

Robust Model Reference Adaptive Control for an Insulin-Glucose Model

R. Franco* H. Ríos**,** A. Ferreira de Loza**,***
D. Efimov****,† L. Cassany‡ D. Gucik-Derigny‡ J. Cieslak‡ y
D. Henry‡

* *Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna, División de Estudios de Posgrado e Investigación, C.P. 27000, Torreón Coahuila, México.*

** *Cátedras CONACYT, C.P. 03940, Ciudad de México, México.*

*** *Instituto Politécnico Nacional-CITEDI, C.P. 22435, Tijuana, Baja California, México.*

**** *Inria, Univ. Lille, CNRS, UMR 9189-CRISTAL, F-59000, Lille, France.*

† *Department of Control Systems and Informatics, Information Technologies Mechanics and Optics University, Saint Petersburg 197101, Russia.*

‡ *Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, IMS, UMR 5218, F-33400, Talence, France.*

Abstract: In this paper, a robust nonlinear model reference adaptive controller is proposed to solve the problem of blood glucose regulation for critically ill patients affected by type 1 diabetes mellitus. The proposed method considers blood glucose measurement and insulin infusion via intravenous. The proposed scheme copes with external disturbances such as food intake, unmodeled dynamics, and parameter uncertainties given by the interpatient variability. The algorithm can regulate asymptotically the blood glucose to the basal glucose level. The approach is validated in the UVA/Padova metabolic simulator for 10 *in silico* adult patients without meal advertisement. Minimal risks of hyperglycemia and hypoglycemia are achieved.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Blood Glucose Regulation, Adaptive Control

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes afectados por Diabetes Mellitus Tipo 1 (T1DM) deben recibir insulina de fuentes externas con el fin de regular el nivel de glucosa en la sangre. La administración de insulina debe satisfacer las necesidades del paciente, en caso contrario, el paciente puede tener episodios de hipo e hiperglucemia. Hipoglucemia puede provocar un coma diabético lo cual conlleva un alto riesgo de que el paciente muera, mientras que la hiperglucemia puede causar daño en los vasos sanguíneos y distintas complicaciones a mediano y largo plazo. Entonces, con el fin de evitar los eventos previamente mencionados, *i.e.*, hipo e hiperglucemia, en la literatura se han aplicado

distintas técnicas de control para regular de manera segura el nivel de glucosa.

La regulación de glucosa en la sangre en pacientes afectados por T1DM ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Algunos de los problemas más comunes en el diseño del controlador son el desconocimiento de la cantidad de carbohidratos ingeridos por el paciente y la variabilidad de los parámetros de un mismo paciente y entre los pacientes. Distintas técnicas de control tales como métodos basados en Parámetro Lineal Variante (LPV), Control Predictivo basado en el Modelo (MPC), H_∞ , y modos deslizantes emergen como una solución al problema de regulación de glucosa en la sangre. En (Ashley and Liu, 2017), se propone un modelo matemático para la ingesta de alimentos regulando el nivel de glucosa en la sangre. El controlador rechaza las perturbaciones y regula asintóticamente el nivel de glucosa. Sin embargo, (Ashley and Liu, 2017) no considera la variabilidad entre los pacientes. Luego, en (Mirzaee et al., 2020), se diseña un controlador robusto basado en LPV para regular el nivel de glucosa considerando los efectos de la vida diaria pero se requiere conocimiento de los parámetros del modelo. En (Kovács, 2017), se

* Este trabajo fue apoyado por el proyecto ECOS Nord M18M01, junto con SEP-CONACYT-ECOS-ANUIES 296692, y la Agencia Nacional de Investigación Francesa con el proyecto DIABLO ANR-18-CE17-0005-01. R. Franco, H. Ríos y A. Ferreira de Loza agradecen el apoyo financiero brindado por el CONACYT CVU 772057, Cátedras CONACYT CVU 270504 proyecto 922, y Cátedras CONACYT CVU 166403 proyecto 1537, respectivamente; y de los proyectos TecNM.

aplicó un control H_∞ utilizando la metodología LPV para obtener un controlador robusto en presencia de ingesta de alimentos asegurando convergencia asintótica del error de regulación. Sin embargo, el controlador es individualizado e implica conocimiento de los parámetros del sistema, lo cual no es asequible. Los controladores mencionados requieren el valor de los parámetros y la metodología debe ser individualizada. Una posible solución son las técnicas por modos deslizantes las cuales pueden lidiar con incertidumbres en el modelo, en (Dansa et al., 2018), se propone un control terminal por modos deslizantes garantizando la convergencia del error de regulación. Mientras que, en (Gallardo et al., 2013), se diseña un controlador por modos deslizantes de alto orden para regular el nivel de glucosa en la sangre. Sin embargo, las leyes de control propuestas en (Dansa et al., 2018) y (Gallardo et al., 2013) son discontinuas.

Como alternativa, en (Incremona et al., 2018), se propone un MPC con acción integral que asegura la convergencia a cero del error de regulación en presencia de perturbaciones constantes e incertidumbres constantes. Sin embargo, las perturbaciones externas e incertidumbres en el modelo en pacientes afectados por T1DM son variantes en el tiempo. Con el fin de atacar el problema de incertidumbres paramétricas, la teoría de control adaptable ha surgido como una solución para resolver el problema de regulación de glucosa. Se diseñó un MPC adaptable en (Messori et al., 2017) para regular el nivel de glucosa en la sangre. El término adaptable se utiliza para compensar la ingesta de alimentos. Aún así, el algoritmo requiere información del paciente. En (Boiroux et al., 2017), se diseñan tres estructuras diferentes de un MPC con términos adaptables para regular el nivel de glucosa en la sangre. Los parámetros del modelo en el MPC son obtenidos basados en la información *a priori* del paciente. No obstante, los algoritmos MPC demandan información detallada del modelo que, debido a la complejidad de la dinámica insulina-glucosa y variabilidad de los pacientes, no es asequible. En el mismo ámbito de controladores adaptables, en (Turksoy et al., 2014), se propone un término adaptable para compensar las perturbaciones externas dadas por la ingesta de alimentos para regular el nivel de glucosa en la sangre. También, en (Oruklu et al., 2009), se propone un algoritmo de control adaptable basado en el modelo para mantener la concentración de glucosa en el nivel de normoglucemia y responder a los cambios de glucemia. Sin embargo, los algoritmos adaptables (Turksoy et al., 2014) y (Oruklu et al., 2009) no consideran los efectos de perturbaciones externas y dinámica desconocida, la cual afecta al sistema.

Para contrarrestar los problemas mencionados, *i.e.*, la variabilidad de los pacientes, y los efectos de las perturbaciones externas provocados por la ingesta de alimentos, en este trabajo se tiene como objetivo diseñar un controlador adaptable por modelo de referencia no-lineal (MRAC No-Lineal) robusto ante incertidumbres paramétricas, perturbaciones externas y dinámica no modelada usando la ruta intravenosa para pacientes afectados por T1DM. El problema principal es reducir los riesgos de hiperglucemia considerando la variabilidad de los pacientes en presencia de la ingesta de alimentos. La ley de control

está compuesta de dos ganancias adaptables no-lineales que contrarrestan los efectos de la ingesta de alimentos, incertidumbres debido a la variabilidad entre pacientes y dinámicas no modeladas. La ley de control no-lineal asegura convergencia asintótica del error de regulación a cero, y el acotamiento de las ganancias adaptables en presencia de perturbaciones. La síntesis del controlador es constructiva y está basada en la solución de LMIs. El enfoque propuesto se comprobó en un cohorte de 10 pacientes adultos del simulador de alta fidelidad UVA/Padova, el cual está aprobado por la *U.S. Federal and Drug Administration* (FDA) (Man et al., 2014).

Este artículo está organizado como se muestra a continuación. El planteamiento del problema se encuentra en la Sección 2. El MRAC No-Lineal Robusto y los resultados principales se presentan en la Sección 3. Los resultados de simulación y conclusiones se muestran en las Secciones 4 y 5, respectivamente.

Notación: La norma euclídeana de un vector $q \in \mathbb{R}^n$ se denota por $\|q\|$. Se define la función $[a]^\gamma := |a|^\gamma \text{sign}(a)$, para cualquier $\gamma \in \mathbb{R}_+$ y $a \in \mathbb{R}$. Para el caso $a \in \mathbb{R}^n$, $[a]^\gamma = [[a_1]^\gamma, [a_2]^\gamma, \dots, [a_n]^\gamma]^T$. Denote $0_{n \times m}$ como una matriz de ceros de dimensión $n \times m$, 1_n es un vector de unos de dimensión n y I_n como la matriz identidad de dimensión $n \times n$. Para una matriz $\mathcal{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $\delta(\mathcal{A})$ representa una matriz conteniendo solo elementos en la diagonal principal de \mathcal{A} , y $\chi(\mathcal{A})$ corresponde a la matriz con ceros en la diagonal principal y valores absolutos para los otros elementos de \mathcal{A} .

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El modelo mínimo de Bergman (BMM) describe la dinámica de insulina-glucosa, usando la ruta intravenosa, con suficiente precisión para ser útil. La dinámica se presenta a continuación (Bergman et al., 1981):

$$\dot{x}_1 = -p_1(x_1 - G_b) - x_1x_2 + D(t), \quad (1a)$$

$$\dot{x}_2 = -p_2x_2 + p_3(x_3 - I_b), \quad (1b)$$

$$\dot{x}_3 = -n(x_3 - I_b) + u, \quad (1c)$$

donde x_1 es la concentración de glucosa en la sangre (mg/dl); x_2 es la concentración de insulina en los compartimentos remotos (1/min); x_3 es la concentración de insulina en el plasma a través del tiempo t ($\mu\text{U/ml}$); G_b es el nivel de glucosa basal (mg/dl); I_b es el nivel de insulina basal ($\mu\text{U/ml}$); p_1 es la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina (1/min); p_2 es la tasa de disminución de la capacidad de absorción de glucosa en los tejidos (1/min); p_3 es el aumento de glucosa dependiente en el tejido por unidad de concentración de insulina por encima del nivel basal ($(\mu\text{U/ml})/\text{min}^2$); n es la tasa de disminución de primer orden para la insulina en la sangre (1/min). Además, $D(t)$ muestra la velocidad a la cual la glucosa se absorbe en la sangre desde el intestino debido a la ingesta de alimentos. Dado que en los pacientes diabéticos, el sistema regulatorio de insulina no existe, el efecto de absorción de glucosa se considera como perturbación externa para la dinámica del sistema presentada en (1). De acuerdo a (Bergman et al., 1981), la perturbación puede ser modelada por una exponencial desvaneciente de la siguiente forma:

$$D(t) = b_1 e^{-b_2 t}, \quad (2)$$

donde b_1 y b_2 son algunas constantes positivas y $D(t)$ es en (mg min/dl). Cabe resaltar que $D(t)$ se supone que converge a cero o a algún valor constante en tiempo finito, y el modelo asintótico es una aproximación del proceso real. El nivel de concentración de glucosa normal en un humano está en el rango entre 70-180 (mg/dl). Además, el tiempo de establecimiento no debe ser menor a 2 horas, y el sobreimpulso no debe exceder el nivel de hipoglucemia ($x_1 \leq 50$ (mg/dl)).

El objetivo de este artículo es diseñar una función de control u para estabilizar el nivel de glucosa en la sangre al nivel basal considerando incertidumbres dadas por la variabilidad de los pacientes, y en presencia de perturbaciones externas como la ingesta de alimentos.

3. MRAC NO-LINEAL ROBUSTO

Considere el error de regulación $e_1 := x_1 - G_b$, donde $G_b = 110$ (mg/dl) es el nivel de glucosa basal. Luego, la dinámica insulina-glucosa (1) puede ser reescrita, basándose en el error de regulación e_1 , como:

$$\dot{e}_1 = e_2, \quad (3a)$$

$$\dot{e}_2 = e_3, \quad (3b)$$

$$\dot{e}_3 = \phi(t, x) - p_3 x_1 u, \quad (3c)$$

donde $\phi(t, x)$ se define como

$$\begin{aligned} \phi(t, x) = & x_1[-p_1(p_1^2 + 3p_3 I_b) - p_3 I_b(p_2 + n)] \\ & + x_2[-p_2^2(1 + G_b) + p_1 p_2(2G_b - 1) + 2D(p_1 + p_2)] \\ & + x_3[-2p_3(p_1 + D)] + x_1 x_2[-(p_1 + p_2)^2 - 3p_3 I_b] \\ & + x_1 x_3[p_3(3p_1 + p_2 + n)] + x_1 x_2^2[-3(p_1 + p_2)] \\ & + x_2^2(p_1 G_b + D) + 3p_3 x_1 x_2 x_3 - x_1 x_2^3 \\ & + \ddot{D} + (p_1 G_b + D)(p_1^2 + 2p_3 I_b). \end{aligned}$$

Luego, la dinámica transformada (3) puede ser reescrita como

$$\begin{aligned} \dot{e} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ a_2 & a_1 & a_0 \end{bmatrix} e + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -p_3 \end{bmatrix} (\bar{u} + w(t, x)) \\ &= A_e e + B_e (\bar{u} + w(t, x)), \end{aligned} \quad (4)$$

donde $e = [e_1, e_2, e_3]^T$, $\bar{u} = x_1 u$,

$$\begin{aligned} a_0 &= -2p_1 p_3, \\ a_1 &= -p_2^2(1 + G_b) + p_1 p_2(2G_b - 1), \\ a_2 &= -p_1(p_1^2 + 3p_3 I_b) - p_3 I_b(p_2 + n), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} w(t, x) = & p_3^{-1} [x_1 x_2[-(p_1 + p_2)^2 - 3p_3 I_b] \\ & + x_1 x_3[p_3(3p_1 + p_2 + n)] + x_1 x_2^2[-3(p_1 + p_2)] \\ & + x_2^2(p_1 G_b + D) + 3p_3 x_1 x_2 x_3 - x_1 x_2^3 + \ddot{D} \\ & + (p_1 G_b + D)(p_1^2 + 2p_3 I_b) + 2x_2 D(p_1 + p_2) \\ & - 2x_3 p_3 D]. \end{aligned} \quad (5)$$

Antes de proceder con el diseño del controlador, se deben destacar las siguientes propiedades del sistema (4):

Propiedad 1. *El par (A_e, B_e) es controlable.*

Propiedad 2. *Dadas las relaciones entre el estado y el error:*

$$x_1 = e_1 + G_b, \quad x_2 = -\frac{e_2 + p_1 e_1 + D}{e_1 + G_b},$$

$$x_3 = \frac{e_3 + p_1 e_2 - e_2 x_2 - (e_1 + G_b)(p_2 x_2 + p_3 I_b) - \dot{D}}{p_3},$$

la perturbación w en (5) satisface la siguiente condición:

$$|w|^2 \leq w^+ + L\|e\|^2 + L_\alpha\|e\|^{1+\alpha} + L_\gamma\|e\|^{1+\gamma}, \quad (6)$$

donde w^+ , L , L_α , $L_\gamma \in \mathbb{R}_+$ son constantes positivas conocidas con $\alpha \in (0, 1)$ y $\gamma > 1$.

La perturbación w en (5) representa la parte no-lineal del modelo insulina glucosa teniendo en cuenta las relaciones dadas en la Propiedad 2. Note que la perturbación depende de los parámetros del paciente, el error e y la ingesta de alimentos D . Además, los parámetros w^+ , L , L_α y L_γ pueden ser seleccionados para el peor escenario con el fin de ajustar los parámetros del controlador para toda la cohorte de pacientes.

Para diseñar el MRAC No-Lineal Robusto, se introduce el siguiente modelo de referencia:

$$\dot{x}_m = A_m x_m + B_m r, \quad (7)$$

donde $A_m \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es Hurwitz y conocida, $B_m \in \mathbb{R}^3$ es conocido y la señal de referencia $r \in \mathbb{R}$ está acotada. El modelo de referencia (7) puede ser diseñado basándose en los parámetros de un paciente sano. Para hacer esto, el sistema (1) se lleva a la forma (4) y las matrices A_e y B_e dan la información necesaria para A_m y B_m , respectivamente. Sin embargo, las siguientes condiciones de emparejamiento deben cumplirse

$$A_m = A_e + B_e k_x^T, \quad (8a)$$

$$B_m = B_e k_r, \quad (8b)$$

donde $k_x \in \mathbb{R}^3$ y $k_r \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ son los valores ideales desconocidos que logran el objetivo de control para $w \equiv 0$.

El objetivo es que la dinámica del sistema en (4) se comporte como la del modelo de referencia (7). En este sentido, se aplica el siguiente MRAC No-Lineal Robusto (Franco et al., 2021):

$$u = x_1^{-1}(\hat{k}_r r + \hat{k}_x^T e + \hat{k}_r K^T f(\tilde{x})), \quad (9a)$$

$$\dot{\hat{k}}_r = -k_1^{-1} \varphi(\tilde{x}, r)(\tilde{x}^T P + f^T(\tilde{x}) \Lambda) B_m, \quad (9b)$$

$$\dot{\hat{k}}_x = -K_2^{-1} e(\tilde{x}^T P + f^T(\tilde{x}) \Lambda) B_m, \quad (9c)$$

donde $k_1 > 0$, $0 < K_2^T = K_2 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $K = [k_3^T, k_4^T, k_5^T]^T \in \mathbb{R}^9$, $0 \leq P^T = P \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $\Lambda = [\Lambda_0, \Lambda_1, \Lambda_2]^T$, $\Lambda_j = \text{diag}\{\lambda_{ji}\}$ con $\lambda_{ji} \in \mathbb{R}_+$ para $i = \overline{1, 3}$ y $j = \overline{0, 2}$, $f(\tilde{x}) = [f_0^T(\tilde{x}), f_1^T(\tilde{x}), f_2^T(\tilde{x})]^T$, con $f_0(\tilde{x}) = [\tilde{x}]^0$, $f_1(\tilde{x}) = [\tilde{x}]^\alpha$ y $f_2(\tilde{x}) = [\tilde{x}]^\gamma$, $\varphi(\tilde{x}, r) = r + K^T f(\tilde{x})$ y $\tilde{x} = e - x_m$. Entonces, tomando en cuenta la dinámica insulina-glucosa presentada en (4), la dinámica en lazo cerrado está dada por

$$\dot{e} = A_m e + B_m [\varphi(\tilde{x}, r)(1 + \tilde{\theta}_1) + \tilde{\theta}_2 e + \bar{w}(t, x)], \quad (10)$$

con el nuevo término de perturbación $\bar{w}(t, x) := k_r^{-1} w(t, x)$ y los errores de identificación de las ganancias $\tilde{\theta}_1$ y $\tilde{\theta}_2$ definidos como:

$$\tilde{\theta}_1 = k_r^{-1} \hat{k}_r - 1, \quad (11a)$$

$$\tilde{\theta}_2 = k_r^{-1}(\hat{k}_x^T - k_x^T). \quad (11b)$$

Note que, debido a las propiedades de estabilidad del modelo de referencia (7), el término de perturbación \bar{w} aún satisface la condición (6) para \tilde{x} .

Luego, considerando (10) y (11), la dinámica del error de seguimiento está dada a continuación

$$\dot{\tilde{x}} = A_m \tilde{x} + B_m [K^T f(\tilde{x}) + \tilde{\theta}_1 \varphi + \tilde{\theta}_2 e + \bar{w}(t, x)], \quad (12a)$$

$$\dot{\tilde{\theta}}_1 = -k_r^{-1} k_1^{-1} \varphi(\tilde{x}, r) (\tilde{x}^T P + f^T(\tilde{x}) \Lambda) B_m, \quad (12b)$$

$$\dot{\tilde{\theta}}_2 = -k_r^{-1} [K_2^{-1} e (\tilde{x}^T P + f^T(\tilde{x}) \Lambda) B_m]^T. \quad (12c)$$

El siguiente teorema ilustra las propiedades de convergencia de la dinámica del error de seguimiento (12).

Teorema 1. *Sea el MRAC No-Lineal Robusto (9) aplicado al sistema de insulina-glucosa (4) con w satisfaciendo (6). Suponga que $\alpha \in (0, 1)$, $\gamma > 1$, y que existe $0 < X^T = X \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $Y_j \in \mathbb{R}^{1 \times 3}$, $\Phi = \text{diag}\{\phi_i\} > 0$; $\Omega_j = \text{diag}\{\omega_{ji}\} > 0$ para $i = \overline{1, 3}$ y $j = \overline{0, 2}$, tal que las siguientes LMIs*

$$Q \leq 0, \quad (13a)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{3} [\delta(B_m Y_0 + X A_m^T) + \chi(B_m Y_0 + X A_m^T) \\ + \Omega_0] \leq 0, \end{aligned} \quad (13b)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{3} [(1 + \alpha)\delta(B_m Y_1 + X A_m^T) + \alpha\chi(B_m Y_1 + X A_m^T) \\ + \chi^T(B_m Y_1 + X A_m^T) + (1 + \alpha)\Omega_1] \leq 0, \end{aligned} \quad (13c)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{3} [(1 + \gamma)\delta(B_m Y_2 + X A_m^T) + \gamma\chi(B_m Y_2 + X A_m^T) \\ + \chi^T(B_m Y_2 + X A_m^T) + (1 + \gamma)\Omega_2] \leq 0. \end{aligned} \quad (13d)$$

$$\begin{aligned} \Phi - \mu L I_3 + 2\Omega_1 - \mu L_\alpha I_3 + 2\Omega_2 \\ - \mu L_\gamma I_3 + 2\Omega_0 > 0, \end{aligned} \quad (13e)$$

$$\Phi \geq \mu L I_3, \quad 2\Omega_1 - \mu L_\alpha I_3 \geq 0, \quad 2\Omega_2 - \mu L_\gamma I_3 \geq 0, \quad (13f)$$

con

$$Q = \begin{bmatrix} A_m X + X A_m^T + \Phi & 0 \\ \star & B_m Y_0 + Y_0^T B_m^T + \frac{\mu w^+}{n} \Lambda_0^{-2} \\ \star & \star \\ \star & \star \\ \star & \star \\ 0 & 0 & B_m \\ B_m Y_1 + Y_0^T B_m^T & B_m Y_2 + Y_0^T B_m^T & B_m \\ B_m Y_1 + Y_1^T B_m^T & B_m Y_2 + Y_1^T B_m^T & B_m \\ \star & B_m Y_2 + Y_2^T B_m^T & B_m \\ \star & \star & -\mu \end{bmatrix},$$

sean factibles para $0 < \Lambda_j = \text{diag}\{\lambda_{ji}\}$, con $j = \overline{0, 2}$, y $i = \overline{1, 3}$, y $\mu \in \mathbb{R}_+$ fijas. Si los parámetros del controlador se seleccionan como $k_1 > 0$, $K_2 = K_2^T > 0$, $k_{j+3}^T = Y_j \Lambda_j$, con $j = \overline{0, 2}$, y $P = X^{-1}$; entonces, $[\tilde{x}, \tilde{\theta}_1, \tilde{\theta}_2] = 0$ es Globalmente Uniformemente Estable y $\lim_{t \rightarrow +\infty} \tilde{x}(t) = 0$.

Note que, la factibilidad de las LMIs (13) está garantizada debido a la controlabilidad del par (A_m, B_m) , y por lo tanto, controlabilidad del par (A_e, B_e) , considerando que A_m sea diagonalmente dominante. Además, una selección admisible puede ser que la matriz X sea seleccionada diagonal, mientras que los vectores renglón satisfagan $Y_i = -\epsilon_i B_m^T$ para una $\epsilon_i > 0$ suficientemente pequeña con $i = \overline{0, 2}$.

El análisis de convergencia del MRAC No-Lineal Robusto está presentado en (Franco et al., 2021).

4. RESULTADOS DE SIMULACIÓN

En esta sección, el MRAC No-Lineal Robusto es aplicado al simulador metabólico de alta fidelidad llamado *UVA/Padova T1DM Simulator (T1DMS) v3.2* creado por *The Epsilon Group* (Man et al., 2014). Los resultados de simulación se desarrollaron considerando medición e inyección vía intravenosa para un cohorte de 10 adultos *in silico*. El sensor de glucosa en la sangre tiene un paso de muestreo igual a 1 (min), mientras que el MRAC No-Lineal Robusto tiene un paso de integración igual a 10 (ms). Los estados del modelo (4) deben estar disponibles para su medición. Para lograr este objetivo, un diferenciador de alto orden por modos deslizantes es utilizado para calcular e_2 y e_3 basándose en e_1 (Levant, 2003). El modelo de referencia se obtiene a partir de la información de un paciente sano (Bergman et al., 1981), el cual está dado por

$$\dot{x}_m = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -0.0038 & -0.0967 & -0.6779 \end{bmatrix} x_m + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \times 10^{-6} \end{bmatrix} r.$$

donde los eigenvalores se encuentran en $\lambda_1 = -0.5$, $\lambda_2 = -0.078$ y $\lambda_3 = -0.01$. Cabe resaltar que en presencia de ingesta de alimentos, un paciente saludable toma alrededor de 2-4 (hrs) para procesar los carbohidratos. Además, dado que el objetivo es regular el nivel de glucosa en la sangre, una señal de referencia no es necesaria, *i.e.*, $r = 0$. Los parámetros del controlador pueden ser ajustados para un paciente estándar y las ganancias obtenidas pueden ser aplicadas para todo el cohorte de pacientes adultos. En este sentido, se utiliza el Paciente 7 para ajustar los parámetros del controlador, se utiliza dicho paciente debido a que sus parámetros se encuentran fuera del estándar. Dado el Teorema 1, los parámetros del controlador están dados por

$$\begin{aligned} k_1 = 100, \quad K_2 = 0.111 I_n, \quad w^+ = 2.700, \quad \mu = 0.170, \\ \Lambda_0 = \Lambda_1 = \Lambda_2 = 1.15 I_n, \quad L = L_\alpha = L_\gamma = 2.910, \end{aligned}$$

la solución de las LMIs con $\alpha = 0.5$ y $\gamma = 1.5$, está dada por:

$$P = \begin{bmatrix} 1.915 & 1.260 & 0.033 \\ 1.260 & 2.129 & 0.076 \\ 0.033 & 0.076 & 0.064 \end{bmatrix},$$

$$\Phi = \text{diag}\{0.033, 0.043, 0.029\},$$

$$\Omega_0 = \text{diag}\{0.020, 0.020, 0.017\},$$

$$\Omega_1 = \text{diag}\{0.016, 0.011, 0.019\},$$

$$\Omega_2 = \text{diag}\{0.012, 0.012, 0.023\}.$$

$$k_3 = [-2.242, -2.242, 3.314]^T,$$

$$k_4 = [-2.421, -2.245, 3.403]^T,$$

$$k_5 = [-2.243, -2.243, 3.405]^T.$$

Las ganancias del controlador se diseñan una única vez y son aplicadas a todo el cohorte. No se requiere anuncio de comidas o el conocimiento de los parámetros del sistema. La referencia del controlador está ajustada a 110 (mg/dl), mientras que la condición inicial corresponde a 150 (mg/dl). El controlador está activo desde el inicio de la prueba, *i.e.*, $t = 0$ (hrs). El desempeño es evaluado en términos de la factibilidad del controlador para mantener el nivel de glucosa en el rango de normogluemia 70–180 (mg/dl). El escenario, inspirado por (Ferdinando et al., 2020) y (Franco et al., 2020), se describe a continuación.

Lazo cerrado con tres comidas. El comportamiento del paciente es analizado por 24 (hrs) ante tres ingestas de alimentos. El paciente recibe 45, 70 y 70 (gr) de carbohidratos a las 7, 12 y 18 (hrs), respectivamente. El experimento se realiza en lazo cerrado con el MRAC No-Lineal Robusto. El controlador actúa desde el inicio.

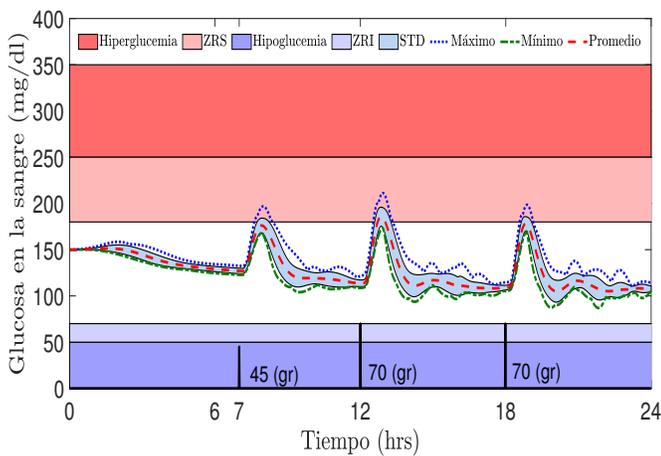


Figura 1. Nivel de glucosa promedio en la sangre para diez pacientes adultos *in silico* usando el MRAC No-Lineal Robusto.

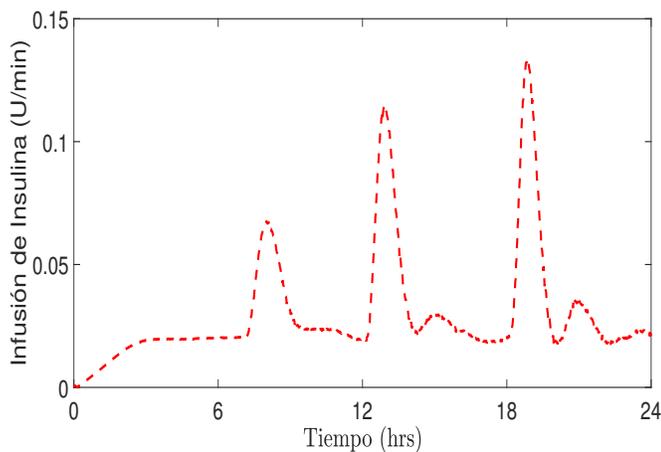


Figura 2. Tasa de infusión promedio de insulina para diez pacientes adultos *in silico* usando el MRAC No-Lineal Robusto.

El nivel de glucosa promedio, el valor máximo y mínimo, y su desviación estándar para los diez pacientes adultos *in silico* se muestran en la Fig. 1. El nivel promedio de glucosa en la sangre se mantiene la mayoría del tiempo

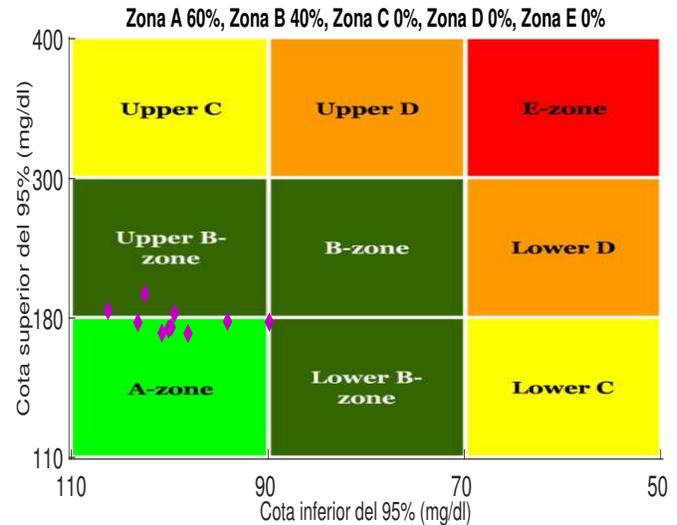


Figura 3. CVGA para diez pacientes adultos *in silico* usando el MRAC No-Lineal Robusto.

Pacientes Adultos						
Pac.	Glu.	Tiempo (%)			índice	
		<70	70-180	>180	LBGI	HBGI
1	128.34	0	98.54	1.46	0.01	1.01
2	127.99	0	97.71	2.29	0.02	1.09
3	131.54	0	100	0	0.02	1.31
4	125.79	0	99.51	0.49	0.05	0.94
5	126.97	0	98.96	1.04	0.04	1.13
6	133.65	0	92.57	7.43	0.02	1.65
7	128.43	0	96.18	3.82	0.01	1.09
8	131.29	0	95.28	4.72	0.04	1.56
9	124.86	0	98.27	1.73	0.06	0.93
10	128.46	0	99.17	0.83	0.03	1.1
Avg.	128.73	0	97.61	2.39	0.03	1.16

Tabla 1: Indicadores de desempeño del MRAC No-Lineal Robusto. El renglón Avg. indica los valores promedio de los 10 pacientes.

en el rango de normogluemia *i.e.*, 70-180 (mg/dl). La declaración previa se puede observar en la Tabla 1. La señal de control promedio para el cohorte de pacientes adultos se muestra en la Fig. 2. La señal de control actúa de manera automática a la necesidad del paciente para contrarrestar los efectos de la ingesta de alimentos.

La Fig. 3 muestra la matriz de cuadrícula de variabilidad de control (CVGA) (para más detalles, ver (Magni, 2008)). El enfoque propuesto hace que el 60% de los sujetos se encuentren en la zona A, la cual corresponde a un desempeño excelente del algoritmo, mientras que el 40% restante se encuentra en la zona B. El índice de hiperglucemia se mantiene en el valor mínimo, *i.e.*, el índice de alto nivel de glucosa (HBGI) < 5 (ver Tabla 1), asimismo, el índice de riesgo de hipoglucemia es mínimo, *i.e.*, el índice de bajo nivel de glucosa (LBGI) < 1.1.

El MRAC No-Lineal Robusto regula el nivel de glucosa en la sangre para un valor basal en presencia de la variabilidad entre los pacientes, la cual es considerada como incertidumbre paramétrica, y en presencia de perturbaciones externas tales como la ingesta de alimentos. El enfoque propuesto está basado en un modelo de referencia diseñado a partir de un paciente sano. El algoritmo no es

individualizado y puede ser aplicado a todo el cohorte de pacientes.

5. CONCLUSIONES

En este artículo, se propone un MRAC No-Lineal Robusto para resolver el problema de regulación de glucosa en la sangre para pacientes afectados por T1DM. El método considera medición e inyección vía intravenosa. El enfoque propuesto considera perturbaciones externas tales como ingesta de alimentos, dinámicas no modeladas e incertidumbres paramétricas provenientes de la variabilidad entre pacientes. El nivel de glucosa en la sangre converge al valor basal asintóticamente. La síntesis del controlador está basada en el BMM. El controlador es validado en diez pacientes adultos *in silico* a través del simulador UVA/Padova. El algoritmo no es individualizado, *i.e.*, las ganancias son calculadas solo una vez para todo el cohorte de pacientes. El nivel promedio de glucosa en la sangre se mantiene la mayoría del tiempo en el rango de normoglucemia incluso en presencia de la variabilidad del paciente e ingesta de alimentos.

REFERENCIAS

- Ashley, B. and Liu, W. (2017). Asymptotic tracking and disturbance rejection of the blood glucose regulation system. *Mathematical Biosciences*, 289, 78–88.
- Bergman, R., Phillips, L., and Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68, 1456–1467.
- Boiroux, D., Dunn, A., Schmidt, S., Norgaard, K., Poulsen, N., Madsen, H., and Bagterp, J. (2017). Adaptive control in an artificial pancreas for people with type 1 diabetes. *Control Engineering Practice*, 58, 332–342.
- Dansa, M., Pereira, V., and Oliveira, T. (2018). Blood glucose regulation through bihormonal non-singular terminal sliding mode controller. In *15th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision (ICARCV)*, 474–479. Singapore.
- Ferdinando, M., Pepe, P., Palumbo, P., Panunzi, S., and Gaetano, A. (2020). Semiglobal sampled-data dynamic output feedback controller for the glucose insulin system. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 28, 16–32.
- Franco, R., Ferreira de Loza, A., Ríos, H., Cassany, L., Guckik-Derigny, D., Cieslak, J., Henry, D., and Olcomendy, L. (2020). Output-feedback sliding-mode controller for blood glucose regulation in critically ill patients affected by type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*. DOI: 10.1109/TCST.2020.3046420.
- Franco, R., Ríos, H., Ferreira de Loza, A., and Efimov, D. (2021). A robust nonlinear model reference adaptive control for disturbed linear systems: An LMI approach. *IEEE Transactions on Automatic Control*. DOI: 10.1109/TAC.2021.3069719.
- Gallardo, A., Fridman, L., Levant, A., Shtessel, Y., Leder, R., Monsalve, C., and Islas, S. (2013). High-order sliding-mode control for blood glucose: Practical relative degree approach. *Control Engineering Practice*, 21, 747–758.
- Incremona, G., Messori, M., Toffanin, C., Cobelli, C., and Magni, L. (2018). Model predictive control with integral action for artificial pancreas. *Control Engineering Practice*, 77, 86–94.
- Kovács, L. (2017). Linear parameter varying (LPV) based robust control of type-1 diabetes driven for real patient data. *Knowledge-Based Systems*, 122, 199–213.
- Levant, A. (2003). High-order sliding modes: differentiation and output-feedback control. *International Journal of Control*, 76(9-10), 924–941.
- Magni, L. (2008). Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control variability grid analysis. *Journal of Diabetes and Science Technology*, 2, 630–655.
- Man, C., Micheletto, F., Breton, D., Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2014). The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: New features. *Journal of Diabetes and Science Technology*, 8, 26–34.
- Messori, M., Kropff, J., Favero, S., Place, J., Visentin, R., Calore, R., Toffanin, C., Palma, F., Lanzola, G., Farret, A., Boscari, F., Galasso, S., Avogaro, A., Keith, P., Kovatchev, B., Bruttomesso, D., Magni, L., DeVries, J., Renard, E., and Cobelli, C. (2017). Individually adaptive artificial pancreas in subjects with type 1 diabetes: A one-month proof-of-concept trial in free-living conditions. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10, 1–12.
- Mirzaee, A., Deghani, M., and Mohammadi, M. (2020). Robust LPV control design for blood glucose regulation considering daily life factors. *Biomedical Signal Processing and Control*, 57, 101830.
- Oruklu, M., Cinar, A., Quinn, L., and Smith, D. (2009). Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes. *Journal of Process Control*, 19, 1333–1346.
- Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E., and Cinar, A. (2014). Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61, 883–891.