

# X SEMINARIO DE AUTOMÁTICA

## Simulación de pacientes T1D y T2D

Popayán, 27 de septiembre de 2022

Juliana Manrique Cordoba  
jmanrique@umh.es

Red Iberoamericana de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes

Universidad Miguel Hernández



Universidad  
del Cauca



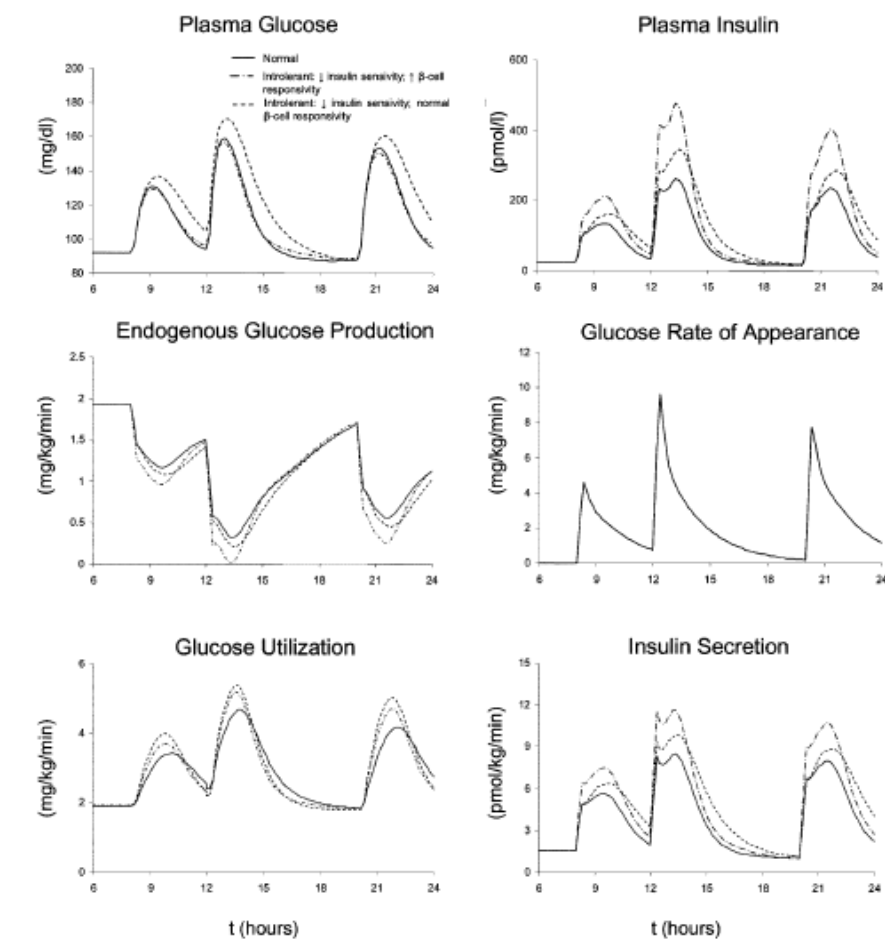
# ¿Modelado matemático?

“Un modelo matemático es un modelo que utiliza fórmulas matemáticas para representar la relación entre distintas variables, parámetros y restricciones.”

“Pueden ser utilizados para entender fenómenos naturales, sociales, físicos, etc.”



Modelo matemático



# ¿Para qué nos sirve el modelado matemático en Diabetes?

Ensayos clínicos



Educación diabetológica

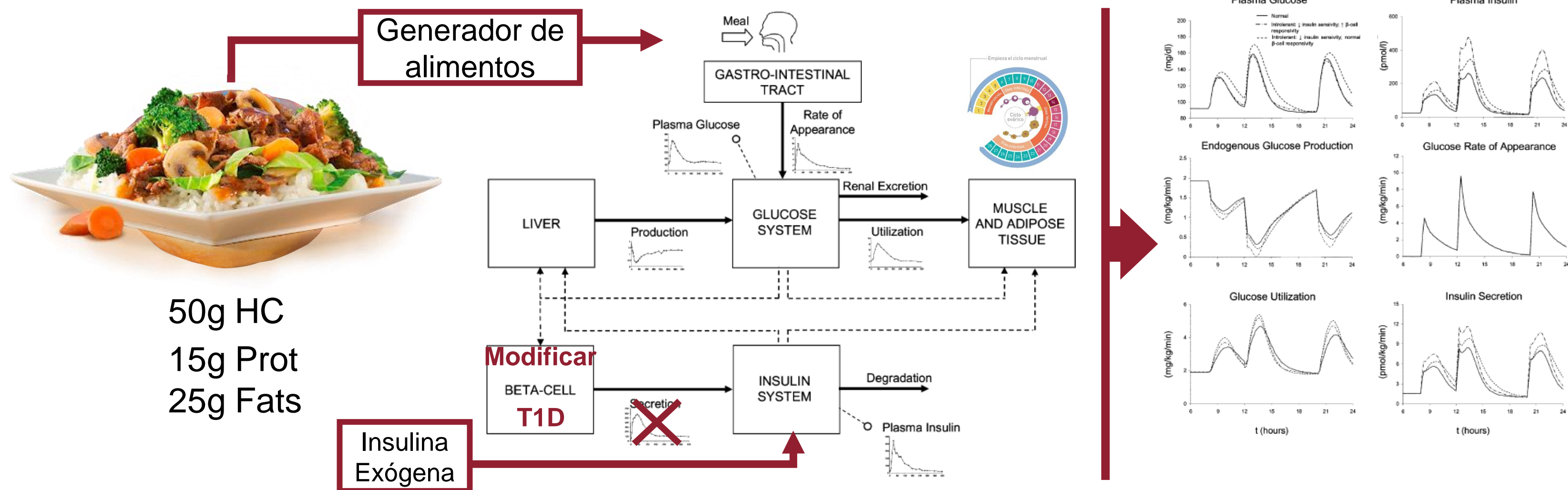


Sistemas de administración automática de insulina (APS)



# Simulador de pacientes T1D y T2D

- Modelo de simulación de ingestas en el sistema glucosa-insulina publicado por Dalla Man et al. Modificado



Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020).

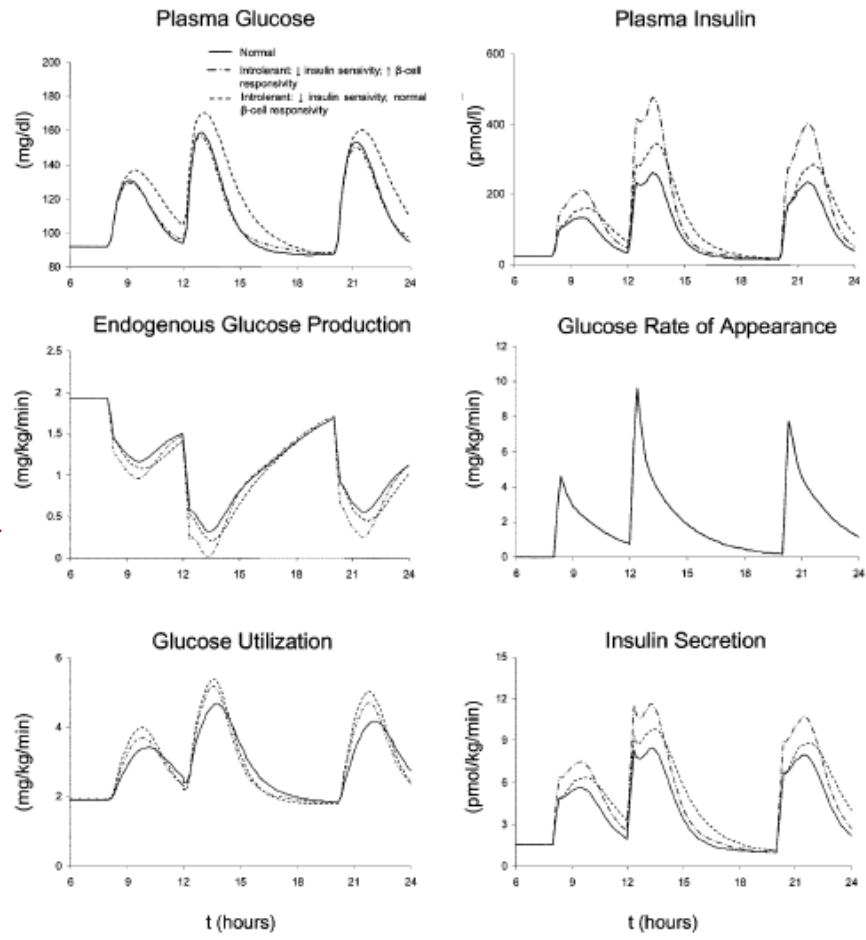
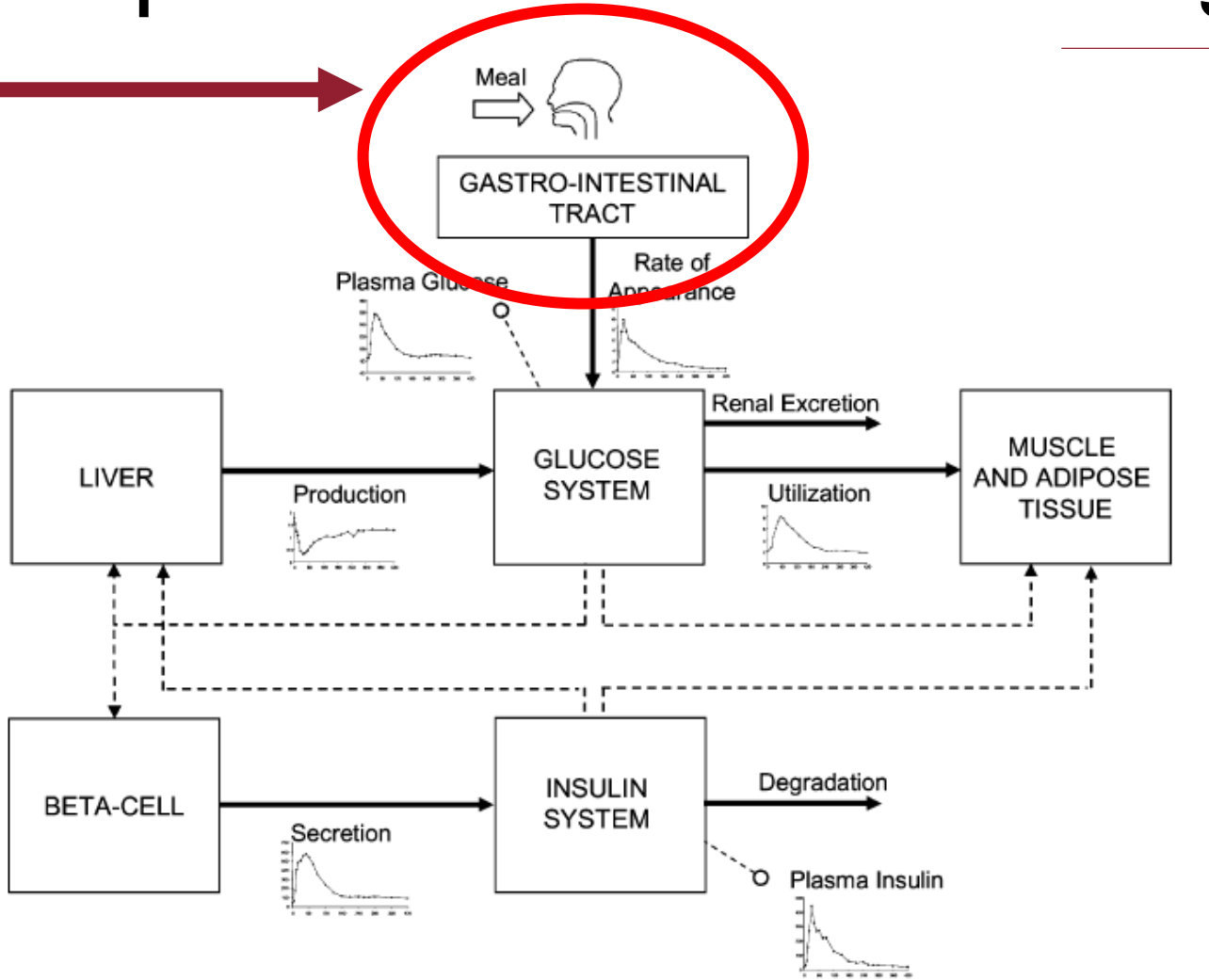
Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.

# Modelo Matemático Glu-Ins

- Modelo de simulación de ingestas en el sistema glucosa-insulina publicado por Dalla Man et al. original



50g HC



Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10), 1740-1749.

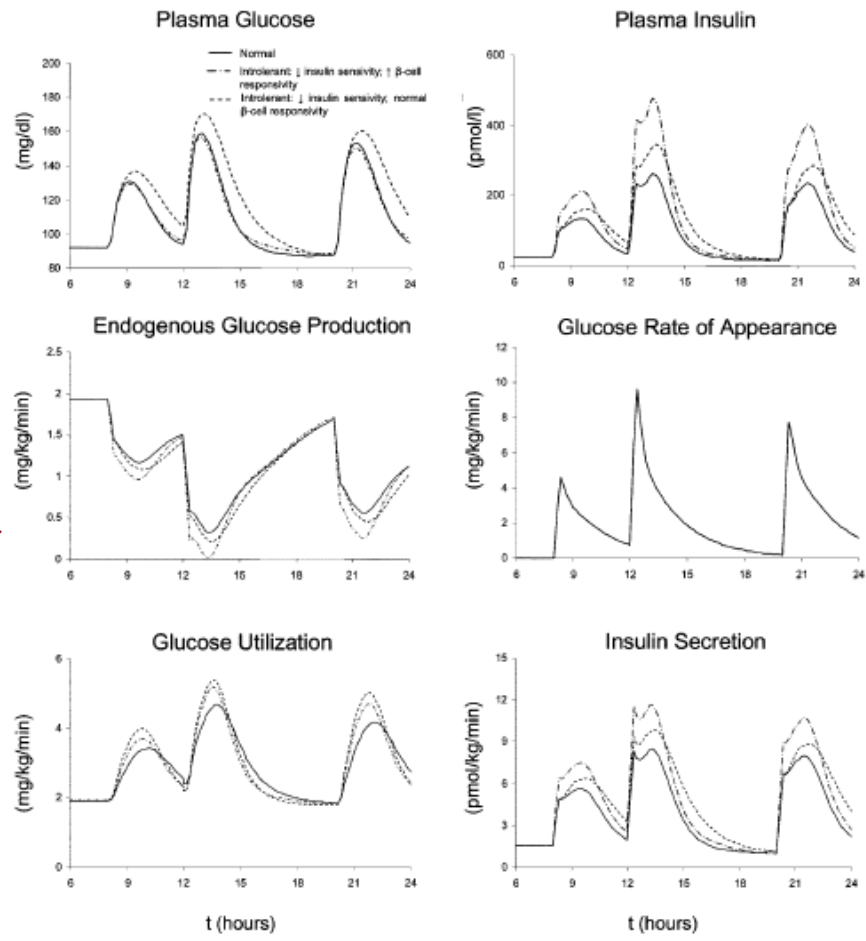
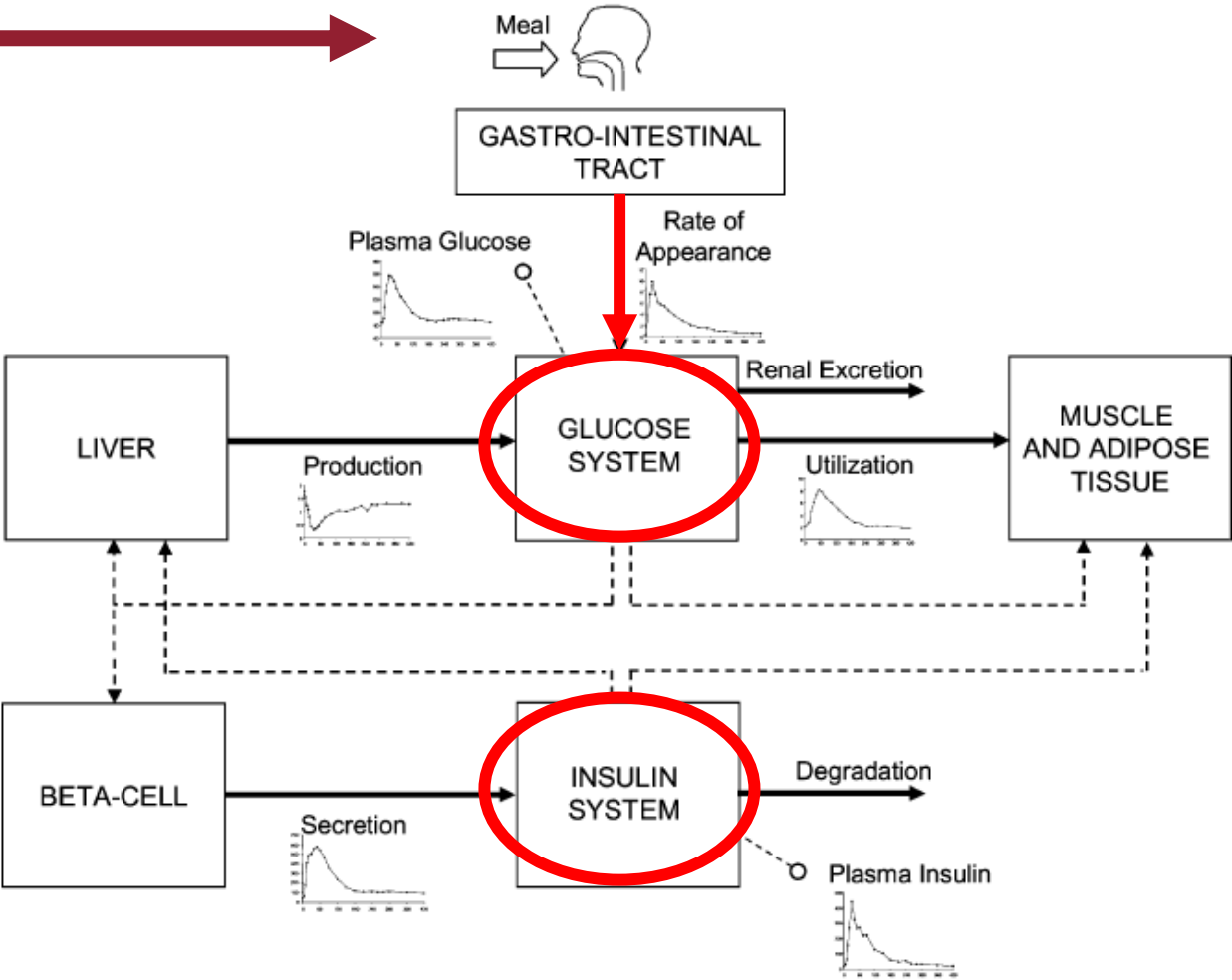


# Modelo Matemático Glu-Ins

- Modelo de simulación de ingestas en el sistema glucosa-insulina publicado por Dalla Man et al.



50g HC



Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10), 1740-1749.



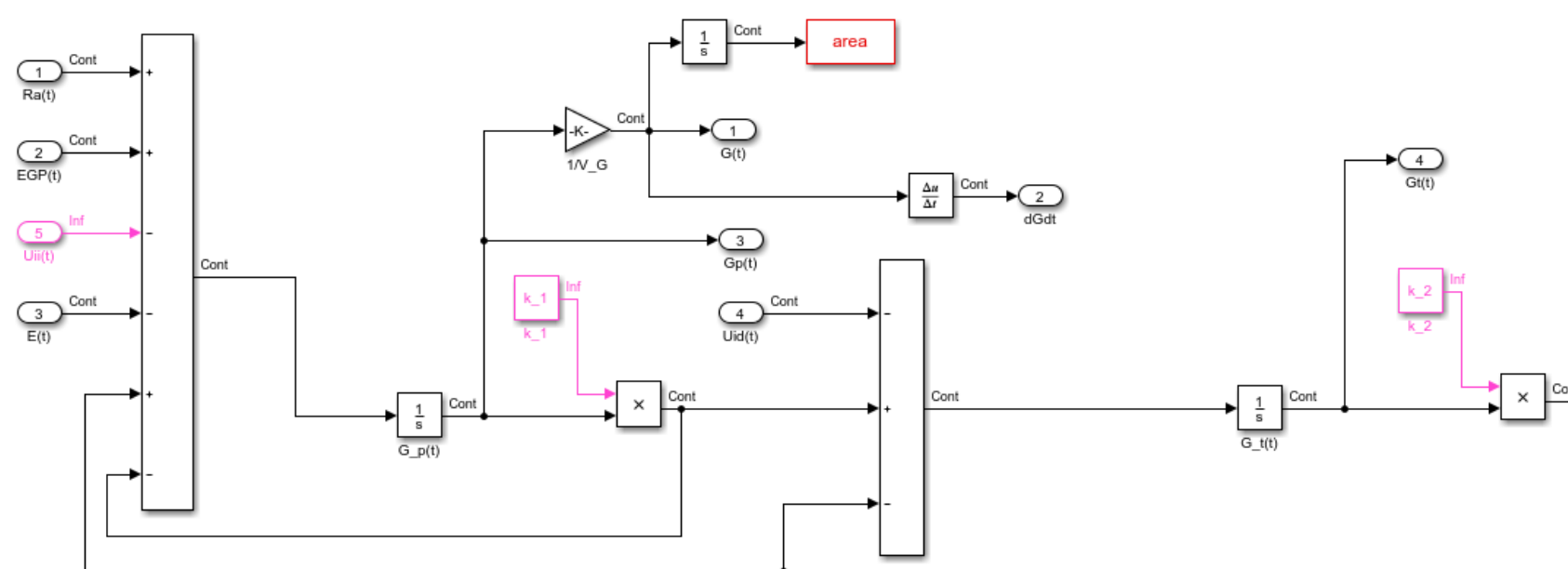
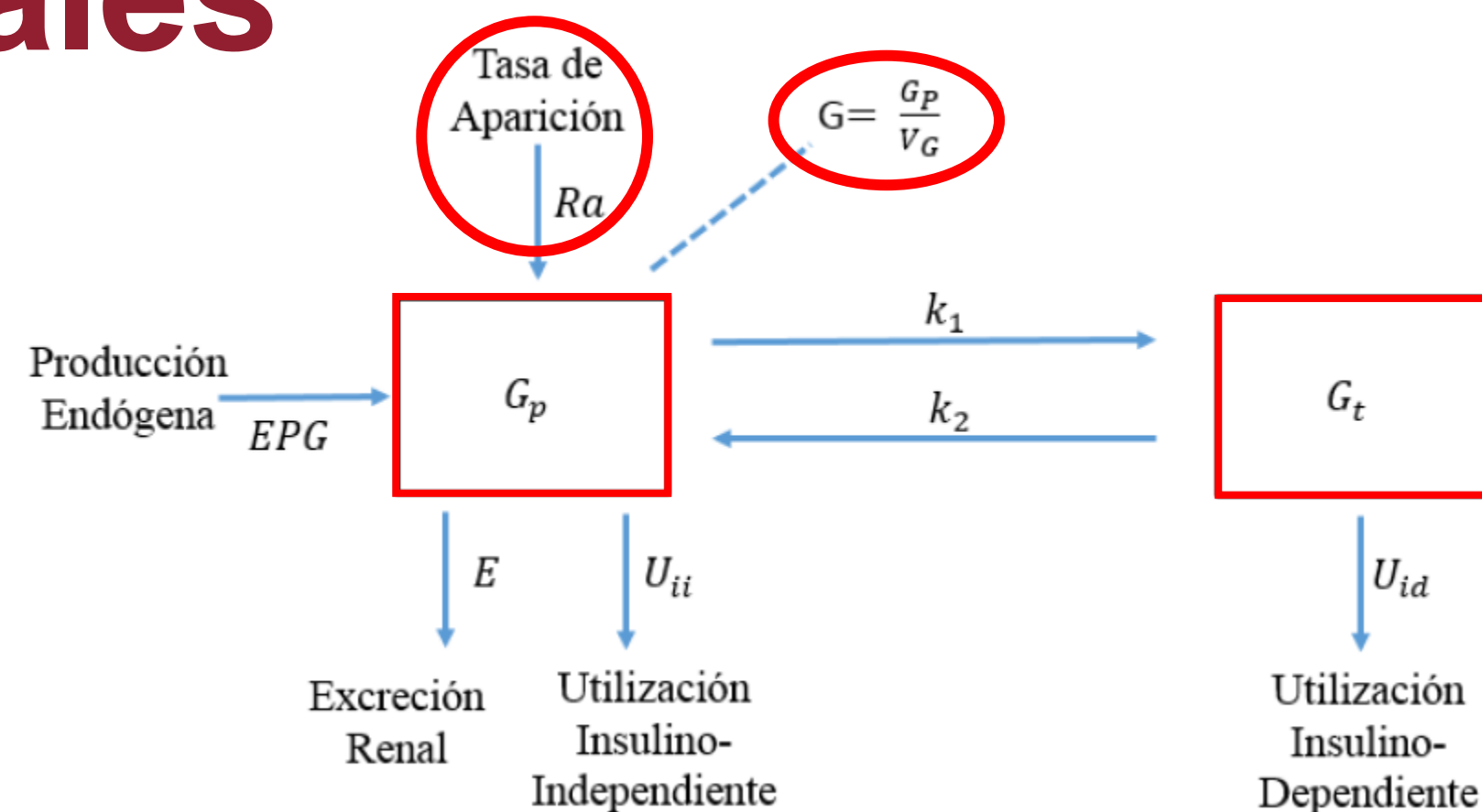
# Subsistemas principales

- Subsistema de glucosa

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G(t)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id} + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t)$$

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





# Subsistemas principales

- Subsistema de insulina

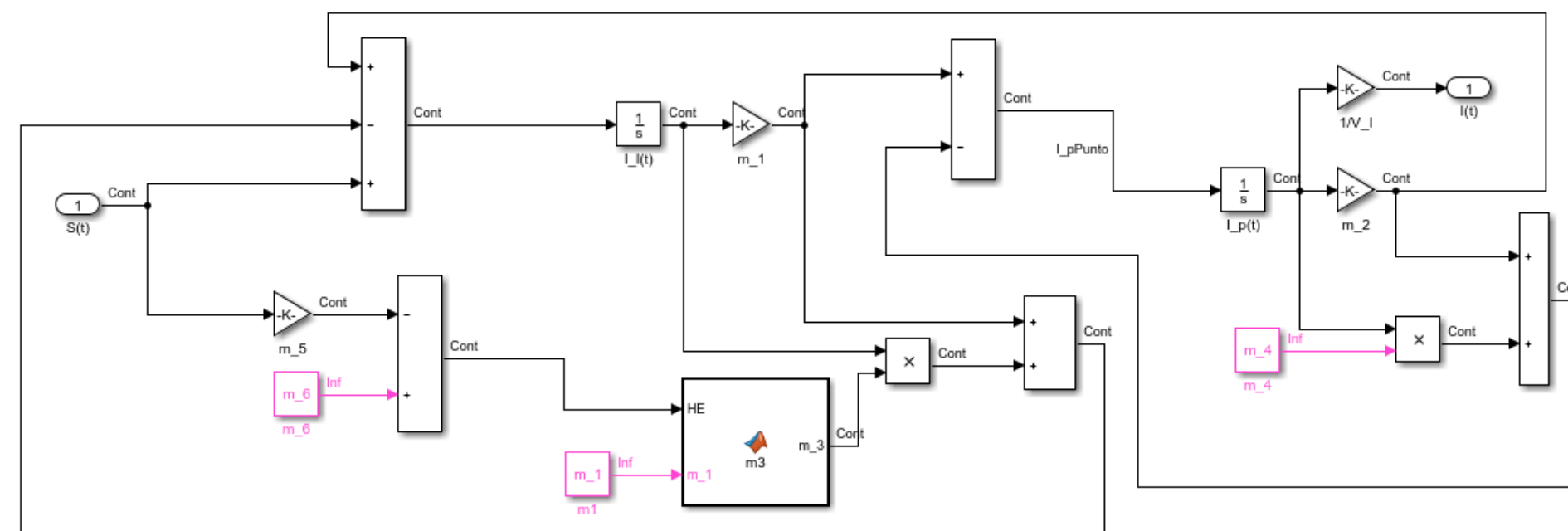
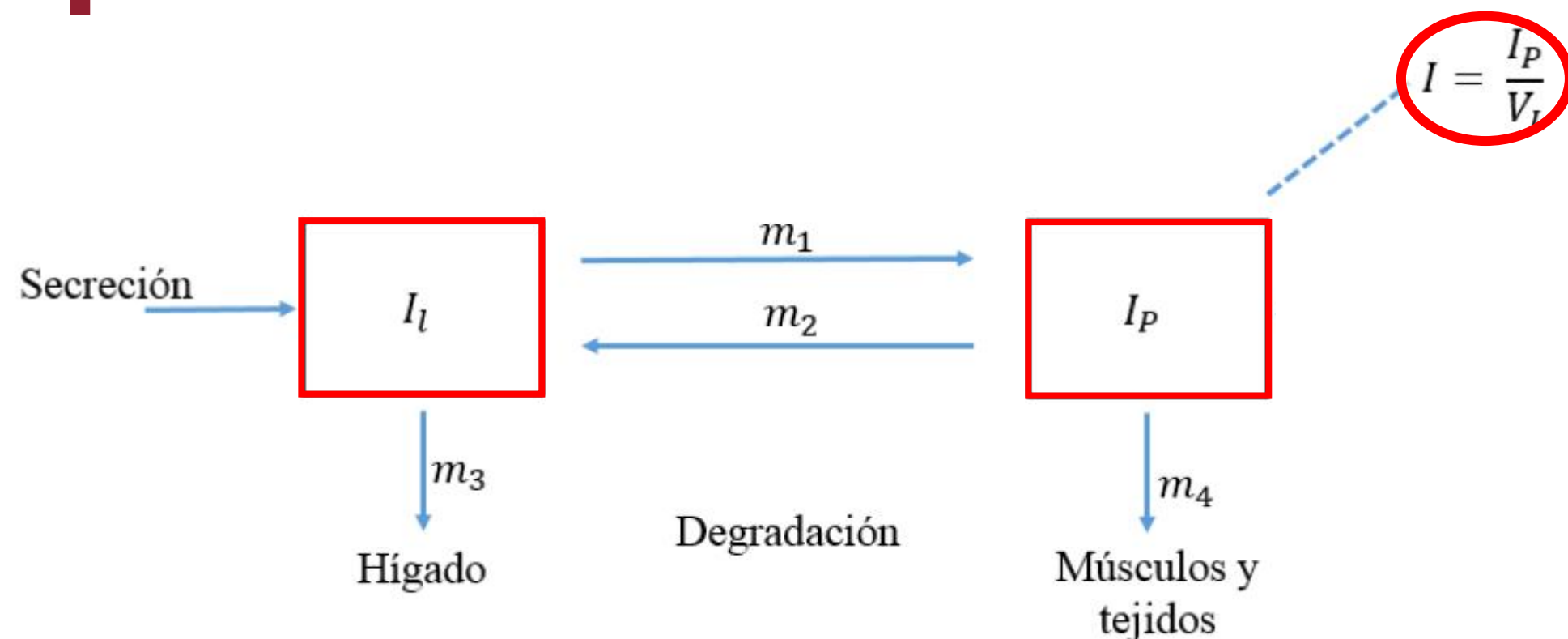
$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t)) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) + S(t)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4(t)) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t)$$

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

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)}$$

$$HE(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6$$

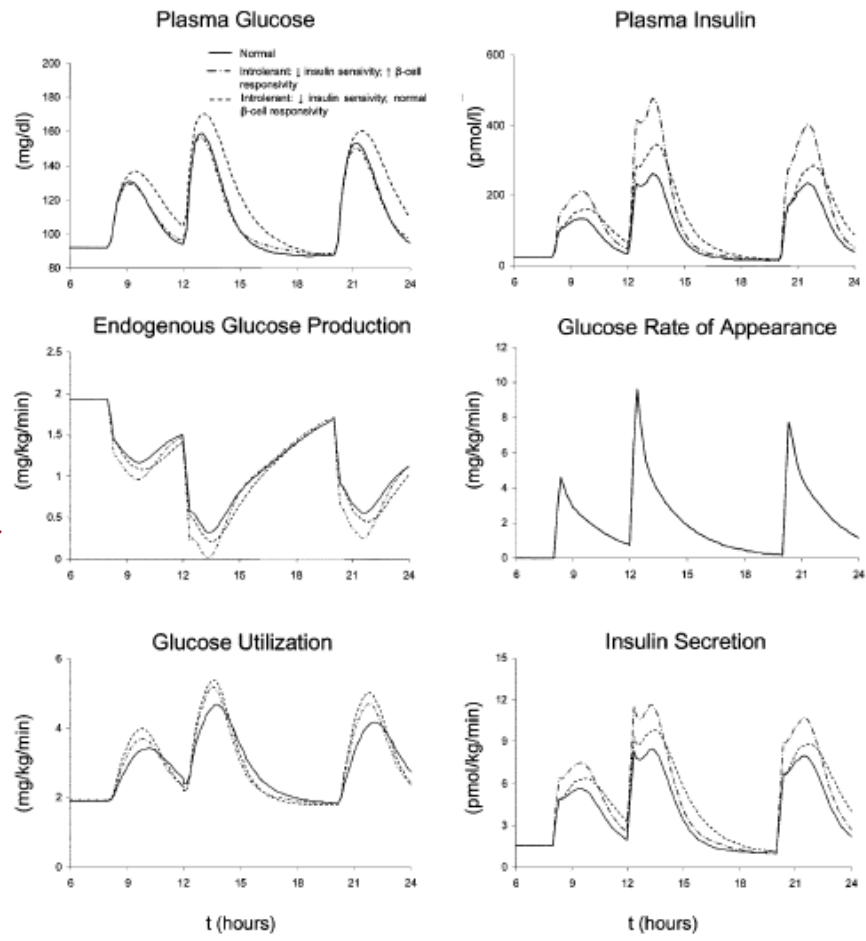
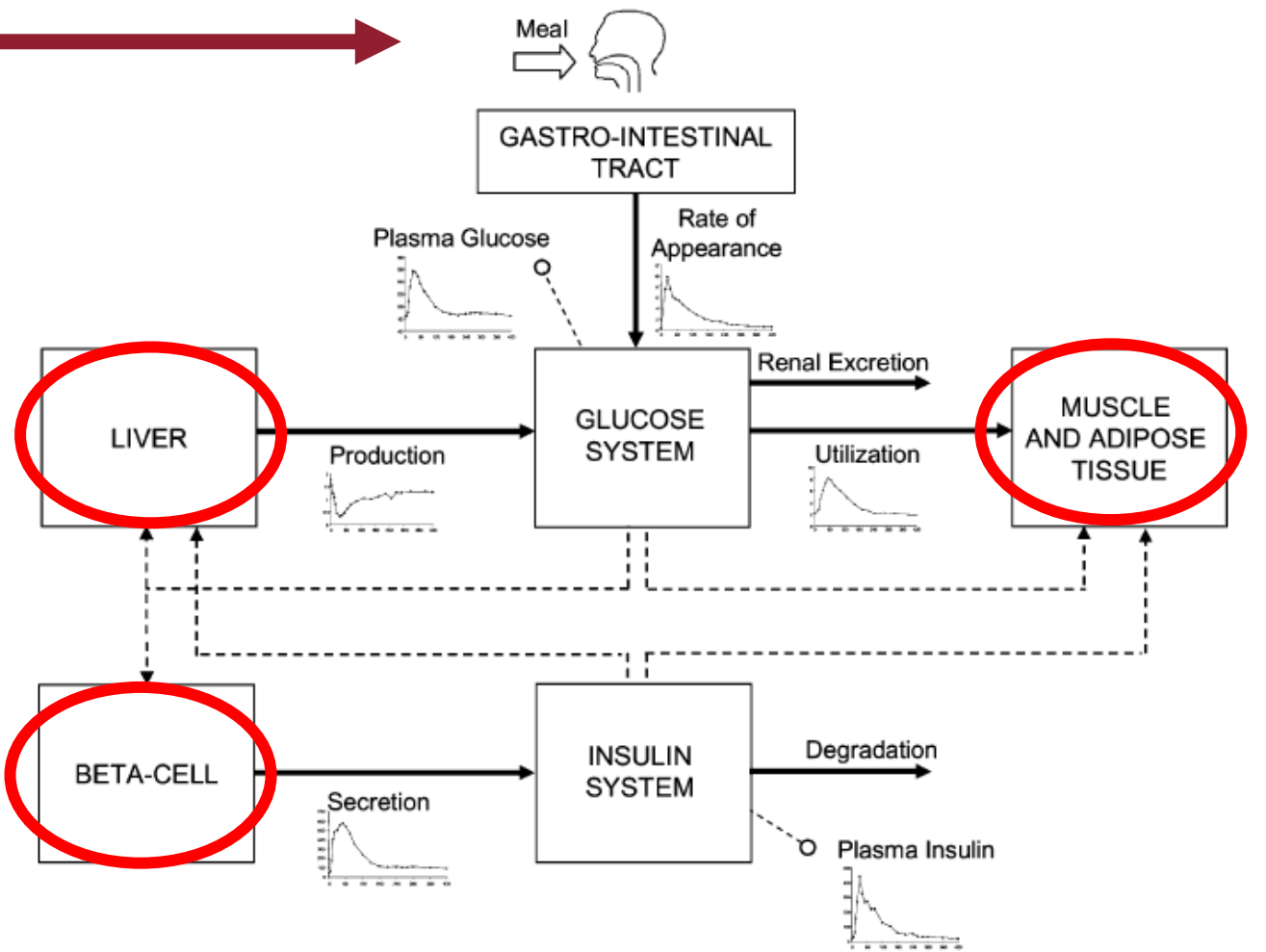


# Modelo Matemático Glu-Ins

- Modelo de simulación de ingestas en el sistema glucosa-insulina publicado por Dalla Man et al.



50g HC



Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10), 1740-1749.

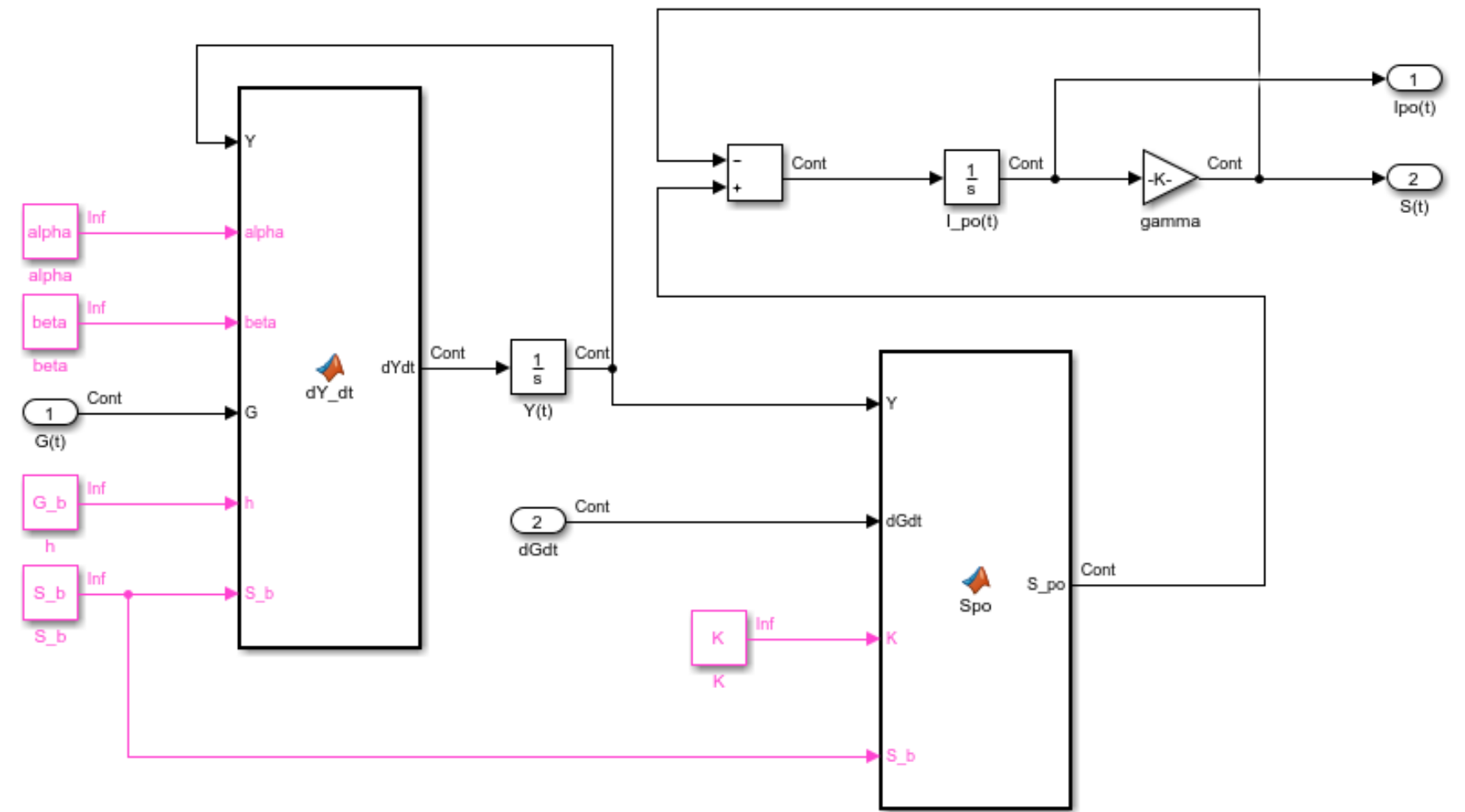
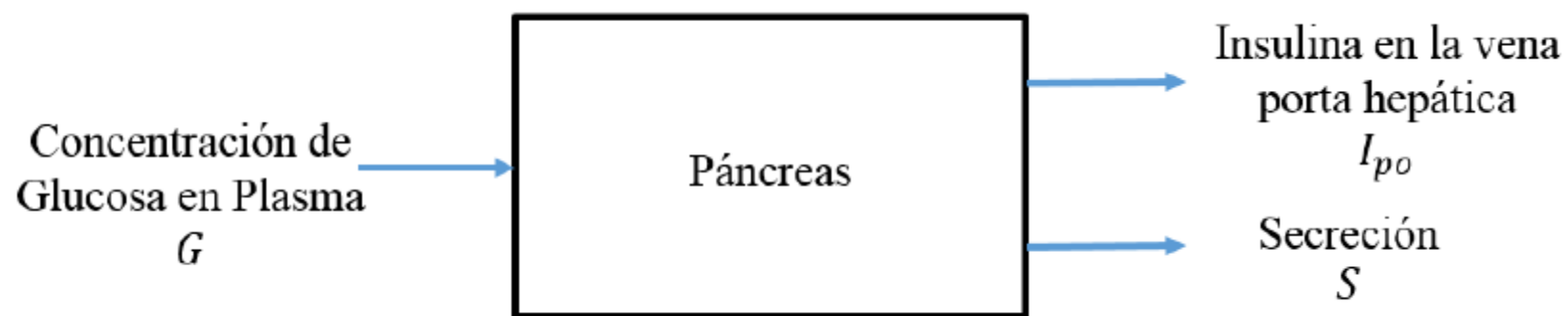
# Páncreas (células beta)

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t)$$

$$\dot{I}_{po}(t) = \gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot (Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq -S_b \\ -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) < -S_b \end{cases}$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases}$$

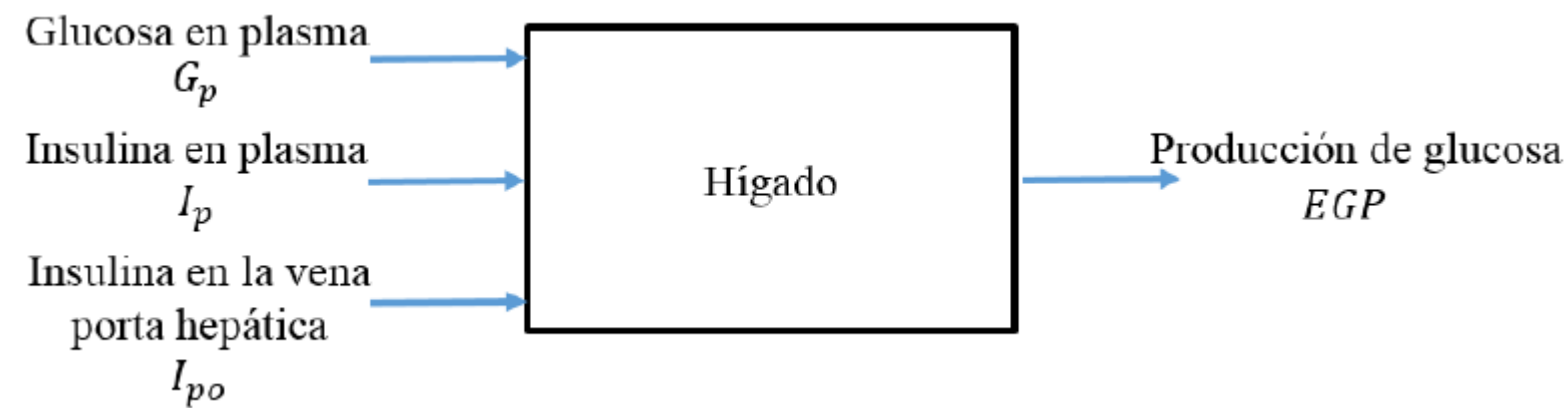


$\beta$ : Respuesta pancreática a la glucosa

K: Respuesta pancreática al cambio de glucosa



# Hígado y excreción renal



$$EGP(t) = \max\{0, k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t)\}$$

$$\dot{I}_l(t) = -k_i(I_l(t) - I(t))$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d(t) - I(t))$$

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases}$$

# Músculos y tejidos adiposos

## ■ Utilización de glucosa

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t)$$

- $U_{id}(t)$  Utilización insulino-dependiente

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)}$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t)$$

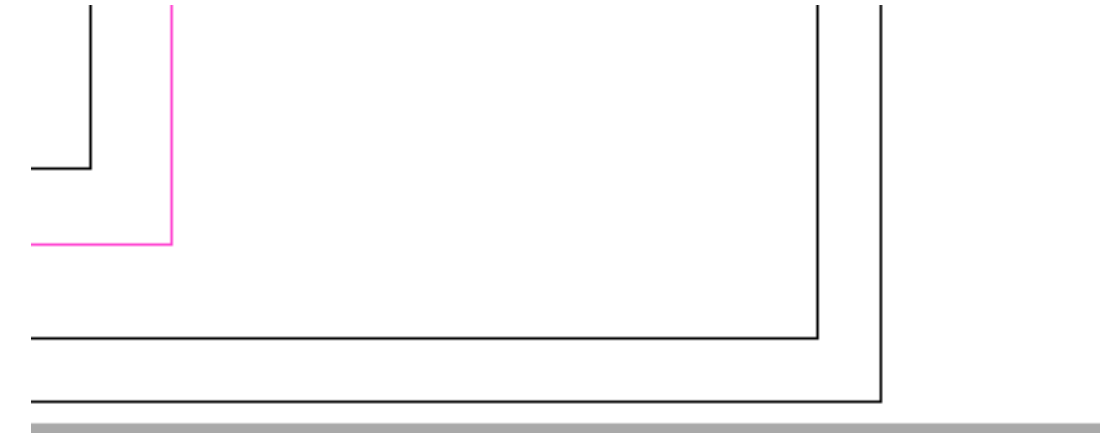
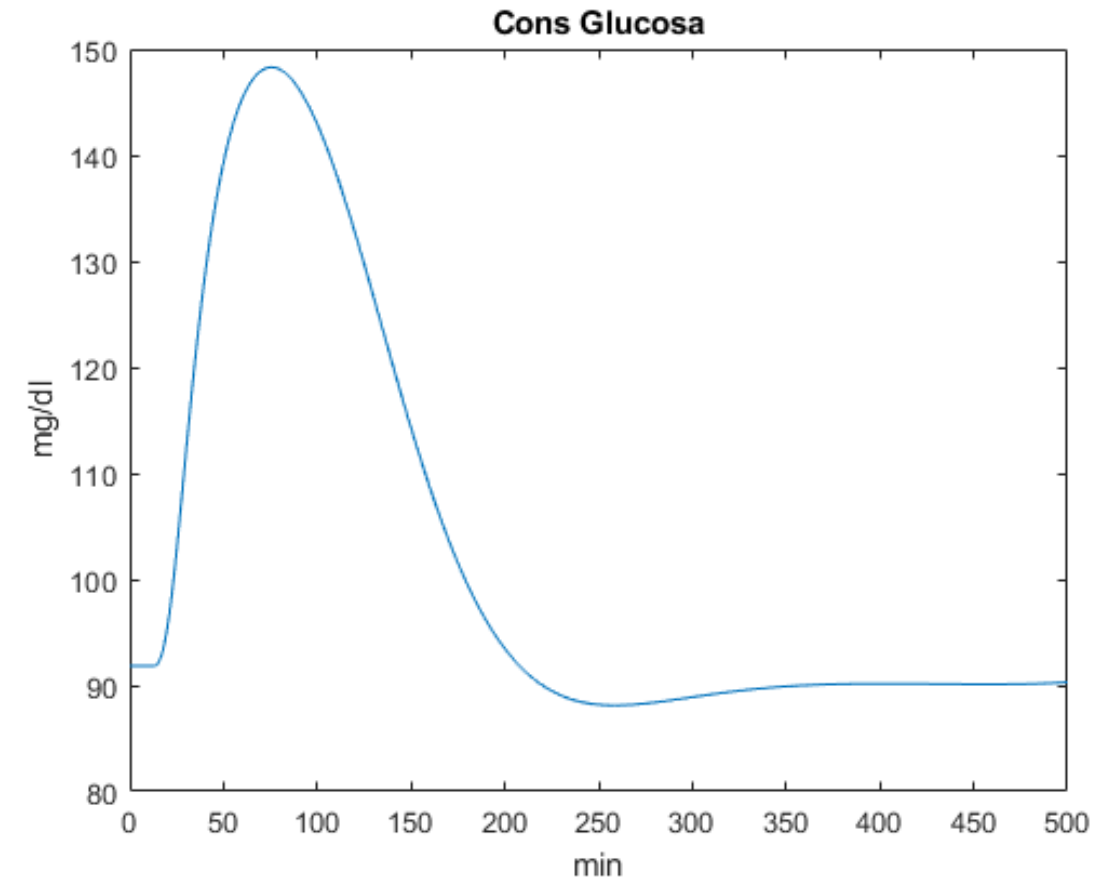
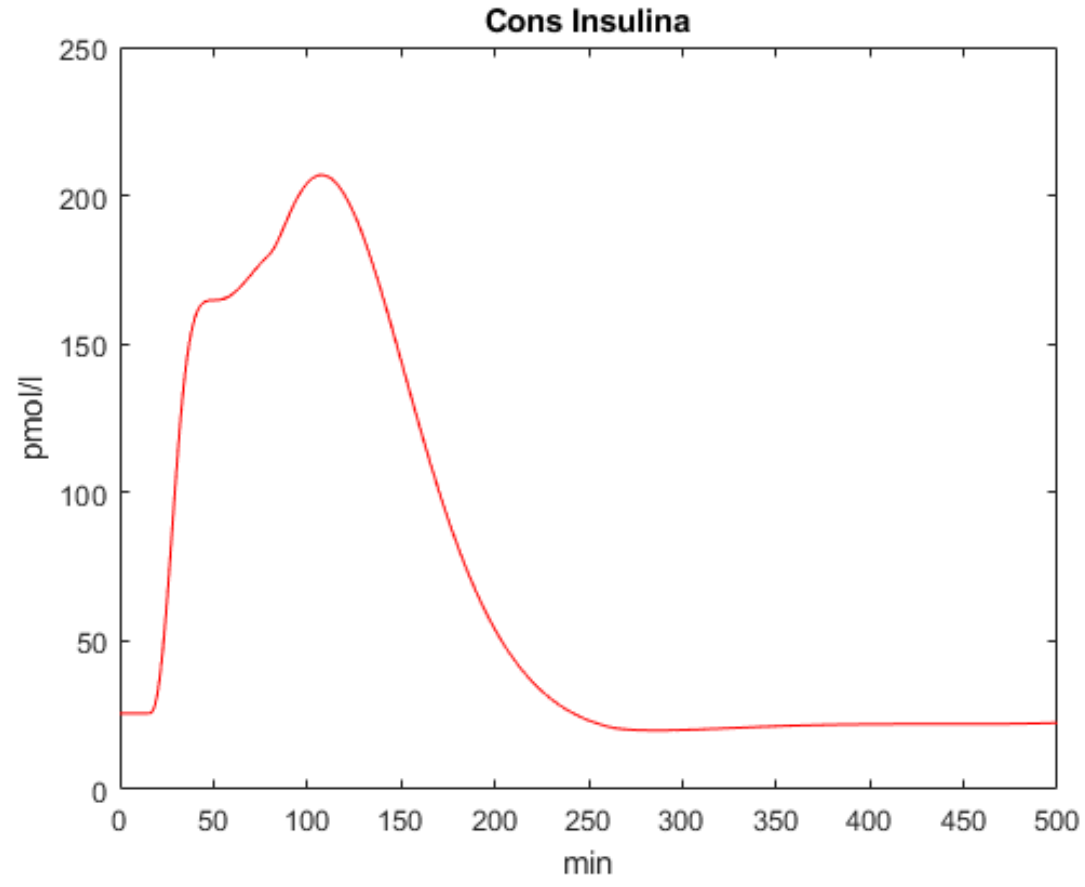
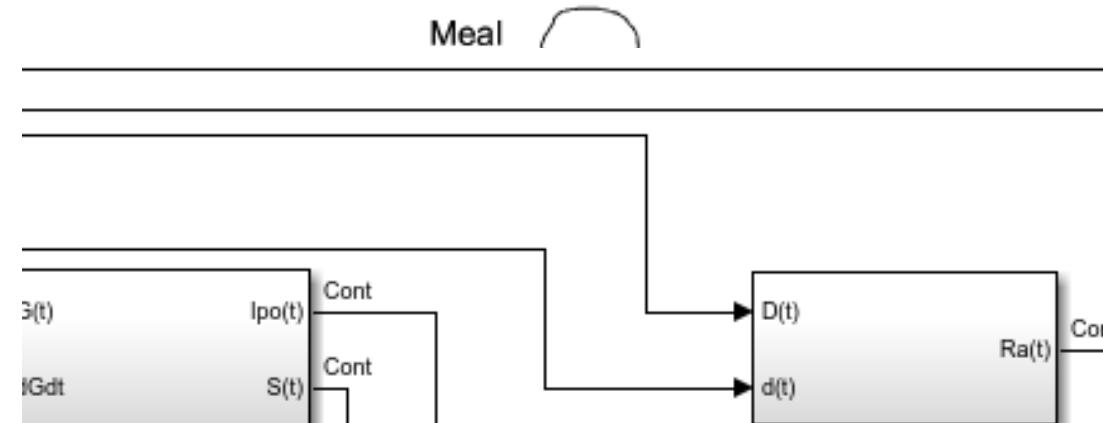
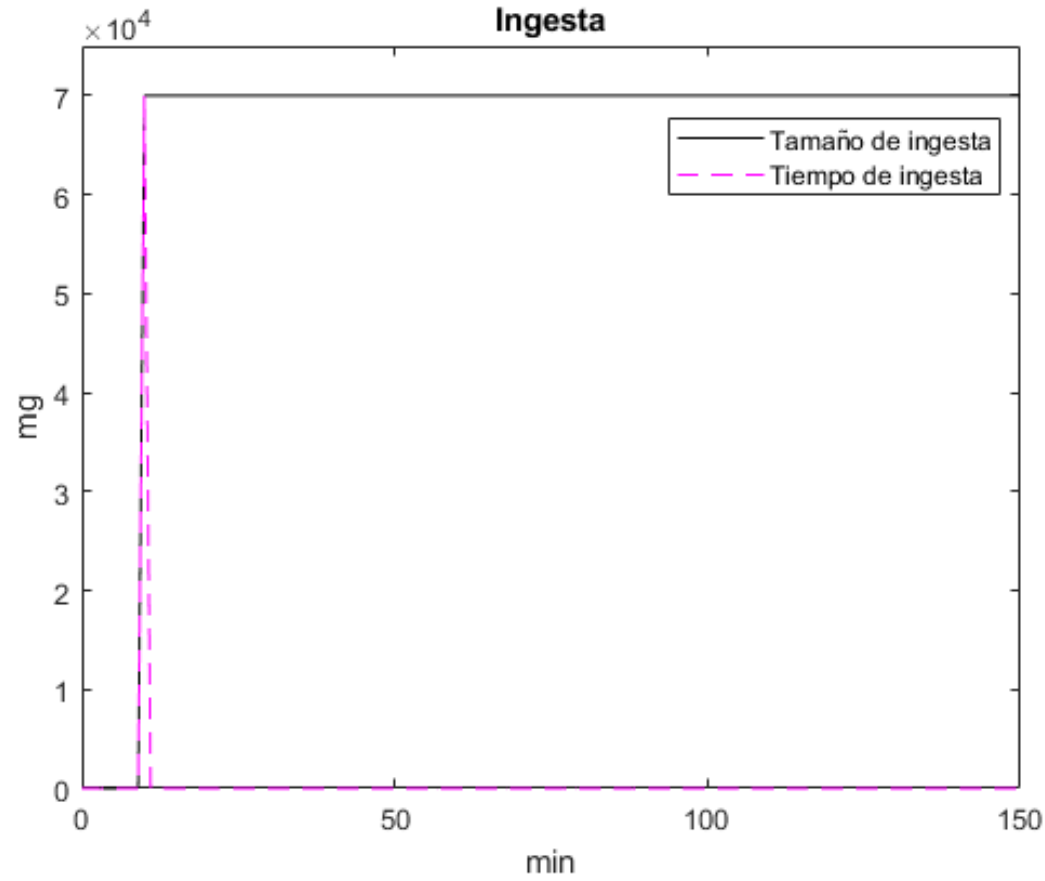
$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t)$$

$$\dot{X}(t) = -P_2U \cdot X(t) + P_2U(I(t) - I_b)$$

- $U_{ii}(t)$  Utilización insulino-independiente

$$U_{ii} = F_{cns}$$
$$F_{cns} = 1 \text{ mg}/(\text{Kg} \cdot \text{min})$$

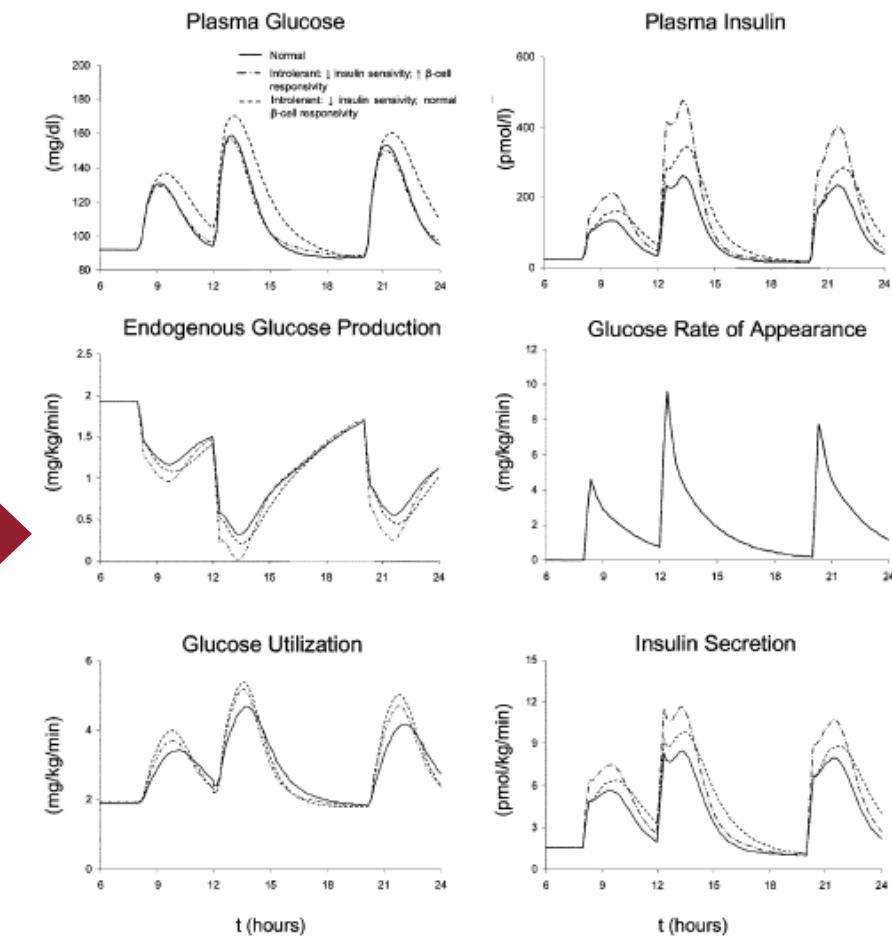
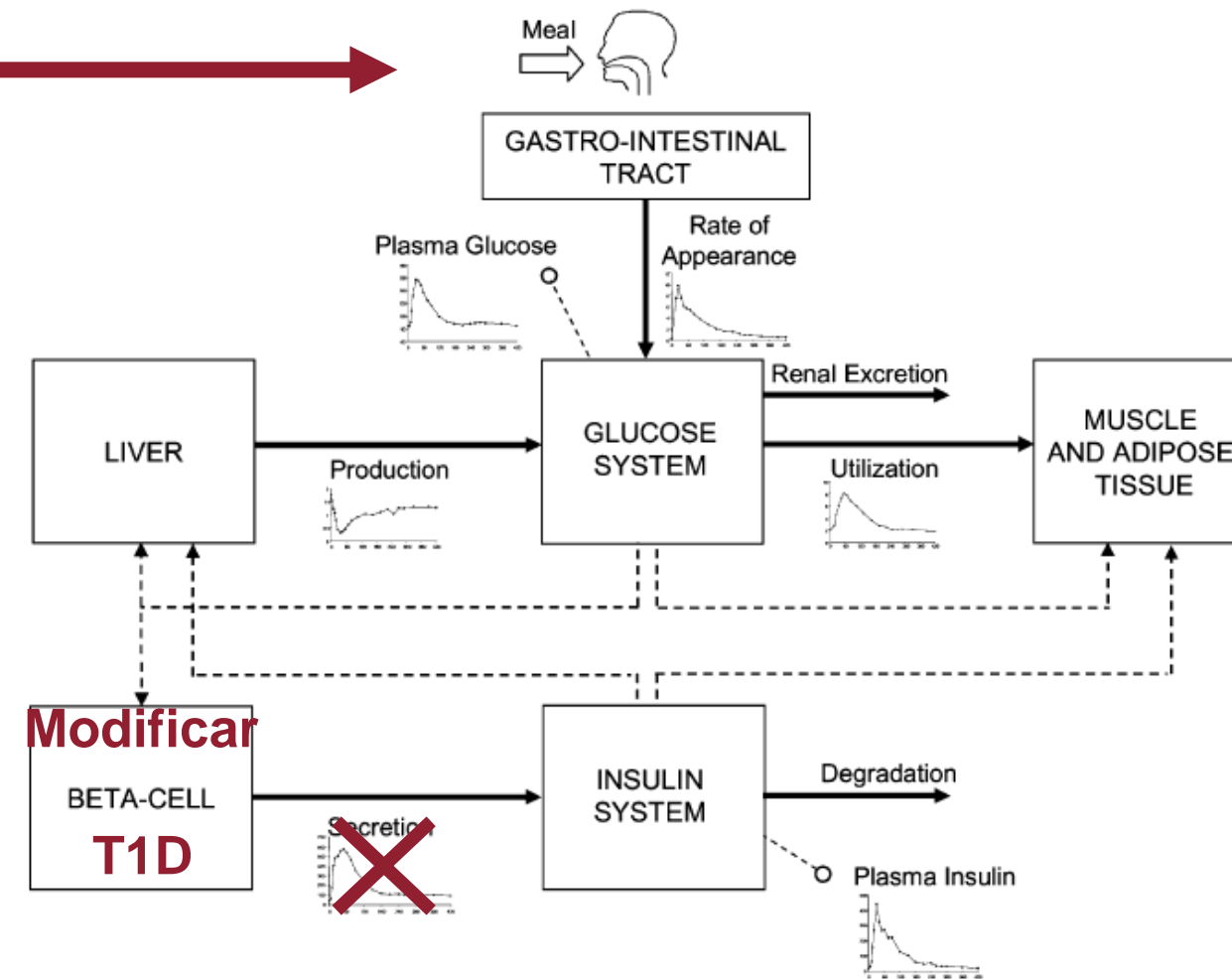
# Modelo en simulink





# ¿Aportes?

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.



Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020). Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.

# Paciente T1D

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t)$$

$$\dot{I}_{po}(t) = \gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t)$$

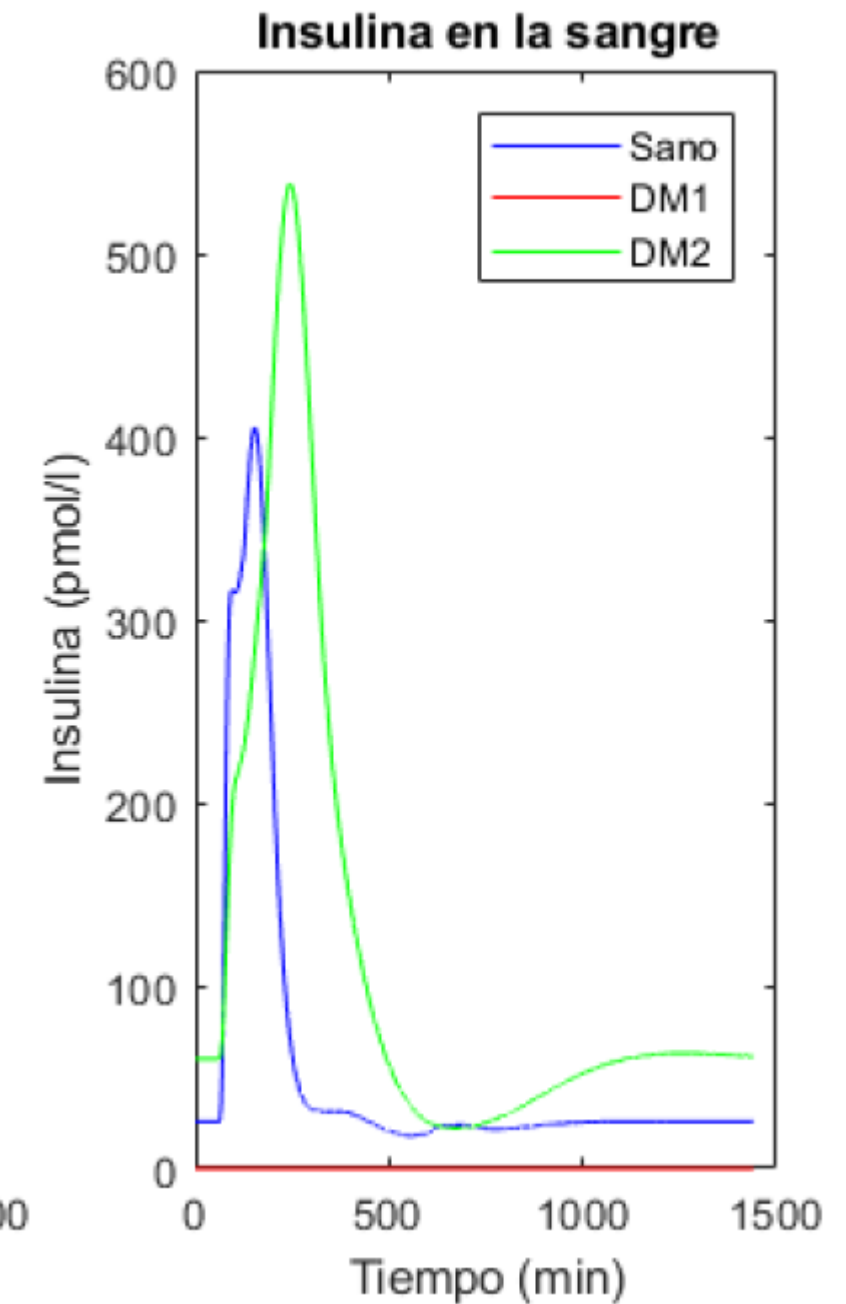
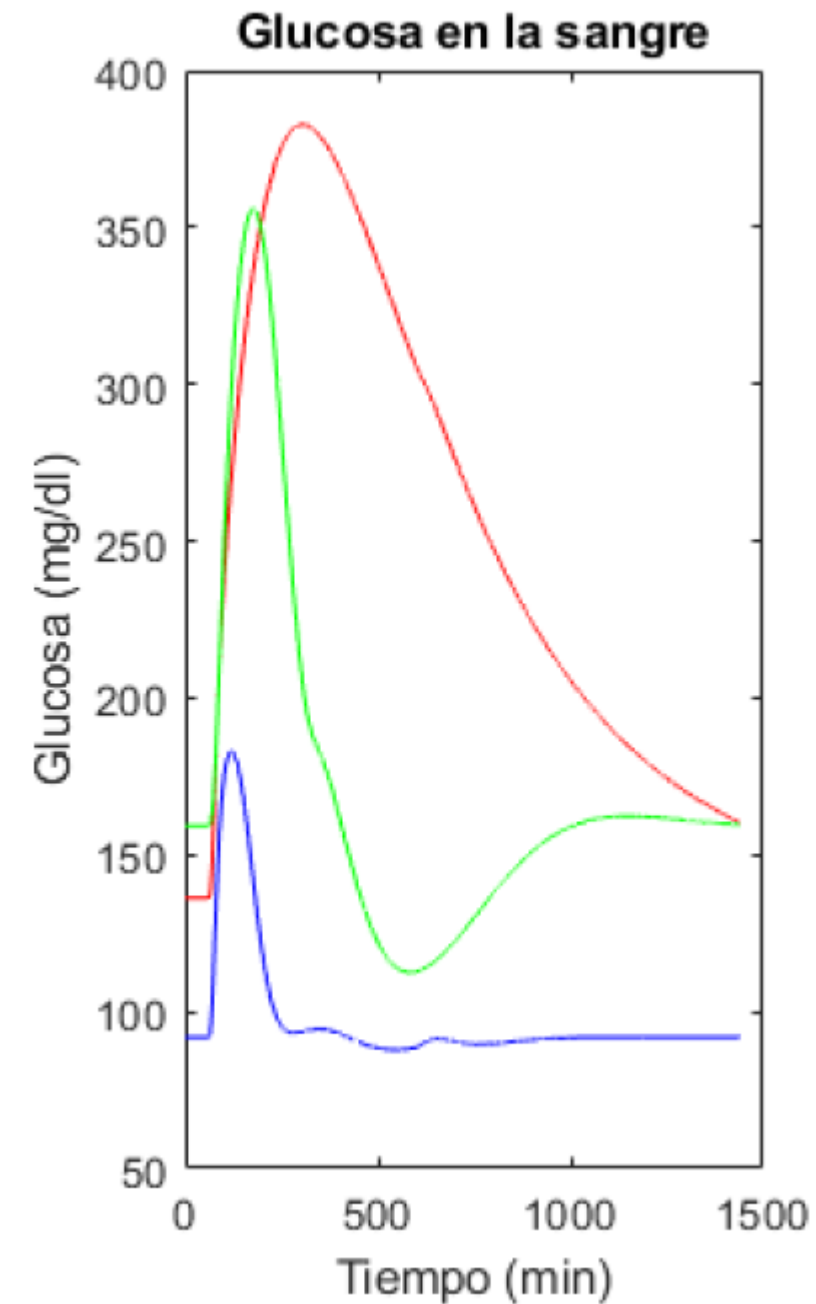
$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot (Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq \\ -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) < \end{cases}$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases}$$

$$S_b = 0 \quad \dot{Y}(t) = -\alpha \cdot Y(t)$$

$$I_{pb} = 0 \quad S_{po}(t) = Y(t)$$

$$I_{lb} = 0 \quad Y(0) = 0$$

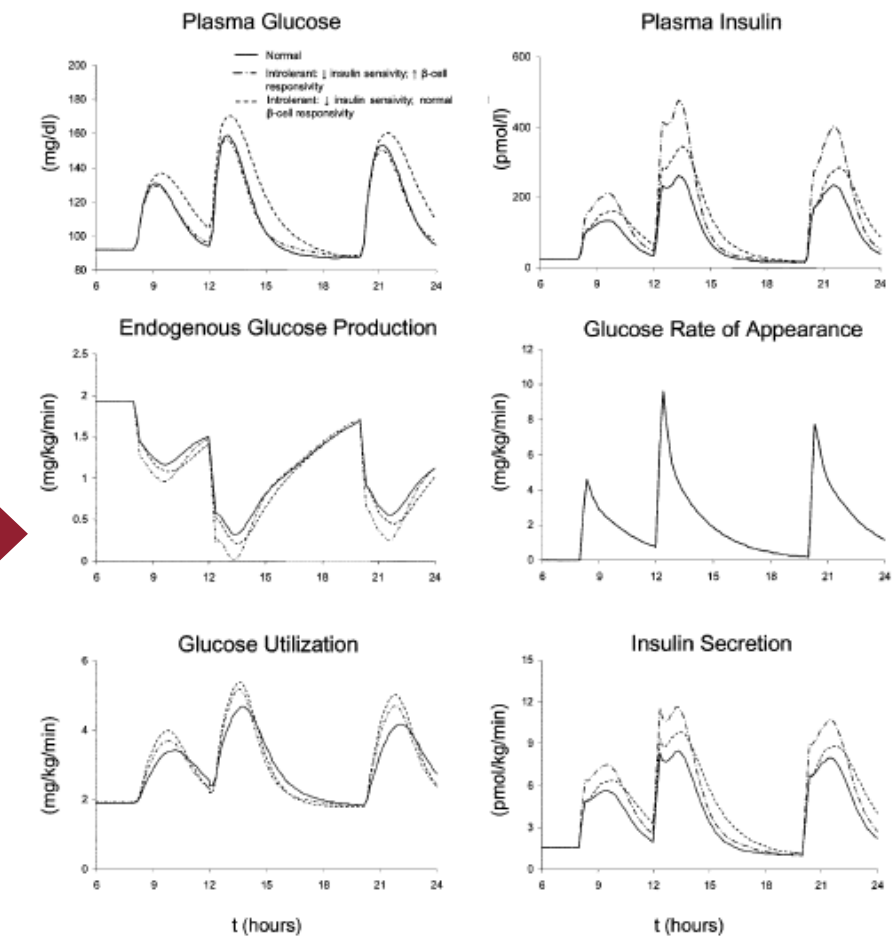
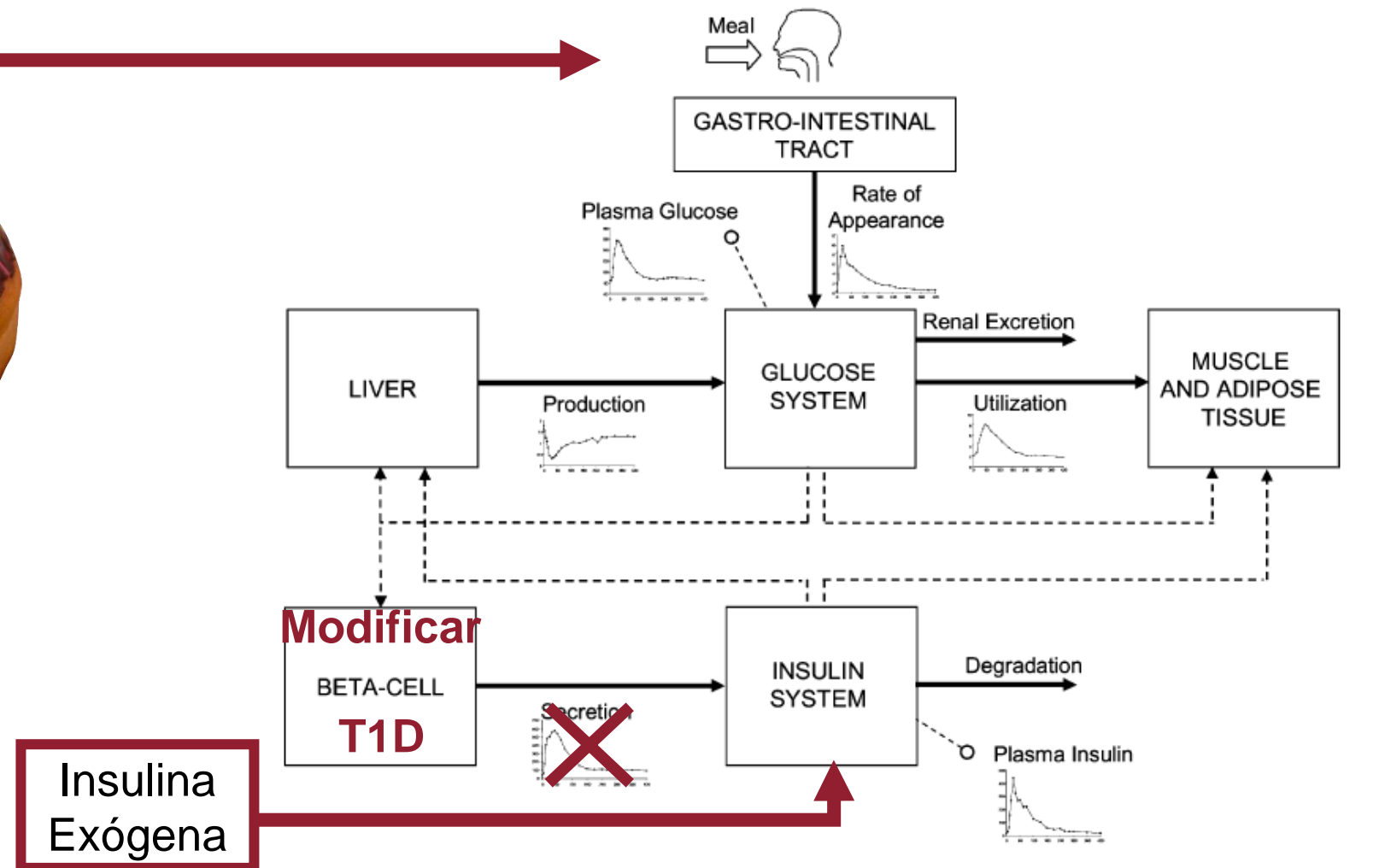


# ¿Aportes?

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.



50g HC



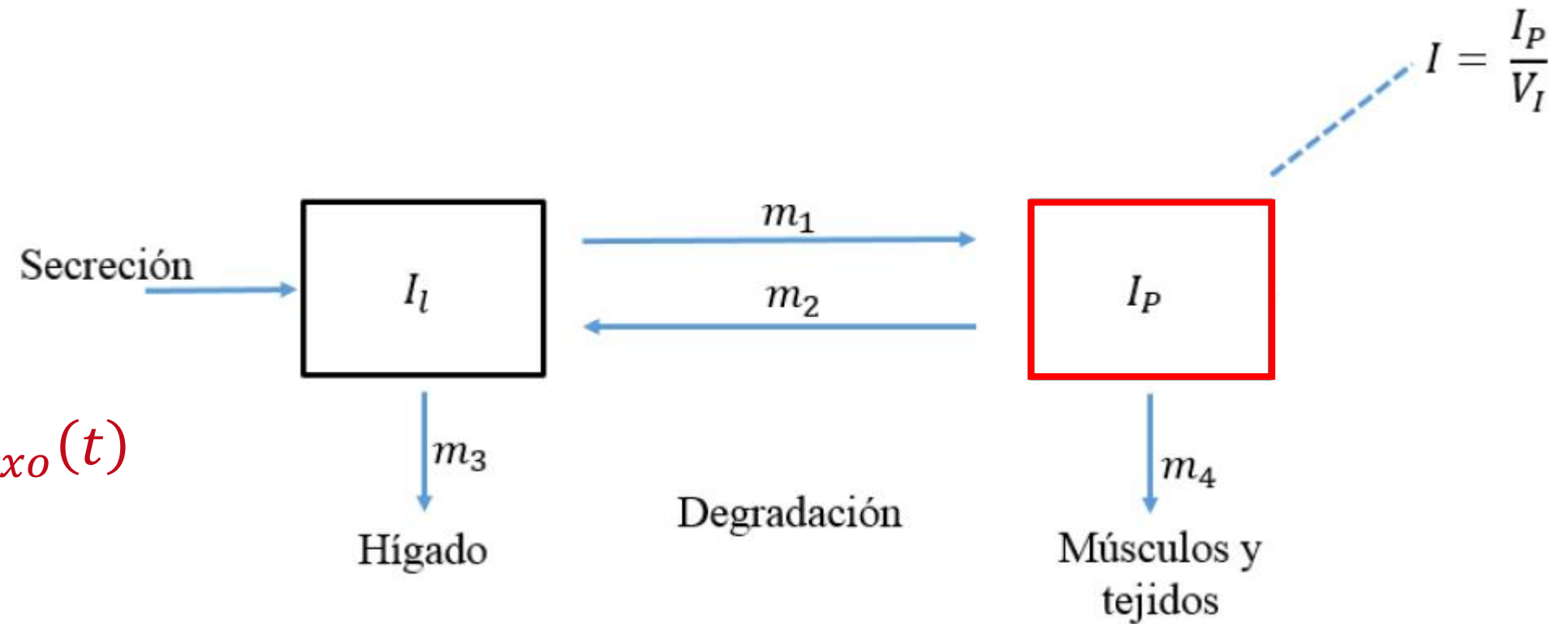
Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020).

Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.



# Infusión de insulina exógena

## ▪ Subsistema de insulina



$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4(t)) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + I_{exo}(t)$$

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot Ri(t)$$

$I_{abs}(t)$ : Tasa de aparición de Insulina en plasma por MDI

$Ri(t)$ : Tasa de aparición de Insulina en plasma por ISCI

$K_{inf}(t)$ : Ratio de pérdida de absorción de insulina subcutánea

# Infusión por múltiples dosis de insulina (MDI)

- Tasa de aparición de insulina en plasma

$$I_{abs}(t) = \sum_{j=1}^N Z \cdot \frac{s \cdot t^s \cdot T_{50}^s \cdot D_j^n}{t[T_{50}^s + t^s]^2}$$

$$T_{50}(D^n) = a \cdot D^n + b$$

$$Z = \frac{1}{5831,648} \cdot (10^9) \left[ \frac{pmol / Kg}{UI} \right]$$

Tipo de Insulina	s (adimensional)	a (min/UI)	b (min/UI)
Rápida	2	3	102
Intermedia	2	10.8	294
Lenta	2.4	9	372
Ultralenta	2.5	0	780

Berger, M., & Rodbard, D. (1989)

Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes care*, 12(10), 725-736

Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020)

Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168

# Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)

- Tasa de aparición de insulina en plasma

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t)$$

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t)$$

$$IIR(t) = z \cdot (IIR_n(t) + IIR_c(t) + IIR_b(t))$$

- Tipos de bolo

- Normal

$$IIR_n(t) = \sum_{j=1}^{Nin} D_j^n \cdot \delta(t - t_j^n)$$

- Cuadrado

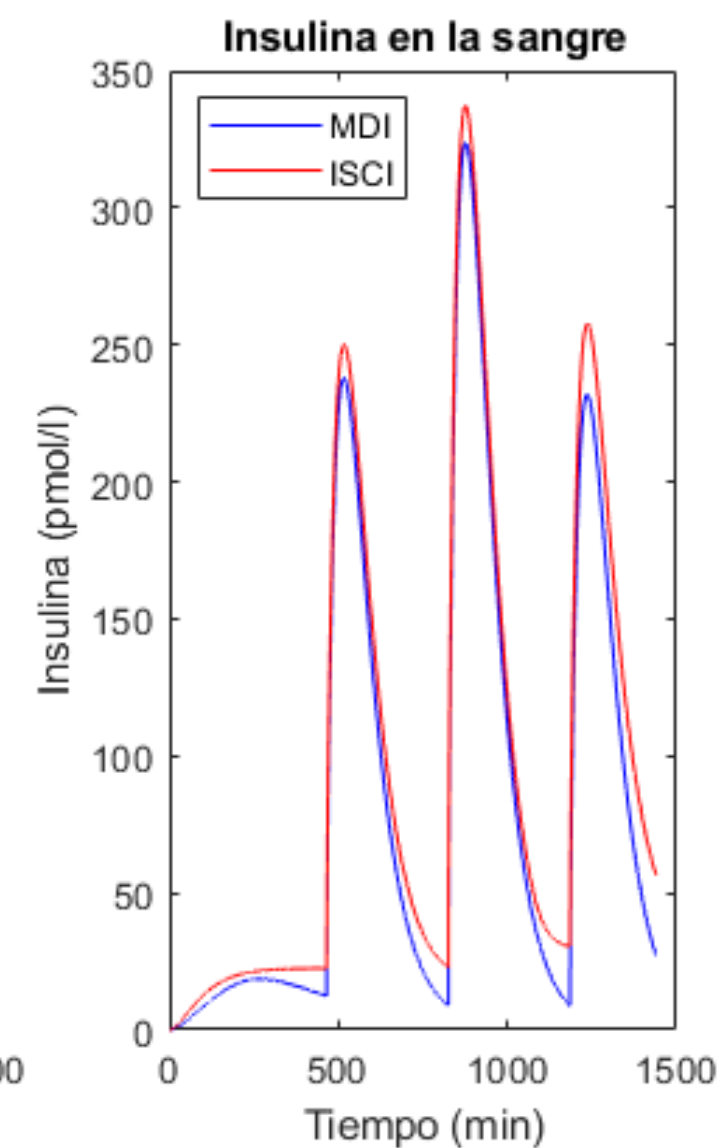
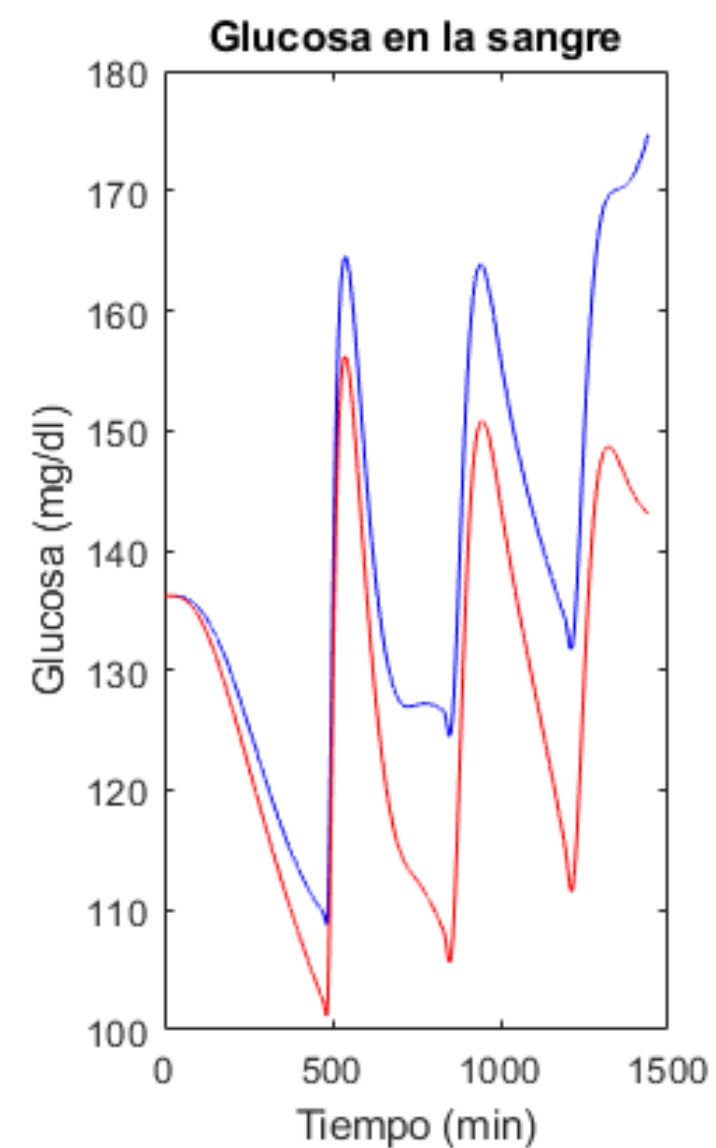
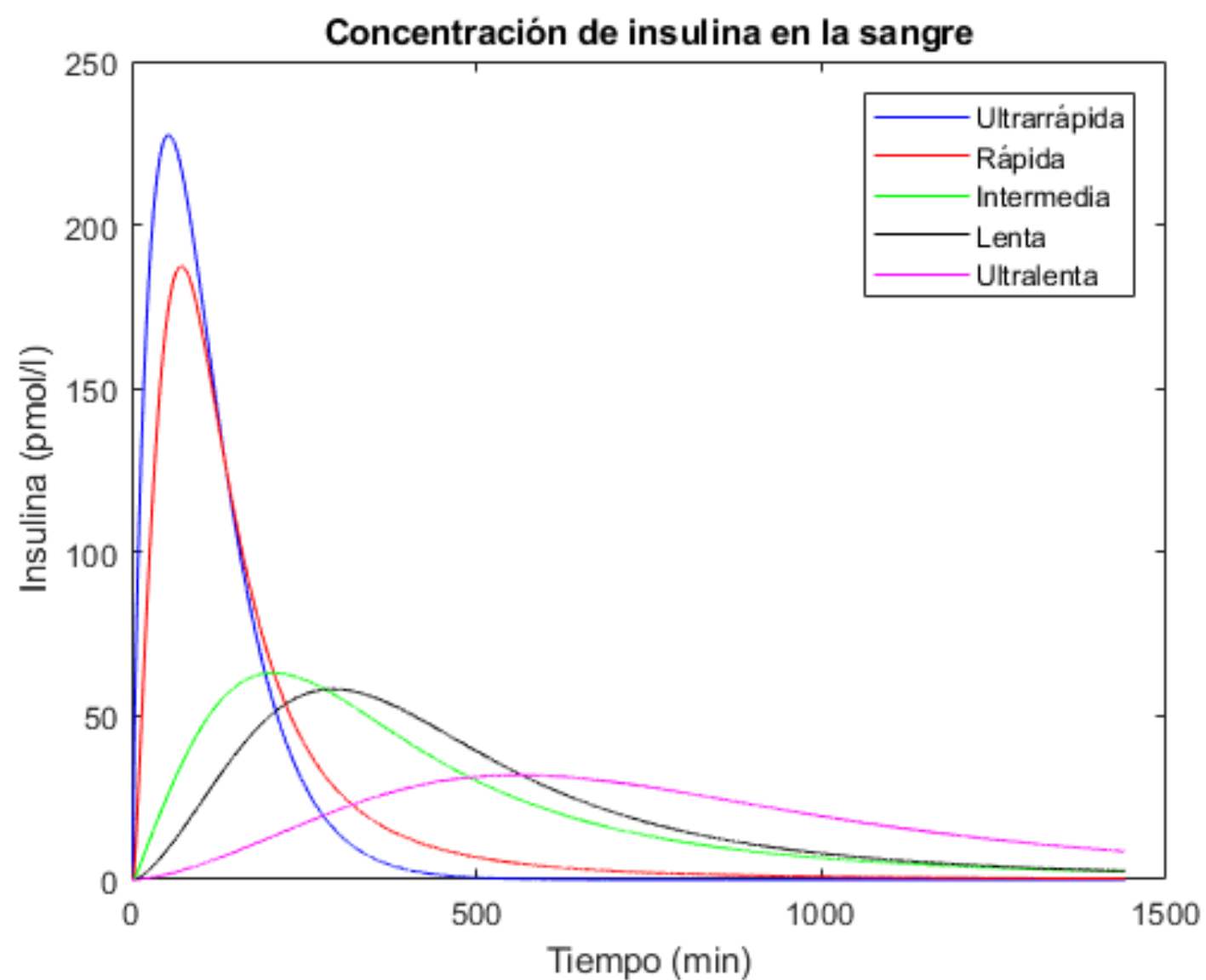
$$IIR_c(t) = \sum_{j=1}^{Nic} \begin{cases} D_j^c & t_j^n \leq t < (t_j^n + L_j^c) \\ 0 & t_j^n > t \geq (t_j^n + L_j^c) \end{cases}$$

- Basal

$$IIR_b(t) = \sum_{j=1}^{Nib-1} \begin{cases} D_j^b & t_j^b \leq t < t_{j+1}^b \\ 0 & t_j^b > t \geq t_{j+1}^b \end{cases}$$

Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007)  
GIM, simulation software of meal glucose—insulin model

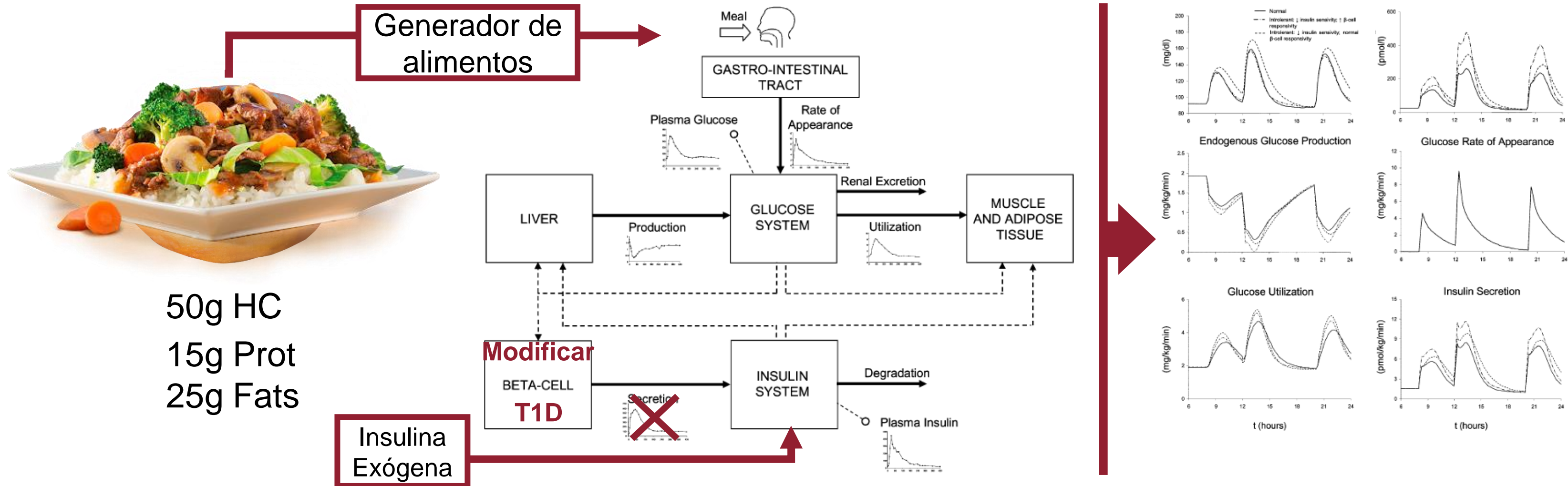
# Insulinas modeladas





# ¿Aportes?

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.



Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020).

Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.

# Generador de alimentos



$$1\text{gr de grasa} = 9\text{ kcal}$$

$$1\text{gr de proteína} = 4\text{ kcal}$$

$$\text{Kcal a Raciones} = 150\text{ kcal}$$

$$\text{UGP de grasa} = \frac{\text{gramos de grasa} * 9\text{ kcal}}{150\text{ kcal}}$$

$$\text{UGP de proteína} = \frac{\text{gramos de proteína} * 4\text{ kcal}}{150\text{ kcal}}$$

$$\text{UGP total} = \text{UGP de grasa} + \text{UGP de proteína}$$

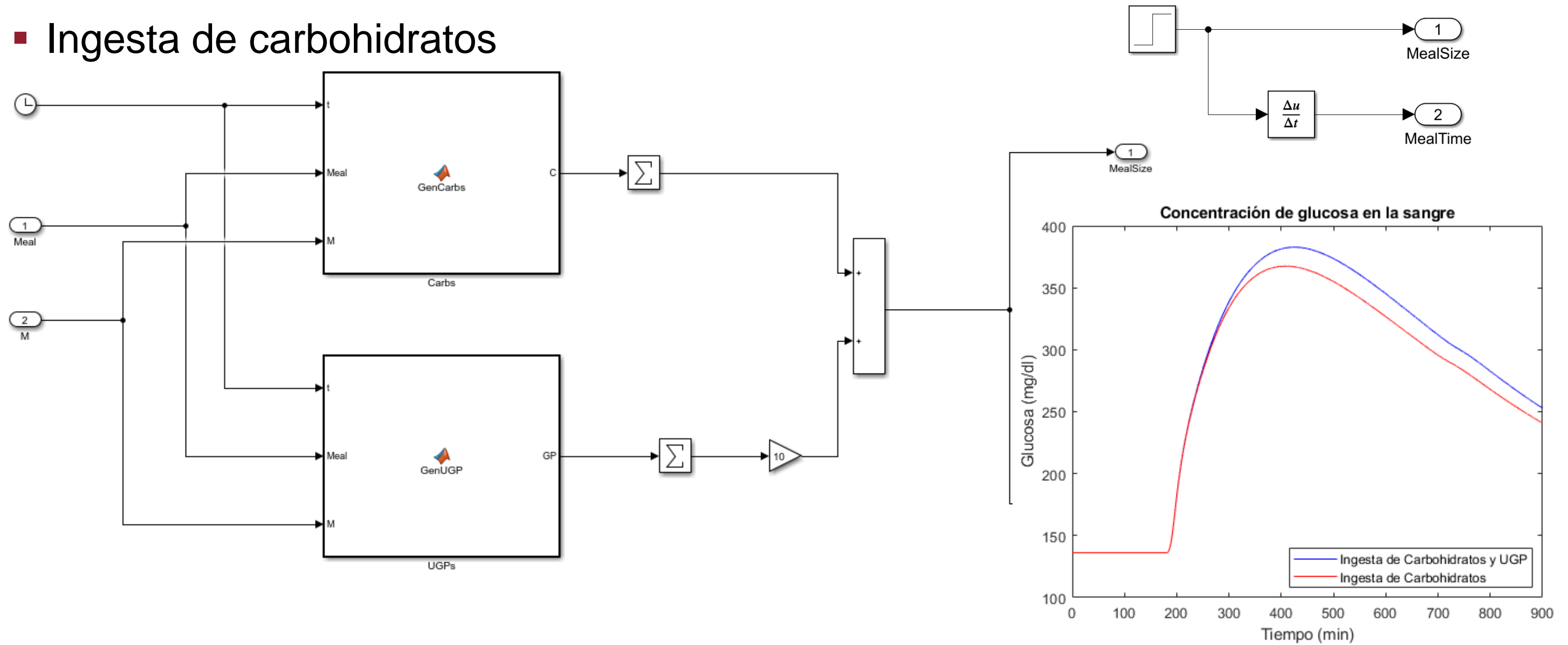
$$1\text{ UGP} = 1\text{ Ración de grasa y/o proteína}$$

$$1\text{ Ración de grasa y/o proteína} = 0.1\text{ Ración de carbohidratos}$$

Tiempo de digestión	Cantidad de unidades grasa/proteína
3 horas	1 UGP
4 horas	2 UGP
5 horas	3 UGP
≤8 horas	≥3 UGP

# Generador de alimentos

## ■ Ingesta de carbohidratos



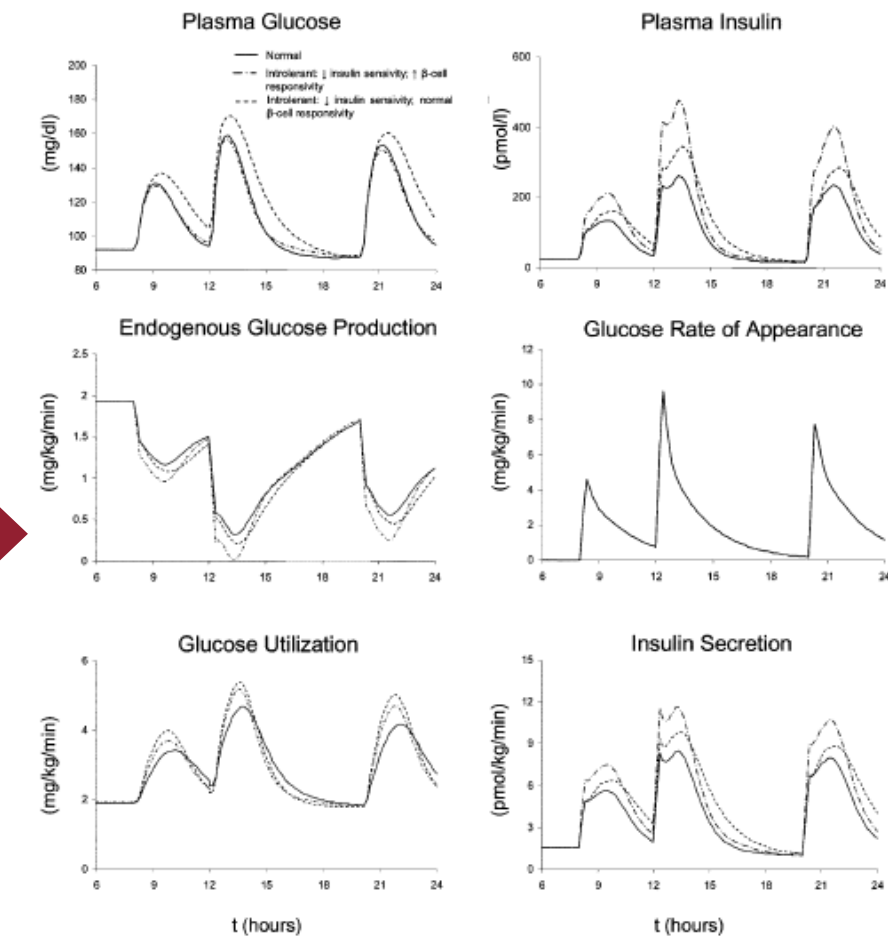
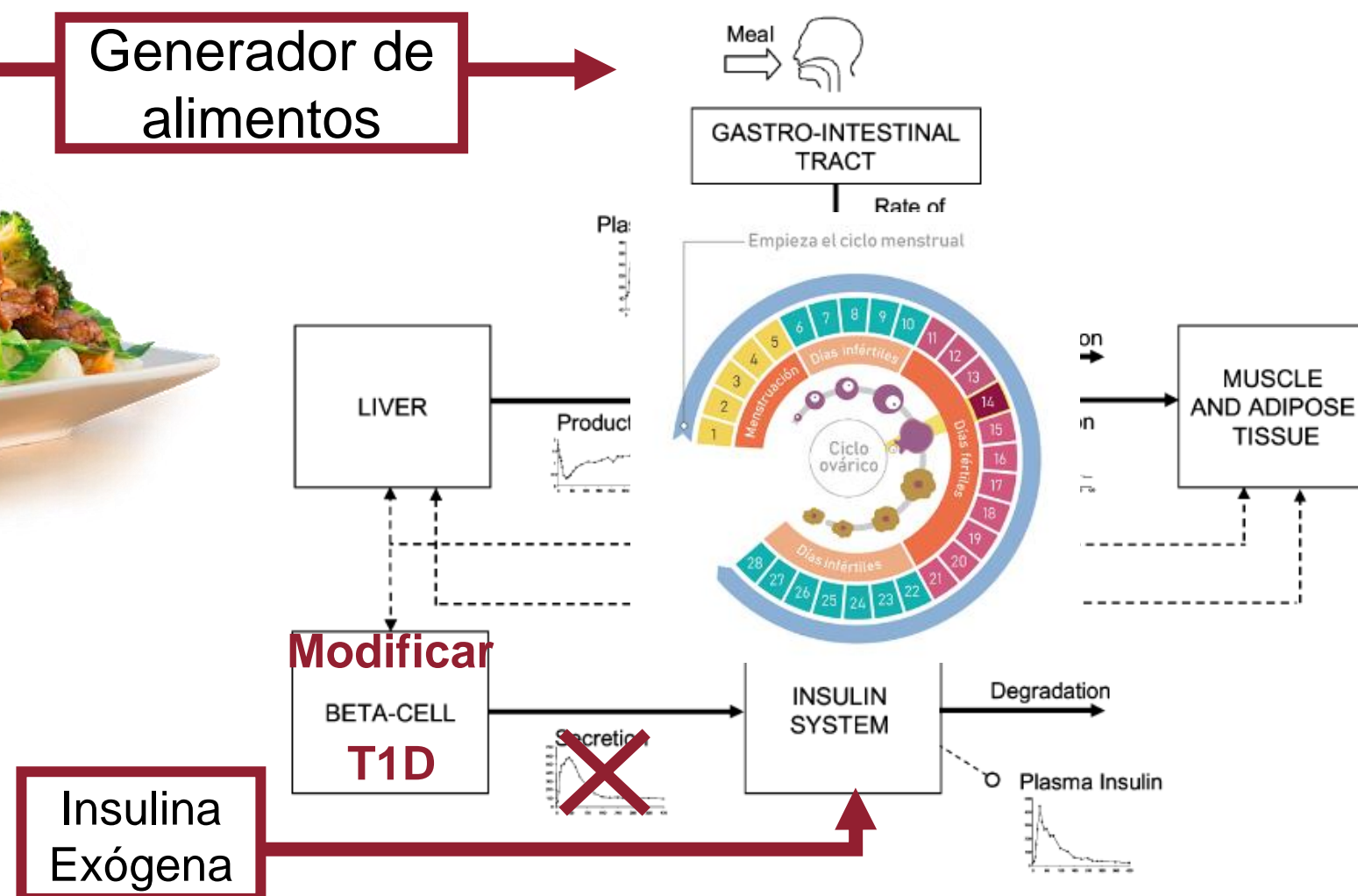
# ¿Aportes?

222.9 millones de mujeres en el mundo, entre los 20 y 79 años, padecen diabetes<sup>1</sup>

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.



50g HC  
15g Prot  
25g Fats



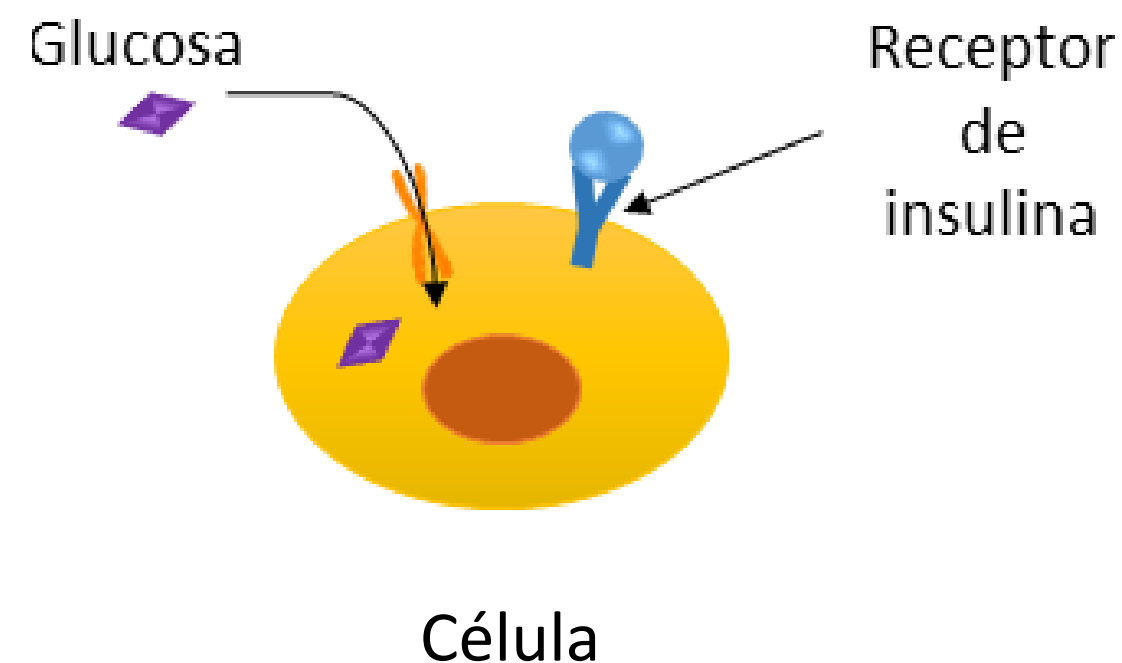
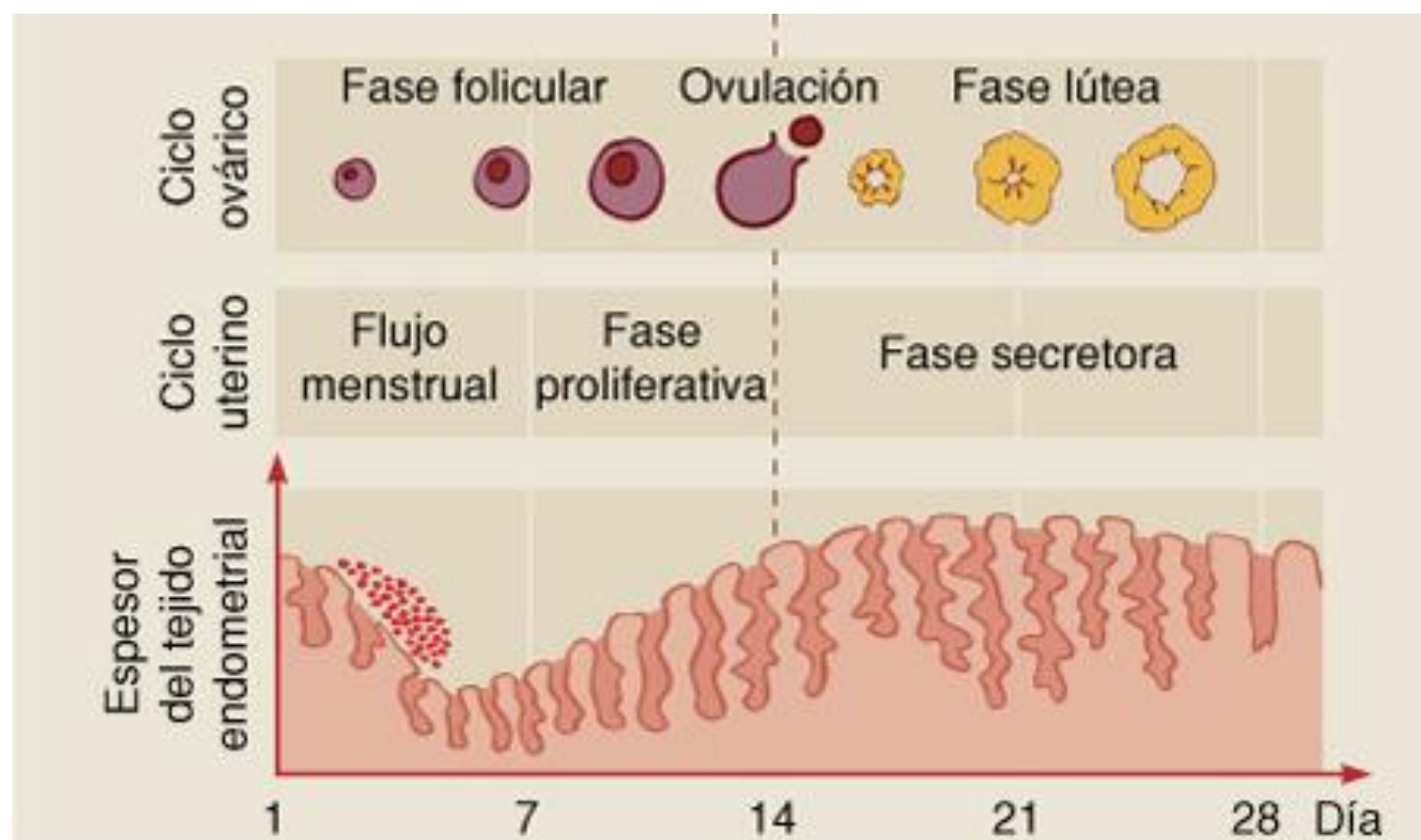
<sup>1</sup> Federación Internacional de Diabetes, 2019.

Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. Modelado y validación de la influencia del ciclo menstrual en el sistema glucosa - insulina. *Jornadas de Robótica, Educación y Bioingeniería, Málaga, 18-20 Mayo, 2022.*



# Ciclo menstrual

↓SI ↑BG



Utilización de la glucosa

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t)$$

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)}$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t)$$

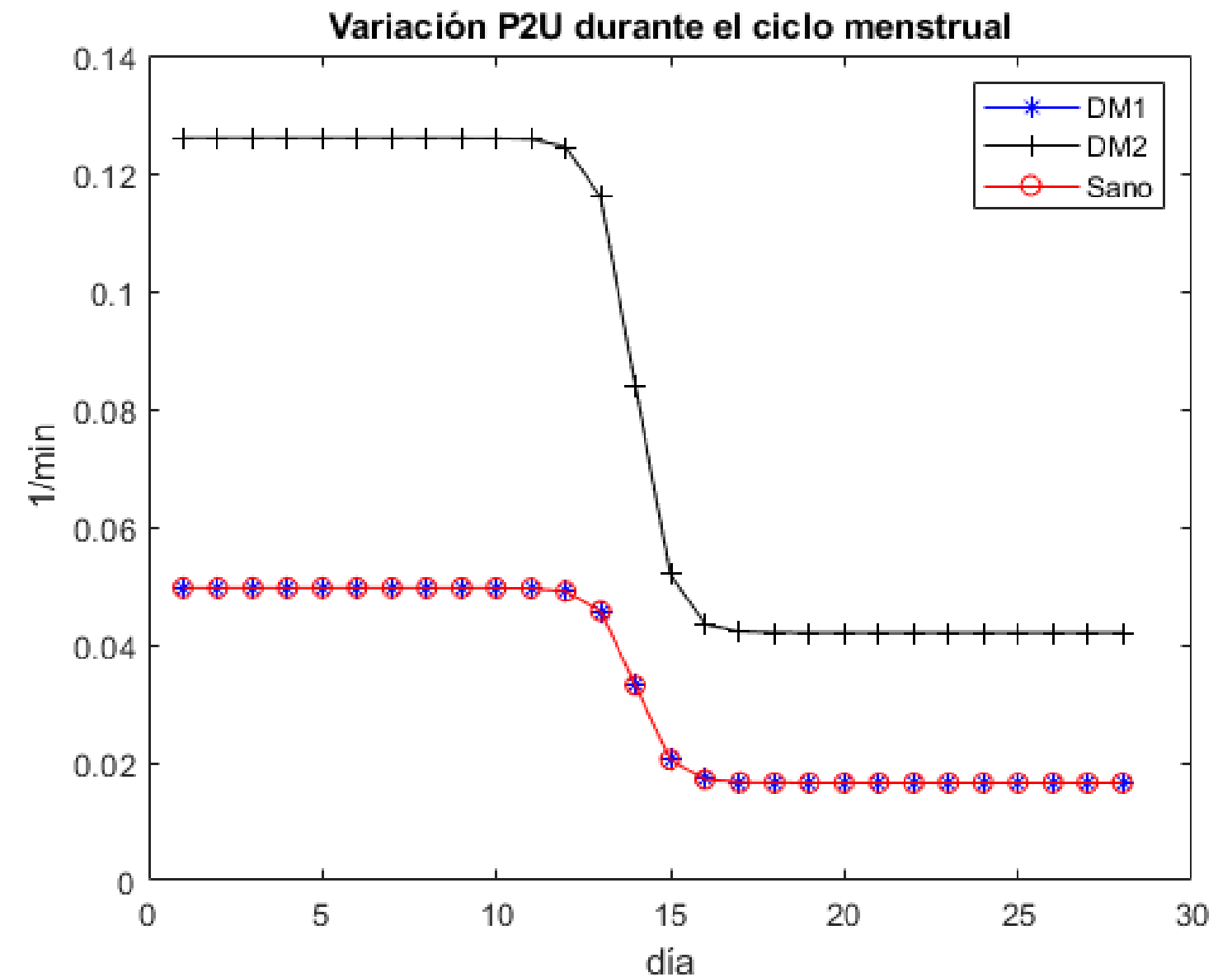
$$\dot{X}(t) = -P_2U \cdot X(t) + P_2U(I(t) - I_b)$$

# Tasa de acción de la insulina en la utilización de glucosa

$$P_2U(cDay) = P_2U_o + P_2U_o \cdot \left( -\tanh(cDay - 14) / 2 \right)$$

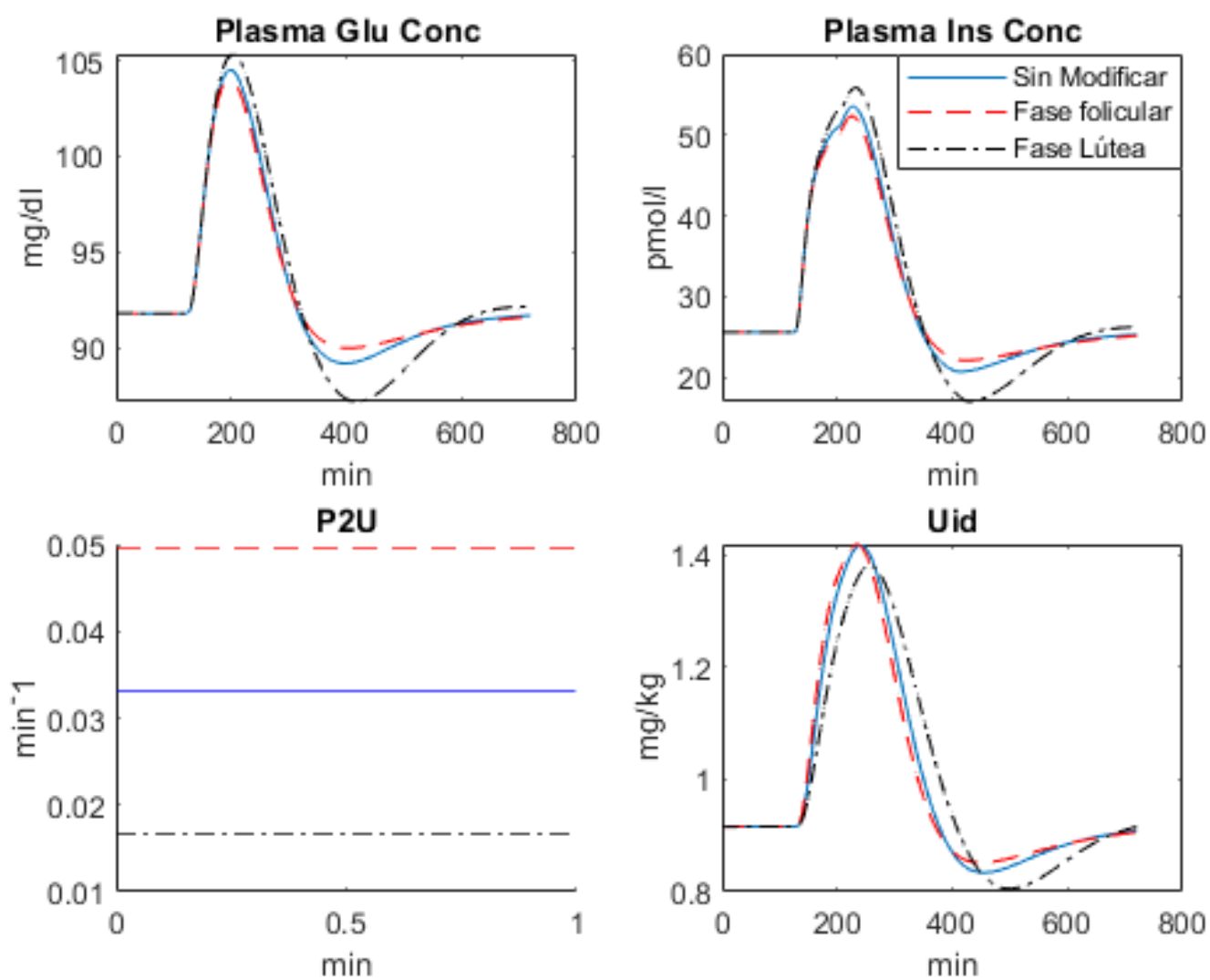
$P_2U_o$ : Valor inicial de  $P_2U$  del paciente.  
(1/min)

$cDay$ : Día del ciclo en la que se encuentra el paciente, genéricamente toma valores entre 1 y 28.

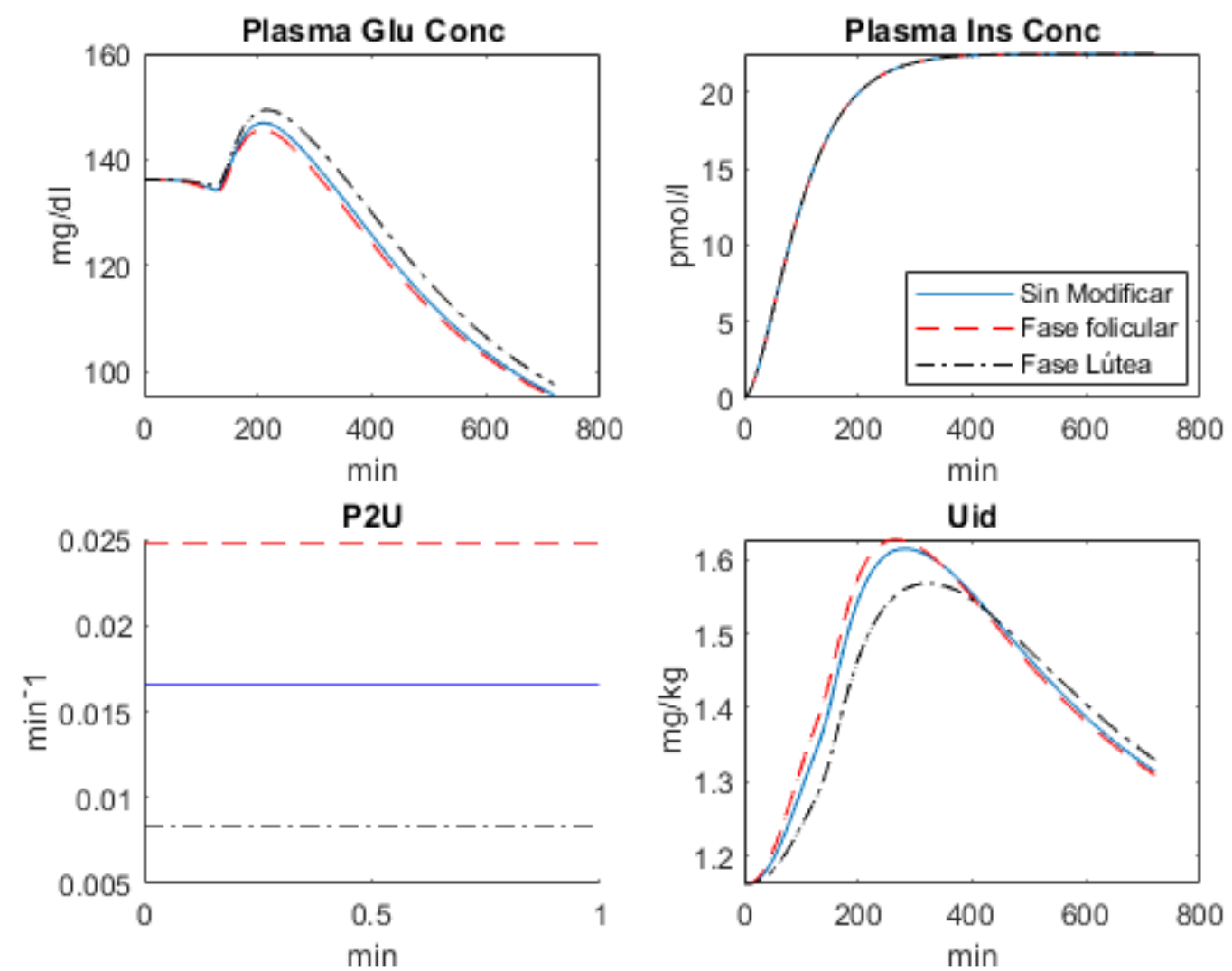


# Sensibilidad a la insulina en cada fase

## Paciente Sana

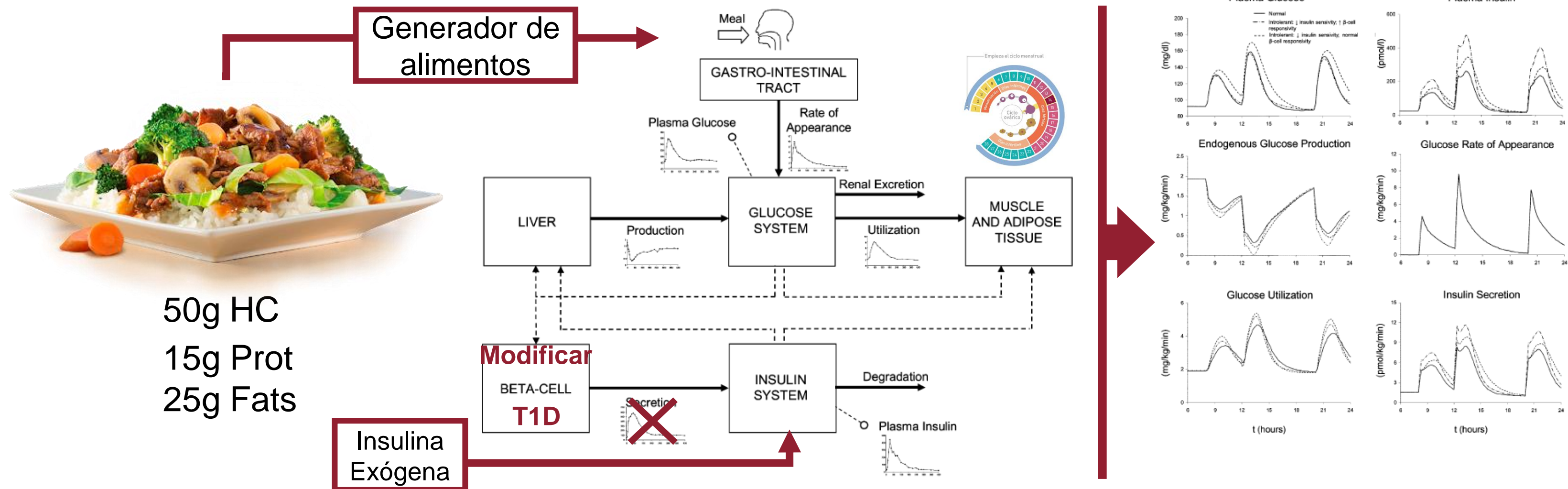


## Paciente T1D con insulina basal 0.2 UI/hr



# ¿Cuántos pacientes hay aquí?

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.

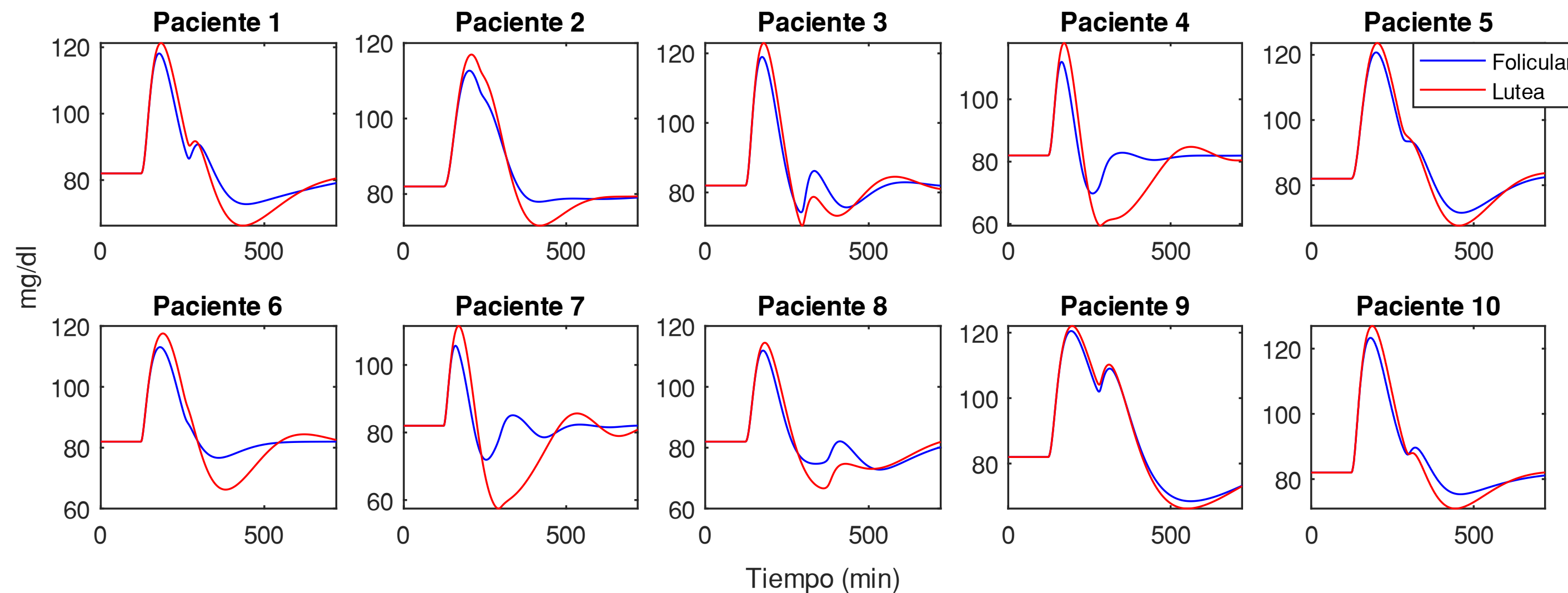


Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020).

Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.



# Diferentes pacientes



R. Visentin, C. Dalla Man, B. Kovatchev y C. Cobelli.

The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucosa traces of a clinical trial. Diabetes technology & therapeutics, vol. 54, nº 10, pp. 1740-1749, 2007.

# Obtención de datos reales

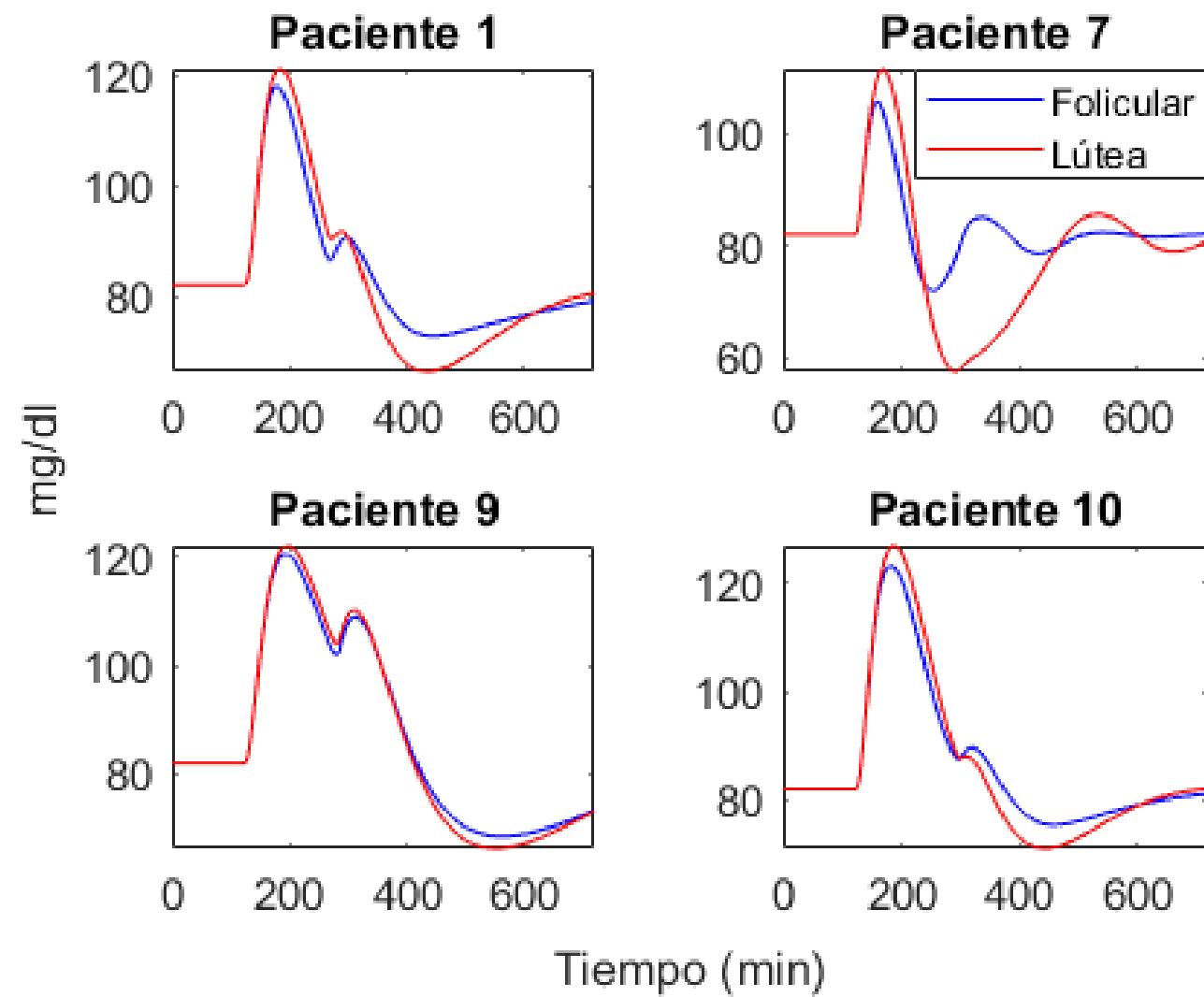
## Protocolo

- Paciente sana normalmente menstruante
  - Sin patologías que afecten el comportamiento de los niveles de glucosa
- Ayuno previo a la toma de datos
- Inicia toma de datos a las 7:00hrs
- $T = 0 \Rightarrow$  Ingiere 200 ml de zumo – 22.4 gr de carbohidratos de rápida absorción
- Lectura de glucómetro cada 10 minutos
- Lectura de CGM cada minuto
- Toma de datos por 120 minutos

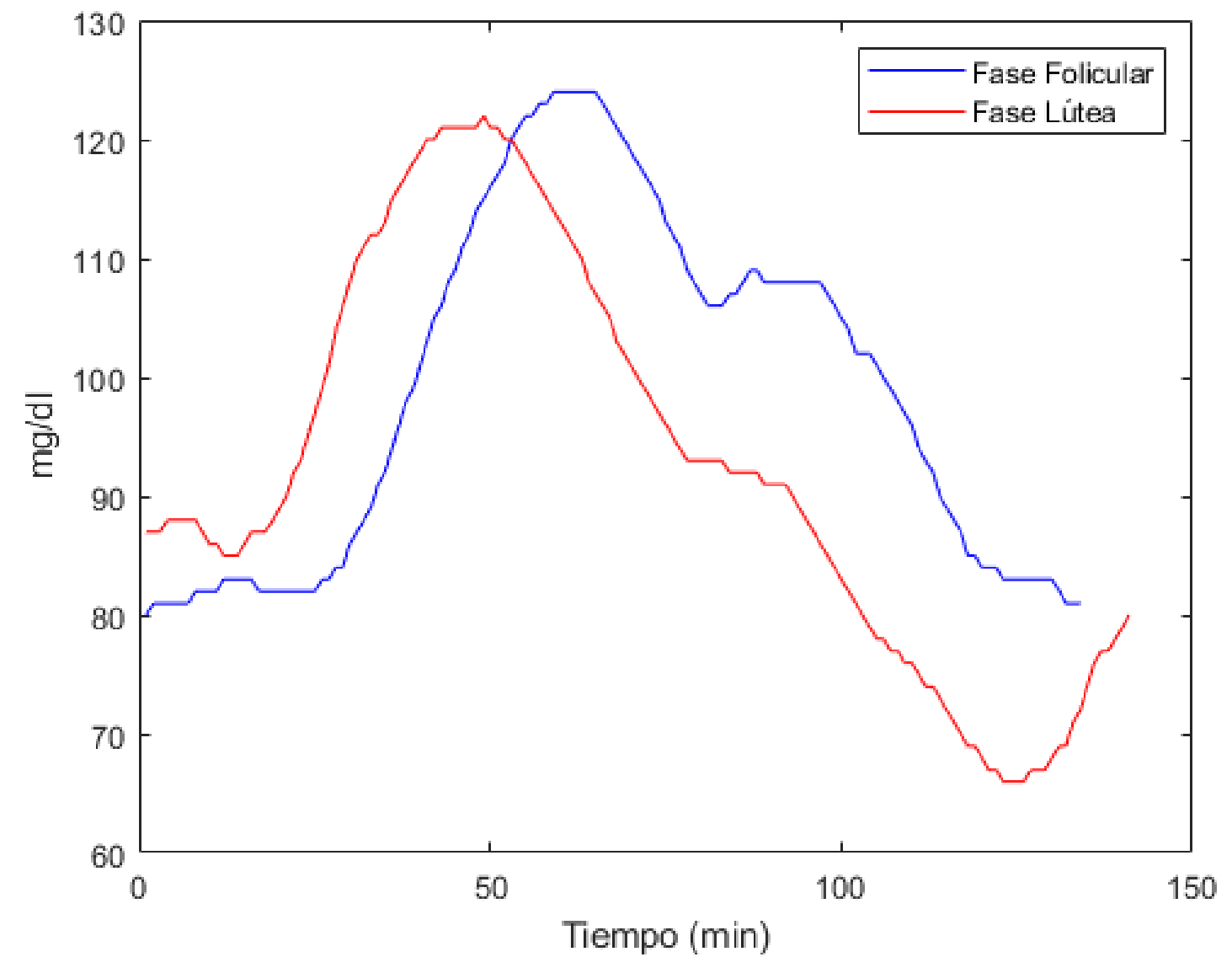


# Validación

## Simulación

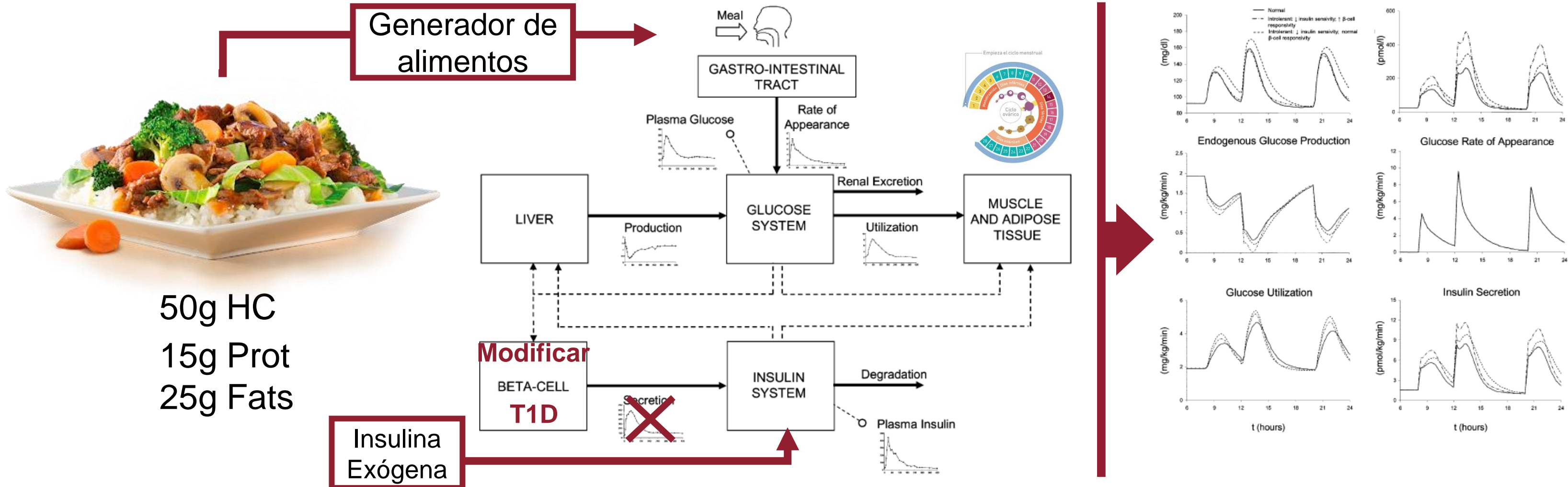


## Datos reales



# Modelo completo

- Modificaciones al modelo de Dalla Man et al.



Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020).

Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168.



# Bibliografía

- Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10), 1740-1749.
- Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vivas, A., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. (2020). Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes tipo 1 en lazo cerrado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 17(2), 156-168
- Berger, M., & Rodbard, D. (1989) Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes care*, 12(10), 725-736
- Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007) GIM, simulation software of meal glucose—insulin model
- R. Visentin, C. Dalla Man, B. Kovatchev y C. Cobelli. The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucosa traces of a clinical trial. *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 54, n° 10, pp. 1740-1749, 2007.
- Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J. D., Vicente, J. M., & Sabater-Navarro, J. M. Modelado y validación de la influencia del ciclo menstrual en el sistema glucosa - insulina. *Jornadas de Robótica, Educación y Bioingeniería*, Málaga, 18-20 Mayo, 2022.



# X SEMINARIO DE AUTOMÁTICA

## Simulación de pacientes T1D y T2D

Popayán, 27 de septiembre de 2022

Juliana Manrique Cordoba  
jmanrique@umh.es

Red Iberoamericana de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes

Universidad Miguel Hernández



Universidad  
del Cauca





# RitaDiab

Red Iberoamericana de Tecnologías aplicadas a la diabetes

