

# UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA *SIMULINK* PARA AVALIAÇÃO DE CONTROLADORES FEEDBACK NO PROBLEMA DO CONTROLE DE GLICOSE EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO-I

CIANNELLA, S. (1); ANDRADE, R. N. (2); SILVA, N. (3)

<sup>(1)</sup>Universidade Federal de Campina Grande; Unidade Acadêmica de Engenharia Química – [stefano.quimica@gmail.com](mailto:stefano.quimica@gmail.com)

<sup>(2)</sup>Universidade Federal de Campina Grande; Unidade Acadêmica de Engenharia Química – [raquel\\_13andrade@hotmail.com](mailto:raquel_13andrade@hotmail.com)

<sup>(3)</sup>Universidade Federal de Campina Grande; Unidade Acadêmica de Engenharia Química – [nilton.ufcg@gmail.com](mailto:nilton.ufcg@gmail.com)

**RESUMO:** O presente trabalho descreve o desenvolvimento de controladores clássicos e preditivos baseados em modelo (MPC) para o tratamento de pacientes com diabetes tipo-I, a qual impede que um indivíduo produza sua própria insulina no pâncreas; estes controladores podem ser inseridos em pequenas bombas artificiais implantáveis, juntamente com sensores que medem continuamente os níveis de glicose sanguínea, as quais aplicam a quantidade adequada de insulina no paciente de forma a manter a concentração de glicose em níveis seguros após a ingestão de refeições. O modelo de Bergman descreve matematicamente a interação glicose-insulina em indivíduos diabéticos tipo-I, sendo assim utilizado como modelo matemático para o problema de controle de glicose. As etapas prévias à construção e análise dos controladores incluem a estimativa de valores estacionários (basais) para as variáveis consideradas no modelo, e a proposta de uma equação matemática que descreva a dinâmica da digestão de carboidratos de forma mais realística. Para a análise dos controladores de glicose, realizaram-se simulações dinâmicas utilizando o pacote computacional Matlab/Simulink e comparou-se as respostas em malha fechada de cada tipo de controlador de acordo com testes de robustez. As simulações mostram similaridades entre as respostas dos controladores PID e MPC quando diferentes cargas de carboidratos são ingeridas, porém com notáveis distinções na administração de insulina por cada controlador ao longo do tempo.

Palavras-chave: controle, glicose, diabetes tipo-I, Bergman.

## 1. INTRODUÇÃO

O corpo humano apresenta diversas malhas de controle atuando em feedback, sendo uma delas a de regulação de glicose na corrente sanguínea por meio de insulina produzida no pâncreas. Quando uma refeição é ingerida e absorvida pelo sistema digestivo, o nível de glicose no sangue aumenta e induz a síntese de insulina; indivíduos com diabetes possuem capacidade restrita (tipo-II) ou inexistente (tipo-I) de produzir insulina naturalmente, necessitando da administração de doses deste hormônio diversas vezes ao dia como forma de controlar a concentração de açúcares no sangue. A longo prazo, quadros de hiperglicemia podem induzir complicações como cegueira e problemas cardiovasculares, ao passo que casos de hipoglicemia causam desmaios ou coma diabético a curto prazo.

Diante dessa problemática, existe uma grande motivação para o desenvolvimento de sistemas artificiais que administrem insulina de forma automática e contínua em pacientes diabéticos, os quais atualmente envolvem pequenas bombas associadas a reservatórios deste hormônio. Uma melhoria para essa metodologia de tratamento seria desenvolver sensores de glicose implantáveis no corpo humano que mediriam continuamente as concentrações de açúcar na corrente sanguínea e enviariam esta informação para um controlador, que calcularia a quantidade adequada de insulina a ser administrada e, por sua vez, transmitiria essa informação para a bomba; o conjunto destes componentes atuaria como um pâncreas artificial.

O presente trabalho tem por objetivo principal desenvolver controladores digitais utilizando um pacote computacional de fácil acesso e de uso constante no âmbito de ciências aplicadas e engenharia (Simulink), sendo capazes de detectar variações nos níveis de glicose no sangue após a ingestão de uma refeição e atuar de forma a manter estes níveis entre 3 e 10mmol/L, o equivalente a 60 e 180mg/dL, a qual é uma faixa segura e saudável para o paciente.

## 2. METODOLOGIA

Um dos modelos matemáticos mais difundidos e utilizados na pesquisa de controle de glicose em pacientes diabéticos tipo-I é o “modelo mínimo de Bergman” (BERGMAN, 1981), estendido de forma a incluir a ingestão de açúcares através do modelo descrito pela equação 4 (FISHER, 1991).

$$\frac{dG}{dt} = -P_1G - X(G + G_b) + \frac{G_{MEAL}}{V_1} \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -P_2X + P_3I \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + \frac{U(t)}{V_1} \quad (3)$$

$$G_{MEAL} = 1.157e^{-0.05t} \quad (4)$$

onde  $G$  e  $I$  representam a concentração sanguínea de glicose e insulina, respectivamente, e  $X$  está relacionado ao efeito da insulina ativa, apresentando um caráter de parâmetro para o transporte de insulina. As entradas do modelo são as variáveis  $G_{MEAL}$ , que representa a ingestão de carboidratos por meio de uma refeição, e  $U(t)$  que representa a administração de insulina pelo sistema controlador-bomba. Os valores numéricos parâmetros do modelo e suas respectivas unidades são apresentados na Tabela 1 (BEQUETTE; LYNCH, 2001). A Figura 1 evidencia o diagrama de

blocos construído no Simulink para o desenvolvimento das simulações utilizadas ao longo deste trabalho.

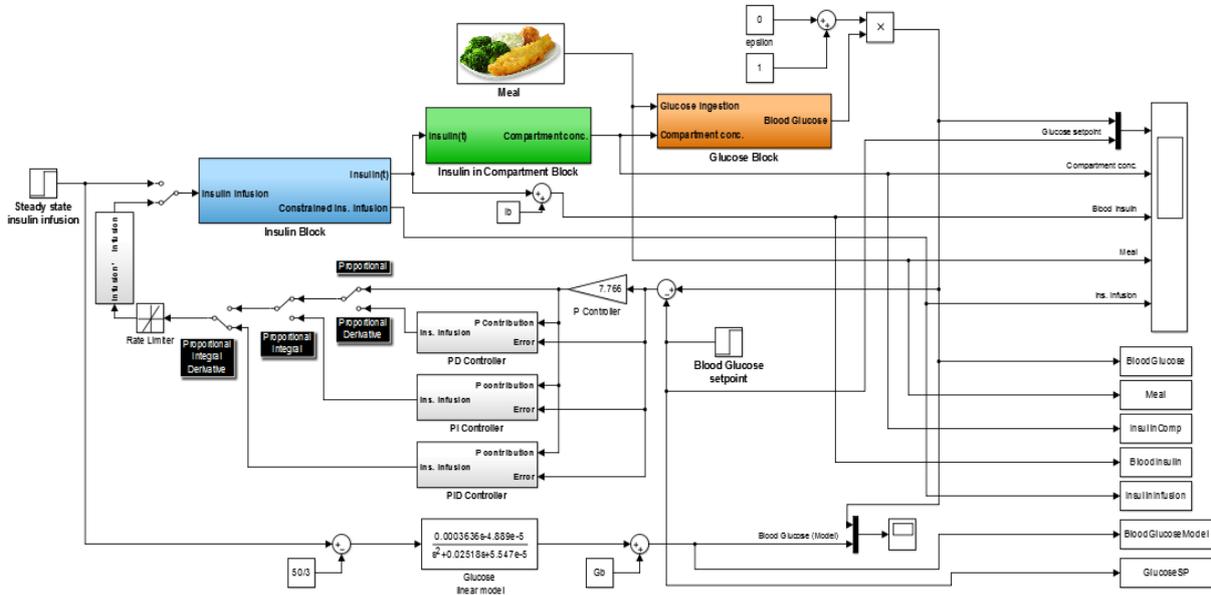


Figura 1. Diagrama de blocos no Simulink para simulação do modelo de Bergman

Tabela 1. Valores numéricos para os parâmetros do modelo mínimo de Bergman

| $P_1$ ( $\text{min}^{-1}$ ) | $P_2$ ( $\text{min}^{-1}$ ) | $P_3$<br>( $\text{L}/\text{min}^2 \cdot \text{mU}$ ) | $n$ ( $\text{min}^{-1}$ ) | $V_1$ (L) | $G_b$<br>( $\text{mmol}/\text{L}$ ) | $I_b$ ( $\text{mU}/\text{L}$ ) |
|-----------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 0                           | 0.025                       | 0.000013   | 5/54                      | 12        | 4.5                                 | 15                             |

O modelo proposto neste trabalho para descrever a dinâmica de difusão de açúcares para a corrente sanguínea é descrito pela equação 5, sendo baseado em um modelo clássico de segunda ordem:

$$G_{MEAL}^* = \begin{cases} 1.157e^{-0.05t}, & \text{para } t > 100 \text{ min} \\ \frac{\alpha}{\omega_n \sqrt{1-\zeta^2}} 1.157e^{100\zeta\omega_n - 0.05t} \text{sen}(\omega_n \sqrt{1-\zeta^2}t), & \text{para } t \leq 100 \text{ min} \end{cases} \quad (5)$$

onde  $\alpha$  é um parâmetro heurístico de ajuste, e  $\zeta$  and  $\omega_n$  são o fator de amortecimento e frequência do sistema, respectivamente. A equação 5 assume o comportamento de um sistema de segunda ordem e fornece maiores valores para a ingestão de carboidratos por um indivíduo humano, formulando, assim, uma aproximação mais realística para o problema de controle de glicose e, conseqüentemente, mais sofisticada do que o modelo descrito pela equação 4. A Figura 2 ilustra

ambos os modelos para a refeição e seu efeito na concentração de glicose sanguínea. A Tabela 2 apresenta os valores iniciais para as variáveis do modelo de Bergman.

Tabela 2. Valores iniciais para as variáveis do modelo de Bergman em diabéticos tipo-I

| $G_0$ (mmol/L) | $X_0$ ( $\text{min}^{-1}$ ) | $I_0$ (mU/L) | $U_0$ (mU/min) | $G_0^{MEAL}$ (mmol/min) |
|----------------|-----------------------------|--------------|----------------|-------------------------|
| 4.5 (basal)    | 0                           | 15 (basal)   | 50/3           | 0                       |

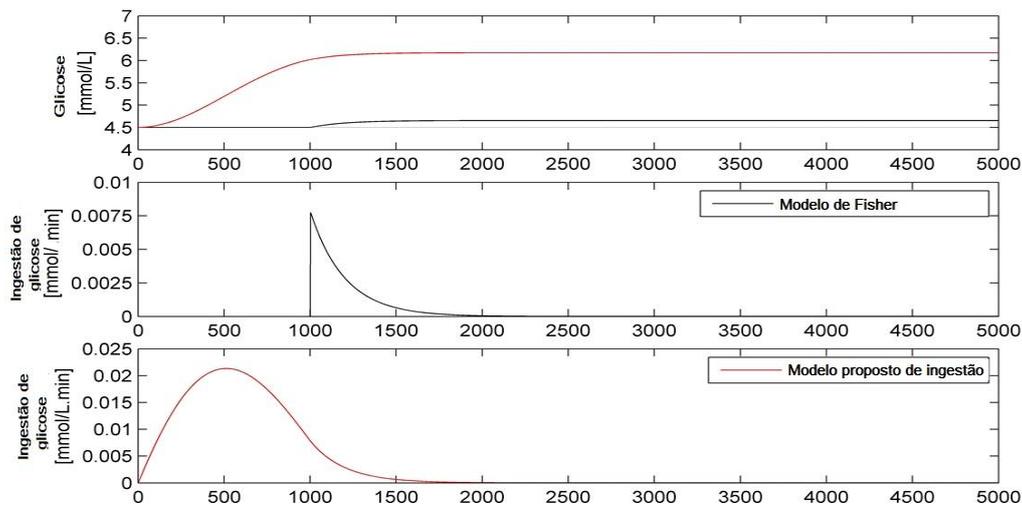


Figura 2. Forma dos modelos para refeição e efeito na glicose sanguínea

De acordo com as equações 1, 2, 3 e 5, percebe-se que o problema consiste no controle de uma variável (concentração de glicose) através da manipulação de outra única variável (infusão de insulina); em termos dinâmicos, a glicose apresenta um caráter integrador pois esta não atinge um novo estado estacionário após um intervalo de tempo a partir do momento em que uma quantidade finita e constante de insulina é administrada no paciente, para mais ou para menos.

O controlador MPC necessita de um modelo linear aproximado para poder efetuar suas estimativas a cada instante de tempo, assim desenvolveu-se as seguintes funções de transferência relacionando cada variável do modelo original; as equações 6, 7 e 8 foram obtidas por meio de testes que envolvem variações na forma de degrau da variável manipulada, ajustando-se os resultados obtidos através do método ARX.

$$\frac{I(s)}{U(s)} = \frac{0.9}{10.783s + 1} \quad (6)$$

$$\frac{X(s)}{U(s)} = \frac{0.000468}{(40.009s+1)(10.777s+1)} \quad (7)$$

$$\frac{G(s)}{U(s)} = \frac{0.0003636s - 0.00004889}{s^2 + 0.02518s + 0.00005547} \quad (8)$$

O conjunto anterior de equações consiste em uma aproximação linear do modelo de Bergman (equações 1 – 3), sendo validado por meio de comparação com o modelo não linear. A Figura 3 mostra esta comparação entre os modelos lineares e não lineares; a equação 8 foi obtida por linearização em torno do ponto  $U = 21.7$  mU/min, o que corresponde a um aumento de 30% do valor estacionário de infusão de insulina. Para fins de simulação, o modelo linear é uma aproximação satisfatória para a faixa de operação de infusão de insulina, apresentando pequenos desvios do modelo original quando o tempo se aproxima de 500 minutos.

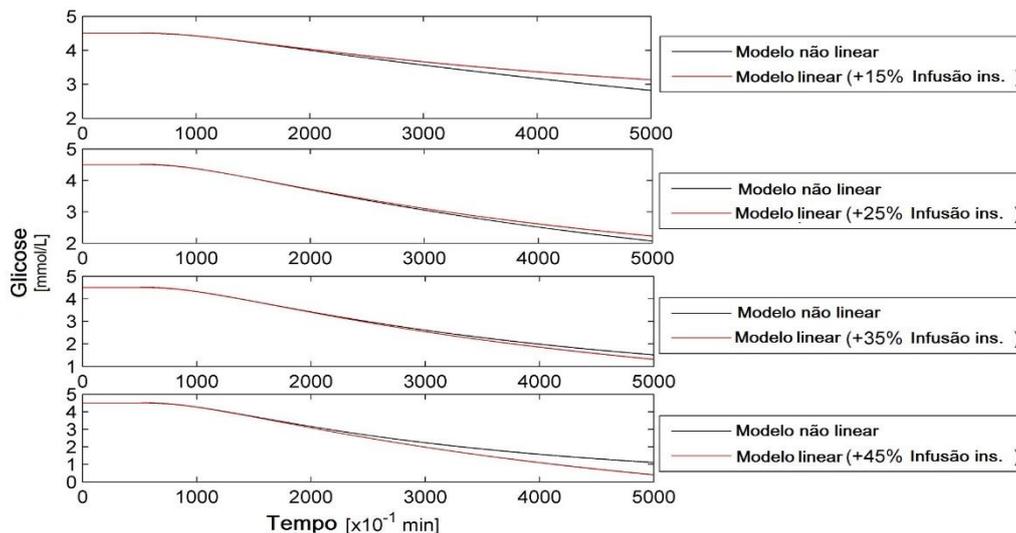


Figura 3. Validação da aproximação linear para o modelo de Bergman

Finalmente, é necessário considerar restrições fisiológicas e operacionais no algoritmo de controle; a restrição fisiológica está relacionada ao intervalo seguro no qual a concentração de açúcares deve estar inserida, definida pela inequação:

$$3 \text{ mmol/L} \leq G(t) \leq 10 \text{ mmol/L}$$

As restrições operacionais estão relacionadas à máxima infusão que a bomba artificial pode realizar no paciente, assim como a taxa em que essa infusão pode variar quando da manipulação dinâmica da infusão de insulina (LYNCH; BEQUETTE, 2002). As duas restrições abaixo definem tais restrições operacionais:

$$0 \leq U(t) \leq 80 \text{ mU/min}$$

$$-16.7 \text{ mU/min} \leq \Delta U(t) \leq 16.7 \text{ mU/min}$$

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como forma de manter o nível de glicose sanguínea em um intervalo seguro para o paciente diabético, diferentes tipos de controladores clássicos foram desenvolvidos e implementados considerando as restrições descritas. Inicialmente, o desempenho individual de quatro controladores feedback foi investigado: proporcional (P), proporcional-derivativo (PD), proporcional-integral (PI) e proporcional-integral-derivativo (PID). A equação 9 mostra o modelo adotado para o controlador PID, o qual pode ser ajustado para que se obtenha equações características para os demais tipos de controladores considerados:

$$PID = k_p + \frac{k_i}{s} + N \cdot \frac{k_D}{1 + N/s} \quad (9)$$

onde  $k_p$  é o termo proporcional,  $k_i$  é o termo integrativo responsável pela eliminação de offset,  $k_D$  é o termo derivativo e  $N$  é um parâmetro de filtro derivativo para se evitar a inserção de modulagens bruscas na variável manipulada devido à rápidas oscilações na variável controlada.

A Figura 4 mostra um diagrama de blocos representativo da malha de controle de glicose, na qual o bloco verde indica o controlador, o bloco vermelho representa uma alimentação ingerida pelo paciente, a qual assume a forma de um distúrbio, e os blocos laranjas representam a resolução numérica de cada equação diferencial representativa do modelo de Bergman.

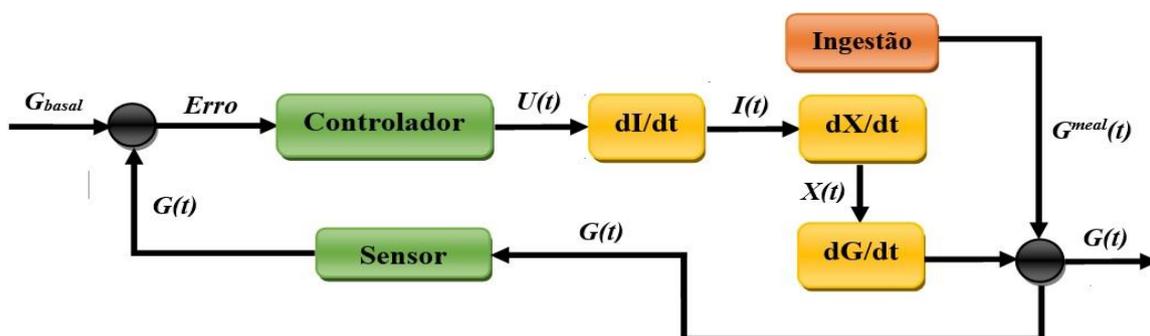


Figura 4. Diagrama de blocos para a malha de controle de glicose

Para testar os controladores propostos nesta etapa inicial, admitiu-se a ingestão de uma refeição que contve aproximadamente 10 gramas de glicose, iniciando sua absorção no instante de tempo igual a zero. A Figura 5 mostra os resultados de ajuste de glicose sanguínea através de

infusão de insulina para os quatro tipos de controladores considerados; obteve-se um tempo de estabilização aproximado de 4 horas, com um pico de 5.5 mmol/L, valor que é distante da concentração hiperglicêmica de 10 mmol/L. O offset observado em relação ao valor basal de concentração de glicose sanguínea é devido à limitação física de que a atividade de insulina ( $X$ ) não pode ser menor que zero; devido à tal imposição, a ação de controle é limitada. De forma geral, os controladores clássicos avaliados foram capazes de manter a glicose na faixa segura especificada, com o controlador PID mostrando o menor offset em relação aos demais. Para as análises posteriores, será admitido somente este controlador.

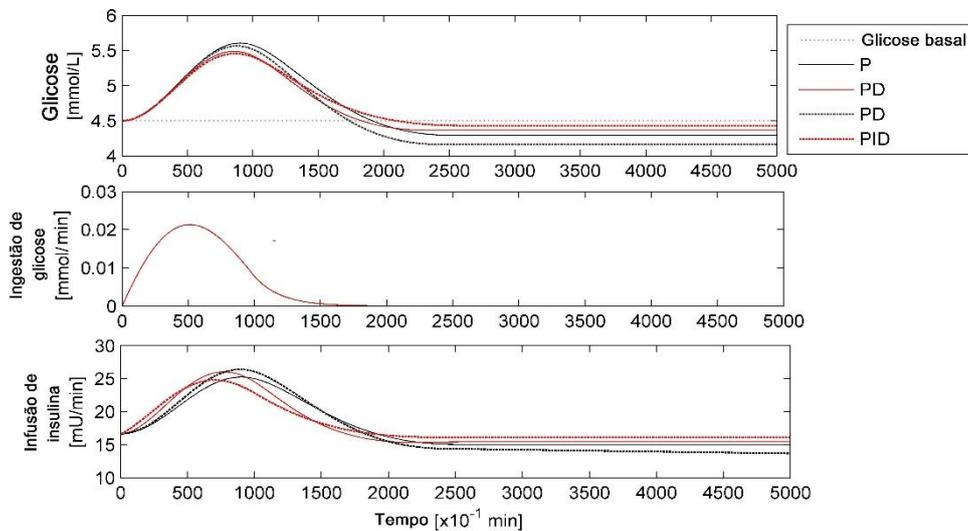


Figura 5. Regulação de glicose por diferentes tipos de controladores clássicos

A segunda etapa consiste em utilizar um controlador que utiliza uma lei de controle mais sofisticada, denominado controlador preditivo baseado em modelo (MPC), o qual realiza previsões da variável controlada a partir de um modelo pré-estabelecido (equações 6 – 8) de forma que esta caminhe em direção a uma trajetória de referência de forma otimizada, através da utilização de valores ótimos para a variável manipulada. De forma simplificada, a equação 12 deve ser minimizada de forma a se atingir o objetivo da trajetória ótima:

$$f_{\text{obj}} = \sum_{j=1}^P (r_{k+j} - \hat{y}_{k+j}^c)^2 + w^{\Delta u} \sum_{j=0}^{M-1} \Delta u_{k+j}^2 + w^u \sum_{j=0}^{M-1} (u_{k+j}^{\text{target}} - u_{k+j})^2 \quad (12)$$

onde  $r$  é o valor ou trajetório de referência para a variável controlada,  $y$  é a variável controlada medida,  $u$  é a variável manipulada,  $w^{\Delta u}$  é o peso atribuído à variação de  $u$ ,  $w^u$  é o peso atribuído à variável manipulada em si,  $P$  é o horizonte de previsão e  $M$  é o horizonte de controle.

Um controlador MPC foi concebido para realizar o controle preditivo de glicose sanguínea, utilizando os parâmetros de ajuste apresentadas na Tabela 3. Estes parâmetros foram ajustados de acordo com valores comumente presentes na literatura, e também através de tentativa e erro. A Tabela 4 mostra os valores das constantes do controlador PID, o qual foi ajustado para oferecer o mínimo erro entre glicose basal e glicose sanguínea medida. A Figura 6 denota a comparação entre as respostas obtidas para cada controlador.

Table 3. Parâmetros do controlador MPC

| Horizonte de controle $M$ | Horizonte de predição $P$ (min) | $w^y$ | $w^{\Delta u}$ | $w^u$   |
|---------------------------|---------------------------------|-------|----------------|---------|
| 2                         | 5                               | 2.25  | 0.005          | 0.00125 |

Table 4. Parâmetros do controlador PID

| $K_P$ | $K_I$ (min) | $K_D$ | $N$ (filtro derivativo) |
|-------|-------------|-------|-------------------------|
| 7.776 | 0.00062     | 137   | 0.75                    |

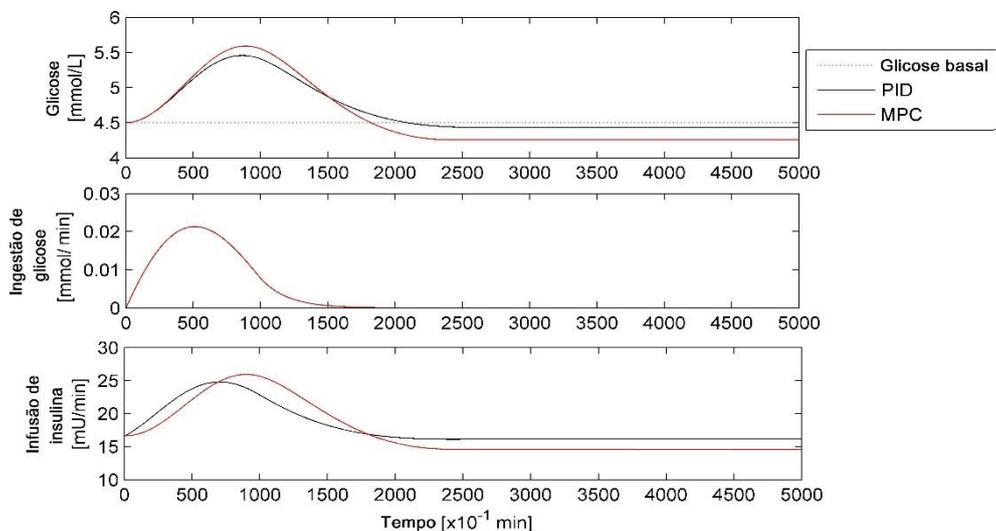


Figura 6. Regulação de glicose sanguínea por meio de controladores PID e MPC

Os resultados mostrados na Figura 6 mostram uma regulação similar entre os dois controladores, com ambos se mostrando capazes de manter a concentração de glicose na faixa segura de 3 – 10 mmol/L através de uma infusão ligeiramente diferente, com o controlador PID apresentando uma performance mais rápida e agressiva, e o controlador MPC permitindo uma variação pouco maior na concentração de glicose através de uma infusão mais lenta no paciente.

A fim de garantir que ambos os controladores são robustos, podendo operar em condições estacionárias diferentes, vários testes de robustez foram realizados ao se considerar variações na quantidade glicose ingerida, bem como flutuações positivas e negativas sobre os ganhos no modelo descrito pelas equações 6 – 8, representando pacientes diferente. A primeira análise compreendeu duas modificações no modelo de ingestão de glicose: um aumento somente no pico (overshoot) da curva de absorção de açúcares, representando uma maior quantidade de açúcar na refeição para um mesmo paciente, e uma diminuição na velocidade ingestão de glicose com um consequente aumento no pico na curva dinâmica de absorção de açúcares, representando diferentes pacientes com menor sensibilidade à insulina que, por definição, é a capacidade que a insulina possui de aumentar a efetividade glicêmica ou, em outras palavras, sua absorção e utilização como fonte de energia (Vicini & Cobelli, 1997). As Figuras 7 e 8 ilustram ambos os casos, respectivamente.

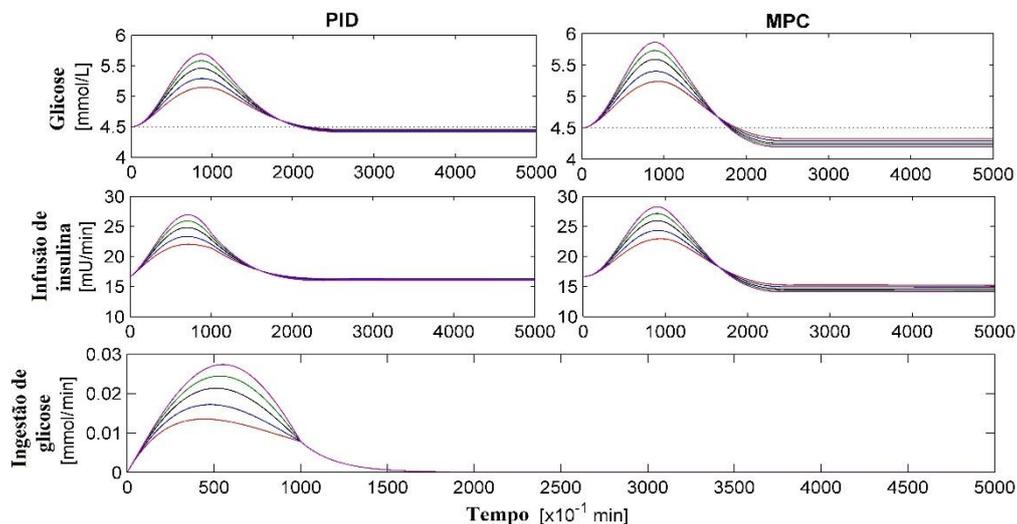


Figura 7. Teste de robustez considerando mudanças no pico de absorção de glicose para um mesmo paciente

O controlador PID foi capaz de manter os níveis de glicose em torno de seu valor nominal de 4.5 mmol/L porém apresentando maiores picos glicêmicos, enquanto que o controlador MPC manteve os níveis de glicose um pouco mais distantes da concentração máxima de 10 mmol/L para todos os tipos de refeições. No entanto, o controlador preditivo diminuiu a concentração de açúcar até níveis próximos à hipoglicemia (3 mmol/L). Este problema pode ser resolvido através do corte temporário de infusão de insulina logo após o instante no qual a glicose é estabilizada próximo a 3 mmol/L, elevando, assim, a concentração de açúcar no sangue de volta ao valor de referência 4.5 mmol/L.

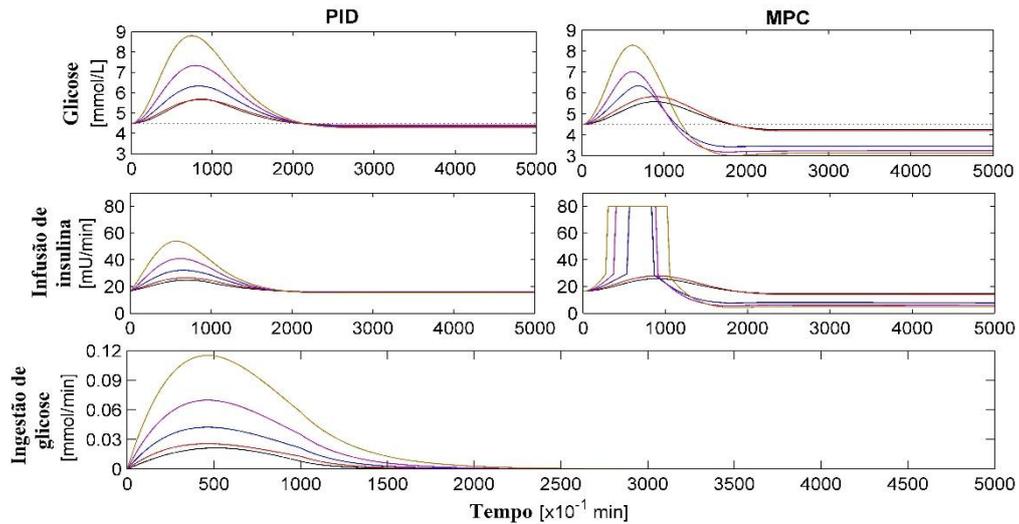


Figura 8. Teste de robustez envolvendo mudanças na sensibilidade à insulina (simulação para pacientes diferentes)

O teste apresentado nas Figuras 9 e 10, por sua vez, levam em conta diferentes condições iniciais no modelo de Bergman, situação tal que representa como pacientes diabéticos podem diferir em seus níveis glicêmicos basais. Ainda assim, o valor de referência para a concentração de glicose continua sendo 4.5 mmol/L e as restrições de segurança, operacionais e fisiológicas continuaram sendo as mesmas.

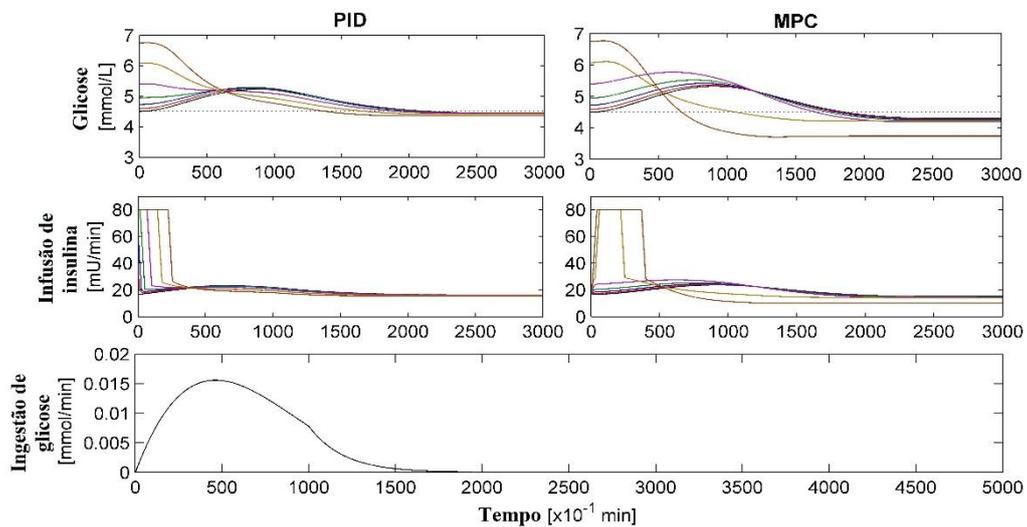


Figura 9. Teste de robustez considerando variações positivas na glicemia basal

Os resultados mostrados na Figura 9 evidenciam que o controlador PID eleva a infusão de insulina para o seu valor máximo permissível (80mU/min) de forma mais rápida a fim de lidar com os níveis de glicose iniciais elevados e, em seguida, reduz a infusão de insulina à medida que a

glicose se aproxima de seu valor de referência. O controlador MPC mostra um comportamento semelhante ao PID apenas para os dois últimos indivíduos: variação de + 35 e + 50% na concentração basal de glicose, respectivamente. Para todos os outros casos com flutuações positivas, o MPC mostrou-se robusto e capaz de manter a concentração glicêmica em torno de 4.5 mmol/L utilizando variações menores na infusão de insulina.

A Figura 10 mostra os resultados para os casos em que a glicose basal sofreu decréscimos percentuais em relação ao seu valor inicial de 4.5 mmol/L. Percebe-se que o controlador PID não injetou insulina nos pacientes ao longo dos primeiros minutos de simulação como uma forma de se aumentar os níveis glicêmicos até as proximidades do valor de referência adotado (4.5 mmol/L); embora mostrando respostas similares em malha fechada, o controlador MPC foi capaz de controlar a glicemia dos pacientes simulados sem impor infusões nulas ou máximas (80 mU/min) ao longo do tempo, apresentando, assim, uma performance menos agressiva quando comparado ao PID.

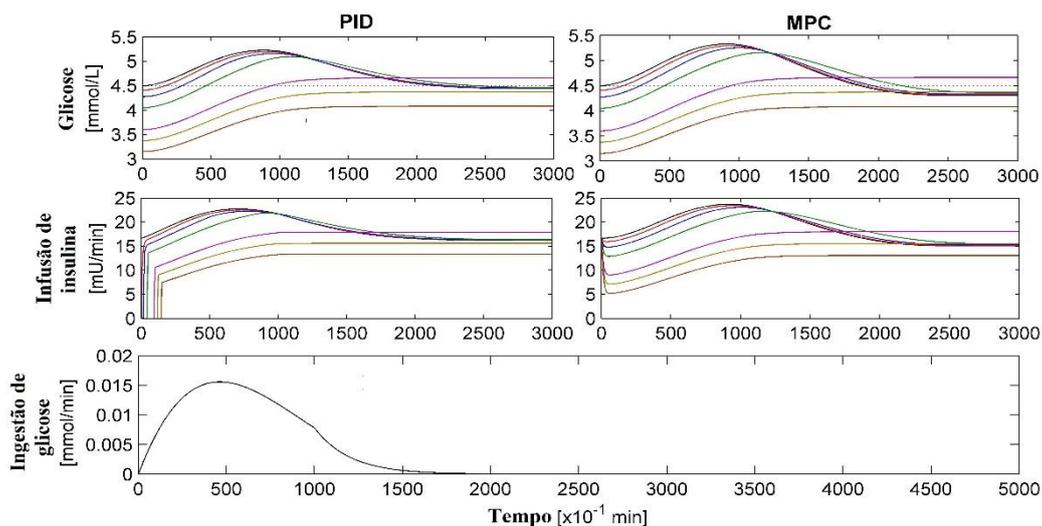


Figura 10. Teste de robustez considerando variações negativas na glicemia basal

#### 4. CONCLUSÕES

Os controladores propostos neste trabalho se demonstraram capazes de operar de forma satisfatória e manter a concentração de glicose sanguínea dentro de uma faixa segura e saudável em diferentes tipos de pacientes diabéticos tipo-I. O controlador PID demonstrou uma resposta mais rápida através de infusões de insulina mais agressivas do que as obtidas nas simulações envolvendo o controlador MPC; assim, ao se propor o tratamento da diabetes tipo-I por esta metodologia, é importante avaliar a dinâmica de absorção cutânea do paciente, pois este fator irá influenciar na

admissão da insulina injetada pelo sistema controlador-bomba e pode se mostrar como uma variável limitante para o sistema de controle. Os resultados deste trabalho são promissores e simulações mais rigorosas estão sendo desenvolvidas de forma a avaliar o problema de controle de glicose em pacientes diabéticos de forma mais aprofundada.

## 5. REFERÊNCIAS

BEQUETTE, B. Wayne; LYNCH, Sandra M. Estimation-based Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics: A Simulation Study. **Proceedings Of The IEEE 27th Annual Northeast**. Storrs, CT, USA, p. 79-80. 2001.

BERGMAN, Richard N.; PHILLIPS, Lawrence S.; COBELLI, Claudio. Measurement of Insulin Sensitivity and beta-Cell Glucose Sensitivity from the Response to Intravenous Glucose. **J. Clin. Invest.**, v. 68, n. 1, p.1456-1467, 1981.

FISHER, Michael. E. A Semiclosed-Loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetics. **Transactions On Biomedical Engineering**, v. 38, n. 1, p.57-61, 1991.

LYNCH, Sandra M.; BEQUETTE, B. Wayne. Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics Using Subcutaneous Glucose Measurements. **Proceedings Of The 2002 American Control Conference**. Anchorage, Ak, Usa, p. 4039-4043. 2002.

VICINI, Paolo; CAUMO, Andrea; COBELLI, Claudio. The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. **American Journal Of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, v. 273, n. 5, p.1024-1032, nov. 1997.