



Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1

Xiomara Rodríguez Sarmiento

Universidad Antonio Nariño
Programa Ingeniería Biomédica
Facultad de Ingeniería Mecánica, Electrónica y Biomédica
Bogotá, Colombia
2023
xrodriguez67@uan.edu.co

Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1

Xiomara Rodríguez Sarmiento

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Ingeniero Biomédico

Director:

Ing. Fabian León Vargas PhD

Codirector:

Ing. David Leonardo Rodríguez Sarmiento

Línea de Investigación: Modelamiento de sistemas biológicos

Universidad Antonio Nariño

Programa Ingeniería Biomédica

Facultad de Ingeniería Mecánica, Electrónica y Biomédica

Bogotá, Colombia

2023

NOTA DE ACEPTACION

El trabajo de grado titulado
Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente
y una librería de comidas mixtas para la simulación
realista de pacientes con diabetes tipo 1, Cumple con
los requisitos para optar
Al título de Ingeniera biomédica.

Firma del Director

Firma Jurado

Firma Jurado

Cuando estés pasando por cosas difíciles...va a terminar, lo superarás. No te rindas, quédate con eso, porque hay muchas cosas buenas por venir.

-Hayley Williams.

A mi hermano, mi principal profesor, quien me acompañó en todas las noches largas de estudio, me sacó de los días oscuros, y día a día sigue enseñándome e impulsándome a seguir adelante. Gracias por guiarme, aterrizar mis ideas y hacerme ver más allá, Sin ti, yo no estaría aquí.

A mis padres, por su apoyo durante años, por su amor, paciencia y esfuerzo. Sin ustedes no sería la ingeniera en la que me he convertido.

A mis docentes, amigos y colegas, quienes me han aportado en el ámbito profesional y personal, que me han enseñado y ayudado en este camino. Gracias a todos, con los que he trabajado codo a codo para lograr cumplir nuestros sueños.

Y finalmente, a la persona más importante, que no se rindió y llego hasta aquí, para ti: it's not a dream anymore!

Agradecimientos

Agradezco al Ing. Fabian León Vargas PhD por su paciencia, tiempo, dedicación, apoyo constante y conocimientos necesarios que me brindo a través de todo el proceso de desarrollo de este importante trabajo de investigación. Además, agradezco su guía y su confianza en mí.

También, quiero expresar mi agradecimiento al Ingeniero Biomédico David Leonardo Rodríguez Sarmiento por su apoyo, tiempo, paciencia, guía y sus valiosos conocimientos en el área de biomédica, que fueron fundamentales para la realización y presentación de este trabajo de investigación.

Resumen

En este trabajo integral de grado se ha actualizado el simulador de pacientes con diabetes tipo 1 de la Universidad Antonio Nariño (DT1-UAN), para abordar limitaciones en la dinámica poco realista de la sensibilidad insulínica (SI) y del modelo de aparición de glucosa en sangre (R_a) que presentaba. Para solucionar estas limitaciones, se realizó la inclusión, en DT1-UAN, de 8 patrones de SI y una librería de 60 perfiles de R_a , correspondientes a comidas mixtas. Ambas implementaciones fueron basadas en resultados de estudios clínicos encontrados en la literatura científica.

Por último, se validó la nueva versión de DT1-UAN, comparando el comportamiento del modelo de la versión anterior de un paciente virtual con el nuevo modelo implementado, haciendo uso de control glucémico en lazo abierto y en lazo cerrado. La validación demuestra que la actualización realizada mejoró la representación de la fisiología de los pacientes virtuales en DT1-UAN. Este avance permitirá obtener conclusiones precisas en las pruebas de nuevas terapias testeadas en la nueva versión de DT1-UAN.

Palabras clave: Comidas mixtas, Diabetes tipo 1, Modelado de sistemas biológicos, Páncreas artificial, Sensibilidad insulínica, Simulador UVA/Padova

Abstract

In this comprehensive degree project, the simulator of patients with type 1 diabetes at Universidad Antonio Nariño (DT1-UAN) has been updated to address limitations in the unrealistic dynamics of insulin sensitivity (SI) and blood glucose appearance (R_a) model it presented. To address these limitations, 8 SI patterns and a library of 60 R_a profiles corresponding to mixed meals were included in DT1-UAN. Both implementations were based on results from clinical studies found in the scientific literature.

Finally, the new version of DT1-UAN was validated by comparing the behavior of the previous version's virtual patient model with the new model implemented, using open-loop and closed-loop glycemetic control. Validation shows that the update improved the representation of the physiology of virtual patients in DT1-UAN. This advancement will allow for precise conclusions in tests of new therapies tested in the new version of DT1-UAN.

Keywords: Artificial pancreas, Biological systems modeling, Insulin sensitivity, Mixed meals, Type 1 diabetes, UVA/Padova simulator.

Contenido

Agradecimientos	ix
Resumen	x
Lista de figuras	xv
Lista de tablas	xvi
1. Introducción	1
1.1. Diabetes	1
1.2. Insulinoterapia en la DT1	2
1.3. Modelos matemáticos y simulaciones de la dinámica glucosa-insulina	3
1.4. Planteamiento del problema	6
1.5. Justificación	7
1.6. Objetivos	7
1.6.1. Objetivo general	7
1.6.2. Objetivos específicos	8
1.7. Protocolo de desarrollo	8
2. Marco Teórico	10
2.1. Páncreas	10
2.2. Diabetes Mellitus	11
2.2.1. Niveles óptimos de glucosa	13
2.2.2. Hipoglucemia e Hiperoglucemia	13
2.2.3. Insulina	13
2.3. Terapias	14
2.3.1. Terapia Basal-Bolo	15
2.3.2. Control en lazo abierto y en lazo cerrado	16
2.3.3. Reto de control de glucosa	17
2.4. Variabilidad intrapaciente modelada por la sensibilidad insulínica	18
2.5. Modelos compartimentales	18
2.5.1. Modelo compartimental del sistema glucosa-insulina	19
2.5.2. Modelo de Dalla Man	23

2.6. Simuladores	25
2.6.1. UVA/Padova	25
2.6.2. Simulador DT1-UAN	27
3. Variabilidad de sensibilidad insulínica	32
3.1. Variación a través de patrones	32
3.2. Implementación de patrones de SI	33
3.3. Resultados de evaluación de la implementación de 8 patrones de SI	39
4. Absorción de comidas mixtas	42
4.1. Implementación de librería de comidas mixtas	44
4.2. Resultado de evaluación de la librería de comidas mixtas	59
5. Evaluación del nuevo comportamiento realista en lazo abierto y cerrado	64
5.1. Evaluación en lazo abierto del nuevo comportamiento	64
5.2. Evaluación en lazo cerrado del nuevo comportamiento	66
6. Discusión	73
6.1. Patrones de SI	73
6.2. Librería de comidas mixtas	74
6.3. Terapias en lazo abierto y en lazo cerrado	76
6.4. Ventajas	76
7. Conclusiones	78
Bibliografía	86
A. Apéndice 1:	88
B. Apéndice 2:	90

Lista de Figuras

1-1. Esquema de un AID en lazo cerrado.	3
1-2. Simulador UVA/Padova versión 2008 y 2013 [20].	5
1-3. UVA/Padova versión de 2018 [21].	6
2-1. Secreción de insulina y glucagón.	11
2-2. A. Primera bomba de insulina creada por el Dr. Arnold Kadish, retomado de [47]. B. Último AID aprobado a la fecha por la FDA, denominado Omnipod 5, retomado de [48].	17
2-3. Representación de modelos compartimentales.	19
2-4. Modelo compartimental del sistema glucosa-insulina de Hovorka [55].	20
2-5. Esquema gráfico del modelo del sistema glucosa-insulina de Hovorka [55].	21
2-6. Simulador DT1-UAN en el entorno de Simulink.	27
2-7. Algunos parámetros con su respectivo valor numérico que se cargan de un paciente (adulto#001).	31
3-1. Sensibilidad insulínica Clase 5, tomado de [52].	33
3-2. A. Se presenta la clase 5 de SI con y sin la afectación del ruido e interpolación. B. Se presenta la clase 8 de SI con y sin la afectación del ruido.	34
3-3. Patrones del 1 al 6 de SI implementados.	35
3-4. Patrones 7 y 8 de SI implementados.	36
3-5. Diagrama de procesos de la función <i>Generador_Patron_SI</i>	37
3-6. Comparación en la modificación del parámetro V_{mx} . En color negro se encuentra modificado V_{mx} por el modelo original (patrón 0) y en color azul por el nuevo patrón de la clase 5.	38
3-7. Actualización en Simulink para usar el nuevo k_{p3} modificado.	39
3-8. Respuesta de la tasa de producción endógena de glucosa en el hígado (EGP) de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).	40
3-9. Respuesta de la tasa de utilización de glucosa por los tejidos (U_{id}) de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).	40
3-10. Respuesta de la glucemia de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).	41
4-1. Clasificación de comidas Large, Medium, Small and Fast de la librería de comidas mixtas.	44

4-2.	Diagrama de procesos de la función <i>Generador_perfiles_Ra</i>	46
4-3.	Actualización de R_a en Simulink.	50
4-4.	Comparación perfiles R_a . En color naranja se encuentra el perfil de R_a genérico, en color azul se encuentra el perfil R_a de la comida C27 de la librería de comidas mixtas sin factor de ajuste y en morado se encuentra esta misma comida con el factor de ajuste.	51
4-5.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C1-C3. B: C4-C6. C: C7-C9.	52
4-6.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C10-C12. B: C13-C15. C: C16-C18.	53
4-7.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C19-C21. B: C22-C24. C: C25-C27.	54
4-8.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C28-C30. B: C31-C33. C: C34-C36.	55
4-9.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C37-C39. B: C40-C42. C: C43-C45.	56
4-10.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C46-C48. B: C49-C51. C: C52-C54.	57
4-11.	Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C55-C57. B: C58-C60.	58
4-12.	Comparación de perfiles R_a . En color naranja se encuentra el perfil de R_a genérico y en color azul el perfil de R_a de la comida C14 de la librería de comidas mixtas.	60
4-13.	En color naranja se encuentra la glucemia e infusión de insulina para una comida genérica, y en azul se encuentra la glucemia e infusión de insulina para la comida C14 de librería de comidas mixtas.	60
4-14.	Comparación de perfiles R_a . En naranja se encuentra el perfil de R_a genérico. En azul el perfil de la librería de comidas mixtas. En morado se encuentra el perfil de la comida C12, en verde se encuentra el perfil de la comida C56 y en rosado se encuentra el perfil de la comida C9 de la librería de comidas mixtas.	61
4-15.	En color naranja se encuentra la glucemia e infusión de insulina para las comidas genéricas y en color azul se encuentra la glucemia e infusión de insulina de las comidas C12, C56 y C9 de la librería de comidas mixtas.	62
5-1.	Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con comidas genéricas en lazo abierto.	65
5-2.	Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con librería de comidas en lazo abierto.	65
5-3.	Tasa de infusión de insulina para los 9 patrones de SI en lazo abierto. En A. Con comidas genéricas. En B. Con la librería de comidas mixtas.	66

5-4. Algoritmo de control PD-Basal empleado.	67
5-5. Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con comida genérica en lazo cerrado.	68
5-6. Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con la comida C14 de la librería de comidas en lazo cerrado.	68
5-7. Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con comida genérica en lazo cerrado.	69
5-8. Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con la comida C14 de la librería de comidas en lazo cerrado.	69
5-9. Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas genéricas en lazo cerrado.	70
5-10. Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas de la librería de comidas en lazo cerrado.	71
5-11. Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas genéricas en lazo cerrado.	71
5-12. Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas de la librería de comidas en lazo cerrado.	72

Lista de Tablas

2-1. Niveles de glucemia según etapas, retomado de [34].	13
3-1. Patrones de SI con sus probabilidades, tomado de [62].	33
4-1. Comidas implementadas en la librería de comidas mixtas.	43
4-2. Diferencia en el AUC de los perfiles de R_a de la librería de comidas mixtas después de la absorción de carbohidratos.	49
5-1. Escenarios para la evaluación.	64
6-1. Diferencias en las medianas de la respuesta de glucemia entre los 8 nuevos patrones de SI implementados y el patrón original.	74
6-2. Verificación de AUC de las comidas implementadas en la librería de comidas mixtas.	75

1. Introducción

1.1. Diabetes

La diabetes, también conocida como diabetes mellitus (DM), es una enfermedad crónica que acontece cuando el páncreas endocrino no produce la suficiente cantidad de insulina o cuando el organismo utiliza ineficazmente esta hormona. La insulina esta encargada de reducir la concentración de glucosa en la sangre (glucemia), a fin de mantenerla en un valor entre 70-180 mg/dL (normoglucesmia).

Si la diabetes no se controla adecuadamente, se puede presentar una hiperglucesmia (glucemia ≥ 180 mg/dL), que con el tiempo trae consecuencias graves como el daño de órganos del cuerpo humano y, especialmente, del sistema nervioso y cardiovascular [1,2].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indicaron en 2014 que cerca de 422 millones de personas en el mundo sufrían de diabetes. La mayoría de ellas residían en países de ingresos bajos y medianos; además, se le atribuyeron a esta enfermedad cerca de 1.5 millones de muertes directas anuales a nivel mundial [3,4].

La OMS identificó en 2019 que, en los países de ingresos medio-altos, la diabetes era la sexta causa de defunción en el mundo y que, para los países de ingresos altos, ésta se encontraba en la posición 10 [5].

La diabetes fue catalogada en ese mismo año como la sexta causa de muerte en el ranking de las “15 causas principales de muerte y pérdidas en salud en las Américas”, registrando cerca de 244,084 muertes directas como enfermedad no transmisible, al mismo tiempo en Colombia se encontraba en la posición 11 [6].

En Colombia, según reportes oficiales de 2020, se estimó que la prevalencia real de personas con dicha enfermedad en el país era de 1 por cada 10. Adicionalmente, el Ministerio de Salud y Protección Social consideró que la diabetes es una de las principales causas de fallecimiento entre los 30 y 70 años, lo que contribuye a ataques cardíacos, apariciones de coágulos sanguíneos cerebrales, amputaciones de miembros inferiores y deterioro de la función del riñón [7].

Teniendo en cuenta esas consecuencias, el ministerio de salud creo el Plan Decenal De Salud Publica (PDSP) 2022-2031, en donde se plantea como objetivo dentro de la “Prioridades de Eventos en Salud Pública Metas Cardiovascular y Metabólica” buscar que en 2031 se reduzca en un 25% la mortalidad prematura por DM en la población entre 30 y 70 años [8].

Dentro de los distintos tipos de diabetes que existen, se encuentra la diabetes tipo 1 (depen-

diente de inyecciones de insulina), tipo 2 (el organismo no utiliza adecuadamente la insulina que produce), y la diabetes gestacional, que es un trastorno transitorio producido durante el embarazo que conlleva el riesgo de padecer diabetes tipo 2 para la madre y el bebe en el futuro [3].

La diabetes tipo 1 (DT1) o insulino dependiente, se caracteriza por una producción deficiente de insulina debido a la autodestrucción de las células beta pancreáticas responsables de producirla. Su causa es desconocida, actualmente inevitable, y se puede padecer desde la infancia [9].

En una revisión sistemática de 193 estudios, se encontró una prevalencia del 9,5% de los casos de diabetes en el mundo y una incidencia global de DT1 de 15 personas por cada 100.000 [10]. Las principales complicaciones asociadas a diabetes son [3]:

- Insuficiencia cardiaca (Infarto del miocardio)
- Trastornos cerebrovasculares
- Insuficiencia renal
- Amputación de miembros inferiores
- Pérdida visual
- Afección o daño del sistema nervioso
- Complicaciones en el embarazo, como muerte fetal

1.2. Insulinoterapia en la DT1

La DT1 se trata controlando los niveles de glucemia con ayuda de la insulinoterapia. Esta terapia consta de una insulina basal y la aplicación de bolos de insulina prandial (Se utiliza antes de las comidas para metabolizarlas).

La insulina basal genera una acción prolongada en el tiempo en comparación con los bolos de insulina, que actúan de forma más rápida y enfocada en reducir los picos de hiperglucemia postprandial (hiperglucemia después de la ingesta de comida) [11]. A este tratamiento se le adhiere la implementación de una dieta y un estilo de vida saludable con ejercicio [12].

Una forma de llevar a cabo la insulinoterapia en pacientes con DT1, es a través de un sistema de Administración Automática de Insulina (AID en inglés, también conocido como páncreas artificial), el cual se encarga de suministrar insulina de forma continua de acuerdo con los niveles de glucosa en la sangre.

Un AID funciona empleando un lazo cerrado de control, en donde se retroalimenta información de los niveles de glucosa en sangre del paciente y se calcula la dosificación adecuada. En este sistema, cualquier desviación en el nivel de glucosa en sangre con respecto a un objetivo de control definido o de referencia, es corregida automáticamente [13].

1.3 Modelos matemáticos y simulaciones de la dinámica glucosa-insulina 3

Este lazo cerrado se constituye de un Monitor Continuo de Glucosa (MCG) que proporciona los valores en los que se basa el algoritmo de control buscando ante todo actuar de forma segura para evitar eventos graves de hiperglucemia e hipoglucemia ($\text{glucemia} \leq 70 \text{ mg/dL}$). El valor de dosificación correcta de insulina es entonces indicado a una bomba de insulina [14], la cual infunde dicha cantidad al paciente. Ver Fig. 1-1 .

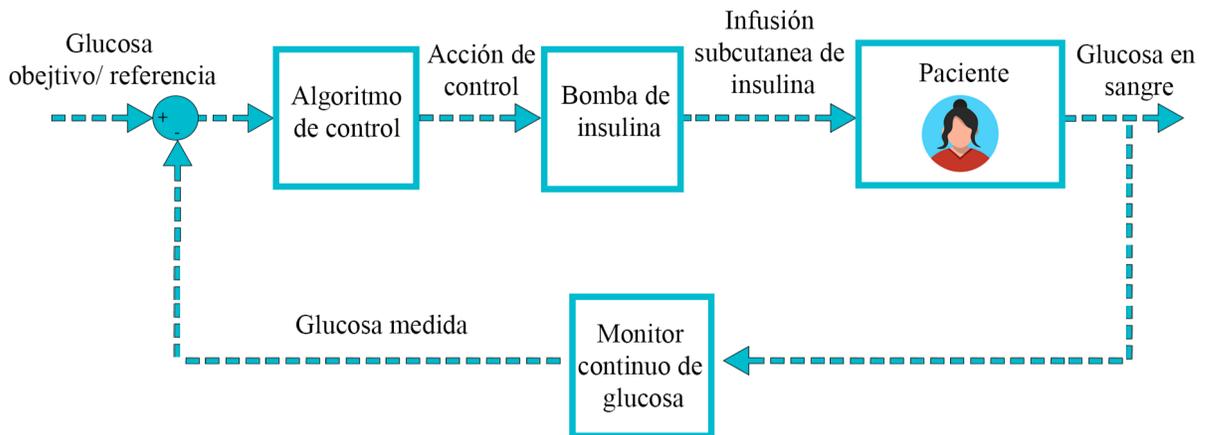


Figura 1-1.: Esquema de un AID en lazo cerrado.

Un algoritmo de AID puede ser, a modo de ejemplo, un controlador PID con acción proporcional-integral-derivativa, proporciona más insulina a valores más altos de glucosa en sangre (P), o a mayor tiempo se encuentre la glucosa alta (I), o a mayor rapidez suba la glucosa (D) y, por el contrario, puede lograr brindar menos insulina cuanto más se acerque a la hipoglucemia, cuanto más tiempo esté la glucosa baja, y cuanto más rápido se acerque la hipoglucemia [15]. La insulino-terapia también puede ser implementada en lazo abierto. En esta se emplea la bomba de infusión de insulina con un CGM, pero es el paciente quien toma las decisiones de la dosificación de insulina en todo momento [16].

1.3. Modelos matemáticos y simulaciones de la dinámica glucosa-insulina

La implementación de simulaciones de modelos matemáticos de la dinámica glucosa-insulina de pacientes con DT1, ha potenciado la investigación de los sistemas AID y del tratamiento de la diabetes, haciendo posible realizar pruebas in-silico que permiten ahorrar tiempo y dinero en las investigaciones. Además, gracias a estos es posible realizar validaciones del funcionamiento de estrategias de control, incluso logrando reemplazar estudios preclínicos con animales [17, 18].

Para la validación de diferentes algoritmos de control de sistemas AID para tratar la DT1, se ha empleado desde 2009 ensayos de simulación numérica que integran el cálculo matemático para estimar el comportamiento del sistema glucosa-insulina [13].

En el caso de la Universidad Antonio Nariño, se implementó un simulador de pacientes con DT1 (simulador DT1-UAN) que utiliza el mismo modelo del sistema glucosa-insulina que el simulador más destacado en pruebas preclínicas para sistemas AID, el simulador UVA/Padova.

Este simulador es un software desarrollado por la Universidad de Virginia (UVA) y la Universidad de Padova para potenciar el desarrollo de nuevos algoritmos de control. Este simulador ha sido el único aceptado por la agencia de medicamentos de USA (FDA) como reemplazo de pruebas preclínicas en animales.

Incluye 100 pacientes virtuales adultos, 100 adolescentes y 100 niños, además permite ingresar escenarios particulares de comidas (cantidad, horario y duración), así como un tratamiento particular con insulina (cantidad e instante de las dosis de insulina basal/bolo). En el simulador también se definen datos como, tiempo de simulación (duración y hora del día), hardware a utilizar (modelos de bomba y sensor), y la ley de control.

En la simulación se pueden apreciar los valores de glucosa en sangre en cada momento, las inyecciones o dosificaciones de insulina basal/bolo, datos especificados por el usuario en el controlador, y la ingesta de carbohidratos (CHO) [19].

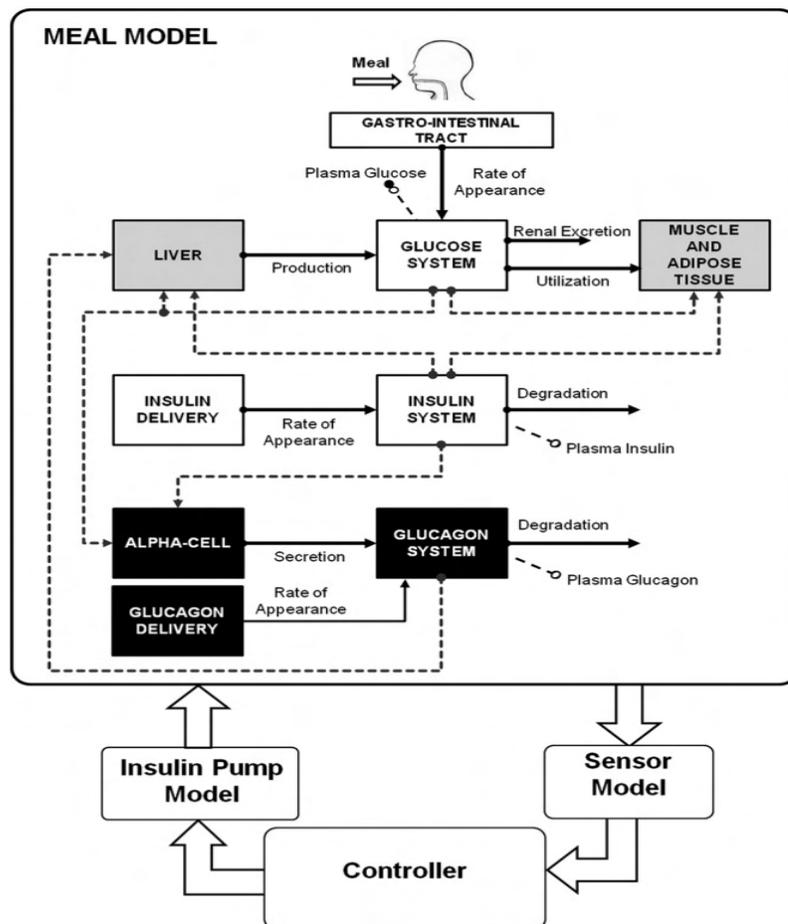


Figura 1-2.: Simulador UVA/Padova versión 2008 y 2013 [20].

A día de hoy existen tres versiones del simulador, la primera versión fue en 2008. En la Fig.1-2 se puede apreciar el modelo compartimental utilizado, donde se encuentra, el tracto gastrointestinal, la cinética de la glucosa y la cinética de la insulina (bloques en blanco). La segunda versión fue aprobada en 2013 Fig.1-2, en gris se encuentran los bloques que se actualizaron y en negro los que se añadieron [20].

Por último, se encuentra la versión de 2018, no disponible actualmente de forma comercial. En la Fig.1-3 se puede observar algunas nuevas incorporaciones de esta versión, como por ejemplo un modelo de contrarregulación y una función de variabilidad de la sensibilidad insulínica (SI) [21].

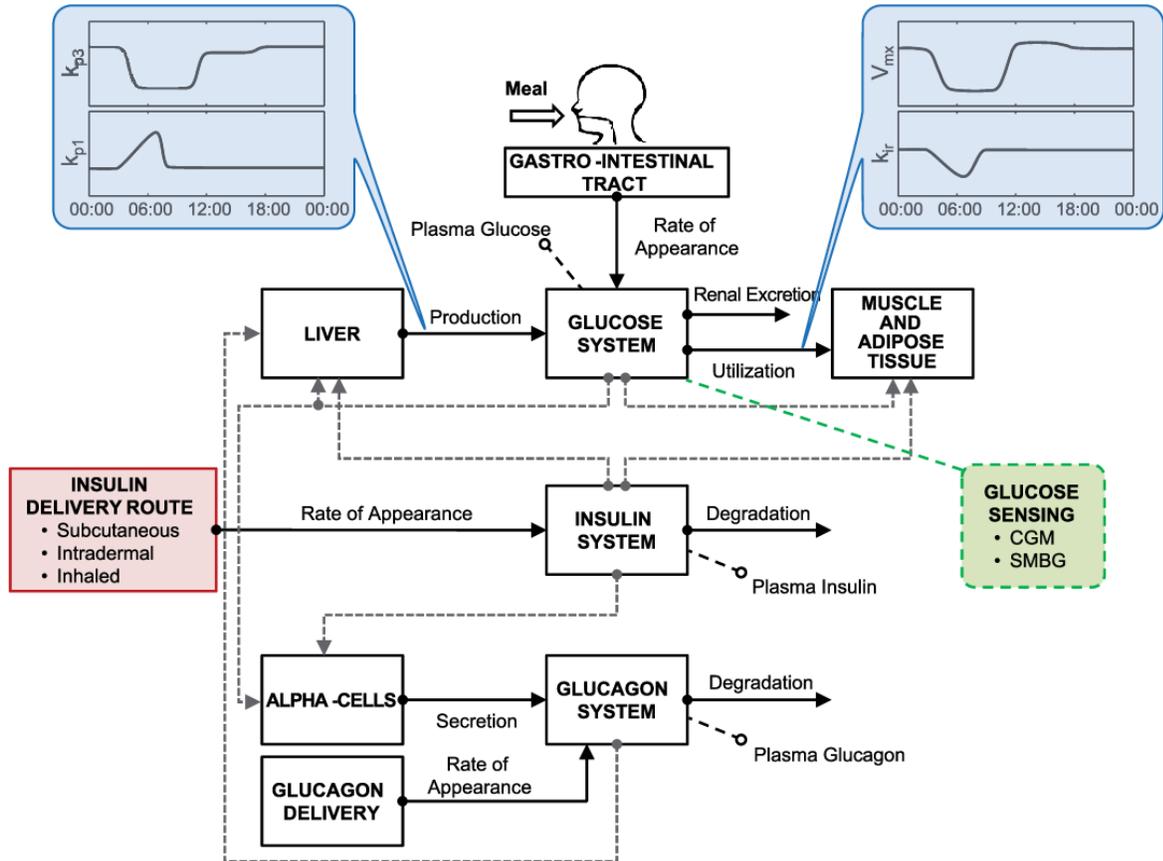


Figura 1-3.: UVA/Padova versión de 2018 [21].

Teniendo en cuenta las limitaciones de disponibilidad que presenta la última versión del simulador UVA/Padova en la actualidad, y dada la necesidad de contar con herramientas de cómputo más realistas para el diseño de sistemas AID modernos, en este trabajo se propone el desarrollo de una versión propia que incluya funcionalidades como variabilidad paramétrica que representen cambios de sensibilidad insulínica en el tiempo, así como perfiles de aparición de glucosa en sangre que provengan de comidas mixtas (diversidad de grasas, proteínas, carbohidratos, energía y fibra).

1.4. Planteamiento del problema

Una administración eficiente y automática de insulina reduce o retrasa la aparición de complicaciones en órganos, además de disminuir el riesgo de muerte en personas con DT1. La implementación de un simulador de pacientes con DT1 que exhiba un comportamiento realista posibilita evaluar algoritmos de control de sistemas AID [13].

En la actualidad, la Universidad Antonio Nariño (UAN) cuenta con el simulador DT1-UAN,

el cual está basado esencialmente en la versión de 2008 del simulador UVA/Padova y los subsistemas de la cinética del glucagón y de absorción oral de la versión 2013. El principal problema de este simulador es que no refleja una dinámica glucosa-insulina realista de SI y de perturbaciones que representen ingestas de comidas mixtas, por lo que se obtiene un comportamiento similar para todas las comidas [22].

Este proyecto integral de grado busca actualizar el simulador DT1-UAN con el fin de que incluya dinámicas de aparición de glucosa en sangre propias de distintos tipos de comida (es decir, distintas combinaciones de carbohidratos, proteínas y grasas), en conjunto con variaciones temporales de parámetros asociados a la sensibilidad insulínica que permitan incrementar el realismo observado en las simulaciones.

1.5. Justificación

Conseguir un comportamiento más realista en el simulador DT1-UAN, posibilita evaluar y diseñar algoritmos de control de sistemas AID más complejos, capaces de funcionar en escenarios con condiciones realistas. Se espera que con el tiempo esto ayude a conseguir mejores sistemas de control, más eficientes y seguros, brindando un tratamiento automático eficaz capaz de evitar por igual la hiperglucemia y la hipoglucemia, o incluso mejorar las terapias en lazo abierto.

Agregar al simulador un nivel de realismo superior, permitirá que los algoritmos diseñados con éste sean cada vez más confiables y puedan, posteriormente, ser más fácilmente incorporados en pruebas clínicas de sistemas AID.

Vale la pena destacar que el simulador UVA/Padova del 2013 ha sido citado cerca de 596 veces y su artículo de la versión de 2018, 131 veces. Además, los simuladores de 2008 y 2013 han sido empleados en pruebas previas a ensayos clínicos ambulatorios de sistemas AID [13]. Esto evidencia la importancia que han tenido los simuladores de pacientes virtuales con DT1 y su uso en el ámbito investigativo.

1.6. Objetivos

De acuerdo con lo anterior, en este trabajo de grado se propone alcanzar los siguientes objetivos:

1.6.1. Objetivo general

Actualizar al simulador DT1-UAN para que represente estudios pre-clínicos realistas, a partir de la implementación de la variación paramétrica realista del modelo glucosa-insulina, en función de la sensibilidad insulínica y la tasa de aparición de glucosa en sangre.

1.6.2. Objetivos específicos

- Caracterizar la variación circadiana observada en algunos estudios clínicos de sensibilidad insulínica.
- Determinar distintos perfiles de aparición de glucosa en sangre pertenecientes a comidas mixtas, a partir de resultados de estudios clínicos encontrados en la literatura.
- Implementar sobre el simulador DT1-UAN las variaciones paramétricas de sensibilidad insulínica y los perfiles de aparición de glucosa en sangre de comidas mixtas definidos previamente.
- Evaluar el nuevo comportamiento realista de los pacientes virtuales obtenido con la actualización del simulador DT1-UAN.

1.7. Protocolo de desarrollo

Para cumplir con los objetivos planteados, se definieron las siguientes cuatro fases de desarrollo:

Fase 1: Variabilidad circadiana de la sensibilidad insulínica del sistema glucosa-insulina.

En esta fase, se analizaron a través de bases de datos científicas adquiridas por la UAN, como Scopus, ScienceDirect y Web of Science, artículos sobre los antecedentes, problemas y soluciones del modelado del sistema glucosa-insulina, haciendo hincapié en la dinámica de la sensibilidad insulínica.

Además, también se analizaron varios modelos del sistema glucosa-insulina a partir de estudios científicos y trabajos de grado de investigaciones, sobre pacientes con DT1 con el fin de analizar estrategias de implementación y de discriminar aquellos parámetros comúnmente usados para reflejar variaciones en la sensibilidad insulínica.

Con ello, se continuó con el estudio de la implementación del modelo del sistema glucosa-insulina realizada en el simulador UVA/Padova con el fin de establecer estrategias de adaptación de la sensibilidad insulínica. Así se logró definir los parámetros y el tipo de variación a emplear para representar la dinámica realista de la sensibilidad insulínica.

Fase 2: Identificación de librería de comidas mixtas.

En esta fase, se consultaron bases bibliográficas de carácter científico de la UAN, en las cuales se buscaron estudios donde se presentaran perfiles de aparición de glucosa en sangre propios de distintas composiciones nutricionales como carbohidratos, proteínas y grasas. A partir

de esto, se analizaron las estrategias de implementación de dichos perfiles en simuladores del sistema glucosa-insulina, y se definió cómo realizar este proceso en la actualización del simulador DT1-UAN.

Se evaluaron alternativas de diseño e implementación de una librería de comidas mixtas en Matlab y se seleccionó el conjunto de comidas que se implementaría en la actualización del simulador DT1-UAN, de las cuales se adquirieron los datos del comportamiento de la tasa de aparición de glucosa en el tiempo.

Fase 3: Implementación de las dinámicas realistas en el simulador DT1-UAN.

En esta fase, se realizó un análisis detallado al simulador DT1-UAN desarrollado en Matlab para determinar el acondicionamiento de cada uno de los submodelos que componen el simulador. Con ello, se aplicó de manera apropiada la implementación de variaciones realistas de la sensibilidad insulínica y la librería de comidas mixtas previamente establecidas.

Fase 4: Evaluación de la actualización del simulador DT1-UAN.

En esta última fase se evaluó el comportamiento realista de las simulaciones in-silico obtenidas con la actualización del simulador DT1-UAN realizada en este proyecto. Para ello, se implementaron estrategias de control de glucosa, en lazo abierto y cerrado, y se analizaron los resultados de su desempeño en los pacientes virtuales con y sin las características realistas incluidas en la nueva versión.

2. Marco Teórico

2.1. Páncreas

El páncreas es un órgano ubicado en la pared abdominal posterior del cuerpo, a nivel de las vértebras lumbares 1 y 2, que cumple funciones tanto endocrinas como exocrinas. En cuanto a las funciones exocrinas, el páncreas sintetiza enzimas digestivas pancreáticas (zimógenos), que se liberan en el sistema glandular y en los conductos pancreáticos. Una vez en el duodeno, estas enzimas se activan y se transforman en amilasas, lipasas, peptidasas y nucleasas, lo que ayuda a digerir los alimentos que ingresan desde el estómago, al intestino delgado.

Por otro lado, la función endocrina, el páncreas la desempeña por medio de los islotes de Langerhans. El páncreas cuenta con cerca de 1 a 2 millones de islotes, que están constituidos por tres principales tipos de células: las alfa, que componen del 25 % de la totalidad de células y secretan la hormona glucagón; las beta, que representan el 70 % y secretan la hormona insulina y la amilina; y las delta que representan el 5 % y secretan somatostatina. También hay células PP, que producen polipéptido pancreático [23].

El cuerpo humano necesita energía para poder funcionar, la cual se puede obtener a partir de los alimentos que se ingieren, principalmente de carbohidratos (glúcidos) formados por carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O). Estos al pasar por el estómago e intestino, se transforman mediante la digestión en glucosa, que pasa a la sangre y, en ese momento actúan las hormonas de insulina y glucagón.

La principal función de la insulina es permitir que la glucosa entre en las células y pueda ser utilizada como fuente de energía en ellas. Sin insulina, demasiada glucosa se acumula en la sangre, provocando hiperglucemia. Cuando comienza a existir glucosa en exceso en el organismo, se segrega más insulina que glucagón. Si la glucosa en la sangre es baja, se inhibe la producción de insulina, haciendo que las células alfa secreten glucagón (ver Fig. 2-1). El glucagón se convierte en glucosa por el hígado y, posteriormente, se libera al torrente sanguíneo. Si la glucosa es demasiado baja, puede presentarse la hipoglucemia [24-26].

Por ende, para que el organismo funcione correctamente, los niveles de glucosa se deben mantener en un determinado intervalo, el cual se verá detalladamente en la sección 2.2.1.

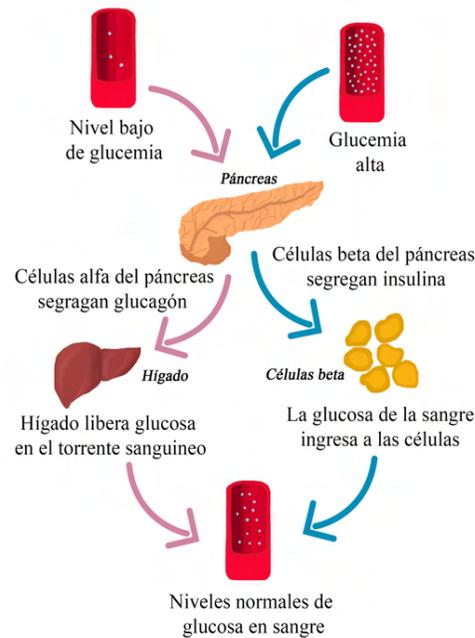


Figura 2-1.: Secreción de insulina y glucagón.

2.2. Diabetes Mellitus

De acuerdo a la OMS, como se menciono previamente, la diabetes o Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no puede producir suficiente insulina o cuando el cuerpo no emplea de manera adecuada la que se produce.

Se tienen indicios de esta enfermedad desde 1535 a.C. a partir del papiro de Ebers del antiguo Egipto descubierto por Georg Ebers. En él se habla de esta enfermedad haciendo referencia a personas con abundante excreción de orina, así como también menciona medidas y remedios para enfrentarla. Luego, en el año 600 a.C., el Hindu Susruta describió esta enfermedad como la “enfermedad de la orina de dulce”, de la cual distinguió dos formas: una asociada a obesidad y la inactividad, y otra asociada a la desnutrición aguda grave.

En el 250 a.C. Apolonio de Memfis, le dio el nombre de diabetes a la enfermedad que se presentaba con síntomas de debilidad, intensa sed y excreción abundante de orina. En la historia también se tiene registros en donde los indios y griegos trataban a personas que orinaban un líquido dulce. El médico británico Thomas Willis, a partir del conocimiento del sabor dulce de la orina y quien instruyó a la degustación de la orina como una prueba diagnóstica para esta enfermedad, fue quien nombro en 1679 a la enfermedad con el término Diabetes Mellitus, debido a que mellitus significa “de miel”.

En 1989 Bernard Naunyn en su obra *Der diabetes mellitus*, mencionó que casi todos los alimentos forman parte de una reserva de glucosa, allí enfatizó que la restricción de ingesta del paciente con diabetes debía hacerse con base en el consumo calórico total y no a una

restricción alimentaria específica. Mas tarde el médico árabe Avicena describió la relación que existía entre la diabetes y la necrosis de las extremidades [27,28].

Desde entonces se ha investigado muchos sobre esta enfermedad, lo que ha llevado al conocimiento actual de ella. Sabemos que existen varios tipos de diabetes:

La primera de ellas, es la diabetes tipo 1 (DT1), la cual es provocada por la destrucción de las células beta a través de un mecanismo autoinmune. El sistema inmunitario está concebido para proteger al organismo de ataques externos, pero en este caso se convierte en agresor y causa daño al mismo organismo, lo que hace que se detenga la producción de insulina en el cuerpo.

Por esta razón, los niveles de glucosa en sangre aumentan, en especial después de comer [29] y se elimina por medio de la orina. Para las personas con DT1 es necesario la administración de la insulina de forma externa [30].

Esta enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, aunque normalmente se desarrolla desde la niñez o la adolescencia. Los síntomas más comunes son el cansancio, hambre y pérdida de peso. Debido a la incapacidad del organismo para producir insulina, se conduce a la hiperglucemia, que si no es tratada puede provocar complicaciones graves, como enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, ceguera y accidentes cerebrovasculares.

En 1993, el Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) informó sobre la relación entre la hiperglucemia y el riesgo de micro y macro complicaciones crónicas vasculares. Además, demostró que un tratamiento intensivo con insulina que mantenga los niveles de glucosa en sangre cerca de la normoglucemia puede reducir significativamente el riesgo de complicaciones crónicas asociadas con la diabetes [31]. Al tratar la diabetes con administración de la insulina de forma externa, es importante tener precaución con provocar hipoglucemia, y sus consecuencia.

El segundo tipo es la diabetes de tipo 2 (también llamada no insulino dependiente), la cual es causada por un uso ineficiente de la insulina, principalmente por exceso de peso e inactividad física. Este tipo de diabetes puede diagnosticarse solo después de varios años de evolución y la aparición de complicaciones. Hasta hace poco, solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se manifiesta en niños.

Su tratamiento puede variar en función de la fase en que se diagnostique y de la evolución que presente. Sin embargo, siempre se debe seguir un plan de alimentación sano, junto con la realización de actividad física para ayudar a controlar el peso corporal. Además, puede ser necesario añadir medicación (antidiabéticos orales o pastillas), y en ocasiones pueden necesitarse la administración de insulina. [32]

El tercer tipo de diabetes es la diabetes gestacional, que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia durante el embarazo, alcanzando valores superiores a lo normal pero encontrarse por debajo de los valores determinados para el diagnóstico de diabetes.

Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, tanto ellas como sus hijos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en el futuro. La diabetes gestacional puede detectarse mediante

pruebas prenatales. [33].

2.2.1. Niveles óptimos de glucosa

Los niveles de glucemia varían de acuerdo a la glucemia basal (en ayunas o antes de las comidas) y a la glucemia postprandial (dos horas después de las comidas), al igual que en etapas como la nocturna donde los niveles descienden. Estos niveles se pueden ver en la Tabla 2-1, los cuales son brindados por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD) por medio de la Fundación para la Diabetes [34].

Tabla 2-1.: Niveles de glucemia según etapas, retomado de [34].

<i>Etapas</i>	<i>Óptimo</i>	<i>Subóptimo</i>	<i>Riesgo alto</i>
<i>Antes de las comidas (mg/dL)</i>	70 -145	>145	>160
<i>Después de las comidas (mg/dL)</i>	90-180	180-250	>250
<i>Hora de dormir (mg/dL)</i>	120-180	<120 -180-200	<80 o >200
<i>Nocturnas (mg/dL)</i>	80-160	<75 o >160	<70 o >200

2.2.2. Hipoglucemia e Hiperglucemia

La hipoglucemia como se mencionó previamente, se presenta cuando el nivel de glucosa en la sangre se encuentra por debajo de 70 miligramos por decilitro (mg/dL). Sin embargo, estos valores deben ser evaluados según sea el caso de la persona. Por ejemplo, en mujeres embarazadas, el rango aceptable se encuentra entre 60 y 65 mg/dL, mientras que en personas con cardiopatía isquémica o crisis epilépticas, a quienes una hipoglucemia pueda resultar mucho más peligrosa, el rango se encuentra entre 80 y 90 mg/dL.

Cuando la hipoglucemia no se trata, puede causar periodos de confusión o episodios de desmayos. La hipoglucemia grave puede provocar convulsiones, estados de coma e incluso la muerte. [35, 36].

La hiperglucemia por otro lado, se presenta cuando los niveles de glucosa en la sangre son mayores de 180 mg/dL, que sucede cuando el cuerpo no presenta una cantidad suficiente de insulina [37, 38].

2.2.3. Insulina

La insulina es una hormona generada por las células beta del páncreas endocrino que funciona como una llave para abrir la puerta a la glucosa en las diferentes células del cuerpo humano,

permitiéndoles obtener la energía necesaria para realizar sus funciones.

La cantidad de insulina aumenta rápidamente en el momento en que se ingieren alimentos, debido a la glucosa que se genera de ellos a partir de los carbohidratos (CHO), los cuales se almacenan en el hígado como glucógeno. En ayunas, estos almacenamientos de glucógeno van disminuyendo lentamente para mantener el nivel de glucosa constante en el cuerpo. Por lo tanto, el organismo necesita insulina durante el ayuno nocturno y entre las comidas del día para controlar los niveles de glucosa de manera adecuada.

Es necesario el suministro de insulina durante las 24 horas del día de forma variable, ya que no se necesita la misma cantidad de esta hormona durante todo el día. Por ejemplo, cuando se ingieren alimentos se necesita más insulina que cuando se realiza alguna actividad física. Un mal funcionamiento de la insulina puede deberse a la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo que produce una deficiencia de insulina. También puede deberse a una alta resistencia insulínica, que se produce cuando las células del cuerpo, como las de los músculos, las grasas o las del hígado, no responden adecuadamente a la insulina y no logran abrir la puerta a la glucosa.

Por lo tanto, cuando existe una mayor resistencia insulínica, se produce una menor sensibilidad insulínica, que se refiere a la capacidad de las células del cuerpo para responder a la insulina y permitir que la glucosa ingrese. Cuanto más sensible sea una persona a la insulina, menor será la cantidad de insulina necesaria en el cuerpo [36, 39, 40].

La insulina se mide en Unidades Internacionales (UI), Unidades (U) o en concentración molar (pmol/L). Existen diferentes tipos de insulina según las necesidades del paciente. A continuación se mencionan algunos [11]:

- La insulina de acción rápida: comienza a funcionar 15 minutos después de la inyección, alcanza su máximo efecto después de una hora y es efectiva durante dos a cuatro horas.
- La insulina regular o de acción corta: llega al torrente sanguíneo 30 minutos después de la inyección, tiene su efecto máximo dos o tres horas después y es eficaz durante 3 a 6 horas.
- La insulina de acción intermedia: llega al torrente sanguíneo 2 a 4 horas después de la inyección, tiene su efecto máximo de 4 a 12 horas después y es eficaz durante 12 a 18 horas..
- La insulina de acción prolongada: llega al torrente sanguíneo varias horas después de la inyección y tiende a mantener los niveles de glucemia bajos durante 24 horas.

2.3. Terapias

A principios de 1900 G.L. Zuelzer, un médico de Berlín, sacó a un paciente diabético del estado de coma empleando un extracto de páncreas. Sin embargo, no pudo seguir investigando

sobre este tratamiento debido a que le retiraron los apoyos económicos.

En 1921, el fisiólogo Nicholae Paulescu informó que un extracto pancreático al que nombro "pancréine" disminuía la excreción urinaria de glucosa y cetonas en perros cuando se les inyectaba.

El 11 de enero de 1922, Leonard Thompson, un joven diabético de 14 años de edad, se convirtió en el primer paciente en recibir el llamado extracto pancreático desarrollado e investigado por Frederick Banting, Charles H. Best y J.B. Collip.

Entre 1945 y 1955, se estableció la estructura química de la insulina mediante investigaciones desarrolladas por Frederick Sanger, y en 1966 se logró obtener la insulina humana sintética por Michael Katsoyannis.

En 1978, se logró la biosíntesis de la insulina mediante la recombinación genética empleando ADN recombinante de *Escherichia coli*, lo que inició un nuevo tratamiento para las personas con diabetes [27, 28].

El objetivo principal del tratamiento de la DM es mantener la glucemia dentro del nivel normoglucémico (70-180 mg/dL) para minimizar las complicaciones y el riesgo de enfermedades. Se basa principalmente en la dieta, el ejercicio y la medicación.

En una persona con DT1, es necesaria la administración externa de insulina debido a la incapacidad del páncreas de producir esta hormona, como se mencionó previamente. La insulina se administra mediante inyecciones subcutáneas en el brazo o en el abdomen, en el tejido adiposo existente. Este tratamiento se conoce como Múltiples Inyecciones Diarias (Multiple Daily Injections (MDI)) [41].

La necesidad de insulina varía según los alimentos consumidos y la actividad física practicada. Cualquier cambio en la dieta o actividad deportiva requiere un cambio en la dosis de insulina. Una dieta estable y una actividad física regular no cambian mucho las dosis de insulina aplicadas.

La dosis de insulina se puede administrar a través de distintos dispositivos, como las bombas de insulina. Estas inyectan insulina de acción rápida las 24 horas del día a través de un pequeño catéter y una cánula, y la cantidad se puede ajustar según las necesidades de la persona. A este tratamiento se lo conoce como Inyección Continua de Insulina Subcutánea o Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) en inglés. [42].

2.3.1. Terapia Basal-Bolo

Para el tratamiento de CSII es importante tener en cuenta dos factores. El primero es el control de la glucosa basal, para lo cual se suministran cantidades de insulina de manera continua, siguiendo un perfil diario configurado junto a un clínico. El segundo factor es la compensación de comidas [39, 43]. En este caso, se suministra cierta cantidad de insulina en un momento determinado, lo que se conoce como bolo. Su efecto es mucho más agresivo, por lo que se deben tomar diversas precauciones durante su administración, como la insulina activa en el organismo, la actividad física y la cantidad de alimentos ingeridos.

Algunos términos que se utilizan para el control de la glucemia mediante esta terapia son la insulina total diaria, que corresponde al promedio de uso diario de insulina, y la tasa basal, que se refiere a la dosis de insulina que mantiene el nivel de glucemia en un rango adecuado durante la etapa de sueño y ayuno [42,44].

Uno de los principales controles que se realiza para calcular el bolo que se va a administrar es la estimación de la cantidad de carbohidratos que se van a ingerir. Para esto, se utilizan ecuaciones como la siguiente:

$$Bolo = \frac{CHO}{CR} + \frac{GP_{med} - GP_{obj}}{CF} - IOB \quad (2-1)$$

Donde CR es la proporción de carbohidratos o carbohydrate ratio, que describe cuántos gramos de carbohidratos (CHO) pueden ser cubiertos o compensados con una unidad de insulina. CF es el factor de corrección, que indica cuánto disminuirá generalmente 1 unidad de insulina de acción rápida el nivel de glucemia durante 2 a 4 horas cuando se encuentra en ayunas o antes de una comida. GP_{med} es la glucemia promedio. GP_{obj} es la glucemia objetivo o de referencia, es decir, el nivel de glucosa en sangre al que se desea llegar después de administrar la dosis de insulina. IOB es la insulina activa en el organismo, es decir, la cantidad de insulina que aún está presente y tiene efecto en el cuerpo después de una dosis anterior de insulina.

2.3.2. Control en lazo abierto y en lazo cerrado

Actualmente, las personas con DT1 utilizan terapias de inyección múltiple de insulina (MDI) o una CSII para mantener sus niveles de glucemia dentro de los límites normales (70-180 mg/dL), minimizar los episodios de hipoglucemia y reducir la hiperglucemia. Para la regulación de la administración de insulina, se utilizan algoritmos de control que se basan en datos proporcionados por los sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM). Estos algoritmos se validan in-silico y se prueban en ensayos clínicos controlados en humanos. Sin embargo, las limitaciones de la administración subcutánea y la tecnología actual aún no permiten un control en lazo cerrado completo.

Por lo tanto, la mayoría de los ensayos clínicos utilizan una estrategia de control híbrida que combina un bolo de insulina (calculado a partir de los datos de la comida ingerida) y un algoritmo de control que administra insulina en el período postprandial sin anuncio de comidas, es decir, en lazo abierto y cerrado [45].

Control en lazo abierto

Con este tratamiento, la dosis de insulina se determina y administra en función de una programación establecida sin tener en cuenta el nivel en tiempo real de glucemia del paciente.

Esto significa que se trata de una terapia en la que el paciente recibe una cantidad de insulina fija y predeterminada en momentos específicos del día sin ajustar la dosis en función de los cambios en los niveles de glucemia.

Administración Automática de Insulina

Gracias a la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) [46], se han desarrollado algoritmos de control para la Administración Automática de Insulina (AID) a través de la ingeniería, los cuales vinculan los CGM con la terapia CSII. Estos algoritmos son el cerebro de estos dispositivos. En la Fig. 2-2 se puede observar cómo han evolucionado las bombas de insulina gracias también al empleo de los algoritmos de control. A la izquierda se encuentra la primera bomba de insulina creada por el Dr. Arnold Kadish [47], y a la derecha el último AID aprobado por la FDA en el mercado, denominado Omnipod 5 [48]. Otros AID aprobados en el mercado son el M670G, CIQ, DBLG1/DBL-hu y el M780G [49].

En el diseño de estos dispositivos se tienen en cuenta factores fisiológicos, limitaciones del sistema, objetivos clínicos, entre otros. Por lo tanto, no existe una solución definitiva para la realización de estos dispositivos, sino que existen varios enfoques o soluciones, y cada uno tiene sus respectivas ventajas y desventajas.

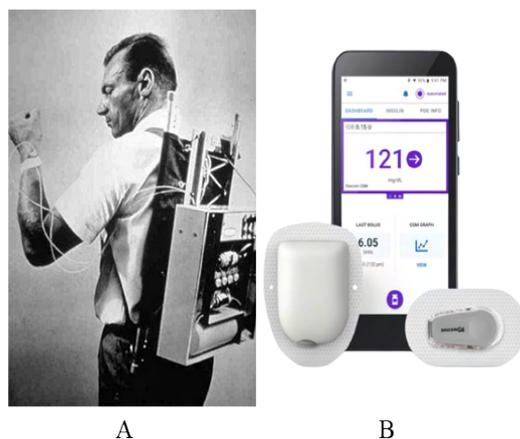


Figura 2-2.: A. Primera bomba de insulina creada por el Dr. Arnold Kadish, retomado de [47]. B. Último AID aprobado a la fecha por la FDA, denominado Omnipod 5, retomado de [48].

2.3.3. Reto de control de glucosa

Los sistemas AID enfrentan grandes retos en el control debido a la alta variabilidad que presentan los usuarios, tanto por las diferencias entre grupos de edad como por las diferencias

entre cada persona individualmente. Por lo tanto, es bastante difícil desarrollar un control universal. Sin embargo, para realizar un tratamiento adecuado, se deben enfrentar las variaciones que se produzcan durante el día en una misma persona (variabilidad intrapaciente) y las distintas situaciones a las que se enfrente, como el estrés o la actividad física. Para solventar los problemas de control, se deben ajustar y adaptar los parámetros del algoritmo de control de los sistemas AID en base a datos como la SI, los perfiles de insulina basal, CHO y los coeficientes CR, CF y peso de las personas.

Un gran desafío en el control glucémico automático es el periodo posprandial, ya que, por un lado, la insulina de acción rápida no tiene un perfil de acción igual a la secreción pancreática y, por otro lado, la acción de control se realiza hasta que la comida afecte los niveles de glucosa [50].

2.4. Variabilidad intrapaciente modelada por la sensibilidad insulínica

En la fisiología, se presenta la característica de fluctuaciones o cambios en períodos inferiores a 24 horas, de forma circadiana (periodos de 24 horas) o en periodos de 365 días (circúndales) [51]. En los pacientes con DT1, la necesidad de insulina para controlar la glucemia varía a lo largo del día debido a los cambios circadianos en el sistema glucosa-insulina, la resistencia a la insulina que depende de la cantidad de insulina administrada, los tejidos y la SI, que corresponde a la capacidad de la insulina para estimular la utilización de glucosa en los tejidos e inhibir su producción en el hígado [52].

Los cambios circadianos en el sistema glucosa-insulina pueden ser abordados mediante cambios en la sensibilidad insulínica y la resistencia insulínica. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la resistencia insulínica esta relacionada y regulada por la sensibilidad insulínica, lo que significa que la variabilidad intrapaciente puede ser modelada adecuadamente mediante solo la variación circadiana de la sensibilidad insulínica [53].

2.5. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales (ver Fig.2-3) son determinísticos, ya que las concentraciones determinan el tipo de modelo necesario para describir un perfil cinético. En estos modelos, el organismo se representa como una serie de compartimentos interconectados. El número de compartimentos necesarios para representar adecuadamente el comportamiento de un medicamento o de una hormona como la insulina en el cuerpo se utiliza para categorizar estos modelos. Por lo tanto, se conocen modelos mono, bi o multicompartimentales. Desde el punto de vista matemático, estos modelos se realizan utilizando ecuaciones diferenciales

lineales. El medicamento presenta un comportamiento dinámico, por lo que la velocidad de los procesos se mide con constantes de velocidad de entrada y salida de los compartimentos [54].

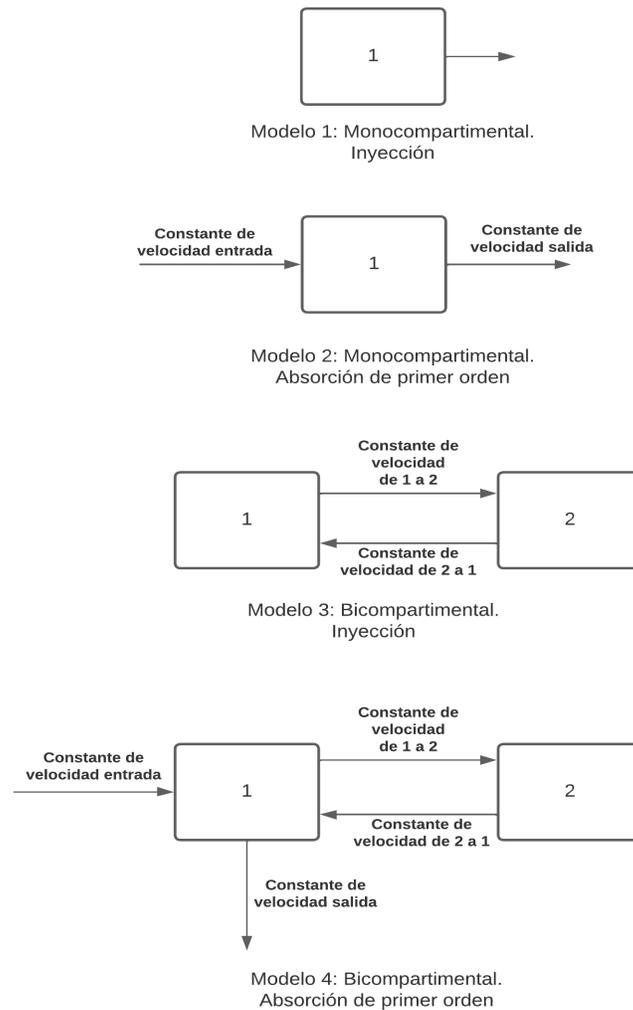


Figura 2-3.: Representación de modelos compartimentales.

2.5.1. Modelo compartimental del sistema glucosa-insulina

Una representación del sistema glucosa-insulina de pacientes con DT1 es el modelo de Horvorka et al. [55]. Se puede ver en la Fig.2-4 como un modelo compartimental y en la Fig. 2-5 como un esquema gráfico. Este modelo consta de un subsistema de glucosa (absorción, distribución y eliminación de glucosa), un subsistema de insulina (absorción, distribución y eliminación de insulina) y un subsistema de acción de insulina (acción de la insulina en el transporte de glucosa, eliminación y producción endógena).

En el modelo implementaron la variabilidad intrapaciente por medio de oscilaciones sinusoi-

dales superpuestas [56]. Este modelo se empleo en el proyecto JDRF [57] para desarrollar un monitor de glucosa para niños y adolescentes con DT1 y todavía es utilizado por muchos investigadores que trabajan con diabetes [9].

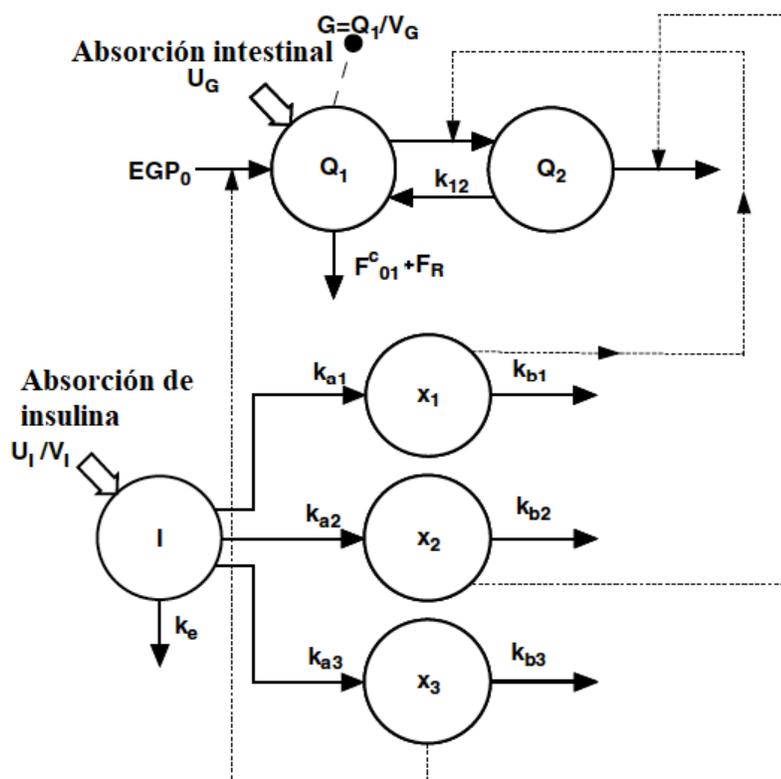


Figura 2-4.: Modelo compartimental del sistema glucosa-insulina de Hovorka [55].

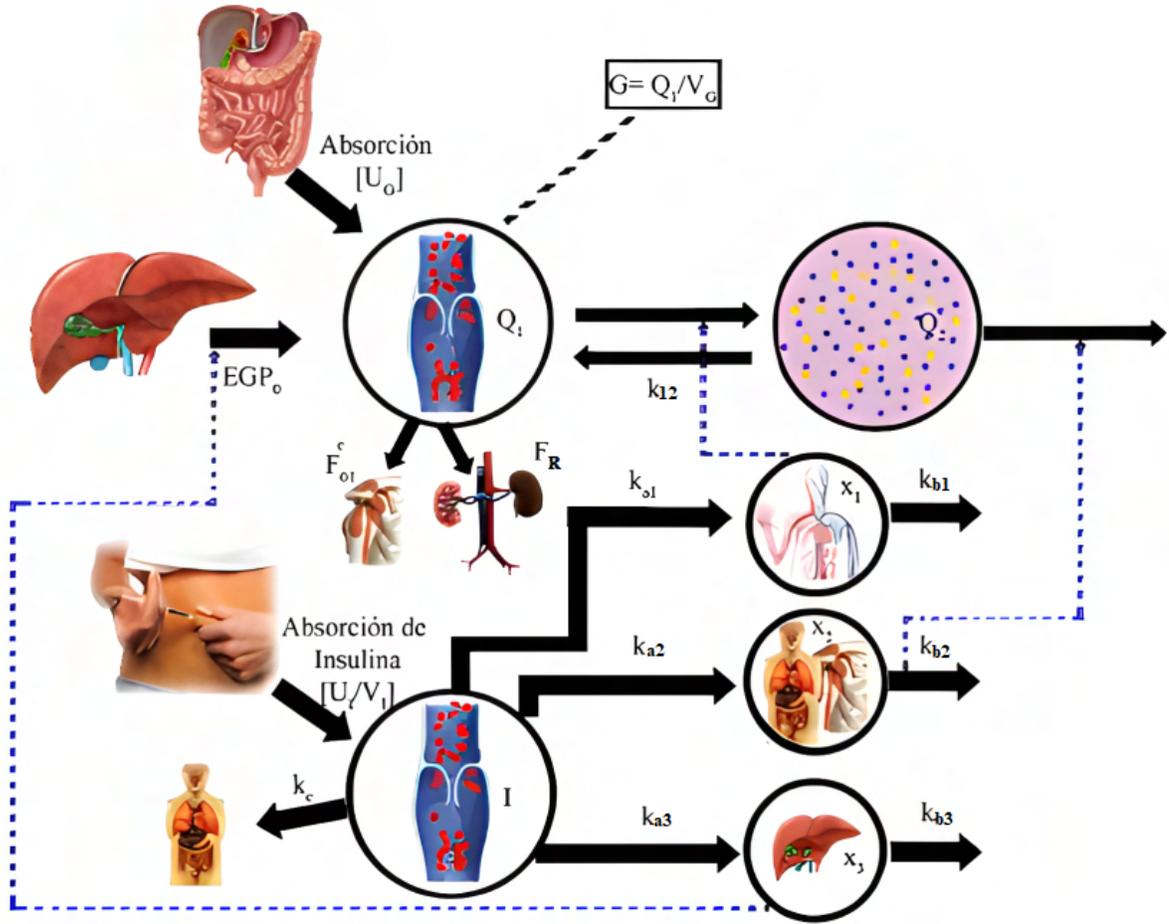


Figura 2-5.: Esquema gráfico del modelo del sistema glucosa-insulina de Hovorka [55].

Subsistema de glucosa

$$\dot{Q}_1(t) = - \left[\frac{F_{01}^C}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + EGP(t) + U_G(t)$$

$$\dot{Q}_2(t) = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}$$

$$EGP(t) = \begin{cases} EGP_0 [1 - x_3(t)] & EGP \geq 0 \\ 0 & EGP < 0 \end{cases} \quad (2-2)$$

$$F_{01}^C = \frac{F_{01}^s G}{G+1}$$

$$F_R(t) = \begin{cases} R_{cl}(G - R_{thr})V_G & G \geq R_{thr} \\ 0 & G < R_{thr} \end{cases}$$

Es una representación de dos compartimentos Q_1 y Q_2 (mmol), que son las masas de glucosa en los compartimentos accesibles (en los que se pueden realizar mediciones) y no accesibles. k_{12} (min^{-1}) representa la tasa de transferencia constante del compartimento no accesible al accesible, V_G (L kg^{-1}) representa el volumen de distribución, y $G(t)$ es la concentración de glucosa (medible). Por último, EGP (mmol min^{-1}) representa la producción endógena de glucosa.

F_{01}^C (mmol min^{-1}) es el flujo total de glucosa no insulino dependiente corregido para la concentración de glucosa ambiental. F_R (mmol L^{-1}) es el aclaramiento renal de glucosa por encima del umbral de glucosa de 9 mmol L^{-1} . R_{thr} (mmol L^{-1}) es el umbral de glucosa para la limpieza renal, y R_{cl} es la constante de aclaramiento renal. La tasa de absorción intestinal U_G (mg min^{-1}) está representada por dos compartimentos con tasas de transferencia idénticas $1/t_{max,G}$, donde $t_{max,G}$ es el tiempo de aparición máxima de glucosa en el compartimento accesible.

Subsistema de insulina

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - k_a S_1(t)$$

$$S_1(0) = \frac{u(0)}{k_a}$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = k_a S_1(t) - k_a S_2(t) \tag{2-3}$$

$$S_2(0) = S_1(0)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{k_a S_2(t)}{V_I} - k_e I(t)$$

La absorción de insulina de acción corta administrada por vía subcutánea se representa mediante los compartimentos S_1 y S_2 (mU). La administración de insulina (bolo e infusión) se denota como $u(t)$ (mU/min), mientras que $t_{max,I}$ es el tiempo máximo de absorción de insulina. k_a es la tasa de absorción de insulina es decir, la aparición de insulina en plasma, que se puede calcular como $U_I = S_2/t_{max,I}$. La concentración de insulina plasmática, $I(t)$, se describe mediante k_e (min^{-1}), que es la tasa de eliminación fraccional, y V_I (L kg^{-1}), que es el volumen de distribución.

Subsistema de acción de insulina

$$\dot{x}_1 = -k_{a1}x_1(t) + S_{IT}k_{b1}I(t)$$

$$\dot{x}_2 = -k_{a2}x_2(t) + S_{ID}k_{b2}I(t)$$

$$\dot{x}_3 = -k_{a3}x_3(t) + S_{IE}k_{b3}I(t)$$

(2-4)

$$S_{IT} = \frac{k_{a1}}{k_{b1}}$$

$$S_{ID} = \frac{k_{a2}}{k_{b2}}$$

$$S_{IE} = \frac{k_{a3}}{k_{b3}}$$

El modelo representa las tres acciones de la insulina sobre la cinética de la glucosa. x_1 , x_2 y x_3 (min⁻¹) representan los efectos remotos de la insulina sobre la distribución y transporte de glucosa, la eliminación de glucosa y la producción de glucosa endógena. Las constantes de velocidad de desactivación se representan como k_{ai} , $i = 1,2,3$, y las constantes de velocidad de activación se representan como k_{bi} , $i = 1,2,3$. Los parámetros de sensibilidad insulínica para el transporte, la eliminación y la producción endógena de glucosa se representan como S_{IT} , S_{ID} y S_{IE} (per mU L⁻¹), respectivamente.

2.5.2. Modelo de Dalla Man

Es un modelo de simulación del sistema glucosa-insulina que describe los procesos fisiológicos posteriores a una comida, ya sea desayuno, almuerzo o cena. Incluye la descripción de varios subsistemas, como el subsistema de glucosa, el subsistema de insulina, la producción endógena de glucosa, la tasa de aparición de glucosa, la utilización de glucosa, la secreción de insulina y la excreción renal de glucosa. A continuación, se presentan los modelos de algunos de estos subsistemas [58, 59].

Subsistema de glucosa

$$\dot{G}_p = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1G_p(t) + k_2G_t(t)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1G_p(t) - k_2G_t(t)$$
 (2-5)

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G}$$

G_p y G_t (mg/kg) representan las masas de glucosa en plasma y tejidos que se equilibran rápidamente y lentamente, respectivamente. La concentración de glucosa en plasma se representa por G (mg/dL). EGP (mg/kg/min) se refiere a la producción endógena de glucosa,

mientras que R_a (mg/kg/min) es la tasa de aparición de glucosa en plasma, que describe el tránsito de glucosa a través del estómago y el intestino. La excreción renal se representa por E (mg/kg/min), y las utilizaciones de glucosa dependientes e independientes de la insulina se denotan como U_{id} y U_{ii} (mg/kg/min), respectivamente.

Además, V_G (dl/kg) se refiere al volumen de distribución de glucosa, mientras que k_1 y k_2 (min⁻¹) son los parámetros de velocidad.

Subsistema de insulina

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t))I_l(t) + m_2I_p(t) + S(t)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l(t) \quad (2-6)$$

$$I(t) = \frac{I_p}{V_i}$$

I_p y I_l (pmol/kg) son las masas de insulina en plasma y en el hígado, respectivamente. La concentración de insulina en plasma se representa por I (pmol/L). $S(t)$ (pmol/kg/min) es la tasa de secreción de insulina. V_i (L/kg) es el volumen de distribución de insulina. m_1 , m_2 , m_3 , y m_4 (min⁻¹) son parámetros de tasa de velocidad.

Producción de glucosa endógena

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d + k_{p4}I_{po} \quad (2-7)$$

I_{po} (pmol) representa la cantidad de insulina en la vena porta, I_d (pmol/l) es la señal de insulina retrasada, k_{p1} (mg/kg/min) es la producción de glucosa endógena extrapolada en el estado basal de insulina y glucosa cero, k_{p2} (min⁻¹) es la eficacia de la glucosa hepática, k_{p3} (mg/kg/min per pmol/l) y k_{p4} (mg/kg/min per pmol) son los parámetros que determinan la amplitud de la señal de insulina sobre la producción de glucosa en el hígado y la cantidad de insulina que llega a la vena porta al hígado, respectivamente.

Tasa de aparición de glucosa

$$\dot{Q}_{sto} = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t)$$

$$\dot{Q}_{sto1} = -k_{gri}Q_{sto1} + D(t)$$

$$\dot{Q}_{sto2} = -k_{emp}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}(t) \quad (2-8)$$

$$\dot{Q}_{gut} = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t)$$

$$R_a(t) = \frac{fk_{abs}Q_{gut}(t)}{BW}$$

Q_{sto} (mg) representa la cantidad de glucosa en el estómago, con Q_{sto1} siendo la cantidad de glucosa sólida y Q_{sto2} la cantidad de glucosa líquida. Q_{gut} (mg) es la cantidad de glucosa en el intestino. k_{gri} (min^{-1}) es la tasa de molienda, mientras que $k_{empt}(Q_{sto})$ (min^{-1}) es una constante no lineal que describe la tasa de vaciado gástrico y depende de Q_{sto} . Además, k_{abs} (min^{-1}) es la constante de tasa de absorción intestinal y f representa la fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma. D (mg) es la cantidad de glucosa ingerida y BW (kg) es el peso corporal.

Como se mencionó anteriormente, R_a es la tasa de aparición de glucosa en plasma (mg/kg/min) que describe el tránsito o absorción de glucosa a través del estómago y el intestino.

Utilización de glucosa

$$\begin{aligned}
 U(t) &= U_{ii}(t) + U_{id}(t) \\
 U_{ii}(t) &= Fcns \\
 U_{id} &= \frac{[V_{m0} + V_{mx}X(t)(1+r_1risk)]Gt(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \\
 \dot{X}(t) &= p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t)I_b] \\
 X(0) &= 0 \\
 risk &= \begin{cases} 0 & si \quad G \geq G_b \\ 10[f(G)]^2 & si \quad G_{tb} \leq G < G_b \\ 10[f(G)]^2 & si \quad G < G_{tb} \end{cases}
 \end{aligned} \tag{2-9}$$

U_{ii} (mg/kg/min) representa la utilización de glucosa independiente de la insulina, mientras que U_{id} (mg/kg/min) es la utilización de glucosa dependiente de la insulina. $X(t)$ (pmol/L) indica la concentración de insulina en el fluido intersticial. La variable $Fcns$ (mg/kg/min) refleja la cantidad de glucosa consumida por el cerebro y los glóbulos rojos. V_{m0} (mg/kg/min) corresponde a la utilización de glucosa cuando no hay acción de la insulina, mientras que K_{m0} (mg/kg) es el parámetro de glucosa en condiciones de nula acción de la insulina. Por último, V_{mx} (mg/kg/min per pmol/liter) se refiere a la utilización de la glucosa por los tejidos, y p_{2U} (min^{-1}) es la tasa constante de la acción en la utilización de glucosa periférica. G_t (mg/kg) es la masa de glucosa en tejido de equilibrio lento. I es la insulina. El sufijo b hace referencia a basal y como se menciona antes la glucemia se representa por G (mg/dL). r_1 es el parámetro de la función de riesgo (risk)(adimensional).

2.6. Simuladores

2.6.1. UVA/Padova

Este software de simulación permite a los usuarios diseñar y probar tratamientos para personas con DT1 in-silico, utilizando el modelo de Dalla Man (ver sección 2.5.2). Ha demostrado ser una herramienta valiosa para mejorar la investigación y el desarrollo de productos para

el tratamiento de la DT1. Fue desarrollado por investigadores de las Universidades de Virginia y Padova, quienes principalmente utilizaron datos cuantitativos del metabolismo de la glucosa-insulina para ejecutar y refinar el modelo de simulación. Los parámetros para este modelo fueron determinados mediante experimentos con triple trazador, utilizando una gran población de sujetos humanos bajo un protocolo de comidas estándar.

El simulador está implementado en el entorno de programación visual Simulink del software de programación MATLAB, donde se utilizan interfaces para probar escenarios de tratamientos en el sistema de lazo cerrado. El control en lazo cerrado es definido por el usuario en un bloque de controlador de Simulink. El entorno también cuenta con parámetros especiales para la inyección de la bomba de insulina y para los perfiles de ruido del sensor (CGM).

Los estudios preclínicos realizados con el simulador se realizan a nivel individual, proporcionando información sobre las diferencias intrapaciente. Se pueden añadir al simulador diferentes tamaños de alimentos y sus tiempos, además permite la detección y medición de las dosis de insulina, así como la visualización de los momentos de hiperglucemia e hipoglucemia [20, 21, 60].

Fortalezas del simulador:

- Esta aceptado por la FDA como sustituto de ensayos preclínicos en animales.
- Tiene licencia por parte de la Fundación de Patentes de la Universidad de Virginia (2010).
- Presenta la cinética de glucagón, modelos de secreción y acción y transporte subcutáneo.
- Puede determinar la proporción de insulina a carbohidratos (CR) y el factor de corrección (CF).
- Utilizado por la Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) Artificial Pancreas Consortium.
- Brinda parámetros biofisiológicos aprobados por la FDA de poblaciones in-silico.
- Los usuarios pueden definir parámetros como la cantidad, tiempo, y duración de las comidas, la cantidad y tiempo de dosis de insulina basal/bolo, la duración de la simulación y las horas en el día que se realiza.
- Brinda resultados individualizados, como:
 - Niveles glucemia y lecturas del sensor (mg/dL por minuto).
 - Administración de insulina basal/en bolo (pmol/ minuto).
 - Glucemia en tiempo real de forma visual. Así se consigue un análisis de las fluctuaciones de insulina-glucosa.

2.6.2. Simulador DT1-UAN

El simulador consta de un total de 33 pacientes in-silico divididos en 10 pacientes adultos, 10 jóvenes y 10 niños, los cuales se pueden seleccionar del 1 al 10. Además, existe un paciente adicional (11) que representa un paciente promedio dentro de cada grupo etario. Está desarrollado en el entorno de programación Matlab y Simulink, y cuenta con un modelo de absorción oral, un modelo de glucosa, un modelo de funcionamiento de la insulina, de la bomba de insulina y del sensor de glucosa de un sistema AID, tal como se puede apreciar en la Fig.2-6.

El simulador se basa principalmente en la versión de 2008 del simulador UVA/Padova, mientras que los subsistemas de la cinética del glucagón y de la absorción oral se basan en la versión de 2013. Por lo tanto, las ecuaciones de los modelos se basan en el modelo de Dalla Man (Sección 2.5.2), por lo que los parámetros de las ecuaciones son iguales en ambos modelos. A continuación, se presentan algunas ecuaciones que modelan algunos de los subsistemas que se utilizarán en este trabajo, mientras que las demás ecuaciones se pueden encontrar en el anexo A [22]. En el entorno de Simulink, también se cuenta con un bloque controlador donde se define el control en lazo cerrado.

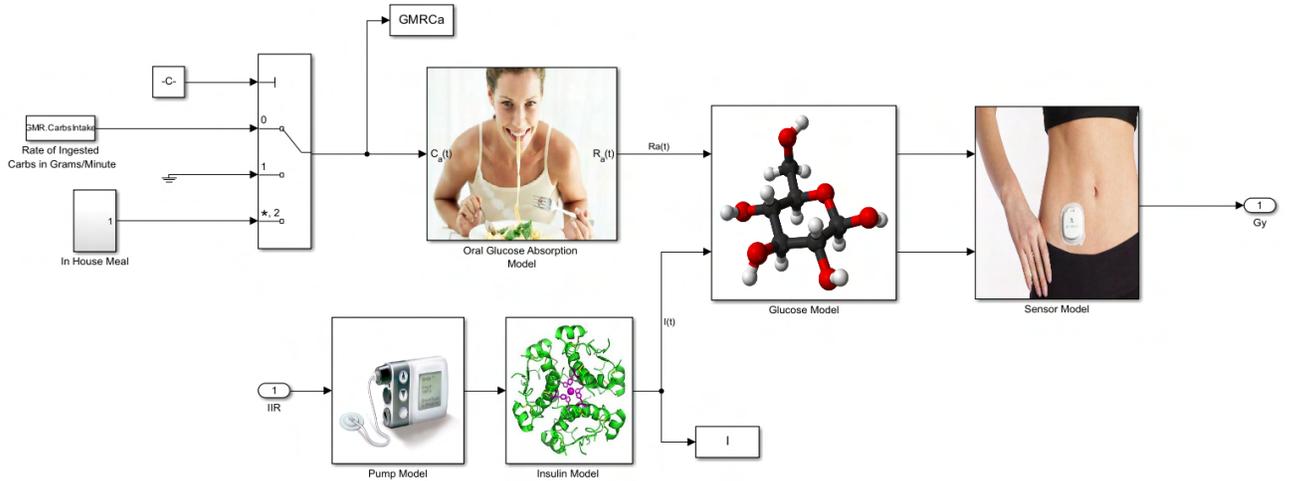


Figura 2-6.: Simulador DT1-UAN en el entorno de Simulink.

Subsistema de glucosa

$$\dot{G}_p = EGP(G_p, I_d, H_d) + R_a - U_{ii} - E(G_p) - k_1 G_p + k_2 G_t$$

$$\dot{G}_t = -U_{id}(G_p, G_t, X) + k_1 G_p - k_2 G_t \quad (2-10)$$

$$G = \frac{G_p}{V_G}$$

La variable G_p (mg/kg) representa la masa de glucosa en plasma y en tejido de equilibrio rápido, mientras que G_t (mg/kg) se refiere a la masa de glucosa en tejido de equilibrio lento. La variable G (mg/dL) indica la concentración de glucosa en plasma. Por otro lado, EGP (mg/kg/min) es la producción de glucosa endógena en el hígado y R_a (mg/kg/min) representa la tasa de aparición de glucosa en plasma.

La excreción renal se representa por la variable E (mg/kg/min), mientras que U_{ii} (mg/kg/min) se refiere a la utilización de glucosa independiente de la insulina y U_{id} (mg/kg/min) a la utilización de glucosa dependiente de la insulina. V_G (dl/kg) indica el volumen de distribución de la glucosa y k_1 y k_2 (min^{-1}) son los parámetros de velocidad de la cinética de la glucosa. X (pmol/L) indica la concentración de insulina en el fluido intersticial.

Subsistema de insulina

$$\begin{aligned} \dot{X}_{il} &= \begin{bmatrix} -(m_2 + m_4) & m_1 \\ m_2 & -(m_1 + m_3) \end{bmatrix} X_{il} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} R_{ai}(t) \\ X_{il} &= \begin{bmatrix} I_p \\ I_l \end{bmatrix} \\ I(t) &= \begin{bmatrix} \frac{1}{V_i} & 0 \end{bmatrix} X_{il} \\ X_{il}(0) &= \begin{bmatrix} I_{pb} \\ I_{lb} \end{bmatrix} \end{aligned} \tag{2-11}$$

I (pmol/L) es la concentración de insulina en plasma, I_p (pmol/kg) es la masa de insulina en plasma, I_l (pmol/kg) es la masa de insulina en el hígado, S (pmol/kg/min) es la secreción de insulina, m_1 , m_2 y m_3 (min^{-1}) son parámetros de velocidad de la cinética de la insulina, y m_4 es un parámetro que representa la degradación periférica, asumida como lineal. Por último, V_i (L/kg) es la distribución del volumen de insulina. R_{ai} (pmol/kg/min) es la tasa de aparición de insulina externa.

Modelo de absorción oral

$$\begin{aligned}
\dot{Q}_{sto} &= Q_{sto1} + Q_{sto2} \\
\dot{Q}_{sto1} &= -k_{gri}Q_{sto1} + IG(t) \\
Q_{sto1}(0) &= 0 \\
\dot{Q}_{sto2} &= -k_{emp}(Q_{sto})Q_{sto2} + k_{gri}Q_{sto1} \\
Q_{sto2}(0) &= 0 \\
\dot{Q}_{gut} &= -k_{abs}Q_{gut} + k_{emp}(Q_{sto})Q_{sto2} \\
Q_{gut}(0) &= 0 \\
R_a(t) &= \frac{fk_{abs}Q_{gut}}{BW} \\
K_{emp}(Q_{sto}) &= \begin{cases} K_{min} + \frac{k_{max}-k_{min}}{2}K_e(Q_{sto}) & D_n > D_{th} \\ \frac{D_{th}}{D_n}(k_{min} + \frac{k_{max}-k_{min}}{2}K_e(Q_{sto})) & D_n \leq D_{th} \end{cases} \\
k_e &= \tanh(\alpha(Q_{sto} - bD_n)) - \tanh(\beta(sto - cD_n)) + 2 \\
D_n &= D + Q_{sto}(T_m)
\end{aligned} \tag{2-12}$$

Q_{sto} (mg) es la cantidad de glucosa en el estómago (Q_{sto1} para la sólida y Q_{sto2} para la líquida), Q_{gut} (mg) es la masa de glucosa en el intestino, R_a (mg/kg/min) es la tasa de aparición de glucosa en plasma, k_{gri} (min⁻¹) es el coeficiente de grado de molienda que relaciona los primeros compartimentos, $k_{emp}(Q_{sto})$ (min⁻¹) es la tasa de vaciado gástrico hacia el intestino. La tasa de vaciado gástrico varía con el tiempo y depende de la cantidad total de glucosa en el estómago, en un comienzo es máximo (kmax) y luego decrece con una tasa α a su mínimo kmin para luego recuperar el kmax con una tasa β .

k_{abs} (min⁻¹) es la tasa de absorción intestinal, f es la fracción de absorción intestinal que aparece en plasma, BW (kg) es el peso del paciente y D (mg) es la cantidad de glucosa ingerida. b hace referencia a basal

Producción de glucosa endógena

$$\begin{aligned}
I_d(0) &= I_b \\
EGP(G_p, I_d, H_d) &= \max(k_{p1} - k_{p2}G_p - k_{p3}I_d + \xi H_d, 0)
\end{aligned} \tag{2-13}$$

I_d (pmol/kg) representa la señal de la insulina retardada en el hígado. I_b es la insulina basal. k_{p1} (mg/kg/min) es la EGP extrapolada a cero concentración de glucosa e insulina. k_{p2} (min^{-1}) es la efectividad de la glucosa del hígado. k_{p3} (mg/kg/min per pmol/l) es el parámetro que modela la acción de la insulina sobre la producción de glucosa hepática. Por último, $\xi H_{d,0}$ es el parámetro que determina la amplitud de la acción de la insulina y la señal de la insulina retardada en la vena porta del hígado. Utilización de glucosa

$$\dot{X} = -p_{2U}X + p_{2U}(I - I_b)$$

$$X(0) = 0$$

$$U_{ii} = F_{cns}$$

$$U_{id}(G_p, G_t, X) = \frac{K_m(G_p, X)G_t}{K_{m0} + G_t} \quad (2-14)$$

$$K_m(G_p, X) = [V_{m0} + V_{mx}(1 + r_1 risk(G))]X$$

$$risk(G) = \begin{cases} 0 & \text{if } G \geq G_b \\ 10(\ln^{r2}(\frac{G}{G_b}))^2 & \text{if } G_{th} \leq G \leq G_b \\ 10(\ln^{r2}(\frac{G_{th}}{G_b}))^2 & \text{if } G < G_{th} \end{cases}$$

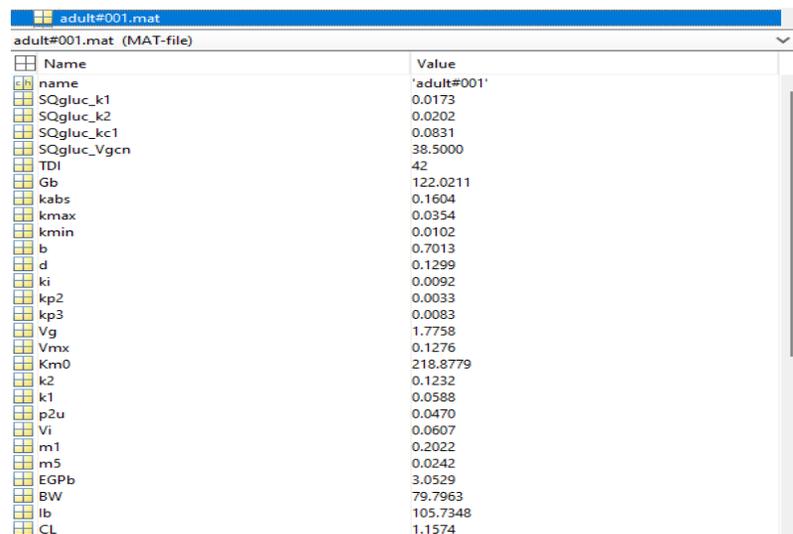
U_{ii} (mg/kg/min) representa la utilización de glucosa independiente de la insulina, mientras que U_{id} (mg/kg/min) es la utilización de glucosa dependiente de la insulina. X (pmol/L) indica la concentración de insulina en el fluido intersticial. F_{cns} (mg/kg/min) es la cantidad de glucosa consumida por el cerebro y los glóbulos rojos. V_{m0} (mg/kg/min) es el parámetro de utilización de glucosa en ausencia de insulina, y K_{m0} (mg/kg) es el parámetro de utilización de glucosa en ausencia de insulina. V_{mx} (mg/kg/min per pmol/liter) es el patrón de sensibilidad a la insulina en la utilización de glucosa por los tejidos, y p_{2U} (min^{-1}) es la tasa constante de acción en la utilización periférica de glucosa. $r2$ y $r1$ son parámetros de la función de riesgo $risk$ (adimensional). b hace referencia a basal.

DT1-UAN versión 1.7

Actualmente, el simulador DT1-UAN se encuentra en la versión 1.7. Esta versión se compone por varios programas codificados en lenguaje de programación Matlab. El archivo principal es denominado *UANTD1sim.m* y, además de controlar el flujo del programa, permite realizar modificaciones como, por ejemplo, elegir si simular una cohorte de pacientes elegidos o solo uno en particular. Respecto a la cohorte de pacientes elegidos, se puede elegir una cantidad determinada de pacientes específicos entre 11 posibles opciones (incluyendo el paciente promedio), para cada uno de los diversos grupos etarios (niño, adolescente y adulto). Cada paciente posee parámetros como V_{mx} y k_{p3} con valores constantes y únicos (ver Fig. 2-7).

Asimismo, en *UANTD1sim.m* se carga el archivo del escenario, donde se encuentran los datos que el simulador emplea para representar un escenario de la realidad, tales como el tiempo de simulación, el tiempo en que el control en lazo abierto se mantiene activo, las horas en que el paciente come y la cantidad de carbohidratos en gramos que consumen los pacientes.

El usuario puede crear su propio escenario con una extensión *.scn*. En este archivo, las variables con sus respectivos valores deben ser escritos después de un símbolo de porcentaje % para ser reconocidos por el simulador. Por otro lado, los comentarios deben ser escritos sin este símbolo. Además, los archivos deben ser guardados en una ruta específica, en una carpeta dentro del simulador llamada *scenario* (*/SimuladorDT1-UAN/scenario*).



Name	Value
name	'adult#001'
SQgluc_k1	0.0173
SQgluc_k2	0.0202
SQgluc_kc1	0.0831
SQgluc_Vgcn	38.5000
TDI	42
Gb	122.0211
kabs	0.1604
kmax	0.0354
kmin	0.0102
b	0.7013
d	0.1299
ki	0.0092
kp2	0.0033
kp3	0.0083
Vg	1.7758
Vmx	0.1276
Km0	218.8779
k2	0.1232
k1	0.0588
p2u	0.0470
Vi	0.0607
m1	0.2022
m5	0.0242
EGPb	3.0529
BW	79.7963
Ib	105.7348
CL	1.1574

Figura 2-7.: Algunos parámetros con su respectivo valor numérico que se cargan de un paciente (adulto#001).

Para su funcionamiento, el simulador DT1-UAN cuenta con una conexión entre el archivo principal y un archivo de Simulink denominado *UANTD1simSK.slx*, donde se realiza la simulación en tiempo real. El archivo *UANTD1simSK.slx* es el encargado de contener los modelos descritos en la sección 2.6.2 y es presentado mediante la Fig. 2-6.

LoadParameters.m, uno de los subprogramas del simulador, carga los parámetros de cada paciente y los almacena en variables correspondientes que son comunicadas a *UANTD1simSK.slx*. Además, *LoadParameters.m* permite habilitar y deshabilitar la variación en la sensibilidad a la insulina (SI), mediante la asignación manual de un 1 o un 0 en la variable *GU.VIFlag*. Al habilitarse (*GU.VIFlag = 1*), se realiza una variación en el parámetro V_{mx} , y en la insulina basal de los sujetos. La variación actualmente realizada sobre V_{mx} y la insulina basal son insuficientes para representar con precisión la realidad.

3. Variabilidad de sensibilidad insulínica

La sensibilidad insulínica (SI) en el modelo del simulador DT1-UAN (ver sección 2.6.2), se modela mediante V_{mx} en la ecuación 2-14, que está relacionada con la utilización de glucosa dependiente de la insulina y con k_{p3} , que gobierna la amplitud de la acción de la insulina sobre el hígado en la ecuación 2-13.

En la literatura existen diversos métodos para la variación de la SI en simuladores de DT1, entre ellos se encuentran patrones de SI, variaciones sinusoidales y el empleo de perfiles de insulina basal [61, 62]. A continuación, se describe el método seleccionado y caracterizado para afectar a V_{mx} y k_{p3} en el modelo del simulador DT1-UAN, con el fin de lograr una variación circadiana de la SI.

3.1. Variación a través de patrones

Con el fin de lograr una variación realista, se decidió realizar una modificación en el tiempo de los parámetros del simulador que describen la sensibilidad insulínica, V_{mx} y k_{p3} [58, 63, 64], los cuales originalmente son constantes.

Para la variación de la SI, se implementaron 8 señales circadianas, 7 de ellas varían tres veces al día, a las 4:00 H, 11:00 H y 17:00 H, correspondientes a los periodos de desayuno, almuerzo y cena (Breakfast, Lunch y Dinner), respectivamente. Estos patrones fueron hechos a partir de estudios clínicos en personas con DT1 y usados en la versión de 2018 del simulador UVA/Padova .

La Tabla **3-1** muestra los patrones correspondientes a estas 7 clases distintas, encontradas en [63], así como la probabilidad de que un sujeto presente esa clase. Información empleada en el simulador UVA/Padova, que cuenta con una población de 300 personas en simulación. La Fig. **3-1** muestra el perfil correspondiente a la clase 5, la cual afecta a los parámetros de la SI y se tomó como guía para crear los perfiles correspondientes a las otras 6 clases (ver sección 3.2). El octavo patrón corresponde a una variación sinusoidal con un valor medio de 1 y un valor máximo de 1,5. Escogida ya que esta forma de variación en la SI ha sido implementada en varias ocasiones en el modelo del UVA/Padova, tal como se muestra en [65, 66].

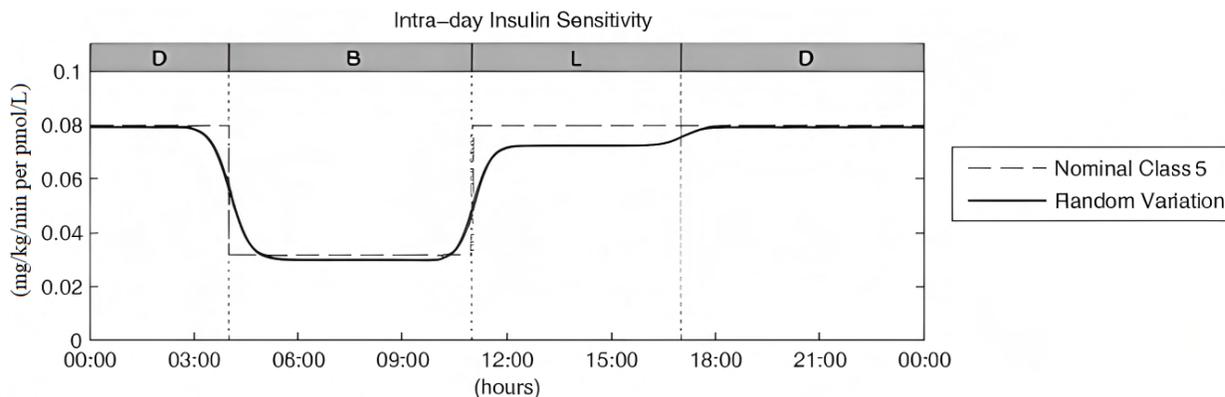


Figura 3-1.: Sensibilidad insulínica Clase 5, tomado de [52].

3.2. Implementación de patrones de SI

Creación de patrones

Para implementar los patrones de SI mencionados en la sección anterior, primero se crearon las distintas clases de forma escalonada con valores "high" (h) en 1 y valores "low" (l) en 0.5, teniendo en cuenta los intervalos correspondientes a Breakfast (B), Lunch (L) y Dinner (D), tal como se muestra en la Fig. 3-2 y se describe en la Tabla 3-1. Esta Tabla también presenta la probabilidad de cada patrón para los pacientes en el simulador UVA/Padova, donde se asigna un patrón a cada paciente al inicio del ensayo según su probabilidad correspondiente. En el simulador DT1-UAN, no se implementaron probabilidades, ya que se quiere que el usuario seleccione el patrón con el que desea trabajar para los 11 pacientes en cada grupo etario.

Tabla 3-1.: Patrones de SI con sus probabilidades, tomado de [62].

Clases	Patrones SI	Perfiles SI	Probabilidad
1	$h-h-h$ $l-l-l$		0.1
2	$h-h-l$		0.05
3	$h-l-h$		0.05
4	$h-l-l$		0.1
5	$l-h-h$		0.2
6	$l-h-l$		0.2
7	$l-l-h$		0.3

Después de generar los patrones escalonados, se les multiplicó tres ruidos aleatorios descritos por una distribución normal $N(\mu, \sigma)$, donde $\mu=1$ y $\sigma=0.2$, que se asignaron a cada tramo (B,L,D), como se describe en [63].

Finalmente, se realizó una interpolación cúbica para obtener una transición suavizada entre los tramos. Para el patrón sinusoidal se multiplicó por un ruido aleatorio descrito por la misma distribución normal. Todo esto se realizó en un tiempo de 24 h (1440 min), lo que significa que se generaron 1440 datos para cada patrón.

En la Fig. 3-2 se pueden observar unas de las señales de los patrones sin y con la afectación del ruido e interpolación. Todos los patrones se pueden ver en la en la Fig. 3-3 y 3-4.

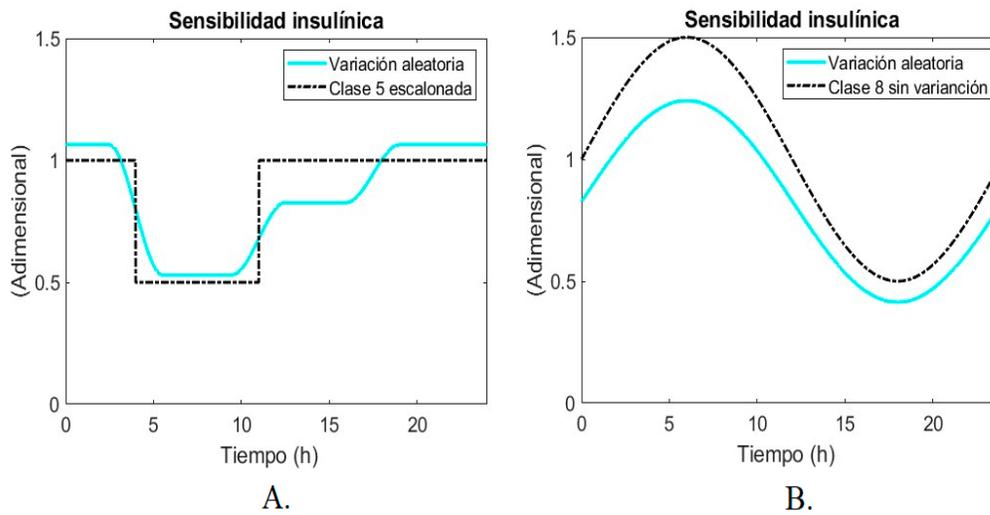


Figura 3-2.: A. Se presenta la clase 5 de SI con y sin la afectación del ruido e interpolación.
B. Se presenta la clase 8 de SI con y sin la afectación del ruido.

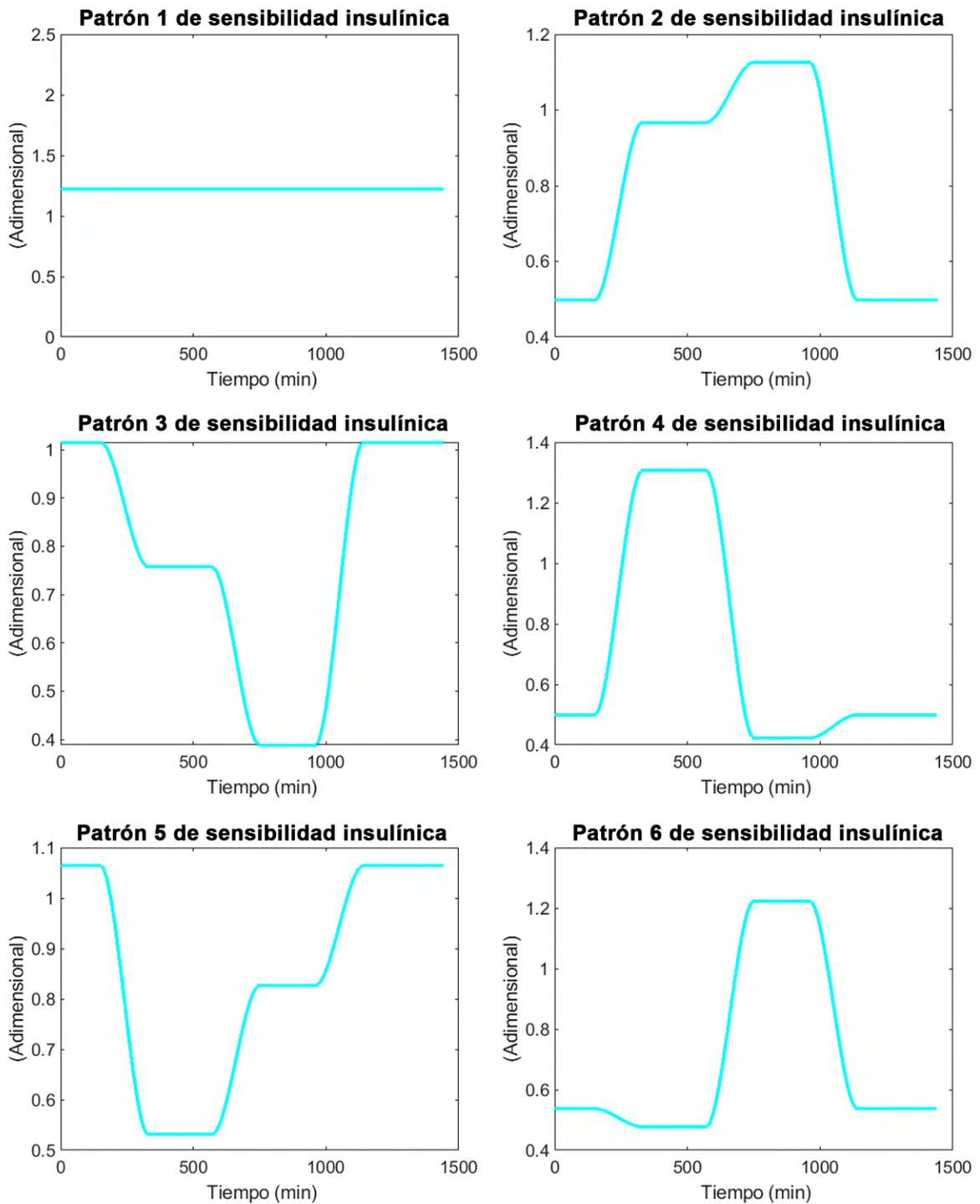


Figura 3-3.: Patrones del 1 al 6 de SI implementados.

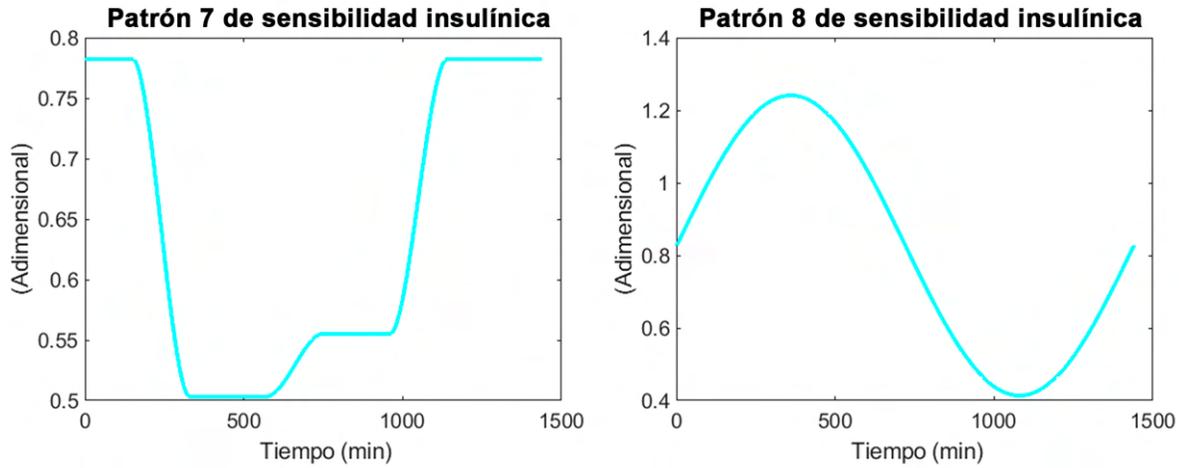


Figura 3-4.: Patrones 7 y 8 de SI implementados.

Generación de los patrones de SI dentro del simulador

Los 1440 datos de cada patrón fueron exportados y organizados en un archivo Excel, de tal manera que cada perfil de cada patrón se ubicara en una fila, obteniendo así un total de 8 filas y 1440 columnas.

En Matlab se creó una nueva función denominada *Generador_Patron_SI*, que es llamada desde el archivo principal. En esta función se importa el archivo de Excel, los datos son leídos y organizados en una tabla. Los patrones se organizan en columnas, dejando 8 columnas, cada una nombrada en su encabezado por ClaseN, donde N es el número de cada patrón. Con este nombre, es posible extraer la clase que es escogida por el usuario.

Para ello, se creó una nueva variable constante denominada *Patron_Clase* en el archivo principal de Matlab. En esta variable, se introduce el número N de la clase de patrón que se quiere implementar, donde 0 indica que no se utilizará ninguno de los nuevos patrones implementados, sino que se empleará el patrón original del simulador, y de 1 a 8 se utilizará el respectivo nuevo patrón.

El patrón original del simulador realiza una variación en el tiempo del parámetro V_{mx} y modifica la insulina basal, afectando con ello a la producción de glucosa endógena (EGP). Una vez extraída la clase del patrón a emplear, se construye un vector de valores que constituya el patrón de SI dependiendo del tiempo total de simulación (ver Fig. 3-5). Este vector se envía junto con el tiempo en forma de estructura a Simulink, donde modificara en el tiempo al patrón V_{mx} .

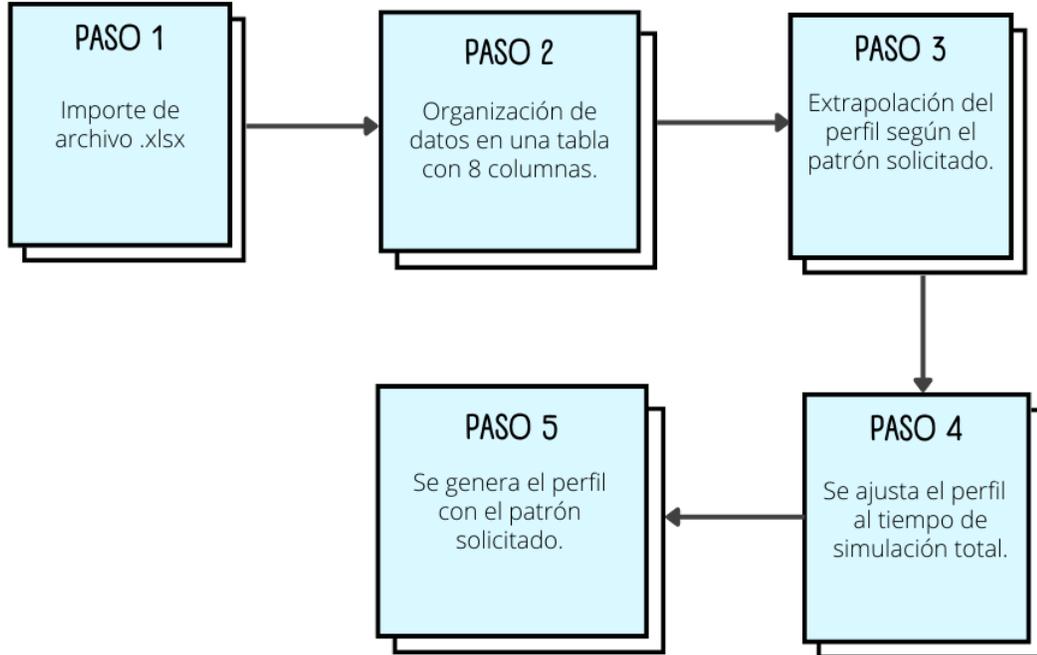


Figura 3-5.: Diagrama de procesos de la función *Generador_Patron_SI*.

Modificación de V_{mx}

Para modificar el patrón V_{mx} en el modelo de utilización de glucosa, se multiplica el patrón de sensibilidad insulínica (SI) por el parámetro V_{mx} de cada paciente. Esto se hizo debido a que cuando hay mayor sensibilidad a la insulina, la resistencia a la insulina disminuye y los tejidos consumen más glucosa, lo que aumenta la utilización de glucosa dependiente de la insulina (U_{id}). Por lo tanto, SI que afecta al parámetro de utilización de glucosa por los tejidos (V_{mx}) es directamente proporcional a U_{id} y por lo tanto, el patrón de SI a V_{mx} , tal como se indica en la ecuación (2-14).

Para implementar esto, se adiciona un condicional *if* dentro de la función original del modelo de utilización de glucosa en Simulink (donde se encuentra V_{mx}) para verificar si se ha escogido algún patrón nuevo. Si no se escoge ningún patrón ($Patron_Clase=0$), se utiliza el modelo original (ya sea el patrón de variabilidad de SI o el parámetro constante), y si se escoge alguno de los nuevos patrones, se realiza la multiplicación correspondiente. En la Fig. 3-6 se puede observar el parámetro V_{mx} siendo modificado por la clase de patrón número 5 de SI,

y su comparación con el modelo original de variabilidad de SI.

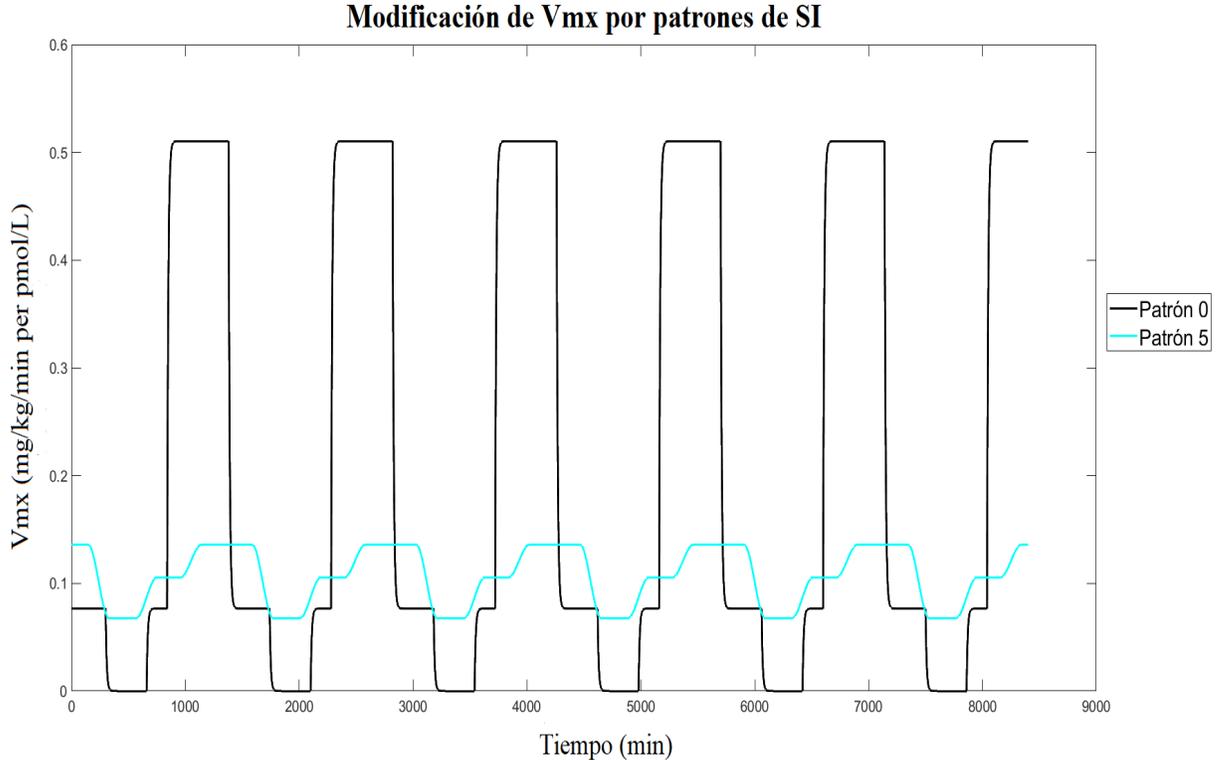


Figura 3-6.: Comparación en la modificación del parámetro V_{mx} . En color negro se encuentra modificado V_{mx} por el modelo original (patrón 0) y en color azul por el nuevo patrón de la clase 5.

Modificación de k_{p3}

Para afectar el parámetro k_{p3} , se creó una nueva función en Matlab llamada *Kp3_en_tiempo*. En esta función se multiplica el parámetro k_{p3} por el patrón elegido por el usuario, resultado de la función *Generador_Patron_SI*. Dado que una mayor SI implica una menor resistencia a la insulina y, por ende, una mayor entrada de glucosa a las células, la producción endógena de glucosa en el hígado (*EGP*) debe ser menor para evitar la hiperglucemia.

Por lo tanto, la SI que afecta la acción de la insulina sobre la producción de glucosa por el hígado (k_{p3}) debe ser inversa a *EGP*. Al multiplicar el patrón a k_{p3} y este restar en la ecuación 2-13, se cumple que *EGP* es inversamente proporcional.

En la función *Kp3_en_tiempo*, se llena un vector con los datos de k_{p3} multiplicado por la SI en el tiempo, y se envía a Simulink en una estructura junto con el tiempo. En Simulink, se creó una nueva función que multiplica el k_{p3} modificado con la señal de insulina I_d . Además, se implementó una condición mediante un switch para elegir si se utiliza alguno de los nuevos patrones de SI o el modelo original de SI (patrón 0), según el valor de *Patron_Clase*, como

3.3 Resultados de evaluación de la implementación de 8 patrones de SI 39

se puede apreciar en la Fig. 3-7.

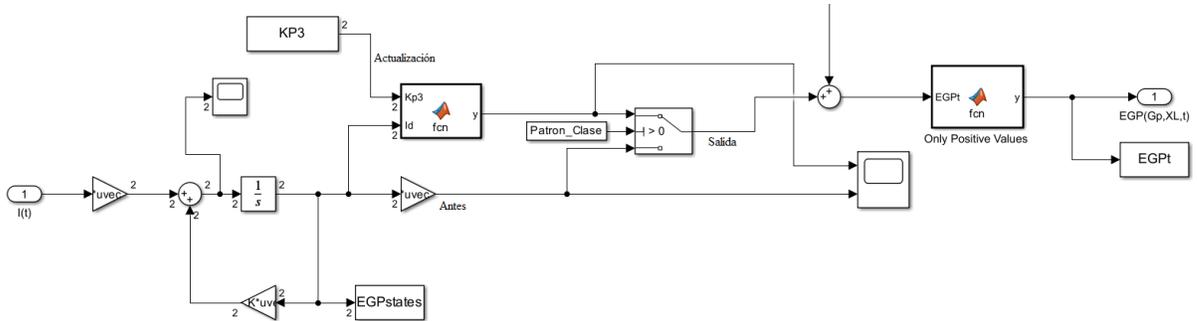


Figura 3-7.: Actualización en Simulink para usar el nuevo k_{p3} modificado.

3.3. Resultados de evaluación de la implementación de 8 patrones de SI

Se evaluaron los nuevos 8 patrones de SI y se compararon con el patrón 0 en el simulador DT1-UAN. La simulación incluyó únicamente al paciente virtual *Adulto#001* y consideró un escenario de 24 horas sin comidas y con un control en lazo abierto sin variación en la insulina basal (1.235 UI/h).

Como resultado, se obtuvo la respuesta del comportamiento de la producción endógena de glucosa en el hígado (EGP), la utilización de glucosa en los tejidos (U_{id}) y la respuesta de glucosa en plasma, los cuales son presentados en las Fig. 3-8, 3-9 y 3-10, respectivamente.

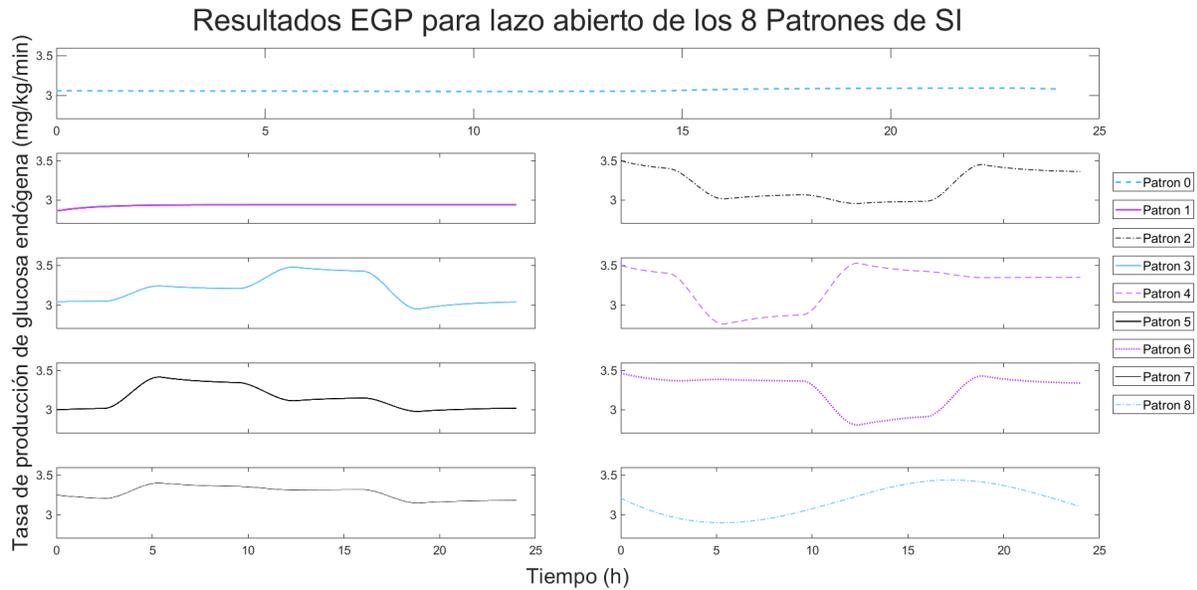


Figura 3-8.: Respuesta de la tasa de producción endógena de glucosa en el hígado (EGP) de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).

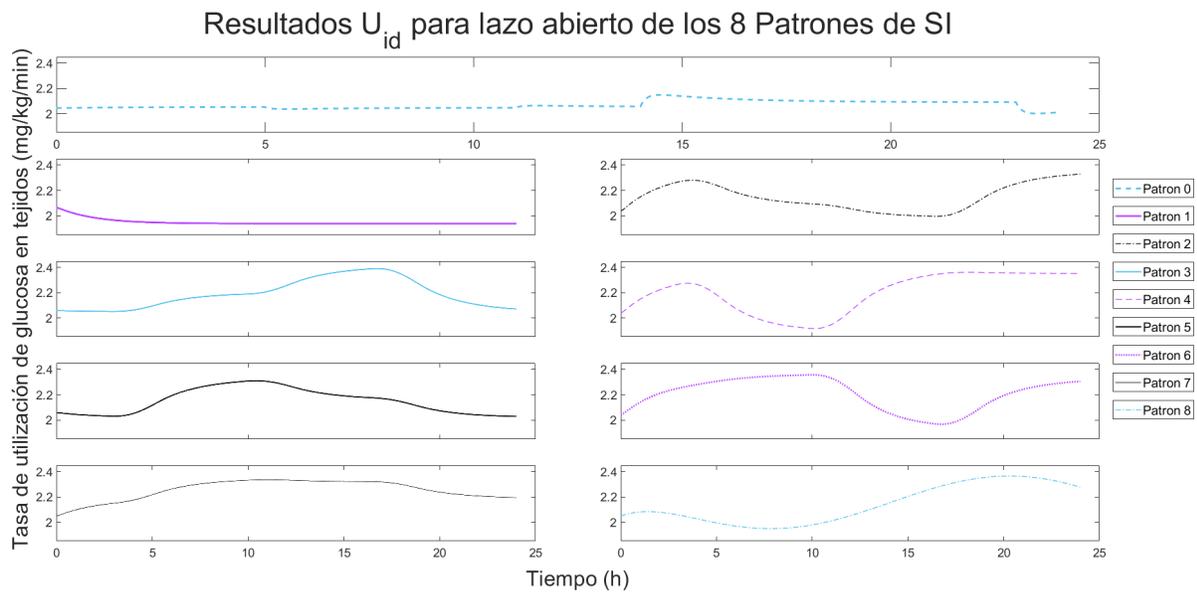


Figura 3-9.: Respuesta de la tasa de utilización de glucosa por los tejidos (U_{id}) de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).

3.3 Resultados de evaluación de la implementación de 8 patrones de SI 41

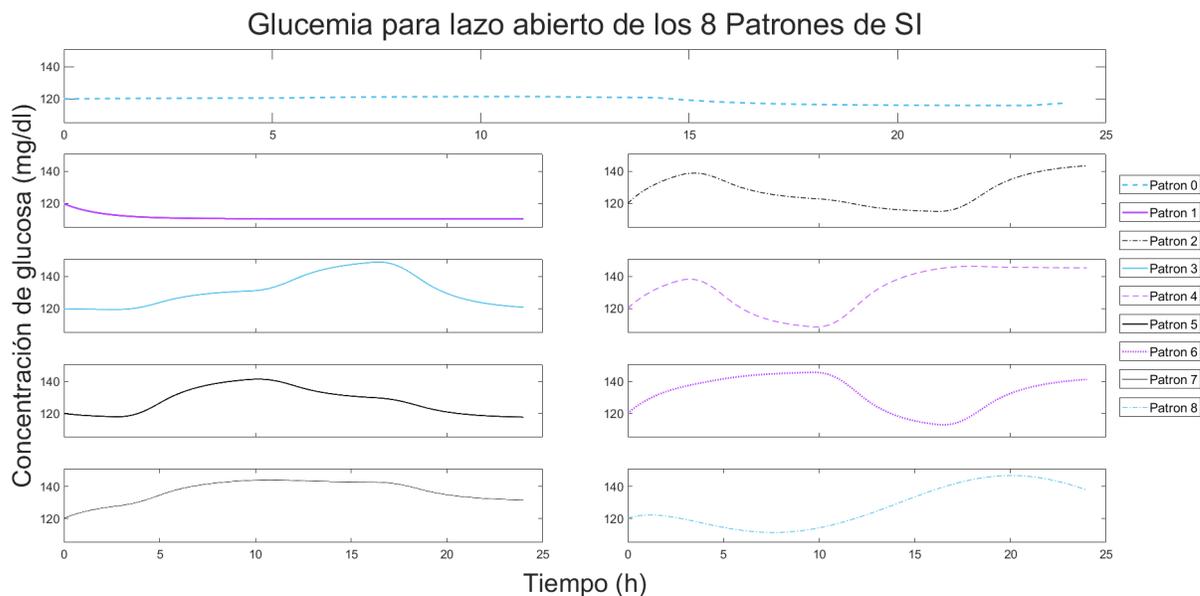


Figura 3-10.: Respuesta de la glucemia de los 8 nuevos patrones de SI comparados con el patrón original (patrón 0).

En las Fig. 3-8, 3-9 y 3-10 se presentan los 9 patrones evaluados durante 24 horas. En la primera fila se encuentra el patrón 0, seguido por los 8 nuevos patrones organizados en dos columnas. En la columna izquierda están los patrones impares y en la columna derecha los patrones pares, ambos en orden descendente.

Para comparar la magnitud y los cambios presentados en la variación temporal de 24 horas de simulación en el parámetro EGP, el eje y fue intencionalmente modificado de manera general para todos los patrones, en un rango de 2.7 a 3.6 mg/kg/min.

De igual manera, para el parámetro de U_{id} , el eje dependiente (y) fue modificado en un rango entre 1.85 a 2.45 mg/kg/min. Para la glucemia, el eje fue modificado en un rango entre 105 a 151 mg/dL.

Se presenta un análisis de estos resultados y se discuten en el capítulo 6, junto con los resultados obtenidos del capítulo 4 y 5.

4. Absorción de comidas mixtas

La simulación in-silico debe presentar escenarios complejos que reflejen los desafíos presentes en el control glucémico, para probar o validar adecuadamente los sistemas de control de los AID. Por esta razón, es muy importante que los modelos utilizados para la simulación de pacientes con DT1 tengan una representación realista de la aparición de glucosa. Los modelos de Hovorka et al (ver sección 2.5.1) y Dalla Man et al (ver sección 2.5.2), mencionados anteriormente, no incluyen la composición de las comidas ingeridas por los pacientes, lo cual, según la literatura [58, 63, 67, 68], tiene como consecuencia la variación paramétrica obtenida en el modelo de la tasa de aparición de glucosa.

Teniendo en cuenta lo anterior, en el modelo de simulación DT1-UAN, el cual cuenta con el modelo de Dalla Man, que genera curvas de R_a genéricas cuyo tamaño cambia solamente a partir de la cantidad de carbohidratos, se modificó el parámetro correspondiente a la tasa de aparición para presentar perfiles variables en el tiempo de las comidas. Para lograr esto, se implementó una biblioteca con 60 perfiles de comidas [9, 61, 62] que son realistas y tienen diferentes composiciones de grasa, proteína, fibra, energía y cantidad de carbohidratos (CHO), como se puede observar en la Tabla 4-1. Con esto, se cubre una amplia variedad de perfiles de aparición de glucosa.

Tabla 4-1.: Comidas implementadas en la librería de comidas mixtas.

Comida/ Código llamado	Nombre	Clasificación	Composición				
			CHO(g)	Grasa(g)	Proteína(g)	Fibra(g)	Energía(kcal)
C1	Milk, white rice, pear, bran-cookies, low-fat cheese, oil	Medium	52,00	10,50	14,50	2,90	362,09
C2	Milk, white bread, low-fat cheese, butter, oil	Medium	52,50	10,50	14,50	2,60	362,33
C3	Low GI (250ml of water): Boiled pearl barley	Medium	50,00	1,30	9,20	5,10	243,15
C4	White bread, eggs, margarine and orange juice	Medium	50,00	13,00	13,00	2,00	360,90
C5	Powdered nutritional supplement	Medium	50,00	12,00	14,00	0,00	366,87
C6	Pasta and tomato sauce + oil	Medium	50,00	-	-	-	509,94
C7	Baked potato, gelatin, turkey breast	Medium	45,00	18,00	15,00	-	-
C8	Boiled rice, corn, turkey breast	Medium	50,00	18,00	15,00	-	-
C9	Pasta and tomato sauce	Medium	50,00	-	-	-	240,04
C10	Pasta + low content of sunflower oil	Large	75,00	3,20	12,80	-	331,00
C11	Pasta + medium content of sunflower oil	Large	75,00	45,50	14,50	-	952,76
C12	Standard breakfast	Medium	70,30	70,30	15,60	-	952,76
C13	Kidney beans, wholemeal bread, salami, cheese	Medium	50,00	-	-	-	750,00
C14	Pasta and tomato sauce + oil + psyllium	Medium	50,00	-	-	-	509,94
C15	Standard breakfast	Medium	50,00	80,00	14,40	-	955,86
C16	Rice pudding, sugar and cinnamon	Medium	50,00	-	-	-	270,00
C17	Oat Tempe	Small	25,00	1,80	4,60	13,70	181,76
C18	Lightly Salted Soy Protein Chips	Small	25,00	3,80	13,50	0,00	192,99
C19	Cheese omelet, bread and margarine	Small	38,00	24,00	24,00	-	466,94
C20	White Wheat Bread	Medium	50,00	3,00	8,40	3,10	266,79
C21	Whole Kernel Bread	Medium	50,00	2,60	7,40	12,80	258,91
C22	B-glucan Rye Bread	Medium	50,00	2,40	10,50	17,10	270,85
C23	Whole Meal Pasta	Medium	50,00	4,70	12,10	5,60	298,56
C24	Barley Tempe	Small	25,00	1,80	4,60	5,70	150,47
C25	Egg omelet, bread, spinach, red capsicum, grilled tomato	Small	20,20	-	17,50	-	236,94
C26	Egg omelet, honey, bread, spinach, red capsicum	Small	15,50	10,30	17,10	-	223,08
C27	Chocolate Raspberry Bar	Small	10,00	12,50	45,00	2,00	526,66
C28	Chocolate Daydream shake –suralose	Small	10,00	5,00	40,00	4,00	260,82
C29	Milk, white rice, pear, bran-cookies, oil	Large	111,00	22,60	31,00	6,40	776,01
C30	High CHO meal	Large	93,00	30,00	146,00	22,00	2913,92
C31	Biscuit, no-fat yogurt	Large	94,00	17,00	29,00	-	673,78
C32	Wheat flakes, fresh cheese, milk	Large	91,00	25,00	28,00	-	685,73
C33	High fat meal	Medium	27,00	60,00	135,00	18,00	2842,27
C34	Oat cereal, milk, strawberry jam and orange juice breakfast	Medium	69,00	12,80	13,10	-	441,86
C35	Candy bar, milk, ice-cream, heavy cream	Large	80,00	80,00	18,00	-	1111,11
C36	100% rolled barley	Medium	75,00	1,70	7,20	9,20	361,85
C37	30% rolled barley	Medium	75,00	1,10	5,40	3,20	348,72
C38	Pasta + psyllium low fat	Medium	52,00	-	-	1,70	240,00
C39	High GI (285ml of water): Mashed potato	Medium	50,00	4,50	5,50	6,60	244,34
C40	Peanut Butter Chocolate Bar	Small	25,00	4,80	12,90	0,80	194,18
C41	Chocolate Daydream shake –fructose	Small	25,00	1,80	14,70	1,50	177,22
C42	Soy Spaghetti	Small	25,00	1,10	10,60	0,80	151,91
C43	Muffin, peanut butter	Small	27,30	15,40	4,50	-	265,12
C44	Oatmeal, milk, bread and margarine	Fast	62,00	17,00	12,00	-	452,61
C45	Barley with tomato and cheese	Fast	68,00	8,00	12,00	-	394,10
C46	Fiber and fruit cereal, milk, rockmelon, pineapple	Fast	50,00	2,60	10,20	-	265,12
C47	High fiber cereal, milk, strawberries, grapefruit	Fast	42,00	2,50	11,00	-	234,07
C48	Syrup, Skimmed milk, fat-free ice-cream	Large	80,00	0,80	18,00	-	399,35
C49	White Rice	Medium	75,00	0,90	4,60	0,50	342,74
C50	50% rolled barley	Medium	75,00	1,30	5,90	4,90	352,78
C51	Spaghetti with tomato, cheese and lentils	Fast	87,00	9,00	25,00	-	527,85
C52	Cornflakes, milk, bread and margarine	Fast	104,00	13,00	18,00	-	609,06
C53	Wheat-biscuit, low-fat milk, whole-meal bread, fruit, poultry, vegetable	Large	123,00	29,00	17,00	-	673,78
C54	Wheat-biscuit, low-fat milk, whole-meal bread, fruit, poultry, vegetable	Large	126,00	28,00	25,00	-	685,73
C55	Standard breakfast	Large	120,00	48,00	16,30	-	953,00
C56	Pasta + high content of sunflower oil	Large	75,00	43,20	12,80	-	709,00
C57	Bread, milk, brown sugar, banana, orange juice	Fast	47,00	15,40	4,50	-	226,90
C58	Milk, white bread, low-fat cheese, butter, oil	Large	111	22,3	30,6	5,4	766,2176364
C59	Vegetable lasagna, cream dessert, orange drink	Medium	27,00	56,80	15,70	1,30	839,54
C60	Vegetable lasagna, skim milk dessert, orange drink	Large	120,00	15,20	17,30	1,30	841,69

Estos perfiles son curvas que se obtuvieron por medio de estimación bayesiana de la tasa de aparición de glucosa a partir de estudios clínicos realizados en personas [61, 68].

Estas comidas se encuentran clasificadas según la distancia de Kolmogorov-Smirnov en grandes, medianas, pequeñas y rápidas (Large, Medium, Small and Fast) Fig. 4-1, en relación a su absorción. Por lo cual, también tienen relación con el índice glucémico.

El índice glucémico refleja cómo el contenido de carbohidratos de cada alimento afecta los niveles de glucosa en sangre posprandialmente. Como ejemplo, un alimento con bajo índice glucémico produce una respuesta menor de glucemia y de manera prolongada, lo que es

beneficioso para el manejo de la diabetes. Mientras que un alimento de índice alto se absorbe de forma rápida produciendo elevación de glucemia en un corto tiempo, siendo bueno como fuente de energía rápida para el ejercicio y para el tratamiento de la hipoglucemia [69].

Con la implementación de estos perfiles de R_a de las comidas, se permite realizar ensayos tanto en terapias en lazo abierto como en lazo cerrado [70, 71].

Factores que influyen en el índice glucémico:

1. Tipo de azúcar o almidón que compone el alimento, a modo de ejemplo, si es azúcar natural, como la fructuosa, presente un bajo índice, pero si es un azúcar procesada presenta un alto índice.
2. Presencia de fibra o grasa, entre mas tenga el alimento mayor es su índice.
3. Proceso de cocción, por ejemplo si es frito presenta un índice glucémico mas alto.

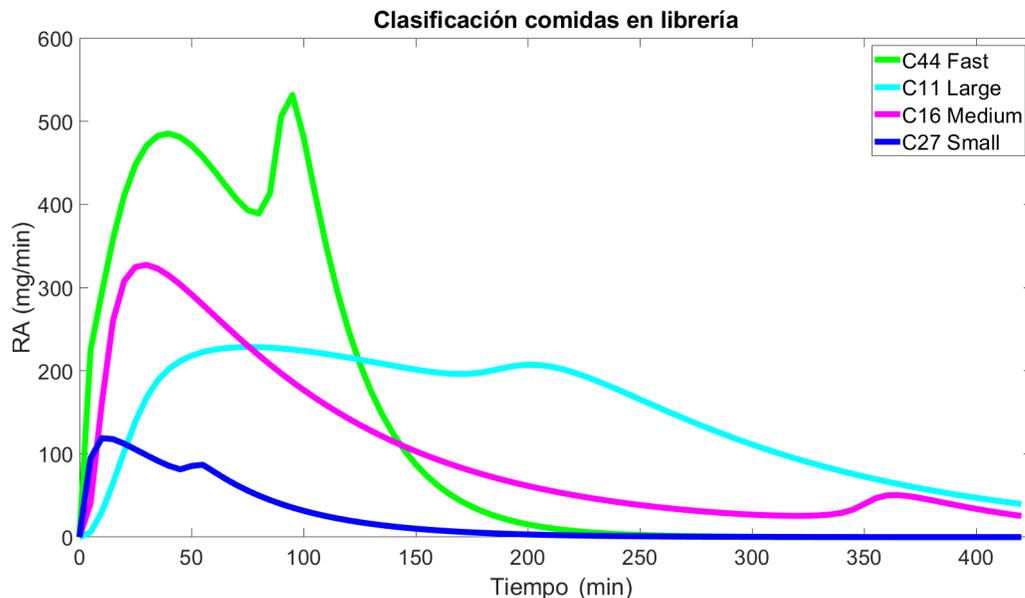


Figura 4-1.: Clasificación de comidas Large, Medium, Small and Fast de la librería de comidas mixtas.

4.1. Implementación de librería de comidas mixtas

Para modificar el parámetro de tasa de aparición R_a del modelo de absorción oral en el simulador DT1-UAN, se realizó la extracción y adquisición de datos de comidas mixtas presentados en gráficas [9,61]. Se empleó el criterio de seleccionar comidas regulares y utilizar las mismas comidas empleadas en otros simuladores modificados para tener un nivel similar de complejidad en los escenarios de prueba in-silico.

Inicialmente se extrajeron los datos utilizando el software GetData Graph Digitizer. Sin embargo, posteriormente se logró adquirir los datos originales de la biblioteca de comidas mixtas desarrollada por el grupo MICELab [61], quienes la elaboraron empleando métodos de identificación bayesianos [72, 73].

Cada comida presenta un perfil con 85 valores tomados con un tiempo de muestreo de 5 minutos, que representa la tasa de aparición de glucosa 7 horas después del momento de la comida. Esto permitió obtener 60 curvas de tasa de aparición en mg/min de diferentes comidas mixtas, que se pueden ver en las Figuras 4-5 a 4-11.

Los datos de cada una de estas curvas se introdujeron en un archivo .csv, de forma tal que cada uno de los RA (mg/min) de las comidas fuera una fila, lo que dio como resultado un total de 60 filas y 85 columnas de datos.

Dentro del archivo principal en Matlab (ver sección 2.6.2), se creó una nueva función especializada llamada *Generador_perfiles_Ra*, la cual se encarga de generar los perfiles de R_a según el tiempo en que se ingiera la comida y el total de simulación. Estos perfiles son posteriormente enviados a Simulink, donde se realiza la simulación en tiempo real.

Dentro de la función *Generador_perfiles_Ra*, se lee el archivo .csv y se reestructuran los datos creando una tabla con 60 columnas y 85 filas. Las columnas corresponden a los RA de cada comida, y se nombran en su encabezado con el nombre de la comida o el código de llamado que se encuentra en la Tabla 4-1.

Este código de llamado es un identificador que permite seleccionar las comidas ingresadas y convertir cada uno de sus perfiles en un vector. Luego se realiza una interpolación lineal para obtener los datos de los perfiles cada minuto, en lugar de cada cinco minutos como vienen originalmente. Posteriormente, se realiza una interpolación cúbica para suavizar las colas de los perfiles y evitar que terminen abruptamente a las 7 horas y caigan a cero.

Una vez realizado este proceso, los datos son guardados y reorganizados en una matriz, de la cual se toma cada perfil de comida y se genera según el tiempo en que se consuma cada comida y el tiempo total de simulación que se emplee en el ensayo. En este paso, se realiza la suma de los valores de varias curvas (suma de señales) si se encuentran en un mismo tiempo (ver Fig.4-2).

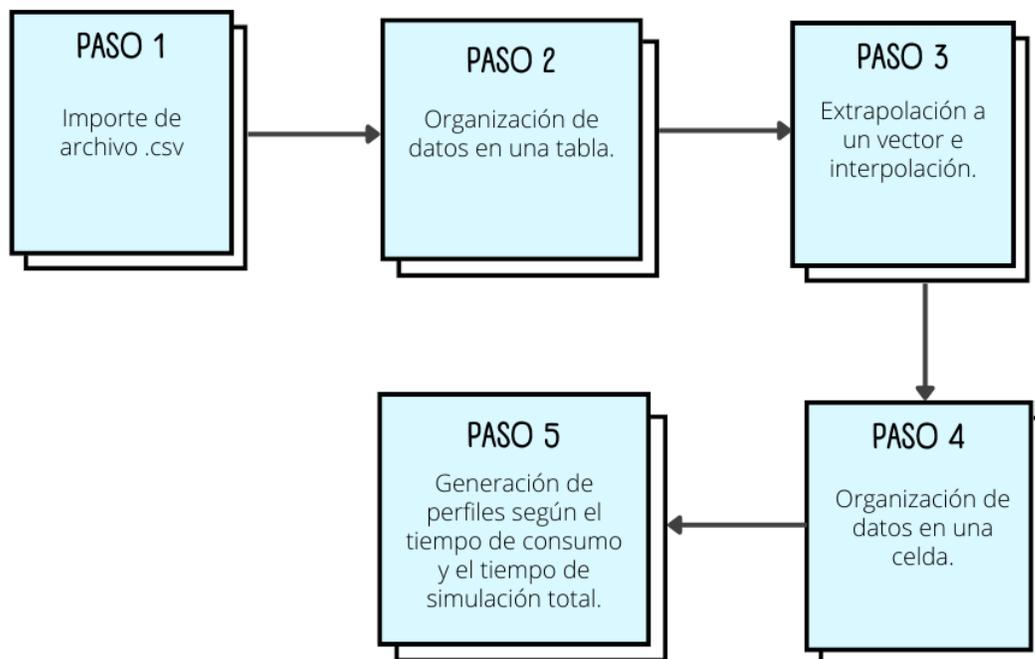


Figura 4-2.: Diagrama de procesos de la función *Generador_perfiles_Ra*.

También se agregó una nueva variable en el archivo principal llamada *Comidas_Selector_perfiles_comida*. Esta variable puede tomar un valor de 1 o 0, el cual es introducido por el usuario, y depende de la tasa de aparición con la que desea trabajar. Si el usuario desea trabajar con la biblioteca de comidas, debe introducir un valor de 1 y, en un nuevo vector llamado *Comidas_elegidas*, debe introducir los nombres de las comidas / códigos de llamada de las comidas que el paciente ingiere, en forma de string y en el orden en que se consumen.

En el archivo del escenario (para el ensayo in-silico), el usuario debe ingresar el tiempo en el que se consumen las comidas, que puede ser en minutos o en horas. Esto depende de cómo desee trabajar el usuario. Puede modificar una variable llamada *QTmeals*. Si la variable es igual a "hour", el tiempo se ingresa en horas.

El usuario también debe ingresar la cantidad de carbohidratos (CHO) de las comidas, que se encuentra en la tabla previamente mostrada. Estos valores también se utilizan para generar los bolos de insulina.

Es importante ingresar los datos de manera ordenada. si, por ejemplo, la comida C27 "Cho-

colate Raspberry Bar” es consumida a las 7:00 H y luego a las 12:00 H la comida C16 “*Rice pudding, sugar and cinnamon*”, deben ingresarse de la siguiente manera ($QTmeals=hour$):

```

Archivo escenario

%Tmeals=[7 12]
%Ameals=[10 50]

Archivo principal

Comidas_elegidas=["C27", "C16"];

```

Donde, en Ameals se ingresa la cantidad de CHO en gramos y en Tmeals la hora en la que se consume cada respectiva comida. Para una explicación más ilustrativa, se recomienda revisar el Anexo B, donde se presenta el manual de usuario que se elaboró y se entregó adjunto al simulador.

Para enviar R_a a Simulink se utiliza una estructura donde se ingresan los valores de R_a y el tiempo. En este paso, el RA se divide por el peso BW (kg) y por f , que es adimensional y representa la fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma. De esta manera, el R_a se presenta con las unidades (mg/min/kg) mencionadas previamente en los modelos de simulación.

Dentro de Simulink, se utiliza la constante *Comidas_Selector_per_files_comida* como entrada a un switch para determinar si se emplea o no la librería de comidas. Si no se selecciona (*Comidas_Selector_per_files_comida* = 0), el simulador trabaja con el modelo original de R_a , el cual genera un perfil genérico. En la Fig. 4-3 se puede observar la modificación en Simulink.

Una vez realizada esta implementación, se llevó a cabo un método de validación. Se calculó el área bajo la curva (AUC) de las curvas de los perfiles de comida, tanto los genéricos como los de la librería de comidas. El AUC de R_a representa la fracción de carbohidratos absorbidos por la cantidad de carbohidratos ingeridos, es decir, la cantidad de carbohidratos que deberían quedar después de la absorción. Por ejemplo, si se consume una comida con 50 CHO y f es 0.9, el resultado del AUC debería ser de 45 g.

Esto se verifica a partir de la ecuación que modela a R_a que se mostró en el capítulo 2 y de métodos para estimar la tasa de aparición de glucosa en comidas, como se describe en la ecuación 4-1 en [73].

$$\int_0^T R_a(t)dt = fD \quad (4-1)$$

Donde f es la biodisponibilidad de carbohidratos (la fracción de carbohidratos absorbidos), D (mg) es la cantidad de carbohidratos ingeridos y T (min) es la duración del ensayo.

Este proceso de validación se llevó a cabo para las 60 comidas de la librería utilizando al sujeto Adulto#001 que presenta un valor de f igual a 0.9. Se encontró que existía una diferencia en la cantidad de carbohidratos en gramos que debería quedar después de la absorción, tal como se muestra en la Tabla **4-2**.

Al identificar estas diferencias, se procedió a calcular la relación entre los valores del AUC para las comidas genéricas (CG) que presentaban un AUC correcto (apegado a las ecuaciones) y el AUC para las comidas de la librería (CL). Luego se calculó el promedio y la desviación estándar de estas relaciones para entender la diferencia y la dispersión de los resultados. Encontrando un valor promedio de 1.101655, quiere decir que se encuentra una diferencia porcentual absoluta entre la cantidad de carbohidratos después de la absorción de las comidas genéricas y las comidas mixtas de 10.17%. Se decidió implementar el promedio encontrado como un factor de ajuste para los valores de las comidas de la librería. Sin embargo, se deja a criterio del usuario si desea utilizarlo o no.

Para ello, se creó una variable denominada *FEscalonado* dentro del archivo principal. Si el usuario desea aplicar el factor de ajuste, esta variable se iguala a 1, de lo contrario, se establece en cero, y se añadió el factor de ajuste como multiplicador a los datos de las curvas R_a cuando se generan y envían a Simulink.

En la Fig. **4-4**, se puede observar la comparación entre los perfiles de R_a . En naranja se muestra el perfil genérico de R_a correspondiente a una comida de 10 g, en azul se muestra el perfil correspondiente a la comida C27 de 10 g de la librería de comidas mixta sin el factor de ajuste implementado, y en morado se muestra el perfil correspondiente a la misma comida pero con el factor de ajuste.

Tabla 4-2.: Diferencia en el AUC de los perfiles de R_a de la librería de comidas mixtas después de la absorción de carbohidratos.

<i>Comida/ Código llamado</i>	<i>CHO (g)</i>	<i>AUC CG (g)</i>	<i>AUC CL (g)</i>	<i>Relación (AUC CG/ AUC CL)</i>	<i>Promedio de relación</i>	<i>Desviación estandar de relación</i>
C1	52,00	46,8	41,7083	1,12208	1,101655	0,102267
C2	52,50	47,25	42,382	1,11486		
C3	50,00	45	40,4353	1,11289		
C4	50,00	45	40,3179	1,11613		
C5	50,00	45	40,1171	1,12172		
C6	50,00	45	40,5047	1,11098		
C7	45,00	40,5	36,4364	1,11153		
C8	50,00	45	40,5803	1,10891		
C9	50,00	45	40,4769	1,11175		
C10	75,00	67,5	58,9986	1,14409		
C11	75,00	67,5	58,8928	1,14615		
C12	70,30	63,27	56,5019	1,11979		
C13	50,00	45	40,3665	1,11479		
C14	50,00	45	40,4768	1,11175		
C15	50,00	45	40,3432	1,11543		
C16	50,00	45	40,0465	1,12369		
C17	25,00	22,5	20,2545	1,11086		
C18	25,00	22,5	20,2611	1,11050		
C19	38,00	34,2	30,8544	1,10843		
C20	50,00	45	40,4758	1,11178		
C21	50,00	45	40,4844	1,11154		
C22	50,00	45	40,5002	1,11111		
C23	50,00	45	40,4978	1,11117		
C24	25,00	22,5	20,2615	1,11048		
C25	20,20	18,18	16,1996	1,12225		
C26	15,50	13,95	12,5595	1,11071		
C27	10,00	9	8,1553	1,10358		
C28	10,00	9	8,1474	1,10465		
C29	111,00	99,9	89,3721	1,11780		
C30	93,00	83,7	74,1254	1,12917		
C31	94,00	84,6	76,0139	1,11295		
C32	91,00	81,9	72,8948	1,12354		
C33	27,00	24,3	24,6023	0,32573		
C34	69,00	62,1	55,6133	1,11664		
C35	80,00	72	63,8637	1,12740		
C36	75,00	67,5	60,6744	1,11250		
C37	75,00	67,5	60,7325	1,11143		
C38	52,00	46,8	42,1339	1,11074		
C39	50,00	45	40,5139	1,11073		
C40	25,00	22,5	20,42	1,10186		
C41	25,00	22,5	20,2789	1,10953		
C42	25,00	22,5	20,3573	1,10525		
C43	27,30	24,57	22,1539	1,10906		
C44	62,00	55,8	50,3342	1,10859		
C45	68,00	61,2	55,0853	1,11100		
C46	50,00	45	40,5202	1,11056		
C47	42,00	37,8	34,0318	1,11073		
C48	80,00	72	63,3238	1,13701		
C49	75,00	67,5	60,6229	1,11344		
C50	75,00	67,5	60,5293	1,11516		
C51	87,00	78,3	70,512	1,11045		
C52	104,00	93,6	84,3072	1,11023		
C53	123,00	110,7	99,6122	1,11131		
C54	126,00	113,4	102,0595	1,11112		
C55	120,00	108	96,6995	1,11686		
C56	75,00	67,5	59,63	1,13198		
C57	47,00	42,3	38,1288	1,10940		
C58	111	99,9	88,8652	1,12417		
C59	27,00	24,3	22,1507	1,09703		
C60	120,00	108	97,0936	1,11233		

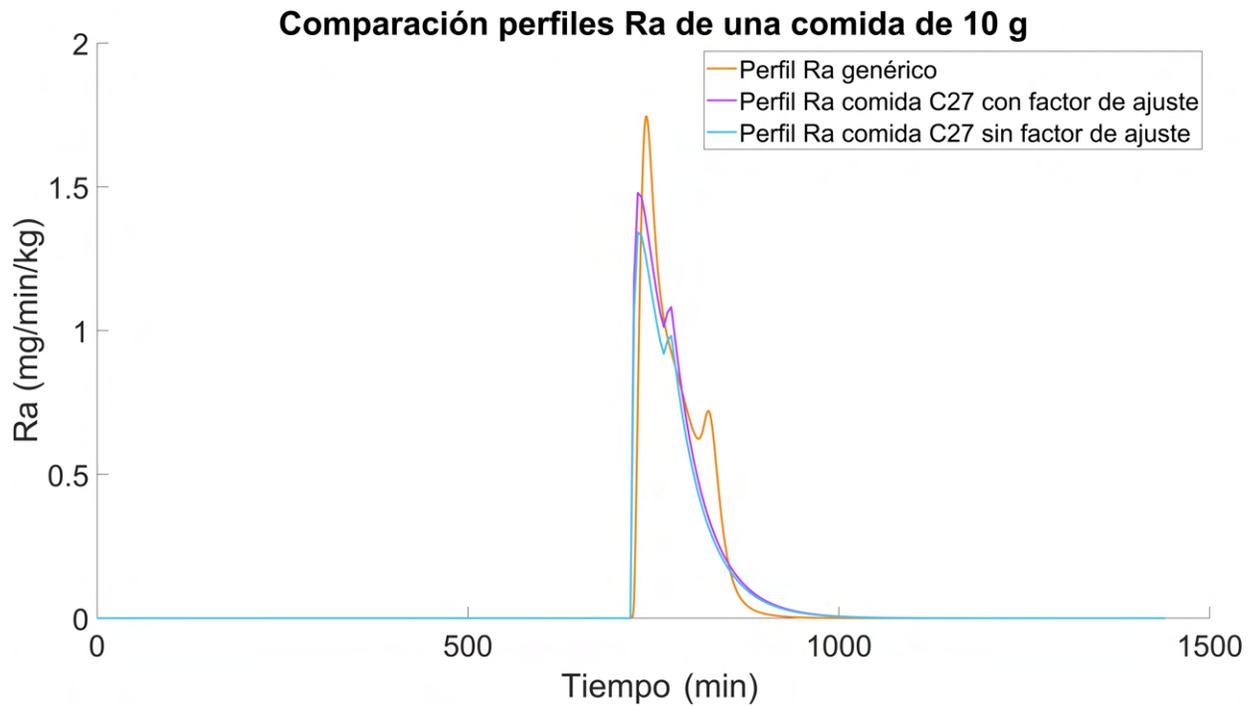
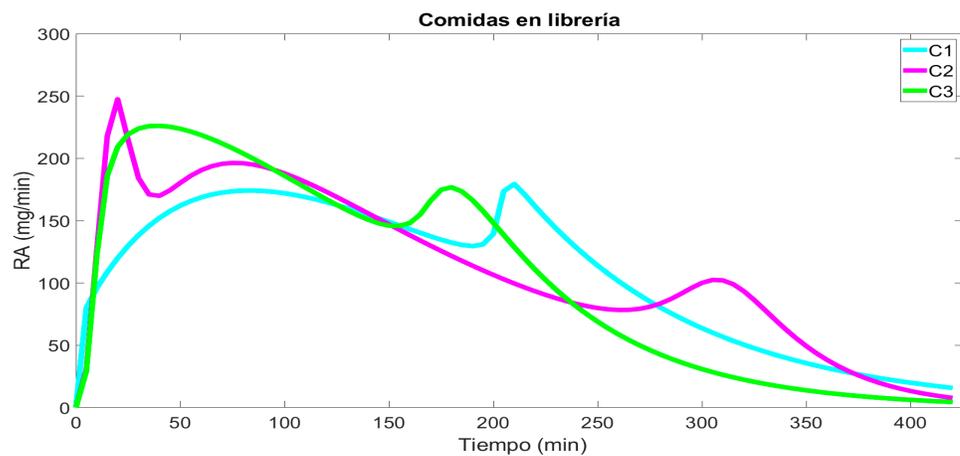
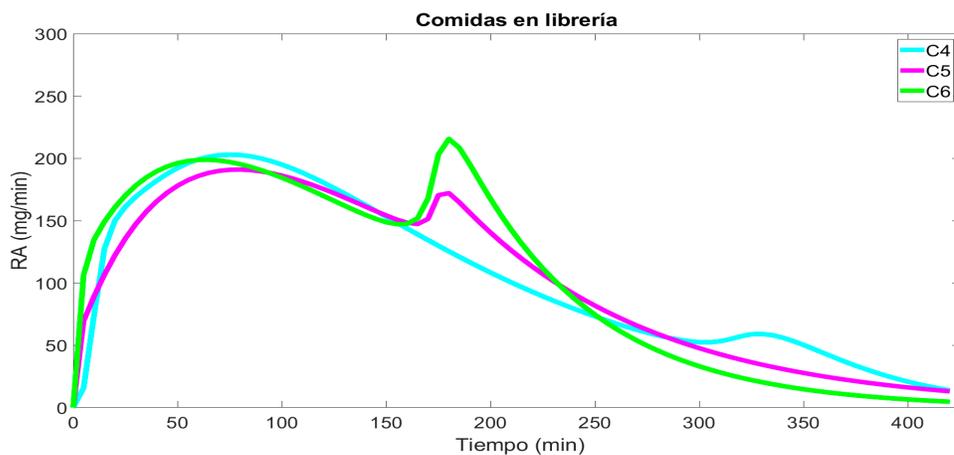


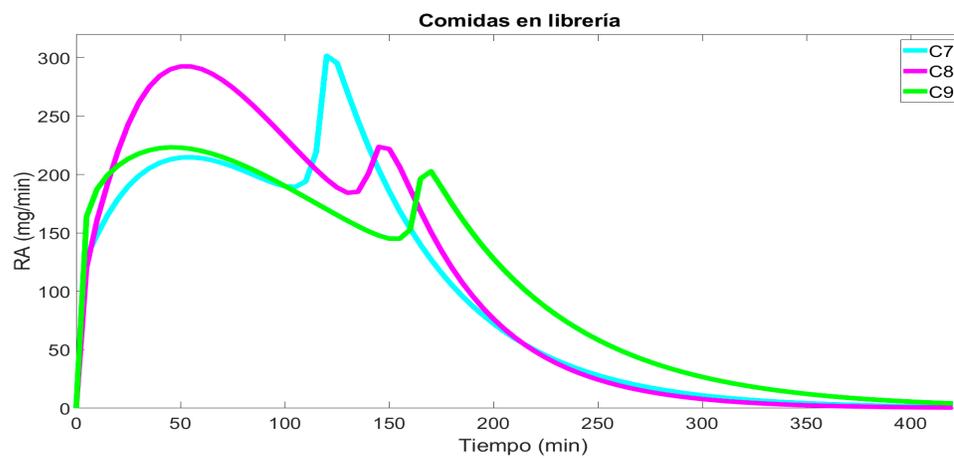
Figura 4-4.: Comparación perfiles R_a . En color naranja se encuentra el perfil de R_a genérico, en color azul se encuentra el perfil R_a de la comida C27 de la librería de comidas mixtas sin factor de ajuste y en morado se encuentra esta misma comida con el factor de ajuste.



A

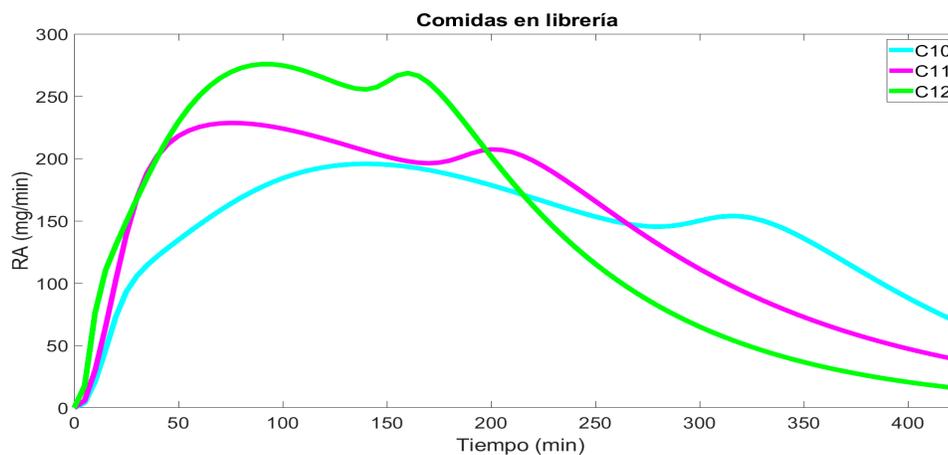


B

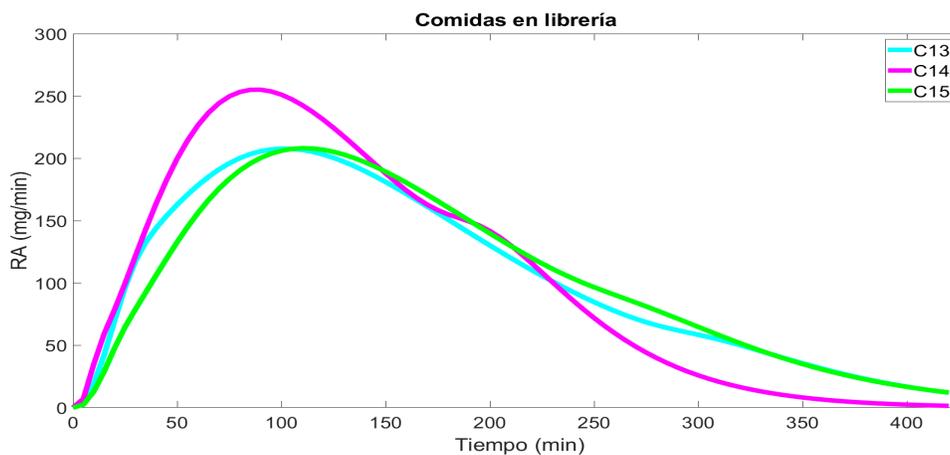


C

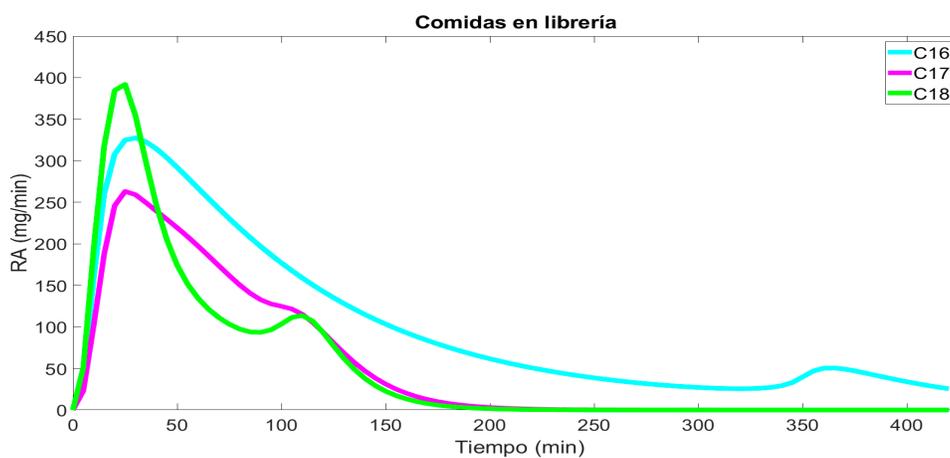
Figura 4-5.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C1-C3. B: C4-C6. C: C7-C9.



A



B



C

Figura 4-6.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C10-C12. B: C13-C15. C: C16-C18.

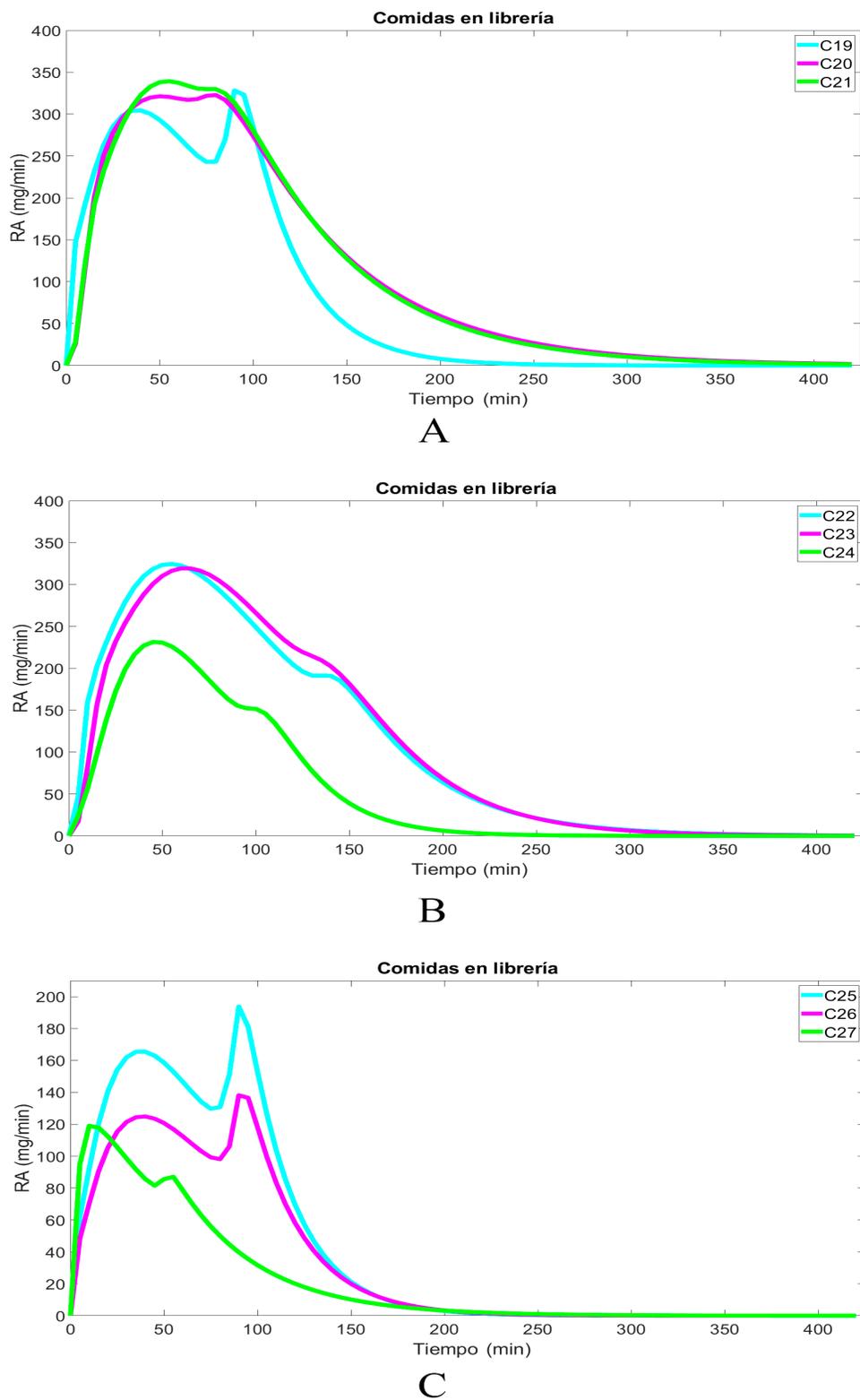
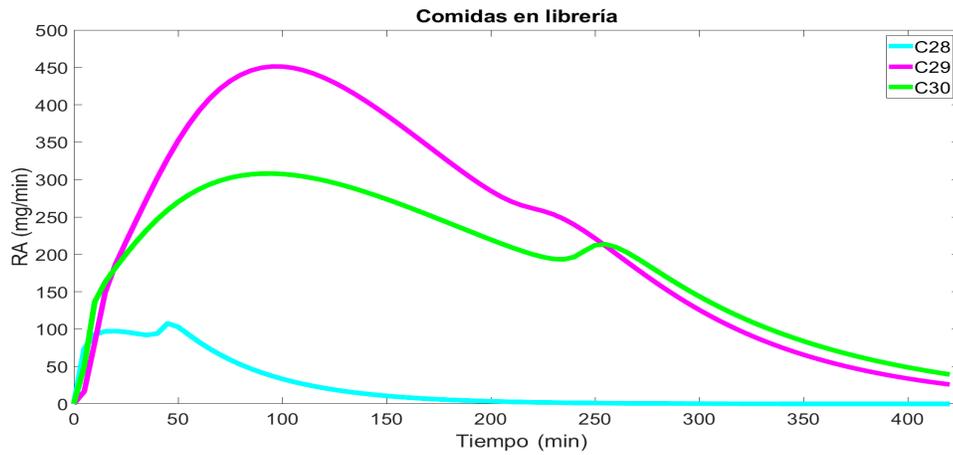
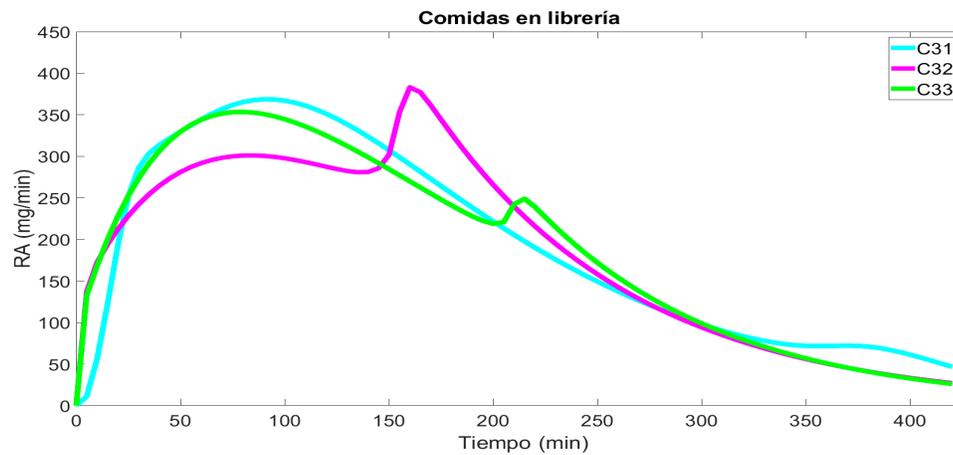


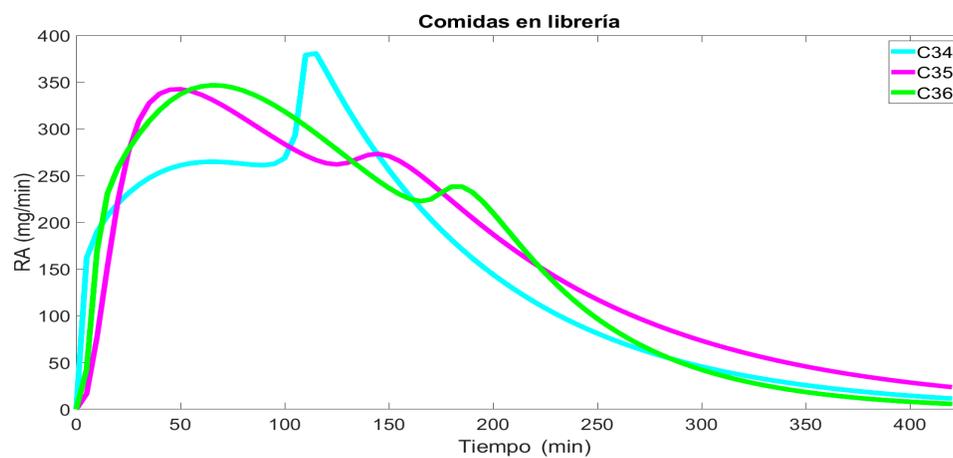
Figura 4-7.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C19-C21. B: C22-C24. C: C25-C27.



A



B



C

Figura 4-8.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C28-C30. B: C31-C33. C: C34-C36.

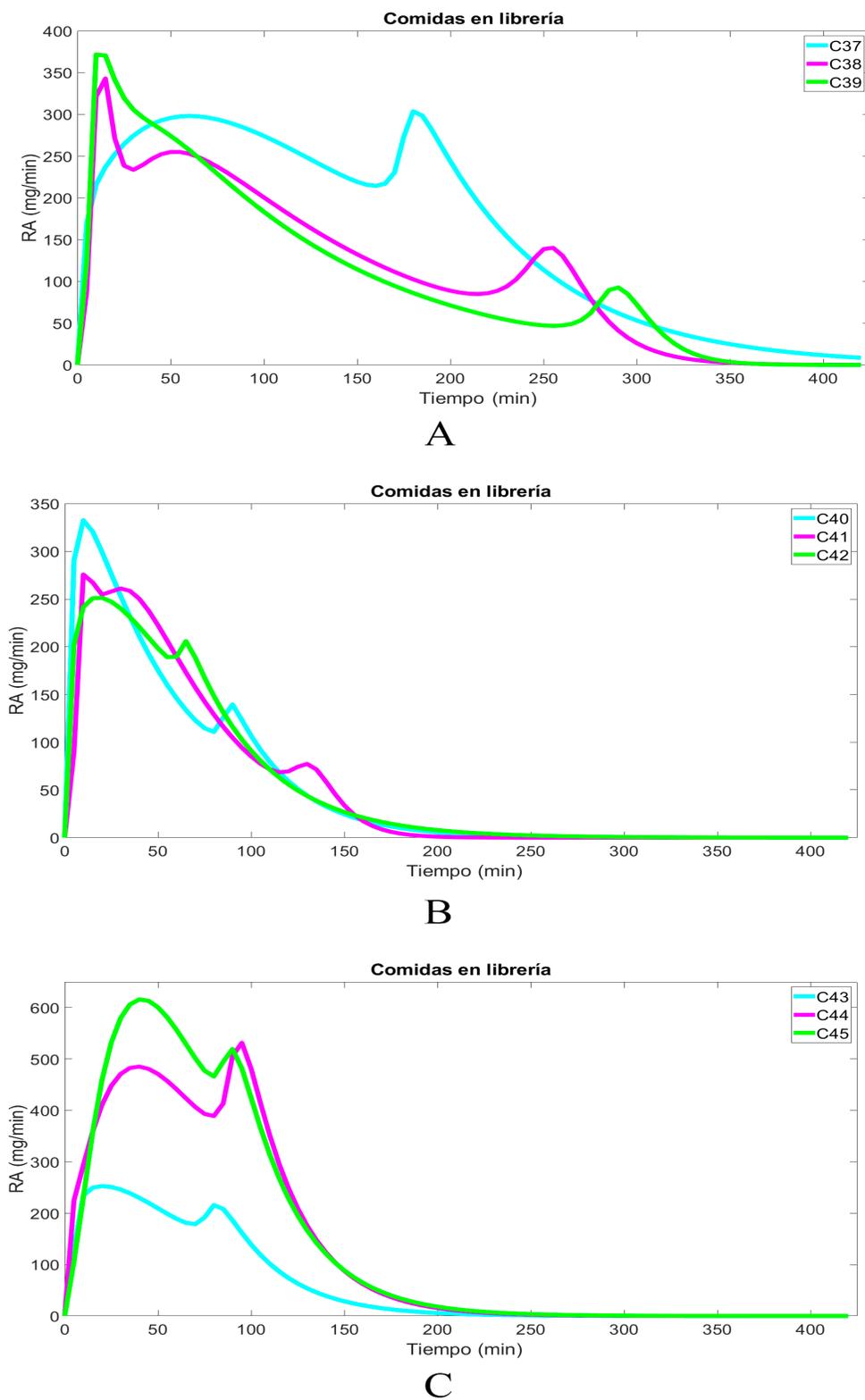


Figura 4-9.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C37-C39. B: C40-C42. C: C43-C45.

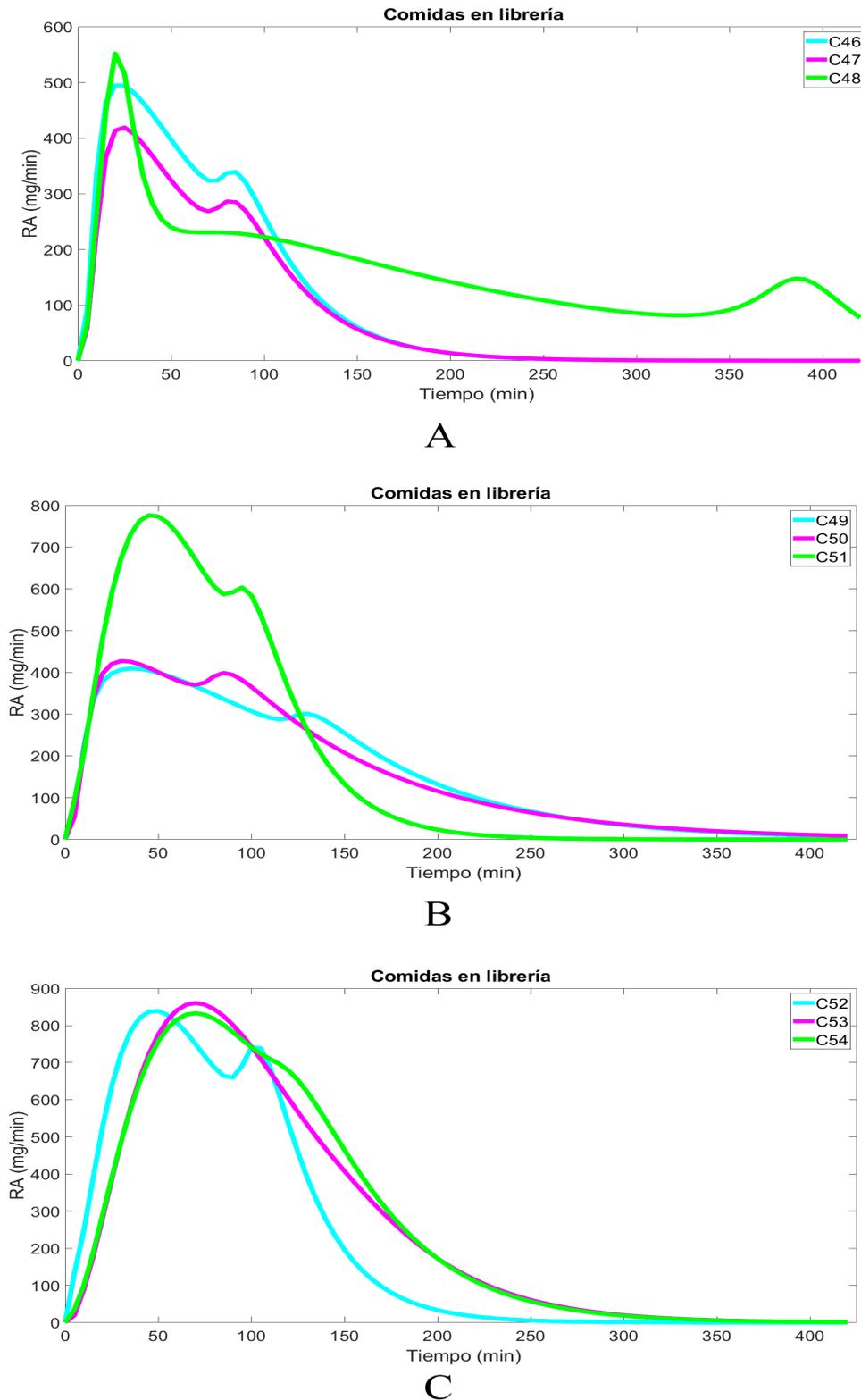
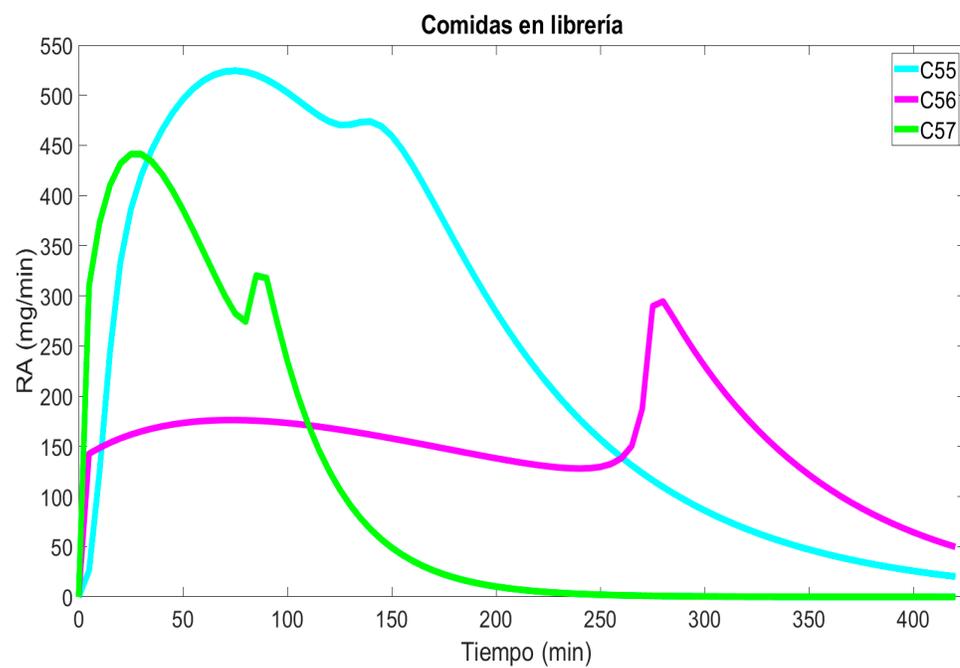
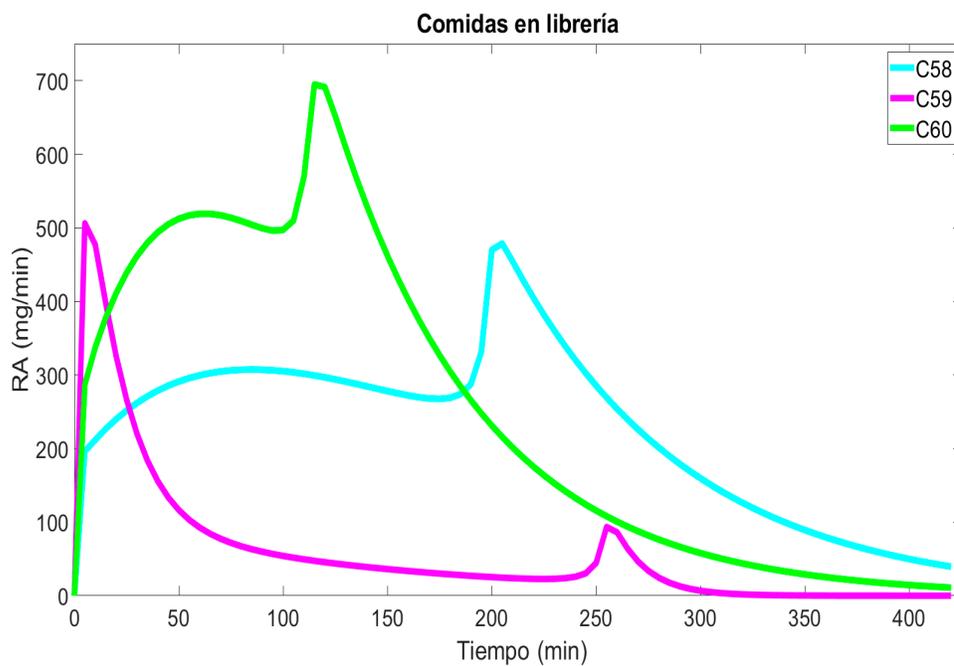


Figura 4-10.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C46-C48. B: C49-C51. C: C52-C54.



A



B

Figura 4-11.: Perfiles de la tasa de aparición de glucosa de las comidas de la librería de comidas mixtas. A: C55-C57. B: C58-C60.

4.2. Resultado de evaluación de la librería de comidas mixtas

La evaluación consistió en dos escenarios empleando comidas con factor de escalonado, sin el uso de patrones de SI y con insulina basal constante en lazo abierto. Lo anterior, para visualizar únicamente el efecto de las comidas. Las pruebas in-silico fueron de 24h y con el Adulto#001.

Se llevó a cabo una comparación entre el comportamiento del R_a genérico, los perfiles originales del simulador que solo tienen en cuenta la cantidad de CHO y los perfiles de R_a de las comidas mixtas de la librería implementada en la actualización.

Escenario 1

En la primera valoración, se visualizaron las mediciones de glucosa en plasma y la infusión de los bolos de insulina con una sola comida, tanto para la tasa de absorción R_a original (genérica), como para una comida de la librería de comidas.

Para este escenario de pruebas, se empleó la comida consumida a las 12:00 H **C14** “*Pasta and tomato sauce + oil + psyllium*” de la librería de comidas mixtas, la cual se reporta con 50 g de CHO, por lo cual la comida genérica se implementó con esta cantidad de carbohidratos a la misma hora de consumo. En la Fig.4-12, se muestra en naranja el perfil de R_a genérico y en azul el de la comida de la librería de comidas mixtas.

En la Fig.4-13 se puede ver la respuesta de la glucemia y de la infusión de insulina de la comida genérica y de la comida de la librería de comidas mixtas.

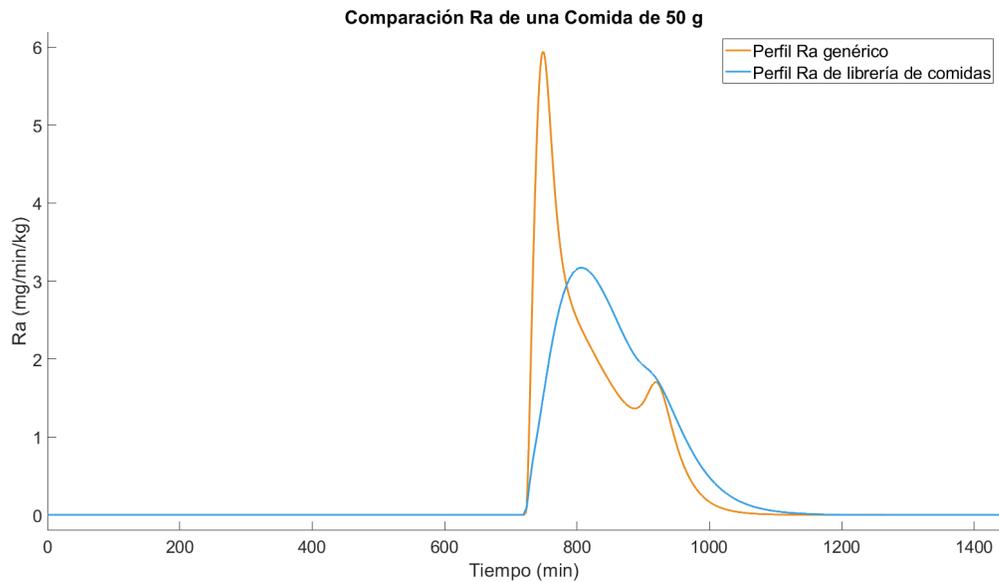


Figura 4-12.: Comparación de perfiles R_a . En color naranja se encuentra el perfil de R_a genérico y en color azul el perfil de R_a de la comida C14 de la librería de comidas mixtas.

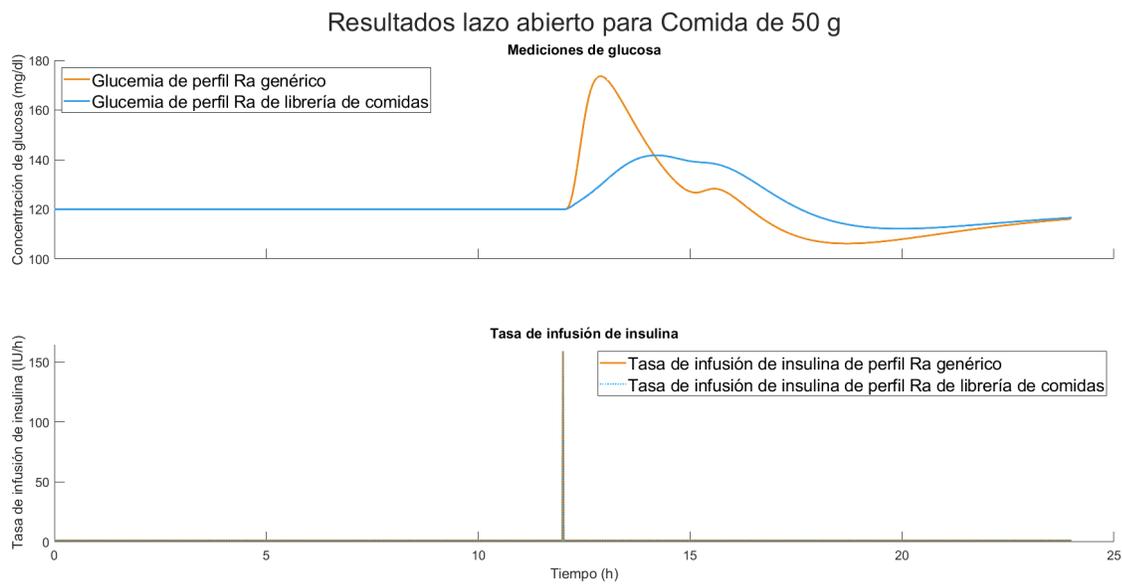


Figura 4-13.: En color naranja se encuentra la glucemia e infusión de insulina para una comida genérica, y en azul se encuentra la glucemia e infusión de insulina para la comida C14 de librería de comidas mixtas.

Escenario 2

En este escenario, se emplearon 3 comida consumidas las 7:00 H, 13:00 H y 19:00 H: **C12** “*Standard breakfast*”, **C56** “*Pasta + high content of sunflower oil*” y **C9** “*Pasta and tomato sauce*” con 70.30 g, 75 g y 50 g de CHO, respectivamente. Para la R_a genérica se emplearon estas mismas cantidades de carbohidratos a las mismas horas.

En la Fig. 4-14 se muestra el perfil R_a de las comidas, y en la Fig. 4-15 la respuesta de la glucemia y los bolos de insulina.

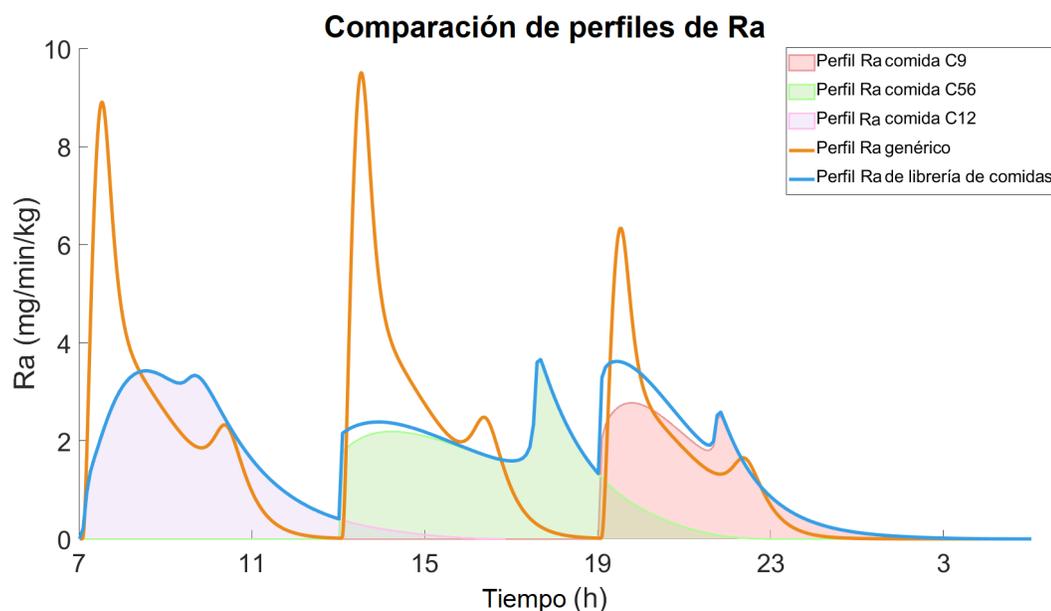


Figura 4-14.: Comparación de perfiles R_a . En naranja se encuentra el perfil de R_a genérico. En azul el perfil de la librería de comidas mixtas. En morado se encuentra el perfil de la comida C12, en verde se encuentra el perfil de la comida C56 y en rosado se encuentra el perfil de la comida C9 de la librería de comidas mixtas.

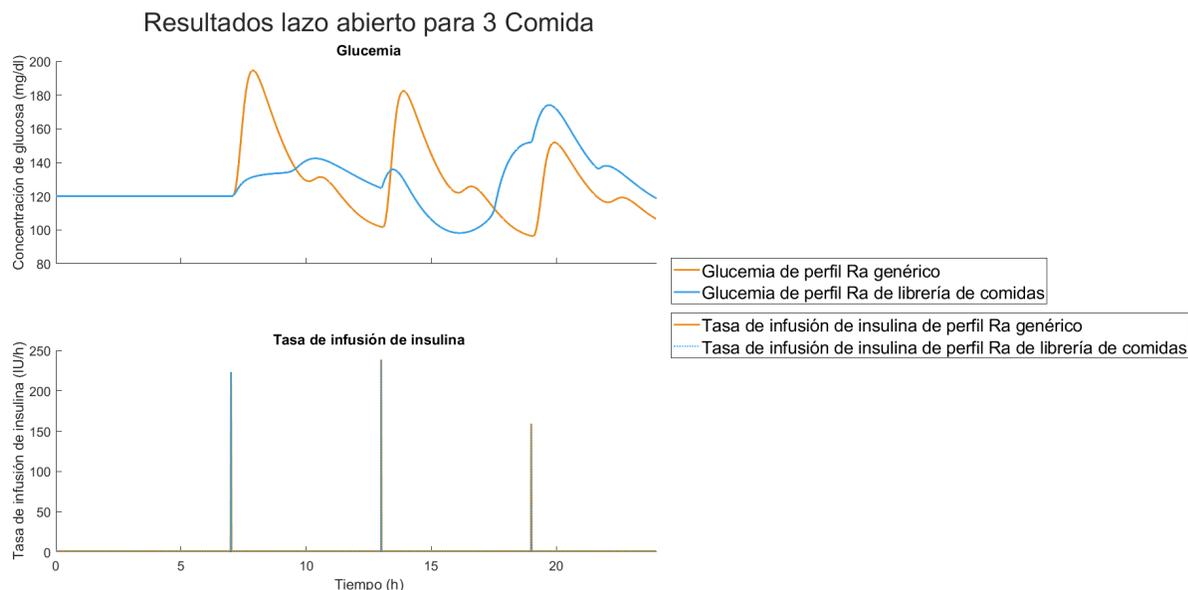


Figura 4-15.: En color naranja se encuentra la glucemia e infusión de insulina para las comidas genéricas y en color azul se encuentra la glucemia e infusión de insulina de las comidas C12, C56 y C9 de la librería de comidas mixtas.

En la Fig. 4-12 se muestra la tasa de aparición de glucosa durante un tiempo total de 1440 min de la comida C14 de la librería de comidas, así como de una comida genérica de 50 g. La comida genérica varía entre 0 y 6 mg/min/kg, iniciando a las 12:00 H y finalizando a las 16:00 h. La comida C14 varía entre 0 y 3 mg/min/kg, comenzando a las 12:00 H y finalizando a las 20:00 H.

En la Fig. 4-13 se presenta la respuesta glucémica a una comida genérica de 50 g de carbohidratos, la cual varía entre 106 y 173 mg/dL, y a la comida C14, la cual varía entre 112 y 141 mg/dL. El cambio en la glucemia basal de 120 mg/dL comienza a las 12:00 H, hora del consumo de la comida. Además, se muestra que se administró un bolo de insulina a las 12:00 H para ambas comidas, con un valor de 159 UI/h.

En la Fig. 4-14 se muestra la tasa de aparición de glucosa de tres comidas diferentes durante una simulación de 24 horas. Las comidas genéricas presentan una variación de 0 a 8,36 mg/min/kg para la primera comida, que dura desde las 7:00 H hasta las 12:30 H; de 0 a 8,9 mg/min/kg para la segunda comida, que dura desde las 13:00 H hasta las 18:30 H; y de 0 a 5,95 mg/min/kg para la tercera comida, que va desde las 19:00 H hasta las 24:00 H. La mayor cantidad de carbohidratos está presente al inicio del consumo de cada comida.

Por otro lado, se muestra el perfil completo de las tres comidas de la librería de comidas mixtas, las cuales presentan una variación de 0 a 3,43 mg/min/kg para la primera comida, de 0 a 3,66 mg/min/kg para la segunda comida y de 0 a 3,62 mg/min/kg para la tercera comida. Estos valores se deben a la superposición de los perfiles, que se observa en la gráfica. Además, se presentan por separado los perfiles de las tres comidas de la librería de comidas

mixtas, mostrando que la primera comida dura desde las 7:00 H hasta las 16:00 H, la segunda dura desde las 13:00 H hasta las 22:00 H y la tercera desde las 19:00 H hasta las 4:00 H estando a las 24:00 H aun sin llegar a cero, con un valor máximo en esta última de 2,8 mg/min/kg.

En la Fig. **4-15** se presenta la respuesta glucémica a lo largo de las 24 horas de simulación para los perfiles de las comidas genéricas, que oscila entre 96 y 195 mg/dL, y para los perfiles de las comidas de la librería, que varía entre 98 y 174 mg/dL. También se muestran los bolos de insulina administrados a las 7:00 H, 13:00 H y 19:00 H, con valores de 223, 238 y 159 IU/h respectivamente.

Todos estos resultados son discutidos en el capítulo 6, junto a los resultados del capítulo 3 y 5.

5. Evaluación del nuevo comportamiento realista en lazo abierto y cerrado

En esta sección se presenta la evaluación de las actualizaciones implementadas en uso al mismo tiempo. Se llevó a cabo un proceso de pruebas empleando los escenarios que se encuentran en la Tabla 5-1 aplicando el factor de escalonado para las comidas mixtas.

La evaluación se realizó en lazo abierto, donde no existe una acción de corrección debida a una retroalimentación de los niveles de glucemia, y en lazo cerrado, donde sí existe retroalimentación. Para la evaluación en lazo cerrado se utilizó un control PD-basal discretizado, que es una variante de un controlador PID. En este control, las acciones Proporcional y Derivativa funcionan de la misma manera que en un controlador PID. Proporciona más insulina a medida que aumenta la glucemia o cuando la subida de glucosa es más rápida. Por el contrario, proporciona menos insulina cuando la glucemia se acerca a la hipoglucemia o si hay una subida muy rápida de hipoglucemia. La principal diferencia con un controlador PID es que en el control PD-basal, la acción integral se reemplaza por el ingreso constante de la insulina basal, sin retardos ni variaciones.

Tabla 5-1.: Escenarios para la evaluación.

<i>Características</i>	<i>Escenario</i>			
	<i>N°1</i>	<i>N°2</i>		
<i>Cantidad de comidas</i>	1	3		
<i>Código de comidas</i>	C14	C12	C56	C9
<i>Cantidad de gramos</i>	50	70,3	75	50
<i>Horario de la comida</i>	12:00 H	7:00 H	13:00 H	19:00 H
<i>Cantidad de horas de simulación</i>	24	24		
<i>Paciente/ Sujeto</i>	Adulto#001	Adulto#001		

5.1. Evaluación en lazo abierto del nuevo comportamiento

Para esta evaluación se utilizó el escenario N°2 (ver Tabla 5-1).

En la Fig. 5-1, se puede observar la respuesta de la glucemia para cada uno de los patrones de SI empleando las comidas genéricas. Mientras que en la Fig. 5-2, se muestran los resultados obtenidos con las comidas de la librería de comidas mixtas. En la Fig. 5-3, se encuentra la

respuesta de la tasa de infusión de insulina que presentan todos los patrones de SI empleando tanto las comidas genéricas como las comidas de la librería.

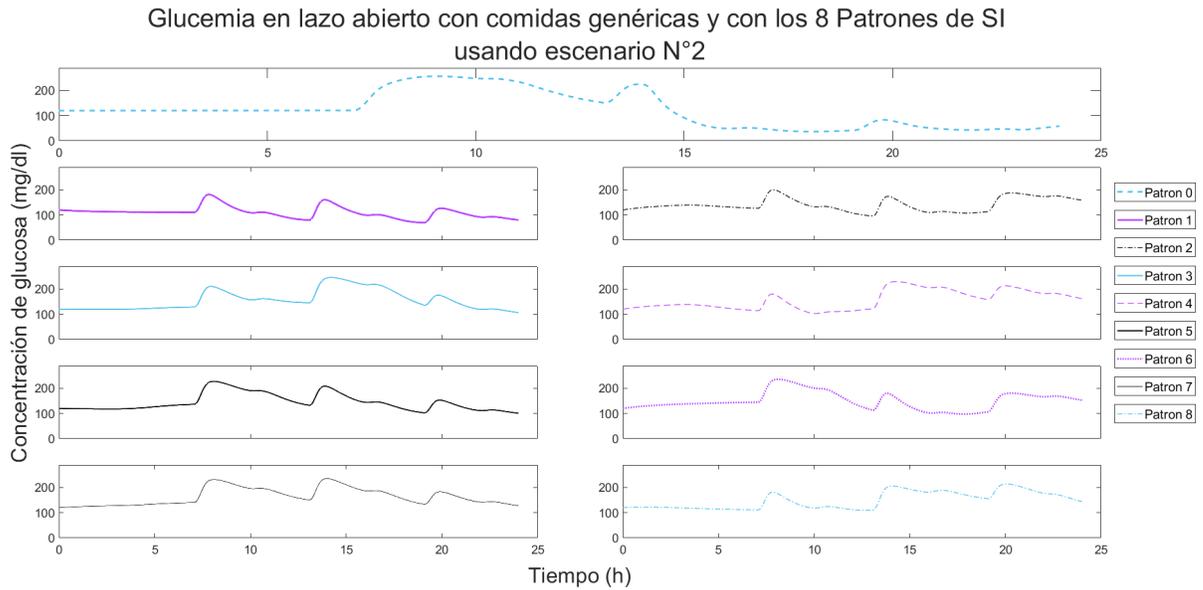


Figura 5-1.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con comidas genéricas en lazo abierto.

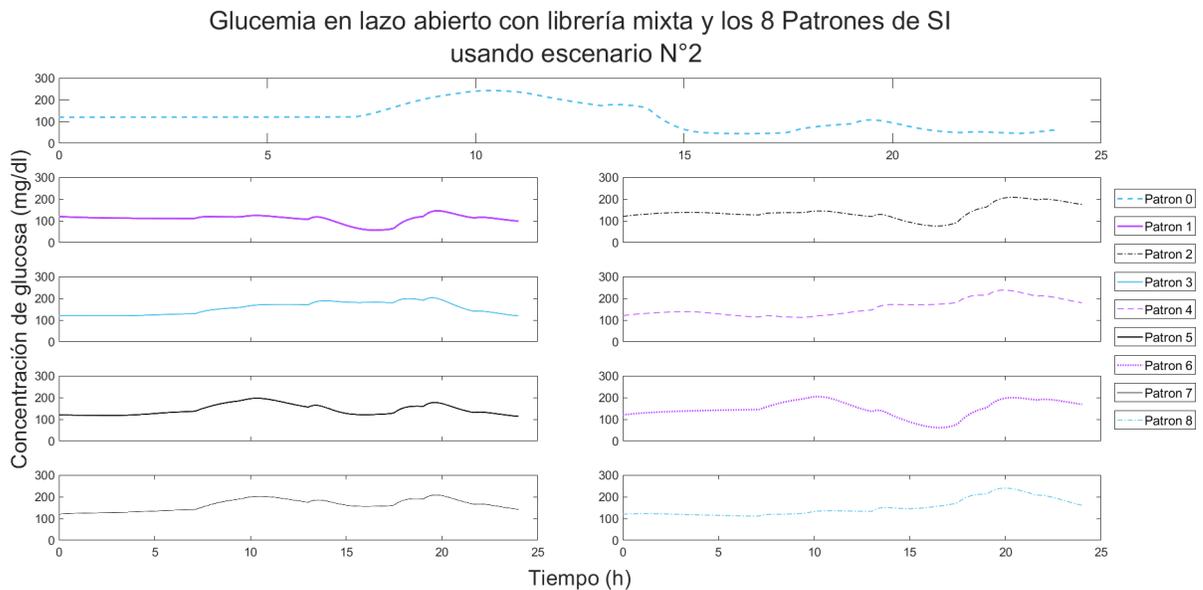


Figura 5-2.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con librería de comidas en lazo abierto.

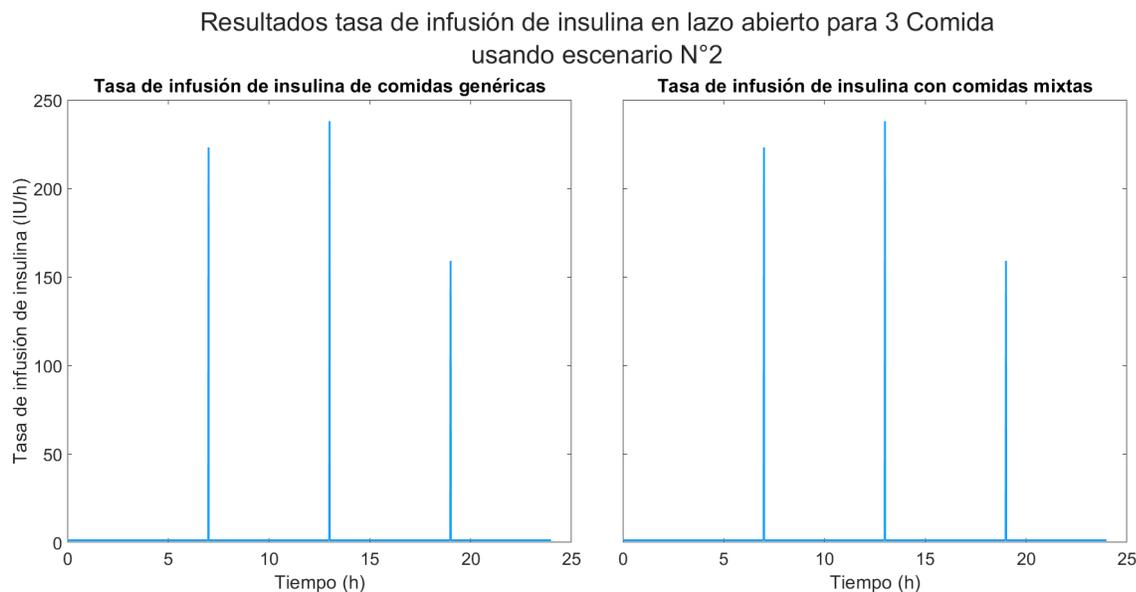


Figura 5-3.: Tasa de infusión de insulina para los 9 patrones de SI en lazo abierto. En A. Con comidas genéricas. En B. Con la librería de comidas mixtas.

En las fig. 5-1 y 5-2 se muestran los nueve patrones evaluados durante 24 horas. En la primera fila se encuentra el patrón 0, seguido por los ocho nuevos patrones organizados en dos columnas. En la columna izquierda se presentan los patrones impares, mientras que en la columna derecha se muestran los patrones pares, ambos en orden descendente.

Para comparar la magnitud y los cambios presentados en la variación temporal de la glucemia empleando las comidas genéricas, el eje y fue intencionalmente modificado de manera general para todos los patrones, en un rango de 0 a 290 mg/dL.

De igual manera, para la glucemia empleando las comidas de la librería de comidas, el eje y fue modificado en un rango de 0 a 300 mg/dL.

En la Fig. 5-3 se muestran los bolos de insulina administrados empleando las comidas genéricas y las comidas de la librería de comidas mixtas a las 7:00 H, 13:00 H y 19:00 H, con valores de 223 IU/h, 238 IU/h y 159 IU/h, respectivamente.

Se presenta un análisis de estos resultados y se discuten en el capítulo 6, junto con los resultados obtenidos de los capítulos 3 y 4.

5.2. Evaluación en lazo cerrado del nuevo comportamiento

Para llevar a cabo la prueba en lazo cerrado, se utilizó el algoritmo PD-basal discretizado (ver Fig. 5-4). Se eligió este algoritmo debido a que se encontró en la literatura que es sencillo de implementar y es uno de los más utilizados para evaluar sistemas de simulación

de control de diabetes y para comparar con sistemas AID, con el que han realizado tanto ensayos preclínicos como clínicos [66,74–77]. Otros algoritmos de control que se consideraron durante el proceso de selección fueron el ePID y el PID [47,66,74].

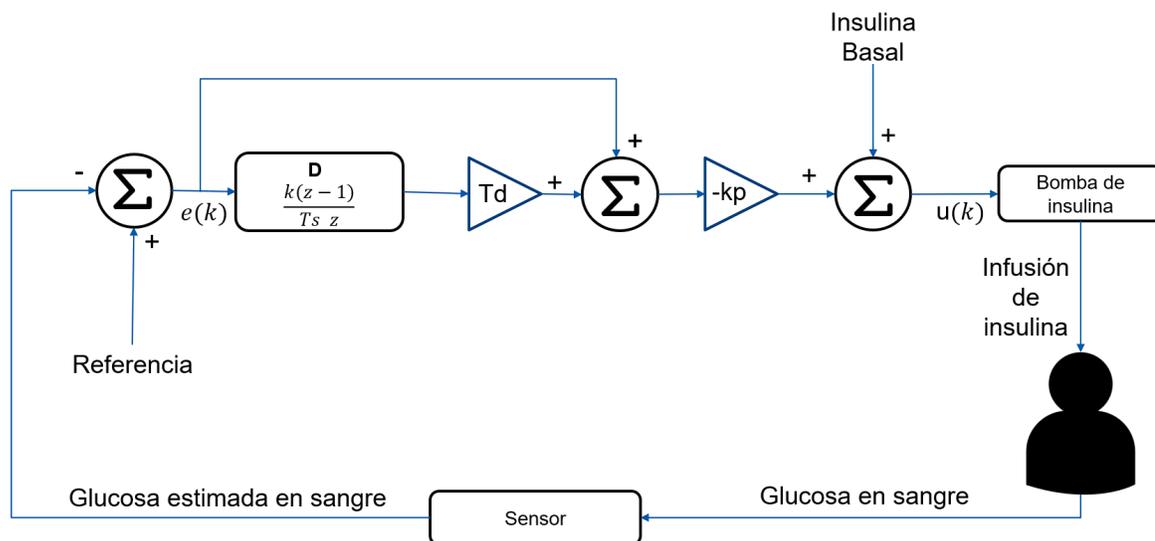


Figura 5-4.: Algoritmo de control PD-Basal empleado.

En la Fig. 5-4, la constante es una referencia de objetivo glucémico, de 120 mg/dL. Td es el tiempo derivativo, y kp es la ganancia proporcional. $Td=90$ y $kp=1*ITTD/(135*60*MS)$ donde el ITTD es la insulina diaria total y MS es la masa corporal, ambos propios de cada paciente. Los valores fueron tomados a partir de los artículos [66,74].

Evaluación con escenario N°1

En la Fig. 5-5, se puede observar la respuesta de la glucemia para cada uno de los patrones de SI empleando la comida general, y en la Fig. 5-6, con la comida de la librería de comidas mixtas. En la Fig. 5-7, se encuentra la respuesta de la tasa de infusión de insulina que presentan todos los patrones de SI empleando la comida general, y en la Fig. 5-8, con la comida de la librería.

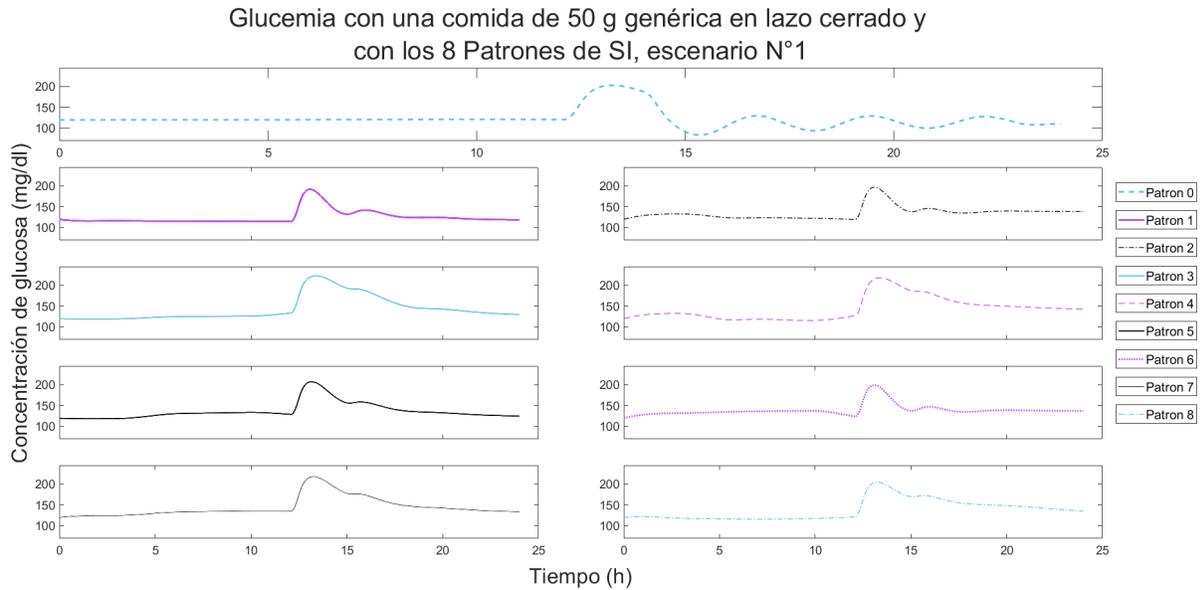


Figura 5-5.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con comida genérica en lazo cerrado.

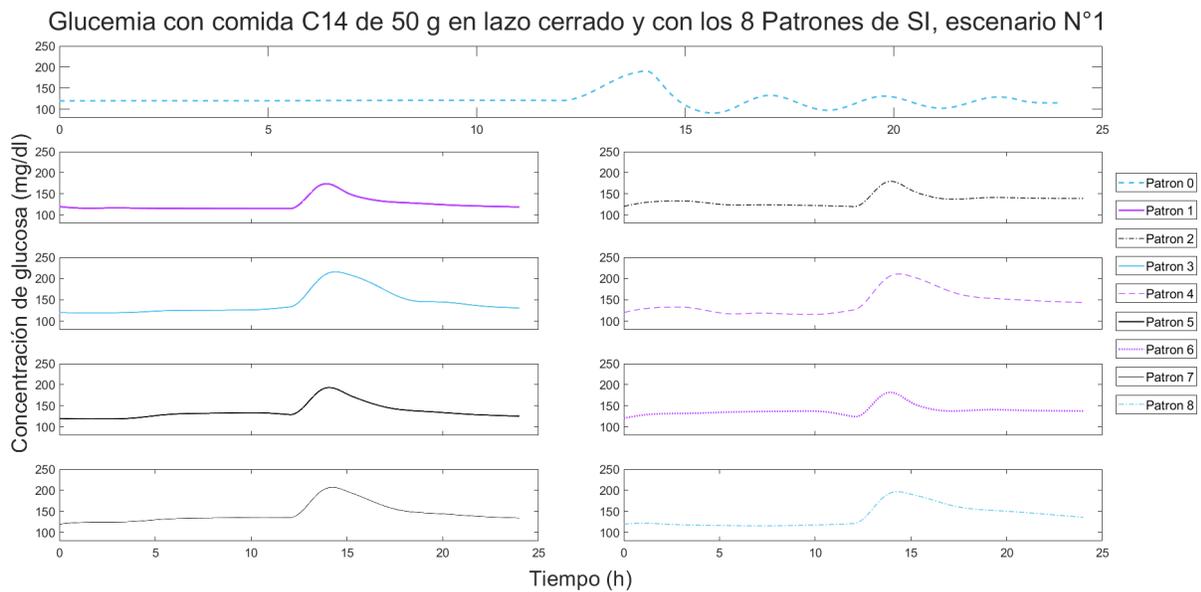


Figura 5-6.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con la comida C14 de la librería de comidas en lazo cerrado.

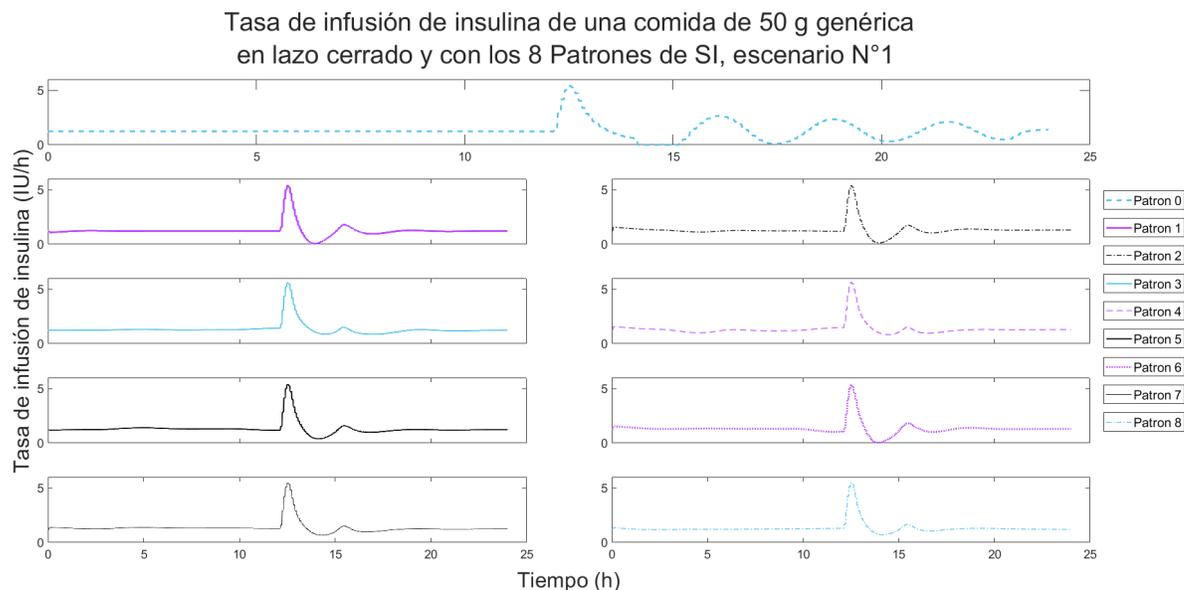


Figura 5-7.: Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con comida genérica en lazo cerrado.

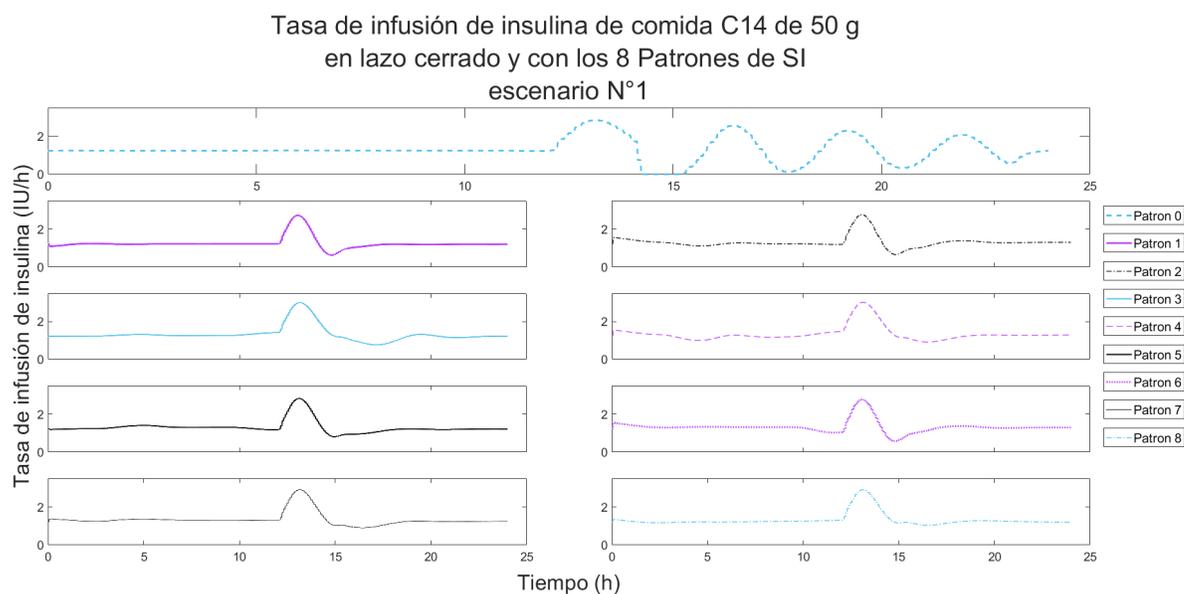


Figura 5-8.: Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con la comida C14 de la librería de comidas en lazo cerrado.

En las Fig. 5-5 a 5-8 se presentan los 9 patrones evaluados durante 24 horas con comida genérica y comida de la librería de comidas mixtas. En la primera fila se encuentra el patrón 0, seguido por los 8 nuevos patrones organizados en dos columnas. En la columna izquierda

están los patrones impares y en la columna derecha los patrones pares, ambos en orden descendente.

Para comparar la magnitud y los cambios presentados en la variación temporal el eje y fue intencionalmente modificado de manera general para todos los patrones. En la Fig. 5-5, donde se muestra la glucemia empleando una comida genérica de 50 g, el eje se modificó en un rango de 70 a 245 mg/dL. Para la Fig. 5-6, donde se muestra la glucemia empleando solo la comida C14, el eje dependiente fue modificado en un rango entre 80 y 250 mg/dL. Para la Fig. 5-7, donde se muestra la infusión de insulina en el tiempo empleando la comida genérica, se modificó el eje de 0 a 6 IU/h, y para la Fig. 5-8, donde se muestra la infusión de insulina empleando la comida mixta de la librería, se modificó el eje entre 0 a 3.5 IU/h. Se presenta un análisis de estos resultados y se discuten en el capítulo 6, junto con los resultados obtenidos en los capítulos 3 y 4.

Evaluación con escenario N°2

En la Fig. 5-9, se puede observar la respuesta de la glucemia para cada uno de los patrones de SI empleando las comidas genéricas y en la Fig. 5-10 con las comidas de la librería de comidas mixtas. En la Fig. 5-11 se encuentra la respuesta de la tasa de infusión de insulina que presentan todos los patrones de SI empleando comidas genéricas y en la Fig. 5-12 con las comidas de la librería.

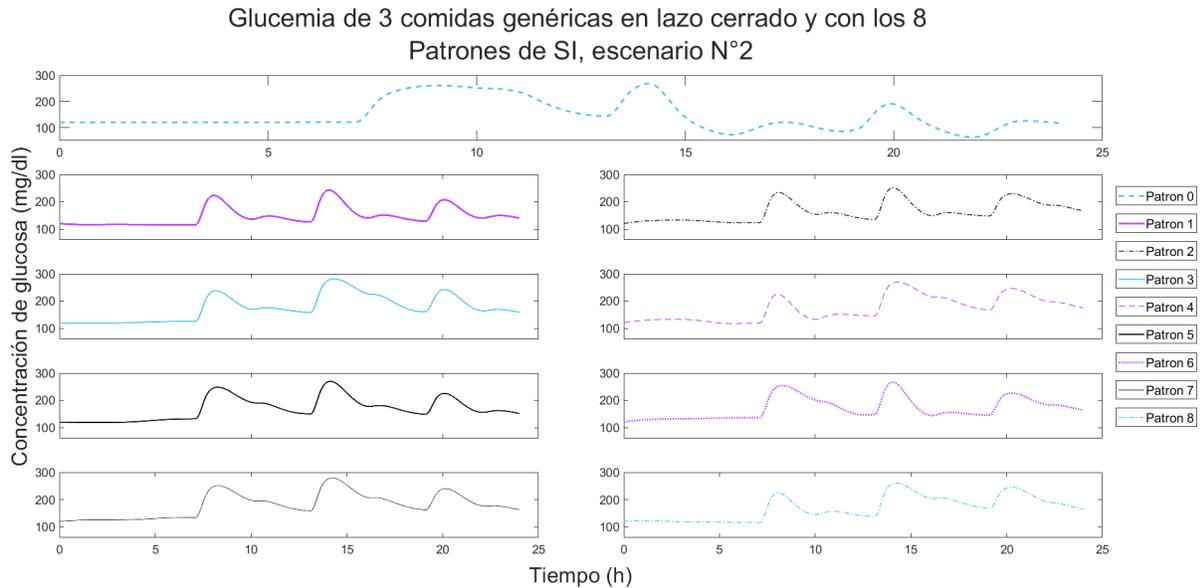


Figura 5-9.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas genéricas en lazo cerrado.

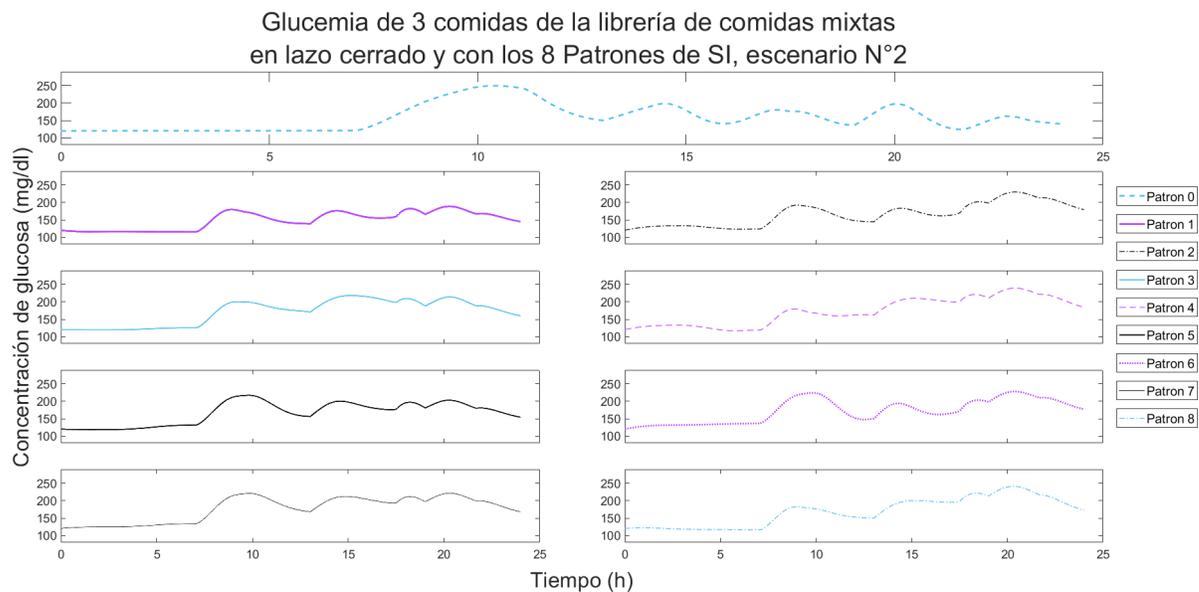


Figura 5-10.: Glucemia empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas de la librería de comidas en lazo cerrado.

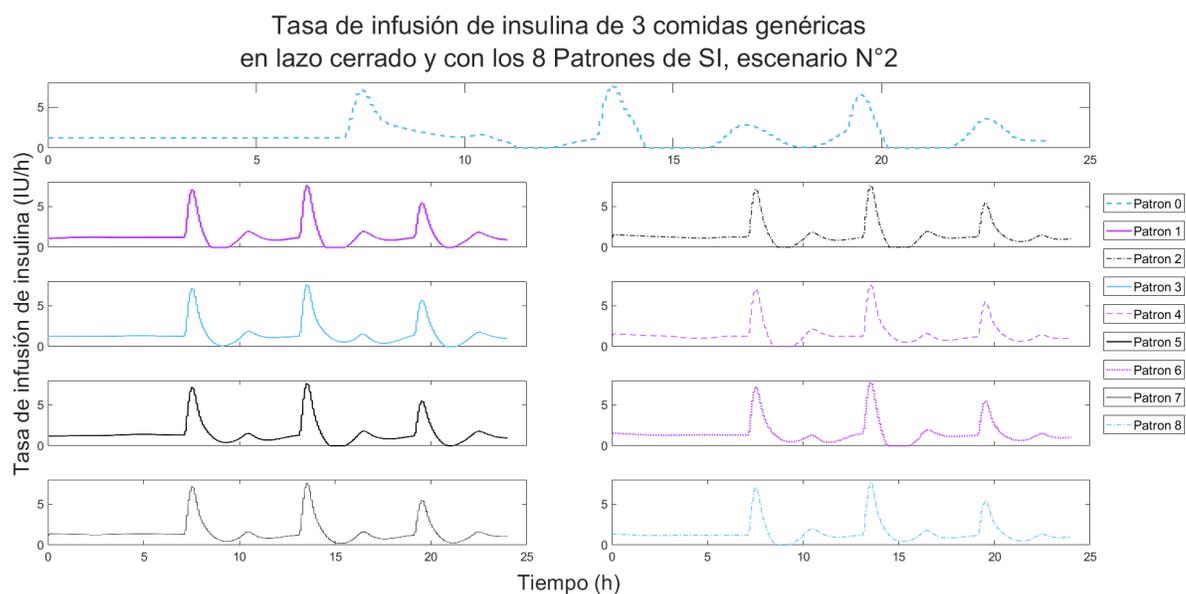


Figura 5-11.: Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas genéricas en lazo cerrado.

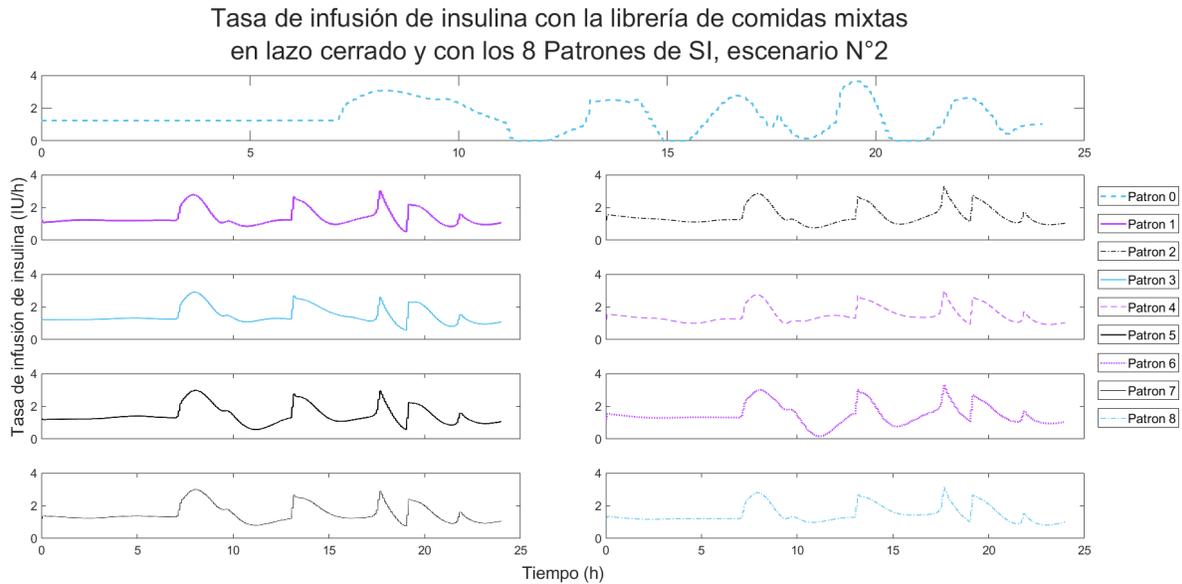


Figura 5-12.: Tasa de infusión de insulina empleando cada uno de los patrones de SI con 3 comidas de la librería de comidas en lazo cerrado.

En las Fig. 5-9 a 5-12 se presentan los 9 patrones evaluados durante 24 horas utilizando tanto comidas genéricas como comidas de la librería de comidas mixtas. En la primera fila se encuentra el patrón 0, seguido por los 8 nuevos patrones organizados en dos columnas. En la columna izquierda se encuentran los patrones impares y en la columna derecha los patrones pares, ambos en orden descendente.

Para comparar la magnitud y los cambios presentados en la variación temporal, el eje y fue intencionalmente modificado de manera general para todos los patrones. En la Fig. 5-9, la glucemia empleando las comidas genéricas, se modificó en un rango de 50 a 300 mg/dL. En la Fig. 5-10, la glucemia empleando la librería de comidas mixtas, el eje dependiente fue modificado en un rango entre 80 y 290 mg/dL. Para la Fig. 5-11, la infusión de insulina en el tiempo empleando las comidas genéricas, se modificó el eje de 0 a 8 IU/h, y para la Fig. 5-12, la infusión de insulina empleando las comidas mixtas de la librería, se modificó el eje entre 0 a 4 IU/h.

Se presenta un análisis de estos resultados y se discuten en el capítulo 6, junto con los resultados obtenidos en los capítulos 3 y 4.

6. Discusión

6.1. Patrones de SI

A partir de los resultados obtenidos, se puede evidenciar que los perfiles de SI muestran múltiples comportamientos. Esto ofrece una mayor oportunidad de probar terapias de insulina en diferentes escenarios, tanto en lazo abierto como cerrado, en lugar de basarse solo en un perfil que presenta poca variación a lo largo del día y cambios bruscos, como se puede ver en las Fig. 5-1 y 5-2.

El uso de este perfil genérico lleva a eventos agresivos de hiperglucemia y de hipoglucemia. Se puede evidenciar al comparar la Fig. 4-15, donde se emplean las 3 comidas genéricas sin patrón 0, la glucemia en este caso llega a valores entre 174 a 96 mg/dL, y la Fig. 5-1, donde al emplear el patrón 0 este rango aumenta entre 257 a 37 mg/dL, llevando a dichos eventos solo con el uso del patrón.

En lazo cerrado, se observa que al utilizar el patrón 0, se produce un control más “caótico” con una mayor variación en la administración de insulina (ver Fig. 5-5). Además, se evidencia la presencia de hiperglucemia sostenida (ver Fig. 5-9) y la suspensión de insulina por largos periodos (ver Fig. 5-11).

Para visualizar y comprender la relación entre el patrón original y los 8 nuevos patrones implementados, se realizó un estudio estadístico. En este estudio, se calculó la mediana aritmética de la respuesta en la glucemia para cada patrón (Fig. 3-10). La mediana fue seleccionada debido a que el comportamiento de la glucemia no sigue una distribución normal en forma de campana.

Con estos datos, se determinó la diferencia entre la mediana del patrón 0 con las medianas de los demás patrones, es decir, se calculó la diferencia o error absoluto de las medianas aritméticas.

Empleando estos resultados, se calculó el promedio del error absoluto de las medianas (promedio de la diferencia absoluta), la diferencia porcentual absoluta de estas y el promedio del porcentaje de diferencia absoluta. Como resultados, se encontraron diferencias absolutas entre 18.65 y 1.65, y diferencias porcentuales absolutas entre 15.49 % y 1.37 %, siendo estos valores límites de diferencias del patrón 0 con el patrón 7 y 8. Como promedio de la diferencia se obtuvo un valor del 10.640 y porcentual de 8.84 %, lo que significa que los nuevos patrones tienen una diferencia respecto al patrón original del 9 % (ver Tabla 6-1).

Tabla 6-1.: Diferencias en las medianas de la respuesta de glucemia entre los 8 nuevos patrones de SI implementados y el patrón original.

<i>Mediana aritmética</i>					<i>Promedio de la diferencia absoluta de las medianas</i>
<i>Patrón 0</i>	<i>Patrón 1</i>	<i>Patrón 2</i>	<i>Patrón 3</i>	<i>Patrón 4</i>	
120,4131	110,5068	126,2947	129,7930	136,1979	
	<i>Patrón 5</i>	<i>Patrón 6</i>	<i>Patrón 7</i>	<i>Patrón 8</i>	
	128,4439	136,2452	139,0611	122,0673	
<i>Diferencia de medianas</i>					
<i>Patrón 0 - Patrón 1</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 2</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 3</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 4</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 5</i>	
9,9063	5,8816	9,3799	15,7848		10,640
<i>Patrón 0 - Patrón 6</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 7</i>	<i>Patrón 0 - Patrón 8</i>			
8,0308	15,8321	18,6480	1,6542		
<i>Diferencia porcentual</i>					
<i>Diferencia con el Patrón 1</i>	<i>Diferencia con el Patrón 2</i>	<i>Diferencia con el Patrón 3</i>	<i>Diferencia con el Patrón 4</i>	<i>Diferencia con el Patrón 5</i>	
8,23 %	4,88 %	7,79 %	13,11 %		
<i>Diferencia con el Patrón 6</i>	<i>Diferencia con el Patrón 7</i>	<i>Diferencia con el Patrón 8</i>			
6,67 %	13,15 %	15,49 %	1,37 %		8,84 %

En las evaluaciones realizadas para los patrones de sensibilidad insulínica, se demostró que los ocho patrones funcionan y afectan las variaciones de la producción endógena de glucosa (EGP) y la utilización de la glucosa (U_{id}) en el tiempo.

En relación a este último parámetro, se puede observar cómo la variación del patrón lo afecta de manera proporcional y este a su vez afecta de la misma manera a la glucemia, lo cual concuerda con las ecuaciones 2-14, 2-5 y 2-9, que modelan la utilización de glucosa en el cuerpo y describen cómo U_{id} es directamente proporcional a la glucosa en sangre, y como V_{mx} , afectado por la SI, es también directamente proporcional a U_{id} . Además, se puede apreciar cómo la SI tiene un peso bastante importante en el comportamiento de la glucosa en sangre.

Por otro lado, para EGP se aprecia cómo el patrón de SI es inversamente proporcional a este, cumpliendo con la ecuación 2-13. Además, se puede observar cómo su variación dada por la SI ajusta los niveles de la glucemia (ver sección 3.3).

6.2. Librería de comidas mixtas

Se realizó una evaluación en lazo abierto de seis comidas de la librería, escogidas aleatoriamente, con el Adulto#001 para analizar la relación entre el Área Bajo la Curva (AUC) de las comidas genéricas (CG) del simulador y las comidas de la librería (CL) implementadas con el factor de escalonado. En la Tabla 6-2, se muestran los gramos de las comidas reportados para las comidas mixtas y utilizados para las comidas genéricas del simulador, el AUC CG, el AUC CL con el factor de escalonado implementado (CLescalonada), su relación, que es la diferencia entre ellos y su promedio.

Tabla 6-2.: Verificación de AUC de las comidas implementadas en la librería de comidas mixtas.

<i>Gramos Comida</i>	Código/Comida de librería	AUC		Relación AUC		<i>Promedio AUC</i>	
		CG (g)	CLescalonada (g)	CG/ AUC	CLescalonada	CG/ AUC	CLescalonada
50	C14	45	44,5914		1,00916	1,01335	
93	C30	83,7	81,6606		1,02497		
52	C1	46,8	45,9481		1,01854		
75	C50	67,5	66,6824		1,01226		
68	C45	61,2	60,685		1,00849		
120	C60	108	106,9637		1,00969		
70,3	C12	63,27	62,2455		1,01646		
50	C20	45	44,5904		1,00919		
80	C35	72	70,3558		1,02337		
25	C40	22,5	22,4958		1,00019		
50	C9	45	44,5915		1,00916		
20,2	C25	18,18	17,8464		1,01869		

Con un promedio de 1.01335, cercano a 1, se puede concluir que se corrigió adecuadamente la diferencia encontrada en los AUC (ver sección 4.1), que fue de 1.101655. Esto significa que el porcentaje absoluto de diferencia entre los carbohidratos después de la absorción de las comidas genéricas y de las comidas mixtas es de 1.33 %, lo que indica que se logró disminuir en un 8.83 % o un 9 % la diferencia encontrada.

Esta discrepancia en los valores de AUC podría deberse a un error en los datos reportados de carbohidratos o en su aproximación durante la administración en los estudios. Incluso una pequeña variación de décimas en la cantidad de carbohidratos puede resultar en una diferencia significativa en el valor del AUC, lo que indica la cantidad de carbohidratos restante después de la absorción.

En las evaluaciones se visualizó que la administración del bolo de insulina se realiza correctamente en términos de la cantidad de carbohidratos consumidos en el momento de la comida. En la Fig. 4-14, se puede apreciar cómo los nuevos perfiles de R_a tienen una duración más prolongada en el tiempo, de casi 9 horas, lo que hace que partes de ellos se solapen y se sumen. En comparación con los perfiles genéricos que entregan la mayoría de los carbohidratos al inicio del consumo, se encontró una diferencia promedio de altura con la librería entre las comidas de 4.17 y una desviación estándar de 1.61. Sin embargo, es necesario destacar que el AUC es prácticamente el mismo entre el R_a genérico y el de la librería de comidas mixtas, como se mostró previamente.

Además, se evidencia que el perfil genérico de R_a provoca un descenso brusco de la glucemia cuando se administran los bolos de insulina según su perfil. Se puede observar que una sola comida genérica lleva a una reducción mayor en la glucemia (96 mg/dL) que la suma de dos perfiles de la librería de comidas mixtas que llevan la glucemia a 98 mg/dL (ver Fig. 4-15). De hecho, las comidas genéricas llevan a una hiperglucemia mayor de 195 mg/dL, mientras que las comidas mixtas llevan a 174 mg/dL.

El uso de las comidas genéricas, afecta a la terapia en lazo abierto, ya que los investigadores

hacen falsas conclusiones, debido a que sin darse cuenta, pueden provocar hipoglucemia posprandial, buscando hacer una buena terapia en lazo abierto, administrando bolos de insulina para los picos poco realistas de las comidas.

En lazo cerrado, al proporcionar más insulina debido a estas comidas, se realizan conclusiones sesgadas debido a que la glucosa en sangre no es correcta. Por lo cual, los controladores que han sido evaluados hasta el momento con estas comidas, tienen conclusiones sesgadas. En estos escenarios poco realista los controladores son mas difíciles de ajustar para que funcionen correctamente, llevando a que en la vida real sean demasiado agresivos para las personas.

6.3. Terapias en lazo abierto y en lazo cerrado

Al incluir las nuevas actualizaciones de variaciones en la sensibilidad insulínica y de los perfiles de tasa de aparición de glucosa de las comidas mixtas, se observa que cualquier terapia (lazo abierto o cerrado) es mucho más efectiva.

El simulador en su versión 1.7 muestra que en la terapia en lazo abierto se administra demasiada insulina en un solo momento, lo que resulta en eventos de hipoglucemia, y usando el patrón 0 se presentan eventos de hiperglucemia. Por otro lado, con las actualizaciones, se puede observar que las variaciones de sensibilidad insulínica no son tan bruscas en el tiempo (Fig. 5-1), lo que disminuye la gravedad de los eventos de hiperglucemia y por consiguiente de hipoglucemia. Además, con los perfiles de R_a (Fig. 5-2), se intenta mantener la glucemia en un nivel estable.

En el caso del control en lazo cerrado, que solo se implementa para evaluar el comportamiento del simulador en estas terapias, se administra tanta insulina con la versión 1.7 que luego debe suspenderse varias veces y en largos tramos para intentar controlar la glucemia. En cambio, con la actualización, se presenta una glucemia más controlada, ya que la insulina se administra de manera gradual en el tiempo, debido a que las variaciones no son tan agresivas como en la versión 1.7. También se observa que el controlador intenta mantener el mismo comportamiento sin importar el patrón de SI, sin embargo en algunos casos como en el patrón 2, 4 y 6 de la Fig. 5-10, se escapa de ese control.

6.4. Ventajas

Como ventaja de la implementación de distintos perfiles de sensibilidad insulínica y tasas de aparición de glucosa en sangre, se obtienen escenarios más realistas en el tiempo, lo que hace que cualquier terapia para la diabetes tipo 1 (en lazo cerrado o abierto) sea más efectiva.

En los resultados previos, se observó que la versión 1.7 del simulador administraba una cantidad excesiva de insulina en un corto periodo de tiempo, lo que provocaba eventos de hipoglucemia tanto en lazo abierto como en cerrado, requiriendo la suspensión de la administración de insulina en este último. Sin embargo, las nuevas actualizaciones resuelven

este problema.

Con la implementación de los patrones de sensibilidad insulínica actualizados, se logra mantener una glucosa más estable sin provocar eventos de hiperglucemia sostenida en el tiempo. En el caso de lazo abierto y cerrado, se evita la hiperglucemia sostenida desde las 8:00 H hasta las 12:00 H (ver Fig. 5-2 y Fig. 5-9). Además, se obtiene como beneficio en los ensayos in-silico la capacidad de probar un algoritmo de control múltiples veces, evaluando los cambios realizados y comparando los resultados de forma correcta. A diferencia de otros simuladores que emplean la probabilidad para implementar estos escenarios en sus pacientes, por lo que los resultados pueden variar a través de múltiples simulaciones y el usuario no puede comparar adecuadamente los cambios realizados en el algoritmo de control.

Las implementaciones realizadas en el simulador, sin alteraciones agresivas, hacen que el comportamiento fisiológico de los pacientes sea más realista en cuanto a su variación y tamaño. Esto permite que los algoritmos de control funcionen de manera más adecuada en diversos escenarios realistas de pacientes, obteniendo conclusiones más precisas en las evaluaciones de controladores y evitando que sean agresivos en la administración de insulina, lo que podría perjudicar la vida de las personas. Además, ayuda a una mayor estabilidad en el lazo abierto sin poner en riesgo al paciente.

Actualización y trabajos futuros

Se han realizado importantes cambios en el simulador DT1-UAN debido a la implementación de patrones de sensibilidad insulínica y tasas de aparición de glucosa más realistas. Como resultado, se ha actualizado el simulador a la versión 2.0 que refleja características realistas de pacientes con diabetes tipo 1.

La información utilizada para desarrollar estas actualizaciones proviene de datos reales obtenidos en pruebas clínicas que se encuentra en la literatura. Por lo cual las actualizaciones reproducen las características realistas de las personas con DT1.

Para validar el realismo del simulador DT1-UAN en su versión 2.0, se sugiere la realización de un estudio clínico con una muestra estadísticamente significativa de pacientes con diabetes tipo 1, y que el simulador soporte esta cantidad de pacientes, o al menos un estudio con 11 personas que es lo que soporta actualmente el simulador, para poder comparar datos reales. Además, se plantea la posibilidad de incluir mejoras adicionales en futuras versiones del simulador, como la incorporación de perfiles de sensibilidad insulínica personalizados y realistas para diferentes grupos etarios, la ampliación de la librería de perfiles de la tasa de aparición de glucosa de comidas y la inclusión de los efectos del ejercicio físico y de medicamentos en el modelo del simulador para mejorar la precisión de la respuesta fisiológica de los pacientes simulados, asimismo la realización de una interfaz gráfica y una de usuario.

7. Conclusiones

Se logró caracterizar un total de 8 patrones circadianos de perfiles de sensibilidad insulínica, a partir de resultados de estudios clínicos en personas con diabetes tipo 1, e implementaciones en el simulador UVA/Padova de DT1 usado para realizar pruebas in-silico de insulino terapias.

Se logró determinar un total de 60 perfiles diferentes de tasa de aparición de glucosa en sangre para 60 comidas distintas que fueron elaboradas empleando métodos de identificación bayesianos a partir de estudios clínicos. Estas además de ser comunes en la alimentación, permiten al usuario del simulador contar con los mismos escenarios de comidas que otros simuladores en el mundo. Ofreciendo la posibilidad de competir con dichos simuladores y de probar insulino terapias en condiciones semejantes.

Se logró actualizar el simulador DT1-UAN a la versión 2.0, implementando de manera adecuada la variabilidad circadiana de 8 patrones de sensibilidad insulínica y una librería de 60 comidas mixtas con diversos perfiles de tasa de aparición de glucosa en sangre y cantidades de carbohidratos que varían entre 10 g y 126 g.

Con ello, se han creado escenarios nuevos y realistas para la realización de pruebas in-silico de insulino terapias en lazo abierto y cerrado, haciendo que los algoritmos de control funcionen de manera más adecuada y obtengan conclusiones más precisas en sus pruebas, reduciendo así el riesgo de administrar una cantidad excesiva de insulina a los pacientes y aumentando la estabilidad en lazo abierto.

Se logró validar el funcionamiento realista de los pacientes virtuales con las actualizaciones realizadas en las variaciones paramétricas de sensibilidad insulínica y los perfiles de aparición de glucosa dados por la librería de comidas mixtas. Comparando los resultados del simulador en la versión 1.7, que es el mismo que el simulador UVA/Padova de 2008 con subsistemas de la versión de 2013, con los del simulador DT1-UAN versión 2.0.

Para ello, se emplearon varios escenarios de terapias en lazo abierto y cerrado, en los que se pudo observar un comportamiento mejorado en la fisiología realista de los pacientes, quiere decir que ahora si representa con precisión la realidad del comportamiento de la producción de glucosa endógena, la tasa de utilización de glucosa por los tejidos y de la glucemia.

Por lo tanto el simulador DT1-UAN en su versión 2.0 ha sido posible gracias a la utilización

de información proveniente de resultados de pruebas clínicas documentadas en la literatura. Por lo cual, las actualizaciones reproducen de manera más realista las características de las personas con diabetes tipo 1. Sin embargo, para validar completamente el realismo del simulador, se requiere la realización de un estudio clínico con una muestra estadísticamente significativa de pacientes con diabetes tipo 1, y que el simulador sea capaz de soportar esta cantidad de pacientes, o al menos un estudio con 11 personas que es lo que soporta actualmente el simulador, para poder comparar los datos obtenidos en la simulación con los datos reales.

Bibliografía

- [1] American Diabetes Association. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement_1):S66–S76, 2020.
- [2] OPS/OMS. Diabetes. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_contentview=categoryid=4475layout=blogItemid=40610lang=eslimitstart=15, 2012.
- [3] WHO. World health organization (who). <https://www.who.int/>.
- [4] WHO— Organización Panamericana de la Salud. Diabetes - ops/oms. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
- [5] World Health Organization (WHO). Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [6] Organización Panamericana de la Salud. PAHO/WHO — Pan American Health Organization. Causas principales de mortalidad, y discapacidad. <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>.
- [7] minsalud. Tres de cada 100 colombianos tienen diabetes. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Tres-de-cada-100-colombianos-tienen-diabetes.aspx>.
- [8] Ministerio de Salud y Protección Social. Plan decenal de salud pública pdsp 2022 - 2031. <https://capsmanizales.com/files/Plan-Decenal-de-Salud-Publica2022.pdf>.
- [9] Ernesto Estremera, Alvis Cabrera, Aleix Beneyto, and Josep Vehi. A simulator with realistic and challenging scenarios for virtual t1d patients undergoing csii and mdi therapy. *Journal of Biomedical Informatics*, 132:104141, 2022.
- [10] Majid Mobasser, Masoud Shirmohammadi, Tarlan Amiri, Nafiseh Vahed, Hossein Hosseini Fard, and Morteza Ghojzadeh. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health promotion perspectives*, 10(2):98, 2020.
- [11] San Francisco Diabetes Teaching Center at the University of California. Tipos de insulina. <https://dtc.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>.

- [12] S Guha, A Chakraborty, N Arnold, L Belotti, B Boudreault, C Donahue, and A McMahon. Nutrition and physical exercise for the prevention and management of diabetes. *Journal of Cell Biology & Cell Metabolism*, 7(1):018, 2020.
- [13] Griselda Quiroz. The evolution of control algorithms in artificial pancreas: A historical perspective. *Annual Reviews in Control*, 48:222–232, 2019.
- [14] Revista Española Endocrinología Pediátrica. Páncreas artificial. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulosamp;idarticulo=599amp;idlangart=EN>.
- [15] Elvira Isganaitis, Dan Raghinaru, Louise Ambler-Osborn, Jordan E Pinsker, Bruce A Buckingham, R Paul Wadwa, Laya Ekhlaspour, Yogish C Kudva, Carol J Levy, Gregory P Forlenza, et al. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in adolescents and young adults: outcomes from the international diabetes closed-loop trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23(5):342–349, 2021.
- [16] ICH GCP Good Clinical Practice. Ensayos clínicos sobre diabetes tipo 1: Closed loop, lazo abierto. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02040571>.
- [17] Claudio Cobelli, Chiara Dalla Man, Giovanni Sparacino, Lalo Magni, Giuseppe De Nicolao, and Boris P Kovatchev. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2:54–96, 2009.
- [18] Claudio Cobelli, Eric Renard, and Boris Kovatchev. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11):2672–2682, 2011.
- [19] The Epsilon Group. T1dms - the epsilon group. <https://tegvirginia.com/software/t1dms-2014/>.
- [20] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26–34, 2014.
- [21] Roberto Visentin, Enrique Campos-Náñez, Michele Schiavon, Dayu Lv, Martina Vettoretti, Marc Breton, Boris P Kovatchev, Chiara Dalla Man, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day. *Journal of diabetes science and technology*, 12(2):273–281, 2018.
- [22] Andres Molano-Jiménez and Fabian León-Vargas. Uva/padova t1dms dynamic model revision: For embedded model control. In *2017 IEEE 3rd Colombian Conference on Automatic Control (CCAC)*, pages 1–6. IEEE, 2017.
- [23] Elena Vara Ameigeiras. Páncreas endocrino. *HUMANA*, page 932, 2006.

- [24] Marcell Laguna. Páncreas (anatomía). <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/pancreas-anatomia-funciones-estructura>.
- [25] JOHN E Hall and AC Guyton. Fisiología médica. *Guyton y Hall. 12o*, pages 973–983, 2011.
- [26] Neil A Campbell, Brad Williamson, and Robin J Heyden. *Biology: exploring life*. Recording for the Blind & Dyslexic, 2006.
- [27] Patricia; Panduro Cerda Arturo Chiquete, Erwin; Nuño González. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. comprendiendo la enfermedad. <https://www.redalyc.org/pdf/142/14239902.pdf>.
- [28] Germán Sanchez Rivero. Historia de la diabetes. *Gaceta médica boliviana*, 30(2):74–78, 2007.
- [29] Ragnar Hanas. *Type 1 diabetes in children, adolescents, and young adults: how to become an expert on your own diabetes*. Class Publishing Ltd, 2007.
- [30] cdc. what is type 1 diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/what-is-type-1-diabetes.html>.
- [31] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*, 329(14):977–986, 1993.
- [32] cdc. type 2 diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/type2.html>.
- [33] cdc. Diabetes tipo 1 y 2 y embarazo. <https://www.cdc.gov/pregnancy/spanish/diabetes-types.html>: :text=La %20diabetes %20que %20no %20se,la %20madre %20como %20para %20%C3%A9l.
- [34] fdnn. Objetivos glucémicos. <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/180/objetivos-glucemicos-ninos>.
- [35] National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. Concentración baja de glucosa en la sangre (hipoglucemia). <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/prevenir-problemas/hipoglucemia>.
- [36] Fundación para la Diabetes Novo Nordisk. Conozcámosla mejor-diabetes. <https://www.fundaciondiabetes.org/general/82/conozcamosla-mejor>.

- [37] mayoclinic. Hiperglucemia en la diabetes - síntomas y causas. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hyperglycemia/symptoms-causes/syc-20373631>.
- [38] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement₁) : S55 – –S64, 112017.
- [39] John Pickup and Harry Keen. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 25(3):593–598, 2002.
- [40] Jennifer Sherr and William V Tamborlane. Past, present, and future of insulin pump therapy: better shot at diabetes control. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 75(4):352–361, 2008.
- [41] Jorge Bondia, Josep Vehí, Cesar Palerm, and Pau Herrero. El páncreas artificial: Control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista iberoamericana de automática e informática industrial (RIAI)*, ISSN 1697-7912, Vol. 7, N^o. 2, 2010, pags. 5-20, 7, 04 2010.
- [42] John Walsh and Ruth Roberts. *Pumping insulin: everything you need for success on a smart insulin pump*, volume 4. Torrey Pines Press San Diego, CA, 2006.
- [43] J Hans DeVries, Robert J Heine, Jill Weissberg-Benchell, Jeanne Antisdel-Lomaglio, and Roopa Seshadri. Insulin pump therapy: A meta-analysis: Response to weissberg-benchell et al/insulin pump therapy: A meta-analysis: Response to devries et al. *Diabetes Care*, 26(8):2485, 2003.
- [44] Gary Scheiner, Robert J Sobel, Daphne E Smith, Anthony J Pick, Davida Kruger, Jacqueline King, and Karen Green. Insulin pump therapy guidelines for successful outcomes. *The diabetes educator*, 35(2.suppl):29S–41S, 2009.
- [45] Rozana Ramli, Monika Reddy, and Nick Oliver. Artificial pancreas: current progress and future outlook in the treatment of type 1 diabetes. *Drugs*, 79:1089–1101, 2019.
- [46] Aaron Kowalski and John W Lum. Juvenile diabetes research foundation artificial pancreas consortium update. *Journal of diabetes Science and Technology*, 3(5):1224–1226, 2009.
- [47] J. Bondia, J. Vehí, C.C. Palerm, and P. Herrero. El páncreas artificial: Control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 7(2):5–20, 2010.
- [48] Simplified Omnipod — Insulin Pump Therapy. Omnipod® 5 automated insulin delivery system — omnipod. <https://www.omnipod.com/what-is-omnipod/omnipod-5>.

-
- [49] David L. Rodríguez-Sarmiento, Fabian León-Vargas, and Maira García-Jaramillo. Artificial pancreas systems: experiences from concept to commercialisation. *Expert Review of Medical Devices*, 19(11):877–894, 2022. PMID: 36413539.
- [50] III Doyle, Francis J., Lauren M. Huyett, Joon Bok Lee, Howard C. Zisser, and Eyal Dassau. Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. *Diabetes Care*, 37(5):1191–1197, 04 2014.
- [51] Diego de Pereda, Sergio Romero-Vivo, Beatriz Ricarte, and Jorge Bondia. On the prediction of glucose concentration under intra-patient variability in type 1 diabetes: A monotone systems approach. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(3):993–1001, 2012.
- [52] Marcela Moscoso-Vásquez, Patricio Colmegna, and Ricardo S. Sánchez-Peña. Intra-patient dynamic variations in type 1 diabetes: A review. In *2016 IEEE Conference on Control Applications (CCA)*, pages 416–421, 2016.
- [53] Michele Schiavon, Chiara Dalla Man, Yogish C. Kudva, Ananda Basu, and Claudio Cobelli. Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Care*, 37(5):1216–1223, 04 2014.
- [54] Toni Monleón Getino. Optimización de los ensayos clínicos de fármacos mediante simulación de eventos discretos, su modelización, validación, verificación y la mejora de la calidad de sus datos. <http://hdl.handle.net/10803/1557>.
- [55] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905, 2004.
- [56] Malgorzata E. Wilinska, Ludovic J. Chassin, Carlo L. Acerini, Janet M. Allen, David B. Dunger, and Roman Hovorka. Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(1):132–144, 2010. PMID: 20167177.
- [57] Roman Hovorka, Daniela Elleri, Hood Thabit, Janet M. Allen, Lalantha Leelarathna, Ranna El-Khairi, Kavita Kumareswaran, Karen Caldwell, Peter Calhoun, Craig Kollman, Helen R. Murphy, Carlo L. Acerini, Malgorzata E. Wilinska, Marianna Nodale, and David B. Dunger. Overnight Closed-Loop Insulin Delivery in Young People With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 37(5):1204–1211, 04 2014.
- [58] Roberto Visentin, Chiara Dalla Man, and Claudio Cobelli. One-day bayesian cloning of type 1 diabetes subjects: Toward a single-day uva/padova type 1 diabetes simulator. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(11):2416–2424, 2016.

- [59] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 307–310, 2006.
- [60] The Epsilon Group – Enabling personalized treatment and management of disease. T1dms – the epsilon group. <https://tegvirginia.com/software/t1dms-2014/>.
- [61] Fabian Mauricio León Vargas et al. Design and implementation of a closed-loop blood glucose control system in patients with type 1 diabetes, 2013.
- [62] Nicolás Rosales. *Modelado y simulación de tecnologías para el tratamiento de la diabetes*. PhD thesis, Universidad Nacional de La Plata, 2020.
- [63] Roberto Visentin, Chiara Dalla Man, Yogish C Kudva, Ananda Basu, and Claudio Cobelli. Circadian variability of insulin sensitivity: physiological input for in silico artificial pancreas. *Diabetes technology & therapeutics*, 17(1):1–7, 2015.
- [64] Chiara Toffanin, Roberto Visentin, Mirko Messori, Federico Di Palma, Lalo Magni, and Claudio Cobelli. Toward a run-to-run adaptive artificial pancreas: In silico results. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(3):479–488, 2018.
- [65] Pau Herrero, Peter Pesl, Jorge Bondia, Monika Reddy, Nick Oliver, Pantelis Georgiou, and Christofer Toumazou. Method for automatic adjustment of an insulin bolus calculator: In silico robustness evaluation under intra-day variability. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 119(1):1–8, 2015.
- [66] Fabian León-Vargas, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, and Josep Vehí. Postprandial blood glucose control using a hybrid adaptive pd controller with insulin-on-board limitation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8(6):724–732, 2013.
- [67] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10):1740–1749, 2007.
- [68] Pau Herrero, Jorge Bondia, Cesar C. Palerm, Josep Vehí, Pantelis Georgiou, Nick Oliver, and Christofer Toumazou. A simple robust method for estimating the glucose rate of appearance from mixed meals. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(1):153–162, 2012. PMID: 22401334.
- [69] Mohammad Ishraq Zafar, Kerry E Mills, Juan Zheng, Anita Regmi, Sheng Qing Hu, Luoning Gou, and Lu-Lu Chen. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(4):891–902, 2019.

-
- [70] Fiona S Atkinson, Jennie C Brand-Miller, Kaye Foster-Powell, Anette E Buyken, and Janina Goletzke. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(5):1625–1632, 2021.
- [71] Motahare Hatami Marbini, Fatemehsadat Amiri, and Zohreh Sajadi Hezaveh. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, insulin load and risk of diabetes-related cancers: A systematic review of cohort studies. *Clinical Nutrition ESPEN*, 42:22–31, 2021.
- [72] C Barajas-Solano. col. a review of absorption models for mixed meals. In *In 5th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes*, 2012.
- [73] Pau Herrero, Jorge Bondia, Cesar C Palerm, Josep Vehí, Pantelis Georgiou, Nick Oliver, and Christofer Toumazou. A simple robust method for estimating the glucose rate of appearance from mixed meals. *Journal of diabetes science and technology*, 6(1):153–162, 2012.
- [74] David L Rodríguez-Sarmiento, Fabian León-Vargas, and Fabricio Garelli. Practical constraint definition in safety schemes for artificial pancreas systems. *The International Journal of Artificial Organs*, 45(6):535–542, 2022. PMID: 35698923.
- [75] Arthur Bertachi, Lyvia Biagi, Aleix Beneyto, Josep Vehi, et al. Dynamic rule-based algorithm to tune insulin-on-board constraints for a hybrid artificial pancreas system. *Journal of Healthcare Engineering*, 2020, 2020.
- [76] Emilia Fushimi, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, and Fabricio Garelli. Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints. *Biomedical Signal Processing and Control*, 45:1–9, 2018.
- [77] Paolo Rossetti, Carmen Quiros, Vanessa Moscardo, Anna Comas, Marga Giménez, F Javier Ampudia-Blasco, Fabián León, Eslam Montaser, Ignacio Conget, Jorge Bondia, et al. Closed-loop control of postprandial glycemia using an insulin-on-board limitation through continuous action on glucose target. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(6):355–362, 2017.

A. Apéndice 1:

Glucosa ingerida

$$C_a(t) = \frac{D}{\Delta T_m} (u(t - T_m) - u(t - (T_m + \Delta T_m))) \quad (\text{A-1})$$

Cinética y secreción de glucagón

$$\dot{H}(t) = -nH + SR_H$$

$$H(0) = H_b$$

$$SR_H = SR_H^d(G_p, G_t, I_d, H_d) + SR_H^s$$

$$SR_H^d(G_p, G_t, I_d, H_d) = \delta max - \left(\frac{\dot{G}_p}{V_g}, 0\right) \quad (\text{A-2})$$

$$\dot{SR}_H^s = -\rho SR_H^s + \rho GSR_H(G, I)$$

$$GSR_H(G, I) = \begin{cases} max(\frac{\sigma(G_{th}-G)}{I-I_{th}+1}) + SR_h^b, 0 & \text{if } I \geq T_{th} \\ max(\sigma(G_{th}-G) + SR_h^b, 0 & \text{if } I < T_{th} \end{cases}$$

Excreción renal

$$E(G_p) = \begin{cases} k_{e1}(G_p - k_{e2}) & \text{if } G_p > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p \leq k_{e2} \end{cases} \quad (\text{A-3})$$

Cinética de la insulina subcutánea

$$\dot{X}_{sci} = \begin{bmatrix} -(k_d + k_{a1}) & 0 \\ k_d & -k_{a2} \end{bmatrix} X_{sci} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} IIR(t)$$

$$X_{sci} = \begin{bmatrix} I_{sc1} \\ I_{sc2} \end{bmatrix} \quad (\text{A-4})$$

$$R_{ai}(t) = [k_{a1} \quad k_{a2}] X_{sci}$$

$$X_{sci}(0) = \begin{bmatrix} I_{sc1ss} \\ I_{sc2ss} \end{bmatrix}$$

Cinética de glucosa subcutánea

$$\dot{G}_s(t) = \frac{1}{T_s} G_s(t) + \frac{1}{T_s} G_p(t) \quad G_s(0) = G_{bp} \quad (\text{A-5})$$

B. Apéndice 2:

En el archivo se incluye una tabla con 60 comidas, junto con su código e información correspondiente. Esta información también se encuentra disponible en un archivo de Excel llamado *Cuadro comidas.xlsx*. Además, se proporcionan las gráficas de cada perfil de comida. También se incluyen las 8 gráficas de los perfiles de los patrones de SI, así como instrucciones detalladas para utilizar tanto la librería de comidas mixtas como los distintos patrones de sensibilidad insulínica implementados.



SIMULADOR
DTI-UAN

Librería de comidas mixtas y patrones de sensibilidad insulínica

XIOMARA RODRÍGUEZ
SARMIENTO

Manual de usuario
2023

Derivado del proyecto de grado

Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1

Xiomara Rodríguez Sarmiento

Director

Ing. Fabian León Vargas PhD

Codirector:

Ing. David Leonardo Rodriguez Sarmiento

2023

Tabla de contenido

Tabla de comidas mixtas

Gráficas de comidas mixtas

Ingreso de comidas mixtas

Ingreso de patrones de sensibilidad insulínica

Gráficas de nuevos patrones de sensibilidad insulínica

Tabla de comidas mixtas

SE PUEDE ENCONTRAR EN:



[Este documento](#)



Dentro de la carpeta del
simulador en el archivo
Excel [Cuadro comidas.xlsx](#)



Archivo Excel [Cuadro
comidas.xlsx](#) en el
siguiente link:
<https://n9.cl/hl0gh>

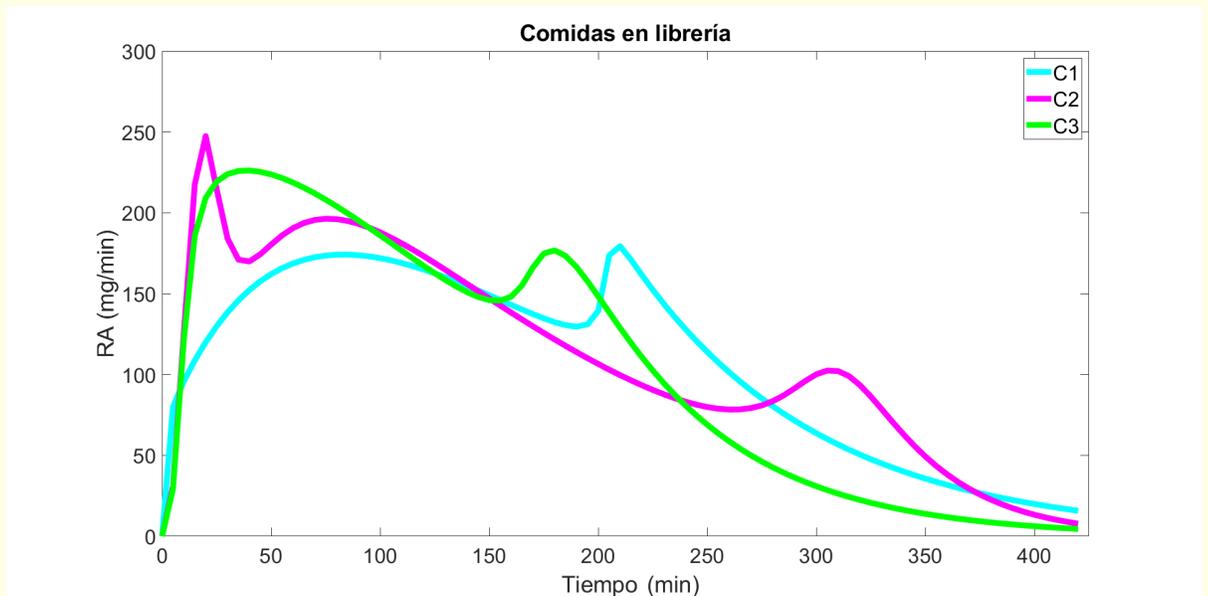
Tabla de comidas mixtas

Comida/ Código llamado	Nombre	Clasificación	Composición				
			CHO(g)	Grasa(g)	Proteína(g)	Fibra(g)	Energía(kcal)
C1	Milk, white rice, pear, bran-cookies, low-fat cheese, oil	Medium	52,00	10,50	14,50	2,90	362,09
C2	Milk, white bread, low-fat cheese, butter, oil	Medium	52,50	10,50	14,50	2,60	362,33
C3	Low GI (250ml of water): Boiled pearl barley	Medium	50,00	1,30	9,20	5,10	243,15
C4	White bread, eggs, margarine and orange juice	Medium	50,00	13,00	13,00	2,00	360,90
C5	Powdered nutritional supplement	Medium	50,00	12,00	14,00	0,00	366,87
C6	Pasta and tomato sauce + oil	Medium	50,00	-	-	-	509,94
C7	Baked potato, gelatin, turkey breast	Medium	45,00	18,00	15,00	-	-
C8	Boiled rice, corn, turkey breast	Medium	50,00	18,00	15,00	-	-
C9	Pasta and tomato sauce	Medium	50,00	-	-	-	240,04
C10	Pasta + low content of sunflower oil	Large	75,00	3,20	12,80	-	331,00
C11	Pasta + medium content of sunflower oil	Large	75,00	45,50	14,50	-	952,76
C12	Standard breakfast	Medium	70,30	70,30	15,60	-	952,76
C13	Kidney beans, wholemeal bread, salami, cheese	Medium	50,00	-	-	-	750,00
C14	Pasta and tomato sauce + oil + psyllium	Medium	50,00	-	-	-	509,94
C15	Standard breakfast	Medium	50,00	80,00	14,40	-	955,86
C16	Rice pudding, sugar and cinnamon	Medium	50,00	-	-	-	270,00
C17	Oat Tempe	Small	25,00	1,80	4,60	13,70	181,76
C18	Lightly Salted Soy Protein Chips	Small	25,00	3,80	13,50	0,00	192,99
C19	Cheese omelet, bread and margarine	Small	38,00	24,00	24,00	-	466,94
C20	White Wheat Bread	Medium	50,00	3,00	8,40	3,10	266,79
C21	Whole Kernel Bread	Medium	50,00	2,60	7,40	12,80	258,91
C22	B-glucan Rye Bread	Medium	50,00	2,40	10,50	17,10	270,85
C23	Whole Meal Pasta	Medium	50,00	4,70	12,10	5,60	298,56
C24	Barley Tempe	Small	25,00	1,80	4,60	5,70	150,47
C25	Egg omelet, bread, spinach, red capsicum, grilled tomato	Small	20,20	-	17,50	-	236,94
C26	Egg omelet, honey, bread, spinach, red capsicum	Small	15,50	10,30	17,10	-	223,08
C27	Chocolate Raspberry Bar	Small	10,00	12,50	45,00	2,00	526,66
C28	Chocolate Daydream shake -sucralose	Small	10,00	5,00	40,00	4,00	260,82
C29	Milk, white rice, pear, bran-cookies, oil	Large	111,00	22,60	31,00	6,40	776,01
C30	High CHO meal	Large	93,00	30,00	146,00	22,00	2913,92

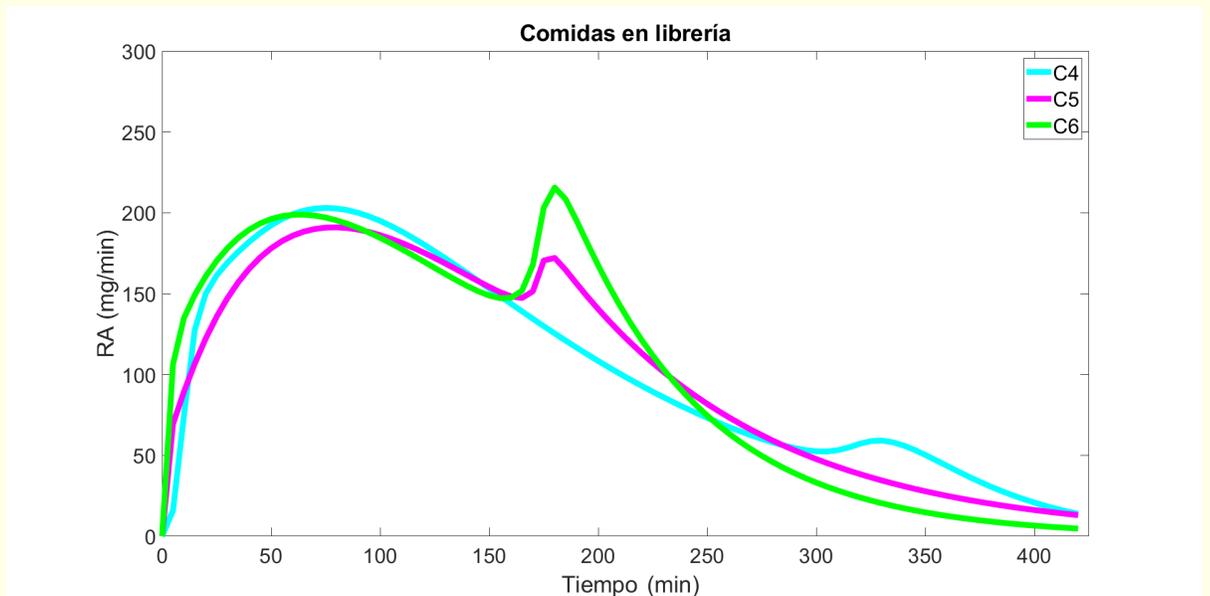
Tabla de comidas mixtas

<i>C31</i>	Biscuit, no-fat yogurt	Large	94,00	17,00	29,00	-	673,78
<i>C32</i>	Wheat flakes, fresh cheese, milk	Large	91,00	25,00	28,00	-	685,73
<i>C33</i>	High fat meal	Medium	27,00	60,00	135,00	18,00	2842,27
<i>C34</i>	Oat cereal, milk, strawberry jam and orange juice breakfast	Medium	69,00	12,80	13,10	-	441,86
<i>C35</i>	Candy bar, milk, ice-cream, heavy cream	Large	80,00	80,00	18,00	-	1111,11
<i>C36</i>	100% rolled barley	Medium	75,00	1,70	7,20	9,20	361,85
<i>C37</i>	30% rolled barley	Medium	75,00	1,10	5,40	3,20	348,72
<i>C38</i>	Pasta + psyllium low fat	Medium	52,00	-	-	1,70	240,00
<i>C39</i>	High GI (285ml of water): Mashed potato	Medium	50,00	4,50	5,50	6,60	244,34
<i>C40</i>	Peanut Butter Chocolate Bar	Small	25,00	4,80	12,90	0,80	194,18
<i>C41</i>	Chocolate Daydream shake -fructose	Small	25,00	1,80	14,70	1,50	177,22
<i>C42</i>	Soy Spaghetti	Small	25,00	1,10	10,60	0,80	151,91
<i>C43</i>	Muffin, peanut butter	Small	27,30	15,40	4,50	-	265,12
<i>C44</i>	Oatmeal, milk, bread and margarine	Fast	62,00	17,00	12,00	-	452,61
<i>C45</i>	Barley with tomato and cheese	Fast	68,00	8,00	12,00	-	394,10
<i>C46</i>	Fiber and fruit cereal, milk, rockmelon, pineapple	Fast	50,00	2,60	10,20	-	265,12
<i>C47</i>	High fiber cereal, milk, strawberries, grapefruit	Fast	42,00	2,50	11,00	-	234,07
<i>C48</i>	Syrup, Skimmed milk, fat-free ice-cream	Large	80,00	0,80	18,00	-	399,35
<i>C49</i>	White Rice	Medium	75,00	0,90	4,60	0,50	342,74
<i>C50</i>	50% rolled barley	Medium	75,00	1,30	5,90	4,90	352,78
<i>C51</i>	Spaghetti with tomato, cheese and lentils	Fast	87,00	9,00	25,00	-	527,85
<i>C52</i>	Cornflakes, milk, bread and margarine	Fast	104,00	13,00	18,00	-	609,06
<i>C53</i>	Wheat-biscuit, low-fat milk, whole-meal bread, fruit, poultry, vegetable	Large	123,00	29,00	17,00	-	673,78
<i>C54</i>	Wheat-biscuit, low-fat milk, whole-meal bread, fruit, poultry, vegetable	Large	126,00	28,00	25,00	-	685,73
<i>C55</i>	Standard breakfast	Large	120,00	48,00	16,30	-	953,00
<i>C56</i>	Pasta + high content of sunflower oil	Large	75,00	43,20	12,80	-	709,00
<i>C57</i>	Bread, milk, brown sugar, banana, orange juice	Fast	47,00	15,40	4,50	-	226,90
<i>C58</i>	Milk, white bread, low-fat cheese, butter, oil	Large	111	22,3	30,6	5,4	766.2176364
<i>C59</i>	Vegetable lasagna, cream dessert, orange drink	Medium	27,00	56,80	15,70	1,30	839,54
<i>C60</i>	Vegetable lasagna, skim milk dessert, orange drink	Large	120,00	15,20	17,30	1,30	841,69

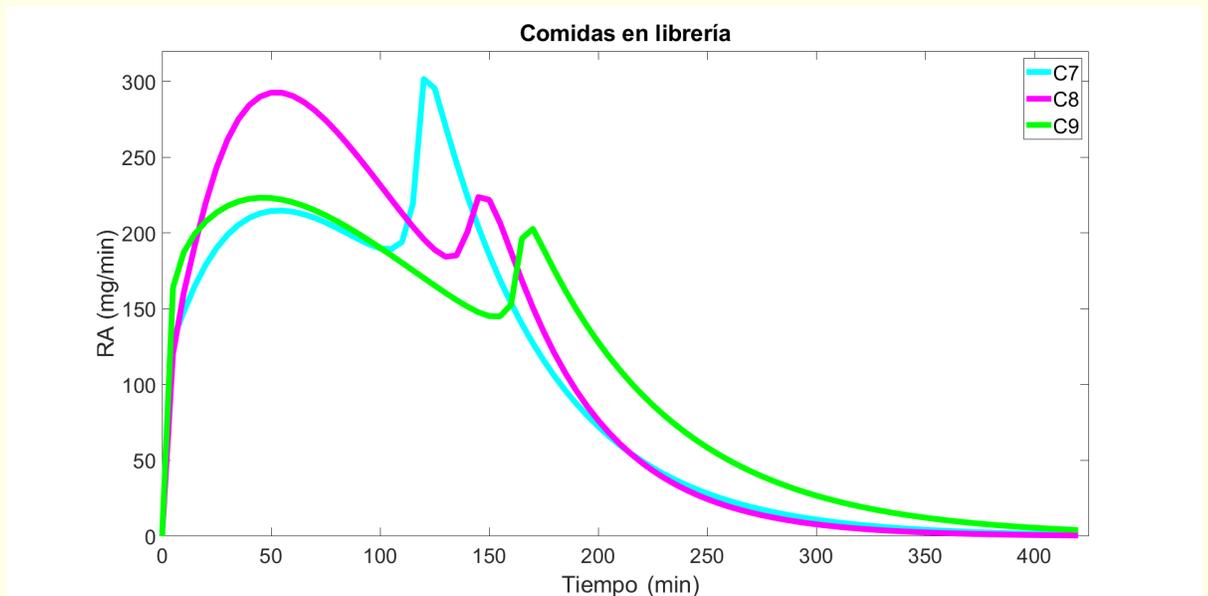
Gráficas de comidas mixtas



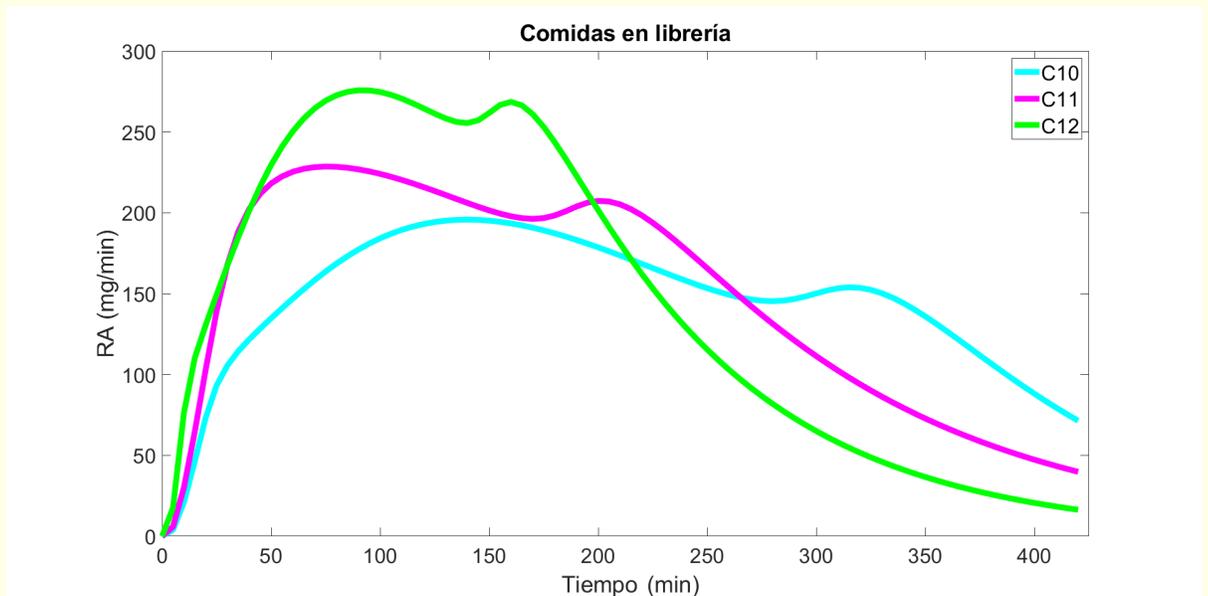
Gráficas de comidas mixtas



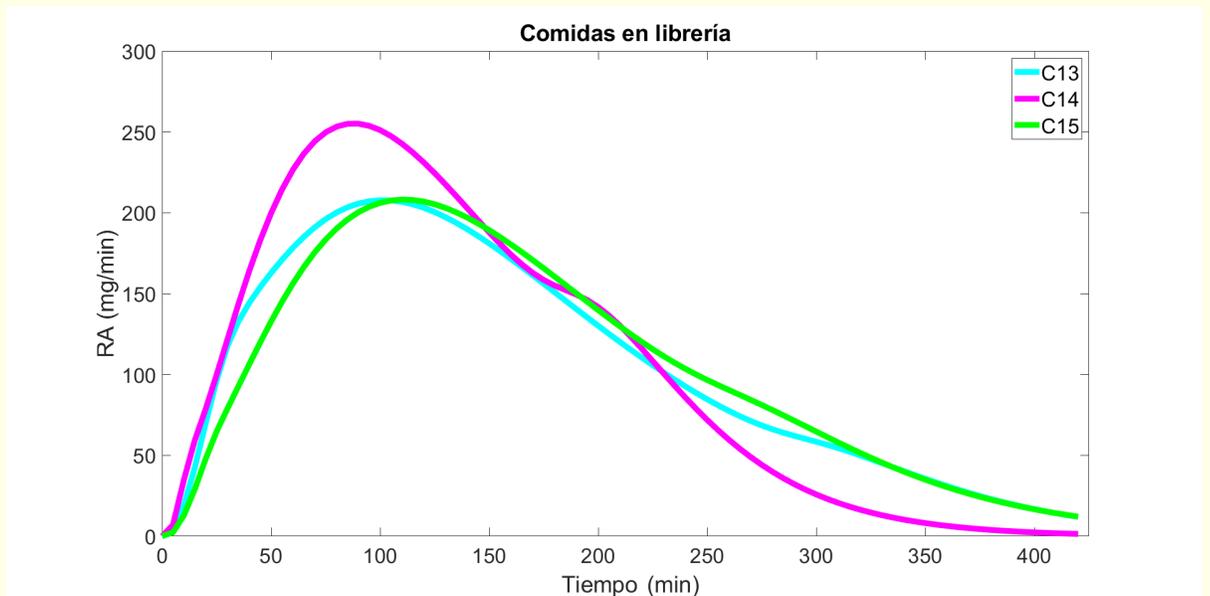
Gráficas de comidas mixtas



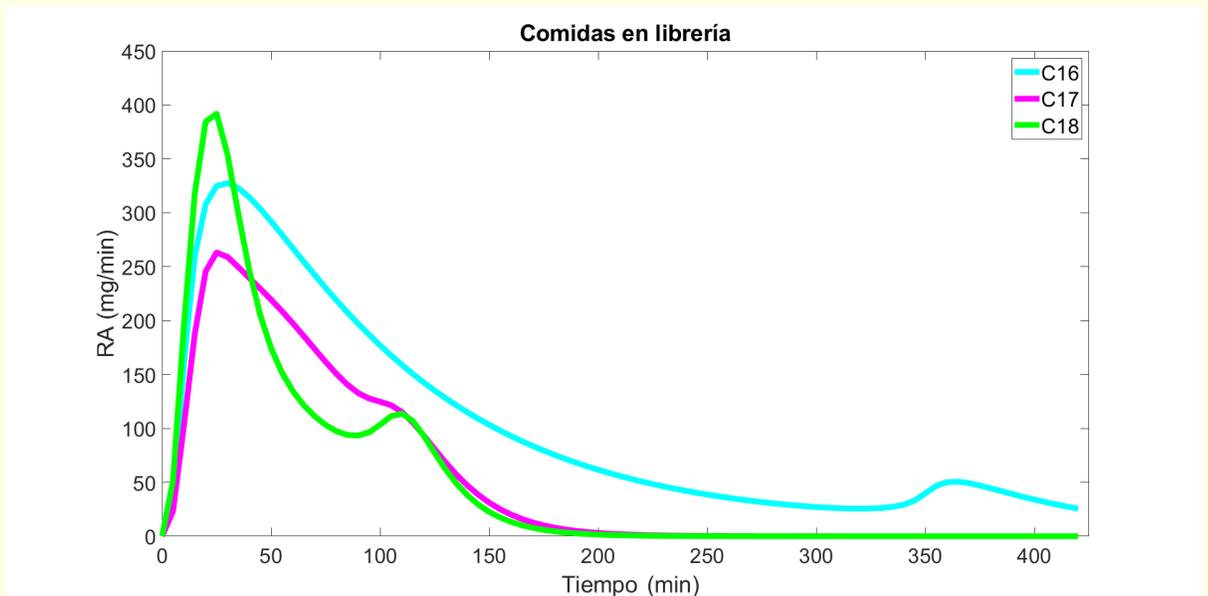
Gráficas de comidas mixtas



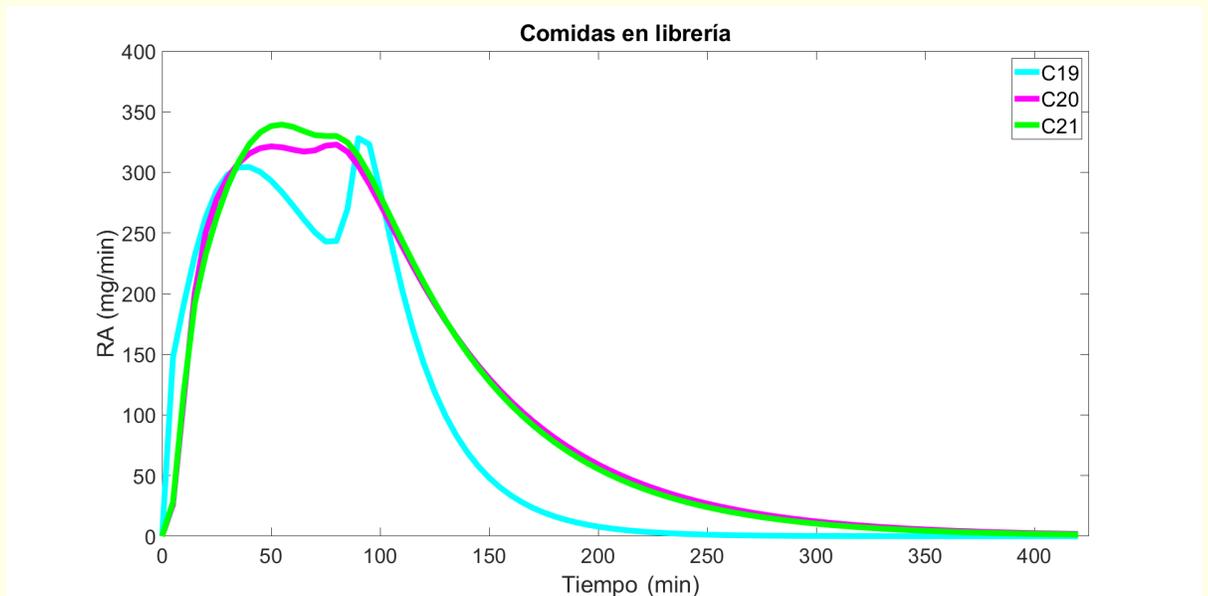
Gráficas de comidas mixtas



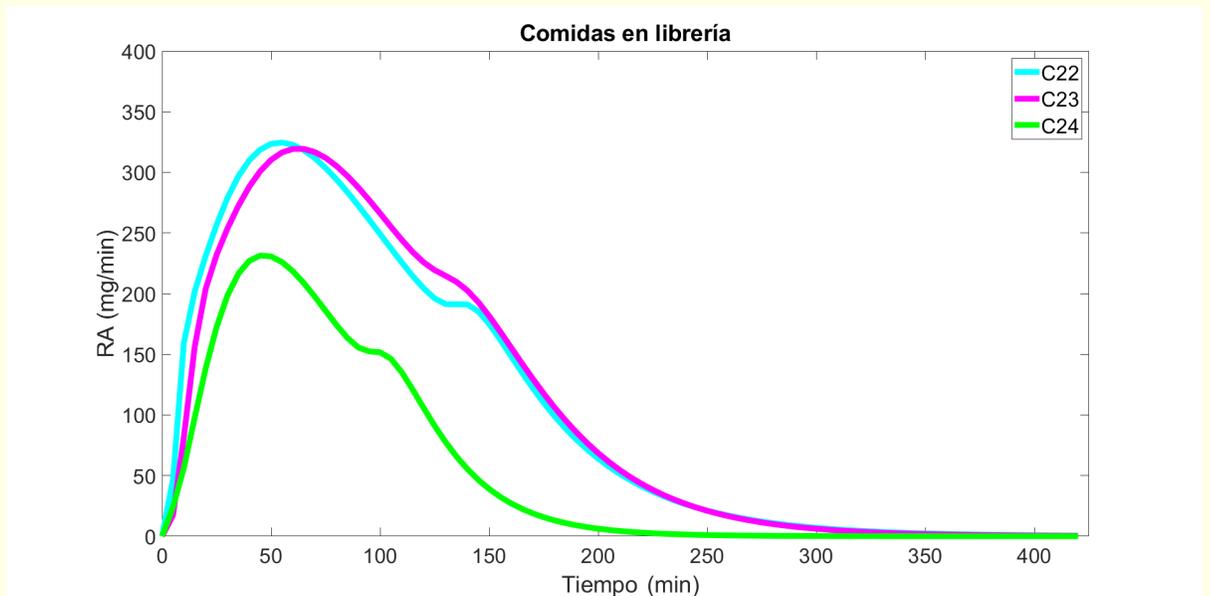
Gráficas de comidas mixtas



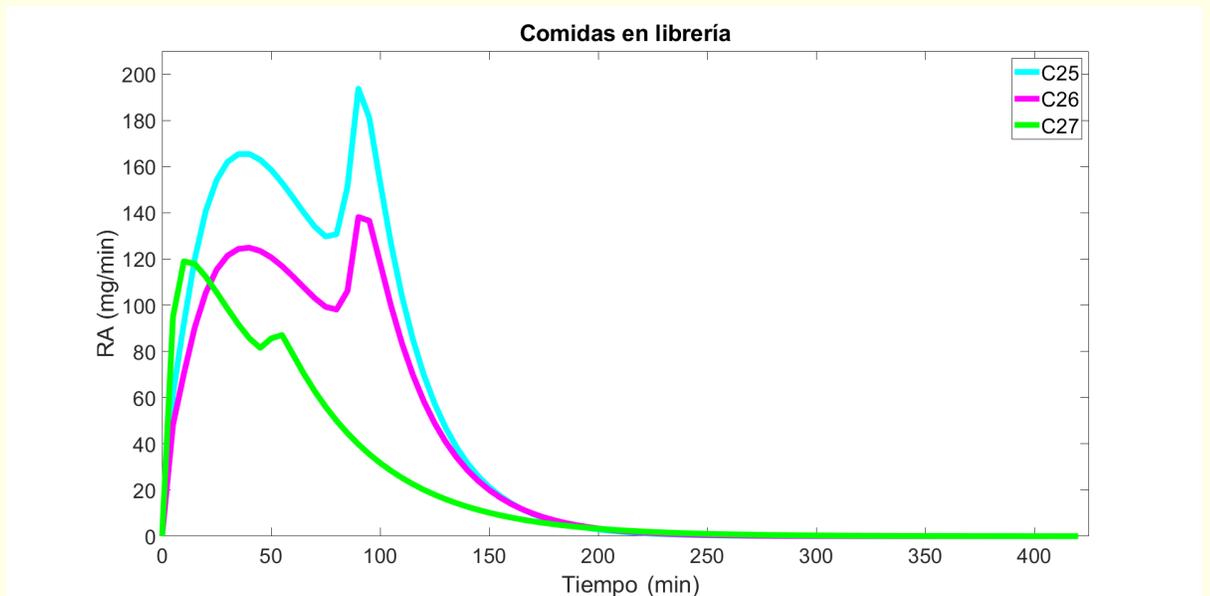
Gráficas de comidas mixtas



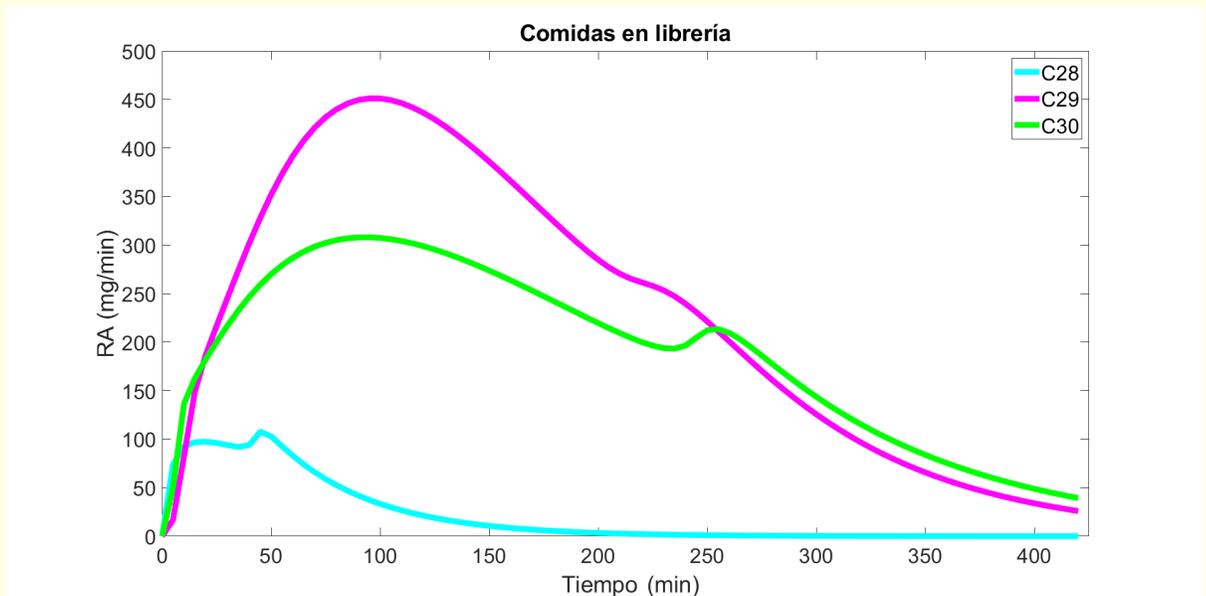
Gráficas de comidas mixtas



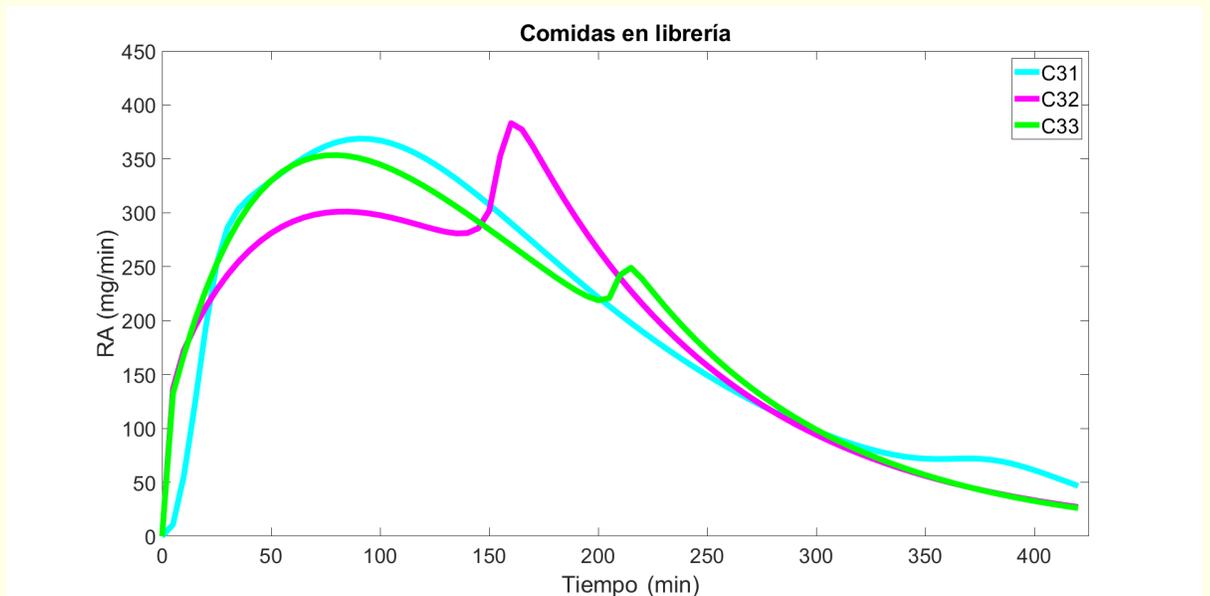
Gráficas de comidas mixtas



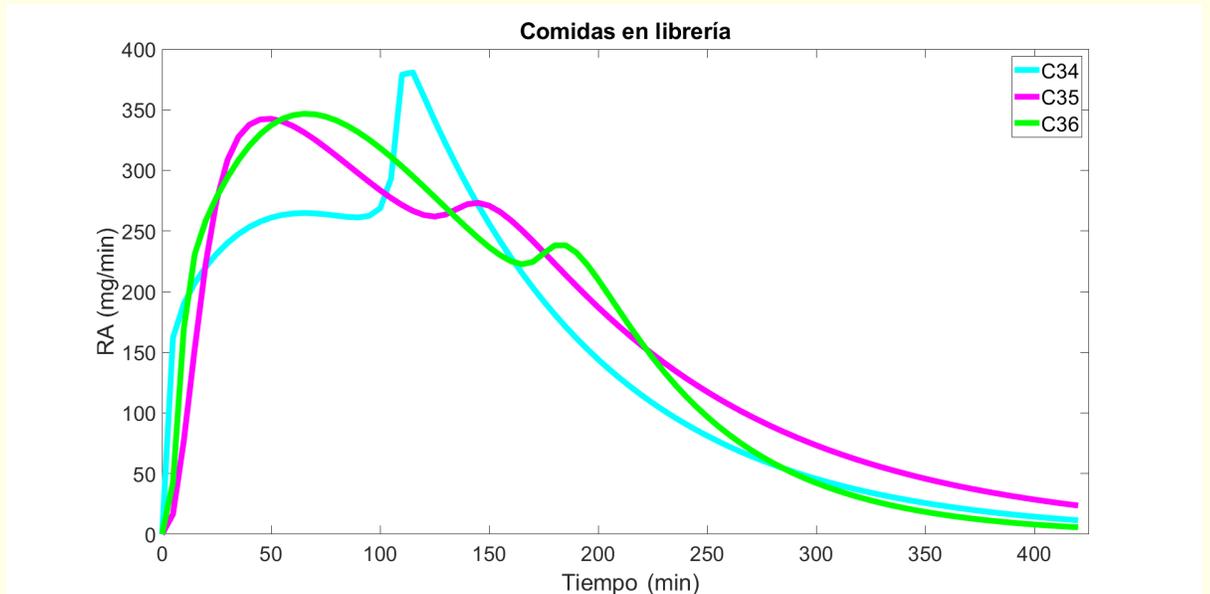
Gráficas de comidas mixtas



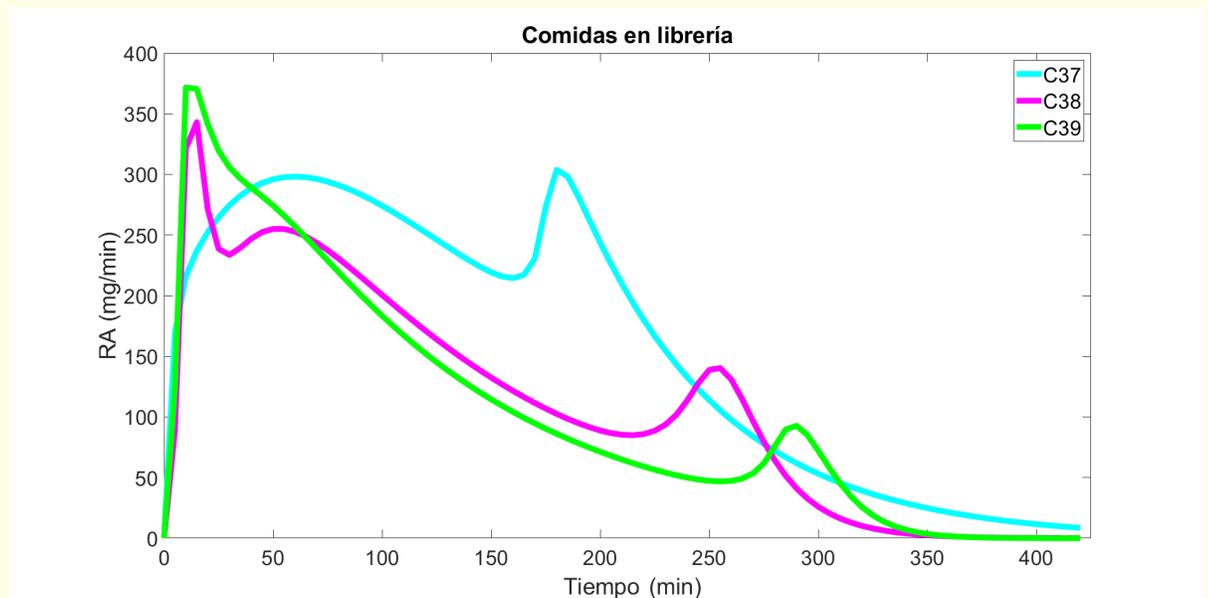
Gráficas de comidas mixtas



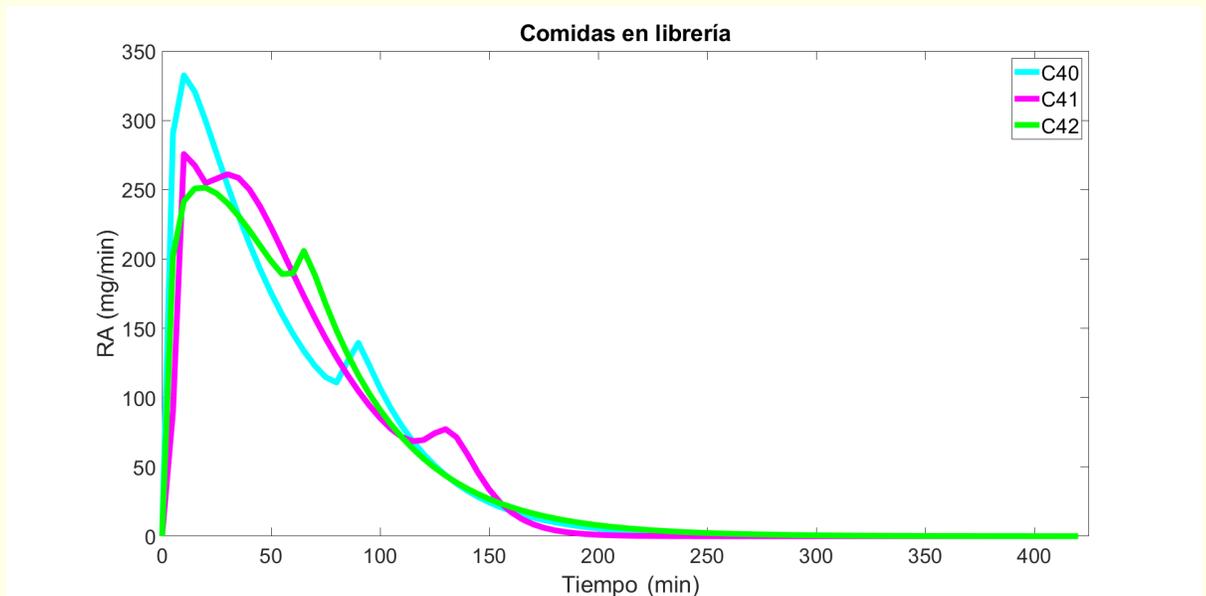
Gráficas de comidas mixtas



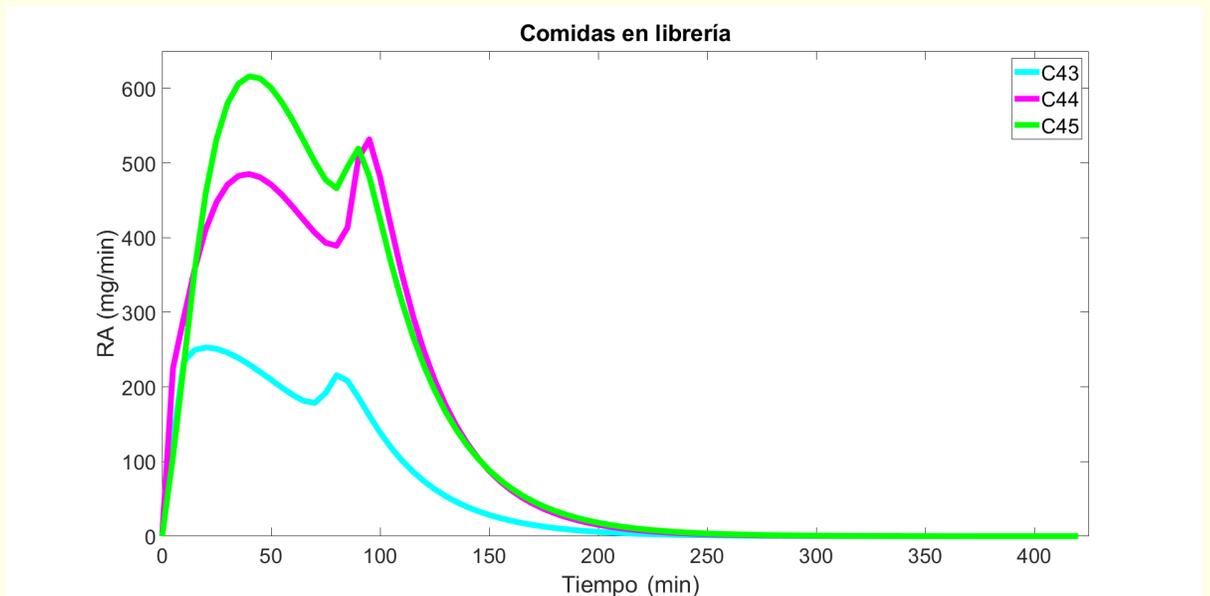
Gráficas de comidas mixtas



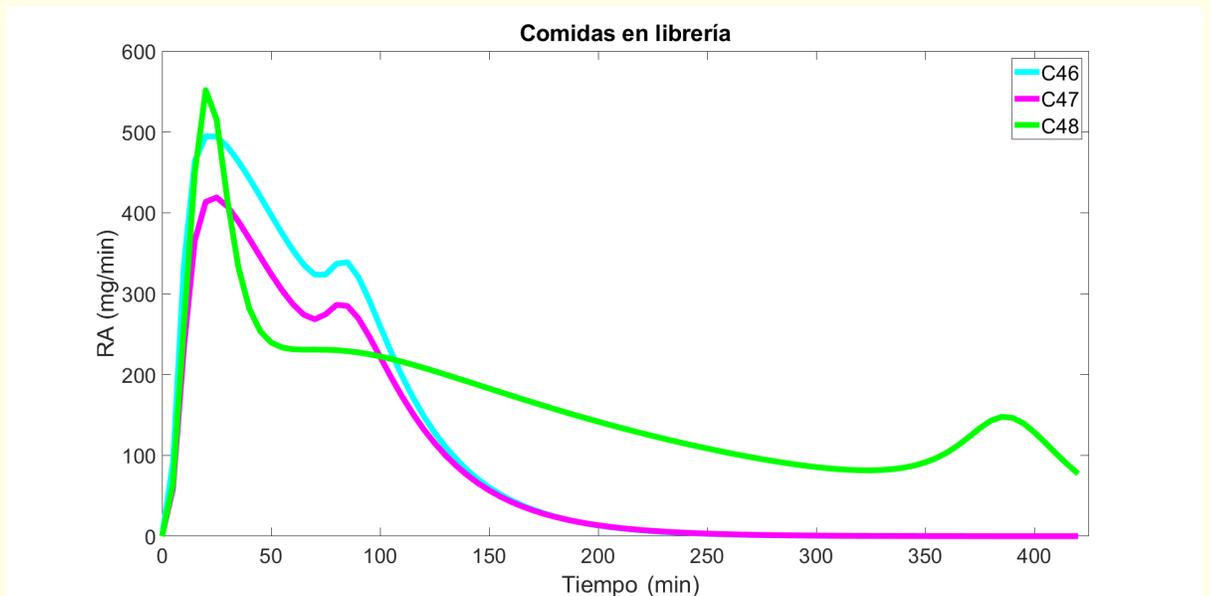
Gráficas de comidas mixtas



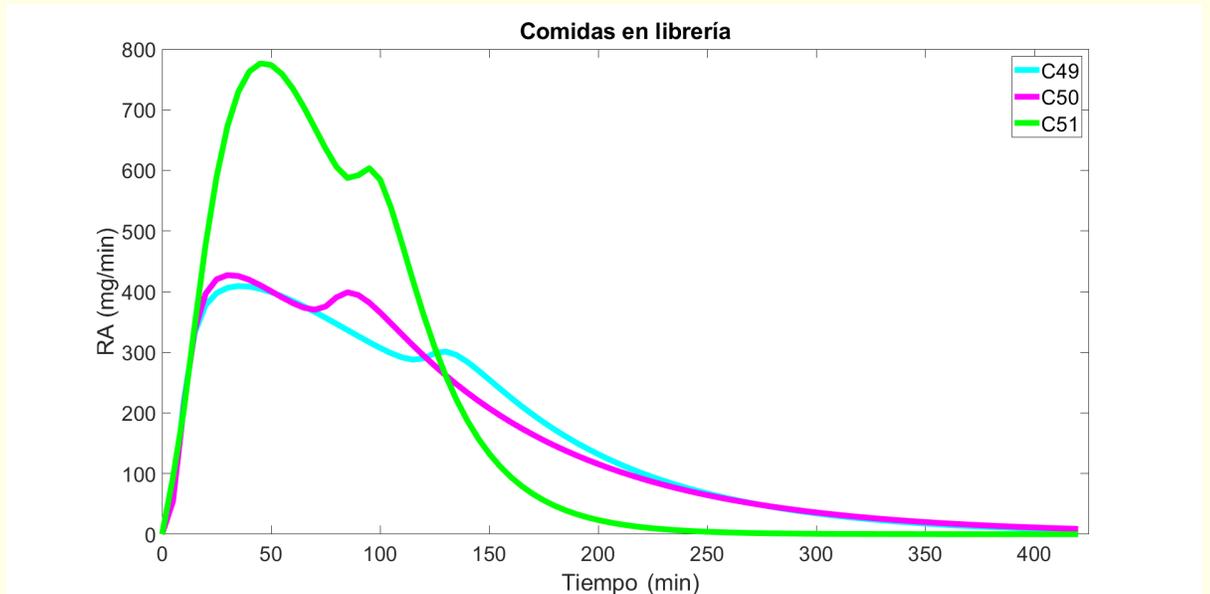
Gráficas de comidas mixtas



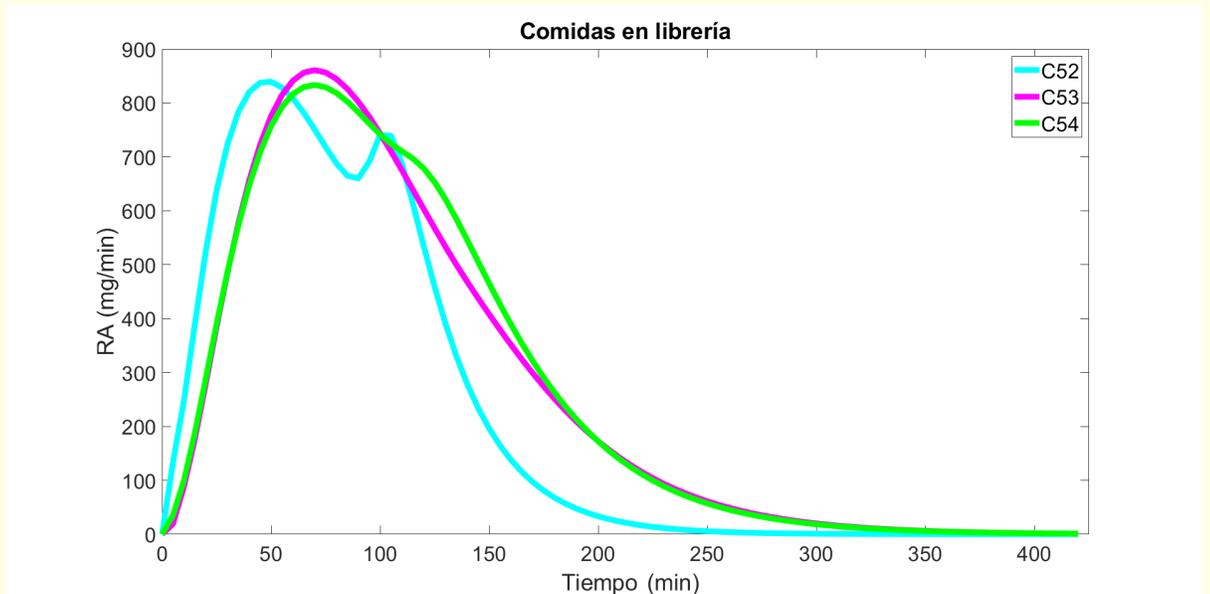
Gráficas de comidas mixtas



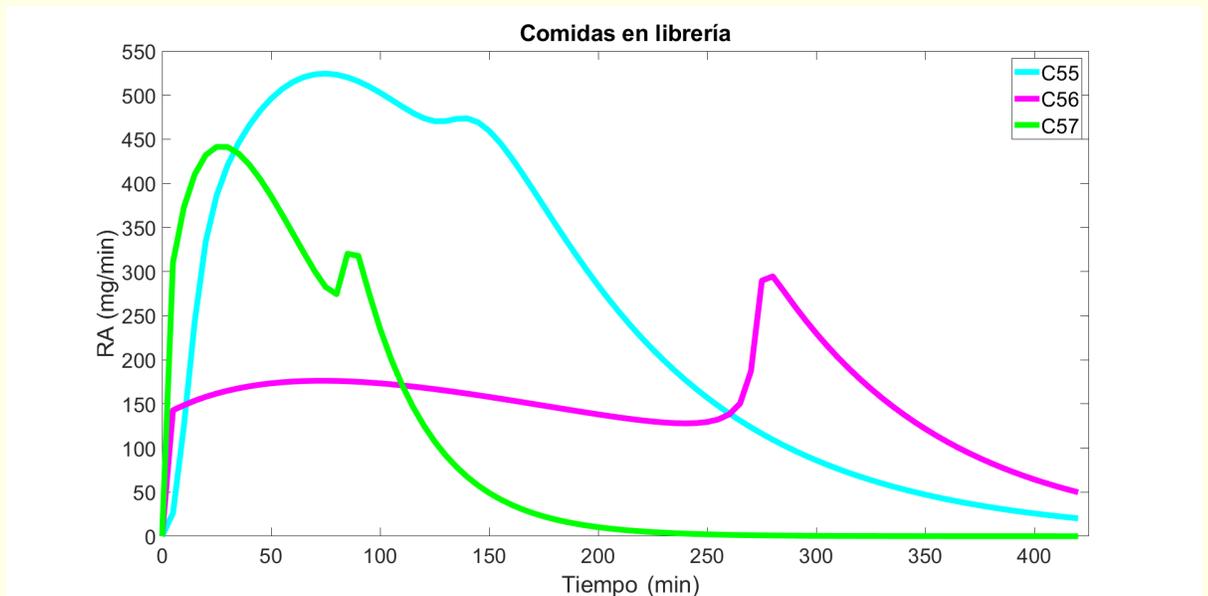
Gráficas de comidas mixtas



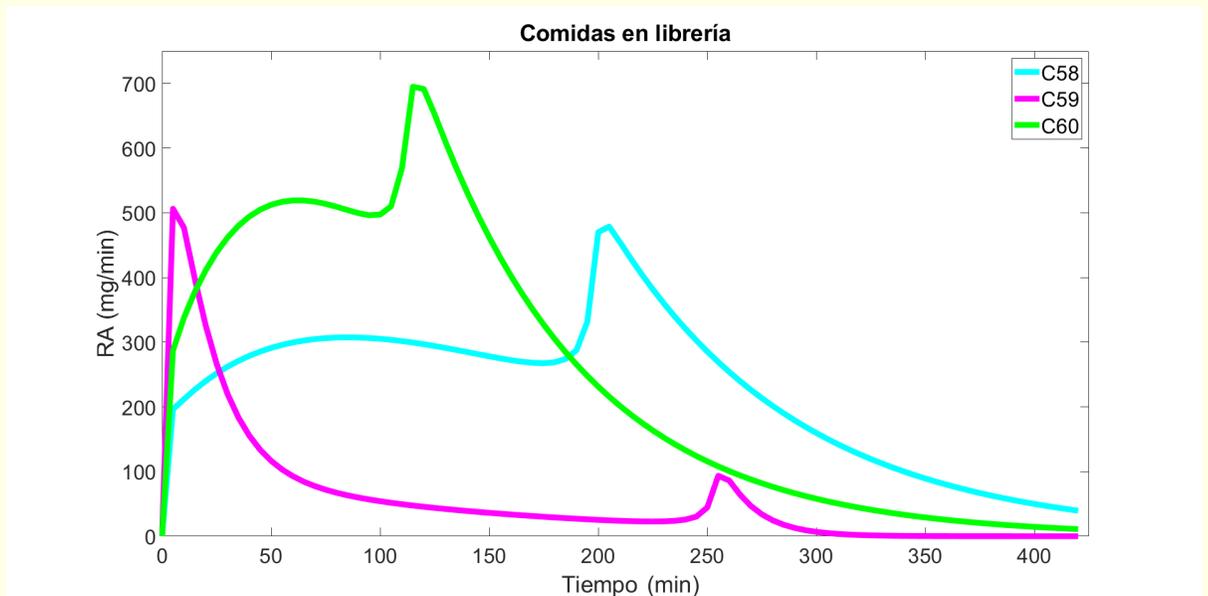
Gráficas de comidas mixtas



Gráficas de comidas mixtas



Gráficas de comidas mixtas



Ingreso de comidas mixtas

ARCHIVO SCENARIO

Ingresar en Tmeals, el tiempo en que se consumen las comidas.*

```
%Tmeals=[7 13 19]
```

Ingresar en Ameals, los carbohidratos de las comidas consumidas.**

```
%Ameals=[70.30 75 50]
```

*En orden de consumo

*Ingresar los carbohidratos (CHO) de la tabla de comidas mixtas

Ingreso de comidas mixtas

ARCHIVO PRINCIPAL "UANTDISIM.M"

Igualar a **1** la variable
Comidas_Selector_perfiles_comi
da.

```
Comidas_Selector_perfiles_comida=1;  
Comidas_elegidas=["C12", "C56", "C9"];
```

Ingresar en el vector
Comidas_elegidas, el código
llamado de las comidas
consumidas.**

```
FEscalonado=1;
```

Igualar a **1** la variable
FEscalonado. Si se quiere
emplear el factor de escalonado
1.101655

*En orden de consumo
*Ver tabla de comidas mixtas

Ingreso de comidas mixtas

EJEMPLO

La comida C12 "Standard breakfast" es consumida a las 7:00 H, luego a las 13:00 H es consumida la comida C56 "Pasta + high content of sunflower oil" y a las 19:00 H es consumida la comida C9 "Pasta and tomato sauce".

Tabla de comidas mixtas

C12	Standard breakfast	Medium	70,30
C56	Pasta + high content of sunflower oil	Large	75,00
C9	Pasta and tomato sauce	Medium	50,00

CHO

```
%Tmeals=[7 13 19]
%QTmeals=hour
%Ameals=[70.30 75 50]
```

ARCHIVO SCENARIO

```
Comidas_Selector_perfiles_comida=1;
Comidas_elegidas=["C12","C56","C9"];
FEscalonado=1;
```

**ARCHIVO PRINCIPAL
"UANTDISIM.M"**

Ingreso de patrones de sensibilidad insulínica

**INGRESAR EN LA
VARIABLE
PATRON_CLASE**

El numero del patrón a emplear

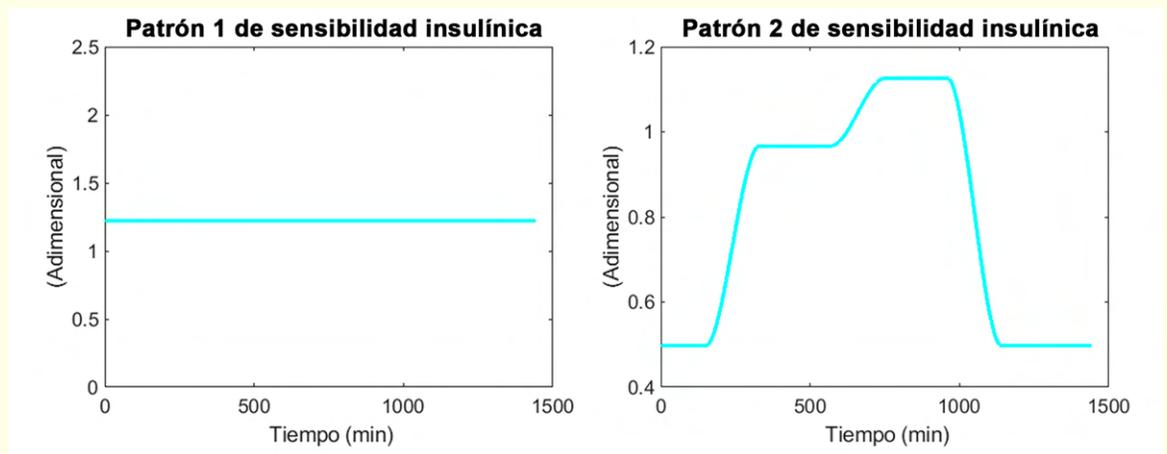
**PATRÓN GENERAL
(ORIGINAL)**

```
Patron_Clase=0;
```

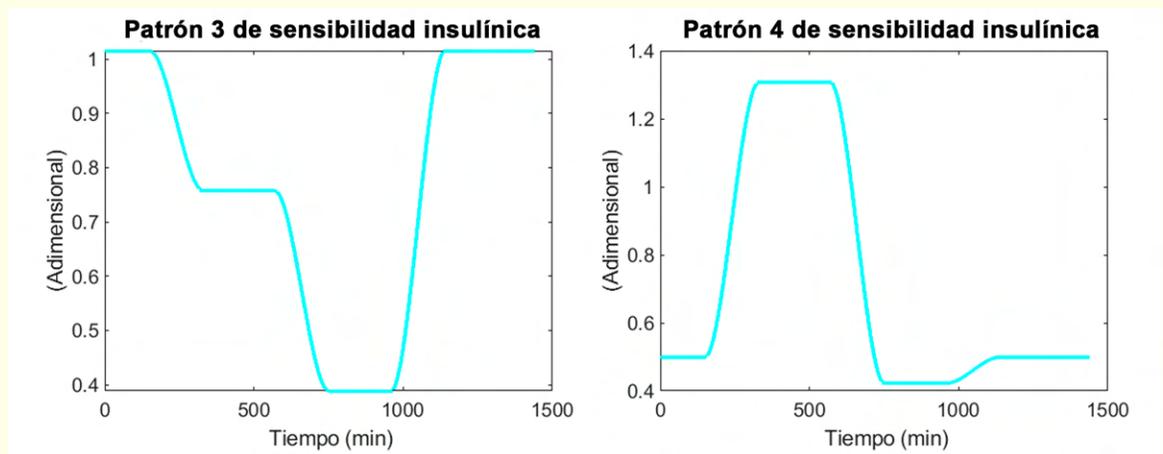
**NUEVOS PATRONES
(ENTRE EL 1 Y 8)**

```
Patron_Clase=5;
```

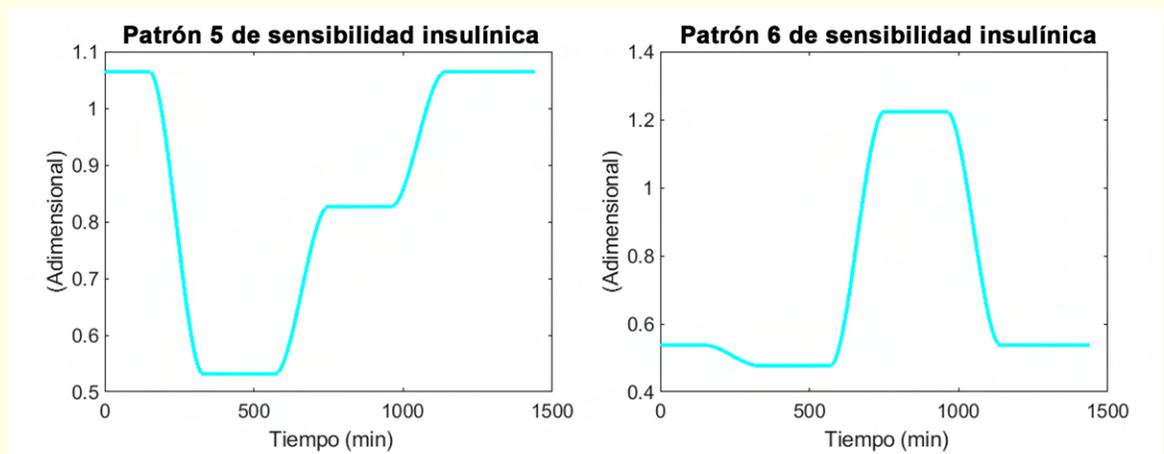
Gráficas de nuevos patrones de sensibilidad insulínica



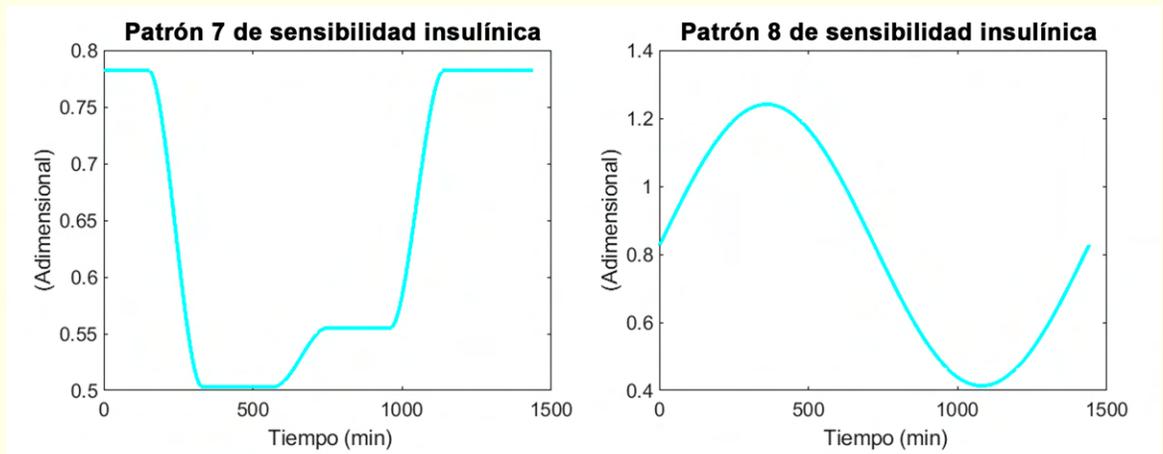
Gráficas de nuevos patrones de sensibilidad insulínica



Gráficas de nuevos patrones de sensibilidad insulínica



Gráficas de nuevos patrones de sensibilidad insulínica



Más información

LIBRO DE TRABAJO DE GRADO:

**IMPLEMENTACIÓN DE VARIABILIDAD
PARAMÉTRICA INTRAPACIENTE Y UNA
LIBRERÍA DE COMIDAS MIXTAS PARA LA
SIMULACIÓN REALISTA DE PACIENTES CON
DIABETES TIPO 1**

En el siguiente link:

<https://n9.cl/hl0gh>

