

Diseño robusto de un observador de perturbaciones con saturaciones: Aplicación al control de regulación de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1

Hussain Alazki^{a,*}, David Cortés-Vega^a, Pedro García^{b,c}

^aFacultad de Ingeniería, Universidad Autónoma del Carmen, Campeche, México

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cInstituto de Automática e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València, València, Spain

To cite this article: Alazki, H., Cortes-Vega, D., Garcia, P.. Robust disturbance observer design with saturations: Application to glucose regulation control for patients with type 1 diabetes, 2024. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial 21, 116-124. <https://doi.org/10.4995/riai.2023.19773>

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 requiere de un estricto control en la administración de insulina para evitar consecuencias graves derivadas de la hiperglucemia y la hipoglucemia. El concepto de páncreas artificial permite la automatización en el tratamiento de pacientes con esta enfermedad, sin embargo, requiere de algoritmos de control capaces de operar eficientemente para mantener la concentración de glucosa en la sangre en niveles apropiados. Estos niveles apropiados en conjunto con el hecho de que el controlador no puede eliminar insulina del sistema nos indican que la salida y la entrada se encuentran acotadas, lo cual es considerado en el diseño del controlador para mejorar su desempeño. Debido a la presencia de incertidumbres y perturbaciones externas se propone el uso de un controlador robusto basado en un observador de estados extendidos generalizado (EGESO) que asegure una operación eficiente que evite episodios severos de hiperglucemia e hipoglucemia. Con el EGESO se estiman tanto los estados del sistema como las perturbaciones, lo cual elimina la necesidad de conocer información sobre las horas de ingesta, así como las cantidades a ingerir. La estabilidad del sistema de control propuesto es asegurada mediante el método del elipsoide atractivo y la solución de un problema de optimización basado en desigualdades matriciales bilineales (BMI). El desempeño del esquema de control propuesto es verificado mediante pruebas de simulación en Simulink, donde se observa que el controlador propuesto emula la terapia de bucle abierto en la cual el paciente debe administrar un bolo de insulina de forma paralela a cada ingesta.

Palabras clave: diabetes, control robusto, elipsoide atractivo, observador de estados extendido generalizado, optimización

Robust disturbance observer design with saturations: Application to glucose regulation control for patients with type 1 diabetes

Abstract

Diabetes mellitus type 1 requires a strict control for insulin delivery to avoid severe consequences derived from hyperglycemia and hypoglycemia. The concept of an artificial pancreas allows the automation of the treatment of patients with this disease. However, capable control algorithms are required to operate efficiently such devices in order to maintain the blood glucose concentration in appropriate levels (GC). Such GC levels together with the incapability of controller to eliminate insulin from system indicates that input and output are bounded, which is taken into account in the controller design to provide a better performance. Owing to the presence of uncertainty and external perturbations, the design of a robust bounded controller based on an Enhanced Generalized Extended State Observer (EGESO) is proposed to ensure an appropriate operation that avoids such scenarios. Estimation of states and disturbance is provided by EGESO, which eliminates the necessity of information related to meal times and carbohydrate content. Closed loop system stability with the proposed controller is guaranteed by means of the Attractive Ellipsoid Method and the solution of a BMI optimization problem. The performance of the proposal is verified by simulations in Simulink, which shows that the proposal emulates the open-loop therapy where the patient delivers a bolus of insulin in parallel form with every meal.

Keywords: diabetes, robust control, attractive ellipsoid, general extended states observer, optimization

*Autor para correspondencia: halazki@pampano.unacar.mx

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) es una enfermedad metabólica autoinmune cuya característica distintiva es la imposibilidad del páncreas para producir insulina. Esto origina como consecuencia principal, la presencia de elevadas concentraciones de glucosa (CG) en la sangre por periodos prolongados de tiempo, lo cual se conoce como hiperglucemia, lo que sin un tratamiento adecuado puede conllevar severas complicaciones médicas, como la neuropatía, nefropatía y retinopatía (Control and Group (1993)). Se estima que el número de pacientes en el mundo con este padecimiento ascendía a 8.4 millones en el año 2021, y se proyecta que pueda crecer hasta los 17.5 millones para el 2040 (Gregory et al. (2022)). El tratamiento para la diabetes tipo 1 se basa en la aplicación de insulina exógena administrada mediante una inyección o una infusión continua de forma subcutánea a través de una bomba. Sin embargo, en ambas formas de tratamiento se requiere realizar un monitoreo de CG en sangre a lo largo del día para determinar la cantidad apropiada de insulina, principalmente en las horas de ingesta de alimentos, que mantenga al paciente en un estado ideal el cual se conoce como normoglucemia. Si dicho monitoreo no es realizado adecuadamente se puede administrar una cantidad inadecuada de insulina, que pueda hacer que el nivel de glucosa sea muy alto (hiperglucemia) o muy bajo (hipoglucemia). La hipoglucemia puede tener efectos a muy corto plazo que van desde mareos y desmayos en casos leves hasta estado de coma o la muerte en casos severos, por lo que es de gran importancia evitar se presente.

A causa de esta dificultad en la aplicación de tratamientos para la diabetes tipo 1, se ha desarrollado la idea de un páncreas artificial, el cual es un sistema portátil y automatizado de administración de insulina. Este se encuentra conformado por tres partes principales: una bomba para infusión de insulina, un sensor de glucosa y un algoritmo de control que se encarga de calcular valores apropiados de la dosis dependiendo de las condiciones del paciente (Walsh and Roberts (2006)). Este páncreas artificial opera de forma subcutánea ya que es la forma menos invasiva a la vez que permite su uso de forma portátil, sin embargo, esto complica la tarea de control debido a que se presentan en el sistema fenómenos como retardo debido a que la insulina exógena debe ser transportada desde el lugar de la inyección hasta el sistema vascular central, además de no linealidades, incertidumbres, entre otros (Kovatchev et al. (2004)). Aunado a lo anterior, el sistema está limitado a usar una acción de control positiva debido a que no es posible extraer insulina del paciente una vez administrada. Por lo tanto, una de las partes más importantes para el adecuado funcionamiento del páncreas artificial es el diseño de estrategias de control que sean capaces de regular la glucosa en sangre en un rango apropiado, i.e. normoglucemia, evitando así la aparición de hiperglucemia e hipoglucemia bajo tales restricciones. Tal condición puede pensarse como una restricción en la salida que indica que esta debe encontrarse dentro de cierto conjunto positivo de valores.

En los últimos 20 años se han propuesto diversos esquemas de control para tratar el problema de administración de insulina en pacientes diabéticos, entre los que podemos encontrar estrategias convencionales como los controladores PID (Batiha et al. (2021), Dubey et al. (2021)), o estrategias modernas como control predictivo basado en modelo (Hovorka et al. (2004),

Gondhalekar et al. (2016)), control óptimo por retroalimentación (Sanz et al. (2020)), control por modos deslizantes (Franco et al. (2021), Khan et al. (2020)), lógica difusa (Heydarinejad et al. (2019)), entre otras. Debido a dinámicas complejas del sistema, como son el retraso entre el instante de administración de insulina y el decaimiento del nivel de glucosa en sangre y la restricción de tener una acción de control siempre positiva, ya que no se puede eliminar insulina del paciente, el diseño de esquemas de control en lazo cerrado se vuelve una tarea compleja. Para abordar esta problemática se han utilizado técnicas de control que dependen de cierto nivel de intervención del paciente, principalmente para indicar el momento de ingesta de alimento (Ly et al. (2015), Bally et al. (2017), Goodwin et al. (2015)). Este tipo de estrategias obtienen muy buenos resultados, sin embargo, pueden ser una carga para el paciente ya que debe de indicar de forma precisa el momento en que va a tomar algún alimento, así como una estimación adecuada de la cantidad a ingerir. Debido a esto, en años recientes uno de los principales objetivos que se ha buscado cumplir es evitar el uso de información sobre las ingestas de alimento, lo que permita al sistema operar sin un alto nivel de interacción con el usuario como se mostró en (Gondhalekar et al. (2018), Cinar and Turksoy (2018), Magni et al. (2007), Turksoy et al. (2017)).

Entre los métodos utilizados para controlar el sistema sin necesidad de información relacionada a la ingesta de alimentos, se encuentra el uso de Observadores de Estados Extendidos (ESO) que permiten estimar perturbaciones en un sistema mediante el uso de modelos extendidos donde tales perturbaciones se consideran estados sin dinámica (De Pereda et al. (2016), Eberle and Ament (2012)). La idea principal de este esquema es obtener una estimación de la perturbación usando mediciones entrada-salida de la planta a controlar, para posteriormente seleccionar una acción de control, que usando la estimación de perturbación, que logre atenuar su efecto. Para abarcar la estimación de perturbaciones aún cuando no se cumple con la condición de acoplamiento a la entrada de control se desarrolla el concepto de Observadores de Estados Extendidos Generalizados (GESO) (Li et al. (2011)). En (Sala et al. (2018), Sanz et al. (2020)) se desarrollan esquemas GESO para estimar la aparición de glucosa posterior a una comida y se diseñan esquemas de control robusto basados en esta información. Cuando además de estimar la perturbación se requiere conocer información sobre la variación de tal perturbación, se ha propuesto el uso de observadores de estados extendidos generalizados mejorados (EGESO) (Castillo et al. (2022)), los cuales permiten estimar el valor de las derivadas de la perturbación lo cual brinda información sobre como cambia tal perturbación, a la vez que se tiene una estimación de la perturbación más precisa en comparación con esquemas GESO (Chen et al. (2015)).

Una parte importante en cualquiera de los esquemas de control basado en observadores extendidos es la obtención de ganancias adecuadas que aseguren un desempeño eficiente. Para el caso de regulación de CG se debe considerar la condición de acotamiento del control, por lo cual un diseño basado en algún proceso de optimización que tome en cuenta restricciones en el sistema es necesario. Entre los diversos métodos de diseño de controladores robustos podemos encontrar el llamado Método del Elipsoide Atractivo (AEM) (Poznyak et al. (2014)). Este método garantiza la convergencia de las trayectorias del siste-

ma desde cualquier condición inicial hacia un conjunto positivo invariante, el cual en este caso será un conjunto elipsoidal, para una clase de modelos no lineales aún bajo condiciones de incertidumbre o ante perturbaciones externas. Dicho conjunto elipsoidal posee características mínimas relacionadas con el tamaño del elipsoide. Estas características pueden ser usadas para el diseño de estrategias de control robusto para diversas aplicaciones, como se muestra en (Ordaz and Poznyak (2016); Cortes-Vega and Alazki (2021)). Es posible utilizar AEM para sintetizar esquemas de control acotados que tomen en cuenta restricciones en diversas variables del sistema, e.g. saturaciones, lo que permite considerar la información sobre la entrada y salida acotada en el diseño (Ordaz et al. (2013)).

En el contexto del control postprandial, se ha demostrado que la estrategia de control en bucle abierto con mayor efectividad es aquella en la cual se administran dosis de insulina previo a cada ingesta de alimentos, lo que provee una acción de control impulsiva y anticipada al incremento de glucosa (Goodwin et al. (2018); Sanz et al. (2023)). Sin embargo, este enfoque requiere el conocimiento anticipado sobre la ingesta, tanto el tiempo como la cantidad a ingerir, lo cual elimina la posibilidad de implementar un esquema de control por retroalimentación basado en tal enfoque. El punto más cercano al enfoque de bucle abierto mediante mecanismos de retroalimentación que se puede alcanzar es una administración de insulina casi paralela a la ingesta, que brinde resultados similares a la terapia de bucle abierto. En este artículo se propone el diseño de un sistema de control robusto acotado basado en EGESO, para regulación del nivel de concentración de glucosa en sangre que no depende de información relacionada al tiempo de ingesta de alimentos ni la cantidad ingerida, considerando dos características fundamentales del sistema: que la entrada de control está acotada a un conjunto positivo debido a que es posible introducir insulina al sistema mas no eliminarla una vez administrada; y que la salida (la concentración de glucosa en sangre) debe estar contenida dentro de un umbral de valores positivos apropiado que evite los problemas de hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes con T1DM. El diseño del controlador se propone mediante AEM haciendo uso de las restricciones de entrada y salida, para garantizar la convergencia de las trayectorias del sistema hacia un conjunto de tamaño mínimo aún bajo condiciones de incertidumbre o perturbaciones externas, asegurando que el control sea positivo y la salida se encuentre acotada. La propuesta de control asemeja su funcionamiento a una terapia en bucle abierto, en la cual el paciente administra un bolo de insulina de forma paralela a cada ingesta, pero sin la necesidad de intervención del paciente mediante un esquema en bucle cerrado.

2. Modelo matemático del sistema

El modelo utilizado es el Medtronic Virtual Patient, propuesto en (Kanderian et al. (2009)), el cual toma en cuenta la respuesta farmacocinética y farmacodinámica del paciente a la administración de insulina subcutánea, el nivel de glucosa que se genera posterior a la ingesta de alimentos, y el efecto de la insulina para reducir el nivel de glucosa en sangre. Para describir la respuesta farmacocinética y farmacodinámica, se usa un modelo de tres compartimentos para describir la concentración de insulina subcutánea (I_{sc}) y plasmática (I) en respuesta a

la insulina subcutánea administrada ($u(t)$). El efecto producido por la insulina (I_E) se acopla mediante el modelo mínimo de Bergman y finalmente se hace uso de un modelo de dos compartimentos para describir la aparición de glucosa posterior a la ingesta (R_A).

$$\frac{dI_{sc}(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau_1}I_{sc}(t) + \frac{1}{\tau_1 C_I}u(t) \quad (1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau_2}I(t) + \frac{1}{\tau_2}I_{sc}(t) \quad (2)$$

$$\frac{dI_E(t)}{dt} = -p_2 I_E(t) + p_2 S_I I(t) \quad (3)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(GEZI + I_E(t))G(t) + EGP + R_A(t) \quad (4)$$

$$R_A(t) = \frac{C_H}{V_G \tau_m^2} t e^{-t/\tau_m} \quad (5)$$

donde τ_1 y τ_2 son constantes de tiempo asociadas al traslado de la insulina desde el sitio de administración a la sangre (esto indica que al administrar insulina exógena a pacientes con diabetes tipo 1, dicha insulina no se libera de forma directa a la circulación portal, ni imita las variaciones en los niveles de insulina basal, tal y como ocurre en el sujeto sano), C_I es la depuración de insulina (ml/min), el factor $1/p_2$ caracteriza el retardo en la acción de la insulina posterior a un incremento de insulina plasmática, S_I describe la sensibilidad a la insulina, $GEZI$ representa el efecto de la glucosa per se para incrementar la absorción de glucosa en las células y reducir la producción de glucosa endógena para niveles nulos de insulina, EGP es la tasa de producción de glucosa endógena estimada para niveles nulos de insulina, V_G está relacionada al volumen de distribución en el cual se equilibra la glucosa, C_H es la cantidad de carbohidratos consumidos en diferentes momentos del día y τ_m define el tiempo pico de absorción.

El sistema anterior puede reescribirse en forma matricial, lo cual nos permite ver claramente que la función $R_A(t)$ puede considerarse como una perturbación externa entrando al sistema

$$\begin{bmatrix} \dot{I}_{sc}(t) \\ \dot{I}(t) \\ \dot{I}_E(t) \\ \dot{G}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{\tau_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{\tau_2} & -\frac{1}{\tau_2} & 0 & 0 \\ 0 & p_2 S_I & -p_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -GEZI \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I_{sc}(t) \\ I(t) \\ I_E(t) \\ G(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{\tau_1 C_I} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -I_E(t)G(t) + EGP \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} R_A(t) \quad (6)$$

Por simplicidad, para el diseño del esquema de control propuesto, en ese trabajo se considera un modelo linealizado alrededor del punto de operación dado por las condiciones iniciales del sistema $I_{sc}(0), I(0), I_E(0), G(0)$, el cual se representa como (Castillo et al. (2022))

$$\begin{bmatrix} \dot{I}_{sc}(t) \\ \dot{I}(t) \\ \dot{I}_E(t) \\ \dot{G}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{\tau_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{\tau_2} & -\frac{1}{\tau_2} & 0 & 0 \\ 0 & p_2 S_I & -p_2 & 0 \\ 0 & 0 & -G(0) & I_E(0) - GEZI \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I_{sc}(t) \\ I(t) \\ I_E(t) \\ G(t) \end{bmatrix} \quad (7)$$

$$+ \begin{bmatrix} \frac{1}{\tau_1 C_I} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} R_A(t)$$

3. Planteamiento del problema y preliminares matemáticos

Este trabajo se enfoca en el diseño de un esquema de control por retroalimentación de estados, para regular los niveles de concentración de glucosa en rangos apropiados que eviten la ocurrencia de casos de hiperglucemia o hipoglucemia sin la necesidad de interacción con el usuario, esto es, sin requerir información sobre los tiempos de ingesta de alimentos ni sobre la cantidad de carbohidratos ingeridos. Para evitar depender de dicha información se propone el diseño de un EGESO que permita estimar los estados del sistema y la información sobre la ingesta de alimentos.

3.1. Observador de estados extendido generalizado

Considere una representación de cadena no integral de un sistema no lineal de n -ésimo orden con incertidumbre que contiene perturbaciones no acopladas:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + B_u u(t) + B_d d(x, w(t), t), \\ y(t) = Cx(t) \end{cases} \quad (8)$$

donde $x(t) = [x_1 \cdots x_n]^T$, $u(t) \in \mathbb{R}$, $y(t) \in \mathbb{R}$, representan los vectores de estados, entrada y salida, respectivamente. La matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ define la dinámica del sistema, mientras que $C \in \mathbb{R}^{1 \times n}$ es la matriz de salida, $B_u \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ y $B_d \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ son las matrices que indican los estados afectados por la entrada y la perturbación, y $d(\cdot) \in \mathbb{R}$ es una función desconocida que modela la perturbación agrupada, la cual puede no estar acoplada al control.

El término generalizado para la perturbación agrupada $d(x, t)$, aunque desconocido se asume acotado. La incertidumbre considerada en esta función incluye dinámicas no modeladas, perturbaciones externas e incertidumbres paramétricas, lo cual puede ser difícil de manejar para un simple controlador por retroalimentación.

La propuesta de diseño para el controlador basado en EGESO parte con la adición de una variable para obtener un modelo extendido, las ecuaciones de este nuevo modelo extendido se pueden escribir como:

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= A_e z(t) + B_e u(t) + M_1 \dot{d}(x, t) + M_2 \ddot{d}(x, t) \\ y(t) &= [Cx(t)]_+ = Cx(t) + \Delta y \\ \Delta y &= [Cx(t)]_+ - Cx(t) \end{aligned} \quad (9)$$

la salida es considerada acotada por alguna constante positiva conocida a priori

$$[Cx(t)]_+ \leq y^+$$

donde

$$z(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ d(t) \\ \dot{d}(t) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{n+2},$$

$$A_e = \begin{bmatrix} A & B_d & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, B_e = \begin{bmatrix} B_u \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, M_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}, M_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

la ley de control propuesta tiene la forma siguiente

$$\begin{aligned} u(t) &= k_1 \hat{x}(t) + k_2 \hat{d}(t) + k_3 \hat{\dot{d}}(t) \\ u(t) &= K \hat{z}(t), K = [k_1 \quad k_2 \quad k_3]^T \end{aligned} \quad (10)$$

y el observador para el sistema extendido se plantea como

$$\dot{\hat{z}}(t) = A_e \hat{z}(t) + B_e u(t) + L[y(t) - C \hat{z}(t)] \quad (11)$$

donde $\hat{z}(t)$ es el vector de estados estimados.

3.2. Diseño del Observador de Estados Extendido Generalizado

Se considera como una acción de control admisible a una transformación de los valores de las variables del modelo, $\hat{x}(t)$, $\hat{d}(t)$, a través de una función $f(\cdot)$ al espacio de acciones de control $u(t)$:

$$u(t) = f(\hat{x}(t), \hat{d}(t)) \quad (12)$$

Por lo tanto, consiste en realimentar los estados estimados hacia el sistema, generalmente con el objetivo de redireccionarlo hacia otros puntos de operación o de cambiar la forma en que el sistema responde a perturbaciones externas.

Definición 1 (Acción de control admisible). *Sea el conjunto de todas las acciones de control admisibles \mathcal{U} un conjunto completo, acotado, convexo y cerrado (compacto):*

$$u^+ = \text{diam} \mathcal{U} := \min_{\ell \in \mathcal{U}} \|s - \ell\| < \infty. \quad (13)$$

entonces, para cualquier $s \in \mathbb{R}^m$ existe un único $\ell_0 \in \mathcal{U}$, llamado proyección de s al conjunto \mathcal{U} , tal que $\|s - \ell\| \geq \|s - \ell_0\|$ para cualquier $\ell \in \mathcal{U}$. En otras palabras:

$$\|s - \ell_0\| = \min_{\ell \in \mathcal{U}} \|s - \ell\| \quad | \quad s \in \mathbb{R}^m.$$

La acción de control

$$u(t) \in \mathcal{U} \in \mathbb{R}^m$$

se obtiene como resultado de la aplicación del operador no lineal $\pi_{\mathcal{U}}(\cdot)$ como

$$\begin{aligned} u(t) &:= \pi_{\mathcal{U}}(K \hat{x}(t)) \\ \pi_{\mathcal{U}}(s) &:= \{\bar{u} \in \mathcal{U} \mid \|\bar{u} - s\| \leq \|u - s\| \forall s \in \mathbb{R}^m, u \in \mathcal{U}\} \end{aligned} \quad (14)$$

donde $K \in \mathbb{R}^{m \times n}$ es una matriz de ganancia.

Para lograr hacer la estimación de perturbaciones no acopladas así como estados del sistema se propone la implementación de un esquema de observador generalizado de estados extendido (GESO), el cual se define como:

$$\left. \begin{aligned} \dot{\hat{x}}_e(t) &= A_e \hat{x}_e(t) + B_e u(t) + L_e (y(t) - C_e \hat{x}_e(t)) \\ \hat{y} &= C_e \hat{x}_e(t) \end{aligned} \right\} \quad (15)$$

donde $L_e \in \mathbb{R}^{(n+2) \times 1}$ es la matriz de ganancia del observador a diseñar, y

$$A_e = \begin{bmatrix} A & B_d & 0_{n \times k_d} \\ 0_{k_d \times n} & 0_{k_d \times 1} & I_{k_d \times k_d} \\ 0_{1 \times n} & 0_{1 \times 1} & 0_{1 \times k_d} \end{bmatrix}, B_e = \begin{bmatrix} B_u \\ 0_{(k_d \times 1)} \\ 0_{1 \times 1} \end{bmatrix}, C_e = \begin{bmatrix} C \\ 0_{1 \times 1} \\ 0_{1 \times k_d} \end{bmatrix}^T$$

$$x_e(t) = \begin{bmatrix} x(t) & d(\cdot) & \dot{d}(\cdot) & \dots & d^{(k_d)}(\cdot) \end{bmatrix}^T. \quad (16)$$

son los estados del observador extendido generalizado, $A_e \in \mathbb{R}^{(n+k_d+1) \times (n+k_d+1)}$ es la nueva matriz del sistema GESO, $B_e \in \mathbb{R}^{(n+k_d+1) \times 1}$ es la matriz de control del sistema GESO, $C_e \in \mathbb{R}^{1 \times (n+k_d+1)}$ es la nueva matriz de salida GESO y $\hat{x}(t), \hat{d}(\cdot), \dot{\hat{d}}(\cdot), \dots, \hat{d}^{(k_d)}(\cdot)$ son estimaciones de $x(t), d(\cdot), \dot{d}(\cdot), \dots, d^{(k_d)}(\cdot)$ respectivamente, como se muestra en (Castillo et al. (2018)).

Suposición 1. Se asume que el par (A, B_u) es controlable y el par (A, C) es observable. Mas aun, la observabilidad del par (A, C) es una condición necesaria para la observabilidad del par (A_e, C_e) como se observa en (16), y finalmente la función $d^{(k_d+1)}(\cdot)$ es acotada.

La clase de sistemas que son adecuados para la aplicación del controlador por retroalimentación propuesto se limitan a la clase de sistemas no lineales con incertidumbres acotadas que cumplan con la condición quasi-Lipschitz. La descripción formal de la clase de funciones quasi-Lipschitz $f(x)$ propuesta en (Alzaki and Poznyak (2013)), se presenta en la siguiente definición.

Definición 2 (Función quasi-Lipschitz). Una función $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^k$ se dice ser una función quasi-Lipschitz $C(A, c_0, c_1)$ si existe una matriz $A \in \mathbb{R}^{k \times n}$ y constantes no negativas c_0 y c_1 , tal que para cada $x \in \mathbb{R}^n$, se satisface la siguiente desigualdad:

$$\|f(x) - Ax(t)\|^2 \leq c_0 + c_1 \|x(t)\|^2. \quad (17)$$

Esto implica que el crecimiento de la función $f(x)$ conforme $\|x(t)\| \rightarrow \infty$ no es más rápida que una función lineal.

Suposición 2. Considere que $d(x, w, t)$ y $\dot{d}(x, w, t)$ satisfacen la condición quasi-Lipschitz:

$$\|d(x, w, t)\|^2 \leq d_0 + d_1 \|x(t)\|^2, d_0, d_1 \geq 0 \quad (18)$$

$$\|\dot{d}(x, w, t)\|^2 \leq d_2 + d_3 \|x(t)\|^2, d_2, d_3 \geq 0 \quad (19)$$

y que para el caso $d(t)$ y $\dot{d}(t)$ satisfacen con:

$$\|d(t)\|^2 \leq d_0, \|\dot{d}(t)\|^2 \leq d_2 \quad (20)$$

Observe que, en presencia de dinámicas no modeladas ($d(t), \dot{d}(t) \neq 0$), con los controladores por retroalimentación admisibles (14) es imposible estabilizar la dinámica del sistema de tal forma que se asegure una convergencia asintótica al origen, sino que solo es posible garantizar que las trayectorias del sistema se encontraran acotadas. Debido a que cualquier trayectoria acotada puede ser impuesta sobre algún conjunto convexo (el cual seleccionaremos como un elipsoide), el "mejor" diseño que es posible realizar es aquel que minimice el "tamaño" de este elipsoide mediante la adecuada selección de las matrices de ganancia K y L usando información en línea $\{\hat{x}(t), u(t)\}_{t \geq 0}$.

Definición 3. Una trayectoria $x_{t \geq 0}$ pertenece asintóticamente al elipsoide atractivo con centro en $x(t) = 0$ y matriz elipsoidal P

$$\mathcal{E}(0, P) = x(t) \in \mathbb{R}^n | x^T(t) P x(t) \leq 1, P = P^T > 0$$

si para cualquier condición inicial del sistema (1), y una acción de control admisible (14), la siguiente propiedad se cumple

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t)^T P x(t) \leq 1$$

Lo cual indica que todas las trayectorias del sistema convergen asintóticamente a dicho conjunto elipsoidal.

3.3. Control robusto acotado basado en EGESO

Con base en la información disponible $\{y(t), \hat{x}(t), u(t)\}_{t \geq 0}$, se requiere encontrar las matrices de ganancia K, L , que garanticen para cualquier planta perteneciente a la clase C (17) la existencia de un elipsoide atractivo del mínimo tamaño posible (la caracterización del tamaño del elipsoide $\mathcal{E}(0, P)$ es asociado a la traza de la matriz P):

$$\text{tr}\{P\} \rightarrow \sup_{K, L} \quad (21)$$

Las matrices de ganancia en (10) y en (15), que satisfacen (21), garantizan que se alcance estabilidad de zona bajo señales de control acotadas (14) para cualquier sistema con incertidumbres (8).

La dinámica del error de estimación se puede obtener a partir de (9)-(11) como

$$e(t) = z(t) - \hat{z}(t) \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \dot{e}(t) &= A_e z(t) + B_e u(t) + M_1 \dot{d}(t) + M_2 \ddot{d}(t) - A_e \hat{z}(t) - B_e u(t) \\ &\quad - L(C\tilde{I}z(t) + \Delta y - C\hat{z}(t)) \\ &= A_e z(t) + B_e u(t) + M_1 \dot{d} + M_2 \ddot{d} - A_e \hat{z} - B_e u - L(C\tilde{I}z - C_e \hat{z}) - L\Delta y \\ &= A_e e(t) + M_1 \dot{d}(t) + M_2 \ddot{d}(t) - LC_e e(t) - LC_e \hat{d}(t) - LC_e \hat{\dot{d}}(t) - L\Delta y \\ \dot{e}(t) &= (A_e - LC_e)e(t) - LC_e \hat{d}(t) - LC_e \hat{\dot{d}}(t) + M_1 \dot{d}(t) + M_2 \ddot{d}(t) - L\Delta y \end{aligned}$$

$$x(t) = \begin{bmatrix} I_{n \times n} \\ 0_{1 \times n} \\ 0_{1 \times n} \end{bmatrix}^T z(t) = \tilde{I}z(t)$$

Para encontrar el par de matrices de ganancia K, L tal que las trayectorias de $x(t)$ se encuentren en una región cercana al origen es necesario considerar ambos procesos, control y estimación de estados.

Lema 1 (Control acotado basado en EGESO). Si para el modelo (9), controlado por retroalimentación (10)-(14), usando las estimaciones de estado generadas por el observador (15), existe una matriz definida positiva $P = P^T > 0 \in \mathbb{R}^{4n \times 4n}$ tal que para ciertas constantes positivas $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4 > 0, \alpha > 0$, la siguiente desigualdad lineal matricial se cumple

$$W < 0$$

$$W := \begin{bmatrix} W_{11} & P\tilde{F}_1 & P\tilde{F}_2 & P\tilde{F}_3 & P\tilde{F}_4 \\ \tilde{F}_1^T P & -\tau_1 I & 0 & 0 & 0 \\ \tilde{F}_2^T P & 0 & -\tau_2 I & 0 & 0 \\ \tilde{F}_3^T P & 0 & 0 & -\tau_3 I & 0 \\ \tilde{F}_4^T P & 0 & 0 & 0 & -\tau_4 I \end{bmatrix} \quad (23)$$

$$W_{11} = P\tilde{A} + \tilde{A}^T P + \alpha P + \tau_1 d_1 \tilde{I}_e \tilde{I}_e + \tau_2 d_3 \tilde{I}_e \tilde{I}_e + 2\tau_3 \text{diag}(K^T K, 0_{3n \times 3n}) + 2\tau_4 \text{diag}(C^T C, 0_{3n \times 3n})$$

donde

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} A_e + B_e K & LC_e & LC_e & LC_e \\ 0_{n \times n} & A_e - LC_e & -LC_e & -LC_e \\ 0_{n \times n} & 0_{n \times n} & I_{n \times n} & 0_{n \times n} \\ 0_{n \times n} & 0_{n \times n} & 0_{n \times n} & I_{n \times n} \end{bmatrix} \quad (24)$$

$$\tilde{F}_1 = \begin{bmatrix} 0_{1 \times n} & M_1^T & 0_{1 \times n} & 0_{1 \times n} \end{bmatrix}^T \quad (25)$$

$$\tilde{F}_2 = \begin{bmatrix} 0_{1 \times n} & M_2^T & 0_{1 \times n} & 0_{1 \times n} \end{bmatrix}^T$$

$$\tilde{F}_3 = \begin{bmatrix} B_e^T & 0_{1 \times n} & 0_{1 \times n} & 0_{1 \times n} \end{bmatrix}^T$$

$$\tilde{F}_4 = \begin{bmatrix} L^T & -L^T & 0_{1 \times n} & 0_{1 \times n} \end{bmatrix}^T$$

$$\tilde{I}_e = \begin{bmatrix} \tilde{I} & 0_{n \times 3(n+2)} \end{bmatrix}$$

entonces para la función cuadrática

$$V(r(t)) = r^T(t) P r(t) \quad (26)$$

$$r(t) := \begin{bmatrix} \hat{z}(t) & e(t) & \hat{d}(t) & \hat{\hat{d}}(t) \end{bmatrix}^T$$

se cumple la siguiente desigualdad:

$$\dot{V}(r(t)) \leq -\alpha V(r(t)) + \beta \quad (27)$$

$$\beta = \tau_1 d_0 + \tau_2 d_2 + 2\tau_3 (u^+)^2 + 2\tau_4 (y^+)$$

Demostración. Considere una variable $r(t)$ definida en (26), entonces la función cuadrática y su derivada se pueden definir como:

$$V(r(t)) = r^T(t) P r(t) \quad (28)$$

$$\dot{V}(r(t)) = 2r^T(t) P \dot{r}(t) \quad (29)$$

$$P = P^T \in \mathbb{R}^{4n \times 4n} > 0$$

y la ecuación del EGESO (15)

$$A_e \hat{z}(t) + B_e K \hat{z}(t) + L[C \hat{I} z(t) - C_e \hat{z}(t)] + B_e \Delta \pi [K \hat{z}(t)] = (A_e + B_e K) \hat{z}(t) + B_e \Delta \pi [K \hat{z}(t)] + LC_e e(t) + LC_e \hat{d}(t) + LC_e \hat{\hat{d}}(t) + L \Delta y \quad (30)$$

donde

$$\Delta \pi [K_i \hat{x}(t)] := \pi_{\mathcal{U}} [K_i \hat{x}(t)] - K_i \hat{x}(t)$$

Por lo tanto, la derivada de $r(t)$ esta dada como

$$\dot{r}(t) = \tilde{A} r(t) + \tilde{F}_1 \dot{d}(t) + \tilde{F}_2 \ddot{d}(t) + \tilde{F}_3 \Delta \pi [K \hat{z}(t)] + \tilde{F}_4 \Delta y \quad (31)$$

con

$$\tilde{A} = \begin{bmatrix} A_e + B_e K & LC_e & LC_e & LC_e \\ 0 & A_e - LC_e & -LC_e & -LC_e \\ 0 & 0 & I & 0 \\ 0 & 0 & 0 & I \end{bmatrix}, \quad \tilde{F}_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ M_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\tilde{F}_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ M_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{F}_3 = \begin{bmatrix} B_e \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{F}_4 = \begin{bmatrix} L \\ -L \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

sustituyendo (31) en (29)

$$\dot{V}(r(t)) = 2r(t)^T P (\tilde{A} r(t) + \tilde{F}_1 \dot{d}(t) + \tilde{F}_2 \ddot{d}(t) + \tilde{F}_3 \Delta \pi [K \hat{z}(t)] + \tilde{F}_4 \Delta y) \quad (32)$$

$$\dot{V}(r(t)) = 2r(t)^T P \tilde{A} r(t) + 2r(t)^T P \tilde{F}_1 \dot{d}(t) + 2r(t)^T P \tilde{F}_2 \ddot{d}(t) + 2r(t)^T P \tilde{F}_3 \Delta \pi [K \hat{z}(t)] + 2r(t)^T P \tilde{F}_4 \Delta y$$

definiendo un vector $\gamma = \begin{bmatrix} r(t) & \dot{d}(t) & \ddot{d}(t) & \Delta [K \hat{z}(t)] & \Delta y \end{bmatrix}^T$ es posible llegar a la representación matricial siguiente

$$\dot{V} = \gamma^T \bar{W} \gamma \quad (33)$$

con

$$\bar{W} = \begin{bmatrix} P\tilde{A} + \tilde{A}^T P + \alpha P & P\tilde{F}_1 & P\tilde{F}_2 & P\tilde{F}_3 & P\tilde{F}_4 \\ \tilde{F}_1^T P & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \tilde{F}_2^T P & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \tilde{F}_3^T P & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \tilde{F}_4^T P & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

se suman y restan los términos asociados a las perturbaciones acotadas a \bar{W} para satisfacer condiciones necesarias que permitan que la matriz sea estrictamente negativa, lo cual resulta en

$$\dot{V} = \gamma^T \left[\begin{array}{ccccc} P\tilde{A} + \tilde{A}^T P + \alpha P & P\tilde{F}_1 & P\tilde{F}_2 & P\tilde{F}_3 & P\tilde{F}_4 \\ \tilde{F}_1^T P & -\tau_1 I & 0 & 0 & 0 \\ \tilde{F}_2^T P & 0 & -\tau_2 I & 0 & 0 \\ \tilde{F}_3^T P & 0 & 0 & -\tau_3 I & 0 \\ \tilde{F}_4^T P & 0 & 0 & 0 & -\tau_4 I \end{array} \right] \gamma + \tau_1 \|\dot{d}(t)\|^2 + \tau_2 \|\ddot{d}(t)\|^2 + \tau_3 \|\Delta \pi [K \hat{z}(t)]\|^2 + \tau_4 \|\Delta y\|^2 - \alpha V \quad (34)$$

se tiene que

$$\|\Delta \pi [K \hat{z}(t)]\|^2 \leq 2 \|\pi_{\mathcal{U}} (K \hat{z}(t))\|^2 + 2 \|K \hat{z}(t)\|^2 \leq 2 \|u^+\|^2 + 2 \|K \hat{z}(t)\|^2$$

$$\|\Delta y\|^2 \leq 2 \|[Cx(t)]_+\|^2 + 2 \|Cx(t)\|^2 \leq 2 \|y^+\|^2 + 2 \|Cx(t)\|^2$$

Es posible minimizar la ecuación tomando en cuenta la siguiente igualdad

$$x(t) = \begin{bmatrix} \tilde{I}^T \\ 0_{3(n+2) \times n} \end{bmatrix}^T r(t) = \tilde{I}_e r(t)$$

y aplicando las condiciones quasi-Lipschitz (17)-(20):

$$\dot{V} = \gamma^T W \gamma + \tau_1 d_0 + \tau_2 d_2 + 2\tau_3 (u^+)^2 + 2\tau_4 (y^+)^2 - \alpha V \leq -\alpha V + \beta \quad (35)$$

finalmente, si se cumple que $W < 0$ entonces

$$\dot{V}(r(t)) \leq -\alpha V(r(t)) + \beta$$

□

lo cual implica que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} r^T(t) \left[\frac{\alpha}{\beta} P \right] r(t) \leq 1 \quad (36)$$

Para encontrar los valores deseados es necesario resolver un problema de optimización con desigualdades matriciales bilineales. Dicho problema de optimización se ha resuelto numéricamente utilizando YALMIP y TOMLAB/PenBMI. YALMIP es una paquetería de MATLAB que permite modelar y resolver problemas de optimización incluyendo aquellos de programación semidefinida. Para encontrar la solución a los problemas planteados puede hacer uso de paqueterías adicionales, comúnmente llamadas solucionadores, dependiendo del tipo de problema y las restricciones involucradas. PenBMI es uno de estos solucionadores que se especializa en la solución de problemas sujetos a restricciones del tipo BMI. En caso de no contar con paquetería especializada en BMIs, un enfoque alternativo para resolver este tipo de problemas es mediante transformaciones de BMI a desigualdades matriciales lineales (LMI, por sus siglas en inglés), lo cual conlleva el uso de transformaciones matriciales y la aplicación del complemento de Schur, para posteriormente resolver utilizando solucionadores lineales, por ejemplo, SEDUMI.

Por lo tanto, el valor buscado de las ganancias del control y el observador se puede obtener mediante la solución del siguiente problema de optimización matricial

$$\frac{\alpha}{\beta} \text{tr}\{P\} \longrightarrow \sup_{\alpha, \tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4 > 0, P > 0, L, K} \quad (37)$$

4. Resultados y Discusión

Para visualizar el desempeño del esquema de control propuesto se desarrollaron simulaciones del Medtronic Virtual Patient para un paciente con las características mostradas en la Tabla 1, donde se observa que V_G y τ_m son constantes positivas lo cual hace posible considerar la función $R_A(t)$ como acotada. El desempeño del controlador propuesto es comparado contra un esquema EGESO basado en regulación cuadrática lineal (LQR), como el mostrado en (Castillo et al. (2022)). El objetivo de control que se persigue es mantener la CG en niveles que no excedan un límite superior de 250 mg/dL y uno inferior de 54 mg/dL; sin embargo, debido a los peligrosos efectos de

la hipoglucemia se busca mantenerse por encima de 90 mg/dL ($y^+ = 90$) para garantizar la presencia de tal condición.

Tabla 1: Parámetros del paciente

Parámetro	Valor
τ_1	49 min
τ_2	47 min
p_2	0.016 1/min
EGP	1.33 mg/dL/min
GEZI	0.0022 1/min
S_I	0.000811 mL/ μ U
C_I	2020 mL/min
V_G	0.123 dL
τ_m	47 min

Las condiciones iniciales usadas para el paciente seleccionado son propuestas de la misma forma que se muestra en (Castillo et al. (2022)), los cuales son datos reales tomados de un simulador de pacientes con T1DM, con los valores siguientes: $x(0) = [13,6868 \ 13,6868 \ 0,0111 \ 100]^T$. Para visualizar la respuesta del esquema de control propuesto se abarca un día completo de simulación considerando que el paciente ingiere 3 comidas en $t = 7, 14, 22$ horas, con los siguientes carbohidratos $C_H = 50, 90, 70$. Por otro lado, las condiciones iniciales para el sistema de estimación son consideradas iguales a cero.

Usando el método propuesto en (23)-(27) para resolver el problema de optimización (37), considerando la restricción en la señal de control $u^+ > 0$ y $d_1 = d_3 = 10$, las matrices de ganancia del controlador y observador fueron calculadas con los siguientes valores

$$\alpha = 0,1832 \times 10^{-5}, \tau_1 = 2,1221 \times 10^{-8}, \tau_2 = 6,3502 \times 10^{-12}$$

$$\tau_3 = 0,9860 \times 10^{-25}, \tau_4 = 1,4211 \times 10^{-15}, \text{traza}(P) = 11,1008$$

$$k_1 = [-0,0045 \ -1,9890 \ -3,8811 \ 0,0006] \times 10^6$$

$$k_2 = -0,0192 \times 10^8, k_3 = 9,99 \times 10^8$$

$$L = [0,0017 \ 0,0084 \ 0,0004 \ 0,0143 \ 0,2167 \ 0,0013]^T$$

La estimación de la perturbación se ilustra en la Figura 1, donde se puede observar que la estimación se asemeja lo suficiente al valor real.

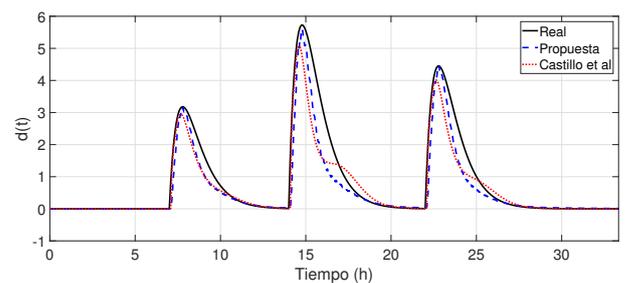
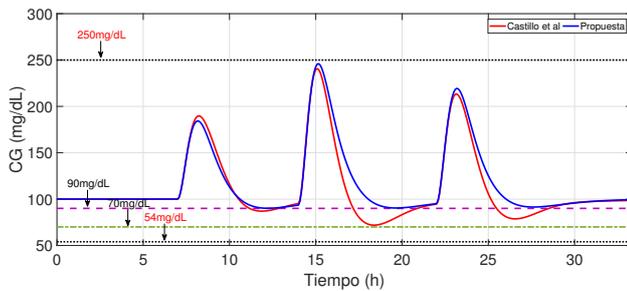
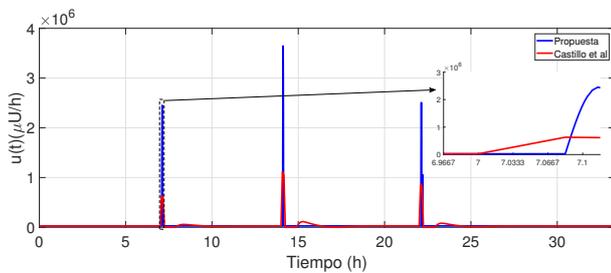


Figura 1: Estimación de la función de perturbación $Ra(t)$

La Figura 2a muestra el comportamiento de la concentración de glucosa y sus variaciones conforme se producen las ingestas de alimento. Se observa que es posible evitar condiciones de hiperglucemia ($> 250\text{mg/dL}$) a la vez que se mantiene alejado de valores muy bajos que puedan conducir a episodios de hipoglucemia ($< 70\text{mg/dL}$). Ambos controladores evitan casos graves de hipoglucemia ($< 54\text{mg/dL}$), sin embargo, el controlador propuesto se mantiene mucho más alejado de los valores límite inferiores, asegurando que no se presenten casos de hipoglucemia.



(a) Concentración de glucosa en sangre $G(t)$.



(b) Insulina administrada por el controlador.

Figura 2: Respuestas del sistema a las 3 ingestas de alimento

La insulina administrada al paciente por cada controlador es mostrado en la Figura 2b, donde se aprecia que el control propuesto así como el control óptimo generan acciones de control rápidas de gran magnitud en cuanto es detectada una ingesta de alimentos por el observador, lo cual se produce en los instantes $t_1 = 420$, $t_2 = 840$ y $t_3 = 1320$ minutos. La reacción del controlador posterior a la ingesta es rápida, el tiempo de retardo en la aparición de la señal de control es de 5 minutos. Este tipo de respuesta es similar al tratamiento convencional de bucle abierto, en la que el paciente se inyecta cierta cantidad de insulina de forma paralela a las ingestas. A pesar de que la acción de control del esquema propuesto tiene un valor mayor a lo mostrado por Castillo et al., la dosis administrada se encuentra dentro de rangos adecuados para su aplicación mediante la tecnología actual, por ejemplo la bomba MiniMed™780G (Medtronic (2023)) es capaz de administrar bolos de insulina de hasta 25U e infusiones basales de 0 a 35U/h ($5.83\mu\text{L}/\text{min}$).

5. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto el diseño de un esquema de control basado en EGESO usando el método del elipsoide atractivo para regular la concentración de glucosa en pacientes

diabéticos bajo restricciones en la señal de control así como en la salida del sistema. El esquema propuesto es capaz de operar sin necesidad de contar con información sobre la ingesta de alimentos que realiza el paciente, esto es, tiempos de ingesta y cantidades ingeridas, lo cual elimina la necesidad de intervención del paciente. La estabilidad y robustez del sistema está garantizada mediante la aplicación del método del elipsoide atractivo para el cálculo de las matrices de ganancia del control y del observador, asegurando que el control y la salida se encuentren en rangos que no excedan los valores de saturación establecidos. El desempeño mostrado por el controlador basado en EGESO propuesto cumple con garantizar que la concentración de glucosa se mantenga dentro de límites seguros para el paciente, evitando la incidencia de episodios de hiperglucemia o hipoglucemia. Se observó que el comportamiento del controlador propuesto emula al de un esquema en bucle abierto, donde la infusión de insulina es proporcional al conteo de carbohidratos ingeridos por el paciente, pero eliminando la necesidad de interacción del paciente siendo esta una de las mayores ventajas de la propuesta. Como trabajo futuro se considera el análisis de la robustez ante variaciones de los parámetros del modelo, tanto de la dinámica de absorción como ante cambios en la variabilidad insulínica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo brindado por CONACyT-México mediante el apoyo para estancias sabáticas.

Referencias

- Alazki, H., Poznyak, A., June 2013. A class of robust bounded controllers tracking a nonlinear discrete-time stochastic system: Attractive ellipsoid technique application. *Journal of the Franklin Institute* 350 (5), 1008 – 1029.
- Bally, L., Thabit, H., Kojzar, H., Mader, J. K., Qerimi-Hyseni, J., Hartnell, S., Tauschmann, M., Allen, J. M., Wilinska, M. E., Pieber, T. R., et al., 2017. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5 (4), 261–270.
- Batiha, I. M., Oudetallah, J., Ouannas, A., Al-Nana, A. A., Jebri, I. H., 2021. Tuning the fractional-order pid-controller for blood glucose level of diabetic patients. *Int. J. Advance Soft Compu. Appl* 13 (2), 1–10.
- Castillo, A., Garcia, P., Sanz, R., Albertos, P., 2018. Enhanced extended state observer-based control for systems with mismatched uncertainties and disturbances. *ISA transactions* 73.
- Castillo, A., Garcia Gil, P. J., Albertos, P., 2022. Reguladores basados en observadores de perturbaciones: principios de funcionamiento y métodos de diseño. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial* 19 (4), 343–355.
- Chen, W.-H., Yang, J., Guo, L., Li, S., 2015. Disturbance-observer-based control and related methods - an overview. *IEEE Transactions on industrial electronics* 63 (2), 1083–1095.
- Cinar, A., Turksoy, K., 2018. *Advances in Artificial Pancreas Systems: Adaptive and Multivariable Predictive Control*. Springer.
- Control, D., Group, C. T. R., 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine* 329 (14), 977–986.
- Cortes-Vega, D., Alazki, H., 2021. Robust Maximum Power Point Tracking scheme for pv systems based on attractive ellipsoid method. *Sustainable Energy, Grids and Networks* 25, 100410.
- De Pereda, D., Romero-Vivo, S., Ricarte, B., Rossetti, P., Ampudia-Blasco, F. J., Bondia, J., 2016. Real-time estimation of plasma insulin concentration from continuous glucose monitor measurements. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 19 (9), 934–942.

- Dubey, V., et al., 2021. Comparative analysis of pid tuning techniques for blood glucose level of diabetic patient. *Turkish Journal of Computer and Mathematics Education (TURCOMAT)* 12 (11), 2948–2953.
- Eberle, C., Ament, C., 2012. Real-time state estimation and long-term model adaptation: a two-sided approach toward personalized diagnosis of glucose and insulin levels. *Journal of diabetes science and technology* 6 (5), 1148–1158.
- Franco, R., de Loza, A. F., Rios, H., Cassany, L., Gucik-Derigny, D., Cieslak, J., Henry, D., Olcomendy, L., 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), 2704–2711.
- Gondhalekar, R., Dassau, E., Doyle III, F. J., 2016. Periodic zone-mpc with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes. *Automatica* 71, 237–246.
- Gondhalekar, R., Dassau, E., Doyle III, F. J., 2018. Velocity-weighting & velocity-penalty mpc of an artificial pancreas: Improved safety & performance. *Automatica* 91, 105–117.
- Goodwin, G. C., Carrasco, D. S., Seron, M. M., Medioli, A. M., 2018. A fundamental control performance limit for a class of positive nonlinear systems. *Automatica* 95, 14–22.
- Goodwin, G. C., Medioli, A. M., Carrasco, D. S., King, B. R., Fu, Y., 2015. A fundamental control limitation for linear positive systems with application to type 1 diabetes treatment. *Automatica* 55, 73–77.
- Gregory, G. A., Robinson, T. I., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., Donaghue, K. C., Magliano, D. J., Maniam, J., Orchard, T. J., et al., 2022. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10 (10), 741–760.
- Heydarinejad, H., Delavari, H., Baleanu, D., 2019. Fuzzy type-2 fractional backstepping blood glucose control based on sliding mode observer. *International journal of dynamics and control* 7, 341–354.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T., et al., 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement* 25 (4), 905.
- Kanderian, S. S., Weinzimer, S., Voskanyan, G., Steil, G. M., 2009. Identification of intraday metabolic profiles during closed-loop glucose control in individuals with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*.
- Khan, M. W., Abid, M., Khan, A. Q., Mustafa, G., Ali, M., Khan, A., 2020. Sliding mode control for a fractional-order non-linear glucose-insulin system. *IET Systems Biology* 14 (5), 223–229.
- Kovatchev, B. P., Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., Clarke, W. L., 2004. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by the sense freestyle navigator data. *Diabetes Care* 27 (8), 1922–1928.
- Li, S., Yang, J., Chen, W.-H., Chen, X., 2011. Generalized extended state observer based control for systems with mismatched uncertainties. *IEEE Transactions on Industrial Electronics* 59 (12), 4792–4802.
- Ly, T. T., Roy, A., Grosman, B., Shin, J., Campbell, A., Monirabbasi, S., Liang, B., von Eyben, R., Shanmugham, S., Clinton, P., et al., 2015. Day and night closed-loop control using the integrated medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care* 38 (7), 1205–1211.
- Magni, L., Raimondo, D. M., Bossi, L., Dalla Man, C., De Nicolao, G., Kovatchev, B., Cobelli, C., 2007. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1 (6).
- Medtronic, 2023. Sistema integrado Minimed 780G. <https://www.medtronic-diabetes.com/es-ES/sistema-integrado-minimed-780g>.
- Ordaz, P., Alzaki, H., Poznyak, A., 2013. A sample-time adjusted feedback for robust bounded output stabilization. *Kybernetika* 49 (6), 911 – 934.
- Ordaz, P., Poznyak, A., Dec. 2016. Adaptive-robust stabilization of the furuta's pendulum via attractive ellipsoid method. *Journal of Dynamic Systems, Measurement and Control* 138.
- Poznyak, A., Polyakov, A., Azhmyakov, V., 2014. *Attractive Ellipsoids in Robust Control*. Birkhauser Basel.
- Sala, I., Diez, J.-L., Bondia, J., 2018. Generalized extended state observer design for the estimation of the rate of glucose appearance in artificial pancreas. In: 2018 European Control Conference (ECC). IEEE, pp. 2393–2398.
- Sanz, R., Garcia, P., Diez, J.-L., Bondia, J., 2020. Artificial pancreas system with unannounced meals based on a disturbance observer and feedforward compensation. *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 29 (1), 454–460.
- Sanz, R., García, P., Romero-Vivó, S., Díez, J., Bondia, J., 2023. Near-optimal feedback control for postprandial glucose regulation in type 1 diabetes. *ISA transactions* 133, 345–352.
- Turksoy, K., Hajizadeh, I., Samadi, S., Feng, J., Sevil, M., Park, M., Quinn, L., Littlejohn, E., Cinar, A., 2017. Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas. *Control Engineering Practice* 59, 159–164.
- Walsh, J., Roberts, R., 2006. *Pumping insulin: everything you need for success on a smart insulin pump*. Vol. 4. Torrey Pines Press San Diego, CA.