

Modelado fisiológico de la producción endógena de glucosa considerando receptores de glucagón

Clara Furió Novejarque

Directores: Jorge Bondia Company, José Luis Díez Ruano



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA



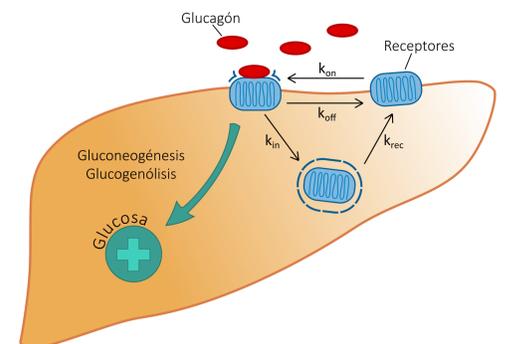
Programa de Doctorado en Automática e Informática Industrial

Introducción

Actualmente no existe un consenso en la comunidad de diabetes y páncreas artificial sobre la descripción del efecto del glucagón. Esta hormona se utiliza como rescate de hipoglucemias, pero su efecto se ha descrito de maneras muy diversas. Generalmente este efecto se considera proporcional al nivel de glucagón en plasma, sin necesariamente atender a la fisiología subyacente.

Este trabajo presenta y valida un modelo glucorregulatorio donde el efecto del glucagón está basado en el comportamiento de los receptores de glucagón, que son los responsables de captar la hormona desde el torrente sanguíneo y hacerla efectiva.

Los receptores de glucagón se encuentran en las paredes del hígado y tienen un ciclo de vida que consta de tres estados: (1) Activos, (2) Internalizados y (3) Disponibles [1]. Un receptor activo se ha vinculado al glucagón presente en plasma, y esta unión desencadena una serie de reacciones que promueven un aumento del nivel de glucosa en sangre. Esta consideración puede acercarnos a reproducir más fielmente el efecto del glucagón, ya que no solo importa la cantidad de glucagón en sangre, sino también la disponibilidad de los receptores para procesarlo y hacerlo efectivo.



Modelo

Suponiendo que el número total de receptores (desconocido) se mantiene constante, se pueden formular las siguientes ecuaciones para describir los receptores activos ($r_c(t)$) y los receptores disponibles ($r(t)$):

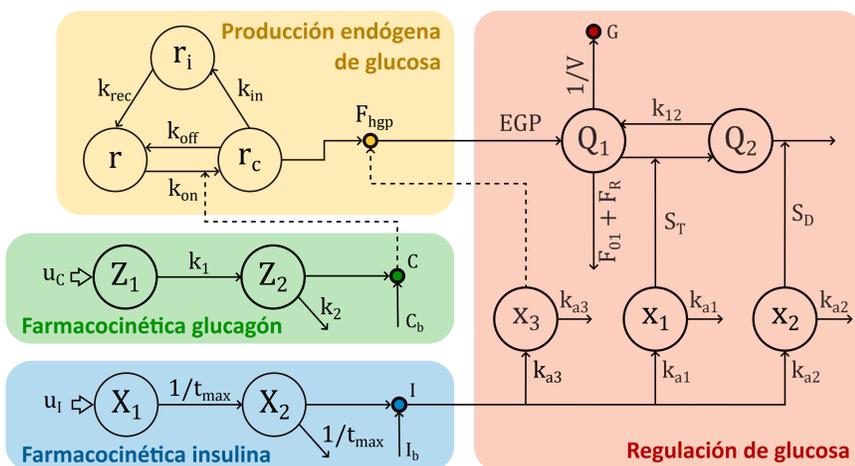
$$\frac{dr(t)}{dt} = -k_{on} \cdot V_h \cdot C(t) \cdot r(t) + k_{off} \cdot r_c(t) + k_{rec} \cdot (1 - r(t) - r_c(t)) \quad (1)$$

$$\frac{dr_c(t)}{dt} = k_{on} \cdot V_h \cdot C(t) \cdot r(t) - k_{off} \cdot r_c(t) - k_{in} \cdot r_c(t) \quad (2)$$

$$F_{hgp}(t) = \frac{V_r \cdot r_c(t)}{K_r + r_c(t)} \quad (3)$$

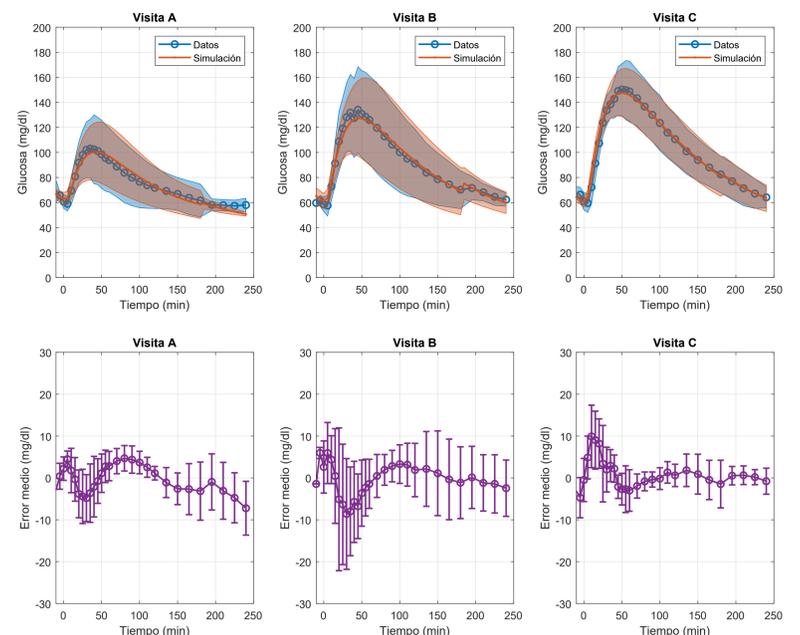
$C(t)$ es el volumen de glucagón en plasma y $F_{hgp}(t)$ es la contribución del glucagón que se sumará a la producción endógena de glucosa.

Este modelo de efecto del glucagón se acopló a un modelo glucorregulatorio completo [2] para su validación.



Resultados

Los resultados muestran la comparativa entre los valores medios de los datos clínicos y el resultado obtenido en simulación, para los 8 pacientes considerados. Las líneas marcan los valores medios mientras que las áreas sombreadas indican la desviación estándar de cada serie de datos. En las gráficas inferiores se muestra el error medio y su desviación estándar para cada punto.



Conclusiones

Conseguir una descripción precisa del efecto del glucagón es fundamental para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial bihormonales. Ya que el uso de glucagón como acción de control debe ser regulado para evitar efectos secundarios, entender su comportamiento para aplicarla en los momentos precisos es fundamental.

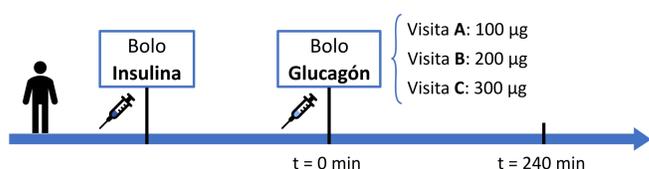
Los resultados de este trabajo se han presentado en la 15th International Conference on Advanced Treatments and Technologies for Diabetes (Barcelona, 27-30 abril 2022) y el 10th International Conference on Mathematical Modelling (Viena, 27-29 julio 2022).

Referencias

- [1] S. Masroor, M. G. van Dongen, R. Alvarez-Jimenez, K. Burggraaf, L. A. Peletier, and M. A. Peletier, "Mathematical modeling of the glucagon challenge test," *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 46, no. 6, pp. 553-564, 2019.
- [2] S. L. Wendt, A. Ranjan, J. K. Møller, S. Schmidt, C. B. Knudsen, J. J. Holst, S. Madsbad, H. Madsen, K. Nørgaard, and J. B. Jørgensen, "Cross-validation of a glucose-insulin-glucagon pharmacodynamics model for simulation using data from patients with type 1 diabetes," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 11, pp. 1101-1111, nov 2017.
- [3] A. Ranjan, S. Schmidt, S. Madsbad, J. J. Holst, and K. Nørgaard, "Effects of subcutaneous, low-dose glucagon on insulin-induced mild hypoglycaemia in patients with insulin pump treated type 1 diabetes," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 18, no. 4, pp. 410-418, 2016.

Validación

Para validar el modelo se utilizó un set de datos clínicos [3], donde se evaluaba la respuesta de 8 pacientes con Diabetes Tipo 1 frente a 3 dosis diferentes de glucagón estando en hipoglucemia (glucemia < 70 mg/dl). Cada dosis se probó en una visita diferente a la clínica.



Los parámetros del modelo para cada paciente se identificaron minimizando la suma del error cuadrático medio en las tres visitas (J_P).

$$J_P = \sum_{v=1}^3 \sqrt{\frac{1}{n_v} \sum_{i=1}^{n_v} (\hat{y}_{i,P}^v - y_{i,P}^v)^2} \quad (4)$$

