

Análisis del impacto de la incorporación del glucagón en un sistema de páncreas artificial conmutado sin anuncio de comidas.

Emilia Fushimi, Hernán De Battista, Fabricio Garelli

Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI (UNLP-CONICET), Facultad de Ingeniería, UNLP

Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) es una condición crónica que se caracteriza por la destrucción auto inmune irreversible de las células beta del páncreas, las cuales son las encargadas de la producción de insulina. La insulina es una hormona que comanda la absorción y almacenamiento de la glucosa presente en el torrente sanguíneo. Por este motivo, las personas con DT1 tienen altos niveles de glucosa en sangre, un estado conocido como hiperglucemia, que deriva en severas complicaciones a largo plazo. Por lo tanto, las personas con DT1 deben administrarse insulina de forma exógena.

En los últimos años, surgió el concepto de “páncreas artificial” (PA) como el tratamiento más avanzado para la DT1. Los sistemas de PA consisten en una bomba de insulina subcutánea conectada con un sensor continuo de glucosa (CGM) mediante un algoritmo de control encargado de calcular la dosis exacta de insulina que debe infundir la bomba de acuerdo a las lecturas del CGM, cerrando así el lazo de control [1].

Los sistemas de PA generalmente usan solo la insulina como su acción de control para regular la glucemia (concentración de glucosa en sangre). La mayoría de los PA monohormonales hoy en día son basados en control MPC [2, 3], PID [4, 5, 6] o lógica difusa [7]. Si bien estos algoritmos han alcanzado un control de la glucemia satisfactorio [8], debido a los grandes retardos (en las lecturas del CGM, acción de la insulina, etc.) y el hecho de que no exista acción negativa (es decir, que la insulina no puede quitarse una vez que ya se ha infundido), existen situaciones en las que el usuario puede sufrir una hipoglucemia causada por una sobredosis de insulina, lo cual puede llevar a un coma o incluso la muerte. En consecuencia, varios grupos de investigación han desarrollado estrategias páncreas artificial bihormonal (PA-BH) [9, 10, 11, 12, 13]. El PA-BH incluye al glucagón como acción de control además de la insulina. Sin embargo, agregar el suministro de glucagón al lazo de control introduce varias complejidades al sistema. Por un lado, debe agregarse una cánula extra o incluso una segunda bomba de infusión subcutánea que contenga la solución de glucagón, lo que vuelve al sistema más susceptible a fallas debido a oclusión, e implica más carga para el usuario. Por otro lado, aún no hay una formulación de glucagón que sea estable por más de 24 horas. Adicionalmente, el costo del equipamiento aumenta. Por último, se ha demostrado que el efecto del glucagón para aumentar los niveles de glucemia es perjudicado cuando existen altas concentraciones de insulina a bordo (IOB) [14] por lo tanto, contar con la acción del glucagón en el lazo de control no necesariamente garantiza una eliminación de las hipoglucemias inducidas por sobredosis de insulina. Por estas razones, es importante llevar a cabo estudios exhaustivos para determinar si los beneficios del control bihormonal justifican la complejidad adicional de este tipo de sistemas de PA.

Hay dos abordajes principales para incorporar al glucagón en algoritmos de PA: diseñar un controlador de insulina que sea más agresivo que si fuera monohormonal, tomando ventaja de que se cuenta con una hormona contraregulatoria, y tener ambas acciones de control activas en todo momento; o formular al algoritmo de forma que la regulación de la glucemia sea llevada a cabo mayoritariamente por el controlador de insulina, y tener un controlador de glucagón que se limite a administrar microbolos en caso de una hipoglucemia inminente [15]. Como se mencionó previamente, se ha demostrado que los niveles altos de IOB inhiben la acción del glucagón. Por lo tanto, el primer enfoque podría resultar en un uso excesivo de ambas hormonas sin garantizar una reducción en la hipoglucemia. Adicionalmente, no se ha demostrado que dosis de más de 1 mg de glucagón por día sean seguras para el uso humano [14]. Siguiendo el segundo enfoque, es razonable esperar que las dosis de glucagón se entreguen exclusivamente cuando el suministro de insulina esté cortado.

Existen cuatro algoritmos bihormonales que han sido evaluados clínicamente hasta el día de hoy. Los grupos de investigación que los han desarrollado se ubican en Boston, Montreal, Amsterdam y Oregon. El grupo de Boston ha validado extensivamente un algoritmo bihormonal que consiste en un controlador de insulina MPC adaptivo con un controlador de glucagón con estructura PD. Este algoritmo le permite al usuario realizar anuncios de comidas con el fin de suministrar un pequeño bolo de insulina pre-comida. Los estudios *in vivo* que ha realizado el grupo de Boston incluyen ensayos ambulatorios, *multi-center* en niños, adolescentes y adultos, con y sin ejercicio [13, 16]. Por otro lado, el grupo de Oregon cuenta con un algoritmo de control con estructura *fading* PID [17]. Este sistema de PA usa un monitor de ritmo cardíaco y un acelerómetro para detectar ejercicio. Esta estrategia requiere anuncio de comidas para entregar

una porción del bolo correspondiente a la ingesta [11]. Luego, el grupo de Amsterdam ha desarrollado un algoritmo bihormonal que con estructura PID y bolos de insulina y glucagón de corrección automáticos [12]. Este algoritmo es sintonizado con la sensibilidad insulínica de cada usuario, y no requiere anuncio de comidas. Por último, el grupo de Montreal utiliza un algoritmo MPC como controlador de insulina y reglas lógicas para el suministro de glucagón [9]. Adicionalmente, este grupo ha investigado la posibilidad de desarrollar un PA-BH utilizando insulina y pramlinitida en vez de glucagón [18].

Recientemente, un novedoso algoritmo de control monohormonal fue presentado, llamado *automatic regulation of glucose* (ARG) [19]. El algoritmo ARG regula la glucemia sin utilizar bolos prandiales de insulina, gracias a su estructura conmutada formada por dos controladores LQG: uno agresivo que sea capaz de compensar comidas y otras perturbaciones grandes, y uno conservador que module la infusión de insulina basal. Este algoritmo ha sido exitosamente evaluado *in vivo* [20]. Adicionalmente, se ha evaluado *in silico* sin utilizar anuncio de comidas [21] y con otras características mejoradas [22]. Si bien los resultados obtenidos en los ensayos clínicos han sido satisfactorios, esta estrategia podría verse beneficiada por el uso del glucagón.

En este trabajo, el algoritmo ARG es extendido agregando un tercer controlador encargado de suministrar glucagón (ARG_{DH}). El controlador de glucagón es un PD basado en el presentado en [16]. Éste debería estar activo únicamente para prevenir un episodio de hipoglucemia inminente. Se estudia la lógica de conmutación entre controladores evaluando diferentes propuestas. El algoritmo diseñado se evalúa *in silico*. Los resultados son comparados con los obtenidos utilizando el ARG monohormonal.

Desarrollo y discusión

En esta sección, se realiza una presentación del ARG monohormonal y el ARG bihormonal, seguido de una descripción del diseño del estudio, y un análisis de los resultados obtenidos.

0.1. El Algoritmo ARG

La figura 1 muestra un diagrama en bloques del algoritmo ARG. El controlador principal es un SLQG, el cual conmuta entre un controlador agresivo K_2 encargado de compensar el efecto de las comidas, y un controlador conservador K_1 , que mantiene los valores de glucemia dentro del rango deseado cuando no hay ingestas. La salida de este bloque es la dosis de insulina calculada por el SLQG (u_c). Para una descripción detallada de la síntesis del SLQG, referirse a [19].

Dado que el controlador no posee acción integral, a u_c se le suma la insulina basal de lazo abierto, resultando u . La señal u es la que comandaría la bomba si la capa de seguridad Amplitud Enable (AE) no estuviera presente.

Sin embargo, la capa AE introduce una restricción en la IOB utilizando control por modo deslizante. Primero, la IOB es estimada utilizando un modelo de dos compartimientos [23]:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -K_{DIA}I_{sc1}(t) + u_w(t) \quad (1)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = K_{DIA} [I_{sc1}(t) - I_{sc2}(t)]$$

$$IOB(t) = I_{sc1}(t) + I_{sc2}(t),$$

donde I_{sc1} y I_{sc2} son la cantidad de insulina en los dos compartimientos del espacio subcutáneo, u es la infusión de insulina, y K_{DIA} [min^{-1}] es una constante que debe ser sintonizada para cada persona para replicar la duración de la insulina (DIA) que le corresponde. Para simplificar la sintonización, se toma un DIA de 5 horas para todos los usuarios, por lo tanto K_{DIA} resulta $16,3 \times 10^{-3}$ [min^{-1}] según [24]. Luego, la IOB estimada es comparada con el límite IOB preestablecido, el cual es personalizado para cada individuo de acuerdo a su CR, resultando en la función de conmutación $\sigma_{SM} = \overline{IOB} - IOB$. La siguiente lógica de conmutación es diseñada dependiendo de σ_{SM} :

$$\omega(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } \sigma_{SM}(t) > 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

Por ende, la señal ω conmuta en alta frecuencia entre 0 y 1 cuando \overline{IOB} es alcanzado ($T_{AE} = 0,1$ min). Luego, ω es promediado, resultando en la señal γ ($\gamma \in [0, 1]$). γ multiplica la infusión de insulina sugerida por el controlador con el fin de evitar que se viole la restricción impuesta en la IOB. Por lo tanto,

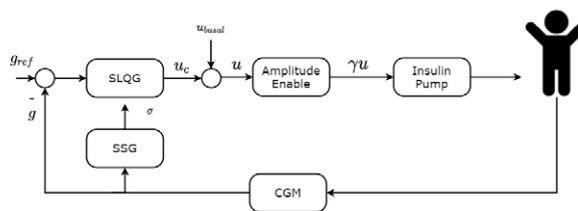


Figura 1: Diagrama en bloques del algoritmo ARG con detección de comidas.

la dosis de insulina que termina siendo infundida en el paciente es γu .

Originalmente, \overline{IOB} era una función constante a trozos. Sin embargo, un estudio posterior demostró que una restricción en la IOB variante en el tiempo de acuerdo al perfil de IOB de lazo abierto de cada usuario [25] obtenía mejores resultados [22].

La conmutación de K_1 a K_2 puede realizarse mediante un anuncio de comidas o utilizando un algoritmo de detección automática de comidas. En este trabajo, se utiliza el módulo SSG (switching signal generator) presentado en [21] para comandar el modo del controlador. La figura 2 muestra un diagrama en bloques del SSG. Aquí, la señal σ se genera a partir de las lecturas del CGM y una estimación de la cantidad de CHO en el primer compartimento del estómago obtenida con un filtro de Kalman. Por otro lado, la conmutación de K_2 a K_1 se realiza cuando se detecta una tendencia decreciente en las lecturas del CGM (tres muestras consecutivas).

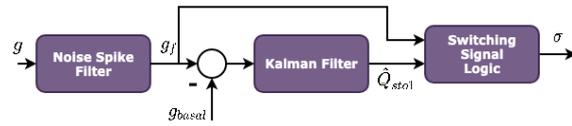


Figura 2: Diagrama en bloques del módulo SSG para la detección de comidas.

0.2. El Algoritmo ARG Bihormonal

Para extender el algoritmo ARG de mono a bihormonal, se agrega un tercer controlador K_3 encargado de la dosificación del glucagón. La figura 3 muestra un diagrama en bloques de la estructura propuesta.

Para este primer estudio de un ARG bihormonal (ARG_{DH}), se utiliza un algoritmo PD como el presentado en [16] para comandar la infusión de glucagón. La ecuación que representa a K_3 es:

$$u_{ggon}[n] = k_p(e[n] + t_d(e[n] - e[n-1])/T_s) - GOB[n] \quad (3)$$

donde k_p es la ganancia proporcional, t_d es el tiempo derivativo, $e[n] = g_{ref} - g[n]$, GOB es la cantidad de glucagón en el cuerpo (glucagón a bordo), T_s es el tiempo de muestreo y $0 \leq u_{ggon} \leq u_{ggonMAX}$. Como el GOB no puede ser medido, éste debe ser estimado. El GOB estimado se obtiene de acuerdo a la siguiente ecuación [16]:

$$GOB[n] = \sum_{k=1}^{90/T_s} u_{ggon}[n-k] \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{kT_s}{G_{1/2}}} \quad (4)$$

donde $G_{1/2}$ es un estimativo de la *half life* promedio del glucagón subcutáneo. La realimentación del GOB en (3) se utiliza para evitar una sobredosis de glucagón. En [16] se reporta un tiempo estimado de 10 minutos para $G_{1/2}$, pero podrían usarse valores más altos para un diseño más conservador.

Las condiciones bajo las cuales se activa K_3 están bajo estudio en este trabajo.

0.3. Diseño del Estudio

El desempeño del ARG_{DH} es evaluado utilizando los 10 sujetos adultos virtuales provistos en el simulador UVA/Padova. Para estudiar el comportamiento del algoritmo frente a distintos tamaños de comidas, se considera un escenario de simulación de 24 horas con 3 comidas de 40, 55 y 70 gCHO. Estas comidas se ingieren a las 7, 13 y 20 horas, respectivamente.

Para el escenario descrito anteriormente, se evalúan los siguientes controladores:

1. El ARG monohormonal sin anuncio de comidas y con la capa de seguridad AE, como se describe en la sección 0.1.
2. El ARG_{DH} con la misma sintonización que el ARG, y con los siguientes criterios de conmutación para el controlador K_3 :

Tabla 1: Valores de β_d para cada sujeto adulto del simulador UVA/Padova.

Adult #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
β	633.2	1214.0	5378.0	459.6	844.6	253.4	103.0	350.8	1285.0	807.2

Tabla 2: Resultados (mediana $[Q_{25}-Q_{75}]$) para los 10 adultos virtuales del simulador UVA/Padova, usando el ARG y el ARG_{DH} con los diferentes criterios de conmutación. La insulina está en U y el glucagón en mg.

	ARG	ARG _{DH-a}	ARG _{DH-b180}	ARG _{DH-b200}	ARG _{DH-b220}	ARG _{DH-c}	ARG _{DH-d}
BG >180	14,2 [11,9 – 17,1]	14,7 [13,1 – 17,8]	14,3 [12,6 – 17,1]	14,2 [12,8 – 17,2]	14,5 [12,8 – 17,6]	15,2 [13,2 – 18,3]	16,1 [13,2 – 18,1]
BG <70	0,0 [0,0 – 5,7]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 5,1]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
BG >250	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
TIR	84,6 [79,5 – 88,1]	85,3 [78,0 – 86,9]	84,6 [79,5 – 87,4]	85,8 [80,5 – 87,2]	85,5 [80,6 – 87,2]	83,8 [79,2 – 86,8]	83,9 [80,5 – 86,8]
Ins/día	39,3 [33,7 – 43,6]	40,3 [34,3 – 44,0]	39,3 [33,8 – 43,6]	39,6 [34,2 – 43,7]	39,9 [34,3 – 43,9]	40,1 [34,1 – 43,6]	40,3 [34,7 – 44,1]
Gluc/día	-	0,3 [0,2 – 0,7]	0,1 [0,0 – 0,2]	0,2 [0,1 – 0,4]	0,2 [0,1 – 0,6]	0,4 [0,2 – 0,7]	0,3 [0,2 – 0,9]
Máx gluc	-	2,4	0,2	0,6	1,0	1,8	2,8

- ARG_{DH-a}: debido a que, idealmente, el glucagón no debería entregarse cuando existe infusión de insulina, un enfoque es activar K_3 cuando la dosis de insulina calculada por el controlador de insulina sea $u \leq 0$.
- ARG_{DH-b}: con el fin de evitar dosificaciones de glucagón innecesarias, sumado a la condición anterior se agrega un límite a la glucemia ($BG < \overline{BG}$). Se consideran los siguientes valores para \overline{BG} : 180, 200 and 220 mg/dl.
- ARG_{DH-c}: activar K_3 cuando $BG < g_{ref}$, o cuando BG esté en el rango deseado pero decreciendo a una tasa mayor o igual a 2mg/dl/min . Este criterio fue presentado en [16].
- ARG_{DH-d}: activar K_3 cuando la dosis de insulina calculada u sea menor a $0,75 * u_{basal}$. Este criterio fue presentado en [10].

Los parámetros de sintonización considerados para K_3 son: $k_p = 0,05/\beta$, $t_d = 10\text{min}$, $g_{ref} = 120\text{mg/dl}$, $G_{1/2} = 10\text{min}$, $u_{ggonMAX} = 0,1\text{mg}$ donde β es la sensibilidad al glucagón reportada en [26]. Los valores de β reportados en [26] para cada sujeto adulto del simulador se muestra en la tabla 1. Todos los controladores se inicializan en su referencia. El tiempo de muestreo del CGM es de 5 minutos.

0.4. Resultados

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos para todos los controladores evaluados. Las métricas son mediana $[Q_{25} - Q_{75}]$ del % tiempo con $BG > 180\text{ mg/dl}$, % tiempo con $BG > 250\text{ mg/dl}$, % tiempo con $BG < 70\text{ mg/dl}$, % tiempo en rango (TIR) $BG \in [70 - 180]\text{ mg/dl}$, insulina diaria total, y glucagón diario total. Adicionalmente, se muestra la dosis máxima de glucagón entregada a un paciente. Esta métrica es importante ya que no se ha demostrado la seguridad de dosis mayores a 1 mg en humanos.

Puede verse que el ARG_{DH} con los criterios (a), (c) y (d) tienen al menos un paciente de los 10 disponibles en el simulador que recibió más de 1 mg de glucagón.

Adicionalmente, se puede observar que el ARG y el ARG_{DH-b180} son los que presentan más hipoglucemia. Esto es razonable, ya que el ARG_{DH-b180} entrega dosis muy bajas de glucagón por día. Esto puede significar que el límite propuesto para la BG ($\overline{BG} = 180\text{ mg/dl}$) es demasiado restrictivo.

La mediana $[Q_{25} - Q_{75}]$ del % tiempo en hiperglucemia severa es cero para todas las configuraciones. Luego, el tiempo en hiperglucemia es ligeramente mayor con el ARG_{DH-c} y el ARG_{DH-d}. Por otro lado, el ARG_{DH-a} y el ARG_{DH-b} con los diferentes valores de \overline{BG} muestran tiempos en hiperglucemia similares al ARG monohormonal.

Además, la cantidad de insulina diaria es prácticamente uniforme con todos los métodos, con el ARG_{DH-d} presentando levemente un valor mayor, lo cual es acorde a ser la estrategia que más glucagón

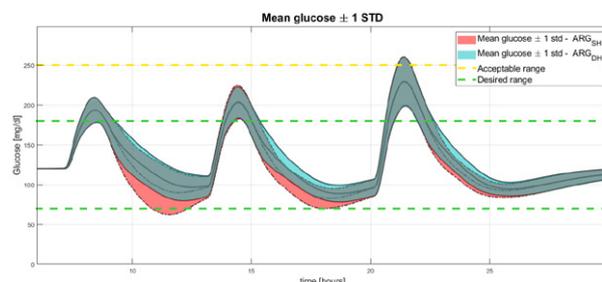


Figura 4: Media ± 1 std de la glucemia vs el tiempo para los 10 adultos del simulador UVA/Padova utilizando el ARG y el ARG_{DH}.

infundió. Esto puede ser el resultado de permitir que exista infusión de glucagón cuando la insulina no es cero.

Si se compara los criterios ARG_{DH-a} y ARG_{DH-b} , queda claro que la limitación impuesta en los valores de BG para activar la acción del controlador de glucagón es clave en el desempeño del controlador. Tener una política más permisiva con la dosificación de glucagón (como el ARG_{DH-a}) en esta configuración de lazo cerrado puede resultar en cantidades mayores a las deseadas de glucagón diarias, y tener una política más restrictiva (como el $ARG_{DH-b180}$) puede resultar en episodios de hipoglucemia.

La figura 4 muestra la media ± 1 desviación estándar de la glucemia vs el tiempo para el ARG y el $ARG_{DH-b220}$. Puede observarse que, tal como se muestra en la tabla 2, el $ARG_{DH-b220}$ evita los episodios de hipoglucemia sin incrementar la hiperglucemia. Además, las lecturas del CGM son más dispersas para el ARG monohormonal. Es importante destacar que para la comida de 70 gCHO, donde el ARG logra valores postprandiales satisfactorios, el desempeño de ambos controladores es casi idéntico.

Como comparación adicional del comportamiento de los controladores, la figura 5 muestra la evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el adulto 7 del simulador UVA/Padova usando el ARG y el $ARG_{DH-b220}$. Puede observarse que efectivamente la infusión del glucagón evita los episodios de hipoglucemia después de las comidas de 40 y 55 gCHO. Además, es importante resaltar que no se infunde glucagón innecesariamente después de la comida de 70 gCHO. Esto puede significar que las condiciones propuestas en el criterio (b) con $BG = 220mg/dl$ son apropiadas. Adicionalmente, se destaca que estos resultados se obtienen sin modificar significativamente la dosis de insulina diaria.

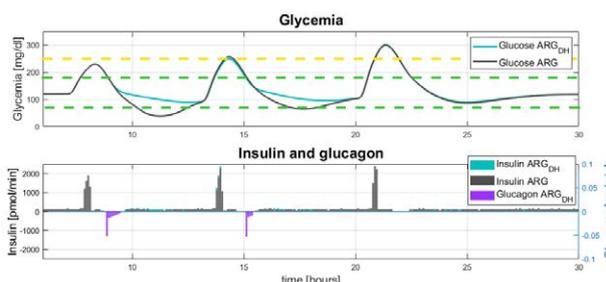


Figura 5: Evolución temporal de la glucemia, insulina y glucagón para el adulto 7 del simulador UVA/Padova usando el ARG y el ARG_{DH} .

Conclusiones

Se llevó a cabo un estudio *in silico* para evaluar el impacto de extender el controlador ARG, originalmente monohormonal, a una estrategia bihormonal. El controlador propuesto se comparó con el ARG. Los resultados sugieren que el ARG bihormonal mejora el desempeño del ARG, eliminando las hipoglucemias sin incrementar las hiperglucemias ni la infusión de insulina. Si bien hoy en día un sistema de control bihormonal es tecnológicamente más complejo y costoso, se espera que el ARG_{DH} pueda ser implementado en el mediano plazo.

Referencias

- [1] A. Haidar, "The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes," *IEEE Control Systems*, vol. 36, no. 5, pp. 28–47, Oct 2016. 1
- [2] D. Shi, E. Dassau *et al.*, "Adaptive zone model predictive control of artificial pancreas based on glucose- and velocity-dependent control penalties," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, no. 4, pp. 1045–1054, 2019. 1
- [3] L. Bally, H. Thabit *et al.*, "Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover study," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 4, pp. 261–270, Apr 2017. 1
- [4] G. Steil, "Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for proportional-integral-derivative control," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 7, no. 6, pp. 1621–1631, Nov 2013. 1
- [5] T. Ly, A. Roy *et al.*, "Day and night closed-loop control using the integrated Medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 7, pp. 1205–1211, Jul 2015. 1
- [6] A. Beneyto and J. Vehi, "Postprandial fuzzy adaptive strategy for a hybrid proportional derivative controller for the artificial pancreas," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 56, no. 11, pp. 1973–1986, Nov. 2018. 1

- [7] R. Mauseth, I. Hirsch *et al.*, “Use of a fuzzy logic controller in a closed-loop artificial pancreas,” *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 15, no. 8, pp. 628–633, 8 2013. [1](#)
- [8] R. S. Sánchez-Peña and D. R. Cherňavsky, *The Artificial Pancreas: Current Situation and Future Directions*. Academic Press, 2019. [1](#)
- [9] A. Abitbol, R. Rabasa-Lhoret *et al.*, “Overnight glucose control with dual- and single-hormone artificial pancreas in type 1 diabetes with hypoglycemia unawareness: A randomized controlled trial,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 20, no. 3, pp. 189–196, Mar. 2018. [1](#), [2](#)
- [10] V. Moscardó, P. Herrero *et al.*, “Coordinated dual-hormone artificial pancreas with parallel control structure,” *Computers & Chemical Engineering*, vol. 128, pp. 322–328, Sep. 2019. [1](#), [4](#)
- [11] J. R. Castle, J. El Youssef *et al.*, “Randomized outpatient trial of single- and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors,” *Diabetes care*, vol. 41, no. 7, pp. 1471–1477, Jul. 2018. [1](#), [2](#)
- [12] H. Blauw, A. C. van Bon *et al.*, “Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home,” *Diabetes, obesity & metabolism*, vol. 18, no. 7, pp. 671–677, Jul. 2016. [1](#), [2](#)
- [13] F. H. El-Khatib, C. Balliro *et al.*, “Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: A multicentre randomised crossover trial,” *Lancet (London, England)*, vol. 389, no. 10067, pp. 369–380, Jan. 2018. [1](#)
- [14] T. M. Peters and A. Haidar, “Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems,” *Diabet. Med.*, vol. 35, no. 4, pp. 450–459, Apr. 2018. [1](#)
- [15] A. Haidar, M. R. Smaoui *et al.*, “The role of glucagon in the artificial pancreas,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 4, no. 6, pp. 476–9, 2016. [1](#)
- [16] F. El-Khatib, S. Russell *et al.*, “A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes,” *Science Translational Medicine*, vol. 2, no. 27, p. 27ra27, 2010. [1](#), [2](#), [3](#), [4](#)
- [17] W. Ward, J. Castle *et al.*, “Safe glycemic management during closed-loop treatment of type 1 diabetes: the role of glucagon, use of multiple sensors and compensation for stress hyperglycemia,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 5, pp. 1373–1380, 2011. [1](#)
- [18] A. Haidar, M. A. Tsoukas *et al.*, “A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial,” *Diabetes Care*, p. dc191922, Jan. 2020. [2](#)
- [19] P. Colmegna, F. Garelli *et al.*, “Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting,” *Control Eng Pract*, pp. 22–32, 2018. [2](#)
- [20] R. Sánchez-Peña, P. Colmegna *et al.*, “Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 12, no. 5, pp. 914–925, 2018. [2](#)
- [21] E. Fushimi, P. Colmegna *et al.*, “Artificial pancreas: Evaluating the arg algorithm without meal announcement,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 13, no. 6, pp. 1035–1043, 2019. [2](#), [3](#)
- [22] E. Fushimi, M. C. Serafini *et al.*, “Automatic glycemic regulation for the pediatric population based on switched control and time-varying job constraints: an in silico study,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2020. [2](#), [3](#)
- [23] C. Dalla Man, R. Rizza *et al.*, “Meal simulation model of the glucose-insulin system,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007. [2](#)
- [24] F. León-Vargas, F. Garelli *et al.*, “Postprandial response improvement via safety layer in closed-loop blood glucose controllers,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 16, pp. 80 – 87, 2015. [2](#)
- [25] E. Fushimi, N. Rosales *et al.*, “Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 45, pp. 1–9, Aug. 2018. [3](#)
- [26] V. Moscardó, “Contributions to modelling and control for improved hypoglycaemia and variability mitigation by dual-hormone artificial pancreas systems,” Ph.D. dissertation, Universitat Politècnica de Valencia, 2019. [4](#)