

## Estudio de un modelo matemático no lineal mediante EDO relacionado con IAPP

Diana Gamboa<sup>a</sup>, Paul J. Campos-Hernandez<sup>a</sup>, Carlos E. Vázquez-López<sup>a</sup>, Tonalli C. Galicia-López<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Tijuana, (diana.gamboa, paul.campos, carlos.vazquez, tonalli.galicia) @tectijuana.edu.mx, Tijuana, Baja California, México.

### Resumen

La diabetes mellitus es una de las principales causas de enfermedad prematura y mortalidad en todo el mundo. Los niveles elevados de glucosa en sangre y la intolerancia a la glucosa, como resultado de una producción/secreción de insulina defectuosa por parte de las células  $\beta$  pancreáticas o sensibilidad a la insulina, son síntomas clínicos típicos. En la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), el deterioro y la pérdida de masa de células  $\beta$  se han asociado con varios fenómenos patológicos, que incluyen glucolipotoxicidad, acumulación de colesterol de los islotes e inflamación de los islotes. Las investigaciones realizadas a través de análisis experimentales o clínicos han aportado información sobre cómo se desarrolla la DMT2 a lo largo del tiempo; sin embargo, el análisis matemático de modelos no lineales descritos por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias es una oportunidad para comprender la evolución de esta enfermedad. El aporte de este trabajo de investigación se enfoca en aplicar una herramienta matemática para interpretar el comportamiento biológico en un periodo a través de condiciones necesarias o suficientes, siendo este el método de localización de conjuntos invariantes compactos. Las funciones localizadoras propuestas están relacionadas con las implicaciones biológicas del modelo en estudio ya que el modelo matemático describe la relación entre IAPP en presencia de una dosis de tratamiento. Los resultados esperados de este trabajo radican en la importancia del método matemático aplicado en modelos no lineales de DMT2; Asimismo, se presentan algunas simulaciones numéricas para la validación de los resultados.

**Palabras clave**—DMT2, IAPP, LCCI, modelo no lineal.

### Abstract

*Diabetes mellitus is one of the leading causes of premature disease and mortality worldwide. Elevated blood glucose levels and glucose intolerance, resulting from defective insulin production/secretion by pancreatic  $\beta$  cells or insulin sensitivity, are typical clinical symptoms. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), deterioration and loss of  $\beta$ -cell mass have been associated with various pathological phenomena, including glucolipotoxicity, islet cholesterol accumulation, and islet inflammation. The investigations carried out through experimental or clinical analyses have provided information on how T2DM develops over time; however, the mathematical analysis of non-linear models described by a set of ordinary differential equations is an opportunity to understand the evolution of this disease. The contribution of this research work focuses on applying a mathematical tool to interpret the biological behavior in a period through necessary or sufficient conditions, this being the method of locating*

*compact invariant sets. The proposed localizing functions are related to the biological implications of the model under study since the mathematical model describes the relationship between IAPP in the presence of a treatment dose. The expected results of this work lie in the importance of the mathematical method applied in non-linear models of DMT2; Likewise, some numerical simulations are presented for the validation of the results.*

**Keywords**—DMT2, IAPP, LCCI, nonlinear model.

### 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes afecta a cientos de millones de pacientes en todo el mundo [1]. A pesar de los avances en la comprensión de la enfermedad y las opciones terapéuticas, sigue siendo una de las principales causas de muerte y de comorbilidades a nivel mundial. El polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), o amilina [12], es una hormona producida por las células  $\beta$  pancreáticas. Contribuye al mantenimiento de los niveles fisiológicos de glucosa inhibiendo la secreción de insulina y glucagón y controlando la adiposidad y la saciedad. IAPP es un polipéptido altamente amiloidogénico que forma agregados intracelulares y estructuras amiloides que están asociadas con la muerte de las células  $\beta$ . Los datos también sugieren la relevancia de las formas IAPP sin procesar como siembra para la acumulación de amiloide. Además de las consecuencias conocidas de la hiperamilinemia en el páncreas, la evidencia también ha señalado que la IAPP tiene un papel patológico en la función cognitiva.

Por medio de la modelización matemática de la diabetes tipo 2, se intenta comprender la complejidad de su dinámica, y utilizar este conocimiento para identificar una terapia potencial, para controlar y tratar la enfermedad. Existen varios modelos matemáticos entorno a la diabetes, la mayoría de estos describen la dinámica entre la glucosa y la insulina, estos tipos de modelos son los más prácticos de analizar [3]. Para analizar estos modelos dinámicos no lineales se tienen diferentes métodos, uno de estos métodos es Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, por sus siglas LCCI, este método permite conocer la dinámica del sistema a largo plazo, [4].

La aplicación de métodos como el método directo de Lyapunov y la localización de Conjuntos Compactos Invariantes, fueron propuestos en [4] y se optimizaron en su siguiente publicación [5]. Los métodos permiten conocer más a fondo las dinámicas de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. El análisis de modelos matemáticos biológicos, por medio de la Localización de Conjuntos se ha aplicado a varios sistemas biológicos recientemente [6].

En este trabajo de investigación se organiza de la siguiente manera, en la sección 2 se presentan los preliminares matemáticos y se describe el modelo matemático a analizar; así mismo, se aplica el método LCCI. Posteriormente en la sección 3 se evidencia los pasos para el desarrollo y las simulaciones matemáticas. En la 4ta sección se describen las conclusiones, y trabajo a futuro. Finalmente, en la última sección se encuentran las referencias bibliográficas.

## 2. MODELO MATEMÁTICO

### 2.1 Preliminares matemáticos

El análisis matemático de un modelo no lineal puede ser complejo y depende del tipo de ecuaciones diferenciales utilizadas. En este caso, se analiza un modelo no lineal descrito mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde el método LCCI se utiliza con base a los siguientes teoremas:

**Teorema 1**, [5]. Cada conjunto compacto invariante  $\Gamma$  de  $\dot{x} = F(x)$  está contenido en el conjunto de localización

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

**Teorema 2**, [5]. Considere  $h_m(x), m = 0, 1, 2, \dots$  una secuencia de funciones  $C^\infty$ . Los conjuntos

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

Con

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

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

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

contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema y

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

Donde sea  $h(x) \in C^\infty R^n$  una función tal que  $h$  no es la primera integral de  $\dot{x} = F(x)$ , es decir, que su primera derivada sea distinta de cero. Por lo tanto, sea función  $h$  es una función localizadora formada por las variables del sistema. El objetivo al proponer una función localizadora es definir los supremos de cada una de las variables mediante desigualdades. Por  $S(h)$  se denota el conjunto  $\{x \in R^n | L_F h(x) = 0\}$ , donde  $L_F h(x)$  es la derivada Lie con respecto a  $F$ . Para el análisis se define

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

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

Si y sólo si, se considere el sistema no lineal expresado de la forma

$$\dot{x} = F(x) \quad (1)$$

donde  $x \in R^n$ ,  $F(x) = F(F_1(x), \dots, F_n(x))^T$  es un campo vectorial diferenciable.

### 2.2 Modelo matemático no lineal

El modelo no lineal que se analiza en este trabajo de investigación es representado por un sistema dinámico de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la formación de amiloide de las células beta de los islotes bajo intervenciones terapéuticas [7]. El interés en este trabajo impacta en comprender la fisiología de DMT2 para

posteriormente predecir sobre su comportamiento mediante algún modelo matemático.

El modelo matemático que se analiza matemáticamente se describe a continuación

$$\dot{M}(t) = A - gM(t) - rM(t)P(t) + bx_0^2P(t) \quad (2)$$

$$\dot{P}(t) = -mP(t) - k_2D(t)P(t) - 2bx_0P(t) + bI(t) \quad (3)$$

$$\dot{I}(t) = rM(t)P(t) - mI(t) - k_2D(t)I(t) - bx_0^2P(t) \quad (4)$$

$$\dot{D}(t) = -k_0D(t) + k_1D(t)P(t) \quad (5)$$

Donde la variable  $M(t)$  representa la población de monómeros IAPP en tiempo,  $P(t)$  representa los monómeros IAPP que se convierten a una velocidad proporcional a la población del número total de polímeros,  $I(t)$  representa el número total de monómeros IAPP en los polímeros y  $D(t)$  denota la cantidad de fármaco en el sistema en el tiempo (dosis de tratamiento).

Este modelo matemático es un reto de analizar debido a que DMT2, la insulina se produce correctamente, sin embargo, los tejidos no la pueden procesar adecuadamente; es decir, mientras que los pacientes con DMT1 necesitan este tratamiento para sobrevivir, en la DMT2 se utiliza para prolongar complicaciones de salud que pudieran surgir. Por lo que la duda persistente es en conocer la dosis de tratamiento adecuado para ser administrada. De acuerdo con lo reportado en [7], el modelo matemático a analizar se enfocó principalmente en las células de los islotes  $\beta$  del páncreas junto con la insulina. IAPP forma placas amiloides en enfermos estados como DMT2 e hipertensión. Estas comorbilidades juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Así, el control de la amiloidosis es vital en la prevención y el tratamiento de la DMT2 y ECV.

## 3. ANÁLISIS MATEMÁTICO

En esta sección se procede con el desarrollo matemático para calcular el dominio de atracción que contiene todos los conjuntos invariantes compactos del sistema de ecuaciones (2) -(5). Los dominios obtenidos se definen mediante desigualdades que dependen de los parámetros del sistema en conjunto con la proposición de funciones localizadoras. Es importante destacar que el sistema de ecuaciones (2) -(5) la variable de estado  $D$  es un término común en (5) por tanto, se establece un plano invariante en  $D = 0$  (implicando que el estado libre de respuesta ante un tratamiento o terapia). Sin embargo, bajo suficientes condiciones de atracción, la solución  $D(t)$  puede ir al plano invariante  $D = 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , permanecer allí para siempre si  $D(0) = 0$ .

### Análisis considerando el plano invariante $D = 0$

El modelo no lineal expresado en las ecuaciones (2) -(5), se expresa ahora de la siguiente manera,

$$\dot{M}(t) = A - gM(t) - rM(t)P(t) + bx_0^2P(t) \quad (6)$$

$$\dot{P}(t) = -mP(t) - 2bx_0P(t) + bI(t) \quad (7)$$

$$\dot{I}(t) = rM(t)P(t) - mI(t) - bx_0^2P(t) \quad (8)$$

A continuación, se procede a aplicar el método de LCCI, para ello se puntualiza los siguientes puntos:

**I.** Se propone una función localizadora  $h_1$  con el objetivo de encontrar una constante que permita definir un valor máximo

$$h_1 = M + I \quad (9)$$

**II.** Posteriormente, se aplica la derivada de Lie a la función propuesta, la cual implica ser una derivada parcial para cada variable de  $h_1$ .

$$L_f h_1 = \dot{M} + \dot{I} \quad (10)$$

$$L_f h_1 = (A - gM - rMP + bx_0^2 P) + (rMP - mI - bx_0^2 P)$$

$$L_f h_1 = A - gM - mI$$

**III.** Se establece el conjunto  $S(h_1)$  a partir de  $L_f h_1$ , como se muestra  $S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\}$ . Para posteriormente tener a la función localizadora restringida con el dominio  $S(h_1)$ , como se muestra a continuación

$$S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\} = \{A - gM - mI = 0\} \quad (11)$$

$$S(h_1) = \left\{ I = \frac{A}{m} - \frac{g}{m} M \right\}$$

**IV.** A continuación se restringe a la función  $h_1$  mediante la ecuación (11) como se muestra

$$h_1|_{S(h_1)} = M + \left( \frac{A}{m} - \frac{g}{m} M \right) \quad (12)$$

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{A}{m} - \left( \frac{g}{m} - 1 \right) M$$

Para obtener un valor constante supremo para la ecuación (12), se debe establecer condiciones para cancelar términos negativos. Es importante destacar que el modelo biológico se encuentra en el ortante positivo; es decir, que todas las variables se encuentran en el dominio positivo únicamente. La condición presentada en la ecuación (13) cancela las constantes negativas y por lo tanto al descartar las variables de estado negativas cuando el término constante es negativo

$$g \geq m \quad (13)$$

quedando el término constante positivo, como se muestra a continuación, definiendo un máximo valor.

$$h_1|_{S(h_1)} \leq \frac{A}{m} \quad (14)$$

**V.** Posteriormente, se define al conjunto de localización  $K_1$  en términos de la función  $h_1$ .

$$K_1 = \left\{ M + I \leq h_1|_{S(h_1)} := \frac{A}{m} \right\} \quad (15)$$

**VI.** Ahora se procede a determinar la variable de estado restante proponiendo una función localizadora  $h_2$

$$h_2 = P \quad (16)$$

**VII.** Aplicando nuevamente la derivada de Lie, que es la derivada parcial para cada variable de  $h_2$ .

$$L_f h_2 = \dot{P} = -mP - 2bx_0 P + b \quad (17)$$

**VIII.** Se define el conjunto  $S(h_2)$  a partir de  $L_f h_2$ , como se muestra  $S(h_2) = \{L_f h_2 = 0\}$ .

$$S(h_2) = \{-mP - 2bx_0 P + bI = 0\} \quad (18)$$

$$S(h_2) = \left\{ P = \frac{b}{m + 2bx_0} I \right\}$$

**IX.** Se sustituye el dominio  $S(h_1)$  de la ecuación (18) en la función  $h_2$  mostrada en la ecuación (16), esto dando a entender que se tiene  $h_1|_{S(h_1)}$  como se muestra

$$h_2|_{S(h_2)} = \frac{b}{m + 2bx_0} I \quad (19)$$

**X.** Dado el conjunto de localización de la ecuación (15), se determina que  $I_{max} := \frac{A}{m}$ , por lo tanto

$$h_2|_{S(h_2)} \leq \frac{b}{m + 2bx_0} I_{max}$$

**XI.** Finalmente, se define al conjunto de localización  $K_2$  en términos de la función  $h_2$ .

$$K_2 \cap K_1 = \left\{ P \cap K_1 \leq \frac{b}{m + 2bx_0} I_{max} \right\} \quad (20)$$

Por lo tanto, apoyándonos en la Tabla 3, observamos que la condición (13) se satisface, implicando como resultado del análisis matemático propuesto, se puede establecer el siguiente teorema:

**Teorema 1.** Aplicando funciones de localización propuestas por las variables del sistema en las ecuaciones (6)-(8), se logra establecer el dominio de interés mediante el conjunto  $K = \{K_1 \cap K_2 \cap D = 0\}$ , donde  $K = M_{max} \cap I_{max} \cap P_{max} \cap D = 0$ , si y sólo si, la condición  $g \geq m$  se satisface debido a las funciones de localizadoras  $h_i$  para  $i = 1; 2$ . La región de localización se satisface bajo la restricción de  $\mathbf{R}_{+,0}^3$ . Dado que  $\mathbf{R}_{+,0}^3 = (M(t) \geq 0, P(t) \geq 0, I(t) \geq 0)$ .

Es importante destacar que se pueden aplicar distintas funciones localizadoras, como por ejemplo una tercera función localizadora

$$h_3 = M + P + I \quad (21)$$

Donde después de aplicar los pasos previamente descritos, se establece un conjunto  $h_3|_{S(h_3)}$  como se muestra

$$h_3|_{S(h_3)} = -\left( \frac{g}{m-b} - 1 \right) M - \left( \frac{m + 2bx_0}{m-b} - 1 \right) P + \frac{A}{m-b}$$

En el cual, las siguientes condiciones necesarias se deben de satisfacer

$$a) m > b \quad (22)$$

$$b) x_0 \geq \frac{1}{2} \quad (23)$$

Para establecer como resultado final se define al conjunto de localización  $K_3$  como

$$K_3 = \left\{ M + P + I \leq h_3|_{S(h_3)} := \frac{A}{m-b} \right\} \quad (24)$$

### Análisis considerando el plano invariante $D(t) > 0$

En este apartado se aplica el método LCCI ahora al sistema de ecuaciones (2)-(5) replicando los puntos antes mencionados. En la Tabla 1, se muestran los resultados obtenidos

Tabla 1. Proposición de funciones localizadoras y condiciones necesarias.

Función Localizadora	Condición
$h_4 = M + P + I$	$m > b$ $g \geq m - b$ $x_0 \geq \frac{1}{2}$
$h_5 = P + q_1 D$ $q_1 > 0$	$m + 2bx_0 \geq k_0$

En la Tabla 1, se observa que el parámetro positivo  $q_1$  puede tomar cualquier valor positivo distinto de cero, en este caso para

$$q_1 = \frac{k_2}{k_1} \quad (25)$$

Se define el conjunto de localización  $K_5$ , como se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Dominio de localización del sistema (2)-(5).

Conjunto de localización	Dominio de localización
$K_4 = \left\{ h_4 \leq h_4  _{S(h_4)} \leq \frac{A}{m-b} \right\}$	$M_{m\acute{a}x} \leq \frac{A}{m-b};$ $P_{m\acute{a}x} \leq \frac{A}{m-b};$ $I_{m\acute{a}x} \leq \frac{A}{m-b}$
$K_5 = \{ h_5 \leq h_5  _{S(h_5)} \cap K_4 \}$	$D_{m\acute{a}x} \leq \frac{b}{q_1 k_0} \left( \frac{A}{m-b} \right)$

Como resultado de los análisis matemáticos, se concluye al siguiente teorema:

**Teorema 2.** El sistema de ecuaciones descritas en (2)-(5) mediante el método LCCI, establece el dominio de interés mediante el conjunto  $K^* = \{K_4 \cap K_5\}$ , donde  $K^* = M_{m\acute{a}x} \cap P_{m\acute{a}x} \cap I_{m\acute{a}x} \cap D_{m\acute{a}x}$ , si y sólo si  $m > b$ ,  $g \geq m - b$ ,  $x_0 \geq \frac{1}{2}$ ; así como  $m + 2bx_0 \geq k_0$ . Donde la región de localización se satisface bajo la restricción de  $\mathbf{R}_{+,0}^4$ . El cual se define como  $\mathbf{R}_{+,0}^4 = (M(t) \geq 0, P(t) \geq 0, I(t) \geq 0, D(t) \geq 0)$ .

La validación de los resultados obtenidos se realizará mediante una simulación computacional basada en MatLab, en particular se aplica la función ODE45 el cual aplica la aproximación numérica Runge-Kutta de cuarto y quinto orden.

### 3.1 Simulaciones

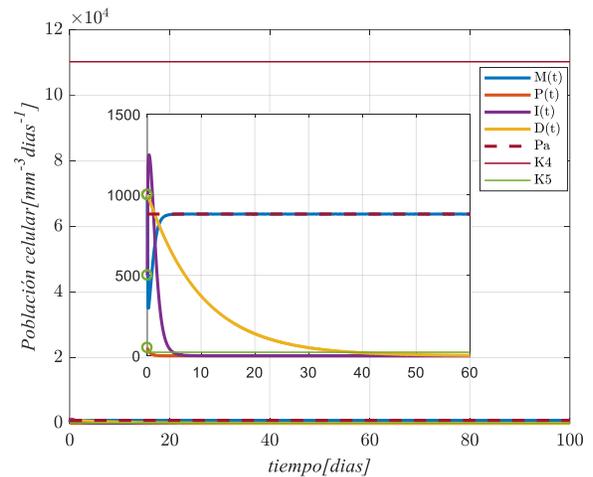
Considerando los valores en la Tabla 3, en la Figura 1 se evidencian los resultados matemáticos para el sistema (2)-(5). El modelo matemático mediante las ecuaciones (2)-(5) tiene tres puntos de equilibrio como se muestran a continuación:

$P_a = (\bar{M}, \bar{P}, \bar{I}, \bar{D}) = \left( \frac{A}{g}, 0, 0, 0 \right)$ , el cual, representa un punto de equilibrio libre de la enfermedad, así como libre de tratamiento. Siendo ahora el segundo punto de equilibrio

$P_b = (\bar{M}, \bar{P}, \bar{I}, \bar{D})$  donde  $\bar{M} = \frac{(bx_0+m)^2}{br}$ ,  $\bar{P} = \frac{brA-g(bx_0+m)^2}{mr(2bx_0+m)}$ ,  $\bar{I} = \frac{brA-g(bx_0+m)^2}{mbr}$  y  $\bar{D} = 0$ , un punto de equilibrio si se cumple la condición de  $brA > g(bx_0 + m)^2$ . El tercer punto de equilibrio es  $P_c = (M^*, P^*, I^*, D^*)$  donde  $M^* = \frac{A+bx_0^2 P^*}{g+rP^*}$ ,  $P^* = \frac{k_0}{k_1}$ ,  $I^* = \frac{(rM^*-bx_0^2)P^*}{m+k_2 D^*}$  y  $D^* = \frac{\sqrt{brM^*-(m+bx_0)}}{k_2}$ , satisfaciendo la condición  $rAM^* > \max \left\{ bx_0^2, \frac{(bx_0+m)^2}{b} \right\}$ .

En la Tabla 3, se muestra la descripción de cada parámetro, así como sus respectivos valores numéricos y unidades propuestos; así mismo el desarrollo matemático para la estabilidad asintótica local para los puntos de equilibrio  $P_a, P_b$  y  $P_c$ , se puede consultar en [7].

Fig. 1. Sistema de ecuaciones (2)-(5) considerando el punto de equilibrio  $P_a$ . Las condiciones iniciales son  $M(0) = 1000$ ,  $P(0) = 50, I(0) = 500, D(0) = 1000$ .



En la Figura 2, se muestra el dominio de localización del sistema (2)-(5) considerando las concentraciones asociado a la dosis de tratamiento (DT) por unidades (unid.) acorde en [7].

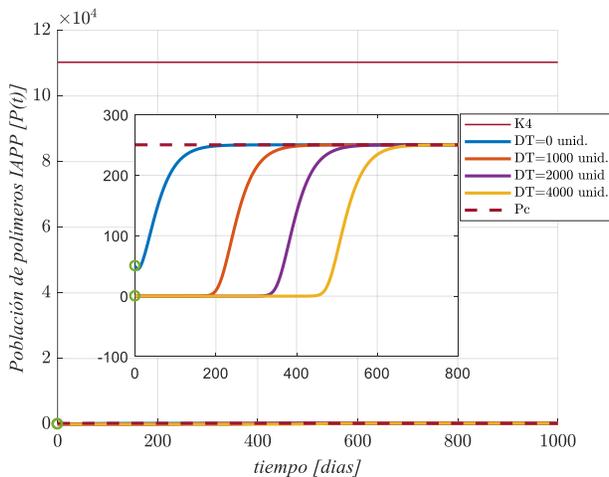
Tabla 3. Descripción de los parámetros en el modelo

Par.	Descripción	Valor	Unid.
$A$	Tasa constante de producción de monómeros IAPP en las células beta pancreáticas	4400	por día
$g$	Tasa constante de degradación de monómeros IAPP debido a procesos de metabolismo	5	por día
$r$	Tasa de polimerización constante (también conocida como la tasa de conversión de monómeros IAPP a polímeros IAPP)	0.3	fibrillas por unidad cuadrada por día
$k_0$	Velocidad a la que el fármaco se degrada	0.1	por día

	del sistema debido a procesos metabólicos		
$k_1$	Velocidad a la que el fármaco aumenta en el sistema	0.0004	por día
$k_2$	Velocidad a la que la población de polímeros se reduce debido a la presencia del fármaco	0.002	por día
$x_0$	Tasa de la longitud crítica del polímero por debajo de la cual el IAPP se degrada en monómeros IAPP normales.	6	
$b$	Tasa de división binaria de los polímeros IAPP	0.0001	fibrillas por unidad cuadrada por día
$m$	Tasa de degradación de los polímeros IAPP debido al metabolismo	0.04	por día

El parámetro  $x_0$ , que se estima en se estima en [7], fue considerado debido a que presenta similitudes con el modelo matemático propuesto por [8].

Fig. 2. Se muestra al conjunto  $K_4$  aplicado a los resultados obtenidos [7], donde se considera en sus resultados numéricos una DT que va de 0 a 4000 unidades. Como se observa las trayectorias para  $P(t)$  cuando  $D(t)$  cambia continúan convergiendo a un punto de equilibrio  $P_c$  donde  $P(t)$  es distinto de cero.



En este trabajo de investigación primeramente se enfoca en analizar matemáticamente el comportamiento biológico de la DMT2 en tiempo para que eventualmente como trabajo a futuro, establecer aspectos críticos que sirve de apoyo para comparar los resultados obtenidos con condiciones reportadas en la literatura.

Como se puede observar en la Tabla 3, las unidades para  $x_0$  no están definidos numéricamente en [7], esto debido a que en [8], consideran a este parámetro como una concentración

de polímeros de tamaño  $n$  de longitud. Recientemente en [9] retoman el trabajo realizado por [7], en el cual consideran como funciones de tiempo a la tasa de división binaria de los polímeros IAPP de longitud  $x$ , y a la tasa de degradación de los polímeros IAPP debido al metabolismo. Sin embargo, en sus resultados, sólo determinan la importancia del parámetro  $k_0$  como sustancial en la elaboración de una estrategia terapéutica eficaz con el objetivo de controlar y detener el desarrollo de la enfermedad. Así mismo en [10] se sugiere que los estudios futuros deberían incluir estudios más fisiológicamente relevantes y en células para permitir un modelo más preciso de interacciones in vivo.

A partir de la figura 1 y figura 2, este trabajo aporta al desarrollo de la literatura [7] y [9], ya que mediante el método LCCI se determina una región en el cual contiene todas las posibles dinámicas que el modelo (2)-(5) genera. Otra contribución de este trabajo es evidenciar matemáticamente la necesidad de realizar mediciones cuantitativas de los parámetros implicados en el modelo patogénico mediante la realización de simulaciones numéricas en el modelo (2)-(5) y establecer implicaciones biológicas donde la amiloidosis se puede controlar en presencia de intervención terapéutica mediante el método LCCI.

#### 4. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se estudió un modelo no lineal que es descrito mediante la relación biológica-matemática en el modelo (2)-(5) cuya Tabla 3 muestra los valores numéricos de los parámetros; además de aplicar el comando de ODE45 de MatLab para la comprobación de resultados. El modelo tiene tres puntos de equilibrio de los cuales el desarrollo matemático para establecer si son localmente asintóticamente estable mediante la aplicación del método indirecto de Lyapunov se puede consultar en [7]. Se muestran los puntos de equilibrio para evidenciar que las trayectorias convergen a ellos y están contenidos dentro de los dominios de localización.

En presencia del plano invariante, el modelo se transforma en el sistema descrito por las ecuaciones (6)-(8), como se aprecia en el Teorema 1, donde el sistema contiene dos puntos de equilibrio, sin embargo, un punto de equilibrio del modelo (sea este  $P_{a^*} = (M_*, P_*, I_*) = (\frac{A}{g}, 0, 0)$ ) se asemeja al punto de equilibrio  $P_a$ ; así mismo, se define al conjunto  $K = \{K_1 \cap K_2 \cap D = 0\}$ , donde  $K = M_{m\acute{a}x} \cap I_{m\acute{a}x} \cap P_{m\acute{a}x} \cap D = 0$ , si y sólo si  $g \geq m$ . Es decir, que el Teorema 1 se satisface si y sólo si la Tasa constante de degradación de monómeros IAPP debido a procesos de metabolismo es mayor o igual a la Tasa de degradación de los polímeros IAPP debido al metabolismo.

Para el punto de equilibrio  $P_{a^*}$  no se aplica el método indirecto de Lyapunov debido a que el plano invariante en  $D(t)$  implica la ausencia de una dosis de tratamiento, las implicaciones biológicas del modelo impactan en DMT2 por lo que es de nuestro interés conocer su comportamiento en tiempo de todas las variables de estado que intervienen en el modelo.

En la Tabla 1, se muestran las funciones localizadoras cuando se considera a  $D(t) > 0$ , con sus respectivas condiciones necesarias; mientras que en la Tabla 2 se presenta el dominio de localización del modelo descrito mediante las ecuaciones (2)-(5).

El Teorema 2 establece que es necesario que la condición  $m > b$ ,  $g \geq m - b$ ,  $x_0 \geq \frac{1}{2}$  y  $m + 2bx_0 \geq k_0$ , se cumplan para establecer las concentraciones máximas de cada variable de estado del modelo completo. La gráfica presentada en la Figura 1 se muestra cada una de las trayectorias las cuales convergen a su punto equilibrio, mientras que en la Figura 2 se aprecia que, sin importar la condición inicial para  $D(t)$ , cada una de las trayectorias convergen al punto  $P_c$ , implicando que las trayectorias no sobrepasan las concentraciones máximas definidas en Tabla 2.

El modelo que se presenta en [8], establece un antecedente para analizar un modelo matemático detallado de prion donde se desarrolla la replicación por polimerización nucleada y se estiman sus parámetros a partir de los datos publicados, donde al variar la tasa de rotura del polímero, se establece que los sistemas de polímeros cortos crecen más rápido. Por lo tanto, los medicamentos que rompen los polímeros podrían acelerar la progresión de la enfermedad, en este caso DMT2. Implicando que como trabajo a futuro sería analizar la similitud entre los modelos [8],[7] y [9], para considerar analizar el modelo (2)-(5) con una entrada de control para su análisis en lazo cerrado; así como el proponer una ley de control no lineal.

#### 4.1 Observaciones generales

Este trabajo de investigación tiene participación en el proyecto de investigación científica titulado 'Sistema digital para la reproducción y evaluación de modelos relacionados a diabetes mellitus insulino dependientes', el cual está registrado en TecNM.

#### 5. REFERENCIAS

[1] H. Sun, P.Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B.b. Duncan, C. Stein, A. Basit, J.C.N.Chan, J.C.Mbanya, M.E.Pavkov, A. Ramachandaran, S.H.Wild, S. James, W.H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E.J. Boyko, D. J. Magliano, "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045", *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119, 2022.

[2] J.R. Brender, S. Salamekh, A. Ramamoorthy, "Membrane disruption and early events in the aggregation of the diabetes related peptide IAPP from a molecular perspective", *Accounts of chemical research*, 45(3), pp. 454-462, 2012.

[3] S. Rathee, "ODE models for the management of diabetes: A review". *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 37, pp.4-15, 2017.

[4] K.E. Starkov, A.P. Krishchenko, "Localization of periodic orbits of polynomial systems by ellipsoidal estimates", *Chaos, Solitons & Fractals*, 23(3), pp.981-988, 2005.

[5] A.P. Krishchenko, K.E. Starkov, "Localization of compact invariant sets of the Lorenz system". *Physics Letters A*, 353(5), pp. 383-388, 2006.

[6] D. Gamboa, L.N. Coria, P.A. Valle, "Ultimate Bounds for a Diabetes Mathematical Model Considering Glucose Homeostasis". *Axioms*, 11(7), 320, 2022.

[7] P. Murali, M. Raman, "Modeling the dynamics of amyloid formation of islet beta cells under therapeutic interventions and its role in discovery of novel target for drug action". *International Journal of Life Science and Medical Research*, 3(1), 1, 2013.

[8] J. Masel, V.A. Jansen, M.A. Nowak, "Quantifying the kinetic parameters of prion replication". *Biophysical chemistry*, 77(2-3), pp. 139-152, 1999.

[9] R.Y. M'pika Massoukou, S.C. Oukouomi Noutchie, N.A. Mbroh, "Global dynamics for a model of amyloid fibril formation in pancreatic islet beta cells subjected to a therapy". *Journal of Biological Dynamics*, 14(1), pp.162-186, 2020.

[10] M. Blencowe, A. Furterer, Q. Wang, F.Gao, M. Rosenberger, L. Pei, H.Nomoto, A.M. Mawla, M.O. Huising, G.Coppola, X.Yang, P.C. Butler, T. Gurlo, "IAPP-induced beta cell stress recapitulates the islet transcriptome in type 2 diabetes". *Diabetologia*, 65, pp.173-187, 2022.