

# Control for plasma glucose regulation in type 1 diabetes mellitus patients with unknown input delays

J. Castro-Gómez\* F. Ramírez-Rasgado\*\*  
O. Hernández-González\*\*\* C.-M. Astorga-Zaragoza\*\*  
G. Valencia-Palomo\* M.E. Guerrero-Sánchez\*\*\*

\* *Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Hermosillo, Hermosillo, Son., México.*

\*\* *Tecnológico Nacional de México, Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico, Cuernavaca, Mor., México.(e-mail: d19ce042@cenidet.tecnm.mx)*

\*\*\* *CONACYT-Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Hermosillo, Hermosillo, Son., México.*

---

**Abstract:** This paper presents a control strategy for plasma glucose regulation in the presence of input with unknown time delay (constant or variable) and meal disturbances in the system. The control scheme proposed is an observer-based state feedback controller. The observer achieves to estimate the state vector even if the control input in the system presents an unknown time delay in the input. The main advantage of the controller is that the gains are selected so the control law will provide positive values that ensure an implementable case. The observer-based control scheme is validated considering different disturbance and unknown delays scenarios, in both cases, glucose regulation is achieved, rejecting meal disturbances in 4 hours and avoiding hypoglycemic episodes.

*Keywords:* Nonlinear systems, Unknown time-delay, Positive control, Biologic system, Diabetes type 1.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano del sistema endocrino encargado de la producción de insulina, la hormona encargada de la introducción de la glucosa a las células del cuerpo. La diabetes mellitus tipo I (DMT1) es principal enfermedad que le afecta al páncreas, la cual es una enfermedad crónica degenerativa y es la segunda causa de muertes en México (Magdelaine et al., 2015).

El desarrollo tecnológico para el tratamiento de la diabetes se remonta a la década de los 70, época en la que se utilizó la primera bomba de insulina. En los años 80s se desarrolló el primer sistema de monitoreo continuo de glucosa sanguínea, sin embargo, no fue hasta los años 2000 en la que ambos dispositivos fueron fusionados en uno solo, creando lo que se conoce como *Sensor-Augmented Pump Therapy* (SAPT) (Apablaza et al., 2017). Un páncreas artificial (PA) es un SAPT junto con un algoritmo de control que regula automáticamente el nivel de glucosa, emulando el funcionamiento natural de un páncreas (Serenio et al., 2018). Las ventajas de la utilización del PA frente a la introducción manual de insulina, se encuentra en la tranquilidad de que el usuario tendrá sus niveles de glucosa constantemente controlados sin ser fuertemente afectado por las actividades que puede tener un paciente con DMT1, como la ingesta de comida repentina, ejercicio o estrés (González and Cipriano, 2016). Con grandes avances en la instrumentación médica, el desarrollo de los

PA ha provocado un gran interés a nivel mundial, con desarrollos de distintos modelos para evitar la hiperglucemia e hipoglucemia (Serenio et al., 2018), la personalidad de los algoritmos para lograr una individualización de los mismos para cada paciente (Messori et al., 2016), o el desarrollo de algoritmos predictivos con factores como el ejercicio, el estrés o comidas no planeadas (Toledo Enriquez et al., 2015). El núcleo de las investigaciones de modelos para pacientes con DMT1, es el modelo mínimo de Bergman (MMB), esto es debido a que es un modelo no lineal de glucosa-insulina simple con un gran grado de precisión y parámetros fisiológicos tales como la efectividad de la glucosa, sensibilidad a la insulina y la degradación de la insulina que son fácilmente introducidos en el mismo.

Los sistemas de control anteriores se basan principalmente en el conocimiento del vector de estado, por lo cual algunos se basan en algoritmos de estimación. Un ejemplo de aplicación de observadores para sistemas biológicos se muestra en Borri et al. (2017), donde se presenta un observador tipo Luenberger para el sistema no lineal para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este trabajo se logra la identificación de parámetros por medio del observador considerando que la señal de salida (glucemia) solo está disponible durante instantes de tiempo. Un modelo de paciente con DMT1 que trata a la dinámica de la comida como una perturbación por medio de un estado dinámico se presenta en Nath and Dey (2019b), la extensión del trabajo se presenta en Nath and Dey (2019a) donde las ganan-

cias del observador son calculadas mediante desigualdades matriciales lineales o LMIs (*Linear Matrix Inequality*).

El diseño de observadores de alta ganancia con retardos acotados, desconocidos y variantes en el tiempo se presenta en Ghanes et al. (2013), donde se prueba que el error de observación depende del retardo superior conocido y la dinámica de variación instantánea. En Léchappé et al. (2017), se propone un control no lineal capaz de funcionar tomando en cuenta retardos desconocidos en la señal de control utilizando el teorema de Taylor, extendiendo los estados del sistema original. Otro enfoque se presenta en Ramírez-Rasgado et al. (2020) en el cual se logra reducir desplazamientos de una estructura tipo edificio con un control basado en observador considerando retardos desconocidos y muestreo en la señal de salida.

La aportación de este artículo es presentar una solución para regular los niveles de glucosa en pacientes con DMT1 en presencia de retardos variables desconocidos. El diseño del control basado en observador utiliza el modelo matemático que representa a un paciente DMT1, dicho modelo se muestra en la Sección 2. En la práctica debido a dinámicas propias del páncreas artificial pueden presentarse retardos desconocidos y variantes en el tiempo en la señal de control, mostrado en la Sección 3. Por lo cual, la principal contribución de este artículo es el diseño de un control por retroalimentación de estado basado en observador de orden completo. El observador logra estimar el vector de estado en presencia de perturbaciones y del retardo desconocido en la señal de entrada, donde por medio de un ajuste en los valores de la ganancia se puede reducir la región de convergencia (Sección 4). El vector de estado estimado por medio del observador se utiliza para controlar el sistema por medio de un control por retroalimentación de estado mostrado en la Sección 5. El esquema de control es evaluado en simulación considerando dos escenarios, en el primer escenario se simulará con tres perturbaciones de comida esparcidos a lo largo de la simulación y el retardo es considerado constante, en el segundo escenario se introducen dos perturbaciones de comida y se tienen variaciones en el retardo afectando la señal de control (Sección 6). Por último, se presentan las conclusiones (Sección 7).

## 2. MODELO MATEMÁTICO DE UN PACIENTE DMT1

El MMB es un modelo para pacientes con DMT1 bastante estudiado (Nath and Dey, 2019b). Así que en este trabajo se diseñará un control basado en observador utilizando el modelo del MMB, el cual se presenta a continuación:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -c_1x_1 - (x_1 + G_b)x_2 + x_4 \\ \dot{x}_2 = -c_2x_2 + c_3(x_3 - I_b) \\ \dot{x}_3 = -c_4(x_3 - I_b) + u \\ \dot{x}_4 = -c_5d \end{cases} \quad (1)$$

donde  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, 3$  representan: la concentración de glucosa en sangre (glucemia), el retraso en la acción de la insulina y la concentración de insulina plasmática (insulinemia), respectivamente.  $G_b$  e  $I_b$  representan los valores basales de la glucemia e insulinemia plasmática.  $c_1$  representa el factor de utilización de glucosa independiente de la insulina (efectividad de la glucosa), el cual tiene un valor de 0 en pacientes diabéticos,  $c_2$  es la tasa de

Tabla 1. Valores de parámetros y variables del modelado de pacientes con DMT1.

Estados $x(t)$	Unidades	Rangos
$x_1(t)$	mg/dl	[80,360]
$x_2(t)$	$\text{min}^{-1}$	[0.001,0.01]
$x_3(t)$	mU/l	[0,40]
$x_4(t)$	mg/dl/min	[0,10]
Parámetros	Unidades	Valor
$c_1$	$\text{min}^{-1}$	0
$c_2$	$\text{min}^{-1}$	0.015
$c_3$	$\text{mU/l/min}^2$	$2 \times 10^{-6}$
$c_4$	$\text{min}^{-1}$	0.21
$c_5$	$\text{min}^{-1}$	0.05

disminución de la capacidad de absorción de la glucosa intersticial,  $c_3$  es el aumento de glucosa intersticial por unidad de insulinemia por sobre el nivel basal y finalmente el ritmo de degradación de insulina es representada por  $c_4$ .  $u$  representa la introducción de insulina exógena. La dinámica de la comida es introducida a través de  $x_4$ , el cual es un estado dinámico diseñado para recibir la perturbación externa de la comida  $d$  a un ritmo de  $c_5$ , el cual representa la razón de aparición de la perturbación de comida en la glucosa plasmática. Los valores de los estados y parámetros se visualizan en la Tabla 1 (Nath and Dey, 2019b).

Las ecuaciones en (1) pueden ser representadas en el modelo de espacio de estado de la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu + \phi(x) + Ed \\ y &= Cx \end{aligned} \quad (2)$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} -c_1 & -G_b & 0 & 1 \\ 0 & -c_2 & c_3 & 0 \\ 0 & 0 & -c_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -c_5 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$\phi(x) = \begin{bmatrix} -x_1x_2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad E = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad C = [1 \ 0 \ 0 \ 0].$$

## 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un problema frecuente en la regulación de la glucosa en los pacientes con DMT1 está ligado con el tiempo que efectivamente se suministra la insulina en el paciente. Dicha señal de entrada normalmente está afectada por un retardo de tiempo que depende de las dinámicas de los actuadores de los PA, lo que genera que los pacientes reciban una dosis que no corresponda a un tiempo real. Esto significa que el sistema contiene un retardo inherente en la señal de control. Este proceso de regulación se aprecia en la Figura 1, donde se observa la presencia del retardo de la señal de control. Por lo que se propone un algoritmo de estimación capaz de proporcionar una estimación libre del retardo presente en la señal de control. Esto se logrará mediante el diseño de un observador, que estimará el vector de estado. Considerando la problemática anterior, el modelo del sistema no lineal (2) considera el retardo inherente en la entrada, por lo que se tiene el siguiente sistema no lineal con retardo en la entrada:

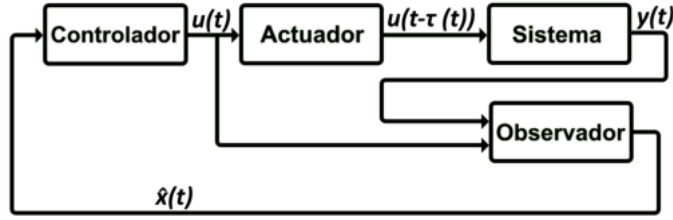


Fig. 1. Diagrama a bloques del control basado en observador.

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + \phi(x) + Bu_{\tau(t)} + Ed, \\ y = Cx, \end{cases} \quad (3)$$

donde  $x \in \mathbb{R}^n$  es el vector de estado,  $u_{\tau(t)} \in \mathbb{R}$  es la entrada de control con retardo desconocido,  $\tau(t)$  es el retardo variable incierto;  $y \in \mathbb{R}^p$  es la señal de salida,  $\phi(x)$  es un término no lineal y  $d$  es una perturbación presente en el sistema. Las matrices presentes en el sistema se definen como  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $B \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ ,  $C \in \mathbb{R}^{p \times n}$ ,  $E \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ , que son constantes y conocidas. Para el diseño del observador para el sistema (3), se deben satisfacer las siguientes suposiciones:

*Suposición 1.* El retardo desconocido variable en el tiempo  $\tau(t)$  es continuo y acotado entre:  $0 \leq \tau(t) \leq h_{max}, \forall t \geq 0$ .

*Suposición 2.* La señal de control  $u$  es continuamente diferenciable con la condición inicial  $u(\theta) = u_0(\theta), \forall \theta \in [-h_{max}, 0]$ . Por lo tanto, la derivada  $u'$  es acotada:

$$|u'| \leq \eta, \eta > 0. \quad (4)$$

*Suposición 3.* La no linealidad  $\phi(x)$  es Lipschitz con respecto a  $x$ , respectivamente en la región de interés  $\mathcal{G}(\subset \mathcal{R}^n)$ :

$$\|\phi(x) - \phi(\bar{x})\| \leq \gamma_{\phi} \|x - \bar{x}\|. \quad (5)$$

*Suposición 4.* Mediante el problema del valor medio (Rudin, 1976), se tiene:  $u_{\tau(t)} - u = u'(t_h)\tau(t), t - \tau(t) \leq t_h \leq t$ . Ya que  $u'$  y  $\tau(t)$  son acotadas,  $\tilde{u}$  puede ser tratada como una señal acotada desconocida:

$$|\tilde{u}| \leq \Upsilon_{\tilde{u}}, \text{ entonces } \Upsilon_{\tilde{u}} = \eta h_{max}. \quad (6)$$

*Suposición 5.* La función desconocida  $d$  que determina las perturbaciones en el sistema está esencialmente acotada, es decir,

$$\exists \delta_d > 0 \quad \sup_{t \geq 0} \|d\| \leq \delta_d. \quad (7)$$

Ahora, se procede a reescribir la ecuación (3) como:

$$\dot{x} = Ax + \phi(x) + Bu + B\tilde{u} + Ed, \quad (8)$$

donde la señal de entrada incierta  $\tilde{u}$  esta dada como sigue:

$$\tilde{u} = u_{\tau(t)} - u. \quad (9)$$

#### 4. DISEÑO DEL OBSERVADOR

Primero se propondrá un observador para la estimación del vector de estado  $x$  del sistema original. El resultado será utilizado para el diseño de un control por retroalimentación de estado basado en observador, el cual es afectado por un retardo desconocido  $\tau(t)$ . Para lograr la estimación del vector de estado del sistema (8) se considera el siguiente observador:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}} = A\hat{x} + \phi(\hat{x}) + Bu - L(\hat{y} - y), \\ \hat{y} = C\hat{x}, \end{cases} \quad (10)$$

donde  $\hat{x} \in \mathbb{R}^n$  es el vector de estado estimado,  $L \in \mathbb{R}^{n \times p}$  es la matriz de ganancia del observador a ser diseñado. El error de observación se define como:  $\tilde{x} = \hat{x} - x$ , así que su dinámica es la siguiente:

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}} &= A\hat{x} + \phi(\hat{x}) + Bu - L(C\hat{x} - Cx) \\ &\quad - [Ax + \phi(x) + Bu + B\tilde{u} + Ed], \\ &= A\hat{x} + \phi(\hat{x}) + Bu - L(C\hat{x} - Cx) \\ &\quad - Ax - \phi(x) - Bu - B\tilde{u} - Ed, \\ &= A\tilde{x} + \Delta\phi(x, \hat{x}) - LC\tilde{x} - B\tilde{u} - Ed \end{aligned} \quad (11)$$

donde  $\Delta\phi(x, \hat{x}) = \phi(\hat{x}) - \phi(x)$ .

Ahora, se puede proponer el siguiente teorema:

*Teorema 1.* Considerando el sistema (8), que satisface las Suposiciones 1-5, se puede proponer un observador (10). Si existe un par  $(A, C)$  observable y una matriz  $P = P^T > 0$ , tal que se puede satisfacer la desigualdad:

$$\begin{bmatrix} \Lambda_{11} + \delta\gamma_{\phi}^2 & P \\ P & -\delta I_n \end{bmatrix} < 0. \quad (12)$$

donde  $\Lambda_{11} = PA - YC + A^T P - C^T Y^T$  y el término  $\delta > 0$ , permitiendo calcular la ganancia del observador  $L = P^{-1}Y$ , con esto se logra asegurar el error de observación a una región acotada cerca del origen que depende de la cota  $\nu$ .

#### Prueba del Teorema 1

Primeramente se propone la siguiente función candidata de Lyapunov  $V = \tilde{x}^T P \tilde{x}$ , donde su derivada queda:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= 2\tilde{x}^T P [A\tilde{x} + \Delta\phi(x, \hat{x}) - LC\tilde{x} - Ed - B\tilde{u}], \\ &= 2\tilde{x}^T P A \tilde{x} + 2\tilde{x}^T P \Delta\phi(x, \hat{x}) - 2\tilde{x}^T P L C \tilde{x} \\ &\quad - 2\tilde{x}^T P E d - 2\tilde{x}^T P B \tilde{u}, \\ &= 2\tilde{x}^T P (A - LC) \tilde{x} + 2\tilde{x}^T P \Delta\phi(x, \hat{x}) \\ &\quad - 2\tilde{x}^T P E d - 2\tilde{x}^T P B \tilde{u}, \\ &= 2\tilde{x}^T P A_o \tilde{x} + 2\tilde{x}^T P \Delta\phi(x, \hat{x}) - 2\tilde{x}^T P E d \\ &\quad - 2\tilde{x}^T P B \tilde{u}, \end{aligned} \quad (13)$$

donde  $A_o = A - LC$ . Ahora, se considera que  $\Delta\phi^T \Delta\phi \leq \gamma_{\phi}^2 \tilde{x}^T \tilde{x}$ , por lo tanto, para cualquier valor no negativo de  $\delta$  se sostiene que:

$$\delta\gamma_{\phi}^2 \tilde{x}^T \tilde{x} - \delta\Delta\phi^T \Delta\phi \geq 0. \quad (14)$$

Con lo antes mencionado, se puede reescribir (13) de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq 2\tilde{x}^T P A_o \tilde{x} + 2P\tilde{x}^T \Delta\phi(x) + \delta\gamma_{\phi}^2 \tilde{x}^T \tilde{x} - \delta\Delta\phi(x)^T \Delta\phi(x) \\ &\quad - 2\sqrt{\lambda_M(P)}\nu, \end{aligned} \quad (15)$$

donde  $\nu = \|B\|\Upsilon_{\tilde{u}} + \|E\|\delta_d$ . Ahora definiendo el siguiente vector  $\Theta = [\tilde{x} \quad \Delta\phi(x)]^T$ , se obtiene lo siguiente:

$$\dot{V} \leq \Theta^T \begin{bmatrix} \Lambda_{11} + \delta\gamma_{\phi}^2 & P \\ P & -\delta I_n \end{bmatrix} \Theta - 2\sqrt{\lambda_M(P)}\nu, \quad (16)$$

donde  $\Lambda_{11} = P A_o + A_o^T P$ . Es importante resaltar que se tiene que cumplir lo siguiente:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \Lambda_{11} + \delta\gamma_{\phi}^2 & P \\ P & -\delta I_n \end{bmatrix} < 0. \quad (17)$$

Con esto se puede reescribir la ecuación (16) como se muestra a continuación:

$$\dot{V} \leq -\lambda_m(\Lambda) \|\Theta\|^2 - 2\sqrt{\lambda_M(P)}\nu. \quad (18)$$

Esto asegura la convergencia del observador a una región cercana al origen, debido a que el sistema presenta retardos desconocidos ( $\tau$ ) y perturbaciones ( $d$ ). Con esto se comprueba el Teorema 1. ■

## 5. DISEÑO DEL CONTROL BASADO EN OBSERVADOR

En la dinámica Glucosa-Insulina, al igual que la gran mayoría de los procesos biológicos, se deben evitar los valores negativos. Sin embargo, el modelo anterior permite que esto suceda, por lo que se necesita un control que garantice los objetivos de control, por lo que es necesario asegurar la positividad del vector de estado y la entrada de control. Para este análisis, se utiliza el siguiente control por retroalimentación de estados utilizando las estimaciones proporcionadas por el observador diseñado en la Sección 4, quedando la señal de control como:

$$u = K\hat{x}. \quad (19)$$

Por lo tanto, la ecuación (8) queda de la siguiente manera:

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + BK\hat{x} + \phi(x) + Ed + B\tilde{u}. \quad (20)$$

A partir de la definición del error  $\tilde{x} = \hat{x} - x$ , se puede re-escribir la dinámica como:

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}} &= A\hat{x} + BK(x + \tilde{x}) + \phi(x) + Ed + B\tilde{u} \\ &= A\hat{x} + BKx + BK\tilde{x} + \phi(x) + Ed + B\tilde{u}, \\ &= (A + BK)x + BK\tilde{x} + \phi(x) + Ed + B\tilde{u}. \end{aligned} \quad (21)$$

Esto nos permite plantear el siguiente teorema.

*Teorema 2.* Considerando que el sistema (8) satisface las Suposiciones 1-5, se puede calcular la ganancia de la matriz del control retroalimentado  $K$ , si existe una matriz  $P_c = P_c^T > 0$  ( $S = S^T > 0$ ), tal que:

$$\begin{bmatrix} \Lambda_m + \delta_c \gamma_\phi^2 Q & I_n \\ I_n & -\delta_c I_n \end{bmatrix} < 0, \quad \begin{bmatrix} Q & S \\ S & I_n \end{bmatrix} > 0, \quad (22)$$

donde  $\Lambda_m = AS + BY_c + SA^T + Y_c^T B^T$  y  $S = P_c^{-1}$ , siendo el término  $\delta > 0$ , permitiendo calcular la ganancia del control  $K = Y_c S^{-1}$ , con esto se logra asegurar la regulación del sistema.

### Prueba del Teorema 2

Se propone la siguiente función candidata de Lyapunov  $V_c = x^T P_c x$ , donde su derivada queda

$$\dot{V}_c = 2x^T P_c \dot{x}, \quad (23)$$

entonces sustituyendo (21) en (23), se obtiene:

$$\begin{aligned} \dot{V}_c &= 2x^T P_c [(A + BK)x + BK\tilde{x} + \phi(x) + B\tilde{u} + Ed], \\ &= 2x^T P_c (A + BK)x + 2x^T P_c \phi(x) \\ &\quad + 2x^T P_c Ed + 2x^T P_c B\tilde{u} + 2x^T P_c BK\tilde{x}, \end{aligned} \quad (24)$$

Ahora, se considera que  $\phi^T \phi \leq \gamma_\phi^2 x^T x$ , por lo tanto, para cualquier valor no negativo de  $\delta_c$  se sostiene que:

$$\delta_c \gamma_\phi^2 x^T x - \delta_c \phi^T \phi \geq 0. \quad (25)$$

Con lo antes mencionado, se puede reescribir (24) de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \dot{V}_c &\leq 2x^T P_c (A + BK)x + 2P_c x^T \phi(x) + \delta_c \gamma_\phi^2 x^T x - \delta_c \phi^T \phi \\ &\quad + 2\sqrt{\lambda_M(P_c)} (\|B\|\Upsilon_{\tilde{u}} + \|E\|\delta_d) + 2x^T P_c BK\tilde{x}. \end{aligned} \quad (26)$$

Debido a que en el análisis de la convergencia del observador, se aseguró la convergencia del error  $\tilde{x}$ , así que el término  $2x^T P_c BK\tilde{x}$  puede ser omitido, por lo tanto:

$$\begin{aligned} \dot{V}_c &\leq 2x^T P_c (A + BK)x + 2P_c x^T \phi(x) + \delta_c \gamma_\phi^2 x^T x \\ &\quad - \delta_c \phi(x)^T \phi(x) + 2\sqrt{\lambda_M(P_c)} \nu. \end{aligned} \quad (27)$$

Definiendo el vector  $\Theta_c = [x \ \phi(x)]^T$ , se obtiene lo siguiente:

$$\dot{V}_c \leq \Theta_c^T \begin{bmatrix} \Lambda_{c11} + \delta_c \gamma_\phi^2 & P_c \\ P_c & -\delta_c I_n \end{bmatrix} \Theta_c + 2\sqrt{\lambda_M(P_c)} \nu, \quad (28)$$

donde  $\Lambda_{c11} = P_c(A + BK) + (A + BK)^T P_c$ . Es importante el resaltar que se tiene que cumplir lo siguiente:

$$\Lambda_c = \begin{bmatrix} \Lambda_{c11} + \delta_c \gamma_\phi^2 & P_c \\ P_c & -\delta_c I_n \end{bmatrix} < 0. \quad (29)$$

Siendo  $\Lambda_c$  una BMI, por lo que se le aplica la siguiente transformación no singular a (29):

$$T_c = \begin{bmatrix} P_c^{-1} & 0 \\ 0 & I_n \end{bmatrix} < 0, \quad (30)$$

$$\Lambda_c < 0 \Leftrightarrow T_c^T \Lambda_c T_c = \begin{bmatrix} \Lambda_m + \delta_c \gamma_\phi^2 P_c^{-2} & I_n \\ I_n & -\delta_c I_n \end{bmatrix} < 0. \quad (31)$$

Donde  $\Lambda_m = (A + BK)P_c^{-1} + P_c^{-1}(A + BK)^T$ , el término  $P_c^{-2}$  puede ser calculado mediante la desigualdad  $P_c^{-2} < Q$ , por lo que se tiene:

$$\begin{bmatrix} Q & S \\ S & I_n \end{bmatrix} > 0, \quad (32)$$

con  $P_c^{-1} = S$ . Definiendo  $Y_c = KP_c^{-1} = KS$ , así que (31) se reescribe como

$$\Lambda_c = \begin{bmatrix} \Lambda_m + \delta_c \gamma_\phi^2 Q & I_n \\ I_n & -\delta_c I_n \end{bmatrix} < 0. \quad (33)$$

ahora  $\Lambda_m = AS + BY_c + SA^T + Y_c^T B^T$ .

Por lo que, las condiciones de LMI están conformadas por (32) y (33), por lo tanto la ganancia de control es calculada como

$$K = Y_c S^{-1}. \quad (34)$$

Con esto se comprueba el Teorema 2. ■

## 6. RESULTADOS

En este apartado se valida el control basado en observador considerando dos escenarios en donde se busca lograr el objetivo de control que es la regulación de los niveles de glucemia ( $x_1$ ) a los valores basales de 80 mg/dl. Para llevar a cabo la simulación, se utilizó la herramienta MATLAB, utilizando el método de cuadratura de gauss para la integración numérica, con un paso de tiempo de 0.01 minutos; para la introducción del retardo, se utilizó interpolación entre el vector de tiempo y el retardo ( $\tau(t)$ ). De acuerdo al Teorema 1, se obtiene la siguiente solución de la ganancia de control,  $L = [21.2605 \quad -2.6 \times 10^{-5} \quad -8 \times 10^{-4} \quad -0.0263]^T$  y la ganancia del observador es obtenida de acuerdo al Teorema 2,  $K = [0.16 \quad -727.41 \quad -0.036 \quad -3.13]$ . Las condiciones iniciales del sistema son  $x = [200 \quad 0.001 \quad 8 \quad 6]^T$  y del observador  $\hat{x} = [160 \quad 0.01 \quad 10 \quad 4]^T$ . Los valores basales considerados para ambos casos son  $x_b = [80 \quad 0 \quad 7 \quad 0]^T$ .

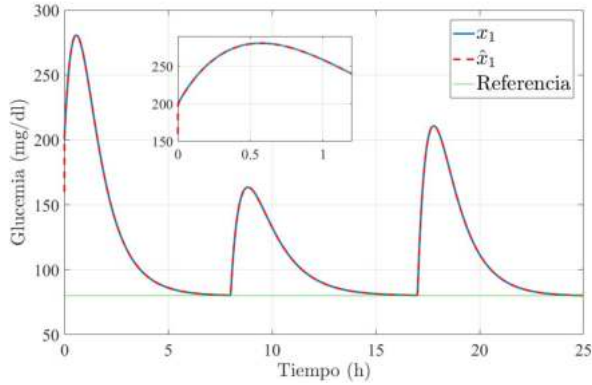


Fig. 2. Niveles de glucemia ( $x_1$ ) con  $\tau = 3$  min.

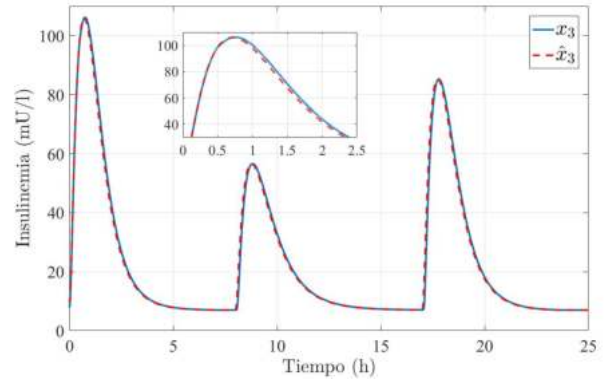


Fig. 4. Niveles de la insulinemia ( $x_3$ ) con  $\tau = 3$  min.

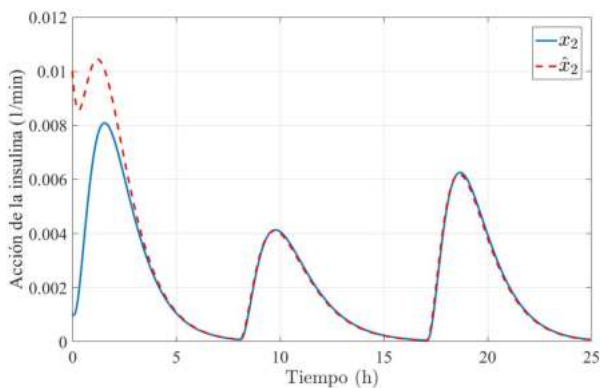


Fig. 3. Niveles de insulina ( $x_2$ ) con  $\tau = 3$  min.

### 6.1 Escenario 1: Retardo constante

En este escenario se consideran 25 horas con un retardo en la señal de control constante  $\tau = 3$  min y tres disturbios de comidas externas de 6, 5 y 8 mg/dl/min introducidos en los tiempos 0, 8 y 17. La Figura 2 muestra la dinámica del primer estado, se puede observar cómo los niveles de glucemia no son inferiores a la del valor basal establecido. La Figura 3 muestra la dinámica del retardo en la acción de la insulina, el segundo estado, el error de observación tarda alrededor de 4 horas en converger. La Figura 4 muestra los niveles de insulinemia, al ser este el estado directamente afectado por la entrada, se puede notar un error de observación mayor. La señal de control se ilustra en la Figura 5.

### 6.2 Escenario 2: Retardo variable

En el segundo escenario se considera un tiempo de 12 horas, con dos comidas de 6 y 5 mg/dl/min introducidas en los tiempos 0 y 6 y un retardo variable  $\tau(t)$  como se muestra en la Figura 6. La Figura 7 muestra la dinámica del primer estado, se puede observar cómo los niveles de glucemia no son inferiores a la del valor basal establecido. La Figura 8 muestra la dinámica del retardo en la acción de la insulina, el segundo estado, el error de observación tarda alrededor de 4 horas en converger. La señal de control se ilustra en la Figura 10. La Figura 9 muestra los niveles de insulinemia, al ser este el estado directamente afectado por la entrada, se puede notar un error de observación mayor. A diferencia de las figuras presentes en el escenario

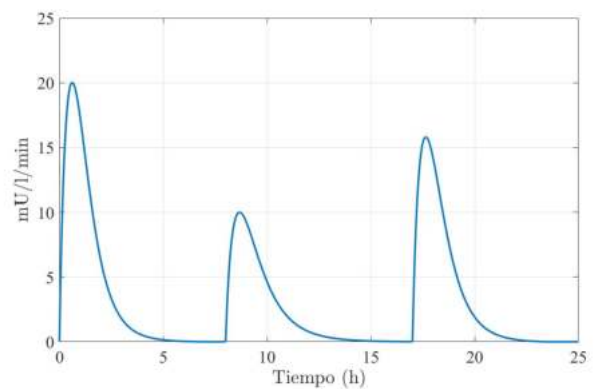


Fig. 5. Señal de control Escenario 1,  $u(t)$ .

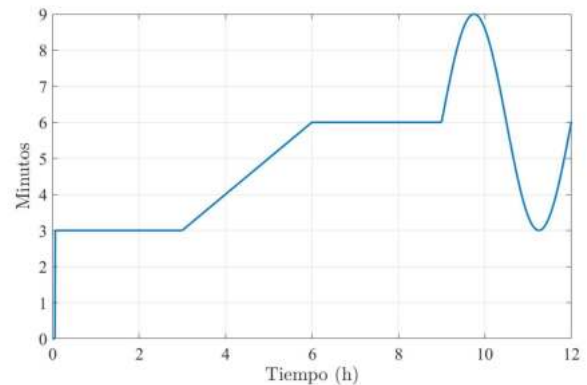


Fig. 6. Evolución del retardo  $\tau(t)$  a través del tiempo.

1, debido al retardo variable, el error de estimación varía al igual que  $\tau(t)$ , pero a pesar de esto, converge.

## 7. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se abordó el diseño de un control basado en observador con retardos en la entrada para un PA en pacientes con DMT1. Usando los parámetros promedio de pacientes, se logró atenuar la perturbación de la comida y llevar los niveles de glucemia e insulinemia a los valores deseados sin sufrir de largos periodos de hiperglucemia, evitando episodios hipoglucémicos y asegurando la positividad de los estados.

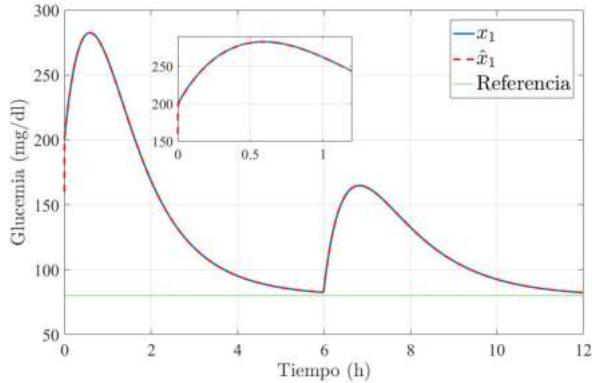


Fig. 7. Niveles de glucemia ( $x_1$ ) con  $\tau = \tau(t)$ .

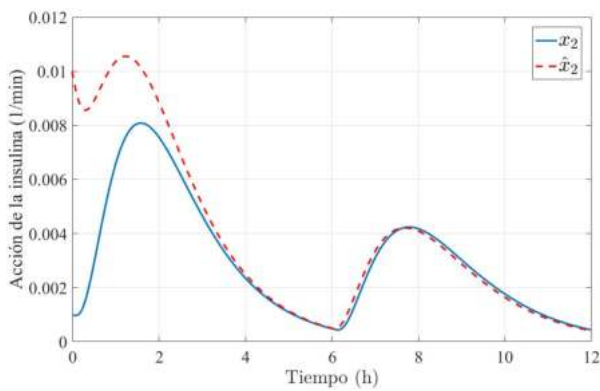


Fig. 8. Niveles de insulina ( $x_2$ ) con  $\tau = \tau(t)$ .

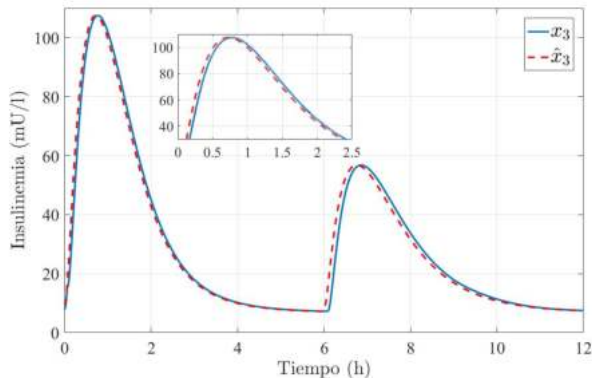


Fig. 9. Niveles de la insulínea ( $x_3$ ) con  $\tau = \tau(t)$ .

#### REFERENCIAS

- Apablaza, P., Soto, N., and Codner, E. (2017). De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista Médica de Chile*, 145, 630–640.
- Borri, A., Cacace, F., De Gaetano, A., Germani, A., Manes, C., Palumbo, P., Panunzi, S., and Pepe, P. (2017). Luenberger-like observers for nonlinear time-delay systems with application to the artificial pancreas: The attainment of good performance. *IEEE Control Systems Magazine*, 37(4), 33–49.
- Ghanes, M., De Leon, J., and Barbot, J.P. (2013). Observer design for nonlinear systems under unknown time-varying delays. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 58(6), 1529–1534.
- González, R. and Cipriano, A. (2016). Control difuso con estimador de estados para sistemas de páncreas artificial. *RIAI - Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 13, 393–

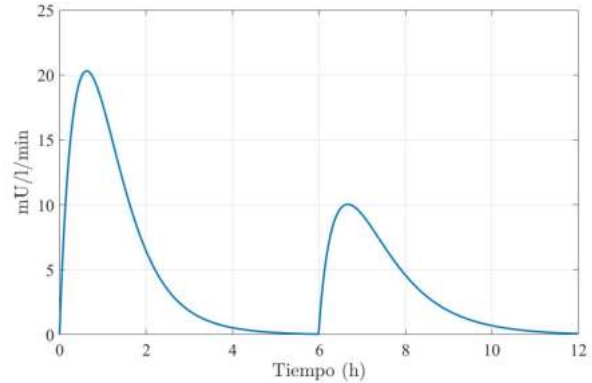


Fig. 10. Señal de control Escenario 2,  $u(t)$ .

402.

- Léchappé, V., de Leon, J., Moulay, E., Plestan, F., and Glumineau, A. (2017). Delay and state observation for siso nonlinear systems with input delay. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 28, 2356–2368.
- Magdelaine, N., Chaillous, L., Guilhem, I., Poirier, J.Y., Krempf, M., Moog, C.H., and Le Carpentier, E. (2015). A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62, 1546–1552.
- Messori, M., Toffanin, C., Del Favero, S., De Nicolao, G., Cobelli, C., and Magni, L. (2016). Model individualization for artificial pancreas. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 171, 133–140.
- Nath, A. and Dey, R. (2019a). Observer based nonlinear control design for glucose regulation in type 1 diabetic patients: An lmi approach. *Biomedical Signal Processing and Control*, 47, 7–15.
- Nath, A. and Dey, R. (2019b). Robust observer based control for plasma glucose regulation in type 1 diabetes patient using attractive ellipsoid method. *IET Systems Biology*, 13(2), 84–91.
- Ramírez-Rasgado, F., Galaz-Palma, R.R., Hernández-González, O., Astorga-Zaragoza, C.M., Guerrero-Sánchez, M.E., Valencia-Palomo, G., and Targui, B. (2020). Control basado en observador para el desplazamiento de estructuras con retardo en la señal de control. In *Jornada de Ciencia y Tecnología Aplicada*, volume 3, 121–125.
- Rudin, W. (1976). Principles of mathematical analysis. *McGraw-Hill*.
- Sereno, J., Caicedo, M., and Rivadeneira, P. (2018). Artificial pancreas: glycemic control strategies for avoiding hypoglycemia. *DYNA*, 85(207), 187–207.
- Toledo Enriquez, D., González Santes, A., Toledano Hernández, A., Iglesias Benitez, A., Martínez-Casado, J., and Gónzales Aguilera, D. (2015). Controlador predictivo para la infusión subcutánea de insulina en un páncreas artificial. *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 9(2), 81–98.