

Método de Inicialización Automática para Algoritmos de Control en Lazo Cerrado de la Diabetes Tipo 1

A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez.

Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid. {arodri, cperez, egomez, elena}@gbt.tfo.upm.es

CIBER-BBN: Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina

Resumen

En este trabajo se presenta un procedimiento de inicialización de un controlador en lazo cerrado para la diabetes tipo 1. El algoritmo de inicialización puede aplicarse de forma general a cualquier controlador que esté definido con solo un parámetro de ajuste. El método de inicialización propuesto utiliza datos de monitorización del paciente de días previos con el objetivo de adecuar la respuesta del controlador a cada paciente. El método de inicialización se ha evaluado con un controlador basado en el concepto de la inversión de un modelo compartimental de glucosa. Los resultados en simulación muestran que el método de inicialización es efectivo para el controlador CIC-SCL puesto que todos los pacientes quedan controlados dentro de los márgenes de seguridad.

Palabras clave: diabetes, páncreas artificial, lazo cerrado, controlador, inicialización, ganancia.

1. Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica y crónica caracterizada por una incorrecta secreción o acción de la insulina que puede causar complicaciones micro- y macrovasculares si no es tratada. A pesar de los avances terapéuticos, la diabetes es un problema de salud pública que afecta al 7.8% de la población de EEUU y del 6% en España, esperando que en 2030 360 millones de personas estén afectadas en el mundo [1].

En diabetes tipo 1 es necesario aplicar terapias con insulina. El personal clínico inicialmente ajusta la terapia a las necesidades metabólicas de cada paciente y posteriormente el paciente realiza variaciones en función de la composición de las ingestas y otros eventos diarios como el ejercicio físico, fiebre, estrés, etc. que afectan a los niveles de glucosa en sangre. La insulina es administrada mediante múltiples inyecciones diarias o a través de bombas de infusión continua subcutánea (CSII).

Un páncreas artificial (PA) es un sistema electromecánico compuesto un sensor continuo subcutáneo de glucosa, un algoritmo de control en lazo cerrado y una bomba de insulina [2]. El PA tiene por objetivo reducir la atención que tiene que prestar el paciente a su enfermedad evitando los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia y conduciendo la glucosa del paciente a un valor de referencia o target. En la actualidad el PA por vía

subcutánea está en fase de investigación para su futuro uso ambulatorio.

Algunos de los algoritmos de control utilizados en el PA son: control por modelo interno (IMC) [3], proporcional-integral-derivativo (PID) [4], control predictivo (MPC) [5] y control basado en la inversión de modelos [6]. Todos ellos dependen de alguna forma de un modelo del sistema que controlan, así el IMC o MPC necesitan del modelo para calcular las dosis de insulina y el PID solo lo necesita para el ajuste de las ganancias.

Una de las dificultades de la puesta en servicio del PA es ajustar el algoritmo de control a cada paciente. Este ajuste será tanto más complejo cuanto mayor sea el número de ganancias o parámetros que posea el controlador.

El ajuste controlador-paciente hay que realizarlo desde un doble punto de vista: el primero es obtener unos valores adecuados de las ganancias antes de la primera puesta en servicio del controlador (procedimiento conocido como inicialización) y el segundo es ajustar los valores una vez puesto en funcionamiento el PA con la información ya exclusiva del lazo cerrado (procedimiento conocido como adaptación).

La inicialización consiste en fijar el valor inicial de las ganancias del algoritmo utilizando la información disponible hasta ese momento como son los datos de glucosa e insulina en la terapia CSII.

Un posible método de inicialización consiste en ajustar un modelo matemático a las características del paciente y realizar posteriormente un ajuste heurístico del controlador utilizando el simulador de paciente. En este caso los parámetros del controlador se ajustan mediante prueba y error de forma empírica para obtener normoglucemia. Esta metodología sólo es posible en simulación disponiendo de un modelo ajustado al paciente. Sin embargo la tarea de ajuste de un modelo a un paciente es una tarea compleja que no siempre tiene solución.

En la comunidad científica ya se ha presentado la necesidad de la inicialización de los algoritmos de control glucémico y hasta el momento no se ha llegado a una solución definitiva. En 1989 se estudió la respuesta de un mismo algoritmo de control en diferentes condiciones de

inicialización del modelo que se utilizó para modelar al paciente [7].

En una de las experiencias clínicas de Steil y colaboradores [4] se realizó la inicialización de la ganancia proporcional del PID a partir de los datos de insulina de los tres días anteriores según la ecuación (1):

$$K_p^o = \frac{1000 \cdot DIR}{factor \cdot T_D} \quad (1)$$

Donde DIR es la insulina diaria media requerida en los tres últimos días (IU/Kg·día); $factor$ es un factor de corrección utilizado en las reglas del 1500 ó 1800, ajustado de forma empírica a cada paciente y T_D el tiempo de acción derivativo.

Una de las limitaciones del método de Steil es que obtiene un parámetro inicial que es independiente del valor de glucosa en los días previos, es decir, obtiene la misma inicialización tanto si el paciente ha experimentado eventos de hipoglucemia o hiperglucemia con la insulina administrada.

En este trabajo se presenta un procedimiento de inicialización que considera tanto la información de insulina como de glucosa en los días previos y adicionalmente la respuesta del controlador a esa información. El método propuesto se evalúa con un controlador basado en la inversión de un modelo compartimental.,.

2. Métodos

2.1. Controlador inverso Compartimental (CIC)

El controlador inverso tiene como entrada la medida de glucosa subcutánea del paciente y como salida las dosis de insulina que se deben de administrar de forma subcutánea y de forma periódica. El controlador CIC-FCL (control en lazo cerrado completo) calcula las infusiones óptimas de insulina a partir de unas especificaciones de control y de un modelo compartimental del sistema glucorregulatorio del que se invierten sus ecuaciones y está formado por los siguientes subsistemas: inversor de glucosa, estimador de insulinemia, estimador de ingestas, calculador de infusiones y sistema de seguridad [6, 8], una topología se muestra en la Figura 1. La ecuación que define el bolo de insulina en función de la medida se muestra en la ecuación (2):

$$u_{fcl}(k) = f_{sf} \left(K \cdot \sum_{i=0}^2 q_i \frac{d^i I_o(t, g_{sc})}{dt^i} \right) \Big|_{t=kT} \quad (2)$$

Donde u_{fcl} es el bolo de insulina propuesto por el controlador en lazo cerrado completo; f_{sf} es una función de seguridad; K es la ganancia del controlador; q_i son coeficientes de inversión; I_o la insulinemia óptima; g_{sc} la glucosa subcutánea y T el periodo de muestreo.

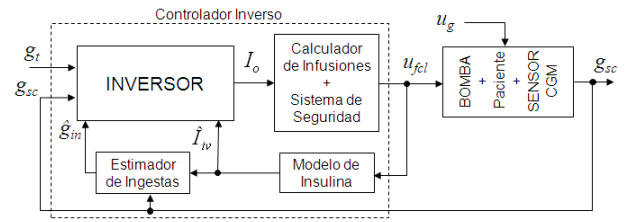


Figura 1. Topología del controlador CIC-FCL.

El controlador CIC-SCL (control en lazo semicerrado) necesita de información relativa a las ingestas con la que se define un bolo de insulina prandial proporcional al correspondiente de la terapia CSII, que complementa la respuesta del CIC-FCL, según se muestra en la ecuación (3):

$$u_{scl}(k) = u_{fcl}(k) + u_{pr}(k) \quad (3)$$

Donde u_{scl} es el bolo del control en lazo semicerrado; u_{fcl} es el bolo de insulina propuesto por el controlador en lazo cerrado y u_{pr} es el bolo relativo a la ingesta.

El procedimiento de inicialización en el controlador CIC consiste en obtener un valor adecuado a cada paciente de la ganancia K .

2.2. Inicialización automática

El criterio de inicialización propuesto utiliza la insulina diaria media en lazo abierto (DIR_{OL}) correspondiente a la terapia CSII y los datos de glucosa previos al inicio del lazo cerrado. Para ello se debe monitorizar al paciente durante un tiempo suficientemente amplio como para disponer de un conjunto de datos entre 3-4 días (M muestras) que permitan proceder al cálculo de la ganancia inicial.

El método ha sido inspirado por la relación insulina-glucosa del controlador suponiendo que la ganancia K puede ser interpretada como una relación de sensibilidad, con unidades de IU/mg/dl y el objetivo que se persigue es que en lazo cerrado se consiga la misma sensibilidad que la que el paciente presenta en CSII, dentro de una ventana temporal de longitud previamente definida.

Con los datos de monitorización del paciente se excita el CIC-SCL y se calcula en simulación un nuevo valor de insulina diaria que denominamos DIR_{CL} .

El método de inicialización se formula según la ecuación recursiva (4):

$$K(k+1) = K(k) + \delta \left(\frac{DIR_{OL}}{G_{OL}} - \frac{DIR_{CL}}{g_i} \right) \quad (4)$$

Donde K es la ganancia del controlador inverso; δ es una ganancia de convergencia con valores comprendidos entre 0 y 1; DIR_{OL} es la insulina CSII que se administró el paciente en la ventana de monitorización considerada; G_{OL} es la media de glucosa subcutánea en la ventana considerada; DIR_{CL} es la insulina obtenida por el controlador en simulación y g_i es la glucosa de referencia o target.

El método así presentado converge cuando se cumple la relación de sensibilidad mostrada en la ecuación (5):

$$\frac{DIR_{OL}}{G_{OL}} = \frac{DIR_{CL}}{g_t} \quad (5)$$

En un comportamiento ideal, el controlador en régimen estacionario será capaz de alcanzar la glucosa de referencia después de un periodo transitorio. Si la glucemia media conseguida con la terapia CSII coincidiera con la glucosa de referencia se llegaría a la ganancia que obtendría la misma glucosa media con la misma cantidad de insulina utilizada en CSII.

El valor final de la ganancia se calcula como el valor medio del día anterior a la puesta en servicio del controlador, según se presenta en la ecuación (6):

$$K(M) = \frac{1}{M - N} \sum_{i=N}^{M-N-1} K(i) \quad (6)$$

Donde M es el número de muestras utilizadas en el proceso de inicialización y N es la longitud de la ventana de cálculo de la ganancia.

El valor ideal de M es aquel que disponga de información de al menos 3 días antes de la puesta en servicio del controlador, el valor óptimo de N es una ventana de 24 horas puesto que ella se encuentran todas las dinámicas posibles de la glucosa: periodo nocturno, postprandial e interprandial.

Si el número de datos disponibles (D) es menor que M y mayor que N no se puede asegurar la convergencia del algoritmo. En este caso se propone ejecutar el método de inicialización sobre los mismos datos de forma consecutiva: se lanza el algoritmo desde un valor nulo de ganancia, después de la primera ejecución se habrá obtenido un valor diferente, se relanza de nuevo el algoritmo con los mismos datos del paciente pero ahora el valor inicial es el obtenido al final de la ejecución anterior y se debería de seguir este procedimiento hasta asegurar la convergencia.

2.3. Evaluación del método en simulación

El objetivo de la experimentación es obtener una comparativa entre el método de inicialización propuesto y un método empírico basado en la heurística, para demostrar que los pacientes simulados quedan controlados mediante la inicialización automática.

En la modalidad de controlador en lazo semicerrado, CIC-SCL, se adelanta el 50% del bolo prandial de la terapia CSII 15 minutos antes de cada ingesta. Durante el periodo de inicialización se recogerá también información de ingestas.

La población sintética se ha creado con el modelo propuesto por Hovorka y colaboradores [9] y el modelo de transporte de la glucosa subcutánea al tejido intersticial [10], está compuesta por seis pacientes individuales (P#1-P#6).

El plan de ingestas utilizado es el propuesto por Kovatchev et al. [11]: 205 gr·día⁻¹ de carbohidratos

divididos en 5 ingestas (45gr desayuno – 7am, 70gr almuerzo – mediodía, 5gr snack – 4pm, 80gr cena – 6pm y 5gr snack – 11pm), que ya ha sido utilizado en la evaluación de controladores PID y MPC.

Se aplica el método de inicialización a la población de pacientes simulados controlados con la terapia CSII y partiendo de un valor inicial de la ganancia $K(0)=0$ durante 4 días y un periodo de muestreo de 5 minutos ($M=D=1152$; $N=288$), mostrado en la Figura 1. A partir de este momento se cierra el lazo con el CIC-SCL durante 7 días, mostrado el último en la Figura 2.

Los resultados se comparan con la inicialización de forma heurística, en la que se utiliza el modelo del paciente y por observación de los resultados en múltiples ensayos por cada paciente se ajusta manualmente el valor adecuado de la ganancia.

Se utiliza el valor de ganancia de recursión $\delta=10^{-4}$ para mantener un compromiso entre la velocidad de convergencia y la estabilidad del método. El método de inicialización utilizará la misma glucosa de referencia que el controlador $g_r=90$ mg/dl.

3. Resultados

En la Figura 3 se muestran las variaciones de la ganancia para los 6 pacientes de la población y la Tabla 1 muestra los valores de las ganancias del controlador calculadas de forma automática por el algoritmo de inicialización y se comparan con otras que se han obtenido de forma heurística. Además se presentan las desviaciones respecto de la ganancia heurística.

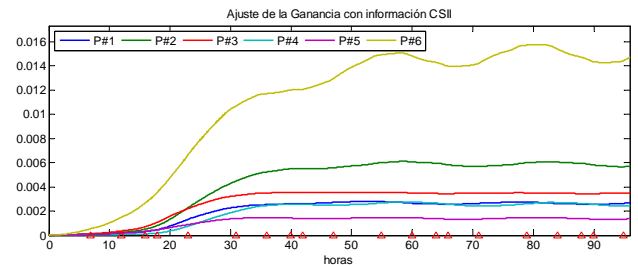


Figura 3. Ajuste de la ganancia con los datos de CSII, primeros 4 días en simulación

$K \times 10^{-3}$	P#1	P#2	P#3	P#4	P#5	P#6
Algoritmo	2.7	5.9	3.5	2.6	1.4	15.0
Heurístico	3.0	6.2	4.2	2.9	1.6	40.0
$\Delta K\%$	-10%	-5%	-17%	-10%	-13%	-63%

Tabla 1. Valores de las ganancias obtenidas por el método de inicialización y por un método heurístico. Comparativa en Simulación.

En la Tabla 1 se presentan los valores de inicialización obtenidos con el método automático y con el procedimiento heurístico. En todos los casos el algoritmo subdimensiona la ganancia respecto del valor heurístico.

En la Figura 4 se muestra el control glucémico para la población con el algoritmo de inicialización (izquierda) y se compara con la inicialización heurística (derecha).

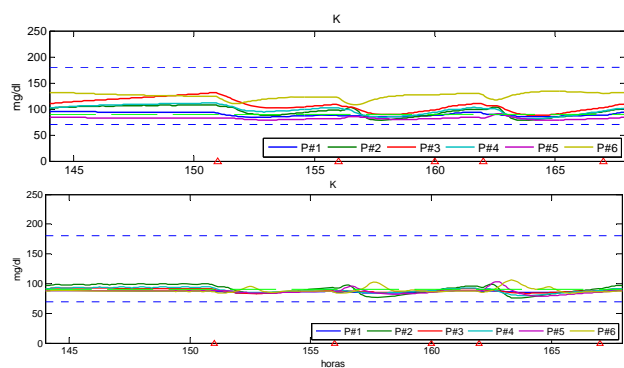


Figura 4. Impacto del ajuste de la ganancia en el controlador CIC-SCL en el control glucémico de la población. Arriba: algoritmo de inicialización; Abajo: inicialización heurística.

Se observa que el método de inicialización propuesto es efectivo para el controlador CIC-SCL puesto que todos los pacientes quedan controlados dentro de los márgenes de normoglucemia, aunque aumenta la dispersión de los perfiles respecto de la inicialización heurística.

4. Discusión

El algoritmo de inicialización propuesto puede aplicarse de forma general a cualquier controlador que esté definido con solo un parámetro de ajuste. Si existen más ganancias se deben encontrar las relaciones adecuadas que relacionen las ganancias con los datos de monitorización obtenidos con la terapia CSII.

El método propuesto tiene una condición de convergencia que depende de la relación entre la insulina y la glucosa a lo largo del tiempo que nunca puede llegar a un valor estacionario constante puesto que la glucemia fluctúa a lo largo del día. Por este motivo se ha definido el cálculo de la ganancia final como la media en las últimas 24 horas. Se ha elegido esta ventana temporal, puesto que en ella se recogen todas las posibles dinámicas de la interacción glucosa-insulina del paciente: ayuno e ingestas principalmente. En pacientes con un control metabólico poco estable sería necesario aumentar la ventana a dos o más días y por tanto sería preciso aumentar el periodo de monitorización previa a la puesta en servicio del controlador en lazo cerrado.

En todos los casos el algoritmo ha propuesto valores de inicialización por debajo del valor heurístico, con lo que el controlador funciona en términos más conservadores, administrando menores cantidades de insulina y evitando en mayor medida los posibles riesgos de hipoglucemia.

5. Conclusiones

Se ha definido un algoritmo de inicialización de un controlador en lazo cerrado para la diabetes tipo 1, que utiliza no sólo la información de la insulina diaria de la terapia CSII sino que además considera la glucosa media conseguida con dicha terapia.

Los resultados en simulación muestran que es un método de inicialización efectivo para el controlador CIC-SCL puesto que todos los pacientes quedan controlados dentro

de los márgenes de normoglucemia, aunque con mayor variabilidad que con la inicialización heurística.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos FIS (A PRIORI PS0901318) y por el CIBERBBN (PREDIRCAM 2008-09 CB06/01/0051).

Referencias

- [1] World Health Organization, "Fact Sheet N° 312," vol. 2009,
- [2] D. C. Klonoff, "The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 1, 2007.
- [3] C. L. Owens and F. J. Doyle III, "Performance monitoring of diabetic patient systems," in *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2001, pp. 2047-2050.
- [4] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri and M. F. Saad, "Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes," *Diabetes*, vol. 55, pp. 3344-3350, 2006.
- [5] R. Hovorka, J. M. Allen, D. Elleri, L. J. Chassin, J. Harris, D. Xing, C. Kollman, T. Hovorka, A. M. F. Larsen and M. Nodale, "Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial," *The Lancet*, pp. 1-9, 2010.
- [6] A. Rodríguez-Herrero, C. Pérez-García, M. Rigla, A. Leiva, E. J. Gómez and M. E. Hernando, "A simulation study of an inverse controller for closed-loop and semiclosed-loop control in diabetes type 1," *Diabetes Technol Ther*, vol. 12, pp. 95-104, 2010.
- [7] R. L. Ollerton, "Application of optimal control theory to diabetes mellitus," *Int J Control*, vol. 50, pp. 2503-2522, 1989.
- [8] A. Rodríguez-Herrero, M. E. Hernando, G. García-Saez, C. Pérez-García and E. J. Gómez, "Algoritmos por inversión para el control en lazo cerrado de la diabetes tipo 1." in *XXIII Congreso Anual De La Sociedad Española De Ingeniería Biomédica*, 2005, pp. 99-102.
- [9] R. Hovorka, F. Shojaaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby and R. H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 282, pp. 992-1007, 2002.
- [10] A. Facchinetti, G. Sparacino, F. Zanderigo and C. Cobelli, "Reconstructing by deconvolution plasma glucose from continuous glucose monitoring sensor data," in *Proceeding in the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006, pp. 55-58.
- [11] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man and C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 3, pp. 44-55, 2009.