

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS DE CONTROL CONMUTADAS APLICADAS A SISTEMAS DE PÁNCREAS ARTIFICIAL

Fernando Leonel Da Rosa Jurao, Emilia Fushimi, Nicolas Rosales, Fabricio Garelli

Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI (UNLP-CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina, 1900.
leonel.darosajurao@ing.unlp.edu.ar

I Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Estas células se encargan de producir una hormona llamada insulina, la cual le permite al cuerpo convertir la glucosa en energía. En personas que padecen DMT1, la falta de producción de insulina causa niveles elevados de glucemia. Sin el tratamiento adecuado, esto puede provocar graves problemas de salud a largo plazo. Tradicionalmente, el tratamiento consiste en inyecciones de insulina diarias por vía subcutánea. En la actualidad, los avances tecnológicos permitieron el desarrollo de un dispositivo médico diseñado para regular los niveles de glucemia de manera automática. Este dispositivo se conoce como Páncreas Artificial (PA) y consiste en un algoritmo de control que conecta un sensor continuo de glucosa (CGM, Continuous Glucose Monitor) con una bomba de infusión de insulina subcutánea. La bomba entrega la dosis de insulina calculada por el algoritmo en función de las mediciones del CGM.

Actualmente, existen varios grupos de investigación alrededor del mundo que han desarrollado sistemas de PA utilizando distintas estrategias de control. Dentro de los principales enfoques se encuentran los controladores Proporcional-Integral-Derivativo (PID) [1], control predictivo por modelo (MPC) [2], y lógica difusa [3]. A pesar de los grandes avances obtenidos hasta ahora, existen dificultades sin resolver causadas por las limitaciones tecnológicas y la propia complejidad del problema. Es por esto por lo que aún no se logró un sistema de PA completamente automático, en cambio existen dispositivos comerciales que utilizan un lazo de control híbrido. Estos dispositivos combinan bolos manuales de insulina para compensar las comidas con el algoritmo de control que entrega insulina el resto del tiempo [4]. Al utilizarlos, los usuarios se liberan de gran parte de la responsabilidad que implica el tratamiento tradicional, sin embargo, aún deben realizar el conteo de carbohidratos (CHO) de la comida para el cálculo de los bolos manuales. No obstante, el principal objetivo de estos sistemas es mantener a los pacientes en el rango de normoglucemia ([70 – 180]mg/dl) incluso durante las comidas, liberando por completo la intervención del paciente en el tratamiento.

En Argentina se desarrolló un algoritmo de control glucémico llamado Automatic Regulation of Glucose (ARG) [5]. Éste fue validado en los primeros ensayos clínicos de PA tanto hospitalarios [6] como ambulatorios [7] de Latinoamérica. El ARG consiste en un controlador principal LQG conmutado (SLQG, Switched Linear Quadatic Gaussian) y una capa de seguridad llamada Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE) [8]. La capa SAFE está diseñada para imponer una restricción en lo que se conoce como Insulina a Bordo (IOB, Insulin On Board), o insulina activa en el cuerpo. El controlador SLQG consiste en dos controladores: uno *agresivo* para compensar el efecto de las comidas, lo que reemplaza los bolos manuales, y uno *conservador* para el resto del tiempo.

A pesar de haber obtenido resultados satisfactorios en los ensayos clínicos, la implementación del controlador SLQG implica ciertas dificultades, como puede ser el cálculo y carga de matrices de grandes dimensiones cada vez que se realiza la sintonización de este. Además, entender como se calcula la acción de control (insulina) resulta poco intuitivo si no se tiene la formación necesaria en control automático, como podría ser el caso del personal médico o el propio usuario. Por estas razones, en este trabajo se propone reemplazar el controlador principal del ARG por una estructura PD conmutada (SPD, Switched Proportional Derivative) cuya implementación es sencilla, y su sintonización intuitiva.

$$e(t) = \text{CGM}(t) - \text{Ref.} \quad (2)$$

Además, $u_{\text{basal}}(t)$ representa la infusión de insulina basal a lazo abierto del paciente. Este término reemplaza la acción de control integral de la estructura PID, la cual fue eliminada con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia causada por el efecto windup de la misma.

El valor nominal de la ganancia proporcional K_p tiene la siguiente expresión:

$$K_p = \frac{60 \cdot \text{TDI}}{\tau_d \cdot 1500} \left[\frac{\text{U} \cdot \text{dl}}{\text{h} \cdot \text{mg}} \right] \quad (3)$$

Donde TDI es la insulina total diaria del paciente, el número 60 convierte las unidades de minutos a horas y, por último, el factor 1500 es una regla que se suele utilizar para estimar el factor de corrección de insulina del paciente.

Como se mencionó anteriormente, el ARG cuenta con dos controladores: el agresivo y el conservador. La propuesta de este trabajo consiste en un controlador proporcional derivativo conmutado (SPD, Switched Proportional Derivative) que siga el mismo principio de funcionamiento. Para ello, se definen las constantes K_1 y K_2 que multiplican a la ganancia proporcional K_p para obtener el controlador conservador y agresivo respectivamente. De aquí en adelante, a esta nueva estructura del algoritmo se la llamará ARG-SPD.

II.B Sintonización del controlador ARG-SPD

El valor nominal de K_p de la literatura (Ecuación 3) está diseñado para funcionar durante todo el día, incluso durante las comidas. En el algoritmo ARG, el controlador *agresivo* se encarga de rechazar las perturbaciones solo cuando son causadas por las comidas. El resto del tiempo, el controlador *conservador* entrega la insulina basal y realiza pequeñas correcciones. Este principio de funcionamiento permite ser más selectivo con los momentos en los que el algoritmo debe ser más o menos agresivo.

Debido a que el modo *conservador* no debería enfrentar grandes perturbaciones, su ganancia proporcional puede ser reducida con respecto al valor nominal. De esta manera, se logran evitar sobreactuaciones debido a fuentes de ruido en el CGM y disminuir el comportamiento oscilatorio que presentan las estructuras PD.

Con respecto al modo *agresivo*, es posible aumentar el valor de la ganancia nominal teniendo en cuenta ciertas consideraciones. La capa SAFE evita que el controlador sobreactúe suspendiendo el suministro de insulina, mientras esto sucede el sistema se encuentra a lazo abierto. El porcentaje de tiempo en el que la capa SAFE limita la acción de control se lo conoce como Tiempo SAFE. En el ARG, se pretende que el Tiempo SAFE sea lo más reducido posible, ya que el objetivo del sistema es funcionar siempre a lazo cerrado. Por esta razón, al determinar el valor de K_2 se debe mantener una relación de compromiso entre la agresividad necesaria para compensar correctamente las comidas y el Tiempo SAFE.

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados, se utilizaron distintos escenarios de simulación tanto ideales como no ideales para evaluar distintas sintonizaciones de K_1 y K_2 . Se logró una reducción de la ganancia proporcional del conservador al 80% del valor nominal ($K_1 = 0,8$), y un aumento del agresivo de un 100% ($K_2 = 2$).

III Evaluación *in silico*

Con el propósito de comparar el desempeño del ARG-SPD con el del ARG original, se plantean escenarios de simulación en una computadora (*in silico*). En este caso se utiliza el Simulador UNLP [11], el cual está basado en el simulador UVA/Padova [12], aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para sustituir los ensayos con animales para la validación preclínica.

A continuación, se describen tres escenarios planteados para la evaluación: uno ideal, un escenario con tendencia a hiperglucemia y otro con tendencia a hipoglucemia.

En el caso ideal, se plantean tres comidas de CHO puros: 70g a las 7hs, 70g a las 12hs y 60g a las 21hs. De esta manera se representan las tres comidas principales del día. La referencia para el controlador es $Ref = 110 [mg/dl]$. No se considera error en las mediciones

del CGM ni en la estimación de CHO durante el anuncio. La simulación comienza a las 6hs con los pacientes en estado estacionario y finaliza a las 30hs.

Para generar una tendencia a hiperglucemia, se induce error en el perfil de insulina basal del paciente reduciéndola un 15% con respecto al valor ideal.

Por último, en el escenario con tendencias a hipoglucemia, se induce error en el perfil de insulina basal del paciente. En este caso, se aumenta un 15% con respecto al ideal.

Tanto en el escenario con hiperglucemia como en el de hipoglucemia, las comidas, el valor de referencia y las condiciones iniciales son iguales al caso ideal.

III.A Resultados y discusión

En la Figura 2 se comparan los resultados de simulación del ARG y ARG-SPD en un paciente virtual con DMT1 en el escenario ideal. Ambas estrategias tienen una compensación similar de los picos de glucemia debido a las comidas, pero difieren en el periodo postprandial, obteniendo el ARG-SPD un menor tiempo de establecimiento. La Tabla 1 muestra los resultados del porcentaje de tiempo en el que la glucemia permanece dentro del rango deseado (TIR), por debajo (TBR), por encima (TAR), la glucemia media, la insulina total utilizada, el Tiempo SAFE y el coeficiente de variabilidad [13]. Se observa que el ARG-SPD tiene mayor Tiempo SAFE (15.97 % vs 10.42%), pero mejora el CV (29% vs 32%).

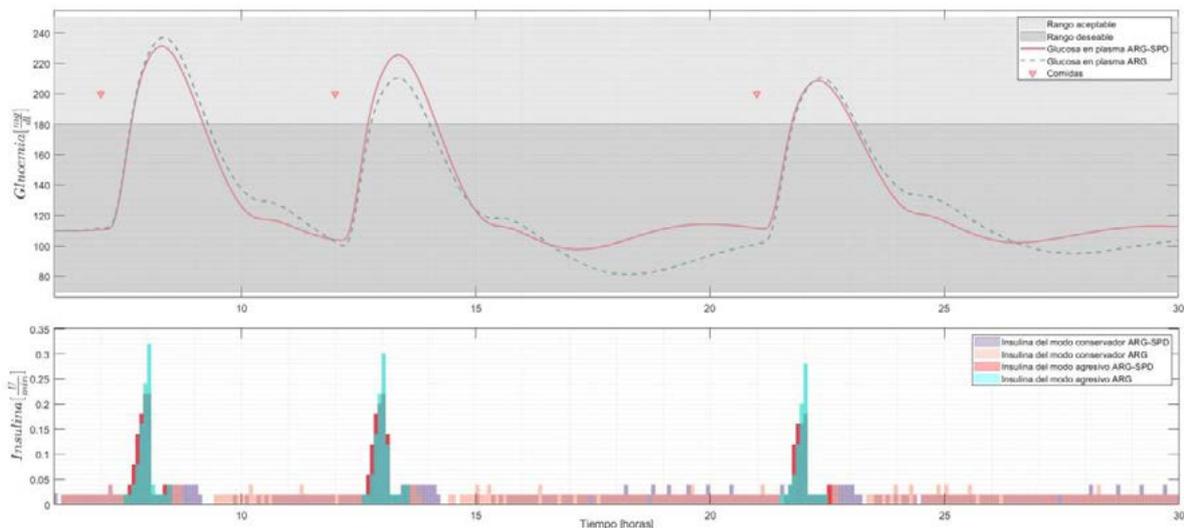


Figura 2: Resultado de simulación en un paciente virtual con DMT1(escenario ideal). Se comparan los resultados obtenidos con las estrategias ARG y ARG-SPD.

Tabla 1: Resultados de simulación en un paciente virtual con DMT1(escenario ideal). Se muestran los tiempos en rango (TBR, TIR y TAR), el promedio de la glucemia, la insulina total suministrada, el tiempo SAFE y el coeficiente de variabilidad (CV).

Algoritmo	TBR < 70 [%]	TIR [70, 180] [%]	TAR > 180 [%]	TAR > 250 [%]	Tiempo SAFE [%]	Insulina total [U]	Glucosa media [mg/dl]	CV [%]
ARG	0	82.24	17.76	0	10.42	38.92	130.33	32.00
ARG-SPD	0	82.00	18.00	0	15.97	38.72	133.55	29.00

La Figura 3 muestra el resultado para el escenario con tendencia a hiperglucemia. Se observa que el ARG-SPD compensa los picos de glucemia con mayor rapidez, especialmente

en la última comida. Este comportamiento se refleja en los datos de la Tabla 2, donde se observa un aumento del TIR para el ARG-SPD (77.17% vs 74.25) y un promedio de glucemia más bajo. Además, nuevamente se observa un mayor Tiempo SAFE en el ARG-SPD.

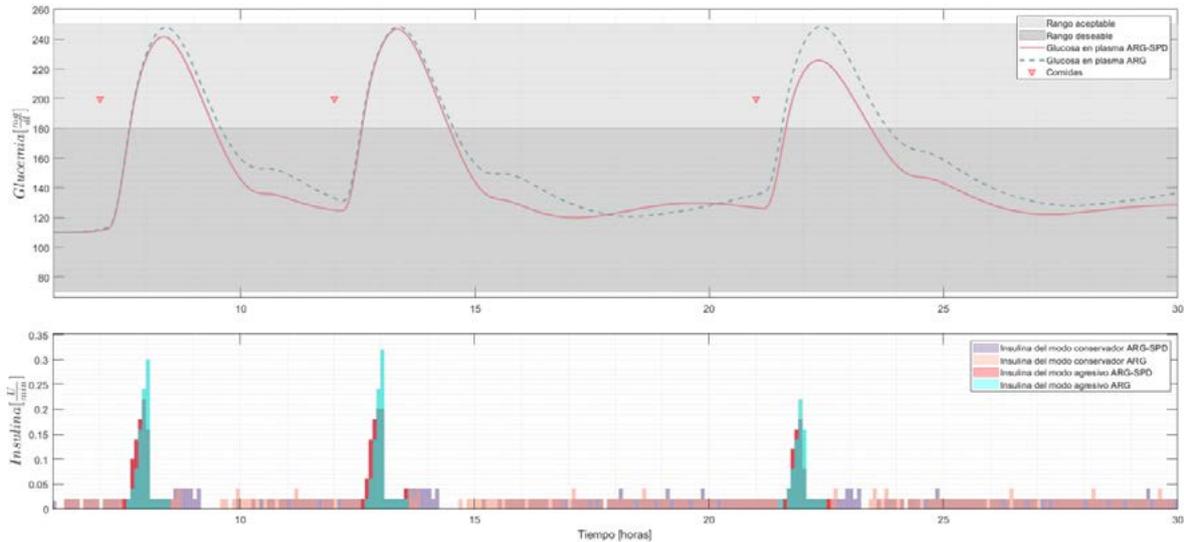


Figura 3: Resultado de simulación en un paciente virtual con DMT1 (escenario con tendencia a hiperglucemia). Se comparan los resultados obtenidos con las estrategias ARG y ARG-SPD.

Tabla 2: Resultados de simulación en un paciente virtual con DMT1 (escenario con tendencia a hiperglucemia). Se muestran los tiempos en rango (TBR, TIR y TAR), el promedio de la glucemia, la insulina total suministrada, el tiempo SAFE y el coeficiente de variabilidad (CV).

Algoritmo	TBR < 70 [%]	TIR [70,180] [%]	TAR > 180 [%]	TAR > 250 [%]	Tiempo SAFE [%]	Insulina total [U]	Glucosa media [mg/dl]	CV [%]
ARG	0	74.25	25.75	0	12.85	33.72	159.91	25.52
ARG-SPD	0	77.17	22.83	0	18.75	35.32	151.47	25.67

La Figura 4 compara los resultados del escenario con tendencia a hipoglucemia. En este caso particular, el ARG no logra evitar el episodio de hipoglucemia luego de la segunda y tercera comida. En cambio, el ARG-SPD logra interrumpir el suministro de insulina a tiempo, evitando que la glucemia se salga del rango deseado. En la Tabla 3 se muestra los resultados para cada estrategia, en especial se destaca que el ARG-SPD mejora el TBR con respecto al ARG (0% vs 20.47%). Por otro lado, debido a este comportamiento el ARG presenta un mejor TAR (15.20% vs 12.21%). Además, se repite la diferencia en el Tiempo SAFE, el cual es mejor en el ARG.

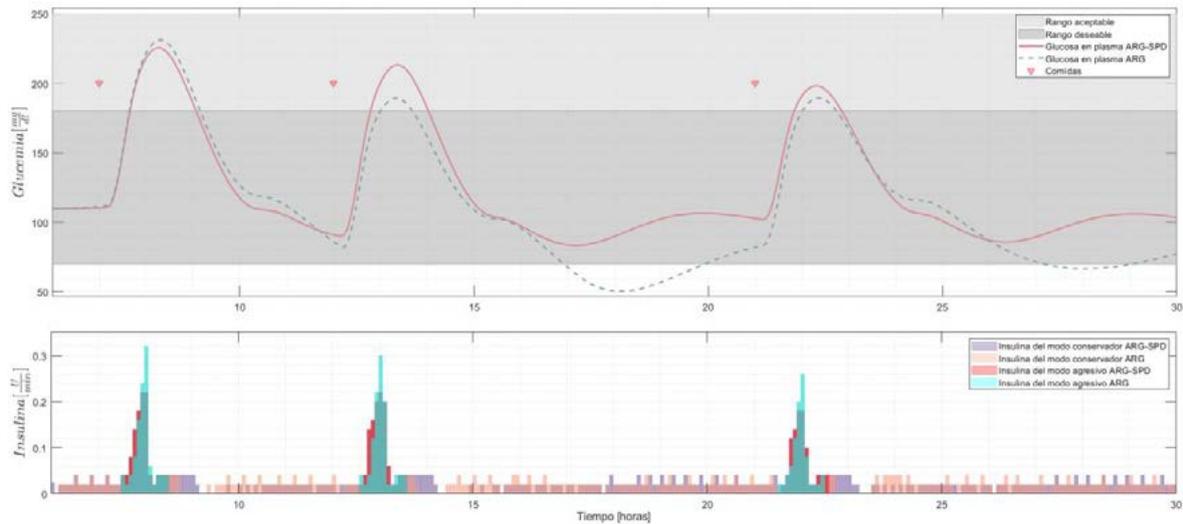


Figura 4: Resultado de simulación en un paciente virtual con DMT1 (escenario con tendencia a hipoglucemia). Se comparan los resultados obtenidos con las estrategias ARG y ARG-SPD.

Tabla 3: Resultados de simulación en un paciente virtual con DMT1 (escenario con tendencia a hipoglucemia). Se muestran los tiempos en rango (TBR, TIR y TAR), el promedio de la glucemia, la insulina total suministrada, el tiempo SAFE y el coeficiente de variabilidad (CV).

Algoritmo	TBR < 70 [%]	TIR [70, 180] [%]	TAR > 180 [%]	TAR > 250 [%]	Tiempo SAFE [%]	Insulina total [U]	Glucosa media [mg/dl]	CV [%]
ARG	20.47	67.31	12.21	0	9.38	42.22	111.52	41.13
ARG-SPD	0	84.80	15.20	0	14.58	40.82	123.42	31.87

IV Conclusiones

En el caso ideal se observa que ambas estrategias poseen un desempeño similar, compensando las comidas con éxito. Sin embargo, presentan una evolución distinta en la glucemia, teniendo el ARG un comportamiento más suave en la etapa postprandial.

En las simulaciones con error en la insulina basal, se observa que el ARG se ve más afectado cuando este parámetro no se sintoniza de manera correcta, especialmente cuando se sobreestima (tendencia a hipoglucemia). Por otro lado, el Tiempo SAFE del ARG es mejor en todos los escenarios, esto indica que el algoritmo funciona a lazo cerrado durante más tiempo, pero también que es más conservador.

En general el rendimiento del ARG-SPD es aceptable, por lo que reemplazar el controlador principal del algoritmo es una opción a tener en cuenta, siendo su principal ventaja la fácil implementación y lo intuitivo que resulta sintonizarlo.

Como trabajo futuro, queda por estudiar otras estrategias de control, ya que en este caso se observó un desempeño similar, pero con comportamientos dinámicos distintos, es de interés explorar otros controladores y observar su comportamiento. Conociendo la respuesta de distintas estructuras, el personal médico tendría la opción de seleccionar la más adecuada a las necesidades de cada paciente y así, personalizar aún más el tratamiento.

V Bibliografía

1. A. Beneyto and J. Vehi, "Postprandial fuzzy adaptive strategy for a hybrid proportional derivative controller for the artificial pancreas," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 56, no. 11, pp. 1973–1986, Nov. 2018.
2. D. Shi, E. Dassau, and F. J. Doyle, "Adaptive zone model predictive control of artificial pancreas based on glucose- and velocity-dependent control penalties," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, no. 4, pp. 1045–1054, 2019.
3. R. Mauseth, I. Hirsch, J. Bollyky, R. Kircher, D. Matheson, S. Sanda, and C. Greenbaum, "Use of a fuzzy logic controller in a closed-loop artificial pancreas," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 15, no. 8, pp. 628–633, 8 2013.
4. T. Biester, M. Tauschmann, A. Chobot, O. Kordonouri, T. Danne, T. Kapellen, and K. Dovc, "The automated pancreas: a review of technologies and clinical practice," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 24, pp. 43–57, 2022.
5. P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, and R. S´anchez-Peña, "Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting," *Control Eng Pract*, pp. 22–32, 2018.
6. R. S´anchez-Peña, P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, D. García-Violini, M. Moscoso-V´asquez, N. Rosales, E. Fushimi, E. Campos-N´añez, M. Breton, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodriguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Cher´navvsky, and L. Grosebacher, "Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 12, no. 5, pp. 914–925, 2018.
7. F. Garelli, E. Fushimi, N. Rosales, D. Arambarri, C. Serafini, H. De Battista, L. Grosebacher, and R. S´anchez-Peña, "Primer ensayo cl´nico ambulatorio del p´ncreas artificial en argentina - trabajo enviado," *Revista Iberoamericana de Autom´tica e Inform´tica Industrial*, 2021.
8. A. Revert, F. Garelli, J. Pic´o, 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*, vol. 60 (8), pp. 2113–2122, 2013.
9. E. Fushimi, P. Colmegna, H. De Battista, F. Garelli, and R. S´anchez-Peña, "Artificial pancreas: Evaluating the arg algorithm without meal announcement," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 13, no. 6, pp. 1035–1043, 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/1932296819864585>.
10. C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 102, no. 2, pp. 130–137, 2011.
11. N. Rosales, "Modelado y Simulaci´on de Tecnologías para el Tratamiento de la Diabetes," Ph.D. dissertation, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Bs. As., Argentina, 2020.
12. R. Visentin, E. Campos-N´añez, M. Schiavon, D. Lv, M. Vettoretti, M. Breton, B. P. Kovatchev, C. D. Man, and C. Cobelli, "The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 2, pp. 273–281, 2018, PMID: 29451021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/1932296818757747>
13. L. Marchand, S. Reffet, J. Vouillarmet, C. Cugnet-Anceau, E. Disse, and C. Thivolet, "The 36% coefficient of variation for glucose proposed for separating stable and labile diabetes is clinically relevant: A continuous glucose monitoring-based study in a large population of type 1 diabetes patients," *Diabetes & Metabolism*, vol. 45, no. 6, pp. 598–600, 2019.