

Blood Glucose Regulation with Hypoglycemic Avoidance: An Interval–Predictor Approach [★]

Héctor Ríos ^{*,***} Manuel Mera ^{**}
Alejandra Ferreira de Loza ^{****,***}

^{*} Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna, 27000, Torreón, Coahuila, México. (E-mail: hrriosb@lalaguna.tecnm.mx)

^{**} Instituto Politécnico Nacional, ESIME–UPT, 07340, Ciudad de México, México (E-mail: mmerah@ipn.mx)

^{***} CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, 03940, Ciudad de México, México.

^{****} Instituto Politécnico Nacional, CITEDI, 22435, Tijuana, Baja California, México (E-mail: daferreirade@conahcyt.mx)

Abstract: The manuscript is devoted to blood glucose regulation in type 1 diabetic patients using a robust switching control. The controller relies on an interval–based predictor that estimates the state considering estate and input constraints. The proposed controller can deal with the uncertainties in the patient parameters and external perturbations such as unannounced food intake. The closed–loop stability analysis relies on the Lyapunov function approach. The blood glucose is stabilized around the desired value while the state and control trajectories remain within the desired constraints. The feasibility of the approach was validated in simulations using a cohort of four adult patients.

Keywords: Constrained Systems, Glucose Regulation, Robust Control.

1. INTRODUCTION

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que consiste en una deficiencia del páncreas para producir insulina. La falta de insulina produce una elevación en los niveles de glucosa en la sangre, conocida como hiperglucemia. Los pacientes diabéticos, particularmente aquellos que sufren de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), requieren el suministro de insulina externo diariamente. Existen esquemas de suministro autónomo de insulina, cuyo objetivo es mantener la glucosa en la banda de normoglucemia (*i.e.*, 70–180 mg/dl). Mientras que la hiperglucemia, *i.e.*, niveles por encima de 180 mg/dl, produce problemas en la salud del individuo en el largo plazo; la hipoglucemia, es decir el descenso del nivel de glucosa por abajo de los 70 mg/dl, pone en riesgo la vida en cuestión de minutos (Ferreira de Loza et al., 2023).

Además de prevenir hipoglucemias, la regulación autónoma de glucosa enfrenta problemas desafiantes tales como la variabilidad de los parámetros de los pacientes y la ingesta de alimentos. Por tal motivo han sido desarrollados diversos esquemas de control robusto, por ejemplo, control por modos deslizantes (Franco et al., 2021), control H_∞ (Casany et al., 2021), control predictivo basado en modelo (Incremona et al., 2017) o el control lineal de parámetros variables (Colmegna et al., 2021), entre otros. Un desafío adicional es que la dinámica insulina–glucosa es positiva, *i.e.*, los estados representan concentraciones de sustancias y la entrada de control solo admite valores positivos (tasa de inyección de insulina). En otras palabras, no es posible revertir una sobredosis de insulina a través de la señal de control. Además de las estrategias basadas en control predictivo basado en modelo que abordan las restricciones de manera sistemática desde su diseño, existen muy pocos resultados lidien con la naturaleza positiva de la dinámica insulina–glucosa (véase, *e.g.*, Leyva et al. (2019), Menani et al. (2017), y MohammadRidha et al. (2019)). El trabajo en Leyva et al. (2019) toma en cuenta las restricciones en la entrada y la insulina en sangre. Dada la estructura en cascada de la dinámica del sistema insulina–glucosa, la estabilización de la dinámica de la insulina conduce a la estabilización de la dinámica de la glucosa. No obstante, los niveles de glucosa no están restringidos y pueden

[★] Este trabajo fue apoyado por el proyecto SEP–CONACYT–ANUIES–ECOS NORD 296692. El trabajo de Héctor Ríos recibió apoyo de CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, CVU 270504 Proyecto 922 y por proyectos del TecNM. El trabajo de Manuel Mera fue apoyado por el proyecto IPN–SIP 20240338. El trabajo de Alejandra Ferreira de Loza recibió apoyo del CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, CVU 166403 Proyecto 1537. Los autores agradecen al Prof. Denis Efimov por sus comentarios y sugerencias sobre el presente trabajo.

ocurrir eventos de hipoglucemia. En contraste, Menani et al. (2017) estabiliza ambas dinámicas, la de la glucosa y la insulina. En su lugar, en el trabajo MohammadRidha et al. (2019), los autores proponen un control positivo por realimentación de estado para regular la glucosa en sangre que restringe el valor de la insulina en un intervalo deseado. No obstante, los métodos antes mencionados ignoran el efecto de la ingesta de alimentos.

En síntesis, pocos trabajos han considerado las restricciones del sistema, *i.e.*, estados y entrada positiva, así como los valores máximos y mínimos del nivel de glucosa y la tasa de insulina. Es por ello que este trabajo propone un control robusto para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos. El controlador se basa en la información provista por un predictor de estado por intervalos. Asimismo, el control cuenta con un esquema de encendido-apagado para evitar que ocurran eventos de hipoglucemia. La síntesis del controlador es constructiva, es decir, se basa en desigualdades matriciales lineales. El análisis en lazo cerrado, llevado a cabo vía una función de Lyapunov, garantiza la estabilidad asintótica de la glucosa a una región alrededor del nivel deseado.

El resto del manuscrito se organiza como sigue. La Sección 2 discute el problema a tratar. En la Sección 3 se obtiene la dinámica del error de seguimiento. La sección 4, introduce el predictor por intervalos y la Sección 5 la síntesis del controlador. En la Sección 6 se describen y discuten los resultados de las simulaciones numéricas. Finalmente, la Sección 7 provee las conclusiones.

Notación: Para un par de vectores $x_1, x_2 \in \mathbb{R}^n$ y un par de matrices $A_1, A_2 \in \mathbb{R}^{n \times n}$, las relaciones $x_1 \leq x_2$ y $A_1 \leq A_2$ son entendidas elemento a elemento. En ese mismo sentido, para una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, se definen las matrices $A^+ = \max\{0, A\}$, $A^- = A^+ - A$ y $|A| = A^+ + A^-$, para un vector la definición es similar. Para una matriz simétrica $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$, la notación $P \prec 0$ ($P \succeq 0$) significa que P es negativa (no negativa) definida. Una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es llamada Metzler cuando todos sus elementos no diagonales son no negativos. Se define el vector $\mathbf{1}_n = (1, \dots, 1)^\top \in \mathbb{R}^n$. El término $\text{He}(A)$ denota $A + A^\top$, para una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$. El conjunto $\mathcal{E}(R, x_*) = \{x \in \mathbb{R}^n : (x - x_*)^\top R(x - x_*) \leq 1\}$ es un elipsoide centrado en $x_* \in \mathbb{R}^n$, caracterizado por una matriz $0 \prec R^\top = R \in \mathbb{R}^{n \times n}$.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El siguiente modelo representa la dinámica del sistema insulina-glucosa en pacientes afectados con DMT1, conocido como el modelo mínimo de Bergman, Bergman (2005),

$$\dot{x}_1 = -x_1x_2 + d(t), \quad (1a)$$

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

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

donde x_1 es la concentración de glucosa en plasma [mg/dl]; x_2 es la concentración de insulina en los com-

partimientos remotos [1/min]; x_3 es la concentración de insulina en plasma a través del tiempo t [$\mu\text{U}/\text{ml}$]; u es la entrada de control, la cual corresponde a la tasa de infusión de insulina; d representa la razón de absorción de glucosa en el intestino después de la ingesta de alimento; I_b es el nivel basal de insulina [$\mu\text{U}/\text{ml}$]; p_2 es la tasa de decremento del consumo de glucosa en el tejido [1/min]; p_3 es el incremento en la tasa de absorción de la glucosa en el tejido que depende de la unidad de insulina por encima del nivel basal [$(\mu\text{U}/\text{ml})/\text{min}^2$]; n es la tasa de decaimiento de la insulina en sangre [1/min]. Se considera que tanto los parámetros del modelo como el consumo de alimento son desconocidos y solamente se dispone de un conjunto de valores nominales, máximos y mínimos.

Se asume que la perturbación d , correspondiente a la ingesta de alimentos, puede ser modelada por una función exponencial desvaneciente de la siguiente manera:

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

con las constantes positivas $b_1, b_2 > 0$, $t \geq t_{FI}$, y un determinado tiempo para la ingesta de alimentos $t_{FI} \geq 0$. Entonces, se tiene que $d \in [0, b_1]$.

El objetivo del trabajo es diseñar una ley de control capaz de mantener el nivel de glucosa en sangre en un intervalo seguro, a pesar de las incertidumbres en los parámetros de los paciente y a la ingesta de alimentos. La síntesis del controlador considera las siguientes restricciones en los estados: $x_1(t) \in \mathbb{X}_1 = (70, 250)$, $x_2(t) \in \mathbb{X}_2 = [0, x_{2\max})$, $x_3(t) \in \mathbb{X}_3 = (I_{b\min}, I_{b\max})$, y $u(t) \in \mathbb{U} = [0, u_{\max}]$, para todo $t \geq 0$, y para algunos valores positivos $x_{2\max}$, $I_{b\min}$, $I_{b\max}$, y u_{\max} .

3. REGULACIÓN DE LA DINÁMICA DEL ERROR

Definiendo los siguientes errores de regulación

$$e_1 = x_1 - G_d, \quad (3a)$$

$$e_2 = x_2, \quad (3b)$$

$$e_3 = x_3 - I_d, \quad (3c)$$

donde G_d es el nivel de glucosa deseado [mg/dl] e I_d es el valor deseado de insulina [$\mu\text{U}/\text{ml}$]. Los conjuntos de restricciones en los estados se definen de la siguiente manera

$$\mathbb{E}_1 = \{e_1 \in \mathbb{R} : e_1 \in (90 - G_d, 180 - G_d)\}, \quad (4a)$$

$$\mathbb{E}_2 = \{e_2 \in \mathbb{R} : e_2 \in [0, x_{2\max})\}, \quad (4b)$$

$$\mathbb{E}_3 = \{e_3 \in \mathbb{R} : e_3 \in (I_{b\min} - I_d, I_{b\max} - I_d)\}. \quad (4c)$$

Considerando (1) y (3), la dinámica del error de regulación queda dada por

$$\dot{e}_1 = -(e_1 + G_d)e_2 + d(t), \quad (5a)$$

$$\dot{e}_2 = -p_2e_2 + p_3e_3 + p_3I_{db}, \quad (5b)$$

$$\dot{e}_3 = -ne_3 - nI_{db} + u(t), \quad (5c)$$

donde $I_{db} = I_d - I_b$, *i.e.*, I_{db} es la diferencia entre el nivel deseado y el nivel basal de insulina. Note que las restricciones sobre la dinámica del error no implican necesariamente que el sea positivo, esto dependerá de los

valores $G_d, I_d, I_{b \min}, e$ y $I_{b \max}$, no obstante, el sistema (1) es positivo.

Ahora, usando e_2 como control virtual se tiene

$$e_2 = \psi(e_1) = x_1^{-1} k_1 e_1, \quad (6)$$

con alguna constante $k_1 > 0$. Así, la dinámica de e_1 satisface

$$\dot{e}_1 = -k_1 e_1 + d(t). \quad (7)$$

Puede verificarse que el sistema (7) es entrada-estado estable (ISS por sus siglas en inglés) con respecto a la perturbación $d(t)$.

Se define la siguiente variable auxiliar

$$z_2 = e_2 - \psi(e_1) = e_2 - x_1^{-1} k_1 e_1. \quad (8)$$

Basados en (8), el sistema (5) se reescribe como

$$\dot{e}_1 = -k_1 e_1 - x_1 z_2 + d(t), \quad (9a)$$

$$\dot{z}_2 = -p_2 z_2 - p_2 \psi(e_1) - \dot{\psi}(e_1) + p_3 e_3 + p_3 I_{db}, \quad (9b)$$

$$\dot{e}_3 = -n e_3 - n I_{db} + u(t), \quad (9c)$$

donde

$$\dot{\psi}(e_1) = -x_1^{-1} k_1^2 e_1 - k_1 z_2 + x_1^{-1} k_1 e_1 z_2 + x_1^{-2} k_1^2 e_1^2 + x_1^{-2} k_1 G_d d(t).$$

De este modo, la dinámica del error de regulación en lazo cerrado se expresa de la siguiente manera, *i.e.*,

$$\dot{\varepsilon} = A(\rho)\varepsilon + Bu + F(x_1)w(t), \quad (10)$$

donde $\varepsilon = (e_1, z_2, e_3)^\top$, $w(t) = (d(t), p_3 I_{db}, n I_{db})^\top$, y

$$A(\rho) = \begin{pmatrix} -k_1 & -x_1 & 0 \\ x_1^{-2} k_1 (k_1 G_d - p_2 x_1) & -p_2 + x_1^{-1} k_1 G_d & p_3 \\ 0 & 0 & -n \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad F(x_1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -x_1^{-2} k_1 G_d & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix},$$

donde $\rho = (x_1, p_2, p_3, n)^\top$ es el vector de parámetros, cuyas componentes son desconocidas. Observe que las restricciones de estado y entrada del sistema (10) quedan dadas de la siguiente manera:

$$\mathbb{E}_1 = \{e_1 \in \mathbb{R} : e_1 \in (90 - G_d, 180 - G_d)\}, \quad (11a)$$

$$\mathbb{Z}_2 = \{z_2 \in \mathbb{R} : z_2 \in (z_2, \bar{z}_2)\}, \quad (11b)$$

$$\mathbb{E}_3 = \{e_3 \in \mathbb{R} : e_3 \in (I_{b \min} - I_d, I_{b \max} - I_d)\}, \quad (11c)$$

$$\mathbb{U} = \{u \in \mathbb{R} : u \in [0, u_{\max}]\}, \quad (11d)$$

donde $\underline{z}_2 = -k_1(180 - G_d)/180$ y $\bar{z}_2 = x_2 \max + k_1(G_d - 90)/90$. Adicionalmente, las restricciones de los estados pueden ser expresadas en la forma de un politopo, esto es

$$\mathcal{P} = \{\varepsilon \in \mathbb{R}^3 | q_i^\top \varepsilon \leq 1, i = \overline{1, 6}\}, \quad (12)$$

donde los vectores $q_i \in \mathbb{R}^3$ están dados por $q_1 = (90 - G_d, 0, 0)^\top$, $q_2 = (0, \underline{z}_2, 0)^\top$, $q_3 = (0, 0, I_{b \min} - I_d)^\top$, $q_4 = (180 - G_d, 0, 0)^\top$, $q_5 = (0, \bar{z}_2, 0)^\top$, y $q_6 = (0, 0, I_{b \max} - I_d)^\top$.

Es necesario diseñar una ley de control u robusta para el sistema (10), tal que $u(t) \in \mathbb{U} = [0, u_{\max}]$, para todo $t \geq 0$, y las trayectorias de la dinámica del error de regulación converjan a cero o a una región alrededor del origen a pesar de las incertidumbres en los parámetros del paciente

y las perturbaciones dadas por la ingesta de comidas. Adicionalmente, la ley de control u debe considerar las restricciones en (11). La idea fundamental es diseñar u usando una realimentación de los estados, para ello es necesario diseñar un predictor del estado por intervalos.

4. PREDICTOR DE ESTADO POR INTERVALOS

Observe que la matriz $A(\rho)$ puede reescribirse de la siguiente forma

$$A(\rho) = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\bar{p}_2 & \bar{p}_3 \\ 0 & 0 & -\bar{n} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & -x_1 & 0 \\ x_1^{-2} k_1 (k_1 G_d - p_2 x_1) & -\bar{p}_2 + x_1^{-1} k_1 G_d & \bar{p}_3 \\ 0 & 0 & -\bar{n} \end{pmatrix},$$

donde \bar{p}_2, \bar{p}_3 , y \bar{n} son valores nominales para los parámetros p_2, p_3 , y n , respectivamente; mientras que $\tilde{p}_2 = p_2 - \bar{p}_2$, $\tilde{p}_3 = p_3 - \bar{p}_3$, y $\tilde{n} = n - \bar{n}$ representan los errores entre los valores reales y los nominales de los parámetros. De este modo, siempre existe una matriz Metzler $A_0 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, y algunas matrices $A_i, F_j \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, para $i = \overline{1, 16}$, y $j = \overline{1, 2}$, para alguna $k, l \in \mathbb{N}_+$ tal que las siguientes ecuaciones

$$A(\rho) = A_0 + \sum_{i=1}^{16} \lambda_i(\rho) A_i, \quad F(x_1) = \sum_{j=1}^2 \lambda_j(x_1) F_j, \quad (13a)$$

$$\sum_{i=1}^{16} \lambda_i(\rho) = \sum_{j=1}^2 \lambda_j(x_1) = 1, \quad \lambda_i(\rho), \lambda_j(x_1) \in [0, 1], \quad (13b)$$

son ciertas para el sistema (10). Por tanto, tomando en consideración (13), la dinámica del sistema (10) queda dada por

$$\dot{\varepsilon} = \left[A_0 + \sum_{i=1}^{16} \lambda_i(\rho) A_i \right] \varepsilon + Bu + \sum_{j=1}^2 \lambda_j(x_1) F_j w(t). \quad (14)$$

Entonces, de acuerdo con de Souza et al. (2022), se tiene

$$-\bar{A}\underline{\varepsilon}^- - \underline{A}\bar{\varepsilon}^+ \leq \sum_{i=1}^{16} \lambda_i(\rho) A_i \varepsilon \leq \bar{A}\bar{\varepsilon}^+ + \underline{A}\underline{\varepsilon}^-,$$

$$-\bar{F}\underline{w}^- - \underline{F}\bar{w}^+ \leq \sum_{j=1}^2 \lambda_j(x_1) F_j w \leq \bar{F}\bar{w}^+ + \underline{F}\underline{w}^-,$$

donde $\bar{A} = \sum_{i=1}^{16} A_i^+$, $\underline{A} = \sum_{i=1}^{16} A_i^-$, $\bar{F} = \sum_{j=1}^2 F_j^+$, $\underline{F} = \sum_{j=1}^2 F_j^-$, con los vectores $\underline{\varepsilon}, \bar{\varepsilon}, \underline{w}, \bar{w} \in \mathbb{R}^3$ tales que $\underline{\varepsilon} \leq \varepsilon \leq \bar{\varepsilon}$ y $\underline{w} \leq w \leq \bar{w}$, respectivamente; y

$$F_1 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -k_1 G_b & 1 & 0 \\ (90)^2 & 0 & -1 \end{pmatrix}, \quad F_2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -k_1 G_b & 1 & 0 \\ (180)^2 & 0 & -1 \end{pmatrix},$$

$$\underline{w} = \begin{pmatrix} 0 \\ \min(p_3 I_{db}) \\ \min(n I_{db}) \end{pmatrix}, \quad \bar{w} = \begin{pmatrix} b_1 \\ \max(p_3 I_{db}) \\ \max(n I_{db}) \end{pmatrix}.$$

Por tanto, es viable diseñar el siguiente predictor de estado por intervalos (Leurent et al., 2020) para el sistema

$$(14): \quad \dot{\zeta} = \mathcal{A}_0\zeta + \mathcal{A}_1\zeta^+ + \mathcal{A}_2\zeta^- + \mathcal{B}u + \mathcal{F}\delta, \quad (15)$$

donde $\zeta = (\underline{\varepsilon}^\top, \bar{\varepsilon}^\top)^\top \in \mathbb{R}^6$, $\delta = (\underline{w}^{-\top}, \bar{w}^{\top})^\top \in \mathbb{R}^6$, con dos vectores $\underline{\varepsilon}_0, \bar{\varepsilon}_0 \in \mathbb{R}^3$ tal que $\underline{\varepsilon}_0 \leq \varepsilon(0) \leq \bar{\varepsilon}_0$ provee la propiedad de inclusión para los errores, independientemente del control, i.e., $\underline{\varepsilon}(t) \leq \varepsilon(t) \leq \bar{\varepsilon}(t)$, para todo $t \geq 0$, y las matrices del sistema están dadas como sigue

$$\mathcal{A}_0 = \begin{pmatrix} A_0 & 0 \\ 0 & A_0 \end{pmatrix}, \mathcal{A}_1 = \begin{pmatrix} 0 & -A \\ 0 & A \end{pmatrix},$$

$$\mathcal{A}_2 = \begin{pmatrix} -\bar{A} & 0 \\ \bar{A} & 0 \end{pmatrix}, \mathcal{B} = \begin{pmatrix} B \\ B \end{pmatrix}, \mathcal{F} = \begin{pmatrix} -\bar{F} & -F \\ F & \bar{F} \end{pmatrix}.$$

Entonces, para estabilizar la dinámica del error (10), debido a las propiedades de intervalo del sistema (15), es posible diseñar un control por retroalimentación de estados u que lleve a cero, o a una vecindad del origen (veáse, e.g., Efimov et al. (2013)), las trayectorias del sistema (15) y, por consiguiente, las trayectorias del sistema (10).

5. DISEÑO DEL CONTROL ROBUSTO

La ley de control propuesta u tiene la siguiente estructura

$$u(t) = \begin{cases} \sigma(\bar{u}(t)), & \text{if } x_1 > G_d + \sqrt{\lambda_{\max}^{-1}(P)(u_\mu + 1)}, \\ 0, & \text{else,} \end{cases} \quad (16)$$

donde $0 < P \in \mathbb{R}^{6 \times 6}$ es una matriz diagonal, $u_\mu = (u_{\max} - u_{\min})^3 / 2(u_{\max} + u_{\min})^2$, \bar{u} es un control por retroalimentación de estado, y la función σ es la función saturación, i.e.,

$$\sigma(\bar{u}) = \begin{cases} u_{\max}, & \text{if } u_{\max} \leq \bar{u}, \\ \bar{u}, & \text{if } u_{\min} < \bar{u} < u_{\max}, \\ u_{\min}, & \text{if } \bar{u} \leq u_{\min}, \end{cases}$$

con algunos valores positivos $u_{\min}, u_{\max} > 0$. El controlador por retroalimentación de estados \bar{u} se diseña usando (15), como

$$\bar{u} = K_0\zeta + K_1\zeta^+ + K_2\zeta^- + K_3\delta, \quad (17)$$

donde $K_0, K_1, K_2, K_3 \in \mathbb{R}^{1 \times 6}$ son las ganancias diseñadas más adelante. El siguiente teorema provee un método constructivo para el diseño de la ley de control por retroalimentación de estado. El control se diseña para que garantice la convergencia de las trayectorias del sistema (15) a una vecindad del origen y satisfaga las restricciones del sistema.

Teorema 1. *Sea la ley de control por retroalimentación de estados (16)–(17) aplicada al sistema (15), con $x_1(0) > G_d$. Suponga que para un determinado $u_{\min}, u_{\max} > 0$, existen dos vectores $\underline{\varepsilon}_0, \bar{\varepsilon}_0 \in \mathbb{R}^3$ tales que $\underline{\varepsilon}_0 \leq \varepsilon(0) \leq \bar{\varepsilon}_0$, las matrices diagonales $0 < X_i, Q_j \in \mathbb{R}^{6 \times 6}$, $0 \leq R_j \in \mathbb{R}^{6 \times 6}$, y algunas matrices $K_3, Y_l, Z \in \mathbb{R}^{1 \times 6}$, para $i = \bar{0}, \bar{3}$, $j = \bar{0}, \bar{5}$, y $l = \bar{0}, \bar{2}$; tal que las siguientes desigualdades matriciales lineales*

$$\begin{pmatrix} \beta_1 X_3 & Z^\top \\ Z & u_{\max} \end{pmatrix} \succeq 0, \quad \beta_1 = \frac{u_{\max} + u_{\min}}{2u_{\max}}, \quad (18a)$$

$$\begin{pmatrix} \beta_2 X_3 & Z^\top \\ Z & u_{\min} \end{pmatrix} \succeq 0, \quad \beta_2 = \frac{u_{\max} + u_{\min}}{2u_{\min}}, \quad (18b)$$

$$\Omega \preceq 0, \quad X_3 \prec X_0 + X_1 + X_2, \quad (18c)$$

donde

$$\Omega = \begin{pmatrix} \Omega_{11} & \Omega_{12} & \Omega_{13} & \Omega_{14} & \Omega_{15} & \Omega_{16} & \Omega_{17} & \Omega_{18} \\ * & \Omega_{22} & \Omega_{23} & \Omega_{24} & \Omega_{25} & \Omega_{26} & \Omega_{27} & \Omega_{28} \\ * & * & \Omega_{33} & \Omega_{34} & \Omega_{35} & \Omega_{36} & \Omega_{37} & \Omega_{38} \\ * & * & * & \Omega_{44} & R_4 & \Omega_{46} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & \Omega_{55} & R_3 & 0 & 0 \\ * & * & * & * & * & \Omega_{66} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & * & * & \Omega_{77} & \Omega_{78} \\ * & * & * & * & * & * & * & \Omega_{88} \end{pmatrix},$$

$$\Omega_{11} = \text{He}(\mathcal{A}_0 X_0 + \mathcal{B} Y_0) + Q_0,$$

$$\Omega_{12} = \mathcal{A}_1 X_1 + \mathcal{B} Y_1 + X_0 \mathcal{A}_0^\top + Y_0^\top \mathcal{B}^\top + R_1,$$

$$\Omega_{13} = \mathcal{A}_2 X_2 + \mathcal{B} Y_2 - X_0 \mathcal{A}_0^\top - Y_0^\top \mathcal{B}^\top - R_2,$$

$$\Omega_{14} = \mathcal{A}_0 X_0 + \mathcal{B} Y_0, \quad \Omega_{15} = \mathcal{A}_1 X_1 + \mathcal{B} Y_1,$$

$$\Omega_{16} = \mathcal{A}_2 X_2 + \mathcal{B} Y_2, \quad \Omega_{17} = \mathcal{F} + \mathcal{B} K_3,$$

$$\Omega_{18} = \mathcal{B} - \delta(Y_0 - Z)^\top, \quad \Omega_{22} = \text{He}(\mathcal{A}_1 X_1 + \mathcal{B} Y_1) - Q_1,$$

$$\Omega_{23} = \mathcal{A}_2 X_2 + \mathcal{B} Y_2 - X_1 \mathcal{A}_1^\top - Y_1^\top \mathcal{B}^\top + R_0,$$

$$\Omega_{28} = \mathcal{B} - \delta Y_1^\top, \quad \Omega_{33} = -\text{He}(\mathcal{A}_2 X_2 + \mathcal{B} Y_2) - Q_2,$$

$$\Omega_{34} = -\Omega_{14}, \quad \Omega_{35} = -\Omega_{15}, \quad \Omega_{36} = -\Omega_{16},$$

$$\Omega_{37} = -\Omega_{17}, \quad \Omega_{38} = \mathcal{B} - \delta Y_2^\top, \quad \Omega_{44} = -Q_3,$$

$$\Omega_{46} = -R_5, \quad \Omega_{55} = -Q_4, \quad \Omega_{66} = -Q_5,$$

$$\Omega_{77} = -\alpha Q, \quad \Omega_{78} = -\delta K_3^\top, \quad \Omega_{88} = -2\gamma,$$

son viables para algunas constantes fijas $\alpha, \delta, \gamma > 0$ y una matriz $Q = |\delta|^{-2} I_6$. Si las ganancias del control por retroalimentación de estados son diseñadas como $K_l = Y_l X_l^{-1}$, para $l = \bar{0}, \bar{2}$, y K_3 ; y las desigualdades

$$X_0^{-1}(Q_0 X_0^{-1} + 2 \min(R_1 X_1^{-1}, R_2 X_2^{-1})) - X_1^{-1} Q_1 X_1^{-1} - X_2^{-1} Q_2 X_2^{-1} \geq \alpha P, \quad (19a)$$

$$P > X_3^{-1}, \quad (19b)$$

$$X_0^{-1}(Q_3 X_0^{-1} - 2 \min(R_4 X_1^{-1}, R_5 X_2^{-1})) + X_1^{-1} Q_4 X_1^{-1} + X_2^{-1} Q_5 X_2^{-1} \leq \alpha X_3^{-1}, \quad (19c)$$

son válidas para alguna matriz diagonal $0 < P \in \mathbb{R}^{6 \times 6}$ y la solución $(X_i, K_3, Y_l, Q_i, R_j)$, $i = \bar{0}, \bar{3}$, $j = \bar{0}, \bar{5}$, y $l = \bar{0}, \bar{2}$, de (18); entonces, las trayectorias del sistema (15), comenzando en $\mathcal{E}(R, \zeta_*) \setminus \mathcal{E}((u_\mu + 1)^{-1} P, \zeta_*) = \{\bar{\zeta} \in \mathbb{R}^6 : \bar{\zeta}^\top R \bar{\zeta} \leq 1, \bar{\zeta}^\top P \bar{\zeta} > u_\mu + 1\}$, con $\bar{\zeta} = \zeta - \zeta_*$, $\zeta_* = \mu X_3 Z^\top$, $\mu = (u_{\max} - u_{\min}) / (u_{\max} + u_{\min})$, y $u_\mu = \mu^2 (u_{\max} - u_{\min}) / 2$, convergen asintóticamente al elipsoide $\mathcal{E}((u_\mu + 1)^{-1} P, \zeta_*)$, implicando que x_1 converge asintóticamente a una región alrededor de G_d , i.e.,

$x_1(t) \rightarrow G_d + \sqrt{\lambda_{\max}^{-1}(P)(u_\mu + 1)}$, cuando $t \rightarrow \infty$. Además, si las desigualdades

$$(q_i - \bar{\zeta}_*)^\top \bar{R}^{-1} (q_i - \bar{\zeta}_*) \leq 1, \quad (20a)$$

$$(q_i - \underline{\zeta}_*)^\top \underline{R}^{-1} (q_i - \underline{\zeta}_*) \leq 1, \quad (20b)$$

$$\underline{\zeta}_* \leq \zeta_* \leq \bar{\zeta}_*,$$

$$\begin{aligned}\bar{R} &= R_{22} - R_{12}R_{11}^{-1}R_{12}^\top, \quad i = \bar{1}, \bar{6}, \\ \underline{R} &= R_{11} - R_{12}R_{22}^{-1}R_{12}^\top, \quad i = \bar{1}, \bar{6}, \\ X_3^{-1} &= \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} \\ R_{12}^\top & R_{22} \end{pmatrix},\end{aligned}$$

se satisfacen; entonces, $x_1(t) \in \mathbb{X}_1$, $x_2(t) \in \mathbb{X}_2$, $x_3(t) \in \mathbb{X}_3$, y $u(t) \in \mathbb{U}$, para todo $t \geq 0$.

Por cuestiones de espacio, la prueba de este resultado se omite.

Observación 1. *El mecanismo de encendido y apagado introducido en (16) previene de manera efectiva la ocurrencia de hipoglucemias debido a que corta la inyección de insulina. De lo contrario, el controlador \bar{u} en (17), considerando que $u_{\min} > 0$ y las incertidumbres paramétricas, continuaría inyectando insulina incluso si la glucosa llegara a su valor deseado.*

5.1 Implementación Práctica

La desigualdad matricial (18), propuesta en el Teorema 1, es lineal con respecto a $(X_i, K_3, Y_l, Q_i, R_j)$, $i = \bar{0}, \bar{3}$, $j = \bar{0}, \bar{5}$, y $l = \bar{0}, \bar{2}$, si se fijan algunos valores $\alpha, \gamma > 0$. Adicionalmente, es posible maximizar el volumen del elipsoide $\mathcal{E}(R, \zeta_*)$ para incrementar la región de atracción. Sin embargo, es necesario verificar las desigualdades (19) y (20). Para facilitar el diseño de los parámetros de control, tal que las condiciones del Teorema 1 se satisfagan, se propone el siguiente algoritmo de sintonización:

Algorithm 1 Algoritmo de sintonización

Entradas: Constantes u_{\min} y u_{\max} , y los vectores q_i .
Salidas: Ganancias del controlador $(X_i, K_3, Y_l, Q_i, R_j)$, $i = \bar{0}, \bar{3}$, $j = \bar{0}, \bar{5}$, y $l = \bar{0}, \bar{2}$.

1. Seleccionar $\alpha, \delta, \gamma > 0$.
2. Buscar una solución $(X_i, K_3, Y_l, Q_i, R_j)$ de las desigualdades (18) tal que $\log\{\det(X_3)\}$ sea maximizada:
 - Si la solución es viable, avanzar al paso 3.
 - En caso contrario, regresar al paso 1 y modificar α , δ , y/o γ .
3. Buscar una solución de P en la desigualdad (19a) y (19b), para la solución viable $(X_i, K_3, Y_l, Q_i, R_j)$:
 - Si la solución es viable, ir al paso 4.
 - De lo contrario, regresar al paso 1 y modificar α , δ , y/o γ .
4. Verificar el cumplimiento de (19c).
 - Si se cumple, fijar $K_l = Y_l X_l^{-1}$, for $l = \bar{0}, \bar{2}$, K_3 , y el algoritmo termina.
 - En caso contrario, regresar al paso 1 y modificar α , δ , y/o γ .

6. SIMULACIONES NUMÉRICAS

Las simulaciones fueron llevadas a cabo en MATLAB usando el método de discretización explícito de Euler y con un tiempo de muestreo de 0.1 [s], mientras que la solución de las desigualdades matriciales lineales fue obtenida mediante el software SDPT3, de la herramienta YALMIP en MATLAB.

El controlador propuesto es validado en una cohorte virtual de cuatro pacientes adultos que padecen DMT1.

La Tabla 1 despliega los parámetros de los pacientes, los cuales han sido tomados de Bergman et al. (1981).

Tabla 1. Parámetros de los pacientes

Paciente	p_2	p_3	I_b	n
1	4.78×10^{-2}	8.73×10^{-6}	15	0.3
2	3.13×10^{-2}	9.7×10^{-6}	3	0.22
3	6.76×10^{-2}	16.1×10^{-6}	17	0.09
4	0.69×10^{-2}	0.55×10^{-6}	81	0.13

El escenario de simulación en lazo cerrado tiene una duración de 24 [h] y considera una sola toma de alimentos, 80[g] de carbohidratos, a las 5 [h]. El controlador está presente desde el inicio de la simulación. Los conjuntos de restricciones propuestas son $\mathbb{X}_1 = (70, 250)$, $\mathbb{X}_2 = [0, 3)$, $x_3(t) \in \mathbb{X}_3 = (3, 100)$, y $\mathbb{U} = [0, 10]$, y $u_{\min} = 0.001$, mientras que las condiciones iniciales son establecidas en $x_1(0) = 160$, $x_2(0) = 0$, y $x_3(0) = 80$, para todos los pacientes. Se consideran como valores nominales de los parámetros $\bar{p}_2 = 3 \times 10^{-2}$, $\bar{p}_3 = 10 \times 10^{-6}$, $\bar{I}_b = 50$, y $\bar{n} = 0.1$. Tomando en cuenta los parámetros reales de los pacientes, se pueden establecer los valores máximos y mínimos de la siguiente manera $p_{2\min} = 0.30 \times 10^{-2}$, $p_{2\max} = 6.8 \times 10^{-2}$, $p_{3\min} = 0.50 \times 10^{-6}$, $p_{3\max} = 19 \times 10^{-6}$, $I_{b\min} = 2.5$, $I_{b\max} = 100$, $n_{\min} = 0.08$, y $n_{\max} = 0.35$. Basados en los valores máximos y mínimos previos, y tomando $G_d = 110$ [mg/dl], $I_d = 30$ [μ U/ml], y $k_1 = 0.01$, es posible determinar las matrices A_i , $i = \bar{1}, \bar{16}$, usando un método de politopos convexos.

Ahora, aplicando el Algoritmo 1 para sintonizar las ganancias del controlador, usando $\alpha = 2000$, $\delta = 0.1$, y $\gamma = 10$, se obtienen las siguientes ganancias

$$\begin{aligned}K_0 &= (0, 0, 0.0026, 0, 0, 0.0032), \\ K_1 &= (0, 0, -0.0495, 0, -0.1322, -0.2017), \\ K_2 &= (0, 0.1241, 0.2041, 0, 0, 0.0497), \\ K_3 &= (0, 0, -1.0045, 0, -0.0001, 0.9876), \\ P &= \text{diag}(0.0795, 0.0324, 0.0795, 0.0795, 0.0324, 0.0795).\end{aligned}$$

Al probar el controlador con el esquema de encendido-apagado propuesto en (16) a la cohorte completa de pacientes se obtienen los resultados que se ilustran en las Figs. 1 y 2. El nivel de glucosa en sangre para los cuatro pacientes, bajo el mismo consumo de carbohidratos, se aprecia en la Fig. 1. En los cuatro casos, el nivel de glucosa en sangre se lleva a la banda de normoglucemia (70–180 [mg/dl]), sin ocurrencia de hipoglucemias (>70 [mg/dl]). Se aprecia también que el nivel de la glucosa se mantiene en las restricciones propuestas, es decir, alrededor de 110 [mg/dl]. Las señales de control para cada uno de los pacientes, correspondientes a la tasa de infusión de insulina, se muestran en la Fig. 2; ahí se aprecia que las restricciones de la señal de entrada no son excedidas.

7. CONCLUSIONES

En este trabajo se propuso un controlador robusto para la regulación de glucosa en pacientes afectados por DMT1.

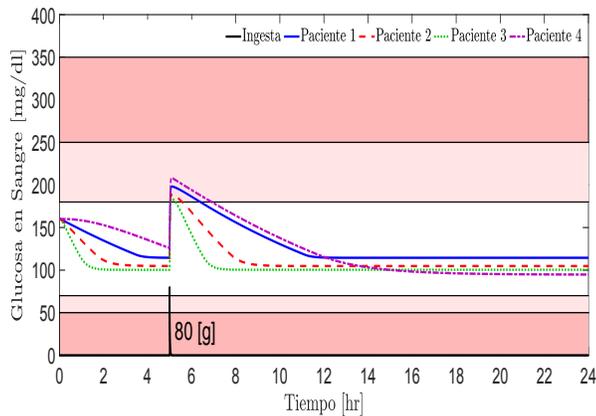


Fig. 1. Nivel de glucosa en sangre.

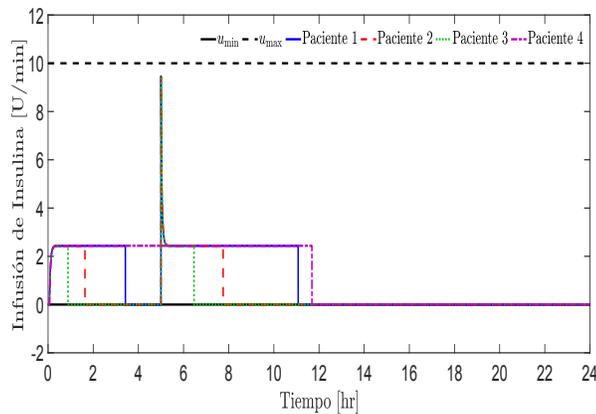


Fig. 2. Tasa de infusión de insulina

El controlador propuesto se basa en un predictor de estados por intervalos y toma en cuenta restricciones en el estado y la entrada de control. Asimismo, el controlador se combina con un esquema de encendido-apagado para evitar hipoglucemias: la señal de control se apaga cuando el nivel de glucosa llega al valor deseado. El análisis de estabilidad, basado en el método de Lyapunov, garantiza la convergencia asintótica de la glucosa a un intervalo alrededor del nivel deseado. La síntesis del controlador se lleva a cabo de manera constructiva mediante la solución de desigualdades matriciales lineales. El controlador fue validado en simulaciones para un cohorte virtual de cuatro pacientes adultos, los resultados ilustran la regulación robusta de la glucosa a pesar de las incertidumbres en los parámetros de los pacientes y la ingesta de alimento.

REFERENCIAS

Bergman, R.N. (2005). Minimal model: Perspective from 2005. *Hormone Research in Paediatrics*, 64(3), 8–15.

Bergman, R.N., Philips, L.S., 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(6), 1456–1467.

Cassany, L., Gucik-Derigny, D., Cieslak, J., Henry, D., Franco, R., Ferreira de Loza, A., Ríos, H., Olçomendy, L., Pirog, A., Bornat, Y., Renaud, S., and Catargi, B. (2021). A robust H_∞ control approach for blood glucose regulation in type 1 diabetes. *IFAC PapersOnLine*, 54(15), 460–465. 11th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems BMS 2021.

Colmegna, P.H., Bianchi, F.D., and Sanchez-Pena, R.S. (2021). Automatic glucose control during meals and exercise in type 1 diabetes: Proof-of-concept in silico tests using a switched LPV approach. *IEEE Control Systems Letters*, 5(5), 1489–1494.

de Souza, A.R., Efimov, D., and Raïssi, T. (2022). Robust output feedback mpc for lpv systems using interval observers. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 67(6), 3188–3195.

Efimov, D., Raïssi, T., and Zolghadri, A. (2013). Control of nonlinear and LPV systems: Interval observer-based framework. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 58(3), 773–778.

Ferreira de Loza, D., Ríos Barajas, H., and Franco Jaramillo, J. (2023). Páncreas artificial: Un paso hacia la gestión eficiente de la diabetes. *Revista Digital Universitaria*, 24(5). doi: 10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.5.7.

Franco, R., Ferreira de Loza, A., Ríos, H., Cassany, L., Gucik-Derigny, D., Cieslak, J., Olçomendy, L., and Henry, D. (2021). Output-feedback sliding-mode controller for blood glucose regulation in critically ill patients affected by type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 29(6), 2746–2746.

Incremona, G.P., Messori, M., Toffanin, C., Cobelli, C., and Magni, L. (2017). Artificial pancreas: from control-to-range to control-to-target. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1), 7737–7742. 20th IFAC World Congress.

Leurent, E., Efimov, D., and Maillard, O.A. (2020). Robust-adaptive interval predictive control for linear uncertain systems. In *2020 59th IEEE Conference on Decision and Control*, 1429–1434. Jeju Island, Republic of Korea.

Leyva, H., Quiroz, G., Carrillo, F.A., and Femat, R. (2019). Insulin stabilisation in artificial pancreas: a positive control approach. *IET Control Theory & Applications*, 13(7), 970–978.

Menani, K., Mohammadridha, T., Magdelaine, N., Abdelaziz, M., and Moog, C.H. (2017). Positive sliding mode control for blood glucose regulation. *International Journal of Systems Science*, 48(15), 3267–3278. doi:10.1080/00207721.2017.1381893.

MohammadRidha, T., Rivadeneira, P., Magdelaine, N., Cardelli, M., and Moog, C. (2019). Positively invariant sets of a T1DM model: Hypoglycemia prediction and avoidance. *Journal of the Franklin Institute*, 356(11), 5652–5674.