

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE CONTROL POR PROGRAMACIÓN DE GANANCIAS BASADA EN CONTROLADORES PID AL MODELO DE REGULACIÓN DE GLUCOSA**

**(SENSITIVITY ANALYSIS AND APPLICATION OF THE GAIN SCHEDULING CONTROL STRATEGY USING PID CONTROLS TO THE GLUCOSE REGULATION MODEL)**

Recibido: 17/11/2016

Aprobado: 13/01/2017

**Oriana Pérez**

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela  
[oriana\\_244@hotmail.com](mailto:oriana_244@hotmail.com)

**Rubén Rojas**

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela  
[rdrojas@ula.ve](mailto:rdrojas@ula.ve)

**María Coronel**

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela  
[maria.coronel@ula.ve](mailto:maria.coronel@ula.ve), [mcoronelmendez@gmail.com](mailto:mcoronelmendez@gmail.com)

**Rafael Orellana**

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela  
[rafael.orellana@ula.ve](mailto:rafael.orellana@ula.ve), [rafael.orellana.prato@gmail.com](mailto:rafael.orellana.prato@gmail.com)

**RESUMEN**

La diabetes mellitus ha sido considerada como un grupo de alteraciones metabólicas caracterizada por hiperglucemias o hipoglucemias. Esta enfermedad aparece cuando la cantidad de insulina que produce el páncreas no es suficiente para mantener las necesidades del organismo, la insulina no tiene efecto sobre el organismo o el páncreas deja de funcionar y la producción de insulina desaparece. En este trabajo, se propone un análisis de sensibilidad usando el modelo de regulación de glucosa para un sujeto sano. El análisis consiste en la variación de los parámetros del modelo hasta obtener cambios en las condiciones basales del paciente. Se encontraron tres parámetros con alta sensibilidad, que permitieron generar una población de ocho pacientes con diferentes condiciones basales de glucosa e insulina. Debido a que, para las personas con diabetes es difícil mantener los valores de glucosa durante 24 horas, se propuso aplicar para esta población de pacientes una estrategia de control por programación de ganancias basada en controladores PID (*Proportional Integral Derivative*) para mantener los niveles de glucosa estables. Tres zonas de operación del modelo fueron escogidas para la aplicación del controlador: una zona alta (valores de glucosa mayores a 120 mg/dl), una zona media (valores de glucosa comprendidos entre 100 a 120 mg/dl) y una zona baja (valores de glucosa menores a 100 mg/dl). Como resultado, se obtuvo que utilizando los tres controladores PID se logra una mayor velocidad de respuesta y se mantienen los valores de glucosa en sangre dentro de los rangos normales, que cuando se usó un controlador



PID sencillo, es decir, no se producen episodios de hipoglucemia o hiperglucemia. Usando la estrategia por programación de ganancias se tiene un mejor tiempo de asentamiento antes y después de las comidas sin producir valores de glicemia que puedan poner en riesgo la vida del paciente.

**Palabras claves:** Diabetes, Glucosa, Insulina, Controlador PID, Análisis de sensibilidad.

### ABSTRACT

Diabetes mellitus has been considered as a group of metabolic alterations characterized by hyperglycemia or hypoglycemia. This illness appear when the amount of insulin produced by the pancreas is not enough to keep the organism necessities, the insulin doesn't have the effect over the organism or the pancreas doesn't work and the insulin production disappear. Keeping the normal values of glucose to 24 hours can be difficult to people who have diabetes. On the other hand, insulin dose is adjusted depend on patients necessities. In this paper, we propose a sensitivity analysis using a model glucose regulation from healthy people. This analysis consists in the variation of the model parameters until getting a variation in the basal conditions. Three higher sensitive parameters have been found which allowed eight patients with different basal conditions. For these eight class of patients a control strategy based in gain scheduling using Proportional Integral Derivative (PID) controls. Three operations zones have been chosen: high zone (glycemic values greater than 120 mg/dl), medium zone (glycemic values between 100mg/dl and 120mg/dl) and low zone (blood glucose levels lower than 100mg/dl), to apply the control strategy. As a result, the use of three PID controls to every operation zone has greater speed regulation and also reducing the hyperglycemic and hypoglycemic values compared to using just one PID control. Using the gain scheduling strategic we found better setting time before meals and after meals without episodes of hyperglycemic or hypoglycemic. On the other hand, this control strategic keep the glycemic values inside of the allowed limits.

**Keywords:** *Diabetes, Glucose, Insulin, PID Controller, Sensitivity Analysis.*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es considerada como un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, debido a un defecto en la secreción de insulina, en la acción de insulina o en ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y las proteínas. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y fallas de varios órganos y sistemas, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Esta enfermedad ocurre cuando la cantidad de insulina que produce el páncreas no es suficiente para cubrir las necesidades del organismo, cuando la insulina que se produce no surte el efecto que regularmente debería tener o cuando el páncreas deja de producir insulina por completo [1]. Con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas que padecen de diabetes, se han realizado diferentes investigaciones [2, 3] las cuales han dado como resultado el desarrollo de

modelos matemáticos basados en el funcionamiento del páncreas. Una de las funciones principales de estos modelos es el diseño del páncreas artificial el cual está conformado por un sensor de glucosa, una bomba de insulina y un algoritmo de control para calcular la dosis de insulina que permite mantener los niveles normales de glucosa en sangre [4].

Contribuyendo con el desarrollo del páncreas artificial, en este trabajo se presenta un estudio de sensibilidad realizado al modelo de regulación de glucosa propuesto por Dalla Man y colaboradores [2], el cual consistió en la variación porcentual del valor de los parámetros del modelo, arrojando como resultado tres parámetros capaces de modificar los valores basales de glucosa e insulina del modelo. Obtenidos estos parámetros se hicieron variaciones que permitieron generar ocho tipos de pacientes con diferentes condiciones basales. A dichos pacientes fue aplicada una estrategia de control por programación de ganancia (*gain scheduling*) basada en controladores PID [5], por su simplicidad, efectividad y por poseer la ventaja de permitir ajustar el controlador para diferentes zonas de operación, de tal forma que el mismo logre respuestas de normal- glucemias cuando son aplicadas cargas de carbohidratos, o cuando el paciente se encuentra en ayuno, sin producir sobredosis de insulina y siendo lo suficientemente robusto para evitar episodios de hiperglucemias. Al aplicarse dicha estrategia a la población en estudio, se obtuvo una mayor velocidad en la regulación de glucosa y se logró disminuir los valores de hiperglucemias e hipoglucemias. La estrategia de control por programación de ganancia es comparada con un controlador PID convencional, notándose que la estrategia de control propuesta mejora notablemente el tiempo de establecimiento antes del paciente ingerir alimentos así como después de la ingesta de comida. Por otra parte, no se produjeron episodios de hipoglucemias o hiperglucemias, siendo estos valores mejores a los obtenidos utilizando un controlador PID.

## MARCO TEÓRICO

### Modelo de Regulación de Glucosa-Insulina

El modelo de regulación de glucosa-insulina propuesto por Dalla y colaboradores [2] representa la respuesta de la ingesta de glucosa vía gastrointestinal, las distribución de glucosa en el hígado, en los músculos y en el tejido adiposo, junto con varios mecanismos de regulación. Las ecuaciones de modelo que se presentan a continuación permiten modelar sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo II, la diferencia entre el comportamiento del modelo para ambos casos se basa en la diferencia de valores en los parámetros y constantes del modelo.

### Subsistema de Glucosa

En las ecuaciones (1) y (2),  $G_t$  y  $G_p$  [mg/kg] representan las masas de glucosa en el plasma, EGP (*Endogenous Glucose Production*) [mg/kg/min] es la producción de glucosa endógena,  $R_a$  [mg/kg/min] es la tasa de aparición de glucosa en el plasma, "E" es la excreción renal [mg/kg/min],  $U_{ii}$  y  $U_{id}$  [mg/kg/min] representan la utilización de glucosa

insulina independiente y dependiente, respectivamente y  $k_1$  y  $k_2$  son parámetros del modelo. En la ecuación (3), "G" [mg/dl] es la concentración de glucosa en el plasma y  $V_g$  [dl/kg] es la distribución de volumen de glucosa.

$$\dot{G}_p(t) = \frac{dG_p(t)}{dt} = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \quad (1)$$

$$\dot{G}_t(t) = \frac{dG_t(t)}{dt} = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \quad (2)$$

$$G(t) = \frac{G_p(t)}{V_g} \quad (3)$$

En estado basal, la ecuación (4) representa la producción de glucosa endógena,  $EGP_b$ , que es igual a la suma de la excreción de glucosa basal ( $E_b$ ) y la utilización de glucosa basal ( $U_b = U_{ii} + U_{id}$ ).

$$EGP_b = U_b + E_b \quad (4)$$

### Subsistema de Insulina

Las ecuaciones (5) y (6) permiten obtener la masa de insulina en el plasma ( $I_p$ ) y en el hígado ( $I_i$ ), respectivamente y están expresadas en [pmol/kg], "S" [pmol/kg/min] es la secreción de insulina y  $m_1$ ,  $m_2$  y  $m_4$  [ $\text{min}^{-1}$ ] son parámetros del modelo. La ecuación (7) representa la concentración de insulina en el plasma ( $I$ ), expresada en [pmol/l], donde  $V_i$  [l/kg] representa la distribución de volumen de insulina.

$$\dot{I}_i(t) = \frac{dI_i(t)}{dt} = -[m_1 + m_3(t)]I_i(t) + m_2 I_p(t) + S(t) \quad (5)$$

$$\dot{I}_p(t) = \frac{dI_p(t)}{dt} = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_i(t) \quad (6)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_i} \quad (7)$$

Donde  $m_3$  está relacionada con la excreción hepática de insulina, HE, la cual a su vez se define como el flujo de insulina irreversible existente en el hígado dividido entre el flujo total de insulina en el hígado:

$$m_3(t) = \frac{m_1 HE(t)}{1 - HE(t)} \quad (8)$$

La excreción hepática está relacionada con la secreción de insulina mediante:



$$HE(t) = -m_5 S(t) + m_6 \quad (9)$$

Por su parte,  $S_b$  en la ecuación (10) representa la secreción basal, donde  $I_{ib}$  e  $I_{pb}$  son las masas de insulina en el plasma y en el hígado en estado basal, respectivamente.

$$S_b = m_3(0)I_{ib} + m_4 I_{pb} = D_b \quad (10)$$

Donde  $D_b$  es la degradación basal.

### Producción de Glucosa Endógena

La producción de glucosa endógena dada por la ecuación (11) comprende una señal de glucosa directa y señales de insulina retardadas y anticipadas.

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} G_p(t) - k_{p3} I_d(t) - k_{p4} I_{po}(t) \quad (11)$$

Donde  $I_{po}$  [pmol/kg] es la cantidad de insulina en el portal venoso e  $I_d$  [pmol/l] se refiere al retardo en la señal de insulina,  $k_{p1}$  [mg/kg/min] es la extrapolación EGP con cero glucosa e insulina,  $k_{p2}$  [min<sup>-1</sup>] representa la glucosa efectiva en el hígado,  $k_{p3}$  [mg/kg/min por pmol/l] es el parámetro que gobierna la amplitud de la acción de insulina en el hígado y  $k_{p4}$  [mg/kg/min por pmol/l] es el parámetro que gobierna el portal de acción de insulina en el hígado.

Por otra parte,  $I_d$  es dada por la siguiente cadena de secciones:

$$\dot{I}_d(t) = \frac{dI_d(t)}{dt} = -k_i [I_d(t) - I_1(t)] \quad (12)$$

$$\dot{I}_1(t) = \frac{dI_1(t)}{dt} = -k_i [I_1(t) - I(t)] \quad (13)$$

Donde  $k_i$  [min<sup>-1</sup>] es el parámetro acotado por el retraso entre la acción de insulina y la señal de insulina.

### Tasa de Apariencia de Glucosa

El modelo de absorción intestinal de la glucosa describe el tránsito de glucosa entre el estómago y el intestino. El estómago es representado por dos secciones: estado sólido y fase de trituración o líquida; mientras que una única sección es utilizada para describir el intestino.

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (14)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = \frac{dQ_{sto1}(t)}{dt} = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + D\delta(t) \quad (15)$$



$$\dot{Q}_{sto2}(t) = \frac{dQ_{sto2}(t)}{dt} = -k_{empt}Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}(t) \quad (16)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = \frac{dQ_{gut}(t)}{dt} - k_{abs}Q_{gut}(t)k_{empt}Q_{sto2}(t) \quad (17)$$

$$Q_{gut}(t) = \frac{fk_{abs}Q_{gut}(t)}{BW} \quad (18)$$

$$k_{empt} = k_{min} + \frac{k_{max}-k_{min}}{2} \{-2 + \tanh[a(Q_{sto} - bD)] - \tanh[c(Q_{sto} - Dd)]\} \quad (19)$$

Donde  $Q_{sto}$  [mg] es la cantidad de glucosa en el estómago ( $Q_{sto1}$  es el estado sólido y  $Q_{sto2}$  es la fase líquida),  $Q_{gut}$  [mg] representa la masa de glucosa en el intestino,  $k_{gri}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de trituración,  $k_{empt}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] se refiere a la tasa de vaciado gástrico,  $k_{abs}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de absorción intestinal, “f” representa la fracción de absorción intestinal, “D” [mg] es la cantidad de glucosa ingerida,  $\delta(t)$  es la función impulso, BW [kg] representa el peso corporal y a, b, c y d son parámetros del modelo.

### Utilización de Glucosa

El modelo de utilización de glucosa para los tejidos del cuerpo durante la comida, está constituido por dos componentes: insulina independiente e insulina dependiente. La utilización de insulina independiente tiene lugar en el primer compartimiento, es constante y representa la actualización de glucosa por la cabeza y los eritrocitos. La utilización de insulina dependiente toma lugar en el compartimiento distante y depende de manera no lineal de la glucosa en los tejidos.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(t)G_t(t)}{K_m(t)+G_t(t)} \quad (20)$$

Donde  $V_m$  y  $K_m$  se asumen como linealmente dependientes de la insulina remota,  $X(t)$  [pmol/l], es decir, insulina en los fluidos intersticiales, de la siguiente manera:

$$V_m(t) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (21)$$

$$K_m(t) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (22)$$

La insulina remota, “X”, está descrita por:

$$\dot{X}(t) = \frac{dX(t)}{dt} = -p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b] \quad (23)$$

Donde  $X(0) = 0$ , "I" es la insulina en el plasma y  $p_{2U}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa constante de acción de insulina sobre la utilización de glucosa periférica.

La utilización de glucosa total es dada por:

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \quad (24)$$

### Secreción de Insulina

El modelo utilizado para describir la secreción de insulina pancreática está representado por:

$$S(t) = \gamma I_{po}(t) \quad (25)$$

$$\dot{I}_{po}(t) = \frac{dI_{po}(t)}{dt} = -\gamma I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad (26)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K\dot{G}_t(t) + S_b & \text{para } \dot{G}_t(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{para } \dot{G}_t(t) \leq 0 \end{cases} \quad (27)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha[Y(t) - \beta(G(t) - h)] & \text{si } \beta[G(t) - h] \geq -S_b \\ -\alpha[Y(t) - \alpha S_b] & \text{si } \beta[G(t) - h] < -S_b \end{cases} \quad (28)$$

Donde " $\gamma$ " [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de transferencia entre el portal venoso y el hígado, " $K$ " [ $\text{pmol/kg por mg/dl}$ ] se refiere a la respuesta pancreática para la tasa de cambio para la glucosa, " $\alpha$ " [ $\text{min}^{-1}$ ] es el retardo entre la señal de glucosa y la secreción de insulina, " $\beta$ " [ $\text{pmol/kg/min por mg/dl}$ ] es la respuesta pancreática para la glucosa, " $h$ " [ $\text{mg/dl}$ ] representa el umbral de glucosa para el cual las células beta inician la producción de la nueva insulina.

### Excreción de Glucosa Renal

La excreción de glucosa por los riñones ocurre si es plasma de glucosa excede cierto umbral, y puede ser modelado por una relación lineal con la glucosa en el plasma.

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}[G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (29)$$

El parámetro  $k_{e1}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] representa la tasa de filtración glomerular, mientras que  $k_{e2}$  [ $\text{mg/kg}$ ] es el umbral renal para la glucosa.

Todo el conjunto de ecuaciones hasta aquí descritas modelan sujetos normales. Al realizar un cambio en los parámetros del modelo se pueden simular pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 [2, 4].



## CONTROL BASADO EN PROGRAMACIÓN DE GANANCIA (*GAIN SCHEDULING*)

Este esquema de control es del tipo adaptativo porque puede modificar su comportamiento en respuesta a cambios en la dinámica del proceso y ante perturbaciones. El control adaptativo puede controlar sistemas con parámetros constantes ó sistemas con parámetros variables. La idea básica del control adaptativo es estimar, en línea, las variaciones de los parámetros de la planta, basándose en la medida de la salida, la señal de error o cambios en los parámetros estimados [6].

El control basado en programación de ganancia, se refiere a un sistema donde los parámetros del controlador varían dependiendo de las condiciones de operación medidas. La técnica de la programación de ganancia es un acercamiento al control de sistemas no lineales que utiliza una familia de controladores lineales, para proporcionar el control adecuado en diversos puntos de funcionamiento del sistema. Para sintonizar el controlador se utilizan una o más variables llamadas variables a programar o variables de ajuste. Las variables a programar pueden ser el *set-point*, la variable controlada o una señal externa. La clave para el buen diseño del control está en la selección de dichas variables, pues con ellas se toma la decisión para el cambio o para el cálculo de los parámetros del controlador. Esta selección debe estar basada en el conocimiento previo de la dinámica del sistema [7].

Una vez seleccionadas las variables, se calculan los parámetros del regulador para varios puntos de operación tomando como base una adecuada estrategia de control. El comportamiento dinámico y la estabilidad del sistema se deben evaluar inicialmente mediante simulación, debido a la complejidad propia de las no linealidades involucradas en los cambios de zonas de operación [7, 8].

## METODOLOGÍA

### Análisis de Sensibilidad

Para realizar el análisis de sensibilidad se utiliza el modelo de regulación de glucosa propuesto por Dalla y colaboradores [2, 9]. El análisis de sensibilidad consiste en la variación de parámetros de los diferentes subsistemas del modelo para determinar cuál de ellos produce cambios más notables en su respuesta dinámica. El estudio se realiza simulando la condición de sujeto sano y luego variando individualmente cada uno de los parámetros generando diferentes condiciones, y así verificar que parámetros influían mayormente en la respuesta del modelo. Al encontrar los parámetros que producen cambios más notables se realizan variaciones del 25%, 50%, 75% y 100% de forma ascendente y descendente del valor nominal de los parámetros y registrando los cambios en el valor de la glucosa en plasma.

Los parámetros que producen mayores cambios en el valor de glucosa son utilizados para generar un conjunto de ocho (8) nuevos pacientes con diferentes condiciones de glucosa e insulina basal.



## Diseño de la Estrategia de Control basada en Programación de Ganancias (ECBPG) para Población de Pacientes con Diabetes

Para el diseño e implementación de la estrategia de control basada en programación de ganancia, se siguieron los siguientes pasos:

- a) Se plantean tres zonas de operación: primero se selecciona lo que se denominará zona media, la cual está ubicada alrededor del punto de operación deseado. Por ejemplo, en este artículo, el punto de operación deseado es un valor de glucemia de 130mg/dl, por lo que dicha zona se coloca entre 100mg/dl y 150mg/dl. Seguidamente, se establece la zona alta la cual está dada para valores de glucemia mayores a 150mg/dl. Finalmente, se establece una zona baja, dada por valores de glucemia comprendidos entre 80mg/dl y 100mg/dl. Estos valores pueden variar de acuerdo a las condiciones basales que presente el paciente.
- b) Se determinan los modelos de primer orden más tiempo muerto para cada una de las zonas de operación mediante la identificación usando la curva de reacción: en primer lugar, para llevar el valor de la glucosa basal hasta el punto de operación deseado (zona media); en segundo lugar, para llevar el valor de glucosa desde el punto máximo de la banda media (150 mg/dl) hasta el punto de operación deseado (zona alta) y en tercer lugar, para llevar el valor de glucosa desde el punto mínimo de la banda media (100 mg/dl) hasta el punto de operación deseado (zona baja).
- c) Para cada una de las zonas de operación se calculan los parámetros de un controlador PID, en función de los modelos de primer orden más tiempo muerto encontrados mediante el proceso de identificación.
- d) El esquema de control funciona de la siguiente manera: en cada caso actúa sobre el sistema el controlador correspondiente a la zona donde se encuentre el valor de la señal controlada (glucosa plasmática). Es de hacer notar que, en la zona baja existe un valor mínimo colocado por seguridad, para evitar episodios de hipoglucemia. Si el valor de la señal controlada está por debajo de este valor, entonces no actúa ningún controlador, es decir, en el caso de este artículo, no se inyecta ninguna dosis de insulina.

Para la simulación de la ECBPG se implementó en Simulink© un método de selección e parámetros del controlador para escoger los conjuntos de parámetros que trabajan de acuerdo a la zona de operación en que esté operando el proceso.

La estrategia de control propuesta ha sido aplicada anteriormente a pacientes con diabetes tipo 1 [5]. Para la presente investigación, dicha estrategia será aplicada a la población en estudio proveniente del estudio de sensibilidad realizado al modelo de regulación de glucosa para verificar el desempeño del controlador frente a diferentes condiciones de glucosa e insulina basal.

Se aplican a los pacientes tres dosis de comida, correspondientes a 45 gr para el desayuno (8 am), 70 gr para el almuerzo (12 pm) y 70 gr para la cena (7 pm). Este estudio permite evaluar: a) el desempeño del controlador antes y después de las comidas; b)

episodios de hipoglucemias e hiperglucemias; c) el tiempo de regulación de la glucosa antes y después de aplicar las comidas; d) la salida del controlador la cual corresponde a la inyección de insulina subcutánea.

### ECBPG para la Población de Pacientes en Estudio

Después de escoger la mejor metodología de ajuste para los parámetros de los controladores en la ECBPG [5], la misma se evalúa para la población en estudio generada mediante el análisis de sensibilidad. Para la verificación de la efectividad de la estrategia de control propuesta, para cada uno de los pacientes se evalúan los siguientes indicadores: el tiempo de regulación antes de la ingesta de comida ( $T_r$ ), el valor máximo de hiperglucemia (Hipermax), el máximo valor de hipoglucemia (Hipomax) y el tiempo de regulación después de la ingesta de las comidas ( $T_i$ ), presentando una tabla comparativa.

## RESULTADOS

### Análisis de Sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad mediante la variación de los parámetros de los diferentes subsistemas del modelo, para seleccionar el conjunto o juego de parámetros que presentan más influencia (más sensible) en la variación de la respuesta del modelo. Los resultados obtenidos fueron:

- Variación de los parámetros de la glucosa kinética: Se toman todos los parámetros referentes al subsistema de glucosa, entre los cuales se encuentran el volumen de distribución de glucosa ( $V_g$ ) y las tasas  $k_1$  y  $k_2$ . Al realizar el cambio en los valores se observa la variación en la salida del sistema, cambiando el valor final de la señal de glucosa.
- Variación de los parámetros de la insulina kinética: Se realiza la variación de los parámetros correspondientes al compartimiento de la insulina, entre los cuales se encuentran el volumen de distribución de la insulina ( $V_i$ ), las tasas  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_4$ ,  $m_5$ ,  $m_6$  y la extracción hepática de la insulina. Al observar las respuestas se obtiene un cambio en el valor de la señal de glucosa al realizar la variación  $V_i$ .
- Variación de los parámetros de la tasa de aparición: Al observar la respuesta del modelo ante la variación de estos parámetros se nota que no se produce ningún cambio en la dinámica del modelo.
- Variación de los parámetros de la producción de glucosa endógena: Estos corresponden a los parámetros  $k_{p1}$  y  $k_{p2}$  que gobiernan la amplitud de la insulina en el hígado,  $k_{p3}$  que determina la amplitud de la acción de insulina en el hígado,  $k_{p4}$  que gobierna el portal de acción de insulina en el hígado y  $k_i$  que es la tasa de distribución en caso de que haya un retraso entre la acción de insulina y la señal de insulina. Al observar las respuestas del modelo, se obtienen cambios en la dinámica de la salida al realizar variaciones en los valores de los parámetros  $k_{p1}$ ,  $k_{p2}$  y  $k_{p3}$ .



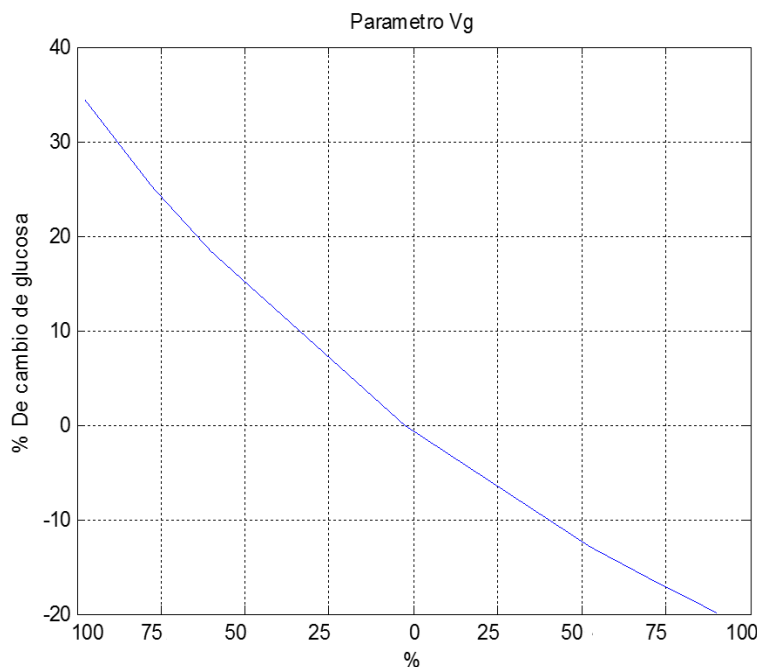
Finalmente, se realizó la variación de los parámetros de los compartimientos o secciones de excreción renal y la secreción de insulina, observándose que su cambio no produce ninguna alteración a la dinámica del modelo, la señal de glucosa se mantiene en el mismo valor de estado estacionario.

En base a todos los parámetros analizados, nueve (9) causan variaciones apreciables en la salida del modelo de regulación de glucosa-insulina, siendo estos: volumen de distribución de glucosa ( $V_g$ ), volumen de distribución de insulina ( $V_i$ ), las tasas  $k_1$  y  $k_2$  y los parámetros  $k_{p1}$ ,  $k_{p2}$ ,  $k_{p3}$ ,  $V_{m0}$  y  $K_{m0}$ . Sin embargo, para generar una población pequeña de sujetos de estudio (pacientes con diferentes condiciones), incluir los nueve parámetros es demasiado, por lo que se escogieron los tres parámetros que presentaron mayor sensibilidad.

Para seleccionar el conjunto de parámetros a los que el modelo es más sensible, se hizo una variación del valor nominal a los nueve (9) parámetros que produjeron cambios en la dinámica del modelo. Se efectuaron variaciones ascendentes y descendentes del 25%, 50%, 75% y 100%.

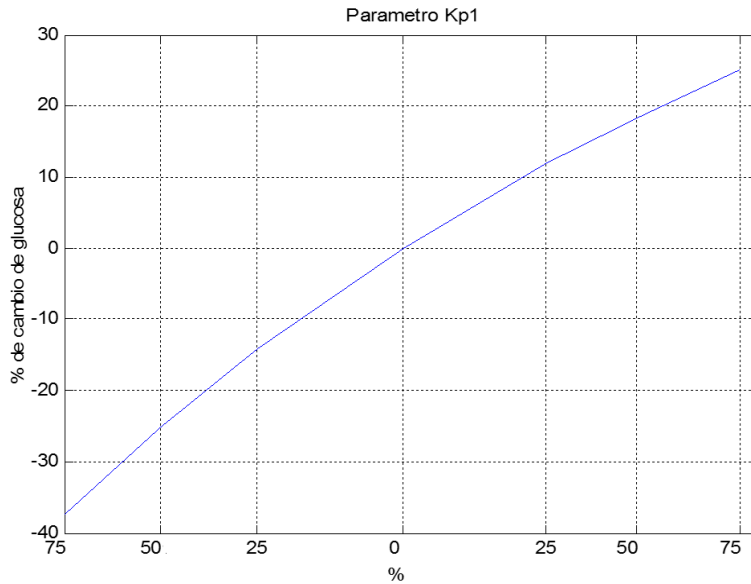
La Figura 1, muestra como la señal de glucosa presenta variaciones significativas de manera inversa ante la variación porcentual del valor nominal del volumen de distribución de glucosa,  $V_g$ . La salida del modelo alcanza hasta 15% más que su valor en estado estacionario cuando el parámetro se disminuye 50%. Similarmente, se introducen el mismo tipo de variación al resto de los nueve parámetros que producen cambios en la dinámica del modelo, y analizando las respuestas se observa que el modelo es más sensible a la variación de los parámetros  $V_g$ ,  $k_1$  y  $k_{p1}$ .

Figura 1. Variación porcentual del parámetro  $V_g$

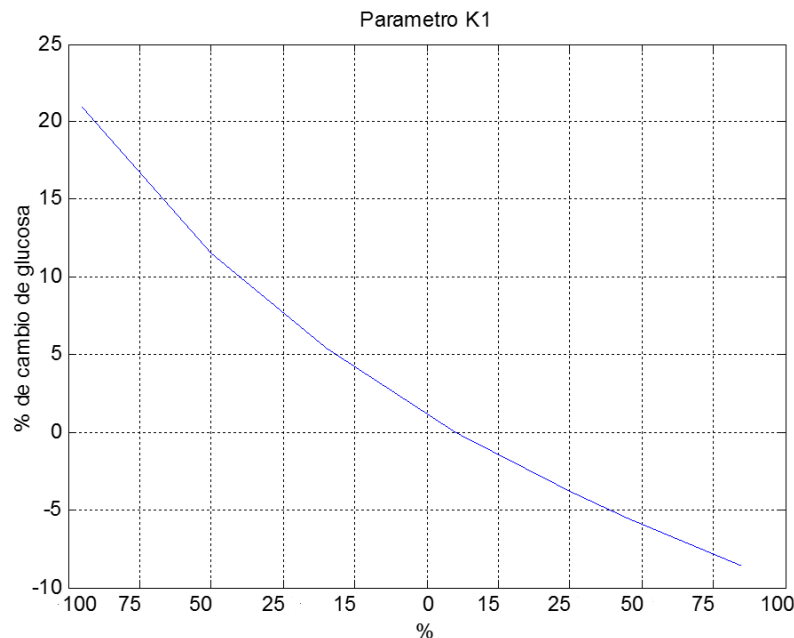


La Figura 2, se aprecia como la respuesta del modelo es directamente proporcional ante variaciones del parámetro  $k_{p1}$ , mientras que la Figura 3, muestra como la respuesta del modelo en cuestión es inversamente proporcional a las variaciones del parámetro  $k_1$ .

**Figura 2. Variación porcentual del parámetro  $k_{p1}$**



**Figura 3. Variación porcentual del parámetro  $k_1$**





A partir de esos resultados, se realizan combinaciones en estos parámetros que permiten generar ocho (8) pacientes con condiciones diferentes, como población en estudio. Los valores utilizados para generar estos pacientes están basados en la relación entre los valores promedio y nominal para sujetos sanos y para pacientes con diabetes tipo II. Los resultados obtenidos para dichos parámetros se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Parámetros promedio de la población en estudio**

$V_g$	$k_1$	$k_{p1}$
1,69	0,052	2,09

Por su parte, en la Tabla 2 se muestran los ocho (8) pacientes generados por las combinaciones de parámetros, las cual está comprendida entre los parámetros promedios y los que permiten modelar pacientes con diabetes tipo II.

**Tabla 2. Condiciones de pacientes de la población en estudio**

Paciente	$V_g$	$k_1$	$k_{p1}$	Glucosa basal (mg/dl)	Insulina basal (pmol/l)
1	1,69	0,052	2,90	123	39,82
2	1,69	0,042	3,09	140	59,86
3	1,49	0,052	3,09	150	49,17
4	1,49	0,042	2,90	149	48,32
5	1,69	0,052	3,09	132	49,61
6	1,49	0,052	2,90	177	21,66
7	1,69	0,042	2,90	139	45,53
8	1,49	0,042	3,09	159	59,86

### Diseño de la ECBPG para Población de Pacientes en Estudio

Para los ocho (8) pacientes generados a partir del estudio de sensibilidad se realiza la identificación mediante el método de la curva de reacción [8], permitiendo obtener los modelos de primer orden más tiempo muerto para cada uno de los casos. Se escogen como zonas de operación: una zona de operación media comprendida entre 100 mg/dl y 120 mg/dl, una zona alta para valores de glucemia mayores a 120 mg/dl y la zona baja para valores de glucemia menores a 100 mg/dl. Con un punto de operación deseado de 100 mg/dl. Por tanto, se obtienen para cada caso tres modelos de primer orden que posteriormente se utilizan para la sintonización del controlador. La identificación para cada uno de los casos se efectuó variando la insulina plasmática mediante una entrada escalón. Se utilizó el estado constante inicial de 120 mg/dl y 80mg/dl para las zonas de operación alta y baja, respectivamente. La Tabla 3 muestra las funciones de transferencias obtenidas para cada uno de los pacientes.


**Tabla 3. Modelos de primer orden más tiempo muerto para la población en estudio**

Paciente	Zona de operación alta	Zona de operación media	Zona de operación baja
1	$\frac{-8,99}{76,82s + 1} e^{-27,03}$	$\frac{-9,034}{76,59s + 1} e^{-27,08}$	$\frac{5,88}{94,55s + 1} e^{-27,64}$
2	$\frac{-6,76}{68,17s + 1} e^{-26,49}$	$\frac{-7,64}{64,27s + 1} e^{-26,19}$	$\frac{4,15}{82,68s + 1} e^{-27,05}$
3	$\frac{-6,61}{63,45s + 1} e^{-25}$	$\frac{-8,05}{58,34s + 1} e^{-24,65}$	$\frac{3,99}{75,94s + 1} e^{-25,58}$
4	$\frac{-5,76}{63,13s + 1} e^{-25,21}$	$\frac{-6,91}{58,33s + 1} e^{-24,95}$	$\frac{3,35}{75,11s + 1} e^{-2,15}$
5	$\frac{-8,30}{72,36s + 1} e^{-26,5}$	$\frac{-8,85}{53,75s + 1} e^{-24,08}$	$\frac{5,36}{88,27s + 1} e^{-27,16}$
6	$\frac{-10,43}{146,64s + 1} e^{-21,45}$	$\frac{-10,51}{90,03s + 1} e^{-22,85}$	$\frac{6,15}{155,4s + 1} e^{-20,22}$
7	$\frac{-7,05}{72,04s + 1} e^{-26,61}$	$\frac{-7,65}{68,3s + 1} e^{-26,48}$	$\frac{4,32}{86,62s + 1} e^{-27,22}$
8	$\frac{-12,04}{138,17s + 1} e^{-25,18}$	$\frac{-13,28}{103,25s + 1} e^{-26,70}$	$\frac{10,30}{192,8s + 1} e^{-42,92}$

Después de obtener los parámetros de cada uno de los modelos de primer orden más tiempo muerto, se realiza el ajuste de los controladores mediante las ecuaciones de Dahlin [9] y a continuación se muestra el desempeño de la ECBPG para los pacientes con mayor cambio en los valores de los parámetros, que está representado por los pacientes 1 y 8.

#### **Desempeño de la ECBPG para el paciente 1**

Este modelo presenta un valor de glucosa basal de 123 mg/dl, lo cual indica que el modelo está en un valor considerado dentro del rango normal; sin embargo, se toma como valor de referencia para la regulación de glucosa 100 mg/dl. Por tanto, se realiza el ajuste de los controladores para todas las zonas de operación, lográndose los resultados resumidos en la Tabla 4.



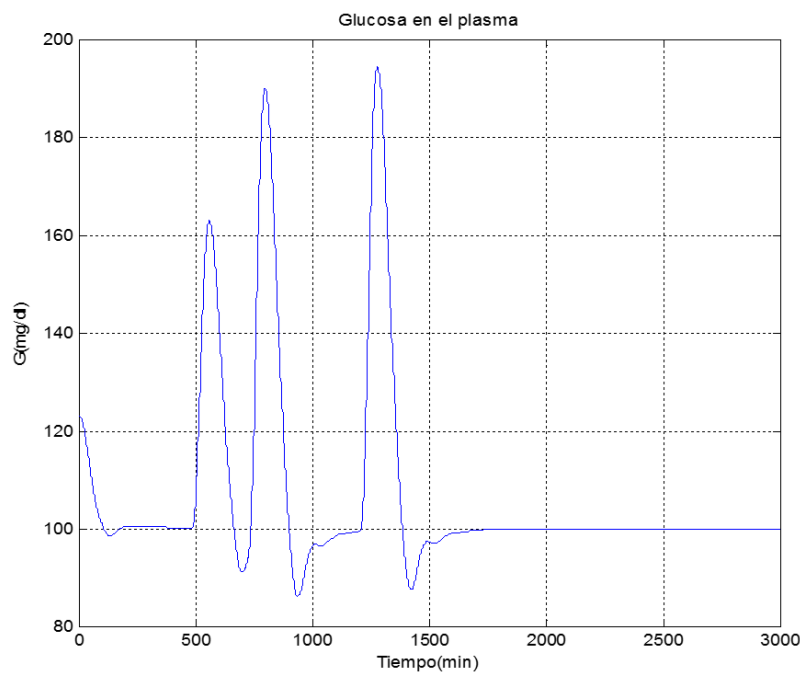
Tabla 4. Parámetros de la ECBPG (paciente 1)

Zona de operación	Ganancia proporcional	Ganancia integral	Ganancia derivativa
Alta ( $G < 120$ )	-0,026	-0,00340	-3,53
Media ( $100 < G < 120$ )	-0,026	-0,00342	-3,55
Baja ( $G < 100$ )	0,480	0,00500	6,69

Para evitar episodios de hipoglucemia se aumenta las ganancias proporcional e integral de la zona de operación baja teniendo estas un valor final de 0,96 y 0,0092. Asimismo, se disminuye la ganancia integral de la zona alta, ya que, dicho valor produce episodios de hipoglucemia cuando se encuentra operando en esta zona. Luego de estos ajustes se obtiene que la regulación de glucosa en el plasma por el controlador PID utilizando programación de ganancias y aplicando tres cargas de carbohidratos.

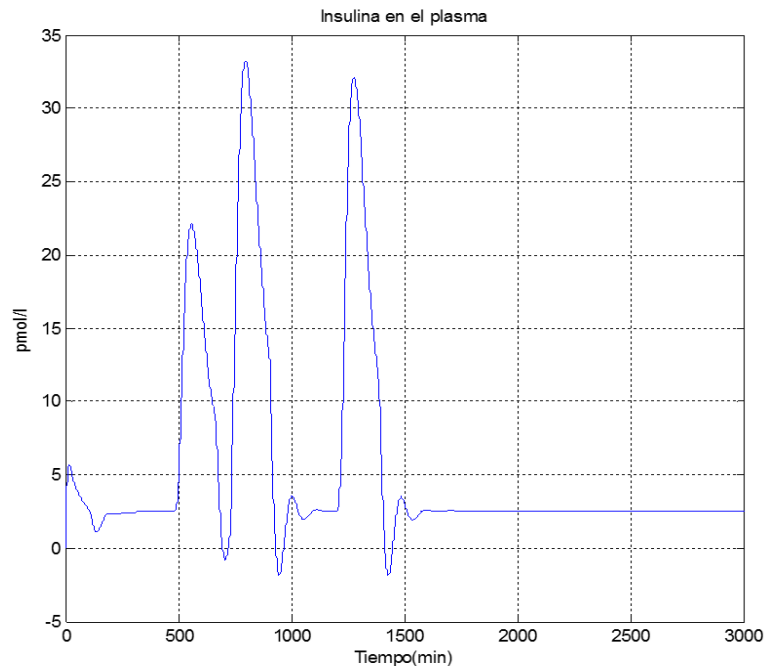
La Figura 4 muestra como la ECBPG regula la salida de glucosa plasmática en el valor deseado, antes y después de la ingesta de comida, con episodios de hiperglucemias leves y sin ningún episodio de hipoglucemia que pudiera poner en riesgo la vida del paciente.

Figura 4. Glucosa en el plasma regulado para el paciente 1



Por su parte, en la Figura 5 se observa la salida del controlador sin presentar cambios bruscos ni saturaciones en los valores de insulina, aplicando un filtro de ganancia unitaria y constante de tiempo de 5 segundos.

Figura 5. Inyección de insulina (salida del controlador)



### Desempeño de la ECBPG para el paciente 8

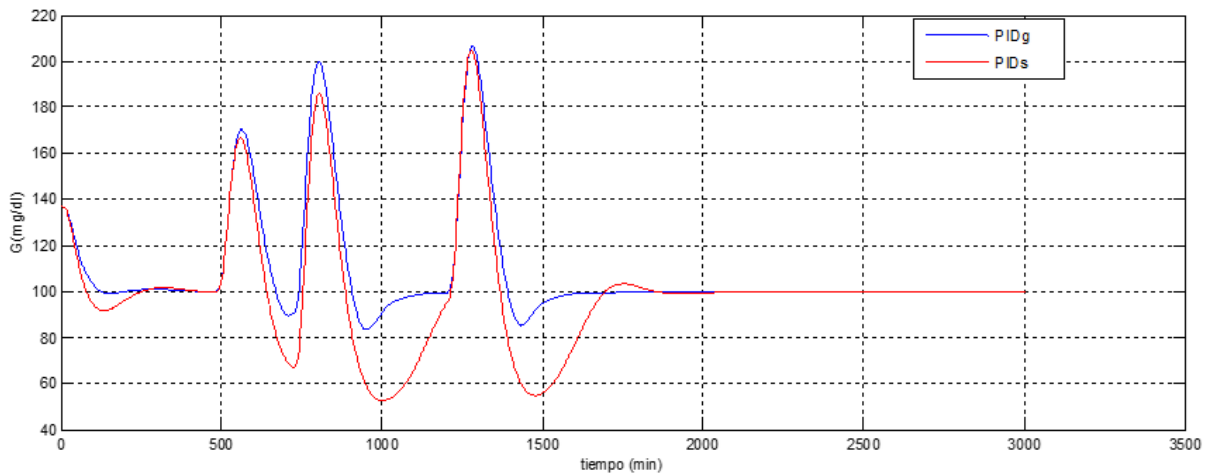
Para el paciente 8, el cual presenta un valor de glucosa basal de 159 mg/dl y parámetros correspondientes al paciente con diabetes tipo II del modelo de Dalla y colaboradores [2, 9], se ajustan los parámetros encontrados inicialmente (Tabla 4), aumentado la ganancia proporcional de la zona de operación alta, media y baja. Por último, se aumento de la ganancia integral de la zona baja para impedir episodios de hipoglucemia graves y prolongados en el tiempo, obteniéndose una mejora en la respuesta del controlador, la cual se muestra en la Figura 6.

Como se puede observar en la Figura 6, la respuesta del paciente frente al controlador PID basado en programación de ganancias (PIDg), presenta una velocidad de respuesta mayor al controlador PID sencillo (PIDs), es decir, logra el valor de glicemia deseado en menos tiempo y sin fluctuaciones en los valores de glicemia. Por otra parte, el controlador PIDg mantiene los valores de glicemia dentro de los rangos normales establecidos, mientras que utilizando un solo controlador PID el paciente sufre de cambios bruscos en los valores de glicemia alcanzando valores bajos de glucosa en la sangre, lo que conlleva a hipoglucemias graves, causando posibles daños al paciente. Utilizando la estrategia de control por programación de ganancias, el paciente logra el control de la glicemia incluso después de la ingesta de alimentos, permitiendo el controlador alcanzar el valor de glicemia deseado en un tiempo menor que cuando se usa un controlador PID convencional (PIDs).



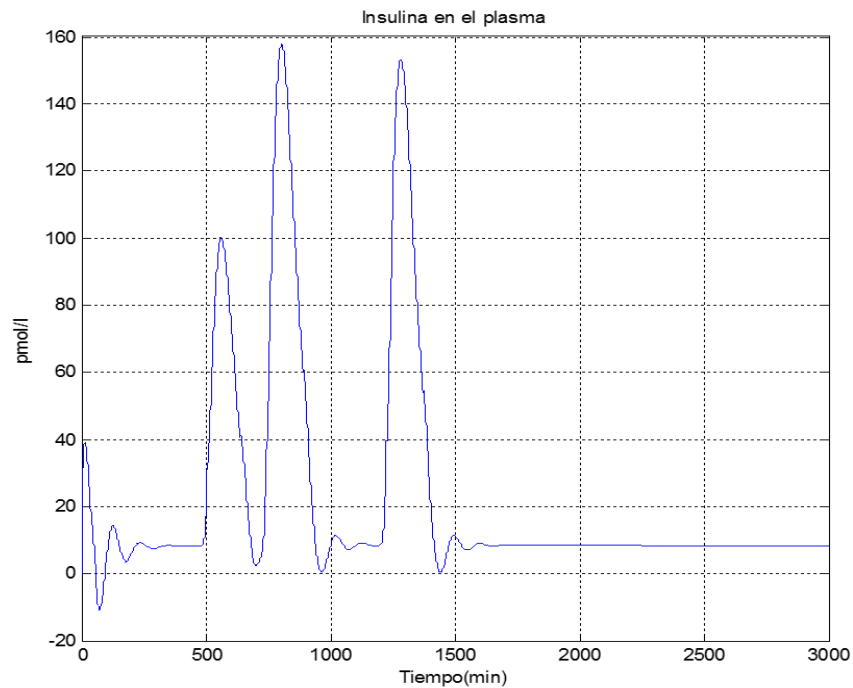


Figura 6. Glucosa en el plasma



De igual forma, se tiene que la salida del controlador no presenta saturaciones ni cambios bruscos en el valor de insulina, lo cual se ilustra en la Figura 7. Se observa que, aunque no se encuentra saturada la salida del controlador, se requiere de una gran cantidad de insulina para mantener el valor de glucosa en 100 mg/dl. Los parámetros obtenidos del controlador para el paciente 8 se resumen en la Tabla 5.

Figura 7. Glucosa en el plasma



**Tabla 5. Parámetros de la ECBPG (paciente 8)**

Zona de operación	Ganancia proporcional	Ganancia integral	Ganancia derivativa
Alta ( $G < 120$ )	-0,7200	-0,0019	-3,23
Media ( $100 < G < 120$ )	-1,1386	-0,0096	-4,77
Baja ( $G < 100$ )	1,5230	0,0151	7,79

### Resumen del Desempeño de la ECBPG para la Población de Pacientes en Estudio

El desempeño de la ECBPG aplicado a la población total de pacientes en estudio se resume en la Tabla 6, en la cual se comparan los indicadores que se tomaron en cuenta para comprobar la efectividad de la estrategia de control basada en programación de ganancia.

**Tabla 6. Efectividad del controlador**

Paciente	Tr (hrs)	Hipermax	Hipomax	Ti (hrs)
Paciente 1	2.5	188	86	28
Paciente 2	3	206	78	28
Paciente 3	2	209	80	27
Paciente 4	6	209	78	27
Paciente 5	6	203	73	28
Paciente 6	2	206	86	30
Paciente 7	3	206	84	30
Paciente 8	4	278	75	30

Tal como se puede observar en la Tabla 6, los indicadores obtenidos, luego de evaluar el desempeño del controlador para cada uno de los pacientes, se encuentran dentro del margen de valores normales para pacientes con diabetes, ya que, no se producen hipoglucemias ni hiperglucemias graves y los tiempos de regulación son aceptables.

### CONCLUSIONES

El estudio de sensibilidad mostró que los parámetros referentes al subsistema de glucosa y a la producción de glucosa endógena producen mayores cambios en la dinámica del modelo al hacer cambios porcentuales de su valor nominal. La importancia de este resultado se encuentra en que se pueden generar nuevos pacientes, al realizar cambios en el valor nominal de cada uno de los parámetros que producen mayor sensibilidad.

El comportamiento de la ECBPG para toda la población en estudio fue similar, no se produjeron hiperglucemias ni hipoglucemias crónicas y ocurrieron variaciones en el tiempo de regulación antes de la ingesta de comida (entre 2 y 6 horas), dependiendo de las condiciones basales del paciente. El tiempo promedio de regulación del controlador luego

de la ingesta de tres comidas es de 28 horas, por tanto la estrategia de control basada en programación de ganancia, puede mantener niveles normales de glucemia para pacientes con diabetes sin llegar a producir riesgos graves.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Manmucci B. (2008). Atlas Ilustrado de Fisiología Humana. Segunda Edición, Suseta.
- [2] Dalla M., Rizza R. and Cobelli C. (2007). Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 54, No. 10 (Pp. 1740-1749).
- [3] Johnson M. and Mohammad H. (2005). PID Control: New Identification and Design Methods. Springer.
- [4] Ahmad H. (2016). The Artificial Pancreas: How Closed-Loop Control Is Revolutionizing Diabetes. IEEE Control Systems, Vol. 36, No. 5. (Pp. 28-47).
- [5] Pérez O. y Rojas R. (2016). Estrategia de Control basada en Programación de Ganancias para la Regulación de Glucosa en Pacientes con Diabetes tipo 1. XIII Congreso Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería y Ciencias Aplicadas (CIMENICS 2016), Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela
- [6] Åström K. J. and Wittenmark B. (2008). Adaptive Control. Second Edition, Dover Books on Electrical Engineering.
- [7] García L. (2009). Desarrollo e implementación de un controlador con ganancia programable para una autoclave. Revista Politécnica. Vol. 5, No. 9 (Pp. 21-30).
- [8] Smith C. and Corripio A. (2005). Principles and Practices of Automatic Process Control. Third Edition, John Wiley & Sons Inc.
- [9] Dalla M.C., Raimondo D., Rizza R. and Cobelli C. (2007). Insulin Model GIM, Simulation Software of Meal Glucose. Journal of Diabetes Science and Technology. Vol. 1, No. 3. (Pp. 323-330).

## BIOGRAFIA DE LOS AUTORES

---

### Oriana Pérez

Ingeniero en Electrónica de la Universidad Rafael Belloso Chacín (URBE), Maracaibo, Venezuela, en 2008. M.Sc. en Automatización e Instrumentación de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, en 2015. Supervisora de sistemas SCADA de la empresa multiservicios Gerenpro, Puerto Ordaz, Bolívar, Venezuela, durante 2013-2015. Actualmente, profesora e investigadora en al ULA, en el área de sistemas de control y fundamentos de las mediciones. Sus líneas de investigación

están asociadas al control robusto, control de sistemas fisiológicos, instrumentación industrial y automatización de procesos.

---

### **Rubén Rojas**

Se licenció en Ingeniería de Sistemas en la Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, Venezuela, en 1986. Obtuvo los grados de M.Sc. en 1994 y de Ph.D. en 1997, en la Universidad de Iowa, Estados Unidos. Asimismo, obtuvo el Postdoctorado en 2010, en el Rensselaer Polytechnic Institute en Troy, New York, Estados Unidos, en el área de Ingeniería Biomédica. Fue responsable del proyecto de Telemedicina Experimental en Mérida, Venezuela (1997-2005), financiado por FONACIT, así como de proyecto Clasificación de Señales Electrocardiográficas (2000-2002), financiado por CDCHT-ULA. Fue Jefe del Departamento de Circuitos y Medidas, Coordinador del Grupo de Ingeniería Biomédica (GIBULA) y del Postgrado en Ingeniería Biomédica, todo ellos en la ULA. Fue beneficiario de la Beca Fulbright para investigadores, que auspicia la Embajada de los Estados Unidos de América (2009-2010). Es profesor jubilado de la ULA. Sus líneas de investigación están dirigidas a sistemas de control industrial y fisiológico, control robusto e instrumentación biomédica.

---

### **María Coronel**

Es Ingeniero Electrónico en la Universidad Nacional Experimental del Táchira (UNET), San Cristóbal, Venezuela, en 2007. M.Sc. en Automatización e Instrumentación, en la Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, Venezuela en 2013. Candidata a Doctora en Ingeniería Electrónica en la Universidad Técnica Federico Santa María (UTFSM), Valparaíso, Chile. Proyectista de Circuitos Integrados Digitales y Programa de Formación CI-Brasil, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, en 2014. Actualmente, profesora e investigadora de la Escuela de Ingeniería Eléctrica en la ULA. Es profesora de postgrado en Automatización e Instrumentación, en el área de instrumentación industrial y modelado e identificación de sistemas. Sus principales líneas de investigación están orientada al control robusto, automatización, instrumentación industrial y diseño de circuitos integrados de señales mixtas analógicas-digitales.

---

### **Rafael Orellana**

Ingeniero Electrónico en la Universidad Nacional Experimental del Táchira (UNET), San Cristóbal, Venezuela, en 2007. M.Sc. en Automatización e Instrumentación en la Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, Venezuela, en 2012. Candidata a Doctora en Ingeniería Electrónica en la Universidad Técnica Federico Santa María (UTFSM), Valparaíso, Chile. Proyectista de Circuitos Integrados Digitales y Programa de Formación CI-Brasil, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, en 2014. Actualmente, profesor e investigador de la Escuela de Ingeniería Eléctrica en la ULA. Profesor de postgrado en Automatización e Instrumentación, en el área de modelado e identificación de sistemas. Sus principales líneas de investigación están asociadas al control no lineal, sistemas multivariables, instrumentación electrónica y diseño y síntesis de circuitos digitales usando FPGA (Field Programmable Gate Array).

---