

ESQUEMAS DE TRANSICIÓN ENTRE LAZO ABIERTO Y LAZO CERRADO PARA EL CONTROL DE GLUCOSA IN VIVO

Nicolás Rosales, Emilia Fushimi, Hernán De Battista y Fabricio Garelli

Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI, UNLP-CONICET. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata. Calle 1 y 47, La Plata, Buenos Aires, Argentina, B1900TAG – nicolas.rosales@ing.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica que se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, que son las responsables de la secreción de insulina. La insulina es una hormona anabólica que estimula la absorción de glucosa y la sintetización de glucógeno. Por lo tanto, las personas con diabetes tipo 1 tienden a tener altos niveles de glucemia (presencia de glucosa en sangre), lo que puede causar complicaciones micro y macrovasculares. Hoy en día los tratamientos existentes que le permiten a las personas con ésta enfermedad mantenerse dentro de los límites de la normoglucemia (70 mg/dl - 180mg/dl) son: mediante varias inyecciones al día (MDI – Multiple Daily Injections); mediante bomba de infusión continua de insulina (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). Éste último permite la incorporación de algoritmos de control para regular la infusión de insulina por la bomba, con la ayuda de monitores continuos de glucosa (CGM – Continuous Glucose Monitor). Estos algoritmos deben ser validados in silico y luego ser puestos a prueba en humanos en ensayos clínicos supervisados. Las restricciones impuestas por la ruta subcutánea y la tecnología actual aún no permiten un control a lazo cerrado puro. Por esta razón, la gran mayoría de los ensayos clínicos que se llevan a cabo hoy en día evalúan una estrategia de control híbrida, es decir una combinación de un bolo de insulina (que se calcula con la información de la comida que será ingerida) y un algoritmo de control que entrega insulina durante el período postprandial sin anuncio de comidas (Kovatchev *et al.*, 2014, Tauschmann *et al.*, 2016).

Actualmente, varios grupos dentro de la comunidad científica se encuentran desarrollando estrategias de control automático, principalmente basadas en MPC y PID (Bondía *et al.*, 2010). Recientemente, se introdujo un nuevo método utilizando técnicas de control por modo deslizante llamado algoritmo SAFE (Safety Auxiliary Feedback Element) (Revert *et al.*, 2013). Este algoritmo funciona como una capa de seguridad sobre cualquier controlador principal (incluso controladores no lineales) y ha demostrado su capacidad de reducir el número y la severidad de los eventos de hipoglucemia (<70 mg/dl) (León-Vargas *et al.*, 2015), los cuales pueden causarle daños importantes al paciente, incluso la muerte. La hipoglucemia es, por lo general, producto de una sobreestimación por parte del controlador de la dosis de insulina que se debe entregar. El algoritmo SAFE permite introducir una restricción en la cantidad de insulina activa en el cuerpo (IOB – Insulin on Board), y funciona tanto para configuraciones de lazo híbrido como de lazo cerrado puro (completamente automáticas).

En este trabajo, se diseñó la restricción impuesta por el algoritmo SAFE en la IOB para su utilización en ensayos clínicos, con el objetivo de poder probar controladores híbridos y de lazo cerrado de manera segura. Con este fin, se propusieron dos modos de operación. El primero, llamado Time Enable, fue pensado para ser utilizado con configuraciones híbridas. Consiste en utilizar una restricción constante en la IOB con el objetivo de establecer un criterio temporal dado en el período postprandial para la transición entre la acción de lazo abierto y la de lazo cerrado. Si el objetivo del ensayo clínico es evaluar la respuesta de un controlador, entonces el tiempo en lazo abierto no debería ser demasiado prolongado. Por otro lado, si el tiempo en lazo abierto es demasiado corto, la acción del controlador podría causar un evento de hipoglucemia. Adicionalmente, el Time Enable se comporta como un mecanismo bumpless ya que permite que la transición de una terapia a la otra sea suave y gradual. El segundo modo de operación propuesto, llamado Amplitude Enable, fue diseñado para su uso con configuraciones completamente

automáticas. En este caso, la restricción en la IOB es un factor (>1) del perfil variante en el tiempo de IOB, que se obtendría a partir de un tratamiento a lazo abierto para un mismo escenario de comidas. De esta forma, se asegura que la acción del controlador esté acotada dentro de un margen de la infusión de insulina de la terapia tradicional, permitiendo así realizar un ensayo de un controlador de lazo cerrado sin el riesgo de eventos de hipoglucemia severos.

El Algoritmo SAFE:

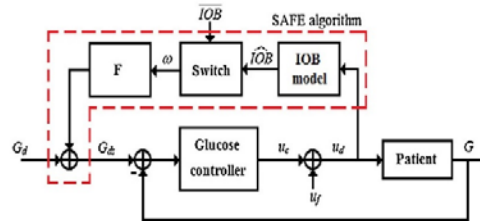


Figura 1

La figura 1 muestra un diagrama en bloques de un lazo de regulación de glucemia genérico con la capa de seguridad SAFE agregada. La señal $u_f(t)$ es el bolo de insulina de lazo abierto. Para controladores completamente automáticos, esta señal es 0. El algoritmo SAFE cambia la referencia del controlador principal cuando la restricción impuesta en la IOB está por ser violada. Este algoritmo permite definir una restricción superior (para evitar episodios de hipoglucemia) y una inferior (para evitar episodios de hiperglucemia). En este trabajo, sólo se utilizará una restricción superior (\overline{IOB}).

El primer bloque que constituye el SAFE es un modelo de IOB. En este bloque se estima la insulina activa, ya que ésta es inaccesible. El modelo de IOB utilizado es un sistema dinámico de dos compartimientos y se describe con las siguientes ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{C}_1}{dt}(t) = u_d(t) - K_{DIA}C_1(t) \\ \frac{dC_2}{dt}(t) = K_{DIA}(C_1(t) - C_2(t)) \\ \widehat{IOB} = C_1(t) + C_2(t) \end{cases} \quad (1)$$

donde $C_1(t)$ y $C_2(t)$ son los dos compartimientos, $u_d(t)$ es la insulina total que es entregada al paciente, y K_{DIA} es una constante que representa el DIA (duración de la acción de la insulina) de cada persona. La salida de este bloque es la IOB estimada. Se define una ley de conmutación a partir de la IOB estimada con el objetivo de modificar la referencia del controlador cuando se supera el valor \overline{IOB} . La ley de conmutación propuesta es:

$$\omega(t) = \begin{cases} \bar{\omega} & \text{si } \sigma < 0 \\ \omega^+ & \text{si } \sigma \geq 0 \end{cases} \quad (2)$$

$$\sigma(t) = IOB - \overline{IOB} + \tau(IOB - \overline{IOB}) \quad (3)$$

El término derivativo en $\sigma(t)$ le permite al SAFE predecir si la restricción está por ser violada. Cuanto mayor es el τ , mayor es el peso que se le da a este término de $\sigma(t)$.

Cuando la restricción es superada o está por ser superada $\sigma(t)$ se vuelve positiva, por lo tanto $\omega(t)$ cambia su valor de 0 a ω^+ , lo que incrementa la referencia del controlador G_d y como consecuencia disminuye la salida del controlador. Esto, en la medida que ω^+ sea suficientemente grande, permite que la IOB vuelva a ser menor que \overline{IOB} , y por lo tanto que $\sigma(t)$ se vuelva negativa y que $\omega(t)$ regrese a ser 0. De esta forma, se genera una conmutación (conocida como Modo Deslizante) hasta que la IOB caiga por debajo de la

restricción sin la asistencia del SAFE. Se agrega un filtro de primer orden para suavizar la señal discontinua generada por la ley de conmutación.

Time Enable:

El modo de operación Time Enable utiliza un límite constante en la IOB con el objetivo de lograr una transición suave y automática entre lazo cerrado y lazo abierto.

En este trabajo, el controlador de glucosa principal será el PDBasal (Palerm, 2011), que es un PID clásico donde el término integral fue reemplazado por la insulina basal de la terapia de lazo abierto. La siguiente ecuación describe la salida del controlador:

$$u_c(t) = k_p \left[e(t) + \tau_d \frac{de(t)}{dt} \right] + u_{basal} \quad (4)$$

$$k_p = \frac{60 ITDD}{\tau_d 1500} \quad (5)$$

Donde ITDD es la dosis total de insulina diaria requerida por el paciente y τ_d tiene un valor nominal de 90min en el día y 60min en la noche (Palerm, 2011).

Después de una comida, el controlador funciona de la siguiente manera: primero, cuando se administra el bolo de insulina de lazo abierto, la restricción en la IOB es violada de manera inevitable y por ende, la referencia G_{ds} aumenta. En este momento, la salida del controlador debería ser 0 o muy cercana a 0 ya que la referencia del controlador toma un valor muy alto. Esto quiere decir que no habrá suministro de insulina adicional y el sistema operará en lazo abierto. La IOB decrece naturalmente a medida que la insulina es absorbida de acuerdo al DIA de cada paciente. Cuando la IOB alcanza el valor \overline{IOB} (el tiempo que tarda la IOB en hacer esto se llamará T_{OL}), $\sigma(t)$ se vuelve negativa, lo que provoca nuevamente una reducción de la referencia G_{ds} . De esta forma se le permite al controlador entregar insulina al paciente. Si la respuesta del controlador es demasiado agresiva, la restricción será violada nuevamente, generando una conmutación entre 0 y ω^+ (la duración de este proceso se lo llamará T_{SAFE}). Este comportamiento se mantendrá hasta que la respuesta del controlador deje de causar que la IOB supere a \overline{IOB} . Una vez superado este punto, el controlador tendrá la libertad de actuar libremente sin la interferencia de la capa de seguridad (T_{CL}).

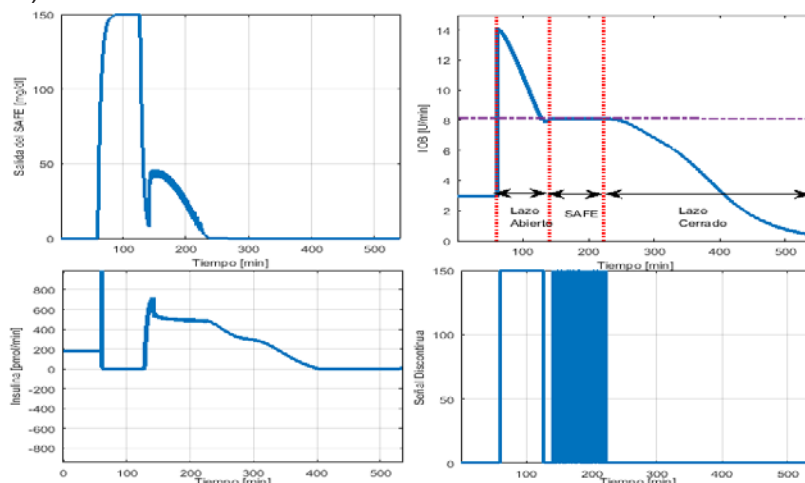


Figura 2

La figura 2 ilustra el funcionamiento del algoritmo en el paciente Adulto 10 del simulador UVA/Padova cuando éste ingiere una comida de 80g de carbohidratos. La comida comienza en $t=60$ min. En este momento se administra el bolo de insulina de lazo abierto, lo que provoca que la IOB alcance su valor máximo de forma prácticamente instantánea. Como el límite \overline{IOB} es superado, la señal $\omega(t)$ toma el valor ω^+ y lo mantiene por todo el T_{OL} .

Esto fuerza al controlador a no entregar insulina extra, y por lo tanto también se corta el suministro de insulina basal. Luego, en $t=140\text{min}$, se alcanza el valor \overline{IOB} provocando la conmutación entre 0 y ω^+ , y así permitiendo que el controlador entregue insulina de manera gradual sin exceder la restricción. En $t=220\text{min}$ aproximadamente, el T_{SAFE} termina y se deja que el controlador actúe libremente.

Este método provee una manera práctica de establecer un criterio temporal para la transición entre lazo abierto y lazo cerrado. El T_{OL} se puede ajustar variando el \overline{IOB} (Cuanto más alto sea \overline{IOB} , menor será el T_{OL} y viceversa), y el T_{SAFE} se puede modificar variando la ganancia del controlador. El Time Enable también presenta la ventaja de funcionar como un mecanismo "Bumpless" ya que permite que la transición entre ambas terapias (LA y LC) sea gradual. Esto significa que se evitarán altos y transitorios indeseados en la infusión de insulina del controlador.

Las bombas de insulina consideran una relación lineal entre la IOB y el tiempo en vez del modelo más complejo de la ecuación (1). Haciendo esta suposición, se puede establecer una relación entre el T_{OL} y el valor \overline{IOB} dada por la siguiente ecuación:

$$\overline{IOB} = \left(1 - \frac{T_{\text{OL}}}{\text{DIA}}\right) \cdot I:\text{CHO} \cdot [\text{CHO}] \quad (6)$$

donde $I:\text{CHO}$ $[\text{CHO}]$ representa el bolo de insulina ($I:\text{CHO}$ es la relación insulina carbohidratos del paciente y $[\text{CHO}]$ es la cantidad de carbohidratos ingeridos).

Amplitude Enable:

El modo de operación Amplitude Enable está diseñado para ser utilizado con controladores completamente automáticos, es decir, sin anuncio de corridas al controlador y sin bolo ni basal de lazo abierto. Aquí se utiliza un factor del perfil de IOB que resultaría de la terapia de lazo abierto como restricción en la IOB. Como el Amplitude Enable está pensado para ser utilizado en ensayos clínicos, por lo tanto la composición y el horario de las comidas se conocen de antemano. De esta forma, el perfil de IOB de lazo abierto puede ser calculado y programado en la bomba de insulina antes de empezar con el ensayo. El controlador principal que se utilizará para ilustrar el funcionamiento del Amplitude Enable y para todas las simulaciones, será un PID clásico, cuya ecuación es:

$$u_c(t) = k_p \left[e(t) + \tau_d \frac{de(t)}{dt} + \int \frac{1}{\tau_i} e(t) dt \right] \quad (7)$$

Donde τ_i tiene un valor nominal de 450min durante el día y 150min durante la noche (Palerm, 2011).

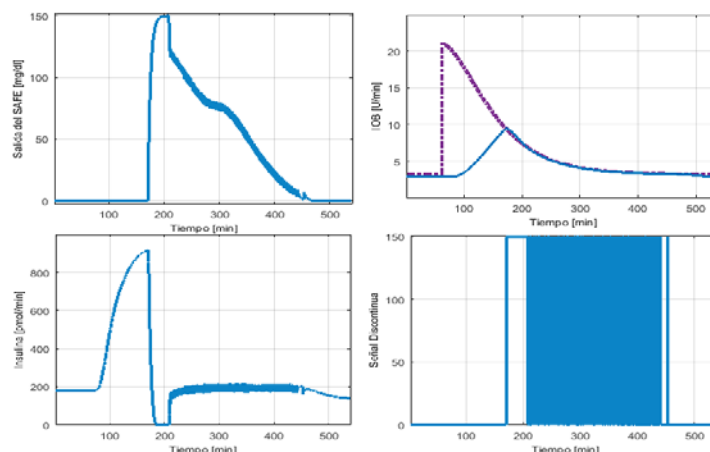


Figura 3

El objetivo de utilizar el perfil de IOB de lazo abierto como restricción es poder asegurar que la cantidad de insulina administrada por el controlador no sea muy superior a lo que resultaría con la terapia de lazo abierto. Si el controlador muestra un buen desempeño, la restricción puede ser relajada (es decir, fijada a un factor mayor del perfil de IOB de lazo abierto).

Este método funciona de la siguiente forma: después de una comida, el nivel de glucosa y, por lo tanto, la entrada del controlador aumentan rápidamente. Luego, el controlador administra una cantidad de insulina elevada hasta que la IOB se encuentra con el \overline{IOB} . En este punto, comienza la conmutación entre 0 y w_+ con el fin de que la acción del controlador no cause que la restricción sea violada. La figura 3 muestra este comportamiento en el paciente 10 del simulador UVA/Padova cuando éste ingiere una comida de 80g de carbohidratos. Aquí se puede observar que luego de ingerir una comida, el controlador comienza a responder lentamente y aumenta la IOB hasta que se alcanza el límite establecido (\overline{IOB} , que se muestra en la figura con línea punteada) en $t=160\text{min}$. Eso provoca que el SAFE corte el suministro de insulina del controlador hasta $t=220\text{min}$, donde se vuelve a alcanzar a \overline{IOB} (notar que la IOB decrece más rápido que en lazo abierto por la falta de insulina basal). En este momento, comienza la conmutación entre 0 y w_+ hasta aproximadamente $t=470\text{min}$.

Se puede observar que a diferencia del Time Enable, en este modo de operación la conmutación existe en el período postprandial tardío en vez del postprandial temprano. Esto significa que la compensación de la comida la realiza el mismo controlador, cuando en el Time Enable esto lo hacía el bolo de insulina de lazo abierto. Cabe destacar que este lazo de seguridad permite que el controlador sea más agresivo en el período postprandial temprano sin arriesgarse a que se produzca una infusión de insulina excesiva en el período postprandial tardío.

Simulaciones y Resultados:

El escenario de simulación consistió en 3 comidas con un total de 200g de carbohidratos en un período de 25hs (40g, 80g y 80g respectivamente). Las pruebas se realizaron en un solo paciente (el adulto 10 del simulador UVA/Padova) con fines ilustrativos. Los parámetros del SAFE se establecieron en $w_+=150\text{mg/dl}$, $t=1\text{min}$, y la frecuencia de corte del filtro en $4\pi/60\text{ rad/s}$. Ver (Revertet *al.*, 2013) para más detalles.

Para ilustrar el funcionamiento del Time Enable, se realizaron dos sets de simulaciones. Primero, la ganancia K_p del controlador se fijó en su valor nominal y \overline{IOB} se varió desde 3 U hasta 9 U de insulina con un paso de 1 U. En el segundo set de simulaciones, el \overline{IOB} se fijó a un valor constante de 5 U. Este valor de \overline{IOB} permite que el T_{OL} sea aproximadamente 1.5hs después de cada comida. La ganancia del controlador se cambió a -70%, -50%, -30%, -10% y +10% de su valor nominal.

La figura 4 muestra los resultados del primer set de simulaciones (correspondientes a un barrido en \overline{IOB}). De aquí se puede observar que los valores más bajos de \overline{IOB} resultan en los tiempos más largos en lazo abierto. El tercer gráfico de la figura 4 deja en evidencia que al limitar más la IOB, se consigue reducir el riesgo de hipoglucemia como consecuencia de un decremento en la cantidad de insulina administrada al paciente. La figura 5 resume los resultados del segundo set de simulaciones (correspondientes a un barrido de K_p). Se puede observar que tanto para un controlador más agresivo (K_p alto) como para un controlador más restringido (\overline{IOB} bajo), el T_{SAFE} aumenta. Esto significa que el paciente estará mejor protegido de una sintonización peligrosa del controlador. De todas formas, tampoco es deseable tener un T_{SAFE} demasiado prolongado, ya que esto significaría que el controlador está siendo frenado constantemente por la capa de seguridad y no puede actuar libremente para regular la glucemia.

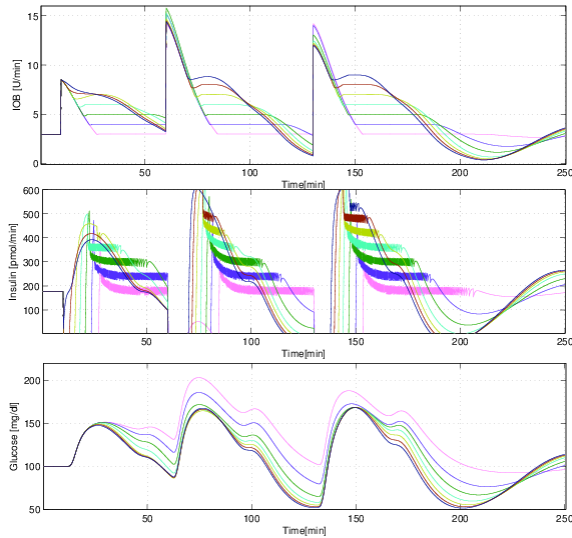


Figura 4

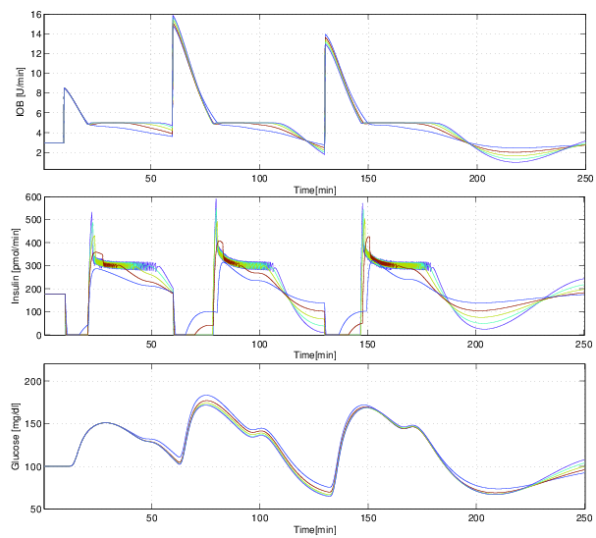


Figura 5

En el caso del Amplitude Enable, el \overline{IOB} se fijó en un 110% del perfil de IOB de lazo abierto. Se elige un factor de 1.1 en este caso, pero en general siempre mayor que 1, ya que el controlador nunca podrá responder a una perturbación como lo es la ingesta de una comida tan rápida como lo haría el bolo de insulina de lazo abierto. La ganancia del controlador K_p se sintonizó al 100 %, 200 %, 500% y 7500% de su valor nominal con el objetivo de ilustrar el comportamiento de ambas configuraciones a medida que el controlador se vuelve cada vez más agresivo. La figura 6 muestra la evolución en el tiempo de la IOB, la glucosa e insulina cuando no se utiliza la capa de seguridad. La figura 7 muestra cómo estas variables cambian en el tiempo cuando la capa de seguridad sí es utilizada. Se puede observar que cuando se utiliza la capa SAFE, el riesgo de hipoglucemia se reduce significativamente, incluso cuando se tiene una ganancia desproporcionadamente grande. También se puede ver que este modo de operación le permite al controlador ser más agresivo (y por lo tanto, reducir los episodios de hiperglucemia) sin exponer al paciente a una hipoglucemia severa en el período postprandial tardío.

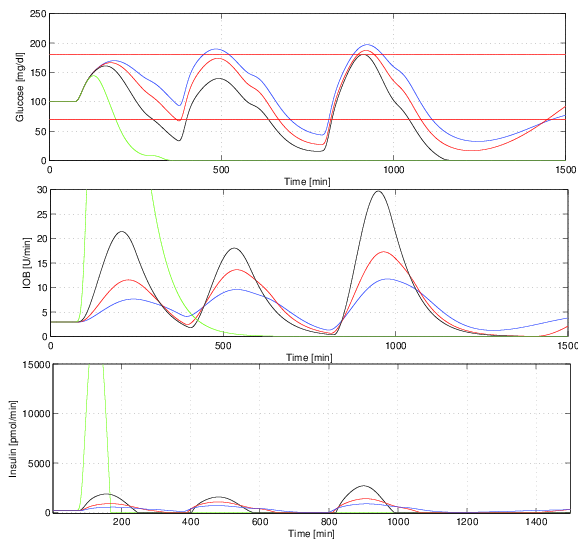


Figura 6

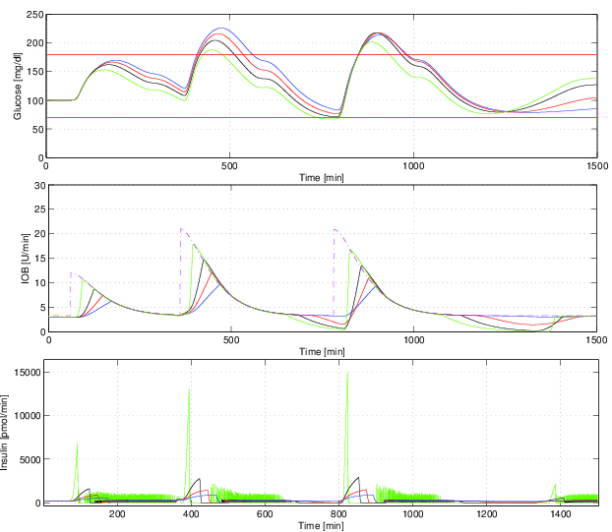


Figura 7

CONCLUSIONES

Se propusieron dos modos de funcionamiento utilizando la capa de seguridad SAFE para ser utilizados en ensayos clínicos para la validación de algoritmos de control para la regulación de la glucemia. Las simulaciones demostraron que el modo Time Enable permitía

que se establezca un criterio de transición temporal entre lazo abierto y lazo cerrado. La transición se realiza de forma suave, gradual y automática. Adicionalmente, el Time Enable se comporta como un mecanismo “Bumpless” ya que evita saltos y transitorios indeseados cuando se pasa de una terapia a la otra. En el caso del Amplitude Enable, los resultados de las simulaciones mostraron que el paciente fue protegido de episodios de hipoglucemia severos, incluso cuando la ganancia del controlador era desproporcionadamente grande. Esto asegura que se puede probar algoritmos de lazo cerrado de forma segura.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] León-Vargas, F.; Garelli, F.; De Battista, H.; Vehí, J. *Postprandial response improvement via safety layer in closed-loop blood glucose controllers*. Biomedical Signal Processing and Control, 2015.
- [2] Revert, A.; Garelli, F.; Picó, J.; De Battista, H.; Rossetti, P.; Vehí, J.; Bondia, J. *Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2013.
- [3] Palerm, C. C. *Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2011.
- [4] Bondia, J.; Vehí, J.; Palerm, C. Herrero, P. *El Páncreas Artificial: Control Automático de Infusión de Insulina en Diabetes Mellitus Tipo 1*. RIAII, 2010.
- [5] Kovatchev, B. P.; Renard, E.; Cobelli, C. *Safety of Outpatient Closed-Loop Control: First Randomized Crossover Trials of a Wearable Artificial Pancreas*. Diabetes Care, 2014
- [6] John Walsh, R. R. *Pumping Insulin: Everything You Need For Success with an Insulin Pump*. Torrey Pines Press, 2013.