




[dx.doi.org/10.17488/RMIB.45.1.2](https://dx.doi.org/10.17488/RMIB.45.1.2)

E-LOCATION ID: 1381

## Análisis Matemático no Lineal Relacionado a un Modelo de Insulina-Células Pancreáticas en Presencia de Epinefrina

### Nonlinear Mathematical Analysis based on an Insulin-Pancreatic Cells Model in the Presence of Epinephrine

Diana Gamboa<sup>1</sup> , Paul J. Campos<sup>1</sup>  .

<sup>1</sup>Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Tijuana, Baja California - México

#### RESUMEN

En este trabajo se estudia un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que describe la relación entre la masa de células  $\beta$  y la secreción de epinefrina. Se analiza el impacto del estrés asociado como causante de incremento de los niveles de glucosa en el organismo. El análisis matemático se fundamenta en la aplicación de la teoría de control no lineal para definir la capacidad de carga máxima para cada variable de estado, estableciendo un dominio invariante positivo acotado a través del método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI). El objetivo es determinar los efectos asociados a la secreción de epinefrina en el aumento de los niveles de glucosa en sangre; por lo tanto, los resultados de este análisis ayudan a definir las condiciones necesarias y suficientes en las que la epinefrina eleva los niveles de insulina y glucosa en presencia de células  $\beta$ . El interés por estudiar este tipo de enfermedades se enfoca en la búsqueda de un tratamiento o un análisis que garantice un control completo de los niveles de glucosa. El desarrollo y análisis matemático de este trabajo fortalece la investigación vigente de diabetes mellitus insulino dependiente entorno a factores críticos de epinefrina que implican un incremento de glucosa en el organismo.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes, modelo, células  $\beta$ , LCCI

### ABSTRACT

In this work, a nonlinear model is studied based on ordinary differential equations that describe the relationship between the mass of  $\beta$  cells and the secretion of epinephrine. It analyzes the impact of stress associated with the cause of increased blood pressure and glucose levels in the body. The mathematical analysis is based on the appliance of the nonlinear control theory to define the maximum load capacity for each state variable, establishing a bounded positive invariant domain through the Localization of Compact Invariants Sets (LCIS) method. The objective is to determine the effects of epinephrine secretion on the increase of blood glucose levels; therefore, this analysis's results define the necessary and sufficient conditions in which epinephrine raises insulin and glucose levels in the presence of  $\beta$  cells. The interest in studying this type of disease focuses on searching for a treatment or an analysis that guarantees complete control of glucose levels. This work's development and mathematical analysis strengthen current research on insulin-dependent diabetes mellitus around critical epinephrine factors that imply an increase in glucose in the body.

**KEYWORDS:** diabetes, model,  $\beta$  cells, LCIS

#### Autor de correspondencia

DESTINATARIO: Paúl J. Campos

INSTITUCIÓN: Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Tijuana

DOMICILIO: Tijuana, Blvd. Alberto Limón Padilla s/n, Mesa de Otay, 22454 Tijuana, B.C., México.

CORREO ELECTRÓNICO: [paul.campos@tectijuana.edu.mx](mailto:paul.campos@tectijuana.edu.mx)

#### Recibido:

16 Octubre 2023

#### Aceptado:

19 Enero 2024

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica derivada de la incapacidad del páncreas al no secretar suficiente insulina o la incapacidad del cuerpo para utilizarla eficazmente. La insulina es la hormona que regula la concentración de glucosa en la sangre (glucemia). La consecuencia común asociada a la DM no controlada es la hiperglucemia, es decir, altos niveles de glucemia. En el caso particular de la diabetes tipo 1 (DMT1) es el resultado de un ataque autoinmune a las células beta pancreáticas (células  $\beta$ ) que secretan insulina<sup>[1][2]</sup>.

Actualmente, el modelado matemático aplicado en el análisis de patologías humanas es una herramienta utilizada, en el área de la medicina, para mejorar la comprensión de un sistema fisiológico con el objetivo de prevenir futuras situaciones de enfermedades<sup>[3]</sup>. Sus revisiones aportan una descripción más detallada de esta enfermedad y son una herramienta que contribuye a su diagnóstico y prueba de tratamientos, gracias a las simulaciones basadas en estos<sup>[4]</sup>. A causa de esto, en las últimas décadas se han realizado esfuerzos para el diseño y análisis de modelos matemáticos que describan su dinámica.

Es conocido que la DM ha alcanzado cifras preocupantes a nivel mundial y al no tener cura, ha motivado al desarrollo de investigaciones sobre métodos para su diagnóstico, control y tratamiento. Sin embargo, no todos estos modelos cumplen con el principio de positividad, por lo que es necesario determinar si un modelo cumple con él para asegurar que el comportamiento del sistema siempre se mantendrá en los valores positivos para todo tiempo futuro, que generalmente ocurre en los sistemas fisiológicos (por ejemplo, no existen valores negativos de glucosa en sangre).

La actividad emocional, consecuencia a eventos de estrés, es considerada como uno de los factores

asociados en la desestabilización del control metabólico, actuando sobre los niveles de glucemia a través de la movilización de las “hormonas del estrés” (como la epinefrina) e indirectamente por su impacto sobre las conductas de adherencia al tratamiento<sup>[5]</sup>, la cual se considera común en pacientes con esta enfermedad y provoca que sus niveles de glucemia aumenten, haciéndola compleja de controlar. En<sup>[6]</sup>, se reporta que la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha impactado en DM con una mayor tasa de incidencia, así como formas de exacerbación de la hiperglucemia y sus complicaciones en pacientes. Aunado a ello, se reporta hiperglucemia inducida por estrés en muchos pacientes no diabéticos hospitalizados después de contraer COVID-19. Implicando que nuestro análisis matemático contribuye en continuar estudiando el comportamiento de la epinefrina en un modelo no lineal mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Es importante destacar que recientemente en<sup>[7]</sup>, se ha reportado un modelo que conduce a la predicción del nivel de glucemia, donde tales predicciones tienen el potencial de ser utilizadas como parte de sistemas de control las cuales pueden ser robustos para modelar imperfecciones y datos ruidosos. Lo interesante de este modelo es que su capacidad predictiva se compara con modelos enfocados a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Así mismo, en<sup>[8]</sup> se reporta un análisis global enfocado a las biomatemáticas para continuar estudiando las hipótesis con las que algunos modelos de DM se definen con base a datos experimentales o in-silico. Es por ello, la inquietud de continuar estudiando los modelos con el que se predice DMT1 se convierte en un desafío vigente y, por ende, el análisis matemático mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes fortalece las hipótesis en el desarrollo de cada modelo que se ha propuesto en la literatura. Un avance reportado en<sup>[9]</sup>, se discute un esquema de control activo para forzar que el régimen caótico de DMT1 siga un estado oscilatorio periódico, es decir, un equilibrio libre de desorden.

Por último, cabe destacar que el estudio de su comportamiento no lineal no ha sido reportado en la literatura y es donde impactará este análisis, el cual permite observar y estudiar la evolución del modelo a través del tiempo. Determinar la importancia de la influencia de la epinefrina dentro esta dinámica asociada a la DMT1; así como también determinar condiciones que sirvan como base para proponer y diseñar nuevos modelos matemáticos relacionados con la DMT1, considerando estos parámetros.

El estudio de la dinámica a largo plazo es de gran aportación dentro del campo de investigación ya que ayudan a encontrar o probar nuevas formas de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Comprueba si los modelos cumplen con el principio de positividad y determina las condiciones que permiten establecer un preámbulo matemático donde se evidencia la importancia de la epinefrina en esta dinámica asociada a la DMT1.

### Modelo matemático glucosa-insulina

El antecedente del modelo de estudio es el propuesto por Topp *et al.*<sup>[10]</sup>, que describe la dinámica de glucosa, insulina y masa de células  $\beta$ . El modelo principal de estudio es el propuesto por Mohammed *et al.*<sup>[2]</sup>, es una modificación del modelo de<sup>[10]</sup> y describe la dinámica glucosa-insulina bajo la influencia de la epinefrina, el cual es representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dG}{dt} = R_0 + G_e - (E_{G0} + S_I I)G, \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta \sigma G^2}{(\alpha + G^2)} - (\rho + k)I, \quad (2)$$

$$\frac{d\beta}{dt} = (-d_0 + r_1 G - r_2 G^2)\beta. \quad (3)$$

En este modelo se utilizan los mismos parámetros que los del modelo anterior, añadiendo el aumento de glucosa provocado por la secreción de epinefrina ( $G_e$ ) y la eficiencia de la epinefrina en suprimir la secreción de

insulina ( $\rho$ ), que consideran la influencia de la epinefrina. Estos parámetros se determinan con base en pruebas in vivo en sujetos sanos (hombres y mujeres). Durante la infusión de epinefrina las concentraciones de glucosa plasmática aumentan rápidamente y en 1 hora alcanzan un valor de meseta de  $140 \frac{mg}{dl}$ . Mientras que una infusión de epinefrina con insulina en la sangre reduce el metabolismo de la glucosa un 41 %, es decir, la secreción de insulina por las células  $\beta$  se suprime y hay sensibilidad a la insulina<sup>[11][12]</sup>.

Dadas estas implicaciones se asume que:

- i. Solo el trauma, la excitación y el estrés son factores que desencadenan la secreción de epinefrina del riñón.
- ii. La producción de glucosa del riñón inducida por la epinefrina es insignificante y se ignora.
- iii. Se considera la a producción de glucosa del hígado inducida por la secreción de epinefrina proveniente del riñón.
- iv. El nivel de insulina en sangre disminuirá por la supresión de epinefrina en la secreción de insulina.

En este modelo, las ecuaciones para cada dinámica (glucosa, insulina y masa de células  $\beta$ ) se modelan con ecuaciones de balance de acuerdo a su comportamiento:

1. Concentración de glucemia en el momento  $t \left( \frac{dG}{dt} \right)$ . Se determina restando a la tasa de producción de glucosa su tasa de absorción, medida en  $\frac{mgd}{dl}$ .
2. Concentración de insulina en el momento  $t \left( \frac{dI}{dt} \right)$ . Se obtiene restando la tasa de aclaramiento de insulina de la tasa de secreción de insulina, medida en  $\left( \frac{\mu Um}{dl} \right)$ .
3. Masa de células  $\beta$  en el momento  $t \left( \frac{d\beta}{dt} \right)$ . Es el resultado de la tasa de formación de células  $\beta$  menos la tasa de pérdida de estas mismas,  $\frac{mgdl}{dl}$ .

De manera que este modelo predice que hay tres vías hacia la DM:

- Hiperglucemia regulada. El punto fijo fisiológico se puede cambiar a un nivel hiperglucémico.
- Bifurcación. El punto fisiológico y el punto de silla se pueden eliminar.
- Hiperglucemia dinámica. Los defectos progresivos en la dinámica de la glucosa y/o la insulina pueden aumentar los niveles de glucosa a un ritmo inmediato que la adaptación de la masa de células  $\beta$  que disminuye los niveles de glucosa.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En esta sección se presentan los conocimientos necesarios para la aplicación del método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) y su aplicación para determinar el dominio de localización que contiene todos los conjuntos invariantes del sistema en estudio. Este método permite conocer el comportamiento en el corto y largo plazo de sistemas dinámicos descritos por Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) de primer orden<sup>[13]</sup>. En años recientes, ha sido aplicado en el estudio de diferentes sistemas dinámicos tales como sistemas biológicos que describen el desarrollo y evolución de enfermedades como el cáncer o la diabetes<sup>[14][15][16]</sup>. El método es estrictamente analítico, lo que implica que es posible encontrar la solución del problema sin la necesidad de resolver el sistema de EDOs por algún método numérico. Sin embargo, la solución numérica es utilizada para ilustrar los resultados matemáticos obtenidos, es decir, el dominio de localización y los conjuntos compactos invariantes del sistema.

### Método LCCI

Inicialmente, se considera que el sistema no lineal puede ser descrito por

$$\dot{x} = F(x), \quad (4)$$

donde  $x \in R^n$ ,  $F(x) = (F_1(x), \dots, F_n(x))^T$  es un campo vectorial diferenciable.  $h(x) \in C^\infty R^n$  es una función tal que  $h$  no es la primera integral de (4), es decir, su primera derivada es diferente de cero. La función  $h$  es

la función localizadora y dependiente de las variables del sistema. El objetivo de esta función es definir los supremos de cada una de las variables mediante ecuaciones y desigualdades.  $S(h)$  denota el conjunto  $\{x \in R^n | L_F h(x) = 0\}$ ; mientras,  $L_F h(x)$  representa derivada Lie con respecto a  $F$ . Además, se asume que el ínfimo y el supremo quedan definidos por:

$$h_{inf} := \inf\{h(x) | x \in S(h)\};$$

$$h_{sup} := \sup\{h(x) | x \in S(h)\}.$$

**Teorema 1**,<sup>[17]</sup>. Cada conjunto compacto invariante  $\Gamma$  de (4) está contenido en el conjunto de localización

$$K(h) = \{h_{inf} \leq h(x) \leq h_{sup}\}.$$

**Teorema 2**,<sup>[17]</sup>. Considere  $h_m(x), m=0,1,2,\dots$  una secuencia de funciones  $C^\infty$ . Los conjuntos

$$K_0 = K(h_0), K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, m > 0,$$

con

$$K_{m-1,m} = \{x | h_{m,inf} \leq h_m(x) \leq h_{m,sup}\},$$

$$h_{m,sup} = S(h_m) \cap K_{m-1} \sup h_m(x),$$

$$h_{m,inf} = S(h_m) \cap K_{m-1} \inf h_m(x),$$

contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (4) y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$$

### Positividad en sistemas no lineales

Entre la variedad de sistemas dinámicos, hay modelos que estrictamente sus potenciales soluciones deben ser positivas para ser catalogados como sistemas positivos, tal es el caso de los sistemas biológicos. Ahora, se considera un sistema dinámico descrito por:

$$\dot{x} = f(x), \quad (5)$$

donde  $f$  es una función vectorial continua para un  $C^\infty$  y  $x \in R^n$ , es positivo si toda dinámica del sistema que

inicia en el primer ortante permanece en él, es decir, en  $R_{+}^n$ , todas sus dinámicas evaluadas a través del tiempo permanecen en este ortante. Para asegurar la positividad de un sistema dinámico, basta con revisar el Lema 1 para sistemas no lineales continuos e invariantes en el tiempo discreto.

**Lema 1**,<sup>[18]</sup>: Un sistema se llama positivo si y solo si  $R_{+}^n$  es positivamente invariante, cumpliéndose la siguiente condición:

$$P \forall x \in \partial R_{+0}^n : x_i = 0 \rightarrow f_i(x) \geq 0. \quad (6)$$

Es importante establecer que, para sistemas de índole biológico, es necesario que se cumpla el Lema 1 para aplicar funciones localizadoras lineales a través de LCCI, ya que funciones de orden superior podrían complicar el análisis matemático que se haga entorno a ambos modelos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1, se muestra el tipo de estabilidad correspondiente a cada punto de equilibrio del modelo (1)-(3) después de haber aplicado el método indirecto de Lyapunov. La columna relacionada a Signos de  $Re\lambda_i$ , implica el signo correspondiente al valor propio obtenido por la ecuación característica.

**TABLA 1. Estabilidad de los puntos de equilibrio.**

	$(G, I, \beta)$	Signos de $Re\lambda_i$	Estabilidad alrededor del punto
$P_1$	100,11.94,358.67	$Re\lambda_1 = (-),$ $Re\lambda_2 = (-),$ $Re\lambda_3 = (-)$	Local asintóticamente estable
$P_2$	250, 3.58,47.27	$Re\lambda_1 = (+),$ $Re\lambda_2 = (-),$ $Re\lambda_3 = (-)$	Inestable
$P_3$	697.22,0,0	$Re\lambda_1 = (-),$ $Re\lambda_2 = (-),$ $Re\lambda_3 = (-)$	Local asintóticamente estable

La complejidad con el que se describe el modelo<sup>[2]</sup> es discutido solo con el análisis de los puntos de equilibrio

por lo que, la aplicación del método LCCI permite conocer las concentraciones máximas de  $G$ ,  $I$  y  $\beta$  derivado de la influencia de la epinefrina para proponer algún tipo de controlador.

Aunado a ello, se realiza la prueba de positividad al modelo (1)-(3), es importante mencionar que en las ecuaciones (8) y (9) el valor de  $G^* = \frac{dG}{dt}|_{G=0}$ ; satisfaciendo el Lema 1.

$$\frac{dG}{dt}\Big|_{G=0} = R_0 + G_e - (E_{G0} + S_1 I)(0) = R_0 + G_e, \quad (7)$$

$$\frac{d\beta}{dt}\Big|_{\beta=0} = (-d_0 + r_1 G^* - r_2 G_*^2)(0) = 0, \quad (8)$$

$$\frac{dI}{dt}\Big|_{I=0} = \frac{(0)\sigma G_*^2}{(\alpha + G_*^2)} - (\rho + k)(0) = 0. \quad (9)$$

Ahora, se aplica el método LCCI proponiendo a la función localizadora  $h_1 = G$ , donde después de aplicar el Teorema 1 se obtiene el siguiente conjunto de localización:

$$K_1 = \left\{ G \leq h_1|_{S(h_1)} : = \frac{R_0 + G_e}{E_{G0}} \right\}; \quad (10)$$

definiendo un  $G_{\min} = 0$  y un  $G_{\max} \leq \frac{R_0 + G_e}{E_{G0}}$ . Posteriormente se propone una segunda función localizadora  $h_2 = q_1 G + q_2 \beta$ , el cual mediante la aplicación del Teorema 2 se obtiene el conjunto de localización definido como:

$$K_2 = \{q_1 G + q_2 \beta \leq h_2|_{S(h_2)} \cap K_1\}; \quad (11)$$

donde  $h_2|_{S(h_2)} \cap K_1 = q_1 G_{\max} + \frac{q_1(R_0 + G_e)}{d_0}$ , implicando que  $\beta_{\min} = 0$  y  $\beta_{\max} \leq q_1 \left( \frac{R_0 + G_e}{E_{G0}} \right) + \frac{q_1(R_0 + G_e)}{d_0}$ .

Es importante mencionar que dentro de la función se encuentra los parámetros libres  $q_1$  y  $q_2$ , siendo ambos parámetros positivos y puede tomar cualquier valor. Finalmente, se propone la última función localizadora  $h_3 = I$ , debido a que se cuenta con  $G_{\max}$  y  $\beta_{\max}$ , esto facilita definir, mediante el Teorema 2, una región

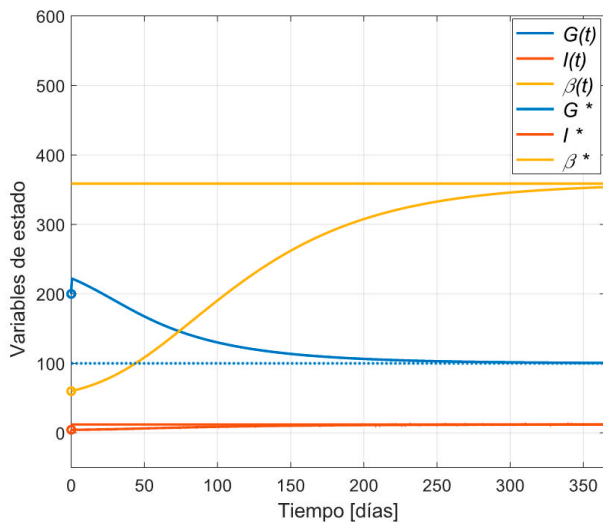
acotada para  $I$ , la cual queda definida por el siguiente conjunto:

$$K_3 = \left\{ I \leq h_3 |_{S(h_3)} \cap K_2 \cap K_1 := \frac{\beta_{max} \sigma G_{máx}^2}{\alpha + (\rho + k)} \right\}, \quad (12)$$

identificando como  $I_{min} = 0$  y un  $I_{máx} \leq \frac{\beta_{máx} \sigma G_{máx}^2}{\alpha + (\rho + k)}$ .

Por lo tanto, derivado de la aplicación del método de LCCI, se establece el siguiente teorema:

**Teorema 3.** La localización de todos los conjuntos compactos invariantes se obtiene a través de funciones localizadoras dependientes de las variables de estado del sistema, denotado por (1)-(3), definiendo el dominio de interés del conjunto  $K = \{K_1 \cap K_2 \cap K_3\}$ , donde  $K = G_{máx} \cap I_{máx} \cap \beta_{máx}$  debido a las funciones localizadoras  $h_i$  para  $i = 1, 2, 3$ . Donde la región de localización se satisface bajo la restricción de  $\mathbf{R}_{+,0}^3$ . Dado que  $\mathbf{R}_{+,0}^3 = G(t) \geq 0, I(t) \geq 0, \beta(t) \geq 0$ .



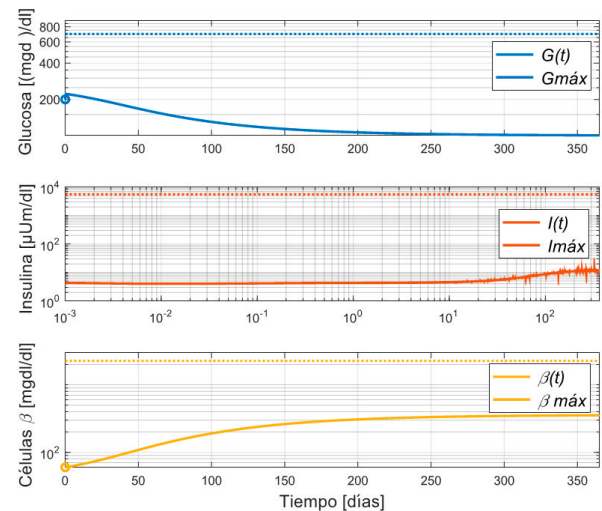
**FIGURA 1.** Comportamiento de las trayectorias hacia el punto de equilibrio  $P_1$ , cuando se considera la condición inicial para  $G(0) = 200, I(0) = 4.5, \beta(0) = 65$ .

### Simulaciones numéricas

Considerando al punto de equilibrio  $P_1$  de la Tabla 1, se observa en la Figura 1 que todas las trayectorias convergen a dicho punto cuando se considera la

condición inicial para  $G(0) = 200, I(0) = 4.5, \beta(0) = 65$ ; además, se puede ver como sus trayectorias convergen al punto de equilibrio  $P_1$ , validando que se encuentra en el ortante positivo y es asintóticamente estable en forma local, de acuerdo con el método indirecto de Lyapunov. En la Tabla 2, se muestra el valor numérico relacionado a cada parámetro en el modelo (1)-(3). Para el desarrollo de la etapa de simulación se aplica el comando de ODE45 de MatLab para la comprobación de resultados, el cual representa el uso del algoritmo Runge-Kutta de cuarto y quinto orden, utilizando un paso de integración de 0.001.

Ahora, para pasar a la validación de los resultados del método de LCCI. En la Figura 2 se muestra el dominio de localización  $K = \{K_1 \cap K_2 \cap K_3\}$  cuando se cumple la condición  $d_0 + r_2 G_2 > r_1 G$ , de acuerdo con los valores establecidos en la Tabla 2. Además, se presenta la primera vertiente del modelo, donde se considera  $G = G_{min}$  en la concentración máxima de  $\beta$ , es decir  $\beta_{máx} \leq q_1 \left( \frac{R_0 + G_e}{E_{G_0}} \right) + \frac{q_1(R_0 + G_e)}{d_0}$ .



**FIGURA 2.** Dominio de localización para cada variable de estado cuya trayectoria se encuentra contenida, es decir, se muestra el dominio de localización del modelo (1)-(3) implicando que se tiene un  $G_{máx}, I_{máx}$  y  $\beta_{máx}$ ; satisfaciendo el Teorema 3 mediante el Teorema 1 y Teorema 2.

TABLA 2. Tabla de parámetros con valor numérico.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
$R_0$	Tasa neta de producción de glucosa a $G = 0$	864	$\frac{mgd}{dl}$
$E_{G0}$	Eficacia total de la glucosa a $I = 0$	1.44	$d^{-1}$
$S_I$	Sensibilidad total a la insulina	0.72	$\frac{ml\mu}{dU}$
$\sigma$	Tasa máxima de secreción de insulina por las células $\beta$	43.2	$\frac{\mu Um}{dl}$
$\alpha$	Punto de inflexión de la función sigmoidea	20,000	$\frac{mg^2 dl}{l^2}$
$k$	Tasa de aclaramiento de $I$ para músculos, hígado y riñones	432	$d^{-1}$
$d_0$	Tasa de muerte natural de células $\beta$	0.06	$d^{-1}$
$r_1$	Rango de tolerancia a la glucosa de las células $\beta$	0.00084	$\frac{mdl}{dg}$
$r_2$	Rango de tolerancia a la glucosa de las células $\beta$	0.000007	$\frac{mg l^2}{dg^2}$
$G_e$	Aumento de glucosa debido a la secreción de epinefrina	140	$\frac{mgd}{dl}$
$\rho$	Eficacia de la epinefrina en suprimir la secreción de $I$	41	%

Utilizando las mismas condiciones iniciales que en la Figura 1, se muestran las trayectorias de  $G(t)$ ,  $I(t)$  y  $\beta(t)$ , que se encuentran por debajo de los valores obtenidos para cada concentración máxima que en este caso son  $G_{m\acute{a}x} \leq 697.22$ ,  $I_{m\acute{a}x} \leq 42326.15$  y

$\beta_{m\acute{a}x} \leq 17430.55$ . Así mismo, en el la Figura 3 se muestra que todas las trayectorias se encuentra en el ortante positivo y es asintóticamente estable de forma local; además, se observa el dominio de localización que contienen a las trayectorias del modelo (1)-(3), satisfaciendo el Teorema 3 cuando se considera el punto de equilibrio  $P_3$ .

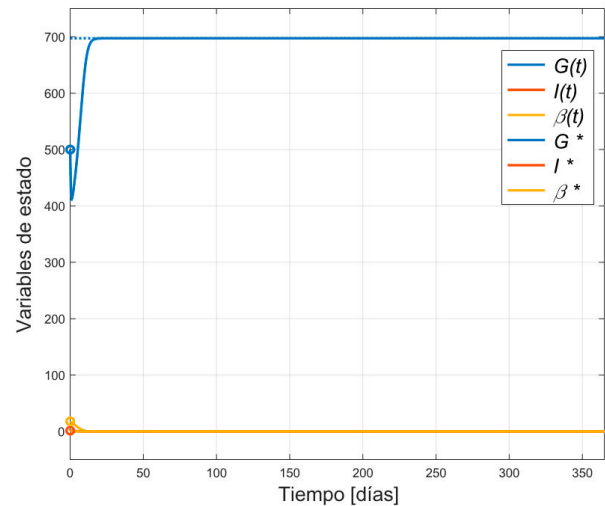


FIGURA 3. Comportamiento de las trayectorias hacia el punto de equilibrio  $P_3$ , cuando se considera la condición inicial para  $G(0) = 500$ ,  $I(0) = 1.5$ ,  $\beta(0) = 18$ .

## CONCLUSIONES

El modelo analizado en este estudio contiene tres puntos de equilibrio en el ortante positivo, los cuales son influenciados por el aumento de glucosa debido a la secreción de epinefrina ( $G_e$ ) y la eficacia de la epinefrina en suprimir la secreción de insulina ( $\rho$ ); a través de las funciones localizadoras se obtienen las condiciones de su dominio de localización definido por  $K = \{K_1 \cap K_2 \cap K_3\}$ . Este tiene dos vertientes para la condición de  $\beta_{m\acute{a}x}$  en presencia de epinefrina. Donde las condiciones de este modelo se ven influenciadas por los parámetros  $G_e$  y  $\rho$ , por lo que se muestra un aumento de sus valores con respecto a los establecidos en el modelo antecesor<sup>[6]</sup>.



Es importante mencionar que la ecuación que corresponde a la masa de células  $\beta$  ( $d\beta$ ) tiene cambios de signo y es igual para ambos modelos, porque representa la muerte de células  $\beta$  y su replicación (considerando la reducción cuando hay hiperglucemia) mediante un polinomio que no incluye la influencia de la epinefrina. Esta característica particular provoca que haya limitaciones al proponer y seleccionar la función localizadora  $h_2$ , esto debido a que la mayoría llevan a un resultado donde la condición de  $\beta_{m\acute{a}x}$  es negativa, que biológicamente no es posible.

De acuerdo a lo establecido en el marco teórico del modelo<sup>[2]</sup>, un suministro de epinefrina (causado por activación emocional) produce un incremento en la concentración de glucosa y disminuye la secreción de insulina por las células  $\beta$ . Sin embargo, al obtener los puntos de equilibrio y las condiciones de su dominio de localización de este modelo (sus concentraciones máximas de  $G$ ,  $I$  y  $\beta$ ) se demuestra que hay un aumento en los niveles de tres variables en comparación con los obtenidos del modelo de Topp donde, se esperaría que los valores de  $I$  fueran menores.

Por último, para llevar a cabo las simulaciones numéricas se consideran condiciones iniciales que son cercanas a sus puntos de equilibrio. Se observa que el comportamiento de las variables con respecto al tiempo siempre converge al mismo punto de equilibrio, el cual se considera asintóticamente estable en forma local ( $P_1$  o  $P_3$ ) con esas condiciones y las trayectorias son similares entre modelos por lo que, la epinefrina no provoca grandes cambios en esto. Sin embargo, la influencia de la epinefrina en esta dinámica provoca un aumento en el valor de los puntos de equilibrio y las concentraciones máximas de  $G$ ,  $I$  y  $\beta$ , como puede ser observado en las Figuras 1-2.

Como trabajo a futuro se pretende analizar otra variante del modelo, considerando la propuesta en<sup>[19]</sup>. Además, plantear otros valores positivos para los parámetros  $q_1$  y  $q_2$  de la función localizadora  $h_2$ , los

cuales se consideran como  $q_1 = q_2 = 1$  y determinar su influencia en los niveles máximos de cada concentración. Adicionalmente, se buscará analizar los modelos considerando la presencia de una entrada de control en la variable de insulina ( $I$ ), para determinar si existe la posibilidad de diseñar una ley de control considerando el parámetro de epinefrina. Este trabajo de investigación se encuentra distante de implementar hipotéticamente un páncreas artificial mediante una discusión matemática, sin embargo, las implicaciones matemáticas obtenidas contribuyen para el desarrollo de algún entrenamiento computacional<sup>[20]</sup>, el cual permita diseñar una ley de control considerando el parámetro de epinefrina. Así mismo, se establece un preámbulo matemático el cual permite ser una referencia para el simulador UVA/Padova<sup>[21]</sup>; analizando el comportamiento de la epinefrina considerando a un conjunto de células pancreáticas.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación cuenta forma parte del grupo de investigación enfocado en el Análisis de modelos biomatemáticos con clave ITTIJ-CA-11.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

D. G. conceptualización, análisis formal del modelo, estado del arte, escritura y edición del borrador del manuscrito. P. J. C. validación, organización de información, edición, revisión y correcciones del manuscrito.

## REFERENCIAS

- [1] A. Basto-Abreu, N. López-Olmedo, R. Rojas-Martínez, C. A. Aguilar-Salinas, *et al.*, “Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022,” *Salud Publica Mex*, vol. 65, pp. s163-s168, jun. 2023, doi: <https://doi.org/10.21149/14832>
- [2] I. I. Mohammed, I. Adamu, S. J. Barka, “Mathematical model for the dynamics of glucose, insulin and  $\beta$ -cell mass under the effect of trauma, excitement and stress,” *Model. Numer. Simul. Mater. Sci.*, vol. 9, no. 4, pp. 71-96, oct. 2019, doi: <https://doi.org/10.4236/mnsm.2019.94005>
- [3] O. A. Montesinos-López, C. M. Hernández-Suarez, “Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas,” *Salud Publica Mex.*, vol. 49, no. 3, pp. 218-226, jul. 2007. [En línea]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000300007](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000300007)
- [4] E. F. Panqueba Moreno, J. M. Ruiz Vera, “Control óptimo de la glucosa en la sangre mediante infusión continua de insulina,” *Ciencia Desarro.*, vol. 13, no. 2, pp. 49-67, jul. 2022, doi: <https://doi.org/10.19053/01217488.v13.n2.2022.14173>
- [5] F. X. Méndez-Carrillo, M. Beléndez-Vázquez, “Variables emocionales implicadas en el control de la diabetes: estrategias de intervención,” *An. Psicol.*, vol. 10, no. 2, pp. 189-198, 1994. [En línea]. Disponible: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/29671>
- [6] M. Zahedi, S. Kordrostami, M. Kalantarhormozi, M. Bagheri, “A Review of Hyperglycemia in COVID-19,” *Cureus*, vol. 15, no. 4, pp. 1-7, 2023, doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.37487>
- [7] M. Sirlanci, M. E. Levine, C. C. Low Wang, D. J. Albers, A. M. Stuart, “A simple modeling framework for prediction in the human glucose-insulin system,” *Chaos*, vol. 33, no. 7, art. no. 073150, jul. 2023, doi: <https://doi.org/10.1063/5.0146808>
- [8] S. V. K. R. Rajeswari, P. Vijayakumar, “Mathematical Approaches in the Study of Diabetes Mellitus,” in *Computer Vision and Robotics. Algorithms for Intelligent Systems*, Lucknow, India, 2023, pp. 229-248, doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-19-7892-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-19-7892-0_18)
- [9] J. M. Munoz-Pacheco, C. Posadas-Castillo, E. Zambrano-Serrano, “The effect of a non-local fractional operator in an asymmetrical glucose-insulin regulatory system: Analysis, synchronization and electronic implementation,” *Symmetry*, vol. 12, no. 9, art. no. 1395, 2023, doi: <https://doi.org/10.3390/sym12091395>
- [10] B. Topp, K. Promislow, G. DeVries, R. M. Miura, D. T. Finegood, “A model of  $\beta$ -cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes,” *J. Theor. Biol.*, vol. 206, no. 4, pp. 605-619, oct. 2000, doi: <https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.2150>
- [11] D. Laurent, K. F. Petersen, R. R. Russell, G. W. Cline, G. I. Shulman, “Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis and insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in human,” *Am. J. Physiol.*, vol. 274, no. 1, pp. 130-138, 1998, doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.274.1.E130>
- [12] D. C. Deibert, R. A. Defronzo, “Epinephrine-induced insulin resistance in man,” *J. Clin. Invest.*, vol. 65, no. 3, pp. 717-721, 1980, doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109718>
- [13] A. P. Krishchenko, “Localization of Invariant Compact Sets of Dynamical Systems,” *Differ. Equ.*, vol. 41, no. 12, pp. 1669-1676, 2005, doi: <https://doi.org/10.1007/s10625-006-0003-6>
- [14] D. Gamboa, C. E. Vázquez, P. J. Campos, “Nonlinear Analysis for a Type-1 Diabetes Model with Focus on T-Cells and Pancreatic  $\beta$ -Cells Behavior,” *Math. Comput. Appl.*, vol. 25, no. 2, pp. 23, 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/mca2502023>
- [15] D. Gamboa, C. E. Vázquez-López, R. Gutierrez, P. J. Campos, “Nonlinear Analysis of the C-Peptide Variable Related to Type 1-Diabetes Mellitus,” *Symmetry*, vol. 13, no. 7, pp. 1238, 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/sym13071238>
- [16] D. Gamboa, L. N. Coria, P. A. Valle, “Ultimate Bounds for a Diabetes Mathematical Model Considering Glucose Homeostasis,” *Axioms*, vol. 11, no. 7, art. no. 320, 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/axioms11070320>
- [17] A. P. Krishchenko, K. E. Starkov, “Localization of compact invariant sets of the Lorenz system,” *Phys. Lett. A*, vol. 353, no. 5, pp. 383-388, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2005.12.104>
- [18] K. E. Starkov, “On dynamic tumor eradication conditions under combined chemical/anti-angiogenic therapies,” *Phys. Lett. A*, vol. 382, no. 6, pp. 387-393, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2017.12.025>
- [19] K. Saranya, T. Iswarya, V. Mohan, K. E. Sathappan, L. Rajendran, “Mathematical modeling of Glucose, Insulin,  $\beta$ -Cell Mass: Homotopy Perturbation Method Approach,” *Eur. J. Mol. Clin. Med.*, vol. 07, no. 02, pp. 3513-3530, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://ejmcm.com/uploads/paper/ca3ad85a4a3175b4f8ac48ac1f80300c.pdf>
- [20] P. G. Jacobs, P. Herrero, A. Facchinetti, J. Vehi, *et al.*, “Artificial intelligence and machine learning for improving glycemetic control in diabetes: best practices, pitfalls and opportunities,” *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, pp. 19-41, 2023, doi: <https://doi.org/10.1109/RBME.2023.3331297>
- [21] C. Cobelli, B. Kovatchev, “Developing the UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator: Modeling, Validation, Refinements, and Utility,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1493-1505, 2023, doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231195081>