

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Tesina de Grado Ingeniería Electrónica:

## Reformulación y Análisis del Algoritmo ARG para Ensayos Clínicos de Páncreas Artificial

Fernando Leonel Da Rosa Jurao Melina Montero

Directores:

Dra. Ing. Emilia Fushimi

Dr. Ing. Nicolás Rosales



FACULTAD DE INGENIERÍA DEPARTAMENTO DE ELECTROTECNIA Instituto de Investigaciones en Electrónica, Control y Procesamiento de Señales (LEICI) Grupo de Control Aplicado La Plata, 2022

# Índice general

dice	genera	1 .	III
dice	de figu	Iras	IV
dice	de tab	las	x
dice	de algo	oritmos X	III
Intr	oducci	ón	1
1.1.	Motiva	ación y objetivos	1
1.2.	Diabet	es Mellitus	2
	1.2.1.	Descripción	2
	1.2.2.	Riesgos	4
	1.2.3.	Tratamientos	4
1.3.	Tecnol	ogía	5
	1.3.1.	Glucómetro	5
	1.3.2.	Monitor continuo de glucosa	6
	1.3.3.	Invección de insulina	8
	1.3.4.	Bomba de insulina	8
	1.3.5.	Inhalador de insulina	10
Pán	creas A	Artificial	11
2.1.	Conce	pto	11
2.2.	Limita	ciones del Sistema	11
2.3.	Estado	o del arte	13
	2.3.1.	Simuladores	14
	2.3.2.	Estrategias de Control	15
	2.3.3.	Algoritmo ARG	15
	2.3.4.	Ensayos clínicos	18
	dice dice dice dice Intr 1.1. 1.2. 1.3. <b>Pán</b> 2.1. 2.2. 2.3.	dice genera dice de figu dice de tab dice de tab dice de algo Introducci 1.1. Motiva 1.2. Diabet 1.2.1. 1.2.2. 1.2.3. 1.3. Tecnol 1.3.1. 1.3.2. 1.3.3. 1.3.4. 1.3.5. Páncreas A 2.1. Concep 2.2. Limita 2.3. Estado 2.3.1. 2.3.2. 2.3.3. 2.3.4.	dice general dice de figuras dice de tablas dice de algoritmos x Introducción 1.1. Motivación y objetivos

3.	Alge 3.1. 3.2. 3.3. 3.4.	oritmo ARG-SPD para sistema de Páncreas Artificial         Motivación y objetivos         Estado del arte         Controlador Proporcional Derivativo Conmutado (SPD)         Análisis in silico         3.4.1. Funcionamiento del algoritmo evaluado         3.4.2. Sintonización del controlador SPD         3.4.3. Evaluación del desempeño de los controladores	<ul> <li>21</li> <li>22</li> <li>22</li> <li>23</li> <li>24</li> <li>25</li> <li>26</li> <li>26</li> <li>26</li> </ul>
	3.5. T		35
4.	Esti	rategias de protección frente a hipoglucemias e hiperglucemias	07
	para	a el algoritmo ARG	37
	4.1.	Motivación y objetivos	37
	4.Z.	Antecedentes	39 40
		4.2.1. Capas de la interatura $\dots \dots \dots$	$\frac{40}{42}$
	43	Fiscenarios y métricas de evaluación	42 44
	4.4.	Estrategias de protección contra episodios de hiperglucemia	46
	1.1.	4.4.1. Simulaciones con escenario ideal	49
		4.4.2. Simulaciones con error en las mediciones	49
	4.5.	Estrategias de protección contra episodios de hipoglucemia	52
		4.5.1. Simulaciones con escenario ideal	54
		4.5.2. Simulaciones con error en las mediciones	56
	4.6.	Evaluación del desempeño del nuevo algoritmo de seguridad	59
		4.6.1. Simulaciones con escenario ideal	59
		4.6.2. Simulaciones con error en las mediciones	61
	4.7.	Conclusiones	67
5.	Ref	ormulación del algoritmo ARG para sistemas de Páncreas Ar-	
	tific	ial	69
	5.1.	Evaluación <i>in silico</i> del nuevo algoritmo	70
		5.1.1. Escenario ideal	70
		5.1.2. Escenario con error en las mediciones	71
	5.2.	Conclusiones	77
6.	Con	clusiones y trabajo futuro	79
Bi	bliog	rafía	81

# Índice de figuras

1.1.	Medición de glucosa en sangre con glucómetro	6
1.2.	Monitor continuo de glucosa colocado en el cuerpo de una persona	
	para medir su glucosa en sangre	7
1.3.	Dispositivo que utilizan las personas con diabetes para inyectarse	
	insulina a nivel subcutáneo	8
1.4.	Bomba de insulina: a la derecha un esquema del funcionamiento de	
	la misma y a la izquierda una bomba colocada en el cuerpo de una	
	persona con diabetes	9
1.5.	Inhalador de insulina y su correcta posición para utilizarlo	10
2.1	Escuema de un sistema de Páncreas Artificial genérico	12
$\frac{2.1}{2.2}$	Etapas para el desarrollo del sistema de Páncreas Artificial propues-	14
	tas por la JDRF	13
2.3	Diagrama de bloques del algoritmo ABG	16
2.4.	Diagrama de bloques de la capa SAFE.	17
2.5.	La figura superior muestra las señales $\gamma \neq \omega$ del algoritmo SAFE.	
	En la figura inferior se observa la IOB estimada junto con el límite	
	que marca la restricción impuesta por el SAFE.	18
3.1.	Diagrama de bloques del algoritmo ARG-SPD	21
3.2.	Ejemplo del funcionamiento del algoritmo ARG-SPD con el Adulto	
	1 del simulador UNLP. En la primer fila se muestra la evolución	
	de la glucemia en función del tiempo, en la segunda la insulina	
	administrada por el controlador conservador y agresivo y en tercer	
	fila se muestra la IOB estimada en función del tiempo	25
3.3.	Gráficos de la simulación con adulto 1 del Simulador UNLP y el es-	
	cenario ideal. Se comparan los resultados con las estrategias ARG y	
	ARG-SPD. En la primer fila se muestra la evolución de la glucemia,	
	en la segunda la insulina administrada por la bomba y en la tercera	
	la IOB estimada.	28

3.4.	Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario ideal. La primer fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda al valor medio y	
3.5.	desviación estándar de la insulina administrada por la bomba a) ARG-SPD: En la primera fila se muestra la evolución de glucemia y muestras del CGM con y sin ruido. En la segunda fila se observa la insulina calculada por el controlador en función del tiempo para	28
3.5.	<ul><li>adulto 1</li></ul>	30
2.6	la insulina calculada por el controlador en función del tiempo para adulto 1	30
3.6.	gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con ruido en el CGM. La primer fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda, al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por	
37	la bomba	31
0.1.	el escenario con sobreestimación en la comida. Se comparan los re- sultados con las estrategias ARG y ARG-SPD. En la primera fila se muestra la evolución de la glucemia, en la segunda la insulna	
3.8.	administrada por la bomba y en la tercera la IOB estimada Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con sobreestimación en la comida. La primera fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia	32
	y la segunda al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por la bomba.	33
3.9.	Gráficos de la simulación con el adulto 1 del Simulador UNLP y el escenario con subestimación en la comida. Se comparan los re- sultados con las estrategias ARG y ARG-SPD. En la primera fila se muestra la evolución de la glucemia, en la segunda la insulna	
3.10.	administrada por la bomba y en la tercera la IOB estimada Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con subestimación en la comida. La primera fila co- rresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda al valor medio y desviación estándar de la insuline	34
	administrada por la bomba.	34

VI

4.1.	Gráficos de los resultados obtenidos en los ensayos del paciente 1 los días que estuvo a lazo cerrado. En la parte superior se observa la glucosa en sangre, los anuncios de comidas y los bolos administrados. En el medio se grafica la insulina y los bolos de corrección dados por la bomba. En la parte inferior se muestra la estimación de IOB con el límite impueste por el SAFE	28
4.2.	Curvas que representan el perfil de absorción de las comidas mixtas	15
4.3.	Simulación del adulto 9 con escenario ideal. En la fila superior se	45
	observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la del centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite	
	máximo.	49
4.4.	ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plas-	
	ma, el CGM y los bolos administrados. En la segunda la insulina	
	suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su	50
4.5.	ARG1: escenario con comidas mixtas v error en las mediciones. En	50
	la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plas-	
	ma, el CGM y los bolos administrados. En la segunda la insulina	
	suministrada por la bomba y en la ultima la IOB estimada con su límite para el adulto 8 del Simulador UNLP	50
4.6.	Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en	00
	las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de	
	la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En	
	El algoritmo original queda representado como $ABG$ y la nueva	
	propuesta como $ARG1$	52
4.7.	ARG: simulación del adulto 6 con escenario ideal. En la parte su-	
	perior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En el contro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite	
	máximo.	54
4.8.	ARG2: simulación del adulto 6 con escenario ideal. En la parte su-	
	perior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En	
	máximo.	54

4.9.	Simulación poblacional: escenario ideal. En la primera fila se obser- va el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar	
	de los 10 adultos. En la segunda el promedio de la insulina adminis-	
	trada por la bomba. El algoritmo original queda representado como $ABC$ y la pueso propuesta como $ABC$ ?	ធធ
1 10	ARG y la nueva propuesta como ARG2	55
4.10.	primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma	
	v la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada	
	por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el	
	adulto 1 del Simulador UNLP.	56
4.11.	ARG2: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En	
	la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma	
	y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada	
	por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el	
	adulto 1 del Simulador UNLP	57
4.12.	Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en	
	las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de	
	la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En	
	la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba.	
	El algoritmo original queda representado como $ARG$ y la nueva	•
4 1 0	propuesta como $ARG2$	58
4.13.	ARG: simulación del adulto 10 con escenario ideal. En la parte su-	
	perior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En	
	el centro se puede ver la insulina y por ultimo la IOB con su limite	50
111	APCA: gimulación del adulto 10 con economic ideal. En la norte	39
4.14.	$ARG \mathbf{\nabla}$ . Simulation del adulto 10 con escenario ideal. En la parte superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CCM	
	En el centro se puede ver la insulina y nor último la IOB con su	
	límite máximo	60
4.15	Simulación poblacional: escenario ideal. En la primera fila se obser-	00
1.10.	va el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar	
	de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina adminis-	
	trada por la bomba. El algoritmo original queda representado como	
	$ARG$ y la nueva propuesta como $ARG \blacklozenge$ .	61
4.16.	ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la	
	primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma	
	y la medida por el CGM. En la segunda la insulina suministrada	
	por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el	
	adulto 5 del Simulador UNLP.	62

4.17. ARG♦: escenario con comidas mixtas la primera fila se observa el comportar y la madida por al CCM. En la gam	s y error en las mediciones. En miento de la glucosa en plasma undo la ingulina guministrada
<ul> <li>y la medida por el CGM. En la segu por la bomba y en la última la IOB a adulto 5 del Simulador UNLP</li> <li>4.18. Simulación poblacional: escenario co las mediciones. En la primera fila se la glucemia media y la desviación es la segunda, el promedio de la insulin</li> </ul>	estimada con su límite para el 
<ul> <li>El algoritmo original queda represen propuesta como ARG♦</li> <li>4.19. ARG: escenario con comidas mixtas y primera fila se observa el comportan y la medida por el CGM. En la seg por la bomba y en la última la IOB o como de la comportan de</li></ul>	ntado como ARG y la nueva 
adulto 7 del Simulador UNLP 4.20. ARG♦: escenario con comidas mixtas la primera fila se observa el comportar y la medida por el CGM. En la seg por la bomba y en la última la IOB e	64 s y error en las mediciones. En miento de la glucosa en plasma unda la insulina suministrada estimada con su límite para el
4.21. Simulación poblacional: escenario con mediciones. En la primera fila se obs glucemia media y la desviación está la segunda el promedio de la insulina El algoritmo original queda represen propuesta como $ABG$	a comidas mixtas y error en las serva el comportamiento de la andar de los 10 pacientes. En a administrada por la bomba. ntado como <i>ARG</i> y la nueva
<ul> <li>5.1. Diagrama de bloques del algoritmo A</li> <li>5.2. Simulación poblacional: escenario ide va el comportamiento de la glucemia : de los 10 adultos. En la segunda, el pr trada por la bomba. El algoritmo orig</li> </ul>	ARG reformulado 69 al. En la primera fila se obser- media y la desviación estándar romedio de la insulina adminis- ginal queda representado como
ARG y la nueva propuesta como $AR5.3. Curvas que representan el perfil de al$	CG*
<ul> <li>en función del tiempo.</li> <li>5.4. ARG original: escenario con comidas nes. En la primera fila se observa el en plasma y la medida por el CGM. E nistrada por la bomba y en la última</li> </ul>	mixtas y error en las medicio- comportamiento de la glucosa en la segunda, la insulina sumi- la IOB estimada con su límite
para el adulto 3 del Simulador UNLE	P

5.5.	ARG <sup>*</sup> : escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 3 del Simulador UNLP	73
5.6.	Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de	10
	la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En	
	la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba.	
	El algoritmo original queda representado como $ARG$ y la nueva	
	propuesta como $ARG$ *	74
5.7.	ARG original: escenario con comidas mixtas y error en las medicio-	
	nes. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa	
	en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina sumi-	
	nistrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite	
	para el adulto 7 del Simulador UNLP	75
5.8.	ARG <sup>*</sup> : escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En	
	la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma	
	y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada	
	por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el	
5 0	adulto 7 del Simulador UNLP.	75
5.9.	Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en	
	las mediciones. En la primera nia se observa el comportamiento de	
	la giucenna media y la desviación estandar de los 10 aduitos. En	
	Fi algoritmo original quoda representado como $ABC$ y la pueva	
	propuesta como $ABC_*$	76
		10

## Índice de tablas

1.1. 1.2.	Fabricantes y monitores continuos de glucosa actuales Fabricantes y bombas de insulina actuales en el mercado estadou- nidense	7 10
3.1.	Resultados de simulación para el escenario ideal. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$ para	
3.2.	$\rho < 0.05$ , * para $\rho < 0.01$ y * para $\rho < 0.005$ )	29
0.0	de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$ y $*$ para $\rho < 0.005$ ).	31
3.3.	Resultados de simulación cuando hay una sobreestimación en la comida. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no perimétrico	2.2
3.4.	de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$ y $\star$ para $\rho < 0.005$ ). Resultados de simulación cuando se hay una subestimación de la comida. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no paramétrico	33
	de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$ y $*$ para $\rho < 0.005$ ).	34
4.1.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del participante 1 perma- neció en un determinado rango en el ensavo a lazo cerrado.	38
4.2.	Porcentajes de tiempo en rangos de glucosa obtenidos de los parti- cipantos en el ensavo a lazo corrado	30
4.3.	Tabla de valores para la variable F.	41
4.4.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 9 permaneció en rango, cantidad de insulina y bolos administrados para el intervalo	**
	de 6 a 30 horas de simulación con las dos estrategias	49

4.5.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 8 permaneció en rango, cantidad de insulina y bolos administrados para el intervalo de 0 a 22 hores de simulación	51
4.6.	Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el $\rho$ -valor del	01
	test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$	50
4.7.	y · para $\rho < 0,005$ )	52
	6 a 30 horas	55
4.8.	Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoven (o para $\rho < 0.05$ + para $\rho < 0.01$	
	v * para $\rho < 0.005$ )	56
4.9.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 1 permaneció	
	en un determinado rango y cantidad de insulina en el intervalo de	
4 10	0 a 32 horas de simulación	57
4.10.	Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuertil 1 y 3 y en la última fila el a valor del	
	test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$ v * para $\rho < 0.05$ )	58
4.11.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 10 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el	00
	intervalo de 6 a 30 horas de simulación	60
4.12.	Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el $\rho$ -valor del	
	test no perimetrico de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$	61
4.13	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 5 permaneció en	01
1.10.	un determinado rango, cantidad de insulina y bolos administrados	co
4.14.	desde el micio hasta las 32 horas de simulación	63
	y * para $\rho < 0.005$ )	64

<ul><li>4.15.</li><li>4.16.</li></ul>	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 7 permaneció en un determinado rango, cantidad de insulina y bolos administrados en el intervalo de 0 a 32 horas de simulación	65 66
5.1.	Resultados de simulación con escenario ideal en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no paramétrico	
-	de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$ y * para $\rho < 0.005$ ).	71
5.2.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 3 permanecio on un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el	
	intervalo de 6 a 35 horas de simulación.	73
5.3.	Resultados de simulación con escenario del 150 % de insulina basal en el intervalo de 6 a 35 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoven (o para $a < 0.05$ et para $a < 0.01$	
	v * para $\rho < 0.005$ )	74
5.4.	Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 7 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el	
	intervalo de 6 a 35 horas de simulación	76
5.5.	Resultados de simulación con escenario del 75 % de insulina basal en el intervalo de 6 a 35 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$ para $\rho < 0.05$ , $\star$ para $\rho < 0.01$	
	y * para $\rho < 0.005$ )	76

# Índice de algoritmos

1.	Capa de hiperglucemia: Algoritmo Aleppo	41
2.	Capa de hiperglucemia: Anuncio de comida	42
3.	Capa de hiperglucemia: Etapa postprandial	43
4.	Capa de hipoglucemia	44
5.	Nueva capa de hiperglucemia: Anuncio de comida	46
6.	Nueva capa de hiperglucemia: Propuesta postprandial de Aleppo mo-	
	dificada	48
7.	Capa de hipoglucemia modificada	53

## Capítulo 1 Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina o usarla adecuadamente. Es fundamental su buen tratamiento para evitar complicaciones a corto y a largo plazo. Afortunadamente, el avance tecnológico permitió la aparición de distintos dispositivos que facilitan el control de lazo cerrado de glucosa para personas insulino-dependientes, tratamiento conocido como Páncreas Artificial (PA).

## 1.1. Motivación y objetivos

La diabetes viene acompañada de una serie de complicaciones que hacen que las personas que la padecen tengan una rutina diaria muy distinta a la de las personas que no la tienen. Actividades como comer o hacer ejercicio se convierten en un desafío ya que deben estar pendientes en todo momento de los niveles de glucemia que tiene su cuerpo. Por eso, conseguir que el paciente se desligue de la responsabilidad de tener que mantenerse en normoglucemia, midiendo constantemente sus niveles de glucemia, calculando y administrándose inyecciones de insulina antes de cada comida, es un gran avance en el tratamiento de la enfermedad.

El Grupo de Control Aplicado (GCA) del instituto LEICI de la UNLP desarrolló un sistema de PA, en este trabajo se busca conseguir mejorar algunos aspectos del mismo. El objetivo general es reformar el algoritmo de Regulación Automática de Glucosa (ARG) con el que se realizaron pruebas clínicas. Una vez desarrollada esta nueva estructura, realizar la validación *in silico* de la misma en el simulador UNLP del GCA. Los objetivos específicos son:

- Simplificar la estructura del algoritmo ARG mediante la utilización de un controlador más sencillo de implementar y sintonizar. Validar el nuevo controlador verificando que el algoritmo no pierda rendimiento respecto al original.
- Rediseñar y mejorar las capas de seguridad del algoritmo ARG frente a episodios de Hipoglucemia e Hiperglucemia.

### 1.2. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica por la cual las personas tienen niveles elevados de glucosa en sangre debido a que el páncreas no produce suficiente insulina o el organismo no utiliza esta hormona de manera correcta.

### 1.2.1. Descripción

La glucosa es el principal azúcar que contiene la sangre y la principal fuente de energía, órganos tan importantes como el cerebro tienen un requerimiento absoluto de la misma. A la concentración de glucosa que circula por la sangre se la llama glucemia, y según el nivel en el que se encuentre se puede hablar de:

- Normoglucemia: Valores normales de glucosa en sangre, entre 70mg/dl -100mg/dl.
- Hipoglucemia: Valores de glucosa en sangre por debajo de los 70 mg/dl.
- Hiperglucemia: Valores de glucosa en sangre superiores a 100 mg/dl en ayunas.

Para hacer el diagnóstico de Diabetes Mellitus son necesarias dos determinaciones de glucemia en ayunas mayores a 126mg/dl o un valor mayor a 200mg/dl a las 2 hs de la sobrecarga con 75 g de glucosa oral. Se considera intolerancia a la glucosa, si en la prueba se observan valores entre 140 y 200 mg/dl (Valores según el último consenso de la Asociación Argentina de Diabetes, 2019).

Una vez que se diagnostica a una persona se debe reconocer el tipo de diabetes que padece. Hay dos tipos principales de diabetes:

 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1): Es causada por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, por lo que este no produce insulina. Típicamente se presenta en la infancia o adolescencia. La pérdida completa de insulina puede llevar al coma diabético y eventual muerte, a menos que sea tratada adecuadamente mediante el reemplazo de insulina. Por esta razón, las personas que padecen DMT1 son insulino dependientes.

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2): Se presenta mayormente en personas adultas (habitualmente después de los 30 años de edad). Sin embargo, también puede detectarse en niños y adolescentes con obesidad. El cuerpo genera resistencia a la insulina y no la utiliza de forma adecuada, esto hace que con el tiempo, produzca menos insulina de lo requerido. La DMT2 no suele poner en riesgo la vida del paciente a corto plazo y el tratamiento generalmente no requiere el uso de insulina desde el inicio. Las concentraciones de glucosa en sangre pueden ser controladas con dieta, actividad física y fármacos. En los casos graves o de larga evolución, es también necesario el tratamiento con insulina. Las consecuencias a largo plazo de la DMT2 mal controlada, son tan graves como en la DMT1.

Existen otro tipos de diabetes menos comunes, como la Diabetes gestacional que aparece en mujeres embarazadas que nunca han tenido diabetes, en las que su capacidad de secreción de insulina no es suficiente para los requerimientos aumentados del embarazo. Es importante diagnosticarla precozmente, ya que la hiperglucemia de la embarazada suele producir una secreción fetal excesiva de insulina y por lo tanto hipoglucemia neonatal severa. Este tipo de diabetes se resuelve en la mayoría de los casos luego de nacer el bebé.

Para una persona con diabetes, debido a la dificultad de control glucémico, se considera:

- Normoglucemia: Valores normales de glucosa en sangre entre 70mg/dl -180mg/dl.
- Hipoglucemia: Valores de glucosa en sangre por debajo de los 70 mg/dl.
- Hiperglucemia: Valores de glucosa en sangre superiores a 180 mg/dl.

Las consecuencias a largo plazo de la hiperglucemia no tratada son complicaciones macrovasculares y microvasculares. La hipoglucemia en la mayoría de los casos es causada por tener demasiada insulina debido al tratamiento de la diabetes, esperar demasiado antes de comer, no comer lo suficiente o hacer más actividad física de lo normal. Un caso de hipoglucemia grave puede derivar en crisis epilépticas y pérdida de conciencia y, si la hipoglucemia se prolonga, daños cerebrales graves e incluso la muerte. El número de personas que poseen diabetes crece de manera sostenida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000 había 170 millones de personas en todo el mundo que padecían diabetes y 21 años después la cifra creció a 450 millones. Por lo que se espera que el número crezca a 522 millones de personas en 2030 y a 633 millones en 2045. Este aumento se asocia a un estilo de vida no saludable, con falta de actividad física, malos hábitos de alimentación, aumento de peso y obesidad.

En la actualidad el 90 % de las personas con diabetes tienen tipo 2 y el 10 % restante tiene tipo 1, las personas con DMT1 son dependientes de insulina y el 30 % de las personas con DMT2 requieren tratamiento con insulina. Según la 4ta encuesta nacional de factores de riesgo del año 2019, en Argentina 1 de cada 10 personas son diabéticas, aunque solo 4 de cada 10 conocen esta condición.

#### 1.2.2. Riesgos

Con el tiempo la DM puede derivar en problemas graves de salud:

- Puede causar problemas oculares como baja visión o, incluso, ceguera.
- Daños en los vasos sanguíneos de los riñones debido a los niveles altos de azúcar.
- Aparición de úlceras o infecciones en la piel, lo que puede acabar en una amputación.
- Dificultad en el control de la presión arterial y colesterol. Posibles ataques cardíacos, accidentes cerebro-vasculares, entre otros.
- Los nervios del cuerpo pueden sufrir daño, causando dolor, picazón, hormigueo y pérdida de la sensibilidad.

### 1.2.3. Tratamientos

Las personas con DMT1 tienen que inyectarse insulina por vía subcutánea varias veces al día como parte de su tratamiento para mantener la glucosa en el rango de normoglucemia. Para lograrlo deben medir el nivel de glucemia antes de las comidas y seguir un plan de alimentación equilibrado. Luego de medir la glucosa, las personas deben interpretar los resultados obtenidos para ajustar la cantidad y el tipo de insulina que se van a inyectar. Dentro de los tipos de insulina se encuentran:

- Insulina de acción rápida: Tiene efecto a los 15 minutos de la inyección, alcanza su punto máximo a la hora y dura entre 2 y 4 horas posteriores a la inyección. Otro tipo de insulina rápida es la inhalada, su efecto comienza a los 10 minutos y tiene una duración de 3 horas con punto máximo a los 30 minutos. Se utilizan justo antes de una comida o para realizar correcciones.
- Insulina regular o corta acción: Comienza a surtir efecto luego de 30 minutos, llega a su punto máximo entre las 2 y las 3 horas después de realizada la inyección y tiene una duración aproximada de entre 3 y 6 horas. Se administra generalmente de 30 a 60 minutos antes de una comida.
- Insulina de acción intermedia: Llega a la sangre transcurridas entre 2 y 4 horas desde que se administró, tiene su mayor efecto entre las 4 y 12 horas posteriores a la inyección y dura entre 12 y 18 horas. Cubre las necesidades de insulina de una persona durante una parte del día o durante la noche. A menudo se combina con insulina de acción rápida.
- Insulina de acción prolongada: Comienza a hacer efecto a las 2 horas y tiene duración de hasta 24 horas. También puede mezclarse con insulina de acción rápida.

Otros tipos de insulina son la de acción ultra prolongada, que puede durar hasta 36 horas y la de acción premezclada. Esta última combina insulina de acción intermedia y de acción corta y puede durar entre 10 y 16 horas.

### 1.3. Tecnología

Con el avance de la tecnología se han desarrollado nuevos dispositivos destinados a reducir la carga del control de la diabetes para las personas con diabetes. Estos instrumentos sirven para medir los niveles de glucosa y administrar insulina de una forma más sencilla. A continuación, se desarrollan los principales dispositivos utilizados para el tratamiento de la diabetes.

#### 1.3.1. Glucómetro

La determinación de los niveles de azúcar en sangre se puede realizar por medio de dispositivos portátiles como los glucómetros. Estos tienen un dispositivo de punción con lanceta que sirven para pinchar ligeramente un dedo. De esta manera se obtiene una gota de sangre que es colocada en una tira reactiva desechable. Estas tiras contienen elementos reactivos que, al entrar en contacto con la sangre, reaccionan de forma que permite determinar químicamente la cantidad de glucosa. Este método, además de ser invasivo, tiene tendencia a variaciones en las mediciones ya sea por la calibración del medidor, temperatura, humedad, calidad de la muestra, entre otros factores. En la Figura 1.1 puede verse una persona realizando la medición de su nivel de glucosa colocando una gota de sangre en la tira reactiva.



Figura 1.1: Medición de glucosa en sangre con glucómetro.

#### 1.3.2. Monitor continuo de glucosa

El sensor continuo de glucosa (Continuous Glucose Monitor (CGM)) ofrece un panorama en tiempo real, informando cuál es el nivel de glucosa en la sangre cada 5 minutos las 24 horas del día por medio de un sensor subcutáneo. A diferencia de los medidores de glucosa tradicionales, con el CGM se puede tener más información acerca del estado de la glucosa previa y a futuro, lo que permite tener un mejor control glucémico, ayudando a prevenir episodios tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia. Los medidores continuos de glucosa incluyen un sensor, un transmisor y un receptor. El sensor mide los niveles de glucosa en el fluido intersticial de manera casi continua y se aloja de forma parcial debajo de la piel. El transmisor envía información de manera inalámbrica desde el sensor hacia el receptor o hacia un dispositivo inteligente compatible y el receptor puede mostrar las medidas, almacenar datos y configurar alarmas, entre otras funciones. Los sensores poseen un filamento flexible que se inserta debajo de la piel, están unidos a un parche que se pega en la piel para mantenerlos en su lugar y se pueden utilizar entre 6 y 14 días, según el modelo, antes de que deban ser sustituidos por otros nuevos. En la Figura 1.2 se puede ver el dispositivo insertado en la piel de una persona y utilizado para conocer los niveles de glucosa en sangre.



Figura 1.2: Monitor continuo de glucosa colocado en el cuerpo de una persona para medir su glucosa en sangre.

Dentro del mercado se encuentran los principales fabricantes de monitores continuos de glucosa, estos se detallan en la Tabla 1.1:

Fabricante	CGM	Características principales
Medtronic Plc	Guardian 4	Tiene una duración de 7 días.
		No requiere calibraciones
		Indicado para usuarios de 14 a 75 años.
		Compatible con dispositivos IOS y Android.
Dexcom, Inc.	Dexcom G7	No contiene transmisor y su sensor dura hasta 10 días con una
		alerta para realizar su cambio.
		No requiere calibraciones con punción digital.
		Recomendado para personas mayores a 2 años de edad.
		Permite personalizar alarmas y alertas.
		Compatible con IOS y Android
Abbott Laboratories	FreeStyle Libre 3	Sensor, batería y transmisor en un único objeto desechable
		y compacto de 14 días de duración sin necesidad de calibración.
		Alarmas en tiempo real.
		Para personas de 4 años de edad o más.
		Actualmente sólo está disponible para dispositivos Android.
Senseonics Holdings, Inc.	Eversense E3	Sensor implantable que dura hasta 6 meses.
		Para personas de 18 años o más.
		Proporciona alarmas.
		Compatible con dispositivos Android y IOS.
		Estará disponible la venta al público a fines del año 2022

Tabla 1.1: Fabricantes y monitores continuos de glucosa actuales.

Los monitores que son compatibles con dispositivos electrónicos, como teléfonos celulares, son una buena alternativa para personas que se administran insulina mediante inyecciones, ya que pueden tener un mejor control de la glucosa en sangre. Como pueden ver el comportamiento de la glucosa en tiempo real, pueden tomar decisiones sobre la cantidad de insulina que se deben suministrar y así evitar episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.

#### 1.3.3. Inyección de insulina

Estos dispositivos se utilizan para administrar insulina a nivel subcutáneo mediante una aguja. Pueden ser descartables o con cartuchos de insulina recargable, aunque las agujas deben ser cambiadas luego de su uso. Este tratamiento es conocido como Múltiples Inyecciones Diarias (Multiple Daily Injections (MDI)). Este es el método más extendido para la administración de insulina en pacientes diabéticos ya que es un mecanismo rápido, preciso y menos costoso que las bombas de insulina. Con las MDI se usa insulina de acción prolongada o intermedia para suministrar la insulina basal e insulina regular o de corta acción como bolo a la hora de las comidas y corrección de la glucosa en sangre. En la Figura 1.3 se observa uno de los dispositivos que se utilizan para el suministro de insulina por medio de inyecciones.



Figura 1.3: Dispositivo que utilizan las personas con diabetes para inyectarse insulina a nivel subcutáneo.

#### 1.3.4. Bomba de insulina

Las bombas de insulina fueron introducidas para quitarle a las personas con diabetes la responsabilidad de tener que inyectarse insulina día a día ya que administran insulina de forma continua (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)). Son dispositivos pequeños que están compuestos por un reservorio de insulina, un catéter, la bomba que posee los controles, un módulo de procesamiento, un motor y baterías. El catéter de conexión es un fino tubo de plástico que conecta la bomba con el tejido subcutáneo.

Esta nueva alternativa cuenta con múltiples funciones programables que se ajustan de acuerdo a las necesidades del control glucémico del paciente y de esta manera conseguir una correcta administración de insulina. En comparación con la terapia MDI, las bombas utilizan sólo insulina de acción rápida ya que se administra de manera continua en el tejido subcutáneo.

Se puede programar en dos tipos de dosis:

- Dosis basal: Suministra una pequeña cantidad de insulina durante las 24 horas. Se modifica la cantidad de insulina que está recibiendo en momentos diferentes del día.
- Bolos de insulina: Son dosis mayores de insulina que se utilizan generalmente en las comidas cuando los niveles de glucosa en sangre son más elevados.

A la izquierda de la Figura 1.4 puede verse una persona con una bomba de insulina, el catéter conecta la cánula localizada debajo de la piel con la bomba y a la derecha se observa un esquema del dispositivo liberando insulina continuamente.



Figura 1.4: Bomba de insulina: a la derecha un esquema del funcionamiento de la misma y a la izquierda una bomba colocada en el cuerpo de una persona con diabetes.

El mercado norteamericano de bombas de infusión de insulina está formado por muy pocas empresas entre las que se destacan Medtronic, Tandem e Insulet, siendo Medtronic, el líder del mercado. En la Tabla 1.2 se detallan las bombas de insulina que más se utilizan, con sus respectivos fabricantes y las posibles conexiones con los monitores continuos de glucosa que hay a la venta.

Fabricante	Bomba	Posibles conexiones con CGM
Medtronic	MiniMed 780G	Compatible con el sensor Guardian 4 que no requiere calibraciones.
Tandem	t:slim X2	Puede usarse como bomba de insulina independiente, o puede integrarse con el sistema de monitorización continua de glucosa Dexcom G6
Insulet	OmniPod	Compatible con Dexcom G6

Tabla 1.2: Fabricantes y bombas de insulina actuales en el mercado estadounidense.



Figura 1.5: Inhalador de insulina y su correcta posición para utilizarlo.

#### 1.3.5. Inhalador de insulina

La insulina inhalada viene en una presentación en polvo dentro de un cartucho pequeño de un solo uso, se coloca en un inhalador y se administra directamente a los pulmones. Se utiliza generalmente antes de las comidas ya que suministra insulina de acción ultrarrápida y pasa a través de las células del revestimiento de los pulmones entrando rápidamente en el torrente sanguíneo. Entre las ventajas de la insulina inhalada se destaca que no es una inyección, el inhalador es económico y requiere poco mantenimiento. La insulina inhalada actúa dentro de los 15 minutos luego de administrarla, corrige los niveles elevados de glucosa en sangre muy rápido y es tan eficaz como las insulinas inyectables de acción rápida pero debe ser usada junto con insulina inyectable de acción prolongada. Puede producir tos leve o intensa y la administración de la dosis no es tan precisa. La Figura 1.5 muestra el inhalador de insulina y la posición correcta en la que se debe utilizar.

## Capítulo 2 Páncreas Artificial

En este capítulo, se introduce el concepto de Páncreas Artificial. Primero, se desarrollan las limitaciones que presenta el sistema. Luego, se muestran las herramientas y las posibles estrategias de control que existen para su desarrollo. Por último, se explica el algoritmo de regulación automática de glucosa utilizado por el GCA del Instituto LEICI (UNLP).

### 2.1. Concepto

Lograr un buen control de la DMT1 requiere una monitorización constante de la glucemia y un buen tratamiento con insulina. El objetivo principal de los tratamientos de DMT1 es conseguir la normoglucemia sin incrementar el riesgo de hipoglucemia. Un PA podría ser la solución ya que es un sistema de control automático que regula los niveles de glucosa en sangre. Está constituido por una bomba de infusión continua de insulina, un monitor continuo de glucosa y un algoritmo de control (Figura 2.1). El controlador calcula la cantidad de insulina que debe ser administrada por la bomba en función de las mediciones realizadas por el CGM. En la siguiente sección se detallan los factores que dificultan el diseño y la implementación de un controlador

## 2.2. Limitaciones del Sistema

Cuando se aborda el problema de diseñar un sistema de PA, se presentan una serie de complicaciones debidas, principalmente, a las limitaciones tecnológicas y a la propia naturaleza del cuerpo humano.

Los sensores CGM tienen la particularidad de no ser invasivos en comparación con otros métodos de medición de glucosa. Si bien esto es una gran ventaja para la persona que lo utiliza, desde el punto de vista del control automático, tiene el



Figura 2.1: Esquema de un sistema de Páncreas Artificial genérico.

problema de presentar un gran retardo en la medición. Otro elemento del sistema que presenta retardos es la acción de control. Esto se debe a que la insulina administrada en el cuerpo no reduce los niveles de glucemia de manera instantánea, sino que, según el tipo de insulina, puede llegar a tardar más de 60 minutos en alcanzar su máximo efecto.

Al momento de ingerir alimentos, los niveles de glucosa se elevan incluso por encima del rango deseable. Por esta razón, la ingesta de comidas es percibida como una perturbación en el sistema que debe ser rechazada. El controlador debe calcular la cantidad necesaria de insulina para compensar este efecto que provocan las comidas. El problema está en que nunca se conocen con certeza las características del alimento, como puede ser la cantidad de hidratos de carbono.

Por otro lado, existe variación intra-paciente, es decir, los efectos de la comida y la cantidad de insulina que requiere el cuerpo para compensar un mismo nivel de glucemia cambia a lo largo del día. A su vez, estos cambios se presentan entre distintas personas, lo que se conoce como variabilidad inter-paciente.

Otro problema al que se enfrenta el controlador, es que no existe acción de control negativa, es decir, que no es posible extraer la insulina que ya fue administrada al cuerpo. Si los niveles de insulina son elevados, la única medida que puede tomar el controlador es dejar de entregar insulina. Esta limitación es de gran importancia ya que un controlador que entregue mucha insulina de manera agresiva, puede ocasionar que la persona que realiza el tratamiento tenga un episodio de hipoglucemia.

El desarrollo de un sistema de PA que sea robusto no es una tarea sencilla. El controlador debe afrontar muchas fuentes de incertidumbre, retardos y posee limitaciones en su acción de control. Debido a esto, aún no se han desarrollado sistemas comerciales que sean completamente automáticos. Sin embargo, existen dispositivos comerciales que utilizan un lazo de control híbrido, los cuales requieren que el usuario interactúe con ellos facilitándole información como por ejemplo, la cantidad de carbohidratos que contienen las comidas.

### 2.3. Estado del arte

La Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) propone el esquema de 6 etapas para el desarrollo del sistema de PA (Figura 2.2). Éste consiste en aumentar de forma gradual el nivel de automatización del sistema, comenzando con algoritmos sencillos que asisten a la persona frente a casos de hipoglucemia, hasta llegar a un sistema completamente automatizado. El desarrollo se divide en tres generaciones de dispositivos. La primer generación esta formada por tres etapas: En la primer etapa, el algoritmo suspende la infusión de insulina cuando el usuario no responde ante una alarma de hipoglucemia, la segunda etapa utiliza predicciones de glucemia para reducir o suspender la infusión de insulina y la tercer etapa agrega una función de dosificación de insulina para reducir episodios de hiperglucemia. La segunda generación tiene dos etapas: la cuarta etapa, en donde se plantea cerrar el lazo de control para regular la infusión de insulina basal con bolos manuales para compensar las comidas (lazo híbrido), y la quinta, la cual propone cerrar el lazo por completo, es decir, eliminar los bolos manuales a la hora de la comida. Por último, la tercera generación está formada por la sexta y última etapa, que consiste en el lazo cerrado de la etapa cinco pero utilizando otras hormonas además de la insulina. Actualmente, el desarrollo del sistema de PA se encuentra en transición entre la cuarta y quinta etapa.



Figura 2.2: Etapas para el desarrollo del sistema de Páncreas Artificial propuestas por la JDRF.

Esta tesina se realiza en el marco de un proyecto que propone una estrategia de control a lazo cerrado con anuncios de comida, el cual está ubicado en la etapa cinco de la JDRF. Existen distintas herramientas y propuestas con las que abordar el problema de regular la glucemia de forma automática. En esta sección, se muestran las que son más significativas para el desarrollo de esta tesina.

#### 2.3.1. Simuladores

Los simuladores son una herramienta de suma importancia para el desarrollo de los sistemas de control de glucemia. Utilizan modelos matemáticos para describir la dinámica de la glucemia de una persona con diabetes frente a infusiones de insulina e ingestas de comida. Permiten evaluar las distintas estrategias de control propuestas utilizando modelos de sensores de glucosa y de bombas de infusión de insulina comerciales. Algunos incluyen la posibilidad de simular la variabilidad inter- e intra-paciente, consiguiendo simulaciones más realistas. A continuación, se describen alguno de estos simuladores.

#### Simulador UVA/Padova

El simulador UVA/Padova [1] surge de la colaboración entre la Universidad de Virginia, E.E.U.U, y la Universidad de Padova, Italia. Éste utiliza el modelo de Dalla Man para personas con diabetes [2] y está desarrollado en la plataforma de Matlab y Simulink. En 2008, fue aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) como sustituto de los ensayos preclínicos para el tratamiento con insulina [3].

El simulador cuenta con una amplia variación inter-paciente, ya que dentro de los pacientes virtuales se pueden simular 100 adultos, 100 adolescentes y 100 niños cada uno con características únicas. También dispone de distintos modelos de sensores de glucemia y de bombas de insulina, con la posibilidad de incluir errores en las mediciones y saturación en las bombas (bolo incremental, bolo máximo, etc).

#### Simulador UNLP

El Simulador UNLP fue desarrollado en el entorno de Matlab por el GCA del Instituto LEICI (UNLP) [4] y está basado en el Simulador UVA/Padova descripto en la sección anterior.

Este simulador cuenta con una variedad de 30 pacientes virtuales que se dividen en 10 niños, 10 adolescentes y 10 adultos. También se puede elegir entre distintos modelos de bombas de insulina y sensores CGM comerciales. A diferencia del simulador Uva/Padova, puede representar la variabilidad intra-paciente, configurar el paso de simulación en 1 minuto o menos, incluir comidas mixtas en la dieta de los pacientes virtuales y presenta una mayor facilidad para implementar distintos controladores principales. Debido a estas ventajas, el Simulador UNLP se utiliza para la validación *in silico* de los distintos controladores que se desarrollan dentro del grupo de trabajo.

#### 2.3.2. Estrategias de Control

Los controladores implementados en el PA deben ser capaces, idealmente, de mantener a la persona con diabetes en el rango de normoglucemia bajo cualquier situación. El alto grado de incertidumbre que presenta el problema, dificulta la tarea de sintonizar un controlador robusto.

Dentro de las estrategias de control que se utilizan están el clásico controlador PID [5], el control predictivo basado en modelos [6] (Model Predictive Control, MPC), lógica difusa [7], entre otras. Los dispositivos que se comercializan actualmente son de lazo híbrido y utilizan controladores PID y/o MPC.

El control predictivo basado en modelos utiliza un modelo dinámico del proceso. El controlador predice la evolución de los estados de la planta para calcular una acción de control que minimice una función de costo específica, en la cual se pueden imponer restricciones en los valores de los estados. Esta estrategia fue puesta a prueba en ensayos *in silico* [8], clínicos [9] y ambulatorios [10]. Si bien los resultados en términos de control glucémico son prometedores, este enfoque presenta un costo computacional elevado ya que debe estar constantemente resolviendo problemas de optimización, lo que dificulta su implementación. Los dispositivos comerciales que utilizan controladores MPC son: CamAPS FX, Diabeloop, T-slim X:2 with control IQ.

Los controladores PID son los más utilizados para el control de procesos industriales. Se caracterizan por su estructura simple y por tener pocos parámetros de ajuste. Esto los hace atractivos para el control de la glucemia, debido a que son fáciles de implementar en dispositivos portátiles como los teléfonos celulares. Generalmente, se utiliza junto con una estimación de la insulina a bordo (Insulin on Board, IOB). El principal impulsor de esta estrategia es Medtronic, que utiliza un controlador PID con realimentación de insulina (PID - IFB) [11]. Los dispositivos que utilizan esta estrategia son: MiniMed 780G, MiniMed 770G, MiniMed 670G.

#### 2.3.3. Algoritmo ARG

El Automatic Regulation of Glucose (ARG) [12] consiste en un controlador principal LQG conmutado o Switched Linear Quadratic Gaussian (SLQG), y una capa de seguridad llamada SAFE [13] (Safety Auxiliary Feedback Element) la cual se encarga de restringir la insulina a bordo (IOB) en el cuerpo del paciente. Además cuenta con módulos auxiliares que se activan únicamente cuando se detecta un evento inminente de hipo- o hiperglucemia. Estos módulos se explican con mayor detalle en el Capítulo 4 de esta tesis. En la Figura 2.3 se muestra un diagrama de bloques del ARG. Notar que, a la salida del controlador se le suma el perfil de insulina basal a lazo abierto del paciente, esto se debe a que el controlador SLQG no posee acción integral que corrija el error de estado estacionario.

#### Controlador LQG Conmutado

El controlador SLQG se sintoniza a partir del modelo orientado al control presentado en [14]. Éste es un modelo de orden relativamente bajo, que representa la dinámica de la glucosa frente a infusiones de insulina y es utilizado para diseñar controladores. La función transferencia del modelo es

$$\frac{G(s)}{U(s)} = k \cdot \frac{(s+z)}{(s+p_1)(s+p_2)(s+p_3)} \cdot e^{-15s}$$
(2.1)

donde la entrada del sistema es la insulina administrada de forma subcutánea y la salida es la evolución de la glucemia. El valor de k se calcula a partir de la total daily insulin (TDI) de cada persona con la 1800 rule  $\left(\frac{1800}{TDI}\right)$ , y los parámetros  $z, p_1, p_2 y p_3$  se especifican en [12, 15].

El controlador conmuta entre una versión agresiva para regular los niveles de glucemia luego de las comidas y una versión conservadora que funciona durante el resto del tiempo para mantener al paciente en normoglucemia. Existen distintas técnicas para realizar la conmutación, entre ellas se encuentran las siguientes:

- Conmutación mediante un anuncio manual de comida.
- Detección automática de comidas.

En el método por anuncio manual, el paciente tiene que advertir al controlador cuando va a ingerir alimentos. Junto con el anuncio se debe indicar la cantidad aproximada de carbohidratos (CHO) que contiene la comida. Esto se realiza seleccionando entre tres categorías: pequeña, mediana o grande. Una vez realizado el anuncio, el algoritmo entra en un modo denominado *listening*, en el cual espera a detectar una tendencia creciente en las mediciones del sensor CGM. Este modo se mantiene durante un tiempo máximo de 90 minutos desde el anuncio. Si no se detecta un aumento en los niveles de glucemia, se sale del modo *listening* manteniendo el controlador conservador. En el caso contrario, se conmuta al controlador agresivo durante una hora y se modifica la IOB máxima ( $\overline{IOB}$ ) permitida por la capa SAFE durante 90 minutos. El valor de  $\overline{IOB}$  se sintoniza usando la cantidad de CHO indicada por el paciente (más CHO, mayor  $\overline{IOB}$ ).



Figura 2.3: Diagrama de bloques del algoritmo ARG.

#### SAFE

El algoritmo Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE) se encarga de imponer una restricción en la IOB del paciente actuando sobre la salida del controlador principal. La Figura 2.4 muestra el diagrama de bloques de la capa de seguridad SAFE.



Figura 2.4: Diagrama de bloques de la capa SAFE.

El primer bloque consiste en un modelo dinámico que estima la IOB en función de la insulina suministrada:

$$\frac{dI_{sc1}(t)}{dt} = -K_{DIA} \cdot I_{sc1}(t) + u(t)$$
  

$$\frac{dI_{sc2}(t)}{dt} = K_{DIA} \cdot (I_{sc1}(t) - I_{sc2}(t))$$
  

$$IOB(t) = I_{sc1}(t) + I_{sc2}(t)$$
(2.2)

donde, u(t) es la insulina administrada al paciente,  $K_{DIA}$  es una constante que está relacionada con el tiempo de duración de la acción de la insulina (DIA) y Isc1 y Isc2 son la cantidad de insulina monomérica y no-monomérica en el espacio subcutáneo, respectivamente. La salida de este bloque es usada junto con la restricción para el valor máximo de IOB ( $\overline{\text{IOB}}$ ) para obtener el valor de  $\sigma(t)$  a partir de la expresión:

$$\sigma(t) = \overline{\text{IOB}}(t) - IOB(t)$$

luego, la salida del bloque Switch conmuta entre cero y uno según la ley:

$$\omega(t) = \begin{cases} 0 & si & \sigma(t) < 0 \\ \\ 1 & si & \sigma(t) \ge 1 \end{cases}$$

Donde estas conmutaciones de  $\omega$  ocurren a muy alta frecuencia dentro de un periodo de muestreo del CGM. La ganancia  $\gamma$  es un número que se encuentra en el intervalo [0, 1] y se obtiene promediando los valores que toma  $\omega$  (Figura 2.5).

Cuando la salida del controlador hace que la IOB tienda a superar el límite impuesto por el SAFE, comienza la conmutación de  $\omega$  forzando que  $\overline{\text{IOB}}(t) = IOB(t)$ . Esto sucede hasta que la IOB(t) disminuya por debajo de  $\overline{\text{IOB}}(t)$ , el cual se sintoniza según la cantidad de carbohidratos anunciada por el usuario:



Figura 2.5: La figura superior muestra las señales  $\gamma$  y  $\omega$  del algoritmo SAFE. En la figura inferior se observa la IOB estimada junto con el límite que marca la restricción impuesta por el SAFE.

- Comidas chicas < 35 gCHO:  $\overline{IOB}(t) = IOB_{ee} + \frac{40g}{CR}$
- Comidas medianas [35,65)  $gCHO: \overline{IOB}(t) = IOB_{ee} + \frac{55g}{CB}$
- Comidas grandes  $\geq 65 \ gCHO: \overline{\text{IOB}}(t) = IOB_{ee} + \frac{70g}{CR}$

donde  $IOB_{ee}$  es el valor de IOB en estado estacionario del modelo (2.2) según la insulina basal del paciente, y el término  $\frac{x[g]}{CR}$  es el bolo de insulina para x gramos de carbohidratos usando el factor CR del paciente. El valor para cuando no se realiza ningún anuncio es el equivalente al de las comidas chicas.

#### 2.3.4. Ensayos clínicos

En marzo del 2021 se realizó un ensayo clínico de PA ambulatorio [16] con la participación del Instituto LEICI (UNLP-CONICET), el Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA) y el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Desde el 8 de marzo al 14 de marzo fueron estudiadas 5 personas con diabetes tipo 1. El ensayo se dividió en dos partes: primero, desde el día 8 de marzo hasta el 11 de marzo,

los participantes continuaron con su terapia habitual a lazo abierto, aplicándose de forma manual los bolos prandiales<sup>1</sup> y de corrección. Luego, la mañana del 11 de marzo, se realizó el cierre de lazo utilizando el algoritmo ARG+SAFE, previamente validado *in vivo* [17]. Durante estos últimos tres días, las personas no debían administrarse bolos manuales ni calcular los carbohidratos que consumían en sus comidas.

En el ensayo, se utilizó la plataforma InsuMate desarrollada también por el GCA [18], desde la cual se observaban los datos del sistema, como la glucosa, insulina, el estado de la bomba, entre otras herramientas de monitoreo. Esta plataforma también maneja la comunicación entre el sensor, la bomba de insulina y el celular con una interfaz para el usuario. Presenta botones configurables para la carga de ingestas, la posibilidad de agregar notas y calibraciones del sensor. Este ensayo será analizado con mayor detalle en el capítulo siguiente de esta tesis.

 $<sup>^1\</sup>mathrm{Relacionado}$  con el tiempo de una comida, puede ser antes (pre-prandial) o después (post-prandial).
# Capítulo 3

# Algoritmo ARG-SPD para sistema de Páncreas Artificial

La estructura del ARG está constituida por bloques auxiliares y un controlador principal. Esto permite explorar distintas estrategias de control en un mismo algoritmo que ya fue probado en ensayos clínicos ambulatorios.

En este capítulo se propone reemplazar el controlador principal SLQG del algoritmo ARG (Figura 2.3) por un controlador Proporcional Derivativo Conmutado o Switched Proportional Derivative (SPD) como se muestra en la Figura 3.1. Para diferenciarlas, esta nueva versión del algoritmo se llamará ARG-SPD.



Figura 3.1: Diagrama de bloques del algoritmo ARG-SPD.

En primer lugar, se introducen distintas estrategias existentes en la literatura que utilizan controladores PID para regular la glucemia. Luego, se presenta la estructura del SPD junto con sus parámetros de diseño. Por último, se realiza una comparación *in silico* entre el algoritmo ARG-SPD y el ARG bajo distintos escenarios de simulación utilizando el Simulador UNLP.

# 3.1. Motivación y objetivos

La implementación de controladores LQG conlleva el cálculo de matrices de realimentación de ganancias y de un estimador de estados (filtro de Kalman). Para calcular la matriz de ganancias, se utiliza una función de costo que minimiza un índice de desempeño. En sistemas de alto orden, estas matrices resultan ser de grandes dimensiones por lo que, para calcularlas, generalmente se utilizan bibliotecas implementadas en un software de cálculo numérico como Matlab. En el caso del algoritmo ARG, los cálculos se realizan cada vez que se sintoniza el controlador, en consecuencia, realizar un ajuste en alguno de sus parámetros no es una tarea trivial.

Por otro lado, para comprender como se calcula la acción de control en este tipo de estructura, se requiere de una formación avanzada en teoría de control automático. Esto dificulta la comunicación con el personal médico y con el usuario al momento de explicar el funcionamiento del controlador.

Por estos motivos, es de interés explorar la alternativa de diseñar un algoritmo de PA que esté basado en el mismo principio de funcionamiento del ARG pero con una estructura más fácil de implementar y de comprender que la del LQG. La estrategia propuesta para esta simplificación es utilizar una estructura PD conmutada, compuesta por un controlador agresivo para las comidas y uno conservador para el resto del tiempo. Se tiene como objetivo principal implementar y evaluar el desempeño del controlador ARG-SPD frente al ARG. Una vez realizado el análisis, concluir si la simplificación de la estructura resulta beneficiosa o, en cambio, empeora significativamente el desempeño del algoritmo.

# 3.2. Estado del arte

La estructura proporcional integral derivativa es la más utilizada para el control de procesos industriales. Su cantidad reducida de parámetros de ajuste los hace relativamente fáciles de adaptar a la mayoría de los sistemas. Esto motivó a que se investiguen distintas estrategias para regular la glucemia bajo el enfoque de utilizar un controlador PID. La estructura que generalmente se utiliza en el marco del PA se muestra en la Ecuación 3.1:

$$u(t) = K_p \cdot \left( e(t) + \frac{1}{\tau_i} \int_0^t e(t) dt + \tau_d \frac{de(t)}{dt} \right)$$
(3.1)

donde u(t) es la velocidad de infusión de insulina a través del tejido subcutáneo, e(t) la señal de error,  $\tau_i$  es la constante de tiempo integral,  $\tau_d$  la constante de tiempo derivativa y  $K_p$  la ganancia proporcional. Los primeros algoritmos con esta estructura, usaban únicamente estos tres términos para imitar el comportamiento de las células  $\beta$  del páncreas. Luego, con el objetivo de evitar episodios de hipoglucemia inducidos por una respuesta agresiva del controlador frente a una comida, se agregó un término de realimentación de insulina (PID-IFB) [19,20] que consigue suministrar una mayor cantidad de insulina en la fase temprana de la comida, y luego disminuir la dosificación en el periodo postprandial como lo hacen las propias células  $\beta$ . La estructura del controlador PID-IFB se muestra en la Ecuación 3.2:

$$u(t) = K_p \cdot \left( e(t) + \frac{1}{\tau_i} \int_0^t e(t) dt + \tau_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \right) - \gamma I_p(t)$$
(3.2)

donde  $\gamma$  es un parámetro de sintonización [20] e  $I_p(t)$  es la concentración de insulina en plasma, que generalmente se estima con el siguiente modelo:

$$I_p(t) = \frac{I_B}{K_{cl}(\tau_2 - \tau_1)} \left( e^{\frac{-t}{\tau_2}} - e^{\frac{-t}{\tau_1}} \right)$$
(3.3)

donde  $\tau_1$  y  $\tau_2$  son constantes de tiempo asociadas a la absorción subcutánea de insulina,  $K_{cl}$  es la eliminación de insulina e  $I_B$  es la insulina suministrada.

Otra forma de evitar sobreactuaciones en la acción de control es eliminando el término integral del PID. En [21] se propone un controlador denominado PDBasal que reemplaza el término correspondiente a la acción integral por la insulina basal del paciente.

También existen técnicas que utilizan controladores PID en combinación con Sliding Mode Reference Conditioning (SMRC) para imponer una restricción a la IOB del usuario [13].

Otro enfoque que se le da al controlador PID para aplicarlos en sistemas de PA, es la implementación en dispositivos implantados [22]. En este caso, la sintonización de los parámetros difiere de cuando se administra insulina por vía subcutánea debido a que el proceso de absorción de la misma presenta una dinámica distinta. En [22], también proponen una técnica para contrarrestar el efecto windup de la acción de control integral en función de la señal de error.

# 3.3. Controlador Proporcional Derivativo Conmutado (SPD)

Como se mostró en la sección anterior, los controladores PID no son una novedad en los sistemas de PA, aún así, hasta el momento no se han explorado estructuras conmutadas que los utilicen. El controlador SPD desarrollado en esta tesis de grado, está basado en la estructura del PID de la Ecuación 3.1 y utiliza la estrategia de conmutación del algoritmo ARG. En este caso, (recordando que no hay acción de control negativa) se elimina el término correspondiente a la acción de control integral con el objetivo de evitar episodios de hipoglucemia debido al efecto windup de la misma. En cambio, se suma el perfil de insulina basal del tratamiento a lazo abierto del usuario  $(u_{basal}(t))$  como se muestra en la siguiente ecuación:

$$u_c(t) = K_{pn} \cdot \left( e(t) + \tau_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \right) + u_{basal}(t)$$
  
$$e(t) = CGM(t) - ref$$
(3.4)

El valor nominal de la ganancia proporcional  $K_{pn}$  se calcula como:

$$K_{pn} = \frac{60 \cdot TDI}{\tau_d \cdot 1500} \left[ \frac{U \cdot dl}{h \cdot mg} \right]$$
(3.5)

donde TDI es la dosis de insulina total que necesita el usuario en un día,  $\tau_d$  es la constante de tiempo derivativa, la cual tiene un valor nominal de 90 minutos, el número 60 es para pasar las unidades de minutos a horas y el 1500 es una regla que se suele utilizar para estimar el factor de corrección del paciente.

Al igual que el SLQG del algoritmo ARG, este controlador conmuta entre dos versiones. En el caso del SPD, la conmutación se realiza cambiando el valor de la ganancia proporcional  $K_{pn}$ . Como resultado, se obtienen las expresiones de la Ecuación 3.6, que corresponden a una sintonización agresiva  $(K_{pa})$  para compensar las comidas y una conservadora para el resto del tiempo  $(K_{pc})$ .

$$K_{pa} = K_a \cdot K_{pn}$$
  

$$K_{pc} = K_c \cdot K_{pn}$$
(3.6)

Donde las constantes  $K_a$  y  $K_c$  son los parámetros de diseño para este controlador y sus valores serán especificados en la siguiente sección de este capítulo.

# 3.4. Análisis in silico

Una parte importante en el diseño de controladores para sistemas de PA, es la validación *in silico*. El objetivo de esta sección es evaluar el algoritmo ARG-SPD utilizando el Simulador UNLP. Los resultados se comparan con el ARG original.

En primer lugar, se realiza una descripción del funcionamiento de los algoritmos. Luego, se ajustan los parámetros  $K_c$  y  $K_a$  presentados en la sección anterior y se introducen las métricas utilizadas para la evaluación. Por último, se proponen los escenarios de simulación en donde se consideran tanto condiciones ideales como escenarios con distintas fuentes de error.

# 3.4.1. Funcionamiento del algoritmo evaluado

Los algoritmos evaluados en este capítulo siguen el principio de funcionamiento del ARG, el cual se encuentra explicado en detalle en la Sección 2.3.3 del Capítulo 2 de esta tesis. En esta sección se aclaran algunas consideraciones que ayudan a comprender bajo que condiciones se realiza la evaluación.

Para realizar una comparación justa y que las conclusiones no estén sesgadas por alguna situación que beneficie a un controlador u otro, los algoritmos deben ser analizados bajo las mismas condiciones de funcionamiento. Esto quiere decir que deben tener el mismo criterio de conmutación, la misma sintonización de los límites de IOB del SAFE y el anuncio de la comida junto con el tamaño de la misma deben coincidir. En este análisis, el paciente virtual realiza el anuncio al mismo tiempo que ingiere la comida. Luego, el controlador entra en el modo *listening*, donde se mantiene hasta detectar tres muestras crecientes consecutivas del CGM a partir del anuncio. Al detectar dicho comportamiento, el algoritmo conmuta al modo agresivo y cambia la restricción de IOB del bloque SAFE según la categoría de la comida anunciada.

En la Figura 3.2 se muestra un ejemplo ilustrativo de una simulación con el adulto 1 del Simulador UNLP, donde ingiere una comida de 50g de CHO a las 7 horas, el periodo de observación es desde las 6.5 hasta las 12 horas. Notar que se diferencia con distintos colores la insulina calculada por el controlador agresivo y el conservador (segunda fila del gráfico). Gracias a esto, se puede apreciar que la conmutación al modo agresivo no se hace de manera instantánea con el anuncio sino que espera a detectar las muestras crecientes del sensor. En la tercer fila, se muestra la IOB estimada por el modelo de la Ecuación 2.2 (linea continua) junto con la restricción impuesta por el algoritmo SAFE (linea a trozos).



Figura 3.2: Ejemplo del funcionamiento del algoritmo ARG-SPD con el Adulto 1 del simulador UNLP. En la primer fila se muestra la evolución de la glucemia en función del tiempo, en la segunda la insulina administrada por el controlador conservador y agresivo y en tercer fila se muestra la IOB estimada en función del tiempo.

# 3.4.2. Sintonización del controlador SPD

Es imposible obtener un único ajuste de parámetros que responda de manera óptima con todas las personas. Esto sucede tanto para este controlador, para el SLQG o cualquier otra estructura que se desee implementar. En esta tesis, se busca una sintonización que se pueda tomar como punto de partida para el ajuste del SPD.

El valor nominal de  $K_{pn}$  del PDBasal de la Ecuación 3.5, está pensado para rechazar todo tipo de perturbaciones sin importar si se trata de una comida o de una perturbación durante la noche. En el contexto del algoritmo ARG, el controlador agresivo tiene el objetivo de rechazar las perturbaciones únicamente cuando son causadas por las comidas. El resto del tiempo, cuando la glucemia se encuentra cercana a los niveles normales, el controlador conservador administra la insulina basal y realiza pequeñas correcciones. Esto permite reducir la ganancia del controlador conservador del SPD para que sea menos sensible a posibles fuentes de ruido y aumentar la del agresivo para contrarrestar el efecto de las comidas. En este caso se establecieron  $K_c = 0.8$  y  $K_a = 2$ .

# 3.4.3. Evaluación del desempeño de los controladores

A continuación, se plantean distintos escenarios de simulación para comparar la estrategias ARG, la cual utiliza como controlador principal el SLQG, con la nueva versión ARG-SPD que utiliza el controlador SPD presentado en la sección 3.3.

#### Métricas de evaluación

Las conclusiones que se obtienen de este trabajo son el resultado de intensivas simulaciones y de la observación de distintos parámetros que describen el desempeño del algoritmo de control evaluado. Estos parámetros son:

- Time Below Range (TBR): Porcentaje de tiempo en hipoglucemia ( $BG < 70 \frac{mg}{dl}$ ).
- Time In Range (TIR): Porcentaje de tiempo en el rango deseado (70 ≤ BG ≤ 180 mg/dl).
- Time Above Range (TAR180): Porcentaje de tiempo en hiperglucemia  $(BG > 180 \frac{mg}{dl})$ .
- Time Above Range (TAR250): Porcentaje de tiempo en hiperglucemia severa  $(BG > 250 \frac{mg}{dl}).$

- Tiempo en SAFE: Porcentaje de tiempo en el que la IOB está limitada por el algoritmo SAFE.
- CV: Coeficiente de variabilidad. Se define como el cociente entre la desviación estándar y el valor medio. Su valor deseado es CV < 36%. [23]
- Insulina total administrada.
- Mediana de la glucemia: En el caso de datos poblacionales, se muestra la mediana de las medianas de cada paciente virtual.

Debido a que no se conoce la distribución estadística de los datos, para medir si la diferencia entre las métricas obtenidas con dos algoritmos distintos es estadísticamente significativa, se usa el test no paramétrico de Wilcoxon [24]. Los resultados del test se diferencian según los niveles de significancia obtenidos ( $\diamond$ para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

En los gráficos poblacionales se muestra la glucosa e insulina media y su desviación estándar ya que estos valores permiten realizar una mejor interpretación gráfica del comportamiento de las mismas. En cambio, en el análisis estadístico la mediana resulta más representativa de lo que sucede en la población bajo estudio.

#### Escenario bajo condiciones ideales

El objetivo de este escenario es ilustrar el desempeño de los controladores ante variabilidad interpaciente. En este caso, se estudia la respuesta de los mismos en los 10 adultos del Simulador UNLP.

El escenario consiste en un periodo de observación de 24hs y tres comidas con un total de 200g de carbohidratos puros: 70g a las 7hs, 70g a las 12hs y 60g a las 21hs. De esta manera, quedan representadas las tres comidas principales de un día cotidiano: desayuno, almuerzo y cena. El valor de referencia para el controlador es ref = 110[mg/dl]. Los anuncios de comida y el límite de IOB corresponden al tamaño de la comida ingerida (ver sección 2.3.3). En la Figura 3.3 se muestra una comparación de la glucemia, la insulina y la IOB estimada del adulto 1 con los dos algoritmos. Se puede observar que los picos máximos de insulina del ARG (gráfico de la insulina en color celeste) son mayores que los del ARG-SPD (gráfico de la insulina en color rojo). También, se puede ver en los límites de *IOBmax* que en las 2 primeras comidas la conmutación al modo agresivo se realiza al mismo tiempo, pero en la tercer comida existe una diferencia de una muestra (5 minutos). Esto se debe a que la conmutación está condicionada por comportamiento previo de la glucosa, el cual difiere para cada estrategia. Sin embargo, esta diferencia de tiempo no afecta a la evaluación ya que como se aprecia, la IOB estimada no se encuentra limitada por el SAFE hasta pasados unos minutos de la conmutación.



Figura 3.3: Gráficos de la simulación con adulto 1 del Simulador UNLP y el escenario ideal. Se comparan los resultados con las estrategias ARG y ARG-SPD. En la primer fila se muestra la evolución de la glucemia, en la segunda la insulina administrada por la bomba y en la tercera la IOB estimada.

En la Figura 3.4 se comparan el valor medio con la desviación estándar de la glucemia y la insulina para los 10 adultos del simulador con cada estrategia.



Figura 3.4: Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario ideal. La primer fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por la bomba.

Por un lado, se puede apreciar que la forma en la que se distribuye la insulina es distinta en cada controlador. El ARG-SPD tiene una reacción más agresiva administrando más insulina al inicio de la comida, en cambio, el ARG tiene picos de insulina más elevados pero que se administran unas muestras más tarde. Esto hace que, por ejemplo, el pico máximo de glucemia de la primer comida sea más bajo cuando se usa el ARG-SPD. Por otro lado, en el ARG la glucemia tiene un tiempo de establecimiento más lento luego de la comida como se puede apreciar en los valores de glucemia entre las 15hs y las 20hs.

Controlation	Glucemia	Insulina	CV	TBR [mg/dl]	TIR [mg/dl]	TAR180 [mg/dl]	TAR250 [mg/dl]	Tiempo SAFE
Controlador	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	110.58	40.21	33.40	0.00	80.46	19.43	0.00	11.11
ARG	[109.60, 112.14]	[35.92, 49.32]	[31.66, 42.25]	[0.00, 0.00]	[77.79, 82.44]	[17.56, 21.37]	[0.00, 0.00]	[10.42, 12.85]
ADC CDD	113.94	39.53	32.18	0.00	80.15	19.85	0.00	16.15
ARG-SPD	[112.21, 118.57]	[35.50, 47.82]	[28.50, 37.67]	[0.00, 0.00]	[77.10, 82.58]	[17.42, 22.90]	[0.00, 1.80]	[14.93, 17.36]
ρ-valor	0.193	0.006 *	0.002 *	0.500	0.652	0.039 <b>*</b>	0.250	0.002 *

Tabla 3.1: Resultados de simulación para el escenario ideal. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

La Tabla 3.1 resume los resultados de la simulación con el escenario ideal. Se puede observar que, el ARG-SPD se encuentra limitado por el algoritmo SAFE durante un mayor porcentaje de tiempo, pero mejora el coeficiente de variabilidad acercándose al valor deseado (CV < 36%). Otra diferencia notable es en la cantidad de insulina administrada durante el tratamiento, siendo menor cuando se usa el controlador ARG-SPD. Por último, el TAR es levemente más chico con el ARG. El resto de los parámetros no presentan diferencias significativas.

#### Escenario con ruido en el CGM

En una situación más realista, los sensores están sometidos a distintas fuentes de ruido que alteran la medición y, por lo tanto, a la acción de control. Es por eso que al escenario planteado previamente, se le agrega la consideración de las señales de ruido en las mediciones del CGM. Para realizar la comparación entre los dos algoritmos, se utiliza una señal de ruido previamente seleccionada con el objetivo de observar la respuesta de los controladores frente a la misma perturbación.

Para entender mejor como afecta el ruido a cada algoritmo en la Figura 3.5 se muestra la evolución de la glucosa en función del tiempo (linea a trozos), las mediciones del CGM cuando se considera el ruido (línea continua de color morado), las medidas que toma cuando no hay ruido (línea continua de color verde) y la insulina administrada por el controlador para el adulto 1. Notar que el desfase entre las muestras del sensor y la glucemia se debe a que el tiempo de muestreo del CGM es de 5 minutos. En dicha figura se puede ver que, a pesar de ser la misma señal de ruido, existen diferencias en el comportamiento de la glucosa dependiendo del controlador utilizado.



Figura 3.5: a) ARG-SPD: En la primera fila se muestra la evolución de glucemia y muestras del CGM con y sin ruido. En la segunda fila se observa la insulina calculada por el controlador en función del tiempo para adulto 1.



Figura 3.5: b) ARG: En la primera fila se muestra la evolución de glucemia y muestras del CGM con y sin ruido. En la segunda fila se observa la insulina calculada por el controlador en función del tiempo para adulto 1.

El gráfico comparativo de la simulación poblacional se muestra en la Figura 3.6. En este caso, la tendencia a hipoglucemia del algoritmo ARG es aún mayor que en el escenario ideal. Esto se ve reflejado tanto en el gráfico como en el TBR que muestra la Tabla 3.2. En el período postprandial, el ARG-SPD sigue teniendo un comportamiento más oscilatorio que el ARG pero, a pesar de esto, los pacientes se mantienen en el rango de normoglucemia.



Figura 3.6: Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con ruido en el CGM. La primer fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda, al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por la bomba.

		TBR [mg/dl]	TIR [mg/dl]	TAR180 $[mg/dl]$	TAR250 [mg/dl]	Tiempo SAFE
g/dl] [U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
0.64 40.12	34.15	0.00	78.66	19.40	0.00	10.94
, 111.86] [35.92, 49.12]	[31.28, 43.27]	[0.00, 5.69]	[72.45, 82.58]	[17.42, 21.44]	[0.00, 0.00]	[10.42, 12.15]
3.12 39.65	31.61	0.00	80.46	19.54	0.00	16.84
, 118.18] [35.40, 47.92]	[28.27, 37.39]	[0.00, 0.00]	[77.52, 83.55]	[16.45, 22.48]	[0.00, 0.56]	[14.58, 18.40]
131 0.010 \$	0.002 *	0.250	0.137	0.711	0.750	0.002 *
	$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$				

Tabla 3.2: Resultados de simulación cuando se considera una señal de ruido en el CGM . Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no parámetrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.05$ ).

En la Tabla 3.2 nuevamente se observa que hay una diferencia estadísticamente significativa en el CV siendo mejor en el ARG-SPD. El bloque SAFE limita la acción de control del ARG-SPD durante más tiempo y la cantidad de insulina administrada por el mismo es menor que en el ARG, lo que indica una distribución distinta de la insulina.

#### Escenario con sobreestimación en el anuncio de comidas

Una situación que podría ocurrir, es que la persona que realice el anuncio sobredimensione la cantidad de carbohidratos de la comida que está a punto de ingerir. Esto podría llevar a una sobreactuación por parte del controlador debido a que el límite máximo de IOB depende de dicho anuncio. Con el objetivo de observar el comportamiento de cada estrategia frente a esta situación, se plantea un escenario de una única comida de 25g, correspondiente a una comida chica, a las 7hs y un periodo de observación que comienza a las 6hs y finaliza a las 16hs. Para la simulación, los pacientes realizan un anuncio correspondiente a una comida mediana.



Figura 3.7: Gráficos de la simulación con el adulto 1 del Simulador UNLP y el escenario con sobreestimación en la comida. Se comparan los resultados con las estrategias ARG y ARG-SPD. En la primera fila se muestra la evolución de la glucemia, en la segunda la insulna administrada por la bomba y en la tercera la IOB estimada.

En la Figura 3.7 se muestra la comparación de la glucemia, la insulina y la IOB estimada del adulto 1 con el ARG y el ARG-SPD para el escenario planteado. Se observa que en los dos casos el anuncio se realiza bajo las mismas condiciones, es decir, a la misma hora, el mismo tamaño de comida y la glucemia se encuentra en el mismo valor. También, se puede apreciar que el ARG tiene un pico de insulina mayor durante el modo agresivo, en cambio, el ARG-SPD distribuye la insulina de manera que aplica una menor cantidad durante más tiempo.

Realizando la simulación con los 10 adultos, se obtiene lo que se muestra en la Figura 3.8 y en la Tabla 3.3. En este caso, los tiempos TAR, TBR y TIR obtenidos son prácticamente iguales para las dos estrategias. Sin embargo, la evolución de glucosa en plasma en la etapa postprandial es completamente distinta. En el caso del ARG-SPD la glucosa presenta un comportamiento oscilatorio con una mayor desviación estándar, por otro lado, el ARG muestra una evolución más suave pero más lenta para volver al valor de referencia. Este comportamiento se refleja en la mediana de la glucemia de la Tabla 3.3, donde el ARG tiene valores por debajo de la referencia durante la simulación, mientras que el ARG-SPD se recupera más rápidamente. También, se observa que la distribución de insulina durante la comida que tiene el adulto 1 se repite para toda la población, siendo menor la cantidad administrada por el ARG-SPD.



Figura 3.8: Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con sobreestimación en la comida. La primera fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por la bomba.

Control des	Glucemia	Insulina	CV	TBR [mg/dl]	TIR [mg/dl]	TAR 180 [mg/dl]	TAR 250 [mg/dl]	Tiempo SAFE
Controlador	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	98.88	14.87	24.96	0.00	100.00	0.00	0.00	1.67
ARG	[98.62, 102.90]	[12.10, 15.92]	[20.59, 27.25]	[0.00, 9.98]	[90.02, 100.00]	[0.00, 0.00]	[0.00, 0.00]	[0.00, 4.17]
ADC SDD	110.53	14.53	21.16	0.00	100.00	0.00	0.00	2.92
ANG-SFD	[109.98, 111.62]	[11.70, 15.54]	[20.14, 25.42]	[0.00, 13.48]	[86.52, 100.00]	[0.00, 0.00]	[0.00, 0.00]	[0.00, 5.00]
ρ-valor	0.002 *	0.010 \$	0.020 \$	1.000	1.000	1.000	1.000	0.422

Tabla 3.3: Resultados de simulación cuando hay una sobre<br/>estimación en la comida. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el <br/> $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon (<br/> $\phi$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para<br/> $\rho < 0.005$ ).

#### Escenario con subestimación en el anuncio de comidas

A diferencia del caso anterior, puede suceder que la persona anuncie una comida más chica de la que realmente va a ingerir. Lo que podría hacer que la insulina administrada por la bomba no sea suficiente para compensar esta perturbación. En este escenario se utiliza una comida de 80g de carbohidratos puros a las 7hs y se anuncia una comida mediana. El periodo de observación es desde las 6hs hasta las 16hs.

La Figura 3.9 muestra la simulación para el adulto 1 con cada estrategia, en donde se observa el valor de IOBmax correspondiente a una comida mediana durante la conmutación. En este caso, el ARG-SPD logra compensar la comida de manera más rápida gracias a que administra una mayor cantidad de insulina en el período prandial temprano. Por otro lado, se vuelve a apreciar que la IOB estimada para el ARG-SPD se encuentra limitada por más tiempo que en el ARG.



Figura 3.9: Gráficos de la simulación con el adulto 1 del Simulador UNLP y el escenario con subestimación en la comida. Se comparan los resultados con las estrategias ARG y ARG-SPD. En la primera fila se muestra la evolución de la glucemia, en la segunda la insulna administrada por la bomba y en la tercera la IOB estimada.

Este comportamiento se ve reflejado en toda la población de los 10 adultos como se muestra en la Figura 3.10 y en la Tabla 3.4. En dicha Tabla, se observa que el ARG-SPD, logra una reducción en el TAR180 (21,96 % vs 24,63 %), el TAR250 (3,33 % vs 6,49 %) y como consecuencia aumentar el TIR (78,04 % vs 75,37 %).



Figura 3.10: Gráficos de la simulación con los 10 adultos del Simulador UNLP y el escenario con subestimación en la comida. La primera fila corresponde al valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la segunda al valor medio y desviación estándar de la insulina administrada por la bomba.

	Glucemia	Insulina	CV	TBR $[mg/dl]$	TIR [mg/dl]	[ TAR180 [mg/dl]	TAR250  mg/dl	Tiempo SAFE
Controlador	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	112.96	15.97	35.75	0.00	75.37	24.63	6.49	8.75
ARG	[110.28, 117.08]	[13.82, 18.22]	[33.90, 40.28]	[0.00, 0.00]	[72.55, 78.37]	[21.63, 27.45]	[0.00, 10.32]	[7.50, 9.17]
ADC CDD	115.21	15.83	34.34	0.00	78.04	21.96	3.33	15.00
ARG-SPD	[111.44, 119.62]	[13.90, 18.12]	[30.71, 37.67]	[0.00, 0.00]	[75.54, 80.20]	[19.80, 24.46]	[0.00, 8.32]	[13.33, 15.83]
ρ-valor	0.922	0.770	0.002 *	1.000	0.002 *	0.002 *	0.031 \$	0.002 *

Tabla 3.4: Resultados de simulación cuando se hay una subestimación de la comida. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 3.5. Conclusiones

Utilizando el ARG-SPD, el desempeño del algoritmo está dentro de los parámetros aceptables incluso cuando se consideran escenarios no ideales. Si bien el comportamiento de la glucosa en plasma es distinto al que se observa con el ARG, presentando las típicas oscilaciones de las estructuras PD, los resultados estadísticos de los tiempos en rango (TIR, TAR y TBR) son similares, incluso aplicando menos cantidad de insulina a lo largo del tratamiento. Esto indica que la forma en la que se distribuye la acción de control se puede optimizar aún más. Con respecto a la limitación de IOB, el SPD tiende a depender más del algoritmo SAFE llegando, en algunos casos, hasta el doble del porcentaje de tiempo que se obtiene con el SLQG. Sin embargo, durante las pruebas con el escenario con sobreestimación de comidas, en donde se espera que el SPD sea mucho más agresivo debido a esta dependencia del SAFE, no presentó un TBR significativamente distinto al del SLQG, es decir, no hubo una sobreactuación por parte del controlador que sea significativamente peor a la que ya se tenía.

Respondiendo a la cuestión inicial que motivó a este trabajo, la simplificación del algoritmo ARG reemplazando su controlador principal por el SPD es, según lo observado en la evaluación *in silico*, una opción a tener en cuenta, siendo su principal ventaja, la facilidad con la que se puede implementar y adaptar.

A lo largo del desarrollo de esta tesis, surgieron nuevos enfoques con respecto a cómo tratar el cambio de controlador. La conclusión más importante es que no hay una estrategia que sea mejor que la otra, sino que, dependiendo del caso particular se puede preferir un comportamiento u otro. Esto abre la posibilidad de una estrategia "multicontrolador", en donde el personal médico pueda elegir la estructura que le sea más conveniente para el tratamiento de una persona en particular.

Todavía queda trabajo por realizar para que el ARG-SPD sea puesto a prueba en ensayos clínicos, pero tanto los resultados como las conclusiones halladas son prometedoras.

# Capítulo 4

# Estrategias de protección frente a hipoglucemias e hiperglucemias para el algoritmo ARG

En este capítulo se estudian los algoritmos de seguridad publicados en la literatura para conseguir una nueva propuesta que mejore el control de la glucemia ante episodios de hiper e hipoglucemia. Una vez presentados los nuevos algoritmos se los incorpora al controlador SLQG del ARG y se realiza el análisis *in silico* en el Simulador UNLP para comparar su desempeño frente a las capas de seguridad originales.

# 4.1. Motivación y objetivos

En el año 2021 se realizó un ensayo clínico de PA ambulatorio en el que participaron 5 personas con diabetes tipo 1. Formaron parte de este ensayo el Instituto LEICI (UNLP-CONICET), el ITBA y el HIBA. Desde el 8 de hasta el 11 de marzo los participantes se encontraban a lazo abierto con su terapia habitual, administrándose bolos prandiales y de corrección de manera manual. A partir del 11 de marzo, se realizó el cierre de lazo utilizando el algoritmo ARG+SAFE explicado en el Capítulo 2. Los resultados del ensayo fueron guardados en tablas para estudiar con mayor detenimiento el funcionamiento del algoritmo una vez terminado. Estos datos fueron importados a Matlab para hacer un análisis de los mismos y del funcionamiento no deseado que presentaron las capas de seguridad del ARG cuando los pacientes se encontraban a lazo cerrado. A modo de ejemplo, en la Figura 4.1 se muestra el caso de uno de los participantes del ensayo. En la primera fila se puede ver la evolución de la glucosa en función del tiempo junto con los anuncios de comidas y los bolos de corrección automáticos que fueron dados. En la segunda



se observan los bolos y la insulina dada por el controlador y en la última fila la estimación de IOB junto con el límite máximo de IOB impuesto por el SAFE.

Figura 4.1: Gráficos de los resultados obtenidos en los ensayos del paciente 1 los días que estuvo a lazo cerrado. En la parte superior se observa la glucosa en sangre, los anuncios de comidas y los bolos administrados. En el medio se grafica la insulina y los bolos de corrección dados por la bomba. En la parte inferior se muestra la estimación de IOB con el límite impuesto por el SAFE.

Participante	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]
Paciente 1	0.57	46.13	53.3	18.25

Tabla 4.1: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del participante 1 permaneció en un determinado rango en el ensayo a lazo cerrado.

Como lo indica la Tabla 4.1, el participante pasa el mayor porcentaje de tiempo en valores de glucosa por encima de 180mg/dl y también un gran porcentaje en el rango mayor a 250mg/dl. Estos valores determinan que ni el controlador ni las capas de seguridad fueron capaces de disminuir la glucosa del participante ante hiperglucemias. Al momento de los anuncios de comidas, la capa de hiperglucemia se activó una única vez en el primer anuncio del 13 de marzo. Con respecto a las etapas postprandiales, se puede ver una permanencia en valores altos de concentración de glucosa en sangre. Este comportamiento se puede notar en las noches del 12 y del 14 de marzo, donde la capa de hiperglucemia se activó dando varios bolos de corrección automáticos ya que no se lograba reducir la glucemia. El participante 1 estuvo un bajo porcentaje de tiempo en valores de glucosa por debajo de 70mg/dl pero modificando las capas de hipoglucemia se podría evitar en su totalidad que alcance esos valores. Haciendo un análisis del último gráfico de la Figura 4.1, puede verse que los valores de IOBMax disminuyen cuando se activa la capa de hipoglucemia. En algunos casos, este límite de IOB disminuye cuando la concentración de glucosa en sangre del participante se encuentran en valores normales, sin riesgo a un episodio de hipoglucemia. Estas activaciones "innecesarias " no son deseables ya que limitan la cantidad de insulina que puede administrar el controlador y aumentan la posibilidad de producir un evento hiperglucémico.

En la Tabla 4.2 se muestran los porcentajes de tiempo en los distintos rangos de glucemia de todos los participantes del ensayo a lazo cerrado.

Participante	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]
Participante 1	0.57	46.13	53.3	18.25
Participante 2	1.02	48.5	50.48	16.59
Participante 3	0	38.55	61.45	23.98
Participante 4	0.79	38.11	61.1	23.7
Participante 5	3.02	72.68	24.29	3.94

Tabla 4.2: Porcentajes de tiempo en rangos de glucosa obtenidos de los participantes en el ensayo a lazo cerrado.

En promedio, todos los participantes se encontraron el mayor porcentaje de tiempo en el rango de glucemia por encima de 180mg/dl y un alto porcentaje arriba de 250mg/dl. En gran parte como consecuencia de la activación innecesaria de la capa de hipoglucemia y una mala administración de los bolos de corrección automáticos por parte de la capa de hiperglucemia. La Tabla 4.2 también muestra un porcentaje en hipoglucemia en casi todos los participantes. Estos resultados reflejan la necesidad de buscar una nueva alternativa para las capas de seguridad que aseguren el mayor porcentaje de tiempo en normoglucemia.

# 4.2. Antecedentes

En los últimos años, varios grupos de investigación han explorado la posibilidad de agregar módulos auxiliares que funcionen en conjunto con el controlador para mejorar la regulación de la glucosa. Por un lado, capas de seguridad que se activen ante hiperglucemias cuando la insulina que administra el controlador no es suficiente. Este módulo de seguridad tiene como objetivo suministrar insulina en forma de bolo para corregir niveles de glucosa elevados. En algunos casos, los bolos los da la bomba y en otros, el paciente debe administrarlos por medio de una inyección. Para determinar el tamaño del bolo existen calculadoras, algunas utilizan parámetros del paciente y medidas de glucemia en cada instante [25,26] y otras están basadas en Machine Learning [27]. Por otro lado, se ha estudiado la implementación de capas de seguridad que eviten posibles eventos hipoglucémicos. El método más común consiste en utilizar alarmas que sugieran, a la persona con diabetes, el consumo de carbohidratos [25]. Pero como el objetivo principal de los sistemas de PA es aliviar la carga de estas personas, se ha investigado sobre cómo predecir estos episodios para regular la insulina que entrega la bomba de forma automática. Las propuestas más difundidas consideran un horizonte de predicción de glucosa determinado. El cálculo se puede realizar con distintos métodos: filtro de Kalman, filtro de respuesta de impulso híbrido, algoritmo de predicción lineal, de predicción estadística o un algoritmo lógico numérico. En los artículos [28,29] se combinan los 5 algoritmos mencionados en un único algoritmo de votación que emite una alarma cuando se predice que ocurrirá un evento de hipoglucemia en los próximos 35 minutos. La estrategia reúne varias alarmas independientes para activar una alarma general mediante un sistema de votación.

## 4.2.1. Capas de la literatura

En el año 2021 se realizó una conferencia del IEEE en la que se presentó una estrategia de bolos de corrección de insulina para personas con diabetes tipo 1 [30]. La estrategia, llamada algoritmo Aleppo, consiste en la posibilidad de dar un bolo pasadas 2 horas del anuncio de comida. Estos bolos se calculan de la siguiente manera:

$$CIB = \frac{CGM - g_{ref}}{CF} - IOB \tag{4.1}$$

$$CIB^* = CIB + F \tag{4.2}$$

Por un lado, el algoritmo tiene dos condiciones entre las 2 y las 4 horas posteriores al anuncio, si se cumple alguna se administra un bolo (CIB). Por otro lado, existe otra condición pasadas 4 horas del anuncio que calcula un bolo del tipo  $CIB^*$ . El parámetro F (Tabla 4.3) que se le suma al valor final del bolo se determina a partir de la tasa de cambio de la glucosa y el factor de corrección (CF). Este factor representa cuanto puede disminuir la glucosa en plasma por el suministro de una unidad de insulina de acción rápida. La constante  $g_{ref}$  es el valor de referencia de glucemia, generalmente se establece en 110[mg/dl]. Las condiciones que se tienen que cumplir para administrar un bolo se encuentran sujetas a valores de concentración de glucosa en sangre (CGM) y derivada de la misma (CGM), detalladas en el Algoritmo 1.

Algoritmo 1: Capa de hiperglucemia: Algoritmo Aleppo.

1 re	epeat
2	if Pasaron más de 4 hs de un anuncio de comida then
3	if $CGM > 180$ and 2hs desde último bolo then
4	$CIB^*$
5	end
6	else if Pasaron más de 2 hs de un anuncio de comida then
7	if $CGM > 150$ and $C\dot{G}M > 1$ and 2hs desde último bolo then
8	
9	Esperar 1hs
10	else if $CGM > 250$ and $CGM > 2$ and 1hs desde último bolo then
11	
12	Esperar 1hs
13	else
14	Esperar 1hs
15	$\mathbf{end}$
16	end
17 U	ntil end;

$C\dot{G}M[{ m mg/dl/min}]$	$\rm CF[mg/dl/U]$	F[U]
	< 25	+4,5
> 3	25 - 50	+3,5
	50 - 75	+2,5
	> 75	+1,5
	< 25	+3,5
2 - 3	25 - 50	+2,5
	50 - 75	+1,5
	> 75	+ 1
	< 25	+2,5
1 - 2	25 - 50	+1,5
	50 - 75	+ 1
	> 75	+0,5
	< 25	
-1 - 1	25 - 50	0
	50 - 75	
	> 75	
	< 25	-2,5
-21	25 - 50	-1,5
	50 - 75	- 1
	> 75	-0,5
	< 25	- 3,5
-32	25 - 50	-2,5
	50 - 75	-1,5
	> 75	- 1
	< 25	- 4,5
> 3	25 - 50	-3,5
	50 - 75	-2,5
	> 75	-1,5

Tabla 4.3: Tabla de valores para la variable F.

## 4.2.2. Capas ARG

En esta sección se muestra las capas utilizadas en los ensayos clínicos del año 2021. Se describen sus criterios de activación y se detallan las variables utilizadas en cada algoritmo.

## Capas de Hiperglucemia:

La capa de hiperglucemia se divide en 2 bloques: el Algoritmo 2 que se utiliza para los momentos en los que hay un anuncio de comida y el Algoritmo 3 que se activa durante la etapa postprandial.

En cada tiempo de muestreo (5 minutos) se recibe el valor de glucosa medida por el sensor CGM y se guarda en un vector de 6 muestras  $g_{30}[mg/dl]$ , lo que equivale a 30 minutos. Se realiza una extrapolación lineal para estimar la tasa de cambio de la glucosa  $\dot{g}_{30}[mg/dl/min]$  y se predice el nivel de glucosa en un horizonte de 15 minutos  $\hat{g}_{15}[mg/dl]$ . Por otro lado,  $\bar{g}_{30}[mg/dl]$  corresponde al promedio del vector de glucosa. La variable rcFBolus es un contador que se aumenta cada vez que el algoritmo administra un bolo para evitar una sobre dosificación de insulina.

Los bolos son calculados con la Ecuación 4.3

$$Bolo = \frac{min(\bar{g_{30}}, \hat{g_{15}}) - g_{ref}}{CF}$$
(4.3)

• Cuando hay un anuncio de comida:

$\mathbf{Al}$	Algoritmo 2: Capa de hiperglucemia: Anuncio de comida				
1 if	1 if Anuncio comida then				
<b>2</b>	if $(sum(g_{30} > 150)) = largo(g_{30})$ and $\dot{g_{30}} \ge 0$ and $\dot{g_{15}} \ge -0.5$ and				
	$rCFBolus \le 6$ then				
3	$Bolo = (min(g_{30}, \hat{g_{15}}) - g_{ref})/CF$				
4	if $Bolo \leq 0$ then				
5	Bolo = 0				
6	else				
7	rcFBolus = rcFBolus + 18				
8	IOBMaxCF = 0.8 * Bolo				
9	end				
10	end				
11 e	nd				

Cuando se da un bolo por un anuncio de comida se calcula la variable IOBMaxCF, la cual se suma posteriormente al límite de IOB, y se incrementa rcFBolus en 18 asegurando que no se de un nuevo bolo por al menos 90 minutos.

• En la etapa postprandial:

Algoritmo 3: Capa de hiperglucemia: Etapa postprandial

1 if AggOn = 0 then if mcount = 0 and hypoFlag = 0 then  $\mathbf{2}$ if rcFBolus = 0 and tEndAgg = 0 then 3 if  $((sum(g_{30} > 160)) = largo(g_{30})$  and  $\dot{g_{30}} \ge 0$  and  $\dot{g_{15}} \ge -0.5)$  or 4  $(\bar{g_{30}} > 200)$  then  $Bolo = 0.8 * (min(\bar{g_{30}}, \hat{g_{15}}) - g_{ref})/CF$ 5 6 rcFBolus = 24end 7 end 8 9 end 10 end

La variable AggOn indica si el modo agresivo se encuentra activo y su duración es de 1 hora. Una de las condiciones que son necesarias para dar un bolo en la etapa postprandial es que este modo se encuentre desactivado. Otro parámetro que se observa es tEndAgg que vale 1 durante los 180 minutos siguientes de haber desactivado el modo agresivo. A su vez, mcount se pone en 1 ante un anuncio de comida pero puede cambiar su estado a 0 si la persona se encuentra en una situación extrema de hiperglucemia. Por último, hypoFlag es una alarma que se enciende ante un episodio de hipoglucemia.

El bolo que se administra en este caso es del 80% del bolo que se calcula en los anuncios de comida y con rcFBolus = 24 se asegura que no se de un nuevo bolo por 2 horas.

#### Capa de Hipoglucemia:

Los criterios de activación o no de esta capa, descriptos en el Algoritmo 4, tienen en cuenta distintos parámetros. En los casos más extremos sólo se observa el último valor del vector de glucosa, el cual correspondería a la muestra actual del sensor CGM. La capa puede activarse también si el modo agresivo, la alarma de hipoglucemia y la variable *mcount* se encuentran desactivados. Si esto se cumple, las condiciones siguientes corresponden a valores de la derivada de la glucosa, de IOB y de la predicción de la glucosa en un horizonte de predicción de 15 minutos. Asimismo, se disminuye el límite de IOB y activa la variable *hypoFlag* si se predice un evento hipoglucémico, caso contrario lo mantiene en un valor fijo  $(IOB_{Small})$ . Algoritmo 4: Capa de hipoglucemia

```
1 if q_{30}(end) < 60 then
       IOB_{Max}(end) = 0
 \mathbf{2}
 3 else if g_{30}(end) < 70 then
        IOB_{Max}(end) = 0.5 * IOB_{Basal}
 \mathbf{4}
 5 end
 6 if AggOn = 0 then
        if mcount = 0 and hypoFlag = 0 then
 7
             if g_{30}^{\cdot} < -0.5 or (IOB(end) \ge IOB_{Basal} and g_{15}^{\cdot} < 0.5) then
 8
                 if \hat{g_{15}} < 70 then
 9
                      IOB_{Max}(end) = 0.5 * IOB_{Basal}
10
                 else if \hat{g}_{15} < 100 then
11
                      IOB_{Max}(end) = 0.75 * IOB_{Basal}
12
                 else if \hat{g_{15}} < g_{ref} then
\mathbf{13}
                      IOB_{Max}(end) = IOB_{Basal}
\mathbf{14}
                 else if extAgg = 0 then
15
                      IOB_{Max}(end) = IOB_{Small}
16
                 end
17
             else
18
                 if extAgg = 0 then
19
                      IOB_{Max}(end) = IOB_{Small}
20
                 end
\mathbf{21}
\mathbf{22}
             end
        end
\mathbf{23}
24 end
```

# 4.3. Escenarios y métricas de evaluación

En las secciones siguientes se presentan nuevas estrategias de protección contra episodios de hiper e hipoglucemias. Para comparar el comportamiento de las mismas con las del ARG se plantean distintos escenarios y métricas de evaluación.

## Escenario de comidas ideales propuesto para las simulaciones

Esta variedad de comidas no tiene en cuenta su composición nutricional y tiene un perfil constante de absorción. Se puede modificar la cantidad de gramos de CHO para analizar la variabilidad interpaciente ya que cada parámetro que representa a un paciente en particular hace que la glucemia evolucione diferente para la misma comida. Para las simulaciones que utilicen este tipo de comidas se considera el siguiente escenario: una comida a las 7 horas del inicio de simulación de 100g de CHO, otra a las 13 horas de 80g de CHO y por último, una a las 23 horas de 70g de CHO.

## Escenario de comidas mixtas propuesto para las simulaciones

Las comidas mixtas se utilizan para conseguir una representación más realista del efecto que tienen los alimentos en la glucosa luego de ser ingeridos. En el Simulador UNLP se encuentran disponibles 60 comidas diferentes. Cada una se encuentra asociada a una curva de absorción específica y varían en su composición y cantidad de gramos de CHO [31].

El escenario que se plantea para realizar simulaciones con comidas mixtas es el siguiente: una comida a las 9 horas del inicio de simulación de 120g de CHO, otra a las 17 horas de 75g de CHO y la última a las 20 horas de 52g de CHO. Las curvas de absorción correspondientes a las comidas mencionadas pueden verse en la Figura 4.2. Las que se utilizaron para este escenario son: en primer lugar la número 30, luego la 29 y por último la número 4.



Figura 4.2: Curvas que representan el perfil de absorción de las comidas mixtas en función del tiempo.

#### Métricas de evaluación

Los parámetros que se utilizan en este capítulo para comparar el desempeño de las estrategias originales y las nuevas propuestas son:

- TBR  $(BG < 70 \frac{mg}{dl})$ .
- TIR  $(70 \frac{mg}{dl} \le BG \le 180 \frac{mg}{dl})$ .
- TAR180  $(BG > 180 \frac{mg}{dl})$ .

- TAR250  $(BG > 250 \frac{mg}{dl})$ .
- Insulina total administrada.
- Cantidad de bolos.
- Tamaño de bolos calculados.
- CV.
- Mediana de la glucemia.
- Test no paramétrico de Wilcoxon.

# 4.4. Estrategias de protección contra episodios de hiperglucemia

En esta sección de la tesis se muestran las nuevas propuestas relacionadas con la capa de hiperglucemia. Se utiliza la misma estructura que la capa de hiperglucemia del ARG explicadas en la Sección 4.2.2 de este capítulo.

• Cuando hay un anuncio de comida:

Α	Algoritmo 5: Nueva capa de hiperglucemia: Anuncio de comida				
1	if Anuncio comida then				
<b>2</b>	if $g_{30}(end) \ge 180$ and $g_{30} > -0.2$ and 1hs desde último bolo then				
3	if Comida chica then				
4	$Bolo = 0.5 * ((min(\bar{g_{30}}) - g_{ref})/CF)$				
<b>5</b>	else if Comida mediana then				
6	$Bolo = 0.75 * ((min(\bar{g_{30}}) - g_{ref})/CF)$				
7	else if Comida grande then				
8	$Bolo = (min(\bar{g_{30}}) - g_{ref})/CF$				
9	end				
10	IOBMaxCF = Bolo				
11	end				
<b>12</b>	12 end				
13	${ m IOBMax} = { m IOBMax} + { m IOBMaxCF}$				

Para dar un bolo al momento de una comida se considera el último valor medido por el sensor CGM y la estimación de la tasa de cambio de la glucosa. Si las condiciones del Algoritmo 5 se cumplen, se administra un bolo específico para cada tamaño de comida, ya sea chica, mediana o grande. Por último, se aumenta el límite de IOBMax al valor actual de IOB más el tamaño del bolo.

• En la etapa postprandial:

Para la nueva propuesta de esta etapa se partió de la estrategia propuesta por Aleppo (Algoritmo 1). Luego de realizar numerosas pruebas y analizar el comportamiento de la glucemia de los pacientes virtuales del Simulador UNLP, se optó por agregar dos condiciones extras que muestran resultados aún mejores. Además, se disminuye el tamaño de los bolos al 80% y se quitó la variable F del cálculo de los bolos para ser más conservadores [12]. Por otro lado, todos los bolos pasan por el SAFE y se aumenta el límite del IOB al tamaño del bolo para que no sean recortados por el mismo. En este caso, se modificó la variable tEndAqq para esperar únicamente una hora desde que termina el agresivo. Como puede verse en el pseudocódigo del Algoritmo 6, se agregó una condición cuando pasaron más de 4 horas del anuncio de comida (línea 8). Si la glucosa es mayor o igual a 150[mg/dl]y el promedio de las 6 muestras de su derivada es mayor o igual a 0.1 se calcula un bolo. Esta decisión se tomó ya que se logra un adelanto significativo ante una crecida de glucemia. La condición que se añadió para el intervalo de 2 a 4 horas posteriores al anuncio, está relacionada a los picos inmediatos luego de una comida (línea 16). La glucosa debe mantenerse en valores iguales o por encima de 180[mq/dl] por al menos 1 hora, lo que se determina con flaqGlucosaAlta1. La otra condición observa si la glucemia se mantuvo por encima de 300[mg/dl]por al menos 30 minutos. También se tiene en cuenta el promedio del vector de derivadas (der), el cual puede ser negativo ya que la glucosa puede estar bajando pero a una velocidad menor a la deseada. Al cumplirse esta condición queda reflejado que el controlador no administró la insulina necesaria para contrarrestar el efecto de la comida. En el caso de que se administre el bolo y el promedio de las últimas 3 muestras de derivada es negativo  $(flagIOB_{Max} = 1)$ , el límite del IOB se incrementa 0.5 \* Bolo ya que los bolos calculados en estos niveles de glucemia son muy grandes y el aumentar el límite al 100% del bolo podría producir una hipoglucemia posterior. En la línea 26, se observa otra sentencia que calcula un bolo en caso de permanencia en valores de glucemia mayores a 130[mq/dl]. Estos bolos se administran cuando la concentración de glucosa en sangre no disminuye por al menos 45 minutos (flagGlucosaAlta2) y el promedio del vector de derivada es mayor o igual a 0. En todos los casos, si el bolo calculado es negativo, no se tiene en cuenta.

\_\_\_\_\_

Aleppo modificada					
1 repeat					
2   if $AggOn = 0$ then					
$\mathbf{s}$ if $mcount = 0$ and $hypoFlag = 0$ then	if mcount = 0 and hypoFlag = 0 then				
${f if} \ rcFBolus = 0 \ {m and} \ tEndAgg = 0 \ {f then}$					
5 if Pasaron más de 4 hs de un anuncio de comdia them	L				
6 if $g_{30}(end) \ge 180$ and $der > 0,1$ and $2hs$ último b	$olo \ \mathbf{then}$				
7   $Bolo = 0.8 * ((min(g_{30}) - g_{ref})/CF)$					
s else if $g_{30}(end) \ge 150$ and $der \ge 0,1$ and $2hs$ últi	$mo \ bolo \ \mathbf{then}$				
9 $Bolo = 0.8 * ((min(g_{30}) - g_{ref})/CF)$					
10   end					
11 else if Pasaron más de 2 hs de un anuncio de comdia	then				
12 if $g_{30}(end) \ge 150$ and $g_{30} \ge 1$ and $2hs$ último bolo	then				
13 $Bolo = 0.8 * ((min(g_{30}) - g_{ref})/CF)$					
14 else if $g_{30}(end) \ge 250$ and $g_{30} \ge 2$ and 1hs desde	último bolo				
15 $Bolo = 0.8 * ((min(g_{30}) - g_{ref})/CF)$					
16 else if $((flagGlucosaAlta1 > 12 and der > -0,4)$	or				
$((sum(g_{30} > 300)) = largo(g_{30})$ and $der \ge -0,3)$	) <b>and</b> 90 min				
$uutimo \ oolo \ then$					
$\frac{17}{16} = \frac{1}{16} \frac{1}{16$					
18 If $uer(1:3) < 0$ then flagIOP = 1					
$\int u g I O D_{Max} = 1$					
24 end					
25 until end; : $C((-, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -, -$					
26 If $((sum(g_{30} > 130)) = largo(g_{30})$ and $der \ge -0.2$ then					
27 II 90 min ultimo bolo ana 2ns comida then					
28 JulyGlucosuAllu2++					
$rac{1}{1}$ if flagClucose Alter > 8 and $dar > 0$ then					
$Bolo = 0.8 * ((min(a_{00}) - a_{00})/CE)$					
$\begin{array}{c c} s_1 & & \\ & & \\ s_2 & & \\ end \end{array} $					
$a_{A} = flaa Glucosa Alta 2 = 0$					
as end					
<b>36</b> if $flaqIOB_{Max} = 1$ then					
10BMax = IOBMax + 0.5 * Bolo					
38 else					
IOBMax = IOBMax + Bolo					

Algoritmo 6: Nueva capa de hiperglucemia: Propuesta postprandial de

# 4.4.1. Simulaciones con escenario ideal

Las simulaciones se realizan bajo el escenario de comidas ideales mencionado en la Sección 4.3, sin ruido en el CGM y sin errores en los cálculos de los parámetros clínicos de los pacientes. Se compara el algoritmo ARG original con una nueva versión que reemplaza la capa de protección contra hiperglucemias por la descripta en la Sección 4.4. A lo largo de esta Sección se hará referencia a la nueva versión como ARG1.



Figura 4.3: Simulación del adulto 9 con escenario ideal. En la fila superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la del centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite máximo.

En este caso no se obtienen diferencias entre el ARG y el ARG1. Esto se debe a que las comidas, a pesar de generar picos grandes de glucemia, se absorben de manera rápida y no es necesario administrar ningún bolo. Por esta razón se realizan simulaciones con escenarios no ideales que permitan comparar los algoritmos. Los resultados obtenidos para ambas estrategias se observan en la Tabla 4.4.

TBR[%]	$\mathrm{TIR}[\%]$	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]
0	72.59	27.41	9.65	30.72

Tabla 4.4: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 9 permaneció en rango, cantidad de insulina y bolos administrados para el intervalo de 6 a 30 horas de simulación con las dos estrategias.

## 4.4.2. Simulaciones con error en las mediciones

Para realizar una comparación entre el ARG1 y el ARG se realizan simulaciones con escenarios no ideales en el Simulador UNLP. Debe tenerse en cuenta que se utiliza la capa de hipoglucemia original en ambas estrategias para una mejor comparación. Para lograr un escenario no ideal se considera un valor inicial de glucemia de 200mg/dl, diferente al valor de referencia de 110mg/dl, y una reducción al 75 % del perfil de insulina basal del paciente. La consecuencia de la disminución de este parámetro es un error de estado estacionario, lo que provoca una tendencia a episodios hiperglucémicos. Se utilizan las 3 comidas mixtas presentadas en la Sección 4.3 y se considera un mismo vector de ruido en el CGM para ambos algoritmos.



Figura 4.4: ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma, el CGM y los bolos administrados. En la segunda la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 8 del Simulador UNLP.



Figura 4.5: ARG1: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma, el CGM y los bolos administrados. En la segunda la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 8 del Simulador UNLP.

En las Figuras 4.4 y 4.5 se pueden ver las simulaciones realizadas para el adulto 8 del Simulador UNLP bajo el mismo escenario pero con distintas estrategias de protección contra hiperglucemias. En ellas se observa primero la simulación del comportamiento de la glucosa, luego, de la insulina que administra la bomba y por último la IOB estimada junto con el límite del mismo en un intervalo de 32 horas. La primera figura corresponde al algoritmo ARG y la segunda al ARG1. Con la nueva estrategia puede observarse una disminución del porcentaje de glucosa mayor a 180[mq/dl] debido al tercer bolo que se administra unas pocas horas después de la primera comida. En consecuencia, se consigue el establecimiento de la glucemia en el rango de normoglucemia con mayor rapidez. Por el contrario, con la capa de hiperglucemia original, el bolo correspondiente al pico de glucemia prandial es suministrado pasadas más de 4 horas de la ingesta, donde la glucosa se encuentra disminuyendo con una pendiente muy pronunciada. Por otro lado, con el ARG, los picos de concentración de glucosa, debidos a la segunda y tercer comida, alcanzan valores más altos ya que los bolos se administran más tarde que los de la nueva propuesta.

En la Tabla 4.5 se comparan los porcentajes de tiempo en un determinado rango de glucosa, la cantidad de insulina total que fue administrada, la cantidad y el tamaño de los bolos correspondientes a cada estrategia. Estos valores dejan ver que con la misma cantidad de bolos y aproximadamente la misma insulina, pero administrando los bolos en distintos momentos, se logra una diferencia considerable en el porcentaje de tiempo en TIR.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]	N° Bolos	Bolos calculados[U]
ARG	0	58.46	41.54	7.5	58.9	5	9.92
ARG1	0	66.27	33.73	5.26	60	5	10.32

Tabla 4.5: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 8 permaneció en rango, cantidad de insulina y bolos administrados para el intervalo de 0 a 32 horas de simulación.

Para poder ver las diferencias entre las dos capas de seguridad se realiza un gráfico poblacional, en el cual se promedia la glucosa y la insulina administrada en los 10 adultos del Simulador UNLP.

La mayor diferencia que se observa en la Figura 4.6 es en el pico de glucosa debido a la primera comida. Esto se debe a que el ARG1 aplica un bolo de corrección con anterioridad al detectar una persistencia en hiperglucemia. Por otro lado, con el nuevo algoritmo, se observa una mejora en el tiempo de establecimiento de la glucemia hacia el final de la simulación. Estos resultados pueden verse en la Tabla 4.6. Se destaca el aumento del TIR con el ARG1 (63,98% vs 69,08%) sin aumentar significativamente la cantidad de insulina que se administra (49,92% vs 50,72%). En la tabla se muestran las medianas de los tiempos en rango de la glucosa y la insulina total administrada junto con el cuartil 1 y 3 correspondiente a los 10 adultos. Esto se realiza para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas de simulación.



Figura 4.6: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG1.

Estrategia	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ARG	148.73	49.92	29.32	0.00	63.98	36.02	6.04
	[147.35, 157.03]	[47.03, 57.74]	[27.01, 31.70]	[0.00, 0.00]	[61.61, 67.01]	[32.99, 38.39]	[4.70, 6.70]
ARG1	142.89	50.72	29.76	0.00	69.08	30.92	6.35
	[142.14, 150.79]	[47.41, 57.62]	[28.32, 30.59]	[0.00, 0.00]	[62.22, 70.43]	[29.57, 37.78]	[4.52, 7.70]
$\rho$ -valor	0.0029 *	0.0234 \$	0.6377	1.0000	0.0098 *	0.0098 *	0.4609

Tabla 4.6: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 4.5. Estrategias de protección contra episodios de hipoglucemia

La nueva estrategia de esta capa de seguridad se basa en el algoritmo de la capa de hipoglucemia del ARG. Esta decisión se tomó luego de hacer un estudio de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos mencionados anteriormente, en los que se consiguió que el porcentaje de tiempo en hipoglucemia sea reducido.

#### Capa de Hipoglucemia:

La nueva propuesta presentada en el Algoritmo 7 se realizó luego de hacer varios análisis del funcionamiento de la capa de hipoglucemia original del ARG. Para poder evitar un evento hipoglucémico con mayor anticipación se modificaron las líneas 1 y 3 del Algoritmo 4. De esta manera, esas condiciones se cumplen para valores mayores de glucemia y también pueden cumplirse considerando la estimación de la glucemia en un horizonte de predicción de 35 minutos  $(g_{35}^{2}[mg/dl])$ . En ambos casos, el promedio de los últimos 3 valores del vector de derivadas debe ser menor o igual que cero. Las condiciones siguientes se mantienen de la misma forma que en la capa original, la única modificación que se realiza es en la línea 8, donde se considera que sólo es necesario cumplirse que el promedio del vector de derivadas sea menor a -0.5. Al igual que en el ARG, el algoritmo disminuye el límite de IOB y activa hypoFlag si se predice una hipoglucemia y lo mantiene en un valor fijo ( $IOB_{Small}$ ) el resto del tiempo.

Algoritmo 7: Capa de hipoglucemia modificada

1 if  $(g_{30}(end) < 70 \text{ or } \hat{g}_{35} < 50)$  and  $der(1:3) \le 0$  then  $IOB_{Max}(end) = 0$  $\mathbf{2}$ **3** else if  $(g_{30}(end) < 75 \text{ or } \hat{g}_{35} < 60)$  and  $der(1:3) \leq 0$  then  $IOB_{Max}(end) = 0.5 * IOB_{Basal}$  $\mathbf{4}$ 5 end 6 if AggOn = 0 then if mcount = 0 and hypoFlag = 0 then 7 if der < -0.5 then 8 if  $\hat{g_{15}} < 70$  then 9  $IOB_{Max}(end) = 0.5 * IOB_{Basal}$ 10 else if  $\hat{g}_{15} < 100$  then 11  $IOB_{Max}(end) = 0.75 * IOB_{Basal}$ 12else if  $\hat{g}_{15} < g_{ref}$  then 13 $IOB_{Max}(end) = IOB_{Basal}$  $\mathbf{14}$ else if extAgg = 0 then 15 $IOB_{Max}(end) = IOB_{Small}$ 16 $\mathbf{end}$  $\mathbf{17}$ else 18 if extAgg = 0 then 19  $IOB_{Max}(end) = IOB_{Small}$ 20 end  $\mathbf{21}$ end 22 end  $\mathbf{23}$ 24 end

# 4.5.1. Simulaciones con escenario ideal

El escenario ideal que se utiliza se basa en las 3 comidas de carbohidratos puros mencionadas en la Sección 4.3, sin ruido y sin errores en los cálculos de los parámetros clínicos de los pacientes. Se compara el ARG original con una nueva estrategia que reemplaza únicamente la capa de hipoglucemia de este algoritmo. A esta última estrategia se la llamará ARG2.



Figura 4.7: ARG: simulación del adulto 6 con escenario ideal. En la parte superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En el centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite máximo.



Figura 4.8: ARG2: simulación del adulto 6 con escenario ideal. En la parte superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En el centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite máximo.

Bajo este escenario, no se observan grandes diferencias entre las dos propuestas. Realizan la detección de un evento de hipoglucemia al mismo tiempo limitando la insulina que puede administrar la bomba. El mayor cambio que se puede ver es luego de la última comida, donde el algoritmo ARG activa y desactiva de manera intermitente la capa de hipoglucemia (Figura 4.7) y el ARG2 consigue filtrar mejor el ruido manteniendo la capa activada, ya que, la derivada sigue siendo negativa y el valor de glucosa bajo (Figura 4.8).

La Tabla 4.7 muestra las diferencias entre ambos algoritmos para el adulto 6. Estas resultan pequeñas, tanto en el porcentaje de tiempo en un rango de glucosa como la cantidad de insulina administrada. La simulación se realiza en el intervalo de las 6 hasta las 30 horas.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]
ARG	0	74.18	25.82	14.16	63.84
ARG2	0	74.12	25.88	14.23	63.54

Tabla 4.7: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 6 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina para el intervalo de 6 a 30 horas.

Para hacer una comparación entre los dos algoritmos se realiza una simulación poblacional (Figura 4.9), la cual contiene información de los 10 adultos. Puede verse que las diferencias no son significativas, esto se debe a que no se produce ningún evento hipoglucémico que pueda marcar una variación entre el desempeño de las propuestas.



Figura 4.9: Simulación poblacional: escenario ideal. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG2.

Estrategia	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ARG	119.39	40.02	39.96	0.00	72.80	27.20	7.01
	[114.00, 122.48]	[37.88, 48.27]	[36.58, 44.38]	[0.00, 0.00]	[70.77, 76.21]	[23.79, 29.23]	[4.01, 9.84]
ARG2	119.69	40.02	39.59	0.00	72.24	27.76	7.91
	[116.09, 122.75]	[37.71, 47.77]	[35.98, 44.01]	[0.00, 0.00]	[70.80, 76.11]	[23.89, 29.20]	[4.01, 10.11]
$\rho$ -valor	0.1289	0.0391 \$	0.0742	1.0000	0.0156 <i>\phi</i>	0.0156 <i>\phi</i>	0.1250

La Tabla 4.8 deja observar que las dos estrategias para el escenario ideal obtienen aproximadamente los mismos resultados.

Tabla 4.8: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 4.5.2. Simulaciones con error en las mediciones

Para realizar una comparación entre el ARG y el ARG2 se realizan simulaciones con escenarios no ideales en el Simulador UNLP. Se aumenta el perfil de insulina basal del paciente al 150 % del valor nominal para conseguir un error de estado estacionario, lo que produce episodios de hipoglucemia. Por otro lado, se utilizan las comidas mixtas de la Sección 4.3, un vector de ruido y la capa de hiperglucemia original para comparar solamente el funcionamiento de la capa que previene hipoglucemias.



Figura 4.10: ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 1 del Simulador UNLP.


Figura 4.11: ARG2: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 1 del Simulador UNLP.

La Figura 4.10 corresponde a la simulación del adulto 1 con la capa de hipoglucemia del ARG. Puede observarse que se limita por completo el suministro de insulina únicamente cuando el paciente se encuentra en valores muy bajos de glucemia. Esto sucede, por ejemplo, en el intervalo entre las 5 y 10 horas del inicio de simulación, lo que además de ser sumamente peligroso, limita la insulina por completo por un largo período de tiempo y no logra contrarrestar el efecto de la primera comida. Con el ARG2 (Figura 4.11) se consigue limitar la insulina previo a que las muestras de glucemia lleguen a valores por debajo de los 70[mg/dl], lo que consigue controlar la hipoglucemia y compensar mejor la comida. Esto reduce considerablemente el porcentaje de tiempo en TBR y en TAR que se muestran en la Tabla 4.9.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]
ARG	20.41	72.2	7.39	0	59.04
ARG2	14.68	80.37	4.95	0	59.64

Tabla 4.9: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 1 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina en el intervalo de 0 a 32 horas de simulación.

En la Figura 4.12 se muestra la comparación de ambos algoritmos teniendo en cuenta el comportamiento de los 10 adultos del Simulador UNLP. En el intervalo de tiempo entre las 0 y las 10 horas de la simulación se observa que el valor medio de la glucosa con el ARG2 se mantiene en el rango de normoglucemia. Pero la desviación estándar indica que alguno de los pacientes virtuales alcanza valores de glucosa por debajo del rango deseado. Por otro lado, con el ARG, tanto el valor medio de glucemia como su desviación estándar permanecen un porcentaje de tiempo en hipoglucemia. Esto demuestra que con esta última estrategia hay más pacientes que padecen episodios hipoglucémicos. Debe destacarse que los bolos son calculados por la capa de hiperglucemia del ARG y en algunos pacientes producen que la glucemia alcance valores por debajo de 70[mg/dl].



Figura 4.12: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG2.

En la Tabla 4.10 se muestran los resultados estadísticos de los tiempos en rango. Se puede ver que con el ARG2 se logra aumentar el porcentaje de TIR para toda la población debido no solo a una disminución del TBR sino que también de los valores de TAR180 y TAR250.

Estastasia	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
Estrategia	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	108.04	59.14	38.65	14.52	72.20	10.67	0.00
ARG	[107.20, 109.43]	[53.54, 66.53]	[34.80, 41.93]	[11.50, 19.17]	[69.90, 79.97]	[5.67, 15.12]	[0.00, 1.52]
ADCO	104.84	60.22	37.91	14.21	76.99	9.21	0.00
Ang2	[102.41, 109.42]	[54.57, 65.99]	[33.26, 39.84]	[11.00, 16.68]	[72.10, 81.66]	[5.28, 11.80]	[0.00, 0.00]
$\rho$ -valor	0.2783	0.0537	0.2783	0.4131	0.1016	0.1016	0.3750

Tabla 4.10: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 4.6. Evaluación del desempeño del nuevo algoritmo de seguridad

En esta sección se muestra la nueva estrategia incluyendo las capas de seguridad contra hiper e hipoglucemias y se compara el desempeño de la misma con el del algoritmo ARG original. Para demostrar el funcionamiento de ambas estrategias se utilizan tres escenarios: uno ideal con comidas con carbohidratos puros y dos de comidas mixtas, con ruido y errores del 25% y 50% del perfil de insulina basal.

### 4.6.1. Simulaciones con escenario ideal

El escenario correspondiente a estas simulaciones no contiene ruido y tampoco errores en los cálculos de los parámetros clínicos de los pacientes. Nuevamente se utilizan las 3 comidas con perfil de absorción constante que se introdujeron en la Sección 4.3. Para diferenciar las dos estrategias, se hará referencia a la nueva como  $ARG \blacklozenge$ .



Figura 4.13: ARG: simulación del adulto 10 con escenario ideal. En la parte superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En el centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite máximo.



Figura 4.14: ARG $\phi$ : simulación del adulto 10 con escenario ideal. En la parte superior se observa la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En el centro se puede ver la insulina y por último la IOB con su límite máximo.

La Figura 4.13 corresponde al algoritmo original y la Figura 4.14 a la nueva propuesta completa. Las capas de hiperglucemia no se activa ya que las comidas, a pesar de ser de grandes cantidades de gramos de CHO, se absorben de forma rápida y no es necesario administrar ningún bolo de corrección. Los picos de glucemia correspondientes a la segunda y a la tercer comida son más bajos con el ARG puesto que el ARG $\blacklozenge$  actúa frente a una posible hipoglucemia por más tiempo, limitando la cantidad de insulina que entrega la bomba. Esto se ve representado en la Tabla 4.11, donde el ARG consigue un mayor porcentaje de TIR.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]
ARG	0	81.26	18.74	2.29	43.42
ARG♦	0	80.5	19.5	2.29	43.02

Tabla 4.11: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 10 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el intervalo de 6 a 30 horas de simulación.

En la Figura 4.15 se observa la simulación poblacional de las dos propuestas. Puede verse una gran similitud entre los resultados pero el valor medio de glucemia del ARG consigue menores picos prandiales. Las diferencias se deben a que el ARG  $\blacklozenge$  activa la capa de hipoglucemia por más tiempo que la estrategia original. Esta activación puede parecer innecesaria en estos casos donde se predice una evento hipoglucémico falso. Pero como pudo verse en la Sección 4.5.2, donde la glucemia alcanza valores por debajo de los deseados, la activación tardía puede afectar negativamente al momento de compensar una comida.



Figura 4.15: Simulación poblacional: escenario ideal. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como  $ARG \blacklozenge$ .

Estrategia	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	119.39	40.02	39.96	0.00	72.80	27.20	7.01
ARG	[114.00, 122.48]	[37.88, 48.27]	[36.58, 44.38]	[0.00, 0.00]	[70.77, 76.21]	[23.79, 29.23]	[4.01, 9.84]
APCA	119.69	40.02	39.59	0.00	72.24	27.76	7.91
ANG	[116.09, 122.75]	[37.71, 47.77]	[35.98, 44.01]	[0.00, 0.00]	[70.80, 76.11]	[23.89, 29.20]	[4.01, 10.11]
o-valor	0.1289	0.0391 0	0.0742	1 0000	0.0156 \lambda	0.0156 \lambda	0.1250

Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 4.12:

Tabla 4.12: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

## 4.6.2. Simulaciones con error en las mediciones

Para comparar el funcionamiento de las estrategias se propone un escenario más realista, con comidas mixtas, ruido en las mediciones y error en el perfil de insulina basal de los pacientes. Primero, se modifica este valor para obtener una tendencia de la glucosa a valores por debajo del rango deseado y luego, para tener episodios de hiperglucemia.

#### Escenario con tendencia a hipoglucemias

Para generar una tendencia de la glucemia a valores por debajo del valor de referencia se modifica el valor del perfil de insulina basal a un 150 % del valor nominal. El ARG (Figura 4.16), en el intervalo de tiempo entre las 5 y 10 horas del comienzo de la simulación, alcanza valores más bajos de glucemia a comparación del ARG $\blacklozenge$  (Figura 4.17). Con este último algoritmo se administra un bolo por la primera comida ya que al haber limitado más la insulina que entrega la bomba, no se consigue compensar el pico prandial como lo hace el ARG.

Por otro lado, la acumulación de insulina debido al bolo logra que los picos posteriores de glucemia sean menores. Por último, ambas estrategias administran un bolo hacia el final de la simulación. La nueva capa de hiperglucemia detecta la crecida de glucosa con mayor rapidez, lo que produce bajar el pico sin provocar un episodio de hipoglucemia como lo hace la estrategia original.



Figura 4.16: ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 5 del Simulador UNLP.



Figura 4.17: ARG $\phi$ : escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 5 del Simulador UNLP.

Los porcentajes de tiempo en un rango de glucosa, la cantidad de insulina y los bolos administrados puede verse en la Tabla 4.13.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]	N° Bolos	Bolos calculados[U]
ARG	10.1	73.92	15.98	0	52.32	1	1.04
ARG♦	5.67	81.88	12.44	0	53.52	2	2.75

Tabla 4.13: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 5 permaneció en un determinado rango, cantidad de insulina y bolos administrados desde el inicio hasta las 32 horas de simulación.

La comparación del desempeño entre el ARG y el ARG♦ puede verse en la Figura 4.18. En la que se observa el comportamiento de la glucemia y la insulina administrada para los 10 pacientes ante un escenario no ideal.



Figura 4.18: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como  $ARG \neq$  la nueva propuesta como  $ARG \blacklozenge$ .

Como se puede ver, ninguna de las dos estrategias consigue evitar que la glucemia alcance valores menores a 70[mg/dl] pero la nueva protección frente a hipoglucemias consigue controlar estos episodios con mayor rapidez. Por esta razón, el TBR, que se muestra en la Tabla 4.14, disminuye (14,52 % vs 10,2 %). Debido a la persistencia en valores altos de glucosa, el ARG $\blacklozenge$  calcula bolos de corrección luego de la primera comida. En algunos pacientes más sensibles a la insulina, esto causa una hipoglucemia en torno a las 15 horas de simulación. Otra cosa a destacar es que a pesar de utilizar aproximadamente la misma cantidad de insulina, el ARG $\blacklozenge$ consigue disminuir el TAR. Debe tenerse en cuenta que el error en la basal utilizado para este escenario es considerablemente grande para forzar una activación de las capas durante las simulaciones.

Estudiania	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
Estrategia	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	108.04	59.14	38.65	14.52	72.20	10.67	0.00
ARG	[107.20, 109.43]	[53.54, 66.53]	[34.80, 41.93]	[11.50, 19.17]	[69.90, 79.97]	[5.67, 15.12]	[0.00, 1.52]
	106.82	59.54	37.27	10.20	80.43	8.95	0.00
Ang	[102.11, 110.00]	[53.94, 67.54]	[33.40, 39.91]	[8.88, 17.74]	[70.25, 82.67]	[5.28, 14.13]	[0.00, 0.00]
$\rho$ -valor	0.7002	0.0244 \$	0.1475	0.0322 \$	0.0254 \$	0.2402	0.3750

Tabla 4.14: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

#### Escenario con tendencia a hiperglucemias

Para generar episodios de hiperglucemias se modifica el valor del perfil de insulina basal a un 75 % del valor nominal. De esta manera cada capa de seguridad calcula y administra bolos de distinto tamaño y en distinto momento, lo que resulta útil a la hora de comparar el desempeño del algoritmo ARG(Figura 4.19) con el ARG(Figura 4.20).

La gran diferencia que se aprecia entre las figuras es el pico causado por la primera comida. Donde el ARG $\blacklozenge$  detecta una persistencia en hiperglucemia con mayor anticipación que el ARG. Este último da un bolo cuando la glucosa ya se encuentra descendiendo y pasadas varias horas en valores muy altos de glucemia. Otra cosa a destacar del ARG $\blacklozenge$  es el hecho de que todos los bolos administrados consiguieron adelantarse ante una crecida de glucosa y, en consecuencia, consigue un mejor control de la glucemia al final de la simulación. Por otro lado, en la Figura 4.19 puede observarse que el bolo de las 13.5 y el de las 26.42 horas, si no hubiese una tendencia a hiperglucemia, podrían haber producido una hipoglucemia severa ya que son calculados a pesar de que la glucosa se encuentra en descenso. Con el ARG, el límite de IOB es independiente de los bolos postprandiales, lo que puede resultar en el cálculo de un bolo que no tiene efecto.



Figura 4.19: ARG: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 7 del Simulador UNLP.



Figura 4.20: ARG $\phi$ : escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 7 del Simulador UNLP.

En la Tabla 4.15 se puede ver el aumento de porcentaje en TIR que se logra con el ARG (51,33 % vs 59,92 %). Esto se debe a una disminución en los valores de TAR180 (48,67 % vs 40,08 %) y TAR250 (29,52 % vs 22,54 %). Esto se consigue aproximadamente con la misma cantidad de unidades de insulina que administra el ARG.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]	N° Bolos	Bolos calculados[U]
ARG	0	51.33	48.67	29.52	51.72	5	11.88
ARG♦	0	59.92	40.08	22.54	52.52	6	10.74

Tabla 4.15: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 7 permaneció en un determinado rango, cantidad de insulina y bolos administrados en el intervalo de 0 a 32 horas de simulación.

Por último, en la simulación poblacional de la Figura 4.21 puede observarse con mayor claridad que la nueva estrategia reduce considerablemente el porcentaje en TAR luego de la primera y la última comida. Estos resultados se ven reflejados también en la Tabla 4.16. Ambas estrategias consiguen establecerse cerca del valor de referencia hacia el final de la simulación pero el algoritmo original con mayores oscilaciones.



Figura 4.21: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 pacientes. En la segunda el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG 
oble.

Estadouis	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250
Estrategia	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	148.73	49.92	29.32	0.00	63.98	36.02	6.04
ARG	[147.35, 157.03]	[47.03, 57.74]	[27.01, 31.70]	[0.00, 0.00]	[61.61, 67.01]	[32.99, 38.39]	[4.70, 6.70]
ADCA	144.33	51.02	28.72	0.00	69.03	30.97	4.84
ANG	[141.65, 153.27]	[47.62, 58.55]	[27.35, 30.04]	[0.00, 0.00]	[63.89, 70.50]	[29.50, 36.11]	[4.20, 7.30]
$\rho$ -valor	0.0009 *	0.0049 *	0.3652	1.0000	0.0009 *	0.0009 *	0.0576

Tabla 4.16: Resultados de la simulación correspondiente a los 10 adultos para cada estrategia en el intervalo de 0 a 32 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no perimétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 4.7. Conclusiones

Al inicio de este capítulo se analizaron los resultados de los ensayos clínicos realizados en 2021 por el grupo de trabajo. En particular, se estudió el comportamiento de las capas de seguridad del ARG observando que la capa de hipoglucemia tuvo un buen desempeño. En cambio, la capa de hiperglucemia no logró reducir el TAR en la mayoría de los casos, haciendo que los pacientes tengan repetidos episodios de hiperglucemia. Esto puso en evidencia la necesidad de buscar una alternativa para los criterios de activación de las capas. A partir de esta conclusión, se presentaron algunos algoritmos publicados en la literatura y los módulos auxiliares utilizados en el algoritmo ARG. Todos estos análisis contribuyeron en la creación de una nueva estrategia que asegure la protección contra hiper e hipoglucemias.

Realizando simulaciones con distintos escenarios, se pudo evaluar la robustez del algoritmo presentado y hacer comparaciones entre el desempeño del ARG con las capas originales y con las nuevas propuestas. En general, se obtuvieron mejores resultados con respecto a los tiempos en rango cambiando los criterios de activación y corrigiendo comportamientos no deseados. Por otro lado, se logró una mejor distribución en la aplicación de los bolos de insulina, lo que permite que estos sean más conservadores reduciendo una posible sobreactuación por parte del algoritmo.

# Capítulo 5

# Reformulación del algoritmo ARG para sistemas de Páncreas Artificial

En este capítulo se presenta la nueva estructura del algoritmo ARG, la cual está formada por el controlador SPD y las nuevas capas de protección frente a hiper e hipoglucemias. De ahora en más se la llamará ARG<sup>\*</sup>.



Figura 5.1: Diagrama de bloques del algoritmo ARG reformulado.

En la Figura 5.1 se puede observar el diagrama de bloques de la nueva estructura del algoritmo. Los bloques en color lila representan las estrategias desarrolladas en esta tesis. La acción de control u, calculada por el SPD más la insulina basal, se ve modificada por las capas de seguridad. En el caso de detectar un episodio de hiperglucemia, estas calculan un bolo de corrección de insulina que se suma a la variable u obteniendo u\*y, además, aumentan el límite de IOB (IOBmax). Este límite es disminuido por las capas si se predice una hipoglucemia.

A continuación, se realiza la comparación con la estrategia original utilizando distintos escenarios planteados en el Simulador UNLP.

# 5.1. Evaluación *in silico* del nuevo algoritmo

En esta Sección se muestra una comparación entre el ARG original y el ARG\* bajo distintos escenarios.

## 5.1.1. Escenario ideal

Las simulaciones se realizan sin ruido en el CGM y sin errores en los cálculos de los parámetros clínicos de los pacientes. Por otro lado, se consideran 3 comidas de carbohidratos puros, una de 100 gramos de CHO a las 7 horas, una de 50 gramos de CHO a las 18 horas y la última de 80 gramos de CHO a las 23 horas. El intervalo de observación es desde las 6 hasta las 30 horas de simulación.



Figura 5.2: Simulación poblacional: escenario ideal. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG\*.

En la Figura 5.2 se observan los gráficos de una simulación poblacional que compara las dos estrategias. Puede notarse una mejora en la compensación de las comidas cuando se utiliza el ARG<sup>\*</sup>, obteniendo menores picos de glucemia. Otra particularidad que se puede ver, es el comportamiento oscilatorio en la glucosa que representa al SPD en las etapas postprandiales, en especial luego de la segunda comida. Sin embargo, en la Tabla 5.1 se muestra que no hay variaciones en las medianas de la glucemia ni una gran diferencia en el porcentaje de TIR. Lo que sí se puede destacar de la nueva estrategia es una disminución significativa en el valor de TAR250 y CV.

Estudiania	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250	Tiempo SAFE
Estrategia	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	117.32	40.02	38.70	0.00	77.06	22.94	6.63	12.33
ANG	[113.15, 121.24]	[36.32, 48.52]	[36.07, 44.58]	[0.00, 0.00]	[73.98, 80.43]	[19.57, 26.02]	[3.89, 9.78]	[10.07, 19.44]
ADC*	118.13	41.13	36.21	0.00	77.62	22.38	6.28	21.53
Ang	[113.72, 122.77]	[36.00, 47.62]	[33.11, 41.31]	[0.00, 0.00]	[74.12, 79.74]	[20.26, 25.88]	[2.29, 8.67]	[18.06, 22.57]
$\rho$ -valor del								
test de	0.432	0.922	0.002 *	1.000	0.203	0.203	0.004 *	0.002 *
Wilcoxon								

Tabla 5.1: Resultados de simulación con escenario ideal en el intervalo de 6 a 30 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

## 5.1.2. Escenario con error en las mediciones

El escenario que se propone para realizar las simulaciones consiste en 3 comidas mixtas: un desayuno de 120 gramos a las 7 horas, la segunda de 47 gramos a las 18 horas que contiene pan, leche, azúcar negra, banana y jugo de naranja y una última de 56 gramos de cebada a las 25 horas del inicio de simulación.

Los perfiles de absorción de las comidas son los siguientes:



Figura 5.3: Curvas que representan el perfil de absorción de las comidas mixtas en función del tiempo.

La primer comida seleccionada corresponde a la número 30 y fue elegida por su tasa de aparición de glucosa elevada y su absorción lenta en el tiempo. La segunda es la número 43, que posee una rápida absorción pero su tasa de aparición de glucosa es elevada. Por último, la 56 contiene un segundo pico de glucemia y es de lenta absorción. Para generar una simulación más realista se considera un vector de ruido en el CGM y un error en el perfil de insulina basal de los pacientes virtuales.

#### Escenario con tendencia a hipoglucemias

Con el objetivo de evaluar el desempeño del algoritmo frente a repetidos eventos hipoglucémicos, en esta Sección, se aumenta la insulina basal de los pacientes al 150% del valor nominal.

La Figura 5.4 contiene los gráficos de la glucemia, la insulina y la IOB del adulto 3 obtenidos con el ARG. En particular, se observan tres eventos de hipoglucemia a las 13.55, a las 22.1 y a las 31.3 horas. En dónde las capas de seguridad contra hipoglucemia se activan, pero no son capaces de evitar los bajos niveles de glucemia. Por otra parte, en la Figura 5.5 se muestra el mismo caso pero bajo el tratamiento del ARG<sup>\*</sup>, el cual logra reducir el TBR (21,14 % vs 8,33 %). En la Tabla 5.2 se muestran las métricas resultantes para este paciente con ambas estrategias. También, se puede destacar disminución del TAR180 (18,38 % vs 16,66 %) y del TAR250 (2,18 % vs 0 %).



Figura 5.4: ARG original: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 3 del Simulador UNLP.



Figura 5.5: ARG<sup>\*</sup>: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 3 del Simulador UNLP.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]
ARG	21.14	60.48	18.38	2.18	63.64
ARG*	8.33	75.01	16.66	0.00	65.32

Tabla 5.2: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 3 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el intervalo de 6 a 35 horas de simulación.

Para comparar como se comportan ambas estrategias frente a variación interpaciente y un escenario con tendencia a hipoglucemia, en la Figura 5.6 se puede observar, el valor medio y la desviación estándar de la glucemia y la insulina obtenidas con los 10 adultos del simulador. Nuevamente resulta en una reducción del TBR, especialmente luego de la primera comida. El ARG\* mantiene a la mayoría de los pacientes por encima de los 70 [mg/dl], mientras que con el ARG la glucosa media alcanza valores por debajo del mismo. Además, las nuevas capas de seguridad logran reducir el comportamiento oscilatorio del SPD en el período postprandial de la primer comida. Por otro lado, el segundo pico de glucosa es menor con la propuesta original ya que al momento de la ingesta, la glucemia se encuentra descendiendo con una pendiente muy pronunciada. Por último, ninguna de las dos estrategias logra evitar la hipoglucemia del intervalo entre las 20 y las 25 horas sin embargo, con el ARG\* se consigue una mejor regulación de la glucosa durante el resto del tiempo.



Figura 5.6: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG\*.

Como se observa en la Tabla 5.3, con el ARG<sup>\*</sup> se consigue aumentar significativamente el TIR. Esto se logra por una reducción considerable del TBR (17% vs 9,88%), a pesar de administrar mayor cantidad de insulina. Por lo que, en principio, el ARG<sup>\*</sup> tiene un mejor desempeño cuando se sobreestima la insulina basal del paciente.

Faturtania	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250	Tiempo SAFE
Estrategia	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ADC	110.15	53.39	41.73	17.00	72.98	10.91	0.00	28.59
Ang	[98.72, 115.29]	[46.72, 61.22]	[38.97, 43.82]	[13.84, 18.78]	[64.22, 76.05]	[7.01, 18.50]	[0.00, 1.32]	[25.00, 31.90]
ADC*	106.68	54.28	39.29	9.88	76.97	11.69	0.00	28.30
Ang	[99.11, 109.20]	[46.54, 62.07]	[37.54, 41.93]	[8.16, 14.24]	[74.44, 79.84]	[9.42, 13.73]	[0.00, 0.00]	[26.15, 34.77]
$\rho$ -valor del								
test de	0.160	0.432	0.049 \$	0.049 \$	0.027 ◊	0.242	0.500	0.607
Wilcoxon								

Tabla 5.3: Resultados de simulación con escenario del 150 % de insulina basal en el intervalo de 6 a 35 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

#### Escenario con tendencia a hiperglucemias

En este escenario se disminuye al 75 % el valor nominal de insulina basal, lo que produce un error estacionario que genera una tendencia en la glucosa a permanecer en valores elevados. En este caso, se analiza la evolución de glucemia del adulto 7 del Simulador UNLP con cada algoritmo. La principal diferencia que se puede apreciar, es en el pico de glucosa correspondiente a la primer comida. En la Figura 5.7 se observa que el ARG administra dos bolos ya que no logra controlar la persistencia en hiperglucemia debido a que la insulina se encuentra limitada por el SAFE. Por el contrario, el ARG\* (Figura 5.8), al detectar que la glucosa no disminuye, calcula un bolo y aumenta el límite de IOB. Esto permite aplicar mayor cantidad de acción de control y reducir más rápido el pico de glucosa. Además, el bolo del  $ARG^*(10.5 \text{ horas})$  se da una hora antes que el primer bolo del ARG (11.5 horas).

En general, con la nueva estructura, el cálculo de los bolos se realiza con anticipación ante un aumento de glucosa, lo que ayuda al controlador a mantenerla en el rango deseado. De esta manera, el SPD consigue reducir los picos de glucosa debidos a las dos comidas siguientes. Estos resultados se ven reflejados en la Tabla 5.4, en donde el TAR, con la nueva propuesta, disminuye aproximadamente un 23% y en consecuencia, aumenta el TIR.



Figura 5.7: ARG original: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 7 del Simulador UNLP.



Figura 5.8: ARG<sup>\*</sup>: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucosa en plasma y la medida por el CGM. En la segunda, la insulina suministrada por la bomba y en la última la IOB estimada con su límite para el adulto 7 del Simulador UNLP.

Estrategia	TBR[%]	TIR[%]	TAR180[%]	TAR250[%]	Insulina Total[U]	N° Bolos	Bolos calculados[U]
ARG	0	49.28	50.72	21.54	44.52	3	6.56
ARG*	0	72.26	27.74	14.70	48.00	5	5.28

Tabla 5.4: Porcentaje de tiempo en el que la glucosa del adulto 7 permaneció en un determinado rango y cantidad de insulina administrada en el intervalo de 6 a 35 horas de simulación.

La Figura 5.9 compara el desempeño de ambos algoritmos en la población de los 10 adultos del simulador. En primer lugar, se puede destacar que el pico de glucosa de la primer comida se ve reducido con mayor rapidez usando el tratamiento del ARG\* debido a los bolos aplicados por la capa de hiperglucemia. Con respecto a las demás comidas, también se consigue una reducción considerable en el valor máximo que alcanza la glucosa. La Tabla 5.5 muestra que, con la nueva estrategia se consigue un valor de glucemia más próximo a la referencia, un aumento en el TIR (73,78% vs 78,17%) y una disminución de tiempo en hiperglucemia de un sigma de la población.



Figura 5.9: Simulación poblacional: escenario con comidas mixtas y error en las mediciones. En la primera fila se observa el comportamiento de la glucemia media y la desviación estándar de los 10 adultos. En la segunda, el promedio de la insulina administrada por la bomba. El algoritmo original queda representado como ARG y la nueva propuesta como ARG\*.

Estrategia	Glucemia	Insulina	CV	TBR	TIR	TAR180	TAR250	Tiempo SAFE
	[mg/dl]	[U]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
ARG	142.25	42.52	28.10	0.00	73.78	26.22	2.58	12.50
	[137.47, 145.90]	[39.82, 50.42]	[26.57, 31.39]	[0.00, 0.00]	[71.91, 74.61]	[25.39, 28.09]	[0.00, 7.81]	[11.78, 13.22]
ARG*	131.05	44.56	27.79	0.00	78.17	21.83	2.90	16.95
	[124.61, 135.20]	[41.06, 53.20]	[26.56, 29.97]	[0.00, 0.00]	[77.25, 78.92]	[21.08, 22.75]	[0.00, 3.56]	[14.94, 20.11]
$\rho$ -valor del								
test de	0.049 \$	0.064	0.492	1.000	0.004 *	0.004 *	0.469	0.002 *
Wilcoxon								

Tabla 5.5: Resultados de simulación con escenario del 75% de insulina basal en el intervalo de 6 a 35 horas. Se muestran las medianas junto con el cuartil 1 y 3 para cada controlador y en la última fila el  $\rho$ -valor del test no paramétrico de Wilcoxon ( $\diamond$  para  $\rho < 0.05$ ,  $\star$  para  $\rho < 0.01$  y \* para  $\rho < 0.005$ ).

# 5.2. Conclusiones

En este Capítulo se unificaron las propuestas realizadas en los capítulos 3 y 4 resultando en una nueva estructura del algoritmo ARG. Como conclusión, se puede destacar el buen desempeño del ARG\* observado durante la evaluación *in silico*. En general, se consiguió mejorar el tiempo en rango en todos los escenarios planteados.

En particular, la combinación entre el SDP y las nuevas capas de seguridad, logran compensar el efecto de las comidas de manera más rápida debido a una mejor distribución en el tiempo de la insulina. También, en algunos casos, las capas de protección reducen las oscilaciones que presenta el controlador.

# Capítulo 6 Conclusiones y trabajo futuro

En esta tesis se trabajó sobre 3 puntos principales. En primer lugar, se analizó el reemplazo del controlador SLQG del ARG por una estructura PD conmutada que simplifica su funcionamiento. Luego, se modificaron las capas de protección contra hiper e hipoglucemias para asistir al controlador principal cuando este no es capaz de corregir correctamente estos eventos. Por último, se implementó la nueva estructura que combina ambas modificaciones.

Con respecto al reemplazo del controlador no se obtuvo un peor desempeño, sino que, se observó que con una estructura más simple como lo es el PD, se consigue un rendimiento similar al del SLQG. Los resultados muestran una evolución de la glucosa distinta para cada controlador, lo que puede verse como una ventaja debido a la gran variabilidad interpaciente que existe. Por un lado, el PD está caracterizado por un comportamiento más oscilatorio que logra disminuir los picos de glucosa correspondientes a las comidas de manera más rápida. Para los pacientes con tendencia a hiperglucemias este controlador podría ser una buena opción. Por otro lado, el SLQG se distingue por tener una respuesta más suave y, a la vez, más lenta. Este comportamiento podría ser la solución para pacientes con mayor sensibilidad a la insulina.

En cuanto a las capas de seguridad, se realizó un estudio acerca del comportamiento de las mismas, tanto en los ensayos clínicos realizados en el año 2021 como en las simulaciones virtuales bajo distintos escenarios y pacientes. El análisis de estas capas y otras alternativas publicadas en la literatura contribuyeron en el desarrollo de la nueva estrategia presentada en esta tesis. Por un lado, se consiguió una corrección de comportamientos no deseados, cambiando criterios de activación de las capas para lograr un mejor control glucémico. Por otro lado, se calculan bolos más conservadores ya que a la hora de administrarlos se aumenta el límite de IOB para no recortar los mismos. Además, se consiguió que el algoritmo se anticipe a los posibles episodios de hipo e hiperglucemia actuando en consecuencia. En general, se comprobó que una mejor distribución de los bolos puede aumentar significativamente el TIR sin aplicar mayor cantidad de insulina durante el tratamiento.

Una vez implementadas las modificaciones del algoritmo, se unificaron para obtener una nueva versión del ARG. Del análisis comparativo se destaca una mejora en la compensación de las comidas y una anticipación en la activación de la capa de hipoglucemia, lo que reduce la permanencia en valores no deseados de la glucosa. En resumen, durante el análisis in silico del nuevo ARG se observaron buenos resultados cumpliendo con el objetivo principal que tienen los sistemas de regulación automática de glucosa, el cual es mantener al paciente dentro del rango de glucemia deseado la mayor cantidad de tiempo posible. No obstante, siempre es posible mejorar las estrategias utilizadas. Por lo que, en un futuro se podría trabajar la idea de utilizar distintos controladores para hacer más robusto el sistema frente a la variación intrapaciente que existe y poder hacer un tratamiento más personalizado para cada paciente. Para ello, se deberían comparar el algoritmo frente a otras estrategias de control y analizar el comportamiento de cada una. Por último, evaluar la nueva estrategia in vivo. Para cumplir este objetivo se necesita implementar el algoritmo en una plataforma para ensayos clínicos, en este caso InsuMate, adaptando el mismo al lenguaje que utiliza la misma.

# Bibliografía

- Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. J Diabetes Sci Technol, 8(1):26–34, January 2014.
- [2] C. Dalla Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Trans Biomed Eng*, 54(10):1740–1749, 2007.
- [3] Roberto Visentin, Enrique Campos-Náñez, Michele Schiavon, Dayu Lv, Martina Vettoretti, Marc Breton, Boris P. Kovatchev, Chiara Dalla Man, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(2):273– 281, 2018. PMID: 29451021.
- [4] N Rosales. Modelado y Simulación de Tecnologías para el Tratamiento de la Diabetes. PhD thesis, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Bs. As., Argentina, 2020.
- [5] G.M. Steil. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for proportional-integral-derivative control. J Diabetes Sci Technol, 7(6):1621– 1631, Nov 2013.
- [6] B. W. Bequette. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for model predictive control. J Diabetes Sci Technol, 7(6):1632–1643, 2013.
- [7] Richard Mauseth, I. B. 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*, 15(8):628–633, 8 2013.
- [8] L. Magni, D.M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. J Diabetes Sci Technol, 1(6):804–812, 2007.
- [9] Roman Hovorka, Kavita Kumareswaran, Julie Harris, Janet M Allen, Daniela Elleri, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Marianna Nodale, Helen R Murphy,

David B Dunger, Stephanie A Amiel, Simon R Heller, Malgorzata E Wilinska, and Mark L Evans. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ*, 342:d1855, 2011.

- [10] B. P. Kovatchev, E. Renard, C. Cobelli, H. C. Zisser, P. Keith-Hynes, S. M. Anderson, S. A. Brown, D. R. Chernavvsky, M. D. Breton, L. B. Mize, A. Farret, J. Place, D. Bruttomesso, S. Del Favero, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, L. Magni, F. Di Palma, C. Toffanin, M. Messori, E. Dassau, and F. J. Doyle. Safety of outpatient closed-loop control: First randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*, 37(7):1789–1796, April 2014.
- [11] I. Sala-Mira, J.L. Díez, and J. Bondia. Insulin limitation in the artificial pancreas by sliding mode reference conditioning and insulin feedback: an in silico comparison \*\*this work was supported by the spanish ministry of economy and competitiveness (mineco) through grant dpi2013-46982-c2-1-r and the eu through feder funds. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1):7743-7748, 2017. 20th IFAC World Congress.
- [12] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, and R.Sánchez-Peña. Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting. *Control Eng Pract*, pages 22–32, 2018.
- [13] A. Revert, F. Garelli, J. Picó, H. De Battista, P. Rossetti, J. Vehi, and J. Bondia. Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 60 (8):2113–2122, 2013.
- [14] P. Colmegna, R. S. Sanchez-Pena, and R. Gondhalekar. Control-oriented Linear Parameter-Varying model for glucose control in Type 1 Diabetes. In *IEEE Multi-Conference on Systems and Control*, pages 410–415, Buenos Aires, Argentina, 2016.
- [15] P. Colmegna, R. S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle III. Switched LPV glucose control in type 1 diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 63(6):1192–1200, June 2016.
- [16] Fabricio Garelli, Emilia Fushimi, Nicolás Rosales, Delfina Arambarri, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Luis Grosembacher, and Ricardo Sánchez-Peña. Primer ensayo clínico ambulatorio del páncreas artificial en argentina - trabajo enviado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 2021.

- [17] 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. Rodriguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Cherñavvsky, and L. Grosembacher. Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses. J Diabetes Sci Technol, 12(5):914–925, 2018.
- [18] UNLP. Patente: Insumate. tipo d-denominativa. instituto nacional de la propiedad intelectual. solicitante: Fabricio garelli. nro. referencia: 827774. ,, 2019.
- [19] G.M. Steil, C.C. Palerm, N. Kurtz, G. Voskanyan, A. Roy, S. Paz, and F.R. Kandeel. The effect of insulin feedback on closed loop glucose control. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5):1402–1408, 2011.
- [20] C.C. Palerm. Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 102(2):130–137, 2011.
- [21] Srinivas Laxminarayan, Jaques Reifman, and Garry M. Steil. Use of a food and drug administration-approved type 1 diabetes mellitus simulator to evaluate and optimize a proportional-integral-derivative controller. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6:1401 – 1412, 2012.
- [22] Lauren M. Huyett, Eyal Dassau, Howard C. Zisser, and Francis J. III Doyle. Design and evaluation of a robust pid controller for a fully implantable artificial pancreas. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(42):10311– 10321, 2015. PMID: 26538805.
- [23] 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*, 45(6):598–600, 2019.
- [24] John Wiley and Inc. Sons, editors. Applied Statistics and Probability for Engineers, third edition. admin, 2003.
- [25] Cappon G., Noaro G., Camerlingo N., Cossu L., Sparacino G., and Facchinetti A. A new decision support system for type 1 diabetes management. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc., November 2021.
- [26] Pinsker JE., Church MM., Brown SA., Voelmle MK., Bode BW., Narron B., Huyett LM., Lee JB., O'Connor J., Benjamin E., Dumais B., and Ly TT.

Clinical evaluation of a novel cgm-informed bolus calculator with automatic glucose trend adjustment. *Diabetes Technol Ther.*, pages 18–25, January 2022.

- [27] Noaro G., Cappon G., Vettoretti M., Sparacino G., Favero SD., and Facchinetti A. Machine-learning based model to improve insulin bolus calculation in type 1 diabetes therapy. *IEEE Trans Biomed Eng.*, January 2021.
- [28] Buckingham B., Chase HP., Dassau E., Cobry E., Clinton P., Gage V., Caswell K., Wilkinson J., Cameron F., Lee H., Bequette BW., and Doyle FJ 3rd. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care.*, pages 1013–1017, May 2010.
- [29] Dassau E., Cameron F., Lee H., Bequette BW., Zisser H., Jovanovic L., Chase HP., Wilson DM., Buckingham BA., and Doyle FJ 3rd. Real-time hypoglycemia prediction suite using continuous glucose monitoring: a safety net for the artificial pancreas. *Diabetes Care.*, pages 1249–1254, June 2010.
- [30] Cappon G., Pighin E., Prendin F., Sparacino G., and Facchinetti A. A correction insulin bolus delivery strategy for decision support systems in type 1 diabetes. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc., pages 1832–1835, November 2021.
- [31] F. León-Vargas. Design and implementation of a closed-loop blood glucose control system in patients with type 1 diabetes. PhD thesis, Universitat de Girona, 2013.