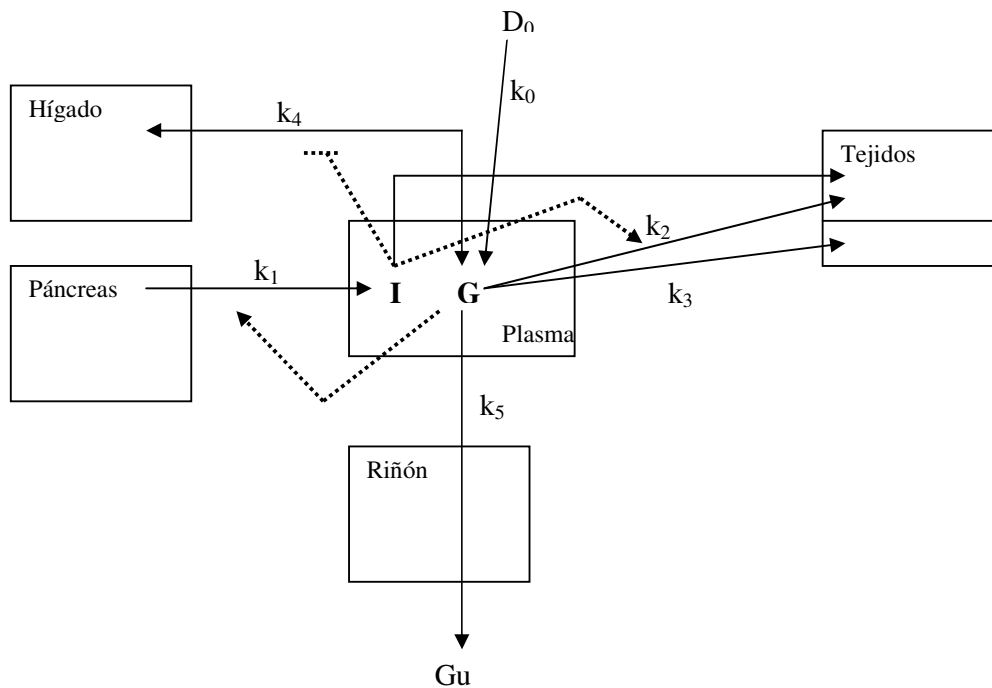


**ITM (Insulin Team Model)**

G: concentración de glucosa plasmática (mg/dl)

I: concentración de insulina plasmática

D_0 : cantidad de glucosa incorporada en la dieta (mg)

D: cantidad de glucosa en el tracto gastro intestinal

k_0 : constante de incorporación de glucosa en plasma a partir de una dieta (mg/dl min)

k_1 : constante de velocidad de producción de insulina pancreática

k_2 : constante de velocidad de incorporación de glucosa en los tejidos dependiente de insulina

k_3 : constante de velocidad de incorporación de glucosa en los tejidos independiente de insulina

k_4 : constante de toma (para glucogenogénesis) o liberación de glucosa (por glucogenólisis y/o gluconeogénesis) por el hígado (mg/dl)/(min pmo/l)

k_5 : constante de velocidad de depuración renal de glucosa. (mg/dl min). Esta constante solo se debe incorporar en el modelo si la concentración de glucosa plasmática es mayor a Gu.

k_6 : constante de depuración de insulina

k_7 : $k_2 + k_3$ (mg/dl)/(min pmo/l)



Gu: glucosa umbral. Concentración de glucosa plásmática a partir de la cual comienza a haber excreción renal de glucosa.

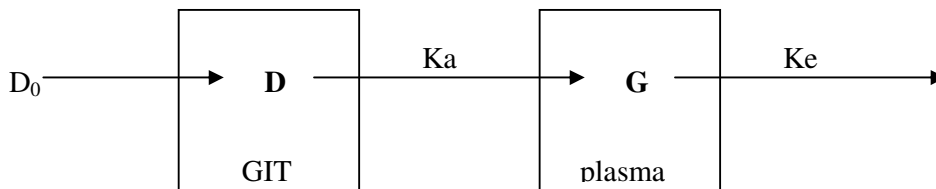
b: valor basal

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = k_1(G(t) - Gb) - k_6(I(t) - Ib) \\ \frac{dG}{dt} = -k_4(I(t) - Ib) - k_5(G(t) - Gu) - \underbrace{k_3 - k_2}_{-k_7} I(t) + k_0 D \end{cases}$$

$k_7 = k_2 + k_3$

Se desea determinar los parámetros a partir de mediciones plasmáticas de concentración de glucosa e insulina. Si estas mediciones se realizan en tiempos inferiores a la vida media de la insulina su proceso de degradación es despreciable y este modelo minimalista es aplicable. Además este modelo se aplica a individuos de características normales.

Si consideramos que:



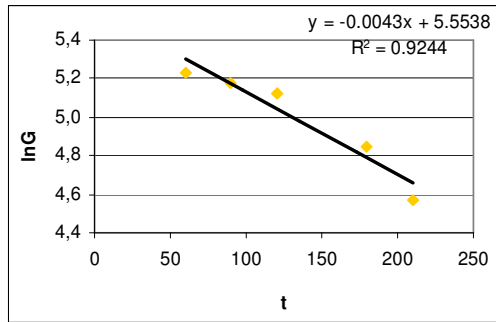
D es función del tiempo y de la absorción gastrointestinal (representada por Ka) y asumiendo que la variación de D en función del t es de orden 1 entonces:

$$\frac{dD}{dt} = -KaD \Rightarrow D = D_0 e^{-Kat}$$

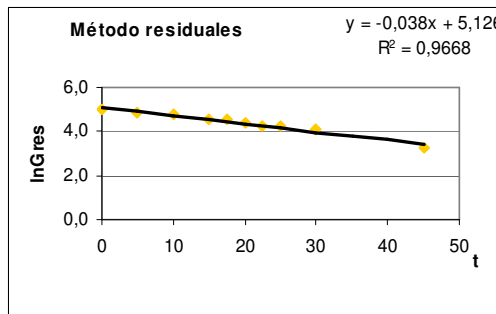
Y por lo tanto el sistema anterior sería:

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = k_1(G(t) - Gb) - k_6(I(t) - Ib) \\ \frac{dG}{dt} = -k_4(I(t) - Ib) - k_5(G(t) - Gu) - k_7 I(t) + k_0 D_0 e^{-Kat} \end{cases}$$

A partir de mediciones de glucosa e insulina plasmática a distintos tiempos luego de una ingesta determinada de glucosa se puede determinar por el método de los residuales el valor de Ka.



Ke
0.0036
0.0036
0.005
0.0035
0.003



Ka
0.0309
0.0302
0.0275
0.0274
0.0867

Por otro lado, estimando las derivadas por un cociente incremental se pueden plantear los siguientes sistemas de ecuaciones y resolverlos para hallar los valores de los parámetros de este modelo. Como las ratas son normales las glucemias son inferiores a la glucemia umbral, por lo que el término representado por k_5 es despreciable.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{G_1 - G_b}{t_1 - t_b} = -K_4(I_1 - I_b) - K_7 I_1 + K_0 D_0 e^{-K_4 t_1} \\ \frac{G_2 - G_1}{t_2 - t_1} = -K_4(I_2 - I_b) - K_7 I_2 + K_0 D_0 e^{-K_4 t_2} \\ \frac{G_3 - G_2}{t_3 - t_2} = -K_4(I_3 - I_b) - K_7 I_3 + K_0 D_0 e^{-K_4 t_3} \end{array} \right.$$

$K_0=0.0114$ $K_4=-0.0403$ $K_7=0.025$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{I_1 - I_b}{t_1 - t_0} = K_1(G_1 - G_b) - K_6(I_1 - I_b) \\ \frac{I_2 - I_1}{t_2 - t_1} = K_1(G_2 - G_b) - K_6(I_2 - I_b) \end{array} \right.$$

$K_1=1.5991$ $K_6=-0.2815$



Creando el sistema en simulador e ingresando los valores de los parámetros como valores de partida se obtienen las siguientes gráficas por aglicemia e insulinemia en ayuno y luego de una ingesta de glucosa.

