

**AMBIENTE SOFTWARE PARA EL APRENDIZAJE DE LA DINÁMICA DE LOS  
MECANISMOS EN LA REGULACIÓN METABÓLICA DE GLUCOSA EN LA  
SANGRE APOYADO EN EL MODELADO CON DINÁMICA DE SISTEMAS**

CÉSAR AUGUSTO VARGAS GARCÍA CÓD. 2030280  
ERWING FABIÁN CARDOZO OJEDA CÓD. 2030222

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA  
BUCARAMANGA  
2008**

**AMBIENTE SOFTWARE PARA EL APRENDIZAJE DE LA DINÁMICA DE LOS  
MECANISMOS EN LA REGULACIÓN METABÓLICA DE GLUCOSA EN LA  
SANGRE APOYADO EN EL MODELADO CON DINÁMICA DE SISTEMAS**

CÉSAR AUGUSTO VARGAS GARCÍA  
ERWING FABIÁN CARDOZO OJEDA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR  
AL TÍTULO DE INGENIERO DE SISTEMAS

DIRECTOR:

BS, DEA Alfonso Mendoza Castellanos  
Profesor Titular, Escuela de Ingeniería de Sistemas, UIS

CODIRECTOR:

MSc Gerardo Mantilla Mora  
Profesor Asistente departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, UIS

CODIRECTOR:

MSc Hugo Andrade Sosa  
Profesor Titular, Escuela de Ingeniería de Sistemas, UIS

CODIRECTOR:

MD, MSc Álvaro Gómez Torrado  
Profesor Asociado departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, UIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA  
BUCARAMANGA  
2008**

*A Dios, por darme la oportunidad de vivir este camino  
A mi familia, por apoyarme incondicionalmente en la realización de mis sueños  
A mi novia y amiga, por creer en mí y en lo que he estado haciendo  
A mi compañero y amigo, por su perseverancia en los momentos más críticos  
Y a mis amigos, por soñar conmigo.*

*César*

*A Dios, el Creador, por hacer surgir lo imposible  
A mis padres, por su inmenso e incansable esfuerzo y amor  
A mis hermanos, por ser mis mejores amigos  
A mi novia, por apoyarme cuando no conocía el siguiente paso  
A mi compañero de este proyecto, por su genialidad  
A mis amigos, por estar siempre ahí.*

*Fabián*

## AGRADECIMIENTOS

Los autores de este proyecto dan su agradecimiento a:

La Universidad Industrial de Santander por brindar las herramientas y el espacio necesario para nuestra formación como profesionales.

Al profesor Alfonso Mendoza Castellanos, por vincularnos al Grupo de investigación de Informática Biomédica, por su gestión para la realización del proyecto, por sus invaluable consejos y por estar dispuesto siempre a apoyar nuevas ideas.

Al profesor Gerardo Mantilla Mora por apreciar y valorar nuestra labor como ingenieros de sistemas que pueden proveer apoyo en el área de salud, a pesar de las limitaciones de conocimiento que tenemos en ésta.

Al profesor Hugo Andrade Sosa y al grupo SIMON por proveer soporte, recursos, consejos, guía y oportunidades de mostrar nuestro trabajo, durante el desarrollo del proyecto, especialmente en el diseño del modelo.

Al profesor Álvaro Gómez Torrado por darnos la confianza para la elaboración de un trabajo interdisciplinario como este, por su guía, su enseñanza, perseverancia, paciencia y apoyo incondicional en los momentos en que nos sentíamos desorientados.

Al profesor Urbano Gómez, por confiar en nuestro proyecto, darnos la ayuda necesaria en cada paso del trabajo y aportar con sus observaciones y consejos a la construcción de nuestra idea.

Al profesor Henry Arguello, por confiar en que esta idea tenga frutos dentro del grupo de investigación GIIB.

A los compañeros del grupo GIIB por el apoyo, la amistad, la ayuda incondicional y su fe en nuestra capacidad para lograr esta meta.

## TABLA DE CONTENIDO

<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO</u></b> .....	<b>2</b>
1.1 OBJETIVO GENERAL .....	2
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	3
1.3.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	3
1.3.2 IMPACTO ESPERADO .....	4
1.3.3 VIABILIDAD .....	4
<b><u>2. METODOLOGÍA</u></b> .....	<b>6</b>
2.1 METODOLOGÍA DE MODELADO.....	6
2.1.1 CONCEPTUALIZACIÓN .....	7
2.1.2 FORMULACIÓN .....	9
2.1.3 EVALUACIÓN.....	11
2.2 METODOLOGÍA DE DESARROLLO DE SOFTWARE .....	12
2.2.1 PLANEACIÓN.....	13
2.2.2 DISEÑO .....	13
2.2.3 IMPLEMENTACIÓN .....	13
2.2.4 PRUEBAS .....	13
<b><u>3. MARCO DE REFERENCIA</u></b> .....	<b>14</b>
3.1 MARCO TEÓRICO .....	14
3.2 ESTADO DEL ARTE .....	14
<b><u>4. DESARROLLO DEL MODELO</u></b> .....	<b>15</b>
4.1 CONTEXTUALIZACIÓN DEL MODELO .....	15
4.2 HERRAMIENTA UTILIZADA PARA EL DESARROLLO DEL MODELO .....	17
4.3 PRIMERA ITERACIÓN: CICLO REGULADOR DE GLUCOSA, RESPUESTA HEPÁTICA A BAJOS NIVELES DE GLUCEMIA(GLUCOGENÓLISIS).....	17
4.3.1 CONCEPTUALIZACIÓN.....	17
4.3.2 FORMULACIÓN .....	19
4.3.2.1 Glucosa Sanguínea.....	21
4.3.2.2 Glucagón Sanguíneo .....	22

4.3.2.3	Glucógeno Hepático .....	26
4.4	SEGUNDA ITERACIÓN: CICLO DE REGULACIÓN DE GLUCOSA, RESPUESTA A ALTOS NIVELES DE GLUCEMIA (GLUCOGENOGÉNESIS).....	29
4.4.1	CONCEPTUALIZACIÓN.....	29
4.4.2	FORMULACIÓN.....	32
4.4.2.1	Glucosa Sanguínea.....	35
4.4.2.2	Insulina en el Plasma Sanguíneo.....	37
4.4.2.3	Glucógeno Hepático.....	43
4.5	TERCERA ITERACIÓN: CICLO DEL TRIACÍLGLICEROL, METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS 48	
4.5.1	CONCEPTUALIZACIÓN.....	48
4.5.2	FORMULACIÓN.....	50
4.5.2.1	Ácidos Grasos No Esterificados.....	52
4.5.2.2	Triacilgliceroles en el Hígado.....	57
4.5.2.3	Triacilgliceroles en la Sangre (TAGs).....	61
4.6	CUARTA ITERACIÓN: CICLO REGULADOR DE GLUCOSA, RESPUESTA A BAJOS NIVELES DE GLUCEMIA (GLUCONEOGÉNESIS).....	63
4.6.1	CONCEPTUALIZACIÓN.....	63
4.6.2	FORMULACIÓN.....	66
4.6.2.1	Glicerol Sanguíneo.....	67
4.6.2.2	Glucosa Sanguínea.....	70
4.7	QUINTA ITERACIÓN: EVALUACIÓN DEL MODELO.....	70
4.7.1	EVALUACIÓN DE LA ESTRUCTURA.....	70
4.7.2	EVALUACIÓN DE COMPORTAMIENTO.....	79
4.8	SÍNTESIS DEL MODELO COMPLETO.....	97
<b>5.</b>	<b><u>DESARROLLO DEL PROTOTIPO SOFTWARE.....</u></b>	<b>100</b>
5.1	HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA EL DESARROLLO DE SOFTWARE.....	100
5.2	PRIMERA ITERACIÓN.....	100
5.3	SEGUNDA ITERACIÓN.....	102
5.4	TERCERA ITERACIÓN.....	103
5.5	CUARTA ITERACIÓN.....	105
	<b><u>RECOMENDACIONES.....</u></b>	<b>110</b>
	<b><u>BIBLIOGRAFÍA.....</u></b>	<b>112</b>
	<b><u>ANEXOS.....</u></b>	<b>114</b>

## LISTADO DE FIGURAS

<i>Figura 1. Metodología del desarrollo del modelo</i> .....	6
<i>Figura 2. Estados nutricionales y mecanismo bioquímicos involucrados en el almacenamiento</i> .....	16
<i>Figura 3. Modo de Referencia de Glucosa Sanguínea en estado preprandial</i> .....	18
<i>Figura 4. Mecanismo activado (Glucogenólisis) en estado preprandial</i> .....	19
<i>Figura 5. Diagrama de Forrester para los mecanismos activados (Glucogenólisis) en estado preprandial</i> .....	20
<i>Figura 6. Multiplicador de la cobertura de la deficiencia máxima de glucosa</i> .....	24
<i>Figura 7. Multiplicador de la cobertura de la degradación máxima de glucagón</i> ....	28
<i>Figura 8. Modo de Referencia para la Glucosa Sanguínea en estado post-prandial</i> .....	30
<i>Figura 9. Modo de Referencia para la Insulina Sanguínea en estado post-prandial</i> .....	31
<i>Figura 10. Mecanismos activados después de la ingesta de comida</i> .....	32
<i>Figura 11. Diagrama de Forrester para los mecanismos activados (Glucogenólisis) en estado preprandial</i> .....	34
<i>Figura 12. Multiplicador de la cobertura del exceso máximo de glucosa</i> .....	39
<i>Figura 13. Multiplicador de la cobertura de la capacidad de insulina sanguínea</i> ..	41
<i>Figura 14. Multiplicador de la cobertura de glucógeno hepático máximo</i> .....	46
<i>Figura 15. Modelo hasta la segunda Iteración</i> .....	47
<i>Figura 16. Modo de Referencia para Los Ácidos Grasos No Esterificados después en estado post-prandial</i> .....	49
<i>Figura 17. Diagrama de Forrester para el Ciclo del Triacélglicerol</i> .....	51
<i>Figura 18. Multiplicador de la cobertura de Degradación Máxima de Insulina en el Tejido Adiposo</i> .....	54
<i>Figura 19. Multiplicador de la cobertura de glucógeno hepático máximo</i> .....	60
<i>Figura 20. Modelo hasta la tercera Iteración</i> .....	63
<i>Figura 21. Gluconeogénesis hepática activada por dos ciclos, el de arriba el que activa la ruta directamente, y el de abajo el que activa la disposición de sustrato</i>	65
<i>Figura 22. Diagrama de Forrester del Metabolismo del Glicerol y el Ciclo del Triacélglicerol</i> .....	66
<i>Figura 23. Modos de referencia frente a la simulación del modelo</i> .....	81
<i>Figura 24. Procedimiento de Variación de Parámetros</i> .....	84
<i>Figura 25. Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas</i> .....	85
<i>Figura 26. Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas</i> .....	85
<i>Figura 27. Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas</i> .....	86

<i>Figura 28. Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 29. Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 30. Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas .....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 31. Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas .....</i>	<i>89</i>
<i>Figura 32. Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado .....</i>	<i>89</i>
<i>Figura 33. Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado .....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 34. Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado .....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 35. Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado .....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 36. Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado .....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 37. Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas .....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 38. Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 39. Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo .....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 40. Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 41. Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo.....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 42. Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo.....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 43. Comportamiento de los Ácidos Grasos No Esterificados al cambiar la tasa de secreción de VLDL.....</i>	<i>96</i>
<i>Figura 44. Comportamiento de la concentración de Glucosa sanguínea frente a cambios en la tasa de degradación de insulina en el tejido adiposo .....</i>	<i>96</i>
<i>Figura 45. Comportamiento de la concentración de Glucosa sanguínea frente a cambios en la secreción máxima de insulina.....</i>	<i>97</i>
<i>Figura 46. Modelo Completo.....</i>	<i>98</i>
<i>Figura 47. Diagrama de colaboración para la primera iteración .....</i>	<i>101</i>

<i>Figura 48. Ventana Animador Primera Iteración.....</i>	<i>101</i>
<i>Figura 49. Diagrama de colaboración para la segunda iteración.....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 50. Ventana Animador Segunda Iteración.....</i>	<i>103</i>
<i>Figura 51. Diagrama de colaboración para la tercera iteración .....</i>	<i>104</i>
<i>Figura 52. Ventana Escenario tercera Iteración.....</i>	<i>105</i>
<i>Figura 53. Sección de diagrama de colaboración del módulo de consulta.....</i>	<i>106</i>
<i>Figura 54. Ventanas del Software para la cuarta iteración.....</i>	<i>107</i>

## RESUMEN

**TITULO:** AMBIENTE SOFTWARE PARA EL APRENDIZAJE DE LA DINÁMICA DE LOS MECANISMOS EN LA REGULACIÓN METABÓLICA DE GLUCOSA EN LA SANGRE APOYADO EN EL MODELADO CON DINÁMICA DE SISTEMAS\*

**AUTORES:**

ERWING FABIÁN CARDOZO OJEDA  
CÉSAR AUGUSTO VARGAS GARCÍA\*\*

**PALABRAS CLAVES:**

Modelado Matemático, Metabolismo de Glucosa, Metabolismo Ácidos Grasos, Integración Metabólica, Simulación.

**DESCRIPCIÓN:**

A través de un modelo matemático cualitativo, desarrollado en Evolución 4.0, se describe la integración de dos de los principales combustibles metabólicos del organismo humano, la glucosa y los ácidos grasos y la importancia de esta integración en el control de glucemia.

Las tendencias obtenidas en la simulación bajo un escenario de carga de glucosa fueron semejantes a las descritas en la literatura y reflejaron las causalidades principales del fenómeno.

Para el apoyo al aprendizaje, los autores plantearon la construcción de una herramienta, en el entorno Delphi 7.0 utilizando el motor de Evolución, que permitiera la interacción de los estudiantes de la temática con el modelo.

Este proyecto se enmarca como un trabajo interdisciplinario entre el Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIIB), el grupo SIMON de investigaciones en modelado y simulación adscritos a la Escuela de Ingeniería de Sistemas, y el área de Bioquímica del departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Medicina con el propósito de apoyar a cumplir uno de los objetivos de la asignatura de Biociencias.

Este es un trabajo de grado que muestra como la dinámica de sistemas permite mostrar de manera gráfica explicaciones que pueden ser difíciles de comprender y no solo eso, a través de la simulación del modelo construido el estudiante puede dar respuesta a preguntas planteadas durante el propio proceso de aprendizaje.

Se recomienda la continuación del desarrollo del modelo en cuanto al metabolismo de proteínas y ácidos Nucleicos, y el refinamiento del software a medida que sea usado por los estudiantes.

---

\* Trabajo de Grado

\*\* Facultad de Ingenierías Físico Mecánicas. Escuela de Ingeniería de Sistemas.

Director: Alfonso Mendoza Castellanos.

## ABSTRACT

**TITLE:** SOFTWARE ENVIRONMENT FOR LEARNING OF THE MECHANISM DYNAMICS OF BLOOD GLUCOSE METABOLIC REGULATION SUPPORTED ON SYSTEM DYNAMICS MODELING\*

**AUTHORS:**

ERWING FABIÁN CARDOZO OJEDA  
CÉSAR AUGUSTO VARGAS GARCÍA\*\*

**KEYWORDS:**

Mathematical modeling, glucose metabolism, fatty acids metabolism, metabolic integration, simulation.

**DESCRIPTION:**

Through a qualitative mathematical model, developed in Evolucion 4.0, is described the integration of the two of the main metabolic fuels in the human body, glucose and fatty acids and the importance of such integration in the blood glucose regulation.

The trends obtained in the simulation under a scenario of a load of glucose were similar to those described in the literature and they reflected the major causalities of the phenomenon.

To support learning, the authors established the construction of a software tool, in the Delphi 7.0 environment and Evolucion engine, allowing interaction between students studying the subject with the model.

This project is framed as an interdisciplinary work between the Research Group on Biomedical Engineering (GIIB), the group SIMON research on modeling and simulation attached to the School of Systems Engineering, and the biochemistry area of the department of Basic Sciences of the School of Medicine with the goal to support one of the objectives of the course of Biosciences.

This is a graduation project that shows how the system dynamics can display graphic explanations that can be difficult to understand and not only that, but through the simulation of the model built the student can provide answers to questions raised during the process of learning.

The continued development of the model in terms of the proteins and nucleic acids metabolism, and refinement of the software as it is used by students is recommended.

---

\*Graduation Project

\*\* Faculty of Engineering Physique-Mechanics. School of Systems Engineering and Informatics. Director: Alfonso Mendoza Castellanos.

## INTRODUCCIÓN

El trabajo interdisciplinario infiere el concepto de unidad a pesar de las diferencias, y que el resultado de dicho trabajo nunca podrá ser realizado por una sola de las disciplinas implicadas. Es en este tipo de trabajos, dentro del desarrollo científico y tecnológico en la Universidad Industrial de Santander, en el cual se enmarca este proyecto.

El perfil del Ingeniero de Sistemas dentro de esta institución, dentro de la variedad de orientaciones, es guiado para que dicho profesional logre representar el conocimiento mediante formalidades matemáticas (modelos) y desarrollar herramientas que funcionen como interfaces para usuarios que puedan interactuar con dichas representaciones. Estas dos características ponen al ingeniero de sistemas como eje de apoyo dentro de cualquier área del conocimiento, y le facilita dar soporte dentro de proyectos de carácter interdisciplinario.

El conocimiento sobre la regulación de procesos metabólicos y su papel en el funcionamiento básico del organismo humano, es de gran importancia para un profesional dentro de cualquier disciplina dentro del área de salud. A veces, este conocimiento es retenido de manera dispersa, de tal manera que su comprensión se dificulta, y el buen rendimiento se reduce. Es en este contexto donde éste trabajo se introduce, para buscar que ese rendimiento no disminuya.

La Dinámica de Sistemas y los entornos de simulación, son herramientas dentro de la ingeniería de sistemas, que aportan sus propiedades para apoyar problemas interdisciplinarios y de aprendizaje. El primero aporta diversos lenguajes de representación aproximada de conocimiento basados en los ciclos de realimentación y da la base para que por medio de entornos de simulación, la segunda herramienta, el usuario pueda experimentar con dicha representación, y plantearse preguntas sobre el fenómeno que fue representado, y así por medio de vías más cortas que las tradicionales, pueda enfrentar sus propios modelos mentales acerca del fenómeno.

El presente trabajo, enmarcado en el Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIIB) y el Grupo SIMON de Investigaciones en Modelado y Simulación de la Escuela de Ingeniería de Sistemas, y el Departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Medicina, muestra como se utilizó el perfil interdisciplinario de la ingeniería de Sistemas utilizando la Dinámica de Sistemas y el diseño de entornos de simulación para representar los mecanismos básicos por los cuales se integra el metabolismo de azúcares y ácidos grasos para la regulación de glucosa en la sangre, de tal manera que se generaron comportamientos con carácter cualitativo que reflejan las causalidades de dichos procesos y por medio de ello construir una herramienta de simulación en la cual el estudiante pueda reconocer dicha representación, los comportamientos generados, compararlos y experimentar con los parámetros de la representación para enfrentar sus propios conceptos.

# 1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

## 1.1 Objetivo General

Formular un modelo que describa de manera básica y cualitativa la integración del metabolismo de los carbohidratos y grasas que, por medio de la construcción de una herramienta software, permita a los estudiantes consultar y experimentar interactivamente en los estados de ayuno y post-alimentario, contribuyendo al aprendizaje de la dinámica y regulación metabólica.

## 1.2 Objetivos Específicos

Formular un modelo que describa de manera básica y cualitativa la integración del metabolismo de los carbohidratos y grasas con la regulación hormonal para mantener en un equilibrio dinámico los niveles de glucosa en el plasma sanguíneo y abastecer la demanda de combustible de los diferentes tejidos:

- Desarrollar un módulo del modelo que describa como interactúa la regulación, causada por la secreción de hormonas tales como el glucagón, y la movilización de glucosa, para mantener los niveles de glucosa sanguínea en estado de ayuno temprano.
- Desarrollar un módulo del modelo que describa como interactúa la regulación causada por la secreción de insulina, y el almacenamiento de glucosa para mantener los niveles de glucosa sanguínea en estado post alimentario.
- Desarrollar un módulo del modelo que describa como la regulación causada por la secreción hormonal, la síntesis de Triacilgliceroles en el hígado y en tejido adiposo interactúan para abastecer la demanda de combustible de los diferentes tejidos.
- Desarrollar un módulo del modelo que describa como interactúa la regulación causada por la secreción hormonal y la síntesis de glucosa a partir de diferentes sustratos, para mantener los niveles de glucosa sanguínea en estado de ayuno.

Construir una herramienta software que permita *consultar* de manera general y específica la integración del metabolismo de carbohidratos y grasas en los estados de ayuno y post-alimentario, en una persona clínicamente sana en estado de reposo.

Construir una herramienta software que establezca un escenario el cual permita *experimentar* con respecto a diferentes estados metabólicos del organismo humano, por la definición de parámetros como condiciones y *generar* comportamientos basado en dichas condiciones y en el modelo construido.

## 1.3 Justificación

### 1.3.1 Definición del Problema

El objetivo de materias como la Bioquímica es el de que los estudiantes y futuros profesionales que se desempeñan en áreas de salud y áreas afines, tengan conceptos claros de las diferentes rutas metabólicas y su papel en el funcionamiento básico del organismo humano. En esta área, el estudio del metabolismo se realiza con un enfoque bioquímico es decir, se describen las rutas metabólicas, que suceden en cada órgano de manera separada, como un conjunto de reacciones mediadas por enzimas, que aparentemente son independientes.

En la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander algunos estudiantes matriculados en asignaturas del plan de estudios del programa de salud, como Biociencias, no manejan correctamente la integración de las rutas metabólicas, pues aunque esta asignatura tiene el objetivo planteado anteriormente, no logran explicar por ellos mismos los mecanismos por los cuales el organismo humano regula y abastece de energía a los diversos tejidos, ante diferentes estados metabólicos que suceden en el diario vivir (por ejemplo: cuerpo en reposo, ejercicio, ayuno corto e inanición entre otros).

Una hipótesis que busca explicar el por qué los estudiantes tienen problemas con la integración del metabolismo de los combustibles (carbohidratos, grasas y proteínas), plantea que éstos tratan por separado dichos mecanismos<sup>2</sup> y no logran inferir como, cuándo y donde se integran y por qué ello es fundamental para el equilibrio dinámico<sup>3</sup> de nuestro organismo (necesario para nuestro óptimo desempeño). Además entran en conflicto al estudiar las rutas metabólicas, pues les es difícil asociarlas a un tejido en particular de acuerdo a la función que le corresponde, y asimismo las estudian sin asociarlas a un estado fisiológico específico, suponiendo células que “todo lo pueden”.

Un entorno donde se pueda experimentar con conceptos básicos que representen esas relaciones ayudaría a mejorar la comprensión de los mismos, pero, ¿cómo lo haría?

Los entornos de experimentación provistos por la simulación permiten al estudiante plantear preguntas y ayudan a confrontar respuestas dadas por ellos mismos contra comportamientos generados por estructuras simplificadas que

---

<sup>2</sup> También es cierto que el enfoque dado por la literatura es de mostrar las rutas metabólicas de manera aislada, lo que hace que también se incurra en esta situación.

<sup>3</sup> Con “Equilibrio Dinámico” hacemos referencia a que el sistema llega al equilibrio por medio de mecanismos de regulación frente a diferentes estados y no como un estado estacionario.

representan, con limitaciones, la explicación que los expertos en el área de salud han dado<sup>4</sup>.

Con el fin de proveer de un entorno de experimentación se propone un modelo, a nivel fisiológico, donde se contextualicen las rutas metabólicas de ácidos grasos y glucosa en los tejidos donde se llevan a cabo de acuerdo a su función, y se describa la regulación hormonal para mantener en equilibrio las variables que definen el estado del sistema, abasteciendo así a los tejidos con los nutrientes necesarios para un adecuado funcionamiento.

Además se definen diferentes escenarios, concernientes a situaciones de la vida real, para hacer posible el planteamiento de preguntas referentes al fenómeno modelado y confrontarlas con el sistema simulado, de tal manera que se aporte al mejor entendimiento sobre algunos mecanismos que garantizan el funcionamiento del organismo.

### **1.3.2 Impacto Esperado**

¿Cuales cambios se desean producir con la herramienta en el entorno en el cual va a ser implantado?

Se espera que los estudiantes tengan la posibilidad de experimentar con el metabolismo de dos de los principales combustibles (glucosa y ácidos grasos) y la homeostasis de glucosa del organismo humano.

¿Por qué es necesaria la herramienta software, es que acaso no existen laboratorios reales para experimentar?

Los laboratorios no pueden contar con personas con quienes experimentar y además, estos espacios no pueden reproducir las condiciones de un organismo vivo. Aunque un software de las características presentadas ayuda a sortear algunas de las limitaciones expuestas anteriormente, no pretende ser un reemplazo de estos, pretende ser un complemento.

### **1.3.3 Viabilidad**

Se dice que la tarea de hacer un modelo que represente las funciones principales de una persona es complicada y difícil de abordar, ¿es entonces un proyecto de estos viable de realizar?

Es cierto que abordar la integración del metabolismo de carbohidratos y grasas visto desde el enfoque de la bioquímica y la fisiología al mismo tiempo es muy complicado, sin embargo, se cuenta con la ayuda de expertos en la materia que

---

<sup>4</sup>ANDRADE SOSA H., NAVAS X. M., "Ingeniería de Sistemas, Realidad Virtual y Aprendizaje", Revista Ingenierías UIS Bucaramanga Colombia, Volumen 1, Número 1, Mayo de 2002.

están interesados en hacer de estos temas problemas más abordables por el estudiante. De hecho, el análisis de la integración del metabolismo de los diferentes combustibles ya se ha abordado por expertos y estos han logrado dar explicaciones relativamente sencillas a este fenómeno.

Es viable este proyecto al proponer niveles de complejidad para su continuidad. El nivel de complejidad del modelo en este momento es básico ya que se está mirando desde un punto de vista fisiológico sin pretender que los valores de variables claves sean exactos. Se busca evaluar y examinar comportamientos y tendencias que exhibe el modelo. Futuros trabajos esperan que sea posible abrir una línea de investigación en el área de biología de sistemas en la UIS, aumentando el nivel de complejidad del modelo que es producto de este trabajo de pregrado.

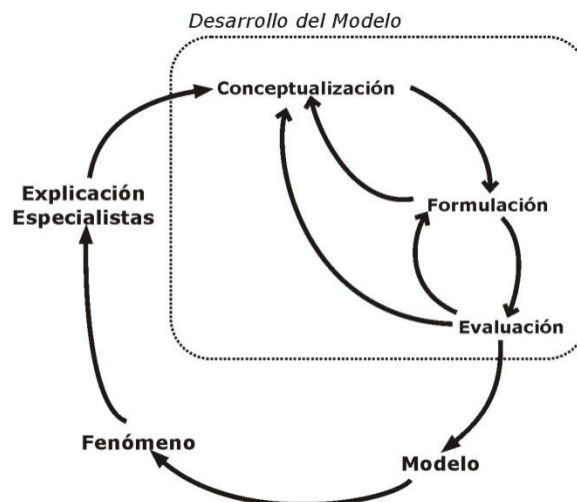
## 2. METODOLOGÍA

El desarrollo de este proyecto requiere que se lleven a cabo los procesos de modelado y desarrollo de software, por lo cual se plantean las siguientes metodologías para cada uno de éstos:

### 2.1 METODOLOGÍA DE MODELADO

La metodología para el desarrollo del modelo se basa en las metodologías propuestas en la serie Road Map<sup>5</sup>, John Sterman en su libro *Business Dynamics*<sup>6</sup> y el grupo SIMON de investigaciones UIS<sup>7</sup> en el libro *Pensamiento Sistémico*<sup>8</sup>.

Planteado como se muestra en la figura 1, se tiene que para desarrollar un modelo se parte de la suposición que existe un fenómeno, que para el caso en cuestión, es la regulación de los niveles de glucosa en la sangre durante los periodos de ayuno y post-alimentación visto desde una manera fisiológica, en donde los especialistas y la literatura hacen una interpretación, de la cual los autores parten para recrear la dinámica del fenómeno, en un modelo matemático, que al tener la facultad de poder ser simulado en computador, permite plantear preguntas del fenómeno y así mejorar la interpretación del mismo por parte de la audiencia a quienes va dirigido éste.



**Figura 1. Metodología del desarrollo del modelo**

**Fuente:** Autores del proyecto

Recrear la interpretación del fenómeno implica adoptar alguna metodología. Las metodologías de modelado planteadas parecen compartir tres grandes pasos:

<sup>5</sup>FORRESTER, J. W. et al. Road Maps: A guide to learning system dynamics, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, edición 1997.

<sup>6</sup>STERMAN, J. D., *Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World*, NY: McGraw-Hill Higher Education, 2000.

<sup>7</sup> <http://simon.uis.edu.co>

<sup>8</sup> ANDRADE SOSA, H. et al, *Pensamiento Sistémico: Diversidad en Búsqueda de unidad*, 1ª Edición, Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander, 2001.

Conceptualización<sup>9</sup>, Formulación y Evaluación<sup>10</sup>. Éstas se plantean en ese mismo orden aunque sugieren el regreso a pasos anteriores cada vez que sea necesario.

### 2.1.1 Conceptualización

La fase de conceptualización arroja como producto una estructura explícita y sencilla que podría reproducir un fenómeno de interés.

#### *Construcción del propósito del modelo*

Un buen propósito debería contener una acción a emprender en la realidad para modificar un fenómeno o un comportamiento que busca ser estudiado. En su definición debería tenerse en cuenta el público al cual el modelo a construir va dirigido. Debería también hablar sobre clarificar conceptos del fenómeno, analizar políticas a aplicar para intervenirlo y así buscar comportamientos deseados o proveer un modelo mental para la comprensión del mismo.

Criterios para la elaboración del propósito del modelo a construir	¿Se ha pensado en la audiencia a la cual se dirige el modelo?
	¿Menciona el propósito una acción concreta o un comportamiento específico que se desea analizar con éste?
	¿Serviría el modelo para clarificar comportamientos, buscar políticas que los mejoren o proveer ideas sencillas sobre el fenómeno?

#### *Definición de sus límites*

La elección del conjunto de elementos necesarios para producir el comportamiento del que habla el propósito ayudaría a clarificar los límites del modelo. Esta elección debería tener en cuenta la finalidad de la fase de conceptualización: producir una representación sencilla de una representación formal del fenómeno. Como materia prima para esta lista, se puede construir una que contenga todo lo que se cree que debería ir, incluso aquello de lo que no estamos seguros.

A manera de guía, las respuestas a las siguientes preguntas podrían indicar en que medida se está cumpliendo la finalidad de esta fase.

Criterios para la elaboración de la lista	¿El nivel de agregación utilizado para construir la lista tiene en cuenta el propósito para el cual se construye
---	--

<sup>9</sup> ALIN S., "Building a System Dynamics Model: Part 1 Conceptualization". Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

<sup>10</sup> SHRECKENGOST R. C., "Dynamic simulation models: How valid are they?", Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 5, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

de componentes	el modelo?
	¿Son todos los componentes en la lista los necesarios para producir el comportamiento buscado? ¿Se han excluido elementos importantes? ¿Existen elementos innecesarios?
	¿Permiten los nombres de los componentes inferir el estado del sistema dada una variación en estos?

### Consejo para la elaboración de la lista

Al elegir nombres de componentes principales, cuidar que estos representen efectos concretos frente a aumentos o disminuciones en sus valores (eje: El nombre “felicidad” para un componente permite inferir que un crecimiento en esta variable habla de una mejora en el sistema contrario a la elección de “estado mental” en donde un cambio en su comportamiento no define claramente el estado del sistema pues no sabemos si un aumento mejoraría la capacidad cognoscitiva o el estado de ánimo).

### Preparando el terreno para el siguiente paso de la conceptualización

Con el fin de preparar el terreno para el siguiente paso en la conceptualización, es de ayuda realizar la distinción entre los componentes que pertenecen y los que no al ciclo o ciclos principales del sistema. Aquellos que no pertenecen son conocidos como exógenos y los que hacen parte de éste o estos, son llamados endógenos.

Otra actividad que también sirve para abonar el terreno en el que los modos de referencia se desarrollarán, es la de clasificar las variables entre flujos, niveles y aquellas que no son ninguna de las dos (los flujos afectan a los niveles, los cuales acumulan información). Pero, ¿por qué ayudaría? Esta clasificación permitiría hacer más fácil la identificación de las variables de estado del sistema, (dentro de las cuales está el elemento que se elegiría para iniciar la construcción de los modos de referencia). A continuación, se presenta un resumen de las actividades aconsejadas en esta sección:

Actividades sugeridas para ayudar en el establecimiento de límites del proyecto.	Elaboración de una lista de componentes.
	Clasificación de variables en dos grupos: Endógenas y Exógenas.
	Identificación de componentes que son flujos y niveles.

### *Construcción de los modos de referencia.*

Los modos de referencia son representaciones gráficas del fenómeno. Pueden provenir de la observación de la realidad o de nuestra imaginación.

Una pregunta que ayuda a definir los límites del modelo es el alcance, en tiempo, del comportamiento representado por las gráficas que sirven de modos de referencia.

El alcance, en tiempo, me informa sobre la importancia que tiene para el estudio del comportamiento representado por la gráfica.

¿Cuál es el intervalo de tiempo en el que se genera el comportamiento que deseamos representar? Fuera de este intervalo, el comportamiento que se presente no es de interés para nosotros.

### **2.1.2 Formulación**

La fase de formulación tiene como resultado un modelo formal, donde están definidas analítica y/o tabularmente las relaciones entre las variables (ya sean lineales o no lineales), de tal manera que puedan generar un comportamiento de acuerdo a los propósitos definidos en la fase de conceptualización.

#### *Definición de Ecuaciones de Flujo*

Las ecuaciones de flujo definen las decisiones del sistema frente al estado actual, y a las políticas definidas para el sistema.

Criterios para la definición de ecuaciones de flujo	¿Los flujos tienen unidades del nivel que afectan sobre unidad de tiempo?
	¿Los flujos son cambiantes en el tiempo o son constantes?
	Si el flujo cambia en el tiempo ¿Existen puntos de inflexión o es una función lineal?

Si existen puntos de inflexión, quiere decir que existen relaciones no lineales que definen dicho flujo. Dichas relaciones pueden ser definidas de dos maneras:

- Analíticamente: Cuando conozco la ecuación o función.
- Tabularmente: Cuando no se conoce la función pero se conocen algunos valores, se define una tabla y a través de métodos numéricos se establece una función.

Definir una tabla para las relaciones no lineales (llamada “multiplicador” en la dinámica de sistemas), es un proceso que se debe llevar con cuidado, pues el comportamiento del sistema es muy sensible a este tipo de relaciones, luego se deben definir ciertos criterios al momento de construirse.

El siguiente cuadro muestra preguntas, que al responderse se tienen criterios y consejos para la definición de las tablas para las relaciones no lineales:

Criterios y consejos para la definición de tablas para relaciones no lineales	¿Se encuentra la entrada y la salida del multiplicador entre 0 y 1?
	¿Están las entradas y salidas del multiplicador normalizadas?
	¿Se utilizan funciones de referencia tales como líneas y/o constantes?
	Si se utilizan dichas funciones de referencia, ¿Se justifica cualquier cambio en la pendiente de estas funciones de referencia?
	¿Está definido el dominio y recorrido de operación normal?
	¿Están definidas las condiciones extremas?
	¿El funcionamiento del sistema se encuentra normalmente dentro del dominio de la tabla o con frecuencia está en los límites de ésta?

### *Definición de los parámetros*

Un parámetro es un elemento del sistema que afecta el sistema pero que no se ve afectado por él. Por ejemplo, valores iniciales, tiempos de vida media, valores máximos, etc.

El siguiente cuadro define los criterios para la definición de los parámetros

Criterios para la definición de parámetros	¿Tiene alguna correspondencia con la realidad?
	¿Su valor puede estar dentro de un rango de valores posibles, de tal manera que el comportamiento del sistema no cambie significativamente?
	¿Se ve afectado por las variables del sistema?

### 2.1.3 Evaluación

Evaluar un modelo implica responder a la pregunta: ¿sirve éste para lo que fue propuesto? Una respuesta afirmativa significa que el modelo es útil y confiable.

El proceso que se lleva a cabo para responder la pregunta planteada, implica probar el modelo tanto la estructura como su comportamiento, de acuerdo a unos criterios que definen su utilidad.

#### *Evaluación de la Estructura*

Como el paradigma de la dinámica de sistemas hace demasiado énfasis en la estructura que representa el modelo, es el primer elemento en ser evaluado.

El propósito de esta evaluación es probar que la estructura del modelo corresponda con la estructura del fenómeno modelado de acuerdo a las explicaciones de los expertos.

El siguiente cuadro muestra los criterios necesarios para la evaluación de la estructura. Cabe resaltar que este proceso es una revisión de que se hayan llevado a cabo los pasos planteados en la conceptualización y formulación.

Criterios para la evaluación de la estructura del modelo	¿Están definidos los componentes que van a generar el comportamiento de acuerdo al propósito del modelo, y están organizados en exógenos y endógenos?
	¿Cada uno de los elementos del modelo, incluyendo los parámetros, tienen una correspondencia con la realidad?
	¿Sigue el modelo las leyes físicas básicas tales como las leyes de conservación?
	¿La definición de cada una de las variables tiene consistencia dimensional sin la necesidad de utilizar parámetros de ajuste que no tienen correspondencia en la realidad?
	¿Tienen los parámetros un rango de valores dentro de los cuales tienen un significado en el fenómeno a modelar?

#### *Evaluación del Comportamiento*

Esta evaluación implica comparar el comportamiento de la estructura con los modos de referencia que se han definido.

Dentro de esta evaluación, con el objetivo de apoyar el aprendizaje, es más importante la concordancia de la tendencia de los comportamientos simulados con

la tendencia<sup>11</sup> de los modos de referencia que la exactitud en los valores que arroja.

Los siguientes criterios aportan claridad en cuanto a un comportamiento confiable del modelo construido:

Criterios para la evaluación del comportamiento del modelo	¿Se genera un comportamiento que está dentro del propósito del modelo, cuando éste se somete a condiciones extremas?
	¿Si el paso de integración se reduce el comportamiento del sistema cambia considerablemente?
	¿Si existen comportamientos sorpresa o anómalos, se sabe con precisión cuál es la causa de ellos?

## 2.2 METODOLOGÍA DE DESARROLLO DE SOFTWARE

¿Qué es Extreme Programming?

Es una metodología disciplinada<sup>12</sup> y pensada con detenimiento para el desarrollo incremental de software basada en un conjunto de reglas y prácticas. Su propuesta es la de entrega de productos al final de cada iteración. Una iteración varía de 1 a 2 semanas.

¿Por qué es idónea para nuestro proyecto?

La metodología XP es apropiada para proyectos de desarrollo de software con requerimientos cambiantes. En nuestro caso, construimos una forma de presentar el contenido que el estudiante quiere aprender y está presentación está sujeta a cambios en su diseño sugeridos por parte de los expertos en la materia. El software que desarrollemos al final del proyecto será el producto de las primeras iteraciones, lo que significa que deseamos continuar incrementando las prestaciones de éste.

¿Por dónde se empieza a trabajar con XP?

Un primer paso es documentar los requerimientos de los usuarios y detectar los problemas que son riesgo para el cliente con el fin de producir soluciones enfocadas a estos, sin tener en cuenta los demás problemas. Se propone organizar reuniones de entrega de productos (tareas) y reuniones de planeación al principio de cada nueva iteración con el propósito de definir las tareas que se realizarán en la misma teniendo en cuenta resultados y correcciones de la anterior.

---

<sup>11</sup> Con tendencia hacemos referencia al comportamiento general de las variables y no de los detalles (Evaluación cualitativa)

<sup>12</sup> Disciplinada porque se plantean reglas a seguir para el éxito del proyecto.

XP propone una serie de reglas y prácticas para cada fase de desarrollo de software:

### **2.2.1 Planeación**

- Construcción de las Historias de Usuario.
- Planeación de entrega de productos.
- Programe entregas de pequeñas unidades funcionales a los clientes.
- Haga que todos conozcan el código de todos.
- Cada iteración empieza con una reunión de planeación.
- Cada día empieza con una reunión de pie.
- Modifique lo que no funciona de la metodología.

### **2.2.2 Diseño**

- Hágalo Simple.
- No agregue funcionalidades adicionales a las propuestas en las reuniones de planeación.
- Entregue pequeñas soluciones diseñadas para problemas muy específicos del sistema.
- Elija una metáfora asociada al sistema.

### **2.2.3 Implementación**

- Siga estándar en el código.
- Optimice al final de la construcción.
- Deben trabajar un par de programadores por computador.
- Diseñe pruebas unitarias.
- Integre partes del sistema a menudo.
- Replantear las entregas de productos en caso de que el tiempo acordado para entregas se acabe.

### **2.2.4 Pruebas**

- Todo código debe tener su prueba unitaria.
- El código debe pasar todas las pruebas unitarias antes darse una entrega.

### 3. MARCO DE REFERENCIA

#### 3.1 Marco Teórico

Por su carácter iterativo y por la complejidad de los componentes y relaciones entre estos, el marco teórico de este proyecto es presentado en la conceptualización, en la introducción a la formulación y en la descripción de las variables por cada iteración en el desarrollo del modelo. De esta manera, se hace más sencilla la comprensión de cada uno de los elementos que se incluyen en cada ciclo de diseño del modelo.

#### 3.2 Estado del Arte

En cuanto a modelos desarrollados que presenten la integración del metabolismo se ha encontrado el desarrollo de un modelo sobre la dinámica de la regulación energética humana, donde se describe la integración del metabolismo de los diferentes combustibles en relación a otros elementos, entre los cuales están, la composición corporal, la actividad física y aspectos nutricionales. El objetivo general de este trabajo, mostrado en la revista de la System Dynamics Society en el año 2002<sup>13</sup>, fue su aplicación frente a la obesidad y el rendimiento físico.

El modelo fue dividido en cuatro sectores principales:

- Obtención de Energía
- Consumo de Energía
- Metabolismo energético
- Composición corporal

Luego el metabolismo fue presentado dentro de este contexto, con el objetivo de mostrar su función dentro del balance de energía en el cuerpo y no frente a como se integra el metabolismo de los diferentes combustibles. A pesar de ello, dicho trabajo proporciona una gran contribución frente al propósito de este trabajo pues muestra, sectorizado, la sección de una parte del metabolismo con respecto al almacenamiento, consumo y regulación hormonal.

---

<sup>13</sup> ABDEL-HAMID T. K., "Modelling the dynamics of human energy regulation and its implications for obesity treatment", System Dynamics Review Vol. 18, No. 4, Winter 2002, pp. 431-471.

## 4. DESARROLLO DEL MODELO

### 4.1 Contextualización del Modelo

El alcance de este trabajo se encuentra en la dinámica que existe en nuestro organismo para el almacenamiento y distribución del combustible biológico más abundante en la naturaleza (Glucosa), con el fin de suplir las demandas de energía de los tejidos que lo componen en una persona clínicamente sana y en reposo. El sistema que intenta representar este fenómeno tiene los siguientes propósitos:

Mantener los niveles de glucosa sanguínea en un rango más o menos constante con el fin de proveer combustible a tejidos que sólo consumen este compuesto como fuente primaria de energía.

Proveer de combustible, sea glucosa o ácidos grasos a los demás tejidos. Proveer de ácidos grasos a éstos cuando escasea la glucosa, con el fin de ahorrar la glucosa para cumplir el primer propósito.

El organismo cuenta con un conjunto de elementos que cumplen labores específicas de acuerdo a las necesidades del cuerpo. Para el estudio de este fenómeno se tienen en cuenta sólo los componentes que cumplen labores de almacenamiento y distribución para el resto de tejidos (Figura2).

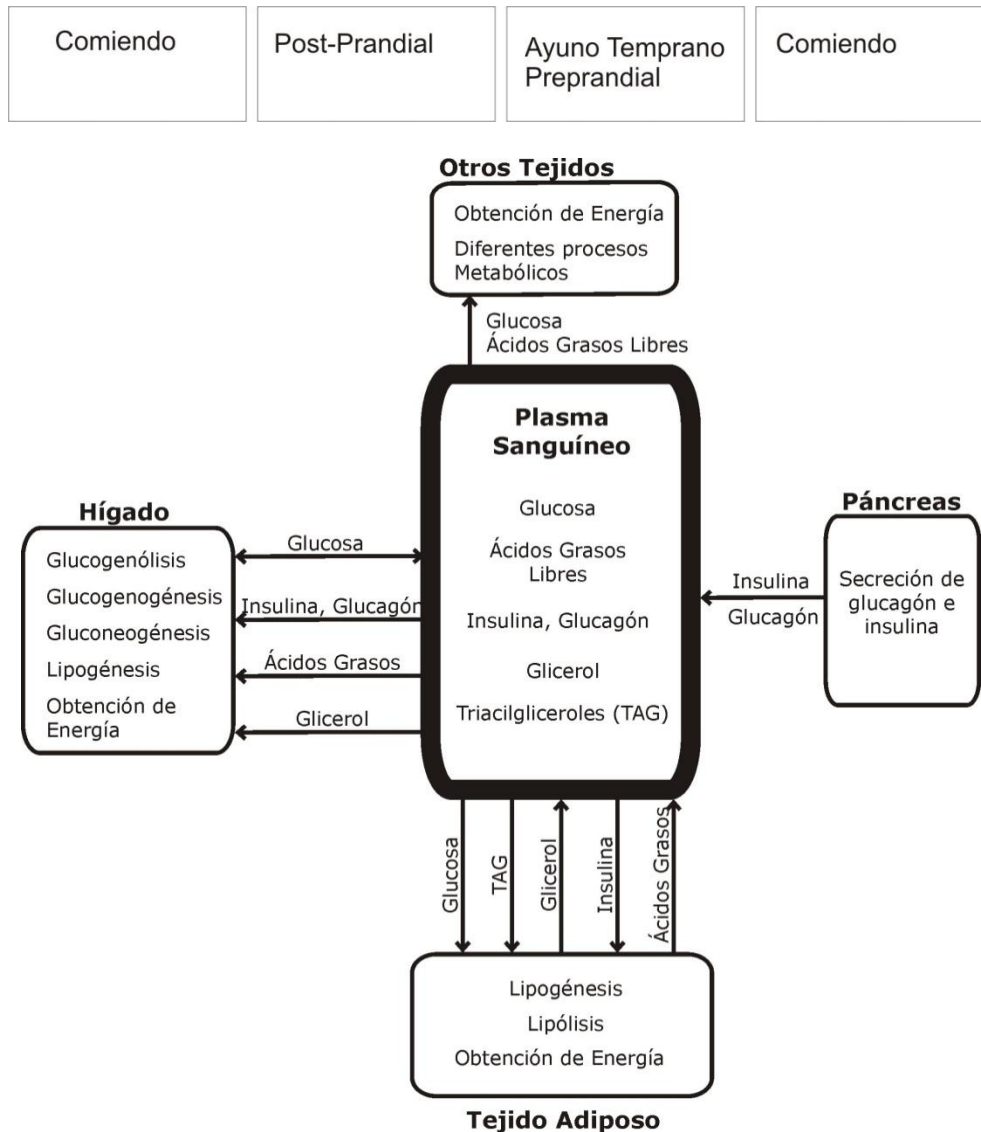
Dichas labores, se pueden describir, de la siguiente manera:

Tejido	Función Principal	Rutas Principales <sup>14</sup>
Hígado	Transformar y distribuir la glucosa hacia los Tejidos, de acuerdo al estado metabólico que se esté analizando.	Glucogenólisis Gluconeogénesis Glucogenogénesis Reesterificación de Ácidos Grasos
Páncreas	Regular por medio hormonal las rutas para lograr el equilibrio dinámico de la glucosa.	Secreción hormonal (insulina y glucagón) al plasma sanguíneo
Plasma Sanguíneo	Transporte de Glucosa, Ácidos Grasos No Esterificados, Glicerol	
Tejido Adiposo	Almacenamiento y Distribución de Ácidos Grasos No Esterificados.	Lipólisis Lipogénesis

Para delimitar la explicación de los mecanismos se plantean los escenarios propuestos en la literatura, llamados estado pre-prandial y post-prandial<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> Las Rutas serán explicadas en las secciones siguientes.

Como se muestra en la figura 2, el estado preprandial se define como aquel que ocurre en ayuno temprano y el estado posprandial, a diferencia del anterior, se refiere al estado justo después de la alimentación llega hasta aproximadamente dos horas después de la misma.



**Figura 2.** Estados nutricionales y mecanismo bioquímicos involucrados en el almacenamiento

**Arriba,** De izquierda a derecha, los estados nutricionales tenidos en cuenta.  
**Abajo,** Mecanismos bioquímicos involucrados en el almacenamiento, control y distribución de combustible en el organismo humano.

**Fuente:** Autores del proyecto, adaptado de *Bioquímica de Mathews*<sup>16</sup>.

<sup>15</sup>FRAYN, K. N., *Metabolic Regulation, A human Perspective*. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 103 – 137. DEVLIN T., *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 4a Edición. Barcelona: Editorial Reverté. 2004.

## 4.2 Herramienta Utilizada para el Desarrollo del Modelo

Durante las fases de conceptualización, formulación y evaluación, el modelo fue desarrollado en la herramienta software Evolución 4.0, que es la última versión realizada por el Grupo SIMON de investigaciones en Modelado y Simulación. Esta herramienta provee la flexibilidad para realizar diagramas de Forrester y llevar a cabo la simulación, junto con las evaluaciones necesarias como análisis de sensibilidad con variación de parámetros y análisis de sensibilidad con variación de escenarios<sup>17</sup>.

## 4.3 Primera Iteración: Ciclo Regulador de Glucosa, Respuesta Hepática a Bajos niveles de Glucemia(Glucogenólisis)

### 4.3.1 Conceptualización

El escenario para este ciclo es la etapa pre-prandial y mantiene el sistema en modo de ahorro de glucosa. La diferencia entre la etapa pre-prandial y post-prandial está en que en la primera, la salida de glucosa de la sangre es constituida por captación de tejidos que sólo consumen ésta, en cambio, la segunda, tiene esta captación más la de tejidos que tienen la capacidad de utilizar glucosa o ácidos grasos como fuente de energía.

En ayuno, la ausencia de insulina cierra los canales adicionales abiertos durante la etapa post-prandial que buscaban reducir los niveles altos de glucemia. Al cerrarse dichos canales, el consumo total de glucosa es reducido a la demanda de tejidos que sólo pueden utilizar ésta para sus actividades vitales. Cabe aclarar que dicha demanda no es afectada por cambios en el nivel de insulina sanguíneo.

Al no contar con entrada exógena y tener una salida constante de glucosa, la cantidad de glicemia tiende a disminuir provocando que el páncreas reaccione liberando glucagón a la sangre. La presencia de esta hormona estimula la degradación del glucógeno almacenado en el hígado durante la etapa post-prandial y ésta es una de las entradas que evita que la glicemia disminuya demasiado, e incluso, la aumenta.

De ésta descripción, una propuesta para la lista de componentes principales que pueden relacionarse para recrear la dinámica expuesta, divididos según la metodología, son:

#### a. Exógenos y Endógenos

Endógenos	Exógenos
-----------	----------

<sup>16</sup> MATHEWS C., VAN HOLDE K. E., AHERN K. G., Bioquímica, Madrid: Pearson: Addison Wesley, 2002.

<sup>17</sup> Para mas información ver <http://simon.uis.edu.co>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Glucagón Sanguíneo</li> <li>• Glucogenólisis</li> <li>• Secreción de Glucagón</li> <li>• Glucógeno en el Hígado</li> <li>• Sensibilidad al Glucagón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia Máxima de Glucosa</li> <li>• Glucosa Objetivo del páncreas.</li> </ul>
--	---

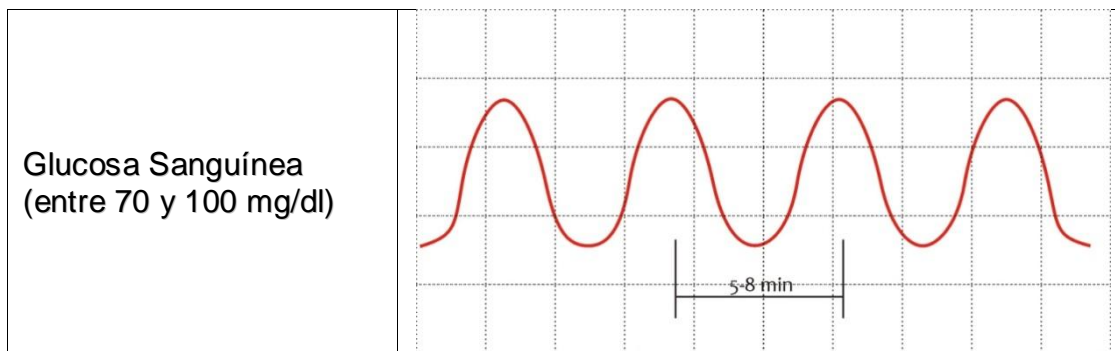
b. Flujos Y Niveles

Niveles	Flujos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Glucagón Sanguíneo</li> <li>• Glucógeno en el Hígado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucogenólisis</li> <li>• Secreción de Glucagón</li> <li>• Sensibilidad al Glucagón<sup>18</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia Máxima de Glucosa</li> </ul>

Para efectos de simplificación, se hace la suposición de sólo tener en cuenta el control de la distribución de glucosa y suponer como exógeno las necesidades energéticas (Glucosa en equilibrio).

Además de la descripción en prosa, existen otras formas de exponer la dinámica del ciclo en cuestión, a saber, el lenguaje de las gráficas, que funcionan como “modos de referencia”<sup>19</sup> para el desarrollo del modelo. Estas gráficas son tomadas y adaptadas de la literatura, o de los expertos.

La primera de ellas es sobre la glucosa Sanguínea en el momento en que se activa la Glucogenólisis, y la segunda sobre el glucagón que ha sido secretado a la sangre.



**Figura 3.** Modo de Referencia de Glucosa Sanguínea en estado preprandial  
**Fuente:** Autores del proyecto, adaptado de la explicación de expertos

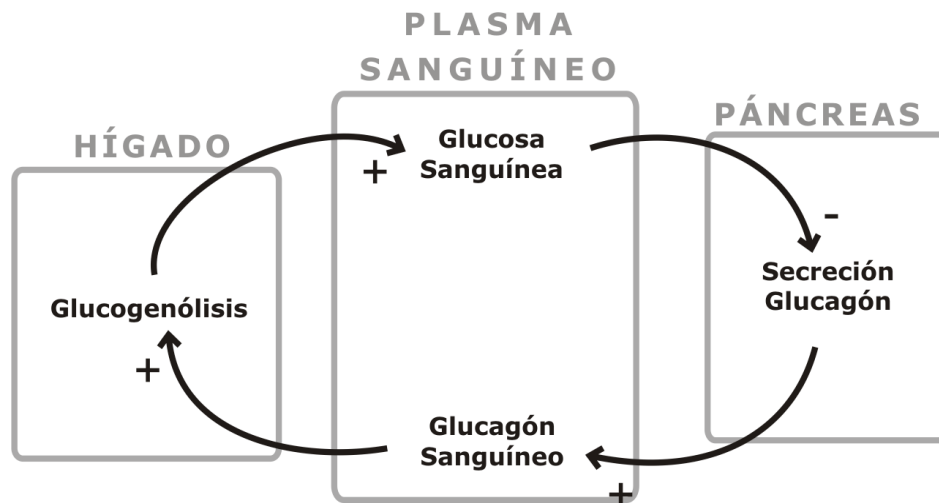
<sup>18</sup> Jameson Larry, Harrison – Endocrinología, primera edición en español, 2007, Madrid, Editorial McGraw Hill

<sup>19</sup> Término utilizado en dinámica de sistemas que define una referencia para la explicación del fenómeno y para la evaluación de los resultados arrojados por el modelo

A partir de esta gráfica se postulan las siguientes suposiciones (incluye alcance en tiempo):

- La ventana de tiempo está medida en minutos y el alcance es de 120 hasta 300 minutos de tiempo de simulación.
- Se presenta secreción de glucagón cada 5-8 minutos.
- El comportamiento de la glucosa sanguínea es oscilatorio<sup>20</sup>.

Como resultado de la conceptualización, teniendo en cuenta las descripciones planteadas, el siguiente diagrama llamado “Diagrama causal” o “diagrama de influencias”, es una primera representación de los mecanismos básicos para regulación de Glucosa en la Sangre cuando ésta se encuentra en niveles bajos.



**Figura 4.** Mecanismo activado (Glucogenólisis) en estado preprandial  
**Fuente:** Autores del proyecto

#### 4.3.2 Formulación

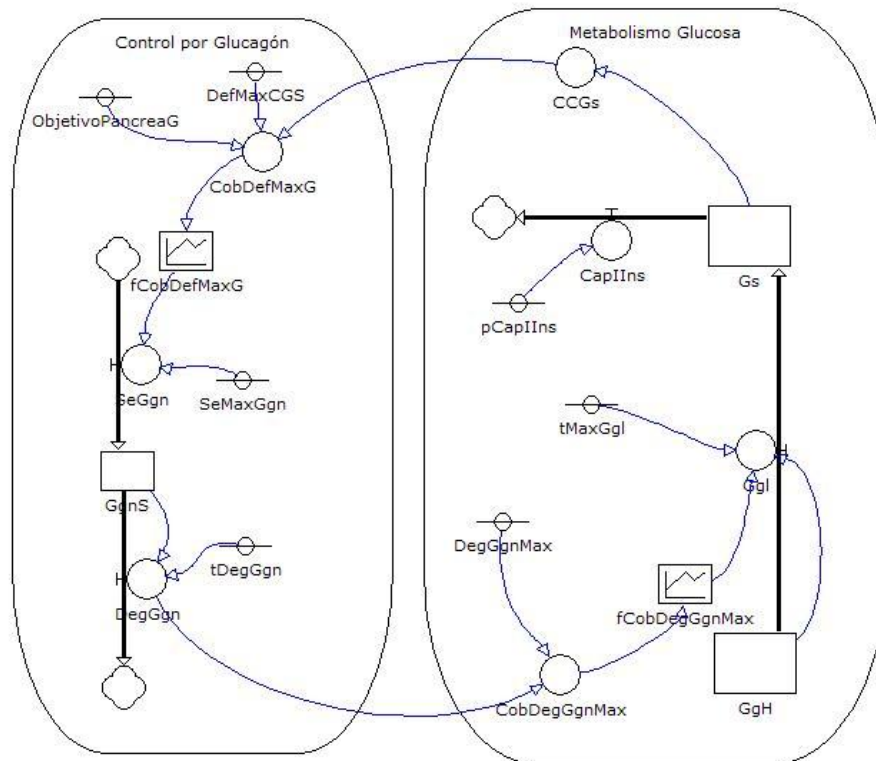
El ciclo de regulación de glucosa frente a niveles bajos representa la forma en que el organismo mantiene el nivel de glucosa necesaria para que órganos, que solo pueden obtener energía a través de ésta, puedan realizar sus procesos.

Así como un termostato vigila la temperatura del cuarto en el cual un sistema de aire acondicionado es instalado con el fin de activar mecanismos que eviten el

<sup>20</sup> Interpretado de Jameson Larry, Harrison – Endocrinología, primera edición en español, 2007, Madrid, Editorial McGraw Hill. Puede ser sostenido o no.

aumento de la temperatura, el páncreas responde a reducciones en la glucemia, representada en el ciclo por la variable CGS (concentración de Glucosa Sanguínea), iniciando o aumentando la secreción de glucagón (SeGgn). La liberación de esta hormona está limitada a la capacidad de secreción del páncreas (SeMaxGgn). El glucagón sanguíneo es tomado por el hígado (el tiempo promedio de estancia del glucagón en la sangre es tvpGgn) y el efecto fisiológico es la activación de mecanismos intracelulares que aumenta la cantidad de glucógeno, almacenado en el hígado, que es degradado para obtener glucosa (Ggl). El organismo busca con esto evitar una caída pronunciada de la glucemia. Cabe anotar que la degradación de glucagón como hormona sucede en el interior del hígado, independientemente de la cantidad de glucógeno que hay en el éste. La capacidad de degradación de Glucagón también es limitada y es representada en este modelo por la variable DegMaxGgn.

La siguiente figura describe la formulación en términos de flujo/nivel<sup>21</sup> para este ciclo del modelo:



**Figura 5.** Diagrama de Forrester para los mecanismos activados (Glucogenólisis) en estado preprandial

**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Las Ecuaciones Diferenciales Asociadas al modelo son:

<sup>21</sup> También llamados Diagramas de Forrester.

$$\frac{d(GS)}{dt} = Ggl - CapIns$$

$$\frac{d(Ggns)}{dt} = SecGgn - DegGgn$$

$$\frac{d(GgH)}{dt} = -Ggl$$

GS:	Glucosa Sanguínea.
Ggl:	Glucogenólisis.
CapIns:	Captación Independiente de Inulina.
Ggns:	Glucagón Sanguíneo.
SecGgn:	Secreción de Glucagón.
DegGgn:	Degradación de Glucagón.
GgH	Glucógeno en el Hígado.

A continuación se hace una descripción detallada de variables:

#### 4.3.2.1 Glucosa Sanguínea

En esta sección se hace referencia a una aproximación de como cambian los niveles de glucosa sanguínea en el tiempo.

$$\frac{d GS}{dt} = Ggl - CapIns \quad (1)$$

Ggl:	Glucogenólisis.
CapIns:	Captación Independiente de Inulina.

$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}} \quad [0 - \dots]$

#### Glucosa Sanguínea (Gs - Nivel)

Variable de Estado más importante, que representa el nivel de glucemia en el tiempo, está descrita en *mg*, y es la variable que se desea mantener en estado de equilibrio. Ésta está disponible para el consumo por parte de los tejidos que

componen el organismo, pero en estado preprandial, únicamente la utilizan para obtener energía aquellos tejidos que no necesitan de insulina para activar los transportadores que abren los canales para que ella entre.

$$GS = (Ggl - CapIns) * dt \quad (2)$$

### **Salida de Glucosa Independiente de Insulina (CapIns - Flujo)**

La salida de glucosa sanguínea a los tejidos cuya captación no depende de insulina está representada por esta variable.

$$CapIns = pCapIns \quad (3)$$

pCapIns:	Parámetro Captación Independiente de Inulina.	$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}}$	[0-150]
----------	---	---	---------

### **Captación independiente de insulina (pCapIns - Parámetro)**

Parámetro que permite manipular la captación de tejidos que no dependen de insulina para tomar glucosa de la sangre. Sus unidades son miligramos/minuto y puede tener un intervalo de valores entre [0-150].

$$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}} \quad [0 - 150]$$

#### **4.3.2.2 Glucagón Sanguíneo**

En esta sección se hace referencia a una aproximación de cómo cambian los niveles de Glucagón sanguíneo en el tiempo:

$$\frac{d(Ggns)}{dt} = SecGgn - DegGgn \quad (4)$$

SecGgn:	Secreción de Glucagón.	$\frac{\text{picogramos}}{\text{mililitro} * \text{minuto}}$	[0 - 180]
DegGgn:	Degradación de Glucagón.		

### **Glucagón Sanguíneo (GgnS – Nivel)**

Representa la cantidad de hormona contrareguladora presente en la sangre, que busca aumentar el valor de glucemia.

Sus unidades son picogramos/mililitros y sus valores pueden variar entre [0-300].

$$Ggns = (SecGgn - DegGgn) * dt \quad (5)$$

### **Secreción de Glucagón (SecGgn - Flujo)**

Representa la cantidad de hormona liberada, respuesta del páncreas a cambios en la concentración de glucosa en la sangre.

$$SecGgn = SecMaxGgn * fCobDefMaxG \quad (6)$$

SecGgn:	Secreción de Glucagón.
SecMaxGgn:	Secreción Máxima de Glucagón.
fCobDefMaxG:	Función de la Cobertura de Deficiencia Máxima de Glucosa.

$$\frac{\text{picogramos}}{\text{mililitro} * \text{minuto}} \quad [0 - 60]$$

Sus unidades picogramos/(mililitro\*minuto), y sus valores cambian en el Intervalo [0-60]<sup>22</sup>

### **Función de la Cobertura de Deficiencia Máxima (fCobDefMaxG – Multiplicador)**

Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación entre la respuesta del páncreas a cambios en la concentración de glucosa, dada una discrepancia en la concentración.

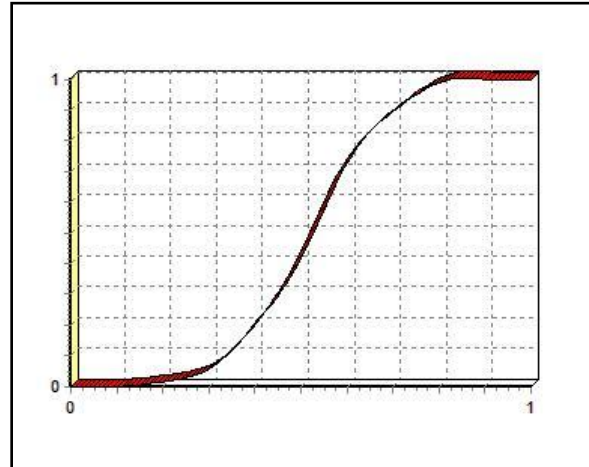
<sup>22</sup> Estos valores son estimados y parten de valores de glucagón y vida media de éste.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre [0,1].

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$fCobDefMaxG = f(CobDefMaxG) \quad (7)$$

### Comportamiento



**Figura 6.** Multiplicador de la cobertura de la deficiencia máxima de glucosa  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

### **Cobertura de Deficiencia Máxima de la Concentración de Glucosa (CobDefMaxG - variable auxiliar)**

Representa un valor adimensional por el cual normaliza la diferencia entre la concentración de glucosa sanguínea y la que busca mantener el páncreas (“ideal” o “referencia”) con respecto a la discrepancia máxima.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobDefMaxG = \frac{ObjetivoPancreaG - CCGs}{DefMaxCGS} \quad (8)$$

CobDefMaxG:	Cobertura de Deficiencia Máxima de Glucosa.
ObjetivoPancreaG:	Objetivo de Glucosa para el Páncreas.

Adimensional [0  
- 1]

CCGs:	Concentración de Glucosa Sanguínea.
DefMaxCGS:	Deficiencia Máxima de Glucosa

El rango de valores para esta ecuación se encuentra entre [0,1].

### **Objetivo de Glucosa para el Páncreas (ObjetivoPancreaG – Parámetro)**

Representa la cantidad de glucosa que requiere el organismo para su funcionamiento normal. Depende del gasto energético que maneja.

$$\frac{\text{miligramos}}{\text{decilitro}} \quad [0 - 180]$$

### **Concentración de Glucosa Sanguínea (CCGs: – Variable Auxiliar)**

Representa el medidor que tiene el organismo y que, cuando está bajo, activa el páncreas para que secrete glucagón a la sangre, respondiendo así a una disminución de este valor.

$$CCGs = \frac{Gs}{50} \quad (9)$$

50	Volumen sanguíneo manejado [decilitros] <sup>23</sup>
----	---

$$\frac{\text{miligramos}}{\text{decilitro}} \quad [0 - 300]$$

Unidades: [miligramos/decilitro]

Intervalo de valores: [0-180]

### **Degradación de Glucagón (DegGgn - Flujo)**

Representa la eliminación de Glucagón en la sangre, ya sea por proteasas o porque desaparece al hacer efecto sobre el hígado, al cual va dirigido. Es la

<sup>23</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 104.

velocidad con que el hígado retira glucagón de la sangre (no puede retirar más de lo que hay y tampoco más de su capacidad de retiro).

$$DegGgn = GgnS * tDegGgn \quad (10)$$

GgnS:	Glucagón Sanguíneo.
tDegGgn:	Tasa de Degradación de Glucagón.

$$\frac{\text{picogramos}}{\text{mililitro} * \text{minuto}} \quad [0 - 60]$$

Unidades: [picogramos/(mililitro\*minuto)]

Intervalo: [0-60]

#### **Tasa de Degradación de Glucagón (tpvGgnS - Parámetro)**

Responde a la pregunta: ¿Cuánto demora el glucagón en salir del torrente sanguíneo? la salida es por la captación de éste en un tejido<sup>24</sup>

$$\frac{1}{\text{minutos}} \quad [0 - 1]$$

Valor: 0-1 1/minutos<sup>25</sup>

#### **4.3.2.3 Glucógeno Hepático**

En esta sección se hace referencia como cambian los niveles de Glucógeno Hepático en el tiempo:

$$\frac{d GgH}{dt} = -Ggl \quad (11)$$

<sup>24</sup> También la degradación se debe a la acción de las proteasas pero esto se ve en el momento de que un exceso de glucagón por encima de la capacidad de degradación del hígado no aumenta más la degradación de glucógeno.

<sup>25</sup> Este valor es aproximado de acuerdo al tiempo de vida media proporcionado en DVORKIN M.A., CARDINAL D., Best & Taylor, Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª Edición en Español, 2003. Pg. 721.

**Glucógeno en el hígado (GgH - Nivel)**

Representa la cantidad de glucosa que se encuentra en el hígado en forma de glucógeno. Este glucógeno se utiliza como fuente de glucosa endógena en ayuno. La unidad en la que se maneja es en miligramos.

$$Ggh = (-Ggl) * dt \quad (12)$$

Ggl:	Glucogenólisis.	<i>miligramos</i>	[0 – 100000]
------	-----------------	-------------------	--------------

Intervalo de trabajo en la simulación: [0-100000] [miligramos]

**Glucogenólisis (Ggl – Flujo)**

Representa la ruta de degradación de glucógeno y provee de glucosa al organismo en el ayuno. La ecuación que describe esta ruta es:

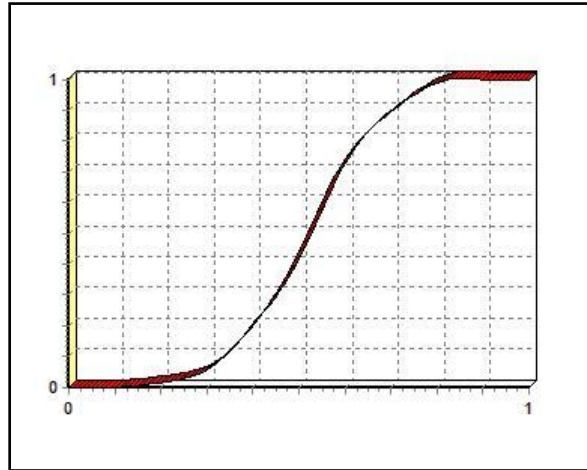
$$Ggl = tMaxGgl * fCobDegGgnMax * GgH \quad (13)$$

tMaxGgl:	Tasa Máxima de Glucogenólisis.		
fCobDegGgnMax:	Función de Cobertura de Degradación Máxima de Glucagón.	$\frac{miligramos}{minuto}$	[0 – 200]
GgH:	Glucógeno Hepático.		

**Función de Cobertura de Degradación Máxima de Glucagón (fCobDegGgnMax – Multiplicador)**

$$fCobDegGgnMax = f(CobDegGgnMax) \quad (14)$$

## Comportamiento



**Figura 7.** Multiplicador de la cobertura de la degradación máxima de glucagón  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

### **Cobertura de Degradación Máxima de Glucagón (CobDegGgnMax – Auxiliar)**

$$CobDegGgnMax = \frac{DegGgn}{DegGgnMax} \quad (15)$$

DegGgn:	Degradación de Glucagón.
DegGgnMax:	Degradación Máxima de Glucagón.

Adimensional [0-1]

Unidades: [adimensional]

Intervalo de valores: [0-1]

### **Degradación Máxima de Glucagón (DegGgnMax- Parámetro)**

Representa la máxima capacidad de captación de glucagón por el hígado. Por encima de este valor no tiene efecto sobre la degradación de glucógeno.

$$\frac{\text{picogramos}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - 60]$$

## 4.4 Segunda Iteración: Ciclo de Regulación De Glucosa, Respuesta A Altos Niveles de Glucemia (Glucogenogénesis)

### 4.4.1 Conceptualización

Justo antes de ingerir alimentos, en el estado preprandial, la glucosa sanguínea se mantiene en un estado de equilibrio gracias a los mecanismos activados por el glucagón. En este momento los niveles de insulina son muy bajos, y su efecto es despreciable en los tejidos dependientes de ésta, pues existe una alta presencia de hormonas contra-reguladoras.

En el estado postprandial, es decir, una vez se realiza la ingesta de alimentos, se genera el aporte exógeno de grasas y glucosa, entre otros. En este momento los niveles de glucosa sanguínea se incrementan por encima de los habituales en reposo, lo que produce un aumento en la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, elevando la insulina sanguínea<sup>26</sup>. Este aumento provoca, la activación de la síntesis de glucógeno en el hígado a partir de la glucosa que proviene de la sangre (también llamado, Glucogenogénesis), que los transportadores tisulares de los tejidos adiposo y muscular se activen y permitan el ingreso de glucosa para obtención de energía, almacenamiento en forma de glucógeno (en el músculo) o para la síntesis de Triacélglicérols (en el Tejido Adiposo)<sup>27</sup>. De esta manera se interrumpe el aumento de glucosa en la sangre, de tal forma que se logre regresar a sus niveles en equilibrio, a medida que el exceso es captado por los tejidos extra hepáticos y se almacena en forma de glucógeno.

Para hacer una primera abstracción de este ciclo, se proponen los siguientes componentes, que de manera básica, configuran una estructura que explique el fenómeno, y genere unas tendencias similares al mismo.

Dichos componentes se clasifican como se muestra a continuación:

#### a. Exógenos y Endógenos

Endógenos	Exógenos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucosa Sanguínea</li><li>• Insulina Sanguínea</li><li>• Glucogenogénesis (Hepático)</li><li>• Secreción de Insulina a la sangre</li><li>• Glucógeno en el Hígado</li><li>• Degradación de Insulina</li><li>• Captación de Glucosa Dependiente de Insulina.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exceso Máximo de Glucosa</li><li>• Glucosa Objetivo del páncreas.</li></ul>

#### b. Flujos Y Niveles

<sup>26</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 107.

<sup>27</sup> GUYTON A. C., HALL J.E., Tratado de fisiología Médica. 11ª Edición, Madrid: ElSevier Inc. 2006. Pg. 962.

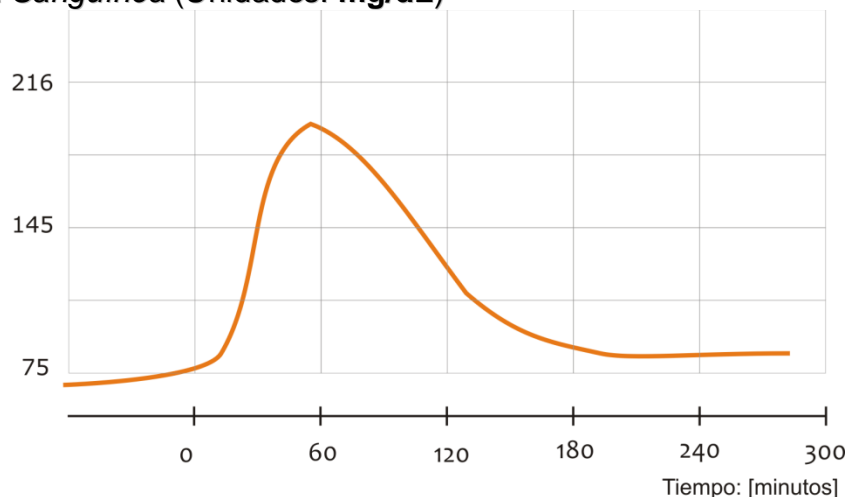
Niveles	Flujos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Insulina Sanguínea</li> <li>• Glucógeno en el Hígado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucogenogénesis</li> <li>• Secreción de insulina a la sangre</li> <li>• Degradación de Insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceso Máximo de Glucosa</li> <li>• Glucosa Objetivo del páncreas</li> </ul>

Como el objetivo es hacer una aproximación de este ciclo, los elementos mencionados anteriormente están bajo las siguientes suposiciones:

- Se supone que la variable que define el estado del sistema es la glucosa en el plasma sanguíneo.
- Se supone que los elementos especificados como endógenos, son los necesarios para que se describa de manera básica el ciclo por el cual se mantienen los niveles de glucosa, frente a un aumento de ésta.
- De lo anterior, se define que los procesos directos, estimulados por insulina, para la disminución de Glucosa Sanguínea se resumen en dos: Glucogenogénesis y captación de glucosa por tejidos con transportadores sensibles a insulina.
- Se supone el nivel de glucosa en equilibrio como exógeno, pues éste describe las necesidades energéticas del organismo, y éstas no hacen parte del propósito del modelo.

Además de la descripción anterior, también es posible obtener por medio del lenguaje en las gráficas, modos de referencia<sup>28</sup> para la construcción del modelo.

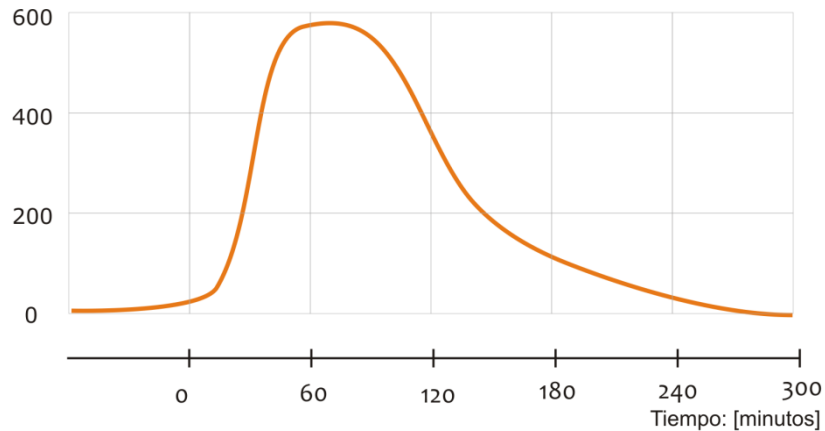
- *Glucosa Sanguínea* (Unidades: **mg/dL**)



**Figura 8.** Modo de Referencia para la Glucosa Sanguínea en estado post-prandial  
**Fuente:** Adaptado de FRAYN, *Metabolic Regulation*.

<sup>28</sup> FRAYN, K. N., *Metabolic Regulation, A human Perspective*. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 109.

- *Insulina Sanguínea* (Unidades: **pmoles/L**)

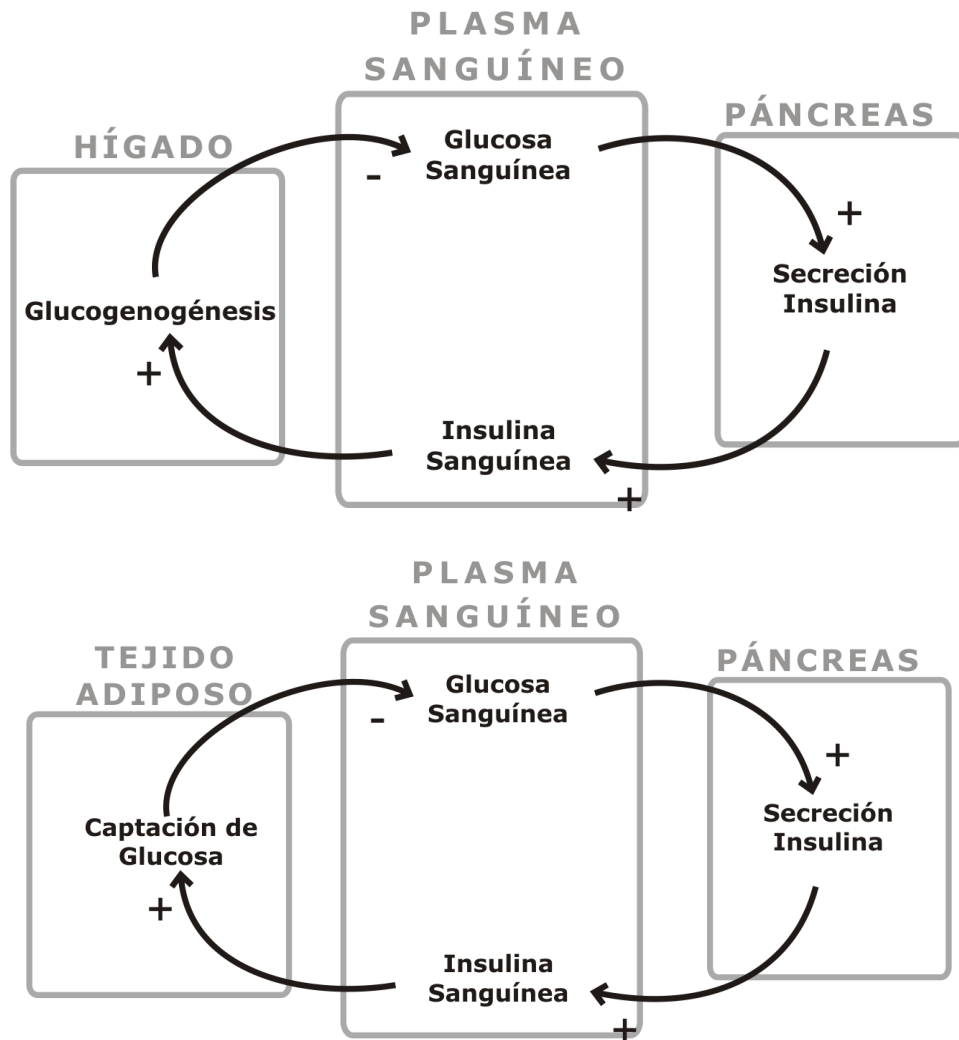


**Figura 9.** *Modo de Referencia para la Insulina Sanguínea en estado post-prandial*  
**Fuente:** Adaptado de FRAYN, *Metabolic Regulation*.

A partir de los modos de referencia utilizados, además de las anteriores, se proponen las siguientes suposiciones:

- El alcance de tiempo para el ciclo de regulación de glucosa sanguínea frente a niveles altos de ésta, se toma de acuerdo al tiempo transcurrido en el estado postprandial.
- El alcance de tiempo, además de lo anterior, se toma unos pocos minutos del estado preprandial para describir los cambios entre éste y el momento en el cual cambia al estado postprandial y viceversa.
- En consecuencia de lo anterior, el alcance del modelo en términos de tiempo se propone así:  
 30 minutos antes y después del estado postprandial, cuya duración es de aproximadamente 180 minutos.

A partir de lo obtenido por la descripción inicial en lenguaje de prosa, junto con los modos de referencia, los elementos identificados como esenciales dentro del fenómeno, se definen las estructuras, mostradas en la figura 10, construidas en el lenguaje de los diagramas de influencia o causales como mecanismos básicos que describen como se relacionan los componentes mencionados para generar las tendencias vistas en las graficas que presenta la literatura.



**Figura 10**

**Figura 10.** Mecanismos activados después de la ingesta de comida. **Arriba,** Glucogenogénesis. **Abajo,** Captación de Glucosa por Tejido Adiposo, sensible a insulina.

**Fuente:** Autores del proyecto

#### 4.4.2 Formulación

Generalmente la literatura sitúa el valor de referencia de la glucosa sanguínea en 90mg/dL o 5mmol/L, como un valor de referencia en el cual en la mayoría de personas sanas en estado de ayuno y basal, se define como “normal”<sup>29</sup>. En nuestro modelo, este valor se representa por el parámetro “Glucosa Objetivo Páncreas”.

<sup>29</sup> GUYTON A. C., HALL J.E., Tratado de fisiología Médica. 11ª Edición, Madrid: ElSevier Inc. 2006. Pg. 968. NELSON, D. L., COX, M. M., Lehninger, Principios de Bioquímica. 4ª Edición, Ediciones Omega, Barcelona, 2005. Pg. 901.

El ciclo que describe la realimentación cuando aumentan los niveles de glucosa es análogo a un sistema de ahorro sencillo, es decir, en el momento en que se aumentan los recursos, el sistema actúa de tal manera que son almacenados para cuando llegue el momento de la escasez. Así, a medida que se eleva la concentración de glucosa sanguínea por encima del valor de referencia, el páncreas, por medio de las células beta, genera un mecanismo por el cuál se segrega Insulina a la sangre. Dicha secreción tiene una particularidad, ésta no es proporcional a la concentración de la glucemia, sino que en lugar de ser una relación lineal, la es de tipo sigmoideo<sup>30</sup>, es decir, en un momento específico, después de que la glucosa en sangre aumenta por encima del valor de referencia, hay un salto en la secreción de insulina, pero lo hace hasta cierto punto, donde se estabiliza.

La Insulina circula libremente por la sangre, y desaparece de ella, aproximadamente en unos 10 minutos. Esta desaparición tiene lugar por dos razones: la insulina se une a los receptores de células que son sensibles a esta hormona, o por efecto directo de las llamadas “proteasas” (o “insulinasas”).<sup>31</sup>

En el Hígado, la insulina internalizada allí, provoca la unión de glucosa, para formar glucógeno. En el Tejido Adiposo y el músculo, al unirse la insulina con receptores específicos, se activan los transportadores que hacen posible la entrada de glucosa en dichos tejidos.

Así se cierra el ciclo por el cual la glucosa se mantiene en equilibrio cuando presenta niveles altos, o por encima de los valores de referencia que definen su equilibrio.

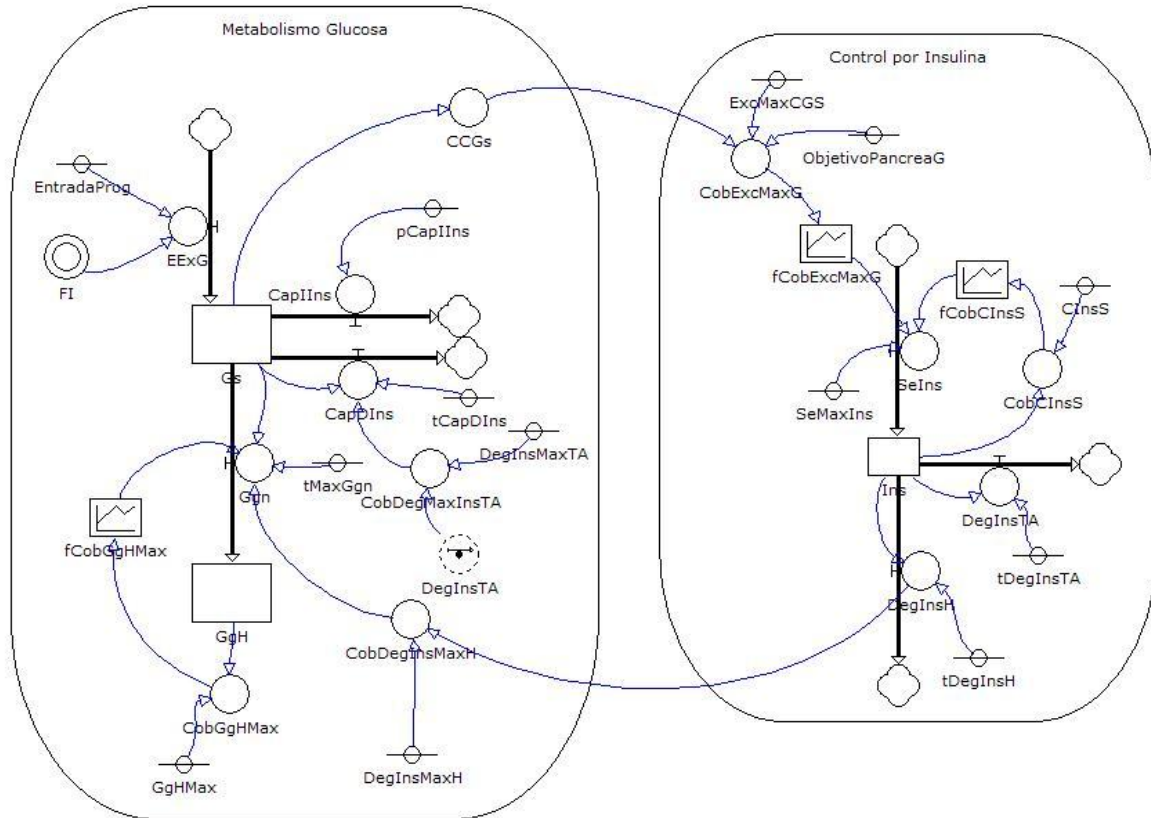
La anterior descripción, junto con la conceptualización realizada, provee los elementos necesarios para la construcción mas detallada de una estructura que describa mejor la relación entre los elementos implicados en el ciclo.

En la figura 11 se presenta el diagrama de forrester correspondiente a la formulación matemática de los mecanismos implicados en la regulación por insulina.

---

<sup>30</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 90.

<sup>31</sup> Ver cita 22.



**Figura 11.** Diagrama de Forrester para los mecanismos activados (Glucogenólisis) en estado preprandial.

**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Las Ecuaciones Diferenciales Asociadas al diagrama son:

$$\frac{d(Gs)}{dt} = EEGs - (Ggn + CapIIns + CapDIns)$$

$$\frac{d(Ins)}{dt} = SeIns - DegInsH - DegInsTA$$

$$\frac{d(Gh)}{dt} = Ggn$$

GS:	Glucosa Sanguínea.
EEGs:	Entrada Exógena de Glucosa a la sangre

CapIns:	Captación Independiente de Inulina.
CapDIns:	Captación Dependiente de Inulina (Tejido Adiposo).
Ggn:	Glucogenogénesis Hepática.
Selns:	Secreción de Insulina a la Sangre.
DegInsH:	Degradación de Insulina en el Hígado
DegInsTA:	Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo
GgH:	Glucógeno Hepático.
Ins:	Concentración de Insulina en la Sangre

#### 4.4.2.1 Glucosa Sanguínea

En esta sección se hace referencia como cambian los niveles de glucosa sanguínea en el tiempo, para éste ciclo.

$$\frac{d(Gs)}{dt} = EEGs - (Ggn + CapIns + CapDIns) \quad (16)$$

EEGs:	Entrada Exógena de Glucosa a la sangre
CapIns:	Captación Independiente de Inulina.
CapDIns:	Captación Dependiente de Inulina (Tejido Adiposo).
Ggn:	Glucogenogénesis Hepática.

$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}}$  [0 – ...]

#### Glucosa Sanguínea (Gs - Nivel)

Variable de Estado más importante, que representa el nivel de glucemia en el tiempo, está descrita en *mg*, y es la variable para este ciclo que se desea “ahorrar”.

$$G_s = [EEGs - Ggn + CapIns + CapDIns] * dt \quad (17)$$

**Entrada Exógena de Glucosa Sanguínea (EEGs - Flujo)**

Representa el flujo de entrada de glucosa que proviene de la absorción en el intestino, y está descrita en unidades de *mg/min*.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$EEGs = FI \quad (18)$$

Donde *FI* es una variable exógena que representa el flujo de glucosa proveniente del intestino.

**Glucogenogénesis (Ggn - Flujo)**

Ver Sección 3.3.2.3.

**Captación de Glucosa Sanguínea Independiente de Insulina (CapIns- Flujo)**

Ver Sección 3.2.2.1.

**Captación de Glucosa Sanguínea Dependiente de Insulina (CapDIns- Flujo)**

El transporte de glucosa desde la sangre hacia los tejidos cuya captación depende de insulina está representada por esta variable (Para este proyecto se toma únicamente el Tejido Adiposo).

$$CapDIns = tCapDIns * CobDegMaxInsTA \quad (19)$$

CobDegMaxInsTA	Cobertura de la Degradación máxima de insulina en el Tejido Adiposo	$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}}$	[0-150]
tCapDIns:	Parámetro Captación Dependiente de Insulina.		

**Tasa de captación Dependiente de Insulina (tCapDIns – Parámetro)**

Parámetro que representa la proporción de glucosa sanguínea por minuto que es captado por tejidos con transportadores de glucosa dependientes de insulina

$$\frac{1}{\text{minutos}} \quad [0 - 1]$$

**Cobertura de la Degradación Máxima de insulina en el Tejido Adiposo (CobDegMaxInsTA - Variable auxiliar)**

Representa un valor adimensional por el cual normaliza la Degradación de Insulina sanguínea de acuerdo a la sensibilidad del Tejido Adiposo a ésta (o Degradación Máxima).

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobDegMaxInsTA = \min(DegInsTA/DegMaxInsTA, 1) \quad (20)$$

DegInsTA:	Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo.	Adimensional [0 – 1]
DegMaxInsTA:	Degradación Máxima de Insulina en el Tejido Adiposo.	

La degradación de Insulina en el Tejido Adiposo es descrita en la sección 4.3.2.2.

**Degradación Máxima de Insulina en el Tejido Adiposo (DegMaxInsH - parámetro)**

Es la cantidad máxima de Insulina por minuto captada por el Tejido Adiposo que tiene efecto sobre los receptores en dicho tejido. Sus unidades están en *pmol/litro/min.*

**4.4.2.2 Insulina en el Plasma Sanguíneo**

En esta sección se hace referencia como cambian los niveles de Insulina sanguínea en el tiempo:

$$\frac{d(Ins)}{dt} = SeIns - DegInsH - DegInsTA \quad (21)$$

SeIns:	Secreción de Insulina a la Sangre.
DegInsH:	Degradación de Insulina en el Hígado
DegInsTA:	Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo

$$\frac{p\text{moles}}{\text{litro} * \text{min}} \quad [0 - \dots]$$

### **Concentración de Insulina Sanguínea (Is – Nivel)**

Representa la cantidad de insulina, en *pmoles/L* que se encuentra en el plasma Sanguíneo, hormona reguladora de los niveles altos de Glucosa en la sangre.

$$Ins = (SeIns - DegInsH - DegInsTA) * dt \quad (22)$$

Para una persona clínicamente sana, en reposo, alcanza valores aproximadamente<sup>32</sup> de [500-600] pmoles/L

### **Secreción de Insulina en la Sangre (SIs - Flujo)**

Representa La secreción de Insulina desde páncreas al torrente sanguíneo, suponiendo que la Glucosa es “el único iniciador relevante de la secreción de insulina desde el punto de vista fisiológico”<sup>33</sup> y que existe una capacidad del páncreas para segregar esta hormona.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$SeIns = SeInsMax * fCobExcMaxG * fCobCIns \quad (23)$$

SeInsMax:	Secreción Máxima de Insulina.
fCobExcMaxG:	Función de la cobertura del exceso máximo de glucosa.
fCobCIns:	Función de la cobertura de la Capacidad de Insulina en la

$$\frac{p\text{icomoles}}{\text{litro} * \text{min}} \quad [0 - 60]$$

<sup>32</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 109-111.

<sup>33</sup> DVORKIN M.A., CARDINAL D., Best & Taylor, Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª Edición en Español, 2003. Pg. 709.

	Sangre
--	--------

### **Secreción Máxima de Insulina (SelnsMax - Parámetro)**

Representa el valor de Secreción de insulina máxima en unidades de  $pmol/(litro*min)$ .

El valor este parámetro se puede aproximar, a partir de las graficas obtenidas por la literatura<sup>34</sup>, entre  $[60-100] pmol/(litro*min)$ .

### **Función de la Cobertura del exceso máximo de Glucosa (fCobExcMaxG – Multiplicador)**

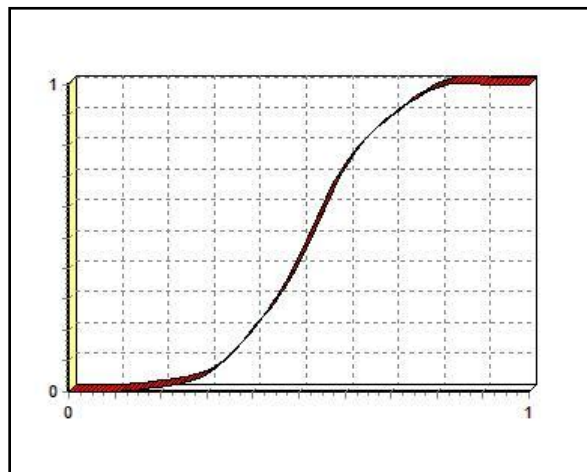
Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación entre la respuesta del páncreas a excesos en la concentración de glucosa, dada una discrepancia en la concentración.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre  $[0 y 1]$ .

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$fCobExcMaxG = f(CobExcMaxG) \quad (24)$$

#### **Comportamiento**



**Figura 12.** Multiplicador de la cobertura del exceso máximo de glucosa.

**Fuente:** Adaptado de la literatura<sup>35</sup> (Realizado en Evolución 4.0)

<sup>34</sup> Ibid. Pg 709, 710.

**Cobertura del Exceso Máximo de la Concentración de Glucosa (CobDefMaxG - variable auxiliar)**

Representa un valor adimensional por el cual normaliza la diferencia entre la concentración de glucosa sanguínea y la que busca regular el páncreas (“ideal” o “de referencia”) con respecto a un exceso máximo.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobExcMaxG = \frac{CCGs - ObjetivoPancreaG}{ExcMaxCGS} \quad (25)$$

ObjetivoPancreaG:	Objetivo de Glucosa para el Páncreas.
CCGs:	Concentración de Glucosa Sanguínea.
ExcMaxCGS:	Exceso Máximo de Glucosa

Adimensional [0 – 1]

El rango de valores para esta ecuación se encuentra entre [0 y 1].

**Objetivo de Glucosa para el Páncreas (ObjetivoPancreaG – Parámetro)**

Ver Final de la sección 3.2.1.2.

**Concentración de Glucosa Sanguínea (CCGs: – Variable Auxiliar)**

Ver Final de la sección 3.2.1.2.

**Exceso Máximo de Glucosa Sanguínea (ExcMaxCGS – Parámetro)**

Representa el valor por el cual, por encima del valor de referencia de glucosa como objetivo del páncreas, se segrega el máximo valor de insulina a la sangre.

**Función de la Cobertura de la Capacidad de Insulina Sanguínea (fCobCIns – Multiplicador)**

Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación entre la respuesta del páncreas a la capacidad de insulina en la sangre.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre [0,1].

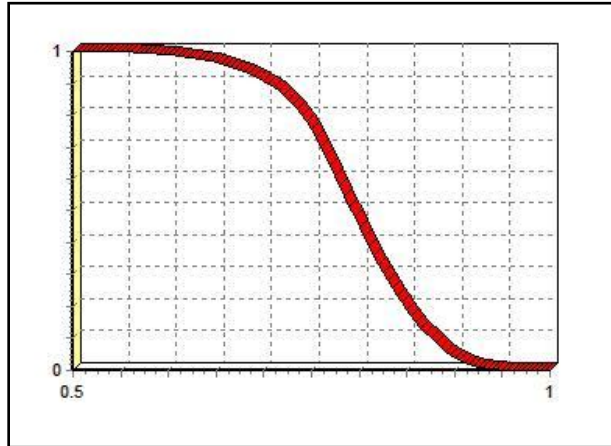
---

<sup>35</sup> *Ibíd.* Pg. 710. GUYTON A. C., HALL J.E., Tratado de fisiología Médica. 11ª Edición, Madrid: ElSevier Inc. 2006. Pg. 969.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$fCobCIns = f(CobCIns) \quad (26)$$

*Comportamiento*



**Figura 13.** Multiplicador de la cobertura de la capacidad de insulina sanguínea.  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

**Cobertura de la Capacidad de Insulina en la Sangre (CobCIns – Auxiliar)**

Representa un valor adimensional que indica en que porcentaje se ha alcanzado el máximo valor de insulina en la sangre.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobCIns = \frac{Ins}{CIns} \quad (27)$$

Ins:	Insulina Sanguínea.
CIns:	Capacidad de Insulina Sanguínea

Adimensional [0 – 1]

El rango de valores para esta ecuación se encuentra entre [0 y 1].

**Capacidad de Insulina en la Sangre (CIns – Parámetro)**

Representa el valor máximo de concentración de insulina en la sangre.

**Degradación de Insulina en el Hígado (DIs - Flujo)**

Representa la velocidad de degradación de la insulina en el hígado, al internalizarse allí.

Se supone que no se puede degradar más insulina de la que hay en la sangre, y depende también de una fracción de insulina que va específicamente a este órgano. Así la Ecuación para esta variable se describe así:

$$DegInsH = Ins * tDegInsH \quad (28)$$

Ins:	Insulina Sanguínea.	$\frac{\text{picomoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - 36]$
tDegInsH:	Tasa de Degradación de Insulina en el hígado.	

Las unidades para esta variable son  $pmol/litro * min$ .

Intervalo: [0-36]

### **Tasa de Degradación de insulina en el Hígado (tDegInsH – parámetro)**

Parámetro que define el porcentaje por unidad de tiempo de insulina que es captada por el hígado.

El valor de este parámetro se puede aproximar a partir de dos valores de la literatura, el primero, es el tiempo de vida media de la insulina, entre 5 y 6 minutos<sup>36</sup>; y el segundo, la proporción de insulina que es captada por el hígado, aproximadamente el 60%<sup>37</sup>.

$$\frac{1}{\text{minutos}} \quad [0 - 1]$$

Valor: [0,06 – 0.07][ $min^{-1}$ ]

### **Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo (DInsTA - Flujo)**

Representa la velocidad de captación de la insulina en el Tejido Adiposo, al unirse con los receptores que activan los transportadores de glucosa.

<sup>36</sup> GUYTON A. C., HALL J.E., Tratado de fisiología Médica. 11ª Edición, Madrid: ElSevier Inc. 2006. Pg. 962.  
DVORKIN M.A., CARDINAL D., Best & Taylor, Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª Edición en Español, 2003. Pg. 713.

<sup>37</sup> *Ibid.*

Se supone que no se puede degradar más insulina de la que hay en la sangre, y depende también de una fracción de insulina que va específicamente a este órgano. Así la Ecuación para esta variable se describe así:

$$DegInsTA = Ins * tDegInsTA \quad (29)$$

Ins:	Insulina Sanguínea.	$\frac{\text{picomoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - 24]$
tDegInsTA:	Tasa de Degradación de Insulina en el hígado.	

#### **Tasa de Degradación de insulina en el Tejido Adiposo (tDegInsTA – parámetro)**

Representa la degradación de insulina al unirse con los receptores en el Tejido Adiposo. Su valor se puede obtener asumiéndolo como una fracción del resto de la glucosa que no va al hígado<sup>38</sup>.

#### **4.4.2.3 Glucógeno Hepático**

En esta sección se hace referencia a una aproximación de como cambian los niveles de Glucógeno Hepático en el tiempo:

$$\frac{d(GgH)}{dt} = Ggn \quad (30)$$

Ggn:	Glucogenogénesis.	$\frac{mg}{min} \quad [0 - 100000]$
------	-------------------	-------------------------------------

#### **Glucógeno Hepático (GgH - Nivel)**

Variable de estado que representa el nivel de glucógeno en el hígado, en *mg*, la cual está descrita en términos de cantidad de glucosa destinada para la síntesis. Para este ciclo, el interés está puesto en como se almacena la glucosa.

$$GgH = (Ggn) * dt \quad (31)$$

<sup>38</sup> Ver la parte de tasa de degradación de insulina en el hígado.

### **Glucogenogénesis (Ggn - Flujo)**

Representa la velocidad en que se sintetiza glucógeno en el hígado a partir de la glucosa sanguínea. Se asume que para esta velocidad existe una tasa promedio en la cual se lleva a cabo, y su activación depende del efecto de la captación de insulina desde el plasma sanguíneo que es retenida en el hígado y estimula la cascada regulatoria que influye en la enzima glucógeno sintasa. Esta velocidad se reduce en la medida que la capacidad de almacenamiento de glucógeno por el hígado es alcanzada.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$Ggn = GS * tGgn * CobDegMaxInsH * fCobGgnHMax \quad (32)$$

Gs:	Glucosa Sanguínea.
tGgn:	Tasa promedio de la Glucogenogénesis.
CobDegMaxInsH	Cobertura de la degradación máxima de insulina en el hígado
fCobGgnHMax	Función de la cobertura de glucógeno máximo en el hígado

$$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}} \quad [0 - 4000]$$

### **Cobertura de la Degradación Máxima de insulina en el hígado (CobDegMaxInsH - Variable auxiliar)**

Representa un valor adimensional por el cual normaliza la captación de Insulina por el hígado de acuerdo a la sensibilidad de ésta en este órgano.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobDegMaxInsH = \min(DegInsH/DegMaxIns, 1) \quad (33)$$

DegInsH:	Degradación de Insulina en el Hígado.
DegMaxInsH:	Degradación Máxima de Insulina en el Hígado.

Adimensional [0 – 1]

La degradación de Insulina en el hígado está descrita en la sección 3.3.2.2.

### ***Degradación Máxima de Insulina en el Hígado (DegMaxInsH - parámetro)***

Es la cantidad de Insulina máxima por minuto captada por el Hígado que tiene efecto allí. Sus unidades están en *pmol/min*. También es llamada como sensibilidad del hígado a la insulina.

$$\frac{\text{picomoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - 36]$$

Valor: 36 pmol/(litro\*min)<sup>39</sup>.

### ***Función de la cobertura de glucógeno hepático máximo (fCobGgHMax – Multiplicador)***

Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación que existe entre la concentración de glucógeno en el hígado con respecto a su capacidad de almacenamiento y su efecto en la Glucogenogénesis hepática.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre [0 y 1].

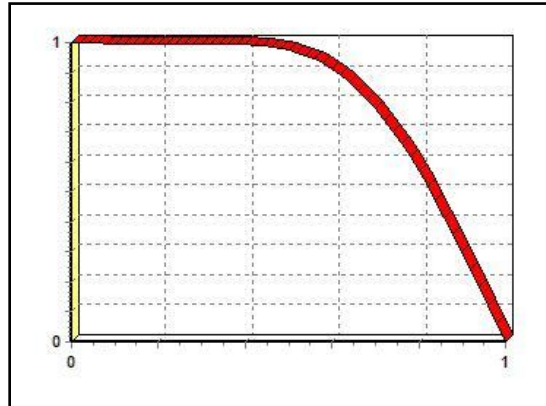
La Ecuación para esta variable se describe así:

$$fCobGgHMax = CobGgHMax \quad (34)$$

---

<sup>39</sup> Valor estimado

## Comportamiento



**Figura 14.** Multiplicador de la cobertura de glucógeno hepático máximo.  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Este comportamiento supone que al momento en que el glucógeno (en términos de cantidad de glucosa) alcanza su capacidad, inhibe por completo la ruta de la Glucogenogénesis.

### **Cobertura de la Capacidad de Glucógeno Hepático (CobGgHMax – Auxiliar)**

Representa un valor adimensional por el cual normaliza el Glucógeno hepático (en términos de concentración de glucosa) de acuerdo a la capacidad de almacenamiento de glucógeno en el hígado.

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$CobGgHMax = \frac{GgH}{GgHMax} \quad (35)$$

GgH:	Glucógeno hepático.
GgHMax:	Capacidad de Glucógeno Hepático

Adimensional [0 – 1]

### **Capacidad del Glucógeno Hepático (GgHMax - Parámetro)**

Representa la concentración máxima de glucógeno del hígado en términos correspondientes a concentración de glucosa.



## 4.5 Tercera Iteración: Ciclo del Triacilglicerol, Metabolismo de Ácidos Grasos

### 4.5.1 Conceptualización

Los ácidos grasos no esterificados<sup>42</sup> presentes en la sangre pueden ser transportados por la albumina, utilizados por los tejidos para sus funciones o ser re-esterificados en el tejido adiposo y en el hígado para su posterior almacenamiento o utilización dependiendo de las necesidades energéticas del organismo. Una parte de los ácidos grasos no esterificados en la sangre (transportados por la albumina) se dirigen al hígado para ser re-esterificados y devueltos a la sangre nuevamente, en un medio de transporte denominado Lipoproteína (en este caso la lipoproteína de muy baja densidad o VLDL por sus siglas en inglés). Las VLDL circulantes son degradadas parcialmente por una enzima anclada a las membranas de los capilares sanguíneos denominada lipoproteína lipasa (LPL) que hace que los TAG en las VLDL se conviertan en ácidos grasos no esterificados y glicerol. Éstos ácidos grasos no esterificados son unidos de nuevo a la albumina para ser captados por los tejidos y utilizados como fuente de energía o ser reesterificados.

La fuente principal de ácidos grasos no esterificados para el ciclo del Triacilglicerol es el tejido adiposo y su disponibilidad depende de la ausencia de insulina. La segunda fuente tiene que ver directamente con la glucosa. Cuando la capacidad de glucógeno es completada, el exceso de glucosa es tomado por el hígado para formar ácidos grasos y estos se empaquetan en VLDL e ingresan en el ciclo.

Para el modelo, se proponen los siguientes componentes, que de manera básica, podrían configurar una estructura que explique el fenómeno, y genere unas tendencias similares al mismo.

Dichos componentes se clasifican como se muestra a continuación:

#### a. Exógenos y Endógenos

Endógenos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre</li><li>• Triacilgliceroles en el Hígado</li><li>• TAG en Sangre</li><li>• Glucosa Sanguínea</li><li>• Insulina Sanguínea</li><li>• Secreción de insulina</li><li>• Lipogénesis en el Tejido Adiposo</li><li>• Lipogénesis en el Hígado</li></ul>

<sup>42</sup> Generalmente son llamados “Ácidos Grasos Libre”, pero es más correcto llamarlos “Ácidos grasos no esterificados”, pues a pesar de no encontrarse empaquetados como Triacilgliceroles, al no ser solubles en la sangre dependen de la Albumina para su transporte. Por esta razón en este libro se utiliza el término “Ácidos Grasos No esterificados”.

- Lipólisis en el Tejido Adiposo
- Secreción de VLDL a la Sangre.
- Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado

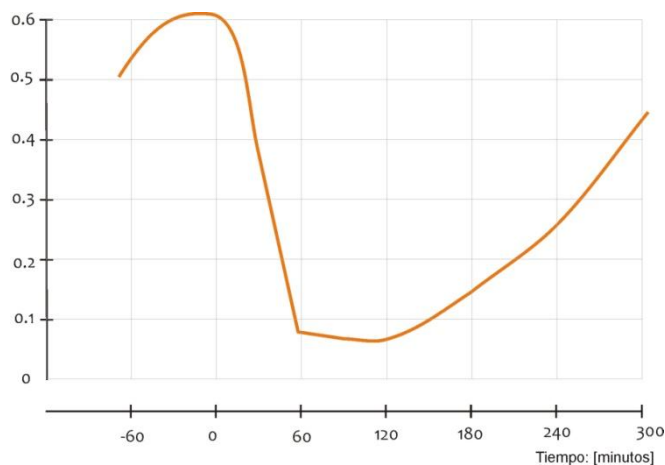
b. Flujos Y Niveles

Niveles	Flujos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre</li> <li>• Triacilgliceroles en el Hígado</li> <li>• TAG en Sangre</li> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Insulina Sanguínea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción de insulina</li> <li>• Lipogénesis en el Tejido Adiposo</li> <li>• Lipogénesis en el Hígado</li> <li>• Lipólisis en el Tejido Adiposo</li> <li>• Secreción de VLDL a la sangre</li> <li>• Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado</li> </ul>

A pesar de que el almacén de Triacilgliceroles en el cuerpo es una variable muy importante para el control y distribución de combustible en el organismo, el horizonte de simulación propuesto para este modelo no muestra variaciones significativas en este nivel. Por esta razón en el presente trabajo se ha supuesto una cantidad constante de grasas en el cuerpo que implica una velocidad máxima de entrega de ácidos grasos constante.

Modos de Referencia:

- *Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre* (Unidades: **mmoles/L**)



**Figura 16.** Modo de Referencia para Los Ácidos Grasos No Esterificados después en estado post-prandial

**Fuente:** Adaptado de FRAYN, *Metabolic Regulation*.

## 4.5.2 Formulación

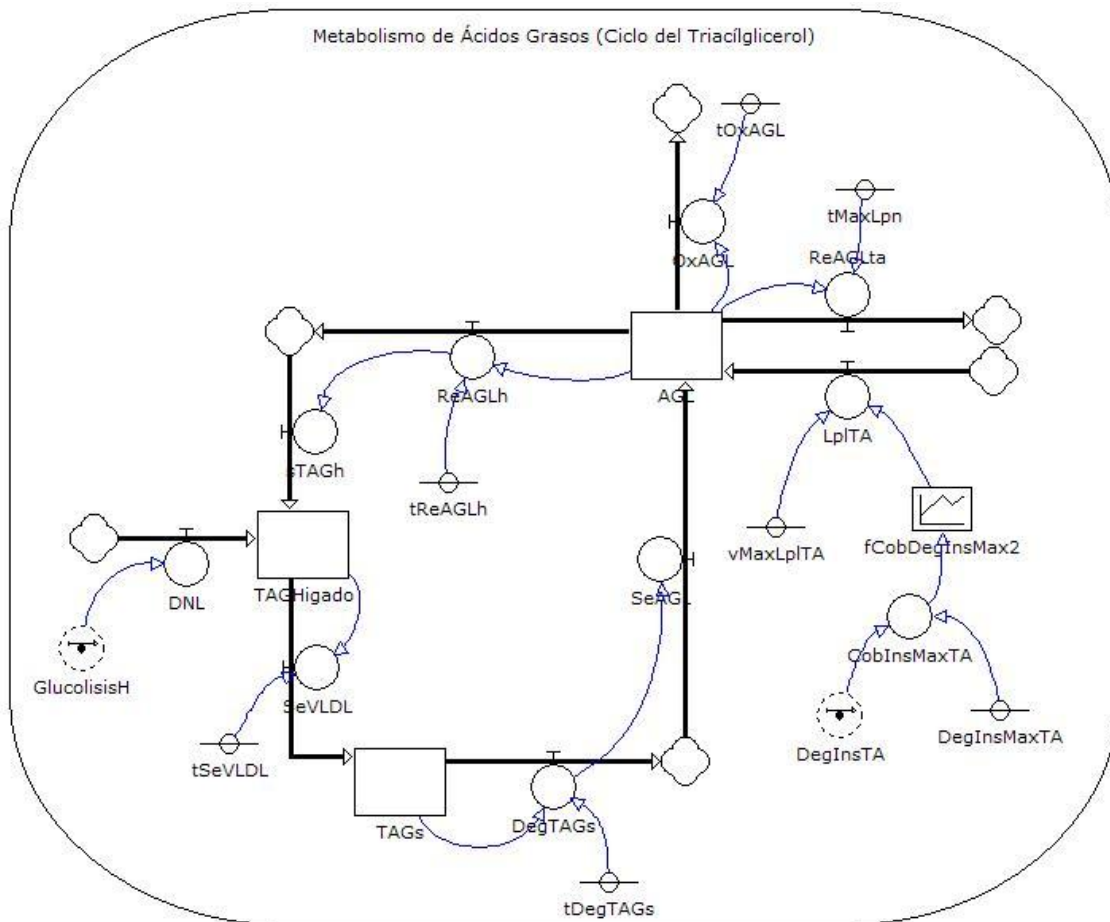
La función del ciclo de Triacilglicerol es proveer de energía a tejidos que pueden utilizar glucosa o en su defecto ácidos grasos con el fin de ahorrar la primera. Este suministro de ácidos grasos no esterificados a la sangre es mayor que su depuración debido al gran contenido energético de una unidad de este combustible (este suministro es mayor a la demanda de energía). Una entrada de ácidos grasos no esterificados mayor a la salida genera una acumulación que podría ser excesiva en la sangre por lo que es necesario contar con mecanismos para el retiro de excesos. Con la reesterificación de ácidos grasos que realiza el hígado y el tejido adiposo, este ciclo busca remover los excesos por almacenamiento y llevarlos a la sangre de nuevo, algún tiempo después.

La ruta que sigue un ácido graso no esterificado es la siguiente, la Lipólisis llevada a cabo en el tejido adiposo libera desde los triacilgliceroles almacenados, un número importante de moléculas de ácidos grasos no esterificados (molécula con un alto potencial energético). Una porción pequeña (30%) es utilizada para los procesos de diferentes tejidos como combustible y el *restante* podría quedar en la sangre, si no fuera por la reesterificación que se lleva a cabo en el hígado (aproximadamente 25%) y en el Tejido Adiposo (45%)<sup>43</sup>. Desde el Hígado se libera este combustible empaquetado en forma de TAG, transportado en la VLDL, hacia la sangre para que de nuevo sea degradado en ácidos grasos no esterificados al torrente sanguíneo donde serán tomados por la Albumina debido a su problema de solubilidad en un medio acuoso como la sangre. Desde allí pueden ser captados por tejidos, entre ellos el Tejido Adiposo donde se almacena de nuevo como TAG, para liberarlo en una nueva oportunidad en la Lipólisis.

El diagrama de Forrester asociado a la formulación del modelo para este ciclo se muestra en la siguiente figura:

---

<sup>43</sup> LANDAU, Bernard R. "Glycerol production and utilization measured using stable isotopes". *Proceedings of the Nutrition Society* (1999), **58**, 973–978



**Figura 17.** Diagrama de Forrester para el Ciclo del Triacilglicerol.  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Ecuaciones Diferenciales asociadas al diagrama:

$$\frac{d(AGLs)}{dt} = DegTAGs + LPLta - reAGLta - reAGLh - OxAGL$$

$$\frac{d(TAGh)}{dt} = DNLh + reAGLh - SeVLDL$$

$$\frac{d(TAGs)}{dt} = SeVLDL - DegTAGs$$

DegTAGs:	Degradación de Triacilgliceroles en la Sangre.
LPLta:	Lipólisis en el Tejido Adiposo.

reAGLta:	Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Tejido Adiposo.
reAGLh:	Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado.
OxAGL:	Oxidación de Ácidos Grasos No Esterificados.
AGL:	Ácidos Grasos No Esterificados.
TAGs:	Triacélgliceroles en la Sangre.
TAGh:	Triacélgliceroles en el Hígado.
SeVLDL	Secreción de VLDL.
DNLh	Lipogénesis De Novo

#### 4.5.2.1 Ácidos Grasos No Esterificados

En esta sección se describe como se liberan, reesterifican y oxidan Ácidos Grasos No Esterificados a través del tiempo.

$$\frac{d(AGL)}{dt} = DegTAGs + LPLta - reAGLta - reAGLh - OxAGL \quad (36)$$

DegTAGs:	Triacélgliceroles en la Sangre.
LPLta:	Lipólisis en el Tejido Adiposo.
reAGLta:	Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Tejido Adiposo.
reAGLh:	Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado.
OxAGL:	Oxidación de Ácidos Grasos No Esterificados.

$$\frac{mmoles}{l * minuto} \quad [0 - \dots]$$

### **Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre (AGL – nivel)**

Variable que representa combustible que es utilizado por algunos tejidos para cumplir sus funciones energéticas, en lugar de glucosa.

$$AGL = (DegTAGs + LPLta - reAGLta - reAGLh - OxAGL) * dt \quad (37)$$

Sus unidades se encuentran en mmoles/litro, y su valor de referencia de equilibrio en estado preprandial se mantiene alrededor de 0.5 mmoles/l<sup>44</sup>.

### **Lipólisis en el Tejido Adiposo (LPLta - Flujo)**

Representa la velocidad de degradación de los Triacélgliceroles que hay en el tejido adiposo, por medio de la ruta de la lipogénesis y que son liberados a la sangre en la forma de Ácidos Grasos No Esterificados y glicerol. Se asume que esta ruta se ve afectada por la insulina, de tal manera que cuando los valores de la última aumentan la ruta es inhibida.

$$LplTA = 3 * vMaxLplTA * fCobDegInsMaxTA \quad (38)$$

3	Representa la proporción AGL/TAG.
vMaxLpITA:	Velocidad máxima de liberación de Triacélgliceroles a la sangre.
fCobDegInsMaxTA:	Función de la cobertura de Degradación máxima de insulina en el Tejido Adiposo.

$$\frac{mmoles}{l * minuto} \quad [0 - \dots]$$

### **Cobertura de Degradación máxima de insulina en el Tejido Adiposo (CobDegInsMaxTA – auxiliar)**

Ver final de la sección 3.3.2.1.

<sup>44</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 113.

### ***Función de la Cobertura de Degradación máxima de insulina en el Tejido Adiposo (f CobDegInsMaxTA - Multiplicador)***

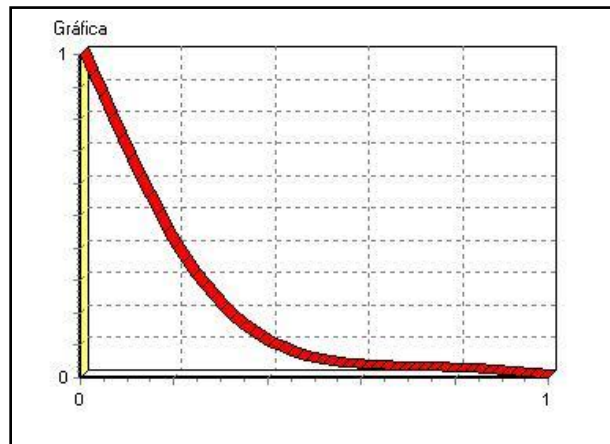
Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación que existe entre la velocidad de Degradación de insulina (normalizada de acuerdo a la sensibilidad del Tejidos Adiposo a la Insulina) y su efecto en la Lipólisis en el tejido adiposo.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre [0 y 1].

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$fCobDegInsMaxTA = f CobDegInsMaxTA \quad (39)$$

#### ***Comportamiento***



**Figura 18.** Multiplicador de la cobertura de Degradación Máxima de Insulina en el Tejido Adiposo.

**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Este comportamiento supone que al momento en que la degradación de insulina causada por la recepción en el tejido adiposo aumenta, inhibe la ruta de la Lipólisis en el Tejido Adiposo.

### ***Velocidad Máxima para la Lipólisis en el Tejido Adiposo (vMaxLpITA – Parámetro)***

Parámetro que representa la cantidad máxima de Triacélgliceros que se pueden degradar en el tejido adiposo. Su valor puede ser aproximado a partir de valores experimentales<sup>45</sup>.

---

<sup>45</sup> Ver cita 39

### **Oxidación de Ácidos Grasos No Esterificados (OxAGL – Flujo)**

Esta variable representa la utilización de Ácidos Grasos No Esterificados para la obtención de energía en los diferentes tejidos.

$$OxAGL = tOxAGL * AGL \quad (40)$$

AGL:	Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.	$\frac{\text{milimoles}}{l * \text{minuto}}$	[0 – ...]
tOxAGLs:	Tasa de Oxidación de Ácidos Grasos No Esterificados		

### **Tasa de Oxidación de Ácidos Grasos No Esterificados (tOxAGL – Parámetro)**

Procedimiento para la obtención de la tasa de oxidación de ácidos grasos

Para obtener la tasa de oxidación de ácidos grasos no esterificados fue dividida la cantidad de ácidos grasos en estado basal sobre el flujo que se presenta en la literatura (tener en mente que es un flujo promedio).

Como la concentración de ácidos grasos se encuentra en milimoles/litro es necesario convertir el flujo a unidades de nivel/minuto.

A partir de valores aproximados de la velocidad de oxidación de la literatura, el peso y la cantidad de ácidos grasos presentes en el cuerpo se estimó esta tasa.

La tasa es entonces:  $0,15 \frac{1}{\text{minuto}}$

### **Reesterificación de Ácidos grasos en el Hígado (reAGLh - Flujo)**

Representa la velocidad de síntesis de Triacilgliceroles en el hígado a partir de los ácidos grasos no Esterificados captados desde la sangre. Este modelo tiene como suposición que este flujo representa un camino poco probable que toman los Ácidos Grasos No Esterificados desde la sangre, pues se supone que la reesterificación más amplia es en tejidos extrahepáticos<sup>46</sup>.

$$ReAGLh = tReAGLh * AGL \quad (41)$$

<sup>46</sup> Ver cita 39 y DIRAISON F, et al. "Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification ". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 274:321-327, 1998.

AGL:	Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.
tReAGLs:	Tasa de Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - \dots]$$

**Tasa de Reesterificación de Ácidos grasos en el Hígado (tReAGLh - Parámetro)**

Junto con la cantidad de Ácidos Grasos en un momento dado, determinan la cantidad que es tomada desde la sangre, para reesterificación por parte del hígado.

Esta tasa es obtenida de la literatura y su valor aproximado es de  $5E - 3 \frac{1}{\text{minuto}}$

**Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Tejido Adiposo (ReAGLta - Flujo)**

Representa la velocidad de síntesis de Triacilgliceroles en el tejido adiposo a partir de los ácidos grasos no Esterificados que están en la sangre. Este modelo tiene como suposición que este flujo representa el camino más probable que toman los Ácidos Grasos No Esterificados en la sangre<sup>47</sup>.

$$ReAGLta = tReAGLta * AGL \quad (42)$$

AGL:	Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.
tReAGLs:	Tasa de Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el Hígado

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - \dots]$$

**Tasa de Reesterificación de Ácidos grasos en el Tejido Adiposo (tReAGLta - Parámetro)**

Representa la capacidad del Tejido adiposo para captar Ácidos Grasos en una unidad de tiempo, con el fin de almacenarlos ante un aumento en su

<sup>47</sup> *Ibíd.*

disponibilidad. Determina el porcentaje de ácidos grasos no esterificados tomados para reesterificarse para reesterificarse por minuto.

### ***Degradación de Triacélgliceroles en la Sangre (DegTAGs – Flujo)***

Ver sección 3.4.2.3.

### **4.5.2.2 Triacélgliceroles en el Hígado**

Utilizando este nivel, el modelo busca representar la cantidad de ácidos grasos que se encuentran en proceso de empaquetamiento en forma de Triacélgliceroles en el hígado y posterior envío a la sangre utilizando lipoproteínas (VLDL).

$$\frac{d(TAGh)}{dt} = DNLh + reAGLh - SeVLDL \quad (43)$$

### ***Triacélgliceroles en el Hígado (TAGh – Nivel)***

Para este modelo, el valor de Triacélgliceroles es calculado a partir del flujo de reesterificación de ácidos grasos en el hígado, provisto por la teoría.

$$TAGh = DNLh + reAGLh - SeVLDL * dt \quad (44)$$

DNLh:	Lipogénesis De Novo en el hígado.	$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro}}$ [0 – ...]
reAGLh:	Reesterificación de Ácidos Grasos por parte del Hígado.	
SeVLDL:	Secreción de TAG en forma de VLDL.	

### **Reesterificación de Ácidos Grasos en el Hígado (ReAGLh – Flujo)**

Ver sección anterior.

### **Lipogénesis De Novo en el Hígado (DNLh - Flujo)**

En condiciones de exceso de glucosa, el organismo destina ésta a la producción de ácidos grasos y Triacélgliceroles. En esta representación, tal construcción se lleva a cabo en el hígado, sin considerar Lipogénesis de otros tejidos.

$$DNLh = \frac{GlucolisisH}{3 * 4 * 180} \quad (45)$$

DNLh:	Lipogénesis De Novo en el hígado.	$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro}}$ [0 – ...]
GlucolisisH:	Glucólisis en el Hígado.	
3:	Proporción AGL/TAG.	
4:	Proporción entre la glucosa para la producción de un ácido graso.	
180:	Peso molecular glucosa (g/mol)	

### **Glucólisis en el Hígado (GlucolisisH-Flujo)**

Variable de flujo que representa el catabolismo de la glucosa hasta el sustrato para la síntesis de ácidos grasos. Como suposición para este modelo, este flujo sólo es disponible cuando el glucógeno hepático alcanza su nivel máximo, de tal manera que el exceso de glucosa toma éste camino, para su posterior síntesis como ácidos grasos.

$$GlucolisisH = Gs * fGlucolisisH * tMaxGlucolisisH \quad (46)$$

Gs:	Glucosa Sanguínea
fGlucolisisH:	Fracción de la Tasa Máxima de la Glucólisis en el Hígado.
tMaxGlucólisisH:	Tasa Máxima de la Glucólisis en el Hígado.

*miligramos* [0 – ...]

**Fracción de la Tasa Máxima de la Glucólisis en el Hígado (fGlucolisisH – auxiliar)**

Variable adimensional que representa el efecto de la insulina junto con el efecto del exceso de glucosa para que se abra el flujo para la glucólisis hepática

$$fGlucolisisH = CobDegMaxInsH * fCobCGgHMax2 \quad (47)$$

CobDegMaxInsH:	Cobertura de la degradación máxima de insulina en el hígado
fCobCGgHMax2:	Función de la cobertura de la concentración de glucógeno máxima que afecta la glucólisis.

*adimensional* [0 – 1]

La cobertura de la degradación máxima de insulina (CobDegMaxInsH) es explicada en la sección 3.4.2.3

**Función de la cobertura de glucógeno hepático máximo 2 (fCobGgHMax2 – Multiplicador)**

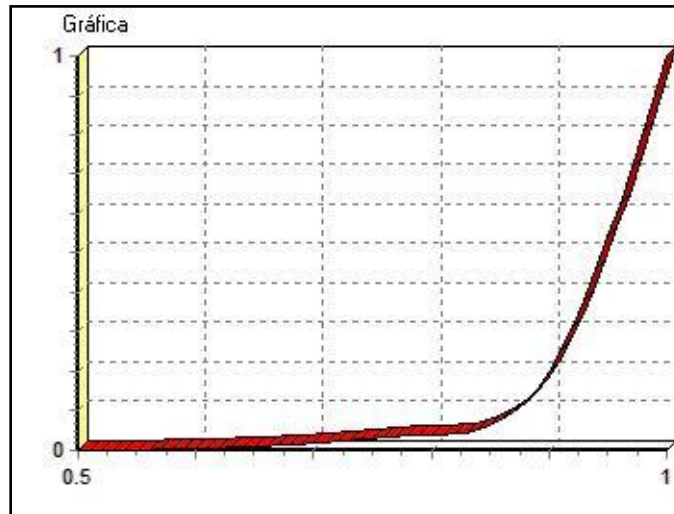
Variable adimensional que representa el comportamiento no lineal de la relación que existe entre la concentración de glucógeno en el hígado con respecto a su capacidad de almacenamiento y su efecto en la Glucólisis (y posterior lipogénesis) hepática.

Tanto el valor de entrada como de salida se encuentra entre [0, 1].

La Ecuación para esta variable se describe así:

$$f_{CobGgHMax2} = f(CobGgHMax) \quad (48)$$

### Comportamiento



**Figura 19.** Multiplicador de la cobertura de glucógeno hepático máximo.  
**Fuente:** Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Este comportamiento supone que al momento en que el glucógeno (en términos de cantidad de glucosa) alcanza su capacidad, estimula la síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa en el Hígado.

La cobertura de la capacidad de glucógeno en el hígado es explicada en la sección 3.4.3.2.

### **Tasa Máxima de la Glucolisis en el Hígado ( $t_{MaxGlucolisisH}$ – Parámetro)**

Representa la fracción por minuto de glucosa sanguíneo que es utilizado para la glucolisis y posterior síntesis en ácidos grasos. Se define bajo la suposición que cuando el flujo para la síntesis de glucógeno se cierra por excederse su capacidad, se abre el flujo hacia la glucólisis.

### **Triacilgliceroles empaquetados en VLDL ( $SeVLDL$ - Flujo)**

Una vez empaquetados en el hígado, los ácidos grasos viajan utilizando lipoproteínas para el transporte a través de la sangre. Esta variable indica cuantos Triacilgliceroles entrarán a la sangre en un minuto de simulación dado.

$$SeVLDL = TAGh * tSeVLDL \quad (49)$$

TAGh:	Cantidad de Triacilgliceroles en el Hígado.	$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}}$	[0 – ...]
tSeVLDL:	Tasa de Secreción de VLDL.		

### **Tasa de empaquetado de Triacilgliceroles en VLDL (tSeVLDL - Parámetro)**

Es la capacidad que tiene el hígado para procesar los ácidos grasos que provienen de la sangre y enviarlos en forma de Triacilgliceroles, utilizando VLDL, en un minuto.

### **4.5.2.3 Triacilgliceroles en la Sangre (TAGs)**

Representa la cantidad de Triacilgliceroles en la sangre empaquetados en lipoproteínas (VLDL).

Se supone que tiene una dependencia del flujo de secreción de las VLDL provenientes del hígado, y de su degradación por parte de la lipoproteína lipasa en el endotelio.

$$\frac{d(TAGs)}{dt} = SeVLDL - DegTAGs \quad (50)$$

$$TAGs = \frac{SeVLDL - DegTAGs}{* dt} \quad (51)$$

SeVLDL:	Secreción de VLDL a la sangre.
DegTAGs:	Degradación de TAG que están en la Sangre.

### **Degradación de Triacilgliceroles en la sangre (dTAGs - Flujo)**

Representa la degradación de triacilgliceroles en el endotelio por medio de degradación por las lipoproteínas lipasas, de las cuales se obtienen Ácidos Grasos No Esterificados.

Dicha degradación define el tiempo promedio de vida de los TAG.

$$degTAGs = TAGs * tDegTAGs \quad (52)$$

TAGs:	Triacilgliceroles en la sangre.	$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}}$	[0 – ...]
tDegTAGs:	Tasa de Degradación de TAG en la Sangre.		

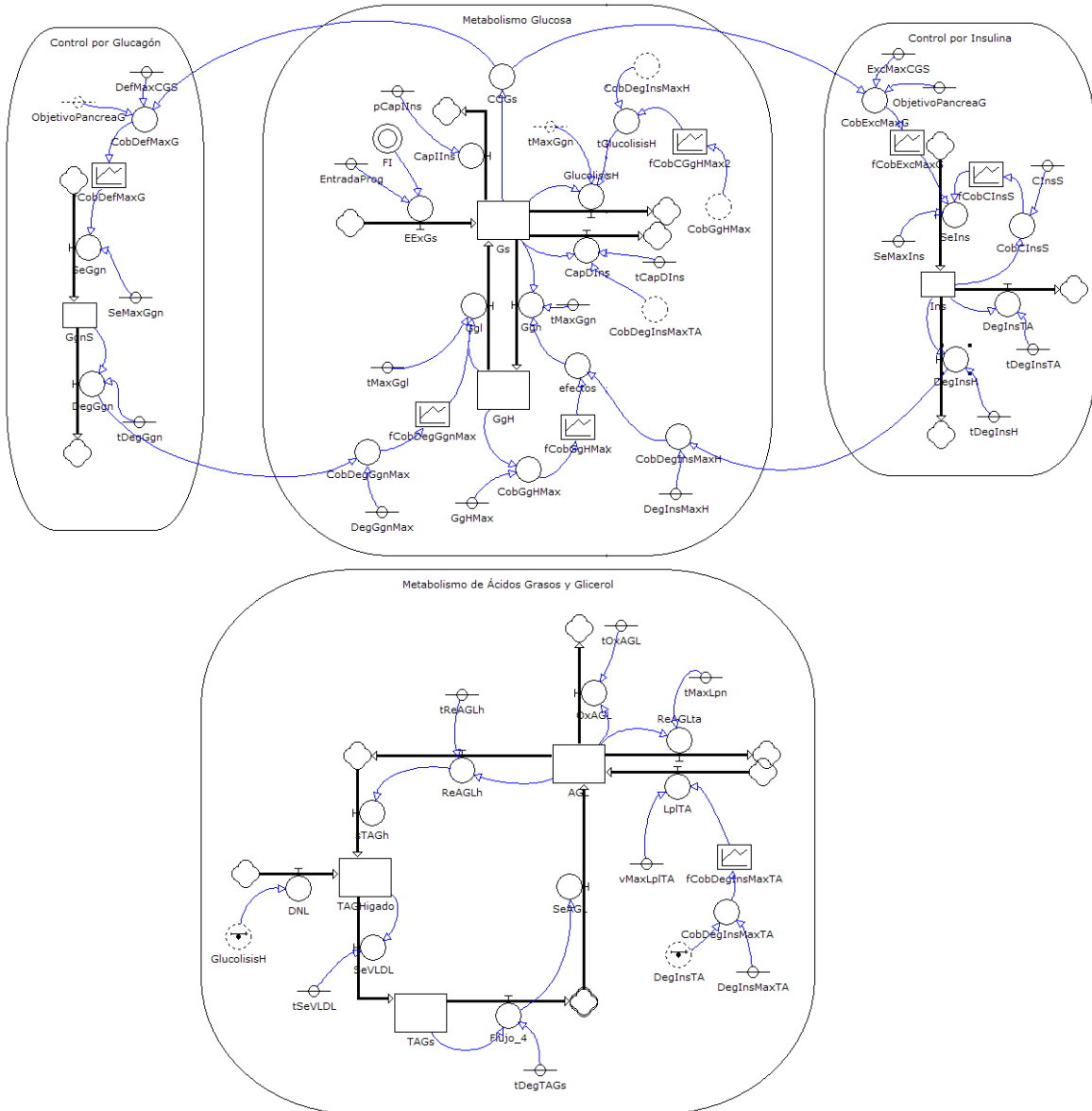
***Triacilgliceroles empaquetados en VLDL (SeVLDL - Flujo)***

Ver Sección Anterior.

***Tasa de desaparición de TAG de la Sangre (tDegTAGs - Parámetro)***

Determina la porción de TAG en la sangre que es degradada en un minuto. Representa la capacidad del organismo para degradar los Triacilgliceroles y convertirlos en ácidos grasos no esterificados que los tejidos puedan captar para sus procesos y necesidades energéticas.

Hasta este punto, el modelo es como muestra la figura 20.



**Figura 20. Modelo hasta la tercera Iteración.**  
**Fuente: Autores del Proyecto (Realizado en Evolución 4.0)**

## 4.6 Cuarta Iteración: Ciclo Regulator de Glucosa, Respuesta a Bajos niveles de Glucemia (Gluconeogénesis)

### 4.6.1 Conceptualización

Además del comportamiento descrito en la sección anterior, en cuanto a cómo se activa la glucogenólisis en el hígado para suplir los niveles bajos de glucemia en estado de ayuno, se revisa a continuación un mecanismo hepático alternativo que

procura obtener glucosa desde otros metabolitos no carbohidratos para mantener en el tiempo los niveles de glucosa en sangre.

La forma de activar el mecanismo mencionado se realiza de dos maneras:

Frente a niveles bajos de glucosa en sangre, el páncreas reacciona disminuyendo considerablemente los mecanismos que hacen posible la secreción de insulina a la sangre, haciendo que los tejidos que dependen de ésta para la captación de glucosa desactiven sus transportadores, haciendo necesario que se utilice otro combustible orgánico para realizar sus funciones. De ésta manera, la Lipólisis en el tejido adiposo se activa, lo cual mantiene un flujo de ácidos grasos y glicerol desde éste hasta el torrente sanguíneo y de ahí, los primeros van a los tejidos que pueden utilizarlos para sus procesos metabólicos propios, el segundo hacia el hígado como sustrato para la construcción de glucosa, es decir, la Gluconeogénesis, siendo ésta la primera forma de activarse esta ruta.

El segundo camino por el cual se activa la ruta de la Gluconeogénesis en el hígado proviene del mecanismo por el cual el páncreas segrega glucagón a la sangre, descrito anteriormente, para enfrentar la hipoglucemia. Esta hormona “contra reguladora” al llegar al hígado además de activar la ruta de la glucogenólisis, estimula la ruta de la Gluconeogénesis.

La diferencia entre estos dos mecanismos, reside en que el primero activa la ruta metabólica directamente, mientras que el segundo estimula la disposición de sustrato (Glicerol) para que la Gluconeogénesis se pueda llevar a cabo.

De esta manera podemos identificar los componentes para los dos ciclos mencionados arriba:

#### c. Exógenos y Endógenos

Endógenos	Exógenos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Insulina Sanguínea</li> <li>• Secreción de Insulina a la sangre</li> <li>• Degradación de Insulina</li> <li>• Glucagón Sanguíneo</li> <li>• Secreción de Glucagón a la sangre</li> <li>• Degradación de Glucagón</li> <li>• Glicerol Sanguíneo</li> <li>• Gluconeogénesis</li> <li>• Lipólisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceso Máximo de Glucosa</li> <li>• Deficiencia Máxima de Glucosa</li> <li>• Glucosa objetivo del páncreas</li> </ul>

#### d. Flujos Y Niveles

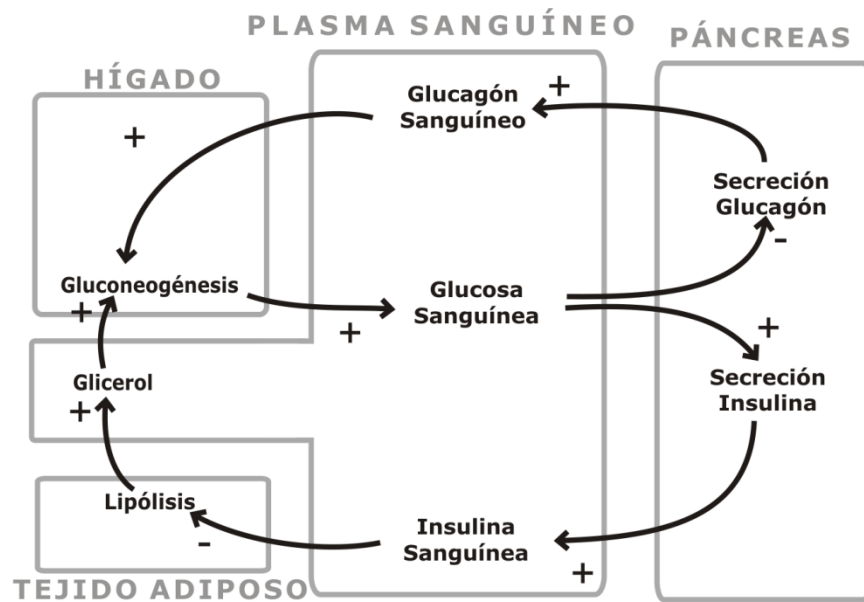
Niveles	Flujos	Otros
---------	--------	-------

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa Sanguínea</li> <li>• Insulina Sanguínea</li> <li>• Glucagón Sanguíneo</li> <li>• Glicerol Sanguíneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción de Insulina a la sangre</li> <li>• Degradación de Insulina</li> <li>• Secreción de Glucagón a la sangre</li> <li>• Degradación de Glucagón</li> <li>• Gluconeogénesis</li> <li>• Lipólisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceso Máximo de Glucosa</li> <li>• Deficiencia Máxima de Glucosa</li> <li>• Glucosa objetivo del páncreas</li> </ul>
---	--	--

Para este ciclo las suposiciones adyacentes (además de las nombradas en las secciones anteriores) son:

- La Gluconeogénesis se hace únicamente en el hígado.
- La Gluconeogénesis es activada directamente por la cantidad de glucagón captada en el hígado.
- El único sustrato tenido en cuenta para la Gluconeogénesis es el glicerol sanguíneo, liberado por la Lipólisis en el Tejido Adiposo y la degradación de Triacilglicérols (transportados en VLDL) en el endotelio. La razón de esto es, que el glicerol es uno de los puntos de relación entre el metabolismo de carbohidratos y de grasas.

Bajo las condiciones ya descritas, el mecanismo básico para este ciclo se representa en el diagrama de influencias mostrado en la figura 21.



**Figura 21.** Gluconeogénesis hepática activada por dos ciclos, el de arriba el que activa la ruta directamente, y el de abajo el que activa la disposición de sustrato.

**Fuente:** Autores del proyecto



#### 4.6.2.1 Glicerol Sanguíneo

En ésta sección se describen de manera aproximada los mecanismos que influyen para que la concentración de Glicerol Sanguíneo cambie en el tiempo.

$$\frac{d(\text{GlicerolS})}{dt} = \text{GlicerolTAGs} + \text{GlicerolTAGta} - \text{GlicerolRe} - \text{UGlicerol} \quad (53)$$

GlicerolTAGs:	Glicerol liberado por la degradación de TAG en el endotelio
GlicerolTAGta:	Glicerol liberado por la lipólisis en el Tejido Adiposo
GlicerolRe:	Glicerol utilizado para la reesterificación de grasas en el hígado
UGlicerol	Glicerol utilizado

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - \dots]$$

#### **Glicerol Sanguíneo (GlicerolS – Nivel)**

Representa el Glicerol Sanguíneo, en mmoles/litro, que es una molécula que junto con tres ácidos grasos pueden formar el ya descrito Triacilglicerol y además es utilizado como sustrato para construir glucosa por medio de la ruta de la Gluconeogénesis.

$$\text{GlicerolS} = \text{GlicerolTAGs} + \text{GlicerolTAGta} - \text{GlicerolRe} - \text{GlicerolGn} * dt \quad (54)$$

#### **Glicerol Proveniente de la Degradación de TAG en la sangre (GlicerolTAGs – Flujo)**

Representa el Glicerol que es dejado libre en la sangre cuando los triacilgliceroles son degradados por la lipoproteína lipasa en el endotelio.

$$\text{GlicerolTAGs} = \text{DegTAGs} \quad (55)$$

DegTAGs:	Velocidad en la que se degradan los triacilgliceroles en el endotelio
----------	---

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} [0 - \dots]$$

**Glicerol Proveniente de la Lipólisis en el Tejido Adiposo (GlicerolTAGta – Flujo)**

Representa la cantidad de glicerol que es secretado desde el tejido adiposo por causa de la ruta de la Lipólisis llevada a cabo en el Tejido Adiposo, descrito en la sección anterior.

$$\text{GlicerolTAGta} = \frac{\text{LplTA}}{3} \quad (56)$$

LplTA:	Velocidad de la lipólisis en el Tejido Adiposo
3:	Proporción de Ácidos Grasos que se necesitan para formar un TAG junto con un Glicerol

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} [0 - \dots]$$

**Glicerol para la reesterificación de Grasas en el Hígado (GlicerolRe – Flujo)**

Representa la utilización de glicerol sanguíneo para la reesterificación de ácidos grasos en el hígado y su conversión en Triacilgliceroles.

$$\text{GlicerolRe} = \frac{\text{ReAGLh}}{3} \quad (57)$$

ReAGLh:	Velocidad de Reesterificación de Grasas en el Tejido Adiposo
3:	Proporción de Ácidos Grasos que se necesitan para formar un TAG junto con un Glicerol

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} [0 - \dots]$$

**Tasa de Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en la sangre (CobGlicerol\_AGL - Auxiliar)**

Representa cuantos ácidos grasos y glicerol son utilizados para la reesterificación en el Hígado, basado en sus concentraciones y en su proporción con respecto a un Triacilglicerol.

$$tReAGLh = \min \frac{GlicerolS}{AGL} * 3,1 * tMaxReAGLh \quad (58)$$

GlicerolS:	Nivel de Glicerol en la Sangre
AGL:	Ácidos Grasos No Esterificados en la sangre
3:	Proporción entre la masa del glicerol frente a la de un Ácido Graso
tMaxReAGLh:	Tasa máxima de Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados ( <i>tReAGLh</i> en la sección 4.3.2.1)

$$\frac{1}{\text{minutos}} \quad [0 - 1]$$

**Utilización de Glicerol (UGlicerol – Flujo)**

Representa la velocidad en que es utilizado el Glicerol en el cuerpo.

$$UGlicerol = GlicerolS * tUGlicerol \quad (59)$$

GlicerolS:	Nivel de Glicerol en la Sangre
tUGlicerol:	Tasa de utilización de Glicerol en el hígado

$$\frac{\text{milimoles}}{\text{litro} * \text{minuto}} \quad [0 - \dots]$$

**Tasa de Utilización de Glicerol (tUGlicerol – Parámetro)**

Representa la fracción por minuto que es tomado del glicerol para su utilización, incluyendo la Gluconeogénesis hepática.

#### 4.6.2.2 Glucosa Sanguínea

En esta sección se hace referencia como cambian los niveles de glucosa sanguínea en el tiempo, añadiéndole el elemento de la Gluconeogénesis.

$$\frac{d(Gs)}{dt} = EEGs + (Ggl + Gn) - (Ggn + CapIns + CapDIns + GlucolisisH) \quad (60)$$

#### ***Gluconeogénesis (Gn – Flujo)***

Velocidad de construcción de glucosa a partir del glicerol sanguíneo obtenido por lipólisis.

$$Gn = UGlicerol * 92 * 5 * fCobDegGgnMax \quad (61)$$

UGlicerol:	Velocidad de utilización de glicerol.	
92:	Peso molecular del Glicerol.	
5:	Volumen del plasma Sanguíneo en Litros.	$\frac{\text{miligramos}}{\text{minuto}} \quad [0 - \dots]$
fCobDegGgnMax:	Función de la cobertura de la degradación máxima de glucagón (o sensibilidad al glucagón)	

### 4.7 Quinta Iteración: Evaluación del Modelo

A continuación se describe la evaluación del modelo completo, tanto su estructura como su comportamiento, de acuerdo a la metodología propuesta.

#### 4.7.1 Evaluación de la Estructura

##### ***Variables correspondientes a la realidad***

En las secciones anteriores tituladas “formulación”, en las cuales se hacía una descripción de cada una de las variables, se presentan todas con un significado correspondiente al dado por la literatura o expertos (por ejemplo, “Gn”: Gluconeogénesis), excepto aquellas llamadas “cobertura”. La conveniencia para estas variables reside en los elementos que la definen, pues funcionan para normalizar y limitar el modelo. Por ejemplo, la variable “CobDegMaxInsH” define la limitación que existe de la degradación de insulina en el hígado (“DegInsH”) de acuerdo a la capacidad que tiene este órgano para llevarla a cabo (“DegMaxInsH” o Sensibilidad del hígado a la insulina).

### ***Parámetros correspondientes a la realidad***

Los parámetros en el modelo definen límites y capacidades del sistema, luego deben definir las capacidades que tiene el fenómeno a describir.

El fenómeno descrito por la literatura y los especialistas, el cual el modelo construido “intenta” hacer una representación aproximada, es el organismo humano, y a pesar de que se someta dicho organismo a condiciones extremas, éste tiene un límite, expresado en el modelo a través de parámetros tales como tasas y velocidades máximas.

Los escenarios que propone este libro para limitar el modelado y hacer el producto útil para la audiencia implica la definición de parámetros que describan dichas limitaciones.

Un ejemplo de un parámetro del modelo, es aquel que representa la glucosa en equilibrio que debe mantener el cuerpo para suplir las demandas metabólicas, llamado “ObjetivoPancreasG” junto con la diferencia máxima del nivel de glucosa actual frente a este objetivo limita la secreción del páncreas a un valor máximo. Una diferencia por encima de la establecida de referencia no aumenta la secreción por encima de la fijada como límite para el páncreas.

### ***Multiplicadores correspondientes a la realidad***

La preocupación de los expertos es la de observar la respuesta de algún mecanismo, relevante en el sistema, ante cambios en los estímulos a éste. Esto produce documentación que el presente modelo recoge para representar el funcionamiento de estos mecanismos y del sistema como un todo.

Tomando el mecanismo empleado para responder ante un aumento en la concentración de glucosa, el páncreas responde a este cambio secretando pequeñas cantidades de insulina cuando la diferencia no es apreciable y cantidades elevadas cuando los valores aumentan bruscamente, y no proporcionalmente. Esta relación se ve reflejada en el modelo por medio del multiplicador “fCobExcMaxG”.

## ***Nivel de Agregación***

Los siguientes elementos, que se pudieron haber utilizado en el modelo, y no se incluyeron, reflejan la razón por la cual se llegó al nivel de agregación escogido:

El propósito de modelo busca una descripción básica y cualitativa de la regulación de la glucosa en la sangre.

¿Qué criterio fue utilizado para definir lo básico en este fenómeno?

Las revisiones hechas a la fase de conceptualización del modelo por parte de los expertos acerca de los componentes definidos y sus relaciones es el criterio que utilizamos para construir un modelo básico. La experiencia en docencia fue la que guió el proceso de construcción de este modelo.

¿Qué criterio fue utilizado para definir lo cualitativo en el modelo?

El objetivo del modelo no es comparar sus resultados en la simulación con aquellos arrojados en experimentos o investigaciones, sino es comparar las tendencias de las variables en el tiempo, y que éstas se encuentren dentro de rangos razonables con respecto a lo que define la literatura que es utilizada en la enseñanza del metabolismo.

- Ruta detallada, por sus enzimas (por ejemplo glucolisis)

Una ruta metabólica detallada es una cadena de reacciones que son catalizadas por enzimas que regulan su velocidad. Algunas de estas enzimas tienen características especiales, pues funcionan como llaves que regulan la activación de la ruta.

¿Por qué no se incluyó el detalle en el modelo?

- a. Los datos que muestra la literatura, con respecto a las velocidades de las reacciones, son pocos para producir este tipo de modelo.
- b. Los cambios en la concentración de enzimas que realizan las actividades de degradación se producen en tiempos inferiores al minuto (suposición).
- c. La característica cualitativa del modelo apunta hacia la generalidad de la ruta y no de los aspectos cinéticos de cada una de sus reacciones.

- Cascadas regulatorias

Componente del mecanismo de regulación estimulado por hormonas (insulina, glucagón) que activa las rutas metabólicas para liberar o almacenar el combustible estudiado (Glucosa, ácidos grasos). Este componente del mecanismo es representado en nuestro modelo por la cobertura y los multiplicadores que van desde la degradación de la hormona hasta que aumenta el flujo de combustible en la ruta.

¿Por qué no se incluyó el detalle en el modelo?

- a. Los modelos matemáticos que lo describen son muy complejos
- b. Nuestro conocimiento sobre tales cascadas es básico y limitado.
- c. Los datos que muestra la literatura son pocos para producir este tipo de modelo.
- d. Los cambios en la concentración de enzimas que realizan las actividades de degradación se producen en tiempos inferiores al minuto (suposición).

- Balance Energético (ATP)

El objetivo de nuestro proyecto es mostrar el control de la distribución y almacenamiento de combustibles realizadas por el organismo dada una demanda de glucosa y una de grasas. Estas demandas están sometidas entre otras cosas a la necesidad de ATP de las células de los tejidos, que es un componente no considerado en el diseño del modelo.

- Triacilgliceroles en el tejido adiposo

A pesar de que el almacén de Triacilgliceroles en el cuerpo es una variable muy importante para el control y distribución de combustible en el organismo, el horizonte de simulación propuesto para este modelo no muestra variaciones significativas en este nivel. Por esta razón en el presente trabajo se ha supuesto una cantidad constante de grasas en el cuerpo que implica una velocidad máxima de entrega de ácidos grasos constante.

### ***Diferenciado lo exógeno de lo endógeno***

Para este modelo lo exógeno es todo aquello que no tenga que ver con los ciclos para la distribución, control y almacenamiento de combustible (glucosa y ácidos grasos). Ejemplos de variables exógenas en el modelo propuesto son:

Utilización del Combustible (“CapIns” y “OxAGL”)

Nivel de Glucosa que indica el equilibrio demanda y oferta de Energía (“ObjetivoPancreasG”)

Entrada Exógena de Glucosa (“EExG”)

### ***Siguen leyes de conservación***

Conservación de masa:

*¿Se tiene en cuenta la diferente naturaleza de los elementos?*

En el modelo se tienen en cuenta 4 elementos:

- Glucosa (El glucógeno es definido en los mismos términos de la glucosa)
- Ácidos Grasos No Esterificados
- Glicerol
- Triacilgliceroles

En los procesos que implicaban transformación de un elemento en otro, se tuvo en cuenta la masa molecular de éstos para diferenciar su naturaleza. Por ejemplo, para la Gluconeogénesis, para obtener glucosa a partir de glicerol, se tuvo en cuenta la relación entre sus masas moleculares (92/280) y así mantener la ley de conservación de masa.

*Si existen flujos de salida que son utilizados parcialmente para otro proceso ¿qué sucede con la parte del flujo que no se utiliza?*

Dentro del modelo existen dos flujos de salida que son utilizados parcialmente, el de la degradación de insulina y glucagón. Son utilizados parcialmente, porque su degradación en los tejidos depende de una utilización máxima (o sensibilidad a la hormona). El significado del resto del flujo de degradación, como se explicó en la conceptualización y formulación, es una degradación que aunque no se lleva a cabo en los tejidos, representa una que se lleva a cabo por “proteasas” que tienen la función de anular la hormona, porque su presencia tiene efectos innecesarios y hasta peligrosos. Por ejemplo, si no se degradara la insulina sanguínea que no es utilizada por los tejidos, su nivel sanguíneo no disminuiría de la misma manera, y podría ser utilizado por los tejidos después, cuando los niveles de glucosa ya están en equilibrio, y causaría que se siguieran disminuyendo, cuando esto ya no es necesario.

### ***Consistencia dimensional***

¿Qué criterios ha seguido la construcción de este modelo para evitar inconsistencias dimensionales?

La consistencia dimensional garantiza que, si por una llave está saliendo agua a razón de  $t$  unidades de tiempo, un tanque, después de cierto tiempo  $x$ , haya aumentado su nivel en agua y no en azúcar u otra especie o sustancia.

En el modelo hay tres tipos de funciones en los flujos:

- Funciones que dependen del nivel, están multiplicadas por una tasa de cambio y están multiplicadas por un efecto que es adimensional.
- Funciones que dependen de un nivel diferente a aquel que el flujo afecta multiplicados por una tasa. Estas funciones también pueden estar multiplicadas por un factor de conversión que diga la equivalencia de una unidad de la especie 1 en términos de la especie 2.
- Funciones que dependen de una velocidad máxima y están multiplicadas por un efecto que es adimensional.

En cualquiera de los tres casos el flujo que afecta a un nivel está en unidades de dicho nivel sobre tiempo.

### ***Parámetros con valores con significado en el fenómeno***

La siguiente tabla describe cada uno de los parámetros del modelo y explica el significado de su valor. Las referencias necesarias se remiten a cada sección de la formulación.

<b>Nombre</b>	<b>Significado</b>	<b>Valor</b>	<b>Observaciones</b>
<i>GgHMax</i>	Glucógeno Hepático Máximo	100000 mg	Este valor es equivalente a 100g aproximadamente el 6% del peso de referencia del hígado de una persona adulta.
<i>CInsS</i>	Capacidad de Insulina Sanguínea	1200 pmol/l	Este valor representa un valor extremo que representa la limitante de insulina en caso de que la secreción aumente demasiado.
<i>ExcMaxCGS</i>	Exceso Máximo de Concentración de Glucosa Sanguínea	20 mg/dl	Representa un valor máximo de referencia, se segrega el máximo de insulina (por ejemplo en el caso por defecto, por encima de 110 mg/dl la secreción es muy grande).
<i>DefMaxCGS</i>	Deficiencia Máxima de Concentración de Glucosa Sanguínea	10 mg/dl	Es más pequeño que el anterior por la sensibilidad del organismo a bajos niveles de glucosa.
<i>DegGgnMax</i>	Degradación Máxima de Glucagón	30 pg/(l*min)	El valor es estimado a partir del valor máximo que se puede

			obtener de Glucagón y de su vida promedio.
<i>DegInsMaxH</i>	Degradación Máxima de Insulina en el Hígado	36 pmol/(l*min)	Representa la sensibilidad a la insulina del hígado, estimado a partir de los valores máximos de referencia de insulina y del valor estimado de fracción por minuto de insulina que se capta en el Hígado
<i>DegInsMaxTA</i>	Degradación Máxima de Insulina en el Tejido Adiposo	24 pmol/(l*min)	Representa la sensibilidad de la hormona en el Tejido Adiposo, y es estimado de la fracción por minuto de insulina captado por el tejido y de los valores máximos de insulina en la sangre.
<i>ObjetivoPancreaG</i>	Objetivo de Glucosa Sanguínea para el Páncreas	90 mg/dl	Este valor es el más aceptado de referencia para la estabilidad en la glucosa, además de que esta en el rango entre 70 y 100 mg/dl, manejados generalmente
<i>SeMaxGgn</i>	Secreción Máxima de Glucagón a la Sangre	60 pg/(l*min)	Valor estimado a partir del análisis de sensibilidad, en la cual el sistema se comporta similarmente al escenario propuesto para una persona clínicamente sana y

			en reposo
<i>SeMaxIns</i>	Secreción Máxima de Insulina a la Sangre	60 pmol/(l*min)	Valor estimado a partir del análisis de sensibilidad, en la cual el sistema se comporta similarmente al escenario propuesto para una persona clínicamente sana y en reposo
<i>VMaxLpl</i>	Velocidad Máxima de la Lipólisis	0.03mmol/(l*min)	Es un valor aproximado de acuerdo a las estimaciones en experimentos de la lipólisis global en el organismo, siendo que en el tejido adiposo es la de mayor importancia.
<i>pCapIns</i>	Flujo constante de captación de Glucosa por Tejidos que no dependen de insulina para su captación	150 mg/(dl*min)	Estimado como un flujo constante por la demanda constante en los tejidos que solo tienen glucosa como combustible, y es estimado a partir de los valores dados en la bibliografía.
<i>tCapDIns</i>	Tasa de Captación de Glucosa por Tejidos Dependientes de Insulina para su captación	0.02 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir de los datos de experimentos de la literatura y del análisis de sensibilidad.
<i>tDegGgn</i>	Tasa de degradación de Glucagón	0.1 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir del tiempo de vida media de la hormona, tomado de la literatura.
<i>tDegInsH</i>	Tasa de Degradación de	0.06 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir del tiempo de

	Insulina en el Hígado		vida media de la hormona y de la fracción de insulina captada por el hígado, tomado de la literatura.
<i>tDegInsTA</i>	Tasa de Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo	0.04 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir del tiempo de vida media de la hormona y de la fracción de insulina captada por el tejido adiposo, tomado de la literatura.
<i>tDegTAGs</i>	Tasa de Degradación de Triacélglicerol en la sangre (en el Endotelio)	0.006 min <sup>-1</sup>	Valor estimado
<i>tMaxGgn</i>	Tasa de Máxima de síntesis de Glucógeno (Glucogenogénesis)	0.04 min <sup>-1</sup>	Valor aproximado de la literatura (ver sección de formulación de este parámetro)
<i>tUGlicerol</i>	Tasa de utilización de Glicerol en el Hígado (en la Gluconeogénesis)	0.5 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir de la literatura de la utilización de glicerol en todo el cuerpo, sobre todo por el hígado
<i>tMaxGgl</i>	Tasa Máxima de Movilización de Glucosa a partir de Glucógeno (Glucogenólisis)	0.003 min <sup>-1</sup>	Valor aproximado a partir de la literatura
<i>tMaxLpn</i>	Tasa máxima de Lipogénesis	0.1 min <sup>-1</sup>	Valor estimado de acuerdo a las fracciones utilizadas por la literatura de los posibles caminos que pueden tomar los ácidos grasos no esterificados
<i>tOxAGL</i>	Tasa de Oxidación	0.15 min <sup>-1</sup>	Valor aproximado

	de Ácidos Grasos No Esterificados		aceptado en la literatura
$t_{MaxReAGLh}$	Tasa máxima de Reesterificación de Ácidos Grasos No Esterificados en el hígado	0.094 min <sup>-1</sup>	Valor estimado de acuerdo a las fracciones utilizadas por la literatura de los posibles caminos que pueden tomar los ácidos grasos no esterificados
$t_{SeVLDL}$	Tasa de Secreción de VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad) a la sangre.	0.003 min <sup>-1</sup>	Valor estimado a partir de los datos de experimentos de la literatura y del análisis de sensibilidad.

#### 4.7.2 Evaluación de Comportamiento

##### ***Correspondencia de la tendencia***

En la construcción del modelo se ha buscado que la estructura genere un comportamiento semejante a los modos de referencia o gráficas de las variables principales, teniendo en cuenta que el objetivo es describir cualitativa más no cuantitativamente el fenómeno. Estas referencias cualitativas se han extraído de libros, artículos y esbozos de expertos en el tema<sup>48</sup>.

Esta prueba, realizada en Evolución 4.0<sup>49</sup>, busca determinar qué mecanismos se activan y como es su funcionamiento. Las variables a comparar son:

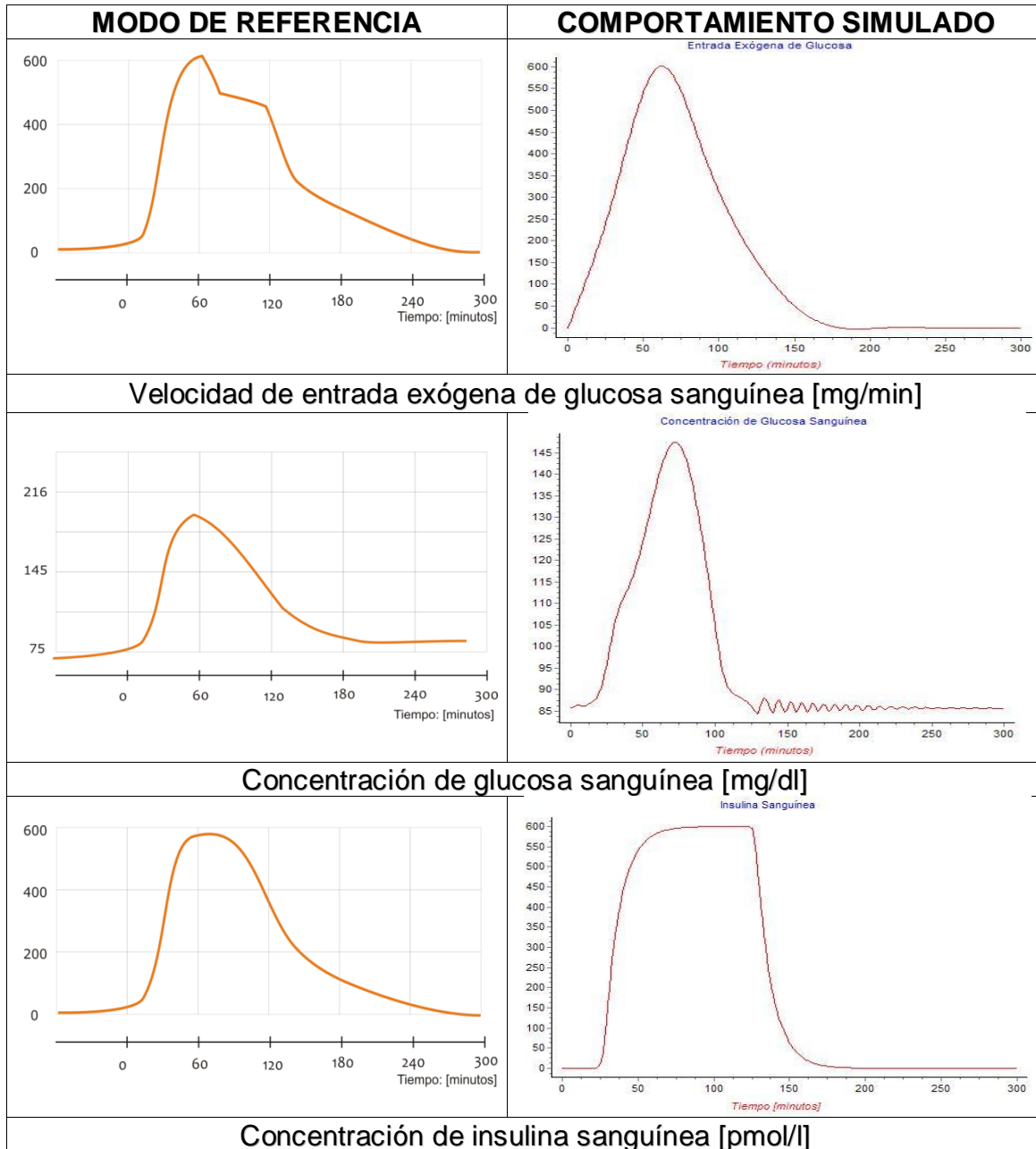
- Concentración de Glucosa sanguínea
- Velocidad de Entrada Endógena de Glucosa (Glucólisis y Gluconeogénesis)
- Velocidad de Captación total de Glucosa (Captación dependiente e independiente de insulina, Glucogenogénesis y glucólisis para la síntesis de ácidos grasos en el hígado)
- Concentración de Insulina Sanguínea.
- Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.

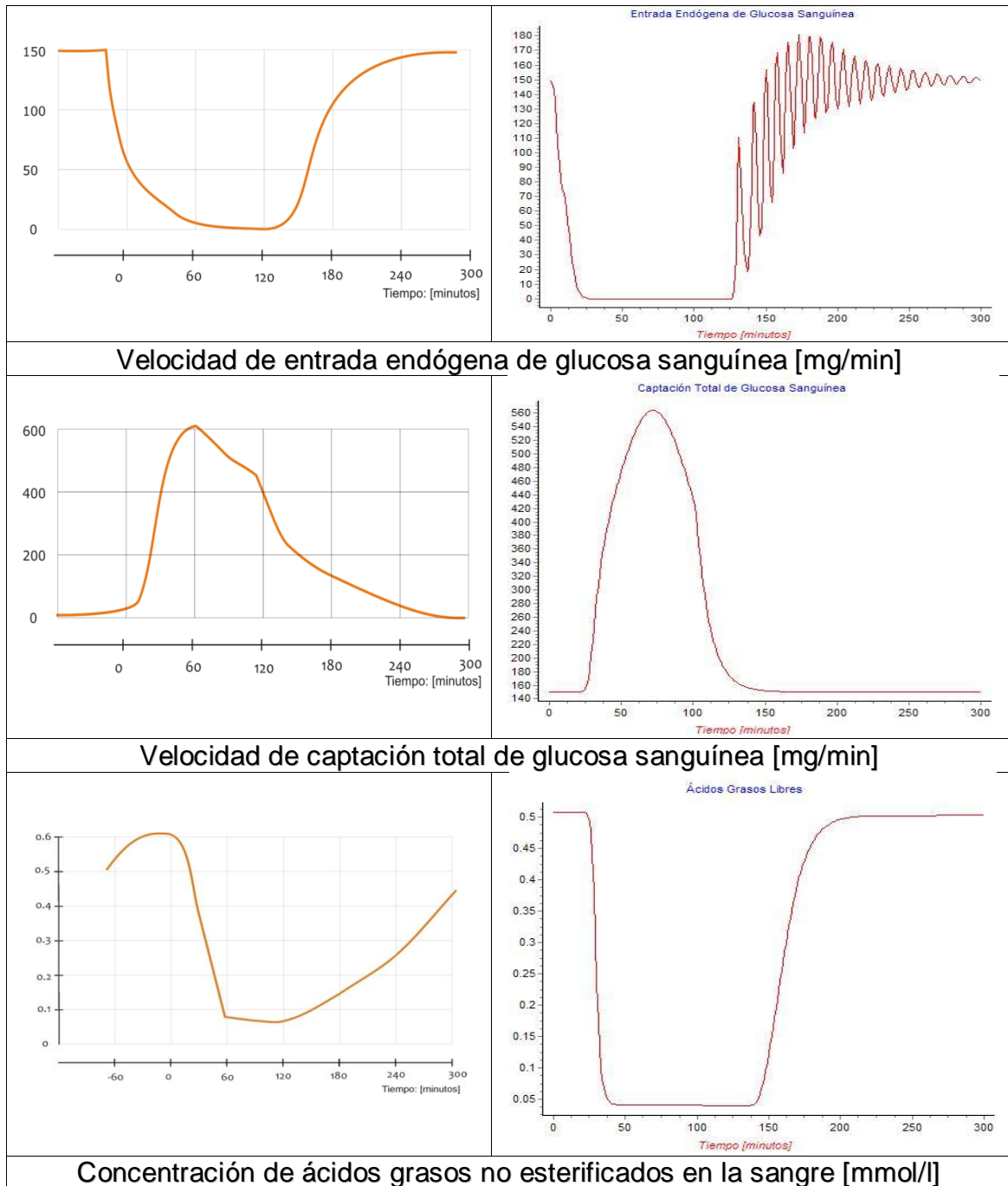
El escenario combina el estado postprandial y preprandial (en el mismo orden) con los parámetros más importantes establecidos de la siguiente manera:

<sup>48</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 109, 113.

<sup>49</sup> Desarrollado por el Grupo SIMON (Modelado y Simulación) de la Escuela de Ingeniería de Sistemas UIS.

- Entrada exógena de glucosa en 75 gramos (aproximadamente) en agua.
- Tiempo vida media insulina en 6 minutos.
- Tasa captación independiente de insulina en 150 mg/min persona de 65 Kg asumida.
- Volumen de sangre: 5 litros, 50 dl.
- Valores iniciales:  
Glucosa Sanguínea en 90 mg/dl.  
Insulina Sanguínea en 160 pg/l.  
Glucagón Sanguíneo en 0 pmoles/l.





**Figura 23.** Modos de referencia frente a la simulación del modelo.

**Fuente:** Autores del proyecto (Modos de referencia adaptados de la bibliografía citada arriba y la simulación realizada en Evolución 4.0)

- Correspondencia entre la simulación y los modos de Referencia:

Un elemento fuerte del modelo consiste en que logre replicar el comportamiento descrito en los modos de referencia. Como las gráficas de la simulación muestran

(derecha de la figura anterior), los crecimientos y caídas corresponden de manera cualitativa a los de los modos de referencia (izquierda figura anterior). No solo tienen en común lo anterior, además los valores obtenidos por la simulación son cercanos a los de los modos de referencia, los picos y mesetas alcanzan valores semejantes, en los tiempos aproximadamente correspondientes.

Siendo este un modelo para el apoyo al aprendizaje, y sabiendo que los comportamientos aún en la misma realidad no se replican exactamente en los diferentes experimentos, los resultados generados por la estructura del modelo replican de manera cualitativa los modos de referencia.

A pesar de lo anterior, es de notar que existe un comportamiento específico en las variables de Concentración de Glucosa sanguínea y la velocidad de entrada endógena (Glucogenólisis + Gluconeogénesis), y es el movimientos oscilatorio que describen desde, aproximadamente, el minuto 150 de simulación. Dicho comportamiento es explicable, a nivel del modelo, por la estructura de segundo orden entre la glucosa sanguínea y el glucagón (que regula la entrada endógena), que genera un retardo de información que causa la oscilación<sup>50</sup>. A nivel de comportamiento, de acuerdo a la explicación de especialistas y la literatura, la glucosa en estado preprandial se mantiene en un estado “relativamente constante”<sup>51</sup>, es decir, no es exactamente constante, sino que, como se mantiene en una continua entrada y salida de glucosa, logra un equilibrio dinámico, que oscila frente a un valor deseado.

- Correspondencia entre la simulación y los mecanismos básicos:

En esta parte de la evaluación de tendencias, se compara el comportamiento de las variables con los diagrama de influencias planteados, de tal manera que correspondan las causalidades descritas en ellos.

#### *Correspondencia Glucosa/Insulina/Captación de Glucosa*

La primera causalidad reside en el crecimiento de la insulina debido al crecimiento de glucosa por encima de valores de equilibrio. La simulación revela que en el momento que aumenta la glucosa por encima de los valores de referencia, la insulina tiene un crecimiento considerable. De la misma manera, pero en sentido contrario, si la glucosa disminuye su valor, la insulina se reduce (sin llegar a ser menor que cero).

La segunda causalidad es aquella que tiene la insulina en los mecanismos de captación de glucosa, tanto por el hígado (para Glucogenogénesis o

---

<sup>50</sup> Ver CHUNG C. V., “Generic structures in oscillating systems I”, Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 6, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997. AGATSTEIN, K. A., “Oscillating Systems II: Sustained Oscillation”, Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

<sup>51</sup> FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 103. También los especialistas están de acuerdo en que la glucosa se comporta de manera oscilatoria.

Glucólisis/Lipogénesis) como por el tejido adiposo y otros. A medida que la insulina crece, estos mecanismos se activan, comportamiento descrito en el crecimiento en la gráfica de “Velocidad de Captación Total de Glucosa Sanguínea”, mostrado en la figura anterior, y a medida que se hace ausente la insulina, los mecanismos se inhiben.

#### *Correspondencia Glucosa/Glucagón/Entrada Endógena*

La primera causalidad reside en el crecimiento del glucagón sanguíneo debido al decrecimiento de glucosa por debajo de valores de equilibrio. La simulación revela que en el momento que disminuye la glucosa por debajo de los valores de referencia, el glucagón tiene un crecimiento considerable.

La segunda causalidad es aquella que tiene el glucagón en la activación de los mecanismos para la entrada endógena de glucosa realizada por el hígado (a través de la Glucogenólisis y la Gluconeogénesis). A medida que el Glucagón crece, la Glucogenólisis se activa mientras haya Glucógeno almacenado, y de la misma manera se estimula la Gluconeogénesis mientras exista Glicerol con que llevarlo a cabo. Este comportamiento está descrito en el crecimiento en la gráfica de “Velocidad de Entrada Endógena de Glucosa Sanguínea”, mostrado en la figura anterior. A su vez, estos mecanismos se desactivan a medida que el glucagón disminuye en la sangre, reflejado en la gráfica en el momento que existe entrada exógena de glucosa.

#### *Correspondencia Glucosa/Insulina/Ácidos Grasos No Esterificados (Lipólisis)*

Ya mostrada la causalidad entre la concentración de glucosa sanguínea y de insulina sanguínea, la relación de influencia siguiente se encuentra entre esta y los niveles de Ácidos Grasos No Esterificados en la sangre, por medio de la ruta de la Lipólisis, que se está definida como inversa, pues la ausencia de insulina estimula la Lipólisis. En la simulación esta relación se ve reflejada de dos maneras, la primera en la que existe entrada exógena, y por lo tanto la insulina tiene altos niveles, lo que lleva a la ausencia de Lipólisis demostrado por los bajos niveles de Ácidos Grasos No Esterificados, y a medida que la insulina decrece, aumentan de nuevo los ácidos grasos, pues la Lipólisis que los liberan está activa.

### **Condiciones extremas y Análisis de Sensibilidad**

Para estas dos evaluaciones se sigue el procedimiento mostrado en la figura 21.

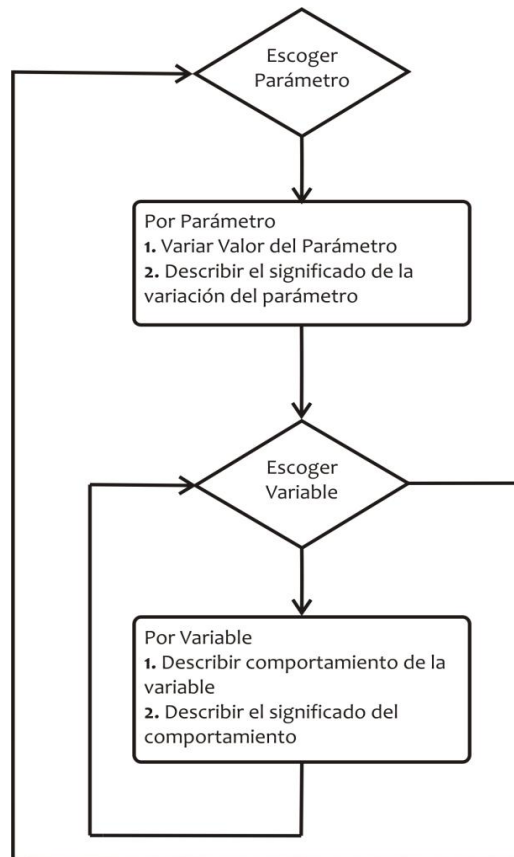
Los parámetros escogidos para variar son:

- ObjetivoPancreaG: Objetivo de Glucosa Sanguínea
- tDegInsH: Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado
- tDegInsTA: Tasa de Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo
- tSeVLDL: Tasa de Secreción de VLDL a la sangre

- SeMaxIns: Secreción máxima de Insulina a la Sangre
- vMaxLpITA: Velocidad máxima de Triacilgliceroles degradados en el Tejido Adiposo.

Las Variables a mostrar son:

- CGs: Concentración de Glucosa Sanguínea.
- AGL: Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.
- InS: Concentración de insulina en la sangre.
- GgnS: Concentración de Glucagón en la Sangre.
- Ggh: Miligramos de Glucosa almacenados en el hígado.

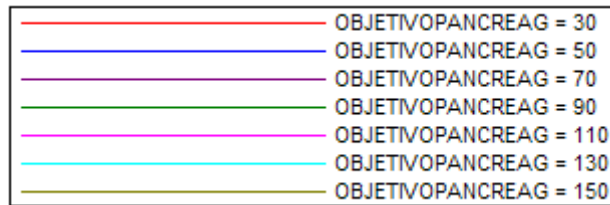


**Figura 24. Procedimiento de Variación de Parámetros**  
**Fuente:** Autores del proyecto

### Objetivo de Glucosa Sanguínea

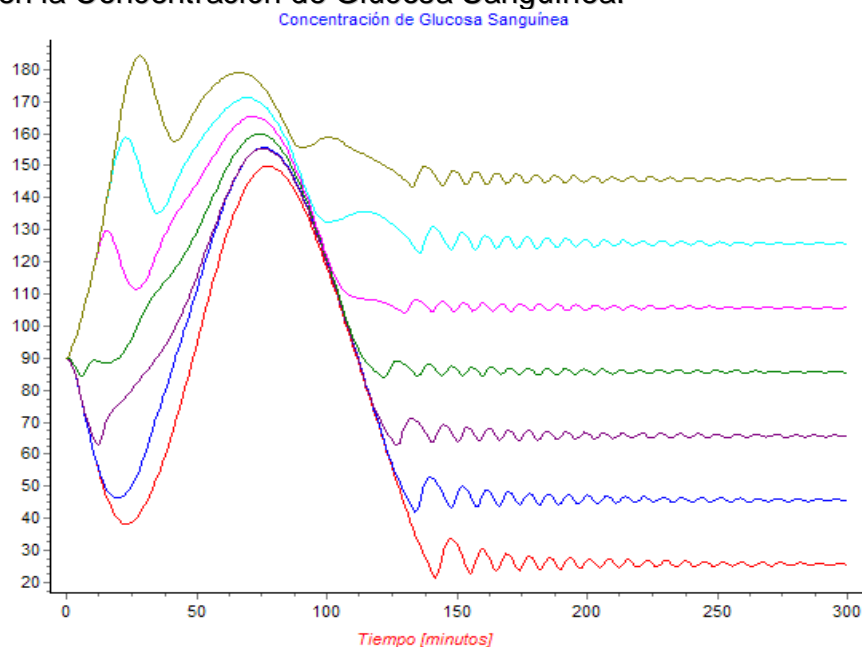
Cambiar este parámetro significa variar la cantidad de glucosa que el cuerpo define para entregar a los diferentes tejidos. Disminuir o aumentar este valor no tiene cambios inesperados en el abastecimiento, pues se activan los mismos mecanismos para mantener dicho valor.

Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura 22.



**Figura 25.** Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

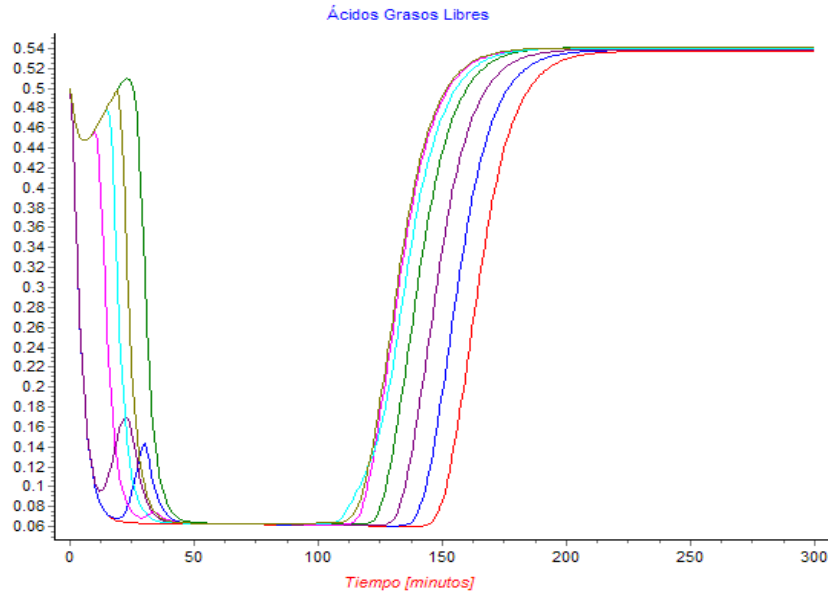
- Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.



**Figura 26.** Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

El efecto del cambio del objetivo de glucosa, no cambia el comportamiento de la concentración de ésta, pues siempre se activarán los mecanismos que busquen mantener la concentración en equilibrio.

- Efecto en los Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.

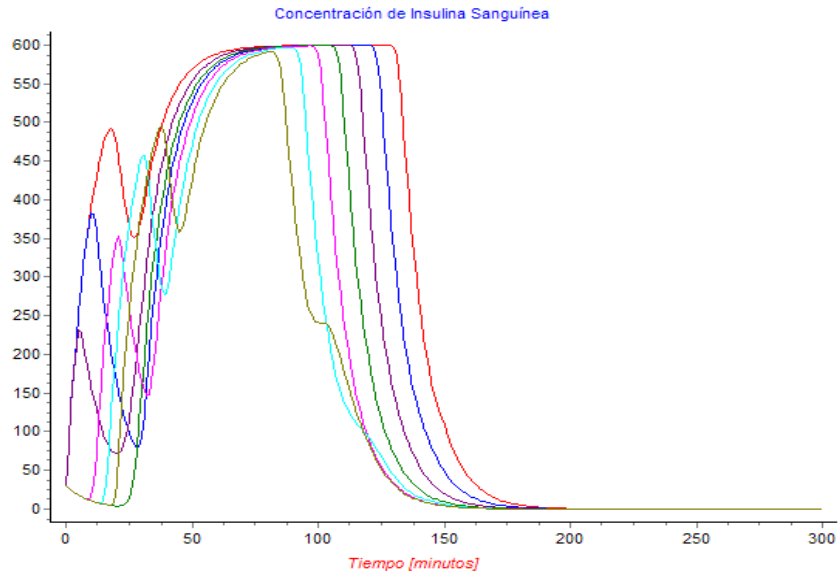


**Figura 27.** Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Al igual que con la concentración de glucosa, la de ácidos grasos no esterificados tampoco cambia considerablemente. La diferencia está en que a medida que se disminuye el objetivo, por causa de la entrada exógena, la concentración de glucosa va a estar mas tiempo por encima del objetivo, lo que hace que se mantengan niveles de insulina altos por mas tiempo, lo que a su vez lleva a que los ácidos grasos no esterificados se mantengan en su nivel mas bajo por mas tiempo, pero su tendencia no cambia.

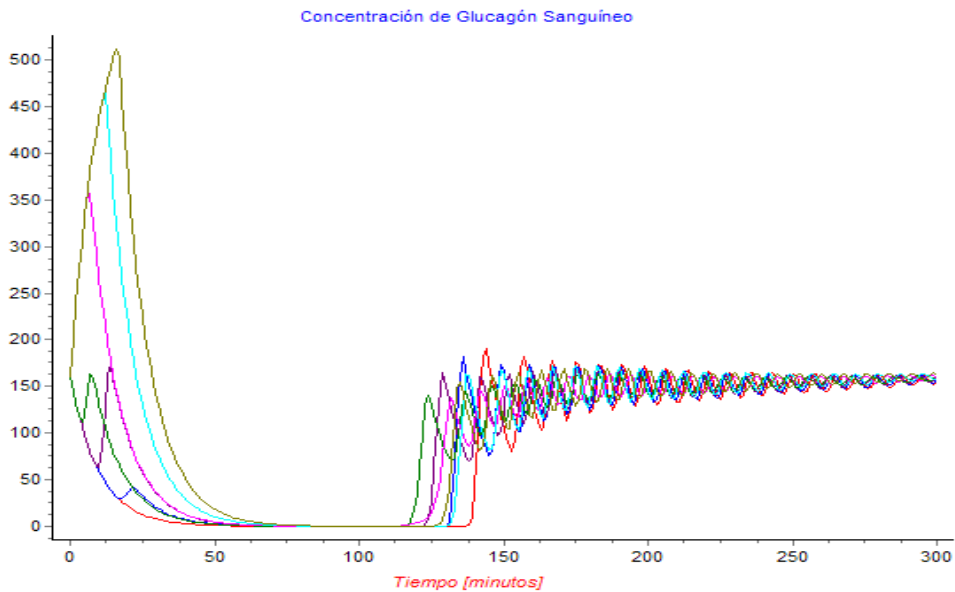
- Efecto en la Concentración de insulina en la sangre.

El primer punto a notar, como muestra la figura 25, es que la concentración máxima de insulina no cambia, pues el objetivo de glucosa no es el que la controla. Lo segundo, cuando el objetivo disminuye se mantiene por más tiempo la curva, puesto que, por la entrada exógena, la concentración de glucosa se mantiene por encima del objetivo por más tiempo. Tercero, los picos iniciales se presentan porque la concentración inicial de glucosa es constante para todos (90 mg/dl), luego entre mas pequeño sea el objetivo con respecto a esta concentración inicial, mas grande es el pico.



**Figura 28.** Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en la Concentración de Glucagón en la Sangre.



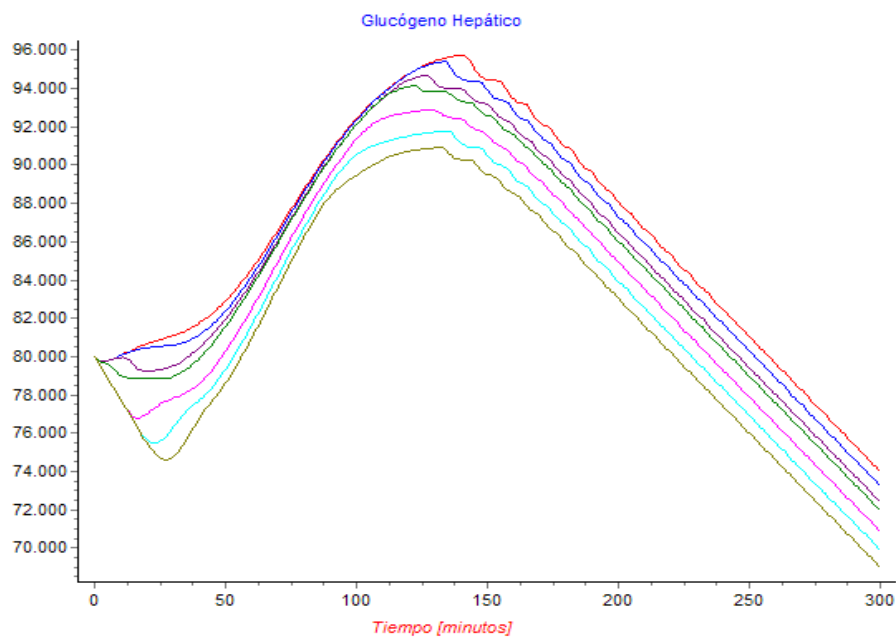
**Figura 29.** Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

A diferencia de la concentración de insulina, la concentración inicial produce el efecto contrario con los picos iniciales para la concentración de glucagón, pues cuando el objetivo es mayor a dicha condición inicial, se elevan los picos de

glucagón como medida contrareguladora, para alcanzar dicho objetivo. Además, y al igual que para los ácidos grasos no esterificados, la concentración de glucagón, cuando el objetivo es pequeño, se mantiene por mas tiempo por niveles bajos, puesto que la concentración de glucosa sanguínea se mantiene por mas tiempo por encima del dicho objetivo. Pero como en los casos anteriores, las tendencias no cambian considerablemente.

- Efecto en los Miligramos de Glucosa almacenados en el hígado.

La relación entre el glucógeno y la variación del objetivo de glucosa sanguínea se ve reflejado en el hecho que a menor sea el valor del objetivo, más insulina se secreta y mas glucosa hay para almacenar, luego los niveles de glucógeno hepático aumentan, y viceversa.



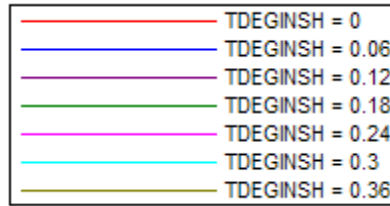
**Figura 30.** Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

#### *Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado*

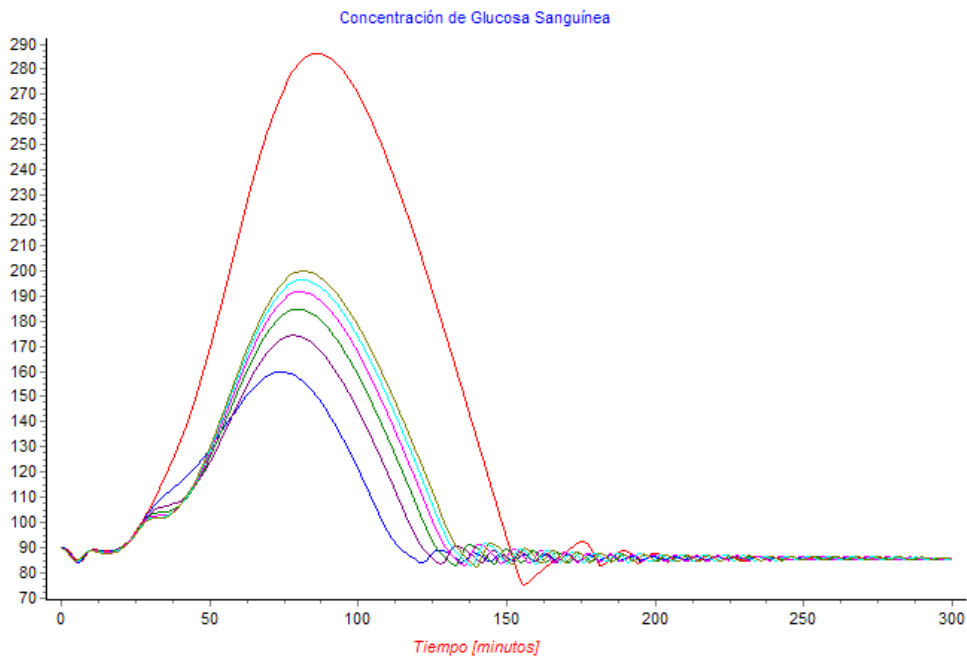
Una disminución en la tasa de degradación de insulina en el hígado refleja una mayor resistencia (o menor sensibilidad) a ésta por parte del tejido, y viceversa.

Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura 28.



**Figura 31.** Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.



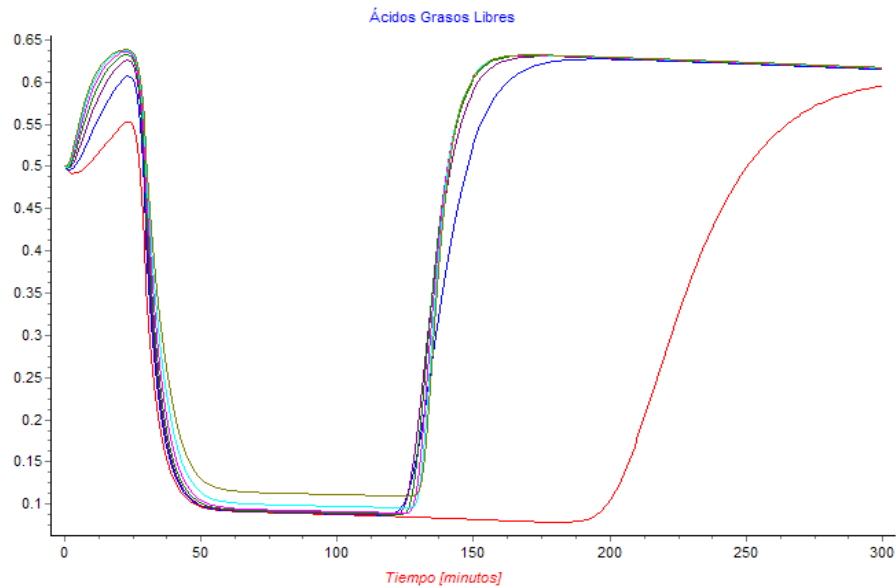
**Figura 32.** Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Siendo que a mayor disminución de esta tasa, hay mayor resistencia a la insulina en el hígado, cuando disminuye, se inhiben todos los mecanismos activados por esta hormona en el hígado, a saber, la Glucogenogénesis y cuando se alcanza la capacidad de glucógeno, la glucolisis/Lipogénesis. Lo anterior causa que haya menos captación de glucosa por el hígado, lo que ocasione que crezca la concentración en la sangre.

- Efecto en los Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.

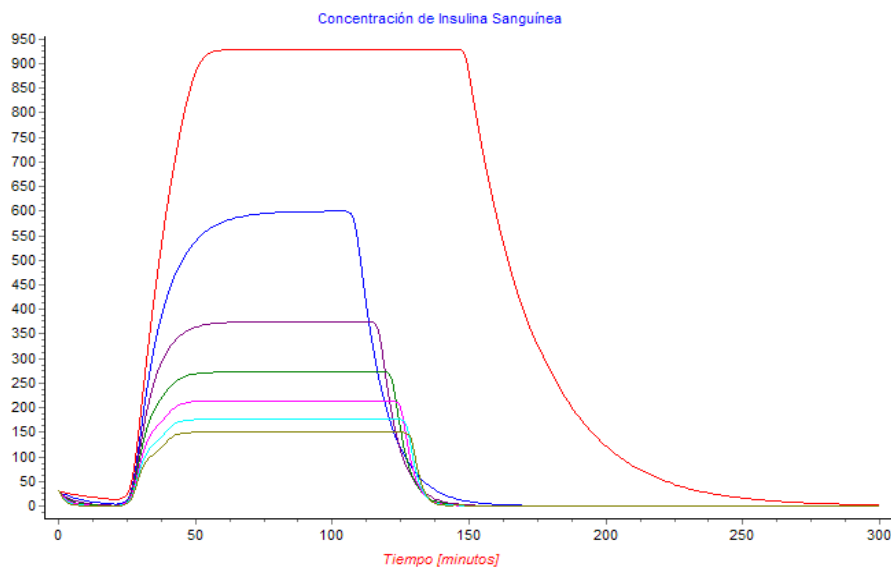
Aunque las tendencias para esta variable no cambian, cuando la tasa toma un valor extremo de cero (1/minuto), los niveles de insulina crecen demasiado y

además todo el flujo de degradación es hacia el tejido adiposo, lo que produce una inhibición a la ruta de la Lipólisis, lo que produce que los niveles de ácidos grasos no esterificados se mantengan en un nivel bajo por un tiempo mayor que los demás



**Figura 33.** Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

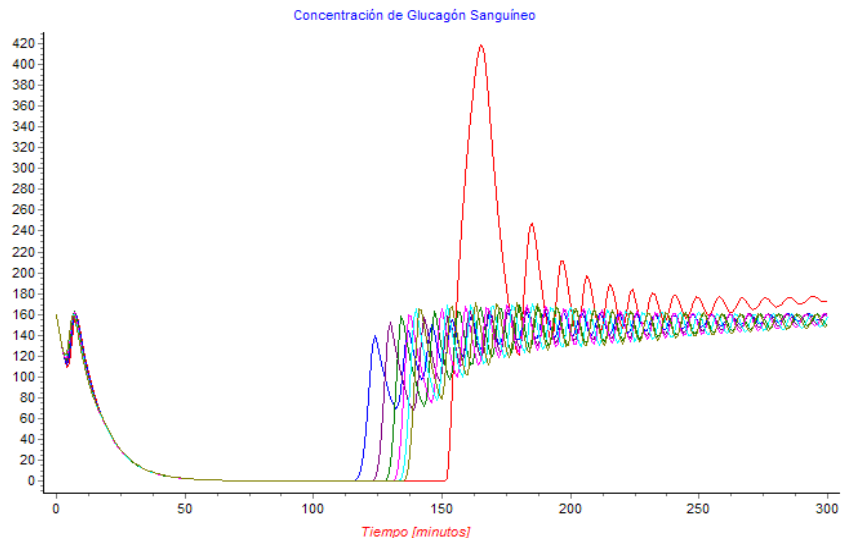
- Efecto en la Concentración de insulina en la sangre.



**Figura 34.** Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Una disminución de la tasa de degradación de insulina en el hígado produce directamente que la concentración de glucosa crezca, y se mantenga por un tiempo considerable.

- Efecto en la Concentración de Glucagón en la Sangre.



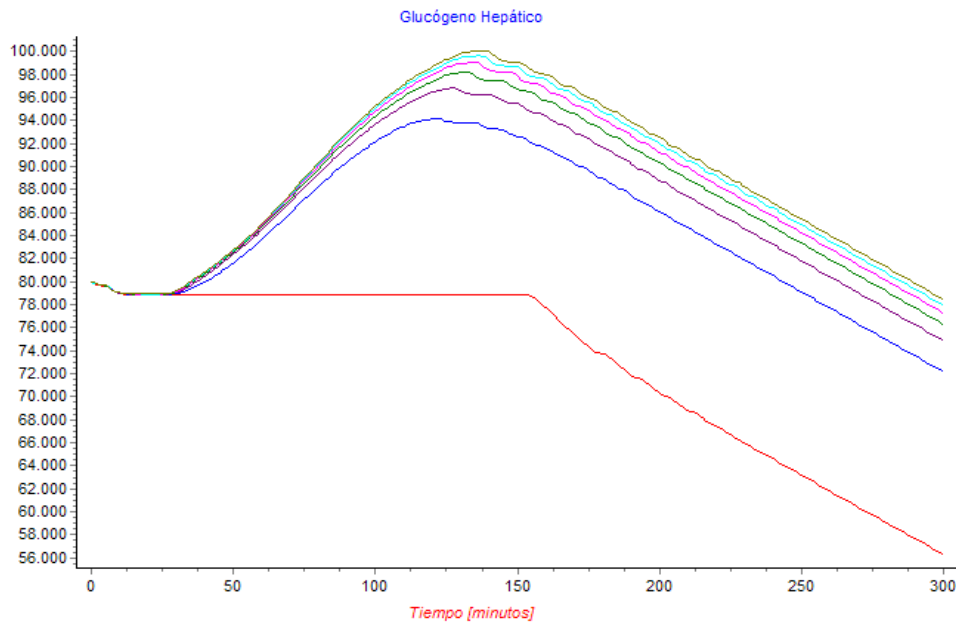
**Figura 35.** Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Una tasa de degradación de insulina por parte del hígado en cero disminuye la cantidad de glucosa que es tomada de la sangre para almacenamiento e implica que una cantidad de insulina no va a ser degradada por este tejido. Lo anterior tiene dos consecuencias: la primera, la cantidad de glucosa que estará en la sangre será muy grande debido a la inexistencia de un flujo hacia el hígado. La segunda implica un aumento en la cantidad de insulina debido a que la elevada glicemia aumenta la secreción de la hormona o la mantiene por un tiempo prolongado y una demora en la salida de la sangre, indicando a los demás tejidos que tienen su sensibilidad intacta a la hormona que deben activar al límite su capacidad de procesamiento del combustible por un tiempo mayor a que deberían. Las dos anteriores consecuencias producen como resultado un flujo de salida excesivo de glucosa que es difícil de controlar, por lo que genera una respuesta contrareguladora de magnitud semejante a la salida con el fin de evitar un descenso peligroso en el valor de glucemia.

- Efecto en los Miligramos de Glucosa almacenados en el hígado.

Una disminución en la tasa de degradación de insulina en el hígado produce que se disminuya el almacenamiento de glucosa allí como glucógeno. En una condición extrema, cuando el valor de la tasa es cero, no se almacena glucosa en

estado postprandial, pero si se utiliza en el preprandial, lo que lleva que los niveles de glucosa caigan.

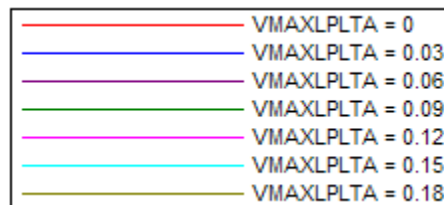


**Figura 36.** Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Velocidad máxima de Triacélglicerol degradados en el Tejido Adiposo.

Un cambio en el valor significa la respuesta del sistema ante una sobreestimación o subestimación en el parámetro.

Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura 34.

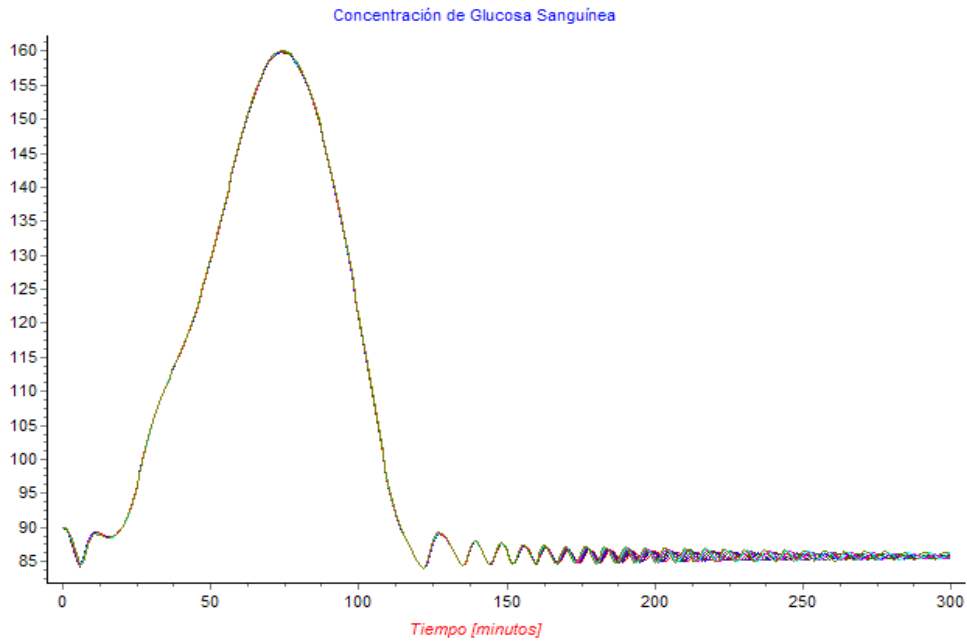


**Figura 37.** Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.

El efecto de la velocidad máxima de la Lipólisis en el tejido adiposo, tiene efecto en la concentración de glucosa sanguínea, por efecto de la gluconeogénesis, pero

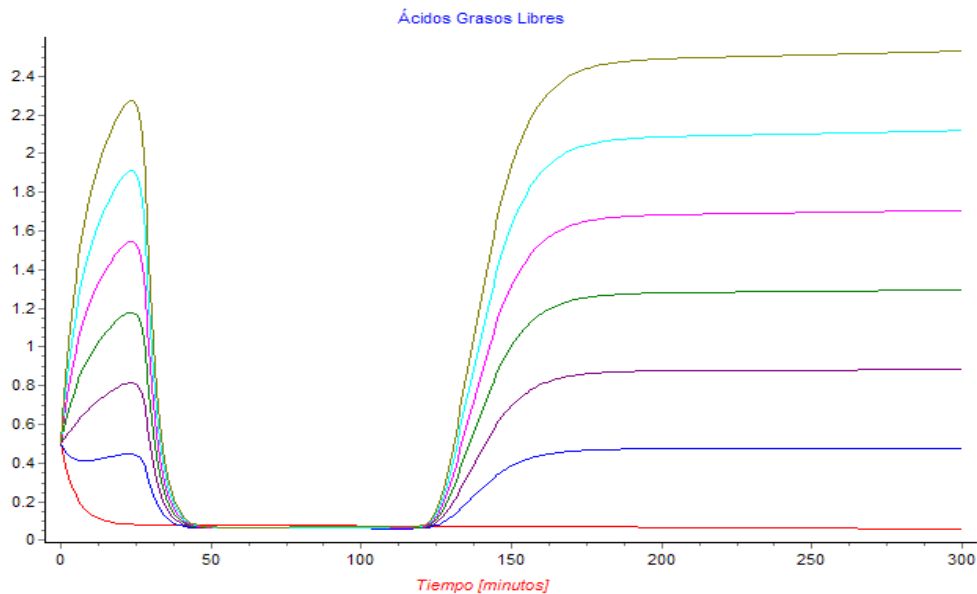
solo afecta, en estado preprandial para el mantenimiento de la glucosa, luego únicamente variaran las oscilaciones en su comportamiento, aunque la tendencia permanece, como se puede apreciar en la figura 35.



**Figura 38.** Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en Velocidad máxima de Triacilgliceroles degradados en el Tejido Adiposo

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en los Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre.

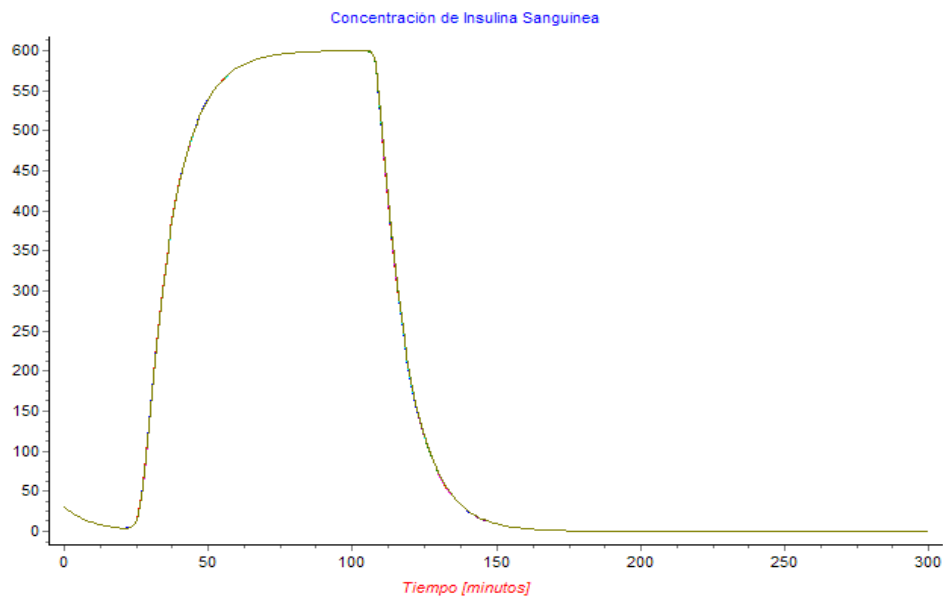


*Figura 39. Comportamiento de Concentración de Ácidos Grasos No Esterificados en la Sangre frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo*

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

El mayor efecto en el cambio del parámetro en cuestión, es el cambio en la concentración de ácidos grasos no esterificados en la sangre, puesto que estos son proporcionales a la velocidad máxima de la Lipólisis

- Efecto en la Concentración de insulina en la sangre.



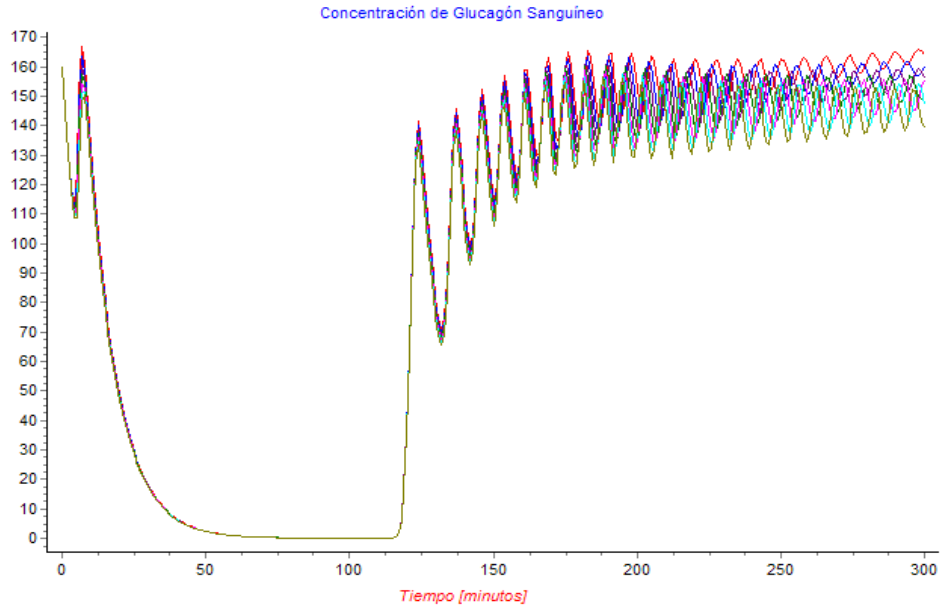
**Figura 40. Comportamiento de Concentración de Insulina en la Sangre frente a cambios en Velocidad máxima de Triacélgliceroles degradados en el Tejido Adiposo**

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Como se dijo anteriormente, como el efecto de la variación de este parámetro sólo es en estado preprandial, el efecto en la concentración de insulina es nulo.

- Efecto en la Concentración de Glucagón en la Sangre.

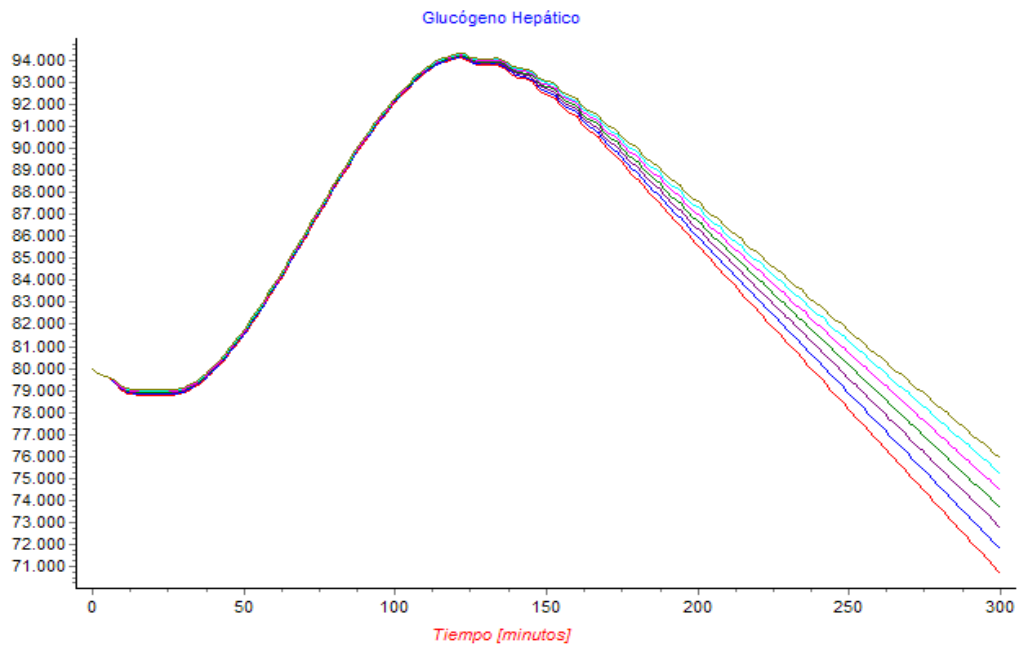
Este cambio en las oscilaciones en la concentración de glucagón sanguíneo, que como muestra la figura 38, no es considerable, es debido a la concentración de glucosa sanguínea en la sangre, por las razones ya explicadas.



**Figura 41.** Comportamiento de Concentración de Glucagón en la Sangre frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacilgliceroles degradados en el Tejido Adiposo

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en los Miligramos de Glucosa almacenados en el hígado.

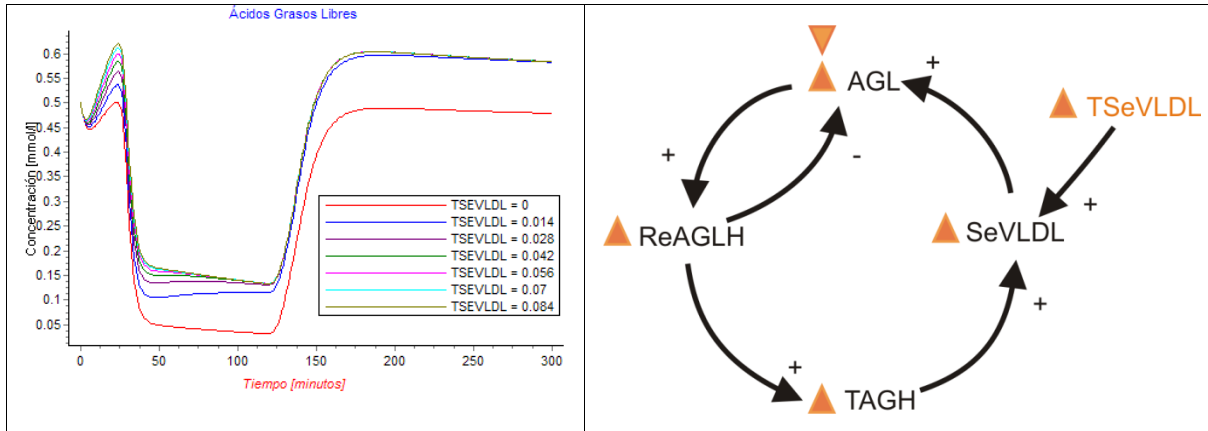


**Figura 42.** Comportamiento del Glucógeno Hepático frente a cambios en la Velocidad máxima de Triacilgliceroles degradados en el Tejido Adiposo

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

### Tasa de Secreción de VLDL a la sangre

Ya que este valor fue estimado de la información dada en la literatura, un cambio en este parámetro refleja un posible error en dicha estimación.

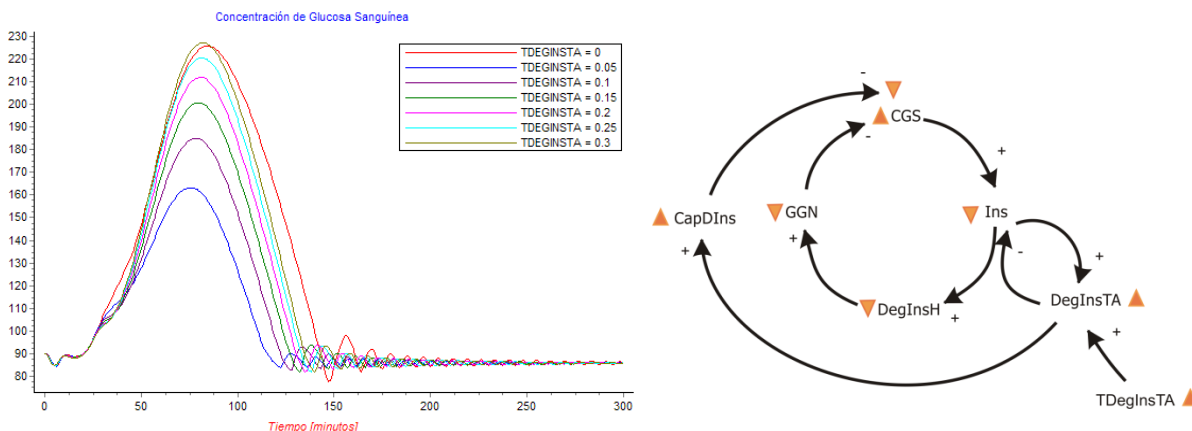


**Figura 43.** Comportamiento de los Ácidos Grasos No Esterificados al cambiar la tasa de secreción de VLDL.

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

El hígado reesterifica ácidos grasos de la sangre con el fin de controlar excesos. La tasa de secreción de VLDL determina cuantos de esos ácidos grasos reesterificados vuelven a la sangre. Lo que es removido de la sangre en un momento, se devuelve en otro, para controlar el nivel de este combustible en la sangre. Si disminuye la tasa de secreción de VLDL, la cantidad de AGL que se retira de la sangre y la que retorna es diferente y este nivel tiende a decrecer.

### Tasa de Degradación de Insulina en el Tejido Adiposo



**Figura 44.** Comportamiento de la concentración de Glucosa sanguínea frente a cambios en la tasa de degradación de insulina en el tejido adiposo

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

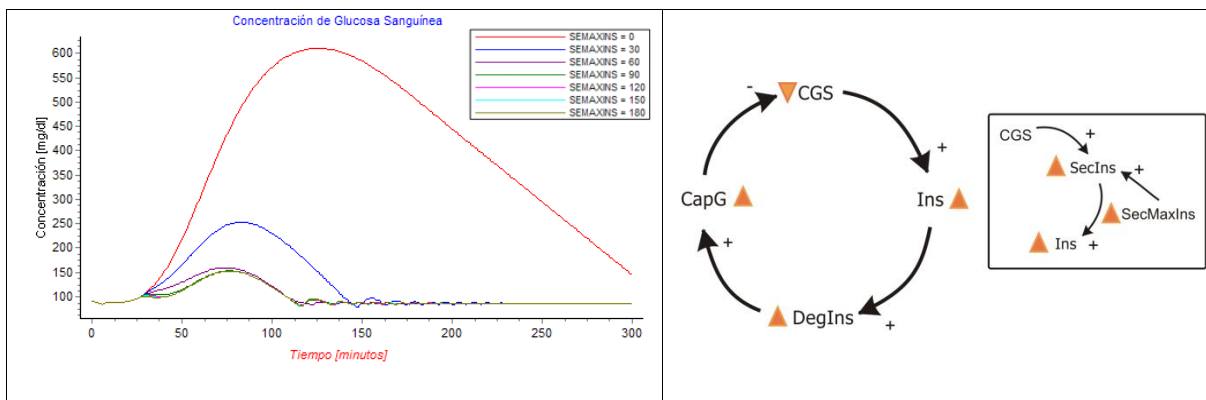
Una disminución en la tasa de degradación de insulina en el Tejido Adiposo refleja una mayor resistencia (o menor sensibilidad) a ésta por parte del tejido, y viceversa.

Aumentar la toma de insulina por parte del tejido adiposo, elevando la porción dirigida a éste, provoca que la insulina disponible dirigida al Hígado disminuya, reduciendo la cantidad de glucosa que es almacenada allí. Cortar este flujo implica un descenso en la salida de glucosa de la sangre, lo que aumenta la glucemia. Se esperaría que esto último terminara elevando la secreción de la hormona a la sangre pero es posible que la entrega del elemento de control esté a máxima capacidad.

### Secreción máxima de Insulina a la Sangre

Un cambio en este parámetro afecta la respuesta del páncreas a aumentos en la glucosa, aumentando o disminuyendo la cantidad de insulina presente en la sangre. La diferencia con el parámetro de degradación es que éste no tiene que ver con la calidad de la hormona, si no con su liberación.

Elevar la secreción máxima de insulina aumenta su concentración en sangre y disponibilidad para ser tomada por los tejidos sobre los cuales hace efecto. Con esto, la velocidad de retiro de glucosa crece hasta alcanzar su máxima capacidad, definiendo un pico de glucemia bajo conforme aumenta este parámetro.



**Figura 45.** Comportamiento de la concentración de Glucosa sanguínea frente a cambios en la secreción máxima de insulina

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

## 4.8 Síntesis del Modelo Completo



El modelo describe cuatro sectores:

- *Metabolismo de la Glucosa*, que muestra como cambian los niveles de glucosa y glucógeno en el tiempo y que afectan dichos cambios.
- *Control por Glucagón*, que describe como cambian los niveles de glucagón en la sangre debido a la concentración de Glucosa.
- *Control por Insulina*, que describe como cambian los niveles de insulina en la sangre debido a la concentración de Glucosa.
- *Metabolismo de Ácidos Grasos y Glicerol*, donde se configura la estructura del ciclo del Triacélglicerol y su efecto en el glicerol como sustrato para la posterior síntesis de glucosa.

Las ecuaciones del modelo se encuentran en el Anexo C.

## 5. DESARROLLO DEL PROTOTIPO SOFTWARE

Ya realizada la parte más importante de la tesis, es decir, el modelo matemático (utilizando el paradigma-lenguaje de la dinámica de sistemas), el siguiente paso es hacer dicho modelo accesible a un estudiante por medio de un ambiente software. Éste debe ser sencillo y amigable, de tal manera que pueda experimentar basado en un escenario establecido (tanto por defecto como por el estudiante).

Como su característica es la de *experimentación*, el ambiente software tiene los siguientes requisitos:

*Debe permitir el establecimiento de un escenario así:*

- Permitir establecer una entrada exógena de glucosa, como entrada al sistema.
- Permitir establecer valores iniciales a las variables más importantes (de estado) del modelo.
- Permitir establecer valores a los parámetros del modelo en lo referido a tasas, flujos máximos y el valor de referencia de equilibrio para la glucosa sanguínea.
- Mostrar por defecto los valores escogidos en el desarrollo del modelo, para la entrada exógena de glucosa, valores iniciales y parámetros.
- Determinar rangos de valores para los valores iniciales y parámetros.

*A partir del establecimiento de un escenario debe permitir un animador con las siguientes características:*

- Iniciar, pausar, parar y correr paso a paso la simulación del modelo desarrollado.
- Mostrar el comportamiento de las variables de estado y los flujos que las afectan.
- Permitir la variación de parámetros en cualquier estado de la simulación.
- Permitir redefinir el escenario para la simulación.

### 5.1 Herramientas Utilizadas para el Desarrollo de Software

La herramienta escogida para el desarrollo del ambiente software fue Delphi 7.0, puesto que se cuenta con el motor que utiliza el programa Evolución realizado por el grupo SIMON. Esta ventaja nos provee la facilidad de que el ambiente software se enfoque en la interacción con el usuario y no en la evaluación del modelo, puesto que dicho motor puede hacerlo.

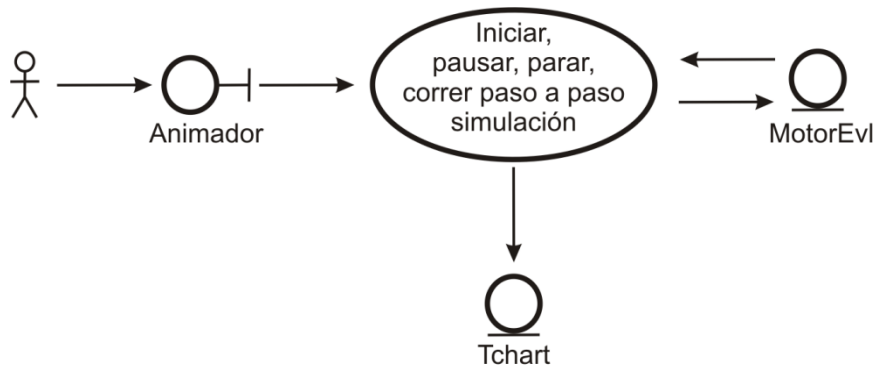
### 5.2 Primera Iteración

Esta primera iteración tiene como producto los aspectos prioritarios de los arriba mencionados, a saber, la creación de un animador que pueda establecer los diferentes estados de simulación (iniciar, pausar, parar y paso a paso) y mostrar el comportamiento de una variable.

Este primer prototipo o producto enlaza tres elementos importantes:

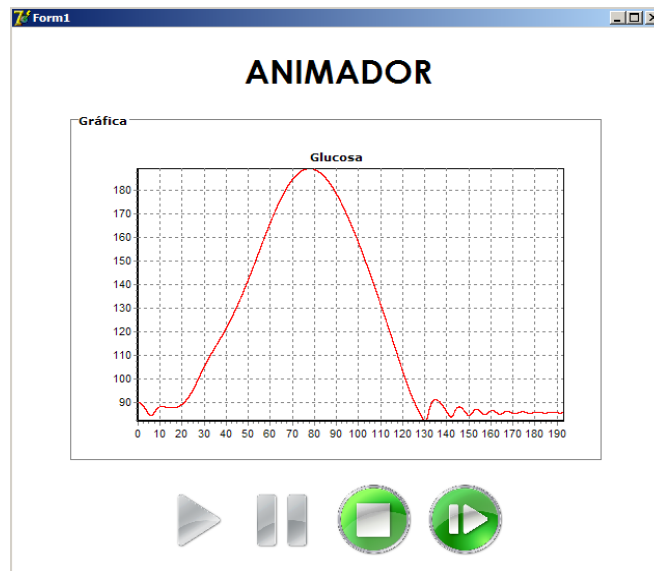
- Ventana del animador.
- Componente Graficador.
- Componente Motor.

Donde la ventana del animador es una instancia de una clase GUI, que se enlaza con el componente graficador, elemento TChart<sup>52</sup>, y con el motor de Evolución<sup>53</sup>, que genera los estados del modelo.



**Figura 47.** Diagrama de colaboración para la primera iteración  
**Fuente:** Autores del proyecto

El motor de Evolución da una flexibilidad enorme a la construcción del software y al momento de cambiar el modelo, pues no es necesario cambiar alguna línea de código, sino simplemente se arregla en el programa de Evolución el archivo con el modelo.



**Figura 48.** Ventana Animador Primera Iteración  
**Fuente:** Autores del proyecto

<sup>52</sup> Componente que permite visualizar de diferentes maneras series de datos

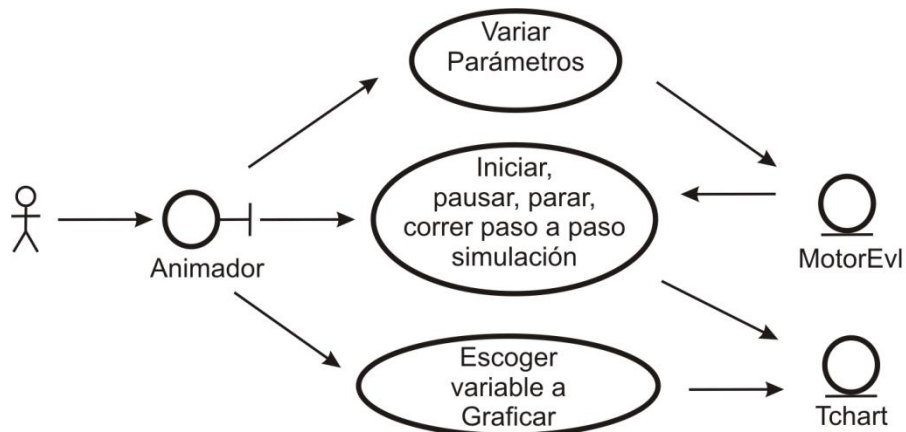
<sup>53</sup> Realizado por el Grupo de investigaciones en Modelado y simulación <http://simon.uis.edu.co>

Según el diagrama de la figura 47, solo existe una ventana inicial, que es la del animador y sus elementos son los botones que controlan la simulación y un graficador (componente TChart), como se puede apreciar en la figura 48.

### 5.3 Segunda Iteración

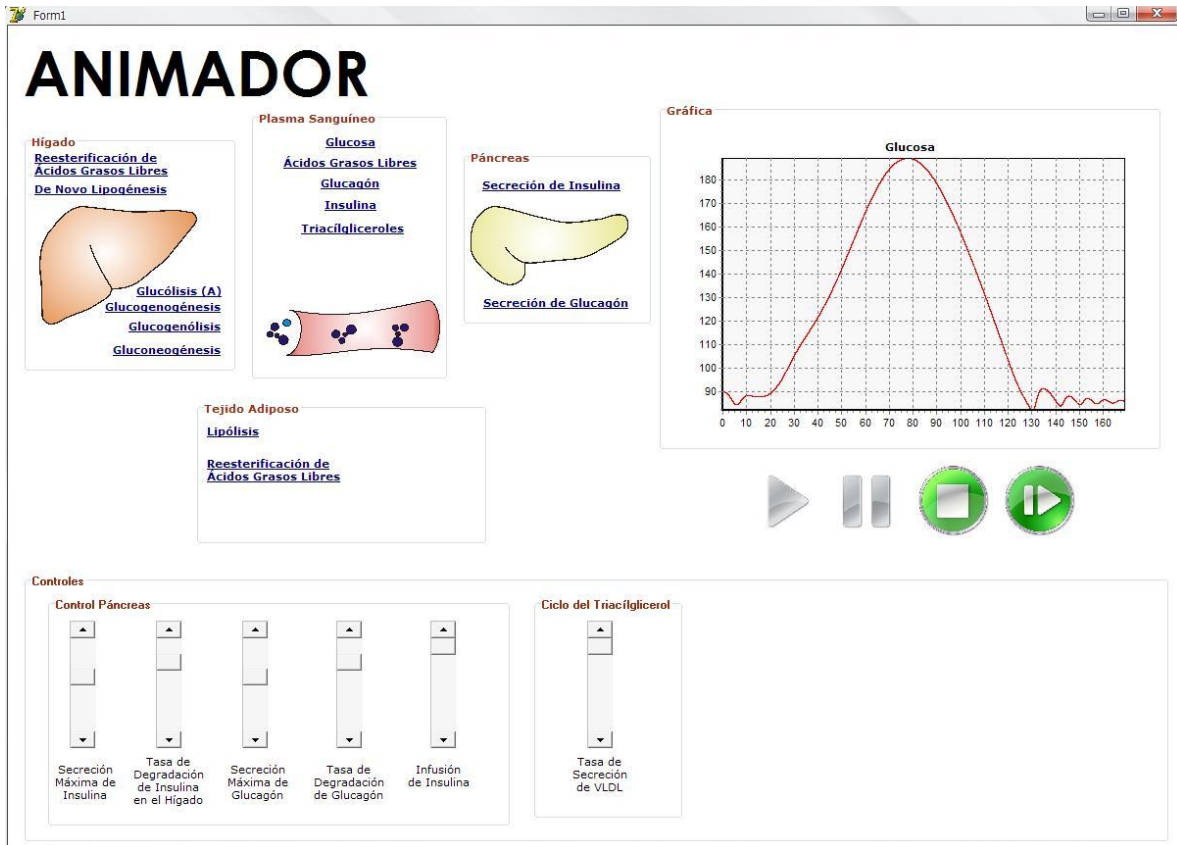
El producto para la segunda iteración introduce dos funcionalidades al ambiente software, la posibilidad de variar los parámetros del modelo y de mostrar los comportamientos de las variables del modelo, con la posibilidad al usuario de escogerlas.

En esta iteración, según la figura 49, la instancia de la clase para la ventana del animador permite enlazar al motor por medio de la variación de parámetros, y al graficador al elegir la variable que se desea graficar.



**Figura 49.** Diagrama de colaboración para la segunda iteración  
**Fuente:** Autores del proyecto

Como muestra la siguiente figura, la ventana del animador, tiene elementos nuevos, con enlaces con los nombres de las variables (niveles y flujos) que permiten mostrar el comportamiento de las variables que sus nombres representan, y los elementos scrollbar que permiten variar los parámetros dentro de un rango definido.

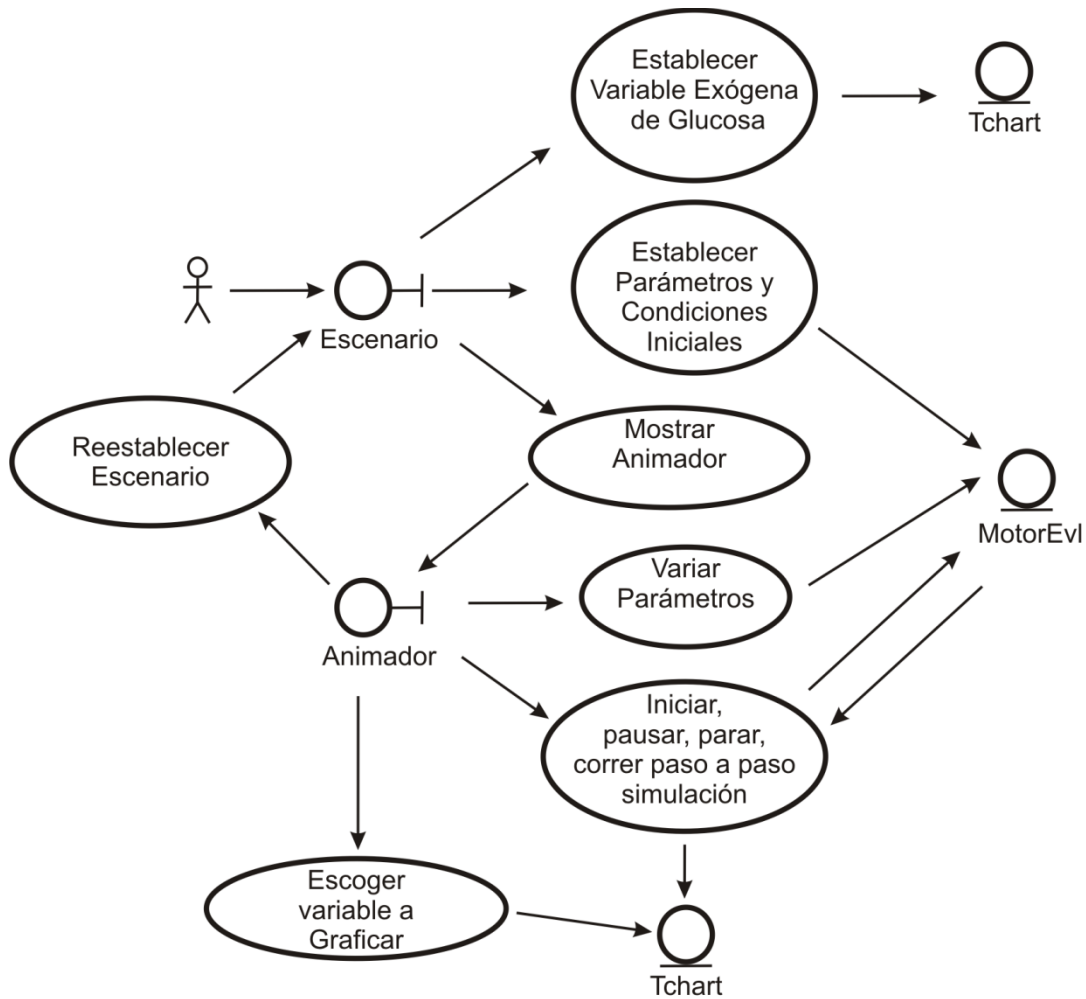


**Figura 50. Ventana Animador Segunda Iteración**  
**Fuente: Autores del proyecto**

#### 5.4 Tercera Iteración

El tercer producto, en el desarrollo incremental del ambiente entrega una nueva ventana, en la cual el usuario puede establecer un escenario definiendo la entrada exógena de Glucosa, los valores iniciales de las variables y los parámetros.

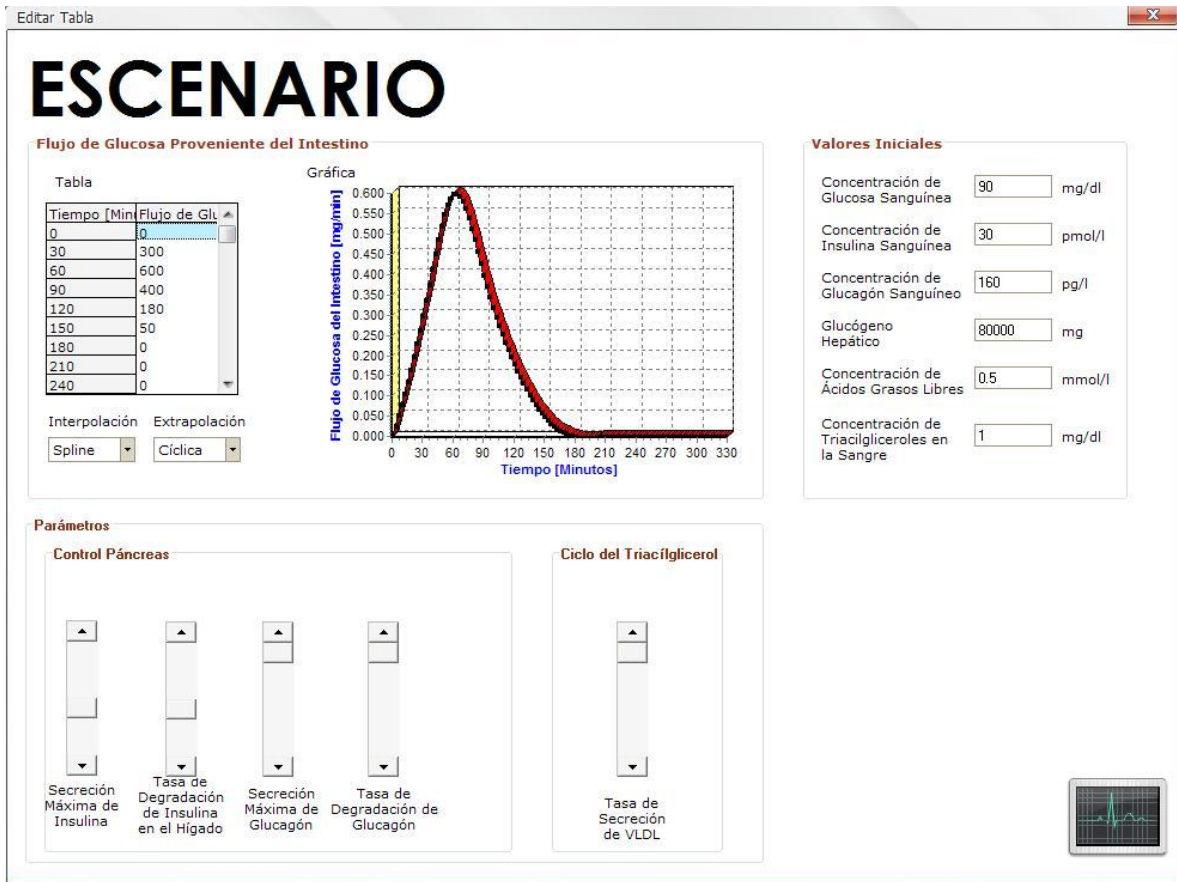
La definición de parámetros implica, como muestra el diagrama de la figura 51, que hay una relación entre la ventana de Escenario y el componente motor, pues varía los valores en el modelo cargado por el componente. Esta relación asegura que en el momento en que se simule el modelo, se mantengan los valores que se definieron en el escenario.



**Figura 51.** Diagrama de colaboración para la tercera iteración

**Fuente:** Autores del proyecto

La ventana de Escenario, se muestra en la siguiente figura, y muestra los elementos necesarios para que cumpla con las funcionalidades descritas.

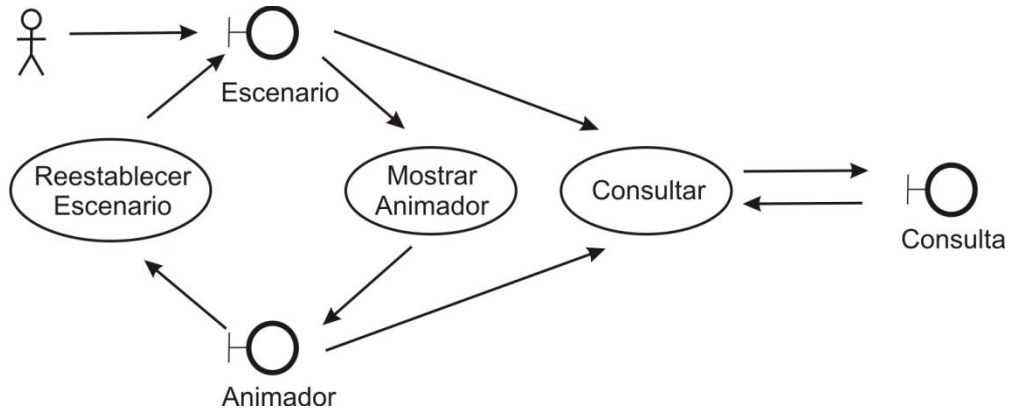


**Figura 52. Ventana Escenario tercera iteración**  
**Fuente: Autores del proyecto**

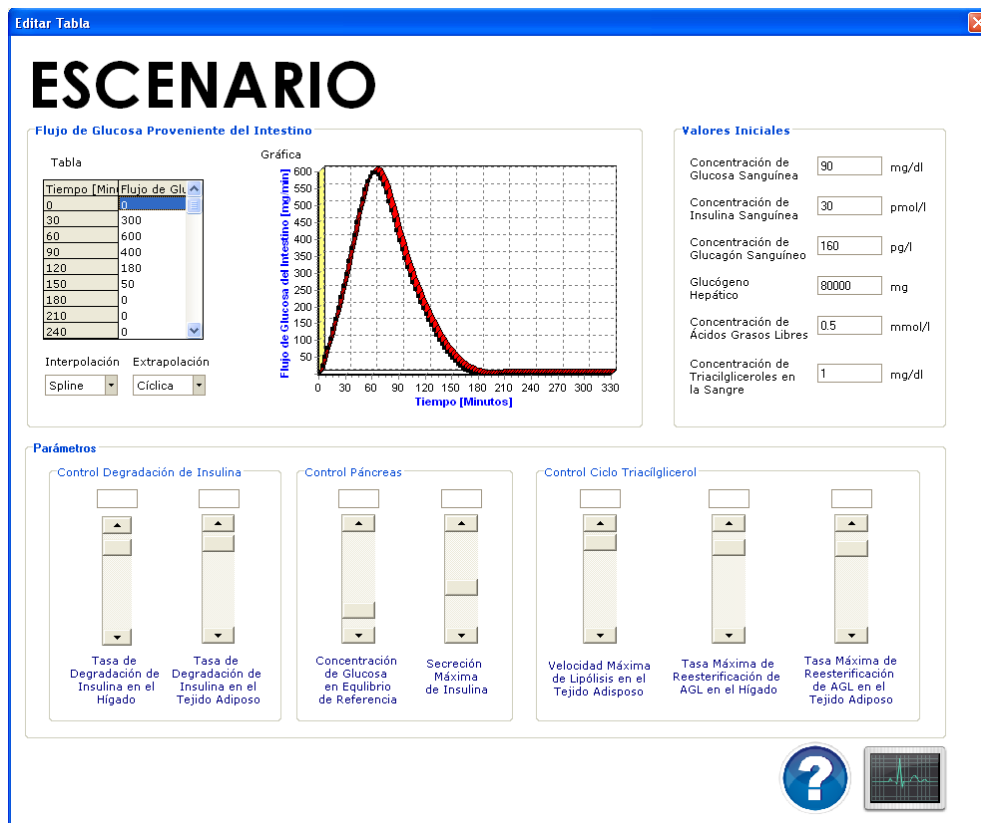
## 5.5 Cuarta Iteración

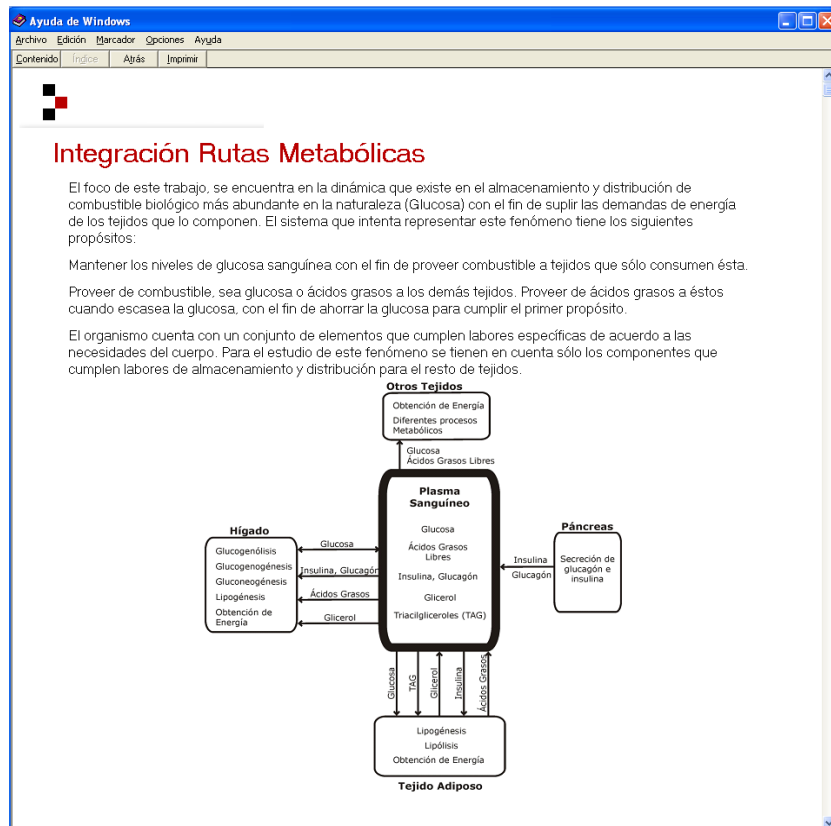
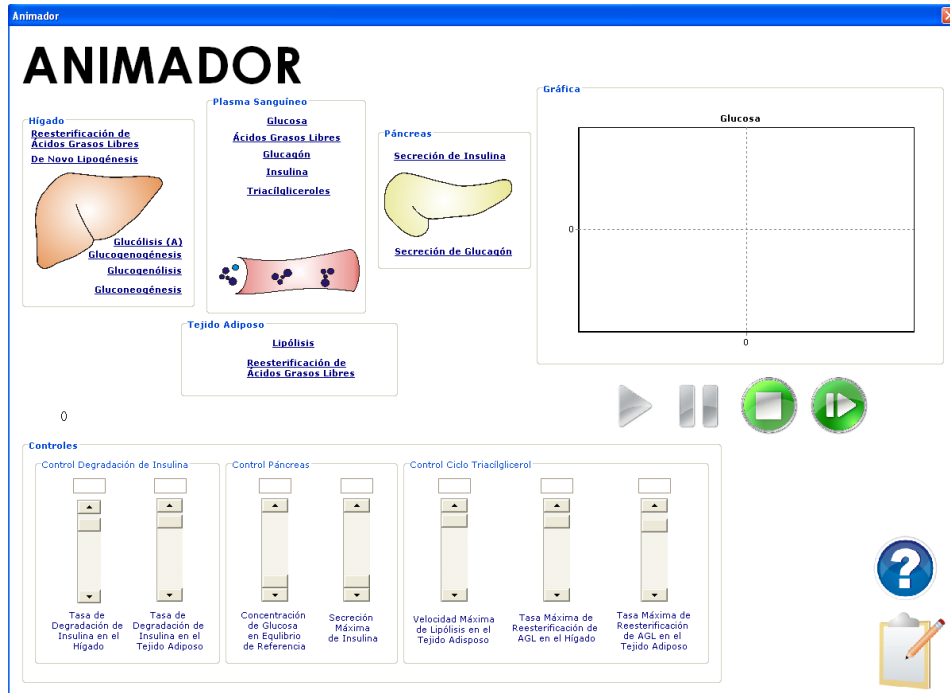
Antes de modificar los parámetros del modelo, el usuario o estudiante deseará consultar sobre los elementos a modificar. Esta nueva iteración del producto permite al estudiante informarse sobre la idea básica de los elementos modificables y disponer de referencias adicionales. La consulta es posible realizarla en el momento de configurar un escenario o cuando se desea modificar un parámetro y la simulación está en proceso.

La figura 53, mostrada a continuación describe la interacción entre las ventanas ya creadas con la ventana de consulta. La figura 54, muestra que en las ventanas de trabajo con el modelo existe el medio por el cual ingresar a la ventana de consulta.



**Figura 53.** Sección de diagrama de colaboración del módulo de consulta  
**Fuente:** Autores del proyecto





**Figura 54.** Ventanas del Software para la cuarta iteración. *Arriba*, ventana animador y diseñador de escenario con opción de consulta. *Abajo*, Ventana de consulta.

**Fuente:** Autores del proyecto

## CONCLUSIONES

En el modelo propuesto se pudo ver de manera aproximada la integración de cómo, cuándo y dónde se lleva a cabo el metabolismo de dos diferentes combustibles: glucosa y ácidos grasos. En la fase de conceptualización construimos una estructura sencilla que se asemejara a la explicación dada por los expertos en este tema, y al hacerlo, mostramos *cómo* son dichos mecanismos y *en qué lugar* del cuerpo ocurren. En la fase de formulación, buscamos que esa estructura construida en el paso anterior, tuviera la facultad de ser simulada en el tiempo, con el fin de responder *cuándo* estos mecanismos entran en acción. Nuestro producto fue entonces un modelo aproximado que, bajo ciertas suposiciones y dejando fuera muchas variables, al haber sido simulado, intentó integrar la respuesta a estas tres preguntas, con el fin de hacer un poco más fácil la comprensión de los mecanismos de regulación de los principales combustibles orgánicos de nuestro cuerpo.

Con la representación realizada en el modelo tenemos pautas que nos permiten comparar nuestra idea de la estructura que explica el fenómeno contra la estructura que los expertos y la teoría nos han entregado para estudiar. Sin embargo esto no es suficiente. Es necesario que quien estudia esta temática esté consciente de la posibilidad de un error en la simulación generada por su modelo mental. Es posible que la estructura que tiene en mente y que para él explica el fenómeno no esté produciendo el comportamiento que espera. Para completar el proceso de aprendizaje podría ser necesaria la formalización de esta estructura y verificar con ésta si es un modelo que reproduce lo que está esperando que recree.

¿Puede lo anterior ayudar al aprendizaje? Ilustremos esto con un ejemplo: una persona que estudia el fenómeno tiene un modelo mental y cree que una variable de estado aumenta. Este comportamiento coincide con su contraparte en el fenómeno que está estudiando. Sin embargo, al construir un modelo que recrea su explicación, esta persona se da cuenta que esta variable disminuye en vez de aumentar. El modelo que ha producido le ha ayudado a darse cuenta que hay un error en la explicación que tiene sobre el fenómeno y por tanto puede ayudar a su aprendizaje.

Este producto, a diferencia de algunos simuladores, muestra la estructura que yace debajo. Es una caja transparente en vez de ser opaca. ¿Qué ventajas ofrece una caja transparente? Permite comparar la idea que un estudiante tiene sobre el fenómeno y la estructura propuesta por expertos. Esta confrontación tiene lugar en un entorno homogéneo y conocido, la matemática. Este entorno ofrece un conjunto de herramientas que permiten una comparación basada en criterios bien

definidos. Lo anterior implica que el estudiante del fenómeno lleve su modelo mental a este terreno en común con el fin de reforzar el aprendizaje.

Las explicaciones a estos fenómenos involucran muchas variables que deben tenerse en mente a la hora de analizar esta clase de fenómenos, lo que cuesta trabajo. La dinámica de sistemas hace posible que pueda verse el estado de estas variables en cualquier momento y en grupos que pueda un estudiante manejar. En otras palabras, permite manipular el tiempo y con esto facilitar la tarea de observar variaciones en dichos estados mientras las analizamos basándonos en las explicaciones que se han suministrado.

## RECOMENDACIONES

En aras de continuar con la construcción de herramientas que aporten a la solución del problema definido en la primera parte de este libro se proponen a continuación una serie de tareas a cumplir. Cada una de ellas representa el objetivo general de un trabajo de pregrado cuya justificación es la misma que la de este proyecto. Adicionalmente, para algunos de estos objetivos se mencionan las posibles tareas específicas. Este conjunto de proyectos propuestos están clasificados en dos grandes grupos: proyectos que continúan en el mismo nivel de complejidad de este trabajo y proyectos que buscan apoyar la investigación y la intervención.

Dentro de los primeros proyectos que buscan ampliar la representación de la integración del metabolismo de los combustibles principales en el organismo utilizando la actual metodología y un nivel de abstracción alto, está el modelar la ruta de gluconeogénesis empleando diferentes sustratos además del glicerol.

Con la inclusión del metabolismo de las proteínas, los autores buscan completar el presente modelo contemplando la relación entre los tres combustibles metabólicos más importantes para nuestro organismo. El problema de la integración abordado por este libro es mucho más que la interacción entre los ácidos grasos y la glucosa. Agregar las proteínas a la representación implica incluir nuevas variables, tales como nuevos sustratos para la ruta gluconeogénica, así como relaciones importantes para la homeostasis del organismo.

No sólo los esqueletos carbonados de proteínas y glicerol obtenido de degradación de triacilgliceroles son materias primas para la producción de glucosa, también lo es el lactato. Dicho lactato es un residuo liberado por tejidos como el músculo y células como los eritrocitos. Para incluir estos sustratos es necesario tener en cuenta en este modelo la representación de estos dos componentes.

La representación de la obtención de energía a través de los combustibles puede brindar una idea de cómo funciona la oferta con respecto a variaciones en la demanda de energía y formar una idea concreta sobre el manejo de ésta por el organismo

Los nutrientes que ingerimos a diario vienen en cantidades diferentes y no siempre constantes y existen retardos antes de que estos sean utilizados para los procesos vitales de nuestro organismo. Los autores proponen una nueva entrega del

modelo con una representación de la ingesta y tránsito de los alimentos. Mostrar en que medida la variedad de la dieta y la proporción de cada uno de sus componentes afecta el comportamiento del organismo es la finalidad de este nuevo proyecto.

Una interface de caja negra busca mejorar la relación usuario-modelo de simulación. Por esta razón, no puede quedarse por fuera de las recomendaciones una mejora a la presentación del software, su ayuda y consulta sobre los elementos que componen la representación creada. Este libro propone un proyecto que busque liberar una versión refinada y madura del software.

También son propuestos proyectos que busquen apoyar la investigación para la intervención en problemáticas asociadas con el organismo. Estos tienen una característica en común: la utilización de modelos que se acerquen en comportamiento y valores al fenómeno del metabolismo de los combustibles metabólicos. Es propuesta la construcción de modelos de naturaleza cuantitativa, además de cualitativa.

Este proyecto, en su fase inicial, pretendía aproximarse a la explicación en detalle del metabolismo de los principales combustibles, sin embargo, el estado del arte fue considerado por los autores y asesores reducido, tanto como para iniciar tan ardua labor sin antes concebir una idea menos ambiciosa. Tomando como base este proyecto, los autores pretenden hacer realidad el propósito inicial y con esta serie de proyectos, labrar los primeros caminos hacia la toma de decisiones para la intervención en problemáticas referentes al organismo apoyado por el modelado y la simulación.

## BIBLIOGRAFÍA

ABDEL-HAMID T. K., "Modelling the dynamics of human energy regulation and its implications for obesity treatment", *System Dynamics Review* Vol. 18, No. 4, Winter 2002, pp. 431-471.

AGATSTEIN, K. A., "Oscillating Systems II: Sustained Oscillation", *Road Maps: A guide to learning system dynamics*, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT. 1997.

ALIN S., "Building a System Dynamics Model: Part 1 Conceptualization". *Road Maps: A guide to learning system dynamics*, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

ANDRADE SOSA, H. y otros, *Pensamiento Sistémico: Diversidad en Búsqueda de unidad*, 1ª Edición, Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander, 2001.

ANDRADE SOSA H., NAVAS X. M., "Ingeniería de Sistemas, Realidad Virtual y Aprendizaje", *Revista Ingenierías UIS Bucaramanga Colombia*, Volumen 1, Número 1, Mayo de 2002.

COBELLI, C. ED., BERGMAN, R. N., ED., *Carbohydrate Metabolism; Quantitative Physiology and Mathematical Modelling*, Chichester, GB: John Wiley, 1981.

CHUNG C. V., "Generic structures in oscillating systems I", *Road Maps: A guide to learning system dynamics*, Chapter 6, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

DEVLIN T., *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 4a Edición. Barcelona: Editorial Reverté. 2004.

DIRAISON F, et al. "Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification ". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 274:321-327, 1998.

DVORKIN M.A., CARDINAL D., Best & Taylor, *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 13ª Edición en Español, 2003.

FORRESTER, J. W. et al. *Road Maps: A guide to learning system dynamics*, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, edición 1997.

FRAYN, K. N. *Metabolic Regulation, A human Perspective*. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999.

GUYTON A. C., HALL J.E., Tratado de fisiología Médica. 11ª Edición, Madrid: EISevier Inc. 2006.

LANDAU, Bernard R. "Glycerol production and utilization measured using stable isotopes". *Proceedings of the Nutrition Society* (1999), Volume 58, 973–978.

MATHEWS C., VAN HOLDE K. E., AHERN K. G., Bioquímica, Madrid: Pearson: Addison Wesley, 2002.

NELSON, D. L., COX, M. M., Lehninger, Principios de Bioquímica. 4ª Edición, Ediciones Omega, Barcelona, 2005.

SHRECKENGOST R. C. "Dynamic simulation models: How valid are they?", Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 5, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

STERMAN, J. D., Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World, NY: McGraw-Hill Higher Education, 2000.

TAYLOR, Roy. et al. "Direct Assessment of Liver Glycogen Storage by <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance pectroscopy and Regulation of Glucose Homeostasis after a Mixed Meal in Normal Subjects". © The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 97, January 1996, 126–132.

Extreme Programming: A gentle introduction, <http://www.extremeprogramming.org/>, [citado Julio 2008].

## ANEXOS

### Anexo A: Formatos de Documentación del Modelo

Los siguientes documentos fueron utilizados para hacer la documentación del modelo mientras estaba siendo desarrollado, siguiendo como guía de los mismos la metodología propuesta en esta tesis.

#### Formato de Documentación: Conceptualización

1. Problema específico (de la audiencia) sobre el ciclo a modelar
2. Propósito del prototipo (incluye audiencia)
3. Lista de Componentes divididos en el siguiente orden:
  - a. Exógenos y Endógenos
  - b. Flujos Y Niveles
4. Suposiciones de la lista de componentes
5. Modos de Referencia (incluir de dónde se sacaron)
6. Suposiciones sobre los modos de referencia (incluye alcance en tiempo)
7. Hipótesis de la dinámica del fenómeno
8. Mecanismos Básicos (Diagrama de influencias o Diagrama flujo-nivel *inicial*)

#### Formato de Documentación: Formulación

1. Definición de Ecuaciones de flujo

Nombre del flujo	Descripción de la ecuación de flujo	Ecuación	Referencia Bibliográfica

2. Definición de Ecuaciones de variables auxiliares

Nombre de variable auxiliar	Descripción de la variable auxiliar	Ecuación	Referencia Bibliográfica

Multiplicador	Entrada	Salida	Comportamiento cualitativo	Referencia Bibliográfica

### 3. Definición de Ecuaciones de variables auxiliares

Nombre del parámetro	Descripción del parámetro	Intervalo	Referencia Bibliográfica

### Formato de Documentación: Evaluación

1. Evaluación de Estructura: ¿Cómo se cumplen los siguientes criterios?
  - a. Estructura de acuerdo al propósito
  - b. Diferenciado lo exógeno de lo endógeno
  - c. Parámetros correspondientes a la realidad
  - d. Siguen leyes de conservación
  - e. Consistencia dimensional
  - f. Parámetros con rangos de valores con significado en el fenómeno
  
2. Evaluación de Comportamiento
  - a. Correspondencia de la tendencia
    - i. Correspondencia entre pendientes con los modos de referencia: crecimientos y decrecimientos.
    - ii. Correspondencia entre la simulación y los mecanismos básicos: causalidades.
  - b. Condiciones extremas
    - i. Comportamiento bajo parámetros con valores máximos
    - ii. Comportamiento bajo parámetros con valores mínimos
  - c. Análisis de Sensibilidad: cómo cambia el comportamiento de acuerdo a como cambia el valor de un parámetro
  - d. Cambios significativos con una reducción del paso

### Anexo B: Artículos asociados al proyecto

El siguiente artículo fue presentado como ponencia en el *Sexto Congreso Latinoamericano de Dinámica de Sistemas*, entre el 22 y 25 de Octubre de 2008 en Santiago de Chile.

# MECANISMOS EN LA REGULACIÓN METABÓLICA DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE, UNA APROXIMACIÓN DESDE LA DINÁMICA DE SISTEMAS

CÉSAR AUGUSTO VARGAS GARCÍA

*10° Nivel de Ingeniería de Sistemas, miembro del Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica GIIB  
Universidad Industrial de Santander  
caugusto.vargas@gmail.com*

ERWING FABIÁN CARDOZO OJEDA

*10° Nivel de Ingeniería de Sistemas, miembro del Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica GIIB  
Universidad Industrial de Santander  
fabiancardozo@gmail.com*

MSc HUGO ANDRADE SOSA

*Profesor Titular de la Escuela de Ing. De Sistemas, Director del Grupo SIMON  
Universidad Industrial de Santander  
handrade\_sosa@hotmail.com.*

MD, MSc ÁLVARO GÓMEZ TORRADO

*Profesor Asociado departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina.  
Universidad Industrial de Santander  
gomezuis@uis.edu.co.*

MSc GERARDO MANTILLA MORA

*Profesor Asistente departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina.  
Universidad Industrial de Santander  
gmanti@uis.edu.co*

BS, DEA ALFONSO MENDOZA CASTELLANOS

*Profesor Titular de la Escuela de Ing. De Sistemas, Director del Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica GIIB  
Universidad Industrial de Santander  
amendoza@uis.edu.co*

## RESUMEN

Se desarrolló un modelo general basado en el paradigma-lenguaje de la dinámica de sistemas con el fin de describir de manera aproximada la integración del metabolismo de los diferentes combustibles (carbohidratos y grasas). Esta integración implica cómo se interrelacionan las funciones de los principales tejidos (con respecto al almacenamiento, control y distribución de estos combustibles), tiene en cuenta el estado en que se encuentre una persona (que llamamos también escenarios) y su justificación es la de mantener el equilibrio dinámico de variables de estado como la glucosa en el plasma sanguíneo. Los tejidos seleccionados como principales fueron: el hígado, el tejido adiposo y el páncreas, y los escenarios escogidos fueron el de ayuno temprano o ayuno mediano durante aproximadamente 12 horas y el correspondiente al consumo de una ración alimentaria, ambos considerados en estado de reposo. Para cada escenario se simuló las variables de estado que definen el comportamiento del sistema tales como los niveles sanguíneos de glucosa sanguínea, glucagón, insulina, TAG (triacilglicérols o triglicéridos) y de Ácidos Grasos.

**PALABRAS CLAVE:** Dinámica de sistemas, modelado, simulación, integración del metabolismo, rutas metabólicas, regulación metabólica, glucosa sanguínea.

**KEY WORDS:** System Dynamics, modelling and simulation, integration of metabolism, metabolic pathways, metabolic regulation, plasma glucose.

## 1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de materias como bioquímica es el de que los estudiantes y futuros profesionales que se desempeñan en áreas de salud o biología, tengan conceptos claros de las diferentes rutas metabólicas y su papel en el funcionamiento básico del organismo humano. En esta área, el estudio del metabolismo se realiza con un enfoque bioquímico es decir, se describen las rutas metabólicas, que suceden en cada órgano de manera separada, como un conjunto de reacciones mediadas por enzimas, que aparentemente son independientes.

En la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander algunos estudiantes matriculados en materias como Biociencias, no manejan correctamente la integración de las rutas metabólicas, pues aunque esta asignatura tiene el objetivo planteado anteriormente, no logran explicar por ellos mismos los mecanismos por los cuales el organismo humano regula y abastece de energía a los diversos tejidos, ante diferentes estados metabólicos que suceden en el diario vivir (por ejemplo: cuerpo en reposo, ejercicio, ayuno corto e inanición entre otros).

Una hipótesis que busca explicar el por qué los estudiantes tienen problemas con la integración del metabolismo de los combustibles (carbohidratos, grasas y proteínas), plantea que éstos tratan por separado dichos mecanismos<sup>54</sup> y no logran inferir cómo, cuándo y dónde se integran y por qué ello es fundamental para el equilibrio dinámico<sup>55</sup> de nuestro organismo (necesario para nuestro óptimo desempeño). Además entran en conflicto al estudiar las rutas metabólicas, pues les es difícil asociarlas a un tejido en particular de acuerdo a la función que le corresponde, y asimismo las estudian sin asociarlas a un estado fisiológico en particular, suponiendo células que “todo lo pueden”.

Como apoyo para la solución de esta problemática se propone un modelo (aunque ya se han planteado modelos afines a este tema en [2] y [3]), no a nivel bioquímico, sino fisiológico, donde se contextualicen las rutas metabólicas de ácidos grasos y glucosa a los tejidos donde se llevan a cabo de acuerdo a su función, y se describa la

<sup>54</sup> También es cierto que el enfoque dado por la literatura es de mostrar las rutas metabólicas de manera aislada, lo que hace que también se incurra en esta situación.

<sup>55</sup> Con “Equilibrio Dinámico” hacemos referencia a que el sistema llega al equilibrio por medio de mecanismos de regulación frente a diferentes estados y no como un estado estacionario.

regulación hormonal para mantener en equilibrio las variables que definen el estado del sistema y así abastecer los tejidos con los nutrientes necesarios.

Además se definen diferentes escenarios, concernientes a situaciones de la vida real, para hacer posible el planteamiento de preguntas referentes al fenómeno modelado y confrontarlas con el sistema simulado, de tal manera que se aporte al mejor entendimiento sobre algunos mecanismos que garantizan el funcionamiento del organismo [4].

## 2. DESARROLLO DEL MODELO

La metodología para el desarrollo del modelo se basa en las metodologías propuestas en la serie Road Map [5], John Sterman en su libro *Business Dynamics*[6] y el grupo SIMON de investigaciones UIS<sup>56</sup> en el libro *Pensamiento Sistémico*[1].

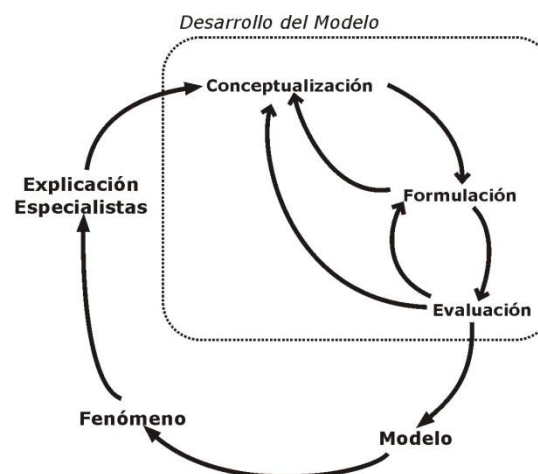


Figura 1. Metodología del desarrollo del modelo

Planteado como se muestra en la figura 1, tenemos que para desarrollar un modelo se parte de la suposición que existe un fenómeno, que para el caso en cuestión, es la regulación de los niveles de glucosa en la sangre durante los periodos de ayuno y post-alimentación visto desde una manera fisiológica, de donde los especialistas y la literatura hacen una interpretación, de la cual los autores parten para recrear la dinámica del fenómeno en un modelo matemático, que al tener la facultad de poder ser simulado en computador, permite plantear preguntas del fenómeno y así mejorar la interpretación del mismo por parte de la audiencia a quienes va dirigido el modelo[4].

<sup>56</sup> <http://simon.uis.edu.co>

Recrear la interpretación del fenómeno implica adoptar alguna metodología. Las metodologías de modelado planteadas parecen compartir tres grandes pasos: Conceptualización [7], Formulación y Pruebas [8]. Éstas se plantean en ese mismo orden aunque sugieren el regreso a pasos anteriores cada vez que sea necesario.

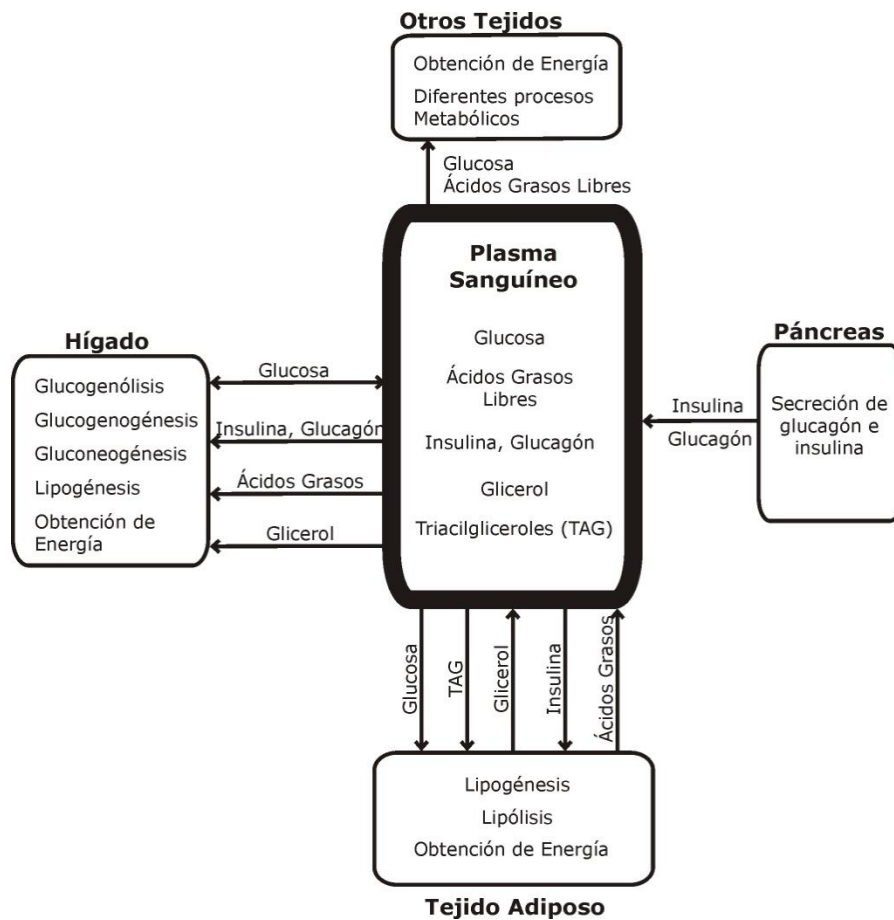
### 2.1 Conceptualización

El fenómeno que estamos modelando es el del almacenamiento y distribución de combustible biológico más abundante en la naturaleza (Glucosa) con el fin de suplir las demandas de energía de los tejidos que lo componen. El sistema que intenta representar este fenómeno tiene los siguientes propósitos:

Mantener los niveles de glucosa sanguínea con el fin de proveer combustible a tejidos que sólo consumen ésta.

Proveer de combustible, sea glucosa o ácidos grasos a los demás tejidos. Proveer de ácidos grasos a éstos cuando escasea la glucosa, con el fin de ahorrarla para cumplir el primer propósito.

El organismo cuenta con un conjunto de elementos que cumplen labores específicas de acuerdo a las necesidades del cuerpo. Para el estudio de este fenómeno se tienen en cuenta sólo los componentes que cumplen labores de almacenamiento, control y distribución para el resto de tejidos (Figura2 adaptado de [9]).



**Figura 2.** Mecanismos bioquímicos involucrados en el almacenamiento, control y distribución de combustible en el organismo humano.

Para delimitar la explicación de los mecanismos que cumplen estos propósitos, se plantean los siguientes escenarios [10] [11]:

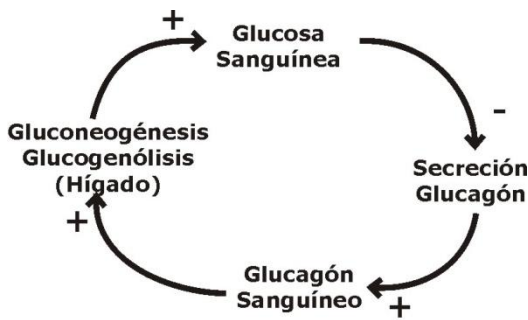
2.1.1 En estado de ayuno temprano en reposo (Estado pre-prandial)

En este estado no hay entrada exógena de carbohidratos ni grasas. Aún así la captación de glucosa por los tejidos dependientes de ésta se mantiene constante gracias a un gradiente de

concentración y por tanto los niveles de glucosa sanguínea disminuyen.

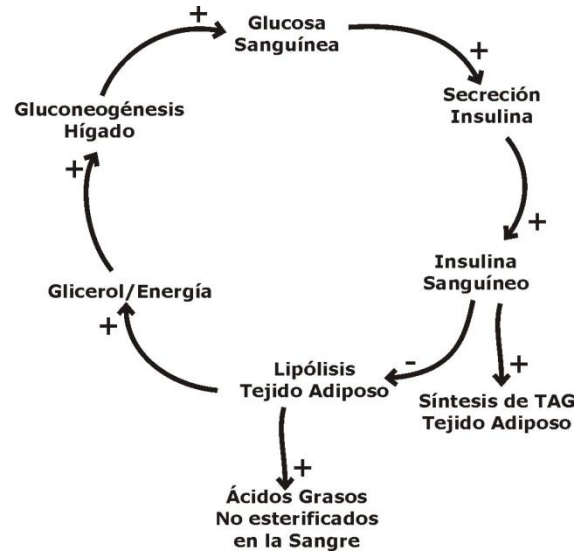
Mecanismos activados:

Al disminuir levemente los niveles de glucosa en la sangre el páncreas detecta esta situación y como mecanismo de reacción segrega glucagón (una hormona contrareguladora) lo que genera un aumento en los niveles de glucagón sanguíneo, simultáneamente los niveles de insulina sanguínea son bajos. Este aumento del glucagón activa las rutas metabólicas de liberación de la glucosa almacenada en el hígado (glucogenólisis) a la sangre, es decir, el rompimiento de las cadenas de glucógeno; igualmente se inicia el proceso de gluconeogénesis también en el hígado, que es la síntesis de glucosa a partir de sustratos no sacarídicos<sup>57</sup> (aminoácidos, glicerol y lactato), generando así la salida de glucosa del hígado hacia la sangre (figura 3).



**Figura 3.** Mecanismos activados en el ayuno para la regulación de la glucosa sanguínea

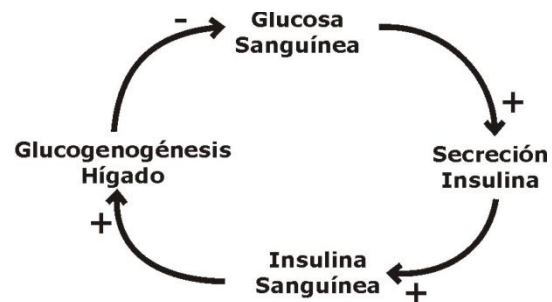
Debido al bajo nivel de insulina en la sangre, la poca disponibilidad de glucosa y la necesidad de energía por los tejidos no dependientes de ésta última, la lipólisis en el tejido adiposo se activa, lo cual mantiene un flujo de ácidos grasos y glicerol desde éste hasta el torrente sanguíneo y de ahí, los primeros van a los tejidos que pueden utilizarlos para sus procesos metabólicos propios, el segundo hacia el hígado como sustrato para la gluconeogénesis. De esta manera se cumple el primer y segundo propósito (figura 4).



**Figura 4.** Mecanismo de regulación de la glucosa sanguínea en el que interviene el tejido adiposo.

### 2.1.2 En estado post-alimentario en reposo (Estado post-prandial)

Cuando ingerimos alimentos, se genera el aporte exógeno de grasas y glucosa, entre otros. En este momento los niveles de glucosa sanguínea aumentan por encima de los habituales en reposo, lo que produce un aumento en la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, elevando la insulina sanguínea. Este aumento provoca, como muestra la figura 5, la activación de la síntesis de glucógeno, tanto en el hígado como en el músculo, a partir de la glucosa que proviene de la sangre (glucogenogénesis).



**Figura 5.** Mecanismo activado (Glucogenogénesis) después de la ingesta de comida.

El aumento de insulina sanguínea hace que los transportadores tisulares de los tejidos adiposo y muscular se activen y permitan su ingreso, disminuyendo así su concentración en sangre. Una vez adentro, se utiliza para obtención de energía y para la síntesis de TAG.

<sup>57</sup> Que no son carbohidratos

Por otro lado, las grasas de la dieta (exógena) elevan los niveles habituales de TAG en la sangre después de 2 a 3 horas de la ingesta. Al llegar al torrente sanguíneo, son tomados y degradados por enzimas en el endotelio (lipoproteína lipasa). Éste proceso es estimulado por la presencia de la insulina en la sangre. El camino más probable tomado por los ácidos grasos obtenidos de esta degradación es el de internarse en la gran mayoría de células del organismo.



**Figura 6.** Mecanismo activado (Captación de Glucosa) después de la ingesta de comida.

En ciertas células, aquellas que pertenecen al tejido adiposo, la insulina activa la síntesis de

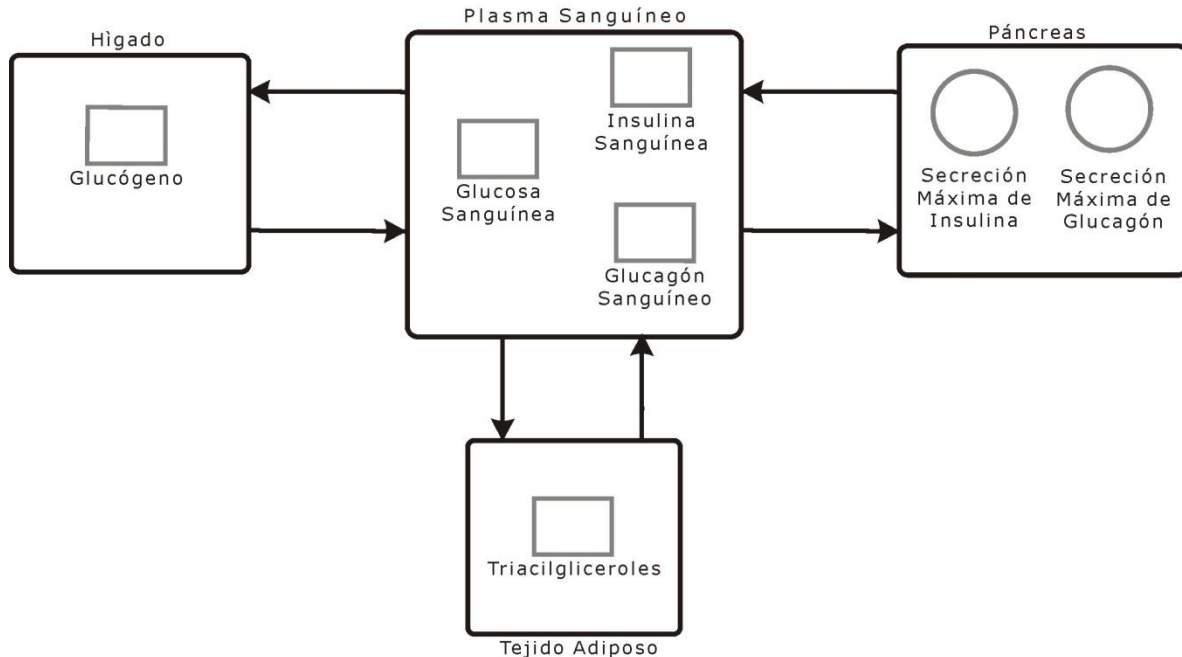
TAG, con el fin de almacenar el exceso de ácidos grasos. Ésta síntesis también utiliza la reserva de algunas triosasfosfato (obtenidas a partir de glucosa) para producir glicerol – fosfato, utilizado para producir TAG en el tejido adiposo (Figura 6).

## 2.2 Formulación

La figura 7 muestra el mapa de sectores, construido para organizar el diagrama de Flujo/Nivel, basado en la conceptualización, con el fin de ver la interdependencia de los diferentes órganos (y el metabolismo de grasas y carbohidratos), que interactúan para cumplir los propósitos descritos en la sección anterior. Los sectores son:

- a. Plasma Sanguíneo
- b. Hígado
- c. Páncreas
- d. Tejido Adiposo

Para describir dichos sectores, escogimos el ciclo mostrado en la figura 3, sobre la activación de la ruta de la glucogenólisis por medio del glucagón.



**Figura 7.** Mapa de Sectores

En el Sector Plasma Sanguíneo manejamos la variable de estado, que es la que el sistema tiene que mantener en equilibrio, a saber, la glucosa sanguínea; y las que regulan los mecanismos para

mantener dicho equilibrio, la insulina y el glucagón.

En el sector Páncreas, consideramos el sistema de control que, basado en los niveles de glucosa, toma una decisión. En el caso de que los niveles de glucosa sean bajos, se activa en el páncreas la secreción de glucagón.

Dicha secreción abre el flujo que hace que aumente el nivel de glucagón en el sector del Plasma Sanguíneo.

El aumento en el nivel de glucagón en la sangre, activa un mecanismo en el Sector del Hígado, que de acuerdo a su capacidad, abre el flujo de salida del nivel de glucógeno (glucogenólisis), para restablecer los niveles de Glucosa en el Plasma sanguíneo.

Lo anterior se ve reflejado en los diagramas de Forrester en la figura 8, y por su estructura de acuerdo a [12] y [13] puede presentar comportamientos oscilatorios.

### 3. RESULTADOS

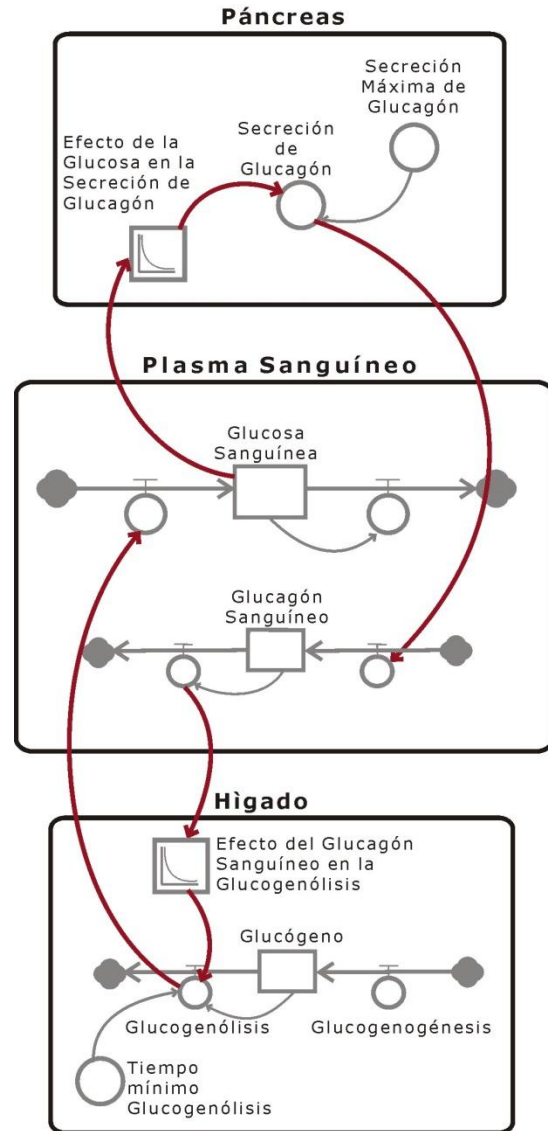
En la construcción del modelo se ha buscado que la estructura genere un comportamiento semejante a los modos de referencia o gráficas de las variables principales, teniendo en cuenta que nuestro objetivo es describir cualitativa más no cuantitativamente el fenómeno. Estas referencias cualitativas se han extraído de libros, artículos y esbozos de expertos en el tema.

En la siguiente comparación, hemos utilizado como modo de referencia las gráficas mostradas en la figura 5.5 de [10].

Esta prueba busca determinar qué mecanismos se activan y como es su funcionamiento. Las variables a comparar son:

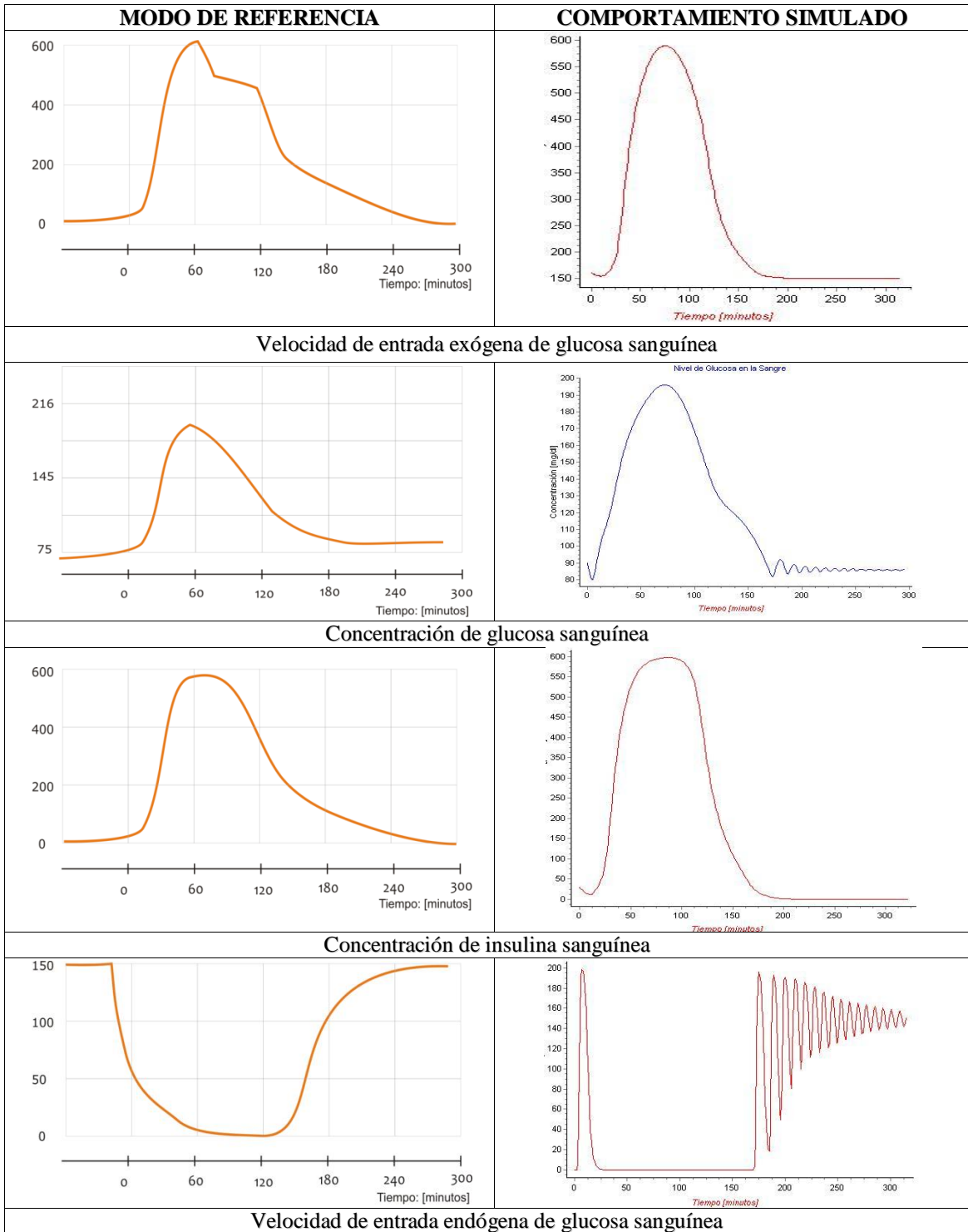
- Glucosa sanguínea
- Entrada Endógena
- Captación total
- Insulina Sanguínea

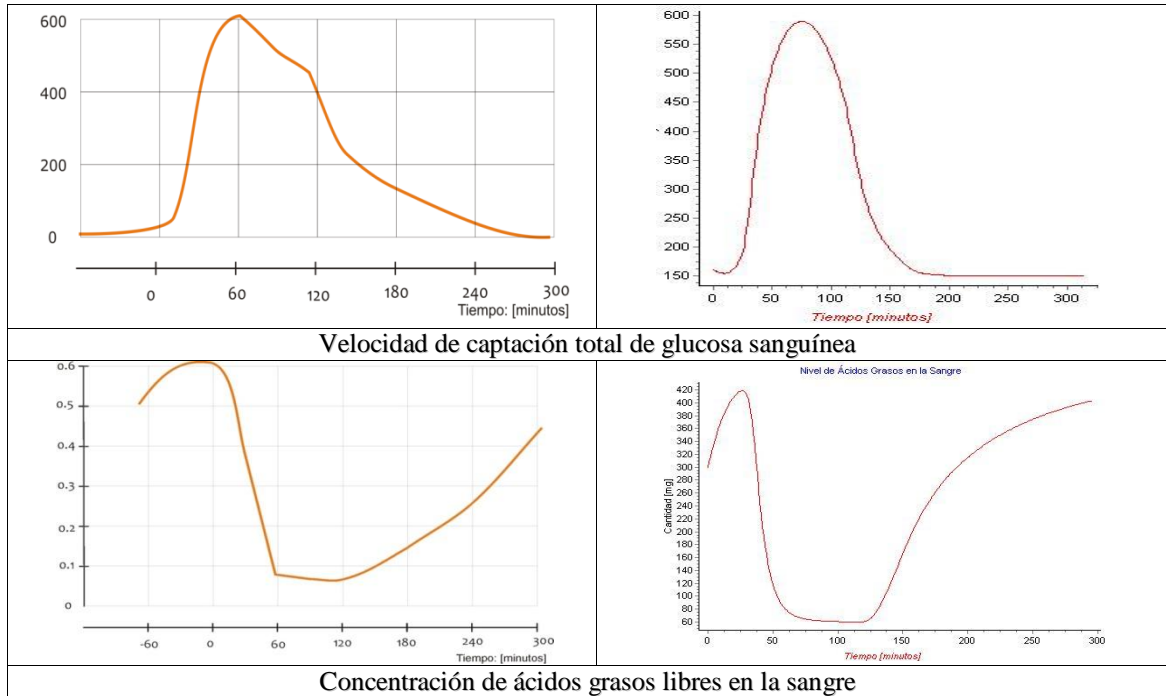
Teniendo en cuenta los siguientes parámetros (Tomados varios de ellos de [10]):



**Figura 8.** Ciclo Glucosa-Glucogenólisis en Diagramas de Flujo/Nivel.

- Entrada exógena de glucosa en 75 gramos (aproximadamente) en agua.
- Tiempo vida media insulina en 5 minutos
- Tasa captación independiente de insulina en 150 mg/min persona de 65 Kg asumida.
- Volumen de sangre: 5 litros, 50 dl.
- Valores iniciales:  
Glucosa Sanguínea en 85 mg/dl.  
Insulina Sanguínea en 0.  
Glucagón Sanguíneo en 0.





**Figura 9.** Izquierda, modos de referencia adaptados [10]. Derecha, comportamiento de las variables más importantes arrojadas por la simulación del modelo.

Los comportamientos mostrados en la figura 9 son semejantes en tendencia a los mostrados por [10] en la figura 5.5 antes mencionada. Éstos son resultados de los mecanismos exhibidos en los diagramas mostrados.

**Análisis de Sensibilidad ante variación de parámetros**

El fin del análisis de sensibilidad es, primero, detectar posibles problemas en el modelo que se analiza con esta técnica y segundo, identificar configuraciones de parámetros que acerquen el comportamiento de este al deseado. Su objetivo es el de detectar cambios importantes en el comportamiento de un sistema.

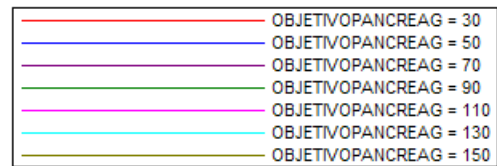
Los problemas en el modelo aparecen cuando se presentan comportamientos que difieren de lo que esperamos, ya sea nuestra guía la experiencia o la opinión de expertos en el tema. En estos casos, una revisión cuidadosa a la coherencia entre el comportamiento y la estructura del sistema y una nueva comparación entre ésta y la explicación de los expertos es necesaria.

A continuación son presentados análisis de sensibilidad eligiendo algunos parámetros.

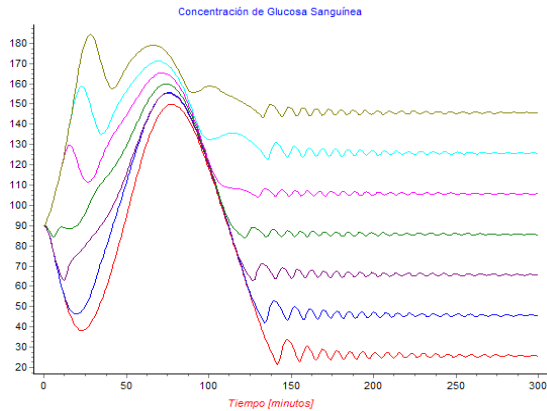
**Objetivo de Glucosa Sanguínea**

Cambiar este parámetro significa variar la cantidad de glucosa que el cuerpo define para entregar a los diferentes tejidos. Disminuir o aumentar este valor no tiene cambios inesperados en el abastecimiento, pues se activan los mismos mecanismos para mantener dicho valor.

Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura.



- Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.



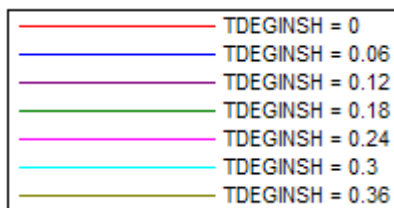
**Figura 11 . Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en el objetivo de glucosa del páncreas**  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

El efecto del cambio del objetivo de glucosa, no cambia el comportamiento de la concentración de ésta, pues siempre se activarán los mecanismos que busquen mantener la concentración en equilibrio.

**Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado**

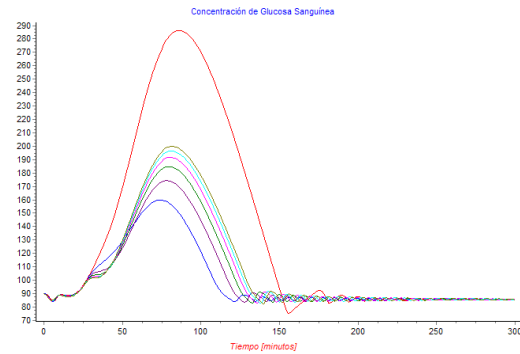
Una disminución en la tasa de degradación de insulina en el hígado refleja una mayor resistencia (o menor sensibilidad) a ésta por parte del tejido, y viceversa.

Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura 12.



**Figura 12 . Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas**  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

- Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.



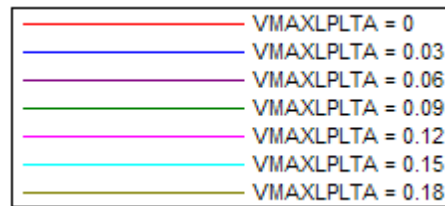
**Figura 13. Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en la Tasa de Degradación de Insulina en el Hígado**  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

Siendo que a mayor disminución de esta tasa, hay mayor resistencia a la insulina en el hígado, cuando disminuye, se inhiben todos los mecanismos activados por esta hormona en el hígado, a saber, la Glucogenogénesis y cuando se alcanza la capacidad de glucógeno, la glucolisis/Lipogénesis. Lo anterior causa que haya menos captación de glucosa por el hígado, lo que ocasiona que crezca mucho mas su concentración en la sangre.

**Velocidad máxima de Triacilglicerolos degradados en el Tejido Adiposo.**

Un cambio en el valor significa la respuesta del sistema ante una sobreestimación o subestimación en el parámetro.

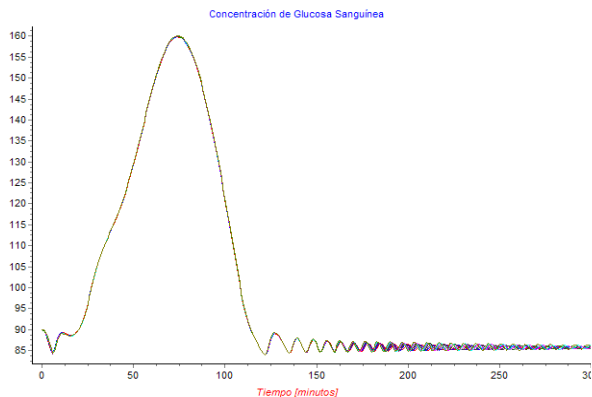
Los comportamientos de las variables corresponden a la variación del parámetro según la figura 14.



**Figura 14. Correspondencia de la variación del parámetro para las gráficas**  
**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

**Efecto en la Concentración de Glucosa Sanguínea.**

El efecto de la velocidad máxima de la lipólisis en el tejido adiposo, tiene efecto en la concentración de glucosa sanguínea, por efecto de la gluconeogénesis, pero solo afecta, en estado preprandial para el mantenimiento de la glucosa, luego únicamente variaran las oscilaciones en su comportamiento, aunque la tendencia permanece, como se puede apreciar en la figura 35.



**Figura 15.** Comportamiento de Concentración de Glucosa Sanguínea frente a cambios en Velocidad máxima de Triacilglicerol degradados en el Tejido Adiposo

**Fuente:** Autores del proyecto (Realizado en Evolución 4.0)

#### 4. CONCLUSIÓN

En el modelo propuesto se pudo ver de manera aproximada la integración de cómo, cuándo y dónde se lleva a cabo el metabolismo de dos diferentes combustibles: glucosa y ácidos grasos. En la fase de conceptualización construimos una estructura sencilla que se asemeja a la explicación dada por los expertos en este tema, y al hacerlo, mostramos cómo son dichos mecanismos y en qué lugar del cuerpo ocurren. En la fase de formulación, buscamos que esa estructura construida en el paso anterior, tuviera la facultad de ser simulada en el tiempo, con el fin de responder cuándo estos mecanismos entran en acción. Nuestro producto fue entonces un modelo aproximado que, bajo ciertas suposiciones y dejando fuera muchas variables, al haber sido simulado, intentó integrar la respuesta a estas tres preguntas, con el fin de hacer un poco más fácil la comprensión de los mecanismos de regulación de los principales combustibles orgánicos de nuestro cuerpo.

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

[1] ANDRADE SOSA, H. y otros, Pensamiento Sistémico: Diversidad en Búsqueda de unidad, 1ª Edición, Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander, 2001. Pg. 171, 227-249.

[2] COBELLI, C. ED., BERGMAN, R. N., ED., Carbohydrate Metabolism; Quantitative Physiology and Mathematical Modelling, Chichester, GB: John Wiley, 1981. pg 329-368.

[3] ABDEL-HAMID T. K., "Modelling the dynamics of human energy regulation and its implications for obesity treatment", System Dynamics Review Vol. 18, No. 4, Winter 2002, pp. 431-471.

[4] ANDRADE SOSA H., NAVAS X. M., "Ingeniería de Sistemas, Realidad Virtual y Aprendizaje", Revista Ingenierías UIS. Bucaramanga Colombia, Volumen 1, Número 1, Mayo de 2002.

[5] FORRESTER, J. W. et al. Road Maps: A guide to learning system dynamics, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, Edición 1997.

[6] STERMAN, J. D., Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World, NY: McGraw-Hill Higher Education, 2000.

[7] ALIN S., "Building a System Dynamics Model: Part 1 Conceptualization". Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

[8] SHRECKENGOST R. C., "Dynamic simulation models: How valid are they?", Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 5, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

[9] MATHEWS C., VAN HOLDE K. E., AHERN K. G., Bioquímica, Madrid: Pearson: Addison Wesley, 2002. Pg 933.

[10] FRAYN, K. N., Metabolic Regulation, A human Perspective. 1ª Edición, London: Portland Press, 1999. Pg. 103-139.

[11] DEVLIN T., Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. 4a Edición. Barcelona: Editorial Reverté. 2004.

[12]CHUNG C. V., "Generic structures in oscillating systems I", Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 6, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

[13]AGATSTEIN, K. A., "Oscillating Systems II: Sustained Oscillation", Road Maps: A guide to learning system dynamics, Chapter 8, Boston: System Dynamic Group, Sloan School of Management, MIT, 1997.

## Anexo C: Ecuaciones del Modelo

$$\frac{d(Gs)}{dt} = EEGs + (Ggl + Gn) - (Ggn + CapIIns + CapDIns - GlucolisisH)$$

$$EEGs = FI$$

$$Gn = UGlicerol * 92 * 5 * fCobDegGgnMax$$

$$CapIIns = pCapIIns$$

$$CapDIns = tCapDIns * CobDegMaxInsTA$$

$$CobDegMaxInsTA = \min(DegInsTA/DegMaxInsTA, 1)$$

$$CCGs = \frac{Gs}{50}$$

$$GlucolisisH = Gs * fGlucolisisH * tMaxGlucolisisH$$

$$fGlucolisisH = CobDegMaxInsH * fCobCGgHMax2$$

$$fCobGgHMax2 = f(CobGgHMax)$$

$$\frac{d(Ins)}{dt} = SeIns - DegInsH - DegInsTA$$

$$SeIns = SeInsMax * fCobExcMaxG * fCobCIns$$

$$fCobExcMaxG = f(CobExcMaxG)$$

$$CobExcMaxG = \frac{CCGs - ObjetivoPancreaG}{ExcMaxCGS}$$

$$fCobCIns = f(CobCIns)$$

$$CobCIns = \frac{Ins}{CIns}$$

$$DegInsH = Ins * tDegInsH$$

$$\mathbf{DegInsTA} = \mathbf{Ins} * \mathbf{tDegInsTA}$$

$$\frac{d \mathbf{Ggns}}{dt} = \mathbf{SecGgn} - \mathbf{DegGgn}$$

$$\mathbf{SecGgn} = \mathbf{SecMaxGgn} * \mathbf{fCobDefMaxG}$$

$$\mathbf{fCobDefMaxG} = \mathbf{f}(\mathbf{CobDefMaxG})$$

$$\mathbf{CobDefMaxG} = \frac{\mathbf{ObjetivoPancreaG} - \mathbf{CCGs}}{\mathbf{DefMaxCGS}}$$

$$\mathbf{DegGgn} = \mathbf{GgnS} * \mathbf{tDegGgn}$$

$$\frac{d(\mathbf{GgH})}{dt} = \mathbf{Ggn} - \mathbf{Ggl}$$

$$\mathbf{Ggn} = \mathbf{GS} * \mathbf{tGgn} * \mathbf{CobDegMaxInsH} * \mathbf{fCobGgnHMax}$$

$$\mathbf{CobDegMaxInsH} = \mathbf{min}(\mathbf{DegInsH}/\mathbf{DegMaxIns}, 1)$$

$$\mathbf{fCobGgHMax} = \mathbf{CobGgHMax}$$

$$\mathbf{CobGgHMax} = \frac{\mathbf{GgH}}{\mathbf{GgHMax}}$$

$$\mathbf{Ggl} = \mathbf{tMaxGgl} * \mathbf{fCobDegGgnMax} * \mathbf{GgH}$$

$$\mathbf{fCobDegGgnMax} = \mathbf{f}(\mathbf{CobDegGgnMax})$$

$$\mathbf{CobDegGgnMax} = \frac{\mathbf{DegGgn}}{\mathbf{DegGgnMax}}$$

$$\frac{d(\mathbf{AGLs})}{dt} = \mathbf{DegTAGs} + \mathbf{LPLta} - \mathbf{reAGLta} - \mathbf{reAGLh} - \mathbf{OxAGL}$$

$$\mathbf{LplTA} = 3 * \mathbf{vMaxLplTA} * \mathbf{fCobDegInsMaxTA}$$

$$\mathbf{fCobDegInsMaxTA} = \mathbf{f} \mathbf{CobDegInsMaxTA}$$

$$\mathbf{ReAGLta} = \mathbf{tReAGLta} * \mathbf{AGL}$$

$$\mathbf{ReAGLh} = t\mathbf{ReAGLh} * \mathbf{AGL}$$

$$t\mathbf{ReAGLh} = \min \frac{\mathbf{GlicerolS}}{\mathbf{AGL}} * 3,1 * t\mathbf{MaxReAGLh}$$

$$\mathbf{OxAGL} = t\mathbf{OxAGL} * \mathbf{AGL}$$

$$\frac{d(\mathbf{TAGh})}{dt} = \mathbf{DNLh} + \mathbf{reAGLh} - \mathbf{SeVLDL}$$

$$\mathbf{DNLh} = \frac{\mathbf{GlucolisisH}}{3 * 8 * 180}$$

$$\mathbf{SeVLDL} = \mathbf{TAGh} * t\mathbf{SeVLDL}$$

$$\frac{d(\mathbf{TAGs})}{dt} = \mathbf{SeVLDL} - \mathbf{DegTAGs}$$

$$\mathbf{DegTAGs} = \mathbf{TAGs} * t\mathbf{DegTAGs}$$

$$\frac{d(\mathbf{GlicerolS})}{dt} = \mathbf{GlicerolTAGs} + \mathbf{GlicerolTAGta} - \mathbf{GlicerolRe} - \mathbf{UGlicerol}$$

$$\mathbf{GlicerolTAGs} = \mathbf{DegTAGs}$$

$$\mathbf{GlicerolTAGta} = \frac{\mathbf{LplTA}}{3}$$

$$\mathbf{GlicerolRe} = \frac{\mathbf{ReAGLh}}{3}$$

$$\mathbf{UGlicerol} = \mathbf{GlicerolS} * t\mathbf{UGlicerol}$$