ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DEL GLUCAGÓN EN UN SISTEMA DE PÁNCREAS ARTIFICIAL CONMUTADO SIN ANUNCIO DE COMIDAS

Emilia Fushimi[1], Hernán De Battista[1], Fabricio Garelli[1]

[1]Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI (UNLP-CONICET), La Plata, Argentina

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de páncreas artificial (PA) generalmente usan solo la insulina como su acción de control para regular la glucemia (concentración de glucosa en sangre). Si bien estos algoritmos han alcanzado un control de la glucemia satisfactorio, 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). 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.

En los últimos años, se presentó un algoritmo monohormonal de PA llamado automatic regulation of glucose (ARG) [1]. 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. 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 su ministrar glucagón (ARG_{DH}). El controlador de glucagón es un PD. 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 obtenido utilizando el ARG monohormonal.

ESTRATEGIA PROPUESTA

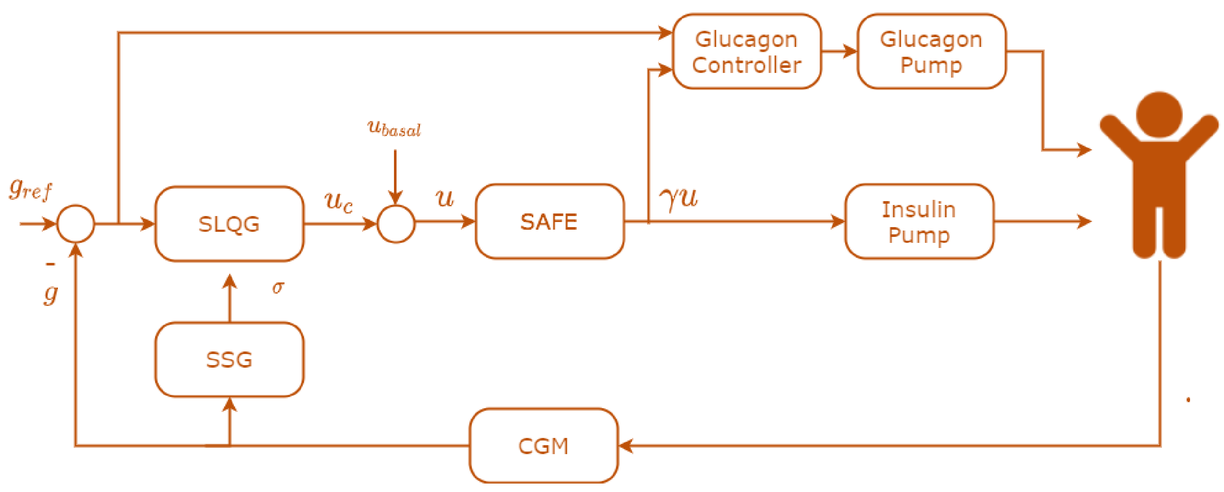

Figura 1. Diagrama en bloques del controlador Bihormonal propuesto

Para extender el algoritmo ARG de mono a bihormonal, se agrega un tercer controlador encargado de la dosificación del glucagón. La figura 1 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 [2] para comandar la infusión de glucagón. La ecuación que representa al controlador de glucagón es:

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

donde kp es la ganancia proporciona, td es el tiempo derivativo, e[n] = gref − g[n], GOB es la cantidad de glucagón en el cuerpo (glucagon a bordo), Ts es el tiempo de muestreo y 0 ≤ uggon ≤ uggonMAX.

Luego, se proponen los siguientes criterios de activación del controlador de glucagón:

- $ARG_{DH\text{-}a}$: debido a que, idealmente, el glucagón no debería entregarse cuando existe infusión de insulina, un enfoque es activar el suministro de glucagón cuando la dosis de insulina calculada por el controlador de insulina sea u ≤ 0.
- $ARG_{DH\text{-}b}$: con el fin de evitar dosificaciones de glucagón innecesarias, sumado a la condición anterior se agrega un límite a la glucemia (BG< BG). Se consideran los siguientes valores para BG: 180, 200 and 220 mg/dl.
- $ARG_{DH\text{-}c}$: activar el suministro de glucagón cuando BG < gref , 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 [2].
- $ARG_{DH\text{-}d}$: activar el suministro de glucagón cuando la dosis de insulina calculada u sea menor a 0,75 ∗ ubasal.

RESULTADOS

La figura 2 muestra la media ± 1 desviación estándar de la glucemia vs el tiempo para el ARG y el $ARG_{DH\text{-}b220}$. Puede observarse que el $ARG_{DH\text{-}b220}$ 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.

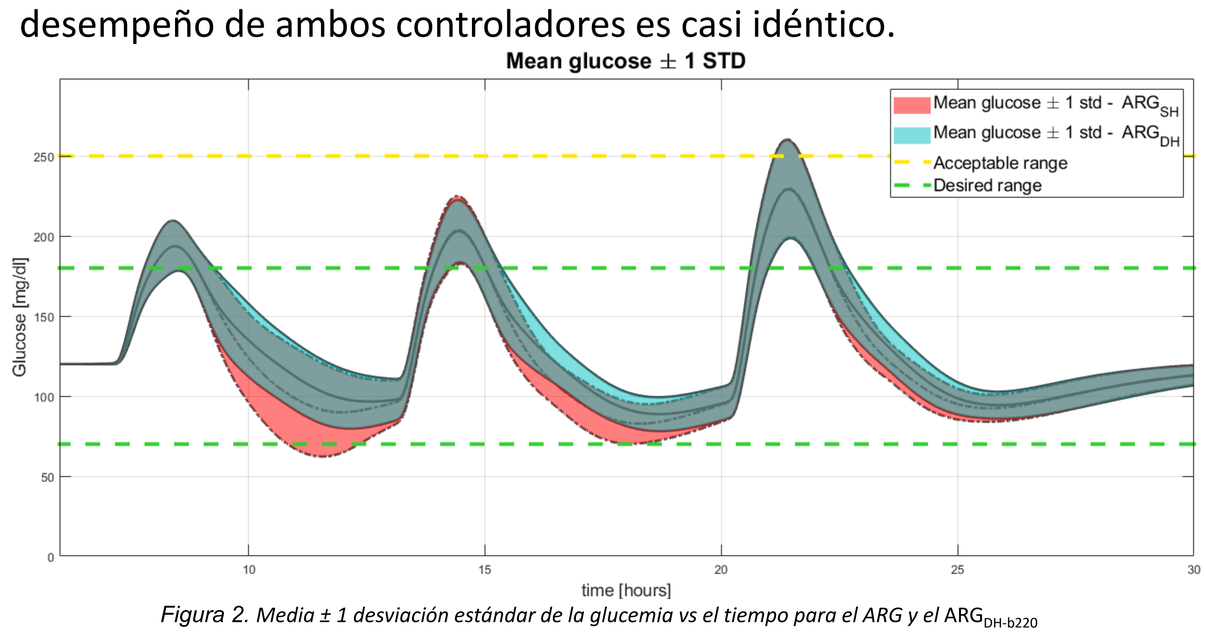

Figura 2. Media ± 1 desviación estándar de la glucemia vs el tiempo para el ARG y el $ARG_{DH\text{-}b220}$

Como comparación adicional del comportamiento de los controladores, la figura 3 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 $ARG_{DH\text{-}b220}$. 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=220 mg/dl son apropiadas. Adicionalmente, se destaca que estos resultados se obtienen sin modificar significativamente la dosis de insulina diaria.

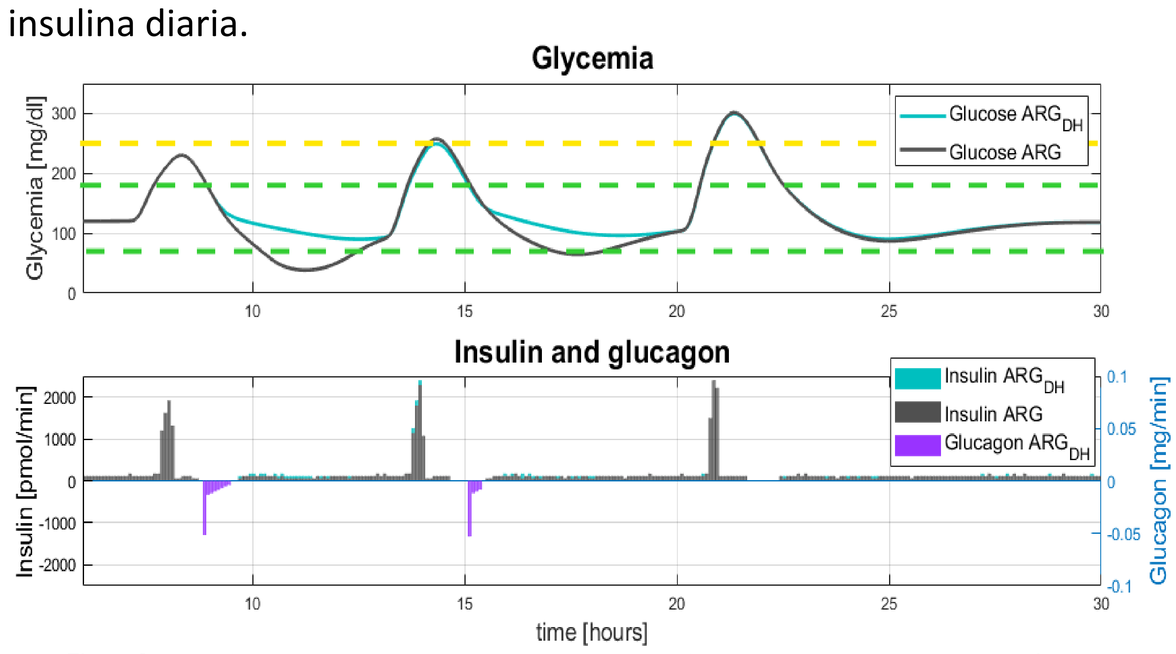

Figura 3. Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el adulto 7 del simulador UVA/Padova

CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

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.

[1] P. Colmegna, F. Garelli, H. D. Battista y R. Sánchez-Peña, «Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting,» Control Eng Pract, nº 74, pp. 22-32, 2018.

[2] 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.