

MODELAGEM MATEMÁTICA EM SISTEMAS
MEDICINA: NOVOS PARADIGMAS PARA GLICOSE
CONTROLE EM CUIDADOS CRÍTICOS

por

Ari Pritchard Bell

BS Engenharia Química, Universidade da Califórnia Santa Bárbara,

2011

Enviado para a Faculdade de Pós-Graduação de
a Swanson School of Engineering em cumprimento parcial
dos requisitos para o grau de
Doutor de Filosofia

Universidade de Pittsburgh

2016

UNIVERSIDADE DE PITTSBURGH

ESCOLA DE ENGENHARIA SWANSON

Esta dissertao foi apresentada

por

Ari Pritchard Bell

Foi defendido em

25 de janeiro de 2016

e aprovado por

Robert S. Parker, Ph.D., Professor, Departamento de Engenharia Química e de Petróleo

Gilles Clermont, Ph.D., Professor, Departamento de Medicina Intensiva

Ipsita Banerjee, Ph.D., Professora Assistente, Departamento de Química e Petróleo

Engenharia

Zhi-Hong Mao, Ph.D., Professor Associado, Departamento de Elétrica e Computação

Engenharia

Orientadores de Dissertação: Robert S. Parker, Ph.D., Professor, Departamento de Química e

Engenharia de petróleo,

Gilles Clermont, Ph.D., Professor, Departamento de Medicina Intensiva

Copyright c por Ari Pritchard-Bell
2016

MODELAGEM MATEMÁTICA EM MEDICINA DE SISTEMAS: NOVA
PARADIGMAS PARA CONTROLE DE GLICOSE EM CUIDADOS CRÍTICOS

Ari Pritchard-Bell, PhD

Universidade de Pittsburgh, 2016

A hiperglicemia de estresse ocorre frequentemente em pacientes de cuidados intensivos e muitas das suas repercussões podem ser mitigadas mantendo a glicose dentro de uma zona "saudável". Enquanto o intervalo exato da zona varia, glicose abaixo de 80 mg/dl ou acima de 130 mg/dl aumenta o risco de mortalidade. O controle de glicose por zona (ZGC) é realizado principalmente usando a administração de insulina para reduzir a hiperglicemia. Alternativamente, propomos também permitir que a administração de glicose seja usada para aumentar a glicose no sangue e evitar a hipoglicemia.

Embora tenha havido tentativas de criar paradigmas aprimorados para o tratamento do estresse hiperglicemia, inconsistências nos protocolos de controle glicêmico, bem como variação nos resultados para diferentes subpopulações de UTI contribuiu para o sucesso misto do controle glicêmico em cuidados intensivos e posterior desacordo em relação aos protocolos de tratamento. Portanto, um tratamento preciso e personalizado, adaptado a um indivíduo, pode melhorar significativamente o resultado do paciente. O método mais promissor para obter um melhor controle usando uma estratégia é através do uso de um sistema de suporte à decisão baseado em modelo (DSS), no qual um modelo matemático do paciente é acoplado a um controlador e interface de usuário que fornece controle semiautomático sob a supervisão de um clínico.

Grande parte do erro e subsequente falha no controle da glicose no sangue vem da falha para resolver variações inter e intrapacientes na dinâmica da glicose após a administração de insulina. A variação observada surge das muitas vias biológicas que afetam a insulina sinalização para pacientes na UTI. Modelagem matemática das vias biológicas do estresse hiperglicemia pode melhorar a compreensão e o tratamento.

Trauma e infecção levam ao desenvolvimento de resistência sistêmica à insulina e níveis de glicose no sangue associados à hiperglicemia de estresse. Desenvolvemos modelos matemáticos das vias de sinalização biológica que conduzem a flutuações na sensibilidade e resistência à insulina. Os principais mediadores metabólicos da resposta inflamatória e da resposta contrarregulatória são representado matematicamente agindo sobre os efeitos mediados pela insulina causando aumentos ou diminuições na concentração de glicose no sangue. Os dados de estudos humanos publicados são usados para calibrar um modelo composto de dinâmica de glicose e insulina aumentada com biomarcadores relevantes para cuidados intensivos. A descrição matemática resultante dos mecanismos subjacentes da insulina resistência pode ser usada em um sistema de suporte à decisão baseado em modelo para estimar estado metabólico e fornecer tratamento mais preciso com insulina e controle de glicose para pacientes críticos cuidar de pacientes.

ÍNDICE

PREFÁCIO	xx
1.0 INTRODUÇÃO	1
1.1 Controle Glicêmico em Cuidados Intensivos	3
1.2 Etiologia da Resistência à Insulina	4
1.3 Mecanismos Celulares de Resistência à Insulina	5
1.3.1 Resistência à Insulina e Inflamação	5
1.3.2 Os transportadores de glicose governam a especificidade do tecido	6
1.3.3 Inibição do Substrato Receptor de Insulina	7
1.3.4 Mecanismos publicados de resistência à insulina	9
1.3.5 Identificando Mecanismos Humanos	11
1.4 Visão Geral da Tese	15
2.0 MODELANDO A DINÂMICA DA GLICOSE APÓS UMA INTENSIDADE AGUDA	
DESAFIO FLAMATORIO	17
2.1 Introdução	17
2.1.1 Modelagem Específica do Tecido da Hiperglicemia de Estresse	17
2.1.2 Sinalização de Insulina	18
2.1.3 Modelando o Eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal	20
2.2 Materiais e Métodos	22
2.2.1 Desenvolvimento do Modelo e Premissas	22
2.2.2 Dados humanos in vivo para calibração do modelo	24
2.2.3 Identificação de Parâmetros	25
2.2.3.1 Estágio I: Regressão Não Linear com Regularização	25

2.2.3.2 Etapa II: Cadeia de Markov Monte Carlo	26
2.3 Resultados	27
2.3.1 Calibrando a Glicose da Linha de Base e a Dinâmica da Insulina	27
2.3.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica do LPS	28
2.4 Discussão	29
3.0 MODELANDO A RESPOSTA HORMONAL CONTRAREGULATÓRIA	
APÓS HIPOGLICEMIA	45
3.1 Introdução	45
3.2 Materiais e Métodos	45
3.2.1 Desenvolvimento do Modelo e Premissas	45
3.2.2 Dados humanos in vivo para calibração do modelo	47
3.2.2.1 Liberação de Hormônios	47
3.2.2.2 EGP e IMGU	50
3.2.3 Identificação de Parâmetros	54
3.3 Resultados	54
3.3.1 Modelo Contrarregulatório Preliminar	54
3.3.2 Modelo Contrarregulatório Final	56
3.4 Discussão	57
4.0 MODELAGEM DA DISTRIBUIÇÃO SUBCUTÂNEA DE INSULINA	68
4.1 Introdução	68
4.2 Materiais e Métodos	69
4.2.1 Modelo Wilinska	69
4.2.2 Dados Clínicos de Insulina	69
4.2.3 Critério de Informação Akaike	71
4.2.4 Extensão e Redução do Modelo Wilinska	71
4.2.5 Modelo Composto	73
4.2.6 Identificação de Parâmetros	74
4.3 Resultados e Discussão	75
4.3.1 Redução do Espaço de Parâmetros	75
4.3.2 Calibrando os Parâmetros do Modelo com Amostragem MCMC	76

4.4 Resumo	77
5.0 PACIENTES VIRTUAIS: CONSTRUÇÃO E ANÁLISE	81
5.1 Introdução	81
5.2 Construindo uma Coorte Virtual de Pacientes	82
5.2.1 Fluxo de Trabalho de Dados Clínicos	82
5.2.2 Síntese de Paciente Virtual: Métodos	83
5.2.3 Síntese do Paciente Virtual: Resultados e Discussão	84
5.3 Controlando uma coorte virtual de pacientes	88
5.3.1 Controle Virtual do Paciente: Métodos	88
5.3.2 Controle Virtual de Pacientes: Resultados e Discussão	89
5.4 Melhorando a coorte virtual de pacientes	92
5.4.1 Monitoramento Contínuo de Glicose	94
5.4.2 Simulando Mecanismos Plausíveis	96
5.5 Discussão	98
6.0 RESUMO E TRABALHOS FUTUROS	101
6.1 Mecanismos de Modelagem da Resistência à Insulina	101
6.1.1 Liberação de insulina endógena	102
6.2 Insulina Subcutânea	102
6.3 Desenvolvimento Virtual de Pacientes	104
6.3.1 Modularidade	104
APÊNDICE. MODELO DE NÚCLEO DE DINÂMICA DE GLICOSE E INSULINA	107
BIBLIOGRAFIA	109

LISTA DE MESAS

1 Componentes envolvidos na regulação metabólica com um positivo (+), efeito negativo (-) na hiperglicemia de estresse. A fonte é mostrada como humana ou misto. Uma entrada de fonte mista representa uma combinação de in vitro e em estudos vivos usados para corroborar o mecanismo.	10
2 Conjunto de parâmetros para o modelo de cortisol de condução de IL-6.	35
3 Parâmetros do modelo estágio I. Parâmetros sem valor para Melhor foram não ajustado da publicação original [100].	39
4 Parâmetros do modelo Fase II. Os melhores valores de parâmetro do modelo encontrados com MCMC com valor mínimo e máximo do top 95% dos aceitos Amostras MCMC.	44
5 Número de parâmetros, soma do erro quadrático e pontuações AIC para os três modelos se encaixam com valores de parâmetros separados para ação rápida e regular insulina.	73
6 Distâncias finais de Kullback-Leibler entre distribuições de parâmetros que se ajustam a regu- lar (R) e insulina de ação rápida (F).	75
7 Valores de parâmetros finais encontrados usando a otimização de parâmetros MCMC.	78
8 Resultados do ajuste do perfil SI (t) de 48 pacientes para corresponder ao sangue medido glicose. Nota: (ŷ) o parâmetro SI (t) é limitado inferiormente por zero quando o entrada de glicose exógena registrada não explica suficientemente aumento da glicemia.	87
9 Resumo das estatísticas sugeridas [124] para comparar protocolos de controle de glicose. 91	

10 componentes principais para um simulador metabólico que pode acomodar vários clin medidas icamente disponíveis	93
11 Pares simulador-algoritmo publicados in silico usados para a formulação do controlador e testes em cuidados intensivos	93
12 Parâmetros do modelo	108

LISTA DE FIGURAS

4 Diagrama de moléculas-chave que conduzem a alterações no metabolismo da glicose. Citocinas TNF e IL-6 correlacionam-se com a resistência à insulina [15, 42, 67], no entanto, o mecanismo anismo de ação poderia ser através da ativação do cortisol. (1) Níveis de cortisol de 1,5 vezes [74] e 2,5 vezes [73] os níveis normais causam aumentos significativos na glicose produção e resistência à insulina. (2) TNF [71] e (3) infusões de IL-6 [66] em humanos causam aumentos na captação de glicose. (4) TNF [69, 70, 84] e (5) As infusões de IL-6 [66, 67, 89] em humanos também causam aumentos no cortisol, resultando em em concentrações metabolicamente ativas observadas em [73, 74].	14
5 Estrutura do modelo composto mostrando as concentrações plasmáticas de insulina e glicose (quadrados), juntamente com fontes exógenas e endógenas de glicose e insulina.	18
6 Modelo simplificado (azul) ajustado ao modelo original (verde) seguindo duas desafios de insulina de 15 minutos e 140 minutos. A deriva torna-se clara durante quanto mais longa, 140 min de infusão de insulina.	32
7 Estrutura do modelo multiescala. A insulina plasmática é dimensionada pelo parâmetro pm1 como frac transmitido. Os efeitos celulares (direita) são multiplicados pelos fatores de escala pm2 (produção endógena de glicose: EGP) e pm3 (glicose mediada por insulina absorção: IMGU).	33
8 Níveis basais de cortisol (topo: vermelho) usados para ajustar a liberação basal de cortisol (topo/meio: preto) para combinar a linha de base do modelo (superior: azul) com os dados (superior/meio: vermelho). Resultado ajuste do modelo (meio: azul) do cortisol plasmático em função da infusão de IL-6 (fundo).	34
9 Linha de base de cortisol medida para conjunto de dados de previsão ($n = 26$) [72]. Modelo (azul) ajuste para controlar os dados (vermelho) ajustando a liberação de cortisol basal (direita: preto).	35
10 Baixo, $0,4 \text{ ng kg}^{-1}$ ($n = 16$), infusão de LPS (esquerda) e alta, $0,8 \text{ ng kg}^{-1}$ ($n=12$), infusão de LPS (direita) são previstos pelo modelo do conjunto de dados anterior [67]. Unidades IL-6 (inferiores) liberação de cortisol. Versão de linha de base usada como fonte subjacente para dois LPS diferentes níveis de dose.	36
11 Crosstalk entre a resposta inflamatória (representada pelo TNF, à esquerda) e a resposta anti-inflamatória (representada pelo cortisol, à direita). Ambos os caminhos levar a alterações na dinâmica da glicose mediada por insulina (IMGD).	36

12 Componentes medidos dos três conjuntos de dados diferentes usados simultaneamente em ajustando o modelo (Equações (2.3) a (2.7) e Equação (2.11)). Superior esquerdo: um bolus de baixa dose de LPS [99] é administrado com LPS plasmático e TNF medidos. topo direita: uma infusão intravenosa contínua de baixa dose de TNF [70] com plasma TNF e cortisol medidos. Centro inferior: um bolus de LPS de alta dose [13] é administrado com TNF plasmático, cortisol, insulina e glicose medidos.	37
13 Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 padrão de viação, de [13]) durante uma infusão contínua de insulina. Concentrações de insulina para controle (topo) e desafio LPS (meio) estão aptos, além de insulina ef efeito na captação de glicose (abaixo). Os parâmetros usados para ajustar esses dados são regularizado para dar conta da falta de resolução dinâmica.	38
14 Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam \pm 1 desvio padrão) para LPS (superior) e TNF (inferior) de [99] após 2 ng $\frac{\text{kg}}{\text{kg}}$ Injeção de bolus de EC-5 LPS no tempo = 0. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando ac conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.	40
15 Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; erro as barras representam \pm 1 desvio padrão) para TNF (superior) e cortisol (inferior) de [70] após uma infusão contínua de TNF. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros encontrados via MCMC.	41
16 Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; erro as barras representam \pm 1 desvio padrão) para TNF (superior) e cortisol (inferior) de [13] após uma injeção de bolus de LPS no tempo=0. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando ac conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.	42

17 Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 desvio padrão) para alteração percentual IMGD descrita na Equa (2.15). Dados de [13] após uma injeção de bolus de LPS no tempo = 0 min utes durante uma infusão contínua de insulina começando no tempo=-120 minutos. Chá região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na re dinâmica resposta usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.	43
18 A resposta contrarregulatória induzida por hipoglicemia causa a liberação de quatro hormônios: glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento. Todos os quatro hormônios aumentam a produção endógena de glicose. epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento diminui a captação de glicose mediada por insulina.	46
19 pinça PAP conforme descrito em [91]. A hipoglicemia é inicialmente induzida por via contínua infusão subcutânea de insulina (canto superior esquerdo). A hipoglicemia leva ao contra-registo liberação de hormônios ulatários. Durante o clamp, a contrarregulação endógena hormônios são primeiro suprimidos (canto inferior esquerdo), depois reinfundidos exogenamente para combinam os efeitos endógenos na glicose (à direita). Hormônios exógenos individuais retido para quantificar a contribuição relativa para a taxa de glicose.	48
20 Dados digitalizados de [78]. Medição de glicose no sangue após 12 horas infusão subcutânea contínua de insulina de 15 $\frac{\text{mU}}{\text{m}^2 \text{ min.}}$	49
21 Dinâmica do modelo de liberação do hormônio heaviside (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarregulatórios para epi pehrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante um infusão subcutânea contínua de insulina.	55
22 Dinâmica preliminar do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) comparada para dados transformados (azul, média ± 1 desvio padrão). Contrarregulatório dados hormonais para epinephrine [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] são transformado subtraindo o desafio (sem hormônio) do controle (com hormônio).	59

23 Dinâmica do modelo EGP contrarregulatório preliminar (linha preta) em comparação com dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarreguladores para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] é transformado subtraindo o desafio (sem hormônio) do controle (com hormônio)	60
24 Dinâmica preliminar do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) comparada para desafiar dados (vermelho, média \pm 1 desvio padrão) mostrados com dados de controle (azul, média \pm 1 desvio padrão). O modelo de hormônio contrarregulatório é transformado de volta no desafio (hormônio suprimido) taxa de IMGU por sub rastreando a trajetória do modelo (efeito hormonal individual) a partir de dados de controle (hormônios presentes) para epinephrine [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82]	61
25 Dinâmica do modelo EGP contrarregulatório preliminar (linha preta) em comparação com dados de desafio (vermelho, média \pm 1 desvio padrão) mostrados com dados de controle (azul, média \pm 1 desvio padrão). O modelo de hormônio contrarregulatório é transformada de volta no desafio (hormônio suprimido) taxa de EGP por sub rastreando a trajetória do modelo (efeito hormonal individual) a partir de dados de controle (hormônios presentes) para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e crescimento hormônio [82]	62
26 Dinâmica contrarregulatória da glicose simulada (linha preta sólida) seguindo um infusão subcutânea de insulina começando em $t = 0$. A resposta ocorre quando $t = \bar{y}_i$, liberação para cada hormônio i . A contribuição que faltava de cada hormônio é simulado para mostrar os efeitos relativos (tracejado). Regiões de hipoglicemia (amarelo) e hipoglicemia grave (vermelho). Tudo quatro hormônios suprimidos (linha preta tracejada) mostra a maior queda no sangue glicose seguida de glucagon suprimido (linha tracejada verde), epinefrina sup pressionado (linha tracejada azul), cortisol suprimido (linha tracejada vermelha) e crescimento hormônio suprimido (linha tracejada magenta)	63

27 Dinâmica final do modelo de liberação hormonal (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarregulatórios para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante um infusão subcutânea contínua de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando o parâmetro aceito conjuntos de éter encontrados via MCMC.	64
28 Dinâmica final do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarreguladores para epinephrine [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante um infusão subcutânea de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.	65
29 Dinâmica final do modelo EGP contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarregulatórios de [78] quando todos os quatro hormônios estão ativos durante uma insulina subcutânea contínua infusão. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança em resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.	66
30 Dinâmica final do modelo EGP contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarreguladores para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante uma infusão contínua de insulina subcutânea. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando o parâmetro aceito conjuntos de éter encontrados via MCMC.	67

31	Modelo Wilinska: Absorção subcutânea de insulina para bolus ou anúncio contínuo administração de análogos de insulina de ação rápida para diabetes insulino-dependente ic [107]. A injeção de insulina é representada como U (mU) com a quantidade distributado entre os dois canais determinados por uma fração, p. Compartimentos Q1a e Q1b (mU) são a massa de insulina em cada compartimento com degradação (via LD _a e LD _b) e também pode ser absorvido pelo plasma. Compararmento Q2 (mU) captura a dinâmica mais lenta associada à fração, p, de insulina administrada. Ip (mU/L) representa a insulina no compartimento do plasma.	70
32	Redução do modelo originalmente publicado por Wilinska et al. [107] ás de escrito em [109].	72
33	Distribuições de parâmetros do modelo de insulina subcutânea para ação rápida e regular insulina encontrada usando a otimização MCMC.	77
34	Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 erro padrão) para o aparecimento de insulina no plasma após administração de insulina subcutânea de ação rápida. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando o parâmetro aceito ter conjuntos encontrados via MCMC. Painel superior: 10 U de insulina Lispro [112]. Segundo painel: 10 U de insulina Aspart [112]. Terceiro painel: 7,1 U de insulina Lispro [113]. Fundo painel: 7,1 U de insulina Aspart [113]. Nota: o eixo y muda entre as subfiguras. .	79
35	Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 erro padrão) para o aparecimento de insulina no plasma após regular administração subcutânea de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrado via MCMC. Painel superior: 9 U bolus [111]. Painel do meio: 6,8 U contínuo infusão subcutânea durante 60 minutos [111]. Painel inferior: 10 bolus U [110]. Nota: o eixo y muda entre as subfiguras.	80
36	Processo cíclico que consiste em: coleta de dados do paciente (canto superior esquerdo), construção do modelo e calibração com dados do paciente (canto superior direito), controlador iterativo in silico ajuste (canto inferior direito) e processamento acionado pelo controlador (canto inferior esquerdo).	82

37 Diagrama de blocos para ajustar perfis metabólicos de pacientes tomando exógenos entradas e medições de saída de glicose correspondentes através do ajuste de sensibilidade à sulina, $SI(t)$. Aqui, $G(ti)$ é a medição de glicose de um paciente de vez em quando você , que é ajustado pelo valor de glicose previsto do modelo $G^*(ti)$. O valor que $\dot{y}SI(ti)$ é a mudança no SI de ti para $ti + \Delta t$	84
38 Distribuição de 48 valores de \dot{y} específicos do paciente onde a porcentagem absoluta média erro por medição de glicose foi de 5%..	85
39 Ajuste do paciente representativo ajustando o parâmetro $SI(t)$. Painel superior: Medido valores de glicose (x) e glicose prevista pelo modelo (linha). Segundo painel: Parâmetro variável no tempo $SI(t)$. Terceiro painel: Subcutâneo exógeno (linha preta, círculo vermelho) e insulina intravenosa (linha tracejada azul). Painel inferior: Exoge nós glicose intravenosa.	86
Esquema de 40 MPC/MHE (esquerda) mostrando horizontes de previsão e estimativa ao longo com atuação de controle ideal (adaptado de [123]). O MHE minimiza o erro entre as medições anteriores de glicose e as previsões do modelo, ajustando um subconjunto de parâmetros, $\dot{y}f_{it}(L)$. Esquema de controle de zona (direita) mostrando o controle move-se apenas quando a glicemia prevista sai da zona especificada. manipulado as variáveis $u_I(K)$ e $u_G(K)$ são ajustadas ao longo do horizonte de previsão com uma penalidade, $\dot{y}g$, para deixar $u_G(K)$ diferente de zero.	90
41 Os parâmetros variáveis no tempo específicos do paciente são estimados pelo algoritmo MHE usando medidas de glicose. O controlador usa o MPC para calcular a insulina ideal e/ou infusão de glicose, as variáveis manipuladas, para manter a glicemia dentro do alcance do alvo.	91
42 A glicemia média por paciente mostra redução na variância e glicemia média concentração, bem como um aumento da frequência de pacientes dentro da meta zona, sob Zona-MPC/MHE.	92
43 Esquema com dados sintéticos mostrando deslocamento e projeção do sentido original sinal (azul) ao longo dos pontos de ancoragem de glicose no sangue (preto) para reconstruir o sangue glicose (verde).	96

44 Diagrama mostrando a via inflamatória aguda que governa a ação mediada por insulina dinâmica da glicose (IMGD). O LPS representa o estado inflamatório e está apto ao longo do tempo para combinar a dinâmica da glicose e as medições de IL-6 de humanos dados truama.	97
45 Exemplo de dados do paciente ajustados usando o algoritmo de detecção de valores discrepantes. Dados de glicose (topo) é ajustado ajustando o estado LPS. Regiões onde os dados de IL-6 (parte inferior) corresponde à saída do modelo é classificada como inlier (círculos azuis), caso contrário são considerados outliers (X preto).	98
46 Exemplo de ajuste de dados do paciente usando o algoritmo de detecção de valores discrepantes. Dados de glicose (topo) é ajustado ajustando o estado LPS. Regiões onde os dados de IL-6 (parte inferior) corresponde à saída do modelo é classificada como inlier (círculos azuis), caso contrário eles são considerados outliers (X preto). Os pontos de tempo iniciais indicam uma queda na glicose não explicado pela trajetória de IL-6. Isso pode ser causado por uma infusão de insulina que não é contabilizada nos dados.	99
47 efeitos inibitórios diferentes de uma gama de epinefrina na liberação de insulina induzida em níveis de exposição à glicose baixos (4 mM) e altos (10 mM).	103

PREFÁCIO

Há uma série de pessoas que influenciaram meu caminho pela academia. Faz escrever esta seção é difícil, pois tento incluir todos que não apenas estimularam meu curiosidade científica, mas também me forneceu suporte crítico para o meu sucesso na pós-graduação escola. Além dos mencionados abaixo, sou grato pelo inspirador e talentoso professores que tive ao longo da minha formação.

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família. Minha esposa, Natania, para trekking pelo país ser meu parceiro de apoio na frígida tundra de Pittsburgh (o verão é ótimo). Para dar me o equilíbrio perfeito de apoio reconfortante e lembretes críticos para fazê-lo. Minha mãe, por influenciar minha eterna curiosidade pela natureza e pela medicina - da flora e fauna de da costa da Califórnia, à microbiota do corpo humano. Meu pai, por incentivar minha empolgação com computadores, lógica e baldes de água em esteiras rolantes. Minha irmã, por fornecendo a quantidade certa de discussões existenciais para me manter na academia por tanto tempo. E a toda a minha família, por me encorajarem demais por todo o meu discurso tópicos aleatórios (principalmente) científicos.

Passar pela pós-graduação foi um processo transformador para mim. A pesquisa tem uma das experiências mais desafiadoras e gratificantes da minha vida. O processo tem uma combinação de autodisciplina, dúvida, otimismo, pessimismo e paixão. Eu poderia gostaria de agradecer ao meu orientador, Bob, por compartilhar sua paixão implacável e otimismo pela pesquisa. Embora não seja algo explicitamente ensinado, essa mentalidade contagiosa me seguirá por toda parte. meus futuros empreendimentos. Também gostaria de agradecer ao meu co-orientador, Gilles, que me ensinou a fazer coisas relevantes e me deu uma perspectiva clínica para pensar com propósito e aplicação.

Por fim, gostaria de expressar minha gratidão aos meus colegas de laboratório e colegas que tiveram que lida comigo diariamente. Tim, por estar sempre disposto a dar sua ajuda e expertise.

Thang, pela orientação perspicaz que ele forneceu no início da minha carreira de pós-graduação. Li Ang, Matt Shabin e Christy por sua ajuda e paciência para quaisquer perguntas aleatórias, técnicas ou caso contrário, perguntei-lhes.

RECONHECIMENTO

Minha pesquisa de pós-graduação foi apoiada pelo National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK) dos Institutos Nacionais de Saúde sob o número de prêmio R21-DK-92813. Além disso, este trabalho foi apoiado pelo Departamento de Educação dos EUA Prêmio de Assistência de Pós-Graduação em Áreas de Necessidade Nacional (GAANN) número P200A120195. Este trabalho foi parcialmente apoiado pelo Research Experiences for Undergraduates (REU) Programa da National Science Foundation sob o Prêmio Número EEC-1156899.

1.0 INTRODUÇÃO

A doença crítica é frequentemente concomitante com a desregulação metabólica. O homem mais comum A manifestação de desregulação metabólica na unidade de terapia intensiva (UTI) são níveis elevados de glicose no sangue, também conhecida como hiperglicemia de estresse [1, 2]. Gravidade e duração do estresse hiperglicemia estão diretamente correlacionados com mortalidade e morbidade na UTI [3, 4]. Dados do banco de dados de Terapia Intensiva de Alta Densidade (HIDENIC), coletado da Universidade de Pittsburgh Medical Center (UPMC), foi compilado na Figura 1 e demonstra um anúncio claro vantagem de manter a glicose dentro de uma zona de 110 a 130 mg/dl. Essa associação persistiu após ajuste para um grande número de fatores de confusão conhecidos e potenciais. A mortalidade aumenta para valores médios de glicose superiores a 130 mg/dl e aumenta rapidamente para valores diminui abaixo de 80mg/dl. Portanto, propomos um limite inferior para a zona de 110 mg/dl para fornecer um margem de segurança para proteção contra hipoglicemia. Estudos adicionais mostram hipoglicemia [5, 6] e variabilidade glicêmica geral [7, 8] correlacionam-se com desfechos piores para pacientes em estado crítico ligue para o atendimento. Nossa hipótese, a partir de estudos observacionais retrospectivos [3, 9, 10, 11], é que existe uma faixa normoglicêmica de valores de glicose no sangue que, se mantida, resulta em diminuição Mortalidade e morbidade na UTI. Intervenção terapêutica (por exemplo, a administração do hormônio anabólico insulina, glicose ou o hormônio catabólico glucagon) é essencial para mitigar as repercussões prejudiciais da disglicemia. Uma solução plausível para manter os capatazes O intervalo ideal mencionado é por meio da implementação do controle de glicose por zona (ZGC). O primário desafio na implementação do ZGC em cuidados intensivos gira em torno da identificação de variações metabólicas habilidade. Ao contrário do diabético ambulatorial, a sensibilidade à insulina pode flutuar rapidamente dentro de um indivíduo resultando em dinâmicas que são difíceis de prever. Além disso, a mudança crítica condições de cuidados como cirurgias [12], inflamação [13] e administração de medicamentos [14] podem

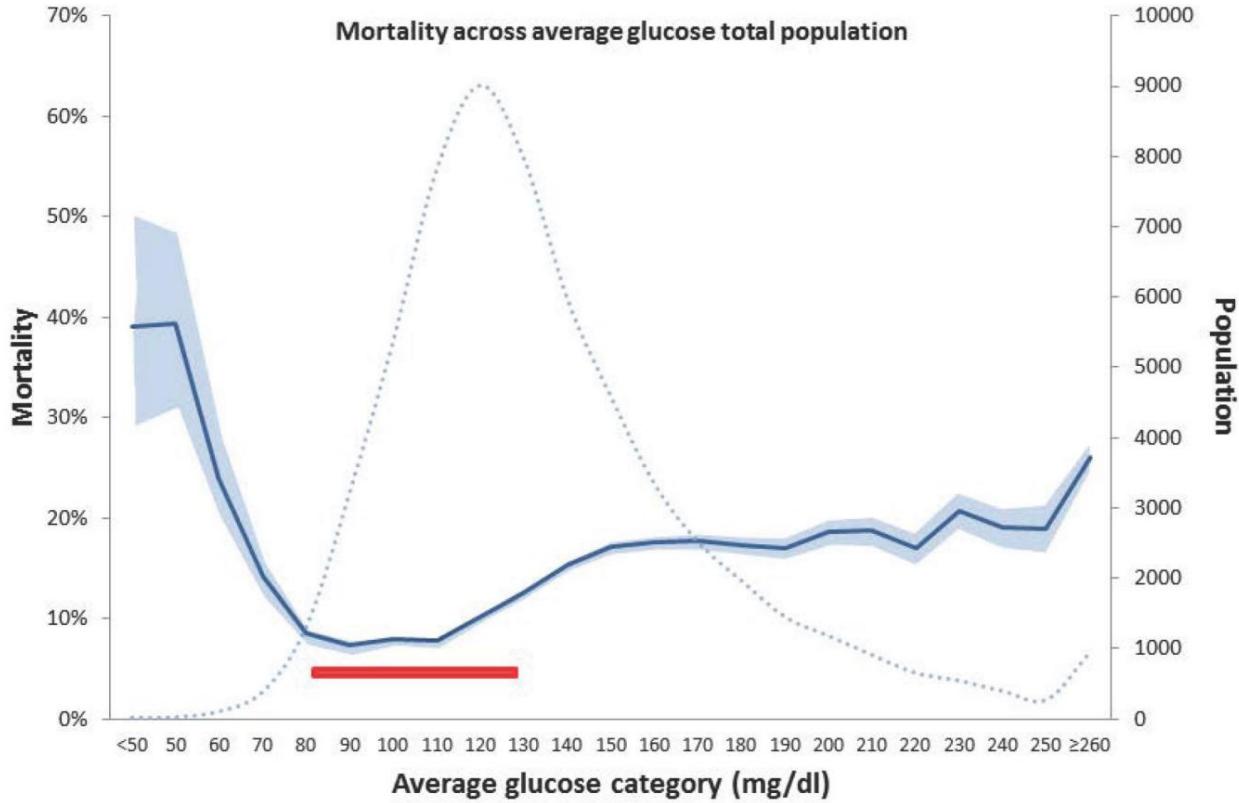


Figura 1: Porcentagem de mortalidade vs. glicose média no banco de dados do estudo HIDENIC (High-Density Intensive Care). Mortalidade mínima para faixa glicêmica normal observada entre 80 e 130mg/dl. A mortalidade aumenta gradualmente para valores acima de 130 mg/dl e aumenta acentuadamente para valores abaixo de 80 mg/dl.

confundir ainda mais as tentativas de controle da glicose. Para obter uma melhor visão e, finalmente, melhor previsões dinâmicas, nos concentramos nos mecanismos biológicos que governam o metabolismo humano.

O metabolismo humano é um processo robusto através do qual o corpo adapta a utilização do substrato com base na disponibilidade relativa de macronutrientes, como proteínas, carboidratos e gordura. Além da disponibilidade de substrato, os processos metabólicos são fortemente influenciados por mudanças no sistema imunológico e nas flutuações hormonais [15]. O metabolismo evoluiu para permitir viver sob condições extremas, como fome, lesões e muitas outras mudanças em nosso meio Ambiente. Embora sejamos capazes de nos adaptar de forma rápida e eficaz, pode haver problemas de longo prazo

consequências que se tornam aparentes após o perigo imediato ter diminuído. Por exemplo, a resposta fisiológica à infecção ou trauma é manter o suprimento de substrato energético (por exemplo, glicose no sangue) e evitar falhas catastróficas do sistema causadas por hipoglicemias. Hiper Os prejuízos glicêmicos aumentados pela evitação naturalmente agressiva da hipoglicemias são tolerados evolutivamente porque causam problemas de saúde que, ao contrário da hipoglicemias imediatas falha do sistema glicêmico, desenvolvem-se ao longo de dias e meses e estão além do âmbito de sobrevivência iminente [16]. A assimetria resultante da concentração endógena de glicose no sangue mecanismos de controle causam patologias que coincidem com inflamação moderada a extrema que provoca um estado prolongado de hiperglicemias. As consequências de uma endógena hiperativa A resposta ao estresse fisiológico deve ser mediada para evitar os efeitos prejudiciais a longo prazo de ativação persistente. Este golpe é desencadeado por trauma grave e deve ser criticamente tratada da mesma forma que o risco de curto prazo.

1.1 CONTROLE GLICÊMICO EM CUIDADOS CRÍTICOS

Em 2001, um estudo prospectivo randomizado controlado foi realizado em mais de 1.500 pacientes no A UTI de Leuven mostrando que o controle glicêmico rigoroso (TGC), através da administração de insulina, reduziu a mortalidade de 8% para 4,6% [17]. Este estudo de referência gerou novos paradigmas para terapia com insulina na população de cuidados intensivos [18]. Em um estudo semelhante [19] em 800 pacientes críticos pacientes, o TGC reduziu a mortalidade em 29,3% e o tempo total de internação (LOS) em 10,8%, sem alterações significativas na hipoglicemia. Tratamento da hiperglicemias de estresse através da administração de insulina tração exibiu mortalidade diminuída como esperado da literatura retrospectiva mostrando hiperglicemias correlacionada com mortalidade [20].

Apesar da literatura e estudos prospectivos apoiarem o TGC, vários estudos de acompanhamento ao estudo de Leuven de 2001 mostraram benefício limitado: redução da morbidade e não da mortalidade em o caso do estudo de acompanhamento de Leuven em 2006 [21], ou nenhuma mudança no resultado como visto em Glucontrol [22] e CREATE-ECLA [23]. A motivação minguante para o controle A hiperglicemias de estresse prolongado foi ainda mais exacerbada em 2009, quando um estudo prospectivo multicêntrico estudo (NICE-SUGAR) [24] de mais de 6.000 pacientes mostrou um aumento na mortalidade no

grupo recebendo tratamento intensivo com insulina. Análise retrospectiva do NICE-SUGAR estudo [25] indicou que os melhores resultados do controle glicêmico são sobrecarregados por o aumento do risco de hipoglicemia e o aumento concomitante da mortalidade associada com hipoglicemia [5, 6]. Como resultado, as diretrizes atuais permitem a hiperglicemia para promover adequadamente o conjunto de segurança muito além de uma zona ideal.

A análise da literatura revela inconsistências nos protocolos de controle glicêmico [26], bem como variação nos resultados de TGC para diferentes subpopulações de UTI [27, 28, 29]. Devido ao sucesso misto de TGC, há discordância significativa em relação aos protocolos de tratamento usando insulina [30, 31]. Os métodos para TGC requerem uma investigação mais aprofundada dos mecanismos biológicos de hiperglicemia de estresse. Descrevendo matematicamente os mecanismos biológicos subjacentes levando à hiperglicemia de estresse poderia permitir informações cada vez mais precisas e específicas do paciente em protocolos de tratamento com sulina (ou seja, medicina personalizada). Aumentar a resolução biológica e a precisão subsequente dos modelos matemáticos é um componente crítico para um bom controle [32]. No entanto, para manter a relevância do controle, o modelo deve ser identificável em um ambiente clínico. Portanto, modelos de escopo biológico e clínico devem ser explorados e avaliados em o contexto do tratamento humano em cuidados intensivos.

A glicose no sangue em cuidados intensivos pode ser mantida dentro de uma zona-alvo por meio de glicose (aumentar) ou insulina (diminuir) infusão. Dois componentes críticos do ZGC, independentemente de quão baixa e apertada é esta zona, deve ser abordada para superar os desafios e preconceitos observado em ensaios clínicos de ZGC em pacientes criticamente doentes: (i) padronização do tratamento [26, 30, 31] e (ii) caracterização das variações biologicamente orientadas entre cuidados intensivos coortes [27, 28, 29]. Um sistema de suporte à decisão baseado em modelo (DSS), semelhante aos implantados para diabetes tipo 1 [33, 34, 35, 36], poderia atender a ambas as necessidades. Um sistema de malha fechada com supervisão clínica fornece uma padronização algorítmica entre os pacientes, enquanto um modelo mecanicista fornece previsões fundamentadas na biologia subjacente que pode resultar em um ZGC mais robusto e específico para o paciente. Existem estudos encorajadores que investigam o uso de um DSS em cuidados intensivos [37, 38]. Portanto, para equilibrar a compreensão biológica com relevância de controle, criamos um sistema de apoio à decisão com controle semiautomatizado arquitetura que permite a consistência do ZGC em muitas UTIs diferentes, reduzindo potencialmente variabilidade na implementação do tratamento.

1.2 ETIOLOGIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA

Grande trauma ou infecção desencadeia um estado hipercatabólico, fornecendo o substrato necessário para que o tecido danificado ou infectado [39] se recupere. O hormônio anabólico mais eficaz capaz de combater o hipercatabolismo é a insulina, mas deve ser administrada com cuidado para evitar hipoglicemia. O tratamento preciso com insulina é particularmente desafiador na UTI devido à flutuações irregulares na sensibilidade à insulina, que podem se manifestar concomitantemente em uma variedade de dos tecidos, resultando em flutuações inesperadas de glicose no sangue. Portanto, um passo crucial para controle glicêmico bem-sucedido é identificar a dinâmica da sensibilidade à insulina específica do paciente e fazer previsões precisas usando modelos matemáticos.

O principal desafio na modelagem e compreensão da sensibilidade à insulina é que, embora existam muitas vias biológicas envolvidas em níveis elevados de glicose [40, 41], a mecanismo pelo qual o estado patológico de hiperglicemia de estresse progride e por sist continua complicado. Os dados de glicose no sangue de baixa frequência são as medições primárias acessível. Portanto, para construir um modelo, devemos analisar os fatores contribuintes úteis (por exemplo, hormônios do estresse, citocinas, etc.) e ser capaz de descrever suas interações não só com sensibilidade à insulina, mas quaisquer mecanismos sinérgicos ou sobrepostos que possam invocar para criar alterações na glicemia. Um modelo abrangente permitiria medições de amostras de sangue de várias espécies para descrever uma previsão em nível de sistema de como um paciente responderá em tratamento com sulina. Tal sistema poderia estimar os níveis metabólicos subjacentes de um paciente individual. estado, por meio de simulação e coleta de medições-chave, para permitir a personalização em tempo real tratamento.

1.3 MECANISMOS CELULARES DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Devido aos múltiplos potenciais impulsionadores da resistência à insulina presentes na circulação em qualquer tempo, esperamos que haja vários fenótipos de hiperglicemia de estresse. Este fenótipo comportamento seria esperado entre pacientes, mas também talvez no mesmo paciente que está recuperando-se de um trauma específico e retornando à saúde. Essas mudanças mecânicas

ao longo do tempo são informados por medições adicionais que podem estar disponíveis na clínica.

O cortisol demonstrou ser o marcador mais correlacionado à resistência à insulina após cirurgia cardíaca [15], embora componentes metabolicamente ativos como TNF, IL6, leptina e adiponectina também estão presentes. As contribuições iniciais em que nos concentrarmos são o efeito do TNF, induzindo captação de glicose e cortisol, o último dos quais inibe a sinalização da insulina e aumenta a saída de glicose. As contribuições teciduais relativas à hiperglicemia de estresse são uma maneira de começar a dissocia os muitos componentes e mecanismos que alteram o metabolismo da glicose.

1.3.1 Resistência à Insulina e Inflamação

A resistência à insulina se desenvolve em inúmeras condições patológicas: síndrome metabólica [16], diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e após trauma ou infecção [42]. Em todos os acima casos, o fator comum é a inflamação, na qual proteínas sinalizadoras são liberadas para interagir com os efeitos anabólicos da insulina. Especificamente, os mecanismos para a resistência à insulina do T2DM têm sido investigados [43] e há alguma sobreposição mecânica com o processo inflamatório via ativadas em cuidados intensivos [44]. Enquanto espécies de interesse do T2DM, como TNF, IL1 β e muitas outras citocinas [45] desempenham um papel ativo na regulação da resistência à insulina e metabolismo, o grau em que essas espécies interagem com o meio adicional de espécies relacionadas ao trauma encontradas na população de cuidados intensivos ainda precisam ser determinadas.

O desafio em elucidar o mecanismo subjacente da hiperglicemia de estresse é determinado minando como vias como inflamação e anti-inflamação afetam a resistência à insulina.

A resistência à insulina é um termo geral para uma variedade de condições patológicas nas quais a insulina sinalização torna-se prejudicada [46]. A insulina é um dos hormônios anabólicos mais potentes encontrados no corpo humano e desempenha um papel central na sinalização global dos tecidos para parar de liberar nutrientes no sangue e começar a armazená-los localmente. Portanto, a dessensibilização do sinal de insulina bloqueia os efeitos anabólicos da insulina e é a razão fundamental pela qual em sulina é o alvo de sinalização a jusante de tantos processos biológicos diferentes que requerem aumento dos nutrientes disponíveis no sangue. Embora a insulina seja um mensageiro global eficaz na indução de anabolismo em todo o sistema, inibição seletiva do sinal de insulina em tecidos específicos permite uma camada extra de controle sobre onde os nutrientes são direcionados [47]. Por exemplo,

resistência seletiva à insulina no músculo permitiria glicose adequada para o SNC enquanto permitindo que o fígado mantenha as reservas de glicogênio como resultado do trabalho de sinalização da insulina. Tal a jusante permite que o tráfego de mediação de sinalização de insulina específica do tecido atue como um mecanismo de orquestração do metabolismo. Isto é particularmente importante devido ao fato de que cada tecido desempenha um papel específico na regulação metabólica.

1.3.2 Os transportadores de glicose governam a especificidade do tecido

Os principais tipos de tecidos na atuação e controle metabólicos são: pâncreas, fígado, músculo, tecido adiposo, pose, e o sistema nervoso central (SNC: cérebro, eritrócitos, etc.). O transporte de glicose é facilitado dentro de cada tecido de forma diferente, dependendo de quais tipos de transportadores de glicose (GLUT) estão presentes nesse tecido. Os transportadores GLUT são uma família de transmembrana proteínas que permitem que a glicose se move do espaço extracelular para o citosol. No SNC, a glicose é transportada via GLUT1 e GLUT3, transportadores passivos de glicose que são aíndia pendurar insulina e permitir que o fluxo de glicose nas células seja conduzido por difusão [47]. No músculo e tecidos adiposos, o GLUT4 sensível à insulina é o principal transportador de glicose e é sendo constantemente exocitado em resposta à insulina e endocitado na ausência de insulina. O fígado e o pâncreas utilizam GLUT2, um transportador de glicose independente de insulina com um limite de saturação muito alto, permitindo que a glicose flua quase linearmente para esses tecidos para para detectar a glicose no sangue com alta precisão.

Combinados, os transportadores GLUT desempenham um papel crítico na definição da atuação específica do tecido de metabolismo da glicose. Por exemplo, a glicose elevada é detectada no fígado e no pâncreas via GLUT2, e a insulina é liberada pelo pâncreas enquanto o fígado começa a armazenar o excesso de glicose como glicogênio. O GLUT4 é subsequentemente translocado para a membrana do tecido adiposo e do músculo células que recebem um sinal de insulina, diminuindo os níveis de glicose no sangue ao transportar a glicose para fora a corrente sanguínea. Manter os níveis de glicose no sangue na faixa correta é fundamental no nível celular nível de modo a fornecer fluxo difusivo consistente para o SNC via GLUT1 e GLUT3 e para evite sobreregar o mecanismo de detecção de GLUT2 no pâncreas e no fígado. inflamação, ouro outras vias biológicas que sinalizam o aumento das necessidades de nutrientes, induzem a resistência à insulina principalmente diminuindo a translocação de GLUT4 [43] e, assim, diminuindo a captação de glicose no sangue

pelos tecidos adiposo e muscular em antecipação ao aumento da demanda pelo SNC e pelo sistema imunológico. sistema. Da mesma forma, um sinal de insulina interrompido no fígado leva ao aumento da caixa de forkhead proteína O1 (FOXO1) e aumento da produção de glicose via gliconeogênese [48].

1.3.3 Inibição do Substrato Receptor de Insulina

A translocação de GLUT4 é o principal transportador de glicose que responde à sinalização da insulina. No início da via de sinalização da insulina há um nó crítico, o substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), que pode se tornar serina e/ou treonina fosforilada [49] (ver Figura 2), impedindo-a de propagar o sinal de insulina via fosforilação da tirosina. Fosforilação da serina IRS-1 desempenha um papel central na resistência à insulina [50, 51, 52], embora não seja responsável independentemente [53]. Os antagonistas da sinalização precoce da insulina são os principais impulsionadores da insulina resistência, mas são numerosos e podem se sobrepor no mecanismo. Uma característica comum de condições que levam à resistência à insulina é a ativação da resposta inflamatória [16, 44]. Conclui-se que este é o provável mecanismo de iniciação em cuidados intensivos devido à frequente ocorrência de inflamação como resultado de cirurgia, trauma, etc. [54]. Serina quinases como As cinases N-terminais de c-Jun (JNK) são responsáveis pela fosforilação da serina e subsequente inibição do IRS-1, bem como a propagação da cascata inflamatória. Essa cascata acaba leva à transcrição da citocina interleucina-6 (IL-6), cuja ativação induz a supressão sor da citocina 3 (SOCS3) em células adiposas [55] e musculares [56]. SOCS3 foi mostrado para ativar a degradação de IRS-1 dependente de ubiquitina [57, 58] levando à redução da sinalização de insulina. Muitas fontes atribuem a hiperglicemia de estresse a esses dois mecanismos com base na correlação com desativação do nó crítico IRS-1 [59]. No entanto, permanece aberto o debate sobre os mecanismos celulares e teciduais subjacentes que causam (não se correlacionam) com a resposta. Um estudo publicado anteriormente [42] descobriu que a citocina interleucina 6 (IL-6) está diretamente correlacionada retardado para resistência à insulina, conforme quantificado por meio de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico [60] após cirurgia eletiva. Portanto, a IL-6 tem sido um propulsor proposto da resistência à insulina, um mecanismo nismo corroborado por vários estudos em animais e celulares [48, 55, 56, 59, 61, 62, 63, 64, 65] mostrando um mecanismo de resistência à insulina via (i) supressor de ativação de IL-6 de citocinas III (SOCS-3) pela via JAK-STAT; e (ii) substrato do receptor de insulina inibidor de SOCS-3

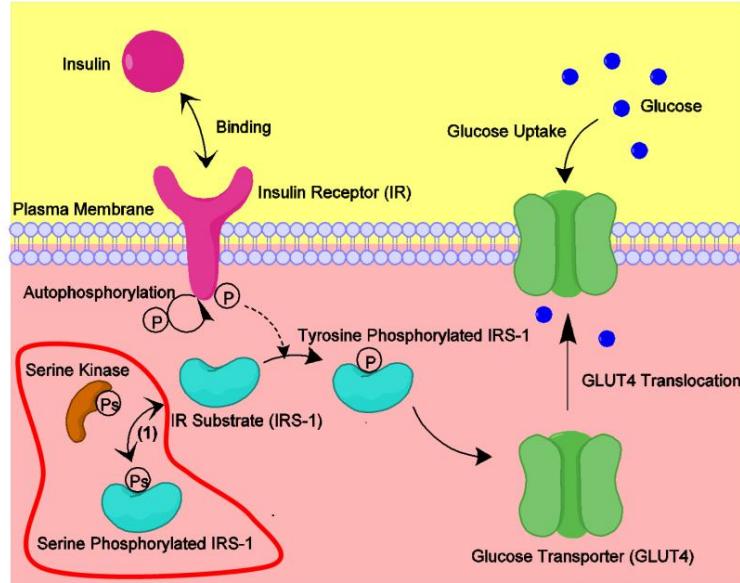


Figura 2: A ligação à insulina resulta na autofosforilação do receptor e subsequente tiro fosforilação seno do substrato do receptor de insulina (IRS-1). A cascata que leva ao GLUT4 translocação/captação de glicose é interrompida pela fosforilação de serina de IRS-1 (delineado em vermelho).

1 (IRS-1) através da degradação mediada por ubiquitina [57]. No entanto, quando IL-6 e insulina são infundido em seres humanos saudáveis [66, 67], a captação de glicose é maior do que quando comparada à insulina isolada, refletindo um aumento paradoxal na sensibilidade à insulina, possivelmente causado por Regulação positiva de AMPK em resposta a IL-6 [68], apesar dos níveis elevados de SOCS-3 [66]. De forma similar, O TNF está implicado como um condutor da resistência à insulina [69, 70], via NF- κ B e c-Jun N-terminal quinase (JNK) levando à fosforilação da serina (e desativação) de IRS-1 [48, 52]. Quão nunca, um estudo humano olhando para os efeitos locais da infusão de TNF [71] encontrou um aumento na glicose absorção após a infusão de TNF em humanos. Tanto a IL-6 quanto o TNF conduzem a liberação endógena de o hormônio cortisol [69, 70, 72], que foi encontrado para inibir o glu mediado por insulina co-captação em humanos [15, 73, 74]. Além disso, em um estudo de humanos com níveis baixos de cortisol e hormônio do crescimento [75], a infusão de TNF não desencadeou a resposta metabólica encontrada em

o grupo controle. Portanto, propomos o cortisol (e o hormônio do crescimento) como mecanismo para os efeitos contraditórios das citocinas.

1.3.4 Mecanismos Publicados de Resistência à Insulina

Nesta seção, muitos dos componentes mecanicistas identificados em humanos foram compilados avaliar suas contribuições relativas à hiperglicemia de estresse. Enquanto esses componentes são metabolicamente ativos quando identificados, uma análise mais aprofundada é necessária para determinar se eles desempenham um papel importante na descrição de flutuações metabólicas em cuidados intensivos. O metabolicamente ativo os componentes listados na Tabela 1 contêm principalmente estudos humanos in vivo. Publicado anteriormente revisões [45, 48, 76] usam estudos incluindo dados in vitro e in vivo para informar o mecanismo fornecer uma compreensão básica dos mecanismos na UTI. Qualquer componente da Tabela 1 cujo papel no metabolismo humano permanece incerto para humanos em cuidados intensivos é um candidato para descoberta mecanicista adicional.

1.3.5 Identificando Mecanismos Humanos

A Figura 3 mostra uma cascata de sinalização de insulina simplificada, destacando as principais diferenças da via nos três tecidos primários responsivos à insulina: fígado, tecido adiposo e músculo. Resposta ao estresse moléculas (caixa esquerda) agem via epinefrina inibindo a produção de insulina [80], cortisol, epinefrina e hormônio do crescimento, inibindo a insulina em todos os tecidos, e todos os três hormônios em além de glucagon ativando a gliconeogênese [74, 78, 79, 80, 81, 82]. A imunidade inata resposta (caixa direita) mostra a sinergia da adiponectina citeleh08, piy13, hil12, IL-6 [66], e IL-10 [76, 83] para aumentar a sensibilidade à insulina. TNF mostrou um papel misto, em [84], infusão de TNF diminuiu a sensibilidade à insulina no músculo e não no fígado [84]. No entanto, locais estudos de medição metabólica após a infusão mostram que o TNF aumenta a sensibilidade à insulina no músculo [71] durante uma infusão humana. Portanto, o TNF pode ser considerado para aumentar a glicose absorção. Além disso, a IGFBP-1 está associada à resistência à insulina específica do fígado [70] e serve como um marcador de resultado de cuidados intensivos [85]. O cortisol desempenha um papel central na causa resistência à insulina em cuidados intensivos. Tem sido correlacionado como um preditor de resistência à insulina em humanos [15, 86] e estudos em humanos mostram que o cortisol aumenta a glicose endógena

Tabela 1: Componentes envolvidos na regulação metabólica com um positivo (+), negativo (-) efeito na hiperglicemia de estresse. A fonte é mostrada como humana ou mista. A-misturado entrada de fonte representa uma combinação de estudos in vitro e in vivo usados para corroborar mecanismo.

Hiperglicemia de Estresse Componente		Fontes)
ACTH	+	Humano [77]
Adiponectina	-	Misto [45]
Cortisol	+	Humano [73, 74]
HRC	+	Humano [77]
Epinefrina	+	Humano [78]
Glucagon	+	Humano [79]
IGFBP-1	+	Humano [70]
IL-1	+	Misto [76]
IL-10	-	Misto [76]
IL-6	-	Humano [66]
JNK	+	Misto [48]
NF- κ b	+	Misto [48]
TNF- κ	-	Humano [71]
Vistafin	-	Misto [76]

produção [73, 74, 87] e aumentar a resistência à insulina [73, 74, 88]. A liberação de cortisol é desencadeada por uma série de diferentes citocinas e pode ser o mecanismo de ação através do qual essas as citocinas correlacionam-se com a resistência à insulina [67, 69, 89]. As correlações observadas entre citocinas e a resistência à insulina podem ser explicadas pela ativação do cortisol, enquanto a papel mecanicista das citocinas agem para aumentar a sensibilidade à insulina em humanos [66, 71].

O TNF é uma citocina fortemente associada à cascata inflamatória e à insulina resistência em humanos [69, 70, 84, 90]. No entanto, em muitos dos estudos em humanos, o cortisol é

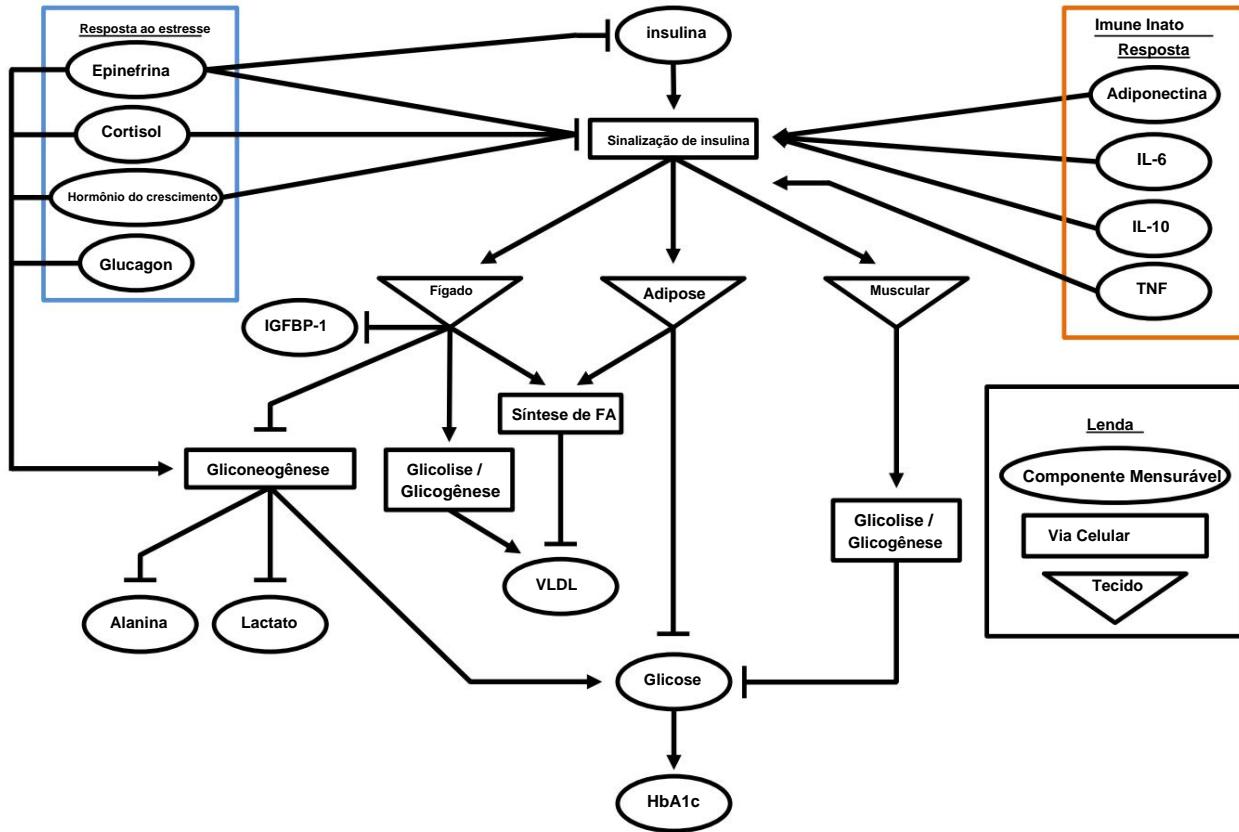


Figura 3: A insulina é liberada pelo pâncreas e sinaliza para outros tipos de tecidos (fígado, músculo, e adiposo) via plasma circulante. Processos específicos de tecidos simplificados são ativados via insulina (caixas). Os componentes de interesse são mostrados em ambos os lados (ovais) pertencentes aos hormônios da resposta ao estresse (esquerda) e à resposta imune inata (direita). Cortisol, epinefrina e O hormônio do crescimento atua na sinalização da insulina em todos os tecidos, enquanto todos os três hormônios, além ao glucagon atuam para promover a gliconeogênese e a glicogenólise. Epinefrina adicionadamente suprime a liberação de insulina, diminuindo a insulina total disponível. Adiponectina, IL-6 e IL-10 estão geralmente associados ao aumento da sensibilidade à insulina, enquanto o TNF atua localmente no músculo para promover a captação de glicose mediada por insulina.

ou correlacionado com TNF [15] ou significativamente elevado após a infusão de TNF [69, 70, 84].

O cortisol é liberado através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Em uma comparação estudo feito em humanos [75] foi infundido TNF, comparando a resposta metabólica de pacientes

com função hipopituitária para controles saudáveis. O estudo [75] mostrou cortisol e crescimento liberação hormonal foram necessários para facilitar as alterações metabólicas impulsionadas pela infusão de TNF. Além disso, as medições locais de captação de glicose em humanos durante a infusão de TNF mostram uma aumento da sensibilidade à insulina [71] indicando o TNF como um ativador da captação de glicose.

Semelhante ao TNF, estudos que investigam os efeitos da IL-6 na sensibilidade à insulina são controversos. tradição [68]. A análise de correlação [15, 42] mostra que IL-6 é um dos melhores preditores de resistência à insulina em pacientes de cuidados intensivos, perdendo apenas para o cortisol [15]. Um estudo de pacientes submetidos a vários graus de cirurgia eletiva encontraram uma “relação linear entre a redução da sensibilidade relativa à insulina e os níveis plasmáticos concomitantes de IL-6” [42]. Ocupado juntos, esses estudos [15, 42] começam a descrever a IL-6 como uma ligação mecanicista à resistência à insulina tância. No entanto, três estudos humanos diferentes descobriram que a infusão de IL-6 (3-4 horas) aumentou a captação de glicose mediada por insulina [66], aumentou a taxa de aparecimento de glicose [67] ou não teve efeito na aparência ou eliminação da glicose [89]. Enquanto o cortisol não foi relatado em [66], a concentração de IL-6 no estado estacionário foi em média de 195 pg/ml, que fica entre os dois diferentes níveis 143 e 319 pg/ml alcançados durante as infusões de IL-6 baixa e alta em [89]. Importante, os níveis de cortisol em [89] atingiram aproximadamente 3 vezes os níveis basais após baixos níveis de infusão de IL-6. Em [67], os níveis de IL-6 atingiram uma média de 594 pg/ml resultando em um aumento aproximado de 2,5 vezes nas concentrações de cortisol. Em dois estudos separados [73, 74], colo A produção de insulina e a resistência à insulina aumentaram significativamente quando o cortisol aumentou em aproximadamente 1,5 vezes [74] ou aproximadamente 2,5 vezes [73], respectivamente. Tomados em conjunto, estes estudos em humanos [15, 42, 66, 67, 73, 74, 89] sugerem dois mecanismos potenciais que equilibram metabolismo da glicose. As citocinas TNF [71] e IL-6 [66] aumentam a captação de glicose enquanto simultaneamente causando a liberação endógena de cortisol. Subsequentemente, o cortisol [73, 74] induz a produção de glicose e resistência à insulina. Essas interações foram resumidas na Figura 4. Incidentes de hipoglicemia em cuidados intensivos são comuns [5] e foram demonstrados para aumentar o risco de mortalidade do paciente com até mesmo um episódio [6]. Um estudo de acompanhamento do NICE O estudo SUGAR [24] descobriu que 45% da população de cuidados intensivos apresentava hipoglicemia moderada (41-70mg/dl). O estudo [25] também descobriu que “as taxas de risco ajustadas para morte entre mantinha com moderada [hipoglicemia foi] 1,41.” Um estudo de infusão de insulina [91] mostra que uma queda na concentração de glicose em cerca de 75 mg/dl provoca a resposta contrarreguladora.

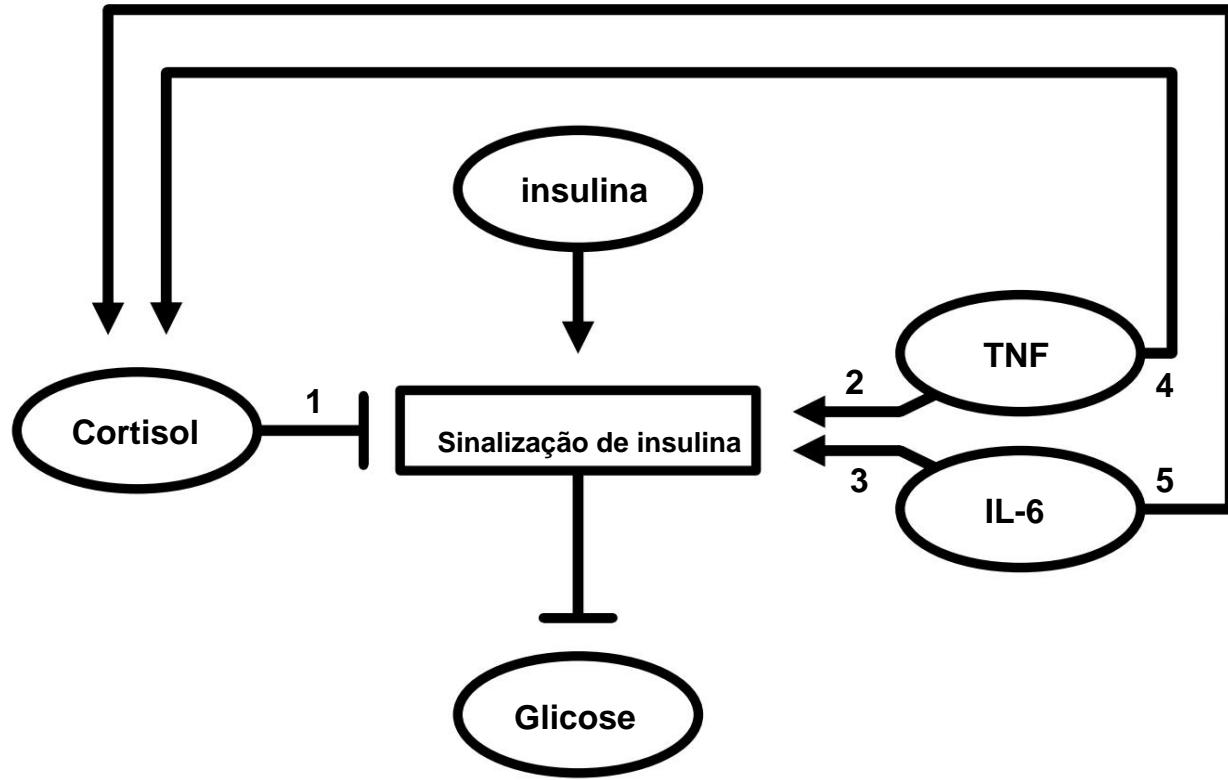


Figura 4: Diagrama de moléculas-chave que conduzem a alterações no metabolismo da glicose. Citocinas TNF e IL-6 correlaciona-se com a resistência à insulina [15, 42, 67], no entanto, o mecanismo de ação poderia ser pela ativação do cortisol. (1) Níveis de cortisol de 1,5 vezes [74] e 2,5 vezes [73] níveis normais causam aumentos significativos na produção de glicose e resistência à insulina. (2) TNF [71] e (3) infusões de IL-6 [66] em humanos causam aumentos na captação de glicose. (4) TNF [69, 70, 84] e (5) infusões de IL-6 [66, 67, 89] em humanos também causam aumentos no cortisol resultando em concentrações metabolicamente ativas observadas em [73, 74].

A resposta contrarregulatória consiste na liberação de glucagon [79], epinefrina [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82]. Juntos, esses estudos [5, 6, 25, 74, 78, 79, 82, 91] descrevem a contrarregulação como um possível mecanismo para complicações relacionadas à glicose e em aumento da mortalidade em cuidados intensivos.

1.4 VISÃO GERAL DA TESE

O capítulo um é uma visão geral da hiperglicemia de estresse e a motivação para o controle da glicose em cuidados intensivos. O capítulo descreve os mecanismos que levam à hiperglicemia de estresse e como modelar vias biológicas específicas pode ajudar a entender a doença e melhorar o paciente resultados. Certos componentes metabolicamente ativos são investigados para melhor compreender mecanismos e correlações observados em pacientes críticos. Isso resulta na identificação um pequeno número de marcadores biológicos chave que descrevem os componentes primários do estresse hiperglicemia.

O capítulo dois descreve a construção de um modelo matemático de doenças inflamatórias agudas. efeitos no metabolismo da glicose. Lipopolissacarídeo (LPS) como ativador inflamatório agudo tor é usado para desenvolver a combinação de efeitos metabólicos após a infecção. Há mudanças consistentes no metabolismo da glicose após a introdução do LPS, onde a glicose A absorção aumenta e é seguida por um período de resistência à insulina. As interações incluem LPS, TNF como ativador da captação de glicose e cortisol causando resistência à insulina. Estes com Os componentes representam os componentes principais que levam a mudanças metabólicas e lançam alguma luz sobre os mecanismos de hiperglicemia de estresse em humanos.

O capítulo três descreve a construção de um modelo matemático da contraregulação resposta histórica e como isso afeta o metabolismo da glicose. A contrarregulação ocorre como uma resposta à baixa concentração de glicose no sangue, um problema que ocorre frequentemente em Cuidado. As mudanças dinâmicas e os componentes mecânicos que causam alterações na glicose no sangue dinâmicas são examinadas e modeladas. Uma série de estudos iniciais [91] elucida os quatro indivíduos componentes: glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento. Cada um desses quatro componentes são modelados para formar um mecanismo de ação a partir de baixa glicose, levando à produção de glicose hepática ativada e resistência sistêmica à insulina.

O capítulo quatro descreve a construção de um modelo matemático de insulina plasmática ap aps uma infusão ou bolus de insulina subcutânea. Este modelo é motivado por a necessidade de uma estrutura simples que possa dar conta de vários tipos de insulina (ação rápida lançamento e lançamento regular). O modelo final contém três parâmetros para descrever o plasma

aparecimento de insulina após infusão ou bolus de insulina. Apenas um parâmetro varia entre insulina de ação rápida e insulina regular.

O capítulo cinco descreve a construção de um simulador virtual de pacientes e como ele pode ser usado para ajuste e teste do controlador. Um algoritmo de controle não linear é desenvolvido e o desempenho é avaliado usando métodos in silico para comparar com o padrão clínico atual de cuidado. Este capítulo também detalha as maneiras pelas quais modelos dinâmicos adicionais podem ser adicionados para formar uma resposta biológica mais realista. Por fim, o capítulo seis é um resumo da trabalho dentro desta tese, seguido por possíveis extensões deste trabalho fornecendo a base para estudos de pesquisa adicionais.

2.0 MODELANDO A DINÂMICA DA GLICOSE APÓS UM AGUDO

DESAFIO INFLAMATÓRIO

2.1 INTRODUÇÃO

Um modelo matemático capaz de capturar e prever os fatores biológicos do estresse hiperglicemia pode ajudar a identificar a dinâmica metabólica subjacente. Idealmente, cada molécula componente que contribui para a hiperglicemia de estresse seria construído em um sistema matemático modelo emático para então analisar se todo o sistema é igual, maior ou menor que a soma de cada parte. Na prática, no entanto, desenvolvemos aproximações mecanicistas que captura os efeitos da via primária à luz da resolução celular muitas vezes inviável. Aqui, nós desenvolver um modelo matemático baseado em ação em massa para caracterizar os principais reguladores do estresse hiperglicemia e como eles contribuem para a variabilidade metabólica dinâmica e a variações inter e intra-paciente em cuidados intensivos.

2.1.1 Modelagem Específica de Tecidos de Hiperglicemia de Estresse

Podemos entender a hiperglicemia de estresse como um balanço de massa de glicose e identificar explicitamente as fontes e sumidouros específicos de glicose no corpo. Níveis elevados de glicose no sangue são causadas principalmente pelos três mecanismos a seguir: (i) glicose endógena não inibida produção pelo fígado, (ii) inibiu a captação e armazenamento de glicose mediada pela insulina como glicogênio principalmente no tecido muscular e adiposo, ou (iii) secreção de insulina suprimida pelo pâncreas. Embora haja algum debate sobre qual processo domina em cuidados intensivos, há uma série de de mecanismos específicos do tecido a serem elucidados isolando esses três processos.

Este material deve ser submetido à PLOS Computational Biology

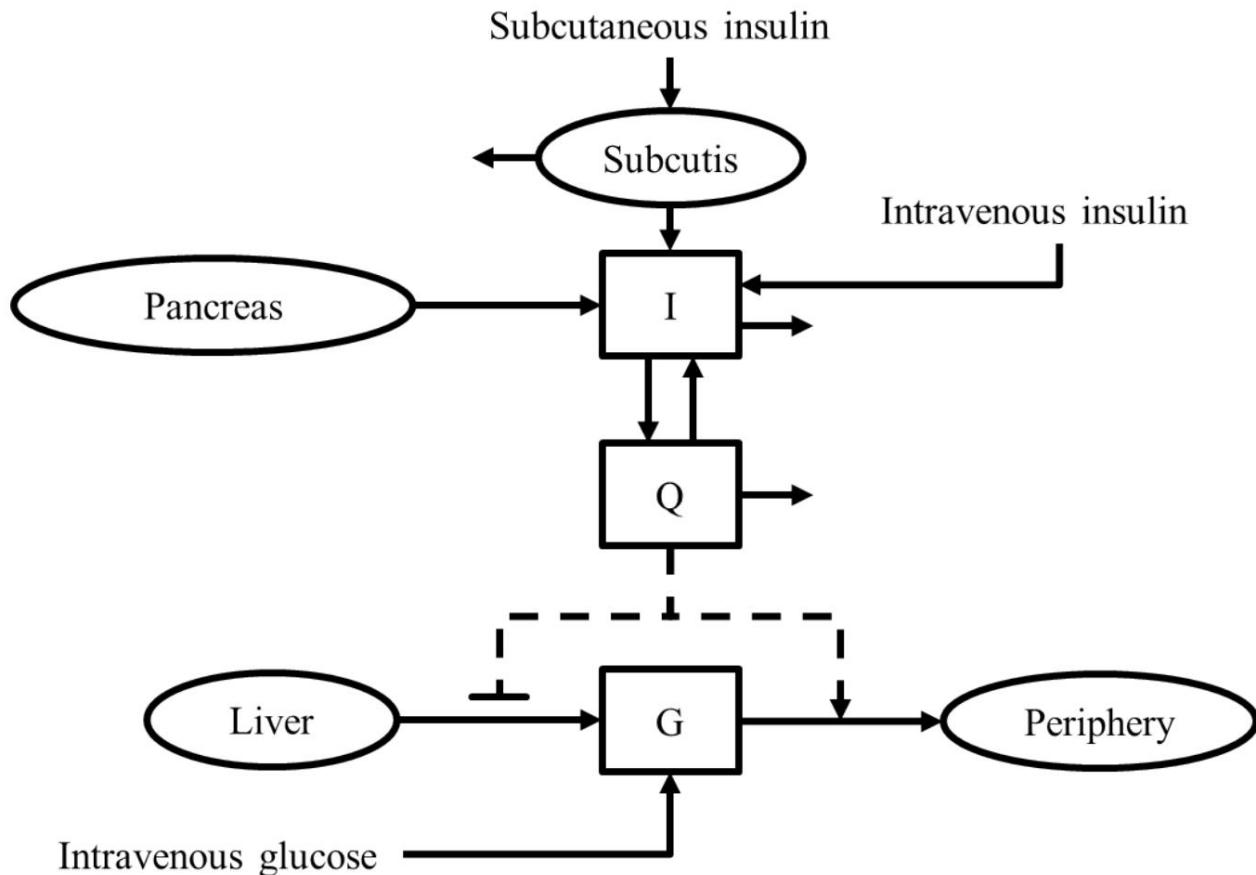


Figura 5: Estrutura do modelo composto mostrando as concentrações plasmáticas de insulina e glicose (quadrados), juntamente com fontes exógenas e endógenas de glicose e insulina.

2.1.2 Sinalização de Insulina

A produção endógena de glicose e a captação de glicose mediada por insulina no tecido periférico são ambos governados pela sinalização da insulina. Portanto, construímos um modelo matemático mecanicista de hiperglicemia de estresse com a cascata de sinalização da insulina. Essa cachoeira, representada na Figura 2, descreve a via a partir da ligação da insulina aos receptores de superfície, até a translocação de transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana celular, resultando em aumento da captação de glicose. Esse processo ocorre principalmente nos tecidos adiposo e muscular, causando a captação de glicose no

as células alvo. Da mesma forma, a via de sinalização da insulina leva à regulação negativa de produção de glicose via gliconeogênese e glicogenólise no fígado.

Um modelo matemático publicado anteriormente da via de ligação à insulina [92] é usado como ponto de partida para o desenvolvimento de um modelo multiescala e específico de tecido para o desenvolvimento de resistência à insulina levando à hiperglicemia de estresse. A equação diferencial ordinária de 22 estados (ODE) foi originalmente construído medindo células sensíveis à insulina em resposta à exposição à insulina. Isso cria uma série de problemas numéricos ao combinar o modelo com o modelo de nível de organismo original de dinâmica de glicose e insulina. Primeiro, quando o modelo é exposto à entrada prolongada de insulina, há uma falha no fechamento do balanço de massa levando a um desvio na ativação mediada pela insulina. Isso é resolvido ajustando-se um sistema de dois estados, modelo simplificado não linear para o modelo original [92] usando uma série de desafios de insulina, conforme mostrado na Figura 6. O modelo simplificado de sinalização de insulina é combinado com o modelo de dinâmica de glicose e insulina em que o estado de efeito da insulina, $Q(t)$, na Figura 5 é substituído pelo modelo de nível celular, conforme mostrado na Figura 7. Concentração plasmática de insulina é alimentado como entrada para o modelo de célula e saída de translocação GLUT4 do modelo de célula é dimensionado para representar o efeito da insulina na redução da glicose. O modelo combinado é usado para ajustar a recuperação da sensibilidade à insulina em pacientes após a cirurgia [93]. O estudo [93] mediu resistência à insulina e a citocina IL-6, e afirma que IL-6 é responsável por causar insulina resistência. Os resultados deste ajuste de modelo não são mostrados devido à imprecisão geral deste suposição. Conforme discutido anteriormente, a infusão de IL-6 em humanos [66] não causa a resistência à insulina e, portanto, exigiu uma análise mais rigorosa da biologia subjacente. Enquanto o mecanismo proposto em [93] não parece governar o metabolismo humano, este artigo fornece uma importante ligação biológica entre o sistema imunológico e o metabolismo da glicose. A resolução das medições em [93] é da ordem de dias, enquanto nas seções anteriores, mostramos que esse mecanismo ocorre mais rapidamente, na ordem das horas. Portanto, é provável que a relação IL-6/resistência à insulina se forme a partir da seguinte sequência: mecanismos inflamatórios aumentam as concentrações de IL-6, que subsequentemente aumentam o cortisol níveis, levando à resistência à insulina. O componente que falta em [93] é o cortisol, que poderia descrever a correlação observada entre IL-6 e resistência à insulina.

2.1.3 Modelando o Eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal

O cortisol é um elemento chave para modelar a sobreposição entre a resposta imune inata e a resposta ao estresse. É um hormônio de resposta ao estresse responsável pela resistência à insulina, ativado pela resposta de citocinas inflamatórias. Ao modelar o cortisol, o principal desafio está representando as variações diurnas endógenas no hipotálamo-hipófise-adrenal eixo (HPA). A ativação cíclica do eixo HPA foi estudada e modelada usando várias formas de onda. Por exemplo, em [94] seis funções matemáticas diferentes foram comparadas ao ajustar as variações diurnas nas medidas séricas de cortisol. Uma função de condução de cosseno é usado em nosso próprio trabalho preliminar. No entanto, os parâmetros de tal ciclo são impraticáveis para identificar em tempo real para pacientes de cuidados intensivos. Há também uma série de fatores que afetam os ciclos de linha de base, incluindo as interações do sistema nervoso [95] e imunológico [95, 96], criando uma situação não identificável em cuidados intensivos [96].

A fim de estudar os efeitos da liberação de cortisol ativador de IL-6, um modelo de liberação de linha de base é ajustado usando o estudo de controle [67] descrito a seguir. Primeiro, o cortisol é modelado usando um termo de auto-inibição:

$$\frac{d\text{XCOR}(t)}{dt} = \frac{\text{Ub}(t) + \text{UI}(t) - k_d\text{XCOR}(t)}{\text{XCOR}(t)/k_3 + 1} \quad (2.1)$$

Aqui k_d é o coeficiente de depuração do cortisol encontrado na literatura [97]. Liberação de cortisol vem de duas fontes: linha de base $\text{Ub}(t)$ e IL-6 desencadeada, $\text{UI}(t)$. A auto-inibição é representada pelo denominador do primeiro termo na Equação (2.1), onde k_3 é a normalização concentração de cortisol. A IL-6 ativa a liberação de cortisol $\text{IU}(t)$ da seguinte forma:

$$\text{IU}(t) = \frac{k_1 \text{XIL6}(t)}{\text{XIL6}(t) + k_2} \quad (2.2)$$

Aqui, a ativação do cortisol por IL-6 é representada como uma função saturante de Michaelis-Menten com taxa máxima k_1 e concentração de ativação semi-máxima k_2 . A concentração plasmática de IL-6, XIL6 , é usado como entrada para o modelo, ativando a liberação de cortisol, $\text{UI}(t)$. Os resultados de ajustar um estudo de infusão de IL-6 humana [67] são mostrados na Figura 8. Em cada medição, um o valor de liberação de cortisol basal $\text{Ub}(t)$ é adequado para corresponder ao cortisol plasmático basal. O mesmo perfil de linha de base, $\text{Ub}(t)$, é então simulado ao ajustar os efeitos da infusão de IL-6 para remover

os efeitos de confusão da alteração do cortisol basal. O modelo é calibrado usando não linear regressão de mínimos quadrados. $Ub(t)$ varia para o caso de controle em cada ponto de tempo de medição para capturar o perfil de liberação de cortisol da linha de base mostrado na Figura 8. O erro entre o modelo previsões e dados em cada ponto de tempo foram ponderados pelo inverso do desvio padrão dos dados naquele momento como na Equação (2.12). $Ub(t)$ em cada medição. Chá a liberação de linha de base encontrada no controle é usada junto com a infusão de IL-6 para capturar IL-6 apenas ativação do cortisol. Os resultados do ajuste são mostrados na Figura 8.

Os intervalos de confiança de 95% dos parâmetros estimados são calculados usando nlparci em MATLAB (c 2015, The Mathworks, Natick, MA). Os valores de parâmetro resultantes e intervalos de confiança são mostrados na Tabela 2. Após a calibração do modelo usando um humano em estudo de fusão de IL-6 [67], o modelo foi usado para prever dois desafios LPS diferentes em humanos [72]. A hipótese testada foi que a resposta do cortisol observada após o LPS A infusão é principalmente governada pela interação da liberação de cortisol ativador de IL-6. Desta forma, nosso modelo previamente calibrado na Figura 8 foi primeiro ajustado à dinâmica basal do cortisol para extrair a versão de linha de base variável no tempo $Ub(t)$, conforme mostrado na Figura 9. Uma vez que a versão de linha de base foi extraído do caso controle, o modelo de liberação de cortisol acionado por IL-6 é validado simulando efeitos acionados por IL-6 usando o modelo calibrado anteriormente na Figura 9. O As trajetórias de IL-6 seguindo bolus de LPS de baixa e alta dose são usadas para conduzir o pré Modelo visivelmente calibrado conforme mostrado na Figura 10. Os resultados mostrados na Figura 10 validam nosso modelo e hipótese, que descreve IL-6 como a conexão primária que conduz o estresse hormônio de resposta cortisol da ativação imune inata de IL-6. Este modelo fornece uma bases para vincular os dois processos presentes na terapia intensiva que interagem para contribuir alterações significativas no metabolismo da glicose. O modelo final (seção 2.2.1) descrevendo O LPS e o metabolismo da glicose incorporaram esse efeito usando o TNF no lugar da IL-6 como condutor cortisol. Essa simplificação foi necessária devido a restrições de dados e ao fato de que o dinâmicas entre TNF e IL-6 após um desafio LPS são semelhantes [72]. O semelhante dinâmica entre TNF e IL-6 combinado com o fato de que TNF ativa IL-6 faz com que o contribuição relativa de cada componente não identificável sem dados experimentais específicos. Além disso, a auto-inibição do cortisol foi removida assim que a rede completa foi desenvolvida,

devido ao fato de que o efeito inibitório do cortisol sobre a resposta imune inata (TNF) teve o mesmo efeito, uma vez que o TNF foi usado como condutor do cortisol.

O trabalho descrito anteriormente leva, em última análise, a uma abordagem simplificada, onde a chave el Os elementos de cada via principal são incorporados em um modelo simplificado descrito na seção 2.2.1 . A interleucina 6 (IL-6) é um importante marcador imune inato responsável pela condução do cortisol, um hormônio do estresse primário que induz resistência à insulina hepática e periférica; paradoxalmente, IL-6 aumenta diretamente a captação de glicose via AMPK [68]. Nosso modelo final descreve essa dupla ativação/inibição da hiperglicemia de estresse com condução de TNF (combinação de TNF e IL-6) cortisol e simultaneamente aumentando a captação de glicose. Cada seta mostrada na Figura 12 representa envia um componente vital da hiperglicemia de estresse. Dados de infusão humana correspondentes de literatura acompanha cada seta que é um pré-requisito para nossos modelos representarem in vivo respostas humanas.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Desenvolvimento do Modelo e Premissas

Modelamos alterações metabólicas causadas por citocinas e hormônios após a infusão de lippopolissaco Charide (LPS) em humanos. O LPS desencadeia uma resposta inflamatória caracterizada pela citocinas TNF e IL-6, seguido de uma resposta anti-inflamatória pri agindo principalmente através do cortisol e do hormônio do crescimento, e incluindo a liberação de gliconeo glucagon ativador de gênese. Um modelo matemático parcimonioso representa efeitos de citocinas como TNF e os efeitos anti-inflamatórios como um único estado de cortisol. Chá rede de interações mostrada na Figura 11 foi desenvolvida usando dados de estudos humanos apenas [13, 67, 70, 72, 73], em um esforço para evitar as inconsistências e confundidores observados entre modelos de camundongos e humanos [42, 66, 68, 98]. Esses estudos são usados para desenvolver o relações de ativação/inibição entre TNF [71], cortisol [15, 72, 74] e insulina [13]. A Figura 11 é representada matematicamente pelo sistema de equação diferencial ordinária acoplada (ODEs) mostrados nas Equações (2.3) a (2.11). Farmacocinética do LPS injetado [99]

são modelados com a Equação (2.3). As equações (2.3) a (2.7) descrevem as relações a serem entre LPS, TNF e cortisol. Um estudo matemático previamente publicado e clinicamente validado modelo [100], mostrado nas Equações (2.8) a (2.11), descreve a dinâmica da glicose e insulina.

$$\frac{dXLP\ S(t)}{dt} = -\frac{XLP\ S(t)}{1,0 + \tilde{\gamma}ldXLP\ S(t)}, \quad XLP\ S(0) = \frac{ULP\ S}{VLP\ S} \quad (2.3)$$

$$\frac{dXLP\ S2(t)}{dt} = klf(XLP\ S(t) - XLP\ S2(t)) \quad (2.4)$$

$$\frac{dXT\ NC(t)}{dt} = klt\ 1 - \frac{XCOR(t)}{XCOR(t) + KM_{ct}} \quad XLP\ S2(t) - \tilde{\gamma}ldt + UT\ NF - \tilde{\gamma}kt_{dXT}\ NF(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dXCOR(t)}{dt} = \frac{k_{tc}XT\ NF(t)}{XT\ NF(t) + KM\ tc} - \tilde{\gamma}kcdXCOR(t) \quad (2.6)$$

$$\frac{dXCOR2(t)}{dt} = kcf(XCOR(t) - XCOR2(t)) \quad (2.7)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = nI(I(t) - Q(t)) - \frac{Q(t)}{1 + \tilde{\gamma}GQ(t)} \quad (2.8)$$

$$\frac{disse}{dt} = \tilde{\gamma}nKI(t) - \frac{nLI(t)}{1 + \tilde{\gamma}I(t)} - \tilde{\gamma}nI(I(t) - Q(t)) + + (1 - \tilde{\gamma}X^L) \frac{Uex(t)}{VII} \quad \frac{uen}{VII} \quad (2.9)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = \tilde{\gamma}pGG(t) - XIMGD(t) + \frac{P + EGPb - SNC}{GV} \quad (2.10)$$

$$XIMGD(t) = SI \quad \frac{Q(t)}{1 + \tilde{\gamma}GQ(t)} G(t) + ktgX \quad \frac{2}{T} NF(t)G(t) - \tilde{\gamma}kc2gXCOR2(t) - \tilde{\gamma}cdg \quad 1 \quad (2.11)$$

Os estados XLP S(t) e XLP S2(t) representam o LPS efetivo no sistema e o acativas impulsionadas pelo LPS, respectivamente. Um atraso de tempo, $\tilde{\gamma}ldt$, é adicionado entre o atraso Sinal LPS, ativação de XLP S2(t) e TNF para capturar o tempo necessário para pro biológico cessação do sinal LPS (isto é, sinalização celular, transcrição e tradução). Alterações em concentrações de citocinas e hormônios, XT NF(t) e XCOR(t), respectivamente, representam a alteração das concentrações basais de TNF e cortisol. O parâmetro UT NF representa a infusão de TNF de [70] escalonada pelo volume de distribuição de TNF. Equações (2.8) a (2.10) vem de [100], com a Equação (2.11) modificada para incluir citocina e cortisol efeitos de concentração, conforme anexo à formulação original. Os estados I(t) e G(t) são as concentrações plasmáticas de insulina e glicose, respectivamente. A insulina intermediária estado, Q(t), representa a insulina remota que dirige o termo insulino-dependente no glucose balance, XIMGD(t), e é responsável tanto pela supressão da insulina da glicose endógena

produção (EGP), bem como a captação de glicose mediada por insulina (IMGU), referida tivamente como dinâmica de glicose mediada por insulina (IMGD; Equação (2.11)). XIMGD(t), aqui modificado para representar IMGU e EGP. A equação (2.11) captura as mudanças no efeito da insulina induzidas por citocinas inflamatórias (sensibilidade aumentada) e hormônios (diminuição sensibilidade), como visto em humanos [15, 66, 71, 73]. Isso é representado pelo estado XT NF e é elevado ao quadrado para capturar o aumento dinâmico acentuado na ativação do IMGD. O cortisol inibe XIMGD(t) através de um estado filtrado XCOR2 que tem um atraso de tempo de \bar{y}_{cdg} que leva em conta o tempo de sinalização acima mencionado. O efeito do cortisol é retardado através de um filtro, além de o atraso para levar em conta o sinal de dispersão que aparece na dinâmica de inibição de glicose.

2.2.2 Dados humanos in vivo para calibração do modelo

Dados de três estudos diferentes [13, 70, 99] foram digitalizados usando WebPlotDigitizer [101] e utilizado para ajustar os parâmetros do modelo (Equações (2.3) a (2.11)). Os dados humanos in vivo foram explicitamente usado para que o modelo final represente a dinâmica clinicamente relevante no nível do paciente. Três estudos foram usados juntos para capturar níveis variados de resposta inflamatória, como bem como capturar vários componentes e interações não medidos simultaneamente dentro de um único conjunto de dados. A Figura 12 mostra as espécies interativas medidas em cada respectivo conjunto de dados. Os três conjuntos de dados consistem em dois desafios LPS diferentes [13, 99] e uma infusão contínua de TNF [70]. Dados de [99], uma injeção de LPS tipo EC-5 de 2 ng foi usada para ajustar os parâmetros kg , descrevendo a dinâmica do LPS e a ativação do LPS da liberação endógena de TNF. Dados de [70], um contínuo $1 \mu\text{g h}^{-1}\text{m}^2$ infusão de TNF humano recombinante, foram usados para capturar a dinâmica de TNF e efeitos do TNF na liberação endógena de cortisol. Aparência do TNF no plasma após a infusão é restrigido a atingir 99% da concentração no estado de equilíbrio em um mínimo de 30 minutos após infusão. Esta restrição é baseada em dados de infusão de TNF de [102]. Dados de [13], um LPS injeção tipo EC-6 de 20 foram usados para ajustar os parâmetros que descrevem kg endógeno induzido por LPS , Liberação de TNF, produção de cortisol induzida por TNF e inibição de TNF pelo cortisol. Desde os dois tipos de LPS variam entre [13] e [99], um fator de escala (k_{LPS}) é usado para estimar o equivalente EC-5 (de [99]) do EC-6 LPS usado em [13]. O conjunto de dados de [13] é também usado para calibrar a dinâmica de insulina e glicose resultante da infusão de insulina

e injeção de LPS. Durante o estudo, um clamp euglicêmico hiperinsulinêmico com infusão de 80 mU/m²/min foi realizada em um período de 10 horas, durante o qual um desafio de LPS foi administrado após as primeiras 2 horas do clamp, ou nenhum LPS foi administrado no caso controle. A citocina TNF e o hormônio cortisol foram amostrados cada hora de sangue. A glicose sanguínea foi mantida aproximadamente constante em 90 mg/dl usando uma infusão contínua de glicose; portanto, a quantidade de glicose infundida em função do tempo representa o IMGU além da supressão de EGP induzida por insulina, conforme representado em Equação (2.11).

2.2.3 Identificação de Parâmetros

A calibração do modelo é realizada em duas etapas. Primeiro, insulina basal e dinâmica da glicose (Equações (2.8) a (2.11)) foram calibradas com medições de glicose e insulina após um clamp euglicêmico hiperinsulinêmico [13] usando regressão não linear. Durante a calibragem, a regularização foi usada para manter os parâmetros do modelo próximos aos originalmente publicados parâmetros de [100]. Os parâmetros de linha de base recalibrados foram então usados no segundo fase de adaptação, onde o modelo captura os efeitos adicionais de TNF e cortisol na glicose absorção. Durante a segunda etapa de ajuste, os parâmetros da Equação (2.3) a (2.7) e Equação (2.11) são ajustadas simultaneamente usando a otimização Monte Carlo de cadeia de Markov (MCMC) para os três conjuntos de dados [13, 70, 99], conforme descrito anteriormente e mostrado na Figura 12.

2.2.3.1 Estágio I: Regressão Não Linear com Estimativa de Parâmetros de Regularização

no estágio I foi realizado usando regressão não linear de mínimos quadrados, lqnonlin, implementado em MATLAB (c 2015, The Mathworks, Natick, MA). O erro residual entre o modelo previsões e dados em cada ponto de tempo são ponderados pelo inverso do padrão da amostra desvio dos dados naquele momento da seguinte forma:

$$\min_{\hat{y}} \sum_{i=1}^{N_{\text{pontos}}} \frac{y_j(t_i) - \hat{y}(t_i, \hat{y})}{\hat{\sigma}_{ij}}^2 \quad (2.12)$$

Aqui, $y_j(t_i)$ são os dados medidos no tempo t_i durante o experimento j , que tem um padrão desvio de $\hat{\sigma}_{ij}$. A previsão do modelo é dada por $\hat{y}(t_i, \hat{y}_1, \dots, \hat{y}_M)$, que depende de \hat{y}_m ,

$m \in [1, M]$, os parâmetros do modelo. N é o número de pontos de dados e M é o total número de parâmetros do modelo sendo calibrados. A regularização log transformada penaliza desvios de parâmetros do modelo publicado anteriormente [100]. Mostrado na Equação (2.13), os parâmetros de linha de base que governam a dinâmica da glicose e da insulina foram ajustados, minimizando o logaritmo da diferença de fração entre os parâmetros dos estudos publicados anteriormente. Tal regularização penaliza grandes desvios dos parâmetros publicados e é assimétrica a penalizar mais fortemente a redução dos parâmetros existentes a zero, uma possível consequência de ter dados que são mais esparsos do que os dados usados para construir o modelo original [100].

$$\min_{\vec{y} (XN=1)} \frac{\sum_{i=1}^M \frac{|y_i(t_i) - y(t_i, \vec{y})|}{y_i}}{+\vec{y} X} \log_{10} \frac{\vec{y}_j}{\vec{y}_{j-2}} \quad (2.13)$$

Aqui a soma residual do erro quadrado é complementada com uma penalidade para o parâmetro deviação dos parâmetros nominais \vec{y} de [100]. O parâmetro de ponderação, \vec{y} , é usado para negociar fora das contribuições relativas da qualidade de ajuste, $\log_{10} \frac{\vec{y}_j}{\vec{y}_{j-2}}$ e consistência de parâmetro $i=1$ com [100] $\log_{10} \frac{\vec{y}_j}{\vec{y}_{j-2}}$.

2.2.3.2 Estágio II: Cadeia de Markov Monte Carlo Após a linha de base insulina e glicose dinâmicas são ajustadas no estágio I, o espaço paramétrico é explorado usando uma cadeia de Markov Monte Carlo (MCMC) busca com têmpora paralela para fornecer distribuições posteriores para os parâmetros do modelo, como em [103]. Os passos de parâmetros relativos são amostrados a partir de uma distribuição gaussiana e aceitos de acordo com a probabilidade $e^{-J(\vec{y})/T(k)}$. Os valores dos parâmetros trocam por valores encontrado em cadeias de temperatura vizinhas, T , com probabilidade $e^{-J(\vec{y})/T}$. O vetor T é a faixa de temperaturas paralelas T (índice) $\in \{T(1), \dots, T(k)\}$. Aqui $J(\vec{y})$ é a função energia definido como:

$$J(\vec{y}) = \sum_{d=1}^{D/N} \sum_{i=1}^{n/D} \frac{|y_i(t_i) - y(t_i, \vec{y})|^2}{y_i} \quad (2.14)$$

A equação (2.14) contém a soma do quadrado do erro residual e é proporcional ao negativo estimativa de probabilidade logarítmica. Os dados medidos no tempo t_i são comparados com o modelo com parâmetros \vec{y} , $j \in [1, M]$. D é o número de pontos de dados por conjunto de dados d e M é o número total de parâmetros do modelo.

O MCMC foi executado em um total de 1e06 etapas com uma tentativa de troca a cada 25 etapas. Parâmetro os valores são salvos durante cada tentativa de troca, resultando em 4e04 conjuntos de parâmetros salvos. Chá o tempo de autocorrelação integrado conforme definido em [104] é calculado para cada parâmetro. Chá o tempo máximo absoluto de autocorrelação integrada entre os parâmetros é 3e $\ddot{\gamma}$ 12. O baixo o tempo de autocorrelação integrado indica que o número de simulações durante o MCMC é suficiente para aproximar as distribuições de parâmetros posteriores.

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Calibrando a Glicose da Linha de Base e a Dinâmica da Insulina

Para a primeira etapa de calibração do modelo, foi utilizada regressão não linear regularizada para ajustar farmacocinética e farmacodinâmica da insulina basal durante um período de 80 $\frac{mU}{m^2 \text{ min}}$ infusão de insulina [13]. A dinâmica da glicose mediada por insulina é calculada como em [13], onde $M(t)$ é a mudança percentual na captação de glicose a partir de 120 minutos após o início de uma infusão como mostrado na Equação 2.15.

$$M(t) = 100 \times \frac{IMGD(t) - IMGD(120)}{IMGD(120)} \quad (2.15)$$

Os parâmetros nas Equações (2.8) a (2.11) foram ajustados para corresponder a $M(t)$, enquanto simultaneamente capturando insulina endógena de linha de base (constante), bem como a concentração de insulina, $I(t)$. O coeficiente de regularização, $\dot{\gamma}$ da Equação (2.13), foi determinado por varredura sobre um faixa de valores de $\dot{\gamma}$ de 0 a 2 em incrementos de 0,001. A inclinação absoluta máxima do derivada para cada termo ocorreu em $\dot{\gamma} = 0,74$, indicando um trade-off razoável entre ajustando o conjunto de dados atual e a proximidade com os valores dos parâmetros originais. Valores do os parâmetros ajustados comparados aos valores nominais são mostrados na Tabela 3.

2.3.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica do LPS

Na segunda etapa de ajuste, três conjuntos de dados diferentes foram usados para calibrar o modelo Equação (2.3) a (2.7) e Equação (2.11). A Figura 14 mostra o modelo calibrado capturando a farmacocinética do LPS, bem como a resposta do TNF de [99] após uma dose de $2 \frac{\text{ng}}{\text{kg}}$ injeção de LPS. O parâmetro VLP S é encontrado como a dose inicial de $2 \frac{\text{ng}}{\text{kg}}$ dividido pela condição inicial do simulação do modelo na Figura 14 (topo). A liberação não linear da Equação (2.3) foi necessária para capturar a eliminação rápida de LPS plasmático visto na Figura 14. Grande parte da variabilidade na resposta do TNF ocorre durante o máximo, entre 50 e 100 minutos após o LPS administração, que é recapitulada na variabilidade do modelo representada como vermelho e bege intervalos de confiança na Figura 14 (abaixo). A Figura 15 mostra o modelo comparado ao TNF e dados de cortisol de [70], onde $1 \frac{\mu\text{g}}{\text{h m}^2}$ de TNF recombinante humano é continuamente infundido em seres humanos saudáveis. Concentrações de TNF e cortisol no plasma simuladas mostradas em A Figura 15 segue os dados de [70]. A Figura 16 mostra o modelo calibrado capturando TNF e a dinâmica do cortisol de [13] após $2 \frac{\frac{\text{voc}}{\text{kg}}}{\text{kg}}$ injeção de LPS. O fator de conversão tween EC-5 e EC-6 tipo LPS, kLP S, foi adequado para capturar a magnitude da resposta do TNF visto na Figura 16 (topo), onde a maior variabilidade nos dados e no modelo ocorre durante o pico de resposta do TNF após a administração de LPS. Dinâmica do cortisol impulsionada por TNF são capturados em duas magnitudes diferentes: (1) após um bolus de LPS alto, mostrado na Figura 16 (abaixo) e (2) durante uma infusão baixa de TNF, mostrada na Figura 15 (abaixo). A concordância entre as simulações e os dados mostra que o modelo captura tanto o alcance quanto o não linearidade da relação dinâmica entre TNF e cortisol. Superestimativa de cortisol do último ponto de dados é causado pelo ajuste simultâneo de cortisol em 15 e longos medidas de termo poderiam elucidar qual valor de cortisol é mais preciso. A Figura 17 mostra o modelo capturando os efeitos da inflamação (TNF) e anti-inflamação (cortisol) sobre dinâmica da glicose mediada por insulina na Equação (2.15). O TNF e cortisol dependentes termos na Equação (2.11) são adequados para corresponder aos dados de [13] seguindo um $2 \frac{\frac{\text{voc}}{\text{kg}}}{\text{kg}}$ Injeção de LPS administrado 120 minutos após o início de uma infusão contínua de insulina de $80 \frac{\text{mU}}{\text{min m}^2}$. O grande quantidade de variabilidade do modelo em torno de 90 minutos após a infusão de insulina é indicativa de os efeitos do TNF (inflamação) em aumentos rápidos na captação de glicose. O modelo captura

possíveis variações individuais e destaca o intervalo de tempo durante o qual esperamos que o paciente variações específicas para ter o maior impacto na dinâmica da glicose no sangue. O modelo pode portanto, informar períodos de tempo potenciais de maior risco com base nessas regiões altamente variáveis no tempo, como visto na Figura 17. A diminuição na captação de glicose começando em torno de 250 minutos após o início da infusão de insulina mostra os efeitos retardados do cortisol (anti-inflamatório) causando resistência à insulina.

2.4 DISCUSSÃO

Mostramos que as interações entre o sistema imune inato humano e o sistema endócrino A resposta metabólica pode ser modelada usando uma estrutura simplificada relacionando mecanismos-chave motoristas. A farmacocinética e farmacodinâmica da insulina basal são calibradas usando dados de um estudo de infusão de LPS publicado anteriormente [13]; regularização foi usada para manter os parâmetros do modelo fisiologicamente motivado perto de seus valores originalmente publicados para pacientes críticos [100]. A ativação complexa e feedback negativo entre TNF, cortisol, e LPS é capturado usando uma estrutura de equação diferencial ordinária com parâmetro ters se encaixam através da pesquisa Markov Chain Monte Carlo (MCMC) para explorar o cenário de parâmetros em três conjuntos de dados diferentes [13, 70, 99]. Os modelos de linha de base e de desafio inflamatório combinam-se para descrever as contribuições da resposta inflamatória ao glu mediado por insulina dinâmica de casos. O modelo resultante fornece uma descrição mecanicamente motivada das principais biomarcadores que conduzem a mudanças transitórias no metabolismo da glicose após um quadro inflamatório agudo desafio.

O modelo original da literatura [100] e a farmacocinética e farmacocinética da insulina publicada dados farmacodinâmicos [13] mostram concordância com os parâmetros do modelo derivados da literatura, para dentro de pequenas mudanças (Tabela 3). Tal concordância indica que o modelo captura efetivamente os efeitos combinados da captação de glicose mediada por insulina (IMGU) e supressão de insulina da produção endógena de glicose (EGP) em um efeito matematicamente combinado, coletivamente aqui referida como dinâmica de glicose mediada por insulina (IMGD(t), Equação (2.11)). Chá único ajuste de parâmetro livre durante a calibração da linha de base é o parâmetro Uen, o endógeno

liberação de insulina. Optamos por modelar Uen como uma constante, em vez de empregar fisiologicamente dinâmica impulsionada, devido ao rápido aumento da insulina exógena que marginalizaria a efeito de mudanças na liberação endógena de insulina.

A análise de correlação é realizada nas distribuições de parâmetros obtidas do MCMC. O coeficiente de correlação ($\hat{\gamma}$) é calculado entre cada par de parâmetros ao longo do 4e04 valores de parâmetros salvos. A análise excluiu os parâmetros regularizados anteriormente publicados apresentado [100] resultando em análise para os 16 restantes na tabela 4. Dois pares foram encontrados para ser altamente correlacionado com um $\hat{\gamma} \approx 0,95$. A taxa de degradação do TNF, ktd, está altamente correlacionada com a taxa de infusão de TNF escalonada UT NF ($\hat{\gamma} = 0,99$). Da mesma forma, a degradação do cortisol kcd e a magnitude da ativação do cortisol pelo TNF, ktc são altamente correlacionadas ($\hat{\gamma} = 0,95$). Estes se correlacionam indicações indicam que um único parâmetro pode ser usado no lugar de cada par correlacionado, com um fator de escala constante correspondente. Esta substituição constante seria útil para ajustar pacientes em cuidados intensivos porque reduz o número total de parâmetros ajustados para capturar o modelo metabólico guiado pela inflamação.

O modelo simplificado de ação em massa captura a ativação, propagação e dinâmica de inibição do LPS conduzindo TNF e cortisol, que acabam por causar alterações na Dinâmica da glicose mediada por insulina. A escala e o escopo das interações dentro do modelo foram escolhidos para enfatizar a dinâmica humana observada, excluindo assim alguns resultados de estudos em células e animais para manter a aplicabilidade a seres humanos.

Os componentes primários do modelo representam uma rede simplificada combinando múltiplas efeitos. O aumento da captação de glicose observado com infusões de TNF [71] e IL-6 [66] em humanos são combinados no estado TNF, porque suas contribuições relativas não podem ser identificados independentemente a partir dos dados da série temporal em [13, 70, 99]. Da mesma forma, o contador Os efeitos da insulina do cortisol, glucagon e hormônio do crescimento são combinados no estado de cortisol. devido ao fato de que, em muitos dos conjuntos de dados usados, há uma grande quantidade de sobreposição dinâmica entre essas espécies. Esses componentes primários simplificados desempenham um papel fundamental na regulação do efeito da insulina na dinâmica da glicose e são o primeiro passo para descrever matematicamente a interação complexa de inflamação, anti-inflamação e metabolismo na glicose-insulina dinâmica. Experimentos adicionais e medições de seres humanos podem ajudar

resolver as contribuições individuais dessas espécies combinadas de interesse enquanto simultaneamente informando estimativas de variabilidade interpaciente.

A hiperglicemia de estresse é induzida mecanicamente por processos inflamatórios, anti-inflamatórios e sinalização metabólica. O modelo matemático que desenvolvemos concilia essa dinâmica complexa e fornece resolução temporal para explicar os efeitos observados da insulina durante inflamação grave. O modelo geral descreve os principais impulsionadores da mudança metabólica durante inflamação grave. Principais medições desses componentes primários nas duas vias poderia fornecer uma impressão digital metabólica a ser usada para identificar o grau de resistência à insulina em um paciente durante a inflamação aguda. Este tipo de conhecimento metabólico fundamental pode ser usado para o tratamento da hiperglicemia de estresse em cuidados intensivos.

Nosso modelo é um primeiro passo para entender a dinâmica entre inflamação e função endócrina. A compreensão mecanicista por meio de modelagem pode identificar pontos de ação dentro da cascata de interação. Embora citocinas adicionais, hormônios e sinais via de desenvolvimento requerem mais estudo experimental e de modelagem (por exemplo, IL-6, IL-10, epinefrina, hormônio do crescimento, glucagon), experimentos adicionais irão melhorar ainda mais a qualidade e resolução do modelo e compreensão clínica da hiperglicemia induzida por estresse. este resolução metabólica pode ser usada para diferenciar coortes de tratamento, bem como fornecer previsões lógicas de várias trajetórias de resultados e riscos. Além disso, o estabelecimento de pontos adicionais de atuação também podem identificar novos tratamentos para melhorar a glicemia controle em pacientes críticos. Resolvendo as contribuições que levam à glicemia rápida A dinâmica fornece informações importantes para o projeto de um sistema de apoio à decisão para manter o sangue controle de glicose. Tal sistema poderia estimar os níveis metabólicos subjacentes de um paciente individual. estado, por meio de simulação e coleta de medições chave, para permitir a personalização em tempo real tratamento.

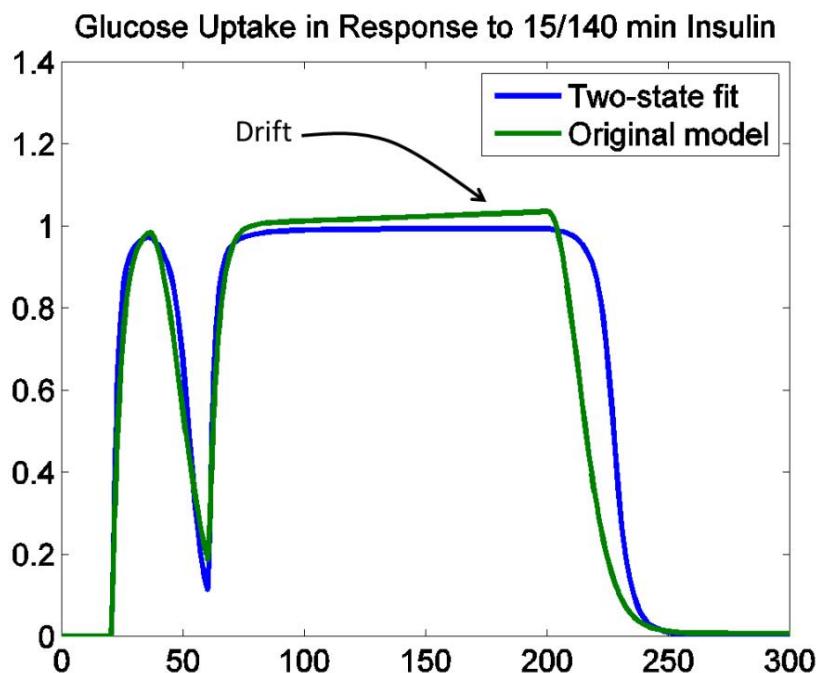


Figura 6: Modelo simplificado (azul) ajustado ao modelo original (verde) seguindo duas insulinas diferentes desafios de 15 minutos e 140 minutos. A deriva torna-se clara durante os 140 min mais longos infusão de insulina.

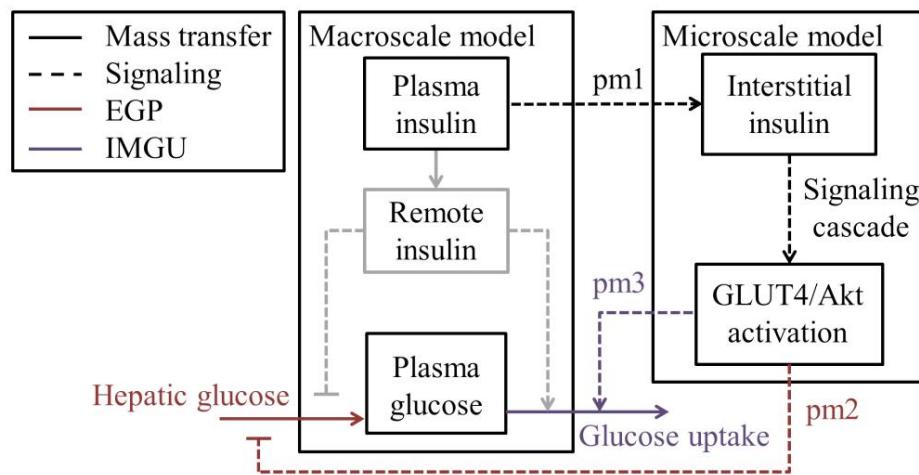


Figura 7: Estrutura do modelo multiescala. A insulina plasmática é dimensionada pelo parâmetro pm1 como fração difuso. Os efeitos celulares (direita) são multiplicados pelos fatores de escala pm2 (endógeno produção de glicose: EGP) e pm3 (captação de glicose mediada por insulina: IMGU).

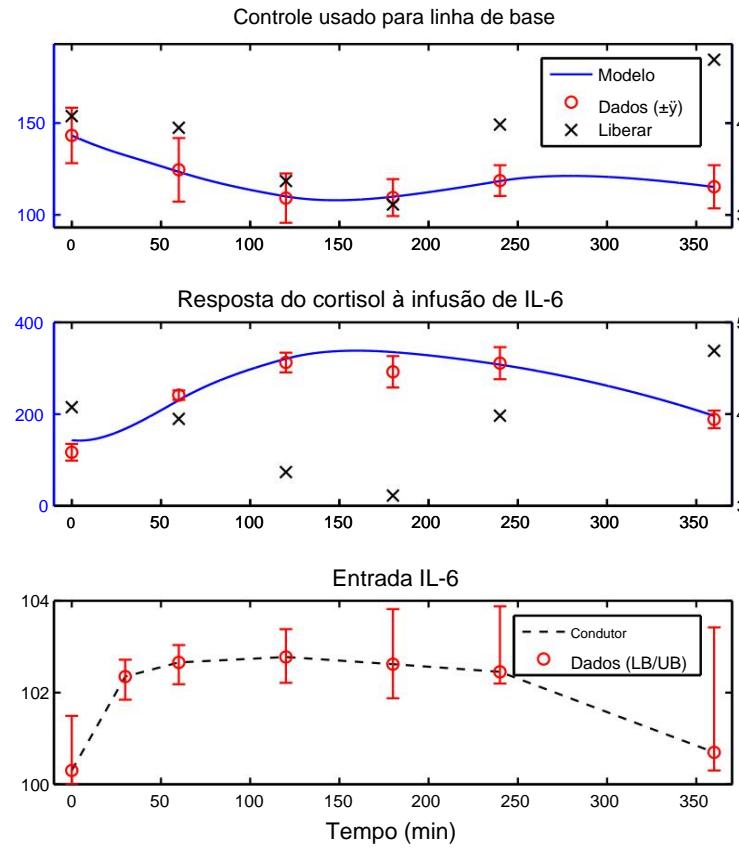
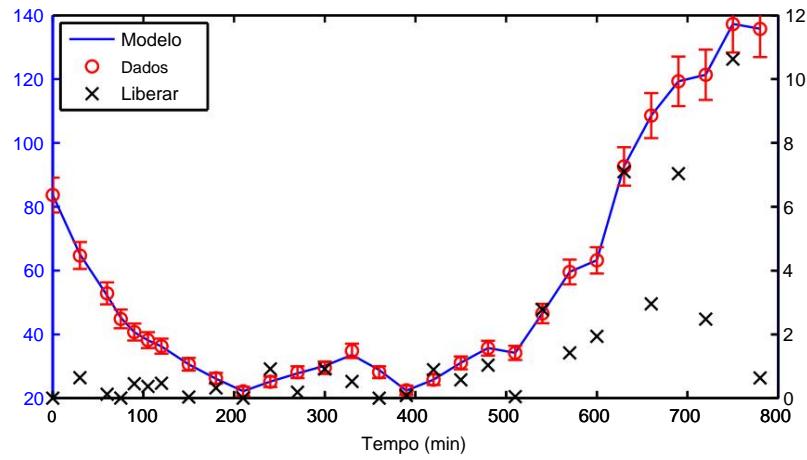


Figura 8: Níveis de cortisol basais (topo: vermelho) usados para ajustar a liberação basal de cortisol (topo/meio: preto) para combinar a linha de base do modelo (superior: azul) com os dados (superior/meio: vermelho). Ajuste do modelo resultante (meio: azul) do cortisol plasmático em função da infusão de IL-6 (abaixo).

Tabela 2: Conjunto de parâmetros para o modelo de cortisol de condução de IL-6.

Valor do parâmetro CI(\pm)			Unidades
kd	0,0105 fixo [97]		min $^{-1}$
k1	169,4	35,6	ng pg $^{-1}$ min $^{-1}$
k2	2.059	391,2	pg ml $^{-1}$
k3	27,9	< 0,0	ng ml $^{-1}$
u(t)	3.1-4.7	0,7	ng ml $^{-1}$ min $^{-1}$

Figura 9: Linha de base de cortisol medida para conjunto de dados de previsão ($n = 26$) [72]. Modelo (azul) se encaixa para controlar os dados (vermelho) ajustando a liberação de cortisol basal (direita: preto).

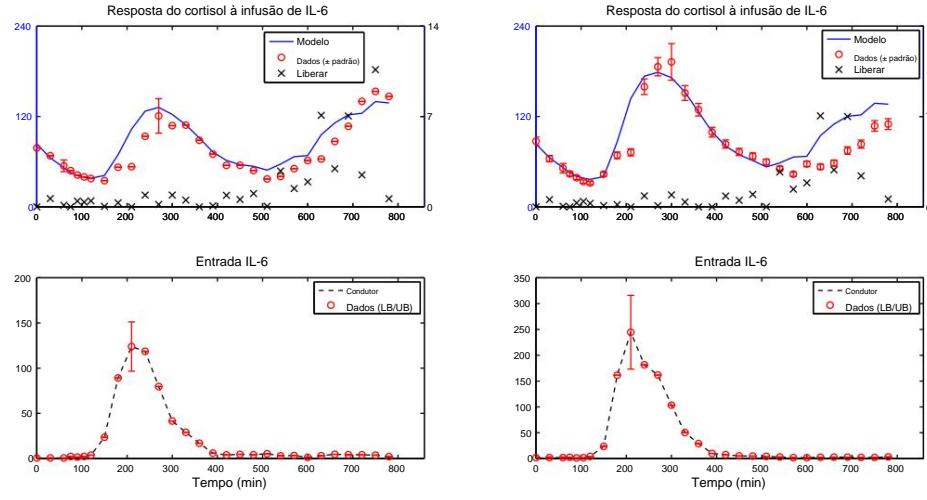


Figura 10: Baixo, $0,4 \text{ ng} / \text{kg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n = 16$), infusão de LPS (esquerda) e alta, $0,8 \text{ ng} / \text{kg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=12$), infusão de LPS (direita) são previstos pelo modelo do conjunto de dados anterior [67]. IL-6 (abaixo) impulsiona o cortisol liberar. Liberação de linha de base usada como fonte subjacente para dois níveis de dose de LPS diferentes.

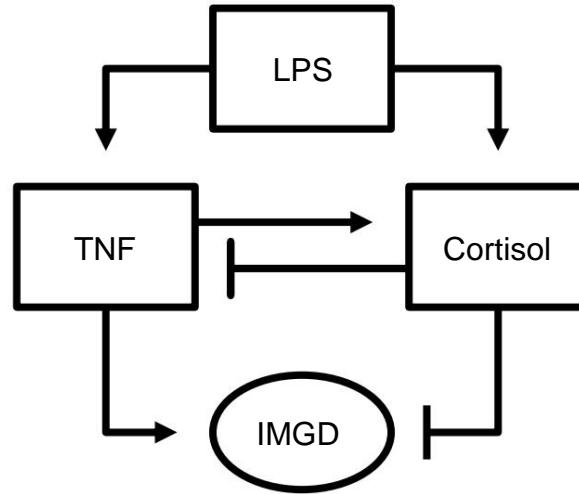


Figura 11: Crosstalk entre a resposta inflamatória (representada pelo TNF, à esquerda) e a resposta anti-inflamatória (representada pelo cortisol, à direita). Ambos os caminhos levam a mudanças na dinâmica da glicose mediada por insulina (IMGD).

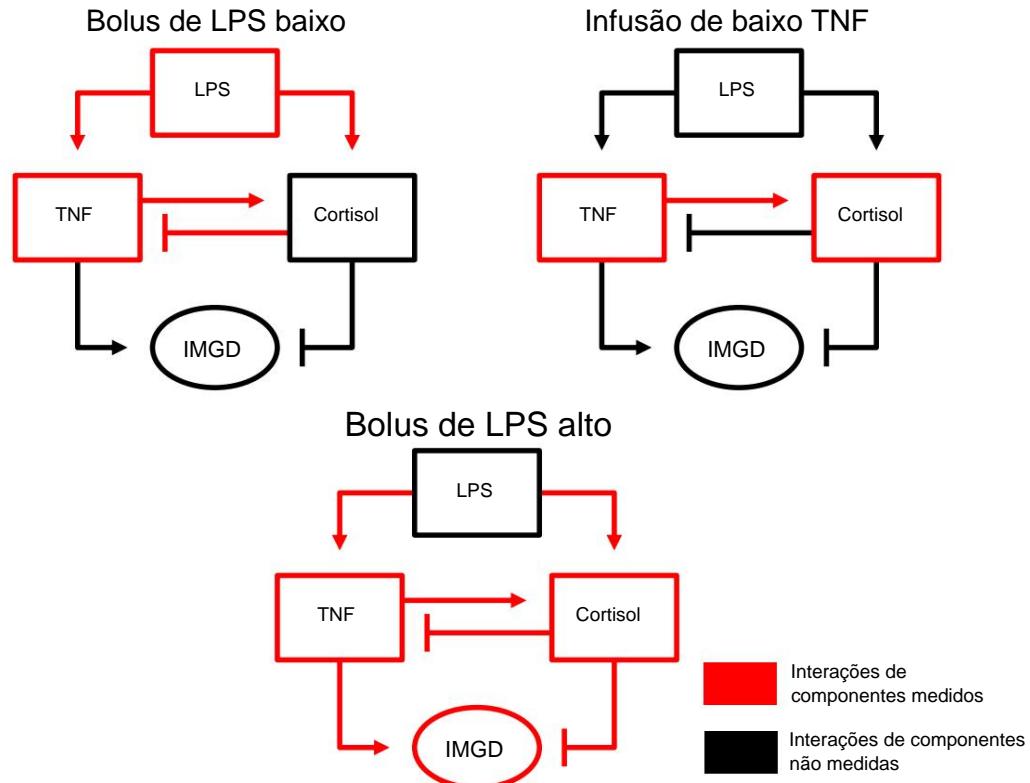


Figura 12: Componentes medidos dos três conjuntos de dados diferentes usados simultaneamente em ajustando o modelo (Equações (2.3) a (2.7) e Equação (2.11)). Canto superior esquerdo: um LPS de baixa dose bolus [99] é administrado com LPS plasmático e TNF medidos. Superior direito: um contínuo, baixo dose de infusão intravenosa de TNF [70] com TNF plasmático e cortisol medidos. Fundo centro: um bolus de alta dose de LPS [13] é administrado com TNF plasmático, cortisol, insulina e glicose medida.

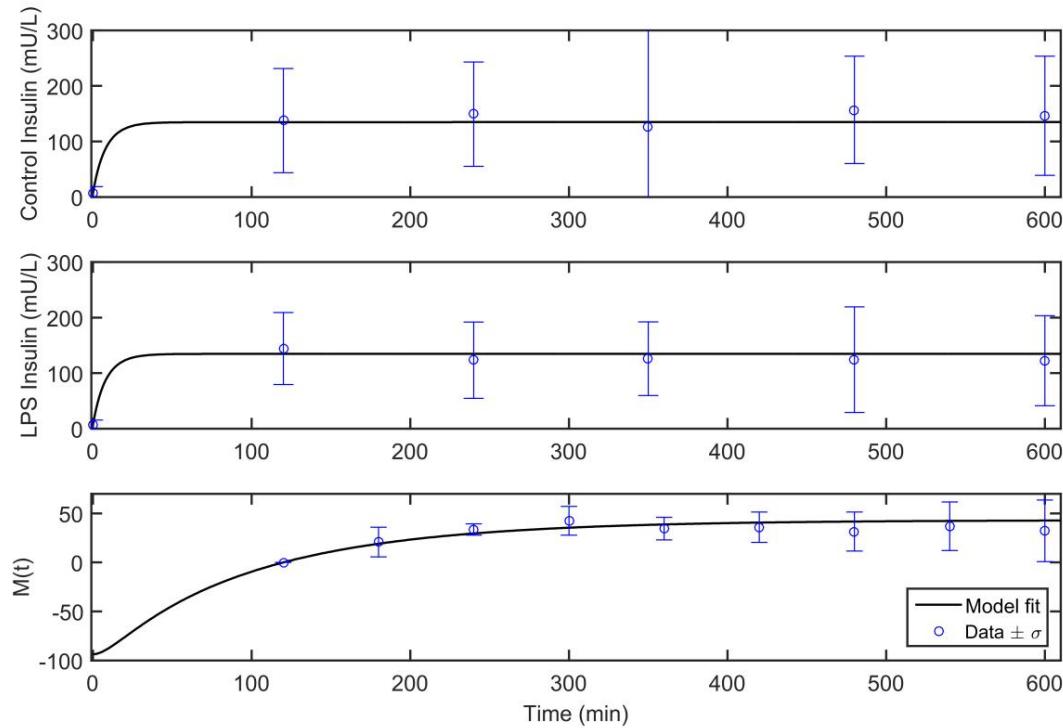


Figura 13: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 desvio padrão, de [13]) durante uma infusão contínua de insulina. As concentrações de insulina para controle (topo) e desafio LPS (meio) são adequadas, além do efeito da insulina na captação de glicose (parte inferior). Os parâmetros usados para ajustar esses dados são regularizados para dar conta da falta de dinâmica resolução.

Tabela 3: Parâmetros do modelo estágio I. Parâmetros sem valor para Melhor foram
não ajustado da publicação original [100].

Unidades de Parâmetro Nominal [100]		Melhor	Razão
aG	$\frac{eu}{mU}$	1.54e-02	5,67e -03 3,68e -01
nenhum	miny1 3,00e -03		1,47e -03 4,91e -01
nC	miny1 3,00e -03		9,63e -03 3,21e + 00
nK	miny1 5,42e -02		4.36e -02 8.05e -01
nL	miny1 1,58e -01		1.12e -01 7.07e -01
terho	$\frac{eu}{mU}$	1,70e - 03	2,01e -03 1,18e + 00
VII	eu	3,15e+00	4,76e+00 1,51e+00
XG	Nenhum	6.70e - 01	6,77e0 -1 1,01e + 00
uen	$\frac{mU}{min}$		1,49e + 01
ÿ	Nenhum		7.41e-01
pG	miny1 6,00e -03		
E SE	$\frac{eu}{mU min}$	3.00e - 04	
P	$\frac{mg}{min}$	0e + 00	
EGPb	$\frac{mg}{min}$	2.09e+02	
SNC	$\frac{mg}{min}$	5,40e + 01	
VG	dl	1.33e + 02	

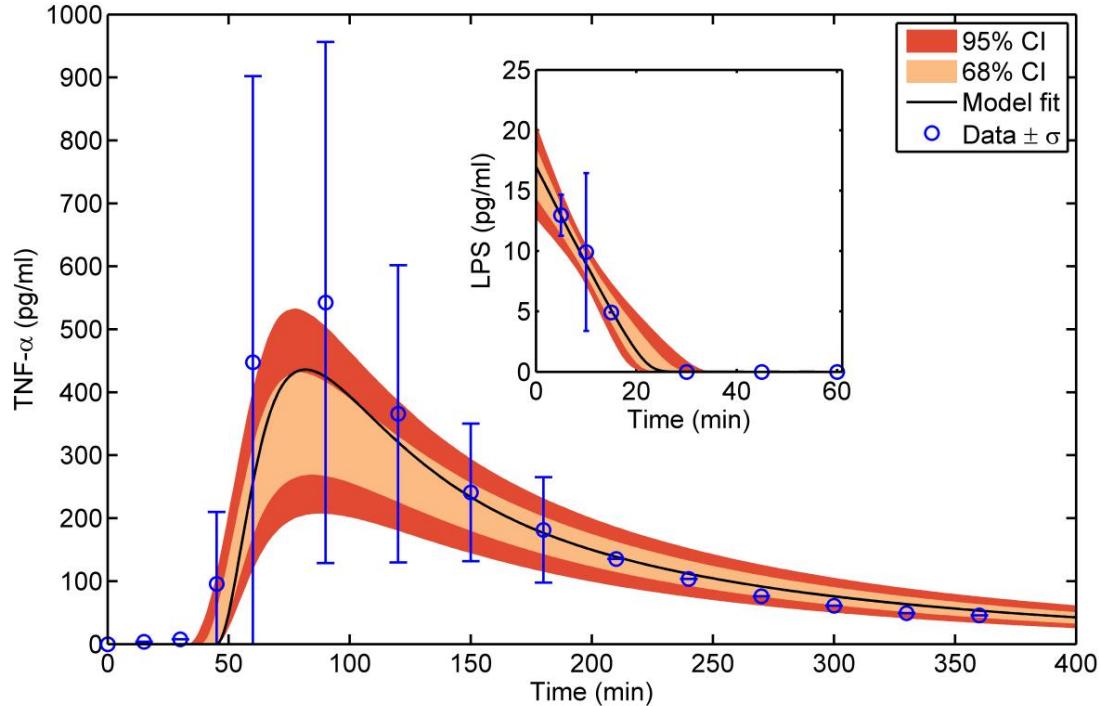


Figura 14: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 desvio padrão) para LPS (superior) e TNF (inferior) de [99] após uma injeção de bolus de 2 EC-5 $\frac{\text{ng}}{\text{kg}}$ LPS no tempo = 0. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

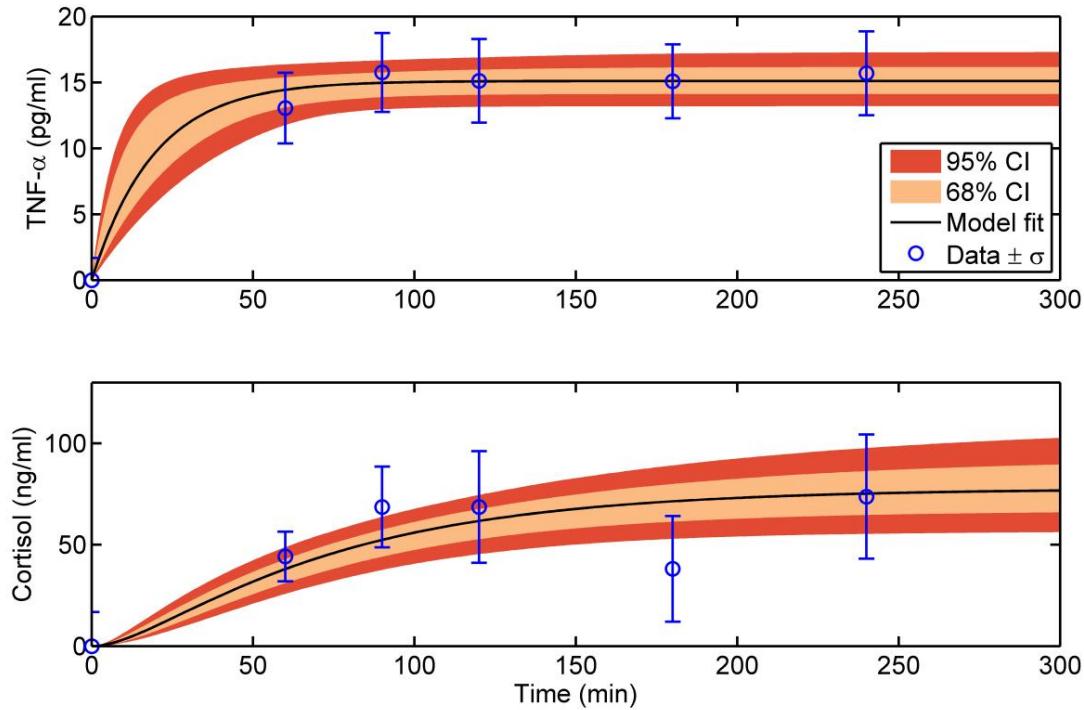


Figura 15: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 desvio padrão) para TNF (superior) e cortisol (inferior) de [70] após uma infusão contínua de TNF. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança em resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

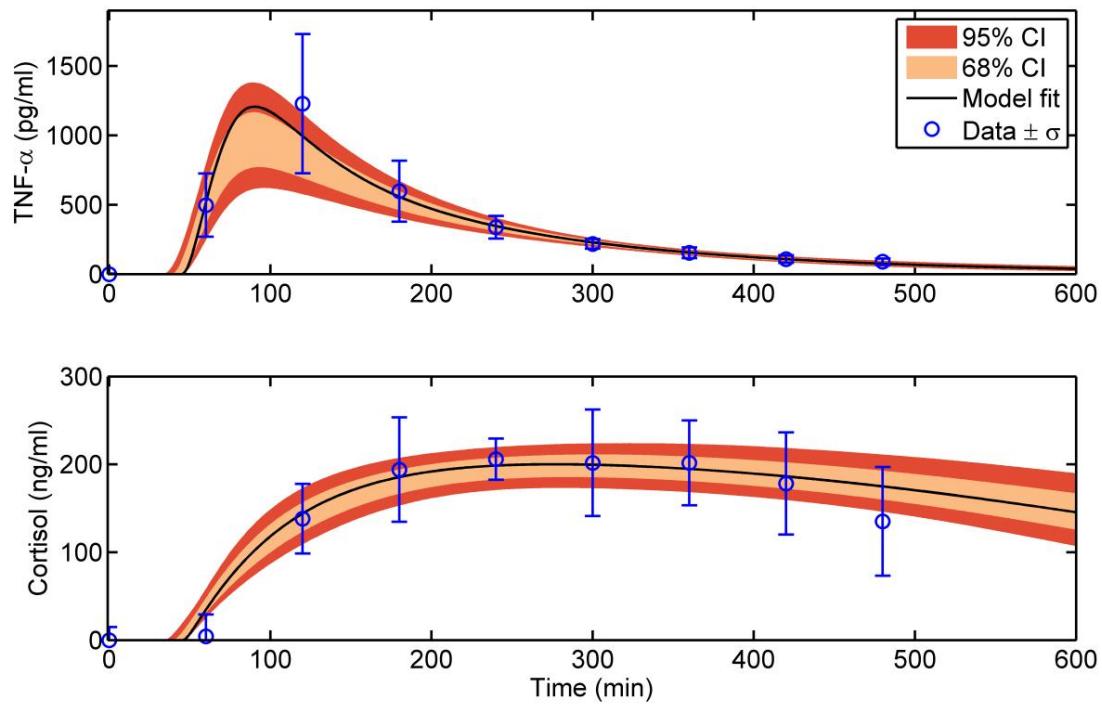


Figura 16: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 desvio padrão) para TNF (superior) e cortisol (inferior) de [13] após uma injeção de bolus de LPS no tempo = 0. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

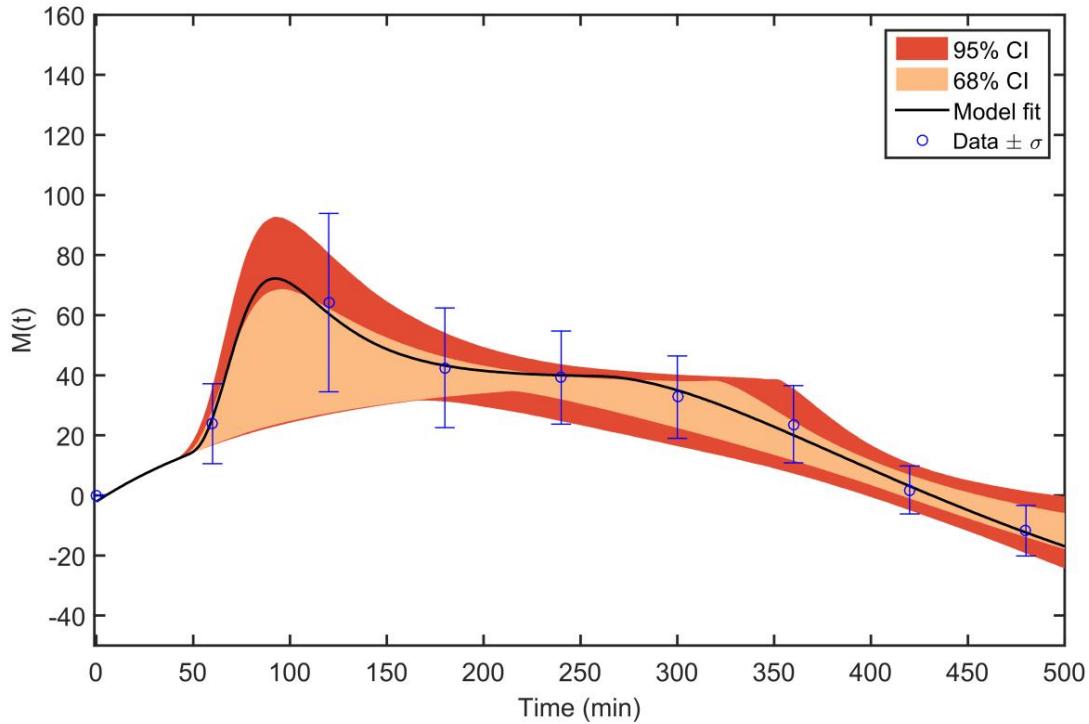


Figura 17: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 desvio padrão) para alteração percentual IMGD descrita na Equação (2.15).

Dados de [13] após uma injeção de bolus de LPS no tempo = 0 minutos durante um infusão de insulina começando no tempo = -120 minutos. A região sombreada denota 68% (bege) e Confiança de 95% (vermelho) na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

Tabela 4: Parâmetros do modelo Fase II. Os melhores valores de parâmetro do modelo encontrados com MCMC com valor mínimo e máximo do top 95% do MCMC aceito amostras.

Parâmetro (unidades)	Melhor	Mínimo 95%	Máximo 95%
VLP S($\frac{\text{eu}}{\text{kg}}$)	1,18e $\ddot{\gamma}$ 01 8,26e $\ddot{\gamma}$ 02 1,98e $\ddot{\gamma}$ 01		
$\ddot{\gamma}\text{ld}(\frac{\text{ml}}{\text{página}})$	1,16e + 00 5,14e $\ddot{\gamma}$ 01 3,29e + 00		
kIf (min $\ddot{\gamma}$ 1)	6,58e $\ddot{\gamma}$ 03 2,88e $\ddot{\gamma}$ 03 1,01e $\ddot{\gamma}$ 02		
KMct($\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$)	8,69e + 01 8,70e $\ddot{\gamma}$ 02 8,69e + 04		
kIt(min $\ddot{\gamma}$ 1)	4,35e + 01 5,04e + 00 1,64e + 04		
$\ddot{\gamma}\text{ltd}(\text{min})$	4,47e + 01 1,70e + 01 4,50e + 01		
Utnf ($\frac{\text{pg}}{\text{—}}$)	7,84e $\ddot{\gamma}$ 01 2,55e $\ddot{\gamma}$ 01 2,74e + 00		
min) ktd(min $\ddot{\gamma}$ 1)	5,19e $\ddot{\gamma}$ 02 1,41e $\ddot{\gamma}$ 02 1,59e $\ddot{\gamma}$ 01		
ktc($\frac{\text{ng}}{\text{pg}}$)	3,43e+00 1,39e+00 8,21e+00		
KM tc($\frac{\text{pág}}{\text{min}}$)	2,78e + 01 8,43e + 00 7,56e + 01		
kcd(min $\ddot{\gamma}$ 1)	1,55e $\ddot{\gamma}$ 02 5,12e $\ddot{\gamma}$ 03 3,82e $\ddot{\gamma}$ 02		
kcf (min $\ddot{\gamma}$ 1)	3,24e $\ddot{\gamma}$ 03 3,24e $\ddot{\gamma}$ 06 3,24e + 00		
$\ddot{\gamma}\text{c2g}(\frac{\text{ml}}{\text{ng}} \frac{\text{mg dlmín}}{\text{—}})$	2,14e $\ddot{\gamma}$ 03 5,44e $\ddot{\gamma}$ 04 1,23e + 00		
$\ddot{\gamma}\text{cdg}(\text{min})$	2,55e + 02 2,55e $\ddot{\gamma}$ 01 1,60e + 05		
$\frac{\text{mL2}}{\text{ktg}(\frac{\text{pg2 min}}{\text{—}})}$	1,28e $\ddot{\gamma}$ 09 1,28e $\ddot{\gamma}$ 12 1,03e $\ddot{\gamma}$ 08		
klps($\frac{\text{ngEC5}}{\text{CEU6}}$)	1,82e $\ddot{\gamma}$ 01 6,70e $\ddot{\gamma}$ 02 5,43e $\ddot{\gamma}$ 01		

3.0 MODELANDO A RESPOSTA HORMONAL CONTRAREGULATÓRIA HIPOGLICEMIA SEGUINTE

3.1 INTRODUÇÃO

A resposta endógena à hipoglicemia consiste na liberação de hormônios epinefrina, norepinefrina, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento, com outros fatores são glucagon e epinefrina [91, 105]. Esses hormônios realizam uma série de funções endógenas que resultam em aumento da concentração de glicose no sangue. O coletivo de funções da resposta hormonal contrarreguladora são diminuir a absorção de glicose nos tecidos periféricos, diminuindo a sensibilidade à insulina e desencadeando a liberação de fornecimento de glicose para a corrente sanguínea a partir do fígado. A maioria dos estudos de controle de glicose não vê taxas triviais de hipoglicemia induzida por insulina. Como resultado, é necessário compreender a resposta endógena a tal evento, como médicos, ou um DSS baseado em modelo, estará fazendo decisões de controle de glicose na presença desta resposta.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Desenvolvimento do Modelo e Premissas

A fim de capturar a resposta contrarregulatória endógena à hipoglicemia, dimensionar extensões de modelo baseado em ação em massa para um modelo matemático publicado anteriormente da dinâmica de glicose e insulina [100] que descrevem dados de estudos clínicos publicados anteriormente estudos [74, 78, 79, 82]. Os hormônios contrarreguladores resultantes de indução exógena

hipoglicemia levam ao aparecimento de resistência à captação de glicose mediada por insulina (IMGU) e aumento da produção endógena de glicose (EGP). A rede resultante de interações modeladas A Figura 18 é representada matematicamente e se ajusta simultaneamente

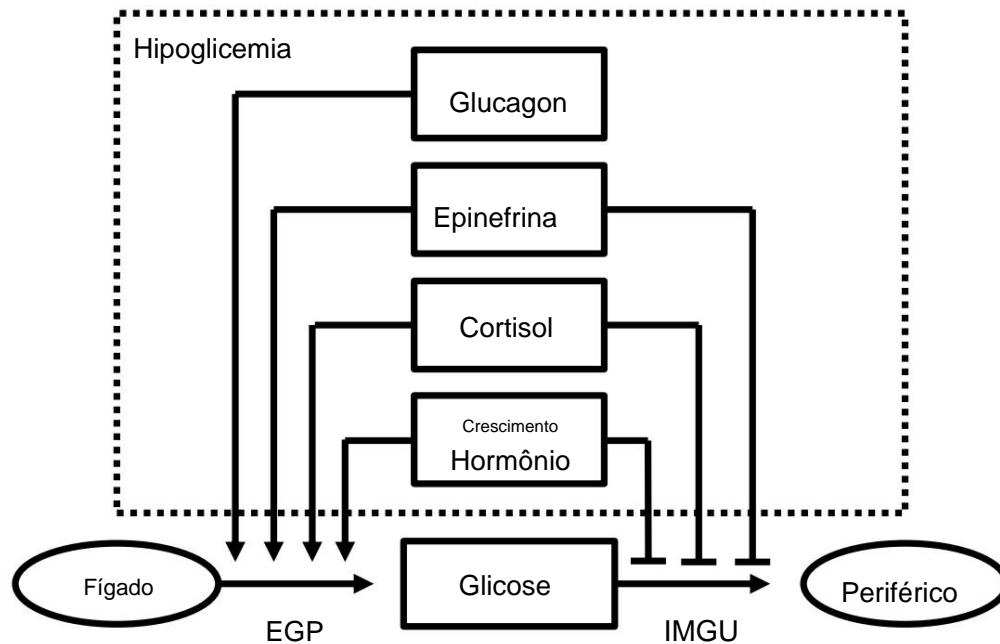


Figura 18: A resposta contrarregulatória induzida por hipoglicemia causa a liberação de quatro hormônios: glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento. Todos os quatro hormônios aumentam produção endógena de glicose. Epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento diminuem a insulina captação de glicose mediada.

aos dados de [74, 78, 79, 82] como três componentes diferentes: (i) liberação de hormônio (Seção 3.2.2.1), o perfil de glicose decrescente causado pela infusão de insulina é usado para desencadear o liberação de glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento; (ii) IMGU (Seção 3.2.2.2), o efeito da epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento na captação de glicose mediada por insulina; e (iii) EGP (Seção 3.2.2.2), o efeito do glucagon, epinefrina, cortisol e crescimento hormônio na produção endógena de glicose.

3.2.2 Dados humanos in vivo para calibração do modelo

Um estudo publicado anteriormente [91] usando o clamp pancreático-adrenocortical-hipofisário (PAP), mede os hormônios contrarreguladores em resposta a uma hipoglicemia induzida exogenamente. evento glicêmico. A pinça PAP é usada para imitar a contrarregulação endógena. resposta infundindo os hormônios primários exogenamente, suprimindo seus hormônios endógenos. secreção, de forma a replicar a resposta endógena. Uma vez bem sucedido em mim Ignorando a resposta endógena, os pesquisadores então retiveram os componentes um por um e mediou a resposta de insulina e glicose de reter cada espécie independente. Chá O processo de clamp PAP introduzido em [91] é ilustrado na Figura 19. Dados de quatro humanos estudos [74, 78, 79, 82] foram digitalizados usando WebPlotDigitizer [101]. Cada estudo foi um sepa taxa de conjunto de dados publicados para cada hormônio contrarregulatório sendo retido durante o PAP braçadeira. Os estudos humanos publicados individualmente representaram adrenérgicos [78], glucagon [79], cortisol [74] e os efeitos do hormônio do crescimento [82] no metabolismo da glicose. A composição individual ntes foram combinados no modelo global construído para a resposta contrarregulatória.

3.2.2.1 Liberação de Hormônio A liberação de hormônio é modelada com uma ativação em escala e degradação de primeira ordem:

$$\frac{dC^i(t)}{dt} = k_{ui} \text{Frelease}(t) - k_{id} C^i(t) \quad (3.1)$$

(3.2)

A concentração de cada hormônio, subtraída de seu valor basal, é dada por $C^i(t)$, onde $i \in \{\text{glucagon, epinefrina, cortisol, hormônio do crescimento}\}$. Para cada hormônio existe um ganho de ativação correspondente, k_{ui} , bem como uma constante de taxa de eliminação de primeira ordem. Na Equação (3.1) a função Frelease é uma função de ativação usada para acionar a liberação de hor dinheiro. Uma função fácil para acionar a liberação é o Heaviside na Equação (3.3). no entanto é mais fisiologicamente correto incorporar efeitos acionados pela glicose, o que também permite a função de condução para desligar. Como resultado, a função Heaviside é substituída por

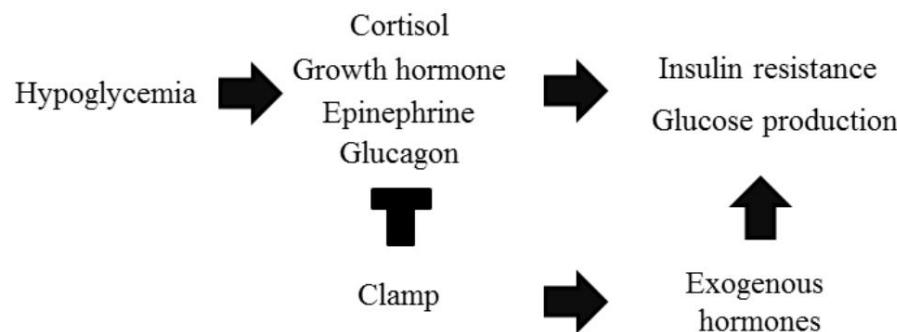


Figura 19: Pinça PAP conforme descrito em [91]. A hipoglicemia é inicialmente induzida por via contínua ou infusão subcutânea de insulina (canto superior esquerdo). A hipoglicemia leva à contrarregulação liberar hormônio. Durante o clamp, os hormônios contrarreguladores endógenos são suprimido (canto inferior esquerdo), depois reinfundido exogenamente para combinar os efeitos endógenos na glicose (certo). Hormônios exógenos individuais retidos para quantificar a contribuição relativa para a glicose esquecidas.

Equação (3.4).

$$\text{Liberação}(t) = \frac{\int_0^t \text{liberação}}{1 + \int_0^t \text{liberação}}$$
(3.3)

Aqui a função de degrau de Heaviside tem um atraso de tempo $\bar{\gamma}_i$, release para a liberação de cada contra-registro hormônio utópico I. Esta aproximação da função Heaviside foi feita com base na dinâmica da função de condução da glicose no sangue. Os dados mostrados na Figura 20, de [78], seguindo A infusão subcutânea de insulina resulta em uma diminuição aproximadamente linear da glicemia que pode ser estimado como um integrador linear que cruza um limiar em $t = \bar{\gamma}$ release result na liberação de hormônios contrarreguladores. A função de liberação Heaviside só se aplica durante uma infusão constante de insulina e apenas sob a mesma trajetória de glicose. Portanto, A Equação (3.4) é utilizada após a fase inicial de desenvolvimento da estrutura do modelo.

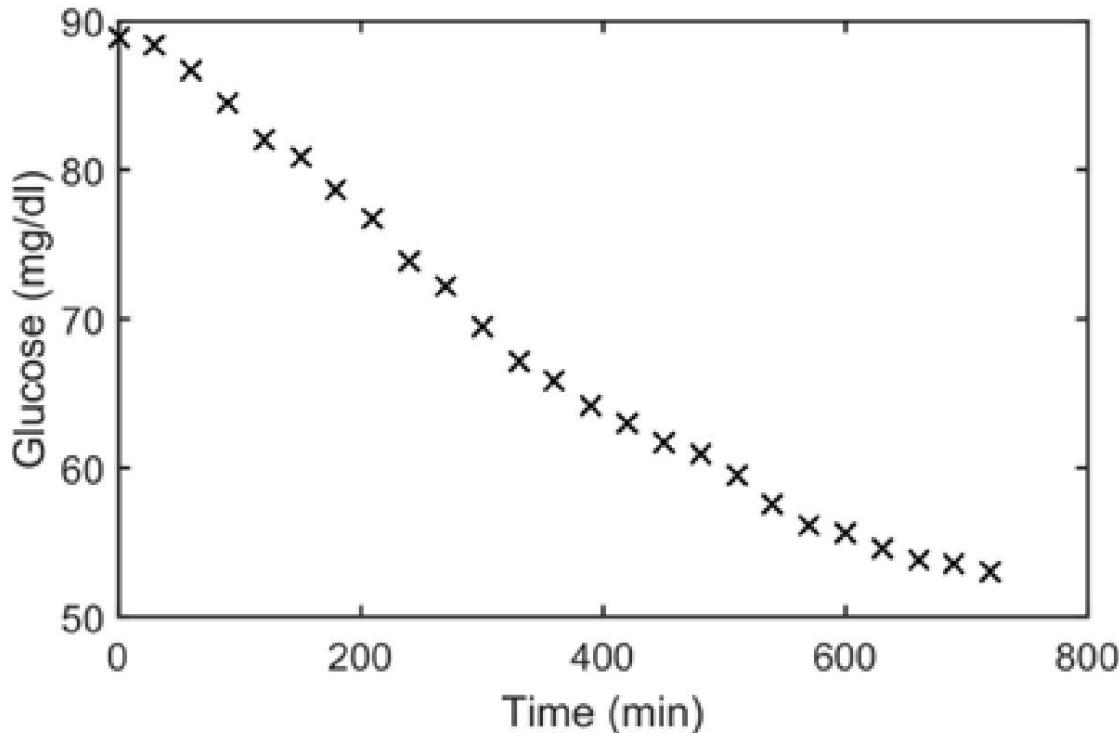


Figura 20: Dados digitalizados de [78]. Medição de glicose no sangue após 12 horas infusão contínua de insulina subcutânea de $15 \frac{\text{mU}}{\text{m}^2 \text{min.}}$

A função de liberação inicial de Heaviside da Equação (3.3) é usada para desenvolver o modelo estrutura para alterações induzidas por hormônios para IMGU e EGP descritas nas seções 3.2.2.2.

Modificações subsequentes são feitas na função de liberação Frelease para incorporar o sangue valores de glicose de [78]. Na formulação atualizada, uma função sigmóide é usada para modelar a funcionalidade entre o declínio da glicose no sangue e a liberação de hormônio contrarregulatório. Chá formulação modelo de liberação de hormônio em função da glicose no sangue é:

$$\text{Fliberação}(G(t)) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{\ln(k_{i,mg})}{\tau_2} G(t) - k_{gb}}}$$
 (3.4)

O sigmóide é uma função da concentração de glicose no sangue $G(t)$ e é parametrizado pela fator de escala de glicose $k_{i,mg}$ para cada hormônio ie offset k_{gb} que é o mesmo em todos os hormônios. A funcionalidade descrita na Equação (3.4) é preferida à Equação (3.3) porque é uma função contínua da concentração de glicose no sangue, $G(t)$. À medida que $G(t)$ diminui, o termo exponencial $e^{-\frac{\ln(k_{i,mg})}{\tau_2} G(t) - k_{gb}}$ cresce proporcionalmente a $k_{i,mg}$, fazendo com que Frelease ($G(t)$) aproximar um. Quando $G(t)$ atinge o valor da razão k_{gb} um e $\text{Frelease}(G(t)) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{\ln(k_{i,mg})}{\tau_2} G(t) - k_{gb}}} = \frac{1}{2}$, o termo exponencial torna-se é igual a $\frac{1}{2}$, ou metade da liberação hormonal máxima. Esta função cionalidade é escolhida sobre uma formulação de Michaelis-Menten devido à dinâmica rápida que pode produzir sem parametrizar (e identificar) expoentes de ordem superior, como com um Hill função.

3.2.2.2 EGP e IMGU Produção endógena de glicose (EGP) e mediada por insulina absorção de glicose (IMGU) são modelados usando uma suposição chave de que os efeitos de cada contagem hormônio terrestre são aditivos. Sob essa suposição, o balanço de glicose e insulina dinâmica de glicose mediada (IMGD) de [100], anteriormente introduzida nas Equações (2.10) e (2.11), são modificados da seguinte forma:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \dot{y}_p GG(t) - XIMGD(t) + \frac{P + EGP_b \dot{y}_SNC}{VG} =$$
 (3.5)

$$XIMGD(t) = SI - \frac{Q(t)}{\dot{y}_G Q(t)} G(t) - FIMGU - FEGP =$$
 (3.6)

O $XIMGD(t)$ definido algebricamente descreve os efeitos agrupados de ambos IMGU diminuídos (FIMGU) e EGP aumentado (FEGP). O termo IMGU, FIMGU é negativo, pois representa

resistência à captação de glicose mediada por insulina. Da mesma forma, o termo EGP, FEGP, é negativo porque atua para aumentar a concentração de glicose no sangue G(t).

Assumindo que cada contribuição de hormônio contrarregulador é aditiva, ajustamos a diferença quando o experimento de desafio (hormônio suprimido) é subtraído do controle (hormônio presente). Ao fazer isso, a Equação (3.6) se torna:

$$\ddot{y}X_i, \text{IMGD}(t) = \ddot{y}\ddot{y}F_i, \text{IMGU} - \ddot{y}F_i, \text{EGP} \quad (3.7)$$

Aqui o \ddot{y} indica a diferença entre o experimento com o hormônio i e sem. O primeiro termo da Equação (3.6), $\frac{Q(t)}{1+\ddot{y}GQ(t)G(t)}$ não aparece na Equação (3.7) porque todos os componentes variantes no tempo (Q(t) e G(t)) são os mesmos no casos de controle e contestação, resultando em um cancelamento. Os termos resultantes $\ddot{y}F_i, \text{IMGU}$ e $\ddot{y}F_i, \text{EGP}$ são então calculados transformando os experimentos publicados [74, 78, 79, 82]: subtraindo o desafio do controle. Observe que, de acordo com a convenção para o publicações [74, 78, 79, 82] que o caso controle é quando o hormônio i está presente e o chal O caso principal é quando o efeito do hormônio i é suprimido. Usando esta convenção $\ddot{y}F_i, \text{IMGU}$ e $\ddot{y}F_i, \text{EGP}$ representam a contribuição do hormônio suprimido.

A pinça PAP reproduz a resposta contrarregulatória endógena. No controle Nesse caso, todos os quatro hormônios (glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento) são infundidos, ativando a resposta completa na dinâmica da glicose. Em cada dado de desafio, um indivíduo hormônio não é infundido, quantificando assim as mudanças na dinâmica da glicose quando hormônio não está presente. Tomando a diferença entre dados de controle e dados de desafio produz as contribuições relativas para EGP e IMGU do hormônio individual suprimido para esse desafio específico. EGP impulsionado por glucagon e epinefrina são ambos modelados usando um termo de feedback filtrado para alcançar uma resposta de overshoot vista nos dados [78, 79].

$$\frac{dR_i(t)}{dt} = \frac{k_{ir}C^i(t)}{k_{mi}C^m(t) + k_{ri}R_i(t) + 1} - \ddot{y}k_{ri}R_i(t) \quad (3.8)$$

$$\frac{dR_{i2}(t)}{dt} = k_{irf}(R_i(t) + R_{i2}(t)) \quad (3.9)$$

$$\frac{dR_{i3}(t)}{dt} = k_{irf}(R_{i2}(t) + R_{i3}(t)) \quad (3.10)$$

Aqui o estado $R_i(t)$ representa o efeito do componente i , glucagon ou epinefrina, na Dados EGP, $\dot{y}F_i,EGP$ da Equação (3.7). O efeito é impulsionado pela mudança no hormônio da linha de base, $C^i(t)$. Os dois estados $R_{i2}(t)$ e $R_{i3}(t)$ com o coeficiente de filtro kif representam a auto-inibição defasada do componente i , com a magnitude relativa da auto-supressão parametrizado por kri versus kmi no denominador da Equação (3.8).

As alterações na EGP causadas pelo cortisol e hormônio do crescimento são menos complexas dinamicamente e são modelados usando um filtro de primeira ordem:

$$\frac{dR_i(t)}{dt} = kif (C^i(t) - R_i(t)) \quad (3.11)$$

O estado $R_i(t)$ é a contribuição do componente i , cortisol ou hormônio do crescimento, nas alterações de EGP, $\dot{y}F_i,EGP$. A mudança da linha de base do hormônio liberado, $C^i(t)$, é defasada com um coeficiente de filtro kif , e $R_i(t)$ é comparado com os dados que descrevem $\dot{y}F_i,EGP$.

Modelando a dinâmica da IMGU causada por hormônios contrarreguladores epinefrina, cortisol, e o hormônio do crescimento é obtido usando três estados de filtro defasados consecutivos.

$$\frac{dQi_1(t)}{dt} = kiqf (C^i(t) + Qi_1(t)) \quad (3.12)$$

$$\frac{dQi_2(t)}{dt} = kiqf (Qi_1(t) + Qi_2(t)) \quad (3.13)$$

$$\frac{dQi(t)}{dt} = kiqQi_2(t) + kiqdQi(t) \quad (3.14)$$

Aqui, o estado $Qi(t)$ é a contribuição do componente i {epinefrina, cortisol ou hormônio de crescimento} em IMGU, $\dot{y}F_i,IMGU$. A mudança da linha de base do hormônio liberado, $C^i(t)$, é defasada com um coeficiente de filtro $kiqf$, e $Qi(t)$ é comparado com os dados que descrevem $\dot{y}F_i,IMGU$. Chá O hormônio contrarregulatório glucagon afeta a IMGU.

Os modelos para efeitos hormonais em IMGU e EGP são integrados com o modelo geral da insulina e da dinâmica da glicose [100]. A simplificação descrita na Equação (3.7) é útil para identificar as estruturas do modelo nas Equações (3.8) a (3.14). No entanto, a integração com o modelo geral de homeostase da glicose [100] torna-se mais complexo, pois a EGP inicial e os termos do modelo IMGU devem ser calibrados. Especificamente, o primeiro termo na Equação (3.6):

$S_I \frac{Q(t)}{1+\dot{y}GQ(t)G(t)}$ deve ser modificado para descrever a funcionalidade de EGP para insulina basal, bem como alterações da linha de base após a resposta contrarregulatória. Da mesma forma, o original

modelo de homeostase não contém uma funcionalidade EGP, então é construído um que é ativado por hormônios contrarreguladores e inibido pela insulina. As equações do modelo descrevendo a dinâmica da insulina e glicose após uma infusão subcutânea de insulina são dado por:

$$\frac{dQSC(t)}{dt} = Usc(t) - k1QSC(t) \quad (3.15)$$

$$\frac{dQ1a(t)}{dt} = k1QSC(t) - (kv + ka1)Q1a(t) \quad (3.16)$$

$$\frac{dQ2(t)}{dt} = ka1Q1a(t) - ka1Q2(t) \quad (3.17)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \dot{\gamma}nKI(t) - \frac{nLI(t)}{\dot{\gamma}I(t)} - nI(I(t) - Q(t)) + \quad (3.18)$$

$$+ \frac{Uex + ka1Q2(t)}{VII} + (1 - xL) \frac{uen}{VII} \quad (3.19)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = nI(I(t) - Q(t)) - \frac{Q(t)}{1 + \dot{\gamma}GQ(t)} \quad (3.20)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = \dot{\gamma}pGG(t) + XIMGD(t) \quad (3.21)$$

$$XIMGD(t) = SI \frac{Q(t)}{1 + \dot{\gamma}GQ(t) + P} - \frac{G(t)}{\dot{\gamma}Qi(t)} - \frac{Cegp}{1 + \dot{\gamma}R4_{EU}(t)} \dot{\gamma}X - \dot{\gamma}jRj(t) \quad (3.22)$$

$$\frac{dRI(t)}{dt} = kifr(I(t) - RI(t)) \quad (3.23)$$

Aqui a insulina infundida por via subcutânea, USC(t), passa por dois estados de filtro, Q1a(t) e Q2(t) (constante de velocidade, ka1), antes de atingir o compartimento de insulina no plasma, I(t). O modelo de infusão de insulina subcutânea é desenvolvido no Capítulo 4. Insulina remota, Q(t), em aumenta IMGU através do primeiro termo na Equação (3.22). O estado algébrico, IMGD(t), é modificado com o termo $P - \dot{\gamma}Qi(t)$ representando os efeitos inibitórios de IMGU aditivos de hormônios contrarreguladores $i \in \{\text{epinefrina, cortisol, hormônio do crescimento}\}$. O segundo termo na Equação (3.22) é um termo de produção endógena de glicose que representa efeitos. A constante Cegp é a produção máxima de glicose quando não há insulina presente. O estado de insulina filtrada, RI(t), atua para suprimir a EGP na presença de insulina. O terceiro termo final descreve a ativação de EGP independente de insulina pelos hormônios contrarreguladores com o termo $P - \dot{\gamma}jRj(t)$ para, $j \in \{\text{glucagon, epinefrina, cortisol, hormônio do crescimento}\}$. O modelo final de resposta contrarregulatória é dado pela combinação da dinâmica do contrarregulador estados regulatórios com o modelo modificado de glicose e insulinas dinâmicas. A dinâmica

dos estados contra-reguladores, $Q_i(t)$ e $R_j(t)$, são dados pelas Equações anteriores (3.8) a (3.14). Essas Equações são acopladas às Equações (3.15) a (3.23) para formar o conjunto final de equações do modelo.

3.2.3 Identificação de Parâmetros

A Figura 18 é representada matematicamente pelo sistema de EDOs acopladas mostrado na Equação (3.1) a (3.14). A calibração inicial do modelo é realizada usando mínimos quadrados não regressão linear conforme descrito na Seção 2.2.3.1. No entanto, ao contrário da Seção 2.2.3.1, não a regularização de parâmetros é usada porque as informações de parâmetros anteriores são desconhecidas. Finalmente a calibração dos parâmetros do modelo é obtida usando a técnica MCMC, conforme descrito anteriormente violentamente na Seção 2.2.3.2. O modelo geral consiste em três medidas diferentes após uma infusão contínua de insulina subcutânea: liberação de hormônio, EGP e IMGU. Os conjuntos de dados [74, 78, 79, 82] são adequados para calibrar o modelo simultaneamente.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Modelo Contrarregulatório Preliminar

A liberação inicial de hormônio contrarregulador é modelada usando uma função Heaviside descrita em Equação (3.3) com liberação retardada até $t = \bar{\gamma}_i$, liberação do hormônio i . Neste modelo, os dados são ajustados simultaneamente usando a regressão não linear de mínimos quadrados descrita na Seção 2.2.3.1. Os perfis de liberação hormonal representam uma resposta ao degrau de primeira ordem começando em cada indivíduo parâmetro de atraso hormonal $\bar{\gamma}_i$, liberação. O modelo calibrado resultante é mostrado na Figura 21. Os resultados preliminares para a dinâmica IMGU e EGP são modelados usando a transformação em Equação (3.7), onde a supressão hormonal individual é subtraída do contador completo resposta regulatória. Esses resultados se baseiam na suposição de que os efeitos contrarregulatórios em IMGU e EGP são aditivos e não estão integrados no modelo geral de glicose e homeostase da insulina descrita nas Equações (3.15) a (3.23). Em vez disso, os resultados correspondem à diferença entre dados de controle e desafio e capturar alterações induzidas por hormônios.

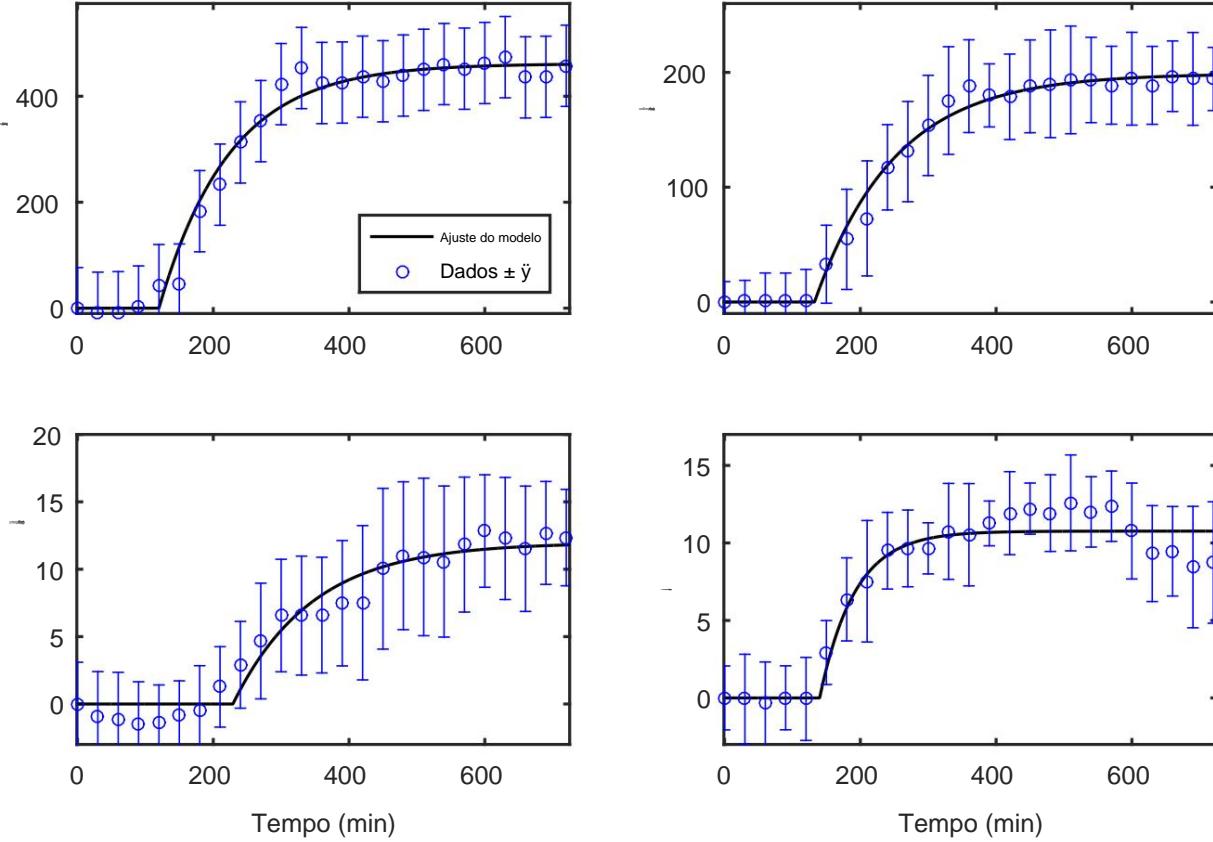


Figura 21: Dinâmica do modelo de liberação do hormônio heaviside (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônio contrarregulatório para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante infusão de insulina.

para IMGU e EGP. As respostas contrarregulatórias \dot{y} EGP e \dot{y} IMGU mostradas na Figura 23 e 22 são transformadas novamente em EGP (mg/kg/min) e IMGU (mg/kg/min) por subtraindo a resposta modelada dos dados nos casos de controle [74, 78, 79, 82]. Chá as respostas EGP e IMGU resultantes são mostradas na Figura 25 e na Figura 24, respectivamente. A Figura 26 mostra o efeito contrarregulatório da EGP adicionada à glicose e insulina modelo nmico. Isso pode ser usado para simular diferentes cenários possíveis, dependendo se ou não um determinado hormônio contrarregulador está sendo suprimido. A partir da Figura 26, há grandes diferenças na segurança do paciente ao comparar um paciente com ou sem contrarregu

resposta laboratorial. Pode haver diferenças significativas em pacientes com eixo HPA anormal função, por exemplo, um paciente recebendo esteróides em cuidados intensivos.

3.3.2 Modelo Contrarregulatório Final

O modelo contrarregulatório final captura três processos diferentes: liberação de hormônio, IMGU, e EGP. A liberação de hormônio é mostrada na Figura 27. A Figura 28 mostra a contrarregulação completa efeito em IMGU (sem supressão), bem como quando cada um dos três hor de supressão de IMGU dinheiro está ausente. Epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento atuam com magnitude variável para reduzir o IMGU após um aumento inicial. O aumento inicial do IMGU pode ser atribuído ao aumentos iniciais correspondentes na EGP (ou seja, uma concentração mais alta de glicose leva a um aumento disposição).

O modelo final para liberação de hormônio dado pelas Equações (3.1) e (3.4) substitui o de lay parâmetros \bar{y}_i , release com os parâmetros k_{gb} e $k_{i,mg}$. Assim, este modelo aumenta a número total de parâmetros por um, enquanto fornece uma função contínua de glicose no sangue concentração. O modelo final mostrado na Figura 27 é calibrado usando MCMC descrito em Seção 2.2.3.2. A variabilidade nos dados excede os intervalos de confiança do modelo devido à estrutura de modelo restrita. Se os dados individuais do paciente estiverem disponíveis e o modelo adicional variação for necessária, o parâmetro k_{gb} pode ser adequado para cada hormônio. No entanto, o modelo captura bem os pontos de dados médios usando um único valor de k_{gb} . Cada um dos quatro contrarregu hormônios latórios contribuem para um aumento da EGP, que neutraliza a supressão da EGP por insulina. A Figura 29 mostra o aumento induzido por hormônio contrarregulatório de EGP seguido supressão precoce por infusão subcutânea de insulina. A resposta EGP completa representa os efeitos aditivos de cada hormônio contrarregulador. A grandeza de cada indivíduo o efeito hormonal é identificado usando os conjuntos de dados de supressão individuais. A Figura 30 mostra o efeitos contrarreguladores individuais na EGP quando cada hormônio é suprimido individualmente. O modelo captura a dinâmica do glucagon, no entanto, a magnitude geral do efeito é abaixo do previsto pelo modelo. Da mesma forma, o pico de resposta da EGP induzida pelo cortisol é abaixo do previsto pelo modelo. A magnitude de captura do erro em ambas as respostas é

causado pela variável de dados para essas medições, resultando em um peso de calibração menor comparado com todos os outros dados medidos.

3.4 DISCUSSÃO

O modelo contrarregulatório descreve a dinâmica dos hormônios epinefrina, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento quando ativados por baixos níveis de glicose no sangue (parametrizado por k_{gb} e $k_{i,mg}$) e as alterações subsequentes na sensibilidade metabólica à insulina e nós produção de glicose que resultam. Este modelo fornece uma visão mecanicista sobre a maneira como vários hormônios reagem para combater a hipoglicemia. Os resultados in silico indicam que o componentes podem ser modelados como efeitos aditivos, e que os dois hormônios glucagon e epinefrina coletivamente contribui para aproximadamente 76,4% do pico geral de resposta EGP à hipoglicemia.

O modelo captura a liberação de hormônio desencadeada pela concentração de glicose que silenciosamente leva a alterações na produção e captação de glicose. A produção e a captação taxas poderiam então ser incorporadas ao equilíbrio dinâmico da concentração de glicose (direita lado da Equação 3.21). A incorporação de feedback de taxa no balanço de glicose permanece difícil devido ao erro na medição dos dados da taxa ajustada em comparação com a sensibilidade da concentração de glicose nas taxas. Esse tipo de feedback no modelo pode exigir anúncios dados de taxa EGP e IMGU adicionais para reduzir parte da variabilidade. No entanto, isso se permitem simulações mais robustas da dinâmica da homeostase da glicose.

Uma suposição importante no modelo é que os componentes individuais são considerados aditivo. A capacidade geral do modelo de capturar os dados de componentes individuais (Figuras 28 e 30) e o efeito geral do EGP (Figura 29) apoia a afirmação de que este aproximação vale. No entanto, um estudo de infusão humana [14] afirma que “a infusão combinada de epinefrina, glucagon e cortisol produzem uma resposta hiper-glicêmica maior do que aditiva em humanos normais”, parecendo contradizer a suposição do modelo proposto. Isso pode ser devido ao efeito do hormônio de crescimento ausente que nosso modelo explica, no entanto, também pode ser devido ao fato de que nosso modelo capta o efeito hormonal através da remoção. Essa contradição

poderia fazer o modelo prever os efeitos da epinefrina isolada, glucagon ou cortisol infusões.

Os mecanismos da via contrarregulatória descritos por este modelo resolver o estado metabólico de um paciente de cuidados intensivos após hipoglicemia e quantificar o papéis individuais dos hormônios contribuintes na resposta contrarregulatória. Tal informações podem ser usadas para informar medições de espécies específicas e identificar papéis individuais dos hormônios contrarreguladores, levando a resultados mais eficazes e controle mais seguro da glicemia.

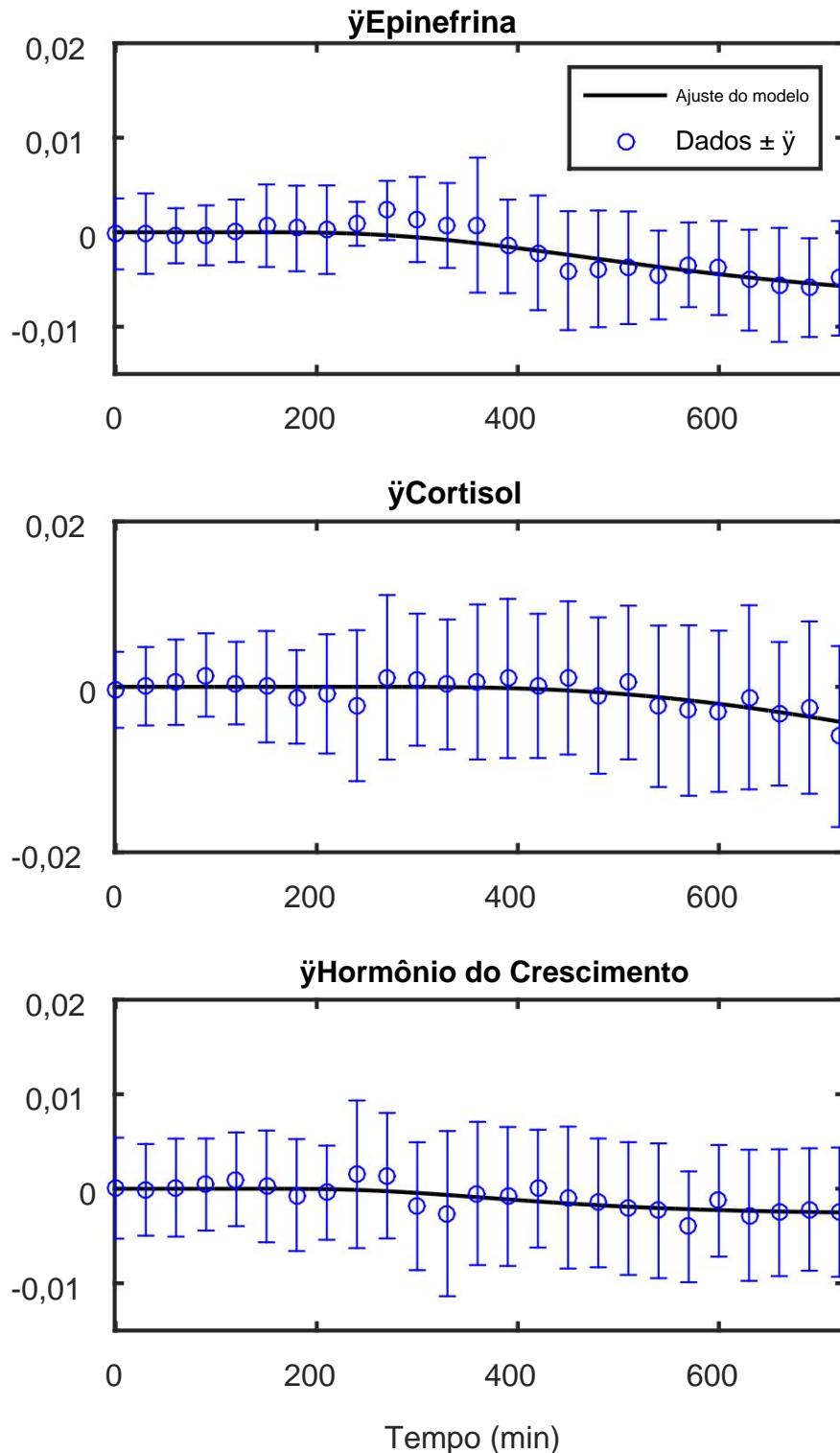


Figura 22: Dinâmica preliminar do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) em comparação com dados transformados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarreguladores para epinefrina [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] é transformado subtraindo-se o desafio (sem hormônio) do controle (com hormônio)

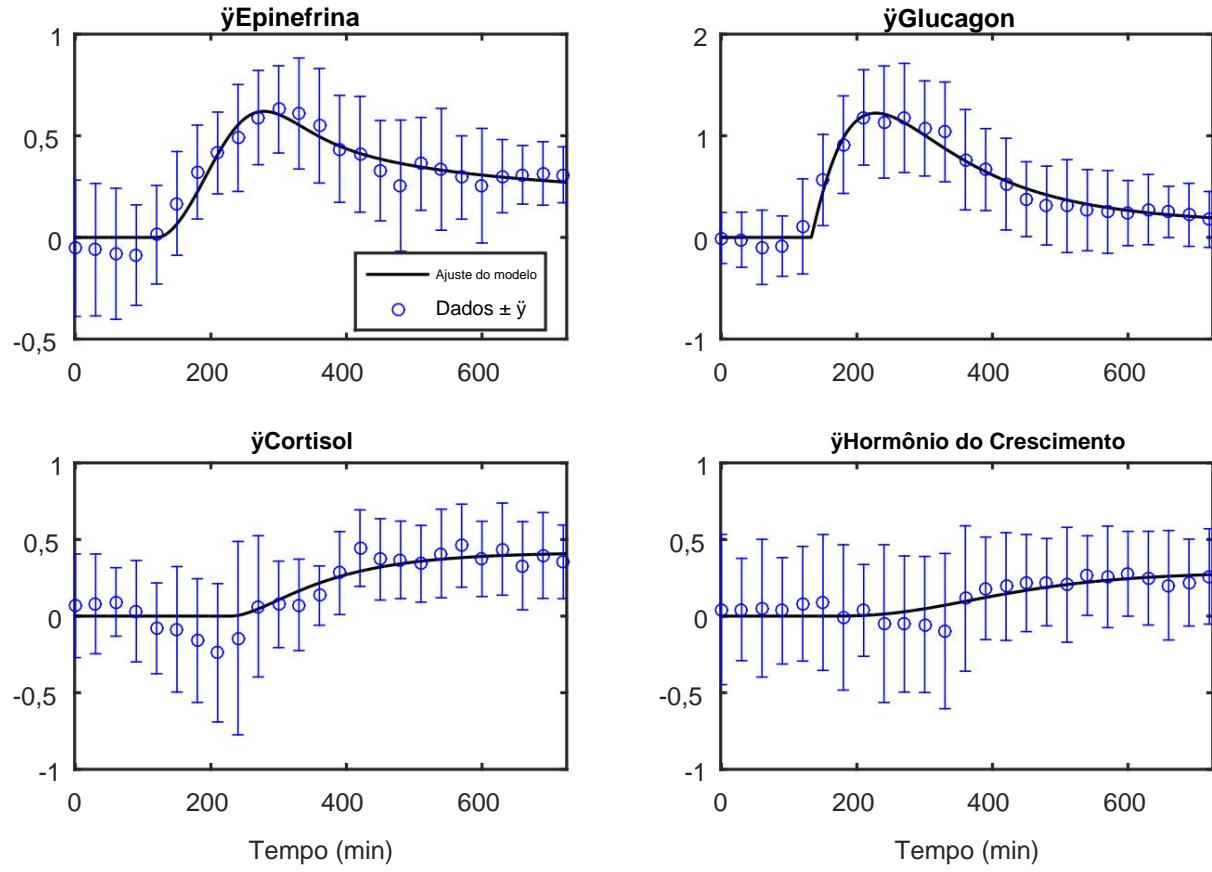


Figura 23: Dinâmica do modelo EGP contrarregulatório preliminar (linha preta) em comparação com dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarregulatórios para epinefrina [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] são transformados subtraindo-se o desafio (sem hormônio) do controle (com hormônio).

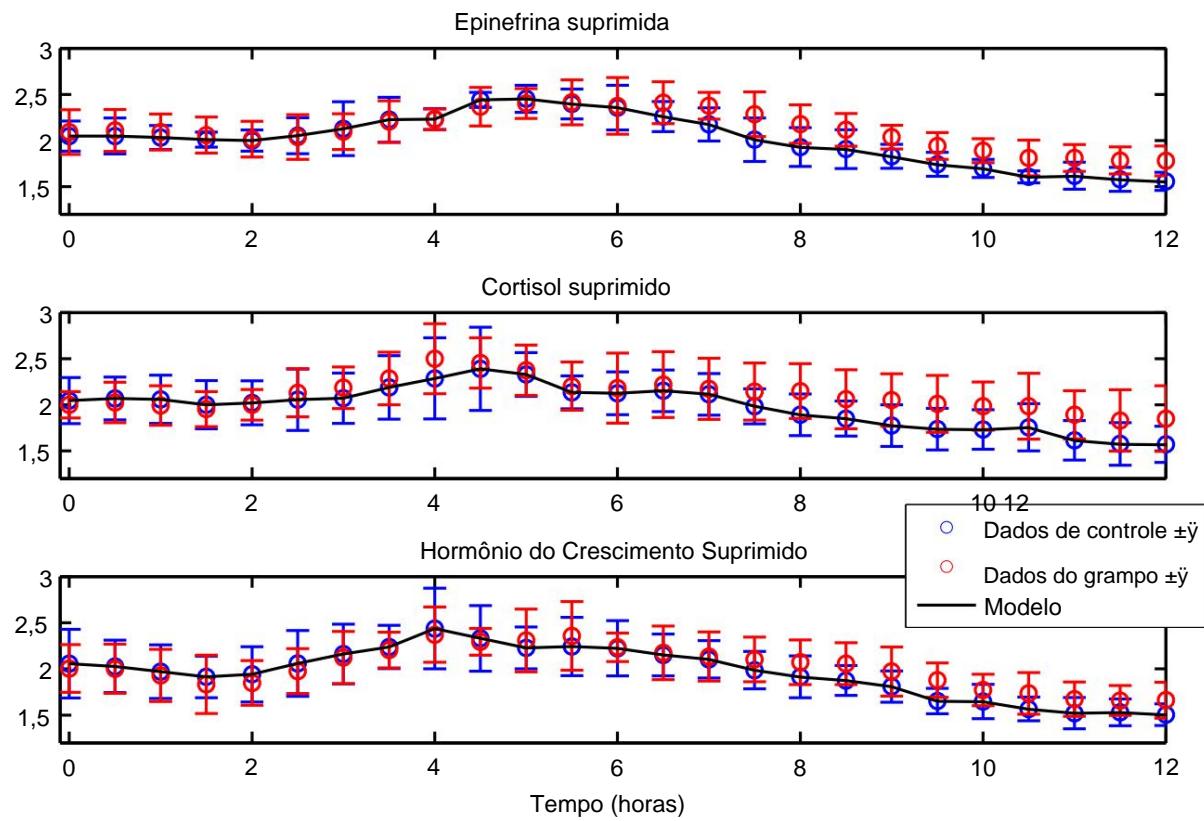


Figura 24: Dinâmica preliminar do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) em comparação com dados de desafio (vermelho, média \pm 1 desvio padrão) mostrados com dados de controle (azul, média \pm 1 desvio padrão). O modelo hormonal contrarregulatório é transformado novamente no desafio (hormônio suprimido) taxa de IMGU subtraindo a trajetória do modelo (indivíduo efeito hormonal) a partir de dados de controle (hormônios presentes) para epinephrine [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82]

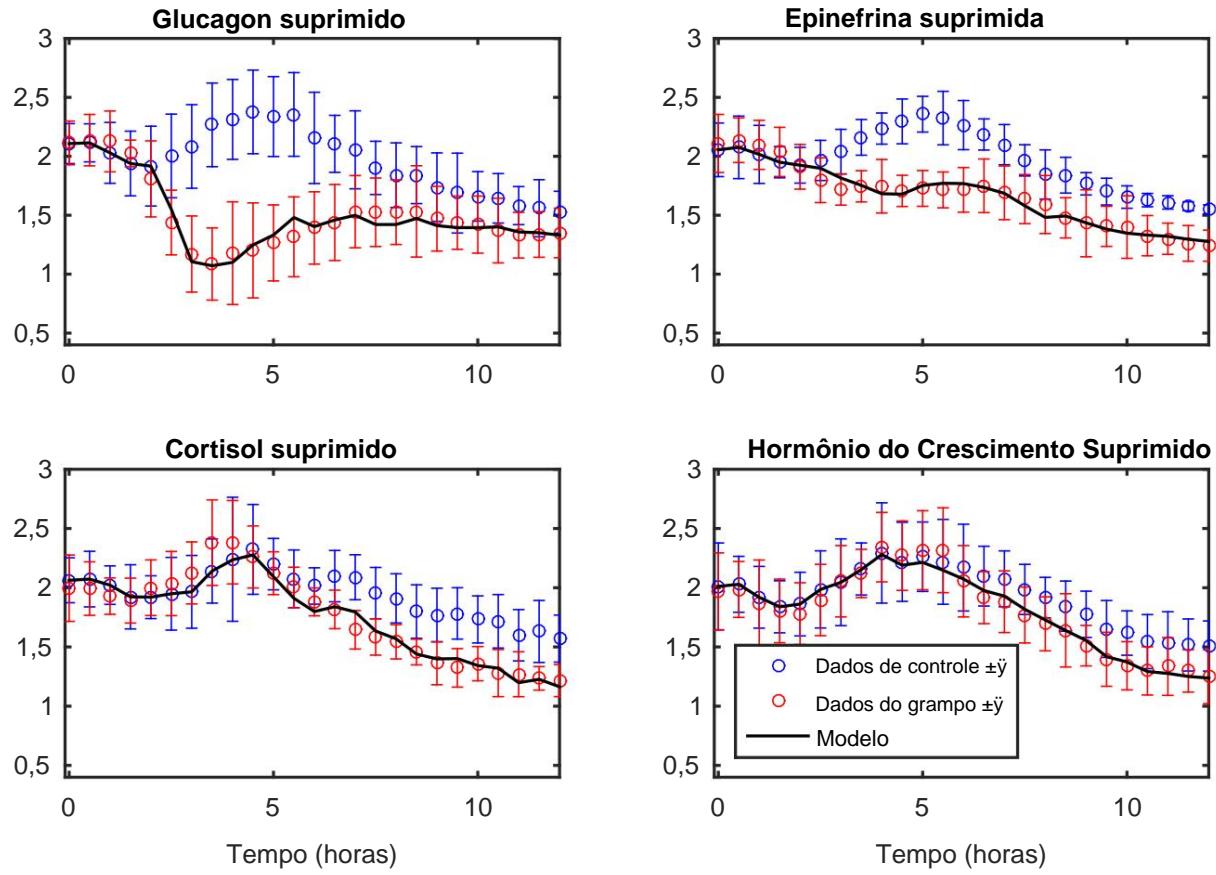


Figura 25: Dinâmica do modelo EGP contrarregulatório preliminar (linha preta) em comparação com dados de desafio (vermelho, média \pm 1 desvio padrão) mostrados com dados de controle (azul, média \pm 1 desvio padrão). O modelo hormonal contrarregulatório é transformado novamente no desafio (hormônio suprimido) taxa de EGP subtraindo a trajetória do modelo (efeito hormonal individual) dos dados de controle (hormônios presentes) para epinefrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82]

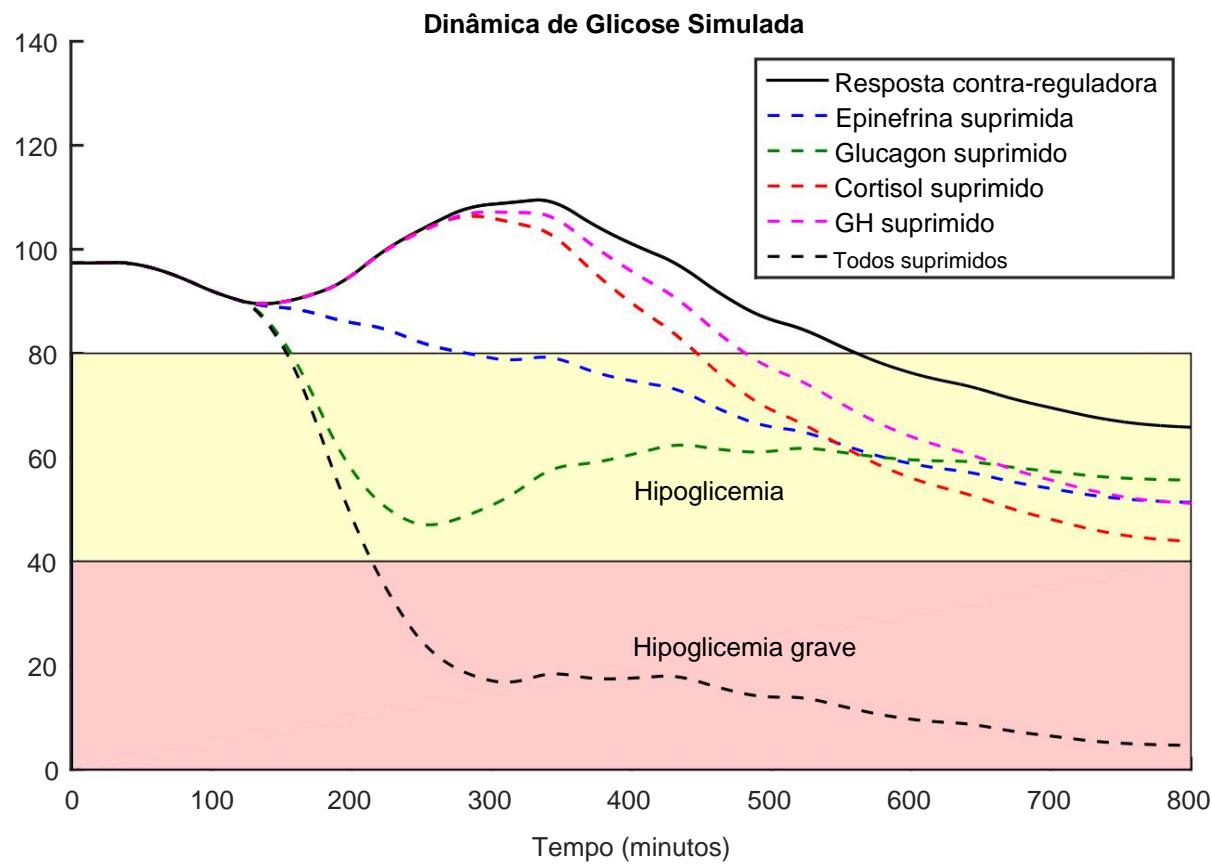


Figura 26: Dinâmica de glicose contrarregulatória simulada (linha preta sólida) seguindo um sub infusão cutânea de insulina iniciando em $t = 0$. A resposta contrarregulatória ocorre quando $t = \bar{y}_i$, liberação para cada hormônio i . A contribuição que falta de cada hormônio é simulada para mostre os efeitos relativos (tracejados). Regiões de hipoglicemias (amarelo) e hipoglicemias graves (vermelho) são destacados. Todos os quatro hormônios suprimidos (linha preta tracejada) mostram o maior queda na glicemia seguida de supressão de glucagon (linha tracejada verde), epinefrina suprimido (linha tracejada azul), cortisol suprimido (linha tracejada vermelha) e hormônio do crescimento suprimida (linha tracejada magenta).

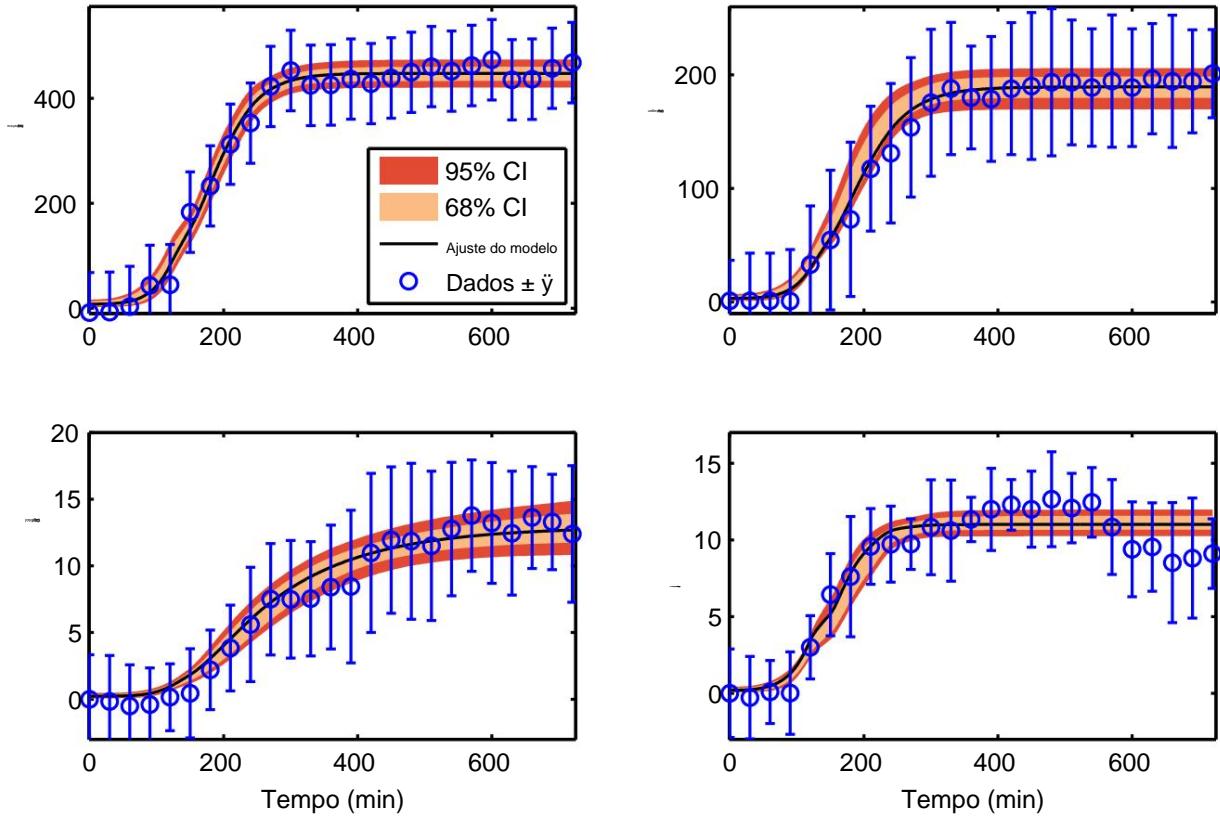


Figura 27: Dinâmica final do modelo de liberação hormonal (linha preta) em comparação com os dados (azul, média ± 1 desvio padrão). Dados hormonais contrarreguladores para epinephrine [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante uma infusão contínua de insulina subcutânea. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

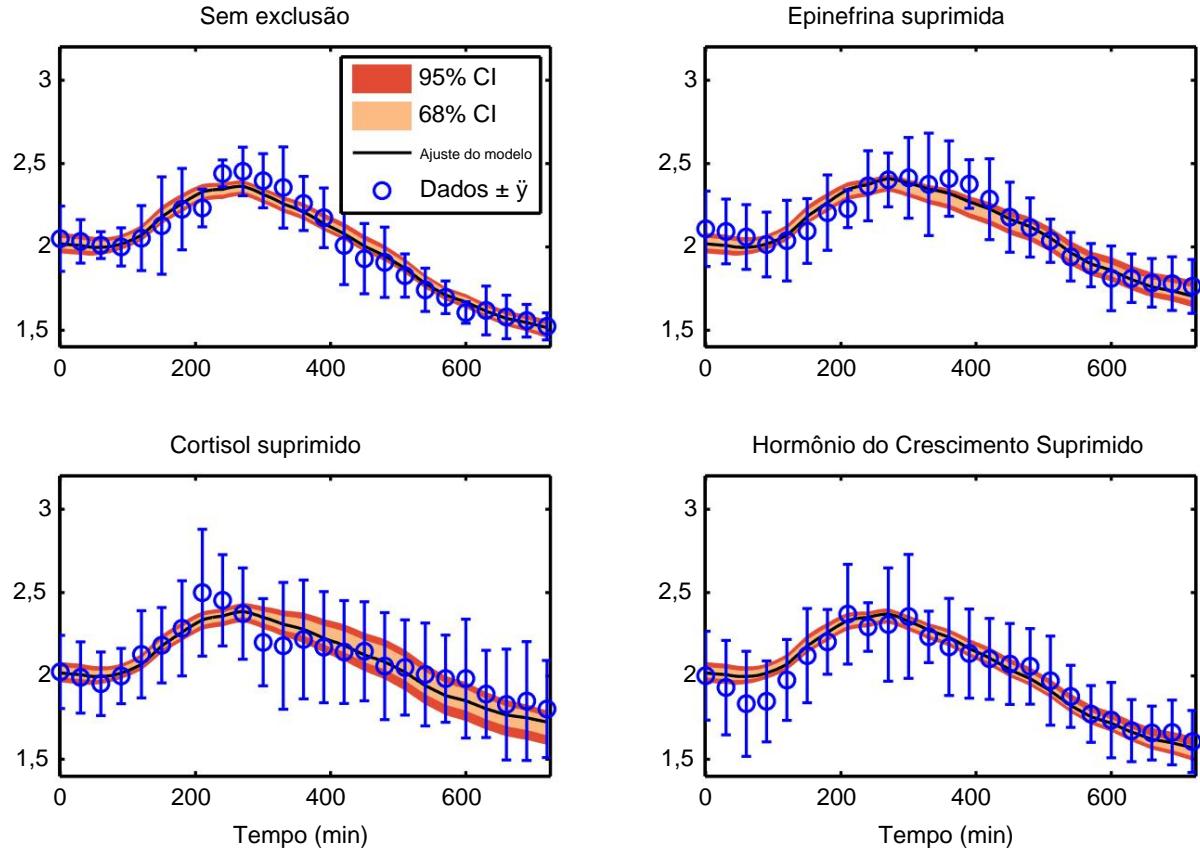


Figura 28: Dinâmica final do modelo IMGU contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônio contrarregulatório para epinefhrine [78], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante uma infusão contínua de insulina subcutânea. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

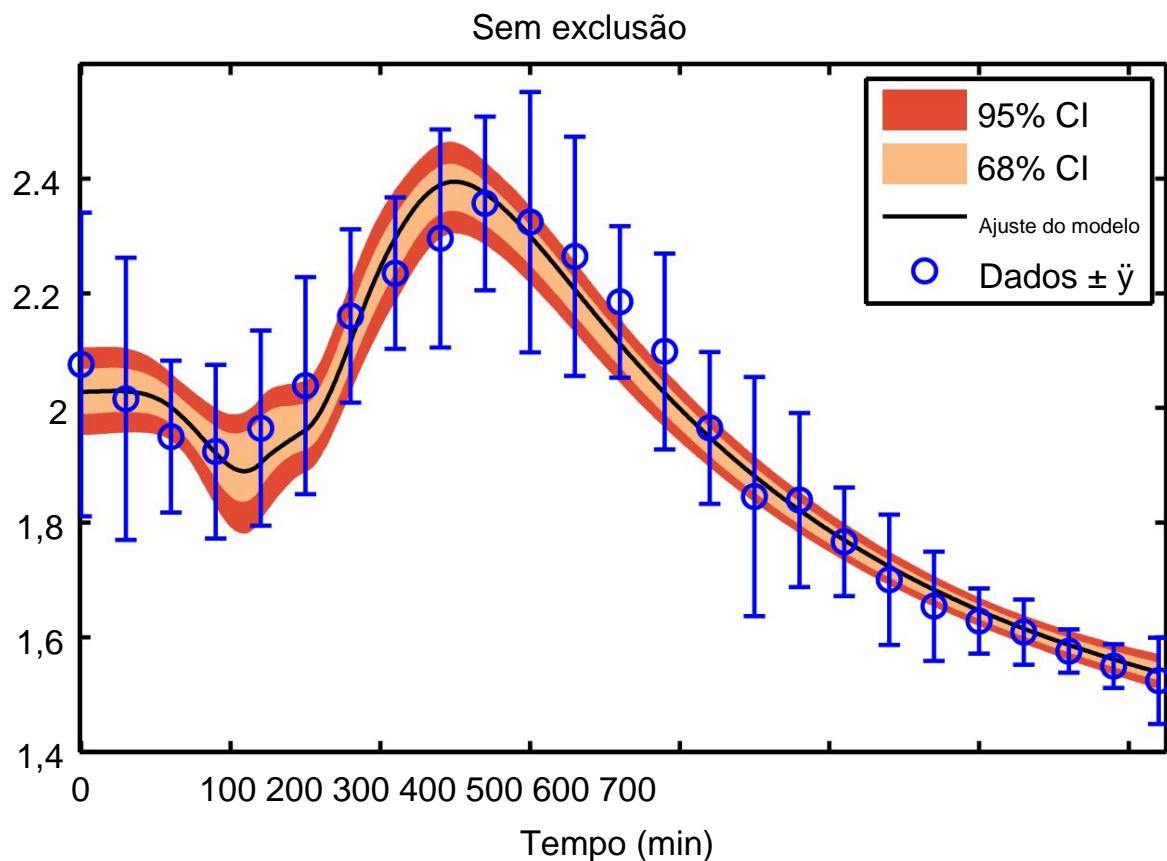


Figura 29: Dinâmica final do modelo EGP contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônios contrarregulatórios de [78] quando todos quatro hormônios estão ativos durante uma infusão contínua de insulina subcutânea. O sombreado região denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros encontrados via MCMC.

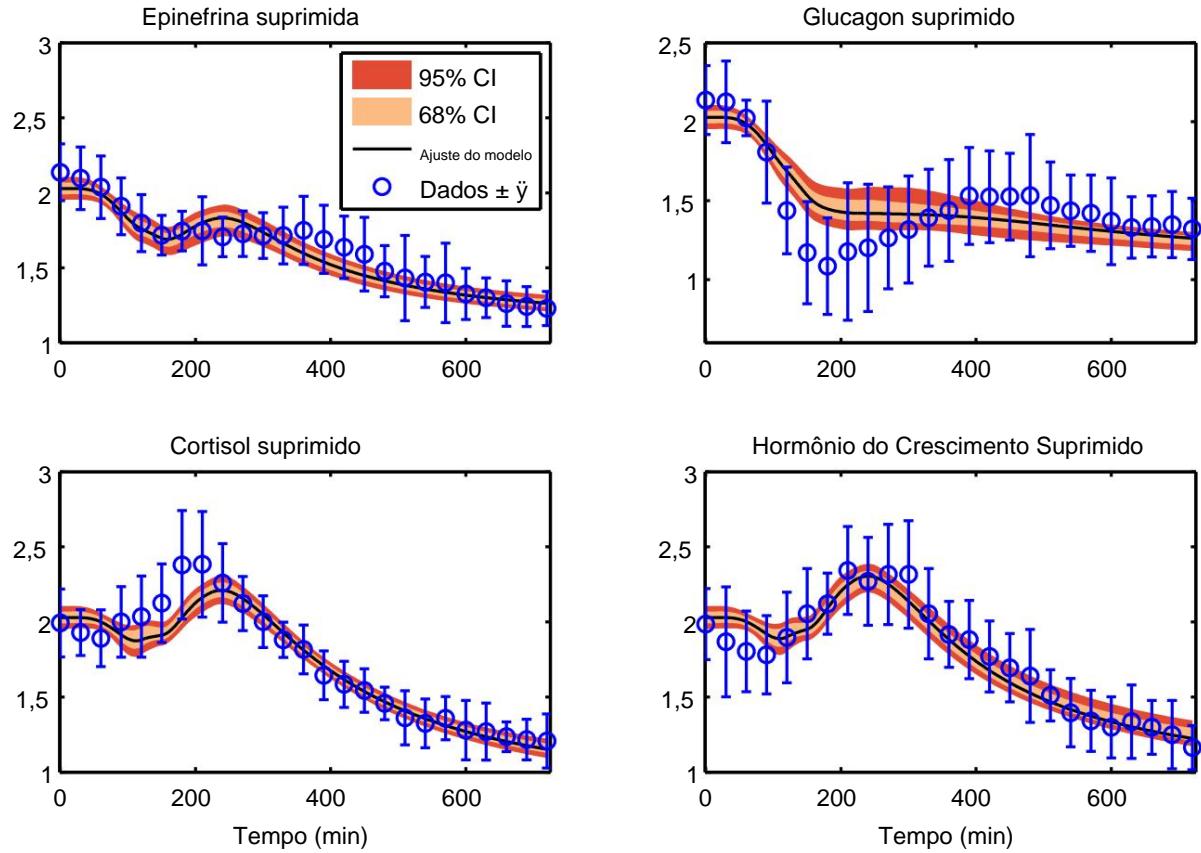


Figura 30: Dinâmica final do modelo EGP contrarregulatório (linha preta) em comparação com os dados (azul, média \pm 1 desvio padrão). Dados de hormônio contrarregulatório para epinefrina [78], glucagon [79], cortisol [74] e hormônio do crescimento [82] durante infusão de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança na dinâmica resposta usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC.

4.0 MODELAGEM DA ENTREGA DE INSULINA SUBCUTÂNEA

4.1 INTRODUÇÃO

A hiperglicemia de estresse e seus efeitos deletérios associados são tratados principalmente por meio de administração contínua de insulina intravenosa ou subcutânea intermitente. Subcutaneamente insulina injetada é uma forma menos invasiva de entrega usada preferencialmente quando os pacientes são considerados estável o suficiente para fazer a transição da administração intravenosa na UTI. Portanto, um controle modelo relevante que pode ser adaptado para corresponder à dinâmica individual do paciente de insulina administrada para vários tipos de insulina é o foco deste trabalho. Enquanto vários modelos matemáticos foram propostos para descrever a administração subcutânea de insulina [106, 107, 108], o presente foco é:

- Estado de baixa ordem e modelo de dimensão de parâmetros.
- Prontamente adaptado para pacientes individuais.
- Parâmetros praticamente identificáveis quando aplicados a dados clínicos.
- Estrutura única para vários tipos de insulina.
- Estrutura única para bolus e infusão de insulina.

Modelos de insulina subcutânea publicados anteriormente [106, 107, 108] usam estruturas matemáticas diferentes para cada tipo de insulina infundida (por exemplo, de ação rápida, regular, lenta, etc.). Chá presente trabalho incluiu tipos de insulina regular e de ação rápida, e focou na construção de um modelo de estrutura única com parâmetros específicos para o tipo de insulina. Para construir uma ordem baixa, pra modelo de insulina subcutânea identificável, um modelo previamente reduzido [109] começa a partir de uma revisão da literatura de modelos de insulina subcutânea [107], e é posteriormente analisado usando pub

dados humanos indicados [110, 111, 112, 113]. O modelo é ajustado usando uma Cadeia de Markov Monte Carlo (MCMC) pesquisa de parâmetro (descrita na Seção 2.2.3.2) para fornecer distribuições posteriores dos parâmetros do modelo. Finalmente, o modelo reduzido de administração subcutânea de insulina é validado com dados de pacientes de um banco de dados clínico de terapia intensiva para construir um coorte de pacientes para análise in silico e uso potencial no projeto do sistema de controle.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Modelo Wilinska

Wilinska et al. [107] avalia 11 modelos compartimentais diferentes para a dinâmica da insulina, encontrando o “modelo 10” o melhor para administração subcutânea de insulina (via injeção de bolus ou infusão contínua) de análogos de insulina de ação rápida em diabéticos insulino-dependentes.

Este modelo é apresentado na Figura 31 e possui duas vias diferentes de absorção de insulina.

As taxas de transferência do modelo são ka_1 , ka_2 e ke ($1/\text{min}$). LDa e LDb (mU/min) são funções de Michaelis-Menten que capturam a degradação local na administração de insulina local. O modelo de Wilinska é usado como ponto de partida para a construção de um modelo relevante para UTI que pode capturar a dinâmica da insulina plasmática para uma variedade de tipos de insulina, administração estradas e pacientes.

4.2.2 Dados Clínicos de Insulina

Dois estudos clínicos diferentes são usados para ajustar os dados de insulina plasmática para insulina regular (altamente insulina suína purificada; Actrapid™, 40 U/mL, Novo Industries, Dinamarca). De ([110]), dez indivíduos normais receberam uma infusão de insulina IV de 1 U/h no braço contralateral por 60 minutos para suprimir a liberação endógena de insulina do pâncreas. O estudo começou (definido como tempo 0) quando os indivíduos receberam um “bolus” subcutâneo de 10 U de insulina durante 5 minutos (2 U/min). O nível de insulina no plasma no tempo 0 do estudo é usado como o insulina plasmática em estado estacionário para o ajuste do modelo. Em ([111]), nove diabéticos insulino-dependentes e três indivíduos normais foram estudados. No braço de bolus, a insulina foi administrada por um único

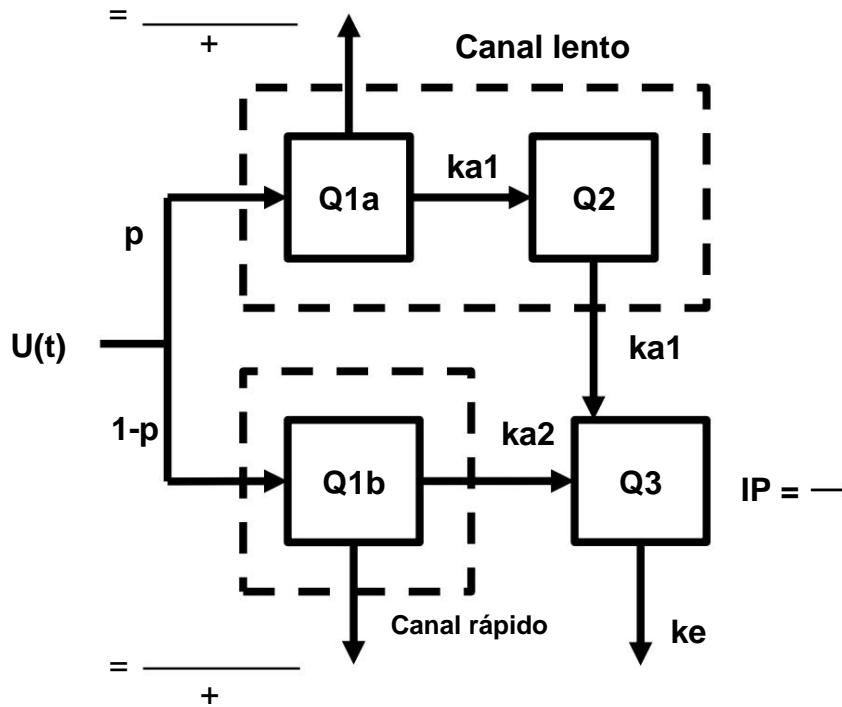


Figura 31: Modelo Wilinska: Absorção subcutânea de insulina para bolus ou anúncio contínuo administração de análogos de insulina de ação rápida para diabéticos insulino-dependentes [107]. Insulina injeção é representada como U (mU) com a quantidade distribuída entre os dois canais determinado por uma fração, p . Os compartimentos $Q1a$ e $Q1b$ (mU) são a massa de insulina em cada compartimento com degradação (via LDA e $LDLb$) e também pode ser absorvido pelo plasma. O compartimento $Q2$ (mU) captura a dinâmica mais lenta associada à fração, p , de insulina administrada. Ip (mU/L) representa a insulina no compartimento do plasma.

injeção subcutânea na dose de 0,15 U/kg de peso corporal. No braço de infusão contínua, seis indivíduos receberam a mesma dose de insulina ao longo de 60 minutos.

Os dados de análogos de insulina de ação rápida são usados em dois estudos adicionais. Um estudo clínico de [112] examinaram quatorze indivíduos diabéticos insulino-dependentes e compararam dois atuação análoga. Os participantes foram injetados subcutaneamente com um bolus de 10 U de insulina Lispro (Humalog, 100 U/mL, Eli Lilly, Indianapolis, IN) e (em um dia diferente) a 10 U

bolus de insulina Aspart (NovoRapid, 100 U/mL, Novo-Nordisk, Bagsværd, Dinamarca). Chá conjunto de parâmetros ajustado ao estudo clínico de Hedman [112] é validado usando dados de um estudo clínico estudo de 24 pacientes diabéticos insulino-dependentes usando a mesma insulina em um dose de bolus de $7,1 \pm 1,3$ U ([113]).

4.2.3 Critério de Informação Akaike

O Critério de Informação Akaike [114, 115] (AIC) é calculado para cada um dos modelos para estabelecer uma comparação estatística entre o modelo de Wilinska, o modelo “estendido” de Wilinska modelo e nosso modelo de baixa ordem. O AIC é calculado da seguinte forma:

$$AIC = N \ln \frac{J(\hat{y})}{N} + 2 \text{ milhões} \quad (4.1)$$

Aqui, $J(\hat{y})$ é a soma ponderada do erro quadrado conforme definido na Equação 2.14. N é o número de pontos de dados e M é o número de parâmetros do modelo. O critério é minimizado escolhas de M para formar um tradeoff entre a qualidade de ajuste do modelo aos dados e a complexidade do modelo, representada por seu número de parâmetros, M. O modelo tendo a pontuação AIC mais baixa é a preferida.

4.2.4 Extensão e Redução do Modelo Wilinska

Em nosso trabalho anterior [109], um modelo de absorção subcutânea de insulina da literatura [107] é modificado e reduzido ao ajustar os dados publicados anteriormente de regular [110, 111] e insulina de ação rápida [112, 113]. Semelhante à revisão original [107], crítica de informações de Akaike rion [115, 116] (AIC) é usado para comparar e selecionar a variação do modelo que melhor equilibra erro de ajuste contra sobre-parametrização. O modelo original, mostrado na Figura 32A é modificado para substituir as frações complementares p e $1 - p$, com um com acionado cineticamente ($Q_{sc}(t)$) e coeficientes de taxa correspondentes k_1 e k_2 , respectivamente, governando a taxa de transferência de material para os dois canais de transporte de insulina possíveis para formar o Modelo “estendido”, conforme mostrado na Figura 32B. Essa estrutura foi posteriormente truncada por remoção do segundo compartimento único (inferior) como resultado da observação de que, no caso de adaptação de cada tipo de insulina, a partição de dois compartimentos (topo) é mais utilizada (total

fração da massa de insulina que passa por este canal é de 99% para insulina de ação rápida e 79% para insulina regular). A estrutura final do modelo, o chamado “Modelo Reduzido”, é mostrada na Figura 32C, onde apenas um canal de transporte de insulina permanece. Parâmetros separados são adequados

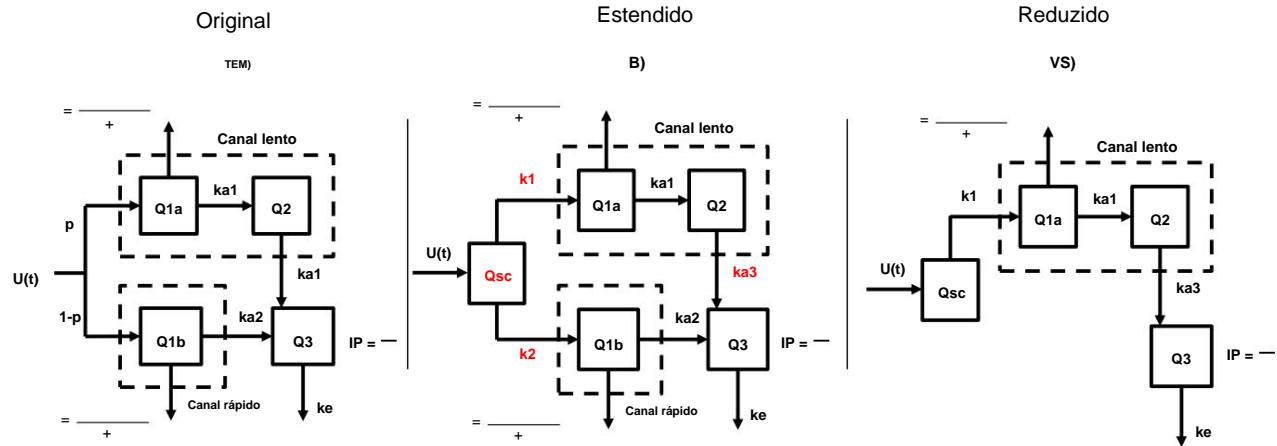


Figura 32: Redução do modelo originalmente publicado por Wilinska et al. [107] conforme descrito em [109].

para insulina de ação rápida e regular. A seleção do modelo é realizada usando AIC para estabelecer o modelo com o melhor compromisso entre complexidade (medido pelo número de parâmetros) e qualidade de ajuste (um erro ponderado da soma dos quadrados entre as previsões do modelo e dados). A Tabela 5 mostra a comparação entre os três modelos investigados. O modelo original de [107] e o modelo reduzido tiveram o mesmo número de parâmetros ajustados, no entanto, a estrutura do modelo reduzido, especificamente o parâmetro $ka3$, resultou em um melhor ajuste para insulina regular e de ação rápida, conforme mostrado na Tabela 5. O modelo reduzido com baixos escores de AIC para insulina regular e de ação rápida é considerado um modelo superior descrever a dinâmica da insulina subcutânea para vários tipos de insulina.

Tabela 5: Número de parâmetros, soma do erro quadrático e pontuações AIC para os três modelos ajuste com valores de parâmetros separados para insulina de ação rápida e regular.

Modelo	Parâmetros	SMS		AIC	
		Rápido	Regular	Rápido	Regular
Wilinska et ai.	7	368,2	336,2	101,7	104,7
Estendido	9	351,4	158,7	106,9	79,5
Reduzido	7	356,7	186,0	100,6	79,8

4.2.5 Modelo Composto

Um modelo previamente publicado e clinicamente validado de dinâmica de glicose e insulina [100] é combinado com uma versão da insulina subcutânea reduzida desenvolvida anteriormente [109] modelo (escolhido pela Tabela 5), e é ainda mais simplificado para possuir menos parâmetros ajustados. Além disso, a degradação não linear original [107, 109] do estado Q1a é substituída por um termo linear.

O modelo composto resultante descreve a dinâmica da glicose e insulina, incluindo glicose, insulina e insulina subcutânea administradas exogenamente. A matemática descrição do modelo de insulina subcutânea é a seguinte:

Novo modelo de insulina subcutânea:

$$\frac{dQSC(t)}{dt} = USC(t) - k1QSC(t) dt \quad (4.2)$$

$$\frac{dQ1a(t)}{dt} = k1QSC(t) - kvQ1a(t) - ka1Q1a(t) dt \quad (4.3)$$

$$\frac{dQ2(t)}{dt} = ka1Q1a(t) - ka1Q2(t) dt \quad (4.4)$$

Este modelo alimenta um modelo circulante de glicose e insulina de [100]:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{nL I(t) - nI(t)}{Q(t)} + \frac{U_{ex}(t) + ka_1 Q_2(t)}{VII} + (1 - x_L) \frac{U_{en}(t)}{VII} \quad (4.5)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = nI(t) - Q(t) - nC \frac{Q(t)}{1 + \gamma G(t)} \quad (4.6)$$

$$= \gamma pGG(t) - SI(t)G(t) + \frac{Q(t)}{1 + \gamma G(t)} - \frac{P(t) + EGp \gamma SNC}{VG} \quad (4.7)$$

$$U_{en}(t) = k_1 e^{-\gamma I(t)} k_2 / k_3 \quad (4.8)$$

Aqui, a entrada de insulina subcutânea, USC(t), entra no modelo através do estado QSC(t). No modelo simplificado, a massa de insulina percorre os estados Q1a(t) e Q2(t) e aparece no compartimento de plasma I(t) com baço ka1Q2(t). Isso é adicionado ao termo de administração de insulina exógena (intravenosa) de [100], pois ambos servem para aumentar a quantidade de insulina circulante insulina. A insulina subcutânea é removida do compartimento Q1a(t) a uma taxa kvQ1a(t).

Isso é mostrado esquematicamente no Capítulo 2, Figura 5.

Quando o modelo subcutâneo é adicionado ao modelo insulina-glicose, o estado através qual os dois modelos estão conectados é o estado de insulina no plasma, I(t). No anteriormente descrito ajuste e comparação do modelo subcutâneo reduzido isolado, a taxa de a degradação da insulina é uma degradação linear de primeira ordem da Equação (4.4). No entanto, quando concatenando os dois modelos, o estado da insulina tem uma dinâmica não linear originada da modelo de insulina-glicose, descrito na Equação (4.5). Para conciliar essa diferença, o mesmo os dados de insulina [110, 111, 112, 113] são reajustados usando as equações dinâmicas da Equação 4.5 a modelo de concentração de insulina.

4.2.6 Identificação de Parâmetros

A identificação de parâmetros para o modelo composto descrito na Seção 4.2.5 é feita usando o Método MCMC detalhado no Capítulo 2.2.3.2. Distribuições de parâmetros anteriores para o composto modelo são obtidos do MCMC e usados para gerar intervalos de confiança para o modelo.

Além disso, a distância Kullback-Liebler (KL) é usada para comparar as semelhanças resultantes distribuições de parâmetros posteriores entre cada tipo de insulina. A distância KL é dada por:

$$D(p||q) = \sum_x p(x)\log_2 \frac{p(x)}{q(x)} \quad (4.9)$$

Aqui $D(p||q)$ é a distância de Kullback-Leibler entre as funções de massa de probabilidade $p(x)$ e $q(x)$.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Redução do Espaço de Parâmetros

O MCMC é usado para obter distribuições de parâmetros posteriores separadas para ação rápida e insulina normal. É executado primeiro ajustando três parâmetros separados ($k1$, $ka1$ e kv) para cada um em tipo de sulina (seis parâmetros no total). As distribuições resultantes são então usadas para reduzir ainda mais o modelo comparando as semelhanças nas distribuições entre os parâmetros específicos do tipo.

As distâncias Kullback-Leibler (KL) para cada parâmetro são calculadas entre os tipos de insulina como na Equação (4.9), e estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Distâncias finais de Kullback-Leibler entre distribuições de parâmetros que se ajustam a regular (R) e insulina de ação rápida (F).

Distância	$k1$	kv	$ka1$
$D(R F)$	2.71E-1	6.06E-1	5.77E-1
$D(F R)$	2.87E-1		1,74 8,51E-1
Total	5.58E-1	2,35	1,43

O parâmetro kv é escolhido para permanecer variável entre os tipos de insulina por ter a maior distância KL entre os tipos. O espaço de busca de parâmetros para a rotina MCMC é diminuído no modelo simplificado, fixando os parâmetros $k1$ e $ka1$ para permanecerem constantes entre os tipos de insulina. O modelo resultante é mostrado na Equação (4.2) à Equação (4.4), onde apenas kv varia entre o tipo de insulina. O parâmetro kv representa o efeito do local degradação da insulina administrada por via subcutânea antes de atingir a corrente sanguínea.

O MCMC é executado novamente para obter as distribuições dos parâmetros finais. Desenvolvimento de modelos e a simplificação é feita usando as concentrações plasmáticas de insulina sem informação sobre a compartimentos não observados presentes no modelo. Portanto, as Equações (4.2) a (4.4) não têm significado fisiológico, e o modelo pode não capturar nenhum tipo de insulina adicional sem mudanças. Dados adicionais de vários outros tipos de insulina são necessários para estender a modelo além da utilidade de insulina regular e de ação rápida.

4.3.2 Calibrando os Parâmetros do Modelo com Amostragem MCMC

O algoritmo MCMC é usado uma segunda vez para calcular as distribuições de parâmetros posteriores após ajustar o modelo (Equações (4.2) a (4.4)) aos dados de glicose humana. O resultado modelo de insulina subcutânea é anexado a um modelo existente de glicose e dinâmica de insulina da literatura [100]. O algoritmo MCMC foi executado por 1.000.000 etapas de parâmetros amostrados. As 500.000 etapas iniciais são truncadas para contabilizar o burn-in e as 500.000 etapas finais são usados para gerar as distribuições de parâmetros mostradas na Figura 33. Dados humanos de [110, 111, 112, 113] foram usados para calibrar o modelo para insulina regular e de ação rápida. Para inicializar pacientes diabéticos tipo 1 que tinham concentrações iniciais de insulina diferentes de zero de [112, 113], a resposta do modelo a um bolus de insulina de 5 unidades é simulada até o concentração de insulina (diminuindo com o tempo) coincidiu com o ponto de dados inicial. O cheio O vetor de estado neste ponto de tempo é usado para inicializar o modelo para fins de ajuste de parâmetros. Este método tenta capturar o efeito da insulina já a bordo antes do experimento é realizado e os dados coletados. Falha em abordar os estados de insulina não observáveis diferentes de zero levou a uma queda pronunciada na insulina imediatamente após o início da simulação, antes o bolus subcutâneo experimental simulado atingiu a corrente sanguínea. O resultado

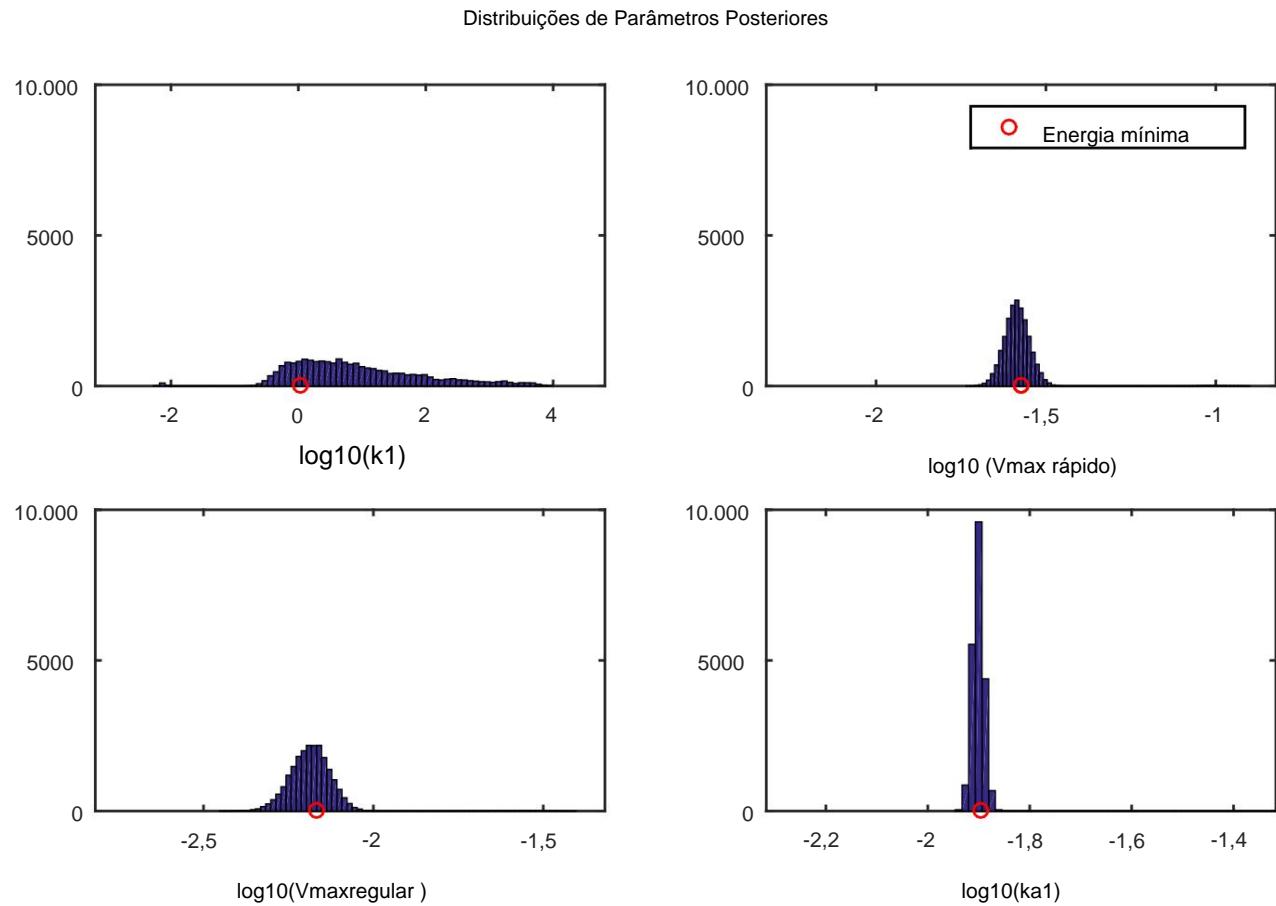


Figura 33: Distribuições de parâmetros do modelo de insulina subcutânea para ação rápida e regular insulina encontrada usando a otimização MCMC.

ajustes dos dados usando os conjuntos de parâmetros de energia mínima encontrados no MCMC são mostrados nas Figuras 34 e 35 para insulinas de ação rápida e insulinas regulares, respectivamente. O modelo definitivo parâmetros são mostrados na Tabela 7.

4.4 RESUMO

A otimização do parâmetro Markov Chain Monte Carlo é usada para consolidar a partir de 4 parâmetros ajustes para cada tipo de insulina (8 no total) para 3 parâmetros no total entre os tipos de insulina para

Tabela 7: Valores de parâmetros finais encontrados usando a otimização de parâmetros MCMC.

Parâmetro (unidades) Regular Rápido		
kv (1/min)	2.68E-2	6.82E-3
(1/min)	1,08	1,08
ka1 (1/min)	1.27E-2	1.27E-2

o modelo de infusão de insulina subcutânea. Essa estrutura eficiente em parâmetros se encaixa em k1 e ka1 entre os tipos de insulina, enquanto o Vmax muda dependendo do tipo de insulina administrada. Chá modelo composto simula com sucesso insulina subcutânea regular e de ação rápida administração.

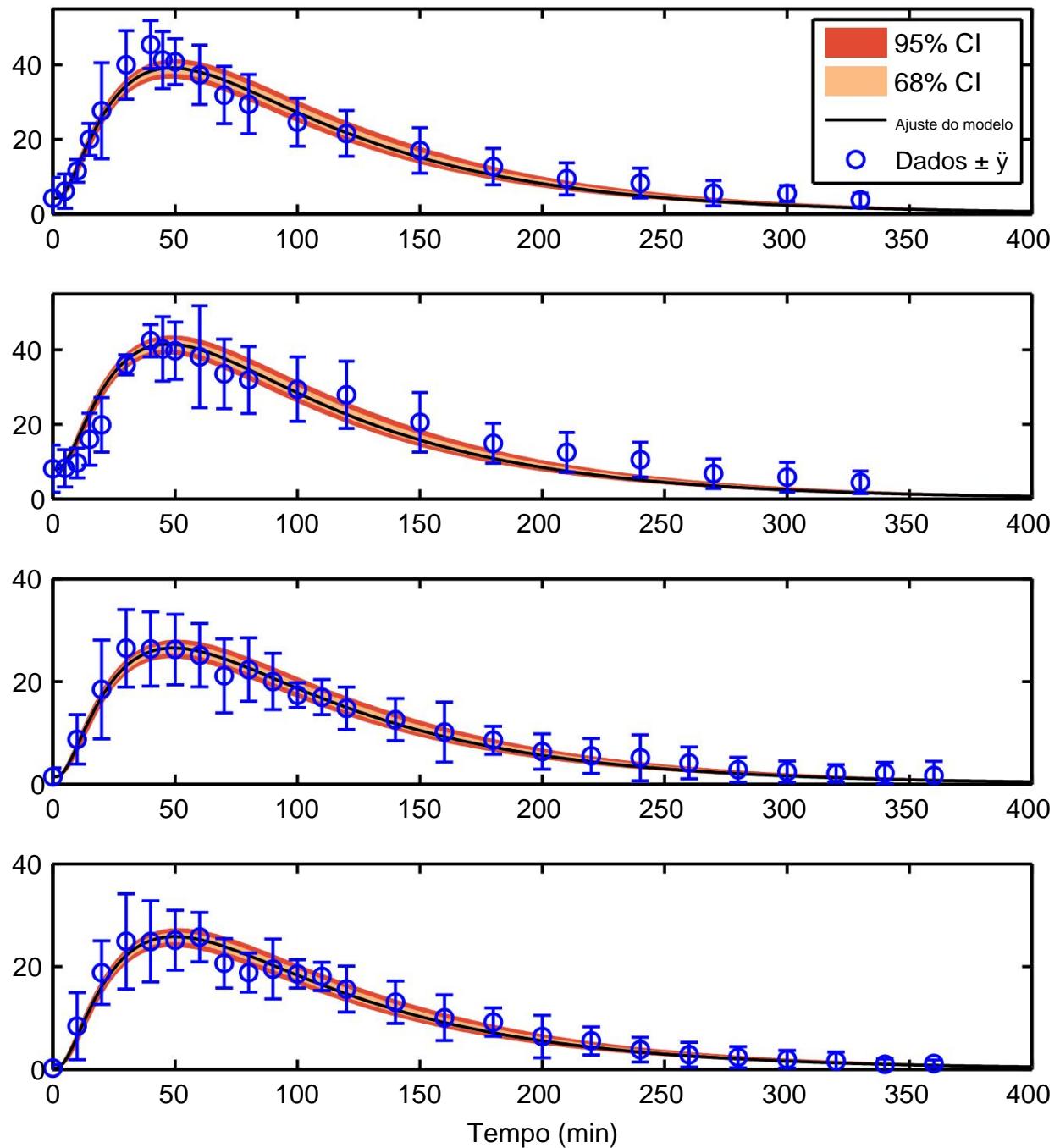


Figura 34: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representando ± 1 erro padrão) para aparecimento de insulina no plasma após subcutâneo de ação rápida administração de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança em resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC. Painel superior: insulina 10 U Lispro [112]. Segundo painel: 10 U de insulina Aspart [112]. Terceiro painel: insulina 7,1 U Lispro [113]. Painel inferior: 7,1 U de insulina Aspart [113]. Nota: o eixo y muda entre as subfiguras.

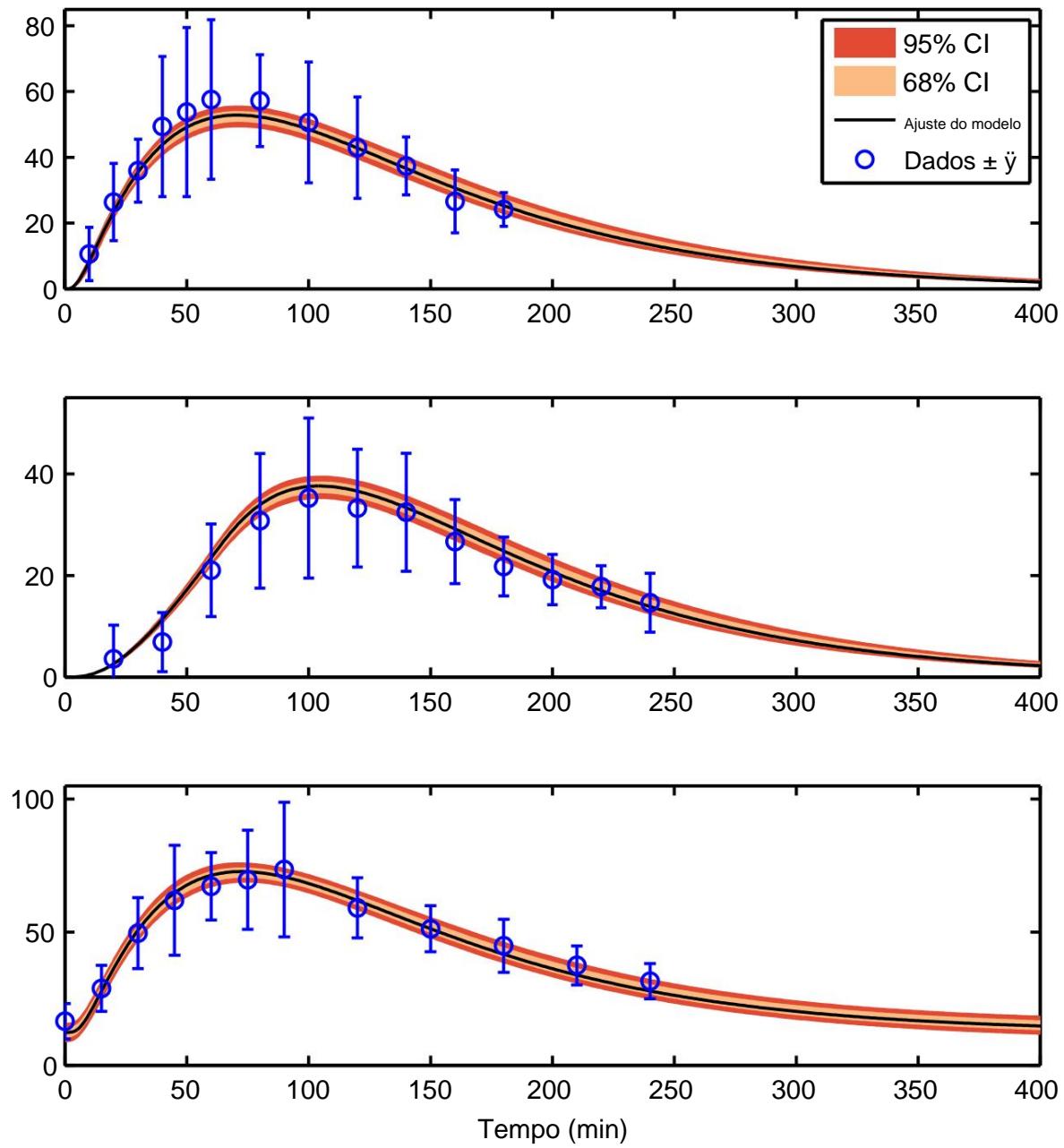


Figura 35: Dinâmica do modelo (linha preta) em comparação com os dados (média: círculos azuis; barras de erro representam ± 1 erro padrão) para o aparecimento de insulina no plasma após administração subcutânea regular administração de insulina. A região sombreada denota 68% (bege) e 95% (vermelho) de confiança em resposta dinâmica usando conjuntos de parâmetros aceitos encontrados via MCMC. Painel superior: 9 U bolus [111]. Painel do meio: infusão subcutânea contínua de 6,8 U durante 60 minutos [111]. Fundo painel: 10 U bolus [110]. Nota: o eixo y muda entre as subfiguras.

5.0 PACIENTES VIRTUAIS: CONSTRUÇÃO E ANÁLISE

5.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo, os dados clínicos são usados para calibrar modelos de pacientes biologicamente relevantes, como aqueles desenvolvidos nos capítulos anteriores. A Figura 36 mostra o mecanismo iterativo pelo qual os dados clínicos podem ser usados para: (i) desenvolver modelos de pacientes para melhor previsão do controlador, e (ii) ajustar o comportamento do controlador in silico simulando a resposta do paciente. Os modelos são usado para informar um controlador baseado em modelo para prever e tratar pacientes dentro de uma decisão sistema de apoio (DSS). O DSS permite uma parametrização mais específica do paciente dentro o modelo preditivo e pode reduzir a quantidade de tempo necessária da equipe médica automatizar a análise das medições do paciente e, potencialmente, administrar o tratamento.

Os dados de glicose e insulina vêm dos dados de cuidados intensivos de alta densidade (HIDENIC) conjunto contendo informações de pacientes de UTI do Centro Médico da Universidade de Pittsburgh (UPMC). Os dados são usados para extrair perfis de parâmetros específicos do paciente como pacientes virtuais e fornecer uma plataforma de teste para formulação de controladores. O desempenho do controlador é então avaliada com base na capacidade geral de manter a normoglicemia apesar das flutuações na perfis de parâmetros individuais acima mencionados e a entrega de suporte nutricional. Chá ações sugeridas pelo controlador podem ser apresentadas, em um ciclo semi-fechado, aos pessoal que tomará a decisão final do tratamento.

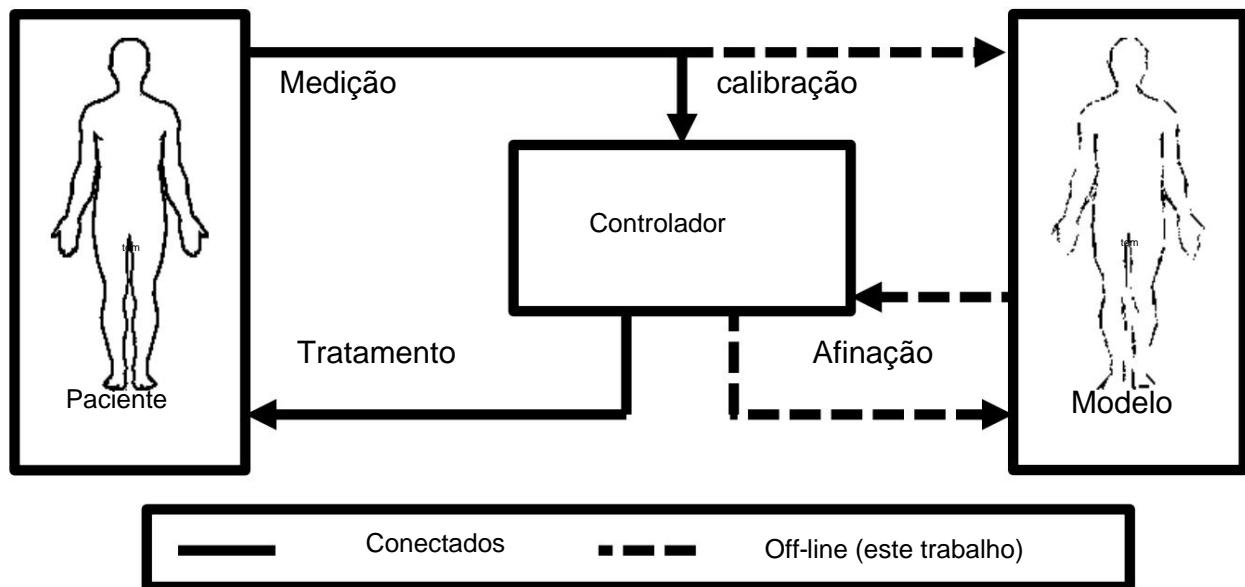


Figura 36: Processo cíclico que consiste em: coleta de dados do paciente (canto superior esquerdo), construção do modelo e calibração com dados do paciente (canto superior direito), ajuste iterativo do controlador in silico (inferior direita) e tratamento acionado pelo controlador (canto inferior esquerdo).

5.2 CONSTRUINDO UMA COORTE VIRTUAL DE PACIENTES

5.2.1 Fluxo de Trabalho de Dados Clínicos

Dados de pacientes do banco de dados de Terapia Intensiva de Alta Densidade (HiDenIC) da Universidade do Pittsburgh Medical Center (UPMC) são usados para construir pacientes virtuais. Uma série de Os scripts Python são usados para consultar o banco de dados SQL e construir tabelas de dados do paciente correspondendo aos critérios necessários para a validação do modelo. Os dados são extraídos para 48 não diabéticos pacientes, com tempo de permanência na UTI entre 1 a 14 dias, e entre os anos de 2003 e 2009. A seleção dos 48 pacientes é baseada na existência de uma janela de aproximadamente 72 horas durante as quais as três condições a seguir são atendidas: frequente (aproximadamente q3-q4

hora) medições de glicose no dedo [117], administração subcutânea de insulina e não administração de nutrição oral. Esses critérios permitiram a caracterização dos produtos entregues efeitos da insulina subcutânea nos níveis de glicose na ausência de glicose dinâmica adicional processos como esvaziamento gástrico ou dinâmicas exclusivas de pacientes diabéticos. Intravenoso glicose e insulina também são extraídas ao longo do intervalo de medições de glicose e modeladas como entradas diretas para as Equações (4.7) e (4.5), respectivamente.

5.2.2 Síntese de Paciente Virtual: Métodos

Para cada prontuário extraído, um perfil metabólico é calculado na forma de um tempo parâmetro variável, $SI(t)$, o termo de sensibilidade à insulina da Equação (4.7) e uma linha de base constante EGPb, semelhante a [118, 119]. O parâmetro variável no tempo $SI(t)$ e EGPb constante são adequados para cada paciente, de modo que os efeitos combinados de quaisquer entradas exógenas resultem em a saída do modelo correspondendo aos valores de glicose registrados nos dados dentro do erro de a medição de glicose no dedo de 5% [117]. O parâmetro $SI(t)$ é estimado a cada 5 minutos para aproximar um sinal contínuo quando comparado com a escala horária de glicose medidas no banco de dados. Uma retenção de ordem zero é aplicada ao sinal $SI(t)$, assim tornando-o constante a cada intervalo de 5 minutos. A regularização, com peso $\ddot{\gamma}$, é usada para suavizar o perfil $SI(t)$, devido ao problema altamente parametrizado de ajustar $SI(t)$ em 5-intervalos de minutos para dados que são amostrados não mais rapidamente do que de hora em hora. O objetivo geral função de ajuste individualizado $SI(t)$ e EGPb para cada conjunto de dados do paciente é o seguinte:

$$\min_{SE(t)} \frac{1}{NÃO} J(SI(t)) + \ddot{\gamma} \sum_{i=1}^{NÃO} (SI(t_{i+1}) - SI(t_i))^2 \quad (5.1)$$

Aqui, o termo de erro da soma dos quadrados é normalizado pelo número de pontos nos dados registro, e $\ddot{\gamma}$ é o parâmetro de regularização que penaliza a variância da variação no tempo, parâmetro de sensibilidade à insulina específico do paciente $SI(t)$. O procedimento de adaptação virtual do paciente é resumido na Figura 37. O parâmetro de regularização $\ddot{\gamma}$ é determinado ajustando 48 pacientes perfis em um intervalo de valores de $\ddot{\gamma}$ e encontrar o valor de $\ddot{\gamma}_i$ que resulta em uma média absoluta erro percentual (MAPE) por ponto de 5% para um determinado paciente, i. Este valor é escolhido para corresponder ao limiar de precisão do coeficiente de variação definido para o sensor de glicose no sangue [117]. Imagem 38

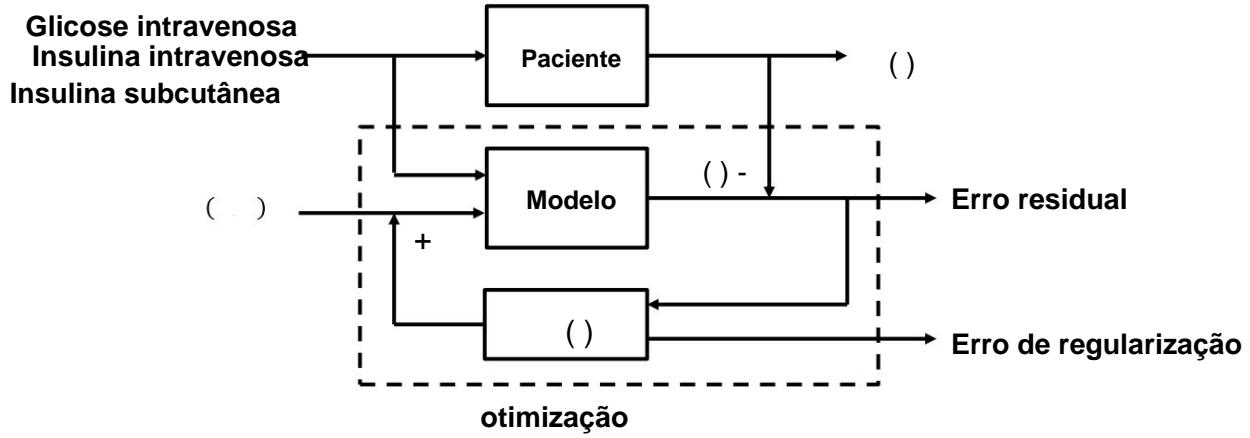


Figura 37: Diagrama de blocos para ajustar os perfis metabólicos dos pacientes, tomando entradas exógenas e combinando as medições de saída de glicose através do ajuste da sensibilidade à insulina, $\dot{\gamma}SI(t)$.

Aqui, $G(ti)$ é a medição de glicose de um paciente no momento ti valor de $\dot{\gamma}SI(t)$, que se encaixa no modelo glicose previsto $\hat{G}(ti)$. O valor $\dot{\gamma}SI(ti)$ é a mudança em SI de $ti\dot{\gamma}1$ para ti .

mostra a distribuição de 48 pacientes dos valores de $\dot{\gamma}$ que renderam um MAPE de 5%. A mediana O valor de $\dot{\gamma}$ de 7,34E7 da distribuição na Figura 38 foi usado para ajustar os pacientes virtuais em gerando a coorte de pacientes. A estimativa de parâmetros para $SI(t)$ foi realizada usando não linear mínimos quadrados e resolvidos usando o solucionador de pontos interiores IPOPT [120] implementado no Pacote Coopr/Pyomo [121]. O modelo de equações diferenciais ordinárias foi resolvido usando colocação ortogonal em elementos finitos (duração de 5 minutos para cada elemento), com três Pontos de colocação Radau [122] por elemento finito.

5.2.3 Síntese de Paciente Virtual: Resultados e Discussão

Um exemplo de perfil de paciente com valores de glicose modelados e medidos, entradas exógenas, e perfil $SI(t)$ é mostrado na Figura 39. Os resultados da adaptação de 48 pacientes do HiDenIC banco de dados estão resumidos na Tabela 8. Em geral, o parâmetro variável no tempo $SI(t)$ e constante EGPb são capazes de capturar os perfis de glicose no sangue para pacientes individuais dentro de um

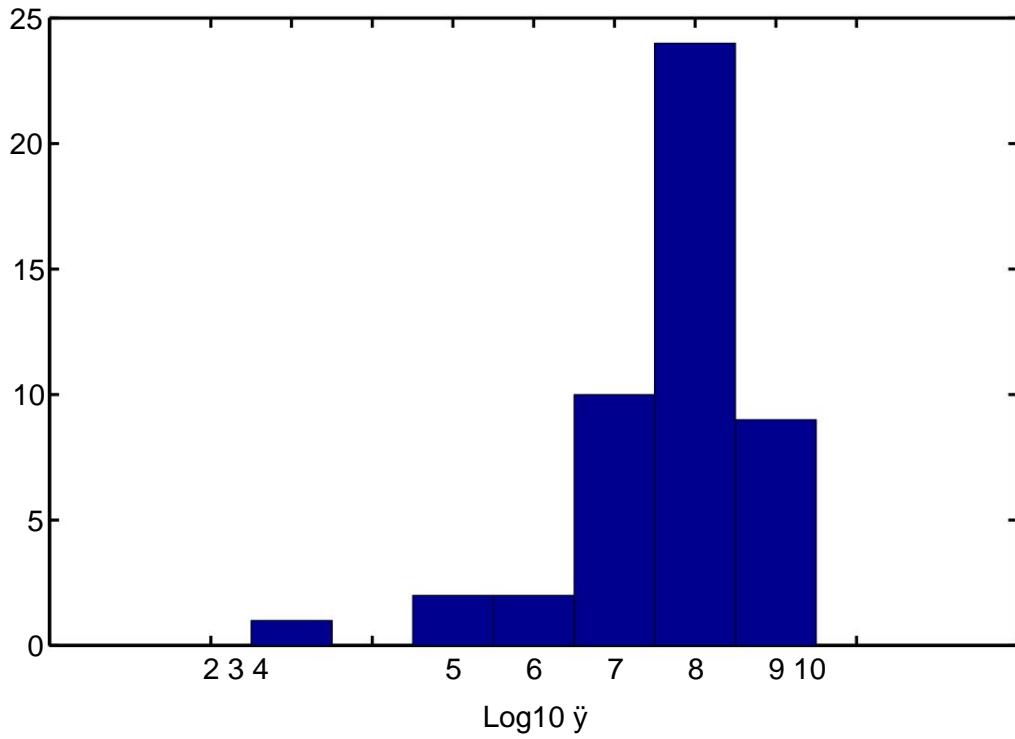


Figura 38: Distribuição de 48 valores de \hat{y} específicos do paciente onde o erro percentual absoluto médio por medição de glicose foi de 5%.

erro médio absoluto médio:

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |G_i - \hat{G}_i| / \bar{G}_i \quad (5.2)$$

Aqui n é o número total de pacientes (48) e m_i é o número de medições de glicose por paciente nos dados. Os pacientes foram selecionados do banco de dados se tivessem medida de glicose mentos, infusões intravenosas e subcutâneas de insulina, todos presentes dentro de uma janela de 72 horas.

Aqui $[G_i]$ é o valor de glicose simulado, e a medição de glicose correspondente é $[G_i]$. O erro médio absoluto médio é de 3,7 mg/dL por paciente por ponto de dados. Este valor é inferior ao erro do sensor de glicose no sangue de 5% de [117] devido à escolha da mediana valor \hat{y} . A análise baseada em modelo indica que os pacientes estão fora do alvo desejado glicemia de 80 a 130 mg/dL em média 12% das vezes. Os pacientes virtuais são

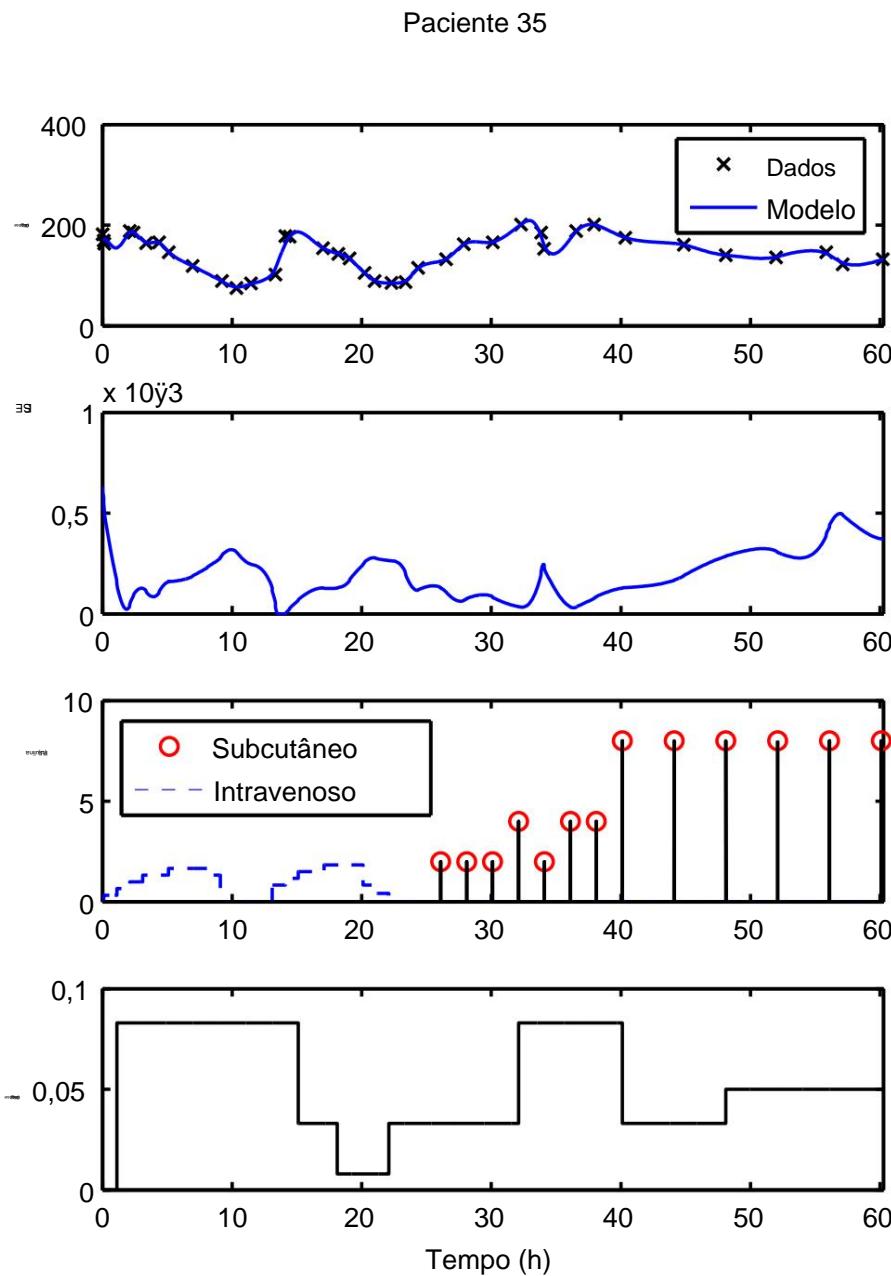


Figura 39: Ajuste representativo do paciente ajustando o parâmetro $SI(t)$. Painel superior: Medido valores de glicose (x) e glicose prevista pelo modelo (linha). Segundo painel: parâmetro variável no tempo éter $SI(t)$. Terceiro painel: Subcutâneo exógeno (linha preta, círculo vermelho) e intravenoso (linha tracejada azul) insulina. Painel inferior: Glicose intravenosa exógena.

Tabela 8: Resultados do ajuste do perfil SI (t) de 48 pacientes para corresponder à glicemia medida.

Nota: (\ddot{y}) o parâmetro SI (t) é inferiormente limitado por zero quando a glicose exógena registrada entrada não é suficientemente responsável pelo aumento observado na glicose no sangue.

Quantidade (unidades)	Média	SD	Mínimo	Máximo
Erro absoluto médio (mg/dL)	3,7	3,0	0,4	14,3
Tempo na faixa de 80 a 130 mg/dL (%) 88,2 SI (t) (L/mU/min)	13,5	45	100	2,3E-3
EGPb (mmol/L/min)	3,3E-4	2,9E-4	0,0 \ddot{y}	
Insulina subcutânea administrada (U)	1,7	6,5E-1	1,0	4,9
Duração do registro de dados do paciente (h)	67	44	20	214
	66	7,9	37	72

construído ajustando o modelo composto aos dados da unidade de terapia intensiva de pacientes que receberam insulina subcutânea exógena, além de glicose e insulina intravenosas.

Um parâmetro variável no tempo, SI (t), e um parâmetro constante, EGPb, são adequados para cada um dos 48 pacientes para formar um perfil metabólico individualizado. As medidas de glicemia são capturado usando as entradas exógenas gravadas, bem como os parâmetros ajustados, resultando em um erro de modelo médio de 3,7 mg/dL por medição por paciente, para corresponder à glicemia erro do sensor de [117], em uma janela de tempo média de 66 horas.

Um dos principais desafios no tratamento da hiperglicemia de estresse em cuidados intensivos é a variações intra e inter-pacientes no metabolismo da glicose resultantes de alterações na insulina sensibilidade. O perfil de parâmetro ajustado, SI (t), calculado para cada conjunto de dados do paciente extraído do banco de dados de cuidados intensivos forma uma coorte virtual de pacientes. Cada único, variável no tempo perfil de parâmetro pode ser usado para simular um paciente realista respondendo a entradas exógenas como administração de insulina e glicose em cuidados intensivos. Isso forma uma plataforma de teste para projeto e otimização de controlador in silico capaz de utilizar insulina subcutânea e expandindo para além do controle estritamente intravenoso.

5.3 CONTROLANDO UMA COORTE VIRTUAL DE PACIENTES

Para o controle de glicose por zona (ZGC), desenvolvemos um DSS que executa circuito fechado in silico para avaliar desempenho do controlador. Simulações virtuais de pacientes podem ser controladas por um modelo previsto controlador ativo (MPC) que usa o controle de zona para minimizar os eventos hipoglicêmicos e hiperglicemia através da administração de insulina e glicose. Simulações virtuais de pacientes, originalmente adequado para corresponder aos perfis metabólicos clínicos, fornece uma plataforma para refinar o controle paramétricos. Os resultados da execução do controle virtual nos pacientes virtuais clinicamente derivados mostra um desempenho aprimorado em comparação com os dados originais do paciente.

5.3.1 Controle Virtual do Paciente: Métodos

Uma formulação preliminar de controlador não linear é implementada para avaliar o desempenho do controle mance em uma coorte virtual de pacientes. O controle preditivo do modelo (MPC) é combinado com a movimentação estimativa de horizonte (MHE), que permite que o modelo do controlador interno seja recalibrado com base nas medições de glicose no sangue recém-recebidas. As Equações 5.3 a (5.5) descrevem o formulação MPC/MHE.

$$\min_{\mathbf{u}, \mathbf{u}_G} \sum_{i=k+1}^{k+P} (\text{Epred}(i))^2 + \gamma_g u_g(i)^2 \quad (5.3)$$

$$\text{rua} \quad \text{BGpred}(i) = f(\text{BGmeas}(i-1), u(i), \dot{y}(k)) \\ \dot{y} \quad 0, \quad \text{BGlb} \leq \text{BGpred}(i) \leq \text{BGub} \quad (5.4)$$

$$\text{Epred}(i) = \begin{cases} \text{BGpred}(i) \leq \text{BGub}, \text{BGpred}(i) \geq \text{BGub} \\ \text{BGpred}(i) < \text{BGlb}, \quad \text{BGpred}(i) > \text{BGlb} \end{cases} \quad (5.5)$$

As entradas manipuladas **uI** e **uG** são insulina e glicose exógenas, respectivamente, ao longo do faixa $[k + 1, P]$. A otimização penaliza os valores previstos de glicose no sangue, $\text{BGpred}(i)$, fora da zona de controle. A zona é definida como a região entre BGlb e BGub .

A regularização na infusão absoluta de glicose $u_G(K)$ é ponderada por γ_g para penalizar infusão de glicose. As previsões do modelo são geradas por amostragem não linear de tempo contínuo modelo ($f(\text{BGmeas}(i-1), u(k), p(k)))$) no intervalo de medição de 5 minutos ao longo do

horizonte de previsão, P . O modelo não linear fornece valores de glicose previstos $BG_{pred}(k)$ em função da medição de glicose atual $BG_{meas}(k)$, administração de entrada $u(k)$ e os parâmetros do modelo $\hat{y}(k)$. As entradas $u(k)$ para cada ponto de tempo k incluem glicose e insulina tal que $u_L(k)$, $u_G(k) \in u(k)$.

As equações (5.3) a (5.5) descrevem a formulação utilizada para otimizar o MHE.

$$\min_{\substack{i=k \\ i=N}} \sum_{i=L}^k (BG_{est}(i) - BG_{meas}(i))^2 \quad (5.6)$$

$$\text{sujeito a } BG_{est}(k+1) = f(BG_{meas}(k), u(L), \hat{y}(L)) \quad (5.7)$$

$$\hat{y}_L \leq \hat{y}_i \leq \hat{y}_U \quad (5.8)$$

As N medições discretas anteriores são usadas para recalibrar os parâmetros do modelo, \hat{y}_i , ao longo do intervalo $L \in [k-N, k]$ para corresponder à estimativa de concentração de glicose do modelo, $BG_{est}(L)$ para cada medição passada. Um subconjunto de parâmetros, \hat{y}_i , pertencente ao modelo não linear é ajustado para combinar a saída do modelo com as medições. Exemplos de MPC/MHE e zona controle estão representados na Figura 40. O esquema geral do DSS exibido na Figura 41 mostra a implementação direcionada no cenário clínico que é simulada in silico para determinar viabilidade e confiança do controlador. Zona-MPC como mostrado na Figura 40 é avaliado in silico usando um modelo de homeostase metabólica (Apêndice).

5.3.2 Controle Virtual de Pacientes: Resultados e Discussão

Em uma análise separada, 99 registros de pacientes são extraídos do mesmo banco de dados HiDenIC. Chá 99 pacientes foram selecionados com base na densidade das medições de glicose disponíveis no base de dados. Os resultados da implementação da zona-MPC é uma redução na hipo e hiperglicemia in silico para nossos 99 pacientes virtuais. As métricas de controle de glicose [124] são drasticamente melhoradas como visto na Tabela 9 e a glicose média da população geral é mantida principalmente dentro da região de controle desejada, conforme mostrado na Figura 42. Para projetar um controlador relevante para cuidados intensivos pacientes, nosso modelo metabólico detalhado captura e simula a dinâmica de 99 pacientes virtuais. A coorte de teste de paciente virtual é usada para simular com sucesso cenários idênticos com e sem controle glicêmico. Mostramos, usando a coorte de teste de paciente virtual, que a glicemia variabilidade é reduzida e grandes flutuações hipo e hiperglicêmicas são minimizadas usando

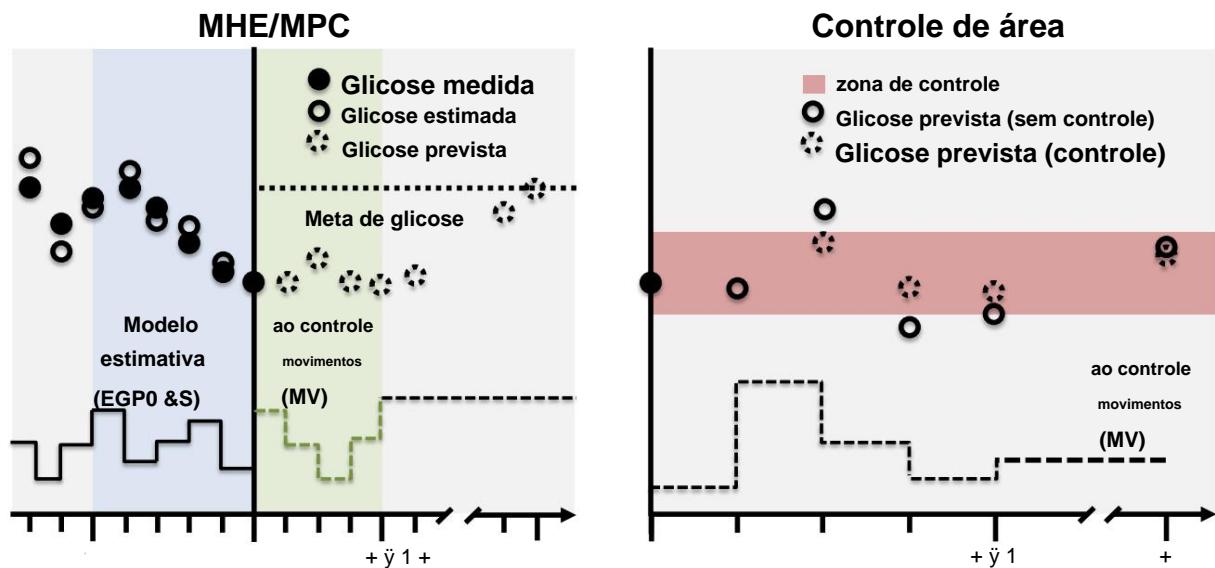


Figura 40: Esquema MPC/MHE (esquerda) mostrando os horizontes de previsão e estimativa ao longo com atuação de controle ideal (adaptado de [123]). O MHE minimiza o erro entre medições de glicose e previsões de modelos ajustando um subconjunto de parâmetros, \hat{y}_f it(L). Esquema de controle de zona (direita) mostrando o controle se move apenas quando a glicemia prevista sai da zona especificada. As variáveis manipuladas $u_L(K)$ e $u_G(K)$ são ajustadas sobre a previsão horizonte com uma penalidade, \hat{y}_g , por deixar $u_G(K)$ diferente de zero.

área de controle. Esses resultados indicam um estudo piloto bem-sucedido usando pacientes virtuais derivados de uma população de cuidados intensivos. Este conceito é estendido através de modelagem mais detalhada e medições de alta resolução para formar uma plataforma de teste de simulação robusta para *in silico* ensaios de cuidados intensivos.

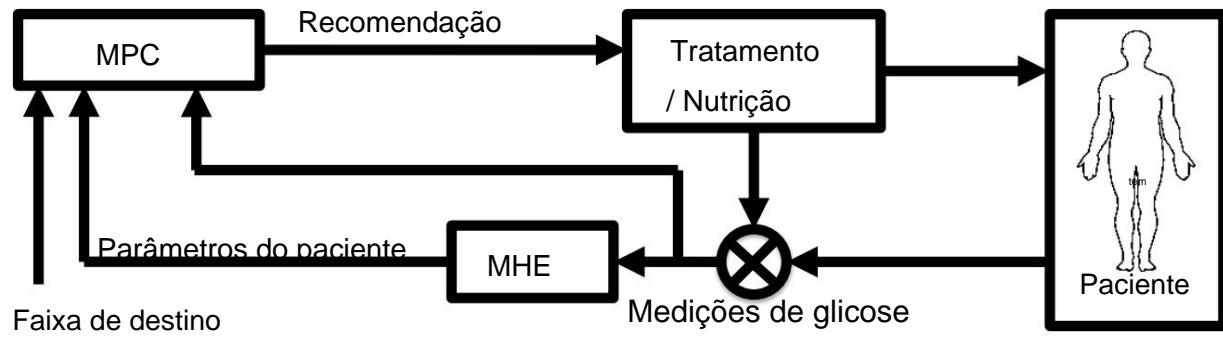


Figura 41: Os parâmetros variantes no tempo específicos do paciente são estimados pelo algoritmo MHE usando medições de glicose. O controlador usa o MPC para calcular a insulina e/ou glicose ideal infusão, as variáveis manipuladas, para manter a glicose no sangue dentro do intervalo alvo.

Tabela 9: Resumo das estatísticas sugeridas [124] para comparar protocolos de controle de glicose.

Estatísticas de glicose	TGC	Original
Tendência central (mediana; IQR)	121; 12 (mg dl⁻¹)	128; 28 (mg dl⁻¹)
Dispersão (mediana; IQR)	17; 10 (mg dl⁻¹)	37; 24 (mg dl⁻¹)
Hipoglicemia moderada (41-70 mg dl⁻¹)	12%	47%
Hipoglicemia grave (≤ 40 mg dl⁻¹)	0%	1%

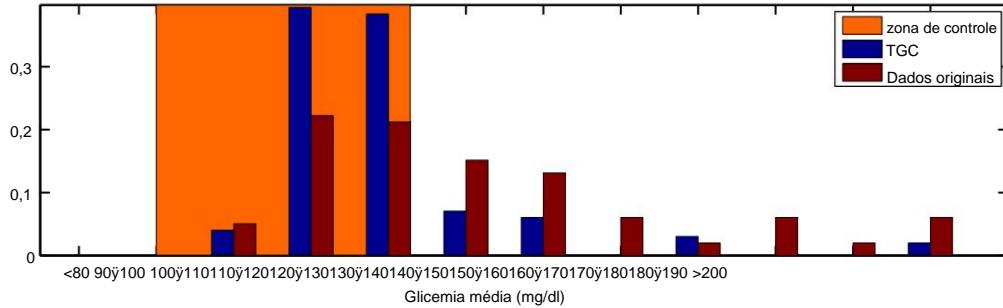


Figura 42: A glicemia média por paciente mostra redução na variância e glicose média concentração, bem como um aumento da frequência de pacientes dentro da zona-alvo, sob Área-MPC/MHE.

5.4 MELHORANDO A COORTE VIRTUAL DE PACIENTES

O desempenho do controlador é limitado pela precisão do modelo [32]. A precisão do modelo também é importante para simular uma resposta realista do paciente. Resolução temporal do virtual o simulador de paciente é aprimorado com a incorporação de dinâmicas de teclas adicionais. Os módulos listados na Tabela 10 estão os principais modelos usados no desenvolvimento da coorte virtual de pacientes. É nosso objetivo final de incorporar módulos adicionais, como o desafio inflamatório, terregulação e modelos de insulina subcutânea descritos anteriormente. Além disso, um modelo de ruído de monitoramento contínuo de glicose é adicionado ao paciente virtual para simular ruído de medição de glicose.

Além do nosso simulador, existem várias plataformas de pacientes virtuais semelhantes formas desenvolvidas para a dinâmica da glicose e da insulina. Os resultados do controle in silico apresentados anteriormente neste capítulo (Seção 5.3.2) use o modelo central da dinâmica da glicose e da insulina de [125] (Apêndice). No entanto, um estado-chave que afeta a dinâmica glicose-insulina de [125] é ácidos graxos livres (FFAs), que não é identificável sem medidas explícitas de plasma FFA. Como resultado, os resultados abaixo substituem o modelo central de glicose-insulina de [125] por um modelo clinicamente validado [100], resultando nos modelos principais referenciados na Tabela 10. Tabela 11 contém uma lista de outros simuladores com estruturas de modelo que podem ser potencialmente usadas em

Tabela 10: Componentes principais para um simulador metabólico que pode acomodar vários medidas disponíveis

Módulo	Classificações
Insulina Subcutânea (Ch 4)	Capturar a administração subcutânea de insulina
CGM (Ch 5)	Incorpora medições do sensor para inferir a glicose no sangue
Comida [125, 126]	Incorpora nutrição oral
Glicose [100]	Dinâmica primária da glicose plasmática
Insulina [100]	Lag e efeito da insulina na glicose plasmática
Citocinas (Ch 2 e 5)	Efeitos da imunidade inata na homeostase da glicose
Hormônios do estresse (Ch 2 e 3)	Modulação hormonal da homeostase da glicose

intercambiável com componentes dinâmicos de insulina e glicose do paciente virtual modelo. Essas estruturas modelo publicadas podem ser usadas para maior versatilidade se adicionais dados estão disponíveis. A plataforma central proposta resumida pela Tabela 10 forma uma plataforma virtual

Tabela 11: Pares simulador-algoritmo publicados in silico usados para a formulação do controlador e testes em cuidados intensivos.

Algoritmo do Modelo do Investigador Principal	
Hovorka [127]	[119] eMPC
Seborg [128]	[129] MPC
Perseguiação [100]	[129] MPC
Van Den Berghe [130]	[21] NL-MPC
Parker (este trabalho)	[100] MPC

deseja testar a implementação de estratégias de controle e permite a prototipagem rápida de algoritmos e refinamento in silico. Cada paciente submetido a ZGC tem uma impressão digital individual de plasma, descrevendo um perfil personalizado de como eles responderão ao tratamento com insulina com base no SI (t) e EGPb. Os módulos que descrevem a dinâmica da insulina subcutânea foram desenvolvidos anteriormente oed e adicionado à plataforma virtual do paciente do Capítulo 4 para melhorar o modelo e, portanto, a qualidade do desempenho de controle observado na Seção 5.3.2.

As seções a seguir descrevem a caracterização e simulação de cola contínua erro do monitor de cose (CGM) e a aplicação do modelo inflamatório do Capítulo 2 dados de trauma humano. Esses módulos representam melhorias para aplicativos relevantes componentes do simulador de paciente virtual.

5.4.1 Monitoramento Contínuo de Glicose

Os monitores contínuos de glicose subcutânea (CGMs) fornecem medições densas que podem ser matematicamente reconstruído nos níveis de glicose no plasma não medidos para uso em ZGC. Nós coletar medições das concentrações de glicose do paciente usando um Dexcom G4 PlatinumTM(G4P) CGM com uma frequência de 1/5 min $\ddot{\gamma}$ 1 . Uma abordagem simples é usada para construir o módulo do transporte entre a glicose plasmática e a glicose intersticial. A dinâmica é encontrada bem descrito usando um filtro de primeira ordem da forma:

$$\frac{dGSC(t)}{dt} = \frac{1}{\dot{\gamma}} (G(t) - GSC(t)) \quad (5.9)$$

$$GSCS(t) = GSC(t) + \dot{\gamma}SC \quad (5.10)$$

Aqui, $G(t)$, $GSC(t)$ e $GSCS(t)$ são as concentrações de glicose no sangue (BG), intersticial glicose (IG) e glicose intersticial detectada (IGs), respectivamente. O coeficiente $\dot{\gamma}$ é o tempo constante associado ao transporte de glicose do plasma para o espaço intersticial e tem sido determinado experimentalmente [131]. O parâmetro $\dot{\gamma}SC$ é um termo de ruído associado a a medição do sensor intersticial. Tabelas 1A e 4A do manual do usuário G4P [117] contendo dados de erro de medição experimental são usados para simular o ruído, estatisticamente semelhante ao sensor, para um determinado intervalo de valores de glicose. Este módulo permite a visão geral

modelo para simular um ambiente clínico mais realista onde os dados ruidosos e de alta frequência são potencialmente disponíveis.

Além de simular ruídos para uso em um simulador virtual de pacientes, também desenvolvemos uma técnica para converter uma medição de sensor ruidosa em um valor de glicose no sangue reconstruído. A inclinação é calculada entre cada medição de glicose no sangue que é então interpolada para deslocar a medição CGM ao longo da mesma linha. Esta técnica, descrita na Equa (5.11) e mostrado na Figura 43 só pode ser aplicado como uma análise post-hoc, em vez de em tempo real, e é útil para caracterizar o ruído observado em amostras clínicas. GI é estimado usando medições de glicose no sangue para reconstruir o sinal de IG detectado entre o pontos de tempo de medição de glicose no sangue por picada de dedo. A medição de IGs é então projetada ao longo do ângulo das duas medições de glicose no sangue de referência para recriar o IG real conforme mostrado na Equação (5.11). IG é então projetado através do filtro de primeira ordem BG para IG descrito na Equação (5.9).

$$IG(ti) = IGs(ti) + \hat{\gamma}IG + Z \frac{ti - t_0}{\tan \hat{\gamma}t_0} \quad (5.11)$$

Aqui, $IG(ti)$ representa IG no ponto de tempo ti , t_0 e n representam os pontos de tempo do primeiro e segundo pontos de glicose de calibração, respectivamente. Os parâmetros $\hat{\gamma}IG$ e Z são o ângulo de projeção e o deslocamento vertical, respectivamente. $\hat{\gamma}$ e Z clinicamente medidos podem ser adicionado a um simulador de paciente virtual para recriar o ruído encontrado ao usar um CGM. O desempenho do controlador in silico em resposta ao ruído CGM pode então ser usado para avaliar a viabilidade de ZGC usando medições CGM. Trabalho futuro poderia incluir uma comparação de controle com ou sem medidas de glicemia e pode começar a quantificar a perda no desempenho do controlador como resultado do ruído CGM adicionado. Controle bem sucedido com O sinal CGM in silico pode permitir uma diminuição significativa na mão de obra clínica necessária para ZGC porque o CGM requer menos horas de operação humana.

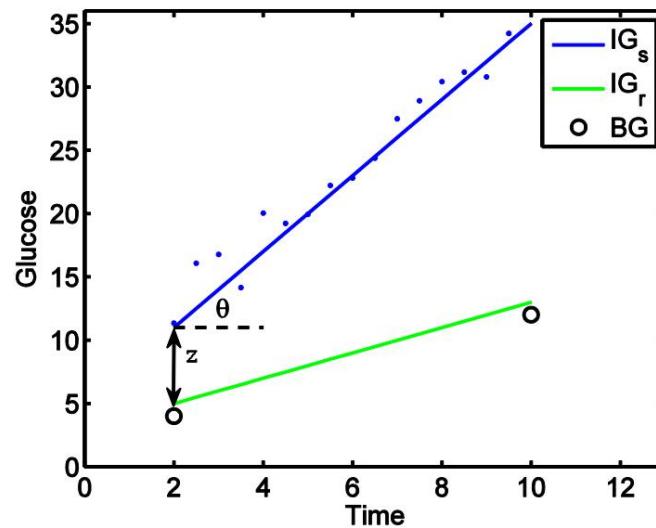


Figura 43: Esquema com dados sintéticos mostrando deslocamento e projeção do sentido original sinal (azul) ao longo dos pontos de ancoragem de glicose no sangue (preto) para reconstruir a glicose no sangue (verde).

5.4.2 Simulando Mecanismos Plausíveis

O componente crítico de um DSS adaptado ao paciente é um modelo matemático que pode resolver as mudanças dinâmicas resultantes de um estado metabólico único de um indivíduo. O subjacente O mecanismo da hiperglicemia de estresse é uma rede complexa de vias de sinalização biológica que diminuem a sensibilidade à insulina [132] e aumentam a produção endógena de glicose (EGP). Nesta seção, o modelo matemático descrito no Capítulo 2 é usado para identificar e caracterizar as vias biológicas complexas que levam à hiperglicemia de estresse. A modificação processos regulatórios metabólicos elementares envolvidos na modificação dinâmica do metabolismo no UTI incluem citocinas, como TNF- e IL-6, e hormônios, como cortisol, que alteram captação de glicose mediada por insulina (IMGU) em humanos [73, 84]. Como no Capítulo 2, o metabolismo A via reguladora é acoplada a um modelo de homeostase de glicose e insulina [100] de literatura para resolver as variações específicas do paciente no estado metabólico.

Os dados dos pacientes foram usados na área de Colônia que participa do German Trauma Reg esforço de istria. As medições de glicose no sangue e IL-6 foram feitas a cada 6 a 10 horas. Aqui,

IL-6 é usado em vez de TNF devido à disponibilidade de medição e porque eles compartilham um sim perfil dinâmico ilar [13]. As diferenças dinâmicas entre TNF e IL-6 em comparação com o freqüência de medições permite esta aproximação. O estado inflamatório do LPS é permitido variar com o tempo junto com a magnitude da ativação de IL-6 e inibição do cortisol de captação de glicose. Esses parâmetros são ajustados para corresponder aos valores de glicose medidos do conjunto de dados. O processo de estimativa é mostrado esquematicamente na Figura 44 .

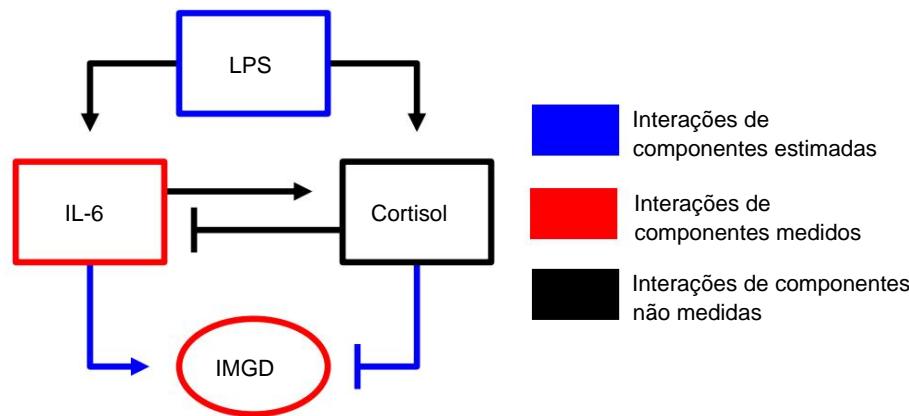


Figura 44: Diagrama mostrando a via inflamatória aguda que governa a mediada por insulina dinâmica da glicose (IMGD). O LPS representa o estado inflamatório e está apto ao longo do tempo para combinar a dinâmica da glicose e as medições de IL-6 de dados de truama humana.

as medições de IL-6 correspondentes são comparadas com a saída do estado de IL-6/TNF do modelo. Os dados de IL-6 são classificados como inlier ou outlier usando um consenso de amostra aleatória (RANSAC) [133] algoritmo. O algoritmo RANSAC é um processo iterativo através do qual os dados são excluídos da função objetivo se não se ajustarem ao modelo dentro de um determinado limite. Um subconjunto aleatório de dados é selecionado iterativamente e ajustado até que um grupo de pontos de dados é selecionado como inliers e o restante é excluído como outliers.

Se os dados de IL-6 corresponderem à saída do modelo dentro de um valor limite de 1 pg/ml, então os dados são classificados como inlier e adicionados aos dados que estão sendo ajustados. As regiões onde o Os dados de IL-6 são classificados como um inlier representam onde o modelo inflamatório é plausível

mecanismo explicativo. Por outro lado, quando são detectados outliers nos dados de IL-6, isso representa uma região onde outros processos dinâmicos são provavelmente responsáveis pelas mudanças observadas glicose no sangue. Um exemplo pode ser uma queda acentuada na glicose devido a uma insulina não registrada infusão, como mostrado na Figura 46. Esta é uma ocorrência comum e representa alguns dos limitações com o conjunto de dados usado.

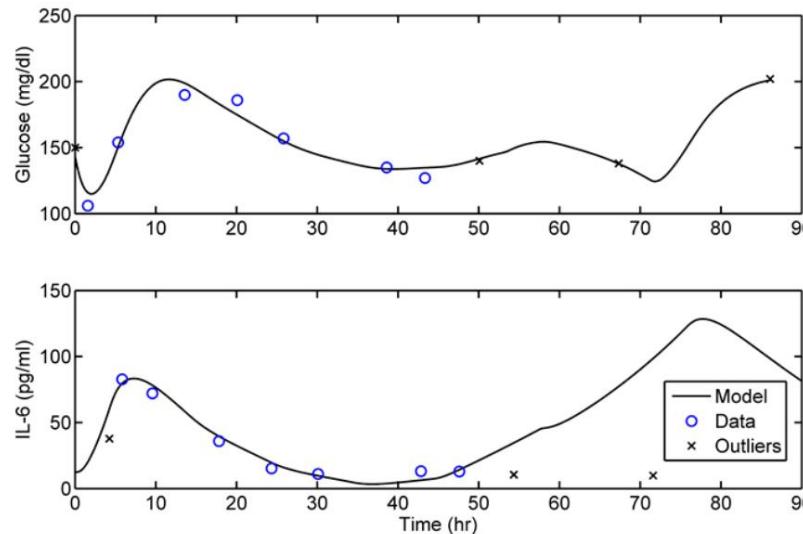


Figura 45: Exemplo de ajuste de dados do paciente usando o algoritmo de detecção de valores discrepantes. Dados de glicose (topo) é ajustado ajustando o estado LPS. As regiões onde os dados de IL-6 (parte inferior) correspondem à saída do modelo são classificadas como inlier (círculos azuis), caso contrário, são consideradas discrepantes (X preto).

5.5 DISCUSSÃO

Um modelo de glicose e insulina é combinado com dinâmica inflamatória mecanicista (Equa (2.3) a (2.11)) para servir como uma plataforma de simulação para gerar

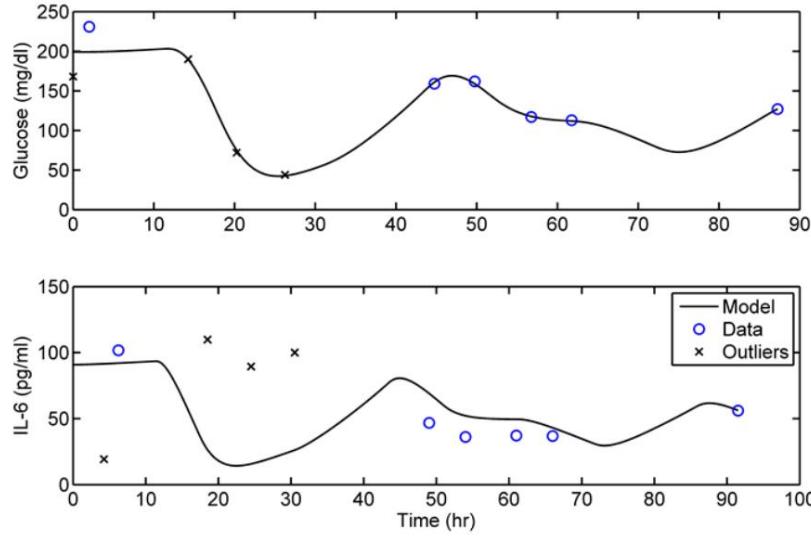


Figura 46: Exemplo de ajuste de dados do paciente usando o algoritmo de detecção de valores discrepantes. Dados de glicose (topo) é ajustado ajustando o estado LPS. Regiões onde os dados de IL-6 (parte inferior) correspondem aos a saída do modelo é classificada como inlier (círculos azuis), caso contrário, são consideradas outliers (X preto). Os primeiros pontos de tempo indicam uma queda na glicose não explicada pela trajetória da IL-6.

Isso pode ser causado por uma infusão de insulina que não é contabilizada nos dados.

perfis metabólicos de pacientes doentes. Dois pacientes de teste de um conjunto de dados de 215 vítimas de trauma de dois centros hospitalares da região de Colônia participantes do Registro Alemão de Trauma ef fortes são escolhidos para análise para fornecer dinâmicas de resposta clínica ao paciente virtual que inclui efeitos inflamatórios realistas. As concentrações de IL-6 medidas do paciente são usadas como um substituto para o estado do modelo TNF. O modelo é capaz de estimar as concentrações de IL-6 caindo em torno de 100 pg/ml. Esta concentração está dentro da faixa de 10 a 1.000 pg/ml de Concentração de LPS usada para calibrar o modelo original.

Com mais dados resolvidos, uma biblioteca desses perfis inflamatórios variantes no tempo pode ser usado para diferenciar os efeitos metabólicos causados pela inflamação. Este banco de dados adicionaria então à plataforma virtual do paciente, fornecendo variabilidade mecanicista de paciente para paciente. Tal uma plataforma virtual do paciente é útil para desenvolver estratégias de controle do SAD, bem como para melhor

entender possíveis métricas de diferenciação de pacientes para separar coortes de tratamento (por exemplo, impulsionado por inflamação, contrarregulação ou outros fatores exógenos) para os quais o tratamento estratégias podem diferir como resultado de seu distúrbio metabólico.

6.0 RESUMO E TRABALHOS FUTUROS

6.1 MECANISMOS DE MODELAGEM DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Existem muitos mecanismos diferentes que causam alterações na glicemia em cuidados intensivos pacientes. Para tratar pacientes com hiperglicemia de estresse desenvolvemos modelos matemáticos para compreender melhor as interações mecanicistas de processos endógenos e exógenos. Elucidar essas interações fornece o potencial para orientar intervenções específicas do paciente que melhoraram o controle glicêmico sem agravar a hiperglicemia de estresse.

O modelo previamente desenvolvido de inflamação aguda como impulsionador de alterações metabólicas é resultado de mecanismos encontrados na literatura corroborados ou contrastados por estudos humanos de estresse hiperglicêmico. O processo de refinamento do modelo por meio de dados disponíveis e identificação mecanismos capazes é usado para construir o modelo descrito na seção 2.2.1. Muitos aspectos diferentes da doença da hiperglicemia de estresse foram exploradas. Esses aspectos incluem um nível mais profundo de mecanismos que não foram incluídos devido à escassez de dados humanos. Desta forma, os “becos sem saída descritos nas seções 2.1.1 a 2.1.3 são avenidas que garantem investimentos futuros para elucidar as vias complexas e biomarcadores envolvidos na hiperglicemia de estresse.

A escala e o escopo do modelo podem ser mais explorados, olhando para a modelagem multiescala implementações como encontrado em [134, 135, 136], bem como a diferenciação entre tecidos específicos efeitos metabólicos. Experimentos humanos limitados acabaram levando à simplificação necessária, embora o aumento da resolução possa permitir uma compreensão mais fundamental.

A resposta contrarregulatória é outro processo importante que rege as mudanças no glucose metabolismo. Construímos um modelo que quantifica as contribuições individuais de os quatro hormônios: glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento. O modelo profissional visão vazia de como a dinâmica da liberação do hormônio contrarregulatório influencia a glicose

metabolismo. No entanto, se dados de taxa adicionais sobre o aparecimento e descarte de glicose estiverem disponíveis possível, o modelo pode ser melhorado, permitindo que as mudanças na taxa de glicose sejam retroalimentadas o equilíbrio de glicose no sangue.

6.1.1 Liberação de insulina endógena

Quantificar a liberação de insulina em cuidados intensivos é um desafio porque muitas vezes é difícil seguro. A supressão da insulina liberada pelo pâncreas é um possível mecanismo específico do tecido de hiperglicemia de estresse. Existem muitos hormônios do estresse que agem para suprimir liberação de insulina. Especificamente, a sinalização adrenérgica tem um mecanismo direto de supressão em liberação de sulina pelo pâncreas. Assim, construímos um modelo mecanicista de sinalização adrenérgica no pâncreas combinando um modelo de receptor adrenérgico [137] com um modelo mecanicista de sinalização de células β pancreáticas [138]. O modelo é calibrado usando dados do pâncreas de rato ilhotas expostas à epinefrina [139]. O modelo fornece um comportamento qualitativamente preciso quando simulando os efeitos da glicose na liberação de insulina pancreática e subsequente supressão por epinefrina como mostrado na Figura 47.

No entanto, devido ao grande número de parâmetros e quantidade relativamente limitada de dados para calibração do modelo, o modelo, em última análise, não é incorporado ao modelo geral de Dinâmica da glicose e da insulina. Além disso, a liberação endógena de insulina é rapidamente suprimida por infusão exógena de insulina, que ocorre frequentemente em cuidados intensivos. É, portanto que a improvável liberação de insulina pancreática suprimida desempenha um papel significativo quando exógena insulina foi administrada. Modelagem mecanicista adicional seria garantida para pacientes recebendo ou prescrito para receber quantidades esparsas de insulina exógena (por exemplo, durante o dias de recuperação).

6.2 INSULINA SUBCUTÂNEA

A absorção subcutânea de insulina no plasma varia de acordo com o tipo de insulina. Insulina regular tem uma estrutura hexamérica que não pode ser prontamente absorvida pelo plasma e deve ser

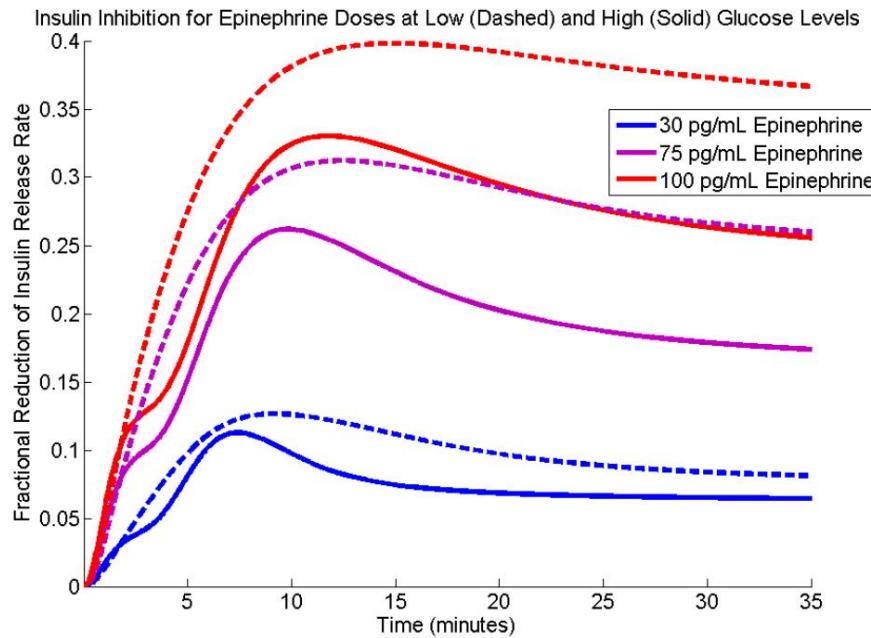


Figura 47: diferentes efeitos inibitórios de uma gama de epinefrina na liberação de insulina induzida em níveis de exposição à glicose baixos (4 mM) e altos (10 mM).

decomposto (um processo de equilíbrio) em suas formas diméricas e monoméricas antes do plasma absorção. Os análogos de insulina de ação rápida, no entanto, têm apenas estrutura monomérica e são facilmente absorvido pelo plasma.

Três modelos de absorção subcutânea de insulina foram avaliados para capturar as insulinas dinâmicas do plasma para análogos de insulina de ação regular e rápida, para pacientes diabéticos tipo 1 e CSII e injeções em bolus. A seleção do modelo começa com o melhor modelo (conforme medido pelos Critérios de Informação de Akaike (AIC)[114]) de [107]. Em [107] 11 formulações de modelos diferentes são avaliadas usando AIC para selecionar o melhor modelo a ser usado. A partir deste modelo, usamos uma combinação de conjuntos de dados da literatura para adaptar ainda mais o modelo para nossa exigência: a capacidade de capturar a dinâmica da insulina no plasma seguindo administração subcutânea de diferentes tipos de insulina (ou seja, regular, de ação rápida) usando um estrutura única, mas valores de parâmetros diferentes.

Como em [107], o AIC é usado para equilibrar a complexidade do modelo com a qualidade do ajuste, conforme quantificado pela soma do erro quadrado entre as previsões do modelo e os dados da literatura, para os tipos estudados de insulina. O modelo com a pontuação AIC mais baixa, representando o trade-off preferido do modelo complexidade e precisão, captura a dinâmica da insulina plasmática para diferentes tipos de insulina e várias condições do paciente. O modelo pode ser usado no desenvolvimento de um algoritmo de controle que facilitará a tomada de decisão clínica para controle de glicose e administração de insulina em situações críticas

Cuidado.

6.3 DESENVOLVIMENTO VIRTUAL DO PACIENTE

6.3.1 Modularidade

Modelos matemáticos frequentemente caem em uma categoria de serem muito específicos e, portanto, difícil generalizar. Para que um modelo seja facilmente extensível além do sistema ou conjunto de dados para o qual foi criado, ele precisa de uma estrutura específica para permitir a modularidade. No nas seções de modelagem anteriores, teve-se o cuidado de construir modelos que fossem extensíveis via modularidade; eles consistem em (um) driver(s) específico(s) da dinâmica do subsistema seguido por um saída, onde a saída se torna uma entrada potencial para outros módulos. Para subsistemas com entradas ou saídas sobrepostas complexas, os módulos anteriores são derivados sequencialmente para reduzir múltiplas entradas/saídas usando seu respectivo módulo de entrada-saída. A partir desses módulos então formamos uma rede hierárquica que pode integrar múltiplas entradas em um nível de sistema resposta.

Modelos modularmente projetados são capazes de incorporar novos dados sem exigir recalibração completa dos parâmetros do modelo, em vez disso, módulos específicos podem ser reajustados conforme necessário. Dentro Além dos dados, incorporar novos insights mecanicistas é uma característica fundamental da nossos módulos são alcançados por meio de funções do tipo Hill, conforme descrito abaixo. Uma função Hill de primeira ordem (Michaelis-Menten) é mostrado na Equação (6.1) onde não competitivo e competitivo em inibição pode ser representada pela redefinição de parâmetros como nas Equações (6.2) e (6.3), respectivamente.

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{vap[U]}{Kapp + [U]} \quad (6.1)$$

$$vapor = \frac{vmax}{[Inc] \frac{1}{Knc}} \quad (6.2)$$

$$Kapp = K(1 + \frac{[ic]}{kc}) \quad (6.3)$$

Aqui, $[X]$, $[U]$, $[Inc]$ e $[ic]$ são concentrações de saída, entrada, não competitivas em inibidor e inibidor, respectivamente. Os parâmetros $vapp$ e $kapp$ podem ter sido ajustados originalmente ao conjunto de dados de entrada/saída quando nenhuma inibição é considerada. Como nova mecânica informações são descobertas, por exemplo, com um estudo diferente, os dados do novo estudo podem ser usado para reajustar o módulo específico mostrado na Equação 6.1 , substituindo $vapp$ e/ou $kapp$ pelas Equações (6.2) e/ou (6.3) , respectivamente. As equações (6.2) e (6.3) influenciam a eficácia e potência [140], respectivamente, de $[U]$ para conduzir $[X]$. Dependendo do novo componente a ser adicionados, os parâmetros adicionais Kc ou Knc são adicionados ao módulo e se encaixam com o novo dados que representam a dinâmica do inibidor.

É importante notar que os componentes recém-identificados podem não precisar ser incorporados classificados se eles compartilham dinâmicas lineares e temporais com componentes já representados no módulo. Tal adição apenas dividiria um único componente primário, termo em dois termos aditivos que já teriam sido contabilizados com um parâmetro original mais alto valor $[Inc]$. Por exemplo, $Kapp = K(1 + Knc - [Inc,new])$ torna -se $Kapp = K(\frac{[Inc, antigo]}{Knc, velho} - \frac{[Inc, novo]}{Knc, novo})$ onde, se $[Inc,novo] = a[Inc,antigo]$ então $\frac{1}{Knc} = \frac{1}{Knc, velho} - \frac{a}{Knc, novo}$. A importância de ter dois termos separados representando cada componente inibitório ocorre quando os componentes não influencia linearmente a saída de interesse, ou, quando biomarcadores específicos são mais clinicamente acessível. A aproximação da sincronização linear e temporal nos permite modelar componentes como módulos que representam um caminho maior de interesse. Isso é exemplificado em Figura 12 onde cada via principal é representada como um componente primário: TNF para o resposta imune inata e cortisol para a resposta ao estresse.

A coorte virtual de pacientes fornece uma plataforma crítica para testar rapidamente o desempenho do controlador e compreender melhor a dinâmica associada à hiperglicemia de estresse. Enquanto alguns dos principais módulos listados na Tabela 10 foram desenvolvidos neste documento, pode haver

mecanismos adicionais para melhorar a precisão biológica do paciente virtual. Com um em
Na fase de modularidade, o paciente virtual pode ser expandido para incluir componentes adicionais
da Tabela 1.

APÊNDICE

MODELO NÚCLEO DA DINÂMICA DA GLICOSE E DA INSULINA

O modelo central que descreve a dinâmica da insulina e da glicose de [125] é mostrado abaixo. Chá
O modelo inclui os efeitos dos ácidos graxos livres na captação de glicose.

$$\frac{d\text{disse}}{dt} = \dot{\gamma}n(I(t) - I_b) + p5u1(t) \quad (.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = \dot{\gamma}p2(X(t) - X_b) + p3(I(t) - I_b) \quad (.2)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = p1(G_b - G(t)) - p4X(t)G(t) + p6(G(t)F(t) - G_bF_b) + \frac{u2(t)}{VolG} \quad (.3)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = p7(F_b - F(t)) - p8X(t)F(t) + p9(G(t)F(t) - F_bG_b) + \frac{u3(t)}{VolF} \quad (.4)$$

$$p9(G(t)) = 0,00021e^{-0,0055G(t)} \quad (.5)$$

As variáveis u_1 , u_2 e u_3 são o aparecimento de insulina, glicose e ácidos graxos livres no plasma, respectivamente.

Tabela 12: Parâmetros do modelo

	Valor do parâmetro	unidade
p1	6.8E-2	min⁻¹
p2	3.7E-2	min⁻¹
p3	1.2E-5	min⁻¹
p4	1,3 mL min⁻¹ µmol⁻¹	
p5	5.7E-4	mL⁻¹
p6	6,0E-5 min⁻¹ µmol⁻¹	
p7	3.0E-2	min⁻¹
p8	4,5 mL min⁻¹ µmol⁻¹	
k1	2.0E-2	min⁻¹
k2	3.0E-2	min⁻¹
pF2	1.7E-1	min⁻¹
pF3	1.0E-5	min⁻¹
não	1.4E-1	min⁻¹
GB	98	mg dL⁻¹
Facebook	380	µmol L⁻¹
VolG	117	dL
VolF	11,7	eu

BIBLIOGRAFIA

- [1] TM Mahmoud, AA Abdelbaky, SA Hassan, MA Abdelrahman, AM Saeed, Admission Hyperglycemia: is it a Predict of the Outcome of Postoperative Mechanical-ventilated ICU Patients?, *Journal of American Science* 8 (9).
- [2] F. Farrokhi, D. Smiley, GE Umpierrez, Controle glicêmico em pacientes críticos não diabéticos, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (5) (2011) 813–824. doi:[10.1016/j.beem.2011.05.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.004).
- [3] BP Kavanagh, KC McCowen, Controle Glicêmico na UTI, *New England Journal of Medicine* 363 (26) (2010) 2540–2546. doi:[10.1056/NEJMcp1001115](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001115).
- [4] GV Bochicchio, M. Joshi, KM Bochicchio, A. Pyle, SB Johnson, W. Meyer, K. Lumpkins, TM Scalea, Controle hiper-glicêmico precoce é importante em pacientes com trauma grave:, *The Journal of Trauma: Injury, Infecção e Cuidados Críticos* 63(6) (2007) 1353–1359. doi:[10.1097/TA.0b013e31815b83c4](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31815b83c4).
- [5] J. Hermanides, RJ Bosman, TM Vriesendorp, R. Dotsch, FR Rosendaal, DF Zandstra, JBL Hoekstra, JH DeVries, A hipoglicemia está associada à mortalidade na unidade de terapia intensiva*: Medicina de Cuidados Intensivos 38 (6) (2010) 1430–1434. doi:[10.1097/CCM.0b013e3181de562c](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181de562c).
- [6] JS Krinsley, A. Grover, Hipoglicemia grave em pacientes críticos: Fatores de risco e resultados*: Medicina de Cuidados Intensivos 35 (10) (2007) 2262–2267. doi:[10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B).
- [7] JS Krinsley, Variabilidade glicêmica: Um forte preditor independente de mortalidade em pacientes criticamente doentes*: Critical Care Medicine 36 (11) (2008) 3008–3013. doi: [10.1097/CCM.0b013e31818b38d2](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b38d2).
- [8] M. Egi, R. Bellomo, E. Stachowski, CJ French, G. Hart, Variabilidade da concentração de glicose no sangue e mortalidade a curto prazo em pacientes críticos, Anestesiologia 105 (2) (2006) 244–252.
- [9] O. Badawi, MD Waite, SA Fuhrman, IH Zuckerman, Associação entre disglicemia adquirida na unidade de terapia intensiva e mortalidade hospitalar*: Medicina de Cuidados Intensivos 40 (12) (2012) 3180–3188. doi:[10.1097/CCM.0b013e3182656ae5](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182656ae5).

- [10] JS Krinsley, Entendendo o controle glicêmico em pacientes críticos: três domínios são melhores que um, Medicina de Cuidados Intensivos 37 (3) (2011) 382–384. [doi:10.1007/s00134-010-2110-3](https://doi.org/10.1007/s00134-010-2110-3).
- [11] SM Bagshaw, M. Egi, C. George, R. Bellomo, Controle precoce da glicose no sangue e mortalidade em pacientes críticos na Austrália*: Medicina de Cuidados Críticos 37 (2) (2009) 463–470. [doi:10.1097/CCM.0b013e318194b097](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318194b097).
- [12] A. Thorell, S. Efendic, M. Gutniak, T. Haggmark, O. Ljungqvist, O desenvolvimento da resistência à insulina pós-operatória está associado à magnitude da operação, The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica 159 (11- 12) (1993 novembro-dezembro) 593-599.
- [13] AO Agwunobi, C. Reid, P. Maycock, RA Little, GL Carlson, resistência à insulina e utilização de substrato na endotoxemia humana, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 85 (10) (2000) 3770–3778.
- [14] H. Shamoon, R. Hendler, RS Sherwin, interações sinérgicas entre hormônios antiinsulina na patogênese da hiperglicemia de estresse em humanos, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 52 (6) (1981) 1235-1241. [doi:10.1210/jcem-52-6-1235](https://doi.org/10.1210/jcem-52-6-1235).
- [15] M. Lehrke, UC Broedl, IM Biller-Friedmann, M. Vogeser, V. Henschel, K. Nassau, B. Göke, E. Kilger, KG Parhofer, Concentrações séricas de cortisol, interleucina 6, leptina e adiponectina prediz resistência à insulina induzida pelo estresse em reações inflamatórias agudas, Critical Care 12 (6) (2008) R157.
- [16] H. Kitano, K. Oda, T. Kimura, Y. Matsuoka, M. Csete, J. Doyle, M. Muramatsu, síndrome metabólica e compensações de robustez, Diabetes 53 (suppl 3) (2004) S6–S15.
- [17] G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinand, P. Lauwers, R. Bouillon, Intensive insulin therapy in critically ill patients, New England Journal of Medicine 345 (19) (2001) 1359-1367.
- [18] J.-C. Preiser, P. Devos, G. Van den Berghe, Controle rigoroso da glicemia em pacientes críticos, Opinião Atual em Nutrição Clínica e Cuidados Metabólicos 5 (5) (2002) 533–537.
- [19] JS Krinsley, Efeito de um protocolo de gerenciamento intensivo de glicose na mortalidade de pacientes adultos criticamente doentes, em: Mayo Clinic Proceedings, Vol. 79, Elsevier, 2004, p. 992-1000.
- [20] GE Umpierrez, SD Isaacs, N. Bazargan, X. You, LM Thaler, AE Kitabchi, Hiperglicemia: um marcador independente de mortalidade hospitalar em pacientes com diabetes não diagnosticada, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87 (3) (2002) 978-982.

- [21] G. Van den Berghe, A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman, PJ Wouters, I. Milants, E. Van Wijngaerden, H. Bobbaers, R. Bouillon, Intensive insulin therapy in the medical ICU, *New England Journal of Medicine* 354(5)(2006) 449.
- [22] J.-C. Preiser, P. Devos, S. Ruiz-Santana, C. M'elot, D. Annane, J. Groeneveld, G. Iapichino, X. Leverve, G. Nitenberg, P. Singer, J. Werner, M. Joannidis, A. Stecher, R. Chiolero, Um estudo prospectivo randomizado multicêntrico controlado sobre controle rígido da glicose pela terapia intensiva com insulina em unidades de terapia intensiva de adultos: o estudo Glucontrol, *Medicina de Cuidados Intensivos* 35 (10) (2009) 1738-1748. doi:[10.1007/s00134-009-1585-2](https://doi.org/10.1007/s00134-009-1585-2).
- [23] SR Mehta, Efeito da Infusão de Glicose-Insulina-Potássio na Mortalidade em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST: The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial, *JAMA* 293 (4) (2005) 437. doi:[10.1001/jama.293.4.437](https://doi.org/10.1001/jama.293.4.437).
- [24] S. Finfer, Controle Intensivo versus Convencional de Glicose em Pacientes Críticos, *New England Journal of Medicine* 360 (13) (2009) 1283-1297. doi:[10.1056/NEJMoa0810625](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625).
- [25] S. Finfer, Hipoglicemia e Risco de Morte em Pacientes Críticos, *New England Journal of Medicine* 367 (12) (2012) 1108–1118. doi:[10.1056/NEJMoa1204942](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204942).
- [26] M. Wilson, J. Weinreb, GWS Hoo, Terapia Intensiva de Insulina em Cuidados Intensivos: Uma revisão de 12 protocolos, *Diabetes Care* 30 (4) (2007) 1005–1011. doi:[10.2337/dc06-1964](https://doi.org/10.2337/dc06-1964).
- [27] R. Tiruvoipati, B. Chieze, D. Lewis, K. Ong, E. Villanueva, K. Haji, J. Botha, Hiperglicemia de estresse pode não ser prejudicial em pacientes críticos com sepse, *Journal of Critical Care* 27 (2) (2012) 153-158. doi:[10.1016/j.jcrc.2011.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.011).
- [28] H. Hirasawa, S. Oda, M. Nakamura, Controle de glicose no sangue em pacientes com sepse grave e choque séptico, *World Journal of Gastroenterology* 15 (33) (2009) 4132. doi: [10.3748/wjg.15.4132](https://doi.org/10.3748/wjg.15.4132).
- [29] BW Whitcomb, EK Pradhan, AG Pittas, M.-C. Roghmann, EN Perencevich, Impacto da hiperglicemia de admissão na mortalidade hospitalar em várias populações de unidades de terapia intensiva*: *Medicina de Cuidados Intensivos* 33 (12) (2005) 2772– 2777. doi:[10.1097/01.CCM.0000189741.44071.25](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189741.44071.25).
- [30] PE Marik, J.-C. Preiser, Para entender o controle glicêmico rígido na UTI: uma revisão sistemática e meta-análise, *CHEST Journal* 137 (3) (2010) 544–551.
- [31] P. Parsons, P. Watkinson, Controle de glicose no sangue em pacientes de cuidados intensivos – uma revisão de a literatura, *Enfermagem em cuidados críticos* 12 (4) (2007) 202–210.
- [32] M. Morari, Robust process control, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1989.

- [33] ME Wilinska, R. Hovorka, Modelos de Simulação para Avaliação In-Silico de Sistemas de Entrega de Insulina em Circuito Fechado em Diabetes Tipo 1, em: V. Marmarelis, G. Mitsis (Eds.), Modelagem Orientada por Dados para Diabetes, Notas de aula em bioengenharia, Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 131-149.
- [34] M. Breton, A. Farret, D. Bruttomesso, S. Anderson, L. Magni, S. Patek, CD Man, J. Place, S. Demartini, SD Favero, C. Toffanin, C. Hughes-Karvetski , E. Dassau, H. Zisser, FJ Doyle, GD Nicolao, A. Avogaro, C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, obo TIAP i. S. Group, Pâncreas Artificiais Totalmente Integrados no Diabetes Tipo 1 Controle Modular de Glicose em Circuito Fechado Mantém Quase Normoglicemia, *Diabetes* 61(9) (2012) 2230–2237. doi:[10.2337/db11-1445](https://doi.org/10.2337/db11-1445).
- [35] SJ Russell, FH El-Khatib, DM Nathan, KL Magyar, J. Jiang, ER Damiano, Controle da glicose no sangue no diabetes tipo 1 com um pâncreas endócrino biônico bi-hormonal, *Diabetes Care* 35 (11) (2012) 2148–2155 . doi:[10.2337/dc12-0071](https://doi.org/10.2337/dc12-0071).
- [36] T. Battelino, JS Omladić, M. Phillip, Closed loop insulin delivery in diabetes, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* doi:[10.1016/j.beem.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.03.001).
- [37] S. Eslami, A. Abu-Hanna, E. de Jonge, NF de Keizer, Tight glycemic control and computerized decision-systems: a review sistemática, *Intensive Care Medicine* 35 (9) (2009) 1505–1517. doi:[10.1007/s00134-009-1542-0](https://doi.org/10.1007/s00134-009-1542-0).
- [38] L. Leelarathna, SW English, H. Thabit, K. Caldwell, JM Allen, K. Kumareswaran, ME Wilinska, M. Nodale, J. Mangat, ML Evans, outros, Viabilidade de glicose em circuito fechado totalmente automatizado controle usando medidas contínuas de glicose subcutânea em doença crítica: um estudo controlado randomizado, *Crit Care* 17 (2013) R159.
- [39] G. Van den Berghe, Como o controle da glicose no sangue com insulina salva vidas em terapia intensiva?, *Journal of Clinical Investigation* 114 (9) (2004) 1187–1195. doi: [10.1172/JCI200423506](https://doi.org/10.1172/JCI200423506).
- [40] L. Li, JL Messina, Resistência aguda à insulina após lesão, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 20 (9) (2009) 429–435. doi:[10.1016/j.tem.2009.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.06.004).
- [41] S. Van Cromphaut, Hiperglicemia como parte da resposta ao estresse: os mecanismos subjacentes, *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 23 (4) (2009) 375–386 . doi:[10.1016/j.bpa.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2009.08.005).
- [42] A. Thorell, A. Lofténus, B. Andersson, O. Ljungqvist, resistência à insulina pós-operatória e concentrações circulantes de hormônios do estresse e citocinas, *Clinical Nutrition* 15 (2) (1996) 75-79. doi:[10.1016/S0261-5614\(96\)80023-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(96)80023-9).
- [43] KC McCowen, A. Malhotra, BR Bistrian, Hiperglicemia induzida por estresse, *Clínicas de cuidados intensivos* 17 (1) (2001) 107–124.

- [44] J.-M. Fernández-Real, W. Ricart, Resistência à insulina e inflamação em uma perspectiva evolutiva: a contribuição do genótipo/fenótipo da citocina para a economia, *Diabetologia* 42 (11) (1999) 1367–1374.
- [45] MK Piya, PG McTernan, S. Kumar, Adipokine inflamação e resistência à insulina: o papel da glicose, lipídios e endotoxina, *Journal of Endocrinology* 216 (1) (2013) T1–T15. doi:[10.1530/JOE-12-0498](https://doi.org/10.1530/JOE-12-0498).
- [46] S. Derde, I. Vanhorebeek, G. Van den Berghe, Tratamento de Insulina em Pacientes de Terapia Intensiva, *Pesquisa Hormonal* 71 (1) (2009) 2–11. doi:[10.1159/000173736](https://doi.org/10.1159/000173736).
- [47] D. Voet, JG Voet, *Bioquímica*. Hoboken, John Wiley & Sons 1 (2004) 591.
- [48] VT Samuel, GI Shulman, Mecanismos para Resistência à Insulina: Fios Comuns e Elos Perdidos, *Célula* 148 (5) (2012) 852–871. doi:[10.1016/j.cell.2012.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017).
- [49] A. Herschkovitz, Y.-F. Liu, E. Ilan, D. Ronen, S. Boura-Halfon, Y. Zick, Sítios de Serina Inibitórios Comuns Fosforilados por IRS-1 Kinases, Acionados por Insulina e Indutores de Resistência à Insulina, *Journal of Biological Chemistry* 282 (25) (2007) 18018–18027. doi:[10.1074/jbc.M610949200](https://doi.org/10.1074/jbc.M610949200).
- [50] JL Evans, BA Maddux, ID Goldfine, A base molecular para resistência à insulina induzida pelo estresse oxidativo, antioxidantes e sinalização redox 7 (7-8) (2005) 1040–1052.
- [51] S. Jiang, JL Messina, Papel da quinase B inibitória e quinase c-Jun NH₂-terminal no desenvolvimento da resistência à insulina hepática na doença crítica diabetes, *AJP: Gas trointestinal and Liver Physiology* 301 (3) (2011) G454 –G463. doi:[10.1152/ajpgi.00148.2011](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2011).
- [52] KD Coppers, MF White, Regulação da sensibilidade à insulina pela fosforilação da serina/treonina das proteínas substrato do receptor de insulina IRS1 e IRS2, *Diabetologia* 55 (10) (2012) 2565–2582. doi:[10.1007/s00125-012-2644-8](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8).
- [53] R. Potashnik, A. Bloch-Damti, N. Bashan, A. Rudich, Irs1 degradação e aumento da fosforilação de serina não podem prever o grau de resistência metabólica à insulina induzida por estresse oxidativo, *Diabetologia* 46 (5) (2003) 639–648. doi:[10.1007/s00125-003-1097-5](https://doi.org/10.1007/s00125-003-1097-5).
- [54] RS Parker, G. Clermont, Medicina de engenharia de sistemas: engenharia da resposta inflamatória a desafios infecciosos e traumáticos, *Journal of The Royal Society Interface* 7 (48) (2010) 989–1013. doi:[10.1098/rsif.2009.0517](https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0517).
- [55] A. Witasp, L. Nordfors, M. Schalling, J. Nygren, O. Ljungqvist, A. Thorell, Expressão de genes inflamatórios e de sinalização de insulina no tecido adiposo em resposta a cirurgia eletiva, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95(7) (2010) 3460–3469. doi:[10.1210/jc.2009-2588](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2588).

- [56] A. Witas, L. Nordfors, M. Schalling, J. Nygren, O. Ljungqvist, A. Thorell, Aumento da expressão de genes da via inflamatória no músculo esquelético durante a cirurgia, Nutrição Clínica 28 (3) (2009) 291– 298. [doi:10.1016/j.clnu.2009.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.03.003).
- [57] L. Rui, M. Yuan, D. Frantz, S. Shoelson, MF White, SOCS-1 e SOCS-3 bloqueiam a sinalização de insulina por degradação mediada por ubiquitina de IRS1 e IRS2, Journal of Biological Chemistry 277 (44) (2002) 42394-42398. [doi:10.1074/jbc.C200444200](https://doi.org/10.1074/jbc.C200444200).
- [58] X. Xu, A. Sarikas, DC Dias-Santagata, G. Dolios, PJ Lafontant, S.-C. Tsai, W. Zhu, H. Nakajima, HO Nakajima, LJ Field, R. Wang, Z.-Q. Pan, A CUL7 E3 Ubiquitina Ligase Alvos Substrato 1 Receptor de Insulina para Degradação Dependente de Ubiquitina, Molecular Cell 30(4) (2008) 403-414. [doi:10.1016/j.molcel.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.009).
- [59] G. Sabio, RJ Davis, cJun NH₂-terminal quinase 1 (JNK1): papéis na regulação metabólica da resistência à insulina, Trends in Biochemical Sciences 35 (9) (2010) 490–496. [doi:10.1016/j.tibs.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.04.004).
- [60] RA DeFronzo, JD Tobin, R. Andres, Glucose clamp técnica: um método para quantificar a secreção e resistência à insulina, American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 237 (3) (1979) G214–G223.
- [61] EF du Toit, DG, Myocardial Insulin Resistance: Uma Visão Geral de Suas Causas, Efeitos e Terapia Potencial, em: S. Arora (Ed.), Resistência à Insulina, InTech, 2012.
- [62] F. Andreelli, D. Jacquier, S. Troy, Aspectos moleculares da terapia com insulina em pacientes críticos, Opinião Atual em Nutrição Clínica e Cuidados Metabólicos 9 (2) (2006) 124–130.
- [63] S. Gray, JK Kim, Novos insights sobre resistência à insulina no coração diabético, Trends in Endocrinology & Metabolism 22 (10) (2011) 394–403. [doi:10.1016/j.tem.2011.05.001](https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.05.001).
- [64] CM Taniguchi, B. Emanuelli, CR Kahn, nós críticos nas vias de sinalização: insights sobre a ação da insulina, Nature Reviews Molecular Cell Biology 7 (2) (2006) 85-96. [doi:10.1038/nrm1837](https://doi.org/10.1038/nrm1837).
- [65] JI Mechanick, Metabolic Mechanisms of Stress Hyperglycemia, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 30 (2) (2006) 157–163. [doi:10.1177/0148607106030002157](https://doi.org/10.1177/0148607106030002157).
- [66] AL Carey, GR Steinberg, SL Macaulay, WG Thomas, AG Holmes, G. Ramm, O. Prelovsek, C. Hohnen-Behrens, MJ Watt, DE James, BE Kemp, BK Pedersen, MA Febbraio, Interleukin- 6 Aumenta a eliminação de glicose estimulada por insulina em humanos e a captação de glicose e oxidação de ácidos graxos in vitro via proteína quinase ativada por AMP, Diabetes 55 (10) (2006) 2688–2697. [doi:10.2337/db05-1404](https://doi.org/10.2337/db05-1404).
- [67] JM Stouthard, JA Romijn, T. Van der Poll, E. Endert, S. Klein, PJ Bakker, CH Veenhof, HP Sauerwein, Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6

em humanos, American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism 268 (5) (1995) E813–E819.

- [68] J. L Sarvas, The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 e AMPK, Journal of Diabetes & Metabolism 01 (S13). [doi:10.4172/2155-6156.S13-003](https://doi.org/10.4172/2155-6156.S13-003).
- [69] ST Nielsen, L. Lehrskov-Schmidt, R. Krogh-Madsen, TPJ Solomon, L. Lehrskov Schmidt, JJ Holst, K. Møller, A infusão do fator de necrose tumoral-alfa produziu resistência à insulina, mas nenhuma alteração no efeito da incretina em voluntários saudáveis, Diabetes/Metabolism Research and Reviews 29 (8) (2013) 655–663. [doi:10.1002/dmrr.2441](https://doi.org/10.1002/dmrr.2441).
- [70] R. Krogh-Madsen, Influência de infusões de TNF- e IL-6 na sensibilidade à insulina e expressão de IL-18 em humanos, AJP: Endocrinology and Metabolism 291 (1) (2006) E108–E114. [doi:10.1152/ajpendo.00471.2005](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00471.2005).
- [71] E. Bach, RR Nielsen, MH Vendelbo, AB Møller, N. Jessen, M. Buhl, K. Thomas, L. Holm, SB Pedersen, H. Pilegaard, outros, Efeitos diretos do TNF- β no combustível local Níveis de Metabolismo e Citocinas na Perna Humana Infundida Bilateralmente, Controlada por Placebo Aumento da Sensibilidade à Insulina, Aumento da Decomposição de Proteínas Líquidas e Aumento da Liberação de IL-6, Diabetes 62 (12) (2013) 4023–4029.
- [72] H. Vedder, W. Schreiber, A. Yassouridis, S. Gudewill, C. Galanos, T. Pollácher, Dose-dependence of bacteriano lipopolissacarídeo (LPS) effects on peak response and time course of immunoendócrino resposta do hospedeiro em humanos, Inflammation Research 48 (2) (1999) 67–74.
- [73] RA Rizza, LJ Mandarino, JE Gerich, Resistência à insulina induzida por cortisol no homem: Supressão prejudicada da produção de glicose e estimulação da utilização de glicose devido a um defeito pós-receptor da ação da insulina *, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 54 (1) (1982) 131-138.
- [74] P. De Feo, G. Perriello, E. Torlone, MM Ventura, C. Fanelli, F. Santeusanio, P. Brunetti, JE Gerich, GB Bolli, Contribuição do cortisol para a contrarregulação da glicose em humanos, American Journal of Physiology -Endocrinology And Metabolism 257(1) (1989) E35–E42.
- [75] E. Bach, AB Møller, JOL Jørgensen, MH Vendelbo, N. Jessen, JF Olesen, SB Pedersen, TS Nielsen, N. Møller, A função pituitária intacta é decisiva para a resposta catabólica ao TNF- β : estudos de proteína , Metabolismo de glicose e ácidos graxos em indivíduos hipopituitários e saudáveis, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 100 (2) (2014) 578-586. [doi:10.1210/jc.2014-2489](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2489).
- [76] A. Hillenbrand, M. Weiss, U. Knippschild, AM Wolf, M. Huber-Lang, Mudança de adipocina induzida por sepse em relação à resistência à insulina, International Journal of Inflammation 2012 (2012) 1–7. [doi: 10.1155/2012/972368](https://doi.org/10.1155/2012/972368).

- [77] M. Zarkovic, S. Ignjatovic, M. Dajak, J. Ceric, B. Beleslin, S. Savic, M. Stojkovic, P. Bulat, B. Trbojevic, A resposta do cortisol à estimulação com ACTH correlaciona-se com a concentração de interleucina 6 no sangue em humanos saudáveis, European Journal of Endocrinology 159 (5) (2008) 649–652. doi:[10.1530/EJE-08-0544](https://doi.org/10.1530/EJE-08-0544).
- [78] P. De Feo, G. Perriello, E. Torlone, C. Fanelli, MM Ventura, F. Santeusanio, P. Brunetti, JE Gerich, GB Bolli, Contribuição dos mecanismos adrenérgicos para a contrarregulação da glicose em humanos, American Journal of Fisiologia-Endocrinologia e Metabolismo 261 (6) (1991) E725–E736.
- [79] P. De Feo, G. Perriello, E. Torlone, C. Fanelli, MM Ventura, F. Santeusanio, P. Brunetti, JE Gerich, GB Bolli, Evidência contra compensação importante de catecolamina para contrarregulação de glucagon ausente, American Journal of Fisiologia Endocrinologia e Metabolismo 260(2) (1991) E203–E212.
- [80] ND Kruyt, DJ van Westerloo, JH DeVries, Hiperglicemia induzida por estresse em saltadores de bungee jump saudáveis sem diabetes devido à diminuição da função das células β pancreáticas e aumento da resistência à insulina, Diabetes Technology & Therapeutics 14 (4) (2012) 311– 314. doi:[10.1089/dia.2011.0171](https://doi.org/10.1089/dia.2011.0171).
- [81] G. Pagano, P. Cavallo-Perin, M. Cassader, A. Bruno, A. Ozzello, P. Masciola, AM Dall’Omo, B. Imbimbo, Um estudo in vivo e in vitro do mecanismo de resistência à insulina induzida por prednisona em indivíduos saudáveis., Journal of Clinical Investigation 72 (5) (1983) 1814.
- [82] P. De Feo, G. Perriello, E. Torlone, MM Ventura, F. Santeusanio, P. Brunetti, JE Gerich, GB Bolli, Demonstração de um papel do hormônio do crescimento na contrarregulação da glicose, American Journal of Physiology-Endocrinology E Metabolismo 256 (6) (1989) E835-E843.
- [83] L. Leonidou, A. Mouzaki, M. Michalaki, AL DeLastic, V. Kyriazopoulou, HP Bassaris, CA Gogos, produção de citocinas e mortalidade hospitalar em pacientes com hiperglicemia de estresse induzida por sepse, Journal of Infection 55 (4) (2007) 340-346. doi: [10.1016/j.jinf.2007.05.177](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.05.177).
- [84] P. Plomgaard, K. Bouzakri, R. Krogh-Madsen, B. Mittendorfer, JR Zierath, BK Pedersen, Fator de necrose tumoral- β induz resistência à insulina do músculo esquelético em indivíduos humanos saudáveis através da inibição da fosforilação do substrato Akt 160, Diabetes 54 (10) (2005) 2939–2945.
- [85] D. Mesotten, PJD Delhanty, F. Vanderhoydonc, KV Hardman, F. Weekers, RC Baxter, G. van den Berghe, Regulação da proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina-1 durante doença crítica prolongada, The Journal of Clinical Endocrinologia e Metabolismo 87(12) (2002) 5516–5523. doi:[10.1210/jc.2002-020664](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020664).
- [86] E. Boonen, H. Vervenne, P. Meersseman, R. Andrew, L. Mortier, PE Declercq, Y.-M. Vanwijngaerden, I. Spriet, PJ Wouters, S. Vander Perre, L. Langouche,

- I. Vanhorebeek, BR Walker, G. Van den Berghe, Metabolismo de Cortisol Reduzido durante Doença Crítica, New England Journal of Medicine 368 (16) (2013) 1477-1488. [doi:10.1056/NEJMoa1214969](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214969).
- [87] S. Khani, JA Tayek, Cortisol aumenta a gliconeogênese em humanos: seu papel na síndrome metabólica, Clinical Science 101 (6) (2001) 739-747.
- [88] J. Fowelin, S. Attvall, H. Von Schenck, U. Smith, I. Lager, Efeito combinado do hormônio do crescimento e cortisol na resistência tardia à insulina pós-hipoglicêmica em humanos, Diabetes 38 (11) (1989) 1357-1364 .
- [89] A. Steensberg, CP Fischer, C. Keller, K. Møller, BK Pedersen, IL-6 aumenta plasma IL-1ra, IL-10 e cortisol em humanos, American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 285 (2) (2003) E433-E437. [doi:10.1152/ajpendo.00074.2003](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003).
- [90] C. Rask-Madsen, H. Dom'ÿnguez, N. Ihlemann, T. Hermann, L. Køber, C. Torp Pedersen, Fator de Necrose Tumoral-ÿ Inibe o Efeito Estimulante da Insulina na Captação de Glicose e Vasodilatação Dependente de Endotélio em Humanos, Circulação 108 (15) (2003) 1815–1821. [doi:10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11).
- [91] P. De Feo, G. Perriello, MM Ventura, P. Brunetti, F. Santeusanio, JE Gerich, GB Bolli, A técnica de pinçamento pancreático-adrenocortical-hipofisária para estudo da contra-regulação em humanos, American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 252 (4) (1987) E565-E570.
- [92] AR Sedaghat, A. Sherman, MJ Quon, Um modelo matemático de vias metabólicas de sinalização de insulina, American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism 283 (5) (2002) E1084–E1101. [doi:10.1152/ajpendo.00571.2001](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00571.2001).
- [93] A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist, Resistência à insulina: um marcador de estresse cirúrgico, Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2 (1) (1999) 69–78.
- [94] A. Chakraborty, W. Krzyzanski, WJ Jusko, Modelagem matemática das concentrações circadianas de cortisol usando modelos de resposta indireta: comparação de vários métodos, Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics 27 (1) (1999) 23–43.
- [95] S. Venkataraman, R. Munoz, C. Candido, SF Witchel, O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na doença crítica, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 8 (4) (2007) 365-373. [doi:10.1007/s11154-007-9058-9](https://doi.org/10.1007/s11154-007-9058-9).
- [96] MN SILVERMAN, BD PEARCE, CA BIRON, AH MILLER, Imunomodulação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HPA) durante a infecção viral, Imunologia viral 18 (1) (2005) 41–78. [doi:10.1089/vim.2005.18.41](https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.41).

- [97] ED Weitzman, D. Fukushima, C. Nogeire, H. Roffwarg, TF Gallagher, L. Hellman, Padrão de vinte e quatro horas da secreção episódica de cortisol em indivíduos normais, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 33 (1) (1971) 14-22.
- [98] BK Pedersen, MA Febbraio, RA Mooney, Interleucina-6 tem/não tem um papel benéfico na sensibilidade à insulina e homeostase da glicose, *Journal of Applied Physiology* 102 (2) (2006) 814–816. doi:[10.1152/japplphysiol.01208.2006](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01208.2006).
- [99] SJ van Deventer, HR Buller, JW ten Cate, LA Aarden, CE Hack, A. Sturk, Endotoxemia experimental em humanos: análise da liberação de citocinas.
- [100] J. Lin, NN Razak, CG Pretty, A. Le Compte, P. Docherty, JD Parente, GM Shaw, CE Hann, J. Geoffrey Chase, Um modelo fisiológico de Insulina de Controle Intensivo-Glucose (ICING) validado em pacientes críticos, *Métodos de Computador e Programas em Biomedicina* 102 (2) (2011) 192–205. doi:[10.1016/j.cmpb.2010.12.008](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.12.008).
- [101] Ankit Rohatgi, WebPlotDigitizer: Versão 3.4, ZENODO, 2014.
- [102] M. Lantz, S. Malik, ML Slevin, I. Olsson, A infusão do fator de necrose tumoral (TNF) causa um aumento na proteína de ligação ao TNF circulante em humanos, *Citocina* 2 (6) (1990) 402-406. doi:[10.1016/1043-4666\(90\)90048-X](https://doi.org/10.1016/1043-4666(90)90048-X).
- [103] SOK Song, J. Hogg, Z.-Y. Peng, R. Parker, JA Kellum, G. Clermont, Modelos de Conjunto de Tráfico de Neutrófilos em Sepse Grave, *PLoS Comput Biol* 8 (3) (2012) e1002422. doi:[10.1371/journal.pcbi.1002422](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002422).
- [104] A. Sokal, Métodos de Monte Carlo em Mecânica Estatística: Fundamentos e Novos Algoritmos, em: C. DeWitt-Morette, P. Cartier, A. Folacci (Eds.), *Integração Funcional*, vol. 361, Springer US, Boston, MA, 1997, pp. 131-192.
- [105] PE Cryer, Contrarregulação da glicose: prevenção e correção da hipoglicemias em humanos, *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 264 (2) (1993) E149–E155.
- [106] G. Nucci, C. Cobelli, Models of subcutaneous insulin kinetics. Uma revisão crítica, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 62 (3) (2000) 249–257. doi: [10.1016/S0169-2607\(00\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(00)00071-7).
- [107] M. Wilinska, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, R. Hovorka, Insulin Kinetics in Type-1 Diabetes: Continuous and Bolus Delivery of Rapid Acting Insulin, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 52 (1) (2005) 3–12. doi:[10.1109/TBME.2004.839639](https://doi.org/10.1109/TBME.2004.839639).
- [108] J. Wong, JG Chase, CE Hann, GM Shaw, TF Lotz, J. Lin, AJ Le Compte, A Subcutaneous Insulin Pharmacokinetic Model for Computer Simulation in a Dia

Betes Papel de Apoio à Decisão: Estrutura do Modelo e Identificação de Parâmetros, Journal of Diabetes Science and Technology (Online) 2 (4) (2008) 658–671.

- [109] M. Vilkovoy, A. Pritchard-Bell, G. Clermont, RS Parker, A Control-Relevant Model of Subcutaneous Insulin Absorption, 2014, pp. 10988-10993. [doi:10.3182/20140824-6-ZA-1003.02360](https://doi.org/10.3182/20140824-6-ZA-1003.02360).
- [110] EW Kraegen, DJ Chisholm, Respostas de insulina a vários perfis de infusão subcutânea de insulina: estudos de modelagem cinética, Diabetologia 26 (3) (1984) 208–213.
- [111] T. Kobayashi, S. Sawano, T. Itoh, K. Kosaka, H. Hirayama, Y. Kasuya, A farmacocinética da insulina após infusão subcutânea contínua ou bolus subcutâneo injeção em pacientes diabéticos, Diabetes 32(4) (1983) 331-336.
- [112] CA Hedman, T. Lindstrom, HJ Arnqvist, Comparação Direta de Insulina Lispro e Aspart Mostra Pequenas Diferenças nos Perfis de Insulina Plasmática Após Injeção Subcutânea em Diabetes Tipo 1, Diabetes Care 24 (6) (2001) 1120–1121. [doi:10.2337/diacare.24.6.1120](https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1120).
- [113] J. Plank, A. Wutte, G. Brunner, A. Siebenhofer, B. Semlitsch, R. Sommer, S. Hirschberger, TR Pieber, Uma comparação direta de insulina aspart e insulina lispro em pacientes com diabetes tipo 1, Cuidados com diabetes 25 (11) (2002) 2053–2057.
- [114] H. Akaike, Uma extensão Bayesiana do procedimento AIC mínimo de ajuste de modelo autorregressivo, Biometrika 66 (2) (1979) 237–242. [doi:10.1093/biomet/66.2.237](https://doi.org/10.1093/biomet/66.2.237).
- [115] KP Burnham, Seleção de modelos e inferência multimodelo: uma informação prática abordagem teórica, 2^a edição, Springer, Nova York, 2002.
- [116] H. Akaike, Um novo olhar sobre a identificação do modelo estatístico, Controle Automático, Transações IEEE em 19 (6) (1974) 716-723.
- [117] Roche Diagnostics Corporation, Relatório de Avaliação: Teste ACCU-CHEK(R) Inform II Tiras (2012).
- [118] JG Chase, GM Shaw, J. Lin, CV Doran, C. Hann, MB Robertson, PM Browne, T. Lotz, GC Wake, B. Broughton, regulação de glicose direcionada baseada em bolus adaptável da hiperglicemia em cuidados intensivos, Engenharia Médica e Física 27 (1) (2005) 1–11. [doi:10.1016/j.medengphy.2004.08.006](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2004.08.006).
- [119] R. Hovorka, LJ Chassin, M. Ellmerer, J. Plank, ME Wilinska, Um modelo de simulação de regulação da glicose em pacientes críticos, Medição Fisiológica 29 (8) (2008) 959-978 . [doi:10.1088/0967-3334/29/8/008](https://doi.org/10.1088/0967-3334/29/8/008).
- [120] A. Wachter, LT Biegler, Sobre a implementação de um algoritmo de busca de linha de filtro de ponto interior para programação não linear em larga escala, Programação Matemática 106 (1) (2006) 25–57. [doi:10.1007/s10107-004-0559-y](https://doi.org/10.1007/s10107-004-0559-y).

- [121] WE Hart, J.-P. Watson, DL Woodruff, Pyomo: modelagem e resolução de programas matemáticos em Python, Computação de Programação Matemática 3 (3) (2011) 219–260. [doi:10.1007/s12532-011-0026-8](https://doi.org/10.1007/s12532-011-0026-8).
- [122] UM Ascher, Métodos de computador para equações diferenciais ordinárias e equações algébricas diferenciais, Sociedade de Matemática Industrial e Aplicada, Filadélfia, 1998.
- [123] DE Seborg, Process dynamics and control, 3^a Edição, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2011.
- [124] S. Finfer, J. Werner, J.-C. Preiser, T. Cass, T. Desaive, R. Hovorka, J. Joseph, M. Kosiborod, J. Krinsley, I. Mackenzie, outros, Revisão clínica: recomendações de consenso sobre a medição da glicose no sangue e relatar o controle glicêmico em adultos criticamente doentes, Crit Care 17 (3) (2013) 229.
- [125] A. Roy, RS Parker, Modelagem dinâmica de ácidos graxos livres, glicose e insulina: Um “modelo mínimo” estendido, Tecnologia de Diabetes e Terapêutica 8 (6) (2006) 617–626.
- [126] ED Lehmann, T. Deutsch, Um modelo fisiológico de interação glicose-insulina no diabetes mellitus tipo 1, Journal of Biomedical Engineering 14 (3) (1992) 235-242.
- [127] ME Wilinska, J. Blaha, LJ Chassin, JJ Cordingley, NC Dormand, M. Ellmerer, M. Haluzik, J. Plank, D. Vlasselaers, PJ Wouters, R. Hovorka, Evaluating Glycemic Control Algorithms by Computer Simulations, Diabetes Technology & Therapeutics 13(7) (2011) 713–722. [doi:10.1089/dia.2011.0016](https://doi.org/10.1089/dia.2011.0016).
- [128] M. Ottavian, M. Barolo, H. Zisser, E. Dassau, DE Seborg, Controle adaptativo de glicose no sangue para aplicações de terapia intensiva, Métodos de computador e programas em biomedicina 109 (2) (2013) 144–156. [doi:10.1016/j.cmpb.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2012.01.011).
- [129] U. Pielmeier, S. Andreassen, BS Nielsen, JG Chase, P. Haure, Um modelo de simulação de saturação de insulina e balanço de glicose para controle glicêmico em pacientes de UTI, Métodos de computador e programas em biomedicina 97 (3) (2010) 211-222. [doi:10.1016/j.cmpb.2009.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.06.004).
- [130] N. Haverbeke, T. Van Herpe, M. Diehl, G. Van den Berghe, B. De Moor, controle preditivo de modelo não linear com estado de horizonte móvel e aplicação de estimativa de distúrbio para a normalização da glicose no sangue em pacientes críticos , em: em Proc. do 17º Congresso Mundial da IFAC (IFAC WC 2008), 2008.
- [131] A. Basu, S. Dube, M. Slama, I. Errazuriz, JC Amezcu, YC Kudva, T. Peyser, RE Carter, C. Cobelli, R. Basu, intervalo de tempo da glicose do compartimento intravascular para o intersticial em humanos, Diabetes 62 (12) (2013) 4083-4087.
- [132] D. Brealey, M. Singer, Hiperglicemia em Doenças Críticas: Uma Revisão, Journal of Diabetes Science and Technology 3 (6) (2009) 1250–1260. [doi:10.1177/193229680900300604](https://doi.org/10.1177/193229680900300604).

- [133] MA Fischler, RC Bolles, consenso de amostra aleatória: um paradigma para ajuste de modelo com aplicações para análise de imagem e cartografia automatizada, Comunicações do ACM 24 (6) (1981) 381-395. doi:[10.1145/358669.358692](https://doi.org/10.1145/358669.358692).
- [134] J. Hetherington, T. Sumner, RM Seymour, L. Li, MV Rey, S. Yamaji, P. Saffrey, O. Margoninski, IDL Bogle, A. Finkelstein, A. Warner, Um modelo computacional composto de fígado homeostase da glicose. I. Construindo o modelo composto, Journal of The Royal Society Interface 9 (69) (2012) 689–700. doi:[10.1098/rsif.2011.0141](https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0141).
- [135] T. Sumner, J. Hetherington, RM Seymour, L. Li, M. Varela Rey, S. Yamaji, P. Saf frey, O. Margoninski, IDL Bogle, A. Finkelstein, A. Warner, A composite compu modelo nacional de homeostase da glicose hepática. II. Explorando o comportamento do sistema, Journal of The Royal Society Interface 9 (69) (2012) 701–706. doi:[10.1098/rsif.2011.0783](https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0783).
- [136] E. Nyman, C. Brannmark, R. Palmer, J. Brugard, FH Nystrom, P. Stralfors, G. Ced ersund, A Hierarchical Whole-body Modeling Approach elucida a ligação entre a sinalização de insulina in vitro e a glicose in vivo Homeostase, Journal of Biological Chemistry 286(29) (2011) 26028–26041. doi:[10.1074/jbc.M110.188987](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.188987).
- [137] WJ Thomsen, RR Neubig, Cinética rápida de. alfa. Inibição 2-adrenérgica da adenilato ciclase. Evidência para uma etapa de limitação de velocidade distal, Biochemistry 28 (22) (1989) 8778-8786.
- [138] LE Fridlyand, LH Philipson, detecção de glicose na célula beta pancreática.
- [139] WS Zawalich, KC Zawalich, H. Yamazaki, Efeitos divergentes da epinefrina e da prostaglandina E2 na secreção de insulina induzida por glicose de ilhotas de rato perfundidas, Metabolismo 56 (1) (2007) 12–18. doi:[10.1016/j.metabol.2006.08.016](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.016).
- [140] DM Keenan, F. Roelfsema, JD Veldhuis, downregulation de dose-resposta dentro do intervalo de intervalos de interpulso único, AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 299 (1) (2010) R11–R18. doi:[10.1152/ajpregu.00201.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00201.2010).