La homeostasis de la glucosa es un complejo mecanismo que involucra factores endócrinos, autócrinos, parácrinos y metabólicos. El resultado de este proceso homeostático es la constancia de la glucemia o su variación dentro de límites muy estrechos, aun en estados de ingesta o deprivación de alimentos. Esta ajustada respuesta se debe a la acción de hormonas como la insulina, que podría considerarse el principal efector del sistema.
Durante los últimos 40 años se han desarrollado numerosos modelos matemáticos del sistema glucorregulatorio con finalidades diversas en el campo de la diabetes. Las desventajas de estos modelos radica en el gran número de parámetros y los complejos estudios metabólicos que se deben realizar para conocerlos, que obliga a trabajar con valores promedios de muchos de ellos, quitándole validez a los resultados obtenidos o aplicabilidad a los modelos.

Es por eso que desde el Laboratorio de Biología Ósea se propone el desarrollo de un modelo cuya fortaleza radique en la posibilidad de obtener un valor de cada parámetro para cada rata en estudio, prescindiendo de la utilización de valores promedios o valores obtenidos en otros animales.

El modelo propuesto está formado por 3 ecuaciones diferenciales que surgen de plantear el balance de masa para la glucosa e insulina plasmática considerando como factores perturbadores a la ingesta de glucosa a través de la dieta, el consumo de glucosa por parte de los tejidos en forma dependiente e independiete de insulina, el manejo hepático y la excreción urinaria de glucosa. Sin embargo como este modelo es aplicado a individuos normales no hay excreción urinaria de glucosa .Para la insulina solo consideramos el aporte pancreático y su desaparición por vida media y acción.

$$\begin{cases} \dfrac{dI}{dt} = k_1 G(t) - k_6 I(t) \\ \dfrac{dG}{dt} = -k_4 (I(t) - Ib) - k_2 I(t) - k_3 + k_0 D \\ \dfrac{dD}{dt} = -k_a D \end{cases}$$

Se desea determinar los parámetros a partir de mediciones plasmáticas de concentración de glucosa e insulina. Para ello se toman muestras de sangre basal y a distintos tiempos luego de la administración oral de glucosa (0,6ml/100g de pc de Glucosa al 100%) y midiendo glucosa e insulina en plasma se pueden determinar todas las constantes del modelo.
Para la determinación de las constantes se utilizan una serie de aproximaciones y supuestos que permiten ajustar distintas funciones en distintas regiones de la curva de glucemia vs tiempo.
En un animal en ayuno que ingiere una dada cantidad de glucosa (D0) a tiempos muy cercanos al momento de la ingesta los procesos que consumen glucosa son despreciables respecto al ingreso de glucosa al plasma. Por ello se pueden eliminar del sistema los términos que incluyen a k4, k2 y k3, entonces:

$$\frac{dG}{dt} = k_0 D(t)$$
$$D = D_0 e^{-k_a t}$$
$$\frac{dG}{dt} = k_0 D_0 e^{-k_a t}$$
$$\int_{Ga}^{G} dG = \int_{0}^{t} k_0 D_0 e^{-k_a t} dt$$
$$G - Ga = -\frac{k_0 D_0}{k_a}\left(e^{-k_a t} - 1\right)$$
$$G = Ga + \frac{k_0 D_0}{k_a}\left(1 - e^{-k_a t}\right)$$

Empleando esta ecuación para ajustar los valores de glucemia medidos en las primeras 3 muestras se puede obtener ko, ya que ka es obtenida por el método de los residuales y Do un valor conocido.

Una vez que la glucemia alcanza su valor máximo (Gmg) su decaimiento hasta alcanzar nuevamente valores de ayuno responde a una función exponencial del tipo:

$$G(t) = Ga + \frac{(Gmg - Ga)}{1 + e^{\left(\frac{(t-tpi)}{B}\right)}}$$

Donde B es una constante a la cual conviene dar en el momento de hacer el ajusto com valor inicial 10.

De este ajuste se puede obtener tpi, y por ende Gpi

El valor de Gmg y Ga se deben fijar para el ajuste. Ga es el valor medido al comienzo del experimento. Gmg conviene sacarlo de realizar un ajuste con un polinomio de grado 2 para los tiempos alrededor del pico para reducir el error.

Una vez conocido el valor de tpi se puede obtener la concentración de Ipi. Para ello se debe ajustar los datos de insulinemia desde su valor máximo (Imi) en adelante con la siguiente ecuación exponencial:

$$I = \mathrm{Im}\, i.e^{-K*t} + Ia$$

En tiempos cercanos a cero el proceso de depuración de insulina es despreciable respecto a la secreción. Por lo tanto:

$$\frac{dI}{dt} = k_1 G(t)$$

$$G(t) = Ga + \frac{k_0 D_0}{k_a}\left(1 - e^{-k_a t}\right)$$

$$\frac{dI}{dt} = k_1\left(Ga + \frac{k_0 D_0}{k_a}\left(1 - e^{-k_a t}\right)\right)$$

$$\int_0^t dI = \int_0^t k_1\left(Ga + \frac{k_0 D_0}{k_a}\left(1 - e^{-k_a t}\right)\right)dt$$

$$I - I(0) = \int_0^t k_1 Ga dt + \int_0^t k_1 \frac{k_0 D_0}{k_a} dt - \int_0^t k_1 \frac{k_0 D_0}{k_a} e^{-k_a t} dt$$

$$I(0) = Ia$$

$$I = Ia + k_1 Gat + k_1 \frac{k_0 D_0}{k_a} t + k_1 \frac{k_0 D_0}{{k_a}^2}\left(e^{-k_a t} - 1\right)$$

Realizando un ajuste con esta función a tiempos cortos luego de la dosis de glucosa se puede obtener $k_1$
Luego, cuando la insulinemia es máxima (Imi), G(t)=Gmi y dI/dt=0 y por lo tanto:

$$k_1 Gmi - k_6 \operatorname{Im} i = 0$$

$$k_6 = \frac{k_1 Gmi}{\operatorname{Im} i}$$

Al tiempo tpi G(t)=Gpi, I(t)=Ipi y D(t)=0. Entonces:

$$\frac{dG}{dt}(t_{pi}) = -k_4 (I_{pi} - I_{pi}) - k_3 - k_2 I_{pi}$$

$$\frac{dG}{dt}(t_{pi}) = -k_3 - k_2 I_{pi}$$

$$tmg < t < tf \Leftrightarrow G(t) = Ga + \frac{(Gmg - Ga)}{1 + e^{\left(\frac{(t - tpi)}{B}\right)}}$$

$$\frac{dG}{dt} = \frac{(Ga - Gmg) e^{\left(\frac{\frac{t - tpi}{B}}{B}\right)}}{\left(1 + e^{\left(\frac{t - tpi}{B}\right)}\right)^2}$$

Ingresando la función dg/dt en prisma y dándole valores a Ga, Gmg, B y tpi se puede obtener una curva y una tabla de datos que nos permita calcular la derivada de G a dos tiempos distintos cercanos al tpi.

$$\frac{dG}{dt}(t_1) = -k_3 - k_2 I_1$$

$$\frac{dG}{dt}(t_2) = -k_3 - k_2 I_2$$

$$k_2 = \frac{\frac{dG}{dt}(t_1)\frac{dG}{dt}(t_2)}{I_2 - I_1}$$

$$k_3 = -\frac{dG}{dt}(t_1) - k_2 I_1$$

En ayuno prolongado la glucemia es constante por lo cual dG/dt=0, D=0, el consumo de glucosa dependiente de insulina ($k_2 I_{(t)}$) es aproximadamente 0, y por lo tanto:

$$\frac{dG}{dt} = -k_4 (Ia - Ipi) - k_3 = 0$$

$$k_3 = -k_4 (Ia - Ipi)$$

$$k_4 = \frac{k_3}{Ipi - Ia}$$