

Reformulación del algoritmo ARG: análisis de las variantes SLQG, SPD y SMPC.

Fernando Leonel Da Rosa Jurao
Grupo de Control Aplicado (GCA)
Instituto LEICI (UNLP-CONICET)
Facultad de Ingeniería, UNLP
 La Plata, Argentina
 leonel.darosajurao@ing.unlp.edu.ar

Santiago Garaventa Pascual
Grupo de Control Aplicado (GCA)
Instituto LEICI (UNLP-CONICET)
Facultad de Ingeniería, UNLP
 La Plata, Argentina
 santiago.garaventa@ing.unlp.edu.ar

Nicolás Rosales
Grupo de Control Aplicado (GCA)
Instituto LEICI (UNLP-CONICET)
Facultad de Ingeniería, UNLP
 La Plata, Argentina
 nicolas.rosales@ing.unlp.edu.ar

Emilia Fushimi
Grupo de Control Aplicado (GCA)
Instituto LEICI (UNLP-CONICET)
Facultad de Ingeniería, UNLP
 La Plata, Argentina
 emilia.fushimi@ing.unlp.edu.ar

Fabrizio Garelli
Grupo de Control Aplicado (GCA)
Instituto LEICI (UNLP-CONICET)
Facultad de Ingeniería, UNLP
 La Plata, Argentina
 fabrizio@ing.unlp.edu.ar

Resumen—Un sistema de infusión automática de insulina, también conocido como Páncreas Artificial (PA), es un dispositivo médico diseñado para regular la glucemia en personas con Diabetes Mellitus Tipo 1. En la actualidad, existen diversos enfoques que abordan el problema del control glucémico mediante diferentes estrategias de control automático. En particular, en Argentina existe un algoritmo de PA llamado Automatic Regulation of Glucose (ARG), el cual está compuesto por un controlador principal LQG (Linear Quadratic Gaussian) conmutado con el que fue validado experimentalmente en los primeros ensayos clínicos de PA en Latinoamérica. Además, se desarrollaron dos versiones adicionales del ARG donde se reemplaza el LQG por controladores PD (Proporcional-Derivativo) y MPC (Model Predictive Control). En este trabajo se compara el desempeño de las tres estrategias desde la perspectiva clásica de control glucémico utilizando las métricas de evaluación de la literatura. Además, se propone un enfoque con nuevas métricas para analizar el comportamiento dinámico de cada estrategia. De esta manera, determinar si la elección del controlador es indistinta o sí, a pesar de lograr un desempeño similar desde el punto de vista clásico, las características dinámicas asociadas al controlador principal influyen en el tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica caracterizada por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, las cuales son responsables de producir una hormona llamada insulina. Esta hormona permite al cuerpo absorber la glucosa y convertirla en energía. En ausencia de insulina, los niveles de concentración de glucosa en sangre (BG, Blood Glucose) o glucemia se elevan, lo que puede provocar complicaciones de salud graves a largo plazo. Afortunadamente, existen tratamientos para la DMT1 que consisten en la administración de insulina exógena, generalmente por vía subcutánea. En el tratamiento tradicional, las personas con DMT1 deben mantener una vigilancia constante de su glucemia y calcular la dosis de insulina que necesitan con el fin de evitar episodios de hiperglucemia (niveles elevados de glucosa) o hipoglucemia (niveles bajos de glucosa). Sin embargo, para liberar a las personas de estas exigencias, se desarrolló un dispositivo llamado Páncreas Artificial (PA) que tiene como objetivo automatizar el control de la glucemia. El PA consiste en un monitor continuo de glucosa (CGM, Continuous Glucose Monitor), una bomba de insulina, que generalmente se conectan por vía subcutánea, y un algoritmo

de control que se encarga de la dosificación de insulina en función de las mediciones del CGM.

En la actualidad, existe una gran variedad de desarrollos de algoritmos de PA alrededor del mundo. Las principales estrategias utilizadas son los controladores PID [1], [2] control predictivo por modelo (MPC) [3], [4], y lógica difusa (FL) [5]. En general, los dispositivos comerciales utilizan un lazo de control híbrido, donde el algoritmo se encarga de la infusión de insulina basal (en ayuno) y el usuario complementa con bolos de insulina preprandiales (antes de la comida). Sin embargo, el objetivo principal de estos dispositivos es lograr un control a lazo cerrado, lo cual debido a las limitaciones tecnológicas y las complejidades propias del problema no es fácil de conseguir.

En Argentina se desarrolló un algoritmo de control glucémico llamado Automatic Regulation of Glucose (ARG) [6] el cuál no requiere de la inyección manual de bolos preprandiales, en cambio, el usuario debe anunciar al algoritmo al momento de la comida. El ARG fue validado experimentalmente en los primeros ensayos clínicos hospitalarios [7] y ambulatorios [8] de PA de Latinoamérica. Está conformado por un controlador principal y una capa de seguridad llamada Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE) [9] que impone una restricción en el valor máximo de la Insulina a Bordo (IOB, Insulin On Board), o insulina activa en el cuerpo. El controlador principal consiste en dos controladores LQG (Linear Quadratic Gaussian), uno agresivo para compensar el efecto de ingestas de comida y uno conservador para el resto del tiempo. La conmutación entre los controladores se realiza mediante un anuncio, donde además se debe seleccionar entre tres categorías de comidas (chica, mediana o grande), según la cantidad de carbohidratos (CHO) de la misma. Ésta información es utilizada para ajustar el valor máximo de IOB permitido (IOB).

En este trabajo se realiza una evaluación comparativa del ARG con dos variantes que en lugar de utilizar el controlador LQG, exploran dos enfoques diferentes. La primera variante utiliza un controlador Proporcional-Derivativo (PD), mientras que la segunda reemplaza el controlador LQG por un control predictivo por modelo (MPC, Model Predictive Control). Ambas mantienen los modos *agresivo* y *conservador*. El objetivo es analizar y comparar el desempeño de las tres variantes. Además, se introducen nuevas métricas que no se suelen

considerar en la validación de algoritmos de PA, con el fin de cuantizar el comportamiento dinámico de cada variante. De esta forma, se espera iniciar una discusión sobre si el análisis clásico es suficiente para validar y seleccionar controladores, o si es necesario realizar un análisis más profundo que tenga en cuenta no solo el desempeño de los controladores, sino también las consecuencias de la dinámica asociada a cada uno.

II. ALGORITMO ARG: VARIANTES SQLG, SPD Y SMPC

A continuación, se describe la estructura del ARG y su funcionamiento. Además, se presentan las tres variantes bajo estudio.

II-A. Estructura ARG

La Figura 1 muestra el diagrama de bloques simplificado de la estructura ARG. El controlador principal calcula la dosis de insulina (u) utilizando una señal de error (e) la cual depende un valor de referencia y las mediciones del CGM.

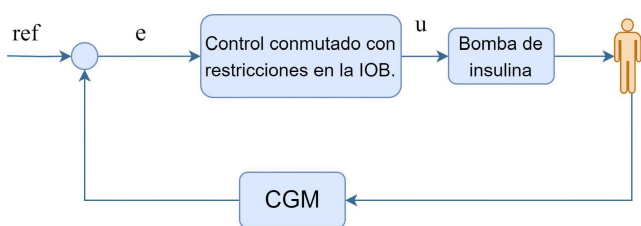


Figura 1: Diagrama de bloques de la estructura de control.

El controlador conmutado está compuesto por dos modos de funcionamiento: el modo *agresivo* y el modo *conservador*. El algoritmo funciona todo el tiempo en modo *conservador*, excepto cuando ocurre una ingesta de comida. En ese momento, el algoritmo conmuta al modo *agresivo* para compensar rápidamente el efecto de las comidas. Esta conmutación se puede realizar mediante un detector de comidas [10], o a través de un anuncio manual. En este trabajo se utiliza el método manual, donde junto con el anuncio, el usuario estima la cantidad de CHO de la comida, seleccionando entre comidas chicas, medianas o grandes. Luego del anuncio, se espera a detectar una tendencia creciente en la glucemia para conmutar al modo *agresivo*. El algoritmo permanece en este estado durante una hora y luego vuelve al modo *conservador*. Además, se imponen restricciones en el valor máximo de la IOB del paciente con el fin de prevenir episodios de hipoglucemia. Esta restricción se ajusta proporcionalmente con el tamaño de comida anunciado. De esta manera, se adapta la dosis de insulina calculada por el controlador, permitiendo entregar dosis más altas durante las ingestas sin superar el límite de IOB establecido.

Además del controlador principal y de las restricciones de IOB, el ARG cuenta con dos módulos auxiliares de protección. Uno de ellos es la capa de protección contra hipoglucemias, que reduce el valor IOB cuando se detectan niveles bajos de glucemia. El otro módulo es la capa de hiperglucemia, que calcula y administra bolos de corrección automáticos cuando la

glucemia se mantiene elevada durante un período prolongado de tiempo y el controlador principal no logra compensarla adecuadamente. En este trabajo, los módulos de protección se desactivan ya que estos, al activarse, podrían afectar el desempeño de los controladores alterando los resultados del análisis.

II-B. Controlador SLQG

En la versión validada del ARG, se utiliza como controlador principal un LQG conmutado (SLQG, Switched Linear Quadratic Gaussian) en combinación con el algoritmo SAFE. El SLQG calcula la dosis de insulina en función de la señal de error. A esta dosis, se le suma la insulina basal de lazo abierto del usuario debido a que el SLQG no posee acción de control integral. Por otro lado, el SAFE actúa como una capa de seguridad alrededor del controlador principal y se encarga de imponer las restricciones en la IOB mencionadas en la sección anterior.

Para la sintonización del SLQG se utiliza el modelo orientado al control [11] con la siguiente expresión:

$$G(s) = k \cdot \frac{s + z}{(s + p_1)(s + p_2)(s + p_3)} \cdot e^{-15s} \quad (1)$$

donde la ganancia del modelo k se calcula a partir de la dosis diaria de insulina (TDI) de la persona, y z , p_1 , p_2 , y p_3 son parámetros del modelo especificados en [6], donde también se puede ver en detalle el diseño de este controlador. A modo de aclaración, la función de costo a minimizar tiene la siguiente expresión:

$$J_{SLQG} = \sum_{k=0}^{\infty} (Ru_{\Delta}^2 + Qy_{\Delta}^2) \quad (2)$$

donde $Q = 5 \cdot 10^3$ y R toma dos valores: $R_1 = 1$ en el modo *conservador* y $R_2 = 0,5$ en el modo *agresivo*. Estos valores son importantes, ya que la sintonización de las otras variantes se basa en ellos.

II-C. Controlador SPD

La variante que utiliza un controlador principal PD se basa en el PID presentado en [12] y tiene la siguiente expresión:

$$u(t) = K_p \cdot \left(e(t) + \tau_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \right) + u_{\text{basal}}(t) \quad (3)$$

Donde $u(t)$ es la salida del controlador en [U/h], K_p es la ganancia proporcional, τ_d es la constante de tiempo derivativa con un valor nominal de 90 minutos, y $e(t)$ es la señal de error, que en este caso se define como la diferencia entre la glucemia medida por el CGM en cada instante de tiempo y el valor de referencia establecido $e(t) = CGM(t) - ref$. Además, $u_{\text{basal}}(t)$ representa la infusión de insulina basal a lazo abierto del paciente. Este término reemplaza la acción de control integral de la estructura PID, la cual fue eliminada para reducir el riesgo de hipoglucemia causado por el efecto *windup*.

El valor nominal de la ganancia proporcional K_p se calcula como:

$$K_p = \frac{60 \cdot TDI}{\tau_d \cdot 1500} \left[\frac{U \cdot dl}{h \cdot mg} \right] \quad (4)$$

donde TDI es la insulina total diaria del paciente, el número 60 convierte las unidades de minutos a horas y el factor 1500 es una regla comúnmente utilizada para estimar el factor de corrección de insulina del paciente.

En el controlador PD conmutado (SPD, Switched Proportional Derivative), se realiza la sintonización del modo *conservador* utilizando el valor nominal de K_p (Ecuación 4). Por otro lado, en el modo *agresivo* se incrementa el valor de la ganancia para mejorar la compensación del efecto de las comidas. En este caso, se toma como referencia la versión validada experimentalmente del ARG con el controlador SLQG, donde la relación entre los pesos en la acción de control del modo *agresivo* y *conservador* es 2, por lo tanto las ganancias del SPD resultan ($K_{p-agresivo} = 2 \cdot K_{p-conservador}$). A su vez, en este caso también se incorpora la capa SAFE para cumplir con las restricciones en la IOB.

II-D. Controlador SMPC

Los controladores MPC utilizan un modelo del sistema junto con técnicas de optimización para determinar las acciones de control óptimas que cumplen con el objetivo establecido en tiempo real. Además, permite incorporar las restricciones del sistema en el propio diseño del controlador. Por esta razón, a diferencia de las otras variantes, el SMPC (Switched Model Predictive Control) no requiere la incorporación del bloque SAFE para cumplir con las restricciones en la IOB. Además, se incorpora un predictor de filtro de Kalman para considerar los retardos del sistema, basado en [13] y [14].

Al igual que el SLQG, para su sintonización, se utiliza el modelo orientado al control de la Ecuación 1. Con el fin de utilizar el modelo para realizar la predicción de la glucemia, se obtiene su representación en el espacio de estados. Luego, se expande para poder considerar el retardo del sistema asociado a la dinámica glucosa-insulina y las restricciones impuestas en la IOB. A continuación, se muestra la expresión final de las matrices del sistema en el espacio de estados discreto:

$$A_{MPC} = \begin{bmatrix} 1 & T_s & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & T_s & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ (-a_1 \cdot T_s) & (-a_2 \cdot T_s) & (1 - a_3 \cdot T_s) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & (1 - K_{DIA} \cdot T_s) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & K_{DIA} \cdot T_s & (1 - K_{DIA} \cdot T_s) \end{bmatrix}$$

$$B_{MPC} = [0 \quad T_s \cdot k \quad T_s \cdot k \cdot z \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad T_s \quad 0]^T, \quad C_{MPC} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

donde, los parámetros a_1 , a_2 y a_3 se calculan como:

$$a_1 = p_1 \cdot p_2 \cdot p_3, \quad a_2 = p_2 \cdot p_3 + p_1 \cdot p_2 + p_1 \cdot p_3, \\ a_3 = p_1 + p_2 + p_3,$$

T_s es el tiempo de muestreo, los tres primeros estados corresponden a la dinámica glucosa-insulina, provenientes de la parte realizable de la Ecuación 1. Los estados 4, 5 y 6, representan el retardo del sistema y los últimos 2 incorporan la dinámica de la IOB, siendo K_{DIA} un parámetro que representa la duración de la acción de la insulina. Es importante destacar que este modelo de IOB es el mismo que se utiliza en el

algoritmo SAFE. Para ver una descripción más detallada sobre el modelo, se puede consultar [9].

El funcional de costo J_{SMPC} , se define como una suma ponderada del error con respecto a la referencia, las restricciones del sistema y la acción de control. Las restricciones consideradas son: acción de control máxima ($u_{\Delta} < u_{\Delta max}$) y mínima ($u_{\Delta} > u_{\Delta min}$), episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, tasa de crecimiento ($\dot{G} > \dot{G}_{max}$) y de decrecimiento ($\dot{G} < \dot{G}_{min}$) de la glucemia y el valor máximo de IOB ($IOB < \overline{IOB}$). Debido a que el MPC se basa en un modelo aproximado de la planta, no es posible imponer restricciones estrictas sobre las variables del sistema. En su lugar, se utilizan restricciones débiles, que establecen un límite para la variable de interés pero permiten que este sea superado en un valor llamado " ϵ ". Este valor se incluye en la función de costo con el objetivo de minimizarlo. A continuación, se muestra la expresión resultante de J :

$$J_{SMPC} = \sum_{k=1}^{N_p} Q' \cdot (r(k+1) - G(k+1))^2 + W_{Hiper} \cdot \epsilon(k)_{Hiper}^2 + W_{Hipo} \cdot \epsilon(k)_{Hipo}^2 + \dots \\ + W_{Iob} \cdot \epsilon(k)_{Iob}^2 + W_{\dot{G}_{max}} \cdot \epsilon(k)_{\dot{G}_{max}}^2 + W_{\dot{G}_{min}} \cdot \epsilon(k)_{\dot{G}_{min}}^2 + \sum_{k=1}^{N_c} R' \cdot u_{\Delta}(k)^2 \quad (5)$$

Para considerar la dinámica lenta característica del sistema, se ajustaron el horizonte de predicción ($N_P = 48min$) y de control ($N_C = 24min$) de modo de permitir contemplar esta dinámica en la predicción del SMPC. El ajuste de las restricciones en la tasa de cambio está basado en [15] [14], resultando: $\dot{G}_{max} = 1 \frac{mg}{dl \cdot min}$ y $\dot{G}_{min} = -0,5 \frac{mg}{dl \cdot min}$. El límite de IOB es análogo al del SAFE para las otras variantes. Los valores máximos y mínimos de la acción de control dependen de las especificaciones de la bomba de insulina utilizada. En el caso de la glucemia, el valor mínimo se ajustó al recomendado por la terapia convencional ($G_{min} = 70mg/dl$), pero el valor máximo se estableció por debajo del recomendado ($BG < 180mg/dl$) de modo de poder anticiparse a picos de glucemia abruptos ($G_{max} = 130mg/dl$).

Luego de establecer las restricciones para las variables del sistema y la de control, se ajustan los pesos utilizados en la Ecuación 5. Para el seguimiento de la referencia se fija $Q = 1$, sirviendo como base para el ajuste de los demás pesos ya que lo que importa es la relación entre ellos y no tanto su valor individual. Con el objetivo de priorizar la prevención de hipoglucemias frente a hiperglucemias, se estableció $W_{Hipo} = 5 \cdot 10^3$, $W_{Hiper} = 1$ y $W_{\dot{G}_{min}} = 5 \cdot 10^3$, $W_{\dot{G}_{max}} = 2,5 \cdot 10^3$. El peso correspondiente al límite de IOB tiene un valor arbitrario de 1, dado que esta variable no se puede medir directamente y se estima utilizando el mismo modelo implementado en el diseño del MPC, su cumplimiento se logra independientemente del valor asignado a dicho peso. Por último, el valor de R' es el responsable de ponderar la inyección de insulina correspondientes al modo *agresivo* y *conservador*, por lo tanto existen dos sintonizaciones del mismo. Al igual que en los casos anteriores, se mantiene la relación de que el modo *agresivo* sea el doble de agresivo que el *conservador* y, en este caso los pesos en la acción de control se sintoniza igual al del SLQG: para el *agresivo* $R'_1 = 0,5$ y el *conservador* $R'_2 = 1$.

III. RESULTADOS

La evaluación de los algoritmos se realiza en simulaciones por computadora (*in silico*) con el Simulador UNLP [16], basado en el simulador UVA/Padova [17]. El cual utiliza un modelo aprobado por la Food and Drug Administration como una alternativa a los ensayos con animales para la validación preclínica.

En esta sección se presentan los escenarios de simulación, las métricas utilizadas para la comparativa de los controladores y los resultados. En primer lugar, se muestra el análisis de desempeño clásico para control glucémico y luego se presenta otro tipo de evaluación enfocado en la evolución temporal de la glucemia.

III-A. Análisis clásico

Las métricas utilizadas para evaluar el desempeño de los distintos algoritmos de control son: porcentaje de tiempo en hipoglucemia (TBR, $BG < 70[mg/dl]$), porcentaje de tiempo en el rango deseado (TIR - $BG \in [70, 180][mg/dl]$), porcentaje de tiempo en hiperglucemia (TAR_1 , $BG > 180[mg/dl]$), porcentaje de tiempo en hiperglucemia severa (TAR_2 , $BG > 250[mg/dl]$) y la TDI. Además, como los grupos de datos provienen de la misma población pero su distribución es desconocida, se utiliza el test de hipótesis de Wilcoxon [18] para determinar si las diferencias observadas entre los diferentes grupos son significativas.

El escenario de simulación planteado consiste en tres comidas de 30, 80 y 60 gCHO a las 8, 13 y 20hs respectivamente. El periodo de observación es de 24 horas, el valor de referencia para los controladores es de $110[mg/dl]$ y no se considera error las mediciones del CGM ni en el anuncio de comida. La población bajo estudio son los 10 adultos del Simulador UNLP.

En la Figura 2 se muestra el resultado de la simulación que compara la evolución en el tiempo de la glucemia e insulina para las tres variantes del ARG. Un aspecto a destacar es la diferencia en la glucemia durante el periodo posprandial. Tanto el controlador SLQG como el SPD muestran una respuesta más agresiva, siendo este último el que regresa con mayor rapidez al valor de referencia. Aunque ambos presentan un sobrepaso hacia abajo de la referencia, el del controlador SLQG es más prolongado en el tiempo, lo que indica una evolución más suave de la glucemia (ver periodo posprandial de la segunda comida). En cambio, con el controlador SMPC la glucemia se mantiene por encima de los $110 mg/dl$ durante más tiempo, debido a que su regreso al valor de referencia es menos pronunciado que en los otros dos.

En la Tabla I se muestran, a la izquierda, los resultados de cada métrica, y a la derecha los resultados significativos de la comparación entre cada algoritmo con el test de Wilcoxon. En primer lugar, el valor del TBR de 0% se debe a que las condiciones de simulación son ideales por lo que es un resultado esperable. En cuanto a los niveles de glucemia, se observa que la mediana del controlador SPD ($113,39[mg/dl]$) y del SMPC ($119,05[mg/dl]$) es significativamente mayor que la del SLQG ($110,04[mg/dl]$). Es decir, la tendencia central

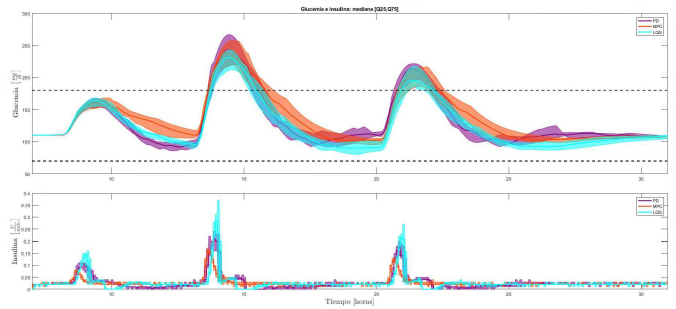


Figura 2: Evolución temporal de la glucemia e insulina (mediana [Q25-Q75]) con un escenario de tres comidas para las tres variantes del ARG (SLQG, SPD, SMPC). En línea punteada se muestra el rango deseado $[70, 180] \frac{mg}{dl}$.

de la glucemia con el controlador SLQG es más cercana a la referencia en comparación con los otros dos. Sin embargo, las diferencias observadas entre la glucemia del SPD y el SMPC resultan no ser estadísticamente significativas, por lo que estas podrían ser atribuidas al azar y no al algoritmo utilizado. En relación al TDI, se observa una diferencia significativa entre el controlador SLQG y el SPD, con medianas de $39,12[U]$ y $38,99[U]$ respectivamente. Lo que sugiere que el controlador SLQG necesita una mayor cantidad de insulina en comparación con el SPD. Por otro lado, se observa una mejora significativa de aproximadamente un 2% en el TIR y el TAR_1 para el controlador SLQG en comparación con el SPD. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mediana del TIR entre el controlador SMPC y los otros controladores, a pesar de los valores mostrados en la tabla. No obstante, es importante destacar que todos los controladores presentan valores satisfactorios de TIR.

III-B. Análisis dinámico

El objetivo de disponer de un abanico de controladores es poder seleccionar aquel que mejor se adapte a las necesidades individuales de cada persona. En esta sección, se muestra un caso particular en donde los controladores se ajustan para tener un TIR similar. De esta manera, se consigue focalizar el análisis en el comportamiento dinámico de la glucemia. Para esto, se proponen métricas que proporcionen información relacionada a la evolución temporal de la glucemia, y ver si dicha información es relevante para la elección del controlador.

Las métricas propuestas son: el tiempo que tarda el controlador en recuperar los niveles de glucemia por debajo de los $140[mg/dl]$ luego de una comida (TR, Tiempo de Recuperación), la máxima tasa de decrecimiento de la glucemia posprandial G_{min} , la excursión glucémica ($\Delta_G = G_{max} - G_{min}$). Se incorpora el coeficiente de variabilidad (CV) [19] que se define como el cociente entre la desviación estándar y el valor medio (ya utilizado para la evaluación de algoritmos de control glucémico). Por último, se calcula la integral del módulo de la derivada de la glucemia en función del tiempo. Con el fin de penalizar las variaciones durante el periodo posprandial, donde se espera que la glucemia se estabilice en la referencia, se incorpora el producto con el tiempo. A este parámetro se lo

Tabla I: Resultados para los 10 adultos con cada variante del algoritmo ARG (SLQG, SPD y SMPC) en un escenario de tres comidas. A la izquierda, se muestran las medianas y el intervalo intercuartil [Q25,Q75] de cada métrica. A la derecha, los resultados significativos del test de Wilcoxon.

| Controlador | Glucemia [mg/dl] | TDI [U] | TBR [%] | TIR [%] | TAR ₁ (BG>180 mg/dl) [%] | TAR ₂ (BG>250 mg/dl) [%] | Comparación y ρ -valor | | |
|-------------|------------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------|---------------|
| | | | | | | | Variable | Comparación | ρ -valor |
| SLQG | 110.04 [109.15,111.07] | 39.12 [34.26,46.82] | 0.00 [0.00,0.00] | 88.10 [86.33,91.39] | 11.69 [8.61,13.32] | 0.00 [0.00,0.00] | Glucemia | SLQG - SPD | 0.020 |
| SPD | 113.39 [111.87,114.74] | 38.99 [33.57,45.07] | 0.00 [0.00,0.00] | 86.12 [84.52,87.72] | 13.88 [12.28,15.48] | 0.00 [0.00,3.19] | Glucemia | SLQG - SMPC | 0.002 |
| SMPC | 119.05 [110.12,128.40] | 37.65 [32.40,40.40] | 0.00 [0.00,0.00] | 85.36 [79.81,88.62] | 14.64 [11.38,20.19] | 0.00 [0.00,3.89] | TDI | SLQG - SPD | 0.027 |
| | | | | | | | TIR | SLQG - SPD | 0.037 |
| | | | | | | | TAR ₁ | SLQG - SPD | 0.020 |

llamará Integral of time multiplied Absolute Derivative (ITAD) y tiene la siguiente expresión:

$$ITAD = \int_{t_i}^{t_f} |\dot{G}(t)| \cdot t \, dt \quad (6)$$

Donde t_i en este caso es el instante donde ocurre la ingesta de comida y t_f el final de la simulación. Además, para mejorar la visualización de resultados, se normalizan los datos con la Ecuación 7 para obtener $ITAD_N \in [0, 1]$.

$$ITAD_N = \frac{ITAD - ITAD_{min}}{ITAD_{max} - ITAD_{min}} \quad (7)$$

De esta manera se facilita la comparación conservando la proporción relativa entre los valores originales.

A continuación, se muestra una simulación con el Adulto 2 del Simulador UNLP para ilustrar la importancia de la elección del controlador. El escenario consiste en una comida de 70gCHO a las 7hs. Se simulan 8 horas para poder apreciar el periodo posprandial. El reajuste de los controladores se realizó *in silico*, donde se mantuvo la sintonización del controlador SLQG y se variaron las ganancias del modo *agresivo* y *conservador* de las otras variantes, debido a que el SLQG tiene validación experimental en ensayos clínicos. En el SPD, las nuevas ganancias resultaron $K_{p-conservador} = 0,6$ $K_{p-agresivo} = 1,5$. En el SMPC el peso para la acción de control del *agresivo* se mantuvo ($R'_1 = 0,5$), y en el *conservador* se reajustó a $R'_2 = 4$. El criterio de selección fue obtener una diferencia en el TIR menor al 1% entre controladores.

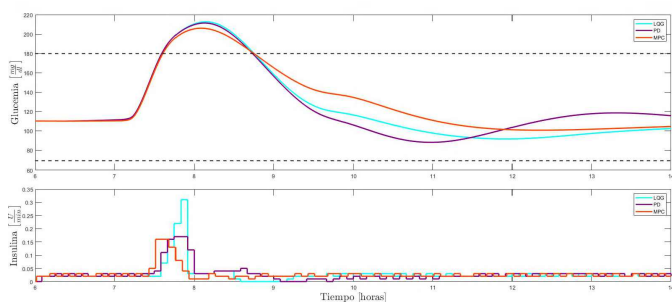


Figura 3: Evolución temporal de la glucemia e insulina del Adulto 2 del Simulador UNLP, en un escenario de una comida de las tres variantes del ARG (SLQG, SPD, SMPC). En línea punteada se muestra el rango deseado $[70, 180] \frac{mg}{dl}$.

En la Figura 3 se muestran los resultados de la simulación para cada una de las variantes. Se observa que, a pesar

Tabla II: Resultados comparativos de los controladores LQG, PD y MPC con el Adulto 2 del Simulador UNLP.

| Controlador | TIR [%] | ITAD $[\frac{mg}{dl}]$ | ITAD _N | $\Delta G [\frac{mg}{dl}]$ | $G'_{min} [\frac{mg}{dl \cdot min}]$ | TR [h] | CV [%] |
|-------------|---------|------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------|--------|
| SLQG | 85.45 | 122030.95 | 0.37 | 121.19 | -1.47 | 2.28 | 30.17 |
| SPD | 85.86 | 137835.83 | 1.00 | 123.44 | -1.48 | 2.23 | 28.33 |
| SMPC | 85.86 | 106654.72 | 0.00 | 105.51 | -1.00 | 2.65 | 26.05 |

de tener un TIR similar, el pico máximo de glucemia del SMPC es menor en comparación con los otros controladores. Además, durante el periodo posprandial, el controlador SPD muestra un comportamiento oscilatorio, mientras que el SLQG y el SMPC presentan una evolución más amortiguada de la glucemia. Esta diferencia se refleja en la Tabla II, donde el controlador SPD obtiene el ITAD más alto (1), en comparación con el SLQG (0.37) y el SMPC (0). Esto indica que el SPD presenta una mayor variabilidad en los cambios de glucemia en comparación con los otros controladores. Con respecto a la tasa de decrecimiento de la glucemia, el controlador SPD muestra la pendiente más pronunciada, aunque es similar a la del SLQG ($-1,48[\frac{mg}{dl \cdot min}]$ vs $-1,47[\frac{mg}{dl \cdot min}]$). Por otro lado, el SMPC presenta una disminución de la glucemia menos abrupta ($-1[\frac{mg}{dl \cdot min}]$) debido a las restricciones en su diseño. Esto se traduce en un tiempo de recuperación menor en comparación con los otros controladores (0,42h más lento que el SPD y 0,37h respecto del SLQG). Por último, la excursión de glucemia ΔG es mayor en el SPD(123,44 $[\frac{mg}{dl}]$), pero aún así el CV más alto lo tiene el SLQG (30,17%), lo que indica mayor dispersión en la glucemia con respecto a la media.

DISCUSIÓN

Las nuevas variantes del algoritmo ARG, muestran un desempeño aceptable en el análisis clásico con los 10 adultos del Simulador UNLP. En los resultados observados, tanto el SPD como el SMPC tienen una tendencia central de glucemia alta en comparación con el SLQG. Además el SLQG obtuvo el mayor TIR, lo que indica una mejor compensación de las comidas. Sin embargo, es importante destacar que la sintonización de las versiones SPD y SMPC se basó en la del SLQG para comparar su respuesta con la misma relación entre los modos *agresivo* y *conservador*. Es posible que un ajuste diferente mejore el desempeño de estos controladores, aunque los resultados obtenidos en esta comparación inicial son aceptables. Esto valida la estructura del algoritmo ARG con sus modos de funcionamiento y las restricciones en la IOB para su uso con diferentes controladores principales y no solo con el SLQG.

La disponibilidad de tres controladores principales en la estructura ARG plantea la cuestión de si en un caso particular existe una opción más adecuada. Por otro lado, surge la posibilidad de que al realizar el ajuste correcto y no considerar las dificultades técnicas asociadas a cada uno, la elección del controlador se vuelva irrelevante. Para abordar estas preguntas, se propuso analizar el comportamiento de los controladores una vez “resuelta” la compensación de las comidas. Al volver a sintonizar los controladores para igualar el TIR en el Adulto 2, las relación entre el modo *agresivo* y *conservador* cambió para cada uno. Además se observaron diferencias en la evolución temporal de la glucemia. El SLQG y el SPD muestran una tasa de disminución de la glucemia más pronunciada en comparación con el SMPC. Esto resulta interesante, ya que puede generar preocupación en personas con mucha sensibilidad a la insulina que podrían asociarlo con un episodio de hipoglucemia inminente. Por otro lado, esta característica podría ser conveniente si la persona tiene dificultades para disminuir los niveles de glucemia. Otro aspecto destacable son las variaciones que presenta la glucemia con cada controlador, al menos en este caso. El SPD muestra mayores variaciones en el tiempo (ITAD más alto) en comparación con el SLQG y el SMPC. Además se observa que a pesar de conseguir el mismo TIR, el pico de glucemia y la excursión de la misma (ΔG) difiere, siendo menor en el SMPC.

CONCLUSIONES

Se compararon tres versiones del algoritmo ARG que utilizan diferentes controladores principales. El controlador SLQG, validado experimentalmente, se utilizó como referencia para la sintonización de los otros controladores (SPD y SMPC). Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, concluyendo que la estructura ARG puede ser utilizada con éxito con los tres controladores. Consiguiendo aumentar las opciones de las que dispone el personal médico al momento de seleccionar el tratamiento. Sin embargo, aún es necesario realizar un análisis considerando fuentes de incertidumbre como podrían ser el error en las mediciones del CGM, variabilidad en la sensibilidad de insulina de los sujetos virtuales o error en el anuncio de comida. Además, se propuso un enfoque de análisis centrado en la dinámica de la glucemia para mejorar la selección del controlador. Se observó que la elección del controlador puede influir en el comportamiento de la glucemia y como consecuencia afectar al tratamiento a pesar del resultado de las métricas tradicionales como el TIR. Por lo tanto, considerar estos aspectos puede ser clave para obtener el tratamiento que mejor se adapte a las necesidades del paciente.

REFERENCIAS

- [1] T. Ly, A. Roy, B. Grosman, J. Shin, A. Campbell, S. Monirabbasi, B. Liang, R. von Eyben, S. Shanmugham, P. Clinton, and B. A. Buckingham, “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.
- [2] 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.
- [3] L. Bally, H. Thabit, H. Kojzar, J. K. Mader, J. Qerimi-Hyseni, S. Hartnell, M. Tauschmann, J. M. Allen, M. E. Wilinska, T. R. Pieber, M. L. Evans, and R. Hovorka, “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.
- [4] D. Shi, E. Dassau, and F. J. Doyle, “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.
- [5] R. Mauseth, I. Hirsch, J. Bollyky, R. Kircher, D. Matheson, S. Sanda, and C. Greenbaum, “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.
- [6] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, and R. Sánchez-Peña, “Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting,” *Control Eng Pract*, pp. 22–32, 2018.
- [7] R. Sánchez-Peña, P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, D. García-Violini, M. Moscoso-Vásquez, N. Rosales, E. Fushimi, E. Campos-Náñez, M. Breton, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodríguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Bellosso, D. Cheriñavsky, and L. Grosebacher, “Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 12, no. 5, pp. 914–925, 2018.
- [8] F. Garelli, E. Fushimi, N. Rosales, D. Arambarri, C. Serafini, H. De Battista, L. Grosebacher, and R. Sánchez-Peña, “Primer ensayo clínico ambulatorio del páncreas artificial en argentina - trabajo enviado,” *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 2021.
- [9] A. Revert, F. Garelli, J. Picó, H. De Battista, P. Rossetti, J. Vehi, and J. Bondía, “Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 60 (8), pp. 2113–2122, 2013.
- [10] E. Fushimi, P. Colmegna, H. De Battista, F. Garelli, and R. Sánchez-Peña, “Artificial pancreas: Evaluating the arg algorithm without meal announcement,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 13, no. 6, pp. 1035–1043, 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/1932296819864585>
- [11] M. Moscoso-Vasquez, P. Colmegna, N. Rosales, F. Garelli, and R. Sanchez-Peña, “Control-oriented model with intra-patient variations for an artificial pancreas,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 24, no. 9, pp. 2681–2689, 2020.
- [12] C. Palerm, “Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 102, no. 2, pp. 130–137, 2011.
- [13] K. S. Walgama, D. G. Fisher, and S. L. Shah, “Control of processes with noise and time delays,” *AICHE Journal*, vol. 35, no. 2, pp. 213–222, February 1989.
- [14] N. Rosales, H. De Battista, and F. Garelli, “Hypoglycemia prevention: Pid-type controller adaptation for glucose rate limiting in artificial pancreas system,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 71, p. 103106, 2022. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809421007035>
- [15] R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle III, “Velocity-weighting & velocity-penalty mpc of an artificial pancreas: Improved safety & performance,” *Automatica*, vol. 91, pp. 105–117, 2018.
- [16] N. Rosales, “Modelado y Simulación de Tecnologías para el Tratamiento de la Diabetes,” Ph.D. dissertation, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Bs. As., Argentina, 2020.
- [17] R. Visentin, E. Campos-Náñez, M. Schiavon, D. Lv, M. Vettoretti, M. Breton, B. P. Kovatchev, C. D. Man, and C. Cobelli, “The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 2, pp. 273–281, 2018, pMID: 29451021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/1932296818757747>
- [18] J. Wiley and I. Sons, Eds., *Applied Statistics and Probability for Engineers, third edition*. admin, 2003.
- [19] L. Marchand, S. Reffet, J. Vouillarmet, C. Cugnet-Anceau, E. Disse, and C. Thivolet, “The 36 % coefficient of variation for glucose proposed for separating stable and labile diabetes is clinically relevant: A continuous glucose monitoring-based study in a large population of type 1 diabetes patients,” *Diabetes & Metabolism*, vol. 45, no. 6, pp. 598–600, 2019.