Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Ciencias Matemáticas
Unidad de Posgrado

Análisis y simulación de un modelo matemático glucosa-insulina en personas con diabetes tipo I

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Matemática Aplicada con mención en Matemática Computacional

AUTOR

Jhelly Reynaluz PÉREZ NÚÑEZ

ASESOR

Roxana LÓPEZ CRUZ

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pérez, J. (2017). *Análisis y simulación de un modelo matemático glucosa-insulina en personas con diabetes tipo I*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas/Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Análisis y Simulación de un Modelo Matemático Glucosa-Insulina en Personas con Diabetes Tipo I

Jhelly Reynaluz Pérez Núñez

Tesis presentada a consideración del Cuerpo Docente de la Unidad de Postgrado de la Facultad de Ciencias Matemáticas, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestro en Matemática Aplicada con mención en Matemática Computacional.

Aprobada por:

Dr. Edgar Diogenes Vera Saravia
Presidente

Mg. Jorge Ícaro Condado Jáuregui
Miembro

Mg. Teófanes Quispe Méndez
Miembro

Mg. Luis Javier Vásquez Serpa
Miembro

Roxana López Cruz, Ph.D.
Miembro Asesor

LIMA - PERÚ
Diciembre - 2017

"No hay rama de la matemática, por abstracta que sea, que no pueda aplicarse algún día a los fenómenos del mundo real."

Nikolai Ivanovich Lobachevski.

"En la medida en que las leyes de las matemáticas se refieren a la realidad, no son exactas, y en tanto son exactas, no se refieren a la realidad. "

Albert Einstein.

Dedicatoria

Gracias a Dios por guiarme por el buen camino, dándome fuerzas para continuar y no rendirme ante los problemas que se me presentaban, enseñándome a encarar las adversidades y salir adelante.

A mis padres por su apoyo, consejos, compresión, paciencia y amor. Ellos son el regalo mas grande que la vida me pudo dar, son mi fuerza, mi motivo de superación, mi coraje para conseguir mis objetivos. Gracias por creer en mí y brindarme todo su amor estando siempre a mi lado.

A mi hermana Liz que siempre esta ahí para mi dándome fuerzas para seguir adelante y ayudándome cuando mas necesito de alguien, eres mi motivo para seguir superándome. Te amo hermana. A ti hermano José carlos, que aunque lejos siempre estas presente en mi vida dándome aliento para no caer jamas y que si algún día lo hago me levante y continue porque la vida esta llena de dificultades pero siempre habrá un camino para sobresalir. Te amo hermano.

A ti que con tu afecto y tu cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor. Aún a tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñado muchas cosas de esta vida. Te agradezco por ayudarme a darme encontrar en el lado dulce y no amargo de la vida. Fuiste mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.

Agradecimientos

Agradezco a la profesora Roxana, por su guía en el desarrollo de esta tesis. Gracias por su tiempo, por sus consejos, su confianza y su amistad. Gracias por servirnos de inspiración para seguir continuando en nuestra superación profesional y sobre todo por el compromiso con nuestra universidad y seguir guiando a jóvenes en el andar de nuestra formación académica.

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado. Con todo mi cariño está tesis se las dedico a ustedes: Reyna I. Núñez Segura, Jose S. Pérez Cubas, Liz A. pérez Núñez, Jose C. Pérez núñez, Roxana López Cruz, Ph.D, Nilton A. García Hilares, Javier Valeriano Mamani, Neisser Pino Romero. Muchas gracias.

A mis profesores: Tomas Núñez Lay, Teófanes Quispe Méndez, Renato Mario Benazic Tomé, Luis Enrique Carrillo Díaz, etc. Gracias, porque influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estás páginas de mi tesis.

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Resumen

Análisis y Simulación de un Modelo Matemático Glucosa - Insulina en Personas con Diabetes Tipo I

Jhelly Reynaluz Pérez Núñez

DICIEMBRE - 2017

Asesor	:	Roxana López Cruz, Ph.D.
Grado Obtenido	:	Magister en matemática aplicada
Mención	:	Matemática computacional

El conocimiento del funcionamiento de la interacción Glucosa-Insulina es un proceso de suma importancia. Como es sabido el malfuncionamiento de este proceso puede generar el síndrome de la Diabetes, es decir, si una persona no se da cuenta a tiempo puede sufrir daños severos que podrían causarle la muerte. Para explicar este proceso utilizaremos el modelo de Bergman, el cuál es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (SEDO), que considera como variables de estado a la insulina , glucosa e insulina activa.

En el presente trabajo se estudia el modelo matemático para la interacción Glucosa-Insulina desarrollado originalmente por Bergman con la información tomada de la historia clínica de personas con diabetes tipo I, para luego extender el modelo considerando la ingesta de alimentos y el tratamiento de la diabetes. Las perturbaciones producidas por la ingesta de alimentos y el tratamiento de la diabetes son actividades cuasi periódicas es decir se repiten con una frecuencia casi regular, la cual nos sugiere utilizar la ecuación del oscilador armónico amortiguado.

Se presentan simulaciones computacionales en Matlab de los modelos construido que verifican los resultados obtenidos.

PALABRAS CLAVE: Estabilidad.
Oscilador armónico.
Simulink .
Interface Gráfica.

Abstract

Analysis and Simulation of a Glucose - Insulin Mathematical Model in People with Type I Diabetes.

Jhelly Reynaluz Pérez Núñez

DICIEMBRE - 2017

Advisor	:	Roxana López Cruz, Ph.D.
Obtained Degree	:	Magister in applied mathematics
Emphasis	:	Computational Mathematics

Knowledge concerning the functioning of the Glucose-Insulin interaction is a very important process. As it is known the malfunction of this one can cause the Diabetes syndrome. That is to say, if people do not realise in time about it they could experience severe damages which could lead to death. To explain this process, we will use the Bergman model, which is a system of ordinary differential equations (SEDO), which considers as state variables insulin, glucose and active insulin.

In the present work we study the mathematical model for the Glucose-Insulin interaction developed by Bergman with the information taken from the clinical history of people with type I diabetes, to then extend the model considering the food intake and the treatment of diabetes. The disturbances produced by food intake and the treatment of diabetes are quasi-periodic activities that is to say, that they recur almost on a regular basis, which suggests using the equation of the damped harmonic oscillator.

Computational simulations are presented in Matlab of the built models that verify the results obtained.

KEYWORDS: Stability.
Harmonic oscillator.
Simulink .
Graphic Interface.

Tabla de Contenidos

Resumen VI

Abstract VII

Tabla de Contenidos VIII

Lista de Figuras XI

Lista de Tablas XIII

1. Preliminares matemáticos 6
- 1.1. Nociones de análisis matemático . . . 6
- 1.2. Integrales . . . 6
  - 1.2.1. Integral indefinida . . . 7
  - 1.2.2. Integral definida . . . 7
  - 1.2.3. Integrales múltiples . . . 8
- 1.3. Ecuaciones diferenciales ordinarias . . . 9
  - 1.3.1. Problemas de valor inicial . . . 9
  - 1.3.2. Existencia y unicidad . . . 11
  - 1.3.3. Sistema de EDOs lineales y no lineales . . . 13
- 1.4. Teoría geométrica de la estabilidad . . . 15
  - 1.4.1. Linealización y estabilidad local . . . 15
  - 1.4.2. Estabilidad en el sentido de Lyapunov . . . 20

2. Aspectos biológicos 24
- 2.1. Glucosa y su importancia . . . 24
  - 2.1.1. Importancia capital de la glucosa en el metabolismo de los hidratos de carbono 25
  - 2.1.2. Transporte de la glucosa a través de la membrana celular . . . 26
  - 2.1.3. Glucemia: glucosa sanguínea . . . 27
- 2.2. El páncreas . . . 27
  - 2.2.1. Anatomía fisiológica del páncreas. . . . 28
- 2.3. La insulina y sus efectos metabólicos . . . 29
  - 2.3.1. Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono . . . 29
  - 2.3.2. La insulina facilita la captación, el almacenamiento y la utilización de glucosa por el hígado . . . 31
  - 2.3.3. Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo . . . 32
- 2.4. El glucagón y sus funciones . . . 35
  - 2.4.1. Efectos sobre el metabolismo de la glucosa . . . 35

2.4.2. Regulación de la secreción de glucagón . . . 36
2.4.3. El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón 36
2.4.4. El ejercicio estimula la secreción del glucagón . . . 37
2.5. Regulación de la glucemia . . . 37
2.6. Importancia de la regulación de la glucemia . . . 38
2.7. Diabetes mellitus . . . 39
2.7.1. La diabetes tipo I . . . 40
2.7.2. La diabetes tipo II . . . 41
2.7.3. Diabetes Gestacional . . . 41
2.7.4. Tolerancia a la Glucosa Alterada y Glucosa en Ayuno Alterada . . . 42
2.7.5. Medicaciones . . . 43
2.7.6. Complicaciones de la diabetes . . . 43
2.7.7. Diabetes: una emergencia mundial . . . 46

3. Modelo mínimo de Bergman **48**
3.1. Planteamiento del modelo . . . 48
3.2. Modelo matemático . . . 57
3.3. Análisis cualitativo . . . 57
3.3.1. Existencia, unicidad, positividad y acotación de las soluciones . . . 58
3.3.2. Otras propiedades . . . 63
3.4. Análisis de Singularidades . . . 71
3.4.1. Singularidad $E^* = (G_b, 0, I_b)$ . . . 71

4. Modelo matemático para la Diabetes tipo I **77**
4.1. Deficiencia del páncreas . . . 77
4.1.1. Análisis Cualitativo . . . 78
4.1.2. Análisis de estabilidad . . . 84
4.2. Ingesta de alimentos y tratamiento . . . 87
4.2.1. Análisis cualitativo . . . 88
4.3. Casos de estudio . . . 96
4.3.1. Caso I: $D(t)$ y $U(t)$ como constantes . . . 96
4.3.2. Caso II: $D(t)$ y $U(t)$ como decaimiento exponencial . . . 103
4.3.3. Caso III: $D(t)$ y $U(t)$ como oscilador armónico amortiguado . . . 107
4.4. Controlando la Ingesta de alimentos . . . 116
4.4.1. Análisis cualitativo . . . 118
4.4.2. Análisis de estabilidad . . . 124
4.5. Comparando Glucosa vs Insulina . . . 134

5. Conclusiones **139**

A. Implementación computacional y simulación de los modelos planteados **141**
A.1. Modelo mínimo de Bergman . . . 142
A.2. Deficiencia del páncreas . . . 143
A.3. Ingesta de alimentos y tratamiento . . . 144
A.3.1. Caso I: $D(t)$ y $U(t)$ como constantes . . . 144
A.3.2. Caso II: $D(t)$ y $U(t)$ como decaimiento exponencial . . . 145
A.3.3. Caso III: $D(t)$ y $U(t)$ como oscilador armónico amortiguado . . . 147
A.3.4. Controlando la ingesta de alimentos . . . 150
A.4. Interface Gráfica . . . 151

A.5. Método de Runge-Kutta de cuarto orden 153
A.6. Interface 156

Bibliografía **159**

Lista de Figuras

1.1. Estabilidad para los sistemas autónomos no lineales planos. Imagen tomada de [Garcia, 2016]. . . . 18
1.2. Conjuntos abiertos en la definición de estabilidad según Lyapunov. Imagen tomado de [Chicone, 2006] . . . 21

2.1. Estructura cíclica de la glucosa . . . 25
2.2. Interconversiones de los tres monosacáridos principales (glucosa, fructosa y galactosa) en las células hepáticas. Imagen tomada de [Hall, 2011] . . . 25
2.3. Ubicación del páncreas en relación a la cavidad abdominal. Imagen tomada de [NCI, 2016] . . . 28
2.4. Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático. Imagen tomada de [Hall, 2011] . . . 29
2.5. Efecto favorecedor de la insulina sobre la entrada de glucosa en la célula muscular. Imagen tomada de [Hall, 2011] . . . 30
2.6. Efecto de la extirpación dei páncreas sobre las concentraciones aproximadas de glucosa en la sangre, de ácidos grasos libres en el plasma y de ácido acetoacético. Imagen tomada de [Hall, 2011] . . . 34
2.7. Concentración aproximada de glucagón en el plasma para diferentes valores de glucemia. Imagen tomada de [Hall, 2011] . . . 37
2.8. Producción y acción de la insulina para controlar la glucosa. Imagen tomada de [FID, 2015] . . . 38
2.9. Consecuencias de mantener un nivel alto de glucemia. Imagen tomada de [Fonteboa, 2010] 39
2.10. Daños en el cuerpo por una diabetes mal controlada. Imagen tomada de [Grupomedios, 2014] 45
2.11. Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Imagen tomada de [FID, 2015] . . . 46
2.12. Adultos que murieron por diabetes, VIH/SIDA, tuberculosis, y malaria. Imagen tomada de [FID, 2015] . . . 47
2.13. Diabetes en zonas urbanas y rurales. Imagen tomada de [FID, 2015] . . . 47
2.14. La prevalencia de la diabetes. Imagen tomada de [FID, 2015] . . . 47

3.1. Diagrama de la dinámica glucosa - insulina activa . . . 49
3.2. Diagrama de la dinámica de la insulina . . . 54
3.3. Glucemia . . . 74
3.4. Insulina activa . . . 75
3.5. Insulina . . . 75

4.1. Glucosa . . . 86
4.2. Insulina activa . . . 87

4.3. Insulina . . . 87
4.4. Glucosa . . . 100
4.5. Insulina activa . . . 101
4.6. Insulina . . . 101
4.7. Alimento . . . 102
4.8. Tratamiento . . . 102
4.9. Glucosa . . . 105
4.10. Insulina activa . . . 106
4.11. Insulina . . . 106
4.12. Alimento . . . 107
4.13. Tratamiento . . . 107
4.14. Ejemplos de movimiento amortiguado. (a) $\gamma = 0$, (b) $\gamma > 0$. . . . 108
4.15. Glucosa . . . 113
4.16. Insulina activa . . . 113
4.17. Insulina . . . 114
4.18. Alimento . . . 115
4.19. tratamiento . . . 115
4.20. Glucosa . . . 132
4.21. Insulina activa . . . 133
4.22. Insulina . . . 133
4.23. Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.4 . . . 134
4.24. Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.5 . . . 135
4.25. Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.8 . . . 135
4.26. Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.11 . . . 136
4.27. Glucosa vs Insulina en la simulación GUIDE . . . 137
4.28. Estímulos D vs U en la simulación GUIDE . . . 138
4.29. Gráfica (G, X, I) en la simulación GUIDE . . . 138

A.1. Mathworks® Matlab R2016a. . . . 142
A.2. Implementación del modelo (3.1) . . . 143
A.3. Implementación del modelo (4.1) . . . 144
A.4. Implementación del modelo (4.22) . . . 145
A.5. Implementación del modelo (4.31) . . . 146
A.6. Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.31) . . . 147
A.7. Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.31) . . . 147
A.8. Implementación del modelo (4.42) . . . 148
A.9. Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.42) . . . 149
A.10. Implementación del subsistema Dosis de Tratamiento (4.42) . . . 149
A.11. Implementación del modelo (4.56) . . . 150
A.12. Desarrollo de la interface de usuario GUIDE - MATLAB R2016a . . . 155

Lista de Tablas

2.1. Interpretación de la glucemia en ayunas . . . 27
2.2. Interpretación de la glucemia a las 2 horas de la poscarga . . . 27
2.3. Clasificación de la Hiperglucemia en el Embarazo de la Organización Mundial de la Salud . . . 42
2.4. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para los criterios de diagnosis para la diabetes e hiperglucemia intermedia (2006) . . . 43

3.1. Parámetros utilizados para la dinámica glucosa - insulina activa . . . 50
3.2. Nuevos parámetros para la glucosa . . . 51
3.3. Nuevos parámetros para la insulina activa . . . 53
3.4. Parámetros utilizados para la dinámica de la insulina . . . 54
3.5. Variables del modelo mínimo de Bergman . . . 57
3.6. Parámetros del modelo mínimo de Bergman . . . 57

4.1. Parámetros del modelo de interacción Glucosa-Insulina en personas con diabetes tipo I. . . . 78
4.2. Variables del modelo (4.12). . . . 88
4.3. Parámetros del modelo (4.12). . . . 88
4.4. Variables del modelo (4.55). . . . 116
4.5. Parámetros del modelo (4.55). . . . 117
4.6. Parámetros utilizados en la simulación GUIDE . . . 137

A.1. Parámetros utilizados en la implementación del modelo (3.1) . . . 142
A.2. Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.1) . . . 143
A.3. Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.22) . . . 145
A.4. Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.31) . . . 146
A.5. Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.42) . . . 148

Introducción

Este trabajo esta motivado en los estudios realizados para controlar la incidencia de enfermedades crónicas degenerativas, como la diabetes, que afectan a la población adulta y que en las últimas décadas han incrementado su incidencia, convirtiéndolos en uno de los grandes problemas de la comunidad científica. Se calcula que a nivel mundial afecta aproximadamente a 150 millones de personas. En América Latina en el año 1996 vivían unos 30 millones de diabéticos, lo que equivale a más de la cuarta parte del total de los casos mundiales. En el año 2010 el numero de casos en América Latina llego a 45 millones, si se tiene en consideración las tendencias en los principales factores de riesgo relacionados con el proceso de modernización que está ocurriendo en todos los países en desarrollo, asimismo ciertos grupos étnicos en América Latina presentan una mayor incidencia y prevalencia de Diabetes. Según la Organización Mundial de la Salud, en el 2000 había 754 mil peruanos diabéticos, presumiéndose que para el 2030 la cifra llegará a $1'961,000$ personas con dicho mal en nuestro medio. Conforme a lo reportado por el Ministerio de Salud la diabetes es la décimo tercera causa de mortalidad en el país. La diabetes es una enfermedad de Salud Publica, de alto costo que aqueja a todos sin distinguir edades o niveles socioeconómicos, hay millones de personas que no saben que tienen la enfermedad y otras tantas que, a pesar de que se les ha diagnosticado, no reciben el tratamiento apropiado; de ahí que muchas complicaciones derivadas de la enfermedad es producto de la falta de información que tienen los pacientes sobre la enfermedad y el tratamiento en el hogar; en lo que respecta a la alimentación, ejercicios, higiene entre otras [Hijar Rivera, 2008],[Funes Artiaga, 2012], [Revilla Tafur, 2013].

La diabetes es una enfermedad crónica que se origina cuando el páncreas no sintetiza la suficiente cantidad de insulina que el cuerpo humano necesita, la elabora de una calidad inferior o no es capaz de utilizarla con eficacia. La insulina es una hormona producida por el páncreas para controlar el azúcar en la sangre. Su principal función es el mantenimiento de los valores adecuados de glucosa en sangre. Permite que la glucosa entre en el organismo y sea transportada al interior de las células, en donde se transforma en energía para que funcionen los músculos y los tejidos. Además, ayuda a que las células almacenen la glucosa hasta que su utilización sea necesaria. Las personas con Diabetes presentan hiperglucemia es decir hay un exceso de glucosa en su sangre debido a que su cuerpo no puede movilizar el azúcar desde la sangre hasta los músculos y células de grasa para quemarla o almacenarla como energía, dado que el hígado produce demasiada glucosa y la secreta en la sangre. Esto se debe a que el páncreas no produce suficiente insulina y las células no responden de manera normal a la insulina. Los especialistas advierten que si los pacientes no siguen el tratamiento adecuado los tejidos pueden acabar dañados y se pueden producir complicaciones muy graves en el organismo.

Hay dos tipos principales de Diabetes, con causas y factores de riesgo diferentes para cada tipo:

- Diabetes Tipo I, puede ocurrir a cualquier edad, pero se diagnostica con mayor frecuencia en niños, adolescentes o adultos jóvenes. En esta enfermedad, el páncreas no produce la insulina necesaria para que las células absorban la glucosa, lo cual se traduce en hiperglucemia. Se necesitan inyecciones diarias de insulina. La causa exacta se desconoce pero se cree que producto de un proceso autoinmune.

- Diabetes Tipo II, es mucho más común. Generalmente se presenta en la edad adulta pero, debido a las tasas altas de obesidad, ahora se está diagnosticando con esta enfermedad a niños y adolescentes. Algunas personas con Diabetes Tipo II no saben que padecen esta enfermedad. Con la Diabetes Tipo II, el cuerpo es resistente a la insulina y no la utiliza como debería.

El modelamiento matemático es la herramienta que utiliza el ser humano para explicar lo que puede pasar en la realidad, es decir utilizamos modelos matemáticos para entender y predecir fenómenos bajo ciertas restricciones. Desde hace muchos años los modelos matemáticos han sido utilizados para poder explicar y estudiar sistemas físicos, químicos y biológicos, entonces podemos decir que el hombre debido a la necesidad de dar explicación a los diversos fenómenos de la naturaleza ha estado construyendo diferentes modelos matemáticos que representan de alguna manera dichos fenómenos; modelos que se encuentran en constante reformulación buscando aproximación mas cercanos a los valores reales.

Las ecuaciones diferenciales constituyen una herramienta poderosa y versátil para resolver problemas provenientes de los más diversos horizontes de fenómenos naturales como la biología, medicina, mecánica, electricidad, economía, etc. El primer paso para la resolución de estos problemas es la modelación, es decir la traducción en relaciones matemáticas de los aspectos intrínsecos más relevantes de la situación planteada. El tratamiento matemático de un problema proveniente de otra rama de la ciencia o de la técnica puede resultar un trabajo difícil, pues es la conjunción de dos dominios diferentes: el de los fenómenos que estudia (físico, biológico, ecológico, económico, etc.) y el de las matemáticas. La resolución de un modelo matemático comprende básicamente las siguientes etapas: determinación de los aspectos cualitativos intrínsecos del problema (elección de un sistema referencia, variables independientes y dependientes), construcción de los sistema en ecuaciones, transformación y estudio de los modelos planteados e interpretación de los resultados matemáticos.

Es prácticamente imposible que un modelo represente todas las facetas del fenómeno. Por ello insistimos en la necesidad de tomar en cuenta los aspectos más relevantes de la situación planteada Se puede pecar por exceso o por defecto, ósea complicándolo innecesariamente (lo que no siempre produce buenos resultados) o simplificándolo abusivamente (lo que puede llevar a tener resultados catastróficos). En la mayoría de los casos no se obtiene explícitamente una solución analítica del modelo matemático por lo cual hay que pasar a la simulación numérica. Esta constituye otra fuente de inexactitudes y en el contexto del análisis numérico se puede establecer cotas de error entre la solución del modelo numérico y la solución exacta del modelo matemático. El modelo matemático sufre una perturbación de carácter numérico ya que las operaciones matemáticas como la derivación o la integración no son exactas. En consecuencia, se tiene que recurrir a otros métodos para tratar dichas ecuaciones, siendo uno de ellos, los métodos numéricos, para aproximar numéricamente las soluciones exactas del problema. Pero aplicar estos métodos numéricos se requiere de un análisis cuidadoso y detallado, debido que hay qué garantizar que en verdad se está aproximando a la solución buscada, ya que en su implementación se tiene que considerar que puede suscitarse varios tipos de error tanto absoluto como relativo, como lo son los errores de medición de los datos y los erro-

res de redondeo en los cálculos al compilar los algoritmos en las computadoras digitales. [Itzá, 2008].

Hoy en día la modelación matemática es una de las herramientas más interesantes que actualmente disponemos para analizar, predecir y simular el comportamiento de un sistema biológico, además es la transformación del objeto no matemático a un lenguaje matemático. La Matemática nos permite construir modelos matemáticos representados mediante ecuaciones diferenciales para brindarnos situaciones de riesgo a futuro que puede ocasionar la enfermedad, esto nos ayudaría a una mejor prevención en nuestra sociedad. Actualmente, se viene realizando diferentes métodos de investigación para el estudio de las enfermedades mediante seguimientos y recolección de datos por lo cual, un adecuado modelo permitiría poder visualizar diferentes escenarios que se puedan suscitar en la sociedad y cómo afecta a la población. Para analizar y simular la Diabetes tipo I utilizamos el modelo matemático sugerido por Bergman [Bergman et al., 1979], el cual modificamos para incorporar ingesta de alimentos y tratamiento basado en la aplicación de insulina. En las ultimas décadas el modelo minimal de Bergman fue fuente de varios trabajos posteriores como: [De Gaetano and Arino, 2000], [Steil et al., 2005], [Merchante, 2008] que estudian la parte cualitativa y fundamento fisiológico del modelo. Adicionalmente el modelo mínimo de Bergman se ha perturbado para simular la interacción Glucosa-Insulina en personas con Diabetes Tipo I, tal y como sugiere [Friis-Jensen, 2007].

Antes de empezar con algunas descripciones sobre los modelos matemáticos que se desarrollarán en el presente trabajo, mencionaremos de manera muy especial el modelo minimal de Bergman [Bergman et al., 1979] ya que él creó el modelo de interacción Glucosa - Insulina. De ahí en delante, se comenzaron diferentes trabajos de investigación que conciernen a la modelización de diferentes situaciones, pero que en momentos oportunos se apoyo fuertemente en la matemática. Los modelos matemáticos han ayudado enormemente a la descripción de las enfermedades, de manera particular, hablaremos de las enfermedades dónde alguna parte de nuestro organismo tiene alguna deficiencia y nos centraremos en las enfermedades degenerativas como la diabetes. La Diabetes es una enfermedad que preocupa a toda la sociedad a nivel mundial ya que es difícil de prevenir y tratar. Siempre se nos dijo que era importante ser educado, pero en diabetes, estar educado lo es más aún, ya que es una enfermedad que se tendrá que lidiar a lo largo de toda nuestra existencia en este planeta. Esto ultimo marca la diferencia de como una persona puede afrontar la enfermedad.

La mayoría de los trabajos relacionados al modelado de la interacción Glucosa - Insulina en personas con Diabetes Tipo I, se centran en las simulaciones computacionales y no se estudian las características cualitativas de los modelos, como existencia y unicidad, positividad de las soluciones; invariancia del dominio de trabajo, etc. Por tales motivos, en esta investigación, primero se justificará las bases matemáticas (características cualitativas) del modelo matemático para la interacción Glucosa - Insulina (modelo minimal). Para luego adaptar el modelo mínimal de Bergman para ser utilizado en pacientes con Diabetes tipo I y diseñar un modelo propio el cual estará basado en el modelo minimal, además tenemos que analizar y describir la interacción Glucosa-Insulina frente a estímulos producidos por la ingesta de alimentos y el tratamiento. Posteriormente se irán incorporando diversas perturbaciones como el efecto del malfuncionamiento del páncreas sobre la glucemia, la perturbación por el estímulo de ingesta de alimentos y el tratamiento de la Diabetes con comportamiento cuasiperiódico. Una vez obtenido el modelo matemático se realiza su correspondiente análisis cualitativo para luego pasar a analizar ampliamente las simulaciones correspondientes a diversas combinaciones de parámetros y formas de aplicación del tratamiento lo cual nos permitirá simular diversos escenarios para estudiar la interacción Glucosa-Insulina en

pacientes con Diabetes Tipo I frente a estímulos externos como el estimulo por la ingesta de alimentos y la dosis de tratamiento anti-diabético. La influencia que tiene la ingesta de alimentos y el tratamiento de la Diabetes es de suma importancia en la interacción Glucosa-Insulina de pacientes diabéticos ya que los problemas asociados a una mala alimentación y/o mal tratamiento hace que el exceso de glucosa en la sangre cause problemas serios tales como dañar los riñones, provocar males cardíacos, derrames cerebrales, etc.

Una alternativa para estudiar estos problemas, es el estudio cualitativo de estas ecuaciones que están modelando el problema. En este contexto, en vez de tratar de encontrar las soluciones analíticas o exactas, o también de aproximar las soluciones mediante los métodos numéricos; nos enfocaremos en el comportamiento de las soluciones, es decir, qué sucede con las soluciones cuando la variable independiente (en nuestro caso el tiempo) tiende al infinito, es decir, qué sucede con el problema a un largo plazo de tiempo. Un elemento clave e importante en este estudio es encontrar los puntos de equilibrio o puntos críticos, los cuales son puntos en los que los valores de las variables dependientes no cambian al modificarse el valor de la variable independiente. Una vez encontrados los puntos de equilibrio, nos interesará saber cómo se comportan las soluciones en una vecindad de estos puntos. Por lo cual, el estudio que se realiza con los puntos de equilibrio de las ecuaciones diferenciales, y el comportamiento de las soluciones de las mismas en una vecindad de dichos puntos es conocido como el análisis de estabilidad local de las Ecuaciones Diferenciales tanto en las Ordinarias (E.D.O)

Las bases matemáticas para el desarrollo de esta investigación son: las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs), el análisis de estabilidad de sistemas diferenciales no autónomos no lineales, y los métodos de aproximación numérica para EDOs (Runge-Kutta $4^{\underline{o}}$ orden); y las bases biológicas son: interacción Glucosa-Insulina , Diabetes Tipo I, alteración de la dinámica Glucosa-Insulina por los estímulos relacionados a la ingesta de alimentos y tratamiento de la Diabetes . Consideraremos que el modelo minimal de Bergman [Bergman et al., 1979] describe correctamente la dinámica Glucosa-Insulina, donde la glucosa administrada en el TTIVG (test intravenoso de tolerancia a la glucosa) se distribuye en un único compartimiento $G(t)$. La concentración de glucosa en este compartimiento dependerá, en primer lugar, de la capacidad de aquella para promover su propia metabolización debido a la ley de acción de masas en los tejidos periféricos, ya sean éstos dependientes o independientes de la insulina; y en segundo lugar del efecto neto de la glucosa sobre el hígado (independiente de la insulina) para frenar la producción hepática de glucosa (PHG) y promover su metabolización.

La insulina no ejerce sus acciones desde el plasma sino desde un compartimiento remoto (espacio intersticial o extracelular) $I(t)$, desde donde actúa sobre el metabolismo para promover la utilización de la glucosa; la insulina se distribuye también en este compartimiento siguiendo una cinética de primer orden, con una constante de entrada desde el plasma y una constante de degradación. La insulina actuará promoviendo el consumo de glucosa por los tejidos periféricos, frenando la PHG, y estimulando la metabolización hepática de la glucosa. Posteriormente al considerar la Diabetes Tipo I, no habrá secreción pancreática de insulina como respuesta a la hiperglucemia, lo cual produce que la glucemia se vea incrementada en forma proporcional al nivel de insulina basal. Finalmente se recibe un estímulo de glucosa $D(t)$ directamente en el compartimiento de glucosa $G(t)$, producto de la ingesta de alimentos y el tratamiento $U(t)$ es la administración de insulina directamente en el compartimiento remoto de insulina $I(t)$.

Los conocimientos previos al desarrollo y comprensión de esta investigación serán organizados y presentados de la siguiente manera, en el capítulo 1 se describirán las herramientas matemáticas

que van a ser utilizadas para la demostración de la existencia y unicidad, positividad e invarianza de las soluciones. Además en este capítulo encontraremos notas sobre la estabilidad de sistemas lineales, linealización y estabilidad local. En el capítulo 2 se resumirán las características biológicas relacionadas a la Glucosa-Insulina, y los diferentes tipos de diabetes que existen y que puede sufrir una persona. En el capítulo 3 se desarrollarán las hipótesis generales, correspondientes al modelo mínimo de Bergman , es decir se estudiará la formulación y planteamiento del modelo para la interacción entre los Glucosa-Insulina, se estudian las características cualitativas de dicho modelo y el análisis de estabilidad. La primera sección de el capítulo 4 estará dedicada a la obtención del modelo para la interacción Glucosa-Insulina en personas con Diabetes tipo I . En la sección siguiente se perturba el modelo anterior considerando el estimulo por la ingesta de alimentos y el tratamiento de la Diabetes, además se considerará casos particulares para las perturbaciones mencionadas anteriormente. Después se realizará el análisis cualitativo de los principales modelos obtenidos (existencia y unicidad, positividad e invarianza de las soluciones) y se terminará el capítulo con el análisis de estabilidad del modelo (4.41) mencionado en la hipótesis específica. En el capítulo 5 se desarrollarán diversos diagramas de bloques en *Simulink*® para estudiar numéricamente todos los modelos que se obtendrán en el Capítulo 3 y Capítulo 4, los cuales ya habrán sido estudiados cualitativamente, entonces realizaremos simulaciones para aproximar las soluciones bajo diversas combinaciones de parámetros y así poder corroborar los hallazgos matemáticos obtenidos anteriormente y finalmente en el capítulo se presentarán las conclusiones de esta investigación, así como también un resumen de los principales resultados obtenidos.

Capítulo 1

Preliminares matemáticos

En este capítulo se presentan los fundamentos y métodos matemáticos que utilizaremos en la prueba de los resultados que plantearemos en los capítulos posteriores. Entre estos resultados tenemos temas relacionados con Análisis matemático, límites y continuidad; ecuaciones diferenciales, su existencia y unicidad de soluciones. Algebra espectral, polinomio característico, autovalores y autovectores. Estabilidad local, global y linealización de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias.

1.1. Nociones de análisis matemático

Mencionaremos algunas propiedades fundamentales del análisis real y funcional, así como algunas consecuencias de dichos resultados que serán de utilidad en los capítulos posteriores, los cuales se pueden encontrar en [Pita, 1995], [Bartle and Sherbert, 2000] y [Pérez, 2014].

1.2. Integrales

Una de las principales aplicaciones de las integrales es la solución de ciertas ecuaciones diferenciales, ya que en general no es posible encontrar de forma explícita la solución de una ED por ende se trabaja de forma aproximada. A continuación veremos resultados sobre integración que se pueden encontrar en [Pita, 1995] y [Bartle and Sherbert, 2000].

Definición 1.1 *La función $F : I \to \mathbb{R}$, se llama la antiderivada o primitiva de $f : I \to \mathbb{R}$, si*

$$F'(x) = f(x) \quad \textit{para todo} \quad x \in I.$$

Observación 1.1 *Si $F(x)$ es una antiderivada de $f(x)$ i.e.*

$$F'(x) = f(x)$$

entonces $F(x) + c$ donde c, también es una antiderivada de $f(x)$ para cualquier contante c, puesto que

$$(F(x) + c)' = F'(x) = f(x).$$

Nos referiremos a $F(x) + c$ como la antiderivada general de $f(x)$.

1.2.1. Integral indefinida

Definición 1.2 *Si $F(x)$ es una antiderivada de $f(x)$ sobre un intervalo I i.e. $F'(x) = f(x)$, entonces su antiderivada general $G(x) = F(x) + c$ se denota por:*

$$G(x) = \int f(x)dx = F(x) + c, \quad \text{para todo } x \in I$$

Al cual llamaremos integral indefinida de $f(x)$.

Observación 1.2 *De la definición de la integral indefinida se tiene $G'(x) = F'(x) = f(x)$ es decir:*

$$\frac{d}{dx}\int f(x)dx = f(x)$$

Proposición 1.1 *De la definición de la integral indefinida se tienen las siguientes propiedades:*

- $\left(\int f(x)dx\right)' = f(x)$
- $d\left(\int f(x)dx\right) = f(x)dx$
- $\int f'(x)dx = f(x) + c$
- $\int d(f(x)) = f(x) + c$

En ciertos casos es preferible elegir un cambio de variable para conseguir que la integral sea fácil de resolver, a este proceso nos referimos como integración por sustitución o cambio de variable.

Teorema 1.1 *Si $x = \phi(t)$ es una función diferenciable entonces:*

$$\int f(x)dx = \int f(\phi(t))\phi'(t)dt.$$

1.2.2. Integral definida

Definición 1.3 *Consideremos una función f definida en el intervalo cerrado $[a, b]$, entonces la integral definida de f de a hasta b es denotada por $\int_a^b f(x)dx$ y es definida por:*

$$\int_a^b f(x)dx = \lim_{n\to\infty}\sum_{i=1}^{n} f(\alpha_i)\Delta_i x$$

siempre y cuando exista el límite.

En el cálculo de las integrales definidas, cuando se usan intervalos de igual longitud se tiene que:

$$\Delta x = \frac{b-a}{n},\ x_i = a + i\Delta x, \text{ de donde } x_i = a + \frac{b-a}{n}i\ i = 0, 1, 2\cdots, n$$

Luego la integral definida se calcula mediante la expresión siguiente:

$$\int_a^b f(x)dx = \lim_{n\to\infty}\sum_{i=1}^{n} f(x_i)\Delta x$$

Teorema 1.2 (Primer teorema fundamental del cálculo.) *Sea f una función continua en el intervalo $[a, b]$. Entonces la función F definida por:*

$$F(x) = \int_a^x f(t)dt,\ a \le x \le b$$

es derivable en $[a,b]$ *y*

$$D_x F(x) = D_x \int_a^x f(t)dt = f(x), \quad \textit{para todo } x \in [a,b].$$

Teorema 1.3 (Segundo teorema fundamental del cálculo) *Sea* f *una función continua en* $[a,b]$ *y sea* F *una función tal que*

$$F'(x) = f(x) \quad \textit{para todo } x \in [a,b]$$

entonces

$$\int_a^b f(x)dx = F(x)|_a^b = F(b) - F(a)$$

Proposición 1.2 *Sea* f *una función integrable entonces:*

$$\int_a^b f(x)dx = \int_{a+s}^{b+s} f(x-s)dx$$

1.2.3. Integrales múltiples

Un rectángulo en $\mathbb{R}^2$, que denotaremos por Q, se define como el producto cartesiano de dos intervalos de $\mathbb{R}$, digamos I_1 e I_2. Es decir:

$$Q = I_1 \times I_2 = \{\ (x,y) \in \mathbb{R}^2 \mid x \in I_1, y \in I_2\ \}$$

Teorema 1.4 *Sea* $f : Q \subset \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ *una función acotada e integrable en* $Q = [a,b] \times [c,d]$. *Supongamos que para cada* $y \in [c,d]$, *exista la función* $g : [c,d] \to \mathbb{R}$,

$$g(y) = \int_a^b f(x,y)dx$$

es decir, la función $f(x,y)$ *es vista como como función de la variable* x *es integrable. Si la función* g *es integrable en* $[c,d]$, *su integral es igual a la integral doble de* $f(x,y)$ *sobre* Q, *con lo que se tiene:*

$$\int\int_Q f(x,y)dxdy = \int_c^d g(y)dy = \int_c^d \left(\int_a^b f(x,y)dx \right) dy$$

De igual modo, si existe para cada $x \in [a,b]$, *la función* $h : [a,b] \to \mathbb{R}$ *definida como:*

$$h(x) = \int_c^d f(x,y)dy$$

es decir, la función $f(x,y)$ *vista como función de la variable* y *es integrable; si esta función* $h(x)$ *es integrable en* $[a,b]$, *su integral es la integral doble de* $f(x,y)$ *en* Q*:*

$$\int\int f(x,y)dxdy = \int_a^b h(x)dx = \int_a^b \left(\int_c^d f(x,y)dy \right) dx$$

Proposición 1.3 *Sea* $h : Q \subset \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ *una función continua tal que* $h(u,t) = f(t)g(u)$ *para todo* $(u,t) \in Q$, *entonces:*

$$\int\int_Q h(u,t)dudt = \int_a^b \int_c^d f(t)g(u)dudt = \left(\int_a^b f(t)dt \right) \left(\int_c^d g(u)du \right)$$

Proposición 1.4 *Sea $f : Q \subset \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}$ una función continua en $Q = [a, b] \times [c, d]$ entonces*

$$\int_0^t \int_0^u f(s, u)dsdu = \int_0^t \int_s^t f(s, u)duds$$

1.3. Ecuaciones diferenciales ordinarias

En general, una **ecuación diferencial** es una ecuación matemática que involucra diferenciales (o derivadas) de una función de una o más variables. Las ecuaciones diferenciales tienen un papel importante en muchas disciplinas, incluyendo la ingeniería, la física, la economía, y la biología; como por ejemplo en desintegración radioactiva, crecimiento de poblaciones, reacciones químicas, problemas gravitatorios, etc.

Las ecuaciones diferenciales se pueden clasificar, atendiendo a dos criterios:

1. **Tipo:** Si la función incógnita contiene una única variable independiente, entonces la ecuación se denomina **ecuación diferencial ordinaria**. En otro caso, cuando la función incógnita contiene dos o más variables independientes, la ecuación se dice que es una **ecuación diferencial en derivadas parciales**.

2. **Orden:** Si la derivada de mayor orden de la función incógnita en la ecuación es la enésima derivada, entonces la ecuación diferencial es denominada de **orden n**, o de **n-ésimo orden**. Una ecuación que contiene solo derivadas simples o primeras derivadas es una ecuación diferencial de primer orden, una ecuación que contiene hasta segundas derivadas es una ecuación diferencial de segundo orden, y así sucesivamente.

A continuación veremos algunos resultados sobre ecuaciones diferenciales ordinarias, dichos resultados y sus demostraciones se pueden encontrar en [Benazic, 2007], [Pérez, 2014] y [Garcia, 2016].

1.3.1. Problemas de valor inicial

Definición 1.4 *Sea $U \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto y $F : U \to \mathbb{R}^n$ una función.*

1. *Una* **ecuación diferencial ordinaria (EDO)** *de primer orden asociada a F, es una expresión del tipo*

$$w' = F(t, w) \tag{1.1}$$

2. *Una solución de la EDO (1.1) es una función diferenciable $\varphi : J \to \mathbb{R}^n$, donde $J \subseteq \mathbb{R}$ es un intervalo, tal que*

   a) $(t, \varphi(t)) \in U$, para todo $t \in J$.

   b) $(t, \varphi'(t)) = F(t, \varphi(t))$, para todo $t \in J$.

Observación 1.3 *Cuando J no es un intervalo abierto, $\varphi'(t)$ denotará la derivada lateral correspondiente en el caso que t fuese un extremo de J.*

Observación 1.4 *Si $F : U \to \mathbb{R}^n$ es continua entonces toda solución φ de la EDO (1.1) es de clase C^1.*

Observación 1.5 **($n = 3$)** *Si consideramos $F = (F_1, F_2, F_3)$ y $\varphi = (u_1, u_2, u_3)$ entonces:*

1. *La EDO (1.1) tendría la forma de un sistema de EDO , como se muestra a continuación:*

$$\begin{cases} w_1'(t) &= F_1(t, w_1(t), w_2(t), w_3(t)) \\ w_2'(t) &= F_2(t, w_1(t), w_2(t), w_3(t)) \\ w_3'(t) &= F_3(t, w_1(t), w_2(t), w_3(t)) \end{cases} \tag{1.2}$$

2. *$\varphi = (u_1, u_2, u_3)$ es solución de la EDO (1.2) si y solo si*

   a) $(t, u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \in U$, *para todo* $t \in J$.

   b) $(t, u_1(t), u_2(t), u_3(t))$ *satisface (1.2), para todo* $t \in J$, *esto es:*

$$\begin{cases} u_1'(t) &= F_1(t, u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \\ u_2'(t) &= F_2(t, u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \\ u_3'(t) &= F_3(t, u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \end{cases}$$

Definición 1.5 *Sea $U \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ abierto, $F : U \to \mathbb{R}^n$ una función, $(t_0, w_0) \in U$.*

1. *El* **Problema de Valor Inicial (PVI)** *o Problema de Cauchy asociado a F, es dado por:*

$$\begin{cases} w' &= F(t, w) \\ w(t_0) &= w_0 \end{cases} \tag{1.3}$$

2. *Una* **solución** *del PVI (1.3) es una función $\varphi : J \to \mathbb{R}^n$ diferenciable, donde $J \subseteq \mathbb{R}$ es un intervalo, tal que:*

   a) $t_0 \in J$.

   b) $(t, \varphi(t)) \in U$, *para todo* $t \in J$.

   c) $\varphi'(t) = F(t, \varphi(t))$, *para todo* $t \in J$.

   d) $\varphi(t_0) = w_0$.

Observación 1.6 *Si consideramos $F = (F_1, F_2, F_3)$, $w \in \mathbb{R}^3$ y $\varphi = (u_1, u_2, z)$ entonces:*

1. *Para el valor inicial $w_0 = (u_{10}, u_{20}, z_0) \in \mathbb{R}^3$ cuando $t_0 = 0$, tenemos el PVI asociado a F*

$$\begin{cases} u_1'(t) &= F_1(t, u_1(t), u_2(t), z(t)) \quad , \quad u_1(0) = u_{10} \\ u_2'(t) &= F_2(t, u_1(t), u_2(t), z(t)) \quad , \quad u_2(0) = u_{20} \\ z'(t) &= F_3(t, u_1(t), u_2(t), z(t)) \quad , \quad z(0) = z_0 \end{cases} \tag{1.4}$$

2. *Una solución del PVI (1.4) es una función $\varphi : J \to \mathbb{R}^3$ diferenciable en el intervalo $J \subseteq \mathbb{R}$, tal que*

   a) $0 \in J$.

   b) $(t, \varphi(t)) \in U$, *para todo* $t \in J$.

c) $\varphi'(t) = F(t, \varphi(t))$, *satisface (1.4), para todo* $t \in J$.

d) $\varphi(0) = (u_1(0), u_2(0), z(0)) = (u_{10}, u_{20}, z_0)$.

Hasta el momento sólo hemos visto el caso en que la función (o funciones) incognita esta afectada por una derivación, sin embargo, en muchas aplicaciones se presentan modelos matemáticos en donde la función incognita está afectada por derivadas de orden superior.

Lema 1.1 *Dado el siguiente problema de Cauchy, con* f *y* g *funciones continuas en el intervalo abierto* $\langle a, b\rangle$, *con* $0 \in \langle a, b\rangle$:

$$\begin{cases} y'(t) &= f(t)y(t) + g(t) \\ \\ y(0) &= y_0 \end{cases}$$

Su solución única es dada por:

$$y(t) = e^{\int_0^t f(s)ds}\left(y_0 + \int_0^t g(s)e^{-\int_0^s f(u)du}ds\right) \quad \text{para todo } t \in [a, b]$$

1.3.2. Existencia y unicidad

Primero veamos algunas notaciones previas a los resultados que mencionaremos durante esta sección, recordemos que $B_r(w_0) \subset \mathbb{R}^n$ denota la bola abierta centrada en $w_0 \in \mathbb{R}^n$ y de radio $r > 0$, de manera similar tenemos $B_r[w_0] \subset \mathbb{R}^n$ el cual denota a la bola cerrada centradas en $w_0 \in \mathbb{R}^n$ y de radio $r > 0$, es decir:

$$B_r(w_0) = \{w \in \mathbb{R}^n : \|w - w_0\| < r\} \quad \text{y} \quad B_r[w_0] = \{w \in \mathbb{R}^n : \|w - w_0\| \leq r\}.$$

En el caso de la recta, denotamos respectivamente como el intervalo abierto o intervalo cerrado a

$$I_r(x_0) = \langle x_0 - r, x_0 + r\rangle \quad \text{y} \quad I_r[x_0] = [x_0 - r, x_0 + r].$$

Definición 1.6 *Sea* $U \subseteq \mathbb{R}^n$ *un abierto y* $F : U \to \mathbb{R}^n$ *una función*

1. *Decimos que* F *es* **Lipschitz** *en* U *si y solo si existe una constante* $C > 0$ *tal que*

$$\|F(w_1) - F(w_2)\| \leq C\|w_1 - w_2\| \quad \forall w_1, w_2 \in U$$

2. *Decimos que* F *es* **localmente Lipschitz** *en* U *si y solo si para cualquier* $w_0 \in U$, *existen* $b > 0$ *tales que* $B_b(w_0) \subseteq U$ *y la restricción*

$$F|_{B_b(w_0)} : B_b(w_0) \to \mathbb{R}^n$$

es Lipschitz en $B_b(w_0)$.

Definición 1.7 *Sea* $U \subseteq \mathbb{R}^n$ *un abierto y* $F = (F_1, F_2, F_3, \cdots, F_n) : U \to \mathbb{R}^n$ *una función. Decimos que* F *es de* **clase** C^1 *en* U *si y sólo si se cumplen las siguientes condiciones:*

1. *Para todo* $w \in U$, *existen las derivadas parciales* $\dfrac{\partial F_i}{\partial w_j}(w)$, $\forall\ 1 \leq i, j \leq n$.

2. *Para todo* $1 \leq i, j \leq n$, *las funciones* $\dfrac{\partial F_i}{\partial w_j} : U \to \mathbb{R}$ *son continuas en* U. *En caso afirmativo, denotamos como:*

$$
\begin{aligned}
J(w) &= \frac{\partial(F_1, F_2, \cdots, F_n)}{\partial(w_1, w_2, \cdots, w_n)}(w) \\
&= \begin{bmatrix}
\frac{\partial F_1}{\partial w_1}(w) & \frac{\partial F_1}{\partial w_2}(w) & \cdots & \frac{\partial F_1}{\partial w_n}(w) \\
\frac{\partial F_2}{\partial w_1}(w) & \frac{\partial F_2}{\partial w_2}(w) & \cdots & \frac{\partial F_2}{\partial w_n}(w) \\
\vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\
\frac{\partial F_n}{\partial w_1}(w) & \frac{\partial F_n}{\partial w_2}(w) & \cdots & \frac{\partial F_n}{\partial w_n}(w)
\end{bmatrix}.
\end{aligned}
$$

La matriz $J(w)$ también es conocida como la **matriz Jacobiana** *o* **Jacobiano** *de F.*

Proposición 1.5 *Sea X un intervalo y sea $F : X \to R$ una función tal que:*

- *F es continua en X.*
- *F es derivable en $int(X)$.*
- *F' es acotada en $int(X)$.*

Entonces F es Lipschitz en X.

Proposición 1.6 *Sea $U \subseteq \mathbb{R}^n$ un abierto y F una función de clase C^1 en U. Entonces F es localmente Lipschitz en U.*

Para la existencia y unicidad consideraremos un teorema de [López, 2006], basado en los resultados del Apéndice A de [Thieme, 2003].

Teorema 1.5 (Existencia y unicidad.) *Sea $F = (t, F_1, F_2, \cdots, F_n) : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n_+ \to \mathbb{R}^n$ localmente Lipschitz y para cada $j = 1, 2, \cdots, n$ se satisface:*

$$
F_j(t, w) \geq 0 \ \text{ cuando } \ t \geq 0, \text{para cualquier } w \in \mathbb{R}^n_+ \ \text{ con } w_j = 0.
$$

Entonces para cualquier $w_0 \in \mathbb{R}^n_+$, existe una única solución del PVI

$$
\begin{cases}
w' &= F(t, w) \\
w(0) &= w_0
\end{cases}
$$

con valores en $\mathbb{R}^n_+$, la cual está definida en algún intervalo $[0, T\rangle$ con $T \in \langle 0, \infty\rangle$. Si $T < \infty$, entonces:

$$
\sup_{0 \leq t \leq T} \sum_{j=1}^{n} w_j(t) = \infty.
$$

Teorema 1.6 (Teorema de Picard-Lindelöf.) *Sea $\overrightarrow{f} = (t, \overrightarrow{x}) : \Omega \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ donde Ω es abierto, una función continua y localmente Lipschitz respecto de $\overrightarrow{x}$. Entonces, dado $(t_0, \overrightarrow{x}_0) \in \Omega$ existe un intervalo cerrado $I_\tau = [t_0 - \tau, t_0 - \tau]$ y una función $\overrightarrow{x}(t)$ definida en el, con su gráfica contenida en Ω tal que $\overrightarrow{x}(t_0) = \overrightarrow{x}_0$ y tal que $\overrightarrow{x}(t)$ es derivable en I_τ y que $\overrightarrow{x}(t) = \overrightarrow{f}(t, \overrightarrow{x}(t))$ en dicho intervalo.*

1.3.3. Sistema de EDOs lineales y no lineales

A continuación estudiaremos los sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden, veremos que esta teoría general y el procedimiento de solución es similar al de las ecuaciones de cálculo diferencial de orden superior, esta información se puede encontrar en [Boyce and DiPrima, 2001], [Benazic, 2007], [Zill, 2009] y [Hirsch et al., 2013].

Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (SEDO) autónomo es una colección de n EDOs autónomas, relacionadas entre sí, de la forma siguiente:

$$\begin{cases} w_1' &= F_1(w_1, w_2, \cdots, w_n) \\ w_2' &= F_2(w_1, w_2, \cdots, w_n) \\ &\vdots \\ w_n' &= F_1(w_1, w_2, \cdots, w_n) \end{cases} \tag{1.5}$$

Para cada $i = 1, 2, \cdots, n$, las funciones $F_i : U \subseteq \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ solo involucran las primeras derivadas de las variables independientes.

Si para cada $i = 1, 2, \cdots, n$, las funciones F_i son lineales, entonces (1.5) es llamado **SEDO lineal**, caso contrario **SEDO no lineal**.

Si utilizamos la notación matricial, resulta simple relacionar los SEDO de n ecuaciones con los resultados previos, para esto consideremos las funciones vectoriales

$$w(t) = \begin{bmatrix} w_1(t) \\ w_2(t) \\ \vdots \\ w_n(t) \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad F(w) = \begin{bmatrix} F_1(w) \\ F_2(w) \\ \vdots \\ F_n(w) \end{bmatrix},$$

entonces nuestro sistema (1.5) tendría la siguiente forma

$$w' = F(w)$$

para el cual podemos utilizar todos los resultados previos.

La forma general de un SEDO autónomo lineal de primer orden es el siguiente

$$\begin{cases} w_1' &= a_{1,1}w_1 + a_{1,2}w_2 + \cdots + a_{1,n}w_n + b_1 \\ w_2' &= a_{2,1}w_1 + a_{2,2}w_2 + \cdots + a_{2,n}w_n + b_2 \\ &\vdots \\ w_n' &= a_{n,1}w_1 + a_{n,2}w_2 + \cdots + a_{n,n}w_n + b_n \end{cases}$$

Notemos también que el SEDO autónomo lineal de primer orden puede tomar la forma siguiente

$$w' = F(w) = Aw + b$$

donde:

$$A(t) = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \cdots & a_{1,n} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \cdots & a_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n,1} & a_{n,2} & \cdots & a_{n,n} \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad b = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_n \end{bmatrix}.$$

Si para cada $i = 1, 2, \cdots, n$ se cumple que $b_i = 0$, entonces el sistema es llamado **homogéneo**, caso contrario es llamado **no homogéneo**.

Definición 1.8 (Exponencial de una matriz.) *Dada la matriz $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$, la exponencial de A, denotada como $exp(A)$ o e^A, es la matriz de $\mathbb{R}^{n\times n}$ definida por:*

$$e^A = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} A^k \in \mathbb{R}^{n\times n}.$$

Observación 1.7 *Se observa las siguientes características:*

1. *Dada una matriz A, la exponencial de la matriz A, e^A es la otra matriz generada por:*

$$\sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} A^k.$$

2. $\|e^A\| \leq e^{\|A\|}$, $\forall A \in \mathbb{R}^{n\times n}$
3. $e^0 = I$, *donde* 0 *e* I *son la matriz nula e identidad respectivamente.*
4. *Si $A \in \mathbb{R}^{1\times 1}$ entonces A puede ser identificado con un número real, luego la exponencial de una matriz cuadrada es la generalización natural de la función exponencial.*

Dada la matriz $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$, para cualquier $t \in \mathbb{R}$ es claro que $tA \in \mathbb{R}^{n\times n}$ y por consiguiente $e^{tA} \in \mathbb{R}^{n\times n}$. Luego podemos definir

$$\begin{array}{rccl} \varphi_A & : & \mathbb{R} & \to & \mathbb{R}^{n\times n} \\ & & t & \mapsto & \varphi_A(t) = e^{tA}. \end{array}$$

Proposición 1.7 *Sea $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$, entonces $\varphi_A : \mathbb{R} \to \mathbb{R}^{n\times n}$ es diferenciable en $\mathbb{R}$ y se cumple*

$$\varphi_A'(t) = e^{tA}A = Ae^{tA}, \ \ \forall t \in \mathbb{R}.$$

Así, φ_A es solución del PVI siguiente:

$$\begin{cases} w' &= Aw \\ w(0) &= I \end{cases}$$

Teorema 1.7 (Existencia y unicidad.) *Sea $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$, $x_0 \in \mathbb{R}^n$ y $t_0 \in \mathbb{R}$, entonces la única*

solución del PVI

$$\begin{cases} w' & = & Aw \\ \\ w(t_0) & = & w_0 \end{cases} \tag{1.6}$$

esta dada por:

$$\begin{array}{rccl} \varphi & : & \mathbb{R} & \to & \mathbb{R}^n \\ & & t & \mapsto & \varphi(t) = e^{(t-t_0)A} w_0. \end{array}$$

La matriz $\varphi(t)$ se denomina la **matriz solución principal** *del sistema (1.6).*

1.4. Teoría geométrica de la estabilidad

En esta sección estudiaremos la estabilidad de las soluciones de las EDOs y SEDOs extrayendo información muy valiosa de la naturaleza geométrica de dichas soluciones. Analizaremos en primera instancia las soluciones constantes llamados puntos críticos o singularidades, para mayor información se puede consultar [Simmons, 1993], [Spiegel, 1993], [Trench, 2001], [Zill and Cullen, 2008], [Boyce and DiPrima, 2001], [Zill, 2009] y [Garcia, 2016].

1.4.1. Linealización y estabilidad local

Nuestro objetivo es analizar la estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales autónomas no lineales, para esto utilizaremos el método de linealización para aplicar una generalización de los resultados de la sección anterior. Información similar y más detalles pueden encontrarse en [Zill and Cullen, 2008] y [Zill and Wright, 2015].

La idea principal de esta sección es la linealización. Una aproximación lineal local, o linealización, de una función diferenciable $f(x)$ en un punto $(x_1, f(x_1))$ es la ecuación de la línea tangente a la gráfica de f en dicho punto: $y = f(x_1) + f'(x_1)(x - x_1)$. Para x cercano a x_1, los puntos sobre la gráfica de $f(x)$ están cerca de los puntos de la línea tangente, por lo que los valores $y(x)$ que se obtienen a partir de esta ecuación pueden utilizarse para aproximar los correspondientes valores de $f(x)$. En esta sección aplicaremos la linealización como una forma de analizar ecuaciones diferenciales no lineales y sistemas no lineales.

Definición 1.9 (Punto crítico estable.) *Sea E un punto crítico de un sistema autónomo, y dejemos que $W = W(t)$ exprese la solución que satisface el valor inicial $W(0) = W_0$, donde $W_0 \neq E$. Decimos que E es un* **punto crítico estable** *cuando, dado cualquier radio $\delta > 0$, existe un radio correspondiente $r > 0$ tal que si la posición inicial W_0 satisface $|W_0 - E| < r$, entonces la solución correspondiente $W(t)$ satisface $|W(t) - E| < \delta$ para todo $t > 0$. Si, además $\lim_{t\to\infty} W(t) = E$ siempre que $|W_0 - E| < r$, llamamos a E punto crítico asintóticamente estable.*

Definición 1.10 (Punto crítico inestable.) *Sea E un punto crítico de un sistema autónomo, y dejemos que $W = W(t)$ exprese la solución que satisface el valor inicial $W(0) = W_0$, donde $W_0 \neq E$. Decimos que E es un* **punto crítico inestable** *si existe un disco de radio $\delta > 0$ con la propiedad de que, para cualquier $r > 0$, existe al menos una posición inicial W_0 que satisface a $|W_0 - E| < r$, aun cuando la solución correspondiente $W(t)$ satisfaga a $|W(t) - E| \geq \delta$ para al menos un $t > 0$.*

Rara vez es posible determinar la estabilidad del punto crítico de un sistema no lineal calculando soluciones explícitas. En lugar de hacer esto, reemplazamos el termino $g(W)$ en el sistema autónomo original $W' = g(W)$ por un término lineal $A(W-E)$ que se aproxime lo más posible a $g(W)$ en las cercanías de E. Este proceso de reemplazo es llamado **linealización**, se mostrará en primera instancia para la ecuación diferencial de primer orden $x' = g(x)$.

Una ecuación de la línea tangente a la curva $y = g(x)$ en $x = E$ es

$$y = g(E) + g'(E)(x - E),$$

y si E es punto crítico de $x' = g(x)$, tenemos

$$x' = g(x) \approx g'(E)(x - E).$$

La solución general de la ecuación diferencial lineal

$$x' = g'(E)(x - E)$$

es $x = E + ce^{\mu t}$, donde $\mu = g'(E)$. Por lo tanto, si $g'(E) < 0$, entonces $x(t)$ se aproxima a E.
El Teorema 1.8 afirma que se presenta el mismo comportamiento en la ecuación diferencial original siempre y cuando el valor de $x(0) = x_0$ sea seleccionado lo suficientemente cerca de E.

Teorema 1.8 (Estabilidad para las EDOs autónomas de primer orden.) *Sea E un punto crítico de la ecuación diferencial ordinaria autónoma $x' = g(x)$, donde g es diferenciable en el punto crítico E.*

1. *Si $g'(E) < 0$, entonces E es un punto crítico asintóticamente estable.*
2. *Si $g'(E) > 0$, entonces E es un punto crítico inestable.*

Notemos que se puede llevar un análisis similar para un sistema autónomo plano, considerando que una ecuación del plano tangente a la superficie $z = g(x, y)$ en $E = (x_1, y_1)$ es

$$z = g(x_1, y_1) + \left.\frac{\partial g}{\partial x}\right|_{(x_1,y_1)} (x - x_1) + \left.\frac{\partial g}{\partial y}\right|_{(x_1,y_1)} (y - y_1),$$

y $g(x, y)$ puede ser aproximada por su plano tangente en las cercanías de E_1.

Cuando E_1 es un punto crítico del sistema autónomo plano, se cumple que

$$P(x_1, y_1) = Q(x_1, y_1) = 0,$$

así tenemos que:

$$x' = P(x, y) \approx \left.\frac{\partial P}{\partial x}\right|_{(x_1,y_1)} (x - x_1) + \left.\frac{\partial P}{\partial y}\right|_{(x_1,y_1)} (y - y_1),$$

y también

$$y' = Q(x, y) \approx \left.\frac{\partial Q}{\partial x}\right|_{(x_1,y_1)} (x - x_1) + \left.\frac{\partial Q}{\partial y}\right|_{(x_1,y_1)} (y - y_1).$$

El sistema original $W' = g(W)$ puede ser aproximado en las cercanías del punto crítico E mediante el sistema lineal $W' = A(W - E)$, donde:

$$A = \begin{bmatrix} \left.\frac{\partial P}{\partial x}\right|_{(x_1,y_1)} & \left.\frac{\partial P}{\partial y}\right|_{(x_1,y_1)} \\ \left.\frac{\partial Q}{\partial x}\right|_{(x_1,y_1)} & \left.\frac{\partial Q}{\partial y}\right|_{(x_1,y_1)} \end{bmatrix}$$

es la matriz Jacobiana en E y se expresa como $g'(E)$.

Si hacemos $U = W - E$, entonces el sistema lineal $W' = A(W - E)$ se convierte en $U' = AU$, que es de la forma del sistema lineal analizado en la Sección **??**.

Notemos que el punto crítico $W = E$ para el sistema $W' = A(W - E)$ corresponde ahora con el punto crítico $U = 0$ para el sistema $U' = AU$.

Entonces se cumplen las siguientes características:

- Si los valores propios de A tienen partes reales negativas, entonces, por el Teorema **??**, $U = 0$ es un punto crítico asintóticamente estable para $U' = AU$.
- Si existe un valor propio que tenga parte real positiva, entonces, por el Teorema **??**, $H = 0$ es un punto crítico inestable.

El Teorema 1.9 afirma que se puede llegar a la misma conclusión para el punto crítico $W = E$ del sistema original.

Teorema 1.9 (Estabilidad para los SEDOs autónomos no lineales planos) *Sea E un punto crítico del sistema autónomo no lineal plano $W' = g(W)$, donde $P(x, y)$ y $Q(x, y)$ tienen primeras derivadas continuas en las cercanías de E.*

1. *Si los valores propios de $A = g'(E)$ tienen parte real negativa, entonces E es un punto crítico asintóticamente estable. Esto se presentará cuando $det(A) > 0$ y $trz(A) < 0$.*
2. *Si $A = g'(E)$ tiene un valor propio con parte real positiva, entonces E es un punto crítico inestable.*

Es natural preguntarse si es posible inferir más información acerca de las soluciones cercanas al punto crítico E de un sistema autónomo no lineal a partir de un análisis del punto crítico del sistema lineal correspondiente. La respuesta se resume en la Observación 1.8 y se ilustra en la Figura 1.1.

Observación 1.8 *Para el Teorema 1.9 atienda los comentarios siguientes:*

1. *En cinco casos distintos (nodo estable, espiral estable, espiral inestable, nodo inestable y punto de silla) el punto crítico se puede caracterizar como el punto crítico en el sistema lineal correspondiente. Las soluciones tienen las mismas características geométricas generales que las soluciones del sistema lineal, y conforme se acercan a las inmediaciones de E el parecido es mayor.*
2. *Si $\triangle = [trz(A)]^2 - 4[det(A)] = 0$ y $trz(A) > 0$, el punto crítico E es inestable; sin embargo, para este caso en el límite, todavía no podemos decidir si E es una espiral inestable, un nodo inestable o un nodo degenerado inestable.*

3. *Si* $\triangle = [trz(A)]^2 - 4[det(A)] = 0$ *y* $trz(A) < 0$, *el punto crítico* E *es estable; sin embargo, para este caso en el límite, todavía no podemos decidir si* E *es una espiral estable, un nodo estable o un nodo degenerado estable.*

4. *Si* $trz(A) = 0$ *y* $det(A) > 0$, *los valores propios de* A *son imaginarios puros, y para este caso en el límite* E *puede ser una espiral estable, espiral inestable o un centro. De este modo aun no es posible determinar si* E *es estable o inestable.*

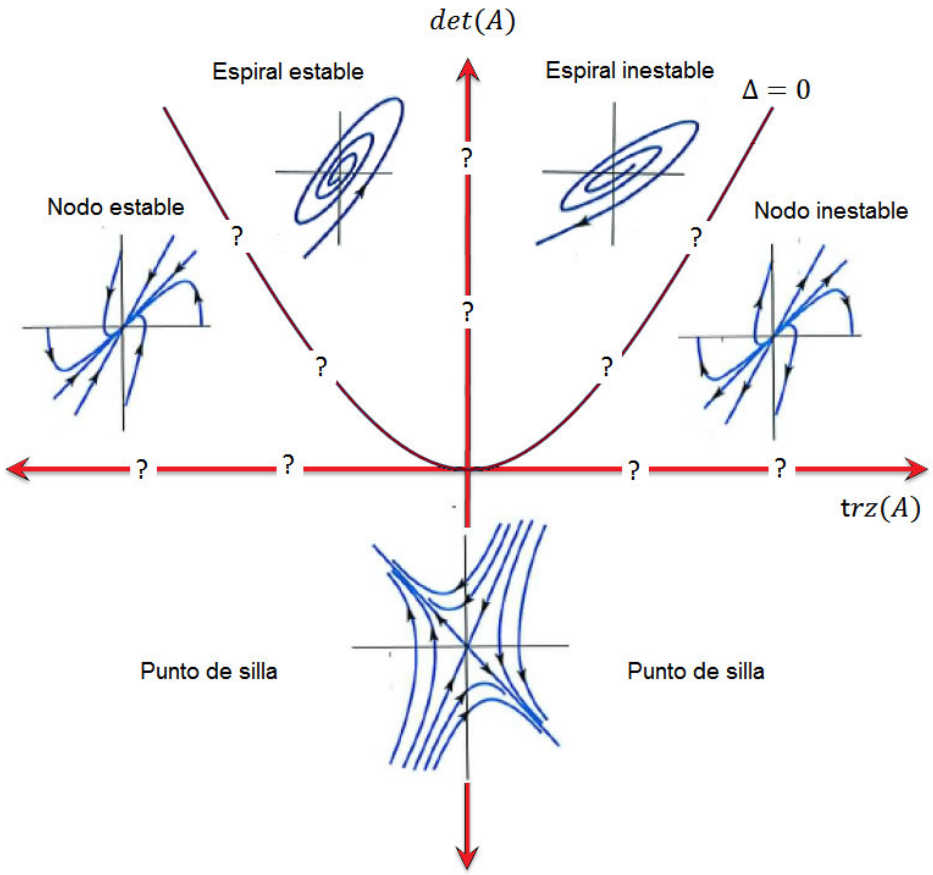


Figura 1.1: Estabilidad para los sistemas autónomos no lineales planos. Imagen tomada de [Garcia, 2016].

Notemos que estas ideas se pueden generalizar para SEDOs autónomos no lineales de n ecuaciones.

Para esto consideremos el SEDO autónomo no lineal siguiente

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} &= P_1(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \dfrac{dx_2}{dt} &= P_2(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \dfrac{dx_3}{dt} &= P_2(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ &\vdots \\ \dfrac{dx_n}{dt} &= P_n(x_1, x_2, \cdots, x_n) \end{cases} \tag{1.7}$$

El cual escribiremos en forma vectorial, para esto consideramos $W = (x_1, x_2, \cdots, x_n)$ y la función

$g = (P_1, P_2, \cdots, P_n) : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$, entonces:

$$W' = \begin{bmatrix} x_1' \\ \\ x_2' \\ \\ x_3' \\ \vdots \\ x_n' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_1(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \\ P_2(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \\ P_3(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\ \vdots \\ P_n(x_1, x_2, \cdots, x_n) \end{bmatrix} = g(W).$$

La definición de punto crítico también es generalizada para SEDOs de n ecuaciones.

Definición 1.11 *Se dice que* $E = (\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)$ *es un* **punto crítico** *del SEDO (1.7), si se cumple:*

$$P_1(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n) = P_2(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n) = \cdots = P_n(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n) = 0.$$

Sea $E = (\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)$ un punto crítico del sistema autónomo no lineal, luego podemos aproximar las funciones P_i para cada $i = 1, 2, 3, \cdots, n$ en la cercanía de E, así tenemos las ecuaciones:

$$\begin{aligned}
x_1' &= P_1(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\
&\approx \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_1 - \overline{x}_1) + \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_2 - \overline{x}_2) + \cdots + \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_n - \overline{x}_n) \\
x_2' &= P_2(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\
&\approx \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_1 - \overline{x}_1) + \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_2 - \overline{x}_2) + \cdots + \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_n - \overline{x}_n) \\
x_3' &= P_3(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\
&\approx \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_1 - \overline{x}_1) + \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_2 - \overline{x}_2) + \cdots + \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_n - \overline{x}_n) \\
&\vdots \\
x_n' &= P_n(x_1, x_2, \cdots, x_n) \\
&\approx \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_1 - \overline{x}_1) + \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_2 - \overline{x}_2) + \cdots + \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1, \overline{x}_2, \cdots, \overline{x}_n)} (x_n - \overline{x}_n)
\end{aligned}$$

Es decir sistema original $W' = g(W)$ puede ser aproximado en las cercanías del punto crítico E mediante el sistema lineal $W' = A(W - E)$, donde:

$$A = \begin{bmatrix} \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \cdots & \left.\frac{\partial P_1}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} \\ \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \cdots & \left.\frac{\partial P_2}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} \\ \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \cdots & \left.\frac{\partial P_3}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_1}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_2}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} & \cdots & \left.\frac{\partial P_n}{\partial x_n}\right|_{(\overline{x}_1,\overline{x}_2,\cdots,\overline{x}_n)} \end{bmatrix}.$$

es la matriz Jacobiana en E y se expresa como $g'(E)$.

Si hacemos $U = W - E$, entonces el sistema lineal $W' = A(W - E)$ se convierte en $U' = AU$, que es de la forma del sistema lineal analizado en la Sección **??**.

El punto crítico $W = E$ para $W' = A(W - E)$ corresponde ahora con el punto crítico $U = 0$ para $U' = AU$. Si los valores propios de A tienen partes reales negativas, entonces, por el Teorema **??**, $U = 0$ es un punto crítico asintóticamente estable para $U' = AU$. Si existe un valor propio que tenga parte real positiva, $H = 0$ es un punto crítico inestable. El Teorema 1.10 afirma que se puede llegar a la misma conclusión para el punto crítico $W = E$ del sistema original.

Teorema 1.10 (Estabilidad para los SEDOs autónomos no lineales.) *Sea E un punto crítico del sistema autónomo plano $W' = g(W)$, donde las funciones $P_i(x_1, x_2, \cdots, x_n)$ para $i = 1, 2, 3, \cdots, n$ tienen primeras derivadas continuas en las cercanías de E.*

1. *Si los valores propios de $A = g'(E)$ tienen parte real negativa, entonces E es un punto crítico asintóticamente estable.*
2. *Si $A = g'(E)$ tiene un valor propio con parte real positiva, entonces E es un punto crítico inestable.*

Notemos que en general la matriz Jacobiana $A = g'(E)$ es de orden $n \times n$ por lo cual se debe optar por algún método como el criterio de Routh-Hurwitz, el teorema de Lyapunov o el criterio de Liénard-Chipard para asegurar que los autovalores tienen parte real negativa. Mayor información sobre estos y otros métodos se pueden encontrar en [Gantmacher, 1959].

1.4.2. Estabilidad en el sentido de Lyapunov

A continuación veremos las ideas y estrategias para estudiar la estabilidad en el sentido de Lyapunov. Esta y mayor información se puede encontrar en [Chicone, 2006] y [Hairer et al., 2008].

El concepto de la estabilidad según Lyapunov trata de capturar la idea intuitiva de estabilidad – Una orbita es estable, si soluciones que empiezan cerca permanecen cera. Para dar la definición formal, consideremos la ecuación diferencial autónoma

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.8}$$

definida en un conjunto abierto $U \subseteq \mathbb{R}^n$ y su flujo ϕ_t.

Definición 1.12 *Un punto critico x_0 de la ecuación diferencial (1.8), es estable (en el sentido de Lyapunov) si para cada $\varepsilon > 0$, existe un numero $\delta > 0$ tal que*

$$\|\phi_t(x) - x_0\| < \varepsilon \quad \forall t \geq 0 \quad \text{cuando} \quad \|x - x_0\| < \delta.$$

La trayectoria empezando en el punto x puede dejar la bola de radio δ, pero debe quedarse dentro de la bola de radio ε. Ver Figura 1.2.

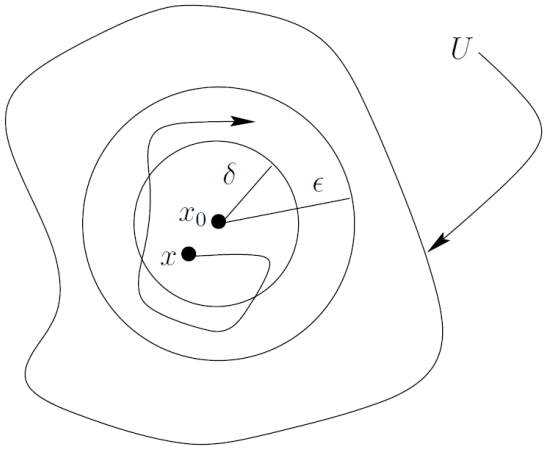


Figura 1.2: Conjuntos abiertos en la definición de estabilidad según Lyapunov. Imagen tomado de [Chicone, 2006]

No hay razón para restringir la definición de estabilidad en el sentido de Lyapunov para los demás puntos. También puede referirse a soluciones arbitrarias de la ecuación diferencial autónoma.

Definición 1.13 *Suponga que x_0 esta en el dominio de definición de la ecuación diferencial (1.8). La solución $t \mapsto \phi_t(x_0)$ de la ecuación diferencial es estable (en el sentido de Lyapunov) si para cada $\varepsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que*

$$\|\phi_t(x) - \phi_t(x_0)\| < \varepsilon \quad \forall t \geq 0 \quad \text{cuando} \quad \|x - x_0\| < \delta.$$

Definición 1.14 *Una solución $t \mapsto \phi_t(x_0)$ de la ecuación diferencial (1.8) es asintóticamente estable si existe una constante $a > 0$ tal que*

$$\lim_{t \to \infty} \|\phi_t(x) - \phi_t(x_0)\| = 0 \quad \text{cuando} \quad \|x - x_0\| < a.$$

Consideremos el punto critico x_0 para la ecuación diferencial autónoma

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n \tag{1.9}$$

Una función continua $V : U \to \mathbb{R}^n$, donde $U \subseteq \mathbb{R}^n$ es un conjunto abierto con $x_0 \in U$, es llamada función de Lyapunov para la ecuación diferencial (1.9) si:

1. $V(x_0) = 0$.
2. $V(x) > 0$ para $x \in U \setminus \{x_0\}$.
3. V es continuamente diferenciable en $U \setminus \{x_0\}$, y en este conjunto, $\dot{V}(x) \leq 0$.

   En adición la función V es llamada función de Lyapunov estricta, si en adición

4. $\dot{V}(x) < 0$ para $x \in U \setminus \{x_0\}$.

Observación 1.9 *Note que para $V : \mathbb{U} \subseteq \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$ una función continuamente diferenciable tenemos $\nabla V(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial x_1} & \frac{\partial V}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial V}{\partial x_n} \end{bmatrix}$ entonces la derivada respecto al tiempo $\dot{V}(x) = \frac{d}{dt}V(x)$ a lo largo de cualquier trayectoria del del sistema (1.9) es*

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V(x) &= \frac{\partial V}{\partial x_1}\frac{dx_1}{dt} + \frac{\partial V}{\partial x_2}\frac{dx_2}{dt} + \cdots + \frac{\partial V}{\partial x_n}\frac{dx_n}{dt} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial x_1} & \frac{\partial V}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial V}{\partial x_n} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{\partial t} & \frac{dx_2}{dt} & \cdots & \frac{dx_n}{dt} \end{bmatrix}^T \\ &= \nabla V(x) \cdot f(x) \end{aligned}$$

Teorema 1.11 (Estabilidad de Lyapunov) *Si hay una función de Lyapunov definida en una vecindad abierta de un punto punto critico de la ecuación diferencial (1.9), entonces el punto critico es estable. Si, en adición, la función de Lyapunov es una función de Lyapunov estricta, entonces el punto critico es asintóticamente estable.*

Es fácil intuir la enorme problemática que supone el encontrar funciones de Lyapunov para sistemas no lineales generales. El método de Krasovskii sugiere una forma simple de función de Lyapunov candidata para sistemas no lineales autónomos de la forma (1.9). La idea básica del método es simplemente comprobar si esta elección satisface los requisitos de una función de Lyapunov [Barragán, 2009].

Para esto recordemos algunas propiedades matriciales.

Definición 1.15 *Una matriz cuadrada $M \in \mathbb{R}^{n\times n}$ se dice:*

- *Definida positiva si $x^T Mx > 0$ para todo $x \in \mathbb{R}^n$.*
- *Semi definida positiva si $x^T Mx \geq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}^n$.*
- *Definida negativa si $-M$ es definida positiva para todo $x \in \mathbb{R}^n$.*
- *Semi definida negativa si $-M$ es semi definida positiva para todo $x \in \mathbb{R}^n$.*

Teorema 1.12 (Criterio de Sylvester) *Una condición necesaria y suficiente para determinar si una matriz simétrica $M \in \mathbb{R}^{n\times n}$ es definida positiva es que todos los Menores principales de M sean positivos.*

Teorema 1.13 (Método de Krasovskii) *Sea el sistema autónomo no lineal*

$$\dot{x}(t) = f(x(t))$$

con un punto de equilibrio aislado, sin pérdida de generalidad, en el origen del espacio para la variable de estado y sea $J(x(t))$ la matriz Jacobiana del sistema; si la matriz

$$Z(x(t)) = J(x(t))^T + J(x(t))$$

es negativa en una region Ω alrededor del origen, se cumple que el estado de equilibrio en el origen es asintóticamente estable, y que

$$V(x(t)) = f(x(t))^T f(x(t))$$

es una función de Lyapunov para el sistema. Además, si Ω *es todo el espacio de estado y se cumple*

$$\lim_{\|x(t)\|\to\infty} V(x(t)) = \infty$$

entonces, se puede afirmar que el estado de equilibrio es asintóticamente estable de forma global.

Teorema 1.14 (Criterio de Krasovskii generalizado) *Es condición suficiente para la estabilidad asintótica de (1.9) en una region* Ω *al rededor del origen, que la matriz*

$$Z(x(t)) = J(x(t))^T P + PJ(x(t)) + Q$$

sea definida negativa, siendo P *y* Q *dos matrices simétricas definidas positivas. En este caso, la función de Lyapunov resultante es*

$$V(x(t)) = f(x(t))^T P f(x(t)).$$

Capítulo 2

Aspectos biológicos

El objetivo principal de este capítulo consiste en exponer las funciones fisiológicas de la glucosa, insulina y del glucagón y la fisiopatología de algunas enfermedades, en concreto de la diabetes mellitus causadas por la secreción o actividad anómalas de estas hormonas.

La insulina es una hormona que produce el páncreas de manera natural. Este órgano que se encuentra cerca del estómago, libera más insulina cada vez que se produce un aumento en los niveles de azúcar en sangre. Los niveles de azúcar en sangre generalmente aumentan después de comer. Eso ocurre cuando el cuerpo toma los alimentos ingeridos y los convierte en glucosa.

La insulina en el cuerpo funciona como una llave que abre las células y ayuda a que el azúcar entre desde la sangre. Cada célula del cuerpo posee una cerradura en la pared celular, llamada receptor. La insulina entra en esta cerradura como una llave y permite que el azúcar ingrese en las células. Cuando el organismo no puede elaborar la insulina necesaria, el azúcar en sangre permanece afuera de las células. Cuando sucede esto, el azúcar queda en el torrente sanguíneo. Esto causa que el azúcar en sangre se acumule en el torrente sanguíneo hasta que los niveles de glucemia en sangre sean muy altos, situación que se conoce como hiperglucemia. Este azúcar adicional es lo que provoca que se sientan los síntomas de la diabetes, tales como cansancio o sed continuos.

Por consiguiente abordaremos los fundamentos biológicos de la interacción Glucosa-Insulina, y uno de los principales problemas relacionados con esta interacción: la diabetes. Esta y más información puede encontrase en [Fonteboa, 2010], [Hall, 2011], [Resendiz, 2013], [Grupomedios, 2014], [FID, 2015] y [Trujillo, 2015].

2.1. Glucosa y su importancia

La glucosa es una forma de azúcar simple, que es un carbohidrato utilizado por nuestras células como fuente de energía. Químicamente, la glucosa se compone de seis átomos de carbono, doce átomos de hidrógeno, y seis átomos de oxígeno ($C_6H_{12}O_6$) como se muestra en la Figura 2.1. Naturalmente, la glucosa se puede encontrar en las frutas y la miel. Su rendimiento energético es de 3.75 kilocalorías por cada gramo en condiciones normales.

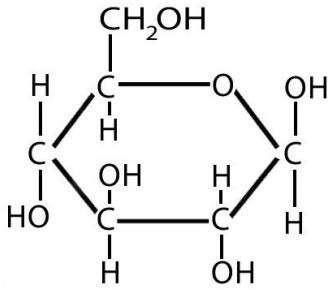


Figura 2.1: Estructura cíclica de la glucosa

2.1.1. Importancia capital de la glucosa en el metabolismo de los hidratos de carbono

Los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono en el tubo digestivo son casi exclusivamente la glucosa, la fructosa y la galactosa (representando la glucosa como media un 80 %). Tras su absorción en el tubo digestivo, gran cantidad de fructosa y casi toda la galactosa se convierten rápidamente en glucosa en el hígado. Por tanto, la sangre circulante lleva poca galactosa y fructosa. Así, la glucosa se convierte en la vía final común para el transporte de casi todos los hidratos de carbono a las células tisulares. Las células hepáticas disponen de enzimas apropiadas que promueven la interconversión entre los monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), como se muestra en la Figura 2.2. Además, la dinámica de las reacciones es tal que cuando el hígado libera de nuevo los monosacáridos a la sangre, el producto final resulta casi por completo glucosa. La razón obedece a que el hígado contiene mucha glucosa fosfatasa. Por tanto, la glucosa-6-fosfato se puede descomponer de nuevo a glucosa y fosfato y la glucosa regresa de nuevo a la sangre a través de la membrana de la célula hepática.

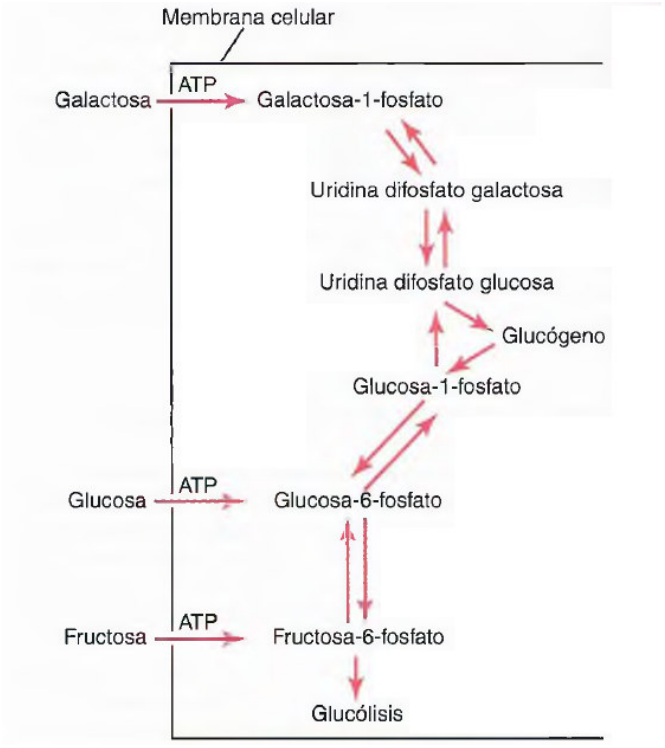


Figura 2.2: Interconversiones de los tres monosacáridos principales (glucosa, fructosa y galactosa) en las células hepáticas. Imagen tomada de [Hall, 2011]

2.1.2. Transporte de la glucosa a través de la membrana celular

Antes de que las células de los tejidos corporales utilicen la glucosa, esta debe transportarse a través de la membrana celular hasta el citoplasma. Sin embargo, *la glucosa no difunde fácilmente por los poros de la membrana celular*, dado que el peso molecular máximo de las partículas capaces de hacerlo es de aproximadamente 100 y la glucosa tiene un peso molecular de 180. No obstante, la glucosa pasa al interior de las células con cierta libertad por el mecanismo de difusión facilitada. Los principios de este tipo de transporte son los siguientes: la matriz lipídica de la membrana celular es penetrada por un gran número de moléculas proteínicas transportadoras que se unen a la glucosa. En esta forma unida, el transportador lleva la glucosa de un lado a otro de la membrana y después la libera. Por eso, si la concentración de glucosa es mayor a un lado de la membrana que al otro, se transportará más glucosa desde el área de mayor a la de menor concentración que en la dirección opuesta. El transporte de glucosa por las membranas de la mayoría de las células es muy diferente al de la membrana gastrointestinal o al del epitelio de los túbulos renales. En ambos casos, la glucosa es transportada por un mecanismo de *cotransporte activo de sodio-glucosa*, en el que el transporte activo de sodio provee la energía para absorber la glucosa contra una diferencia de concentración. Este mecanismo de cotransporte del sodio-glucosa actúa sólo en ciertas células epiteliales especiales adaptadas de manera específica para la absorción activa de glucosa. En las demás membranas celulares, la glucosa se transporta sólo desde las zonas de concentración más altas a las más bajas mediante *difusión facilitada*, algo factible por las propiedades de unión especiales de la proteína de membrana transportadora de la glucosa.

Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de las grasas

Cuando los depósitos corporales de hidratos de carbono disminuyen por debajo de lo normal, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de los *aminoácidos* y del *glicerol* de las grasas. Este proceso se llama *gluconeogenia*.

La gluconeogenia ayuda sobre todo a evitar el descenso exagerado de la concentración sanguínea de glucosa durante el ayuno. La glucosa es el sustrato energético principal de tejidos, como el encéfalo y los eritrocitos; la sangre debe disponer de suficiente glucosa entre las comidas. El hígado desempeña una función primordial para mantener la glucemia durante el ayuno, al convertir el glucógeno depositado en glucosa (glucogenólisis) y sintetizar glucosa, sobre todo a partir del lactato y de los aminoácidos (gluconeogenia). Aproximadamente el 25 % de la producción hepática de glucosa durante el ayuno procede de la gluconeogenia y sirve para restablecer un aporte constante de glucosa al encéfalo. Durante el ayuno prolongado, los riñones también sintetizan enormes cantidades de glucosa a partir de los aminoácidos y de otros precursores.

Aproximadamente el 60 % de los aminoácidos de las proteínas corporales se convierte en seguida en hidratos de carbono; el 40 % restante tiene configuraciones químicas que dificultan o imposibilitan este paso. Cada aminoácidos se convierte en glucosa por un proceso químico algo diferente. Por ejemplo, la alanina se puede convertir directamente en ácido pirúvico simplemente por desaminación; el ácido pirúvico se transforma entonces en glucosa o se almacena como glucógeno. Varios de los aminoácidos más complejos se convierten en azúcares diferentes con tres, cuatro, cinco o siete átomos de carbono; estos entran en la vía del fosfogluconato para dar finalmente glucosa. De este modo, por medio de la desaminación más algunas interconversiones simples, muchos de los aminoácidos se convierten en glucosa. Conversiones similares cambian el glicerol en glucosa o glucógeno.

Regulación de la gluconeogenia. La disminución de los hidratos de carbono en las células y

de la glucosa en la sangre constituyen los estímulos básicos que aceleran la gluconeogenia. La reducción de los hidratos de carbono invierte directamente muchas de las reacciones glucolíticas y del fosfogluconato, permitiendo así la conversión de los aminoácidos desaminados y del glicerol en hidratos de carbono. Además, la hormona cortisol reviste especial importancia en esta regulación.

Efecto de la corticotropina y de los glucocorticoides sobre la gluconeogenia. Si las células no disponen de cantidades normales de hidratos de carbono, la adenohipófisis, por razones no del todo aclaradas, comienza a secretar más cantidad de corticotropina. Esta estimula a la corteza suprarrenal para sintetizar grandes cantidades de hormonas glucocorticoides, en especial cortisol. A su vez, el cortisol moviliza las proteínas de casi todas las células del organismo, suministrándolas en forma de aminoácidos en los líquidos orgánicos. Un elevado porcentaje de ellos se desaminan de inmediato en el hígado y proporcionan sustratos ideales para su conversión en glucosa. De este modo, uno de los estímulos básicos de la gluconeogenia depende de la liberación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal.

2.1.3. Glucemia: glucosa sanguínea

La concentración sanguínea de glucosa (glucemia) normal de una persona que no haya comido en las últimas 3 a 4 horas es de unos 90 mg/dL. Tras una comida con grandes cantidades de hidratos de carbono, este valor rara vez se eleva por encima de 140 mg/dL, salvo que la persona sufra una diabetes mellitus.

La regulación de la glucemia está íntimamente relacionada con las hormonas pancreáticas insulina y glucagón.

La Tabla 2.1 muestra la interpretación de glucemia en ayunas, mientras que la Tabla 2.2 muestra la interpretación de la glucemia a las dos horas de la postcarga. Estos valores se pueden encontrar en [Resendiz, 2013] y [Trujillo, 2015]

Valores	Interpretación
70 a 100 mg/dL	Normal
100 a 125 mg/dL	Glucemia alterada o prediabetes
más de 126 mg/dL	Diabetes mellitus

Tabla 2.1: Interpretación de la glucemia en ayunas

Valores	Interpretación
menos de 140 mg/dL	Normal
140 a 199 mg/dL	Intolerancia a la glucosa o prediabetes
más de 200 mg/dL	Diabetes mellitus

Tabla 2.2: Interpretación de la glucemia a las 2 horas de la poscarga

2.2. El páncreas

El páncreas es un órgano retroperitoneal mixto, ver Figura 2.3, además de poseer funciones digestivas, secreta dos hormonas, la insulina y el glucagón, que son esenciales para la regulación del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Aunque también secreta otras hormonas, como la amilina, la somatostatina y el polipéptido pancreático, sus funciones se conocen peor.

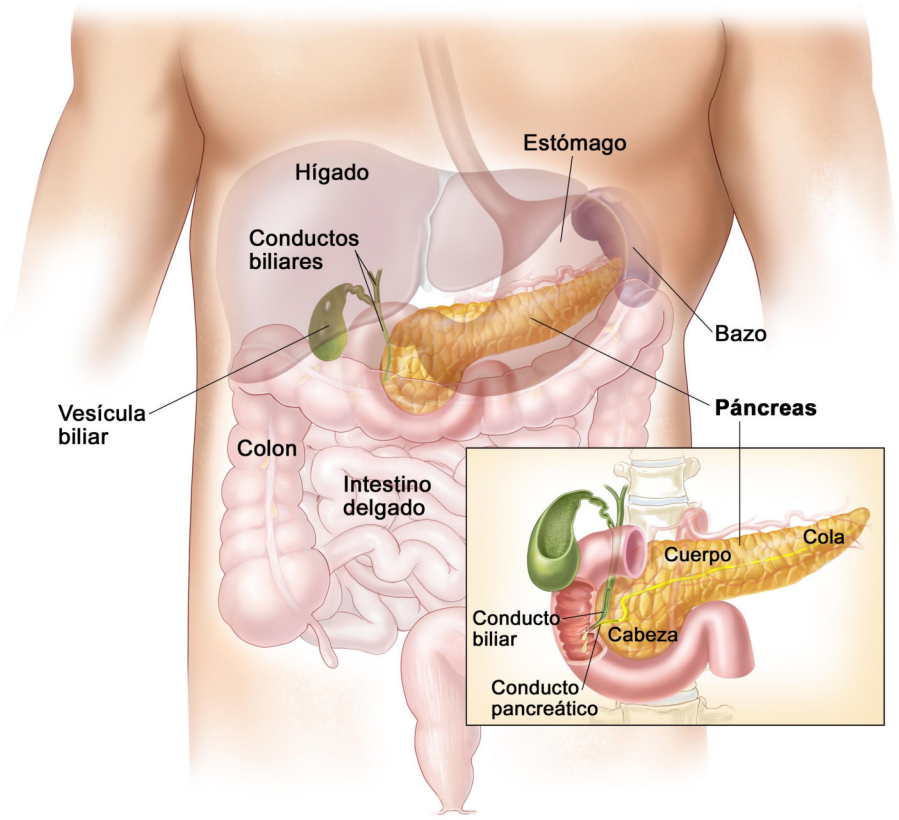


Figura 2.3: Ubicación del páncreas en relación a la cavidad abdominal. Imagen tomada de [NCI, 2016]

2.2.1. Anatomía fisiológica del páncreas.

El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, como ilustra la Figura 2.4:

1. Los ácinos, que secretan jugos digestivos al duodeno.
2. Los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre.

El páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, cada uno de unos 0.3 mm de diámetro; los islotes se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierten sus hormonas, y contienen tres tipos fundamentales de células, alfa, beta y delta, que se diferencian entre sí por sus características morfológicas.

Las células beta representan casi el 60 % de la totalidad de las células de los islotes y se encuentran sobre todo en el centro de cada uno y secretan insulina y amilina, hormona que suele liberarse en paralelo con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. Las células alfa, que componen casi el 25 % del total, secretan glucagón y las células delta, que representan el 10 %, somatostatina. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, en menor cantidad y que produce una hormona de función incierta denominada polipéptido pancreático. Las relaciones íntimas entre estos tipos celulares de los islotes de Langerhans facilitan la comunicación intercelular y el control directo de la secreción de algunas de las hormonas. Por ejemplo, la insulina inhibe la secreción de glucagón; la amilina inhibe la secreción de insulina y la somatostatina, la de insulina y glucagón.

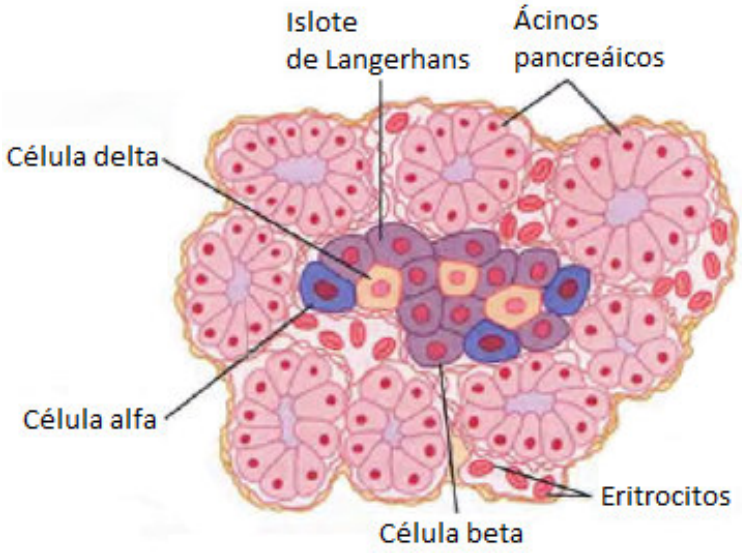


Figura 2.4: Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático. Imagen tomada de [Hall, 2011]

2.3. La insulina y sus efectos metabólicos

Banting y Best aislaron por primera vez la insulina del páncreas en 1922, y casi de un día para otro, el pronóstico de los enfermos con diabetes grave dejó de ser sombrío, con un desenlace mortal casi inmediato, para resultar más favorable con una vida, en esencia, normal. Históricamente, la insulina se ha asociado al "azúcar de la sangre" y, desde luego, esta hormona ejerce efectos profundos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, las causas habituales de muerte de los enfermos diabéticos se deben a alteraciones del metabolismo lipídico, por ejemplo acidosis y arteriosclerosis. Además, la menor capacidad de síntesis de proteínas de los pacientes con diabetes prolongada determina la atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales. Por tanto, es evidente que la insulina influye en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas casi tanto como en el de los glúcidos.

2.3.1. Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente después de consumir una comida rica en hidratos de carbono, la glucosa absorbida hacia la sangre induce una secreción rápida de insulina, como se expondrá con detalle más adelante en este capítulo. A su vez, la insulina provoca la captación rápida, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por casi todos los tejidos del organismo, pero sobre todo por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

La insulina favorece la captación y el metabolismo musculares de la glucosa

Durante gran parte del día, la energía utilizada por el tejido muscular no depende de la glucosa, sino de los ácidos grasos. La razón principal es que la membrana muscular en reposo es muy poco permeable a la glucosa, salvo que la fibra muscular reciba el estímulo de la insulina; la cantidad de insulina secretada entre las comidas es demasiado escasa para propiciar una entrada importante de glucosa dentro de las células musculares.

Sin embargo, existen dos situaciones en las que el músculo consume mucha glucosa. Una de ellas es el ejercicio moderado e intenso. Para esta utilización de la glucosa no se necesitan grandes cantidades de insulina, porque las fibras musculares que se ejercitan se hacen permeables a la glucosa, aun en ausencia de insulina, por la simple contracción.

El segundo estado en el que el músculo consume mucha glucosa son las horas siguientes a las comidas. En esta fase, la concentración sanguínea de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina "extra" induce un transporte rápido de la glucosa al miocito. Por tanto, este utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos durante ese período, como se expondrá más adelante.

Depósito de glucógeno en el músculo.

Si el músculo no se ejercita después de una comida, pero la glucosa se transporta en abundancia a su interior, la mayor parte de ella se depositará como glucógeno muscular y no se empleará como sustrato energético, hasta un límite del 2 al 3 % de su concentración. Este glucógeno se aprovechará más tarde para fines energéticos. Se trata de un mecanismo muy útil para los períodos cortos de utilización intensa de energía por el músculo o incluso para los instantes de máxima energía anaerobia, es decir, para los escasos minutos de degradación glucolítica del glucógeno a ácido láctico, que suceden incluso en ausencia de oxígeno.

Efecto facilitador cuantitativo de la insulina en el transporte de glucosa por la membrana de la célula muscular.

En la Figura 2.5 se recogen resultados experimentales que muestran el efecto facilitador cuantitativo de la insulina en el transporte de glucosa a través de la membrana del miocito. En la parte inferior de la curva, rotulada como "control", se presenta la concentración de glucosa libre medida dentro de la célula y se comprueba que permaneció prácticamente igual a cero, pese a que la concentración extracelular se elevó hasta casi 750 mg/100 mi. En cambio, la curva rotulada como "insulina" revela que la concentración intracelular de glucosa aumentó hasta 400mg/100ml cuando se añadió insulina. Así pues, es evidente que la insulina puede acelerar el transporte de glucosa al interior de la célula muscular en reposo, multiplicándolo al menos 15 veces.

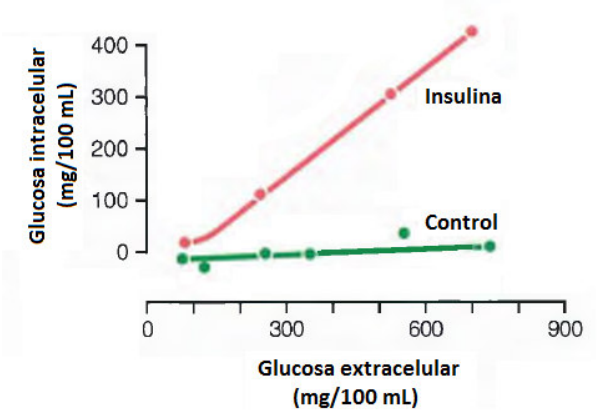


Figura 2.5: Efecto favorecedor de la insulina sobre la entrada de glucosa en la célula muscular. Imagen tomada de [Hall, 2011]

2.3.2. La insulina facilita la captación, el almacenamiento y la utilización de glucosa por el hígado

Uno de los efectos más importantes de la insulina es el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de una comida. Más tarde, entre las comidas, cuando ya no se dispone de alimento y la glucemia empieza a descender, la secreción de insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera otra vez a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado.

El mecanismo por el cual la insulina facilita la captación y depósito de glucosa en el hígado comprende varias etapas casi simultáneas:

1. La insulina inactiva a la fosforilasa hepática, la enzima principal encargada de degradar el glucógeno hepático a glucosa. Con ello impide la degradación del glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.

2. La insulina aumenta la captación de la glucosa sanguínea por el hepatocito. Para ello, incrementa la actividad de la enzima glucocinasa, que es una de las enzimas que causan la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al hepatocito. La glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada de forma transitoria dentro del hepatocito, porque la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera de la membrana celular.

3. La insulina fomenta asimismo la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno, en particular de la glucógeno sintetasa, responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es el incremento del glucógeno hepático. El glucógeno puede aumentar hasta un total aproximado del 5 al 6 % de la masa hepática, lo que equivale a casi 100 g de glucógeno almacenado en todo el hígado.

El hígado libera glucosa entre las comidas

Cuando termina una comida y la glucemia empieza a descender hasta alcanzar cifras bajas, suceden varios acontecimientos por los que el hígado vuelve a liberar glucosa a la sangre circulante:

1. El descenso de la glucemia hace que el páncreas reduzca la secreción de insulina.

2. La falta de insulina anula todos los efectos enumerados anteriormente con respecto al depósito de glucógeno; en particular, interrumpe la nueva síntesis de glucógeno en el hígado y evita la captación de nuevas moléculas de glucosa sanguínea por el hígado.

3. La falta de insulina (junto con el incremento del glucagón, como se expondrá más adelante) activa a la enzima fosforilasa, que produce la degradación de glucógeno a glucosa fosfato.

4. La enzima glucosa fosfatasa, inhibida previamente por la insulina, se activa ahora por la falta de la hormona y provoca la separación entre la glucosa y el radical fosfato, con lo que la primera puede difundir de nuevo a la sangre.

Así pues, el hígado extrae la glucosa de la sangre cuando esta se acumula en exceso después de una comida y la devuelve cuando su concentración sanguínea disminuye entre las comidas. De ordinario, casi el 60 % de la glucosa de la dieta se deposita, como se ha indicado, en el hígado y luego se libera.

La insulina favorece la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogenia hepática

Cuando la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno o utilizar para su metabolismo local en el hígado, la insulina favorece la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos. Luego estos ácidos grasos se empaquetan como triglicéridos dentro de lipoproteínas de muy baja densidad, que son transportadas por la sangre al tejido adiposo para depositarse como grasa.

La insulina, además, inhibe la gluconeogenia. Para ello, reduce la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas necesarias para este proceso. Sin embargo, parte del efecto está mediado por una acción de la insulina que reduce la liberación de aminoácidos del músculo y de otros tejidos extrahepáticos y, a su vez, la disponibilidad de los precursores necesarios para la gluconeogenia. Este tema se expondrá con más: detalle en relación con el efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.

2.3.3. Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo

El encéfalo se diferencia mucho de casi todos los demás tejidos del organismo en que la insulina ejerce escaso efecto sobre su captación o utilización de la glucosa. Por el contrario, en su mayoría, las células encefálicas son permeables a la glucosa y pueden aprovecharla sin intermediación de la insulina.

Las células encefálicas también se diferencian bastante del resto en que, en condiciones normales, para conseguir energía sólo consumen glucosa, mientras que su uso de los demás sustratos energéticos, como las grasas, es posible, pero difícil. Por tanto, resulta esencial mantener la glucemia por encima de determinados valores críticos, y esta es una de las funciones principales del sistema regulador de la glucemia.

Cuando la glucemia desciende en exceso, hasta límites de 20 a 50mg/100mL, se manifiestan los síntomas del shock hipoglucémico, caracterizados por irritabilidad nerviosa progresiva con lipotimia, crisis convulsivas e incluso coma.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en otras células

La insulina favorece el transporte de glucosa y su utilización por casi todas las demás células del organismo (con excepción de las encefálicas, como se ha señalado), de la misma manera que modifica el transporte y el uso de glucosa por las células musculares. El transporte de glucosa a las células adiposas aporta, sobre todo, la fracción glicerol de la molécula grasa. Por tanto, la insulina fomenta, de forma indirecta, el depósito de grasa en estas células.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas

Pese a no resultar tan evidentes como sus efectos agudos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico resultan igualmente importantes a largo plazo. En particular, destaca el efecto a largo plazo de la falta de insulina, que produce una aterosclerosis marcada, a menudo con infartos de miocardio, ictus cerebrales y otros accidentes vasculares. Pero primero expongamos los efectos agudos de la insulina sobre el metabolismo de los

lípidos.

La insulina favorece la síntesis y el depósito de lípidos. La insulina ejerce diversos efectos que inducen el depósito de lípidos en el tejido adiposo. En primer lugar, aumenta la utilización de la glucosa por casi todos los tejidos orgánicos y reduce automáticamente la utilización de la grasa, es decir, ahorra lípidos. No obstante, la insulina también fomenta la síntesis de ácidos grasos, en mayor medida cuantos más hidratos de carbono se ingieran, dado que estos no se emplean de inmediato para producir energía y aportan el sustrato para la síntesis de grasas. Gran parte de esta síntesis tiene lugar en los hepatocitos; luego los ácidos grasos son transportados desde el hígado por las lipoproteínas de la sangre a las células adiposas, donde se almacenan. Los factores que incrementan la síntesis de ácidos grasos en el hígado son:

- La insulina acelera el transporte de glucosa a los hepatocitos. Cuando la concentración hepática del glucógeno alcanza el 5 al 6 %, esta misma concentración inhibe la nueva síntesis de glucógeno. A continuación, toda la glucosa adicional que ingresa en el hepatocito está disponible para la síntesis de grasas. Primero, la glucosa se degrada a piruvato por la vía glucolítica; el piruvato se convierte después en acetil coenzima (acetil CoA), el sustrato necesario para la síntesis de los ácidos grasos.

- Con el ciclo del ácido cítrico se forma un exceso de iones citrato isocitrato, cuando se utilizan cantidades exageradas de glucosa con fines energéticos. Estos iones ejercen después un efecto directo de activación de la acetil CoA carboxilasa, enzima necesaria para carboxilar la acetil CoA y formar malonil CoA, como en la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos.

- A continuación, casi todos los ácidos grasos se sintetizan en el hígado y se emplean para formar triglicéridos, la forma habitual en que se deposita la grasa. Los triglicéridos se liberan desde los hepatocitos a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa a la lipoproteína lipasa de las paredes capilares del tejido adiposo, que desdobla de nuevo los triglicéridos a ácidos grasos, requisito imprescindible para su absorción en las células adiposas, donde se transforman otra vez en triglicéridos y se almacenan.

Almacenamiento de grasa en las células adiposas. La insulina ejerce otros dos efectos importantes, necesarios para que la grasa se deposite en las células adiposas:

1. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a esta hormona. Se trata de la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositados en las células adiposas. Así pues, inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.

2. La insulina fomenta el transporte de glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular, al igual que ocurre en los miocitos. Parte de la glucosa se emplea después para la síntesis de diminutas cantidades de ácidos grasos, pero, lo que es más importante, también se forman grandes cantidades de a-glicerol fosfato. Este último suministra glicerol, que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de la grasa en las células adiposas. Así pues, cuando falta insulina, incluso el depósito de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado con las lipoproteínas queda bloqueado.

La deficiencia de insulina aumenta el uso de la grasa con fines energéticos

Todos los fenómenos relacionados con la degradación de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan mucho cuando falta insulina. Este hecho sucede incluso en condiciones normales entre

las comidas, porque la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse en la diabetes mellitus, dado que en ella la secreción de insulina es casi nula. Los efectos resultantes son los siguientes.

El déficit de insulina provoca la lipólisis de la grasa almacenada, con liberación de los ácidos grasos libres. Cuando falta insulina, se invierten todos los efectos promotores del depósito de la grasa descritos con anterioridad. El más importante es que la enzima lipasa sensible a la insulina de las células adiposas experimenta una gran activación. Con ello, se hidrolizan los triglicéridos almacenados y se liberan enormes cantidades de ácidos grasos y de glicerol a la sangre circulante. La consecuencia es que las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres empiezan a ascender a los pocos minutos. Estos ácidos grasos libres se transforman luego en el sustrato energético principal de casi todos los tejidos orgánicos, salvo el encéfalo.

La Figura 2.6 ilustra los efectos de la falta de insulina sobre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa y ácido acetoacético. Obsérvese que casi inmediatamente después de extirpar el páncreas, la concentración de ácidos grasos libres empieza a aumentar en el plasma, incluso más rápidamente que la de la glucosa.

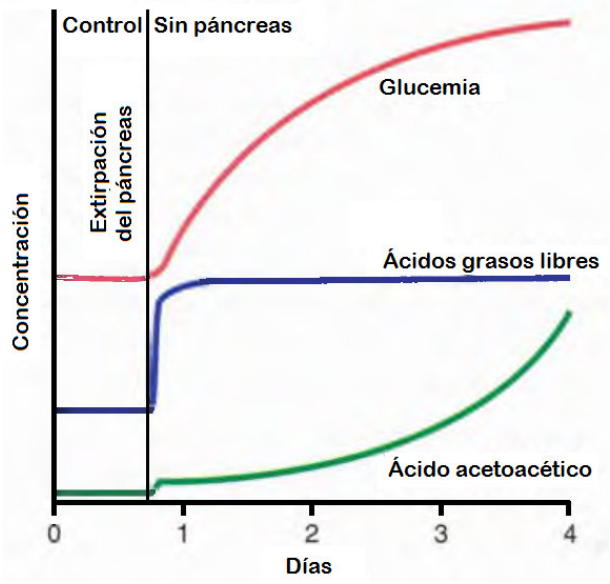


Figura 2.6: Efecto de la extirpación dei páncreas sobre las concentraciones aproximadas de glucosa en la sangre, de ácidos grasos libres en el plasma y de ácido acetoacético. Imagen tomada de [Hall, 2011]

El déficit de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y de fosfolípidos. El exceso de ácidos grasos del plasma, junto con la falta de insulina, favorece también la conversión hepática de algunos de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos producido al mismo tiempo en el hígado, se liberan hacia la sangre junto con las lipoproteínas. A veces, las lipoproteínas del plasma se triplican cuando falta insulina, por lo que la concentración total de lípidos plasmáticos alcanza varias unidades porcentuales en lugar de la cifra habitual del 0,6 %. Este incremento de los lípidos, sobre todo del colesterol, acelera el desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con diabetes grave.

El consumo exagerado de grasas durante la falta de insulina provoca cetosis y acidosis.

La falta de insulina también causa una síntesis exagerada de ácido acetoacético en los hepatocitos debido al efecto siguiente: en ausencia de insulina pero en presencia de un exceso de ácidos grasos en los hepatocitos, se activa mucho el mecanismo de la carnitina para el transporte de los ácidos grasos a las mitocondrias. Dentro de estas últimas, la oxidación beta de los ácidos grasos tiene lugar con rapidez y se liberan enormes cantidades de acetil CoA. Gran parte de este exceso de acetil CoA se condensa después para formar ácido acetoacético que, a continuación, pasa a la sangre circulante. Casi todo este ácido penetra en las células periféricas, convirtiéndose de nuevo en acetil CoA y utilizándose con fines energéticos de la manera habitual.

Al mismo tiempo, la falta de insulina reduce la utilización de ácido acetoacético por los tejidos periféricos. Así pues, el hígado libera tal cantidad de ácido acetoacético, que los tejidos no llegan a metabolizarlo. Como ilustra la Figura 2.6, la concentración de ácido acetoacético aumenta en los días que siguen al cese de la secreción de insulina y a veces alcanza cifras de 10 mEq/L o más, que representan un grave estado de acidosis orgánica.

Parte del ácido acetoacético también se convierte en ácido β-hidroxibutírico y acetona. Estas dos sustancias, junto con el ácido acetoacético, se denominan cuerpos cetónicos y su exceso en los líquidos corporales se conoce como cetosis. Más adelante veremos que, en la diabetes grave, el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico pueden causar una acidosis grave y coma, con el resultado posible de muerte.

2.4. El glucagón y sus funciones

El glucagón es una hormona secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans cuando disminuye la glucemia y cumple varias funciones diametralmente opuestas a las de la insulina. La más importante de ellas consiste en elevar la concentración sanguínea de glucosa, efecto contrario al de la insulina.

Como la insulina, el glucagón es un polipéptido grande, con un peso molecular de 3.485, compuesto por una cadena de 29 aminoácidos. Cuando se inyecta glucagón purificado a un animal, ocurre una hiperglucemia intensa. Basta con 1 μg/kg de glucagón para elevar la concentración sanguínea de glucosa unos 20 mg/100 mL de sangre (un incremento igual al 25 %) en 20min. Por este motivo, el glucagón se conoce como hormona hiperglucemiante.

2.4.1. Efectos sobre el metabolismo de la glucosa

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consisten en:

- Degradación del glucógeno hepático (glucogenólisis).
- Aumento de la gluconeogenia hepática.

Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de glucosa hacia los demás órganos.

El glucagón provoca glucogenólisis y aumenta la glucemia. El efecto más espectacular del glucagón consiste en estimular la glucogenólisis hepática que, a su vez, aumenta la glucemia en unos minutos.

Esta secuencia sigue una cascada compleja de acontecimientos:

1. el glucagón activa a la adenilato ciclasa de la membrana de los hepatocitos,
2. lo que determina la síntesis del monofosfato de adenosina cíclico,
3. lo que determina la síntesis del monofosfato de adenosina cíclico,
4. que, a su vez, estimula la proteína cinasa,
5. que activa a la fosforilasa b cinasa,
6. que transforma la fosforilasa b en fosforilasa a,
7. lo que estimula la degradación del glucógeno a glucosa-8-fosfato,
8. que, por último, se desfosforila para que el hepatocito libere glucosa.

Esta secuencia de acontecimientos reviste una enorme importancia por diversos motivos. En primer lugar, es una de las mejor conocidas de todas las funciones del monofosfato cíclico de adenosina en su papel como segundo mensajero. En segundo lugar, pone de relieve un sistema de cascada en el que cada producto sucesivo se fabrica en cantidad superior a la de su precursor. Así pues, representa un mecanismo de amplificación muy poderoso; el organismo utiliza mucho estos mecanismos amplificadores para controlar numerosos sistemas metabólicos celulares, si no la mayoría, con amplificaciones que a veces llegan al millón de veces. Así se explica por qué basta con unos microgramos de glucagón para que la glucemia se duplique o aumente incluso más a los pocos minutos.
La infusión de glucagón durante unas 4 horas puede causar tal glucogenólisis hepática que agote todos los depósitos de glucógeno del hígado.

2.4.2. Regulación de la secreción de glucagón

La hiperglucemia inhibe la secreción de glucagón

El factor más importante, con mucho, en el control de la secreción del glucagón es la concentración sanguínea de glucosa. No obstante, conviene señalar que el efecto de la concentración sanguínea de glucosa sobre la secreción de glucagón es exactamente opuesto al que ejerce sobre la secreción de insulina.

Así lo demuestra la Figura 2.7: el descenso de la glucemia desde un valor normal de ayuno de aproximadamente 90 mg/100 mi de sangre hasta cifras hipoglucémicas aumenta varias veces la concentración plasmática de glucagón. En cambio, el incremento de la glucemia hasta valores de hiperglucemia reduce el glucagón del plasma. Por consiguiente, durante la hipoglucemia se sintetizan grandes cantidades de glucagón; este incrementa a su vez la producción hepática de glucosa y actúa como factor corrector importante de la hipoglucemia.

2.4.3. El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón

Las altas concentraciones de aminoácidos en la sangre como las que ocurren, por ejemplo, después de una comida rica en proteínas (sobre todo, de los aminoácidos alanina y arginina), estimula la secreción de glucagón. Este efecto es similar al que los aminoácidos ejercen sobre la secreción de insulina. Así pues, en este caso, las respuestas del glucagón y de la insulina no se oponen. La importancia de la estimulación del glucagón por los aminoácidos radica en que el glucagón fomenta la rápida conversión de los aminoácidos en glucosa y pone más glucosa a disposición de los tejidos.

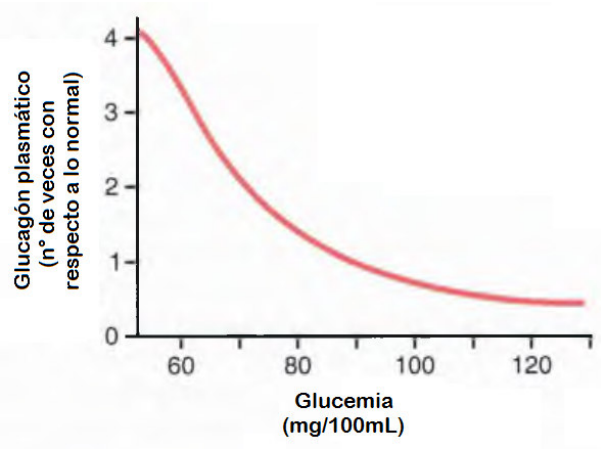


Figura 2.7: Concentración aproximada de glucagón en el plasma para diferentes valores de glucemia. Imagen tomada de [Hall, 2011]

2.4.4. El ejercicio estimula la secreción del glucagón

El ejercicio agotador cuadruplica o quintuplica la concentración sanguínea de glucagón. No se conocen bien las razones, porque la glucemia no siempre desciende. Un efecto beneficioso del glucagón es que evita la caída de la glucemia.

Uno de los factores que podrían inducir la secreción de glucagón durante el ejercicio es el incremento de los aminoácidos circulantes, pero quizás existan otros, como la estimulación β-adrenérgica de los islotes de Langerhans.

2.5. Regulación de la glucemia

La concentración de glucemia de una persona sana está sometida a un riguroso control. Habitualmente oscila entre 80 y 90mg/100ml de sangre por la mañana antes del desayuno y se eleva hasta 120 a 140mg/100ml en la primera hora después de una comida, si bien los sistemas de retroalimentación la devuelven de inmediato a sus valores normales, casi siempre a las 2 h de la última absorción de hidratos de carbono. Durante el ayuno prolongado, la gluconeogenia hepática suministra la glucosa necesaria para el mantenimiento de los valores de ayuno. Los mecanismos implicados en este control tan riguroso se han expuesto en este capítulo y se resumirán a continuación:

1. El hígado funciona como un importante sistema amortiguador de la glucemia. En otras palabras, cuando la glucemia se eleva hasta una concentración determinada después de una comida y el ritmo de secreción de insulina también asciende, hasta dos terceras partes de la glucosa absorbida por el intestino se almacenan de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. En las horas siguientes, cuando la concentración de la glucosa en la sangre y el ritmo de secreción de insulina empiezan a descender, el hígado devuelve de nuevo la glucosa a la sangre. De esta manera, el hígado reduce las fluctuaciones de la glucemia a una tercera parte de las que ocurrirían en ausencia de este mecanismo. De hecho, los enfermos con hepatopatías graves no logran mantener la glucemia dentro de estos límites tan estrechos.

2. La insulina y el glucagón operan como sistemas de retroalimentación esenciales para mantener la glucemia dentro de sus límites normales. Cuando la concentración de glucosa aumenta demasiado, el aumento en la secreción de insulina reduce la glucemia hasta valores normales. En cambio, el descenso de la glucemia estimula la secreción de glucagón; este actúa de forma

contraria y, en condiciones normales, hace que la glucemia aumente hacia valores normales. El mecanismo de retroalimentación de la insulina tiene mucha más importancia que el del glucagón, pero en caso de ayuno o de utilización exagerada de la glucosa durante el ejercicio u otras situaciones de estrés, también se recurre a este último.

3. Además, en las hipoglucemias graves, el efecto directo del descenso de la glucemia sobre el hipotálamo estimula al sistema nervioso simpático. La adrenalina secretada por las glándulas suprarrenales aumenta la liberación de glucosa por el hígado. Este mecanismo también ayuda a proteger frente a la hipoglucemia intensa.

4. Por último, durante unas horas o días, tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia prolongada. Estas dos hormonas reducen la velocidad de utilización de la glucosa en casi todas las células del organismo, que empiezan, en cambio, a consumir más lípidos. De este modo, también se ayuda a la normalización de la glucemia.

La Figura 2.8 muestra el proceso de regulación de la glucosa sin presencia de patologías como la diabetes.

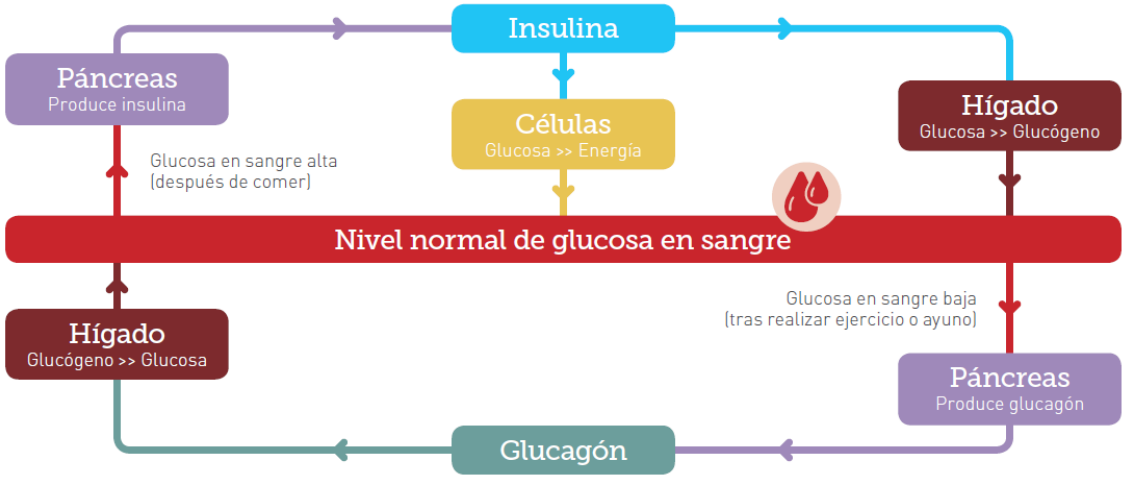


Figura 2.8: Producción y acción de la insulina para controlar la glucosa. Imagen tomada de [FID, 2015]

2.6. Importancia de la regulación de la glucemia

Cabe preguntar: ¿por qué es tan importante mantener la glucemia constante, dado que casi todos los tejidos pueden pasar a la utilización de grasas y proteínas con fines energéticos cuando falta glucosa? La contestación es que la glucosa es el único nutriente utilizado de forma habitual por el encéfalo, la retina y el epitelio germinal de las gónadas en cantidad suficiente para disponer de energía en cantidades óptimas. Por tanto, el mantenimiento de la glucemia dentro de valores suficientemente elevados resulta esencial para aportar nutrición a estos tejidos.

Casi toda la glucosa formada por gluconeogenia durante el período interprandial se destina al metabolismo encefálico. De hecho, conviene que el páncreas no secrete insulina en esta fase ya que, de otro modo, las escasas cantidades de glucosa disponibles pasarían al músculo y a otros tejidos periféricos y privarían al encéfalo de su fuente de nutrición.

Merece la pena recordar, asimismo, que la glucemia no se eleva en exceso por cuatro motivos: 1) la glucosa puede ejercer una presión osmótica intensa en el líquido extracelular y si aumentara hasta valores exagerados, provocaría una importante deshidratación celular; 2) cuando la concentración sanguínea de glucosa es excesiva, se produce una pérdida de aquella por la orina; 3) esta pérdida provoca una diuresis osmótica renal que hace descender los líquidos y electrólitos orgánicos, y 4) el ascenso mantenido de la glucemia causa daños en muchos tejidos, sobre todo en los vasos sanguíneos. Las lesiones vasculares, junto con una diabetes mellitus no controlada, aumentan el riesgo de ataques al corazón, ictus, insuficiencia renal terminal y ceguera.

La Figura 2.9 muestra otras consecuencias de mantener un nivel alto de glucemia.

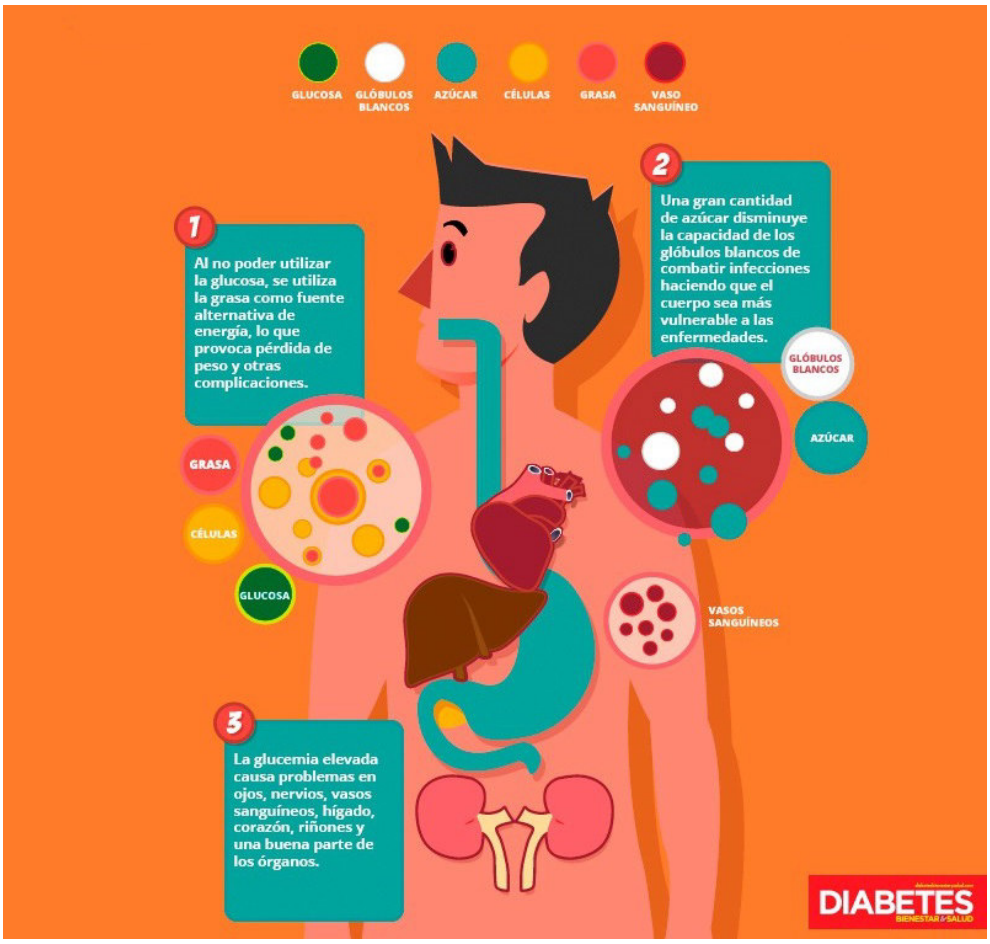


Figura 2.9: Consecuencias de mantener un nivel alto de glucemia. Imagen tomada de [Fonteboa, 2010]

2.7. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus o comunmente diabetes es una condición crónica que ocurre cuando el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede utilizar insulina, y se diagnostica observando los niveles altos de glucosa en sangre. La insulina es una hormona producida en el páncreas. Se requiere para transportar la glucosa desde la sangre al interior de las células del cuerpo donde se utiliza como energía. La falta, o ineficacia, de la insulina en las personas con diabetes significa que la glucosa continúa circulando en la sangre. Con el tiempo, los altos niveles resultantes de glucosa en sangre (conocida como hiperglucemia) causan daño a muchos tejidos del cuerpo, dando lugar al

desarrollo de complicaciones para la salud que pueden ser incapacitantes y poner en peligro la vida.

Existen tres tipos principales de diabetes:

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes gestacional

Otros tipos de diabetes menos comunes incluyen:

Diabetes monogénica es el resultado de una mutación genética. Ejemplos de diabetes monogénica incluyen diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes y diabetes mellitus neonatal. De un 4 % a un 13 % de la diabetes en niños es debida a la diabetes monogénica.

La diabetes secundaria surge como una complicación de otras enfermedades, como trastornos hormonales (por ejemplo enfermedad de Cushing o acromegalia) o enfermedades del páncreas.

2.7.1. La diabetes tipo I

La diabetes tipo I es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca las células-beta productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita. El por qué ocurre no se entiende completamente. La enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad, pero la aparición normalmente ocurre en niños y jóvenes adultos. Las personas con esta forma de diabetes necesitan insulina todos los días para controlar los niveles de glucosa en la sangre. Sin la insulina, una persona con diabetes tipo I moriría.
La diabetes tipo I con frecuencia aparece de repente y puede producir síntomas como:

- Sed anormal y sequedad en la boca
- Micción frecuente
- Falta de energía, cansancio excesivo
- Hambre constante
- Pérdida de peso repentina
- Visión borrosa

La diabetes tipo I se diagnostica por un nivel elevado de glucosa en la sangre con presencia de los síntomas listados con anterioridad. En algunas partes del mundo, donde la diabetes tipo I es menos común, los síntomas se pueden confundir con otras enfermedades, y es por ello crucial que la glucosa en sangre sea medida cuando uno o más de los síntomas mencionados están presentes. Algunas veces el tipo de diabetes no está claro y se requieren pruebas adicionales para distinguir entre la diabetes tipo I y la II, u otras formas raras de diabetes.

Con un tratamiento diario de insulina, monitorización regular de la glucosa en sangre, y una dieta y estilo de vida sanos, las personas con diabetes tipo I pueden llevar una vida saludable y normal.

El número de personas que desarrollan diabetes tipo I está aumentando. Las razones no están claras, pero puede ser debido a cambios en los factores de riesgo ambientales y/o infecciones virales.

2.7.2. La diabetes tipo II

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes. Generalmente ocurre en adultos, pero se ve cada vez más en niños y adolescentes. En la diabetes tipo II, el cuerpo es capaz de producir insulina pero se vuelve resistente a ella, de modo que la insulina es ineficaz. Con el tiempo, los niveles de insulina pueden llegar a ser insuficientes. Tanto la resistencia, como la deficiencia de insulina pueden llevar a niveles de glucosa en sangre altos.

Los síntomas de la diabetes tipo 2 incluyen:

- Micción frecuente
- Sed excesiva
- Pérdida de peso
- Visión borrosa

Muchas personas con diabetes tipo II no son conscientes de su condición durante mucho tiempo porque los síntomas suelen ser menos marcados que en la diabetes tipo I y pueden tardar años en ser reconocidos. Sin embargo, durante este tiempo el cuerpo ya está siendo dañado por el exceso de glucosa en sangre. Como resultado, muchas personas ya presentan complicaciones cuando se les diagnostica con diabetes tipo II (ver complicaciones de la diabetes).

Aunque las causas exactas del desarrollo de la diabetes tipo II no se conocen todavía, existen varios factores de riesgo importantes. Los más importantes son el sobrepeso, inactividad física y nutrición pobre. Otros factores que juegan un papel importante son la etnicidad, historial familiar de diabetes, historial pasado de diabetes gestacional y edad avanzada.

En contraste con las personas con diabetes tipo I, muchas personas con diabetes tipo II no requieren tratamiento diario de insulina para sobrevivir. El pilar del tratamiento de la diabetes tipo II es la adopción de una dieta sana, aumentar la actividad física y mantener un peso corporal normal. Varios medicamentos orales están disponibles para ayudar en el control de los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, si los niveles de glucosa en sangre continúan aumentando, puede que sea necesario prescribir insulina a las personas con diabetes tipo II.

El número de personas con diabetes tipo II está aumentando rápidamente en el mundo. Este aumento está asociado con el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, el aumento de la urbanización, las dietas menos saludables y la disminución de la actividad física.

2.7.3. Diabetes Gestacional

La hiperglucemia que se detecta por primera vez en cualquier momento durante el embarazo se clasifica como:

- Diabetes Mellitus Gestacional
- Diabetes Mellitus en el embarazo

Las mujeres con niveles de glucosa ligeramente elevados son clasificadas como que tienen diabetes gestacional, mientras que las mujeres con niveles de glucosa en la sangre sustancialmente elevados son clasificadas como que tienen diabetes mellitus en el embarazo (ver Tabla 2.3). La diabetes

gestacional suele ocurrir a partir de la semana 24 de embarazo. Los síntomas evidentes de hiperglucemia durante el embarazo son raros y difíciles de distinguir de los síntomas normales de embarazo, pero pueden incluir aumento de la sed y micción frecuente. Por lo tanto, se recomienda el cribado mediante un test de tolerancia oral a la glucosa. Debe llevarse a cabo al principio del embarazo en mujeres de alto riesgo, y entre las semanas de embarazo 24 y 28 en todas las otras mujeres.

La Diabetes Mellitus Gestacional debe ser diagnosticada en cualquier momento del embarazo si se cumplen uno o más de los siguientes criterios: • Glucosa plasmática en ayunas 5.1 - 6.9 mmol/L (92 -125 mg/dL) • Glucosa plasmática tras una hora superior a 10.0 mmol/L (180 mg/dL) tras una carga oral de 75g de glucosa • Glucosa plasmática tras dos horas 8.5 - 11.0 mmol/L (153 -199 mg/dL) tras una carga oral de 75g de glucosa	La diabetes en el embarazo debe diagnosticarse cuando se cumplen uno o más de los siguientes criterios: • Glucosa plasmática en ayunas superior a 7.0 mmol/L (126 mg/dL) • Glucosa plasmática tras dos horas superior a 11.1 mmol/L (200 mg/dL) tras una carga oral de 75g de glucosa • Glucosa plasmática aleatoria superior a 11.1 mmol/L (200 mg/dL) y presencia de síntomas de diabetes

Tabla 2.3: Clasificación de la Hiperglucemia en el Embarazo de la Organización Mundial de la Salud

Las mujeres con hiperglucemia detectada durante el embarazo corren un riesgo mayor de resultados adversos en el embarazo. Éstos incluyen presión arterial muy alta y macrosomía fetal (un bebé significativamente más grande que la media), que puede dificultar y arriesgar el parto vaginal. Un buen control de la glucosa en sangre durante el embarazo puede reducir estos riesgos.

Las mujeres con hiperglucemia durante el embarazo pueden controlar sus niveles de glucosa en sangre a través de una dieta saludable, ejercicio suave y monitorización de la glucosa en sangre. En algunos casos, insulina o medicación oral también puede recetarse.

La diabetes gestacional normalmente desaparece tras el parto. Sin embargo, las mujeres que han sido diagnosticadas con ella corren un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional en otros embarazos, así como diabetes tipo II más tarde en la vida. Los bebés que nacen de madres con diabetes gestacional también corren un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II en su adolescencia y juventud.

2.7.4. Tolerancia a la Glucosa Alterada y Glucosa en Ayuno Alterada

Las personas con niveles elevados de glucosa en sangre que no son suficientemente altos para un diagnóstico de diabetes, se clasifican como con Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) o Glucosa en Ayuno Alterada (GAA) (ver Tabla 2.4). Estas condiciones algunas veces se denominan “prediabetes”.

Las personas con Tolerancia a la Glucosa Alterada tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II. La Tolerancia a la Glucosa Alterada comparte muchas características con la diabetes tipo II y está asociada con una edad avanzada y la incapacidad del cuerpo para utilizar la insulina que

La Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) debe ser diagnosticada si se cumplen ambos de los siguientes criterios: • Glucosa plasmática en ayunas inferior a 7.0 mmol/L (126 mg/dL) • Glucosa plasmática tras dos horas de 7.8 a 11.1 mmol/L (140 -200 mg/dL) tras una carga oral de 75g de glucosa	La Glucosa en Ayuno Alterada debe ser diagnosticada si se cumplen ambos de los siguientes criterios: • Glucosa plasmática en ayunas de 6.1 a 6.9 mmol/L (110-125 mg/dL) • Glucosa plasmática tras dos horas inferior a 7.8 mmol/L (140 mg/dL) tras una carga oral de 75g de glucosa

Tabla 2.4: Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para los criterios de diagnosis para la diabetes e hiperglucemia intermedia (2006)

produce. No todo el mundo con Tolerancia a la Glucosa Alterada desarrolla diabetes tipo II; una gran parte de la evidencia apoya la efectividad de intervenciones sobre el estilo de vida - dieta sana y ejercicio físico - en la prevención de la progresión de la diabetes. Las intervenciones sobre el estilo de vida pueden llevar a la normalización de la tolerancia a la glucosa en muchas personas con Tolerancia a la Glucosa Alterada.

2.7.5. Medicaciones

Medicación para la diabetes tipo I

Es esencial que todas las personas con diabetes tipo I tengan un suministro ininterrumpido de insulina de alta calidad. Existen varios tipos diferentes de insulina, pero como mínimo, la insulina humana de acción rápida regular y la insulina NPH de acción prolongada deben estar disponibles para todas las personas con diabetes en todas las partes del mundo.

Medicación para la diabetes tipo II

Existen varios medicamentos para la diabetes tipo II. La metformina está bien establecida y es una de las más efectivas. La gliclacida es una sulfonilurea que aumenta la secreción de insulina en la diabetes tipo II. Ambas medicaciones están en la lista de la Organización Mundial de la Salud de medicinas esenciales para la diabetes. Ambas deben estar disponibles para todas las personas con diabetes tipo II en el mundo, de acuerdo a la necesidad. Otros tratamientos utilizados comúnmente para la diabetes tipo II incluyen los análogos GLP-1 (tratamientos inyectables que no son insulina) e inhibidores DPP. Estos tratamientos mejoran la respuesta natural del cuerpo a la ingesta de alimentos, reduciendo los niveles de glucosa después de comer. Además, las personas con cualquier tipo de diabetes pueden necesitar acceso a medicación para el control de la presión arterial y el colesterol.

2.7.6. Complicaciones de la diabetes

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar numerosos de problemas de salud incapacitantes y potencialmente mortales que las personas sin diabetes. Niveles de glucosa en sangre consistentemente altos pueden llevar a enfermedades serias que afecten el corazón y los vasos sanguíneos, los ojos, riñones y los nervios. Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones. En casi todos los países de renta alta, la diabetes en una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, ceguera, enfermedad renal y amputación de las extremidades inferiores. El crecimiento de la prevalencia de la diabetes tipo II en países de renta media y baja

significa que, sin estrategias efectivas para apoyar un mejor control de la diabetes, es seguro que habrá un aumento en los índices de estas complicaciones.

Las complicaciones de la diabetes se pueden prevenir o retrasar manteniendo los niveles de azúcar en sangre, presión arterial y colesterol tan cerca de lo normal como sea posible. Muchas complicaciones se pueden detectar de forma temprana con programas de cribado que permitan el tratamiento para prevenir que se vuelvan más serias.
Entre las principales complicaciones tenemos:

Enfermedades de los ojos. Muchas personas con diabetes desarrollan alguna forma de enfermedad del ojo (retinopatía) que puede dañar la visión y provocar ceguera. Los persistentes niveles altos de glucosa en sangre son la principal causa de retinopatía. La red de vasos sanguíneos que irrigan la retina puede dañarse a causa de la retinopatía, dando lugar a la pérdida permanente de visión. La retinopatía sin embargo, puede llegar a ser bastante avanzada antes de afectar a la visión, y es por ello crucial que las personas con diabetes se realicen exámenes regulares de los ojos. Si se detecta pronto, se puede realizar un tratamiento para prevenir la ceguera. Mantener un buen control de glucosa en sangre reduce en gran medida los riesgos de retinopatía.

Enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte e incapacidad entre las personas con diabetes. La enfermedad cardiovascular que acompaña a la diabetes incluye la angina de pecho, infarto de miocardio (ataque al corazón), accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva. Altos niveles de presión arterial, colesterol, nivel de azúcar en sangre, así como otros factores de riesgo contribuyen al aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Complicaciones en el embarazo. Las mujeres con cualquier tipo de diabetes corren riesgo de complicaciones durante el embarazo, ya que los altos niveles de glucosa pueden afectar el desarrollo del feto. Las mujeres con diabetes por lo tanto requieren una cuidadosa monitorización antes y durante el embarazo para minimizar los riesgos de complicaciones. Los altos niveles de glucosa en sangre durante el embarazo pueden causar cambios en el feto causando un aumento en exceso de peso y tamaño. Esto a su vez puede conducir a problemas durante el parto, lesiones en el niño y la madre, y la glucosa baja en la sangre (hipoglucemia) en el niño tras el nacimiento. Los niños que están expuestos a niveles altos de glucosa en sangre en el útero tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II en el futuro.

Pie diabético. Además del daño a los nervios, las personas con diabetes pueden experimentar problemas con la mala circulación en los pies como resultado del daño en los vasos sanguíneos. Estos problemas aumentan el riesgo de ulceración, infección y amputación. Las personas con diabetes se enfrentan a un riesgo de amputación que puede ser 25 veces mayor que las personas sin diabetes11. Sin embargo, con buen control, una gran parte de las amputaciones se pueden evitar. Incluso, cuando una persona sufre una amputación, la pierna restante, y la vida de la persona, se pueden salvar con una buena atención y seguimiento por un equipo multidisciplinario del pie. En vista de estos riesgos, es importante que las personas con diabetes se examinen los pies regularmente.

Salud bucal. La diabetes puede ser una amenaza para la salud bucal. Existe un mayor riesgo de inflamación del tejido que rodea el diente (periodontitis) en personas con pobre control de la glucosa. La periodontitis es una causa importante de pérdida de dientes y está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El control de la periodontitis es muy

importante en las personas con diabetes ya que la higiene bucal óptima puede prevenir la pérdida de dientes, facilitar una dieta saludable y mejorar el control de la glucosa.

Enfermedad renal. La enfermedad renal (nefropatía) es mucho más común en personas con diabetes que en las personas sin diabetes; la diabetes es una de las causas principales de la enfermedad renal crónica. La enfermedad es causada por el daño a los vasos sanguíneos pequeños, que puede causar que los riñones sean menos eficientes, o fallen por completo. El mantenimiento de niveles casi normales de glucosa en sangre y presión arterial reduce en gran medida el riesgo de nefropatía.

Daño en el sistema nervioso. El daño en los nervios (neuropatía) también es el resultado de niveles de glucosa altos prolongados. Puede afectar a cualquier nervio en el cuerpo. El tipo más común es la neuropatía periférica, que principalmente afecta a los nervios sensoriales en los pies. Esto puede producir dolor, hormigueo y pérdida de la sensibilidad. Esto es particularmente importante porque puede permitir que las lesiones pasen desapercibidas, lo que lleva a la ulceración, infecciones graves y en algunos casos amputaciones. La neuropatía también puede llevar a la disfunción eréctil, así como a problemas con la digestión, la micción y una serie de otras funciones.

La Figura 2.10 muestra un resumen gráfico de las principales complicaciones de una diabetes mal controlada.

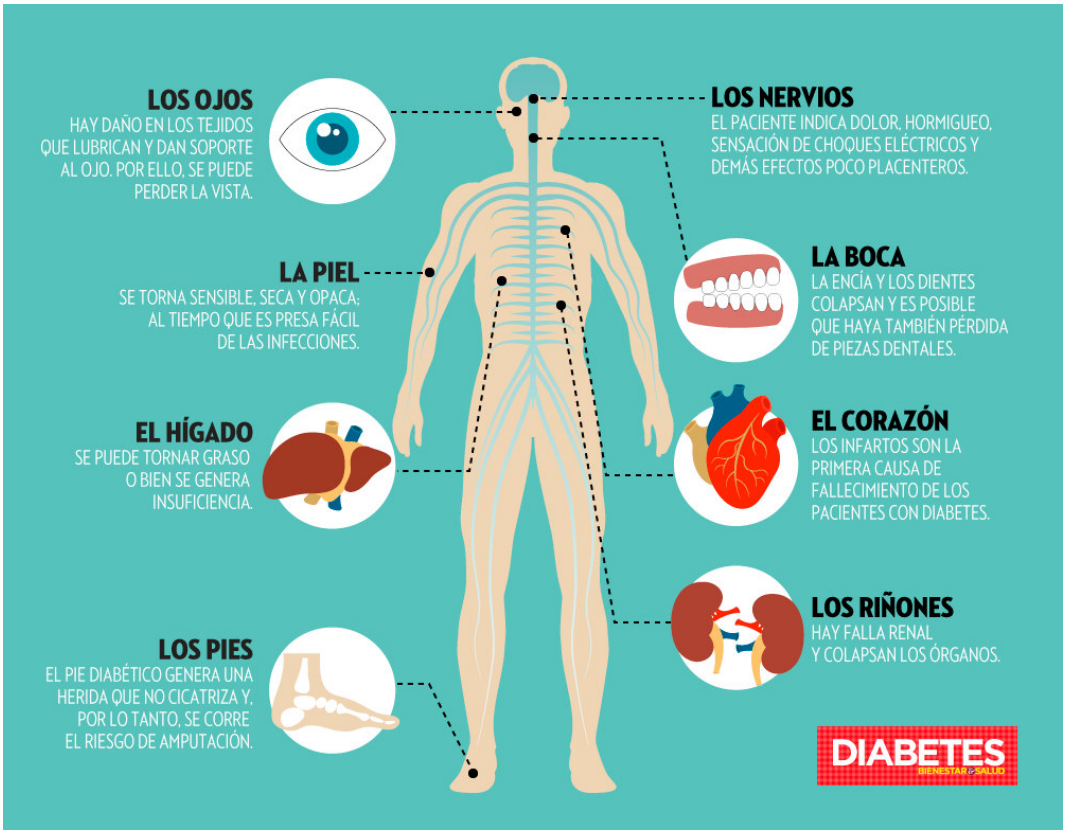


Figura 2.10: Daños en el cuerpo por una diabetes mal controlada. Imagen tomada de [Grupomedios, 2014]

2.7.7. Diabetes: una emergencia mundial

La diabetes es una de las mayores emergencias mundiales de salud del siglo XXI. Cada año más y más personas viven con esta condición, que puede desencadenar complicaciones a lo largo de la vida. Además de los 415 millones de adultos que actualmente tienen diabetes, hay 318 millones de adultos con tolerancia a la glucosa alterada, lo que les sitúa en un alto riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

Muchos países todavía no son conscientes del impacto social y económico de la diabetes. Esta falta de entendimiento es la mayor barrera para las estrategias de prevención efectivas que pueden ayudar a detener el inexorable aumento de la diabetes tipo II. A pesar de un mejor conocimiento y nuevos avances en el tratamiento de la diabetes tipo I y II, y la prevención de la diabetes tipo II, cada edición del Atlas de la Diabetes de la FID muestra un aumento incesante del número de personas con esta enfermedad.

La Figura 2.11 muestra la cantidad aproximada de personas con diabetes en el mundo y por region en 2015 y la proyección al 2040, donde claramente podemos ver como se incrementa el numero de personas con diabetes.

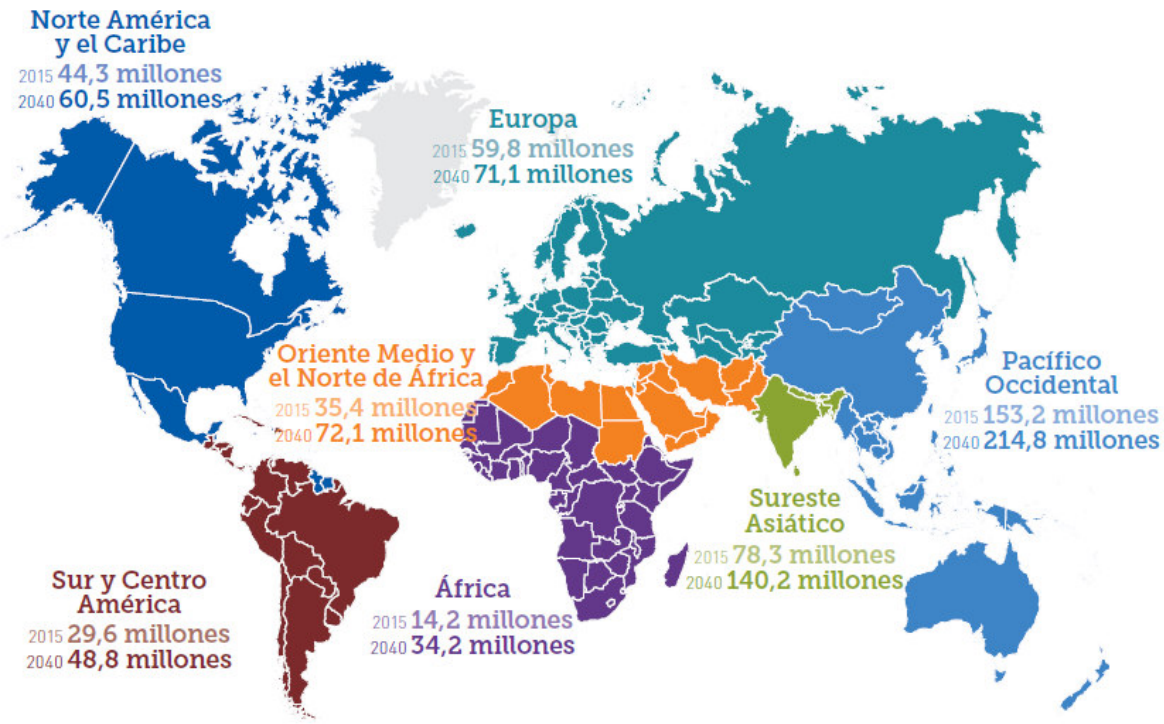


Figura 2.11: Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Imagen tomada de [FID, 2015]

La diabetes y sus complicaciones son las principales causas de muerte en la mayoría de los países. Comparado con el VIH/SIDA, tuberculosis o malaria, la diabetes registra una mayor tasa de mortalidad, esto se puede ver en la Figura 2.12.

La diabetes tipo II es el tipo de diabetes más común, y ha aumentado junto a los cambios culturales y sociales (ver Figura 2.13). En los países de renta alta hasta un 91 % de adultos con la enfermedad tienen diabetes tipo II. La FID estima que 193 millones de personas con diabetes no

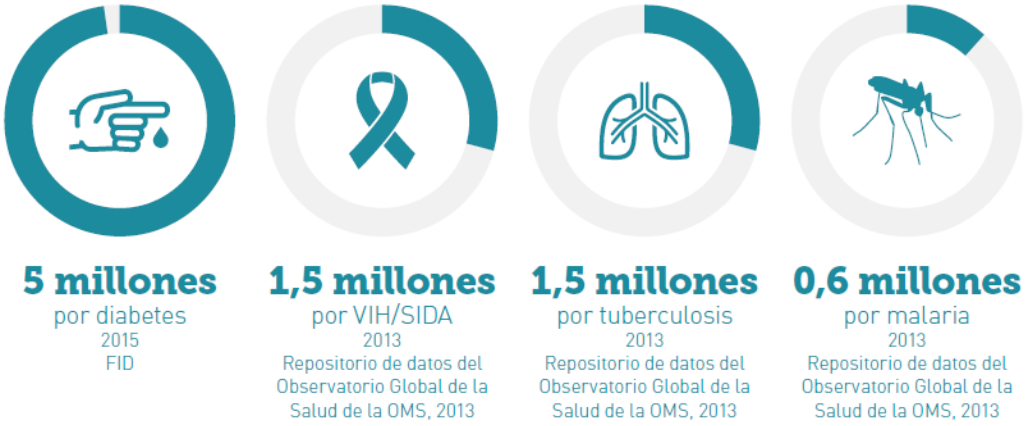


Figura 2.12: Adultos que murieron por diabetes, VIH/SIDA, tuberculosis, y malaria. Imagen tomada de [FID, 2015]

están diagnosticadas y tienen, por tanto, un mayor riesgo de desarrollar complicaciones.

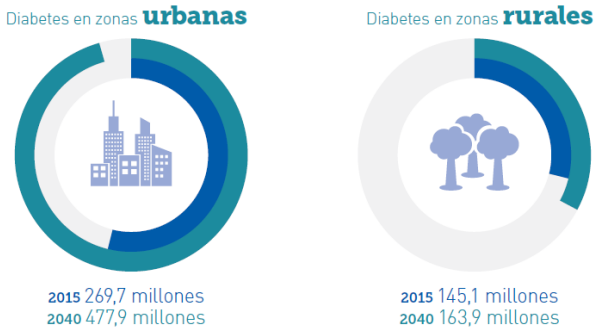


Figura 2.13: Diabetes en zonas urbanas y rurales. Imagen tomada de [FID, 2015]

Además, uno de cada 2 adultos con diabetes no esta diagnosticado, uno de cada 11 adultos tiene diabetes, uno de cada 15 adultos tiene tolerancia a la glucosa alterada, y uno de cada siete nacimientos se ve afectado por la diabetes gestacional. Ambas condiciones están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar, más tarde en la vida, diabetes tipo II.



Figura 2.14: La prevalencia de la diabetes. Imagen tomada de [FID, 2015]

Capítulo 3

Modelo mínimo de Bergman

Una gran variedad de modelos matemáticos, métodos estadísticos y algoritmos han sido propuestos para entender diferentes aspectos de la diabetes. En este capítulo revisaremos un método menos complejo conocido como el "modelo mínimo", que proporciona una medida indirecta de la sensibilidad/resistencia a la insulina sobre la base de los resultados de la glucemia y la insulinemia obtenidos a partir de extracciones múltiples tras un test intravenoso de tolerancia a la glucosa (TTIVG) también conocido como IVGTT por sus siglas en inglés.

En la actualidad disponemos de diversos métodos, de complejidad variable, para este propósito. El clamp euglucémico hiperinsulinémico (CEH) es el método de referencia para la medida de la resistencia a la insulina en vivo. Sin embargo, requiere mucho tiempo y un trabajo intensivo, es caro y precisa de personal entrenado para solucionar las dificultades técnicas [Merchante, 2008].

En la actualidad se utiliza un TTIVG modificado con la administración de tolbutamida o insulina a los 20 minutos del bolo de glucosa. El análisis mediante el modelo mínimo del TTIVG modificado es mucho más sencillo que el CEH y resulta adecuado para estudios extensos de investigación clínica, así como para su utilización en la práctica clínica.

3.1. Planteamiento del modelo

El modelo mínimo fue planteado en [Bergman et al., 1979] y es caracterizado como un modelo simple que es capaz de describir el metabolismo de la glucosa, razonablemente bien, usando el conjunto mínimo de parámetros identificables y significativos. Este modelo es formulado por el sistema de ecuaciones diferenciales siguientes:

$$\begin{cases} G'(t) &= -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b &, \quad G(0) &= p_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t - p_6(I(t) - I_b) &, \quad I(0) &= p_7 + I_b \end{cases} \tag{3.1}$$

Las dos primeras ecuaciones del sistema (3.1) representan el consumo de glucosa mientras que la

tercera ecuación describe la dinámica de la insulina, donde se aplica la regla siguiente:

$$[G(t) - p_5]^+ = \begin{cases} G(t) - p_5 & si \quad G(t) > p_5 \\ \\ 0 & si \quad G(t) \leq p_5 \end{cases} \tag{3.2}$$

Observación 3.1 *En la tercera ecuación del sistema (3.1), la multiplicación por t es introducida para aproximar la hipótesis:*

- *El efecto de la hiperglucemia en la tasa de secreción pancreática de insulina es proporcional a la hiperglucemia alcanzada y al tiempo transcurrido desde el estimulo de la glucosa (inyección de glucosa).*

La mejor forma de describir el significado de las ecuaciones (3.1) es mostrar como dichas ecuaciones son obtenidas, para esto utilizaremos la ley de balance de masas:

$$Acumulado = Entrada - Salida + Generado - Consumido$$

La primera y segunda ecuación del modelo (3.1) describen la dinámica Glucosa-Insulina activa, cuya representación gráfica se muestra en la Figura A.12. Para obtener estas ecuaciones consideraremos los parámetros de la Tabla 3.1, además se considera a la glucosa como un compartimiento (reservorio o tanque de volumen V_G) a través del cual fluye la glucosa (entra y sale a razones constantes) resultando en una concentración basal G_b, la cual puede ser alterada por la ingesta de alimentos.

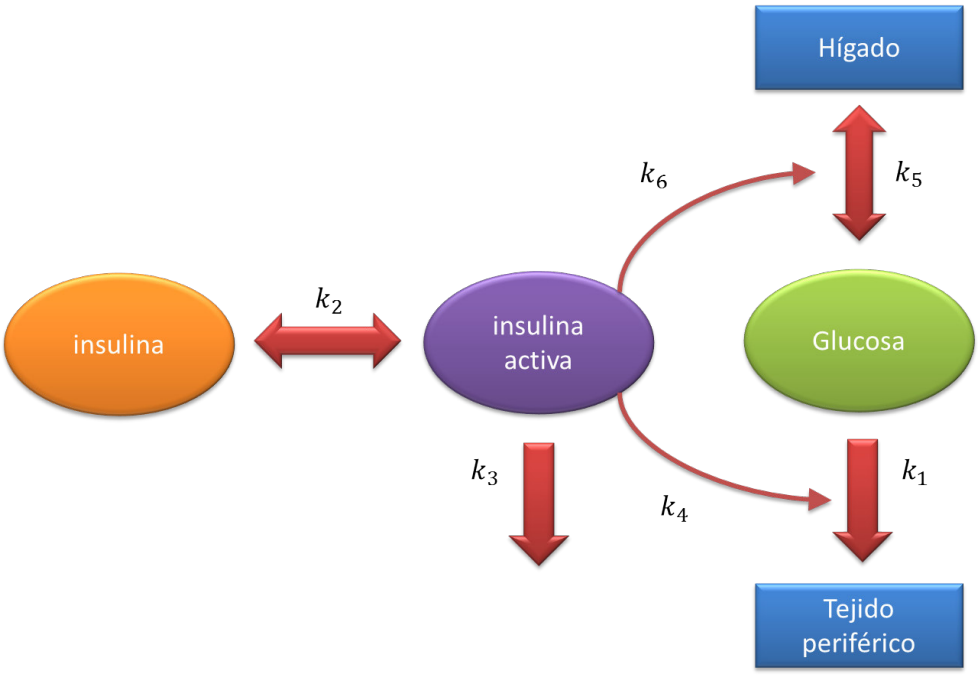


Figura 3.1: Diagrama de la dinámica glucosa - insulina activa

Usando la ley de balance de masas es posible describir matemáticamente el comportamiento anterior:

$$\text{Acumulado} = V_G G(t_0 + \Delta t) - V_G G(t_0)$$

La entrada de glucosa producto de la ingesta de alimentos es dada por la condición inicial $G(0)$, como se puede ver hay dos tipos de salida, llamadas consumo por el hígado y por los tejidos periféricos. Hay un tipo de entrada (aparte de la ingesta de alimentos) llamada producción de glucosa

Parámetro	Unidad	Descripción
G_b	mg/dL	Concentración basal de glucosa
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina
V_G	dL	Volumen del reservorio de glucosa
V_{I_2}	L	Volumen del deposito distante de insulina activa
Q_{G1}	dL/min	Flujo de glucosa
Q_{G2}	dL/min	Flujo de glucosa
Q_{I_21}	L/min	Flujo de insulina activa
Q_{I_22}	L/min	Flujo de insulina activa
w_1	$(dl)^2/(\text{min.mU})$	Factores de efecto
w_2	$(dl)^2/(\text{min.mU})$	Factores de efecto
$I_2(t)$	mU/L	Concentración de insulina activa

Tabla 3.1: Parámetros utilizados para la dinámica glucosa - insulina activa

por el hígado. Esto determina una entrada y salida de glucosa determinada por el umbral G_b.

Esta concentración basal según [Steil et al., 2005], es dada por la diferencia entre la producción independiente de glucosa e insulina ($Prod_{glu/ins}$) con su consumo $Cons_{glu/ins}$.

Cuando el nivel de glucosa en la sangre supera el nivel de concentración basal G_b, la glucosa es consumida por el hígado (Con_{hig}) y por los tejidos periféricos ($Cons_{tej}$), pero cuando el nivel de glucosa esta por debajo del nivel de concentración basal G_b el hígado produce glucosa hasta que esta alcanza el nivel de concentración basal. Este balance entre la producción y consumo de glucosa es referida por [Steil et al., 2005] como NHGB (Net Hepatic Glucose Balance). Ambos el NHGB y el consumo por los tejidos puede ser estimulado por la insulina. Pero esto no es debido directamente a la concentración de insulina en la sangre, si no es debido a la insulina activa en otro deposito distante. El NHGB y consumo por los tejidos periféricos es dado por

$$Cons_{tej} = (Q_{G_1}G(t)\Delta t + G(t)w_1I_2(t)\Delta t) + Cons_{glu/ins}$$

$$NGHB = Prod_{glu/ins} - (Q_{G_2}G(t)\Delta t + G(t)w_2I_2(t)\Delta t)$$

Todo esto puede ser insertado en la ley de balance de masas, entonces:

$$\begin{aligned} Acumulado &= Entrada - Salida + Generado - Consumido \\ &= NHGB - Cons_{tej} \end{aligned}$$

Luego:

$$\begin{aligned} V_GG(t_0+\Delta t) - V_GG(t_0) &= Prod_{glu/ins} - (Q_{G_2}G(t)\Delta t + G(t)w_2I_2(t)\Delta t) \\ &\quad -(Q_{G_1}G(t)\Delta t + G(t)w_1I_2(t)\Delta t) - Cons_{glu/ins} \end{aligned}$$

Y como

$$Prod_{glu/ins} - Cons_{glu/ins} = Q_{G_1}G_b\Delta t + Q_{G_2}G_b\Delta t$$

Entonces:

$$V_G G(t_0+\Delta t) - V_G G(t_0) = (Q_{G_1} G_b \Delta t + Q_{G_2} G_b \Delta t) - (Q_{G_2} G(t)\Delta t + G(t) w_2 I_2(t)\Delta t) - (Q_{G_1} G(t)\Delta t + G(t) w_1 I_2(t)\Delta t)$$

Dividiendo por Δt y V_G, obtenemos

$$\frac{V_G G(t_0+\Delta t) - V_G G(t_0)}{\Delta t V_G} = \frac{Q_{G_1} G_b \Delta t + Q_{G_2} G_b \Delta t}{\Delta t V_G} - \frac{Q_{G_2} G(t)\Delta t + G(t) w_2 I_2(t)\Delta t}{\Delta t V_G} - \frac{Q_{G_1} G(t)\Delta t + G(t) w_1 I_2(t)\Delta t}{\Delta t V_G}$$

Reduciendo la expresión anterior, obtenemos

$$\frac{G(t_0+\Delta t) - G(t_0)}{\Delta t} = \frac{Q_{G_1} G_b}{V_G} + \frac{Q_{G_2} G_b}{V_G} - \frac{Q_{G_2} G(t)}{V_G} + \frac{G(t) w_2 I_2(t)}{V_G} - \frac{Q_{G_1} G(t)}{V_G} + \frac{G(t) w_1 I_2(t)}{V_G}$$

Definamos los parámetros:

- $k_1 = \dfrac{Q_{G_1}}{V_G}$
- $k_4 = \dfrac{w_1}{V_G}$
- $k_5 = \dfrac{Q_{G_2}}{V_G}$
- $k_6 = \dfrac{w_2}{V_G}$

Cuya interpretación se muestra en la Tabla 3.2.

Parámetro	**Unidad**	**Descripción**
k_1	1/min	Habilidad de la glucosa para incrementar el consumo por el tejido periférico
k_4	L/(min· mU)	Efecto de la insulina activa sobre el consumo por el tejido periférico
k_5	1/min	Habilidad de la glucosa para cambiar el NHGB
k_6	L/(min· mU)	Efecto de la insulina activa en el NHGB

Tabla 3.2: Nuevos parámetros para la glucosa

Entonces la igualdad anterior toma la siguiente forma:

$$\frac{G(t_0+\Delta t) - G(t_0)}{\Delta t} = k_1 G_b + k_5 G_b - (k_5 G(t) + k_6 G(t) I_2(t)) - (k_1 G(t) + k_4 G(t) I_2(t))$$

Tomando limite cuando $\Delta t \to 0$ tenemos

$$\frac{dG(t)}{dt} = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{G(t_0+\Delta t) - G(t_0)}{\Delta t}$$

Entonces:

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

Finalmente:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(k_1 + k_5)(G(t) - G_b) - (k_4 + k_6)G(t)I_2(t) \tag{3.3}$$

Como la insulina activa I_2 se demora al transportarse por los capilares y la ecuación diferencial anterior no toma esto en consideración, entonces debemos derivar otra expresión matemática para el retardo.

La insulina activa se considera en un deposito distante (de volumen V_{I_2}) del cual hay una entrada y salida, entonces utilizando la ley de balance de masas obtenemos:

$$Acumulado = V_{I_2} I_2(t_0 + \Delta t) - V_{I_2} I_2(t_0)$$

Cuando la concentración de insulina en la sangre $I(t)$ esta sobre su nivel basal I_b, la insulina fluye dentro del deposito distante; y si el nivel de concentración de insulina en la sangre cae por debajo del nivel basal, entonces la insulina fluye fuera del deposito distante. Este proceso es referido como balance de insulina Bal_{ins}.

El consumo de insulina del deposito distante $Cons_{ins}$ es proporcional al nivel de insulina activa $I_2(t)$. Cuando el nivel de insulina activa en el deposito distante se incrementa, también se incrementa su consumo.

Todo esto puede ser formulado en la siguiente ley de balance de masas:

$$\begin{aligned} Acumulado &= Entrada - Salida + Generado - Consumido \\ &= Bal_{ins} - Cons_{ins} \end{aligned}$$

Luego:

$$V_{I_2} I_2(t_0 + \Delta t) - V_{I_2} I_2(t_0) = Q_{I_2 1}(I(t) - I_b)\Delta t - Q_{I_2 2} I_2(t)\Delta t$$

Dividiendo por Δt y V_{I_2} obtenemos:

$$\frac{V_{I_2} I_2(t_0 + \Delta t) - V_{I_2} I_2(t_0)}{\Delta t V_{I_2}} = \frac{Q_{I_2 1}(I(t) - I_b)\Delta t}{\Delta t V_{I_2}} - \frac{Q_{I_2 2} I_2(t)\Delta t}{\Delta t V_{I_2}}$$

$$\frac{I_2(t_0 + \Delta t) - I_2(t_0)}{\Delta t} = \frac{Q_{I_2 1}(I(t) - I_b)}{V_{I_2}} - \frac{Q_{I_2 2} I_2(t)}{V_{I_2}}$$

Definamos los parámetros

- $k_2 = \dfrac{Q_{I_2 1}}{V_{I_2}}$
- $k_3 = \dfrac{Q_{I_2 2}}{V_{I_2}}$

Cuya interpretación se muestra en la Tabla 3.3.

Parámetro	Unidad	Descripción
k_2	1/min	Razón de transporte de insulina al deposito distante
k_3	1/min	Razón de consumo de la insulina activa

Tabla 3.3: Nuevos parámetros para la insulina activa

Entonces la igualdad anterior se convierte en:

$$\frac{I_2(t_0+\Delta t)-I_2(t_0)}{\Delta t} = k_2(I(t)-I_b)-k_3I_2(t)$$

Tomando límite cuando $\Delta t \to 0$ tenemos:

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \lim_{\Delta t\to 0}\frac{I_2(t_0+\Delta t)-I_2(t_0)}{\Delta t}$$

Luego

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = k_2(I(t)-I_b)-k_3I_2(t) \tag{3.4}$$

Esta ecuación diferencial describe el retardo en el cambio de $I_2(t)$, pero en ves de utilizar esta expresión matemática, se introduce $X(t)$ que describe el efecto de la insulina activa. Esto es hecho mediante:

$$X(t) = (k_4+k_6)I_2(t) \quad \text{o equivalentemente} \quad I_2(t) = \frac{X(t)}{k_4+k_6}$$

De la ecuación (3.3) tenemos:

$$\begin{aligned}
\frac{dG(t)}{dt} &= -(k_1+k_5)(G(t)-G_b)-(k_4+k_6)I_2(t)G(t)\\
&= -(k_1+k_5)(G(t)-G_b)-X(t)G(t)\\
&= -(k_1+k_5)G(t)-X(t)G(t)+(k_1+k_5)G_b\\
&= -((k_1+k_5)+X(t))G(t)+(k_1+k_5)G_b
\end{aligned}$$

De la ecuación (3.4) tenemos:

$$\begin{aligned}
\frac{dI_2(t)}{dt} &= k_2(I(t)-I_b)-k_3I_2(t)\\
\frac{d}{dt}\left(\frac{X(t)}{k_4+k_6}\right) &= k_2(I(t)-I_b)-k_3\tfrac{X(t)}{k_4+k_6}\\
\frac{dX(t)}{dt} &= k_2(k_4+k_6)(I(t)-I_b)-k_3X(t)
\end{aligned}$$

Así obtenemos el sistema:

$$\begin{aligned}
\frac{dG(t)}{dt} &= -((k_1+k_5)+X(t))G(t)+(k_1+k_5)G_b\\
\frac{dX(t)}{dt} &= -k_3X(t)+k_2(k_4+k_6)(I(t)-I_b)
\end{aligned}$$

Definamos los parámetros:

- $p_1 = k_1+k_5$

- $p_2 = k_3$
- $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$

Entonces obtenemos el sistema:

$$\begin{cases} \dfrac{dG(t)}{dt} &= -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b \\ \dfrac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) \end{cases} \tag{3.5}$$

El sistema (3.5) describe la dinámica de la insulina activa - glucosa, pero aun falta la dinámica de la insulina. Como el modelo de glucosa, el modelo de insulina es utilizado para interpretar el IVGTT. La representación gráfica de este modelo se muestra en la Figura 3.2 y también utilizaremos la ley de balance de masas para explicar la obtención del mismo.

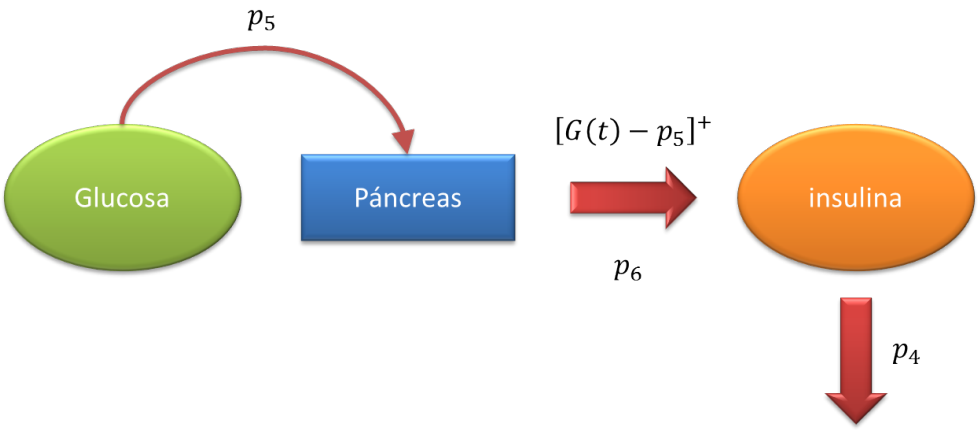


Figura 3.2: Diagrama de la dinámica de la insulina

Para la obtención de la tercera ecuación del modelo (3.1) utilizaremos los parámetros de la Tabla 3.4 y además se considera que la insulina como un compartimiento (reservorio o tanque de volumen V_I) a través del cual fluye la insulina (entra y sale a razones constantes) resultando en una concentración basal I_b la cual puede ser alterada por la ingesta de alimentos.

Parámetro	Unidad	Descripción
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina
p_5	mg/dL	Umbral para la concentración de glucosa
V_I	L	Volumen del reservorio de insulina
Q_{I1}	L/min	Flujo de insulina
Q_{I2}	(mU · dL)/(mg · min)	Flujo de insulina

Tabla 3.4: Parámetros utilizados para la dinámica de la insulina

Utilizando la ley de balance de masas es posible describir matemáticamente el comportamiento anterior:

$$Acumulado = V_I I(t_0 + \Delta t) - V_I I(t_0)$$

En general el páncreas es la fuente de insulina (salvo que se padezca de diabetes). En una persona saludable una pequeña cantidad de insulina es generada y consumida, esto ayuda a mantener el nivel de concentración basal de insulina I_b, a lo cual nos referiremos como producción y consumo

basal $Prod_{basal}$.

La producción independiente de glucosa y el consumo de insulina es proporcional a la concentración de insulina en la sangre. Si el nivel de concentración de insulina en la sangre es superior al nivel de concentración basal el consumo de insulina se incrementa y si el nivel de concentración de insulina en la sangre es inferior al nivel basal entonces se incrementa la producción de insulina. Cuando el nivel de glucosa es alto, el páncreas reacciona liberando mas insulina. Para explicar esto matemáticamente utilizamos la función *Páncreas*:

$$Pancreas(t) = [G(t) - p_5]^+ t$$

Donde:

$$[G(t) - p_5]^+ = \begin{cases} G(t) - p_5 & si \quad G(t) > p_5 \\ \\ 0 & si \quad G(t) \leq p_5 \end{cases}$$

Entonces p_5 es el valor umbral que decide cuando el páncreas debe producir mas insulina o cuando debe detenerse. La diferencia $G(t) - p_5$ determina que tanta insulina debe producirse. La multiplicación por t es debido a que la reacción del páncreas no solo depende de la hiperglucemia si no también del tiempo transcurrido desde el estimulo de la glucosa.

Introduciendo la producción y consumo basal de insulina, la función *Páncreas* y la entrada y salida con los parámetros de la Tabla 3.4 en la ley de balance de masas, obtenemos:

$$\begin{aligned} Acumulado &= Entrada - Salida + Generado - Consumido \\ \\ &= Pancreas(t) + Prod_{basal} - Consumido \end{aligned}$$

Entonces:

$$V_I I(t_0 + \Delta t) - V_I I(t_0) = Q_{I2}[G(t) - p_5]^+ t\Delta t - Q_{I1}(I(t) - I_b)\Delta t$$

Luego, dividiendo por V_I y Δt obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{V_I I(t_0 + \Delta t) - V_I I(t_0)}{V_I \Delta t} &= \frac{Q_{I2}[G(t) - p_5]^+ t\Delta t}{V_I \Delta t} - \frac{Q_{I1}(I(t) - I_b)\Delta t}{V_I \Delta t} \\ \\ \frac{I(t_0 + \Delta t) - I(t_0)}{\Delta t} &= \frac{Q_{I2}[G(t) - p_5]^+ t}{V_I} - \frac{Q_{I1}(I(t) - I_b)}{V_I} \end{aligned}$$

Definamos los parámetros:

- $p_6 = \dfrac{Q_{I1}}{V_I}$
- $p_4 = \dfrac{Q_{I2}}{V_I}$

Entonces la igualdad anterior se convierte en:

$$\frac{I(t_0 + \Delta t) - I(t_0)}{\Delta t} = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6(I(t) - I_b)$$

Tomando límite cuando $\Delta t \to \infty$ tenemos:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lim_{\Delta t \to \infty} \frac{I(t_0 + \Delta t) - I(t_0)}{\Delta t}$$

Luego:

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6(I(t) - I_b) \tag{3.6}$$

Finalmente, la ecuación (3.6) describe la dinámica de la insulina.

3.2. Modelo matemático

En la sección anterior se obtuvieron los sistemas (3.5) y (3.6) los cuales describen la dinámica de la Glucosa - Insulina activa - Insulina. Dichas ecuaciones en conjunto constituyen el modelo mínimo de Bergman. Dado por el sistema

$$\begin{cases} G'(t) &= -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b &, \quad G(0) &= p_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t - p_6(I(t) - I_b) &, \quad I(0) &= p_7 + I_b \end{cases}$$

Donde:

$$\left[G(t) - p_5\right]^+ = \begin{cases} G(t) - p_5 & si \quad G(t) > p_5 \\ 0 & si \quad G(t) \leq p_5 \end{cases}$$

El modelo mínimo de Bergman utiliza las variables definidas en la Tabla 3.5 y los parámetros definidos en la Tabla 3.6.

Parámetro	Unidad	Descripción
t	min	tiempo
$G(t)$	mg/dL	Concentración de glucosa en la sangre en el instante t
$X(t)$	1/min	Efecto de la insulina activa en el instante t
$I(t)$	mU/L	Concentración de insulina en la sangre en el instante t

Tabla 3.5: Variables del modelo mínimo de Bergman

Parámetro	**Unidad**	**Descripción**
G_b	mg/dL	Concentración basal de glucosa.
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina.
p_0	mg/dL	Glucosa teórica en el momento 0 después del bolo de glucosa.
p_1	1/min	Tasa de consumo de glucosa independiente de la insulina.
p_2	1/min	Tasa de consumo de la insulina activa.
p_3	L/(min^2·mU)	Incremento en la habilidad de consumo de glucosa causada por la insulina.
p_4	(mU·dL)/(L·mg·min)	Tasa de liberación de insulina pancreática después de la ingesta de alimentos.
p_5	mg/dL	Umbral de glucosa para la producción de insulina por el páncreas.
p_6	1/min	Razón de degradación de la insulina en la sangre.
p_7	mU/mL	Concentración teórica de insulina en el plasma en el tiempo 0.

Tabla 3.6: Parámetros del modelo mínimo de Bergman

3.3. Análisis cualitativo

A continuación se analiza las propiedades matemáticas del modelo (3.1), es necesario asegurar la existencia, positividad y acotación de las soluciones.

3.3.1. Existencia, unicidad, positividad y acotación de las soluciones

Antes de introducir algún resultado sobre el sistema minimal de Bergman estudiaremos la existencia de solución única definida para todo t. Para ellos utilizaremos el Teorema Picar-Lindelöf (1.6).

Del sistema (3.1) consideramos:

$$F_1(t,G,X,I) = -p_1(G-G_b) - XG \tag{3.7}$$

$$F_2(t,G,X,I) = -p_2X + p_3(I-I_b) \tag{3.8}$$

$$F_3(t,G,X,I) = p_4t[G-p_5]^+ - p_6(I-I_b) \tag{3.9}$$

Notamos que las funciones F_i para $i=1,2,3$ están bien definidas para $t\geq 0, G\geq 0, X\geq 0$ y $I\geq 0$.

Es decir, para $i=1,2,3$ tenemos:

$$\begin{array}{rccc} F_i & : & \mathbb{R}_0^+\times\Omega & \longrightarrow & \mathbb{R} \\ & & (t,G,X,I) & \longmapsto & F_i(G,X,I) \end{array}$$

donde:

$$\mathbb{R}_0^+\times\Omega = [0,\infty\rangle \times \left\{(G,X,I)\in\mathbb{R}^3 : G\geq 0, X\geq 0, I\geq 0\right\}.$$

i.e. $[0,\infty\rangle\times\Omega$ es el dominio de las F_i, para cada $i=1,2,3$.
Sea

$$F(t,G,X,I) = (F_1(t,G,X,I), F_2(t,G,X,I), F_3(t,G,X,I))$$

Entonces F es localmente lipschitz en Ω respecto de las variables espaciales (G,X,I). En efecto tenemos que

$$\frac{\partial}{\partial G}F_1(G,X,I) = -p_1 - X$$

$$\frac{\partial}{\partial X}F_1(G,X,I) = -G$$

$$\frac{\partial}{\partial I}F_1(G,X,I) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial G}F_2(G,X,I) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial X}F_2(G,X,I) = -p_2$$

$$\frac{\partial}{\partial I}F_2(G,X,I) = p_3$$

$$\frac{\partial}{\partial X}F_3(G,X,I) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial I}F_3(G,X,I) = -p_6$$

es decir todas la derivadas parciales son continuas en Ω, excepto la $\dfrac{\partial F_3}{\partial G}$, ya que para calcular esta observamos que en el punto $(0, p_5, 0)$ tendremos problemas con la parte $[G - P_5]^+$.

Por ello aplicamos directamente la definición de lipschitzianidad para F_3 respecto de G. Vamos a ver que dado $\tilde{I}$ compacto , $\exists L > 0$ tal que :

$$|F_3(t, G, X, I) - F_3(t, \tilde{G}, X, I)| \leq L|G - \tilde{G}|, \quad \forall G, \tilde{G} \in [a, b], \quad \forall t \in \tilde{I}, \quad \forall X, I \in \mathbb{R}$$

Esto es lo mismo que:

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

Ahora distinguimos casos:

- Si $G, \tilde{G} \leq p_5$ es claro que se cumple la desigualdad anterior.
- Si $p_5 < \tilde{G} < G$ tenemos que

$$|(G - p_5)^+ - (\tilde{G} - p_5)^+| = |G - p_5 - \tilde{G} + p_5| = |G - \tilde{G}|$$

- Si $\tilde{G} < p_5 < G$ entonces

$$|(G - p_5)^+ - (\tilde{G} - p_5)^+| = |\tilde{G} - p_5 - 0| = G - p_5 < G - \tilde{G} = |G - \tilde{G}|$$

Entonces F es localmente Lipschitz en Ω respecto a (G, X, I), luego aplicando el Teorema de Picar-Lindelöf, con $t_0 = 0$ y $(G_0, X_0, I_0) = (p_0, 0, p_7 + I_b)$ podemos concluir que existe una única solución del sistema mínimo definida al menos en algún intervalo de la forma $[0, \tau]$, para algún $\tau > 0$.

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

Es decir, vamos a comprobar que la solución del sistema no puede explotar en tiempo finito. Aplicando el Lema 1.1 a la primera y segunda ecuación del sistema (3.1) tenemos que existen soluciones únicas en el intervalo $I_T = [0, T]$ dadas por

$$G(t) = e^{-\int_0^t (p_1 + x(s))ds} \left(p_0 + \int_0^t p_1 G_b e^{\int_0^s (p_1 + x(u))du} ds \right) \tag{3.10}$$

$$X(t) = e^{-p2t} \int_0^t p_3 (I(s) - I_b) e^{p_2 t} ds \tag{3.11}$$

Por otra parte, de la primera ecuación del modelo (3.1) se cumple que:

$$(G(t) - G_b)' = G'(t) = -p_1(G(t) - G_b) - G(t)X(t)$$

Aplicando el Lema 1.1, tenemos:

$$G(t) - G_b = e^{-\int_0^t p_1 ds} \left(G(0) - G_b + \int_0^t -G(s)X(s) e^{\int_0^s p_1 du} \right)$$

Luego:

$$G(t) = G_b + (G(0) - G_b)e^{-p_1 t} + e^{-p_1 t}\int_0^t -G(s)X(s)e^{p_1 s}ds \tag{3.12}$$

Análogamente de la tercera ecuación del modelo (3.1) tenemos:

$$(I(t) - I_b)' = I'(t) = p_4[G(t) - p_5]^+ t - p_6(I(t) - I_b)$$

Aplicando el Lema 1.1, tenemos

$$\begin{aligned} I(t) - I_b &= e^{\int_0^t -p_6 ds}\left(I(0) - I_b + \int_0^t p_4[G(s) - p_5]^+ s e^{\int_0^s p_6 du}ds\right) \\ I(t) &= I_b + e^{-p_6 t}\left(p_7 + I_b - I_b + \int_0^t p_4[G(s) - p_5]^+ s e^{p_6 s}ds\right) \end{aligned}$$

Luego:

$$I(t) = I_b + p_7 e^{-p_6 t} + e^{-p_6 t}\int_0^t p_4[G(s) - p_5]^+ s e^{p_6 s}ds \tag{3.13}$$

De la ecuación (3.10) tenemos que $G(t) \geq 0$ para $t \in I_T$.

De la ecuación (3.13) tenemos que $I(t) \geq I_b + p_7 e^{-p_6 t} > I_b$ para $t \in I_T$.

Además $I(s) - I_b \geq \dfrac{p_7}{e^{p_6 s}}$ implica que:

$$p_3(I(s) - I_b) \geq \frac{p_3 p_7}{e^{p_6 s}}$$

Reemplazando esta desigualdad en la igualdad (3.11) tenemos:

$$\begin{aligned} X(t) &= e^{-p_2 t}\int_0^t p_3(I(s) - I_b)e^{-p_2 s}ds \\ &\geq e^{-p_2 t}\int_0^t \frac{p_3 p_7}{e^{p_6 s}}e^{-p_2 s}ds \\ &= e^{-p_2 t}\int_0^t p_3 p_7 e^{-(p_2+p_6)s}ds \end{aligned}$$

Luego $X(t) \geq 0$ para $t \in I_T$.

De la ecuación (3.12) tenemos:

$$G(t) \leq G_b + (p_0 - G_b)e^{-p_1 t} \tag{3.14}$$

Luego:

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

Entonces $G(s) - p_5 \leq p_0 + G_b - p_5$, y por ende:

$$[G(s) - p_5]^+ \leq [p_0 + G_b - p_5]^+ = \begin{cases} p_0 + G_b - p_5 & , \quad p_0 + G_b > p_5 \\ 0 & , \quad p_0 + G_b \leq p_5 \end{cases}$$

Lo cual implica que:

$$[G(s) - p_5]^+ \leq [p_0 + G_b - p_5]^+ \leq p_0 + G_b$$

Reemplazando en la ecuación (3.13) tenemos:

$$\begin{aligned}
I(t) &\leq I_b + p_7 e^{-p_6 t} + e^{-p_6 t} \int_0^t p_4(p_0 + G_b) s e^{p_6 s} ds \\
&\leq I_b + p_7 e^{-p_6 t} + p_4(p_0 + G_b) e^{-p_6 t} \int_0^t s e^{p_6 s} ds \\
&\leq I_b + p_7 e^{-p_6 t} + p_4(p_0 + G_b) e^{-p_6 t} \left(\frac{t e^{p_6 t}}{p_6} - \frac{e^{p_6 t}}{p_6^2} + \frac{1}{p_6^2} \right) \\
&\leq I_b + p_7 e^{-p_6 t} + \frac{p_4(p_0 + G_b) t}{p_6} - p_4(p_0 + G_b) \left(\frac{e^{p_6 t}}{p_6^2} - \frac{1}{p_6^2} \right) \\
&\leq I_b + p_7 e^{-p_6 t} + \frac{p_4(p_0 + G_b) t}{p_6}
\end{aligned}$$

Finalmente tenemos:

$$I(t) \leq I_b + p_7 + \frac{p_4(p_0 + G_b) t}{p_6} \tag{3.15}$$

Note también que de la ecuación (3.15) tenemos:

$$I(s) - I_b \leq p_7 + \frac{p_4(p_0 + G_b) s}{p_6}$$

Reemplazando en la ecuación (3.11) tenemos:

$$\begin{aligned}
X(t) &\leq e^{-p_2 t} \int_0^t p_3 \left(p_7 + \frac{p_4(p_0 + G_b) s}{p_6} \right) e^{p_2 s} ds \\
&= e^{-p_2 t} \int_0^t p_3 p_7 e^{p_2 s} ds + e^{-p_2 t} \int_0^t \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b) s}{p_6} e^{p_2 s} ds \\
&= \frac{p_3 p_7 e^{-p_2 t}}{p_2} \left(e^{p_2 t} - 1 \right) + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b) e^{-p_2 t}}{p_6} \int_0^t s e^{p_2 s} ds \\
&= e^{-p_2 t} \left(\frac{p_3 p_7}{p_2} \left(e^{p_2 t} - 1 \right) + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b)}{p_6} \left(\frac{t e^{p_2 t}}{p_2} - \left(\frac{e^{p_2 t}}{p_2^2} - \frac{1}{p_2^2} \right) \right) \right) \\
&\leq e^{-p_2 t} \left(\frac{p_3 p_7}{p_2} \left(e^{p_2 t} - 1 \right) + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b)}{p_6} \left(\frac{t e^{p_2 t}}{p_2} \right) \right) \\
&\leq \frac{p_3 p_7}{p_2} \left(1 - e^{-p_2 t} \right) + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b) t}{p_6 p_2^2}
\end{aligned}$$

Finalmente:

$$X(t) \leq \frac{p_3 p_7}{p_2} \left(1 - e^{-p_2 t} \right) + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b) t}{p_6 p_2^2} \leq \frac{p_3 p_7}{p_2} + \frac{p_3 p_4(p_0 + G_b) t}{p_6 p_2^2}$$

En principio estas cotas son validas para $t \in [0, T]$, pero gracias a esto podemos aplicar el proceso de prolongación y asegurar que las soluciones estan definidas en todo el intervalo temporal $[0, +\infty\rangle$.

A medida de resumen tenemos el siguiente resultado.

Teorema 3.1 *Existe una única solución para el sistema (3.1) en el intervalo* $[0, +\infty\rangle$. *Además para* $0 \leq t < +\infty$, *se cumplen las siguientes acotaciones:*

$$\begin{aligned} 0 &\leq G(t) \leq P_0 + G_b \\ 0 &\leq X(t) \leq \frac{p_3 p_7}{p_2} + \frac{p_3 p_4 (p_0 + G_b) t}{p_6 p_2^2} \\ I_b + \frac{p_7}{e^{p_6 t}} &\leq I(t) \leq I_b + p_7 + \frac{p_4 (p_0 + G_b) t}{p_6} \end{aligned}$$

Proposición 3.1 *Se cumplen las siguientes propiedades:*

- $\liminf_{t\to\infty} I(t) \geq I_b$
- $\liminf_{t\to\infty} X(t) \geq 0$
- $\limsup_{t\to\infty} G(t) \leq G_d$
- *Si* $G(t) < G_b$ *para algún* $T > 0$, *entonces* $G(t) < G_b$ *para todo* $t > T$

Demostración. Del Teorema 3.1 tenemos que $I_b + \frac{p_7}{e^{p_6 t}} \leq I(t)$ entonces:

$$\liminf_{t\to\infty} \left(I_b + \frac{p_7}{e^{p_6 t}} \right) \leq \liminf_{t\to\infty} I(t)$$

Entonces:

$$I_b \leq \liminf_{t\to\infty} I(t)$$

Análogamente del Teorema 3.1 tenemos que $0 \leq X(t)$ entonces:

$$0 \leq \liminf_{t\to\infty} X(t)$$

Finalmente de la ecuación (3.14) tenemos $G(t) \leq G_b + (p_0 - G_b)e^{-p_1 t}$ entonces:

$$\liminf_{t\to\infty} G(t) \leq G_b$$

Por otro lado, de la primera ecuación del modelo (3.1) tenemos:

$$G'(t) = -p_1(G(t) - G_b) - G(t)X(t) \leq -p_1(G(t) - G_b)$$

Entonces:

$$\begin{aligned} G'(t) &\leq -p_1(G(t) - G_b) \\ G'(t) + p_1 G(t) - p_1 G_g &\leq 0 \\ e^{p_1 t}(G'(t) + p_1 G(t) - p_1 G_b) &\leq 0 \\ \frac{d}{dt}\left((G(t) - G_b)e^{p_1 t}\right) &\leq 0 \end{aligned}$$

Integrando de T a t con $t > T$, tenemos:

$$\begin{aligned}
\int_T^t d\left((G(t) - G_b)e^{p_1 t}\right) &\leq 0 \\
(G(t) - G_b)e^{p_1 t} - (G(T) - G_b)e^{p_1 T} &\leq 0 \\
(G(t) - G_b)e^{p_1 t} &\leq (G(T) - G_b)e^{p_1 T} \\
G(t) &\leq G_b + (G(T) - G_b)e^{p_1(T-t)} \\
G(t) &\leq G_b - (G_b - G(T))e^{p_1(T-t)}
\end{aligned}$$

De la positividad de la función exponencial y como $G(T) < G_b$, entonces:

$$G(t) \leq G_b \quad \text{para todo } t > T$$

Lo cual termina la demostración. ■

3.3.2. Otras propiedades

Cuando las soluciones son extendidas a su intervalo maximal $[0, +\infty\rangle$, pueden haber ciertas dificultades respecto a las acotaciones de las soluciones. En esta subsección veremos algunos resultados relacionados con este tema.

Proposición 3.2 *Si se cumple las condiciones siguientes:*

- $G_b > p_5$
- $\limsup_{t\to\infty} G(t) > p_5$

Entonces

$$\limsup_{t\to\infty} X(t) = \infty.$$

Demostración. De la tercera ecuación del sistema (3.1)

$$I'(t) = p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t - p_6(I(t) - I_b)$$

tenemos:

$$\begin{aligned}
I'(t) + p_6 I(t) &= p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t + p_6 I_b \\
(I'(t) + p_6 I(t))e^{p_6 t} &= (p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t + p_6 I_b)e^{p_6 t} \\
\frac{d}{dt} I(t)e^{p_6 t} &= (p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t + p_6 I_b)e^{p_6 t}
\end{aligned}$$

Luego:

$$\begin{aligned}
\int_0^t d(I(u)e^{p_6 u}) &= \int_0^t (p_4 \left[G(u) - p_5\right]^+ u + p_6 I_b)e^{p_6 u} du \\
I(t)e^{p_6 t} - I(0) &= p_4 \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ u e^{p_6 u} du + I_b e^{p_6 t} - I_b \\
I(t)e^{p_6 t} - p_7 - I_b &= p_4 \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ u e^{p_6 u} du + I_b e^{p_6 t} - I_b \\
I(t)e^{p_6 t} - p_7 &= p_4 \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ u e^{p_6 u} du + I_b e^{p_6 t} \\
I(t)e^{p_6 t} &= p_4 \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ u e^{p_6 u} du + I_b e^{p_6 t} + p_7 \\
I(t) &= p_4 e^{-p_6 t} \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ u e^{p_6 u} du + p_7 e^{-p_6 t} + I_b
\end{aligned}$$

Finalmente:

$$I(t) - I_b = p_4 \int_0^t (\left[G(u) - p_5\right]^+ e^{-p_6(t-u)} u du + p_7 e^{-p_6 t} \tag{3.16}$$

De la segunda ecuación del sistema (3.1)

$$\begin{aligned}
X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) \\
X'(t) + p_2 X(t) &= p_3(I(t) - I_b) \\
(X'(t) + p_2 X(t))e^{p_2 t} &= p_3(I(t) - I_b)e^{p_2 t} \\
\tfrac{d}{dt} X(t)e^{p_2 t} &= p_3(I(t) - I_b)e^{p_2 t}
\end{aligned}$$

Integrando de 0 a t, tenemos:

$$\begin{aligned}
\int_0^t d(X(t)e^{p_2 t}) &= \textstyle\int_0^t p_3 e^{p_2 u}(I(u) - I_b) du \\
X(t)e^{p_2 t} - X(0) &= \int_0^t p_3 e^{p_2 u}(I(u) - I_b) du \\
X(t) &= e^{-p_2 t} \int_0^t p_3 e^{p_2 u}(I(u) - I_b) du
\end{aligned}$$

Luego:

$$X(t) = \int_0^t p_3 e^{-p_2(t-u)}(I(u) - I_b) du \tag{3.17}$$

Reemplazando la ecuación (3.16), tenemos:

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

Notemos que tenemos las posibilidades $p_2 = p_6$ o $p_2 \neq p_6$, entonces introduzcamos la función:

$$Z(t) = \int_0^t e^{(p_2-p_6)u} du = \begin{cases} t & , \quad p_2 = p_6 \\ \dfrac{e^{(p_2-p_6)t} - 1}{p_2 - p_6} & , \quad p_2 \neq p_6 \end{cases}$$

Por la Proposición 1.3, tenemos:

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

Por la Proposición 1.4, tenemos:

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

Por la Proposición 1.2, tenemos:

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

Finalmente:

$$X(t) = p_3 p_4 \int_0^t [G(s) - p_5]^+ e^{-p_2(t-s)} Z(t-s) s ds + p_3 p_7 e^{-p_2 t} Z(t) \tag{3.18}$$

Por hipótesis tenemos que $\lim\sup_{t\to\infty} G(t) > p_5$, entonces existe una sucesión $\{t_n\} \subseteq [0, \infty >$ tal que $t_n \to \infty$ cuando $n \to \infty$ y para $\varepsilon > 0$ dado, existe $n_0 \in \mathbb{N}$ tal que

$$G(t_n) \geq p_5 + \varepsilon \text{ para todo } n \geq n_0$$

Por otro lado, tenemos $G'(t) = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b$, entonces:

$$G'(t) \leq p_1 G_b$$

Como G es de clase C^1, entonces por el teorema del valor medio existe $\xi \in \langle s, t_n \rangle$ tal que:

$$G'(\xi) = \frac{G(t_n) - G(s)}{t_n - s}$$

Luego:

$$\frac{G(t_n) - G(s)}{t_n - s} \rangle = G'(\xi) \leq p_1 G_b$$

Entonces:

$$G(t_n) - p_1 G_b (t_n - s) \leq G(s)$$

Luego:

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

Sea $T = \dfrac{\varepsilon}{2p_1 G_b}$ y $s \in [t_n - T, t_n]$ se cumple que $t_n - T \leq s \leq t_n$ entonces:

$$-T \leq s - t_n \leq 0$$

Luego $t_n - s \leq T = \dfrac{\varepsilon}{2p_1 G_b}$, entonces:

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

Entonces:

$$p_5 + \varepsilon - \frac{\varepsilon}{2} \leq p_5 + \varepsilon - p_1 G_b (t_n - s) \leq G(s)$$

Desde que $\varepsilon > 0$, se cumple que:

$$p_5 < p_5 + \frac{\varepsilon}{2} \leq G(s) \quad \text{para todo } s \in [t_n - T, t_n]$$

Entonces $0 < \dfrac{\varepsilon}{2} \leq G(s) - p_5$ y como $s \geq t_n - T > 0$ se cumple que:

$$\frac{\varepsilon}{2}(t_n - T) \leq (G(s) - p_5)s$$

Como $G(s) - p_5 > 0$, entonces $[G(s) - p_5]^+ = G(s) - p_5 > 0$, luego de la ecuación (3.18) tenemos:

$$\begin{aligned} X(t) &= p_3p_4\int_0^{t_n}[G(s)-p_5]^+ e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)sds + p_3p_7e^{-p_2t_n}Z(t_n) \\ &= p_3p_7e^{-p_2t_n}Z(t_n) + p_3p_4\int_0^{t_n-T}[G(s)-p_5]^+ e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)sds \\ &\quad +p_3p_4\int_{t_n-T}^{t_n}[G(s)-p_5]^+ e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)sds \end{aligned}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} X(t) &\geq p_3p_4\int_{t_n-T}^{t_n} e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)\left(G(s)-p_5\right)sds \\ &\geq p_3p_4\int_{t_n-T}^{t_n} e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)\frac{\varepsilon}{2}(t_n-T)ds \\ &= p_3p_4\frac{\varepsilon}{2}(t_n-T)\int_{t_n-T}^{t_n}\underbrace{e^{-p_2(t_n-s)}Z(t_n-s)}_{f(s)}ds \end{aligned}$$

Como

$$\int_{t_n-T}^{t_n} f(s)ds = \int_{-T}^{0} f(s+t_n)ds$$

Entonces:

$$X(t) \geq p_3p_4\frac{\varepsilon}{2}(t_n-T)\underbrace{\int_{-T}^{0} e^{p_2s}Z(-s)ds}_{h\ (\text{cte})}$$

Luego:

$$\begin{aligned} \liminf_{n\to\infty} X(t_n) &\geq \liminf_{n\to\infty} p_3p_4\frac{\varepsilon}{2}(t_n-T)h \\ &= p_3p_4h\frac{\varepsilon}{2}\liminf_{n\to\infty} t_n - Thp_3p_4\frac{\varepsilon}{2} \\ &= p_3p_4h\frac{\varepsilon}{2}\lim_{n\to\infty} t_n - Thp_3p_4\frac{\varepsilon}{2} \end{aligned}$$

Esto implica que $\liminf_{n\to\infty} X(t_n) = \infty$ y como $\liminf_{n\to\infty} X(t_n) \leq \limsup_{n\to\infty} X(t_n)$ concluimos que:

$$\limsup_{t\to\infty} X(t) = \infty$$

lo cual termina la demostración. ■

Proposición 3.3 *Supongamos que $G(t) \leq p_5$ para todo $t \geq T$ entonces:*

- $\lim_{t\to\infty} I(t) = I_b$
- $\lim_{t\to\infty} X(t) = 0$
- $\lim_{t\to\infty} G(t) = G_b$

Demostración. Como $G(t) \leq p_5$ entonces $[G(t)-p_5]^+ = 0$, luego de la tercera ecuación del

modelo (3.1) tenemos:

$$\begin{aligned} I'(t) &= -p_6(I(t) - I_b) \\ I'(t) + p_6 I(t) &= p_6 I_b \\ (I'(t) + p_6 I(t))e^{p_6 t} &= p_6 I_b e^{p_6 t} \\ \frac{d}{dt} I(t)e^{p_6 t} &= p_6 I_b e^{p_6 t} \\ \int_0^t d(I(t)e^{p_6 t}) &= \int_0^t p_6 I_b e^{p_6 u} du \\ I(t)e^{p_6 t} - I(0) &= I_b e^{p_6 t} - I_b \\ I(t)e^{p_6 t} - p_7 - I_b &= I_b e^{p_6 t} - I_b \end{aligned}$$

De donde tenemos:

$$\begin{aligned} I(t)e^{p_6 t} - p_7 &= I_b e^{p_6 t} \\ I(t)e^{p_6 t} &= I_b e^{p_6 t} + p_7 \\ I(t) &= I_b + p_7 e^{-p_6 t} \end{aligned}$$

Tomando límite cuando t tiende al infinito tenemos:

$$\lim_{t\to\infty} I(t) = \lim_{t\to\infty} (I_b + p_7 e^{-p_6 t}) = I_b$$

Como $\lim_{t\to\infty} I(t) = I_b$, entonces para $\varepsilon_0 = \frac{\varepsilon}{3} > 0$, existe $T_1 > 0$ tal que:

$$|I(t) - I_b| < \varepsilon_0, \quad \text{para todo } t > T_1$$

Luego

$$I(t) - I_b < |I(t) - I_b| < \varepsilon_0 = \frac{\varepsilon}{3}$$

Entonces:

$$p_3(I(t) - I_b) < \varepsilon, \quad \text{para todo } t > T_1$$

De la ecuación (3.17), tenemos:

$$\begin{aligned}
X(t) &= \int_0^t p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du \\
&= e^{-p_2 t}\left(\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du + \int_{T_1}^t p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du\right) \\
&\leq e^{-p_2 t}\left(\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du + \int_{T_1}^t e^{p_2 u}\varepsilon du\right) \\
&= e^{-p_2 t}\left(\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du + \frac{\varepsilon}{p_2}\left(e^{p_2 t}-e^{p_2 T_1}\right)\right) \\
&= e^{-p_2 t}\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du + \frac{\varepsilon}{p_2}\left(1-e^{p_2(T_1-t)}\right)
\end{aligned}$$

Tomando límite superior cuando $t \to \infty$ resulta que

$$\begin{aligned}
\limsup_{t\to\infty} X(t) &\leq \limsup_{t\to\infty}\left(e^{-p_2 t}\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du + \frac{\varepsilon}{p_2}\left(1-e^{p_2(T_1-t)}\right)\right) \\
&= \limsup_{t\to\infty} e^{-p_2 t}\underbrace{\int_0^{T_1} p_3 e^{p_2 u}(I(u)-I_b)du}_{h\ (\text{cte})} + \limsup_{t\to\infty}\frac{\varepsilon}{p_2}\left(1-e^{p_2(T_1-t)}\right) \\
&= \limsup_{t\to\infty} h e^{-p_2 t} + \frac{\varepsilon}{p_2} \\
&= \frac{\varepsilon}{p_2}
\end{aligned}$$

Como esta relación se cumple para $\varepsilon > 0$ arbitrario, entonces: $\limsup_{t\to\infty} X(t) \leq 0$.

Por otro lado $X(t) \geq 0$, entonces $\limsup_{t\to\infty} X(t) \geq 0$ luego

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

Análogamente, dado $\varepsilon > 0$, existe $T_2 > 0$ tal que $0 \leq X(t) \leq \varepsilon$ para todo $t \geq T_2$.

De la primera ecuación del modelo (3.1), tenemos:

$$\begin{aligned}
G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) \\
&\geq -p_1(G(t)-G_b) - \varepsilon G(t) \\
&\geq -G(t)(p_1+\varepsilon) + p_1 G_b
\end{aligned}$$

Luego:

$$G'(t) \geq -G(t)(p_1+\varepsilon) + p_1 G_b \quad \text{para todo} \quad t \geq T_2$$

Entonces:

$$
\begin{aligned}
G'(t) + G(t)(p_1+\varepsilon) &\geq p_1 G_b \\
(G'(t) + G(t)(p_1+\varepsilon))e^{(p_1+\varepsilon)t} &\geq p_1 G_b e^{(p_1+\varepsilon)t} \\
\frac{d}{dt} G(t)e^{(p_1+\varepsilon)t} &\geq p_1 G_b e^{(p_1+\varepsilon)t} \\
\int_{T_2}^{t} d(G(t)e^{(p_1+\varepsilon)t}) &\geq \int_{T_2}^{t} p_1 G_b e^{(p_1+\varepsilon)u} du \\
G(t)e^{(p_1+\varepsilon)t} - G(T_2)e^{(p_1+\varepsilon)T_2} &\geq \frac{p_1 G_b}{p_1+\varepsilon}\left(e^{(p_1+\varepsilon)t} - e^{(p_1+\varepsilon)T_2}\right) \\
G(t) - G(T_2)e^{(p_1+\varepsilon)(T_2-t)} &\geq \frac{p_1 G_b}{p_1+\varepsilon}\left(1 - e^{(p_1+\varepsilon)(T_2-t)}\right)
\end{aligned}
$$

Tomando límite inferior cuando $t \to \infty$, tenemos:

$$
\begin{aligned}
\liminf_{t\to\infty}\left(G(t) - G(T_2)e^{(p_1+\varepsilon)(T_2-t)}\right) &\geq \liminf_{t\to\infty}\left(\frac{p_1 G_b}{p_1+\varepsilon}\left(1 - e^{(p_1+\varepsilon)(T_2-t)}\right)\right) \\
\liminf_{t\to\infty} G(t) &\geq \frac{p_1 G_b}{p_1+\varepsilon}
\end{aligned}
$$

Como $\varepsilon > 0$ es arbitrario, entonces:

$$
\liminf_{t\to\infty} G(t) \geq \frac{p_1 G_b}{p_1} = G_b
$$

Por otro lado, de la ecuación (3.14) tenemos:

$$
\limsup_{t\to\infty} G(t) \leq \limsup_{t\to\infty}\left(G_b + (p_0 - G_b)e^{-p_1 t}\right) = G_b
$$

Luego:

$$
G_b \leq \liminf_{t\to\infty} G(t) \leq \limsup_{t\to\infty} G(t) \leq G_b
$$

Esto implica que $\lim_{t\to\infty} G(t) = G_b$ lo cual termina la demostración. ■

Proposición 3.4 *Supongamos que* $\limsup_{t\to\infty} G(t) < p_5$ *entonces* $G_b \leq p_5$.

Demostración. Desde que $\limsup_{t\to\infty} G(t) < p_5$ entonces existe $t_0 > 0$ tal que $G(t) < p_5$ para todo $t > t_0$, luego por la Proposición 3.3, se cumple que

$$
\lim_{t\to\infty} G(t) = G_b
$$

Como

$$
\lim_{t\to\infty} G(t) = \limsup_{t\to\infty} G(t) = \liminf_{t\to\infty} G(t)
$$

Tenemos que

$$
G_b = \lim_{t\to\infty} G(t) = \limsup_{t\to\infty} G(t) < p_5
$$

Lo cual termina la demostración. ■

3.4. Análisis de Singularidades

En la sección anterior vimos algunas condiciones que evidencian el comportamiento asintótico de las soluciones. Ahora relacionaremos dichos comportamientos con las singularidades.

3.4.1. Singularidad $E^* = (G_b, 0, I_b)$

Teorema 3.2 *Para cualquier valor $p_5 < G_b$ el modelo (3.1) no posee singularidades.*

Demostración. Consideremos que existe la singularidad (G^*, X^*, I^*) entonces se cumple:

$$\left|\begin{array}{rcl} -(p_1 + X^*)G^* + p_1 G_b & = & 0 \\ -p_2 X^* + p_3(I^* - I_b) & = & 0 \\ p_4 \left[G^* - p_5\right]^+ t - p_6(I^* - I_b) & = & 0 \end{array}\right. \tag{3.19}$$

De la primera ecuación del sistema (3.19), tenemos:

$$G^* = \frac{p_1 G_b}{p_1 + X^*}$$

De la segunda ecuación del sistema (3.19), tenemos:

$$X^* = \frac{p_3(I^* - I_b)}{p_2}$$

Entonces:

$$I^* = \frac{p_2}{p_3} X^* + I_b$$

Reemplazando los valores de G^* e I^* en la tercera ecuación del sistema (3.19), tenemos:

$$p_4 \left[\frac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ t - p_6 \left(\frac{p_2}{p_3} X^* + I_b - I_b\right) = 0$$

Luego:

$$p_4 \left[\frac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ t = \frac{p_6 p_2}{p_3} X^* \tag{3.20}$$

De la definición de $[G(t) - p_5]^+$ tenemos:

$$\left[\frac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ = \begin{cases} \dfrac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5 & , \quad \dfrac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5 > 0 \\ 0 & , \quad \dfrac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5 \leq 0 \end{cases}$$

Supongamos que $\dfrac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5 > 0$, entonces de la ecuación (3.20) tenemos:

$$\begin{aligned} p_4 \left(\frac{p_1 G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right) t &= \frac{p_6 p_2}{p_3} X^* \\ p_3 p_4 \left(p_1 G_b - p_5(p_1 + X^*)\right) t &= p_6 p_2 X^* (p_1 + X^*) \\ p_3 p_4 p_1 G_b t - p_3 p_4 p_5 p_1 t - p_3 p_4 t X^* &= p_1 p_6 p_2 X^* + p_6 p_2 (X^*)^2 \end{aligned}$$

De donde tenemos la ecuación cuadrática:

$$\underbrace{p_2p_6}_{a}(X^*)^2 + \underbrace{(p_1p_2p_6 + p_3p_4t)}_{b(t)}X^* + \underbrace{p_1p_3p_4(p_5 - G_b)t}_{c(t)} = 0$$

luego tenemos las soluciones:

$$X^* = \frac{-b(t) + \sqrt{(b(t))^2 - 4ac(t)}}{2a} = f(t)$$

lo cual es una contradicción ya que X^* es una solución constante.

Entonces $\dfrac{p_1G_b}{p_1 + X^*} - p_5 \leq 0$, luego de la ecuación (3.20) tenemos:

$$0 = p_4\left[\frac{p_1G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ t = \frac{p_6p_2}{p_3}X^*$$

Lo cual implica que

$$X^* = 0$$

Como $X^* = 0$, entonces:

$$\left[\frac{p_1G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ = [G_b - p_5]^+$$

Luego de la ecuación (3.20) tenemos:

$$p_4\left[G_b - p_5\right]^+ t = p_4\left[\frac{p_1G_b}{p_1 + X^*} - p_5\right]^+ t = \frac{p_6p_2}{p_3}X^* = 0$$

Como la relación anterior se cumple para todo $t \geq 0$, entonces:

$$[G_b - p_5]^+ = 0$$

Lo cual implica que $G_b - p_5 \leq 0$ lo cual es una contradicción con las hipótesis iniciales, por lo tanto el sistema (3.1) no posse singularidades bajo las hipótesis iniciales. ■

Teorema 3.3 *Antes de la ingesta de alimentos, para la existencia de la singularidad* $E^* = (G_b, 0, I_b)$ *se debe cumplir que* $G_b \leq p_5$.

Demostración. Consideremos que existe la singularidad (G^*, X^*, I^*) entonces se cumple:

$$\left|\begin{array}{lcl} -(p_1 + X^*)G^* + p_1G_b & = & 0 \\ -p_2X^* + p_3(I^* - I_b) & = & 0 \\ p_4\left[G^* - p_5\right]^+ t - p_6(I^* - I_b) & = & 0 \end{array}\right.$$

De la demostración del Teorema 3.2 se sigue que:

$$G^* = \frac{p_1G_b}{p_1 + X^*} \quad \text{y} \quad X^* = \frac{p_3(I^* - I_b)}{p_2}$$

Como el sistema Glucosa-Insulina se encuentra en equilibrio antes de la ingesta de alimentos,

entonces no hay insulina activa i.e. $X^* = 0$, entonces:

$$G^* = G_b \quad \text{y} \quad I^* = I_b$$

Y además se cumple la igualdad (3.20), entonces:

$$[G_b - p_5]^+ = 0$$

lo cual implica que $G_b \leq p_5$. ■

Note que el teorema anterior se puede interpretar de la siguiente manera: "Antes de la ingesta de alimentos, si $G_b \leq p_5$ entonces el sistema (3.1) posee una única singularidad $(G_b, 0, I_b)$".

Simulaciones

A Continuación veremos algunas simulaciones matemáticas que nos ayudaran a predecir el comportamiento de un modelo matemático. Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.2 con valores iniciales

$$G(0) = 270, \quad X(0) = 0 \ \ e \ \ I(0) = 220$$

desde el instante $t = 0$ hasta $t = 180$ minutos, obtenemos las gráficas para los niveles de glucosa, insulina activa e insulina.

En la Figura 3.3 observamos que la glucemia empieza elevada $G(0) = 270$, pues se ha considerado que la simulación ha empezado justo después del estímulo producido por la ingesta de alimentos, entonces a medida que avanza el tiempo podemos ver el decaimiento de la glucemia hasta entrar en los niveles normales y estabilizarse en el nivel basal $G_b = 85$.

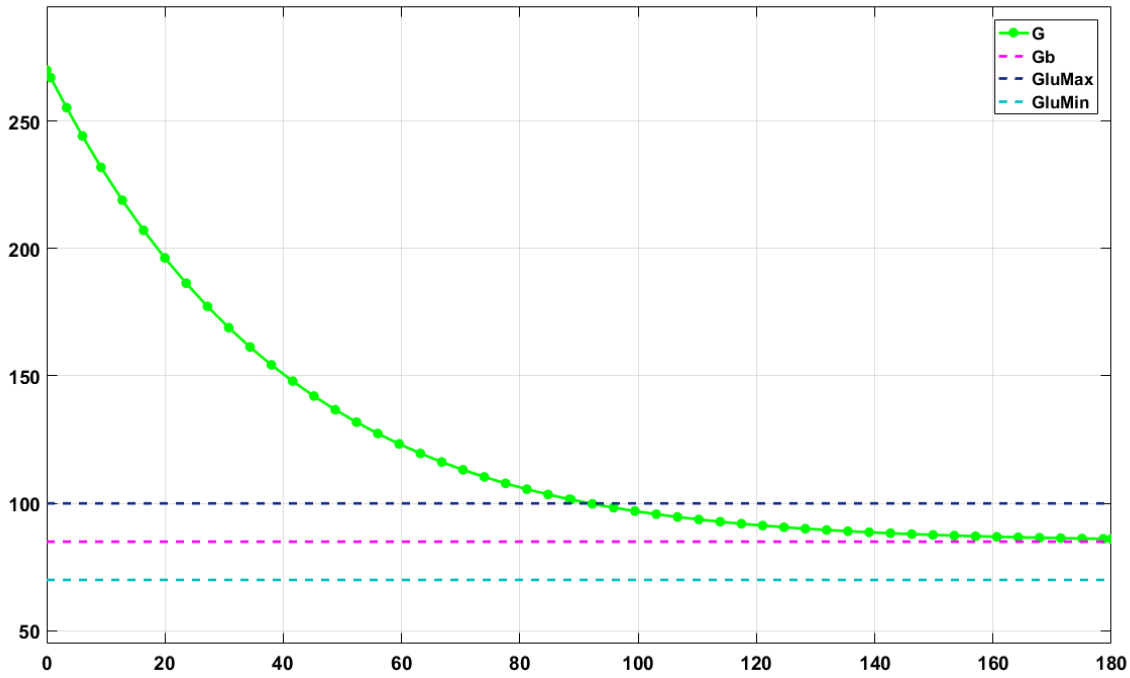


Figura 3.3: Glucemia

En la Figura 3.4 se muestra el nivel de la insulina activa, inicialmente $X(0) = 0$, pues recién está iniciando el proceso de interacción Glucosa-Insulina, claramente se observa que durante los primeros 20 minutos hay una rápida activación de la insulina para consumir la glucosa, luego aproximadamente por los siguientes 60 minutos hay un incremento no tan acelerado alcanzando el nivel máximo aproximadamente en $t = 56$ minutos para luego empezar a decaer. Note que la glucosa es consumida (disminuye la glucemia) por acción de la insulina activa lo cual sugiere una relación inversamente proporcional, pero en ausencia de alguno de los participantes (glucosa o insulina activa) el otro también tiende a desaparecer.

En la Figura 3.5 como el nivel de insulina inicial $I(0) = 220$ disminuye rápidamente en los primeros 20 minutos, esto es que la insulina se activa para luego interactuar con la glucosa en la síntesis de energía, luego hay un leve incremento durante los próximos 20 minutos para después empezar a decaer desapareciendo aproximadamente en $t = 90$ minutos, note que la simulación empezó un

instante después de la producción de glucosa por la ingesta de comida entonces como parte del metabolismo de la energía el páncreas libera insulina I pero esta insulina no es la que interactúa directamente con la glucosa, sino la insulina activa X.

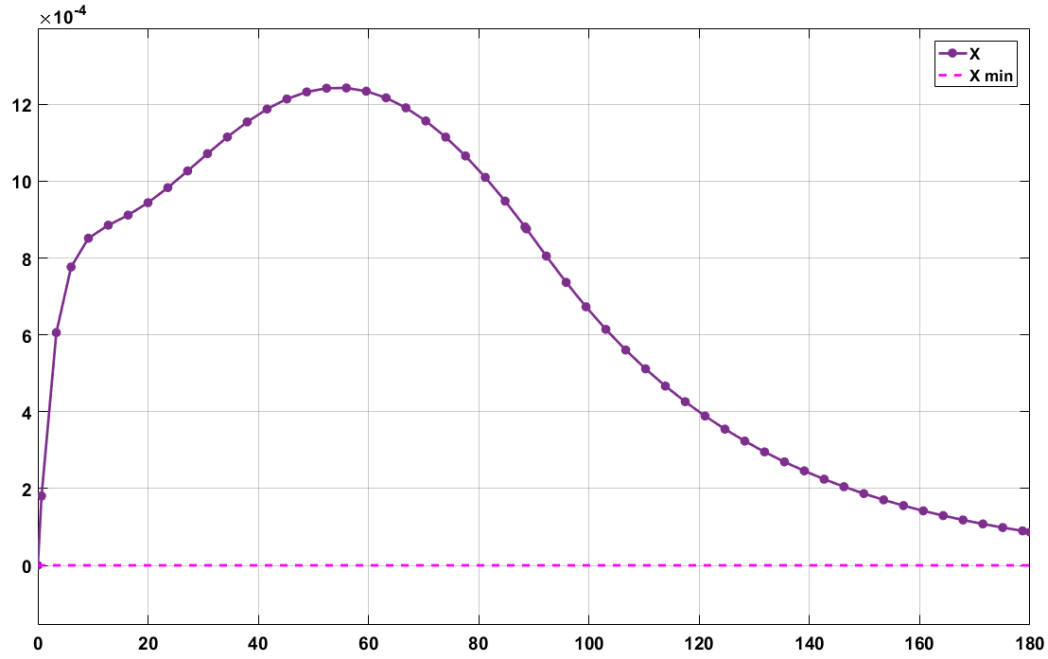


Figura 3.4: Insulina activa

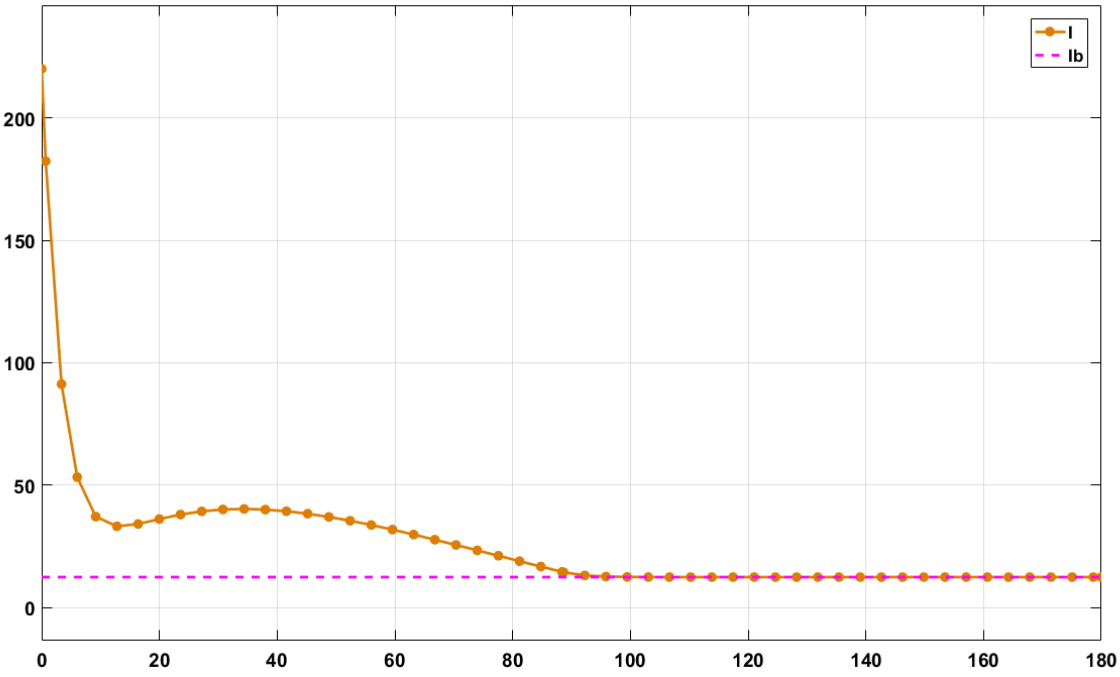


Figura 3.5: Insulina

Claramente podemos notar en la Figura 3.5 que mientras el nivel de insulina disminuye, en la Figura 3.4 la insulina activa va aumentando, ya que la insulina liberada por el páncreas ya ha alcanzado los lugares de absorción de glucosa por ende la interacción Glucosa-Insulina (activa)

empieza y como muestra la Figura 3.3 la glucosa se empieza a consumir mientras halla insulina activa, la cual permanece mientras halla insulina que activar y glucosa que consumir.

Capítulo 4

Modelo matemático para la Diabetes tipo I

4.1. Deficiencia del páncreas

La diabetes tipo I, se caracteriza por la deficiencia del páncreas para producir insulina, lo cual afecta el efecto de la insulina activa y posteriormente la concentración de glucosa en la sangre. Esto será modelado mediante las hipótesis siguientes:

- El páncreas no produce insulina i.e la función Páncreas debe ser nula, para modelar esto podemos considerar $p_4 = 0$ lo cual es equivalente a eliminar la producción de insulina por el páncreas. Esto es:
$$p_4 \left[G(t) - p_5\right]^+ t \rightsquigarrow 0$$

- Al no haber producción basal, la insulina que es consumida por el metabolismo energético del individuo no es respuesta por lo que el término de consumo queda modificado de la forma siguiente:
$$-p_6(I(t) - I_b) \rightsquigarrow -p_6 I(t)$$

- El efecto de la insulina activa se ve afectado al no haber producción basal de insulina, de la manera siguiente:
$$p_3(I(t) - I_b) \rightsquigarrow p_3 I(t)$$

- La concentración de glucosa en la sangre tiende a aumentar al no haber producción basal de insulina, esta introducción constante de insulina debido a la insulina basal es el ingreso por unidad de tiempo de concentración de glucosa dependiente de la insulina basal.
$$p_8(I_b)$$

Bajo las hipótesis anteriores el modelo (3.1) toma la siguiente forma:

$$\begin{cases} G'(t) = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b + p_8(I_b) & , \quad G(0) = G_0 \\ X'(t) = -p_2 X(t) + p_3 I(t) & , \quad X(0) = 0 \\ I'(t) = -p_6 I(t) & , \quad I(0) = I_0 \end{cases}$$

O equivalentemente

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6I(t) &, \quad I(0) &= I_0 \end{cases} \tag{4.1}$$

En el modelo (4.1) consideramos el valor inicial G_0 como el estímulo de glucosa recibido en ayuna o la ingesta de alimentos, mientras que I_0 es considerado como la dosis de insulina recibida. El modelo (4.1) utiliza las mismas variables que el modelo mínimo de Bergman definidas en la Tabla 3.5, mientras que los parámetros están definidos en la Tabla 4.1.

Parámetro	**Unidad**	**Descripción**
G_b	mg/dL	Concentración basal de glucosa
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina
p_1	1/min	Tasa de consumo de glucosa independiente de la insulina
p_2	1/min	Tasa de consumo de la insulina activa
p_3	L/(min^2·mU)	Incremento en la habilidad de consumo de glucosa causada por la insulina
p_6	1/min	Razón de degradación de la insulina en la sangre
$p_8(I_b)$	(mg)/(dL· min)	Constante de ingreso por unidad de tiempo de concentración de glucosa dependiente de la insulina basal.

Tabla 4.1: Parámetros del modelo de interacción Glucosa-Insulina en personas con diabetes tipo I.

4.1.1. Análisis Cualitativo

En esta sección se estudiará algunas características cualitativas, tales como la existencia, unicidad, posibilidad e invariancia de las soluciones del sistema (4.1).

Dominio de las funciones F_i

Del sistema (4.1) consideramos:

$$F_1(G,X,I) = -p_1(G-G_b) - XG + p_8(I_b) \tag{4.2}$$

$$F_2(G,X,I) = -p_2X + p_3I \tag{4.3}$$

$$F_3(G,X,I) = -p_6I \tag{4.4}$$

Notamos que las funciones F_i para $i = 1,2,3$ están bien definidas para $G \geq 0, X \geq 0$ y $I \geq 0$.

Es decir, para $i = 1,2,3$ tenemos:

$$\begin{array}{rccc} F_i & : & \Omega_1 & \longrightarrow & \mathbb{R} \\ & & (G,X,I) & \longmapsto & F_i(G,X,I) \end{array}$$

donde:

$$\Omega_1 = \left\{(G,X,I) \in \mathbb{R}^3 : G \geq 0, X \geq 0, I \geq 0\right\}.$$

i.e. Ω_1 es el dominio de las F_i, para cada $i = 1, 2, 3$.

Existencia y unicidad de las soluciones

Para mostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (4.1), trabajaremos con las funciones F_i para $i = 1, 2, 3$ definidas por las ecuaciones (4.2), (4.3) y (4.4). En primer lugar construimos el PVI que representa al sistema (4.1).

Sea

$$\begin{array}{rccc} F & : & \Omega_1 \subseteq \mathbb{R}^3 & \longrightarrow & \mathbb{R}^3 \\ & & (G, X, I) & \longmapsto & F(G, X, I) \end{array}$$

dónde

$$F(G(t), X(t), I(t)) = (F_1(G(t), X(t), I(t)), F_2(G(t), X(t), I(t)), F_3(G(t), X(t), I(t)))$$

y $w(t) = (G(t), X(t), I(t))$, así tenemos el siguiente PVI asociado a w y F quedando expresado de la siguiente manera:

$$\begin{cases} w' &= F(w) \\ \\ w(0) &= (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1 \end{cases} \tag{4.5}$$

entonces el PVI (4.1) equivale al sistema (4.5).

Proposición 4.1 *La Función F es de clase C^1 en Ω_1*

Demostración. Para la función F tenemos las siguientes derivadas parciales:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial G} F_1(G, X, I) &= p_1 - X \\ \frac{\partial}{\partial X} F_1(G, X, I) &= -G \\ \frac{\partial}{\partial I} F_1(G, X, I) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial G} F_2(G, X, I) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial X} F_2(G, X, I) &= -p_2 \\ \frac{\partial}{\partial I} F_2(G, X, I) &= p_3 \\ \frac{\partial}{\partial G} F_3(G, X, I) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial X} F_3(G, X, I) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial I} F_3(G, X, I) &= -p_6 \end{aligned}$$

Es decir para todo $w = (G, X, I) \in \Omega_1$ existen las derivadas parciales $\dfrac{\partial F_i}{\partial w_j}(w)$ con $1 \leq i, j \leq 3$ las cuales son continúas en Ω_1 por lo tanto F es de clase C^1 en las variables espaciales (G, X, I) y por ende localmente lipschitz en Ω_1. ■

Teorema 4.1 *Para el PVI*

$$\begin{cases} w' &= F(w) \\ w(0) &= (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1 \end{cases}$$

definido en (4.5) existe una única solución en el intervalo $[0, \infty\rangle$.

Demostración. Como F es de clase C^1, por la Definición 1.6, tenemos que F es localmente Lipschitz en Ω_1.

Debemos recordar que los parámetros p_1; G_b; p_8; I_b; p_2; p_3; p_6 son positivos

- Para $(0, X, I)$ con $X \geq 0, I \geq 0$, se cumple $F_1(0, X, I) = p_1 G_b + p_8(I_b) \geq 0$
- Para $(G, 0, I)$ con $G \geq 0, I \geq 0$, se cumple $F_2(G, 0, I) = p_3 I \geq 0$
- Para $(G, X, 0)$ con $G \geq 0, X \geq 0$, se cumple $F_3(G, X, 0) = 0$

Entonces por el Teorema 1.5 (Existencia y Unicidad) existe una solución única del PVI (4.5) en algún intervalo $[0, T\rangle$. Adicionalmente si $T < \infty$, entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} (G(t) + X(t) + I(t)) = \infty. \tag{4.6}$$

Tomamos la primera ecuación del sistema (4.1)

$$\begin{aligned} G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) \\ \frac{d(G(t) - G_b)}{dt} &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) \\ \frac{d\left((G(t) - G_b)e^{p_1 t}\right)}{dt} &= e^{p_1 t}\left(p_8(I_b) - X(t)G(t)\right) \end{aligned}$$

Integrando de 0 a $t < T$

$$\int_0^t d\left((G(s) - G_b)e^{p_1 s}\right) = \int_0^t \left(e^{p_1 s}(p_8(I_b) - X(s)G(s))\right) ds$$

Luego:

$$\begin{aligned} (G(t) - G_b)\, e^{p_1 t} - (G(0) - G_b) &= \frac{p_8(I_b)}{P_1}\left(e^{p_1 t} - 1\right) - \int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds \\ G(t) - G_b &= (G(0) - G_b)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b)}{P_1} - \frac{p_8(I_b)}{p_1}e^{-p_1 t} - e^{-p_1 t}\int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
G(t) &= G_b + \frac{p_8(I_b)}{P_1} + G(0)e^{-p_1 t} - e^{-p_1 t}\left(G_b + \frac{p_8(I_b)}{P_1} + \int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s}ds\right) \\
G(t) &\leq G_b + \frac{p_8(I_b)}{P_1} + G(0)\underbrace{e^{-p_1 t}}_{\leq 1} \\
G(t) &\leq \underbrace{G_b + \frac{p_8(I_b)}{P_1} + G_0}_{K_1} < \infty
\end{aligned}
$$

Entonces, para $t < T$ se cumple que $G(t) \leq K_1 < \infty$.

Del sistema (4.1) tomamos la siguiente ecuación

$$
\begin{aligned}
I'(t) &= -p_6 I(t) \\
\frac{dI(t)}{I(t)} &= -p_6 dt
\end{aligned}
$$

Integrando de 0 a t

$$
\begin{aligned}
\int_0^t \frac{dI(t)}{I(t)} &= \int_0^t -p_6 ds \\
\ln I(t) - \ln I(0) &= -p_6 t \\
I(t) &= I(0)\underbrace{e^{-p_6 t}}_{\leq 1} \\
I(t) &\leq I(0)
\end{aligned}
$$

Luego:

$$
I(t) \leq \underbrace{I_0}_{K_2} < \infty. \tag{4.7}
$$

Entonces, para $t < T$ tenemos que $I(t) \leq K_2 < \infty$.

Ahora, de la segunda ecuación del sistema (4.1) tenemos:

$$
\begin{aligned}
X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) \\
X'(t) &\leq p_3 I(t)
\end{aligned}
$$

Utilizando la ecuación (4.7) obtenemos:

$$
X'(t) \leq p_3 I_0
$$

Integrando de $0 < t < T$

$$
\int_0^t d(X(t)) \leq \int_0^t p_3 I_0 ds
$$

Luego:

$$X(t) - X(0) \leq p_3 I_0 t$$

$$X(t) \leq X(0) + p_3 I_0 t$$

sabemos que $t < T$ entonces

$$X(t) \leq \underbrace{X(0) + T p_3 I_0}_{K_3}$$

Entonces, para $t < T$ se cumple que $X(t) \leq K_3 < \infty$.

Por lo tanto podemos decir que $G(t) + X(t) + I(t) \leq K_1 + K_2 + K_3 < \infty \quad \forall t < T$.

Entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \{G(t) + X(t) + I(t)\} \leq K_1 + K_2 + K_3 < \infty.$$

Lo cual se contradice con el consecuente (4.6), por lo tanto la solución del PVI está definida para todo $t \geq 0$ tal y como se quería demostrar. ■

Positividad y Acotación de las soluciones

Notemos que el sistema (4.1) es un modelo aplicado a la rama de la medicina, por ende debe cumplir con ciertas condiciones médicas como la positividad de las soluciones y también la acotación de las mismas, ya que no se considera que alguna población crezca indefinidamente.

Teorema 4.2 *La región Ω_1 es invariante por el sistema (4.1). Esto es*

$$\textit{Si } (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1, \textit{ entonces } (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_1 \textit{ para todo } t \geq 0.$$

Demostración. En efecto, en la prueba del Teorema 4.1, para mostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (4.1), obtuvimos las siguientes relaciones:

$$I(t) = I(0)e^{-p_6 t} \tag{4.8}$$

Del sistema (4.1) tenemos:

$$X'(t) = -p_2 X(t) + p_3 I(t)$$

$$(X'(t) + p_2 X(t))e^{p_2 t} = e^{p_2 t} p_3 I(t)$$

$$\frac{d(X(t)e^{p_2 t})}{dt} = e^{p_2 t} p_3 I(t)$$

$$e^{p_2 t} X(t) - X(0) = \int_0^t p_3 I(s) e^{p_2 s} ds$$

Despejando X, obtenemos:

$$X(t) = e^{-p_2 t}(X(0) + \int_0^t e^{p_2 s} p_3 I(s) ds) \tag{4.9}$$

Por otro lado, de la primera ecuación del sistema (4.1) tenemos:

$$\begin{aligned} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) \\ G'(t) &\geq -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) \\ G'(t) &\geq -G(t)(p_1 + X(t)) + G_b p_1 \end{aligned}$$

Luego:

$$\begin{aligned} G'(t) &\geq -G(t)(p_1 + X(t)) \\ \frac{G'(t)}{G(t)} &\geq -(p_1 + X(t)) \\ \ln G(t) - \ln G(0) &\geq -\int_0^t (p_1 + X(s))ds \\ \ln \frac{G(t)}{G(0)} &\geq -\int_0^t (p_1 + X(s))ds \end{aligned}$$

Finalmente

$$G(t) \geq G(0)e^{-\int_0^t (p_1 + X(s))ds} \tag{4.10}$$

Consideremos a $w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1$, tenemos que $G(0) \geq 0$; $X(0) \geq 0$ y $I(0) \geq 0$. Y de la positividad de la función exponencial i.e.

$$0 < e^{-t} \leq 1 \ \ \forall t \geq 0.$$

De las ecuaciones (4.8) , (4.9) y (4.10) tenemos :

- $G(t) \geq G(0)e^{-\int_0^t (p_1 + X(s))ds} \geq 0$
- $X(t) = e^{-p_2 t}(X(0) + \int_0^t e^{p_2 s} p_3 I(s)ds) \geq 0$
- $I(t) = I(0)e^{-p_6 t} \geq 0$

Entonces como $(G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_1$ para todo $t \geq 0$. Lo cual prueba la invarianza. ■

Como Ω_1 es invariante por el sistema (4.1), entonces para cualquier condición inicial

$$w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1, \ \text{ se cumple que } \ (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_1$$

Lo cual implica

$$G(t) \geq 0 \ , \ X(t) \geq 0 \ \wedge \ I(t) \geq 0 \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

Esto prueba la positividad de las soluciones, siempre que $(G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_1$.

4.1.2. Análisis de estabilidad

Para estudiar el análisis de estabilidad del sistema (4.1) primero hallaremos las singularidades de dicho sistema y bajo qué condiciones existen. Como el sistema (4.1) es un sistema bidimensional analizaremos el comportamiento de las singularidades mediante la linealización obtenida por el Jacobiano.

Existencia de la singularidad $E^{**} = (G_1, X_1, I_1)$

A continuación estudiaremos las singularidades del sistema (4.1). Para esto, suponemos que existe $(G_1, X_1, I_1) \in \Omega_1$ tal que:

$$\left|\begin{array}{rcl} -p_1(G_1 - G_b) - X_1 G_1 + p_8(I_b) & = & 0 \\ -p_2 X_1 + p_3 I_1 & = & 0 \\ -p_6 I_1 & = & 0 \end{array}\right.$$

de aquí tenemos:

$$\left|\begin{array}{rcl} I_1 & = & 0 \\ X_1 & = & 0 \\ G_1 & = & \dfrac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b \end{array}\right.$$

el punto crítico queda expresado como:

$$(G_1, X_1, I_1) = \left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0\right)$$

Estabilidad de $E^{**} = (G_1, X_1, I_1)$

El Jacobiano para el sistema (4.1) está dado por la siguiente matriz:

$$J(G, X, I) = \begin{bmatrix} \dfrac{\partial F_1}{\partial G}(G, X, I) & \dfrac{\partial F_1}{\partial X}(G, X, I) & \dfrac{\partial F_1}{\partial I}(G, X, I) \\ \dfrac{\partial F_2}{\partial G}(G, X, I) & \dfrac{\partial F_2}{\partial X}(G, X, I) & \dfrac{\partial F_2}{\partial I}(G, X, I) \\ \dfrac{\partial F_3}{\partial G}(G, X, I) & \dfrac{\partial F_3}{\partial X}((G, X, I) & \dfrac{\partial F_3}{\partial I}(G, X, I) \end{bmatrix}$$

Es decir:

$$J(G, X, I) = \begin{bmatrix} -p_1 - X & -G & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix}. \tag{4.11}$$

Evaluando el Jacobiano (4.38) en (G_1, X_1, I_1) obtenemos:

$$J(G_1, X_1, I_1) = \begin{bmatrix} -p_1 & -\frac{p_8(I_b)}{p_1} - G_b & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix}$$

Luego los autovalores asociados a $J\left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0\right)$ son:

- $\lambda_1 = -p_1$
- $\lambda_2 = -P_2$
- $\lambda_3 = -p_6$

Por lo tanto la singularidad $E^{**} = \left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0\right)$ es estable.

Simulaciones

Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.3 con valores iniciales

$$G(0) = 270, \quad X(0) = 0 \ \ e \ \ I(0) = 0$$

desde el instante $t = 0$ hasta $t = 360$ minutos, obtenemos las gráficas para los niveles de glucosa, insulina activa e insulina.

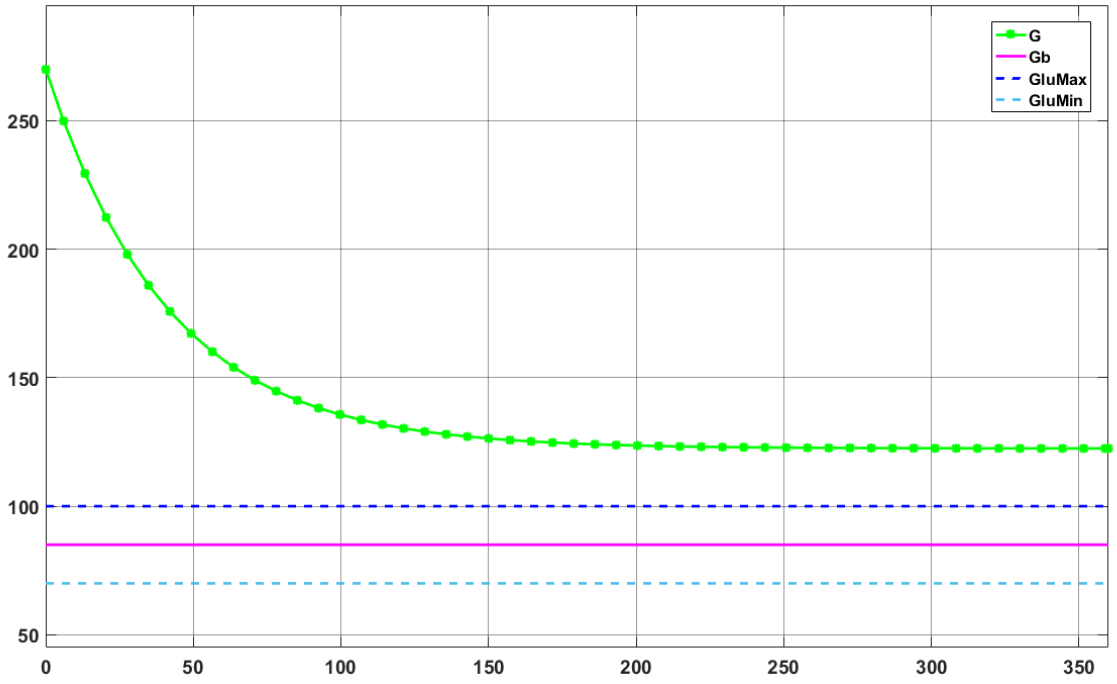


Figura 4.1: Glucosa

Recordemos que estamos considerando que las simulaciones empiezan un instante después de la ingesta de alimentos.

En la Figura 4.1 podemos observar que se presenta una glucemia elevada, pero al pasar del tiempo esta empieza a disminuir tendiendo a estabilizarse aproximadamente a los 180 minutos después de iniciada la simulación, en un valor superior a los 120 mg/dL lo cual nos dice que la persona padece de diabetes.

Por otro lado, en la Figura 4.2 notamos que el efecto de la insulina activa es nulo, esto se debe a que las personas con Diabetes Tipo I no producen insulina, lo cual se puede ver en la Figura 4.3 por lo tanto, al no haber insulina el efecto de la insulina se mantiene nulo a lo largo de toda la simulación.

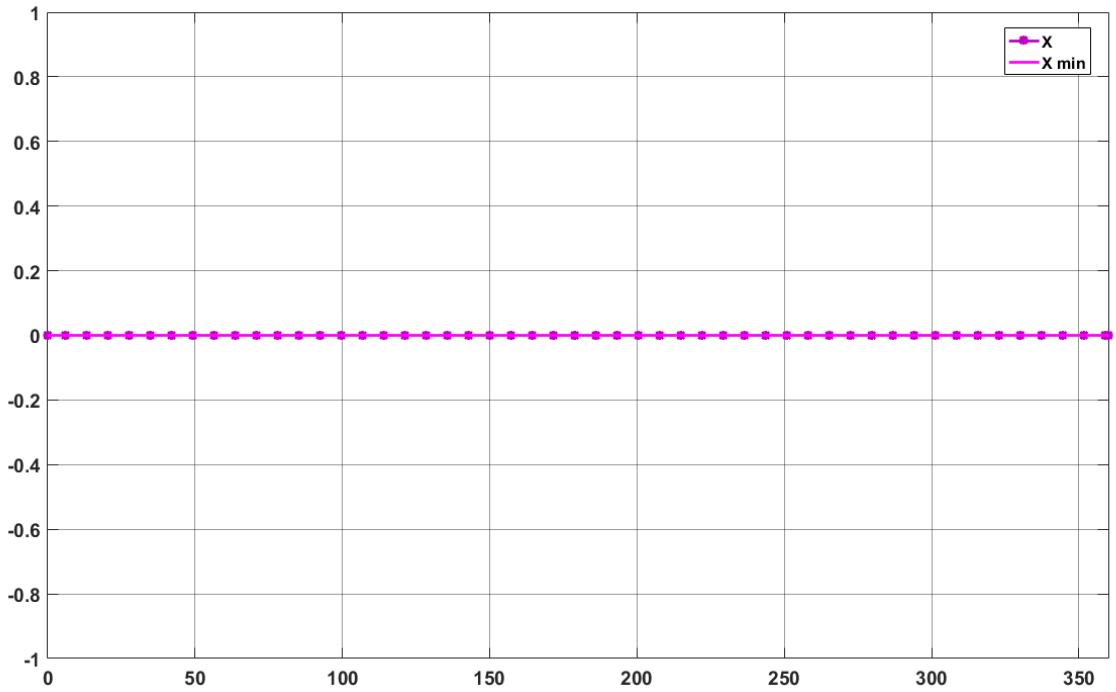


Figura 4.2: Insulina activa

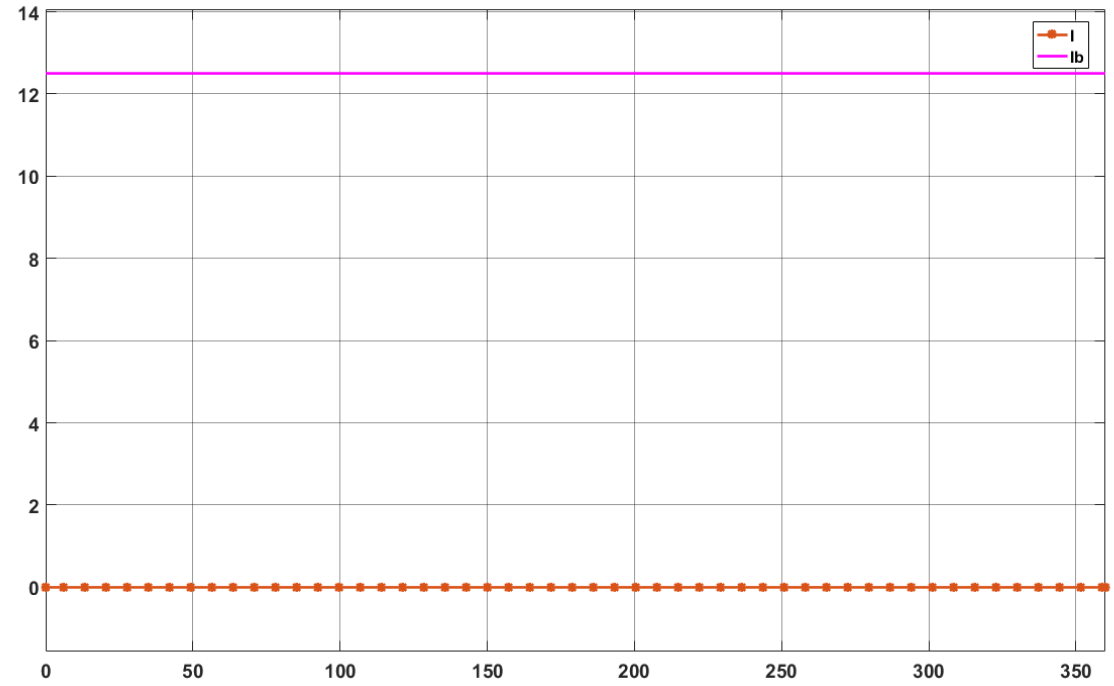


Figura 4.3: Insulina

4.2. Ingesta de alimentos y tratamiento

Ahora consideraremos 2 características adicionales al modelo (4.1) la ingesta de alimentos como fuente de glucosa y el tratamiento anti-diabético para controlar la glucemia. Para esto consideraremos las siguientes hipótesis:

- En el tiempo inicial, no hay estímulo de glucosa i.e. $G(0) = G_0$.

- En el tiempo inicial, no hay presencia de insulina i.e. $I(0) = 0$.
- En el tiempo inicial, al no haber presencia de insulina, entonces el efecto de la insulina activa también es nulo i.e. $X(0) = 0$.
- Se considera que el estímulo de glucosa debido a la ingesta de alimentos $D(t)$ es una función no negativa, acotada y lo suficientemente suave $D : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}_0^+$.
- Se considera que el tratamiento $U(t)$ es una función no negativa, acotada y lo suficientemente suave $U : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}_0^+$.

Con las hipótesis anteriores el modelo (4.1) toma la siguiente forma:

$$\begin{cases} G'(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) \quad , \quad G(0) = G_0 \\ X'(t) = -p_2 X(t) + p_3 I(t) \quad , \quad X(0) = 0 \\ I'(t) = -p_6 I(t) + \beta U(t) \quad , \quad I(0) = 0 \end{cases} \tag{4.12}$$

El modelo (4.12) utiliza las variables definidas en la Tabla 4.2 y los parámetros definidos en la Tabla 4.3.

Parámetro	Unidad	Descripción
t	min	tiempo.
$G(t)$	mg/dL	Concentración de glucosa en la sangre en el instante t.
$X(t)$	1/min	Efecto de la insulina activa en el instante t.
$I(t)$	mU/L	Concentración de insulina en la sangre en el instante t.
$D(t)$	mg/dL	Concentración de glucosa estimulada por la ingesta de alimentos.
$U(t)$	mU/L	Concentración de insulina suministrada por el tratamiento.

Tabla 4.2: Variables del modelo (4.12).

Parámetro	**Unidad**	**Descripción**
G_b	mg/dL	Concentración basal de glucosa.
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina.
p_1	1/min	Tasa de consumo de glucosa independiente de la insulina.
p_2	1/min	Tasa de consumo de la insulina activa.
p_3	L/(min^2·mU)	Incremento en la habilidad de consumo de glucosa causada por la insulina.
p_6	1/min	Razón de degradación de la insulina en la sangre.
$p_8(I_b)$	(mg)/(dL· min)	Constante de ingreso por unidad de tiempo de concentración de glucosa dependiente de la insulina basal.
α	1/min	Tasa de asimilación de la glucosa producida por la ingesta de alimentos.
β	1/min	Tasa de efectividad del tratamiento.

Tabla 4.3: Parámetros del modelo (4.12).

4.2.1. Análisis cualitativo

En esta sección se estudiará algunas características cualitativas, tales como la existencia, unicidad, posibilidad e invariancia de las soluciones del sistema (4.12).

Dominio de las funciones $H_i(t, G, X, I)$

Del sistema (4.12), desde que D y U son conocidas consideremos:

$$H_1(t, G, X, I) = -p_1(G - G_b) - XG + p_8(I_b) + \alpha D(t) \tag{4.13}$$

$$H_2(t, G, X, I) = -p_2 X + p_3 I \tag{4.14}$$

$$H_3(t, G, X, I) = -p_6 I + \beta U(t) \tag{4.15}$$

Notamos que las funciones H_i para $i = 1, 2, 3$ están bien definidas para $G \geq 0, X \geq 0$ y $I \geq 0$.

Consideremos $\mathbb{R}_0^+ = [0, \infty\rangle$ y $w = (w_1, w_2, w_3) = (G, X, I)$ luego para $i = 1, 2, 3$ tenemos

$$\begin{array}{rccl} \widetilde{H}_i & : & \mathbb{R}_0^+ \times \Omega_2 & \longrightarrow & \mathbb{R} \\ & & (t, w) & \longmapsto & \widetilde{H}_i(t, w) = H_i(t, G, X, I) \end{array}$$

donde:

$$\Omega_2 = \left\{(G, X, I) \in \mathbb{R}^3 : G \geq 0, X \geq 0, I \geq 0\right\}.$$

i.e. $\mathbb{R}_0^+ \times \Omega_2$ es el dominio de las funciones $\widetilde{H}_i$ para cada $i = 1, 2, 3$.

Existencia y unicidad de las soluciones

Para mostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (4.12), trabajaremos con las funciones $\widetilde{H}_i$ para $i = 1, 2, 3$ definidas por las ecuaciones (4.13), (4.14) y (4.15). En primer lugar construimos el PVI que representa al sistema (4.12).

Sea

$$\begin{array}{rccl} H & : & \mathbb{R}_0^+ \times \Omega_2 \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3 & \longrightarrow & \mathbb{R}^3 \\ & & (t, w) & \longmapsto & H(t, w) = (\widetilde{H}_1(t, w), \widetilde{H}_2(t, w), \widetilde{H}_3(t, w)) \end{array}$$

Así tenemos el siguiente PVI asociado a w y H quedando expresado de la siguiente manera:

$$\begin{cases} w' = H(t, w) \\ w(0) = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2 \end{cases} \tag{4.16}$$

entonces el PVI (4.16) equivale al sistema (4.12)

Proposición 4.2 *La Función H es de clase C^1 respecto a w en Ω_2*

Demostración. Para la función H notamos que las derivadas parciales se representan de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{H}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}H_1(t,G,X,I) &= -p_1 - X \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{H}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}H_1(G,X,I) &= -G \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{H}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}H_1(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{H}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}H_2(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{H}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}H_2(G,X,I) &= -p_2 \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{H}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}H_2(G,X,I) &= p_3 \\
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{H}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}H_3(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{H}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}H_3(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{H}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}H_3(G,X,I) &= -p_6
\end{aligned}$$

Es decir para todo $w = (G, X, I) \in \Omega_2$ existen las derivadas parciales $\dfrac{\partial}{\partial w_j}\widetilde{H}_i(t,w)$ con $1 \leq i, j \leq 3$ las cuales son continuas respecto a w en Ω_2 por lo tanto H es de clase C^1 con respecto a w en Ω_2.

■

Teorema 4.3 *Para el PVI*

$$\begin{cases} w' &= H(t,w) \\ w(0) &= (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2 \end{cases}$$

definido en (4.16) existe una única solución en el intervalo $[0, \infty\rangle$.

Demostración.

Como H es de clase C^1 respecto a w en Ω_2, por la Definición (1.6), tenemos que H es localmente Lipschitz respecto a w en Ω_2.

Debemos recordar que los parámetros $p_1,\ G_b,\ p_8,\ I_b,\ p_2,\ p_3,\ p_6, U$ y D son positivos, entonces

- Para $w = (0, X, I)$ con $X \geq 0, I \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{H}_1(t,w) = H_1(t,0,X,I) = p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D(t) \geq 0$$

- Para $w = (G, 0, I)$ con $G \geq 0, I \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{H}_2(t,w) = H_2(t,G,0,I) = p_3 I \geq 0$$

- Para $w = (G, X, 0)$ con $G \geq 0, X \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{H}_3(t, w) = H_3(t, G, X, 0) = \beta U(t) \geq 0$$

Entonces por el Teorema 1.5 (Existencia y Unicidad) existe una solución única del PVI (4.16) en algún intervalo $[0, T\rangle$. Adicionalmente si $T < \infty$, entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} (G(t) + X(t) + I(t)) = \infty. \tag{4.17}$$

Como $D(t)$ es una función no negativa y acotada, entonces existe $D_0 > 0$ tal que

$$0 \leq D(t) \leq D_0 \quad \forall t \geq 0$$

Luego de la primera ecuación del sistema (4.12), tenemos:

$$\begin{aligned}
G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D \\
G'(t) &\leq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D_0 \\
\frac{d(G(t) - G_b)}{dt} &\leq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D_0 \\
\frac{d\left((G(t) - G_b)e^{p_1 t}\right)}{dt} &\leq e^{p_1 t}\left(p_8(I_b) + \alpha D_0 - X(t)G(t)\right)
\end{aligned}$$

Integrando de 0 a $t < T$

$$\begin{aligned}
\int_0^t d\left((G(s) - G_b)e^{p_1 s}\right) &\leq \int_0^t e^{p_1 s}\left(p_8(I_b) - X(s)G(s) + \alpha D_0\right) ds \\
(G(t) - G_b)\, e^{p_1 t} - (G(0) - G_b) &\leq \frac{p_8(I_b)}{p_1}\left(e^{p_1 t} - 1\right) + \frac{\alpha D_0}{p_1}\left(e^{p_1 t} - 1\right) - \int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds \\
G(t) - G_b &\leq (G(0) - G_b)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1}\left(1 - e^{-p_1 t}\right) - e^{-p_1 t}\int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds
\end{aligned}$$

$$G(t) \leq G_b + G(0)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1} - e^{-p_1 t}\left(\frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1} + G_b\right) - e^{-p_1 t}\int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds$$

$$\begin{aligned}
G(t) &\leq G_b + G(0)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1} \\
G(t) &\leq G_b + G(0) + \frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1} \\
G(t) &\leq \underbrace{G_b + \frac{p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1} + G_0}_{K_4} < \infty
\end{aligned}$$

Luego para $0 \leq t < T$ se cumple que $G(t) \leq K_4 < \infty$.

Como $U(t)$ es una función no negativa y acotada, entonces existe $U_0 > 0$ tal que:

$$0 \leq U(t) \leq U_0 \quad \forall t \geq 0$$

Luego de la tercera ecuación del sistema (4.12) tenemos:

$$\begin{aligned} I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) \\ I'(t) &\leq -p_6 I(t) + \beta U_0 \\ I'(t) &\leq \beta U_0 \end{aligned}$$

Integrando de 0 a t.

$$\begin{aligned} \int_0^t dI(t) &\leq \int_0^t \beta U_0 ds \\ I(t) - I(0) &\leq \beta U_0 t \\ I(t) &\leq I(0) + \beta U_0 t \end{aligned}$$

como $t < T$, entonces:

$$I(t) \leq \underbrace{I(0) + \beta U_0 T}_{K_5} \tag{4.18}$$

entonces para $0 \leq t < T$ se cumple que $I(t) \leq K_5 < \infty$

De la segunda ecuación del sistema (4.12) y de (4.63) tenemos:

$$\begin{aligned} X'(t) &\leq -p_2 X(t) + p_3 K_5 \\ X'(t) &\leq p_3 K_5 \\ \int_0^t dX(t) &\leq \int_0^t p_3 K_5 ds \\ X(t) &\leq X(0) + p_3 K_5 t \end{aligned}$$

como $t < T$, entonces:

$$X(t) \leq \underbrace{X(0) + p_3 K_5 T}_{K_6}$$

Entonces para $0 \leq t < T$ se cumple que $X(t) \leq K_6 < \infty$.

Por lo tanto $G(t) + X(t) + I(t) \leq K_4 + K_5 + K_6 < \infty$ para todo $0 \leq t < T$. Entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \{G(t) + X(t) + I(t)\} \leq K_4 + K_5 + K_6 < \infty.$$

Lo cual se contradice con el consecuente (4.17), por lo tanto la solución del PVI está definida para

todo $t \geq 0$ tal y como se quería demostrar. ■

Positividad y Acotación de las soluciones

Notemos que el sistema (4.12) es un modelo aplicado a la rama de la medicina, por ende debe cumplir con ciertas condiciones médicas como la positividad de las soluciones y también la acotación de las mismas, ya que no se considera que alguna población crezca indefinidamente.

Teorema 4.4 *La región Ω_2 es invariante por el sistema (4.12). Esto es:*

$$\textit{Si } (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2, \textit{ entonces } (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_2 \textit{ para todo } t \geq 0.$$

Demostración. Del sistema (4.12) tenemos:

$$\begin{aligned} G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) \\ G'(t) &\geq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \\ G'(t) &\geq -G(t)(p_1 + X(t)) \end{aligned}$$

Finalmente obtenemos:

$$G(t) \geq G(0)e^{-\int_0^t (p_1 + X(s))ds} \tag{4.19}$$

Tomando en cuenta la segunda ecuación del sistema (4.12) tenemos:

$$\begin{aligned} X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) \\ X'(t) &\geq -p_2X(t) \\ \frac{X'(t)}{X(t)} &\geq -p_2 \\ \int_0^t d\ln(X(t)) &\geq \int_0^t -p_2dt \\ \ln X(t) - \ln X(0) &\geq -p_2t \\ X(t) &\geq X(0)e^{-p_2t} \end{aligned} \tag{4.20}$$

Por otro lado, de la tercera ecuación del sistema (4.12) tenemos:

$$
\begin{aligned}
I'(t) &= -p_6 X(t) + \beta U(t) \\
I'(t) &\geq -p_6 I(t) \\
\frac{I'(t)}{I(t)} &\geq -p_6 \\
\int_0^t d(\ln I(t)) &\geq \int_0^t -p_6 dt \\
\ln(I(t)) - \ln(I(0)) &\geq -p_6 t \\
I(t) &\geq I(0) e^{-p_6 t} \qquad (4.21)
\end{aligned}
$$

Consideremos a $w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2$, tenemos que $G(0) \geq 0$, $X(0) \geq 0$ y $I(0) \geq 0$. Y de la positividad de la función exponencial i.e.

$$0 < e^{-t} \leq 1 \ \ \forall t \geq 0.$$

De las ecuaciones (4.65) , (4.66) y (4.67) tenemos :

- $G(t) \geq G(0) e^{-\int_0^t (p_1 + X(s)) ds} \geq 0$
- $X(t) = X(0) e^{-p_2 t} \geq 0$
- $I(t) = I(0) e^{-p_6 t} \geq 0$

Entonces como $(G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_2$ para todo $t \geq 0$. Lo cual prueba la invarianza. ■

Como Ω_2 es invariante por el sistema (4.12), entonces para cualquier condición inicial

$$w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2, \ \text{ se cumple que } \ (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega_2$$

Lo cual implica

$$G(t) \geq 0 \ , \ X(t) \geq 0 \ \wedge \ I(t) \geq 0 \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

Esto prueba la positividad de las soluciones, siempre que $(G(0), X(0), I(0)) \in \Omega_2$.

Proposición 4.3 *Las soluciones del sistema (4.12) están acotadas superiormente.*

Demostración. Como las funciones D y U son no negativas y acotadas, entonces existen constantes positivas D_0 y U_0 tales que

$$0 \leq D(t) \leq D_m \quad \text{y} \quad 0 \leq U(t) \leq U_m \quad \forall t \geq 0$$

De la Ecuación (4.15) tenemos

$$I'(t) = -p_6 I(t) + \beta U(t) \leq -p_6 I(t) + \beta U_m$$

luego

$$I'(t) e^{p_6 t} + p_6 e^{p_6 t} I(t) < \beta U_m e^{p_6 t}$$

$$\frac{dt}{t} \left(I(t) e^{p_6 t} \right) < \beta U_m e^{p_6 t}$$

integrando de 0 a t, obtenemos

$$I(t)e^{p_6 t} - I(0) < \frac{\beta U_m}{p_6} e^{p_6 t}$$

como $I(0) = 0$, entonces

$$I(t) < I_m := \frac{\beta U_m}{p_6}$$

De la Ecuación (4.14) tenemos

$$X'(t) = -p_2 X(t) + p_3 I(t) < -p_2 X(t) + p_3 I_m$$

luego

$$X'(t)e^{p_2 t} + p_2 e^{p_2 t} X(t) < +p_3 I_m e^{p_2 t}$$

$$\frac{d}{dt}\left(X(t)e^{p_2 t}\right) < p_3 I_m e^{p_2 t}$$

integrando de 0 a t, obtenemos

$$X(t)e^{p_2 t} - X(0) < \frac{p_3 I_m}{p_2} e^{p_2 t}$$

como $X(0) = 0$, entonces

$$X(t) < X_m := \frac{p_3 I_m}{p_2}$$

De la ecuación (4.13) tenemos

$$G'(t) = -p_1(G - G_b) - XG + p_8(I_b) + \alpha D(t) < -p_1(G - G_b) + p_8(I_b) + \alpha D_m$$

luego

$$G'(t) + p_1 G(t) < p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_m$$

$$G'(t)e^{p_1 t} + p_1 e^{p_1 t} G(t) < (p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_m)e^{p_1 t}$$

$$\frac{d}{dt}\left(G(t)e^{p_1 t}\right) < (p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_m)e^{p_1 t}$$

integrando de 0 a t, obtenemos

$$G(t)e^{p_1 t} - G(0) < \frac{p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_m}{p_1} e^{p_1 t}$$

entonces

$$G(t) < G(0)e^{-p_1 t} + \frac{p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_m}{p_1}$$

Como $e^{-p_1 t}$ es decreciente para $t \geq 0$, tenemos

$$G(t) < G_m := G(0) + G_b \frac{p_8(I_b) + \alpha D_m}{p_1}$$

Si definimos $M = \text{máx}\{G_m, X_m, I_m, D_m, U_m\} > 0$ entonces

$$\|w\|_\infty = \|(G, X, T)\|_\infty < M$$

Es decir la solución del sistema (4.12) esta acotada superiormente, donde la cota puede depender de las condiciones iniciales. ■

4.3. Casos de estudio

En el apartado anterior vimos las condiciones suficientes sobre la función ingesta de alimentos (U) y la función tratamiento (D) para la la existencia, unicidad, posibilidad e invariancia de las soluciones del sistema (4.12). Ahora veremos algunos casos particulares para dichas funciones.

4.3.1. Caso I: $D(t)$ y $U(t)$ como constantes

Consideremos:

- La función U es constantes i.e. $U(t) = U_0$ para todo $t \in [0, \infty\rangle$
- La función D es constantes i.e. $D(t) = D_0$ para todo $t \in [0, \infty\rangle$

Entonces el sistema (4.12) toma la forma siguiente:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D_0 \quad , \quad G(0) = G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) \quad , \quad X(0) = 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U_0 \quad , \quad I(0) = 0 \end{cases} \tag{4.22}$$

Analizando la estabilidad del sistema (4.22) hallaremos las singularidades de este y además estudiaremos bajo qué condiciones existen.

Existencia de la singularidad $\overline{E}^{***} = (G_2, X_2, I_2)$

A continuación estudiaremos las singularidades del sistema (4.22). Para esto, suponemos que existe $(G_2, X_2, I_2) \in \Omega_2$ tal que:

$$-p_1(G_2 - G_b) - X_2 G_2 + p_8(I_b) + \alpha D_0 = 0 \tag{4.23}$$

$$-p_2 X_2 + p_3 I_2 = 0 \tag{4.24}$$

$$-p_6 I_2 + \beta U_0 = 0 \tag{4.25}$$

De la ecuación (4.25) tenemos:

$$I_2 = \frac{\beta U_0}{p_6} \tag{4.26}$$

Despejando X_2 de (4.24) y reemplazando (4.26) obtenemos:

$$X_2 = \frac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6} \tag{4.27}$$

Reemplazando (4.27) en la ecuación (4.23) tenemos:

$$-p_1(G_2 - G_b) - \frac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6} G_2 + p_8(I_b) + \alpha D_0 = 0 \tag{4.28}$$

$$G_2 = \frac{p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1 + \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}}$$

el punto crítico queda expresado como

$$\overline{E}^{***} = (G_2, X_2, I_2) = \left(\frac{p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1 + \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}}, \frac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}, \frac{\beta U_0}{p_6} \right)$$

Estabilidad de $\overline{E}^{***} = (G_2, X_2, I_2)$

El Jacobiano para el sistema (4.22)queda expresado de siguiente manera:

$$J(G, X, I) = \begin{bmatrix} -p_1 - X & -G & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix}. \tag{4.29}$$

Evaluando el Jacobiano (4.38) en $\overline{E}^{***} = (G_2, X_2, I_2)$ obtenemos:

$$J(G_2, X_2, I_2) = \begin{bmatrix} -p_1 - \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6} & \dfrac{p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_0}{p_1 + \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}} & 0 \\ 0 & -p_2 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix}$$

Luego los autovalores asociados a $J(G_2, X_2, I_2)$ son:

- $\lambda_1 = -p_1 - \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}$
- $\lambda_2 = -P_2$
- $\lambda_3 = -p_6$

Por lo tanto la singularidad $\overline{E}^{***} = \left(\dfrac{p_2 p_6 (p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D_0)}{p_1 P_2 p_6 + p_3 \beta U_0}, \dfrac{p_3 \beta U_0}{p_2 p_6}, \dfrac{\beta U_0}{p_6} \right)$ es estable.

Estabilidad global en el sentido de Lyapunov

Recordemos que $\overline{E}^{***} = (G_*, X_*, I_*)$, definido en la sección anterior, es un punto critico no nulo para el modelo (4.22). Denotemos las ecuaciones del sistema (4.22) de la siguiente forma

$$\begin{cases} G'(t) = f_1(G, X, I) := -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D_0 \\ X'(t) = f_2(G, X, I) := -p_2 X(t) + p_3 I(t) \\ I'(t) = f_3(G, X, I) := -p_6 I(t) + \beta U_* \end{cases} \tag{4.30}$$

Entonces podemos ver al sistema (4.22)como un sistema autónomo de la forma $\dot{w} = F(w)$ donde $w = (G, X, I)$ y la función $F : \mathbb{R}^3 \to \mathbb{R}^3$ esta definida por $F(w) = (f_1(w), f_2(w), f_3(w))$.

Entonces $F(\overline{E}^{***}) = 0$, luego tenemos que el sistema $\dot{w} = F(w+\overline{E}^{***})$ posee al $0 \in \mathbb{R}^3$ como punto critico.

Notemos que la matriz Jacobiana del sistema $\dot{w} = F(w + w_*)$ asociado a (4.30) es

$$J(w(t)) = \begin{bmatrix} -(p_1 + X(t) + X_*) & -(G(t) + G_*) & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix}$$

Entonces definamos para $a, b, c, d \in \mathbb{R}$ positivos definamos

$$P = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & b & d \\ 0 & d & c \end{bmatrix} \quad \text{and} \quad Q = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Entonces, según el criterio de Sylvester, P es definida positiva si

$$\Delta_1 = a > 0, \quad \Delta_2 = ab > 0, \quad \text{y} \quad \Delta_3 = a(bc - d^2) > 0.$$

Por la forma en la que definimos P solo necesitamos asegurar que $bc - d^2 > 0$.

Luego

$$\begin{aligned} PJ(w(t)) &= \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & b & d \\ 0 & d & c \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -(p_1 + X(t) + X_*) & -(G(t) + G_*) & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_6 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -a(p_1 + X(t) + X_*) & -a(G(t) + G_*) & 0 \\ 0 & -bp_2 & bp_3 - dp_6 \\ 0 & -dp_2 & dp_3 - cp_6 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} J(w(t))^T P &= \begin{bmatrix} -(p_1 + X(t) + X_*) & 0 & 0 \\ -(G(t) + G_*) & -p_2 & 0 \\ 0 & p_3 & -p_6 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & b & d \\ 0 & d & c \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -a(p_1 + X(t) + X_*) & -a(G(t) + G_*) & 0 \\ 0 & -bp_2 & -dp_2 \\ 0 & bp_3 - dp_6 & dp_3 - cp_6 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Entonces

$$W(w(t)) = J(w(t))^T P + PJ(w(t)) = \begin{bmatrix} -2a(p_1 + X(t) + X_*) & -a(G(t) + G_*) & 0 \\ -a(G(t) + G_*) & -2bp_2 & bp_3 - d(p_2 + p_6) \\ 0 & bp_3 - d(p_2 + p_2) & 2(dp_3 - cp_6) \end{bmatrix}$$

Según el criterio de Sylvester, para que $W(x(t))$ sea definida negativa se debe cumplir:

- $\Delta_1 = -2a(p_1 + X(t) + X_*) < 0$, lo cual es cierto desde que $X(t) \geq 0$
- $\Delta_2 = 4abp_2(p_1 + X(t) + X_*) - a^2(G(t) + G_*)^2 < 0$, lo cual es cierto si

$$\frac{4bp_2(p_1 + X(t) + X_*)}{a} < (G(t) + G_*)^2$$

- $\Delta_3 = 2a(p_1+X(t)+X_*)(4bp_2(dp_3-cp_6)+(bp_3-d(p_2+p_2))^2)-2a^2(dp_3-cp_6)(G(t)+G_*)^2 < 0$, lo cual es cierto si

$$2a(p_1 + X(t) + X_*)(4bp_2(dp_3 - cp_6) + (bp_3 - d(p_2 + p_2))^2) < 2a^2(dp_3 - cp_6)(G(t) + G_*)^2$$

para lo cual imponemos las condiciones

$$\frac{(p_1 + X(t) + X_*)(4bp_2(dp_3 - cp_6) + (bp_3 - d(p_2 + p_2))^2)}{a(dp_3 - cp_6)} < (G(t) + G_*)^2 \quad \text{y} \quad dp_3 > cp_6$$

Notemos que la desigualdad de la izquierda puede escribirse como

$$\frac{4bp_2(p_1 + X(t) + X_*)}{a} + \frac{(bp_3 - d(p_2 + p_2))^2(p_1 + X(t) + X_*)}{a(dp_3 - cp_6)} < (G(t) + G_*)^2$$

lo cual implica que si $\Delta_3 < 0$, entonces $\Delta_2 < 0$. Por la Proposición 4.3, $X(t) < X_m$ y Por la Proposición 4.4 $G(t) \geq 0$, entonces imponemos la condición

$$\frac{(p_1 + X_m + X_*)(4bp_2(dp_3 - cp_6) + (bp_3 - d(p_2 + p_2))^2)}{a(dp_3 - cp_6)} < G_*^2$$

Por la tanto la elección de a, b, c y d positivos es tal que se cumplen las condiciones siguientes:

1. $bc > d^2$
2. $\dfrac{(p_1 + X_m + X_*)(4bp_2(dp_3 - cp_6) + (bp_3 - d(p_2 + p_2))^2)}{a(dp_3 - cp_6)} < G_*^2$
3. $dp_3 > cp_6$

Una posible elección de las constates es

$$a = \frac{1}{p_3} \quad b = \frac{p_6}{p_3} \quad c = p_3 \quad \text{y} \quad d = p_6 + p_1$$

Siempre y cuando $p_1 < \frac{1}{2}$, $p_6 < \frac{1}{2}$ y $p_3 \ll \min p_1, p_2, p_3$. Y solo se tendría que verificar las condiciones 1 y 2 ya que la tercera siempre se cumple.

Luego $w = 0$ es Lyapunov estable para el sistema $\dot{w} = F(w + w_*)$ lo cual implica que w_* es Lyapunov estable para el modelo (4.22).

Simulaciones

Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.4 con valores iniciales

$$G(0) = 75, \quad X(0) = 0 \;\; e \;\; I(0) = 0$$

y los parámetros de la Tabla A.3 desde el instante $t = 0$ hasta $t = 180$ minutos, obtenemos las gráficas para los niveles de glucosa, insulina activa e insulina.

En la Figura 4.4 notamos que la glucemia se dispara en los primeros 60 minutos para luego decaer rápidamente empezando a estabilizarse en aproximadamente 120 minutos para luego mantenerse casi al mismo nivel que la glucosa basal.

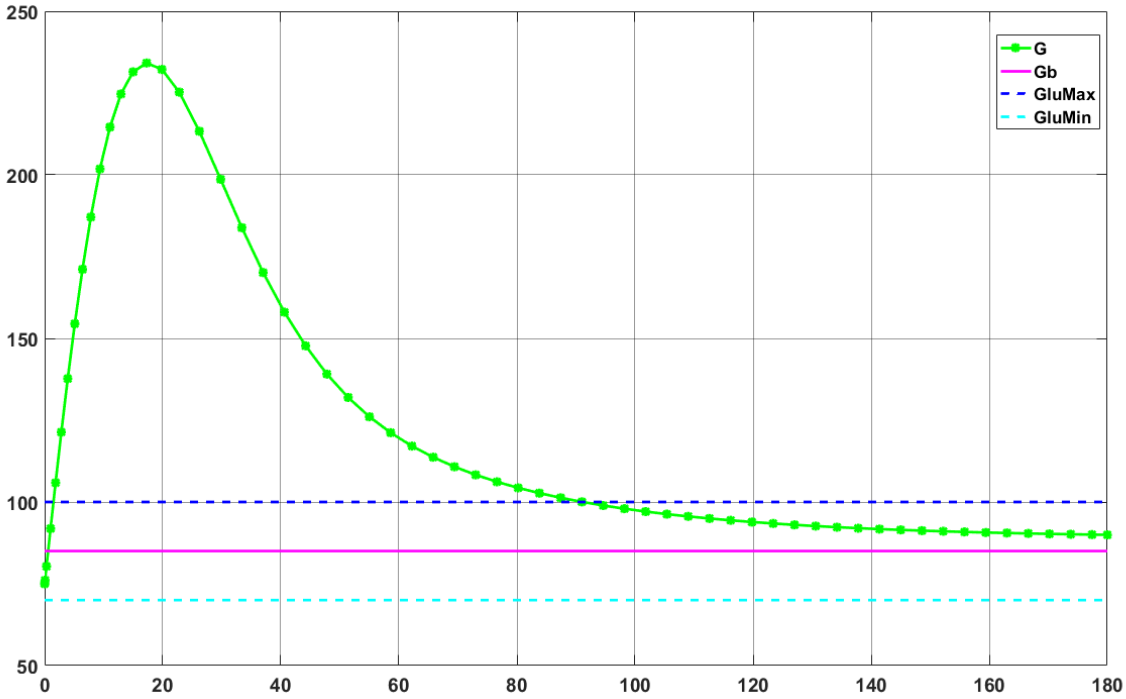


Figura 4.4: Glucosa

Notemos que la Glucosa muestra un comportamiento asintóticamente estable la igual que el efecto de la Insulina activa y la Insulina, esto se debe a que los parámetros de la Tabla A.3 satisfacen las condiciones impuestas para la estabilidad en el sentido de Lyapunov. Es decir

1. 0.298357 >0.098942331601
2. 4.7960658697 <7537.5522844285

En la Figura 4.5 notamos que el efecto de la insulina activa se dispara en los primeros 60 minutos mostrando un comportamiento similar al crecimiento logístico, lo cual es de esperar pues las perturbaciones en este caso son funciones constantes.

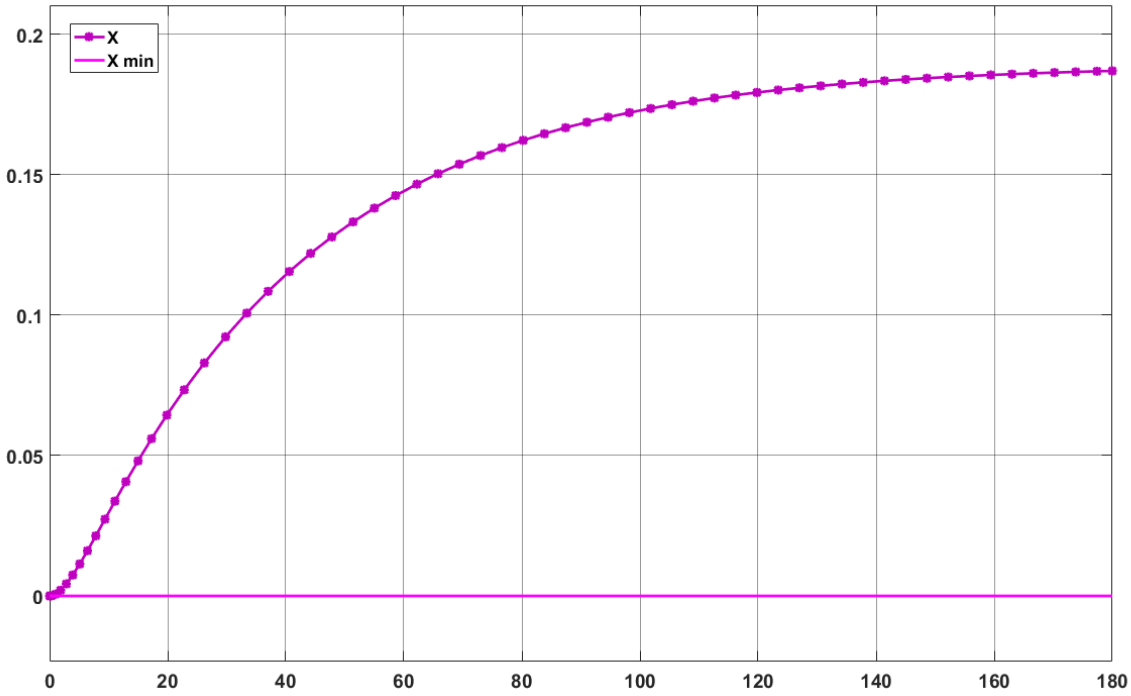


Figura 4.5: Insulina activa

En la Figura 4.6 notamos que el comportamiento de la insulina es similar al del efecto de la insulina activa, ambos son similares al crecimiento logístico alcanzando asíntotas en menos de hora y media.

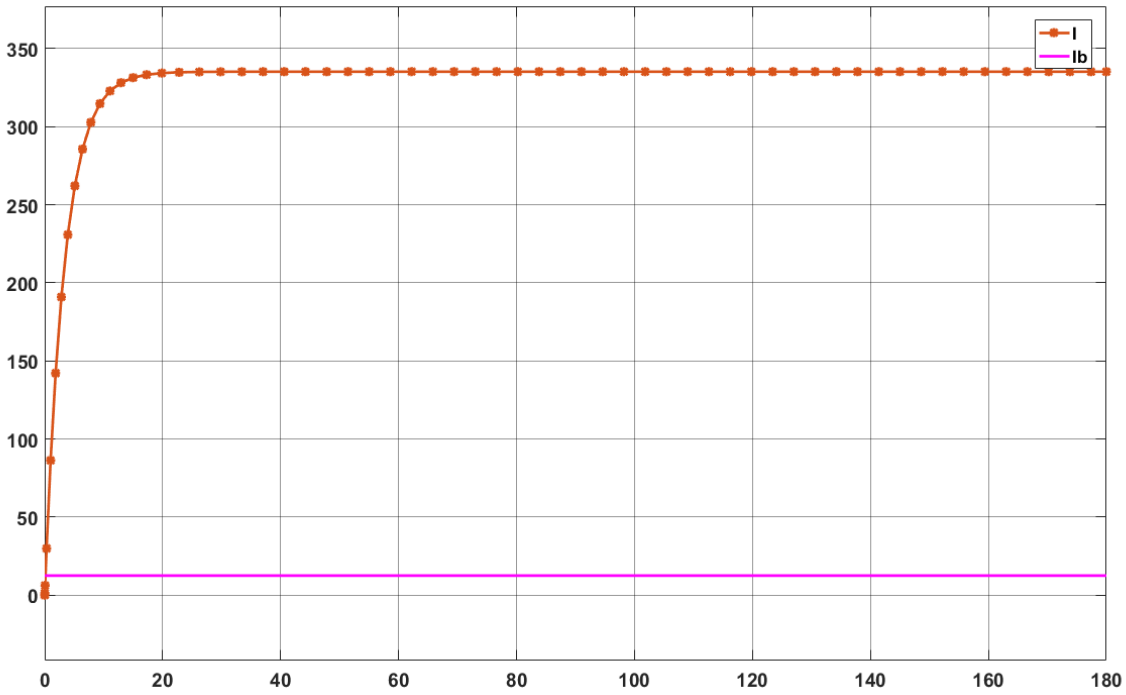


Figura 4.6: Insulina

En la Figura 4.7 tenemos la perturbación en la glucosa correspondiente a la ingesta de alimentos, la cual es una función constante.

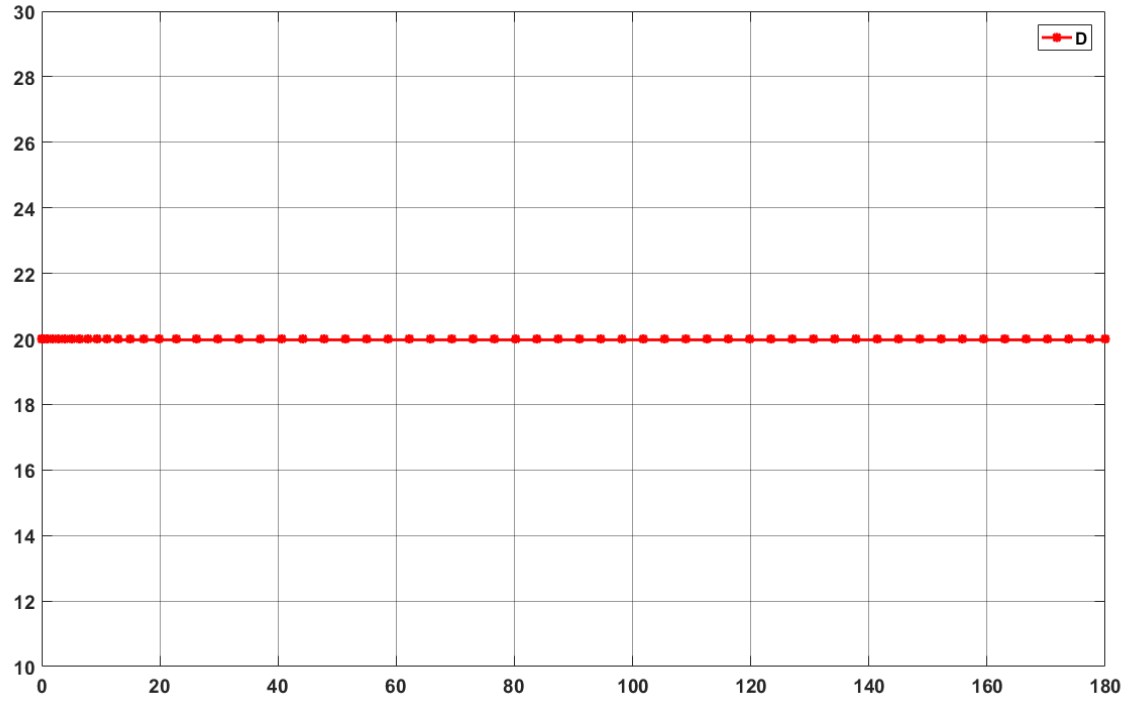


Figura 4.7: Alimento

En la Figura 4.8 tenemos la perturbación en la insulina correspondiente a la aplicación del tratamiento, el cual es una función constante.

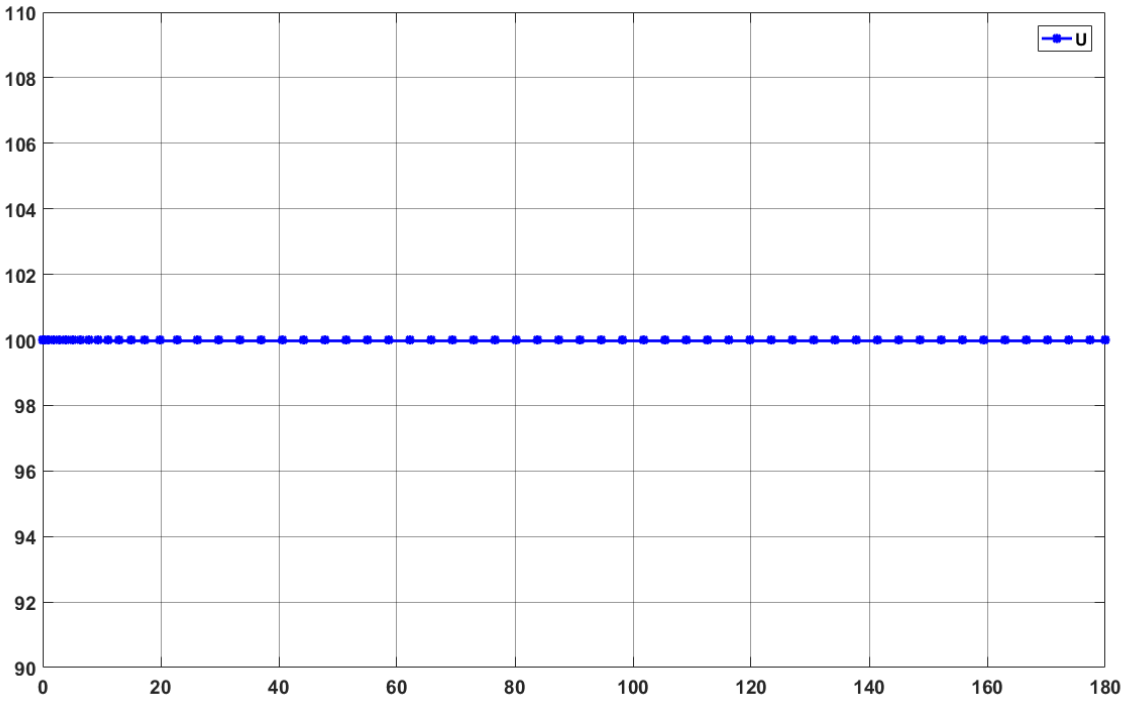


Figura 4.8: Tratamiento

4.3.2. Caso II: $D(t)$ y $U(t)$ como decaimiento exponencial

Consideremos:

- La función D es tal que su decaimiento en un punto es proporcional al valor de la función en ese punto i.e. $D(t) = D_0 e^{-k_1 t}$ para todo $t \in [0, \infty\rangle$
- La función U es tal que su decaimiento en un punto es proporcional al valor de la función en ese punto i.e. $U(t) = U_0 e^{-k_2 t}$ para todo $t \in [0, \infty\rangle$

Notemos que el decaimiento exponencial $M(t) = M_0 e^{-rt}$ puede ser modelado por la siguiente ecuación diferencial

$$\begin{cases} M' &= -rM \\ M(0) &= M_0 \end{cases}$$

Entonces el sistema (4.12) toma la forma siguiente:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D'(t) &= -k_1 D(t) &, \quad D(0) &= D_0 \\ U'(t) &= -k_2 U(t) &, \quad U(0) &= U_0 \end{cases} \tag{4.31}$$

Analizando la estabilidad del sistema (4.31) hallaremos las singularidades de este y además estudiaremos bajo qué condiciones existen.

Existencia de la singularidad $\widehat{E}^{***} = (G_3, X_3, I_3, U_3, D_3)$

A continuación estudiaremos las singularidades del sistema (4.31). Para esto, suponemos que existe $\widehat{E}^{***} = (G_3, X_3, I_3, D_3, U_3) \in \Omega_3$ tal que:

$$-p_1(G_3 - G_b) - X_3 G_3 + p_8(I_b) + \alpha D_3 = 0 \tag{4.32}$$

$$-p_2 X_3 + p_3 I_3 = 0 \tag{4.33}$$

$$-p_6 I_3 + \beta U_3 = 0 \tag{4.34}$$

$$-k_1 D_3 = 0 \tag{4.35}$$

$$-k_2 U_3 = 0 \tag{4.36}$$

De las Ecuaciones (4.35) y (4.36) se tiene que $D_3 = 0$ y $U_3 = 0$, luego de la ecuación (4.34) tenemos que $I_3 = 0$. Además como $I_3 = 0$ de la ecuación (4.33) se tiene $X_3 = 0$.

Finalmente de la ecuación (4.32) tenemos:

$$G_3 = \frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b \tag{4.37}$$

Luego el punto crítico queda expresado como

$$\widehat{E}^{***} = (G_3, X_3, I_3, D_3, U_3) = \left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0, 0, 0\right)$$

Estabilidad de $\widehat{E}^{***} = (G_3, X_3, I_3, D_3, U_3)$

El Jacobiano para el sistema (4.31) queda expresado de siguiente manera:

$$J(G, X, I, U, D) = \begin{bmatrix} -p_1 - X & -G & 0 & \alpha & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & 0 & -k_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_2 \end{bmatrix}. \tag{4.38}$$

Evaluando el Jacobiano (4.38) en $\widehat{E}^{***} = (G_3, X_3, I_3, D_3, U_3)$ obtenemos:

$$J(G_3, X_3, I_3, D_3, U_3) = \begin{bmatrix} -p_1 & -\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b & 0 & \alpha & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & 0 & -k_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_2 \end{bmatrix}$$

Luego los autovalores asociados a $J\left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0, 0, 0\right)$ son:

- $\lambda_1 = -p_1$
- $\lambda_2 = -P_2$
- $\lambda_3 = -p_6$
- $\lambda_4 = -k_1$
- $\lambda_5 = -k_2$

Por lo tanto la singularidad $\widehat{E}^{***} = \left(\frac{p_8(I_b)}{p_1} + G_b, 0, 0, 0, 0\right)$ es estable.

Simulaciones

Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.5 con valores iniciales

$$G(0) = 75, \quad X(0) = 0, \quad I(0) = 0, \quad D(0) = 120 \ \ y \ \ U(0) = 120$$

desde el instante $t = 0$ hasta $t = 300$ minutos, obtenemos las gráficas mostradas posteriormente.

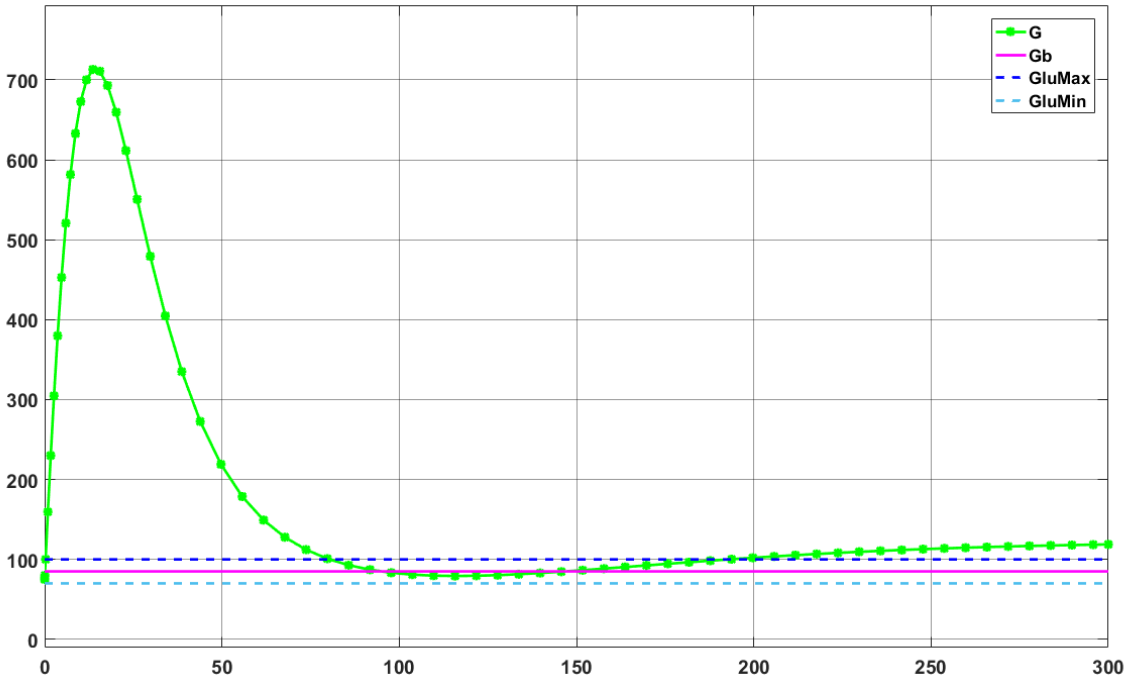


Figura 4.9: Glucosa

En la Figura 4.9, Figura 4.10 y Figura 4.11 notamos que el comportamiento de la glucemia, efecto de la insulina activa e insulinemia respectivamente, es lo que se esperaba según las consideraciones biológicas de este caso. Es decir, en cada gráfica mencionada anterior se presenta un pico producto del estímulo recibido respectivamente, el cual empieza a disminuir i.e. la glucosa se va utilizando y/o almacenando en el tejido, el efecto de la insulina activa tiende a desaparecer junto con la insulina puesta se va terminando.

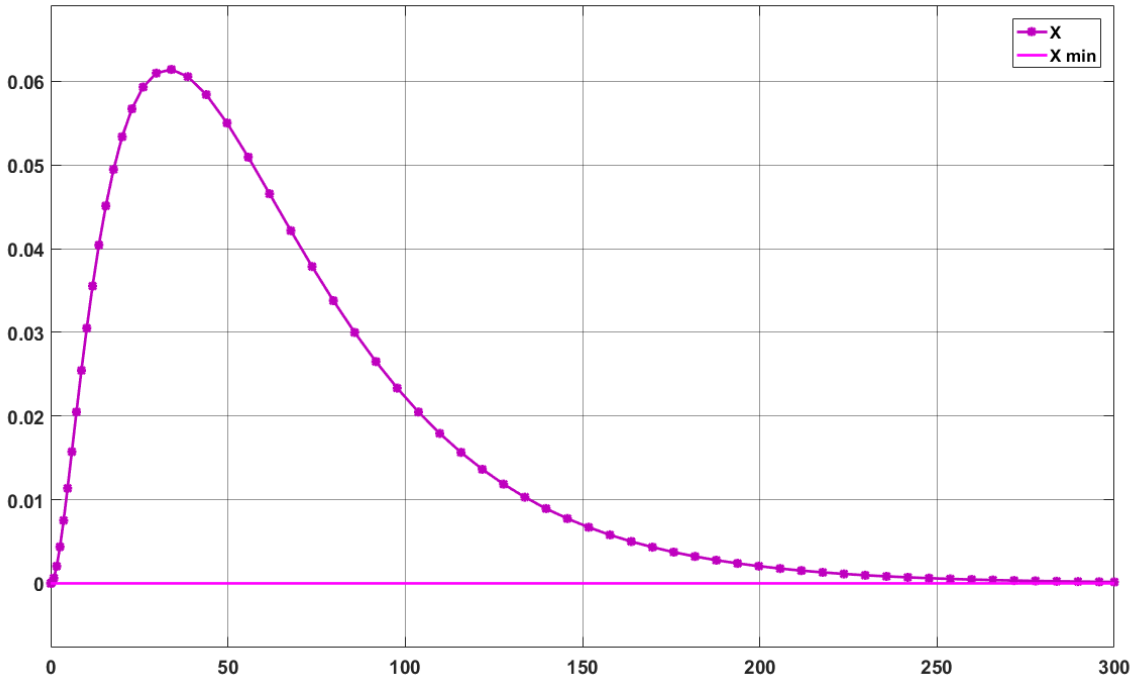


Figura 4.10: Insulina activa

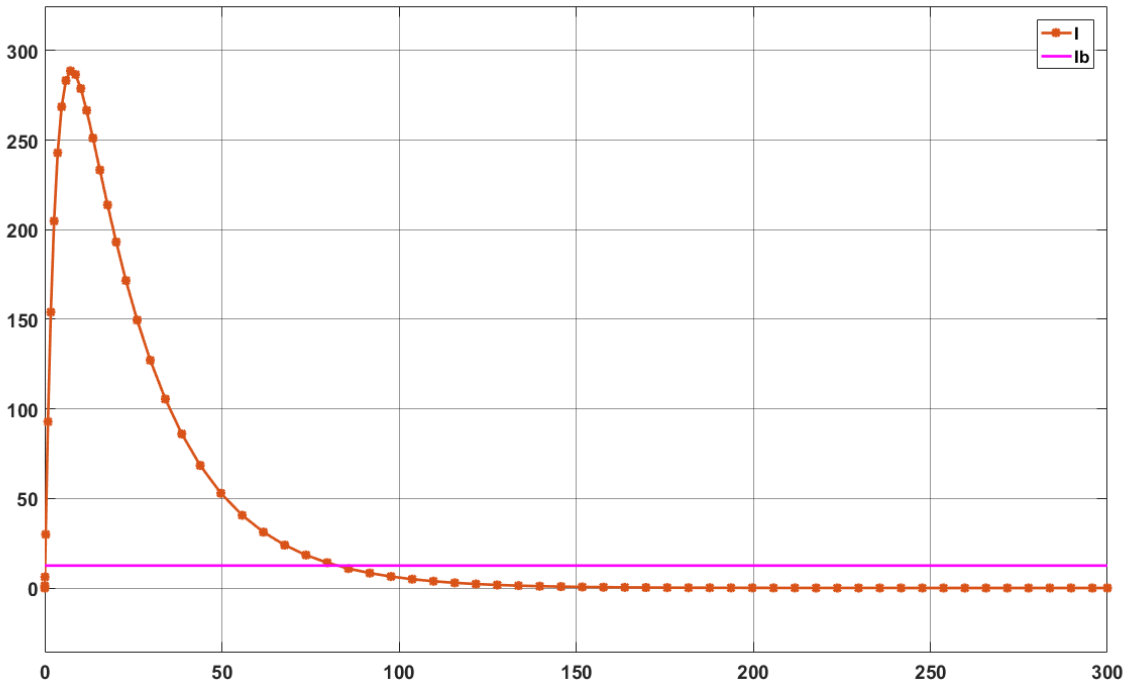


Figura 4.11: Insulina

En la Figura 4.12 y Figura 4.13 notamos que el comportamiento del estímulo en la glucosa por la ingesta de alimentos y el tratamiento respectivamente, es lo que se esperaba según las consideraciones biológicas de este caso. Es decir, se observa cómo se va consumiendo la glucosa y la insulina respectivamente hasta desaparecer.

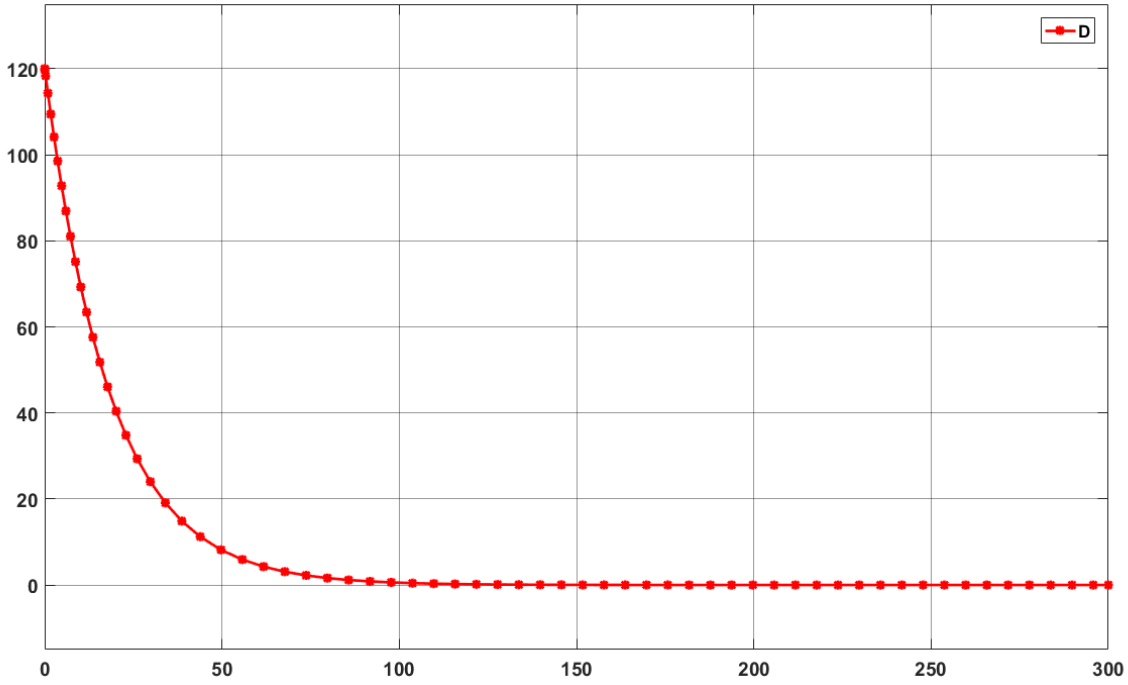


Figura 4.12: Alimento

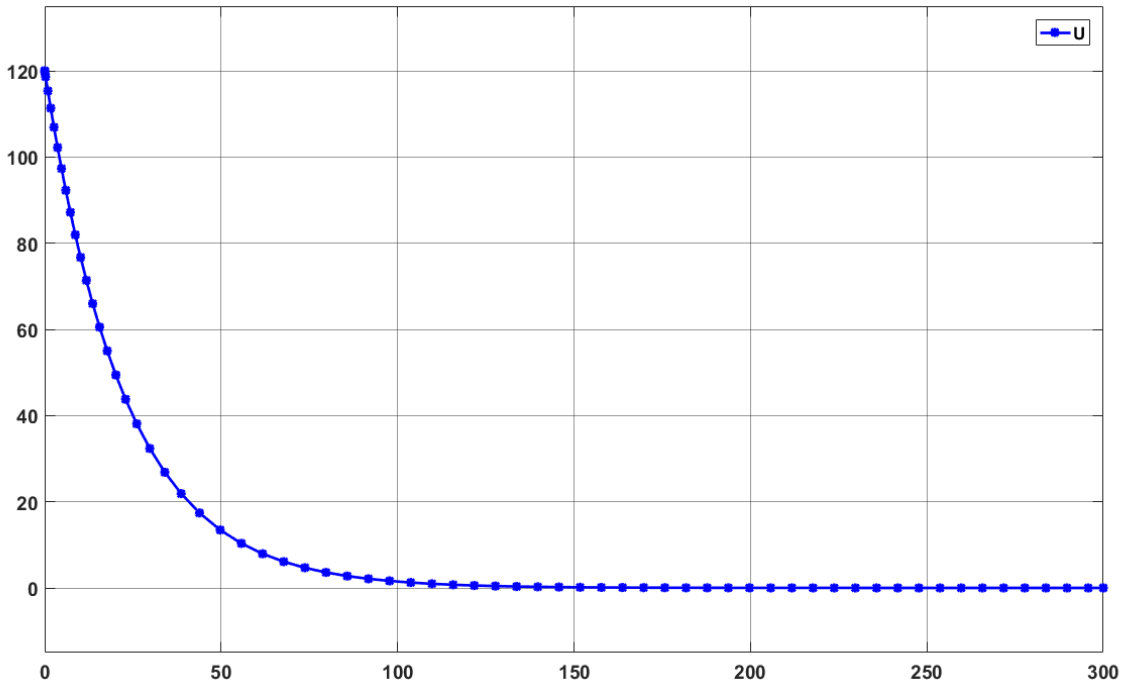


Figura 4.13: Tratamiento

4.3.3. Caso III: $D(t)$ y $U(t)$ como oscilador armónico amortiguado

Consideremos:

- La función D es tal que oscila a lo largo del tiempo, teniendo la capacidad de disminuir la amplitud de cada oscilación i.e.

$$D(t) = \frac{D(0)}{2} + e^{-\gamma_1 t}\left(\frac{D(0)}{2}\cos(\omega_{11}t) + \frac{2D'(0)+\gamma_1 D(0)}{2\omega_{11}}\sin(\omega_{11}t)\right)$$

para todo $t \in [0, \infty\rangle$, donde $\omega_{11} = \sqrt{\omega_1^2 - \gamma_1^2}$ y $\omega_1^2 > \gamma_1^2$.

- La función U es tal que oscila a lo largo del tiempo, teniendo la capacidad de disminuir la amplitud de cada oscilación i.e.

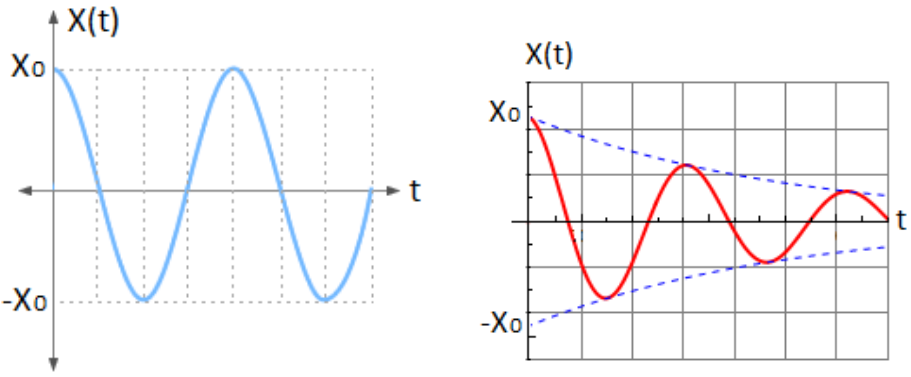
$$U(t) = \frac{U(0)}{2} + e^{-\gamma_2 t}\left(\frac{U(0)}{2}\cos(\omega_{22}t) + \frac{2U'(0) + \gamma_2 U(0)}{2\omega_{22}}\sin(\omega_{22}t)\right)$$

para todo $t \in [0, \infty\rangle$, donde $\omega_{22} = \sqrt{\omega_2^2 - \gamma_2^2}$ y $\omega_2^2 > \gamma_2^2$.

Recordemos que la ecuación del movimiento amortiguado es

$$X''(t) + 2\gamma X'(t) + \omega^2 X(t) = 0 \tag{4.39}$$

con valores iniciales $X(0) = X_0$ y $X'(0) = 0$, pero notemos que la solución de (4.39) no es necesariamente no negativa, ver Figura 4.14.



(a) (b)

Figura 4.14: Ejemplos de movimiento amortiguado. (a) $\gamma = 0$, (b) $\gamma > 0$.

Como estamos considerando funciones positivas y acotadas para la ingesta de alimentos y tratamiento, no podemos usar directamente la solución de (4.39), entonces sea x la solución de (4.39) y definamos

$$y(t) = x(t) + X_0, \quad t \in [0, \infty\rangle$$

luego se cumple que $y' = x'$ y $y'' = x''$, entonces y es la solución de la ecuación diferencial:

$$Y''(t) + 2\gamma Y'(t) + \omega^2(Y(t) - X_0) = 0 \tag{4.40}$$

de esta manera y es una función no negativa, la cual puede ser modelado por el sistema siguiente:

$$\begin{cases} Y' &= A & , \quad Y(0) &= 2X_0 \\ A' &= -2\gamma A - \omega^2(Y - X_0) & , \quad A(0) &= 0 \end{cases}$$

Por comodidad escribiremos el sistema anterior como:

$$\begin{cases} Y' &= A & , \quad Y(0) &= Y_0 \\ A' &= -2\gamma A - \omega^2\left(Y - \frac{Y_0}{2}\right) & , \quad A(0) &= 0 \end{cases}$$

Luego utilizando estas ideas para la ingesta de alimentos y el tratamiento, tenemos:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D''(t) &= -2\gamma_1 D'(t) - \omega_1^2 \left(D(t) - \dfrac{D_0}{2} \right) &, \quad D(0) &= D_0 \\ & & \quad D'(0) &= 0 \\ U''(t) &= -2\gamma_2 U'(t) - \omega_2^2 \left(U(t) - \dfrac{U_0}{2} \right) &, \quad U(0) &= U_0 \\ & & \quad U'(0) &= 0 \end{cases} \tag{4.41}$$

Note que el sistema (4.41) se puede escribir de la forma siguiente:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D'(t) &= A(t) &, \quad D(0) &= D_0 \\ A'(t) &= -2\gamma_1 A(t) - \omega_1^2 \left(D(t) - \dfrac{D_0}{2} \right) &, \quad A(0) &= 0 \\ U'(t) &= B(t) &, \quad U(0) &= U_0 \\ B'(t) &= -2\gamma_2 B(t) - \omega_2^2 \left(U(t) - \dfrac{U_0}{2} \right) &, \quad B(0) &= 0 \end{cases} \tag{4.42}$$

Analizando la estabilidad del sistema (4.42) hallaremos las singularidades de este y además estudiaremos bajo qué condiciones existen.

Existencia de la singularidad $\widetilde{E}^{***} = (G_4, X_4, I_4, D_4, A_4, U_4, B_4)$

A continuación estudiaremos las singularidades del sistema (4.42).

$$-p_1(G_4 - G_b) - X_4 G_4 + p_8(I_b) + \alpha D_4 = 0 \tag{4.43}$$

$$-p_2 X_4 + p_3 I_4 = 0 \tag{4.44}$$

$$-p_6 I_4 + \beta U_4 = 0 \tag{4.45}$$

$$A_4 = 0 \tag{4.46}$$

$$-2\gamma_1 A_4 - \omega_1^2 \left(D_4 - \frac{D_0}{2} \right) \tag{4.47}$$

$$B_4 = 0 \tag{4.48}$$

$$-2\gamma_2 B_4 - \omega_2^2 \left(U_4 - \frac{U_0}{2} \right) \tag{4.49}$$

De la ecuación (4.48) y (4.46), tenemos: $B_4 = 0$ y $A_4 = 0$.

Despejando D_4 de (4.47), obtenemos:

$$D_4 = \frac{D_0}{2} \tag{4.50}$$

Despejando U_4 de (4.49), obtenemos:

$$U_4 = \frac{U_0}{2} \tag{4.51}$$

Reemplazando (4.51) en (4.45), obtenemos:

$$-p_6 I_4 + \beta U_4 = 0$$

$$I_4 = \frac{\beta U_0}{2p_6} \tag{4.52}$$

De la ecuación (4.44) tenemos :

$$-p_2 X_4 + p_3 I_4 = 0$$

$$X_4 = \frac{\beta p_3 U_0}{2p_6 p_2} \tag{4.53}$$

Reemplazando las ecuaciones (4.53) y (4.50) en (4.43) se obtiene:

$$G_4 = \frac{p_6 p_2 \left(2p_1 G_b + 2p_8 I_b + \alpha D_0\right)}{\left(2p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}$$

el punto crítico queda expresado como

$$\widetilde{E}^{***} = (G_4, X_4, I_4, D_4, A_4, U_4, B_4) = \left(\frac{p_6 p_2 \left(2p_1 G_b + 2p_8 I_b + \alpha D_0\right)}{\left(2p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}, \frac{\beta p_3 U_0}{2p_6 p_2}, \frac{\beta U_0}{2p_6}, \frac{D_0}{2}, 0, \frac{U_0}{2}, 0 \right)$$

Estabilidad de $\widetilde{E}^{***} = (G_4, X_4, I_4, D_4, A_4, U_4, B_4)$

El Jacobiano para el sistema (4.42) queda expresado de siguiente manera:

$$J(G,X,I,D,A,U,B) = \begin{bmatrix} -p_1 - X & -G & 0 & \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_1^2 & -2\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_2^2 & -2\gamma_2 \end{bmatrix} \tag{4.54}$$

Evaluando el Jacobiano (4.54) en $\widehat{E}^{***} = (G_4, X_4, I_4, D_4, A_4, U_4, B_4)$ obtenemos:

$$J(\widetilde{E}^{***}) = \begin{bmatrix} -p_1 - \dfrac{\beta p_3 U_0}{2p_2p_6} & -\dfrac{p_6p_2\,(2p_1G_b + 2p_8I_b + \alpha D_0)}{(2p_1p_2p_6 + \beta p_3U_0)} & 0 & \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_1^2 & -2\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_2^2 & -2\gamma_2 \end{bmatrix}$$

Luego el polinomio característico asociado a $J(\widetilde{E}^{***})$ es:

$$P(\lambda) = \left(\lambda + p_1 + \frac{\beta p_3 U_0}{2p_2p_6}\right)(\lambda + p_2)(\lambda + p_6)(\lambda^2 + 2\gamma_1\lambda + \omega_1^2)(\lambda^2 + 2\gamma_2\lambda + \omega_2^2)$$

Claramente notamos que hay tres autovalores negativos:

- $\lambda_1 = -p_1 - \dfrac{\beta p_3 U_0}{2p_2p_6}$
- $\lambda_2 = -P_2$
- $\lambda_3 = -p_6$

y el resto de autovalores queda expresado en función de γ_i y ω_i $(i = 1, 2)$ y son determinados por la expresión siguiente:

$$\lambda^2 + 2\gamma_i\lambda + \omega_i^2 \quad = \quad 0$$

de donde obtenemos:

$$\begin{aligned}\lambda_{\pm} &= \frac{-2\gamma_i \pm \sqrt{4\gamma_i^2 - 4\omega_i^2}}{2} \\ &= -\gamma_i \pm \sqrt{\gamma_i^2 - \omega_i^2}\end{aligned}$$

Dado que estamos interesados en la ecuación del oscilador armónico amortiguado imponemos la condición $\omega_i^2 > \gamma_i^2$ para $i = 1, 2$. Luego los autovalores $\lambda_{\pm}$ son complejos conjugados con parte real negativa y por ende la solución es estable.

Por otro lado, si $\omega_i^2 < \gamma_i^2$ tendríamos la ecuación del oscilador sobreamortiguado y para $\omega_i^2 = \gamma_i^2$ el oscilador aperiódico crítico. No consideraremos estos casos por la naturaleza de la trayectoria descrita por las soluciones ya que el fenómeno que intentamos modelar es consistente solo con el caso del oscilador armónico y/o oscilador armónico amortiguado.

Notemos también que si $\gamma_i = 0$ estamos en le caso del oscilador armónico y las soluciones serían inestables.

A medida de resumen tenemos el Teorema 4.5.

Teorema 4.5 *La singularidad*

$$\widetilde{E}^{***} = \left(\frac{p_6 p_2 \left(2p_1 G_b + 2p_8 I_b + \alpha D_0\right)}{\left(2p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}, \frac{\beta p_3 U_0}{2p_6 p_2}, \frac{\beta U_0}{2p_6}, \frac{D_0}{2}, 0, \frac{U_0}{2}, 0 \right)$$

es localmente asintóticamente estable si $\omega_i^2 > \gamma_i^2$ *para* $i = 1, 2$. *Mientras que* $\widehat{E}^{***}$ *será inestable si* $\gamma_i = 0$ *para algún* $i = 1, 2$.

Simulaciones

Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.5 con valores iniciales:

$$G(0) = 75, \;\; X(0) = 0, \;\; I(0) = 0, \;\; D'(0) = 0, \;\; D(0) = 80, \;\; U'(0) = 0 \;\; y \;\; U(0) = 80$$

desde el instante $t = 0$ hasta $t = 1440$ minutos, obtenemos las gráficas mostradas a continuación.

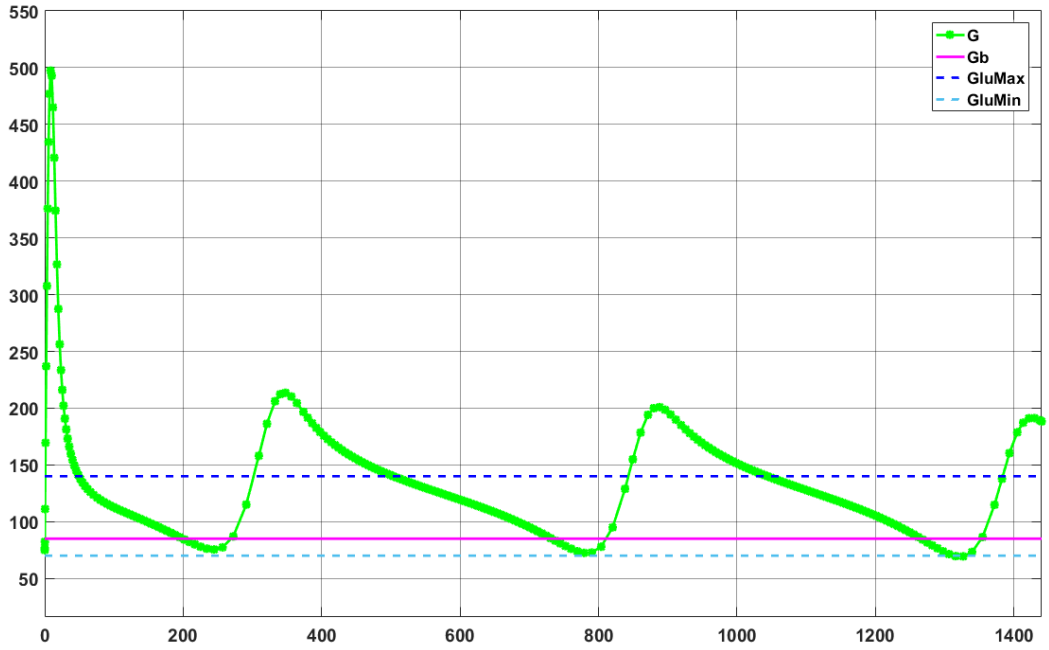


Figura 4.15: Glucosa

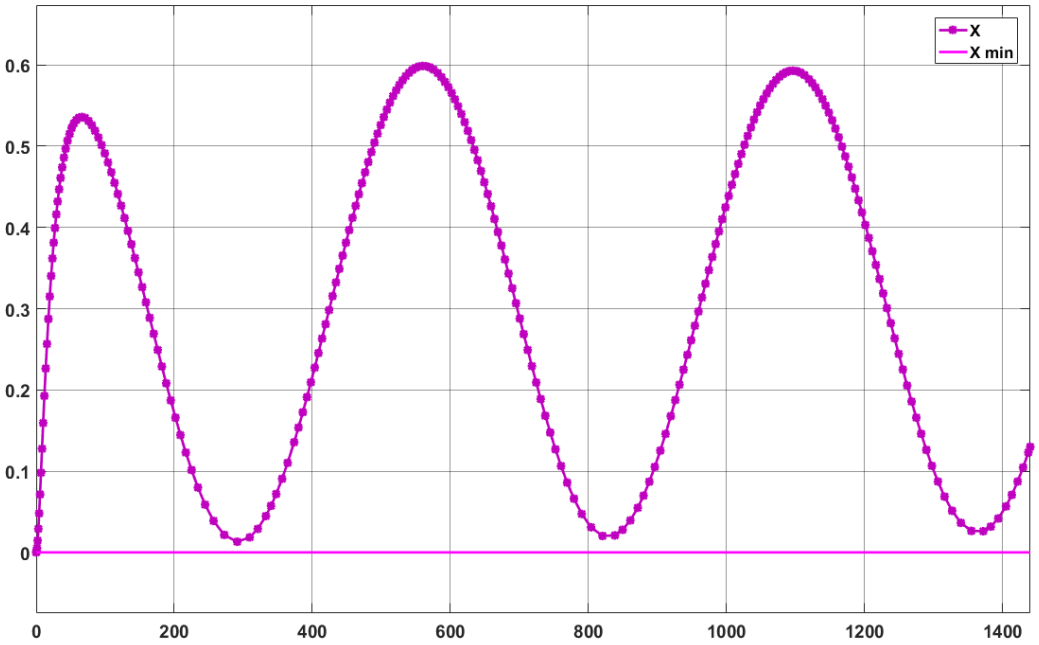


Figura 4.16: Insulina activa

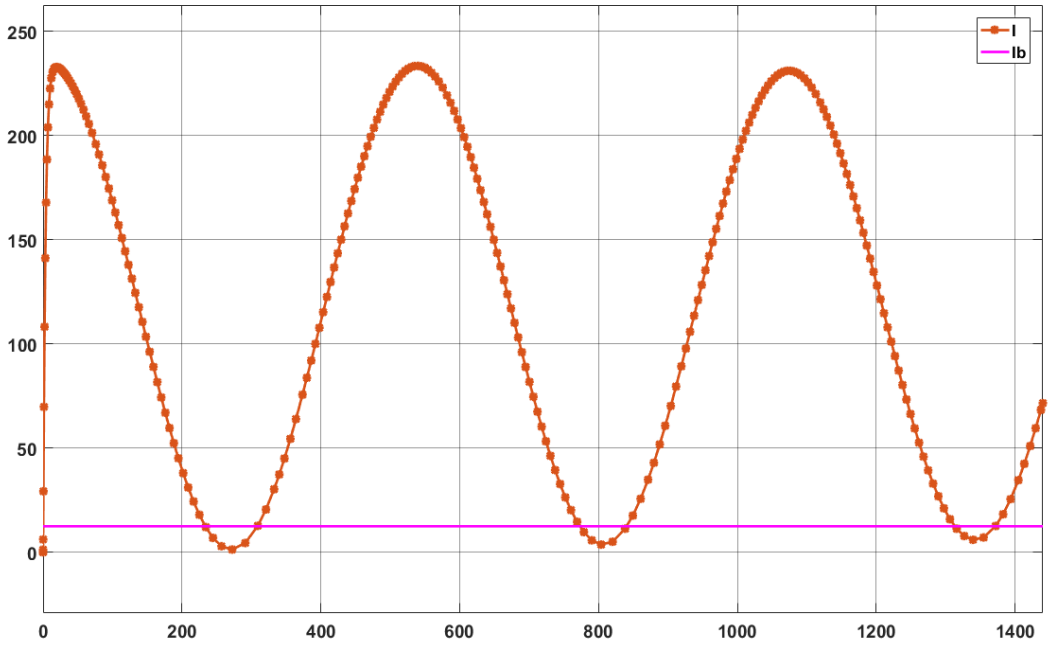


Figura 4.17: Insulina

En la Figura 4.15 podemos observar la glucemia, donde el primer pico correspondiente a la interacción Glucosa-Insulina la cual es diferente a los 2 siguientes, pues la simulación empieza con el paciente diabético sin tratamiento previo es decir sin insulina en el cuerpo por eso al recibir el estímulo de glucosa por el alimento, la glucemia se dispara, mientras que en los siguientes picos ya se cuenta con la insulina suministrada por el tratamiento por lo cual la glucemia no se eleva tanto como en el primer pico. Note que es normal presentar una glucemia elevada tras cada ingesta de alimentos y nuestra simulación muestra que aproximadamente 3 horas después la glucemia vuelve a los rangos normales para luego continuar con el mismo ciclo.

En la Figura 4.16 y Figura 4.17 observamos el efecto de la insulina activa y la insulinemia respectivamente, como se puede observar las gráficas son bastante similares pues hay una relación directa entre estas variables de estado.

En la Figura 4.17 observamos el rápido incremento en la insulinemia por la suministración del tratamiento, nótese que el paciente diabético tipo I no produce insulina por lo cual es normal que la dosis de insulina suministrada se consuma y se termine. La simulación considera una aplicación del tratamiento por cada ingesta de alimentos por lo cual se observamos que cuando la insulina se está acabando nuevamente la insulinemia se eleva, este comportamiento es debido a la suministración del tratamiento, el cual es aplicado aproximadamente cada 8 horas por lo cual se observa un comportamiento cuasi-periódico después del primer pico.

En la Figura 4.16 observamos el efecto de la insulina activa, cuyo comportamiento es bastante similar al de la insulina. Notemos que al inicio de la simulación el valor numérico del efecto de la insulina activa es cero pues se considera para la simulación que el paciente no ha recibido insulina antes de la simulación, luego el valor numérico del efecto de la insulina activa se incrementa pues el paciente ya recibió la primera dosis de tratamiento y a medida que se va consumiendo la insulina por el metabolismo del cuerpo y/o almacenando en los tejidos el efecto de la insulina activa disminuye hasta que se vuelve a recibir la siguiente dosis del tratamiento y este ciclo se repite de manera

cuasi-periódica.

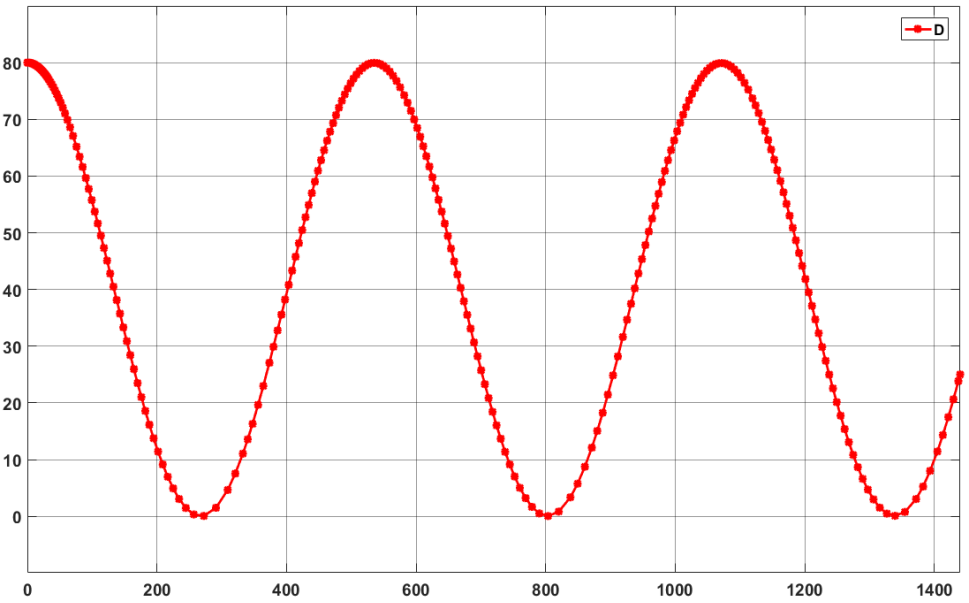


Figura 4.18: Alimento

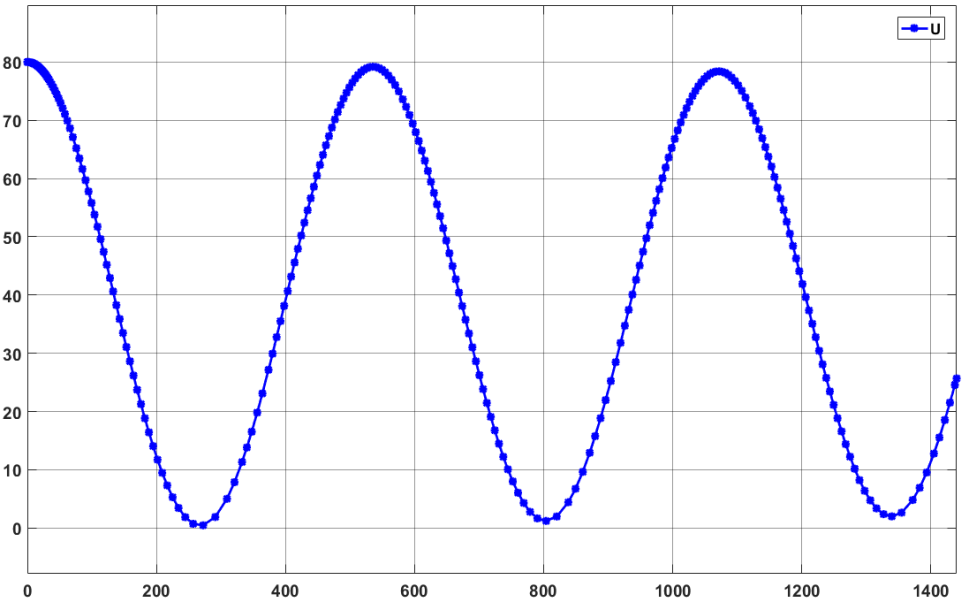


Figura 4.19: tratamiento

En la Figura 4.18 y Figura 4.19 observamos que el comportamiento del estímulo en la glucosa por la ingesta de alimentos y el tratamiento respectivamente son lo que se esperaba según las consideraciones biológicas de este caso. Es decir, se observa cómo se va consumiendo la glucosa y la insulina respectivamente hasta terminarse el primer estímulo y tratamiento respectivamente y luego se recibe el siguiente estímulo y tratamiento (aproximadamente 8 horas después) con lo cual se observa el comportamiento cuasi-periódico entre el estímulo por la ingesta de alimentos y aplicación del tratamiento i.e. cada pico corresponde con cada uno de estos eventos respectivamente.

4.4. Controlando la Ingesta de alimentos

Para tener mejor control de la glucosa se considera que el estímulo de glucosa debido a la ingesta de alimentos es modelado por la ecuación logística donde la glucosa basal controla el crecimiento de la glucosa y con las hipótesis del modelo. (4.41)tenemos:

- Se considera que el estímulo de glucosa debido a la ingesta de alimentos $D(t)$ es una función no negativa y lo suficientemente suave $D : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}_0^+$ tal que $D(t) \leq G_b$.
- Se considera que el tratamiento $U(t)$ es una función no negativa, acotada y lo suficientemente suave $U : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}_0^+$.

Con las hipótesis anteriores consideremos el modelo siguiente:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1 - \dfrac{D(t)}{G_b}\right) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D''(t) &= -2\gamma_1 D'(t) - \omega_1^2\left(D(t) - \dfrac{D_0}{2}\right) &, \quad D(0) &= D_0 \\ & & \quad D'(0) &= 0 \\ U''(t) &= -2\gamma_2 U'(t) - \omega_2^2\left(U(t) - \dfrac{U_0}{2}\right) &, \quad U(0) &= U_0 \\ & & \quad U'(0) &= 0 \end{cases} \tag{4.55}$$

El modelo (4.55) utiliza las variables definidas en la Tabla 4.4 y los parámetros definidos en la Tabla 4.5.

Variable	Unidad	Descripción
t	min	tiempo.
$G(t)$	mg/dL	Concentración de glucosa en la sangre en el instante t.
$X(t)$	1/min	Efecto de la insulina activa en el instante t.
$I(t)$	mU/L	Concentración de insulina en la sangre en el instante t.
$D(t)$	mg/dL	Concentración de glucosa estimulada por la ingesta de alimentos.
$U(t)$	mU/L	Concentración de insulina suministrada por el tratamiento.

Tabla 4.4: Variables del modelo (4.55).

Notemos que las ecuaciones de segundo orden correspondientes a D y U se pueden desacoplar en

Parámetro	Unidad	Descripción
G_b	mg/dL	Concentración basal de glucosa.
I_b	mU/L	Concentración basal de insulina.
p_1	1/min	Tasa de consumo de glucosa independiente de la insulina.
p_2	1/min	Tasa de consumo de la insulina activa.
p_3	L/(min^2·mU)	Incremento en la habilidad de consumo de glucosa causada por la insulina.
p_6	1/min	Razón de degradación de la insulina en la sangre.
p_8	(mg· L)/(dL· min · mU)	Tasa de incremento de glucosa por ausencia de la insulina.
α	1/min	Tasa de asimilación de la glucosa producida por la ingesta de alimentos.
β	1/min	Tasa de efectividad del tratamiento.
ω_1	1/min	Frecuencia natural con la que se aplica el estimulo por la ingesta de alimentos.
γ_1	1/min	Resistencia a la asimilación por el estimulo de la ingesta de alimentos.
γ_2	1/min	Resistencia a la asimilación de la insulina por el tratamiento.
ω_2	1/min	Frecuencia natural con la que suministra o aplica el tratamiento.

Tabla 4.5: Parámetros del modelo (4.55).

sistemas de primer orden, entonces el sistema (4.55) se puede escribir de la forma siguiente:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1-\dfrac{D(t)}{G_b}\right) &, \quad G(0) = G_0 \\ X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) &, \quad X(0) = 0 \\ I'(t) &= -p_6I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) = 0 \\ D'(t) &= A(t) &, \quad D(0) = D_0 \\ A'(t) &= -2\gamma_1 A(t) - \omega_1^2\left(D(t)-\dfrac{D_0}{2}\right) &, \quad A(0) = 0 \\ U'(t) &= B(t) &, \quad U(0) = U_0 \\ B'(t) &= -2\gamma_2 B(t) - \omega_2^2\left(U(t)-\dfrac{U_0}{2}\right) &, \quad B(0) = 0 \end{cases} \tag{4.56}$$

Como las soluciones de D y U son conocidas (ver Caso IV de la sección anterior) entonces podemos considerar el modelo anterior como un modelo con 3 variables de estado y 2 restricciones impuestas por D y U.

El modelo (4.55) puede ser visto de la siguiente manera:

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1 - \dfrac{D(t)}{G_b}\right) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2 X(t) + p_3 I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \end{cases} \tag{4.57}$$

4.4.1. Análisis cualitativo

En esta sección se estudiará algunas características cualitativas, tales como la existencia, unicidad, posibilidad e invariancia de las soluciones del sistema (4.57).

Dominio de las funciones $F_i(t, G, X, I)$

Del sistema (4.57), desde que D y U son conocidas consideremos:

$$F_1(t, G, X, I) = -p_1(G - G_b) - XG + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1 - \frac{D(t)}{G_b}\right) \tag{4.58}$$

$$F_2(t, G, X, I) = -p_2 X + p_3 I \tag{4.59}$$

$$F_3(t, G, X, I) = -p_6 I + \beta U(t) \tag{4.60}$$

Notamos que las funciones F_i, para $i = 1, 2, 3$ están bien definidas para $G \geq 0, X \geq 0$ y $I \geq 0$.

Consideremos $\mathbb{R}_0^+ = [0, \infty\rangle$ y $w = (w_1, w_2, w_3) = (G, X, I)$ luego para $i = 1, 2, 3$ tenemos

$$\begin{array}{rccl} \widetilde{F}_i & : & \mathbb{R}_0^+ \times \Omega & \longrightarrow & \mathbb{R} \\ & & (t, w) & \longmapsto & \widetilde{F}_i(t, w) = F_i(t, G, X, I) \end{array}$$

donde:

$$\Omega = \left\{(G, X, I) \in \mathbb{R}^3 : G \geq 0, X \geq 0, I \geq 0\right\}.$$

i.e. $\mathbb{R}_0^+ \times \Omega$ es el dominio de las funciones $\widetilde{F}_i$ para cada $i = 1, 2, 3$.

Existencia y unicidad de las soluciones

Para mostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (4.57), trabajaremos con las funciones $\widetilde{F}_i$ para $i = 1, 2, 3$ definidas por las ecuaciones (4.58), (4.59) y (4.60). En primer lugar construimos el PVI que representa al sistema (4.57).

Sea

$$\begin{array}{rccl} F & : & \mathbb{R}_0^+ \times \Omega \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^3 & \longrightarrow & \mathbb{R}^3 \\ & & (t, w) & \longmapsto & F(t, w) = (\widetilde{F}_1(t, w), \widetilde{F}_2(t, w), \widetilde{F}_3(t, w)) \end{array}$$

Así tenemos el siguiente PVI asociado a w y F quedando expresado de la siguiente manera:

$$\begin{cases} w' &= F(t,w) \\ \\ w(0) &= (G(0),X(0),I(0)) \in \Omega \end{cases} \tag{4.61}$$

entonces el PVI (4.61) equivale al sistema (4.57)

Proposición 4.4 *La Función F es de clase C^1 respecto a w en Ω*

Demostración. Para la función F notamos que las derivadas parciales se representan de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{F}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}F_1(t,G,X,I) &= -p_1 - X \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{F}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}F_1(G,X,I) &= -G \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{F}_1(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}F_1(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{F}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}F_2(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{F}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}F_2(G,X,I) &= -p_2 \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{F}_2(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}F_2(G,X,I) &= p_3 \\
\frac{\partial}{\partial w_1}\widetilde{F}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial G}F_3(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_2}\widetilde{F}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial X}F_3(G,X,I) &= 0 \\
\frac{\partial}{\partial w_3}\widetilde{F}_3(t,w) &= \frac{\partial}{\partial I}F_3(G,X,I) &= -p_6
\end{aligned}$$

Es decir para todo $w = (G,X,I) \in \Omega$ existen las derivadas parciales $\dfrac{\partial}{\partial w_j}\widetilde{F}_i(t,w)$ con $1 \leq i,j \leq 3$ las cuales son continuas respecto a w en Ω por lo tanto F es de clase C^1 con respecto a w en Ω. ■

Teorema 4.6 *Para el PVI*

$$\begin{cases} w' &= F(t,w) \\ w(0) &= (G(0),X(0),I(0)) \in \Omega \end{cases}$$

definido en (4.61) existe una única solución en el intervalo $[0,\infty\rangle$.

Demostración.

Como F es de clase C^1 respecto a w en Ω, por la Definición (1.6), tenemos que F es localmente Lipschitz respecto a w en Ω.

Debemos recordar que los parámetros $p_1,\ G_b,\ p_8,\ I_b,\ p_2,\ p_3,\ p_6, U$ y D son positivos, entonces

- Para $w = (0, X, I)$ con $X \geq 0, I \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{F}_1(t, w) = F_1(t, 0, X, I) = p_1 G_b + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1 - \frac{D(t)}{G_b}\right) \geq 0$$

- Para $w = (G, 0, I)$ con $G \geq 0, I \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{F}_2(t, w) = F_2(t, G, 0, I) = p_3 I \geq 0$$

- Para $w = (G, X, 0)$ con $G \geq 0, X \geq 0$ y para cualquier $t \geq 0$ se cumple:

$$\widetilde{F}_3(t, w) = F_3(t, G, X, 0) = \beta U(t) \geq 0$$

Entonces por el Teorema 1.5 (Existencia y Unicidad) existe una solución única del PVI (4.61) en algún intervalo $[0, T\rangle$. Adicionalmente si $T < \infty$, entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} (G(t) + X(t) + I(t)) = \infty. \tag{4.62}$$

Luego de la primera ecuación del sistema (4.57), tenemos:

$$\begin{aligned}
G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1 - \frac{D(t)}{G_b}\right) \\
G'(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) - \frac{\alpha D^2(t)}{G_b} \\
G'(t) &\leq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t) \\
\frac{d(G(t) - G_b)}{dt} &\leq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha G_b \\
\frac{d\left((G(t) - G_b)e^{p_1 t}\right)}{dt} &\leq e^{p_1 t}\left(p_8(I_b) + \alpha G_b - X(t)G(t)\right)
\end{aligned}$$

Integrando de 0 a $t < T$

$$\begin{aligned}
\int_0^t d\left((G(s) - G_b)e^{p_1 s}\right) &\leq \int_0^t e^{p_1 s}\left(p_8(I_b) - X(s)G(s) + \alpha G_b\right) ds \\
(G(t) - G_b)\, e^{p_1 t} - (G(0) - G_b) &\leq \frac{p_8(I_b)}{p_1}\left(e^{p_1 t} - 1\right) + \frac{\alpha G_b}{p_1}\left(e^{p_1 t} - 1\right) - \int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds \\
G(t) - G_b &\leq (G(0) - G_b)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1}\left(1 - e^{-p_1 t}\right) - e^{-p_1 t}\int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds
\end{aligned}$$

$$G(t) \leq G_b + G(0)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1} - e^{-p_1 t}\left(\frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1} + G_b\right) - e^{-p_1 t}\int_0^t X(s)G(s)e^{p_1 s} ds$$

$$
\begin{aligned}
G(t) &\leq G_b + G(0)e^{-p_1 t} + \frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1} \\
G(t) &\leq G_b + G(0) + \frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1} \\
G(t) &\leq \underbrace{G_b + \frac{p_8(I_b) + \alpha G_b}{p_1} + G_0}_{K_4} < \infty
\end{aligned}
$$

Luego para $0 \leq t < T$ se cumple que $G(t) \leq K_4 < \infty$.

Como $U(t)$ es una función no negativa y acotada, entonces existe $U_0 > 0$ tal que:

$$0 \leq U(t) \leq U_0 \quad \forall t \geq 0$$

Luego de la tercera ecuación del sistema (4.57) tenemos:

$$
\begin{aligned}
I'(t) &= -p_6 I(t) + \beta U(t) \\
I'(t) &\leq -p_6 I(t) + \beta U_0 \\
I'(t) &\leq \beta U_0
\end{aligned}
$$

Integrando de 0 a t.

$$
\begin{aligned}
\int_0^t dI(t) &\leq \int_0^t \beta U_0 ds \\
I(t) - I(0) &\leq \beta U_0 t \\
I(t) &\leq I(0) + \beta U_0 t
\end{aligned}
$$

como $t < T$, entonces:

$$I(t) \leq \underbrace{I(0) + \beta U_0 T}_{K_5} \tag{4.63}$$

entonces para $0 \leq t < T$ se cumple que $I(t) \leq K_5 < \infty$

De la segunda ecuación del sistema (4.57) y de (4.63) tenemos:

$$
\begin{aligned}
X'(t) &\leq -p_2 X(t) + p_3 K_5 \\
X'(t) &\leq p_3 K_5 \\
\int_0^t dX(t) &\leq \int_0^t p_3 K_5 ds \\
X(t) &\leq X(0) + p_3 K_5 t
\end{aligned}
$$

como $t < T$, entonces:

$$X(t) \leq \underbrace{X(0) + p_3 K_5 T}_{K_6}$$

Entonces para $0 \leq t < T$ se cumple que $X(t) \leq K_6 < \infty$.

Por lo tanto $G(t) + X(t) + I(t) \leq K_4 + K_5 + K_6 < \infty$ para todo $0 \leq t < T$. Entonces:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \{G(t) + X(t) + I(t)\} \leq K_4 + K_5 + K_6 < \infty.$$

Lo cual se contradice con el consecuente (4.62), por lo tanto la solución del PVI está definida para todo $t \geq 0$ tal y como se quería demostrar. ■

Positividad y Acotación de las soluciones

El sistema (4.57) es un modelo aplicado a la rama de la medicina, por lo tanto tiene que cumplir con ciertas condiciones médicas como la positividad de las soluciones y también la acotación de las mismas, ya que consideramos que las poblaciones no crecer indefinidamente.

Teorema 4.7 *La región Ω es invariante por el sistema (4.57). Esto es*

$$\textit{Si } (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega, \textit{ entonces } (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega \textit{ para todo } t \geq 0.$$

Demostración. En efecto, en la prueba del Teorema 4.6, para mostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema (4.57), obtuvimos las siguientes relaciones:

$$I(t) = I(0)e^{-p_6 t} \tag{4.64}$$

Del sistema (4.57) tenemos:

$$G'(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)(1 - \frac{D(t)}{G_b})$$

como $D(t) \leq G_b$ podemos decir:

$$D(t) \leq G_b$$

$$\frac{D(t)}{G_b} \leq 1$$

$$1 - \frac{D(t)}{G_b} \geq 0$$

entonces tenemos:

$$G'(t) = -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b)$$

$$G'(t) \geq -p_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t)$$

$$G'(t) \geq -G(t)(p_1 + X(t))$$

Finalmente obtenemos:

$$G(t) \geq G(0)e^{-\int_0^t (p_1 + X(s))ds} \tag{4.65}$$

Tomando en cuenta la segunda ecuación del sistema (4.12) tenemos:

$$\begin{aligned} X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) \\ X'(t) &\geq -p_2X(t) \\ \frac{X'(t)}{X(t)} &\geq -p_2 \\ \int_0^t d\ln(X(t)) &\geq \int_0^t -p_2dt \\ \ln X(t) - \ln X(0) &\geq -p_2t \\ X(t) &\geq X(0)e^{-p_2t} \end{aligned} \tag{4.66}$$

Por otro lado, de la tercera ecuación del sistema (4.12) tenemos:

$$\begin{aligned} I'(t) &= -p_6X(t) + \beta U(t) \\ I'(t) &\geq -p_6I(t) \\ \frac{I'(t)}{I(t)} &\geq -p_6 \\ \int_0^t d(\ln I(t)) &\geq \int_0^t -p_6dt \\ \ln(I(t)) - \ln(I(0)) &\geq -p_6t \\ I(t) &\geq I(0)e^{-p_6t} \end{aligned} \tag{4.67}$$

Consideremos a $w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega$, tenemos que $G(0) \geq 0$, $X(0) \geq 0$ y $I(0) \geq 0$. Y de la positividad de la función exponencial i.e.

$$0 < e^{-t} \leq 1 \ \ \forall t \geq 0.$$

De las ecuaciones (4.65) , (4.66) y (4.67) tenemos :

- $G(t) \geq G(0)e^{-\int_0^t (p_1 + X(s))ds} \geq 0$
- $X(t) = X(0)e^{-p_2t} \geq 0$
- $I(t) = I(0)e^{-p_6t} \geq 0$

Entonces como $(G(t), X(t), I(t)) \in \Omega$ para todo $t \geq 0$. Lo cual prueba la invarianza. ■

Como Ω es invariante por el sistema (4.12), entonces para cualquier condición inicial

$$w_0 = (G(0), X(0), I(0)) \in \Omega, \ \text{ se cumple que } \ (G(t), X(t), I(t)) \in \Omega$$

Lo cual implica

$$G(t) \geq 0 \ , \ X(t) \geq 0 \ \wedge \ I(t) \geq 0 \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

Esto prueba la positividad de las soluciones, siempre que $(G(0), X(0), I(0)) \in \Omega$.

4.4.2. Análisis de estabilidad

Ahora estudiaremos las condiciones bajo las cuales existen las singularidades y la estabilidad de las soluciones del modelo (4.56).

Existencia de la singularidad $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, A_*, U_*, B_*)$

A continuación estudiaremos las singularidades del sistema (4.56). Para esto supongamos que $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, A_*, U_*, B_*)$ es una solución constante del sistema (4.56) entonces:

$$-p_1(G_* - G_b) - X_* G_* + p_8(I_b) + \alpha D_* \left(1 - \frac{D_*}{G_b}\right) = 0 \tag{4.68}$$

$$-p_2 X_* + p_3 I_* = 0 \tag{4.69}$$

$$-p_6 I_* + \beta U_* = 0 \tag{4.70}$$

$$A_* = 0 \tag{4.71}$$

$$-2\gamma_1 A_* - \omega_1^2 \left(D_* - \frac{D_0}{2}\right) \tag{4.72}$$

$$B_* = 0 \tag{4.73}$$

$$-2\gamma_2 B_* - \omega_2^2 \left(U_* - \frac{U_0}{2}\right) \tag{4.74}$$

De la ecuación (4.73) y (4.71), tenemos: $B_* = 0$ y $A_* = 0$.

Despejando D_* de (4.72), obtenemos:

$$D_* = \frac{D_0}{2} \tag{4.75}$$

Despejando U_* de (4.74), obtenemos:

$$U_* = \frac{U_0}{2} \tag{4.76}$$

Reemplazando (4.76) en (4.70), obtenemos:

$$-p_6 I_* + \beta U_* \quad = \quad 0$$

Luego

$$I_* = \frac{\beta U_0}{2p_6} \tag{4.77}$$

De la ecuación (4.69) tenemos :

$$-p_2 X_* + p_3 I_* = 0$$

$$X_* = \frac{\beta p_3 U_0}{2 p_6 p_2} \tag{4.78}$$

Reemplazando las ecuaciones (4.78) y (4.75) en (4.68) se obtiene:

$$G_* = \frac{p_6 p_2 \left(2 p_1 G_b + 2 p_8 I_b + \alpha D_0 (2 G_b - D_0)\right)}{2 G_b \left(2 p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}$$

Entonces la solución constante o punto crítico queda expresado como

$$E^* = \left(\frac{p_6 p_2 \left(2 p_1 G_b + 2 p_8 I_b + \alpha D_0 (2 G_b - D_0)\right)}{2 G_b \left(2 p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}, \frac{\beta p_3 U_0}{2 p_6 p_2}, \frac{\beta U_0}{2 p_6}, \frac{D_0}{2}, 0, \frac{U_0}{2}, 0 \right)$$

Como para la existencia y unicidad de las soluciones tenemos como hipótesis $G(t) \leq G_b$ entonces en particular se cumple

$$\frac{D_0}{2} = \frac{D(0)}{2} < D(t) \leq G_b$$

entonces el punto crítico siempre existe.
A medida de resumen tenemos el lema siguiente.

Lema 4.1 *El punto de equilibrio* $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, A_*, U_*, B_*)$ *del sistema (4.56), interior a* Ω*, existe, es único y esta definido por:*

$$G_* = \frac{p_6 p_2 \left(2 p_1 G_b + 2 p_8 I_b + \alpha D_0 (2 G_b - D_0)\right)}{2 G_b \left(2 p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0\right)}, \quad X_* = \frac{\beta p_3 U_0}{2 p_6 p_2} \quad I_* = \frac{\beta U_0}{2 p_6}$$

$$D_* = \frac{D_0}{2} \quad A_* = 0 \quad U_* = \frac{U_0}{2} \quad y \quad B_* = 0.$$

Estabilidad de $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, A_*, U_*, B_*)$

El Jacobiano para el sistema (4.42) queda expresado de siguiente manera:

$$J(G, X, I, D, A, U, B) = \begin{bmatrix} -p_1 - X & -G & 0 & \alpha - \frac{2\alpha D}{G_b} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_1^2 & -2\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_2^2 & -2\gamma_2 \end{bmatrix} \tag{4.79}$$

Evaluando el Jacobiano (4.79) en $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, A_*, U_*, B_*)$ obtenemos:

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} -p_1 - \frac{\beta p_3 U_0}{2p_2 p_6} & -\frac{p_6 p_2 \left(2p_1 G_b + 2p_8 I_b + \alpha D_0 (2G_b - D_0)\right)}{(2p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0)} & 0 & \alpha - \frac{2\alpha D_0}{2G_b} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_1^2 & -2\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_2^2 & -2\gamma_2 \end{bmatrix}$$

Luego el polinomio característico asociado a $J(E^*)$ es:

$$P(\lambda) = \left(\lambda + p_1 + \frac{\beta p_3 U_0}{2p_2 p_6}\right)(\lambda + p_2)(\lambda + p_6)(\lambda^2 + 2\gamma_1\lambda + \omega_1^2)(\lambda^2 + 2\gamma_2\lambda + \omega_2^2)$$

Claramente notamos que hay tres autovalores negativos:

- $\lambda_1 = -p_1 - \dfrac{\beta p_3 U_0}{2p_2 p_6}$
- $\lambda_2 = -p_2$
- $\lambda_3 = -p_6$

y el resto de autovalores queda expresado en función de γ_i y ω_i $(i = 1, 2)$ y son determinados por la expresión siguiente:

$$\lambda^2 + 2\gamma_i\lambda + \omega_i^2 = 0$$

de donde obtenemos:

$$\begin{aligned} \lambda_\pm &= \frac{-2\gamma_i \pm \sqrt{4\gamma_i^2 - 4\omega_i^2}}{2} \\ &= -\gamma_i \pm \sqrt{\gamma_i^2 - \omega_i^2} \end{aligned}$$

Por las mismas razones que en el modelo (4.41) consideraremos $\omega_i^2 > \lambda_i^2$ luego los autovalores λ positivos y negativos son complejos conjugados con parte real negativa y por ende la solución es estable.

Y si $\gamma_i = 0$ estamos en el caso del oscilador armónico y las soluciones serían inestables. A medida de resumen tenemos el Teorema 4.8.

Teorema 4.8 *La singularidad*

$$E^* = \left(\frac{p_6 p_2 \left(2p_1 G_b + 2p_8 I_b + \alpha D_0 (2G_b - D_0)\right)}{(2p_1 p_2 p_6 + \beta p_3 U_0)}, \frac{\beta p_3 U_0}{2p_6 p_2}, \frac{\beta U_0}{2p_6}, \frac{D_0}{2}, 0, \frac{U_0}{2}, 0\right)$$

es local asintóticamente estable si $\omega_i^2 > \gamma_i^2$ *para* $i = 1, 2$. *Mientras que* E^* *será inestable si* $\gamma_i = 0$ *para algún* $i = 1, 2$.

Estabilidad Global en el sentido de Lyapunov

Denotemos como $E^* = (G_*, X_*, I_*, D_*, 0, U_*, 0)$, al punto critico de la sección anterior. Utilizando las mismas ideas que en el Caso I (D y U funciones constantes) podemos considerar al modelo (4.56) como una EDO autónoma de la forma $\dot{w} = F(w)$, donde

$$w(t) = (G(t), X(t), I(t), D(t), A(t), U(t), B(t))$$

Luego $F(E^*) = 0$ y entonces el sistema $\dot{w} = F(w + E^*)$ tiene como punto critico a $w = 0$.

Para estudiar la estabilidad en el sentido de Lyapunov, utilizaremos el método de Krasovskii generalizado para lo cual tenemos que encontrar matrices simétricas definidas positivas P y Q; y el operador $Z(w)$ definido negativo en algún conjunto alrededor del cero.

Para esto definamos para $a, b, c, d, e, f, g, h \in \mathbb{R}$ positivos la matriz diagonal

$$P = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & g \end{bmatrix}$$

la cual es definida positiva desde que todos sus menores principales son positivos.
Notemos que el jacobiano del sistema $\dot{w} = F(w + E^*) = H(w)$ es

$$J(w) = \begin{bmatrix} -(p_1 + X + X^*) & -(G + G^*) & 0 & \alpha\left(1 - \frac{2}{G_b}(D + D^*)\right) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -p_6 & 0 & 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_1^2 & -2\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\omega_2^2 & -2\gamma_2 \end{bmatrix}$$

Luego tenemos

$$PJ(w) = \begin{bmatrix} -a(p_1+X+X^*) & -a(G+G^*) & 0 & a\alpha\left(1-\frac{2}{G_b}(D+D^*)\right) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -bp_2 & bp_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -cp_6 & 0 & 0 & c\beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & d & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -e\omega_1^2 & -2e\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -g\omega_2^2 & -2g\gamma_2 \end{bmatrix}$$

y

$$J(w)^T P = \begin{bmatrix} -a(p_1+X+X^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -a(G+G^*) & -bp_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & bp_3 & -cp_6 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a\alpha\left(1-\frac{2}{G_b}(D+D^*)\right) & 0 & 0 & 0 & -e\omega_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d & -2e\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c\beta & 0 & 0 & 0 & -g\omega_2^2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f & -2g\gamma_2 \end{bmatrix}$$

Entonces

$$J(w)^T P + PJ(w) = \begin{bmatrix} -2a(p_1+X+X^*) & -a(G+G^*) & 0 & a\alpha - \frac{2a\alpha}{G_b}(D+D^*) & 0 & 0 & 0 \\ -a(G+G^*) & -2bp_2 & bp_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & bp_3 & -2cp_6 & 0 & 0 & c\beta & 0 \\ a\alpha - \frac{2a\alpha}{G_b}(D+D^*) & 0 & 0 & 0 & d-e\omega_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d-e\omega_1^2 & -4e\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c\beta & 0 & 0 & 0 & f-g\omega_2^2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f-g\omega_2^2 & -4g\gamma_2 \end{bmatrix}$$

Define la matriz simetrica Q como

$$Q = \begin{bmatrix} 2ap_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2bp_2 & -bp_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -bp_3 & A & 0 & 0 & -c\beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & B & -(d-e\omega_1^2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(d-e\omega_1^2) & C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -c\beta & 0 & 0 & D & -(f-g\omega_2^2) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(f-g\omega_2^2) & E \end{bmatrix}$$

Donde los valores A, B, C, D y E serán escogidos posteriormente.

Siguiendo la construcción de Krasovskii, tenemos $Z(w) = J(w)^T P + PJ(w) + Q$ entonces

$$Z(w) = \begin{bmatrix} -2a(X+X^*) & -a(G+G^*) & 0 & a\alpha - \frac{2a\alpha}{G_b}(D+D^*) & 0 & 0 & 0 \\ -a(G+G^*) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A-2cp_6 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a\alpha - \frac{2a\alpha}{G_b}(D+D^*) & 0 & 0 & B & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C-4e\gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & E-4g\gamma_2 \end{bmatrix}$$

La elección de las constantes positivas A, B, C, D y E es tal que la matriz Q sea definida positiva y la matriz $Z(w)$ sea definida negativa.

Empecemos por Q, utilizando el criterio de Sylvester tenemos

- $\Delta_1 = 2ap_1 > 0$
- $\Delta_2 = 4abp_1p_2 > 0$
- $\Delta_3 = 2ap_1(2bp_2A - b^2p_3^2) > 0$ siempre que $2bp_2A > b^2p_3^2$ lo cual implica

$$2p_2A > bp_3^2 \quad \Rightarrow \quad A > \frac{b}{2}\frac{p_3^2}{p_2}$$

- $\Delta_4 = B\Delta_3 > 0$
- $\Delta_5 = (BC - (d-e\omega_1^2)^2)\Delta_3 > 0$ siempre que

$$N = BC - (d-e\omega_1^2)^2 > 0$$

- $\Delta_6 = -(c\beta)^2(4abp_1p_2)N + D\Delta_5$, entonces

$$\begin{aligned}\Delta_6 &= -(c\beta)^2(4abp_1p_2)N + DN\Delta_3 \\ &= -(c\beta)^2(4abp_1p_2)N + 2abp_1(2p_2A - bp_3^2)DN \\ &= 2abp_1N(-2p_2(c\beta)^2 + (2p_2A - bp_3^2)D)\end{aligned}$$

  Entonces $\Delta_6 > 0$ siempre que

$$(2p_2A - bp_3^2)D > 2p_2(c\beta)^2$$

- $\Delta_7 = -(f - gw_2^2)^2(c\beta)\Delta_5 + E\Delta_6$, entonces

$$\begin{aligned}\Delta_7 &= -(f - gw_2^2)^2(c\beta)N\Delta_3 + 2abp_1NE(-2p_2(c\beta)^2 + (2p_2A - bp_3^2)D) \\ &= -2abp_1(f - gw_2^2)^2(c\beta)(2p_2A - bp_3^2)N + 2abp_1NE(-2p_2(c\beta)^2 + (2p_2A - bp_3^2)D) \\ &= 2abp_1N(-c\beta(f - g\omega_2^2)^2(2p_2A - bp_3^2) + ((2p_2A - bp_3^2)D - 2p_2(c\beta)^2)E)\end{aligned}$$

  Entonces $\Delta_7 > 0$ siempre que

$$((2p_2A - bp_3^2)D - 2p_2(c\beta)^2)E > c\beta(f - g\omega_2^2)^2(2p_2A - bp_3^2)$$

Similarmente para $Z(w)$ tenemos las siguientes condiciones

- $\Delta_1 = -2a(X + X_*) < 0$ siempre que $X \in B(0, X_*)$ o equivalentemente $|X| < X_*$.
- $\Delta_2 = -a^2(G + G_*)^2 < 0$
- $\Delta_3(A - 2cp_6)\Delta_2 < 0$ siempre que $A > 2cp_6$
- $\Delta_4 = B\Delta_3 < 0$
- $\Delta_5 = (C - 4e\gamma_1)\Delta_4 < 0$ siempre que $C > 4e\gamma_1$
- $\Delta_6 = D\Delta_5 < 0$
- $\Delta_7 = (E - 4g\gamma_2)\Delta_6 < 0$ siempre que $E > 4g\gamma_2$

Definamos el conjunto abierto

$$\Gamma = \{\ \ w = (G, X, I, D, A, U, B) \in \mathbb{R}^7 \ \ | \ \ \|w\| < G_*\ \ \}$$

Para $w \in \Gamma$ escogemos:

- $A = \frac{bp_3^2}{2p_2} + (c\beta)^2$ y $c = \frac{2(p_6+p_2)}{\beta^2}$, luego

$$A > \frac{bp_3^2}{2p_2} \quad \text{y} \quad A > 2cp_6$$

- $D = 1 + c\beta$, $E = \omega_2^2$, $f = \gamma_2 + g\omega_2^2$ y $g = \frac{\gamma_2}{4}$, luego

$$((2p_2A - bp_3^2)D - 2p_2(c\beta)^2)E > c\beta(f - g\omega_2^2)^2(2p_2A - bp_3^2) \quad \text{y} \quad E > 4g\gamma_2 \iff \omega_2^2 > \gamma_2^2$$

- $B = 1$, $C = \omega_1$, $d = \gamma_1 + e\omega_1^2$ y $e = \frac{\gamma_1}{4}$, luego

$$N = BC - (d - e\omega_1^2)^2 > 0 \quad \text{y} \quad C > 4e\gamma_1 \iff \omega_1^2 > \gamma_1^2$$

- $a = 1$ y $b = 1$

Con esta elección de parámetros tenemos que $Z(w)$ es definida negativa para todo $w \in \Gamma$, mientras que P y Q son matrices simétricas definidas positivas.

Definamos

$$V(w(t)) = H(w(t))^T P H(w(t))$$

Entonces

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}V(w(t)) &= \tfrac{d}{dt}H(w(t))^T P H(w(t)) \\
&= \frac{d}{dt}H(w(t))^T P H(w(t)) + H(w(t))^T P \frac{d}{dt}H(w(t)) \\
&= \left(\frac{\partial H(w(t))}{\partial w}\frac{dw}{dt}\right)^T P H(w(t)) + H(w(t))^T P \frac{\partial H(w(t))}{\partial w}\frac{dw}{dt} \\
&= \left(\frac{dw}{dt}\right)^T \left(\frac{\partial H(w(t))}{\partial w}\right)^T P H(w(t)) + H(w(t))^T P \frac{\partial G(w(t))}{\partial w}\frac{dw}{dt} \\
&= H(w(t))^T \left(\frac{\partial H(w(t))}{\partial w}\right)^T P H(w(t)) + H(w(t))^T P \frac{\partial H(w(t))}{\partial w} H(w(t)) \\
&= H(w(t))^T (J(w(t))^T P + P J(w(t))) H(w(t)) \\
&= H(w(t))^T (J(w(t))^T P + P J(w(t)) + Q - Q) H(w(t)) \\
&= H(w(t))^T (J(w(t))^T P + P J(w(t)) + Q) H(w(t)) - H(w(t))^T Q H(w(t)) \\
&= H(w(t))^T Z(w(t)) H(w(t)) - H(w(t))^T Q H(w(t))
\end{aligned}$$

Luego

$$\frac{d}{dt}V(w(t)) = H(w(t))^T Z(w(t)) H(w(t)) - H(w(t))^T Q H(w(t)) < 0$$

Para todo $w \in \Gamma$, desde que $Z(w)$ es definida negativa y Q definida positiva.

Luego $w = 0$ es global asintóticamente Lyapunov estable para el sistema

$$\dot{w} = H(w) = F(w + E^*)$$

lo cual implica que E^* es local asintóticamente Lyapunov estable para el modelo (4.56).

Simulaciones

Ejecutando el diagrama de bloques de la Figura A.5 con valores iniciales:

$$G(0) = 120, \;\; X(0) = 0, \;\; I(0) = 0, \;\; D'(0) = 0, \;\; D(0) = 80, \;\; U'(0) = 0 \;\; y \;\; U(0) = 80$$

y los parámetros de la Tabla A.5 desde el instante $t = 0$ hasta $t = 1320$ minutos, obtenemos las gráficas mostradas a continuación.

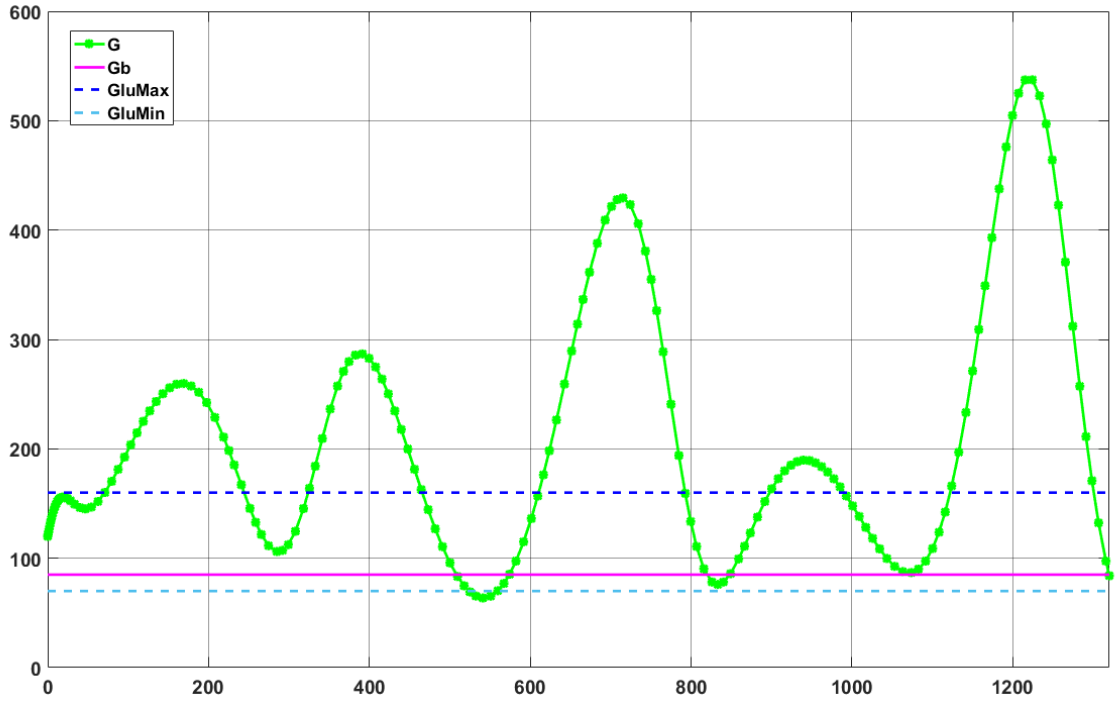


Figura 4.20: Glucosa

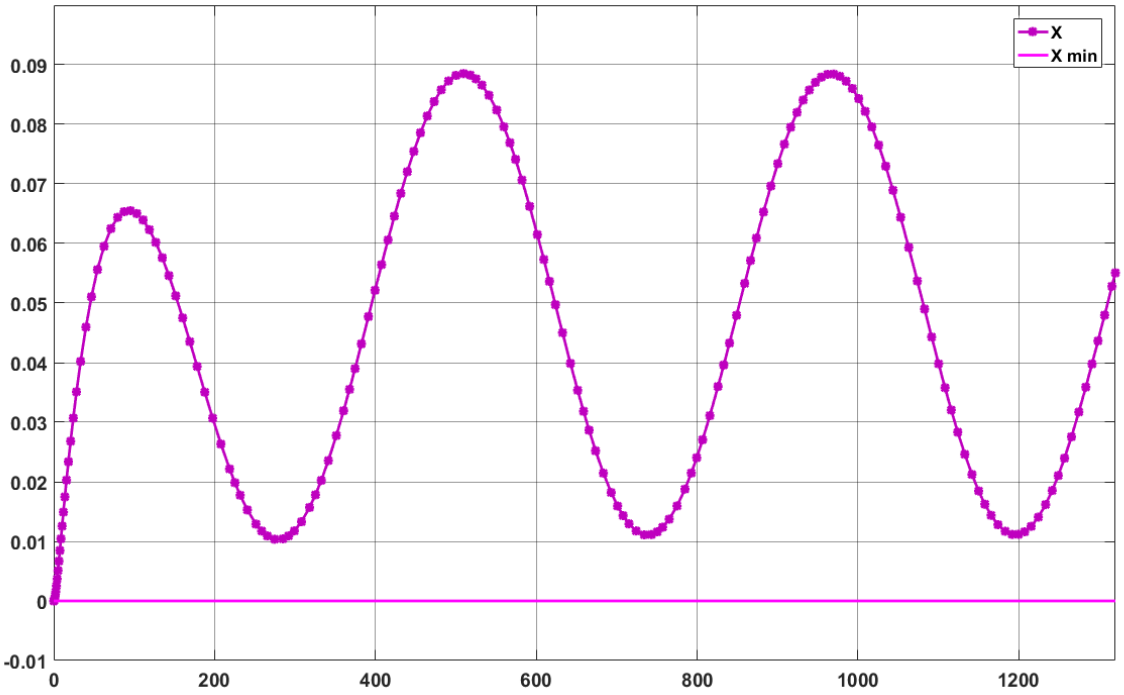


Figura 4.21: Insulina activa

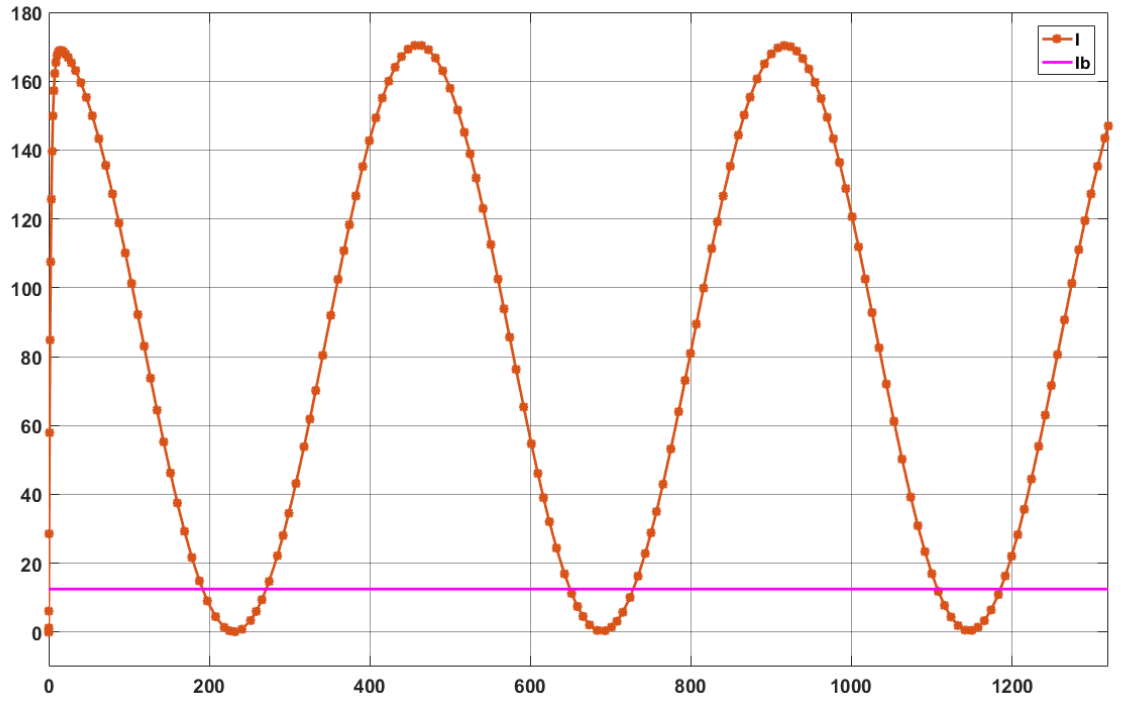


Figura 4.22: Insulina

En la Figura 4.20 observamos el comportamiento de la glucosa el cual es oscilatorio en las primeras horas de la simulación (aproximadamente las 10 primeras horas) luego el comportamiento se vuelve mas homogéneo mostrándose dos picos pronunciados y un pequeño incremento entre los picos, estos picos corresponden a la perturbación por la ingesta de alimentos que se mantiene controlados por la acción del tratamiento.

En la Figura 4.21 observamos el efecto de la insulina activa, a comparación con la Figura 4.16, notamos que la primera dosis de insulina tiene un poco mas de dificultad en asimilase que las dosis posteriores, esto se debe a que la simulación esta empezando con el persona diabética sin previo tratamiento alguno es decir sin insulina en su organismo por lo que es natural esperar que la primera dosis de insulina tenga menos efecto que las dosis posteriores.

En la Figura 4.22 Observamos el comportamiento de la insulina, el cual es bastante similar al de la Figura 4.17, notamos que hay una rápida asimilación de la insulina suministrada por el tratamiento para luego mantener un comportamiento cuasi periódico notamos que los picos ocurren aproximadamente cada 6 horas lo que corresponde a 4 dosis de insulina al día, un pico por dosis.

Como los subsistemas correspondientes a D y U no fueron modificados las gráficas correspondientes a la glucosa producto de l a ingesta de alimentos y la insulina suministrada por el tratamiento siguen siendo las mostradas en la Figura 4.18 y Figura 4.19 respectivamente.

4.5. Comparando Glucosa vs Insulina

En este capitulo se an simulado 3 casos diferentes para D y U y un modelo adicional alterando la interacción del estimulo D en la ecuación correspondiente a G. en esta sección compararemos los resultados obtenidos para la interacción Glucosa-Insulina en los modelos mencionados anteriormente entonces. Para esto modificaremos ligeramente los diagramas de bloques anteriores del Apéndice A.3.4 con unos bloques Mux y $Scope$ para obtener en una sola gráfica a la glucosa e insulina.

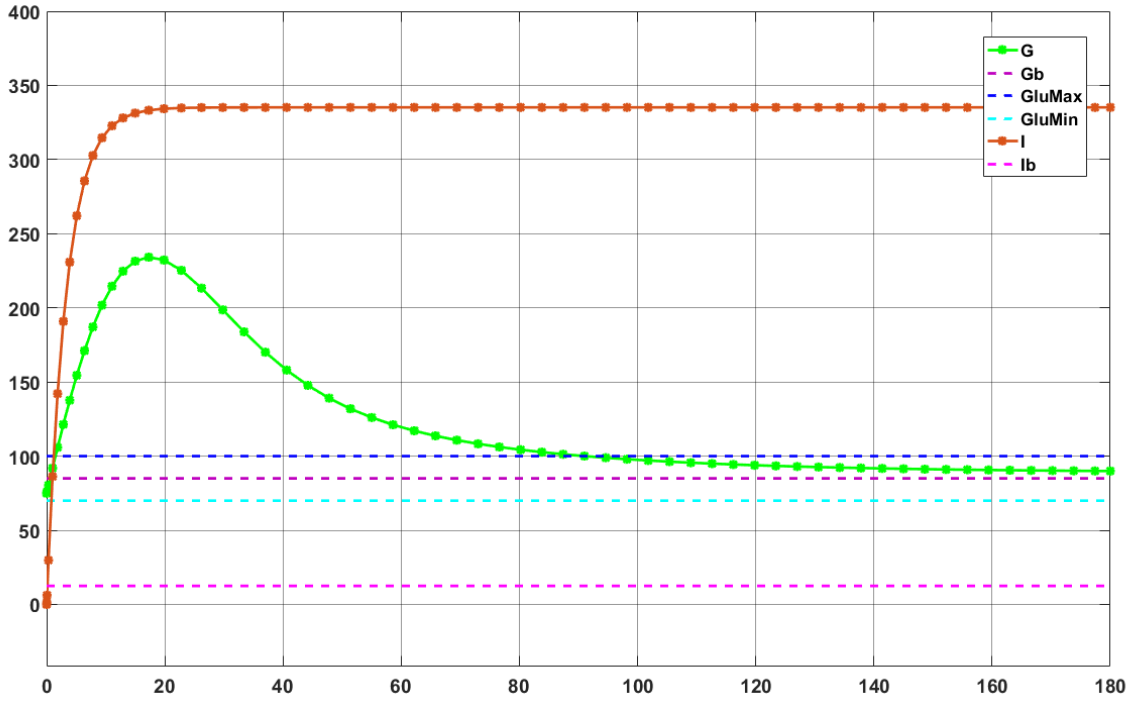


Figura 4.23: Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.4

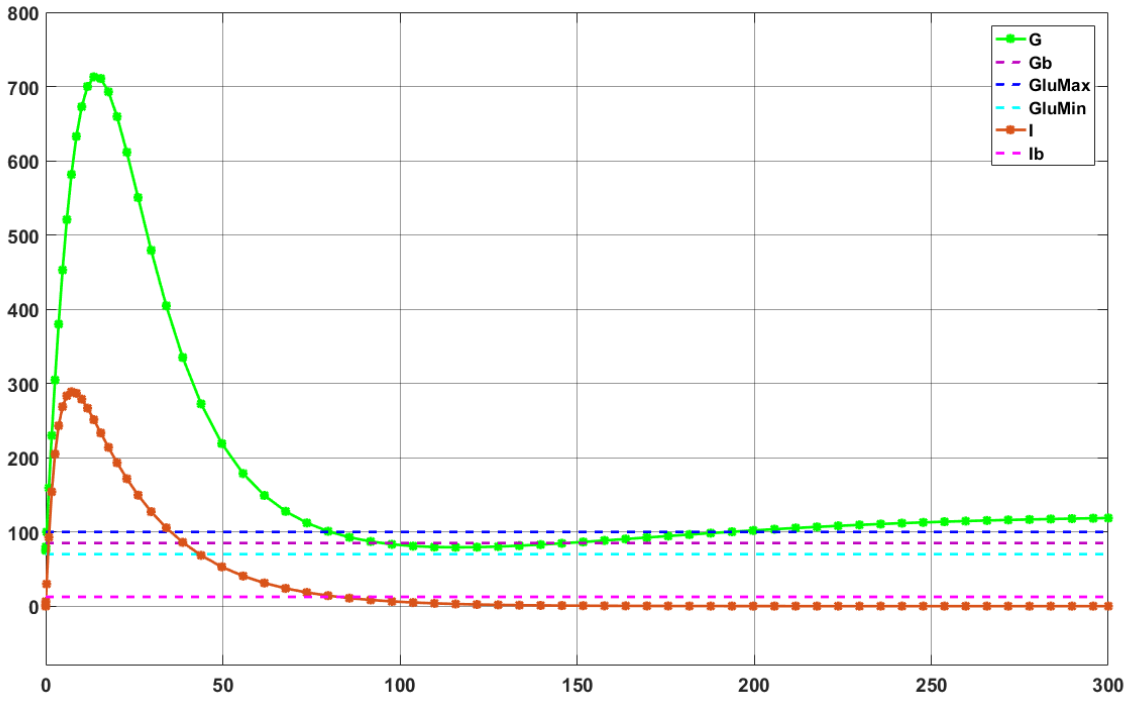


Figura 4.24: Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.5

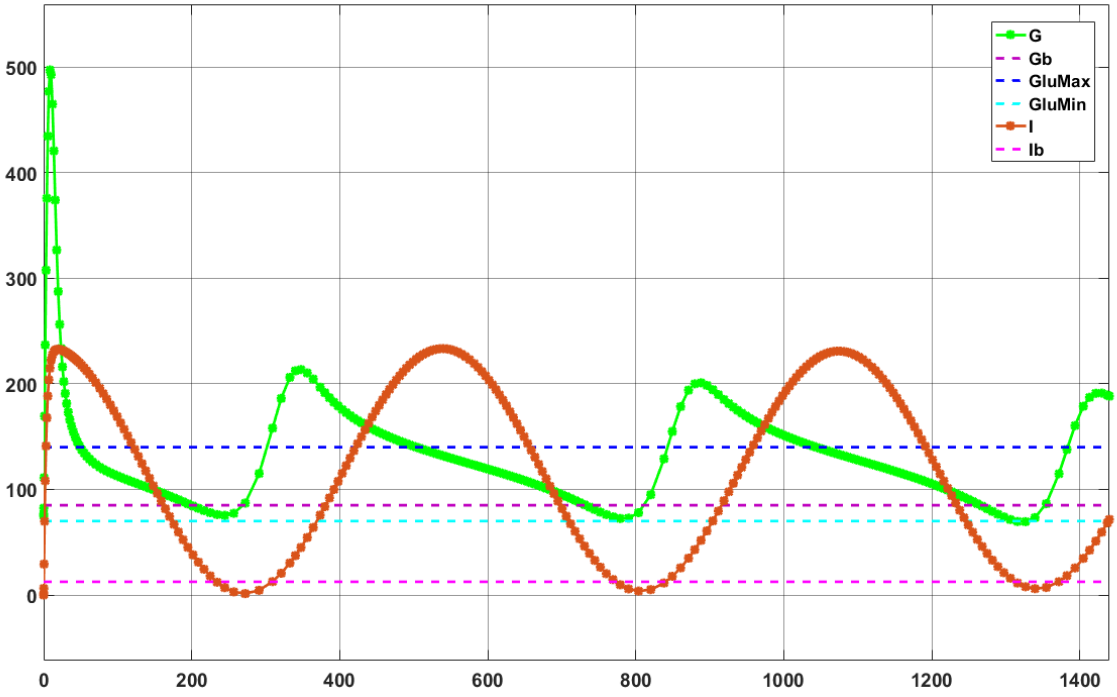


Figura 4.25: Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.8

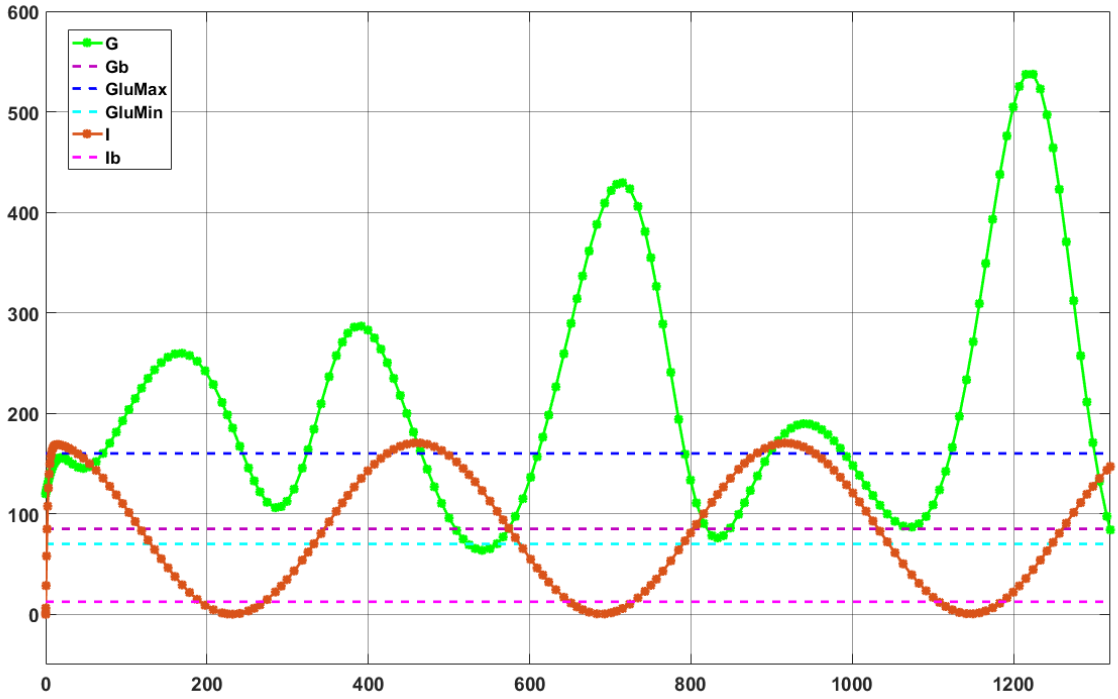


Figura 4.26: Glucosa vs Insulina en la simulación del diagrama de bloques A.11

La Figura 4.23 corresponde al Caso I: D y U como funciones constantes, en esta ilustración podemos ver como la insulina siempre estará presente tras los primeros 15 minutos aproximadamente, la glucosa se regula y se queda entre los rangos estables y ambos muestran un comportamiento asintótico bastante pronto.

La Figura 4.24 corresponde al Caso II: D y U como decaimiento exponencial, en esta ilustración vemos que la glucosa hace un pico más pronunciado y de menor duración que en la Figura 4.23 mientras que la insulina ya no crece hasta hacer asíntota sino también hace un pico similar a la glucosa pero mas pequeño para luego desaparecer (la insulina se consume totalmente).

La Figura 4.25 corresponde al Caso III: D y U como oscilador armónico, en esta ilustración vemos que la glucosa hace un primer pico bastante elevado con respecto a los demás, esto se debe a que al empezar la simulación la persona no tiene insulina en el cuerpo por eso al recibir el estímulo D es natural esperar un incremento elevado en la glucosa. Los demás picos de la glucosa poseen menor amplitud ya que una ves iniciada la simulación la persona no solo recibe el estimulo D sino también U (insulina) por lo que a medida que empiezan a interactúa la glucosa e insulina los picos tienen a estabilizarse es decir permanence con casi la misma amplitud (en periodos cortos de tiempo 1 o 2 dias) aun que sabemos que en tiempos lo suficientemente largos las soluciones tienden a estabilizarse. Además podemos observar que los incrementos en la glucosa corresponden a los periodos en los cuales la insulina se esta terminando pero al recibirse la siguiente dosis de tratamiento vemos como el nivel de glucosa empieza a disminuir a medida que se va asimilando la nueva insulina.

La Figura 4.26 corresponde al modelo de la sección “Controlando la glucosa” es decir al Caso III: D y U como oscilador armónico con aplicación de D como ecuación logística. En la figura podemos observar un comportamiento similar al de la Figura 4.25 salvo que el comportamiento de la glucosa es mas suave es decir las oscilaciones son mas pronunciadas y homogéneas. La insulina es

consumida con mayor rapidez por lo que los picos no son tan altos como en la figura anterior pero es mas fácil observar el incremento de la glucosa cuando la insulina empieza a decaer en especial en los picos mas pronunciados.

Ahora si consideramos los parámetros de la Tabla 4.6 y el modelo (4.56) o equivalentemente la implementación GUIDE, obtenemos un comportamiento similar al anterior pero las curvas son mas suaves.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.02383	p_2	0.017146
p_3	0.00001	p_6	0.398357
p_8	0.0625	β	0.85
α	0.95	ω_1	0.011732
ω_2	0.011732	γ_1	0.0000018
γ_2	0.000038		

Tabla 4.6: Parámetros utilizados en la simulación GUIDE

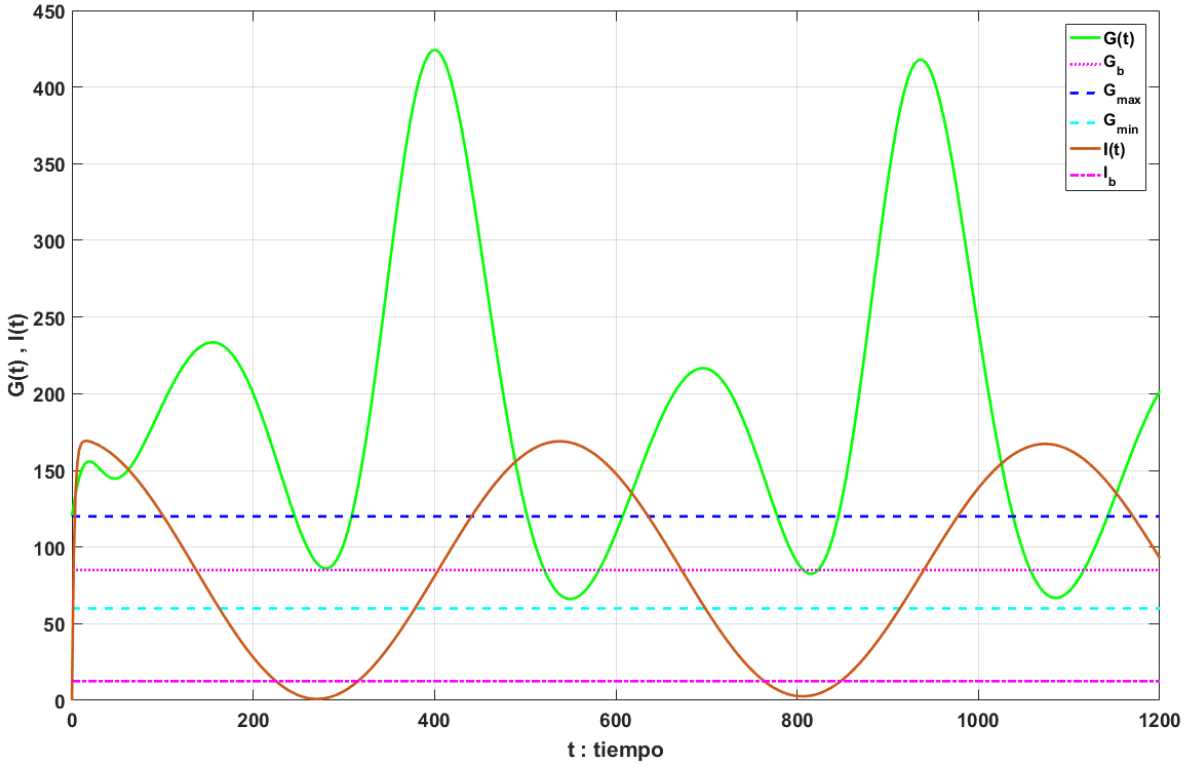


Figura 4.27: Glucosa vs Insulina en la simulación GUIDE

En la Figura 4.28 observamos que cada vez que la persona recibe el estimulo por la ingesta de alimentos, también esta recibiendo una dosis de tratamiento, que en magnitud son prácticamente igual por eso se espera un comportamiento mas homogéneo entre la glucosa e insulina tal y como se muestra en la Figura 4.27.

La Figura 4.29 muestra el comportamiento de $w(t) = (G(t), X(t), I(t))$ como la simulación solo ah durado aproximadamente 24 horas vemos un comportamiento medio espiralado, pero para un tiempo suficientemente largo se mostraría un espiral estable es decir la trayectoria de las soluciones convergen hacia el punto critico interior al espiral.

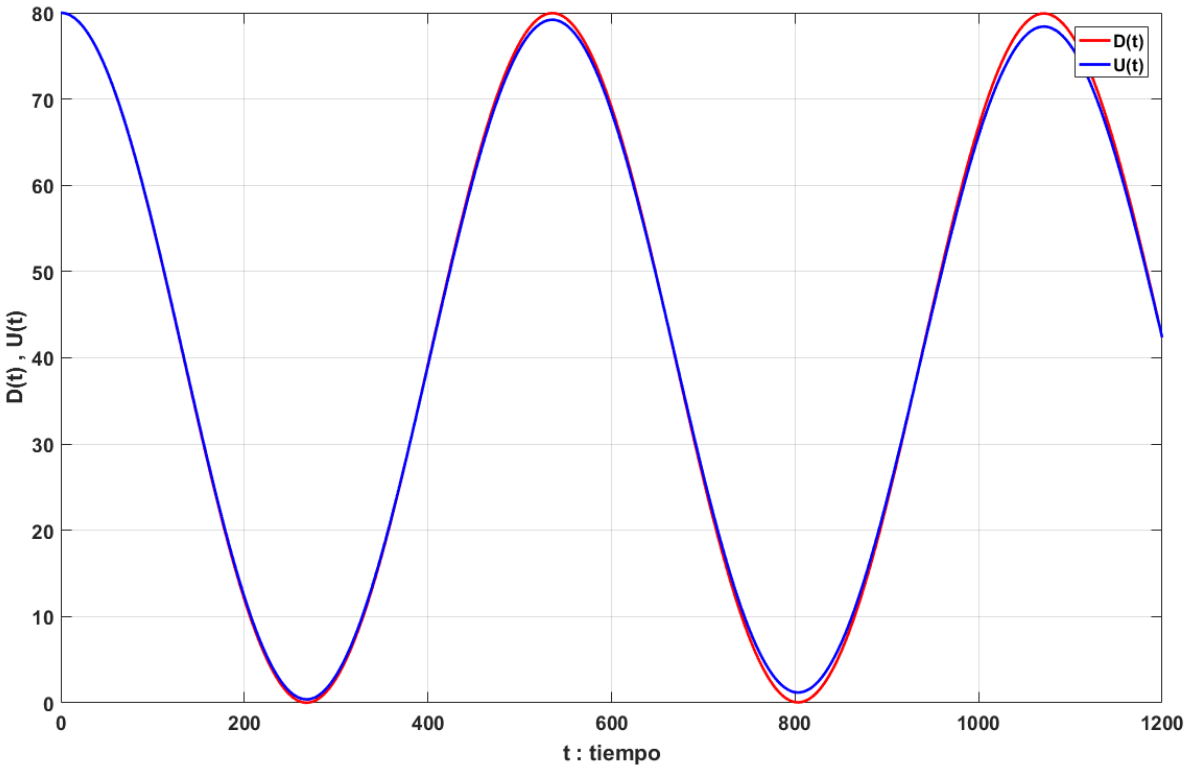


Figura 4.28: Estímulos D vs U en la simulación GUIDE

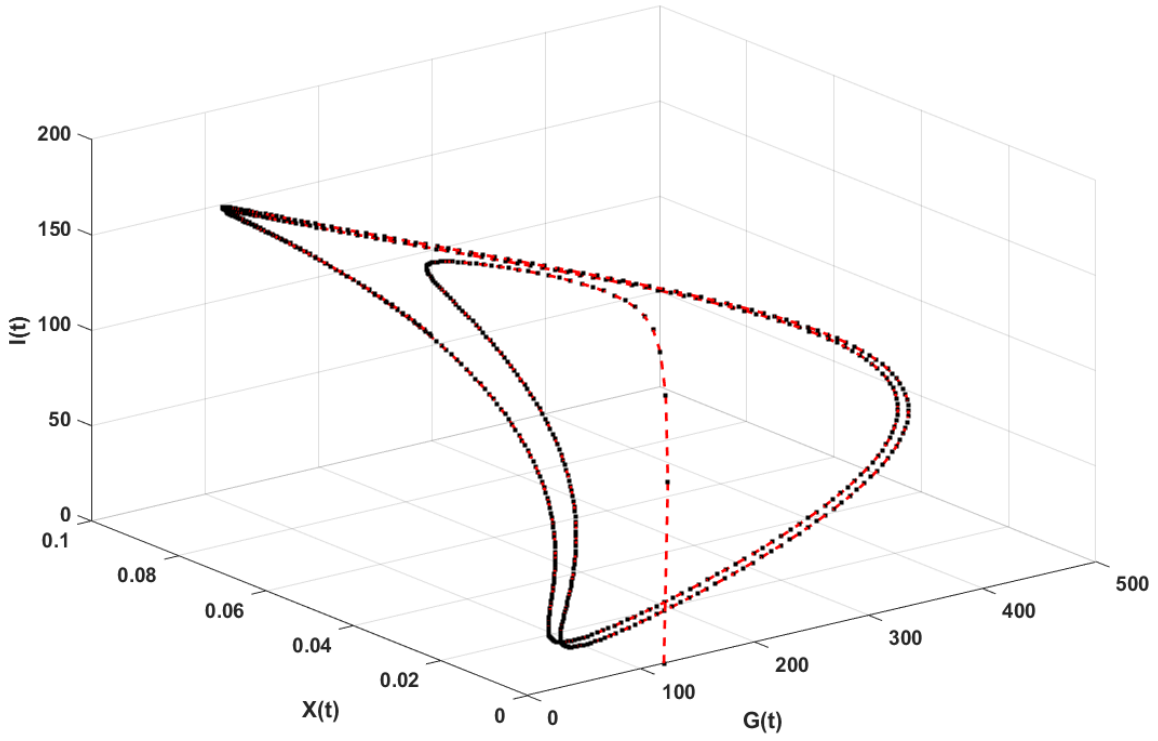


Figura 4.29: Gráfica (G, X, I) en la simulación GUIDE

Capítulo 5

Conclusiones

- Los modelos matemáticos son de gran utilidad, ya que permite al hombre resolver problemas de la realidad en forma abstracta y de acuerdo a los nuevos descubrimientos tecnológicos y/o biológicos es posible mejorarlos. Tomemos por ejemplo el modelo minimal de Bergman que describe la dinámica de la interacción Glucosa-Insulina en el cuerpo humano, el cual es nuestro modelo base. Ya que las personas con Diabetes tipo I no producen insulina, modificamos el modelo minimal para crear un modelo matemático especializado para la Diabetes Tipo I, este modelo tiene una particularidad que es la deficiencia del páncreas. Posteriormente seguimos perturbando nuestro modelo de acuerdo a las hipótesis biológicas que hemos considerado hasta obtener el modelo (4.57) el describe el fenómeno en el cual estamos interesados.

- Al modelo de Diabetes Tipo I (4.1) se le hacen perturbaciones basadas en las características biológicas que queremos modelar, en primer lugar se hace la perturbación debido a la ingesta de alimentos y la dosis de tratamiento de manera contante pero esto significa que la persona siempre esta recibiendo el estimulo en la glucosa por la ingesta de alimentos al igual que el tratamiento, es decir siempre se esta alimentado y siempre esta recibiendo tratamiento, lo cual no seria posible en la vida cotidiana ninguna persona come a cada momento. A continuación tomamos que el estimulo por la ingesta de alimentos y la dosis de tratamiento se comportan en forma de decaimiento exponencial; ya que el estímulo en la glucosa por la ingesta de alimentos y la insulina recibida como dosis del tratamiento tienden a desaparecer producto del metabolismo y consumo energético. Aquí estamos interesados en un posible incremento de acuerdo a los estímulos recibidos pero este incremento debe decrecer hasta desaparecer pues va siendo consumido a medida que avanza el tiempo. Finalmente consideramos un comportamiento cuasiperiódico es decir cada vez que la persona se alimenta debería haver un aumento en el estimulo por la ingesta de alimentos que después debe desaparecer y lo mismo con la dosis del tratamiento, pero en ves de solo considerar 1 solo estimulo como el caso anterior consideraremos estímulos cuasiperiódicos; veremos que se puede predecir en un lapso digamos de 24 horas cuando y en que momento la glucemia fluctúa entre los niveles normales y la hipoglucemia/hiperglucemia y en que momento empieza a actuar la insulina para mantener la posible homeostasis del cuerpo.

- La perturbación que se hace a la concentración de glucosa en la sangre por el estimulo de ingesta de alimentos es controlada por la glucosa basal ya que si la persona tiene constantemente hiperglucemia, su organismo terminaría sufriendo de las complicaciones de la diabetes como ser retinopatía , nefropatía, neuropatía, enfermedades cardiovasculares, accidentes vasculares cerebrales, o enfermedades vasculares periféricas.

- Notemos que de las hipótesis del modelo (4.55) tenemos que

$$R_0 = \frac{D_0}{G_B} < 1$$

lo cual podemos interpretar como el numero básico de reproducción esto nos sugiere que la diabetes se estaría controlando mientras que si $R_0 > 1$ entonces el paciente estaría mas propenso a tener complicaciones como daño en los ojos, enfermedades cardiovasculares, pie diabetic, enfermedades renales, etc.

Apéndice A

Implementación computacional y simulación de los modelos planteados

En este capítulo realizaremos implementaciones y simulaciones en **MATLAB R2016a**, para esto recordemos la descripción de los productos MATLAB y Simulink, presente en la documentación de dichos productos [MathWorks, 2016].

MATLAB® es un lenguaje de alto nivel con un entorno interactivo para computación numérica, visualización, y programación. Usando MATLAB, podemos analizar datos, desarrollar algoritmos, y crear modelos y aplicaciones. El lenguaje, herramientas, y las funciones matemáticas predefinidas permiten que explores múltiples aproximaciones y alcances la solución más rápido que con hojas de cálculo (spreadsheets) o lenguajes tradicionales de programación, tales como $C/C++$ o $Java$®.

Simulink® es un entorno de diagrama de bloques para simulación multidominio y diseño basado en modelos. Soporta el diseño de sistemas multiniveles, simulación, generación de código automático, y construcción de pruebas y verificación de sistemas acoplados. Simulink provee un editor gráfico, librerías de bloques personalizables, y solucionadores (solvers) para el modelado y simulación de sistemas dinámicos. Está integrado con MATLAB, permitiendo incorporar algoritmos desarrollados en MATLAB, y exportar resultados de las simulaciones para análisis más profundos.

GUIDE es el entorno de desarrollo de interfaces gráficas de usuario de MATLAB, posee un conjunto de herramientas para crear GUIs, estas herramientas simplifican el proceso de diseño y programación de GUIs. Usando GUIDE puede diseñar el GUI al estilo "Drag and Drop" ya que se dispone de una gran variedad de componentes pre diseñados como paneles, botones, cajas de texto, etc. También se puede crear menús y menús contextuales para el GUI. Desde el editor se puede cambiar el tamaño, ubicación y en general personalizar los componentes.

Para las simulaciones en Simulink utilizaremos el solucionador **ode45 solver**, el cual está basado en la formula explícita de Runge-Kutta (4.5) con la variante Dormand-Prince, las simulaciones serán realizadas con una tolerancia relativa de $1e^{-10}$. Mientras que para las implementaciones en GUIDE utilizaremos la formula explícita de Runge-Kutta de cuarto orden con tamaño de paso uniforme dado por el usuario.



Figura A.1: Mathworks® Matlab R2016a.

A.1. Modelo mínimo de Bergman

Para implementar el diagrama de bloques correspondiente al modelo (3.1) consideraremos lo siguiente:

- Los parámetros G_b, I_b serán implementados con bloques *Constant*.
- Los parámetros p_1, p_2, p_3, p_4 y p_6 serán implementados con bloques *Gain*, mientras que el parámetro p_5 será un bloque *Constant*.
- La producción de insulina pancreática será modelada utilizando bloques *Clock* y $MinMax$.
- El álgebra de las ecuaciones del modelo (3.1) se construirán con bloques *Sum* y *Product*.
- Los valores iniciales $G(0)$, $X(0)$ e $I(0)$ son dados internamente en los bloques *Integrator* que a su vez calcularán las soluciones numéricas G, X e I.
- Las gráficas correspondientes a $G(t)$, $X(t)$ e $I(t)$ y sus comparaciones con los niveles basales y/o mínimos y máximos se obtendrán con bloques *Scope* y Mux.

Con las consideraciones anteriores y los parámetros de la Tabla A.1 tenemos el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.2

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.024194	p_2	0.025446
p_3	0.000001435	p_4	0.00403089
p_5	101.5	p_6	0.298357

Tabla A.1: Parámetros utilizados en la implementación del modelo (3.1)

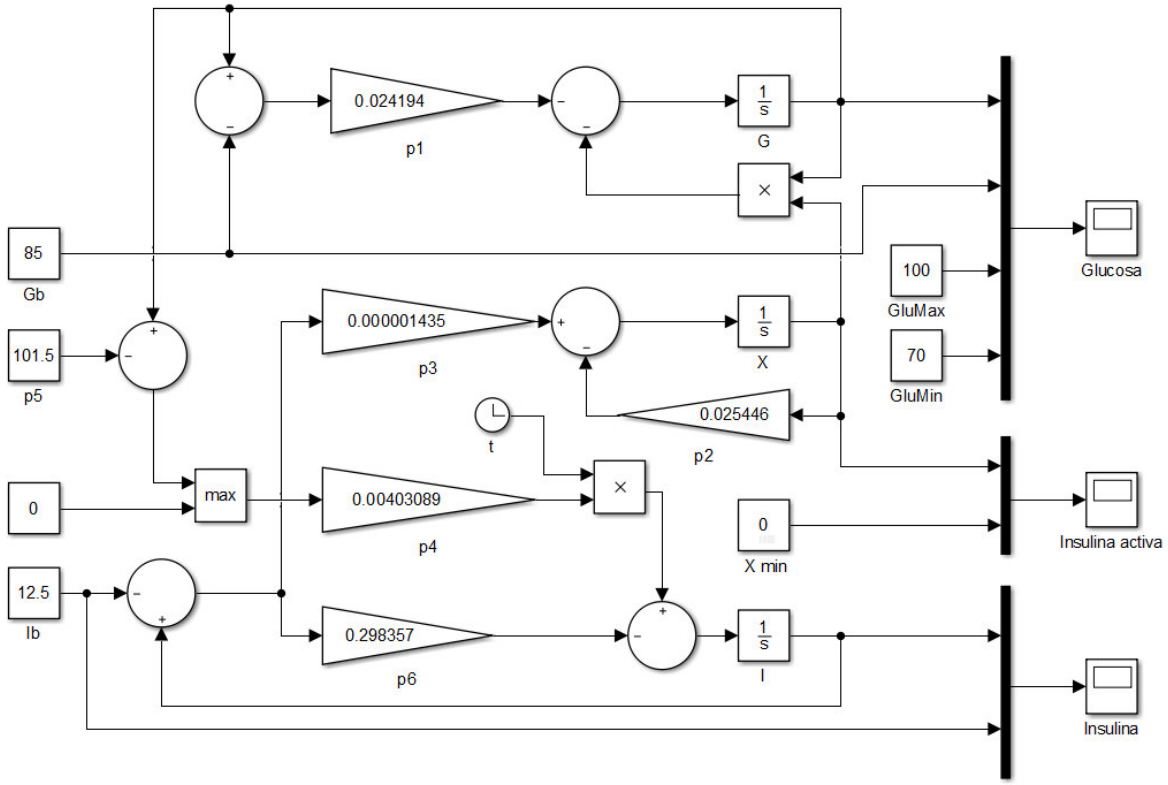


Figura A.2: Implementación del modelo (3.1)

A.2. Deficiencia del páncreas

Ahora consideraremos nuestro modelo básico para la interacción Glucosa-Insulina en personas con Diabetes Tipo I en ausencia de ingesta de alimentos y tratamiento antidiabético.

Para implementar el diagrama de bloques correspondiente al modelo (4.1) consideraremos:

- No hay producción de insulina pancreática, entonces los bloques *Clock* y $MinMax$ correspondientes a dicha parte del modelo son retirados.

Con las consideraciones anteriores y los parámetros de la Tabla A.2 tenemos el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.3.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.024194	p_2	0.025446
p_3	0.00001435	p_6	0.298357
p_8	0.0725		

Tabla A.2: Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.1)

Notemos que el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.3 es una modificación del diagrama de bloques mostrado en la Figura A.2. En general los diagramas de bloques mostrados posteriormente serán modificaciones de los diagramas previos.

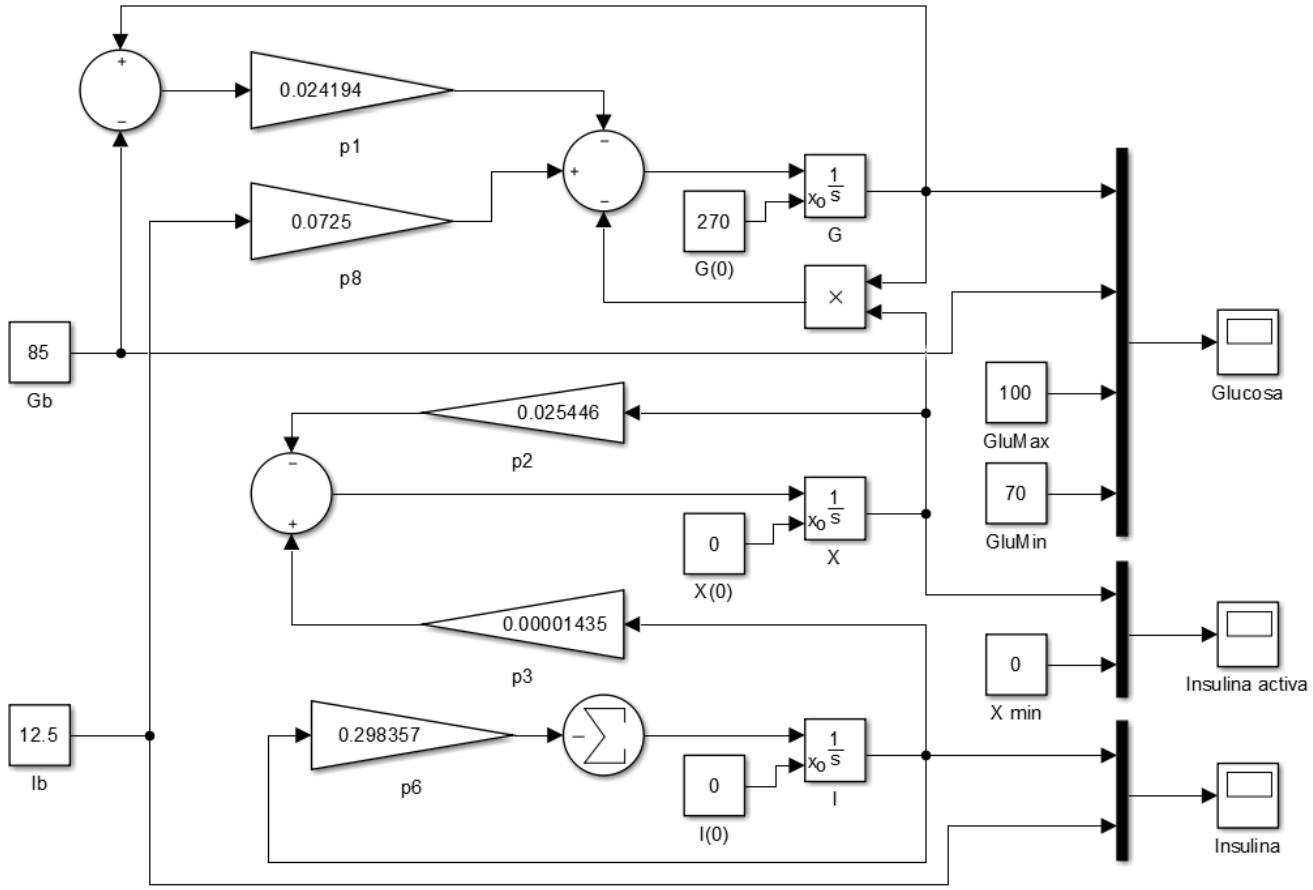


Figura A.3: Implementación del modelo (4.1)

A.3. Ingesta de alimentos y tratamiento

En esta sección simularemos los 3 casos de estudio mencionados en el Capítulo 5, es decir cuando las perturbaciones son funciones constantes, decaimiento exponencial y oscilaciones armónicas.

A.3.1. Caso I: $D(t)$ y $U(t)$ como constantes

La elección de este caso básicamente fue por dar inicio al ciclo del modelado matemático es decir escogimos las funciones más simples para empezar a estudiar el comportamiento del modelo, para luego ir reemplazando las funciones constantes por funciones más acordes a la realidad.

Notemos que el asumir que $D(t)$ y $U(t)$ son funciones constantes, implica que la persona está recibiendo una dosis ininterrumpida e inalterable de alimentación y tratamiento lo cual no es real.

Para implementar el diagrama de bloques correspondiente al modelo (4.22) consideraremos:

- La ingesta de alimentos y el tratamiento son funciones constantes i.e. utilizaremos bloques *Constant* para estas perturbaciones.

Con las consideraciones anteriores y los parámetros de la Tabla A.3 tenemos el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.4.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.024194	p_2	0.025446
p_3	0.00001435	p_6	0.298357
p_8	0.0725	β	1
α	0.8	D	20
U	100		

Tabla A.3: Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.22)

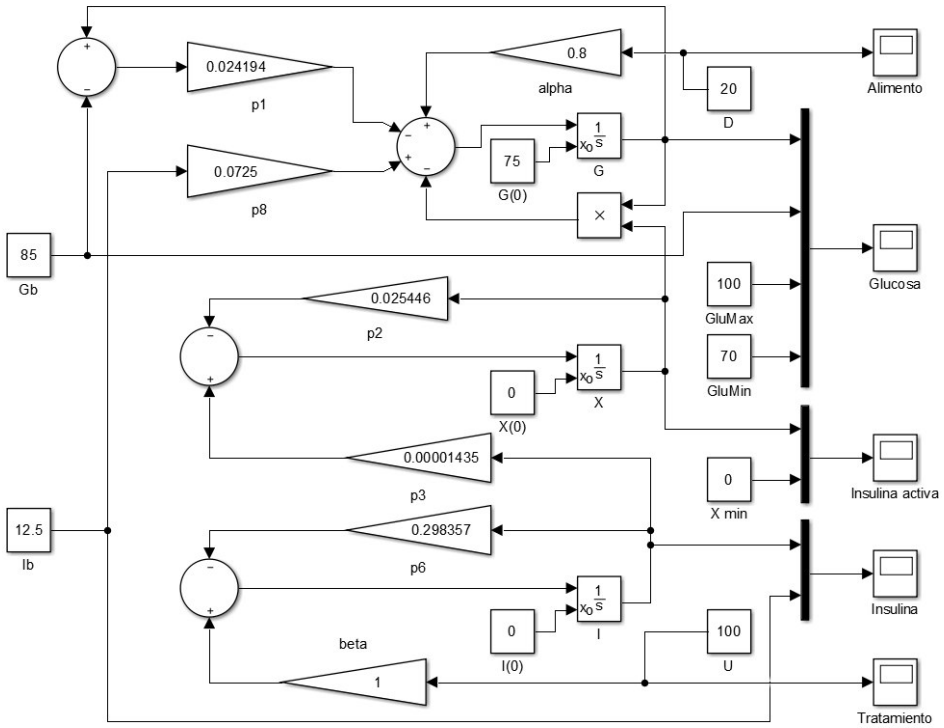


Figura A.4: Implementación del modelo (4.22)

A.3.2. Caso II: $D(t)$ y $U(t)$ como decaimiento exponencial

Después de haber simulado el caso anterior, ya podemos requerir mayor realismo a las perturbaciones utilizadas como por ejemplo:

- El estímulo en la glucosa producto de la ingesta de alimentos tiende a desaparecer producto del metabolismo y consumo energético.
- El estímulo en la glucosa producto de la ingesta de alimentos debería producir una glucemia elevada pero luego la glucemia debería ir disminuyendo a medida que la glucosa se va consumiendo.
- El estímulo en la insulina debe ir desapareciendo a medida que la insulina es utilizada por el organismo.
- Cuando se termina de consumir el estímulo en la insulina, la insulinemia debe volverse nula.
- Una vez terminada la insulina es de esperar que la glucemia supere el nivel máximo de glucosa (110 mg/dL).

Las características biológicas mencionadas nos sugieren que las funciones D y U deben empezar en cierto valor para luego ir disminuyendo gradualmente, entonces podemos utilizar las soluciones de las ecuaciones diferenciales de decaimiento exponencial.

Entonces para implementar el modelo (4.31), consideraremos:

- La ingesta de alimentos y el tratamiento son modelados con bloques *Subsystem*.
- Los subsistemas correspondientes a la ingesta de alimentos y el tratamiento se comunican con el diagrama principal mediante bloques *Outport*.

Con las consideraciones anteriores y los parámetros de la Tabla A.4 tenemos el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.5.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.024194	p_2	0.025446
p_3	0.00001435	p_6	0.298357
p_8	0.0725	β	1
α	0.8	γ_1	0.0000018
γ_2	0.000058	k_1	0.054
k_2	0.044		

Tabla A.4: Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.31)

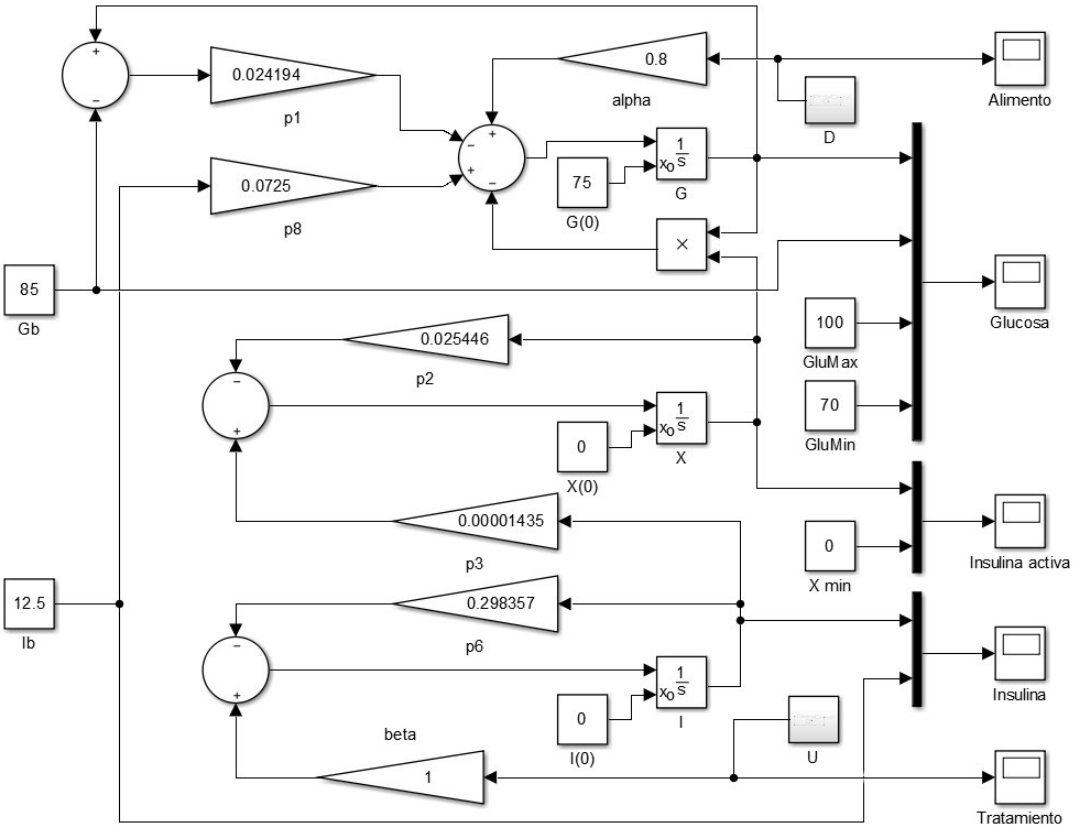


Figura A.5: Implementación del modelo (4.31)

Los sub-bloques correspondientes a la ingesta de alimentos y el tratamiento de la Figura A.5 se muestran en la Figura A.6 y la Figura A.7 respectivamente. Como se utiliza la solución de la

ecuación diferencial del decaimiento exponencial para ambos casos notamos que los subsistemas mostrados en la Figura A.5 y Figura A.6 son los mismos salvo los valores utilizados en sus respectivos parámetros.

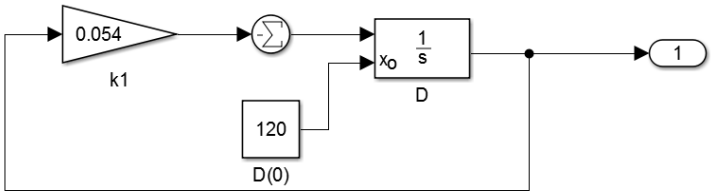


Figura A.6: Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.31)

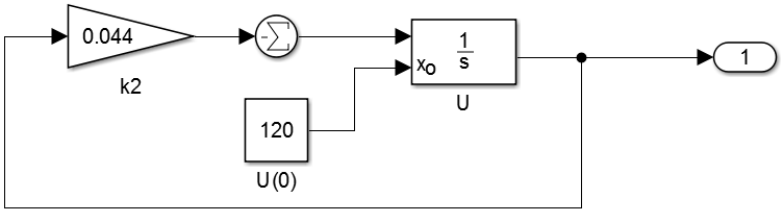


Figura A.7: Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.31)

A.3.3. Caso III: $D(t)$ y $U(t)$ como oscilador armónico amortiguado

Prosiguiendo con el ciclo de vida del modelado matemático, ahora podemos incorporar mayores características biológicas a nuestras perturbaciones para esto consideremos:

- El estímulo en la glucosa producto de la ingesta de alimentos es una actividad cuasi-periódica pues la persona tiende a comer con cierta regularidad unas 3 veces al día, por cada comida debería observarse un efecto similar al caso anterior.
- El tratamiento diabético, es una actividad periódica pues el individuo necesita de insulina para poder utilizar la glucosa, por cada dosis de tratamiento se espera un comportamiento similar al del caso anterior.

Ahora implementaremos el modelo (4.42), para lo cual consideraremos:

- La ingesta de alimentos y el tratamiento son modelados con bloques *Subsystem*.
- Los subsistemas correspondientes a la ingesta de alimentos y el tratamiento se comunican con el diagrama principal mediante bloques *Outport*.

Con las consideraciones anteriores y los parámetros de la Tabla A.5 tenemos los diagramas de bloques mostrados en la Figura A.9, Figura A.10 y Figura A.8.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
G_b	85	I_b	12.5
p_1	0.024194	p_2	0.045446
p_3	0.0001185	p_6	0.398357
$p_8(I_b)$	0.225	β	0.85
α	0.95	ω_{01}	0.011732
ω_{02}	0.011732	γ_1	0.0000018
γ_2	0.000038		

Tabla A.5: Parámetros utilizados en la implementación del modelo (4.42)

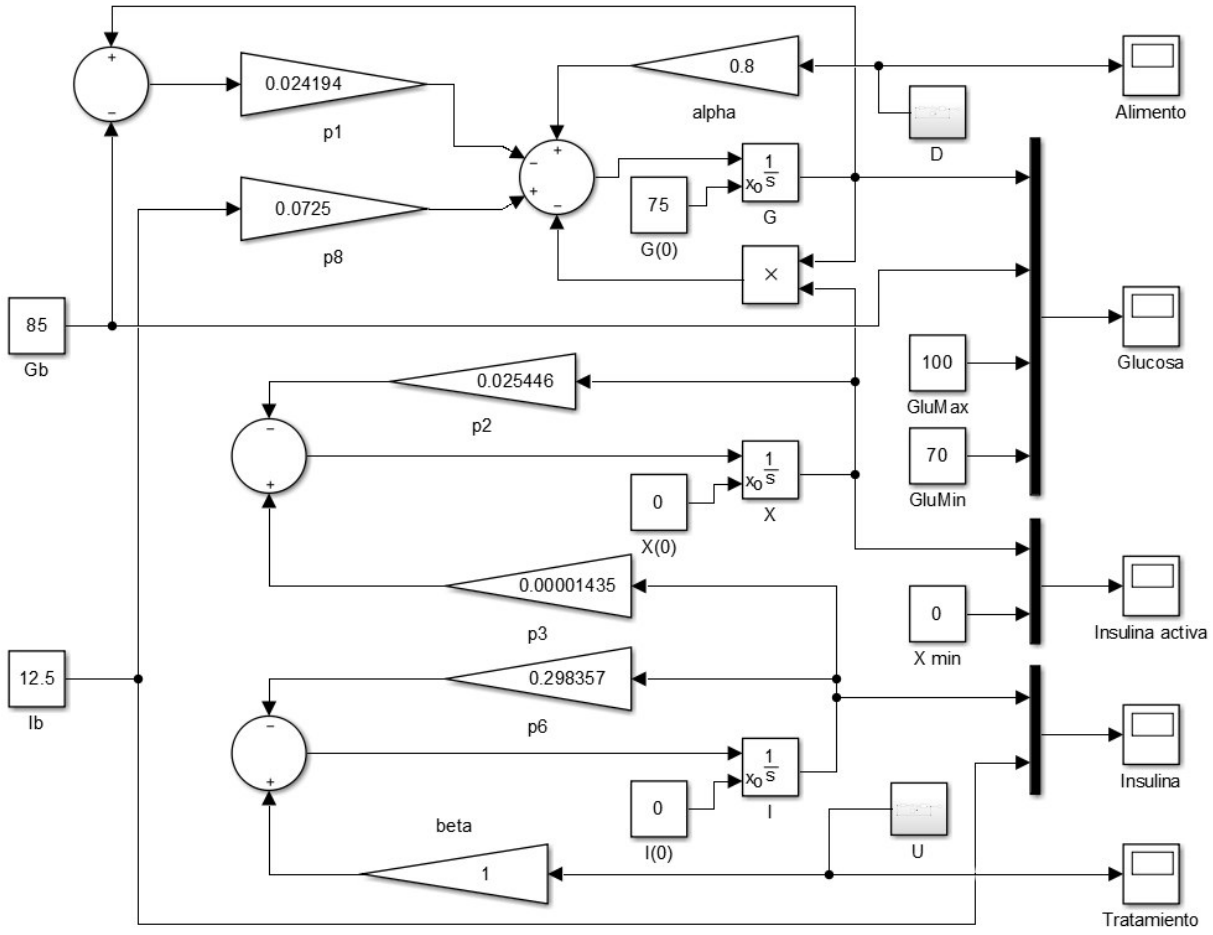


Figura A.8: Implementación del modelo (4.42)

Los subsistemas correspondientes a la ingesta de alimentos y la dosis de tratamiento se muestran en la Figura A.9 y la Figura A.10 respectivamente.

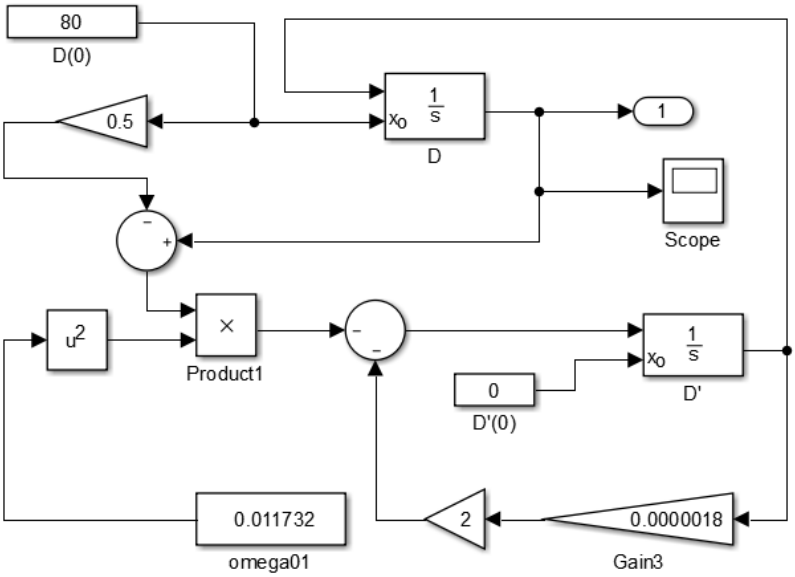


Figura A.9: Implementación del subsistema ingesta de alimentos para el modelo (4.42)

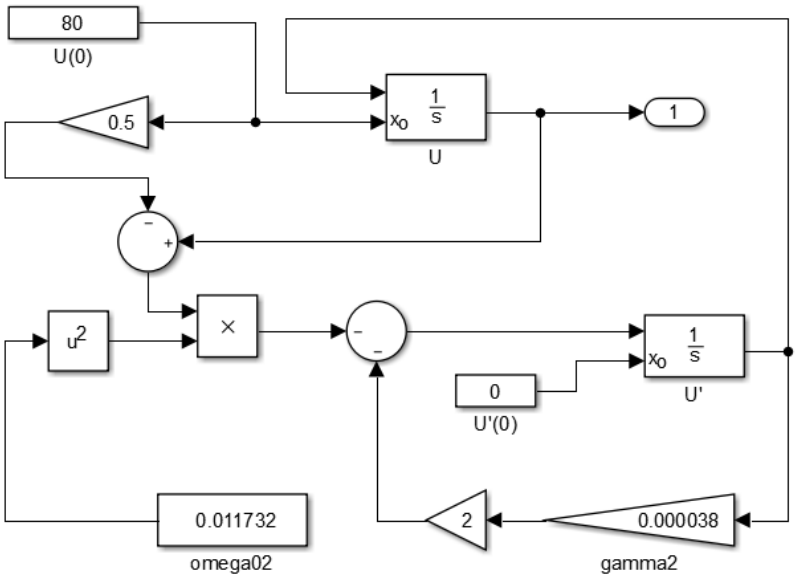


Figura A.10: Implementación del subsistema Dosis de Tratamiento (4.42)

A.3.4. Controlando la ingesta de alimentos

A diferencia del Caso III de la sección anterior donde las perturbaciones D y U son escogidas siguiendo la ley de malthus (crecimiento exponencial) ahora modificaremos la perturbación D agregándole un comportamiento logístico para eso modificamos el modelo mostrado en la Figura A.8 bajo las siguientes hipótesis:

- La perturbación D sera modificada usando bloques *Divide*, *Sum* y *Constant* en el diagrama de bloques principal.
- El subsistema correspondiente a D (ecuación de onda) se mantiene sin cambios.

Con lo cual obtenemos el diagrama de bloques mostrado en la Figura A.11

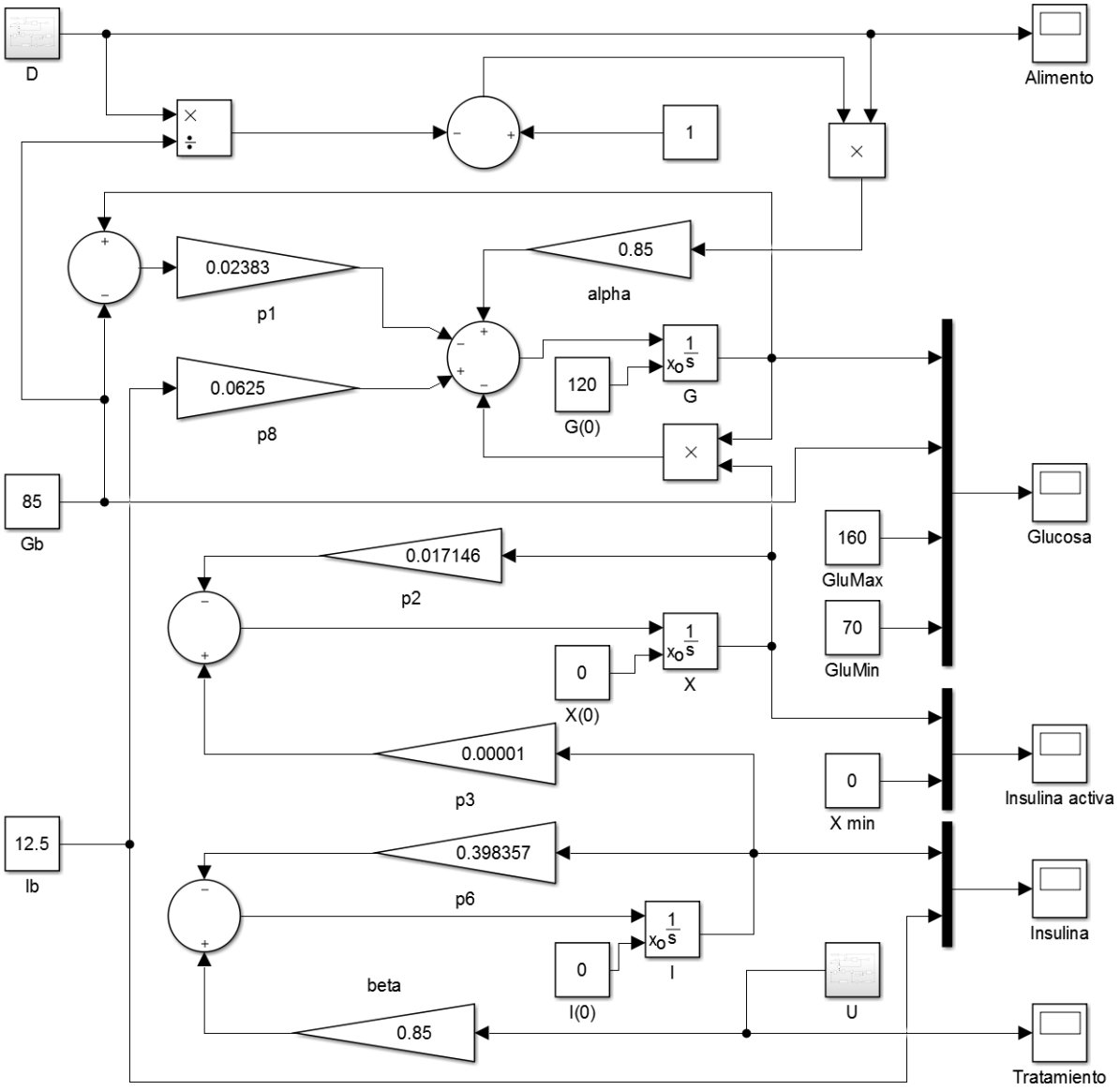


Figura A.11: Implementación del modelo (4.56)

El diagrama de bloques mostrado en la Figura A.11 utiliza los parámetros de la Tabla A.5, los subsistemas D y U son los mismos que en el diagrama de bloques de la Figura A.8 ya que no se an añadido parámetros nuevos ni cambiando las demás ecuaciones del sistema solo se ah cambiado la forma en la que se estimula la glucosa por la ingesta de alimentos.

A.4. Interface Gráfica

En muchos libros sobre ecuaciones diferenciales se encontrará explicaciones amplias acerca de varios métodos para obtener explícitamente soluciones a los problemas de valor inicial de primer orden. Pero en la practica, pocos de los problemas que se presentan en el estudio de los fenómenos físicos, químicos y biológicos pueden resolverse con exactitud. Por consiguiente utilizaremos un método numérico para aproximar la solución de nuestro sistema

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1-\dfrac{D(t)}{G_b}\right) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D''(t) &= -2\gamma_1 D'(t) - \omega_1^2\left(D(t)-\dfrac{D_0}{2}\right) &, \quad D(0) &= D_0 \\ & & \quad D'(0) &= 0 \\ U''(t) &= -2\gamma_2 U'(t) - \omega_2^2\left(U(t)-\dfrac{U_0}{2}\right) &, \quad U(0) &= U_0 \\ & & \quad U'(0) &= 0 \end{cases}$$

Notemos que las ecuaciones de segundo orden de D y U pueden desacoplarse en sistemas de primer orden quedando de la siguiente manera.

$$\begin{cases} G'(t) &= -p_1(G(t)-G_b) - X(t)G(t) + p_8(I_b) + \alpha D(t)\left(1-\dfrac{D(t)}{G_b}\right) &, \quad G(0) &= G_0 \\ X'(t) &= -p_2X(t) + p_3I(t) &, \quad X(0) &= 0 \\ I'(t) &= -p_6I(t) + \beta U(t) &, \quad I(0) &= 0 \\ D'(t) &= A(t) &, \quad D(0) &= D_0 \\ A'(t) &= -2\gamma_1 A(t) - \omega_1^2\left(D(t)-\dfrac{D_0}{2}\right) &, \quad A(0) &= 0 \\ U'(t) &= B(t) &, \quad U(0) &= U_0 \\ B'(t) &= -2\gamma_2 B(t) - \omega_2^2\left(U(t)-\dfrac{U_0}{2}\right) &, \quad B(0) &= 0 \end{cases}$$

Para el cual tenemos

$$
\begin{aligned}
F_1(G,X,I,D,A,U,B) &= -p_1(G-G_b) - XG + p_8(I_b) + \alpha D\left(1-\frac{D}{G_b}\right)\\
F_2(G,X,I,D,A,U,B) &= -p_2X + p_3I\\
F_3(G,X,I,D,A,U,B) &= -p_6I + \beta U\\
F_4(G,X,I,D,A,U,B) &= A\\
F_5(G,X,I,D,A,U,B) &= -2\gamma_1 A - \omega_1^2\left(D-\frac{D_0}{2}\right)\\
F_6(G,X,I,D,A,U,B) &= B\\
F_7(G,X,I,D,A,U,B) &= -2\gamma_2 B - \omega_2^2\left(U-\frac{U_0}{2}\right)
\end{aligned}
$$

definidas para en

$$\Omega = \left\{(G,X,I,A,D,B,U)\in\mathbb{R}^7 : G\geq 0, X\geq 0, I\geq 0, D\geq 0, U\geq 0\right\}$$

Consideremos $U=\Omega$ y la función

$$
\begin{array}{rccc}
F & : & U & \longrightarrow & \mathbb{R}^7\\
 & & (G,X,I,A,D,B,U) & \longmapsto & F(G,X,I,A,D,B,U)
\end{array}
$$

Denotemos $w(t)=(G(t),X(t),I(t),A(t),D(t),B(t),U(t))$, entonces

$$F(w(t)) = (F_1(w(t)),F_2(w(t)),F_3(w(t)),F_4(w(t)),F_5(w(t)),F_6(w(t)),F_7(w(t))) \tag{A.1}$$

así tenemos el siguiente PVI asociado a w y F

$$
\begin{cases}
w' &= F(w)\\
w(0) &= w_0
\end{cases}
$$

Para el cual obtendremos aproximaciones en algunos puntos específicos e igualmente espaciados, para esto utilizaremos los métodos de Runge-Kutta ya que tienen un error local de truncamiento de orden alto, como los métodos de Taylor, pero permiten prescindir del calculo y evaluación de las derivadas de $F(t,w)$.

El método de Runge-Kutta de mayor uso es el de orden cuatro en la forma de la ecuación en diferencias. Estos detalles y mas se pueden encontrar en [BURDEN and FAIRES, 2010].

A.5. Método de Runge-Kutta de cuarto orden

Para el PVI anterior definimos el método de Runge-Kutta de cuarto orden mediante el siguiente esquema

$$\begin{aligned}
w_0 &= w(0) \\
K_1 &= hF(t_i, w_i) \\
K_2 &= hF\left(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{1}{2}K_1\right) \\
K_3 &= hF\left(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{1}{2}K_2\right) \\
K_4 &= hF\left(t_{i+1}, w_i + K_3\right) \\
w_{i+1} &= w_i + \frac{K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4}{6} \\
t_{i+1} &= t_i + h
\end{aligned}$$

Para cada $i = 0, 1, 2, \cdots, n-1$. Este método tiene error local de truncamiento $O(h^4)$.

Notemos que en nuestro caso particular el sistema es autónomo i.e F no tiene dependencia directa del tiempo solo de la variable espacial w, por lo que el esquema anterior puede ser visto de la siguiente forma

$$\begin{aligned}
w_0 &= w(0) \\
K_1 &= hF(w_i) \\
K_2 &= hF\left(w_i + \frac{1}{2}K_1\right) \\
K_3 &= hF\left(w_i + \frac{1}{2}K_2\right) \\
K_4 &= hF\left(w_i + K_3\right) \\
w_{i+1} &= w_i + \frac{K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4}{6}
\end{aligned}$$

El mayor esfuerzo de calculo que se requiere para aplicar los métodos de Runge-Kutta es la evaluación de F. en los métodos de segundo orden el error de truncamiento es $O(h^2)$, y el costo es realizar dos evaluaciones funcionales por paso. El método de Runge-Kutta de orden cuatro requiere cuatro evaluaciones por paso y el error local de truncamiento es $O(h^4)$.

Como el método de Runge-Kutta de orden cuatro requiere realizar cuatro evaluaciones por paso, deberá dar respuestas mas exactas que el método de Euler con un cuarto del tamaño de paso.

A continuación veamos un posible algoritmo para la implementación general del método de Runge-Kutta de cuarto orden.

Algoritmo A.1: RK4

Entrada: Extremos a, b; entero n; condición inicial w_0.
Salida : Aproximación a w en los $n+1$ valores de t en el intervalo $[a, b]$.

$h \leftarrow \dfrac{b-a}{n}$;
$t_1 \leftarrow a$;
$w_1 \leftarrow w_0$;
Para $i \leftarrow 1$ **hasta** n **hacer**
  $K_1 \leftarrow hF(t_i, w_i)$;
  $K_2 \leftarrow hF\left(t_i + \dfrac{h}{2}, w_i + \dfrac{1}{2}K_1\right)$;
  $K_3 \leftarrow hF\left(t_i + \dfrac{h}{2}, w_i + \dfrac{1}{2}K_2\right)$;
  $K_4 \leftarrow hF\left(t_{i+1}, w_i + K_3\right)$;
  $w_{i+1} \leftarrow w_i + \dfrac{K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4}{6}$;
  $t_{i+1} \leftarrow t_i + h$;
fin para

Notemos que este algoritmo depende principalmente de la definición de la función vectorial F definida por (A.1), la cual en primer instancia representará al sistema autónomo (4.56), pero la modificaremos para que también reciba como argumentos los parámetros del mismo sistema.

Algoritmo A.2: F

Entrada: Parámetros P, Valores iniciales C; valor de las variables W.
Salida : Evaluación de F con argumentos P, W y C.
`/* función R = F(P,W,C)  */`
$R(1) = -P(1)(W(1) - P(6)) - W(2)W(1) + P(5)P(7) + P(10)W(4)\left(1 - \frac{W(4)}{P(6)}\right)$;
$R(2) = -P(2)W(2) + P(3)W(3)$;
$R(3) = -P(4)W(3) + P(11)W(6)$;
$R(4) = W(5)$;
$R(5) = -2P(8)W(5) - P(12)^2\left(W(4) - \frac{C(1)}{2}\right)$;
$R(6) = W(7)$;
$R(7) = -2P(9)W(7) - P(13)^2\left(W(6) - \frac{C(2)}{2}\right)$;

Notemos que en el Algoritmo A.2 los parámetros, valores iniciales y los valores de las variables se están pasando como como arreglos, mediante P, C y W definidos como

$$P = \begin{bmatrix} p_1 & p_2 & p_3 & p_6 & p_8 & G_b & I_b & \gamma_1 & \gamma_2 & \alpha & \beta & \omega_1 & \omega_2 \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} G(a) & X(a) & I(a) & A(a) & D(a) & B(a) & U(a) \end{bmatrix}$$

$$W = \begin{bmatrix} G & X & I & A & D & B & U \end{bmatrix}.$$

Para implementar dichos algoritmos y realizar las simulaciones utilizamos MATLAB R2016a, ya que a pesar de ser el programa de simulación matemática mas utilizado nos brinda una interface amigable para el desarrollo de interfaces de usuario denominada $GUIDE$.

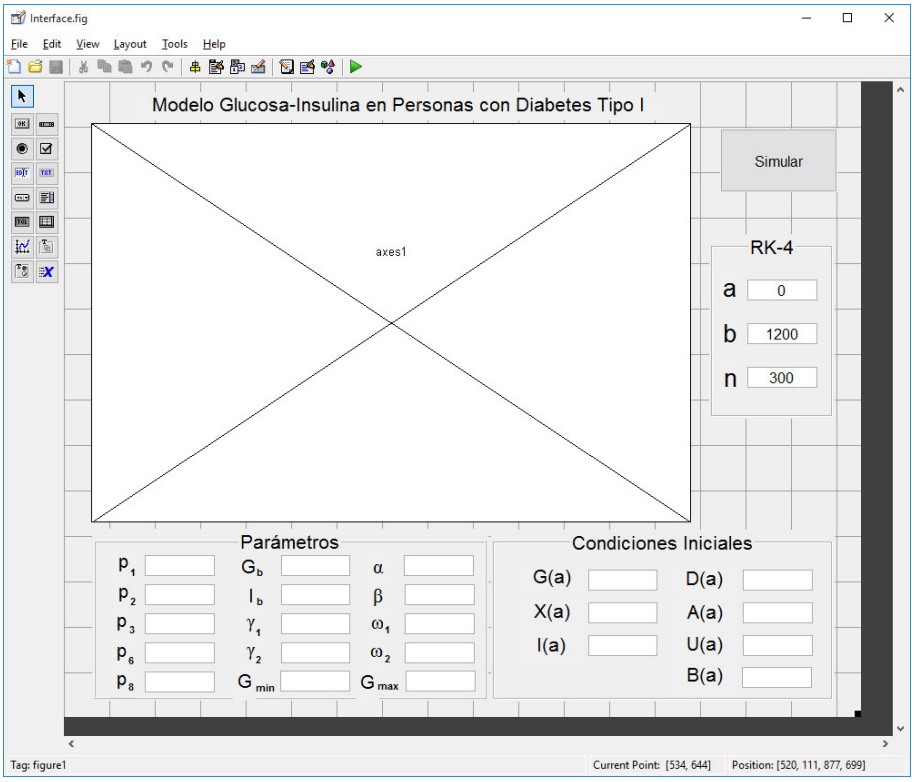


Figura A.12: Desarrollo de la interface de usuario GUIDE - MATLAB R2016a

Así se desarrollo un entorno en el cual se irán ingresando los valores correspondientes a los parámetros, valores iniciales, el intervalo y el numero de particiones en las cuales se aproximará la solución mediante el Algoritmo A.1; como se muestra en la Figura A.12, la simulación no tiene por que empezar en $t = 0$, el usuario decide cuando empezar pero se debe tener concordancia con los valores iniciales ya que estos van a corresponder a dicho tiempo.

Las simulaciones básicamente consiste en la gráfica de las solución aproximada w obtenida por los Algoritmos A.1 y A.2. Pero solo mostraremos una gráfica correspondiente a la glucosa e insulina y otra gráfica en $\mathbb{R}^3$ correspondiente a (G, X, I).

A.6. Interface

```
function varargout = Interface(varargin)
% INTERFACE M-file for Interface.fig
%      INTERFACE, by itself, creates a new INTERFACE or raises the existing
%      singleton*.
%
%      H = INTERFACE returns the handle to a new INTERFACE or the handle to
%      the existing singleton*.
%
%      INTERFACE('CALLBACK',hObject,eventData,handles,...) calls the local
%      function named CALLBACK in INTERFACE.M with the given input arguments.
%
%      INTERFACE('Property','Value',...) creates a new INTERFACE or raises
%      the
%      existing singleton*.  Starting from the left, property value pairs are
%      applied to the GUI before Interface_OpeningFcn gets called.  An
%      unrecognized property name or invalid value makes property application
%      stop.  All inputs are passed to Interface_OpeningFcn via varargin.
%
%      *See GUI Options on GUIDE's Tools menu.  Choose "GUI allows only one
%      instance to run (singleton)".
%
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES

% Edit the above text to modify the response to help Interface
% Last Modified by GUIDE v2.5 29-Oct-2017 12:22:23

% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
                   'gui_Singleton',  gui_Singleton, ...
                   'gui_OpeningFcn', @Interface_OpeningFcn, ...
                   'gui_OutputFcn',  @Interface_OutputFcn, ...
                   'gui_LayoutFcn',  [] , ...
                   'gui_Callback',   []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT


% --- Executes just before Interface is made visible.
function Interface_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to Interface (see VARARGIN)

% Choose default command line output for Interface
handles.output = hObject;
```

```
57
58  %axes(handles.axes1)
59  %background = imread('MVH-2.bmp');
60  %axis off;
61
62  [x,map]=imread('Modelo.png','png');
63  image(x),colormap(map),axis off,hold on
64  imshow(x);
65
66  % Update handles structure
67  guidata(hObject, handles);
68
69  % UIWAIT makes Interface wait for user response (see UIRESUME)
70  % uiwait(handles.figure1);
71
72
73  % --- Outputs from this function are returned to the command line.
74  function varargout = Interface_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)
75  % varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
76  % hObject    handle to figure
77  % eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
78  % handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
79
80  % Get default command line output from handles structure
81  varargout{1} = handles.output;
82
83
84  % --- Executes on button press in pushbutton1.
85  function pushbutton1_Callback(hObject, eventdata, handles)
86  % hObject    handle to pushbutton1 (see GCBO)
87  % eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
88  % handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
89
90  clc,
91  format long;
92
93  P(1)=str2double(get(handles.p_1,'String'));
94  P(2)=str2double(get(handles.p_2,'String'));
95  P(3)=str2double(get(handles.p_3,'String'));
96  P(4)=str2double(get(handles.p_6,'String'));
97  P(5)=str2double(get(handles.p_8,'String'));
98  P(6)=str2double(get(handles.G_b,'String'));
99  P(7)=str2double(get(handles.I_b,'String'));
100 P(8)=str2double(get(handles.gamma_1,'String'));
101 P(9)=str2double(get(handles.gamma_2,'String'));
102 P(10)=str2double(get(handles.alpha,'String'));
103 P(11)=str2double(get(handles.beta,'String'));
104 P(12)=str2double(get(handles.omega_1,'String'));
105 P(13)=str2double(get(handles.omega_2,'String'));
106 P(14)=str2double(get(handles.G_min,'String'));
107 P(15)=str2double(get(handles.G_max,'String'));
108
109
110 X0(1)=str2double(get(handles.G_a,'String'));
111 X0(2)=str2double(get(handles.X_a,'String'));
112 X0(3)=str2double(get(handles.I_a,'String'));
113 X0(4)=str2double(get(handles.D_a,'String'));
114 X0(5)=str2double(get(handles.A_a,'String'));
115 X0(6)=str2double(get(handles.U_a,'String'));
116 X0(7)=str2double(get(handles.B_a,'String'));
```

```
117
118
119 a = str2double(get(handles.a ,'String'));
120 b = str2double(get(handles.b ,'String'));
121 n = str2double(get(handles.n ,'String'));
122
123 RK4(P, a, b, n , X0 );
124
125
126 function RK4(P, a, b, n, X0 )
127
128 h = (b-a)/n;
129 t = a:h:b;
130
131 P;
132 W=X0;
133 C=[X0(4),X0(6)];
134
135 for i=1:n
136     K1 = f(P,W(i,:),C);
137     K2 = f(P,W(i,:)+K1*h/2,C);
138     K3 = f(P,W(i,:)+K2*h/2,C);
139     K4 = f(P,W(i,:)+K3*h,C);
140     W(i+1,:)=W(i,:)+(K1+2*K2+2*K3+K4)*h/6;
141 end
142
143 W
144
145 figure, grid on
146 plot(t,W(:,1),'-g',t,P(6)*ones(size(t)),':m',t,P(15)*ones(size(t)),'--b',t,...
147      P(14)*ones(size(t)),'--c',t,W(:,3),'-y',t,P(7)*ones(size(t)),'-.m','LineWidth',1.5)
148 grid
149 legend('G(t)','G_b','G_{max}', 'G_{min}' ,'I(t)','I_b')
150 xlabel('t : tiempo'), ylabel( 'G(t) , I(t)')
151
152 figure, grid on
153 plot(t,W(:,4),'-r',t,W(:,6),'-b','LineWidth',2)
154 grid
155 legend('D(t)','U(t)')
156 xlabel('t : tiempo'), ylabel( 'D(t) , U(t)')
157
158 figure , grid on
159 plot3(W(:,1),W(:,2),W(:,3),'--rs','LineWidth',2,'MarkerEdgeColor','k','MarkerFaceColor','g','MarkerSize',
160 grid
161 xlabel('G(t)')
162 ylabel('X(t)')
163 zlabel('I(t)')
164
165
166 function R = f(P,W,C)
167 R(1)= -P(1)*(W(1)-P(6)) - W(2)*W(1) + P(5)*P(7) + P(10)*W(4)*(1-W(4)/P(6));
168 R(2)= -P(2)*W(2)+P(3)*W(3);
169 R(3)= -P(4)*W(3)+P(11)*W(6);
170 R(4)= W(5);
171 R(5)= -2*P(8)*W(5)-(P(12)^2)*(W(4) - C(1)/2);
172 R(6)= W(7);
173 R(7)= -2*P(9)*W(7)-(P(13)^2)*(W(6) - C(2)/2);
```

Bibliografía

[Barragán, 2009] Barragán, A. J. (2009). *Síntesis de Sistemas de Control Borroso Estables por Diseño*. Tésis doctoral, Universidad de Huelva, Huelva - España. 22

[Bartle and Sherbert, 2000] Bartle, R. G. and Sherbert, D. R. (2000). *Introduction to real analysis*. John Willey & Sons, New York - USA, 3th edition. 6

[Benazic, 2007] Benazic, R. M. (2007). *Tópicos de ecuaciones diferenciales ordinarias*. Universidad Nacional de Ingenieria, Lima - Perú. 9, 13

[Bergman et al., 1979] Bergman, R. N., Ziya, I. Y., Bowden, C. R., and Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 236(6):E667. http://ajpendo.physiology.org/content/236/6/E667. 3, 4, 48

[Boyce and DiPrima, 2001] Boyce, W. E. and DiPrima, R. C. (2001). *Elementary differential equations and boundary values problems*. John Willey & Sons, New York - USA, 7th edition. 13, 15

[BURDEN and FAIRES, 2010] BURDEN, R. L. and FAIRES, J. D. (2010). *Numerical Analysis*. BROOKS/COLE CENGAGE learning, USA. 152

[Chicone, 2006] Chicone, C. (2006). *Ordinary Differential Equations with Applications*. Number 34 in Text in Applied Mathematic. Springer, New York - USA, 2nd edition. XI, 20, 21

[De Gaetano and Arino, 2000] De Gaetano, A. and Arino, O. (2000). Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Matemathical Biology*, 40(2):136–168. http://dx.doi.org/10.1007/s002850050007. 3

[FID, 2015] FID (2015). *Atlas de la diabetes de la FID*. International Diabetes Federation, 7th edition. XI, XI, XI, XI, XI, 24, 38, 46, 47

[Fonteboa, 2010] Fonteboa, M. (2010). ¿cuál es la importancia de la glucosa? Recuperado el 18 de Setiembre del 2016. http://www.diabetesbienestarysalud.com/2010/02/cual-es-la-importancia-de-la-glucosa/. XI, 24, 39

[Friis-Jensen, 2007] Friis-Jensen, E. (2007). Modeling and simulation of glucose-insulin metabolism. Tésis de Bachillerato en Ciencias. Technical University of Denmark. 3

[Funes Artiaga, 2012] Funes Artiaga, J. (2012). Diabetes y trabajo, análisis de la influencia del control de la enfermedad y de las condiciones de trabajo en el absentismo laboral de la personas diabéticas. Tésis de Doctoral. Universitat Autónoma de Barcelona. 1

[Gantmacher, 1959] Gantmacher, F. R. (1959). *Applications of the theory of matrices*. Interscience Publishers, New York - USA. 20

[Garcia, 2016] Garcia, N. A. (2016). Análisis y simulación de un modelo matemático para el tratamiento del tumor Óseo y su interacción con la remodelación Ósea. Tésis de Maestría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. xi, 9, 15, 18

[Grupomedios, 2014] Grupomedios (2014). Diabetes bienestar y salud. Recuperado el 18 de Setiembre del 2016. http://www.diabetesbienestarysalud.com/c/noticias/. xi, 24, 45

[Hairer et al., 2008] Hairer, E., Nørsett, S. P., and Wanner, G. (2008). *Solving Ordinary Differential Equations I.* Computational Mathematics. Springer, Berlin - Alemania, 2nd edition. 20

[Hall, 2011] Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall: Tratado de fisiología médica.* Elsevier, Barcelona - España, 12th edition. xi, xi, xi, xi, xi, 24, 25, 29, 30, 34, 37

[Hijar Rivera, 2008] Hijar Rivera, A. E. (2008). Conocimientos que tienen los pacientes diabéticos y sus familiares sobre la enfermedad y sus cuidados en el hogar en el hndac. Tésis de Licenciatura. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1

[Hirsch et al., 2013] Hirsch, M. W., Smale, S., and Devaney, R. L. (2013). *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos.* Elsevier - Academic Press, México DF - México, 3th edition. 13

[Itzá, 2008] Itzá, B. R. A. (2008). Método numéricos para sistemas de ecuaciones diferenciales. 3

[López, 2006] López, R. (2006). *Structured SI epidemic models with applications to HIV edipemic.* PhD thesis, Arizona State University, Arizona - USA. 12

[MathWorks, 2016] MathWorks (2016). *Matlbab® primer.* MathWorks, Natick - Massachusetts. R2016b. 141

[Merchante, 2008] Merchante, A. A. (2008). Modelo mínimo. *Avances en Diabetología*, 24(4):312–319. 3, 48

[NCI, 2016] NCI (2016). PDQ pancreatic cancer treatment. Recuperado el 24 de Diciembre del 2016. http://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pancreatic-treatment-pdq. xi, 28

[Pita, 1995] Pita, C. (1995). *Cálculo vectorial.* Prentice-hall hispanoamericana, Naucalpan de Juárez - México, 1st edition. 6

[Pérez, 2014] Pérez, J. R. (2014). Dinámica del control biológico basado en un modelo de cadena alimenticia con tres niveles tróficos. Tésis de Licenciatura. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 6, 9

[Resendiz, 2013] Resendiz, B. (2013). ¿cuáles son los niveles óptimos de glucosa? Recuperado el 18 de Setiembre del 2016. http://www.diabetesbienestarysalud.com/2013/02/cuales-son-los-niveles-optimos-de-glucosa/. 24, 27

[Revilla Tafur, 2013] Revilla Tafur, L. (2013). Situación de la vigilancia de diabetes en el perú, al i semestre de 2013. 22(9):825–828. 1

[Simmons, 1993] Simmons, G. F. (1993). *Ecuaciones diferenciales con aplicaciones y notas históricas.* McGraw-Hill, Madrid - España, 2nd edition. 15

[Spiegel, 1993] Spiegel, M. R. (1993). *Ecuaciones diferenciales aplicadas.* Prentice-Hall Hispanoamericana, Naucalpan de Juárez - Mexico, 3th edition. 15

[Steil et al., 2005] Steil, G. M., Clark, B., Kanderian, S., and Rebrin, K. (2005). Modeling insulin action for development of a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(1):94–108. https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.94. 3, 50

[Thieme, 2003] Thieme, H. R. (2003). *Mathematics in population biology*. Theorical and computational biology. Princenton University Press, New Jersey - USA. 12

[Trench, 2001] Trench, W. F. (2001). *Elementary differential equations*. Brooks/Cole Thomson Learning, Texas - USA. 15

[Trujillo, 2015] Trujillo, H. (2015). *Documento técnico consulta nutricional para la prevención y el control de la diabetes mellitus tipo 2 de la persona joven, adulta y adulta mayor*. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de salud, Lima - Perú, 1st edition. 24, 27

[Zill, 2009] Zill, D. G. (2009). *Ecuaciones diferenciales con aplicaciones de modelado*. Cengage Learning, México DF - México, 9th edition. 13, 15

[Zill and Cullen, 2008] Zill, D. G. and Cullen, M. R. (2008). *Matemáticas avanzadas para ingeniería: ecuaciones diferenciales*, volume 1. McGraw-Hill Interamericana, México DF - México, 3th edition. 15

[Zill and Wright, 2015] Zill, D. G. and Wright, W. S. (2015). *Ecuaciones diferenciales con problemas con valores en la frontera*. Cengage Learning, México DF - México, 8th edition. 15