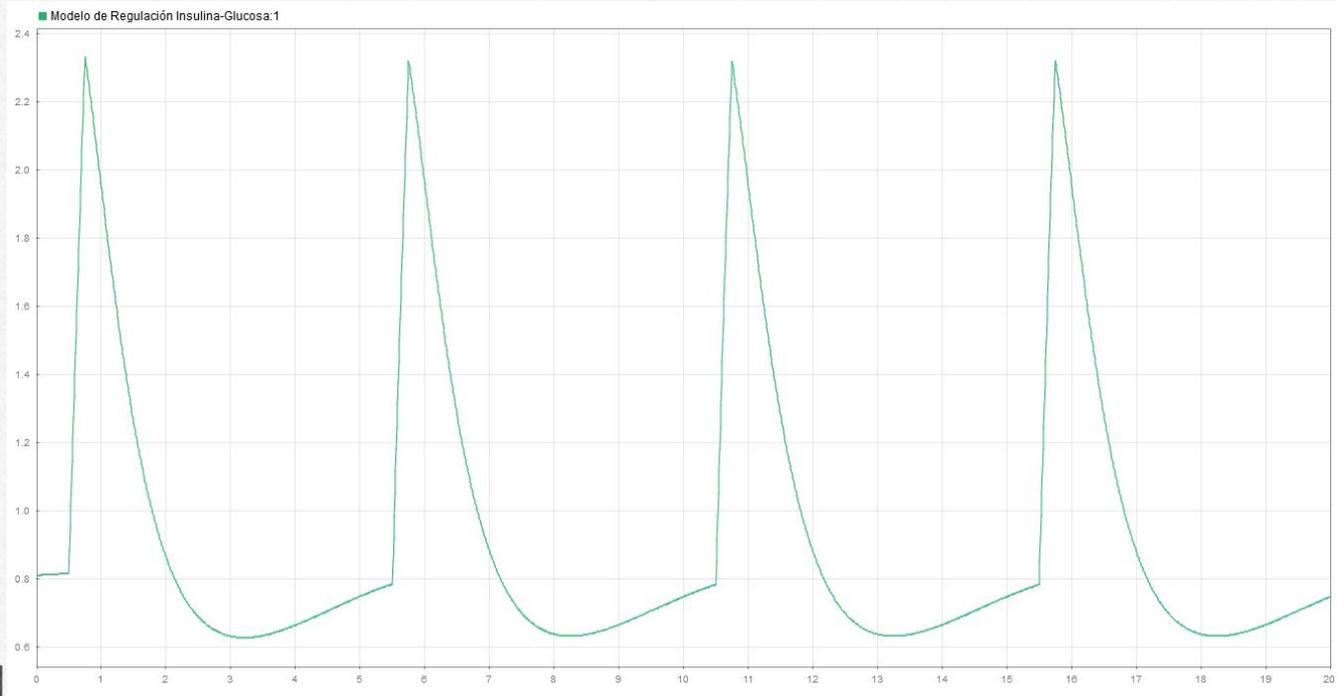
Resultados

CASO NORMAL - INFUSIÓN



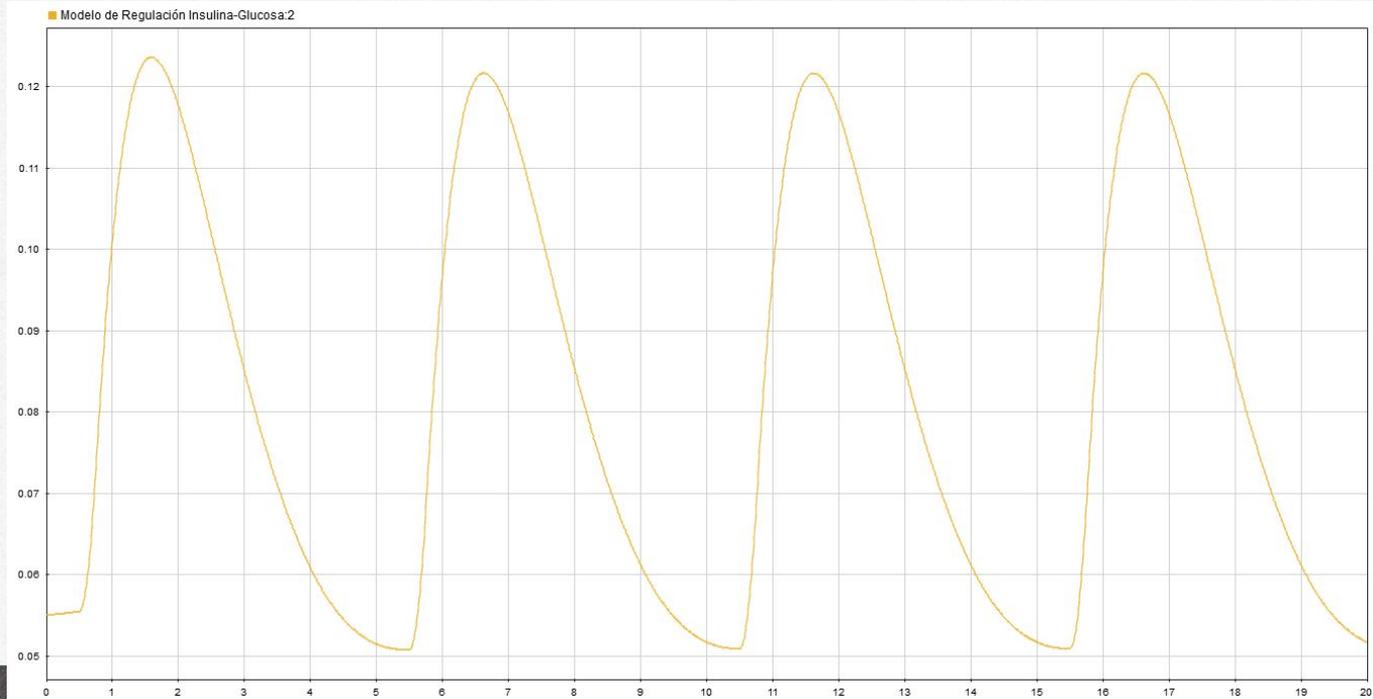
Resultados

CASO NORMAL - CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA



Resultados

CASO NORMAL - CONCENTRACIÓN DE INSULINA

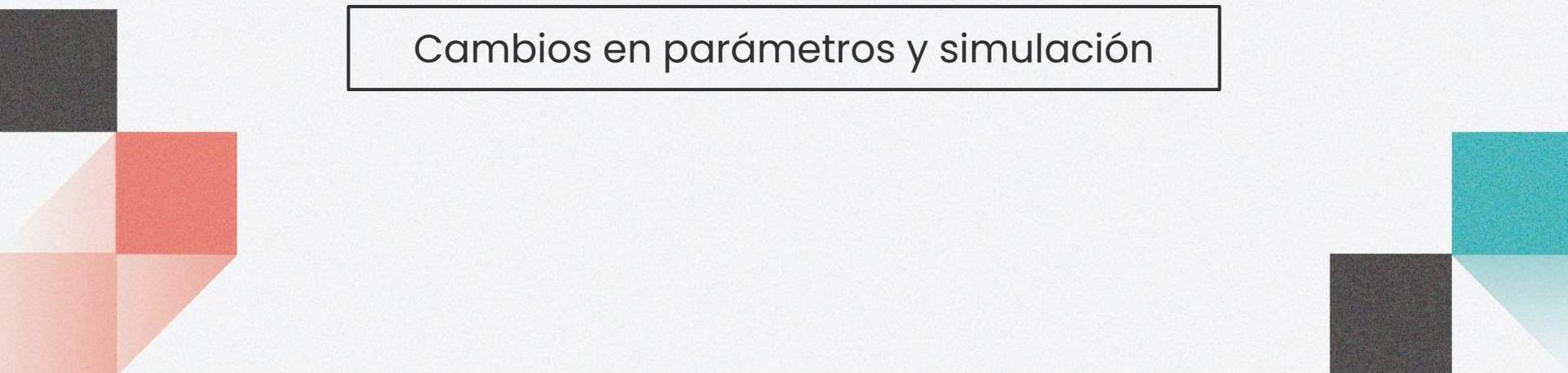




3

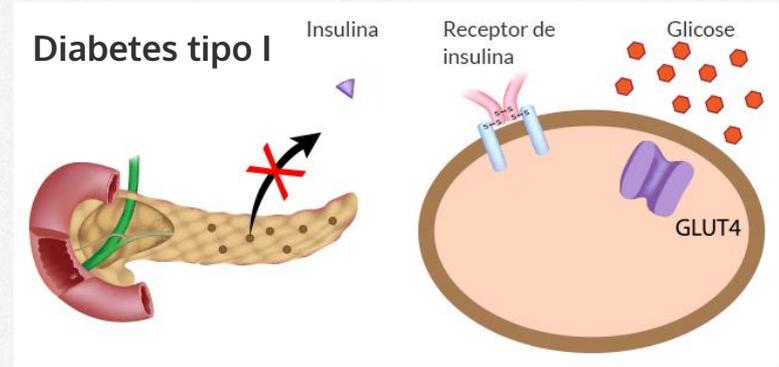
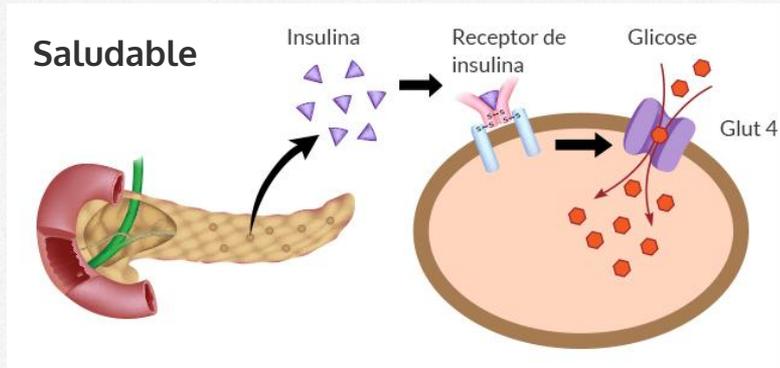
Casos patológicos

Cambios en parámetros y simulación



Casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO I



- Insulinodependiente.
- El páncreas tiene inhabilidad para producir y secretar insulina (destrucción autoinmune de células β del páncreas).
- 10% de pacientes con diabetes.

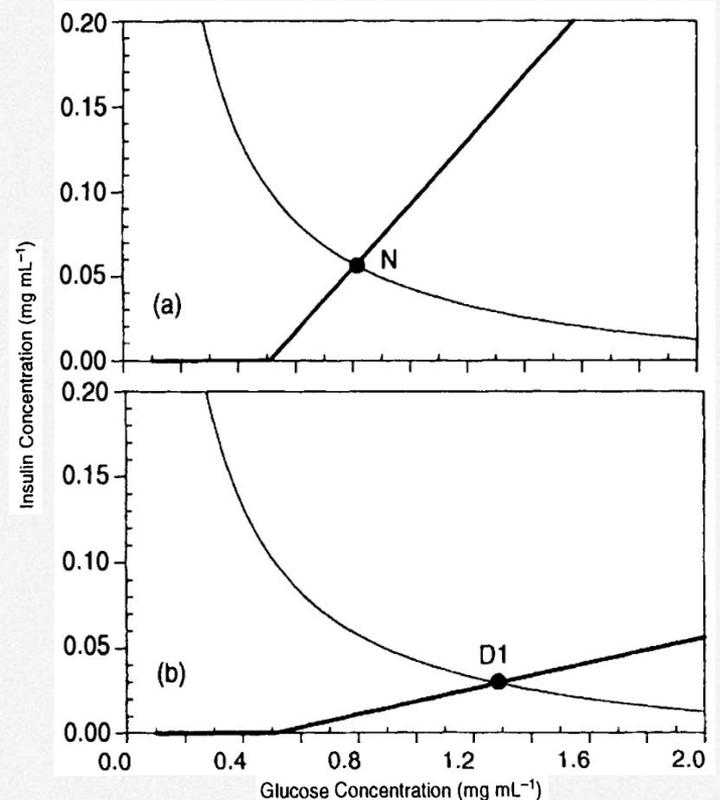
Casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO I

Análisis estacionario:

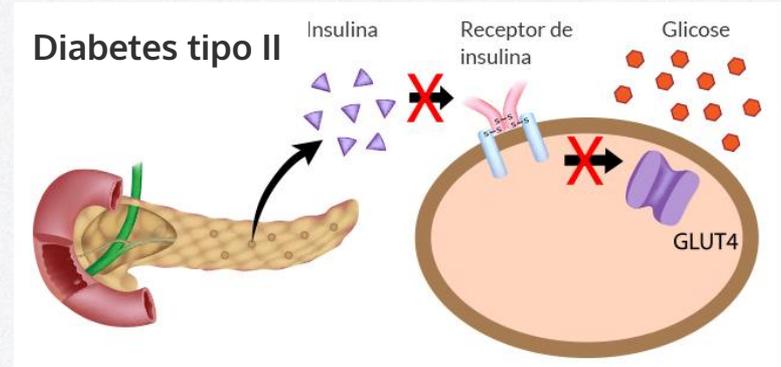
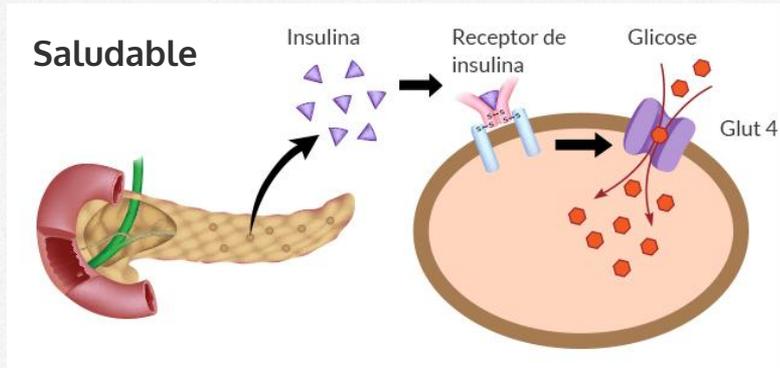
$$Q_L = \begin{cases} \lambda x + \nu xy, & x \leq \theta \\ \lambda x + \nu xy + \mu(x - \theta), & x > \theta \end{cases}$$

$$y = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \frac{\beta}{\alpha}(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$



Casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO II



- Tejidos efectores con sensibilidad disminuida a las acciones metabólicas de la insulina
- Hiperinsulinemia
- 90% de pacientes con diabetes

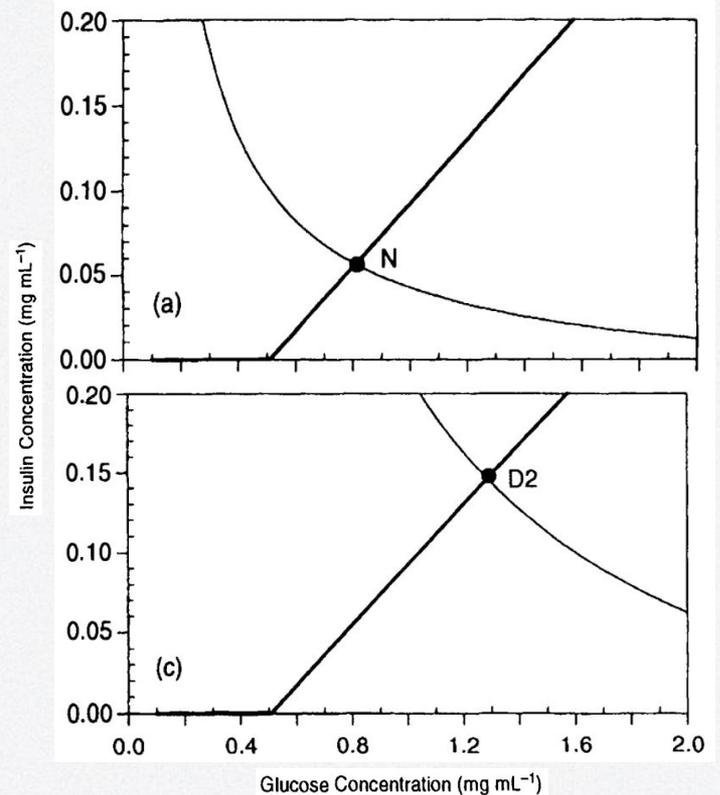
Casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO II

Análisis estacionario:

$$Q_L = \begin{cases} \lambda x + \nu xy, & x \leq \theta \\ \lambda x + \nu xy + \mu(x - \theta), & x > \theta \end{cases}$$

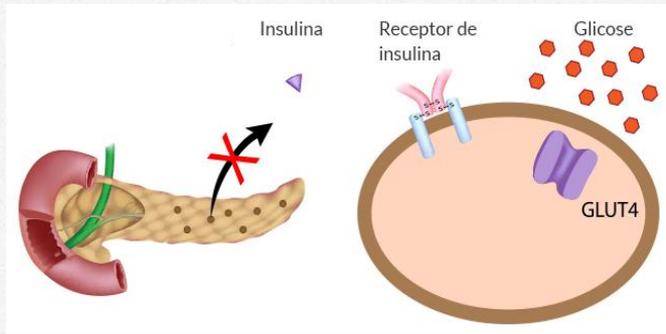
$$y = \begin{cases} 0, & x \leq \phi \\ \frac{\beta}{\alpha}(x - \phi), & x > \phi \end{cases}$$



Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO I

- Insulinodependiente
- Falta de secreción de insulina



¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

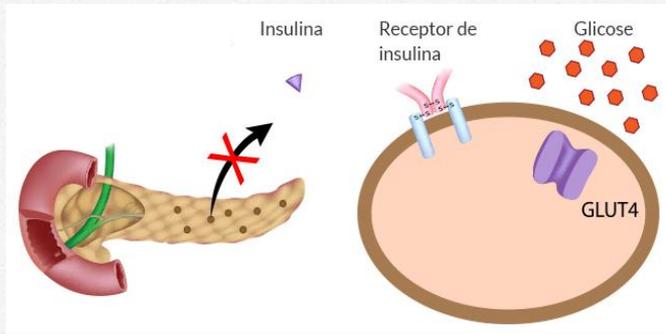
Insulina

$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO I

- Insulinodependiente
- Falta de secreción de insulina



¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina

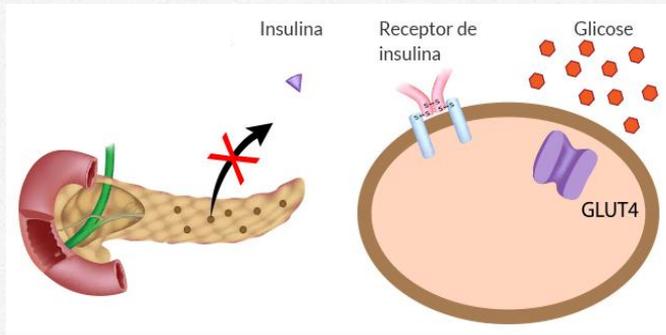
$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

La tasa de producción de insulina por el páncreas se reduce a un 20%.

Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO I

- Insulinodependiente
- Falta de secreción de insulina



Ejercicio: Simular diabetes mellitus tipo I y analizar los resultados.

¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina

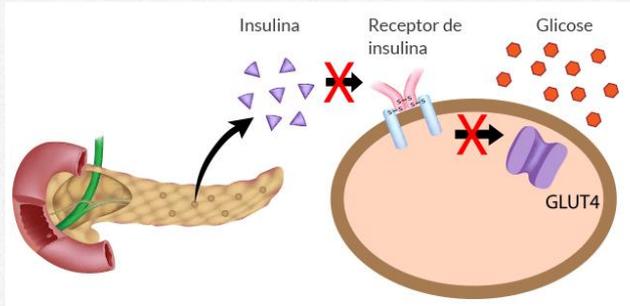
$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

La tasa de producción de insulina por el páncreas se reduce a un 20%.

Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO II

- Tejidos efectores con sensibilidad disminuida a las acciones metabólicas de la insulina
- Hiperinsulinemia



¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

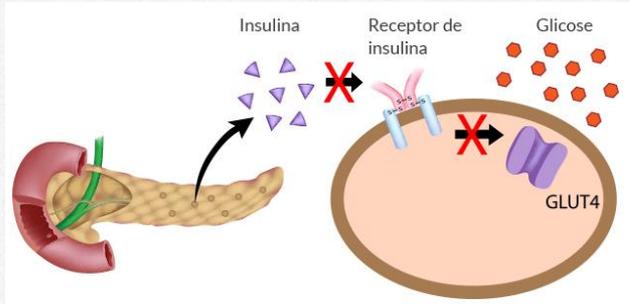
Insulina

$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO II

- Tejidos efectores con sensibilidad disminuida a las acciones metabólicas de la insulina
- Hiperinsulinemia



¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina

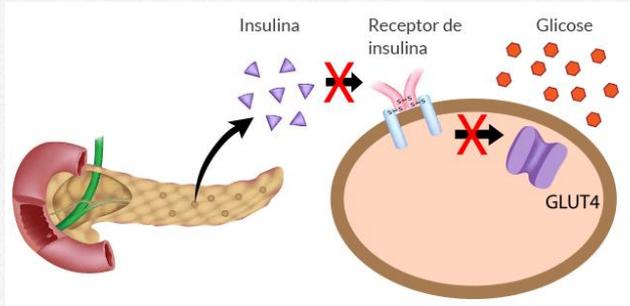
$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

La tasa de utilización de insulina por los tejidos dependientes se reduce a un 20%.

Simulación de casos patológicos

DIABETES MELLITUS TIPO II

- Tejidos efectores con sensibilidad disminuida a las acciones metabólicas de la insulina
- Hiperinsulinemia



Ejercicio: Simular diabetes mellitus tipo II y analizar los resultados.

¿QUÉ PARÁMETRO MODIFICAMOS?

Glucosa

$$\begin{aligned} C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy & x \leq \theta \\ C_G \frac{dx}{dt} &= U(t) + Q_L - \lambda x - vxy - \mu(x - \theta) & x > \theta \end{aligned}$$

Insulina

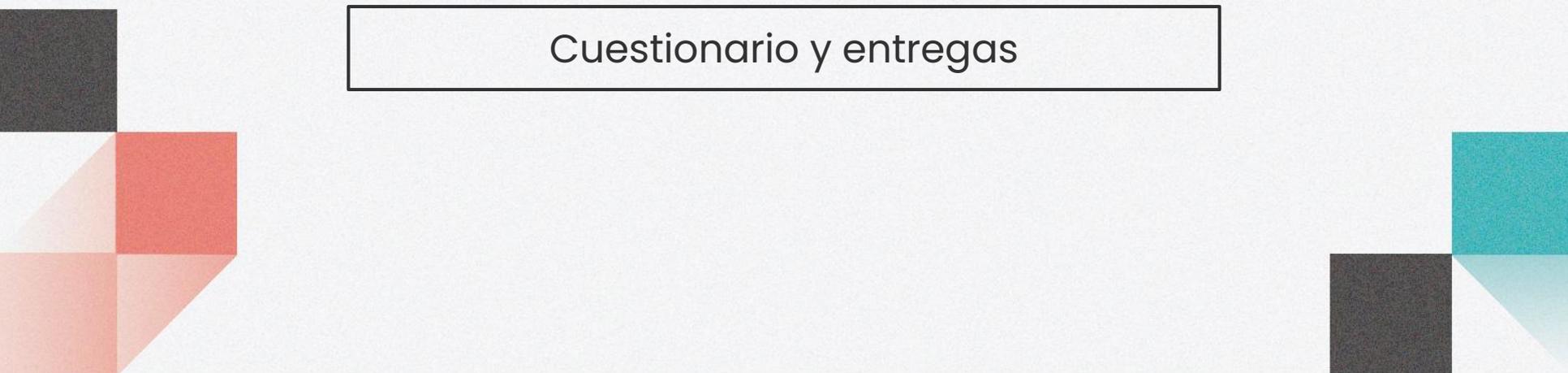
$$\begin{aligned} C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y, & x \leq \phi \\ C_I \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + \beta(x - \phi), & x > \phi \end{aligned}$$

La tasa de utilización de insulina por los tejidos dependientes se reduce en un 20%.



4

Tarea

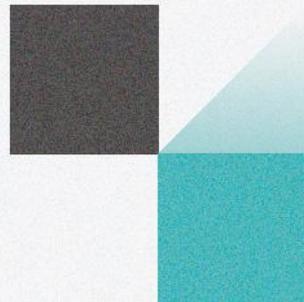


Cuestionario y entregas

Quedan pendientes las tareas:

- Modelo Epidemiológico

 **Sábado 24/09 - 23:59hs**



Quedan pendientes las tareas:



Modelo de Regulación Glucosa-Insulina

- Realizar el modelado matemático de la regulación de Glucosa-Insulina
- Realizar la simulación del modelo, tanto para caso normal como para casos patológicos de Diabetes mellitus tipo I y II. Utilizar los valores de parámetros brindados en la clase práctica.
- Interpretar las curvas obtenidas en cada caso simulado.
- Presentar el trabajo a modo de informe.



Bibliografía

- [1] Khoo, M. C. K. (2000) *Physiological Control Systems. Analysis, Simulation and Estimation*. Primera Edición. John Wiley & Sons, Inc.
- [2] Hall, J. E., (2016) Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. Decimotercera edición. Elsevier.
- [3] Enderle, J., & Bronzino, J. (2012). *Introduction to biomedical engineering*. Academic press.
- [4] SIMULINK (2002) *Model-Based and System-Based Design*. The MathWorks, Inc. 10
- [5] Chaturvedi, D. K. (2017). *Modeling and simulation of systems using MATLAB and Simulink*. CRC press
- [6] Herman, R. (2016). Solving Differential Equations Using SIMULINK. *Published by RL Herman, 259-268.*



¡Gracias!

¿Preguntas?

Lucía Lemes

✉ llemes@cup.edu.uy



CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**