

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE  
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

Ing. Ivan Ottinger

**ADAPTÍVNE ALGORITMY PRE UMELÝ PANKREAS**

Autoreferát dizertačnej práce

Na získanie vedecko-akademickej hodnosti  
philosophiae doctor, PhD.

V odbore doktorandského štúdia  
9.2.7 Kybernetika

Bratislava 2015

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Ústave robotiky a kybernetiky Fakulty elektrotechniky a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave.

Predkladateľ: **Ing. Ivan Ottinger**

Ústav robotiky a kybernetiky

Fakulta elektrotechniky a informatiky, STU v Bratislave

Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Školiteľ: **prof. Ing. Ján Murgaš, PhD.**

Ústav robotiky a kybernetiky

Fakulta elektrotechniky a informatiky, STU v Bratislave

Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Oponenti:

// doplniť

Autoreferát bol rozoslaný dňa: .....

Obhajoba dizertačnej práce sa koná ..... pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce v odbore doktorandského štúdia vymenovanou predsedom spoločnej odborovej komisie dňa ....., číslo odboru: 9.2.7, odbor doktorandského štúdia: Kybernetika, na Ústave robotiky a kybernetiky Fakulty elektrotechniky a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave, Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava.

## **Názov**

Adaptívne algoritmy pre umelý pankreas

## **Anotácia**

Dizertačná práca sa zaoberá návrhom a aplikáciou pokročilých metód riadenia pre tzv. umelý pankreas – elektromechanické zariadenie nahrádzajúce činnosť ľudského pankreasu s cieľom pomôcť pacientom s ochorením diabetes mellitus udržať hodnotu glykémie v bezpečnom pásme. Úvodné časti práce rozoberajú problematiku ochorenia diabetu 1. typu, ciele riadenia a výzvy návrhu riadiacich algoritmov. Následne sú popísané matematické modely diabetu 1. Typu vrátane identifikovaného individualizovaného modelu získaného pomocou dát z diabetického denníka pacienta. Následne je zachytený teoretický základ pre odvodenie adaptívnych algoritmov s referenčným modelom a vo finálnych častiach práce sú pomocou simulačných experimentov navrhnuté a vyhodnotené konkrétne adaptívne algoritmy riadenia.

## **Title**

Adaptive algorithms for artificial pancreas

## **Abstract**

The thesis deals with the design and application of advanced control algorithms for artificial pancreas – the electromechanical device used to mimic human pancreas. The purpose of artificial pancreas is to help Type 1 diabetes patients to maintain normal range glycemia. The first sections of the thesis are focused on Type 1 diabetes disease, control goals and challenges of control algorithm design. Mathematical models of Type 1 diabetes including identified individualized model obtained using diabetic diary data. In the next section theoretical base for adaptive control algorithms with reference model is described; following with the simulation experiments and evaluation of specific adaptive control algorithms.

# 1. Úvod

Podľa IDF (International Diabetes Federation) má v roku 2013 celosvetovo diabetes až 382 miliónov ľudí. Počet pacientov s týmto ochorením sa v každej krajine neustále zvyšuje a až jedna polovica ľudí s diabetom nie je vôbec diagnostikovaná. Inými slovami, títo ľudia o svojom ochorení nevedia. V roku 2013 podľahlo diabetu a jeho následkom 5.1 milióna ľudí a viac ako 548 biliónov amerických dolárov bolo použitých na zdravotnú starostlivosť o diabetikov. [1]

Ak sa zameriame na štatistické údaje Európy, viac ako 56.3 miliónov ľudí v tomto regióne má diabetes. Do roku 2035 sa očakáva nárast počtu pacientov na 68.9 miliónov. Diagnostikovaný diabetes má až 6.8% dospelých ľudí. V roku 2013 spôsobil smrť 619 000 ľuďom európskeho regiónu a odhadovaných najmenej 147 biliónov USD bolo použitých na liečbu diabetických pacientov. [1]

V súčasnosti nie je možné diabetes úplne vyliečiť. Pri tomto chronickom ochorení pankreas neprodukuje dostatok inzulínu alebo ho telo nevie efektívne využiť.

V prípade, ak nie je tvorený dostatok inzulínu, súčasná liečba spočíva v každodennom podávaní inzulínu pacientom na základe sledovania hladiny glukózy v krvi početnými meraniami glukomerom prípadne kontinuálnym glukózovým snímačom. Táto liečba je náročná vo viacerých aspektoch, a okrem iného, vyžaduje od pacienta neustálu kontrolu nad procesom merania hladiny glukózy. Pacient musí rozhodovať o množstve dávkovaného inzulínu.

V tejto práci sa venujeme návrhu, aplikácií a overeniu adaptívneho riadiaceho algoritmu pre tzv. umelý pankreas, zariadenie, ktoré môže v budúcnosti nahrádzať činnosť zdravého orgánu v zmysle riadenia koncentrácie glukózy v krvi. Nasadenie takéhoto zariadenia do praxe môže kvalitatívne zlepšiť diabetickú liečbu, pomôcť predchádzať život-ohrozujúcim zdravotným komplikáciám a zvýšiť kvalitu života pacienta.

## **Ciele dizertačnej práce**

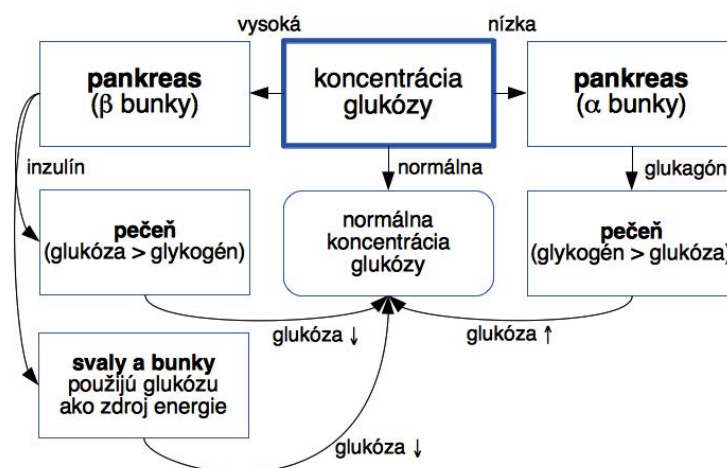
- Analýza ochorenia diabetes 1. typu z hľadiska aplikácie kybernetických prístupov riadenia; prehľad výziev, ktoré riadenie procesov ľudského tela prináša, ozrejmienie pojmu umelý pankreas; stanovenie cieľov riadenia a prehľad algoritmov používaných v súčasnosti.
- Rozbor princípov adaptívneho riadenia so zameraním sa na MRAC (Model reference adaptive control); príprava teoretických podkladov pre návrh a aplikáciu adaptívnych algoritmov; popis matematických modelov diabetu 1. typu pre návrh a overenie adaptívneho riadenia.
- Návrh a overenie robustného adaptívneho riadenia MRAC s potlačením vplyvu poruchy od prijatého jedla pre systém s dopravným oneskorením (model systému diabetu 1. typu).

## 2. Diabetes 1. typu a jeho kompenzácia

Nasledujúce riadky popisujú akým spôsobom prebieha riadenie glukózy v zdravom ľudskom tele a akým spôsobom sa zabezpečuje riadenie glukózy u pacientov s Diabetom 1. typu (T1DM) v súčasnosti. Popisujeme i koncept *umelého pankreasu* ako prostriedku automatického riadenia koncentrácie glukózy.

Keď vzrastie hladina glukózy po požití stravy,  $\beta$  bunky pankreasu začnú produkovať väčšie množstvo inzulínu. Inzulín umožní vstrebávanie glukózy a súčasne zabráni jej ďalšej tvorbe. [2] Pečeň začne premieňať nadbytočnú glukózu na glykogén.

Naopak, ak poklesne hladina glukózy,  $\alpha$  bunky pankreasu začnú vylučovať vo väčšej miere glukagón, pečeň začne premieňať glykogén na glukózu a koncentrácia glukózy sa tak zvýši. Riadiaci proces je zachytený na obrázku (Obr. 1).



Obr. 1 - Zjednodušený pohľad na riadiaci proces

Keďže pri T1DM je narušený riadiaci proces koncentrácie glukózy, boli vyvinuté prostriedky na kompenzáciu nesprávnej činnosti pankreasu. Mnohým pacientom s diabetes mellitus typu 1 uľahčuje život používanie **kontinuálnych snímačov glukózy** a **inzulínových púmp**.

Pri liečbe inzulínovou pumpou človek rozhoduje o tom aká veľká dávka inzulínu a v akom čase bude aplikovaná. Pravidelným meraním glukózy, vyhodnotením prijímanej potravy a zohľadnením fyzickej aktivity sa tak človek vie naučiť korigovať dávky inzulínu a nastaviť inzulínovú pumpu. I keď niektoré inzulínové pumpy je možné bezdrôtovo spárovať so zariadeniami CGM, rozhodnutie o veľkosti dávky inzulínu

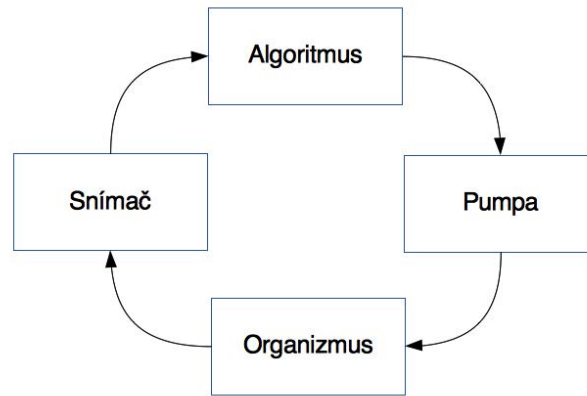
zostáva stále na samotnom človeku. Niektoré inzulínové pumpy poskytujú doplnkové funkcie ako napríklad počítadlo vhodnej dávky inzulínu na základe vstupov od užívateľa – očakávané množstvo prijatia karbohydrátov, aktuálna hodnota glukózy v krvi a množstvo aktívneho inzulínu v ľudskom tele (pumpa si vie zapamätať množstvo inzulínu, ktoré aplikovala).

V súčasnosti pri liečbe diabetes mellitus zohráva nenahraditeľnú úlohu rozhodovanie človeka pri riadení hladiny glukózy v krvi. Bez ohľadu na to akým prístrojom je hladina glukózy meraná a akým prístrojom je dávkovaný inzulín, človek volí množstvo inzulínu dopraveného do svojho tela.

Vhodnou kombináciou inzulínovej pumpy, kontinuálneho snímača glukózy a nahradením rozhodovania človeka počítačovým algoritmom, získavame tzv. **umelý pankreas**. Cieľom takéhoto zariadenia je napodobňovať odozvy skutočného pankreasu v reakcií na koncentráciu glukózy v krvi bez alebo s minimálnymi zásahmi človeka. Umelý pankreas ako konečný produkt ešte nie je v súčasnosti k dispozícii na trhu. Existuje však niekoľko prototypov s ktorými sa vykonávajú klinické testy.

Je nutné spomenúť, že umelý pankreas nepovažujeme za konečné riešenie v boji proti diabetes mellitus, avšak ako nástroj, ktorý umožní zvýšenie kvality života a predchádzanie dlhodobým zdravotným problémom spojených s týmto ochorením, dokiaľ nebude vynájdený vhodný liek.

Na obrázku (Obr. 2) môžeme vidieť základnú schému umelého pankreasa. Na ľudskom tele sú upevnené priamo dva prístroje – kontinuálny snímač glukózy a inzulínová pumpa (fyzicky môžu predstavovať jedno zariadenie). Kontinuálny snímač získava informácie o hladine glukózy v krvi a posiela ich riadiacemu algoritmu na vyhodnotenie. Riadiaci algoritmus na základe tejto informácie vypočíta akčný zásah – veľkosť dávky inzulínu. Inzulínová pumpa sa postará o aplikovanie príslušného množstva a celý proces riadenia sa opakuje pokiaľ hladina glukózy nenadobudne žiadanú hodnotu, resp. dokiaľ sa hladina glukózy nedostane do vyhovujúceho pásma hodnôt.



Obr. 2 - Umelý pankreas - základná schéma

Koncept umelého pankreasu, resp. uzavretej riadiacej slučky glukózy bol prvýkrát predstavený v roku 1964. [3] Nasledovali práce Albissera [4] a Pfeiffera [5] s výsledkom prvého komerčného umelého pankreasu v roku 1977. [6] Zariadenie sa nazýva Biostator a kombinovalo v sebe kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy z krvi a intravenóznou aplikáciou inzulínu a dextrózy. Ako jedno z prvých zariadení svojho druhu malo veľké množstvo nevýhod, z ktorých možno spomenúť napríklad vyššie riziko infekcie, využitie zjednodušených algoritmov, nutnosť sústavného dohľadu a takisto riziko trombózy. [7]

## Ciele a výzvy riadenia pri diabete

Cieľové hodnoty liečby diabetu pri ktorých je možné predísť zdravotným komplikáciám sú z hľadiska koncentrácie glukózy nasledovné [8]:

Glykémia musí zotrvať v pásme:

- ráno nalačno do 5.6 mmol/l
- pred jedlom v priebehu dňa 5.6 – 6.6 mmol/l
- po jedle do 2 hodín menej ako 8.9 mmol/l
- v noci o 3 hodine viac ako 4.5 mmol/l a menej ako 7 mmol/l
- bez ťažkých hypoglykémii

V práci budeme ďalej považovať za základný cieľ riadenia koncentrácie glukózy jej udržanie v žiadanom pásme **4 – 7 mmol/l** (resp. 70 – 140 mg/dl). Tento cieľ v sebe zahŕňa predchádzanie stavu hypoglykémie a takisto i minimalizáciu exkurzií hladiny glukózy do hyperglykemických úrovní.



Pri návrhu riadiacich systémov je nutné brať do úvahy viaceré faktory:

**Individuálna variabilita** - Regulácia procesov ľudského tela je zložitá. Pri riadení glukózy meriame jej úroveň a na jej základe regulátor počíta vhodný akčný zásah inzulínu, glukagónu, či iného hormónu. Hladina glukózy závisí od množstva rôznych faktorov, veličín a iných procesov prebiehajúcich v ľudskom tele. Veľa z týchto vplyvov je veľmi ťažko merateľných, resp. v súčasnosti nemerateľných. Do procesu regulácie sa tak dostávajú neurčitosti, s ktorými by si mal regulátor poradiť.

Príklady faktorov, ktoré priamo či nepriamo komplikujú regulačný proces:

- stres, cvičenie
- choroba / nachladnutie
- tehotenstvo
- požívanie liekov, alkoholu
- prísun potravy

Okrem vyššie spomenutých faktorov, telo každého jedinca sa správa odlišne. Rozdiely ovplyvňuje napríklad i vek či pohlavie jedinca. Regulátor by mal byť schopný sa adaptovať vlastnostiam tela konkrétneho človeka a tiež reagovať na zmeny parametrov ľudského tela významných z hľadiska riadenia hladiny glukózy.

**Prijímanie potravy a cvičenie** - Prijatie potravy pacientom i fyzická aktivita predstavujú pre riadiaci algoritmus poruchy. Prijatie potravy náhle zvyšuje hladinu glukózy v krvi, cvičenie ju zasa znižuje.

*Rýchlosť absorpcie glukózy* je ovplyvňovaná druhom prijímanej potravy. Tekutiny, ako je napríklad ovocný džús, sú absorbované oveľa rýchlejšie ako pevná potrava. Nedávne dôkazy napovedajú, že potrava prijatá v minulosti má efekt i na riadenie glukózy pri podaní ďalšej potravy neskôr. [9]

Pri cvičení sa zrýchľuje utilizácia glukózy a tiež sa mení citlivosť na inzulín. [2]

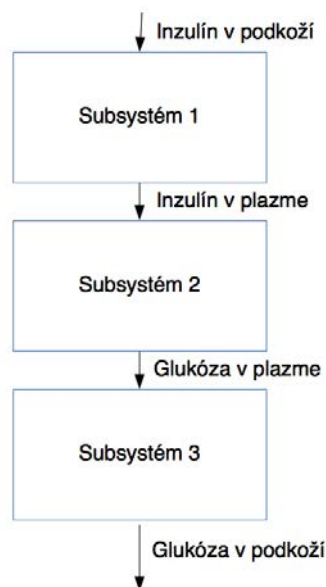
*Zásah užívateľa do regulácie* - Aby boli regulačné algoritmy schopné udržiavať žiadanú úroveň koncentrácie glukózy aj po požití potravy pacientom, akčný zásah býva doplnený o podanie dávky inzulínu samotným pacientom vo vhodnom čase pri konzumácii potravy. Množstvo takto podaného inzulínu sa počíta podľa obsahu

karbohydrátov prijímanej potravy. Do procesu regulácie týmto spôsobom začleňujeme i človeka. Ideálom umelého pankreasu je však regulačný algoritmus schopný bez zásahu človeka udržiavať hladinu glukózy v krvi v stanovených medziach.

**Oneskorenia** - Keďže kontinuálne snímače glukózy sú aplikované v podkožnom tkanive, nesnímajú hladinu glukózy priamo v krvnom riečisku, do regulačného procesu sa zavádza oneskorenie. Informácia o hladine glukózy v krvi, ktorá prichádza do regulačného algoritmu je tak oneskorená od skutočnej hodnoty hladiny glukózy v krvi jedinca. Toto oneskorenie sa pohybuje v rozsahu 5 – 10 minút. [10]

Obdobná situácia nastáva na strane inzulínovej pumpy, ktorá takisto aplikuje inzulín do podkožného tkaniva, nie priamo do krvného riečiska. Akčný zásah je tak oneskorený, čo môže mať za následok špičky glukózy po podaní jedla o ktorom algoritmus v predstihu nevedel. Podobne, oneskorený prísun inzulínu môže spôsobiť nežiadany pokles glukózy a nebezpečný stav hypoglykémie. [11]

Dynamika systému sa teda skladá z troch nelineárnych subsystémov, z ktorých každý prispieva k celkovému oneskoreniu.



Obr. 3 - Oneskorenia

**Aktívny inzulín (IOB – Insulin On Board)** - Pri regulácii zostáva dávkovaný inzulín v ľudskom tele istý čas naďalej aktívny. Lepšie regulačné výsledky môžeme dosiahnuť, ak bude regulačný algoritmus počítať s už dávkovaným inzulínom, a upraví tak svoj

akčný zásah. Pre ilustráciu, Palerm C. uvádza možnosť úpravy akčného zásahu v PID algoritme nasledujúcim vzťahom. [12]

$$u(t) = K_P e(t) + \frac{K_P}{\tau_I} \int e(t) dt + K_P \tau_D \frac{de(t)}{dt} - \gamma_1 I_S(t) - \gamma_2 I_P(t) - \gamma_3 I_E(t) \quad (1)$$

Akčný zásah inzulínu  $u(t)$  je tu okrem bežných členov PID závislý i od funkcií  $I_S$  (odhad inzulínu v podkožnom tkanive),  $I_P$  (odhad inzulínu v plazme) a  $I_E$  (odhad inzulínu v tkanivách, ktoré vyžadujú inzulín na prevzatie glukózy).

**Aspekt bezpečnosti** - Riadiaci algoritmus priamo zasahuje do procesov ľudského tela. Pri navrhovaní riadiaceho algoritmu musí byť preto prvoradá bezpečnosť. Akákoľvek chyba algoritmu môže ohroziť zdravie či dokonca život pacienta.

I keď jednotlivé zariadenia – inzulínová pumpa a CGM sú certifikované, testované a povolené používať bežne pacientmi, prepojenie zariadení a doplnenie o riadiaci člen musí takisto prejsť schvaľovacím procesom a samozrejme početnými testami pred nasadením v bežnom živote pacientov.

Je tiež nutné zabezpečiť zaškolenie užívateľov a docieľiť tak správne nastavenie a použitie finálneho umelého pankreasu.

**Nočná hypoglykémia** je jav vyskytujúci sa u viac ako 50% pacientov, ktorý podstupujú inzulínovú liečbu. Asi polovica hypoglykemických stavov nie je pacientom zaznamenaných. Výskyt úmrtia spojeného so stavom nočnej hypoglykémie je veľmi zriedkavý, no pacienti mávajú problémy s bežnými aktivitami nasledujúci deň. [13] [14]

Vhodný algoritmus riadenia, ktorý vie udržať hladinu glukózy v krvi i v nočných hodinách počas spánku pacienta a predchádzať hypoglykémiami, pomáha riadeniu hladiny i v nasledujúci deň. [15]

**Ranná hyperglykémia** - Aby telo vykrylo požiadavky na glukózu počas noci, dochádza k nadprodukcii glukózy v pečeni v nočných hodinách. Dôsledkom je ranná hyperglykémia nalačno. Vhodnou konfiguráciou pumpy, resp. riadiaceho algoritmu je možné tento stav kompenzovať.

### 3. Modelovanie T1DM

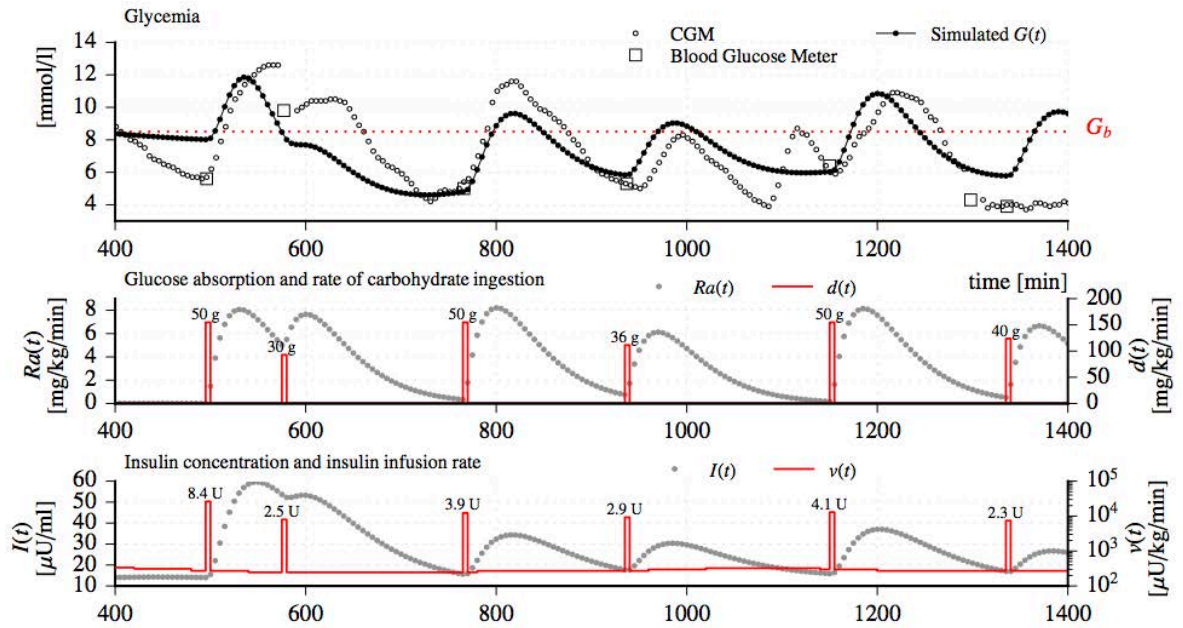
Nelineárny model T1DM (tzv. T1DM simulátor), ktorý používame na overenie navrhnutých riadiacich systémov sa skladá z troch subsystemov:

1. Subsystem interakcie inzulín – glukóza (Bergmanov minimálny model)
2. Subsystem absorpcie glukózy z tráviaceho traktu
3. Subsystem absorpcie inzulínu z podkožného tkaniva

Takéto zloženie nelineárneho modelu sme zvolili z dôvodu relatívne ľahkého prístupu k úpravám jeho parametrov akými sú napríklad inzulínová citlivosť, sacharidovo-inzulínový pomer či dĺžka účinkovania inzulínu. Vieme tak ľahko ovplyvniť simulátor subjektu T1DM pre potreby návrhu a overenia adaptívneho riadenia.

Vstupné data pre identifikáciu čerpáme z diabetického denníka T1DM subjektu (hmotnosť 64.4 kg, vek 14 rokov, pohlavie: muž; pacient používa rýchlo-účinkujúci inzulín NovoRapid (inzulín Aspart) z inzulínovej pumpy). Informácie o farmakokinetike a farmakodynamike príslušného inzulínu sú použité z literatúry [16] a [17]. Využívame teda individualizovaný model pacienta identifikovaný na našom oddelení. Podrobnejší popis modelu môžeme nájsť v práci [18].

Nasledujúce priebehy znázorňujú dáta z CGM v porovnaní s výstupom identifikovaného individualizovaného T1DM simulátora.



Obr. 4 - Porovnanie CGM dát s výstupom individualizovaného T1DM modelu [A8]

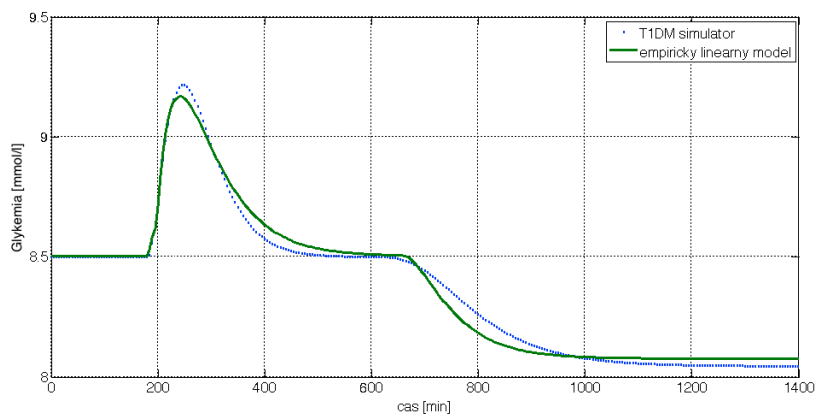
Pre potreby návrhu adaptívneho riadenia uvažujeme jednoduchý model v tvare prenosovej funkcie:

$$\Delta G_M(t) = \left[ \frac{b_0}{s^2 + a_1 s + a_0} e^{-\tau s} \right] \Delta u(t) \quad (2)$$

kde  $\Delta G_M(t) = G_m(t) - G_{Mb}$ ,  $\Delta u(t) = u(t) - u_b$ , pričom  $\Delta G_M(t) \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  je koncentrácia glukózy v podkožnom tkanive,  $\Delta u(t) \left[ \frac{pmol}{kg.min} \right]$  je rýchlosť podávania inzulínu a  $G_{Mb}$  a  $v_b$  sú bazálne hodnoty príslušných veličín. Parametre  $b_0$ ,  $a_0$  a  $a_1 \in \mathbb{R}^3$  sú z pohľadu adaptácie neznáme. Dopravné oneskorenie  $\tau$  považujeme za známe.

Pre úplnosť uvádzame hodnoty identifikovaných parametrov:  $-1.203 \cdot 10^{-4}$ ,  $a_0 = 4.0744 \cdot 10^{-4}$ ,  $a_1 = 0.04286$  a  $\tau = 60 \text{ min}$ .

Nasledujúci obrázok (Obr. 5) znázorňuje výsledky identifikácie v simulačnom experimente. Pracovný bod sme zvolili na úrovni 8.5 mmol/l s celkovým časom simulácie 1440 minút (24 h). V čase 120 min predpokladáme príjem karbohydrátov na úrovni 5 g; a v čase 480 min simulujeme nárast bazálnej dávky inzulínu o 10%.



Obr. 5 - Porovnanie T1DM simulátora s empirickým lineárnym modelom

Na základe výsledkov experimentu môžeme prehlásiť, že uvedený model dostatočne kopíruje reálne namerané dáta pri malých odchýlkach pracovného bodu.

#### 4. Adaptívne riadenie

Podrobné informácie k adaptívnemu riadeniu môžeme nájsť napríklad v publikáciách [16], [17] a [18], ktoré nám okrem ďalších zdrojov pomohli k zhrnutiu teórie vstupno-výstupného adaptívneho riadenia s referenčným modelom (MRAC – Model Reference Adaptive Control).

Ľudské telo je systémom, ktorého vlastnosti či parametre sa neustále menia, resp. ich nepoznáme alebo ich určenie je buď zložité alebo aplikáciou súčasných poznatkov nemožné. Použitím adaptívnych algoritmov riadenia vieme prispôbovať riadiaci proces meniacim sa podmienkam, zohľadniť časové oneskorenia, kompenzovať vplyv poruchy spôsobenej prijímaním jedla a zabezpečiť tak požadovanú kvalitu riadenia koncentrácie glukózy u T1DM.

V našej práci sa venujeme konkrétne priamemu adaptívnemu riadeniu s referenčným modelom – MRAC (Model Reference Adaptive Control).

Návrh riadiaceho algoritmu sa opiera o doterajší výskum adaptívneho riadenia na našom domácom *Ústave robotiky a kybernetiky*. V monografii [19] sa ukázalo, že práve MRAC so  $\sigma$ -modifikáciou a potlačením poruchy od prijatého jedla by mohol byť účinný pri nasadení na systém T1DM.

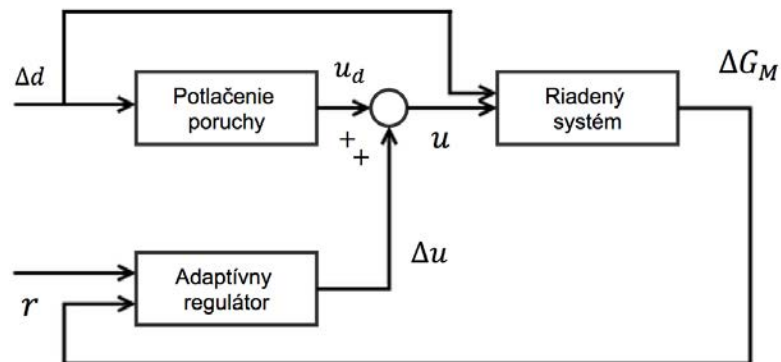
Navrhnutý adaptívny riadiaci systém pôsobí na riadený systém nasledujúcim akčným zásahom:

$$u = \Delta u + u_d \quad (3)$$

kde:

- $\Delta u$  predstavuje akčný zásah od hlavného adaptívneho riadiaceho systému
- $u_d$  predstavuje potlačenie poruchy od prijatej stravy

Výsledná schéma riadenia je zachytená na nasledujúcom obrázku:



Obr. 6 - Všeobecná schéma riadenia

Ako možno vidieť, výpočet výsledného akčného zásahu závisí od nastavenia dvoch riadiacich systémov a je teda potrebné nájsť vhodný kompromis voľby parametrov.

## Hlavný adaptívny riadiaci systém

Akčný zásah hlavného adaptívneho riadiaceho systému vypočítame nasledovne:

$$\Delta u(t) = \Theta_n^T(t) \omega_n(t) \quad (4)$$

$$\omega_n(t) = \begin{bmatrix} \omega^T(t) \\ u_\tau(t) \end{bmatrix}; \quad \Theta_n(t) = \begin{bmatrix} \Theta(t) \\ \rho(t) \end{bmatrix} \quad (5)$$

kde  $\Theta(t)$  je vektor adaptovaných parametrov riadiaceho systému a  $\rho(t)$  je adaptovaný parameter použitého Smithovho prediktora. Pre rozdiel oneskoreného akčného zásahu platí  $u_\tau(t) = u(t) - u(t - \tau)$ , kde  $\tau$  predstavuje dopravné oneskorenie.

Signálny vektor  $\omega(t)$  je definovaný v tvare

$$\omega^T(t) = [v_1^T(t) v_2^T(t) y(t) r(t)] \quad (6)$$

kde  $y(t) = \Delta G_M$  je riadená veličina (koncentrácia glukózy v plazme) a  $r(t)$  je referenčný signál.

*Poznámka:* Z dôvodu obmedzeného rozsahu tohto autoreferátu sú definície prvkov  $v_1^T(t) v_2^T(t)$  signálneho vektora uvedené len v samotnej dizertačnej práci.

Adaptované parametre sa počítajú nasledovnými vzťahmi:

$$\dot{\Theta}(t) = \text{sign}(\Theta_4^*) \sigma_{\Theta} \Theta(t) - \text{sign}(\Theta_4^*) \Gamma_1 e_{a1}(t) \omega_f(t) \quad (7)$$

$$\dot{\rho}(t) = \sigma_{\rho} \rho(t) - \gamma_2 e_{a1}(t) u_{\tau f}(t) \quad (8)$$

kde

$$\sigma_{\Theta} = \begin{cases} 0 & \text{ak } |\Theta(t)| \leq \Theta_{max} \\ \sigma_{\Theta 0} & \text{inak} \end{cases}; \quad \sigma_{\rho} = \begin{cases} 0 & \text{ak } |\rho(t)| \leq \rho_{max} \\ \sigma_{\rho 0} & \text{inak} \end{cases} \quad (9)$$

$\Theta_{max}, \rho_{max}, \sigma_{\Theta 0}$  a  $\sigma_{\rho 0}$  sú parametre, ktoré volíme pri návrhu riadenia. Podmienky  $\sigma$ -modifikácie spolu s jej vhodne nastavenými parametrami ohraničia nárast či pokles adaptovaných parametrov a predídu tak ich nekontrolovaným zmenám počas procesu adaptácie.

Konštanty  $\Gamma_1 \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}, \Gamma_1 = \Gamma_1^T > 0$  a  $\gamma_2 \in \mathbb{R}, \gamma_2 > 0$ ; (n je stupeň menovateľa prenosovej funkcie riadenej sústavy) sú takisto parametrami návrhu. Znamienko  $\Theta_4^*$  uvažujeme záporné.

Pre adaptačnú odchýlku platí:

$$e_{a1}(t) = (y(t) + y_a(t)) - y_m(t) - [W_m(s)L(s)][[L^{-1}(s)]u_n(t) - \Theta_n^T(t)\omega_{nf}(t)] \quad (10)$$

kde

$$L(s) = (s + \varrho) \quad (11)$$



$$\omega_{nf}(t) = [L^{-1}(s)]\omega_n(t) \quad (12)$$

$W_m(s)$  je prenosová funkcia referenčného modelu;

Konštantu  $\varrho > 0$  volíme tak, aby funkcia  $W_m(s)(s + \varrho)$ , resp.  $W_m(s)L(s)$  bola striktnie pozitívne reálna. Uvažujeme tiež  $u_{\tau f}(t) = [L^{-1}(s)]u_{\tau}(t)$ .

## Potlačenie vplyvu poruchy

Prídavný akčný zásah potlačenia poruchy vypočítame nasledovne:

$$u_d = \Psi^T(t)w(t) \quad (13)$$

kde  $\Psi^T \in \mathbb{R}^3$  sú neznáme adaptované parametre, ktoré môžeme adaptovať nasledujúcim zákonom adaptácie (využívame i  $\sigma$ -modifikáciu):

$$\dot{\Psi}(t) = \sigma_{\Psi}\Psi(t) - \gamma_d e_{d1}(t)w(t) \quad (14)$$

pričom

$$\sigma_{\Psi} = \begin{cases} 0 & \text{ak } |\Psi(t)| \leq \Psi_{max} \\ \sigma_{\Psi_0} & \text{inak} \end{cases} \quad (15)$$

kde  $\gamma_d \in \mathbb{R}$  a  $\gamma_d > 0$ ,  $\Psi_{max}$  a  $\sigma_{\Psi_0}$  sú parametre návrhu riadenia.

Pri klasickej inzulínovej liečbe považujeme poruchový signál prijímania potravy za známy, definovaný nasledovne:

$$w^T(t) = [\Delta d(t - \tau) \Delta d(t - \tau_1 + \tau) \Delta d(t - \tau_2 + \tau)] \quad (16)$$

kde  $\Delta d(t) = d(t) - d_b$ , pričom  $d(t)$  [mg/min] je rýchlosť prijímu glukózy z jedla a  $d_b$  je príslušná bazálna hodnota.

Hodnoty oneskorení  $\tau$ ,  $\tau_1$  a  $\tau_2$  považujeme takisto za známe.

## 5. Experiment

Navrhnutý riadiaci systém sme podrobili niekoľkým simulačným experimentom, s ktorých v tomto autoreferáte prezentujeme jeden.

Referenčný model uvažujeme v tvare:

$$y_m(s) = W_m(s)r(s) = \frac{b_{0m}}{s^2 + a_{1m}s + a_0}r(s) \quad (17)$$

Pričom nech jeho parametre sú dané nasledovne:  $b_{0m} = 4 \cdot 10^{-4}$ ,  $a_{1m} = 0.04$  a  $a_{0m} = 4 \cdot 10^{-4}$ .

Keďže od prenosovej funkcie  $W_m(s)L(s)$  vyžadujeme aby bola striktne pozitívne reálna, polynóm volíme v tvare  $L(s) = (s + \varrho)$ , pričom nech  $\varrho = 0.02$ .

Nech dynamická matica pomocných filtrov  $\Lambda = -0.02$ .

Hlavnými parametrami riadiaceho systému sú koeficienty matice  $\Gamma$  pomocou ktorej ovplyvňujeme adaptáciu parametrov  $\Theta(t)$  a parameter  $\gamma_2$ , ktorým ovplyvňujeme adaptáciu parametra  $\rho(t)$  Smithovho prediktora. Správanie sa regulátora potlačenia poruchy, ktorý je reprezentovaný adaptovanými parametrami  $\Psi(t)$  ovplyvňujeme parametrom  $\gamma_d$ .

*Poznámka:* Označenie výstupnej veličiny  $y(t)$  predstavuje koncentráciu glukózy v podkožnom tkanive  $G_M(t)$ .

Vo všetkých experimentoch uvažujeme referenčný signál  $r(t) = A_r \sin(2\pi f_r t)$ , kde  $A_r = 0.5$  mmol/l a  $f_r = 24$  hod<sup>-1</sup> (resp. 1/1440 Hz) kmitajúci v hraniciach žiadaného pásma koncentrácie glukózy. Počas dĺžky trvania experimentu 4 dni (4 x 1440 minút) je subjektu / modelu aplikovaný poruchový signál reprezentujúci bežné prijímanie stravy počas dňa. Tento poruchový signál je získaný z diabetického denníka od už spomínaného T1DM subjektu.

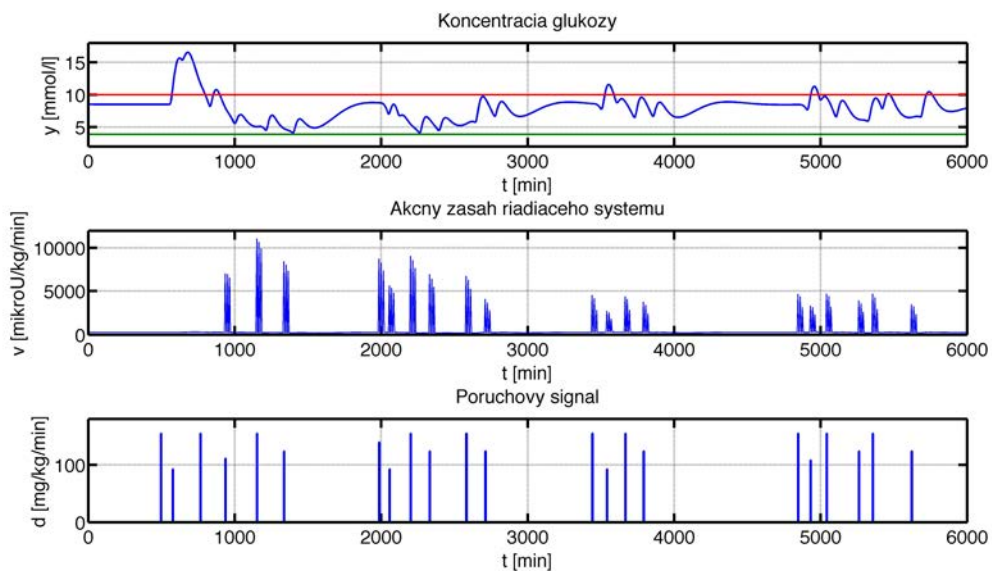
## Adaptívne riadenie aplikované na komplexný nelineárny model s uvažovaním poruchy a so sigma modifikáciou

Parametre riadiaceho systému sme zvolili nasledovne:

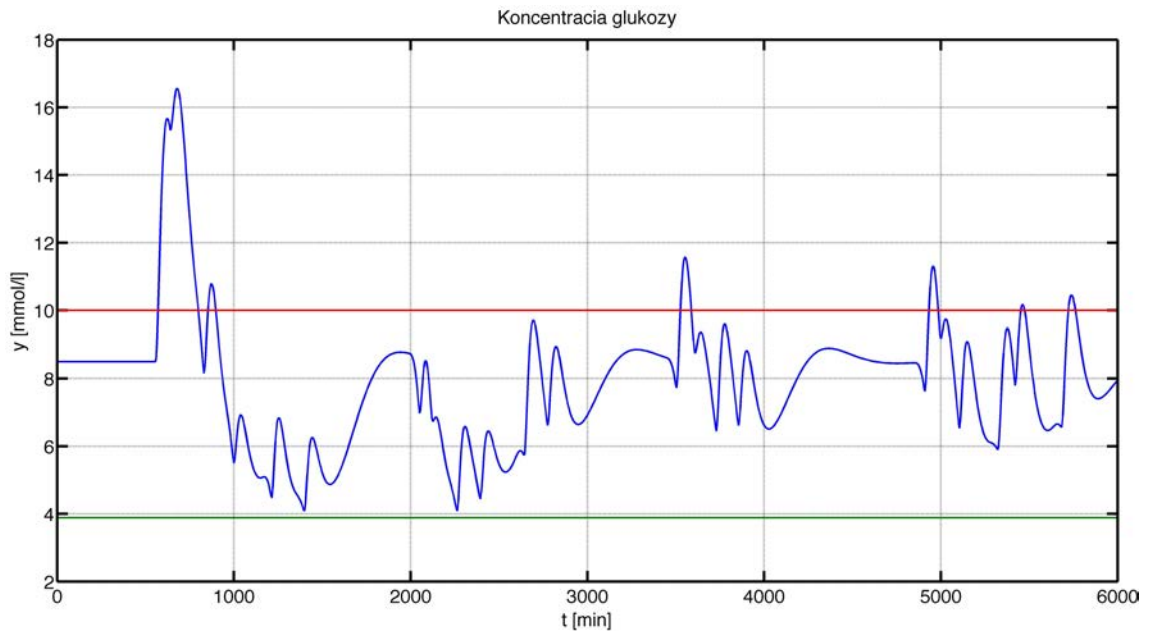
$$\Gamma = \begin{bmatrix} 0.3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.3 \end{bmatrix} \cdot 10^{-8}$$

$$\gamma_2 = 1 \cdot 10^{-8}$$

$$\gamma_d = 5 \cdot 10^{-3}$$

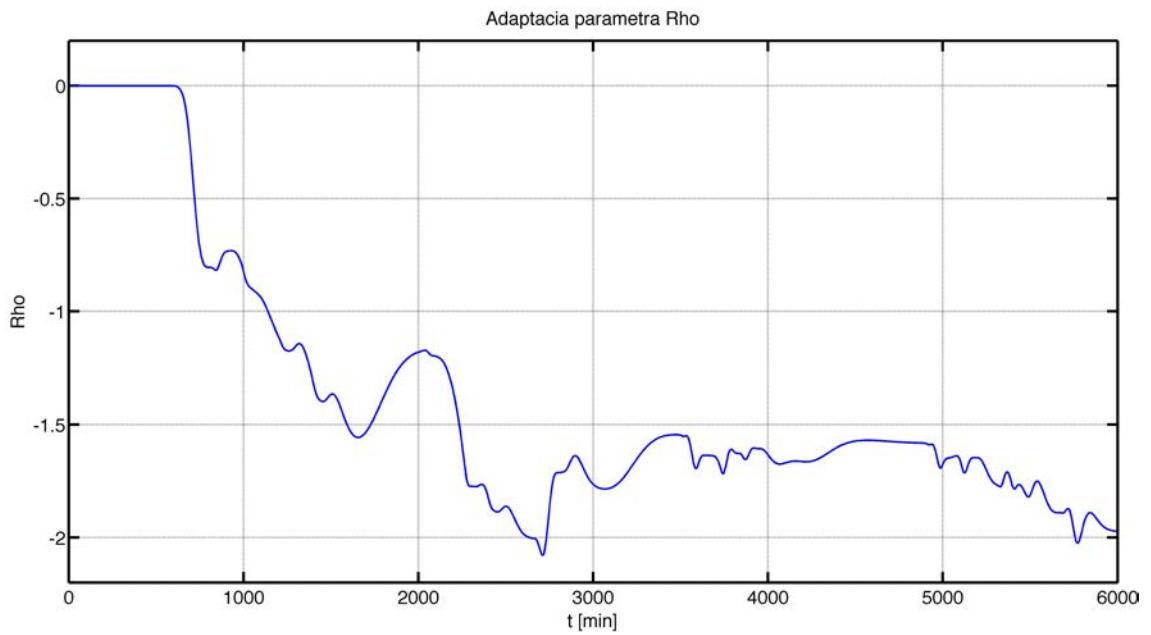


Obr. 7 - 1. priebeh koncentrácie glukózy v žiadanom pásme hodnôt; 2. akčný zásah riadiaceho systému (rýchlosť dávkovania inzulínu); 3. poruchový signál (prijímanie potravy)

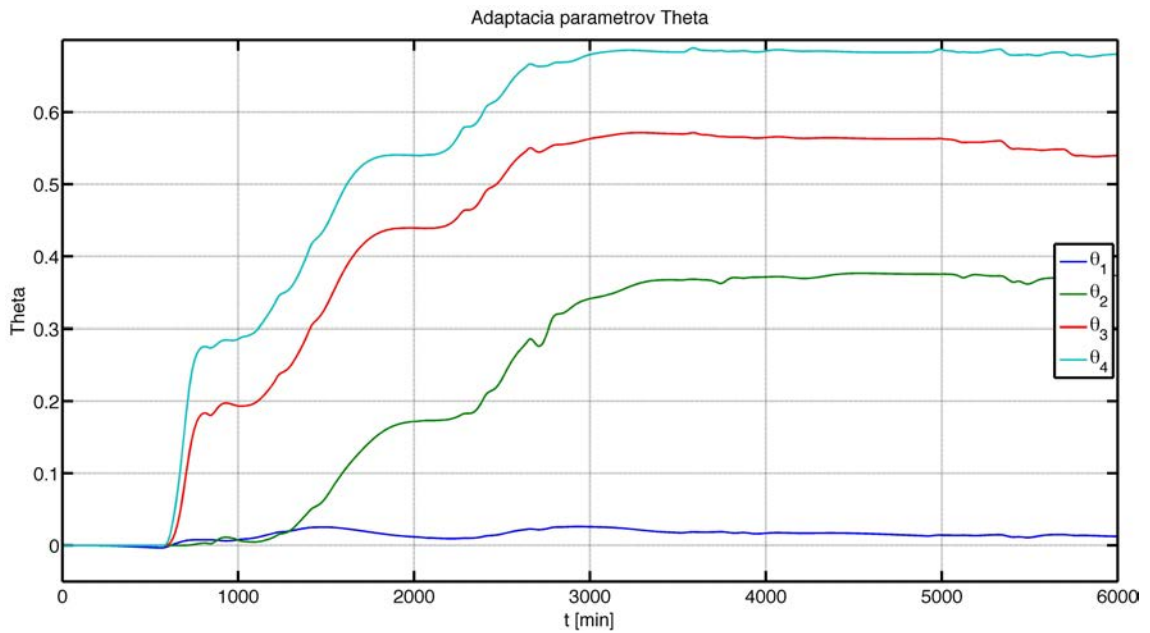


Obr. 8 - Detail priebehu koncentracie glukozy v žiadanom pásme hodnôt

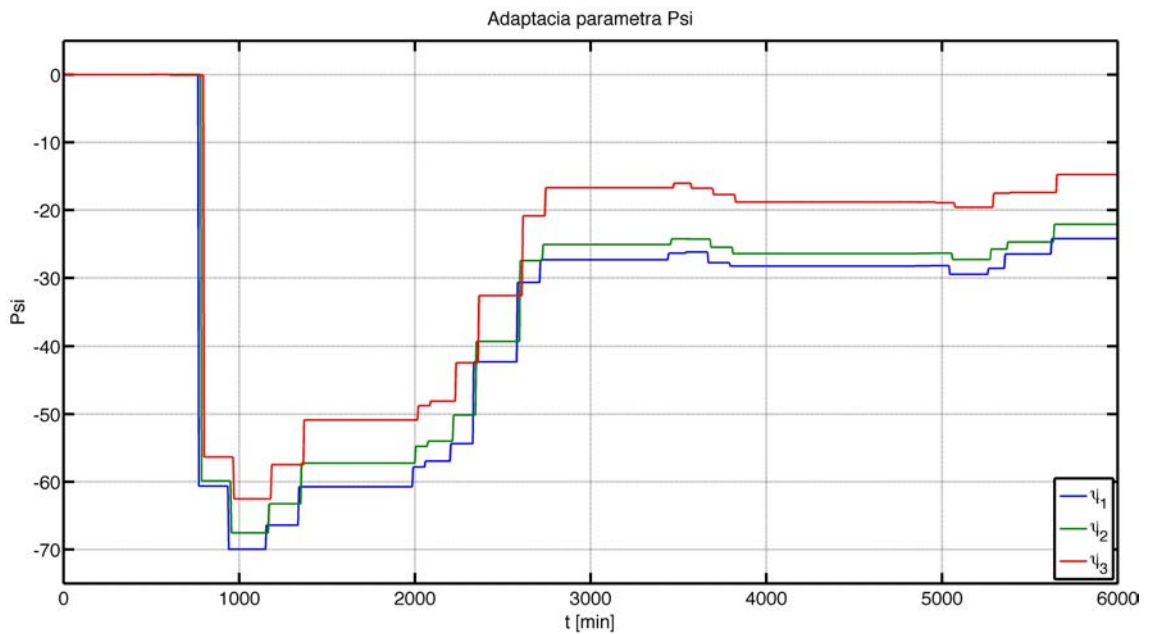
Na nasledujúcich obrázkoch možno vidieť priebehy adaptovaných parametrov  $\Theta(t)$  a  $\gamma_2(t)$  a  $\psi(t)$ .



Obr. 9 - Adaptácia parametra Smithovho prediktora  $\rho(t)$



Obr. 10 - Adaptácia parametrov  $\theta(t)$



Obr. 11 - Adaptácia parametrov  $\Psi(t)$

Výsledky ukazujú, že proces adaptácie sa ustálil behom prvých dvoch dní experimentu a hlavný cieľ riadenia – udržať glykémiu v žiadanom pásme hodnôt – bol splnený. Počas fázy adaptácie môžeme pozorovať dočasný stav hyperglykémie. Nebol pozorovaný žiadny stav hypoglykémie počas celej doby trvania experimentu.

Subjekt s T1DM, ktorého dáta sme použili na identifikáciu modelu, si bol v reálnych podmienkach schopný sám dávkovať inzulín takým spôsobom, že meraná glykémia bola v 45 % celkového času experimentu vyššia ako 10 mmol/l a v 55 % celkového

času experimentu bola nižšia alebo rovná 10 mmol/l. Naproti tomu, pri našom experimente s adaptívnym riadiacim systémom zotrvala glykémia nad hodnotou 10 mmol/l iba v 7.6 % celkového času simulácie.

*Poznámka:* Aj keď v riadiacom systéme bola použitá  $\sigma$ -modifikácia, v danom časovom horizonte experimentu neprišlo k jej aktivácií.

## **6. Záver**

Ochorenie diabetes mellitus je celosvetovo na vzostupe. Nevhodná alebo nedostatočná liečba spôsobuje pacientom veľmi vážne zdravotné komplikácie až smrť. V súčasnosti sa pri kompenzácií T1DM používa inzulínová liečba s aktívnou účasťou človeka v celom procese regulácie koncentrácie glukózy. Pacient tak sám, s poradnou funkciou lekára, rozhoduje o množstve a čase podania inzulínu.

Nasadenie tzv. umelého pankreasu – zariadenia prepájajúceho inzulínovú pumpu, kontinuálny glukózový snímač a riadiaci algoritmus, môže nahradiť rozhodovaciu činnosť človeka pri regulácii koncentrácie glukózy a kvalitatívne tak prispieť k zlepšeniu liečebného procesu diabetikov s T1DM.

Cieľom diabetickej liečby je udržať koncentráciu glukózy v žiadanom pásme a redukovat' jej pohyby do hyper či hypo-glykemických oblastí, ktoré sú pre pacienta nebezpečné či už z dlhodobého, alebo krátkodobého hľadiska.

Návrh riadiaceho algoritmu – o ktorý sa riadenie koncentrácie glukózy opiera – je náročný, nakoľko algoritmus riadi komplexné chemické procesy ľudského tela, ktoré sú charakteristické veľkým množstvom variabilných, často nemeateľných parametrov. Na proces riadenia tak vplýva okrem iného napríklad príjem a typ stravy, cvičenie, iné ochorenia pacienta, vek, pohlavie, a pod.

Jednou z najväčších výziev návrhu je vysporiadanie sa s poruchou, ktorú predstavuje príjem stravy, ktorý môže mať rôzny charakter a formu. Zabúdať nemožno ani na dopravné oneskorenia vyskytujúce sa na strane snímania koncentrácie glukózy z podkožného tkaniva či na strane aplikácie inzulínu infúziou takisto do podkožia.

V úvodných kapitolách práce sme uviedli problematiku umelého pankreasu, zhrnuli základné poznatky o ochorení diabetes mellitus v súvislosti s návrhom riadenia

a vytvorili prehľad v súčasnosti používaných riadiacich algoritmov. Ako vidno z práce zahraničných výskumných pracovísk, problematika kompenzácie pacientov s T1DM sa dostáva čoraz viac do popredia napriek jej náročnosti v porovnaní s inými aplikáciami kybernetických princípov riadenia.

V našej práci sme sa rozhodli zamerať sa konkrétne na preskúmanie a aplikáciu adaptívneho riadenia, keďže tejto forme riadenia nie je venovaná patričná pozornosť.

Vďaka projektu DiaDAQ sme mali k dispozícii dostatočné množstvo kvalitných dát na prípravu individualizovaného modelu T1DM, ktorý bol základom pre návrh riadiaceho systému. Použitím reálnych dát z denníka diabetika sme tak na ústave vytvorili jednoduchý model a následne i individualizovaný komplexný simulátor T1DM, ktorý slúžil na overenie navrhnutého adaptívneho riadiaceho systému s referenčným modelom.

Na vysporiadanie sa s početnými dopravnými oneskoreniami sme použili Smithov prediktor a pre zabezpečenie robustnosti a predchádzaniu driftovaniu adaptovaných parametrov sme implementovali  $\sigma$ -modifikáciu.

Navrhnutý riadiaci algoritmus je schopný udržiavať koncentráciu glukózy v stanovenom pásme a predchádza prechodom koncentrácie glukózy do nebezpečnej hypoglykemickej oblasti. Takisto po procese adaptácie predchádza vstupom do oblasti hyperglykémie aj po prijatí stravy o ktorej je informovaný.

Do budúcnosti je potrebné vykonať ďalší výskum a experimenty so súborom väčšieho rozsahu subjektov a takisto sa zamerať na bezpečnosť riadiaceho algoritmu.

Hlavné prínosy práce je možné zhrnúť nasledovne. Vykonali sme návrh riadiaceho algoritmu pre umelý pankreas a automatizované dávkovanie inzulínu ľuďom s ochorením diabetes mellitus 1. typu, pričom riadiaci algoritmus je založený na teórii adaptívneho riadenia s referenčným modelom (MRAC). Využili sme známe postupy návrhu adaptívneho riadenia a tie modifikovali vzhľadom na špecifické požiadavky a charakteristiky riadeného systému (vysporiadali sme sa s dopravným oneskorením, ktoré pôvodný MRAC neuvažuje a použili prispôbenú doprednú časť riadiaceho systému na potlačenie poruchy, ktorej parametre sa tiež adaptujú). Následne sme využili individualizovaný simulátor pacienta s diabetom namiesto všeobecného simulátora

(zodpovedajúceho priemeru populácie) pri simulačnom overovaní riadiaceho algoritmu. Bolo tak možné priame porovnanie automatizovaného dávkovania inzulínu a manuálneho dávkovania, ktoré je pre konkrétny prípad známe vďaka dostupným dátam v rámci projektu DiaDAQ. Overili sme tak zároveň principiálnu funkčnosť riešenia a demonštrovali tiež ďalšie možnosti vyhodnotenia prínosov automatizácie oproti manuálnemu dávkovaniu v rámci simulačných experimentov.

I keď nasadenie umelého pankreasu do praxe prinesie zvýšenie kvality života pacientov a presnejšiu inzulínovú liečbu, nie je finálnym cieľom v boji proti diabetes. Zohráva však dôležitú úlohu pri preklenutí obdobia dokiaľ sa vynájde spoľahlivý liek.

### **Prínosy práce v bodoch**

- Návrh riadiaceho algoritmu pre umelý pankreas a automatizované dávkovanie inzulínu ľuďom s ochorením diabetes mellitus 1. typu. Riadiaci algoritmus je založený na teórii adaptívneho riadenia s referenčným modelom.
- Využitie známych postupov návrhu adaptívneho riadenia a ich nevyhnutná modifikácia vzhľadom na špecifické požiadavky a charakteristiky riadeného systému.
- Využitie individualizovaného simulátora pacienta s diabetom namiesto všeobecného simulátora (zodpovedajúceho priemeru populácie) pri simulačnom overovaní riadiaceho algoritmu. Následné priame porovnanie automatizovaného dávkovania inzulínu a manuálneho dávkovania, ktoré je pre konkrétny prípad známe vďaka dátam dostupným z projektu DiaDAQ.



## 7. Zoznam publikácií autora

- [A1] T. Ludwig, I. Ottinger, M. Tárník, E. Miklovičová. T1DM Subject as a Time-delay System: Modeling and Adaptive Control. In: *Proceedings of the 2013 International Conference on Process Control* [elektronický zdroj] : Štrbské Pleso, Slovakia, June 18-21, 2013. - Piscataway : IEEE, 2013. - ISBN 978-80-227-3951-1. - CD-ROM, p. 85-89
- [A2] I. Ottinger, T. Ludwig, M. Tárník: T1DM Minimal Model. Identification Using IVGTT Data. In: ELITECH'13 [elektronický zdroj] : *15th Conference of Doctoral Students*; Bratislava, Slovakia, 5 June 2013. - Bratislava : Nakladateľstvo STU, 2013. - ISBN 978-80-227-3947-4. - CD-ROM, [5] s.
- [A3] M. Tárník, E. Miklovičová, J. Murgaš, I. Ottinger, T. Ludwig. Model Reference Adaptive Control of Glucose in Type 1 Diabetics: A Simulation Study. In: *Proceedings of the 19th World Congress of the International Federation of Automatic Control* [elektronický zdroj] : IFAC 2014: 19th World Congress of the International Federation of Automatic Control. Cape Town, South Africa, 24-29 August 2014. - [s.l.] : IFAC, 2014. - ISBN 978-3-902823-62-5. - USB, p. 5055-5060
- [A4] M. Tárník, E. Miklovičová, I. Ottinger, T. Ludwig, V. Bátora, J. Murgaš. Výskum pre vzdelávanie diabetikov. In: *EE časopis pre elektrotechniku, elektroenergetiku, informačné a komunikačné technológie : Zborník ku konferencii s medzinárodnou účasťou Elektrotechnika, Informatika a Telekomunikácie 2014*, ELOSYS. Roč. 20, mimoriadne číslo (2014), CD-ROM, s. 144-148. ISSN 1335-2547. Projekt: 26240220072 268.
- [A5] T. Ludwig, I. Ottinger. Identification of T1DM minimal model using non-consistent data from IVGTT. In: *Journal of Electrical Systems and Information Technology*. Vol. 1, Iss. 2 (2014), s. 144-149. ISSN 2314-7172. Projekt: 1/2256/12 113.
- [A6] T. Ludwig, I. Ottinger, E. Miklovičová, J. Murgaš, M. Tárník. Type 1 diabetes mellitus model: simulation study. In: *Technical Computing Bratislava 2014* [elektronický zdroj] : *22nd Annual Conference Proceedings*. Bratislava, 4.11. 2014. Prague : Institute of Chemical Technology, 2014, [6] s. ISBN 978-80-7080-898-6. Projekt: 1/2256/12 113.

- [A7] M. Tárník, V. Bátora, J.B. Jorgensen, D. Boiroux, E. Miklovičová, T. Ludwig, I. Ottinger, J. Murgaš. Remarks on Models for Estimating the Carbohydrate to Insulin Ratio and Insulin Sensitivity in T1DM. *European Control Conference 2015*, April 2015
- [A8] M. Tárník, V. Bátora, T. Ludwig, I. Ottinger, E. Miklovičová, J. Murgaš. Prediction of Glycemia based on Diabetes Self-Monitoring Data. *International Review of Automatic Control (IREACO) 2015*, March 2015
- [A9] A. Ilka, I. Ottinger, T. Ludwig, M. Tárník, V. Veselý, E. Miklovičová, J. Murgaš. Robust Controller Design for T1DM Individualized Model: Gain-Scheduling Approach. *International Review of Automatic Control (IREACO) 2015*, April 2015
- [A10] I. Ottinger, T. Ludwig, E. Miklovičová, V. Bátora, J. Murgaš, M. Tárník. Individualized T1DM Simulator for Verification of Adaptive Controller. In: *Proceedings of the 2015 International Conference on Process Control*, June 2015
- [A11] A. Ilka, T. Ludwig, I. Ottinger, M. Tárník, E. Miklovičová, V. Veselý, J. Murgaš. Robust Gain-Scheduled Controller Design for T1DM Individualised Model. *8th IFAC Symposium on Robust Control Design 2015*, April 2015
- [A12] M. Tárník, V. Bátora, J. B. Jorgensen, E. Miklovičová, T. Ludwig, I. Ottinger, J. Murgaš. Estimation of the carbohydrate to insulin ratio using empirical models. In *Diabetes technology and therapeutics : 8th international conference on advanced technologies and treatments for diabetes. Paris, France, February 18-25, 2015*. Vol. 17, No. 1 (2015), s. A-99. ISSN 1520-9156.

## 8. Literatúra

- [1] IDF. (2013) IDF DIABETES ATLAS 2013. [Online].  
[www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
- [2] Claudio Cobeli, Chiara Dalla Man, and Giovanni Sparac, "Diabetes: Models, Signals, and Control," *54 IEEE REVIEWS IN BIOMEDICAL ENGINEERING*, vol. 2, 2009.
- [3] H. A. Kadish, "Automation control of blood sugar. I. Servomechanism for glucose monitoring and control," *Am J Med Electron* 3:82-86, 1964.
- [4] M. A. Albisser et al., "Artificial endocrine pancreas," *Diabetes* 23(5):389-396, 1974.
- [5] F. E. Pfeiffer, C. Thum, and H. A. Clemens, "Artificial beta cell — continuous control of blood-sugar by external regulation of insulin infusion," *Horm Metab Res* 6(5):339-342, 1974.
- [6] H. A. Clemens, H. P. Chang, and W. R. Myers, "The development of Biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS)," *Horm Metab Res* 7(Suppl):23-33, 1977.
- [8] Eva Kreze-Spirová, *Moja kniha o cukrovce.*: EVYAN, 2007.
- [7] K. Kumareswaran, L. M. Evans, and R. Hovorka, "Closed-loop Insulin Delivery: Towards Improved Diabetes Care," 2012,  
<http://www.discoverymedicine.com/Kavita-Kumareswaran/2012/02/23/closed-loop-insulin-delivery-towards-improved-diabetes-care/>.
- [9] R. Mehra, R. Raman, L. M. Bayless, and W. I. Sivitz, "Antecedent caloric intake and glucose excursion following a subsequent meal in type 1 diabetes," *J. Diabetes* 1 (4) 273–277, doi:10.1111/j.1753-0407.2009.00044.x, 2009.
- [10] K. Rebrin, F. Jr. N. Sheppard, and M. G. Steil, "Use of Subcutaneous Interstitial Fluid Glucose to Estimate Blood Glucose: Revisiting Delay and Sensor Offset," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no. 5, September 2010.
- [11] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, and F. M. Saad, "Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes," *Medtronic MiniMed*, 2006.

- [12] Cesar C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective," 2011.
- [13] EWMT Braak, AMMF Appelman, and MF van De Laak, "Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia," *Diabetes Care* 2000; 23: 1467–1471, 2000.
- [14] "Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms," *Diabetes Care* 1995; 18: 517–522., 1995.
- [15] Abu-Rmileh Amjad and Garcia-Gabin Winston, "Hypoglycemia Prevention in Closed- Loop Artificial Pancreas for Patients with Type 1 Diabetes," *INTECH JOURNAL Diabetes - Damages and Treatments*, 2011.
- [16] Petros A. Ioannou and Jing Sun, *Robust Adaptive Control.*, 1996.
- [18] Shankar Sastry and Marc Bodson, *Adaptive Control - Stability, Convergence and Robustness.*, 1989.
- [17] Petros A. Ioannou and Baris Fidan, *Adaptive Control Tutorial.*, 2006.
- [19] Marián Tárník, *Adaptívne riadenie systémov s dopravným oneskorením*, 1st ed.: FELIA s. r. o., 2014.
- [20] S. R. Mudaliar et al., "Insulin aspart (b28 asp-insulin): A fast-acting analog of human insulin," *Diabetes Care*, vol. 22(9), pp. 1501–1506, September 1999.
- [21] Novo-Nordisk, "NovoRapid (insulin aspart)," 2002.
- [22] Tomáš Ludwig and Eva Miklovičová, *Biokybernetické modely diabetu I. typu*. Bratislava, Slovakia: Slovak University of Technology, 2015.
- [23] G. Tao, *Adaptive control design and analysis.*: John Wiley & Sons, Inc., 2003.
- [24] Cryer P. E. Frier B. M., M. B. Frier, and E. P. Cryer, *Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*, 3rd ed., 2012.
- [25] J. Murgaš and I. Hejda, "Adaptívne riadenie technologických procesov," 1993.
- [26] Richard K. Bernstein, *Dr Bernstein's Diabetes Solution: A Complete Guide To Achieving Normal Blood Sugars*, 3rd ed., 2007.
- [28] M. B. Frier and E. P. Cryer, "Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance," *International Textbook of Diabetes Mellitus*, p. 99, 2012.

- [27] M. B. Frier and E. P. Cryer, "Hypoglycemia," *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2004.
- [29] J. A. Kowalski, "JDRF Perspective on Closed Loop," 2011, <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschoo/centers/BarbaraDavis/OnlineBooks/Documents/Keystone2011/Keystone%202011%20Kowalski%20JDRF%20Closed%20Loop.pdf>.
- [30] P. B. Kovatchev et al., "Control-to-range for diabetes functionality and modular architecture," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1058–1065, 2009.
- [31] W. B. Bequette, "Challenges and Progress in the Development of a Closed-loop Artificial Pancreas," 2012.
- [32] F. Doyle, L. Jovanovic, and D. Seborg, "Glucose control strategies for treating type 1 diabetes mellitus," *Journal of Process Control* 17 (2007) 571–594, 2007.
- [33] M. G. Steil, E. A. Panteleon, and K. Rebrin, "Closed-loop insulin delivery – the path to physiological glucose control," *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2) (2004) 125–144, 2004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.011>.
- [34] C. C. Palerm et al., "Closed-loop insulin delivery utilizing insulin feedback: preliminary clinical results," *Eighth Annual Diabetes Technology Meeting, Bethesda, MD, USA, S44, 2008*, 2008.
- [35] M. Tárnik and E. Miklovičová, "GPC for Diabetes Control without Meal Annoucement — Control Loop Design and Control Performance Study".
- [36] C. Man, R. Rizza, and C. Cobelli, "Mixed meal simulation model of glucose-insulin system," *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE'*, pp. 307–310, 2006.
- [38] RN Bergman, YZ Ider, CR Bowden, and C Cobelli, "Quantitave estimation of insulin sensitivity," 1979.
- [37] O. J. M. Smith, "A controller to overcome dead time," *ISA Trans.*, 6(2), 1959.
- [39] R. Hovorka et al., "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes," *Physiol Meas*, 2014.
- [40] L. Magni et al., "Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1

Diabetes Subjects: In Silico Trial," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 3, no. 5, 2009.

- [41] L. Magni et al., "Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis," *Journal of diabetes science and technology*, 2008.
- [42] Kavita Kumareswaran et al., "Feasibility of Closed-Loop Insulin Delivery in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Study," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 5, pp. 1198-1203, May 2014.
- [43] P. Herrero et al., "A composite model of glucagon-glucose dynamics for in silico testing of bihormonal glucose controllers," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 4, pp. 941–951, July 2013.
- [44] Germán Campetelli, David A. R. Zumoffen, and Marta S. Basualdo, "Improvements on Adaptive Predictive Control for Blood Glucose Regulation in Type I Diabetic Patients," in *Proceedings of the 22nd European Symposium on Computer Aided Process Engineering*, London, 2012.
- [45] Meriyan Eren-Oruklu, Ali Cinar, Laretta Quinn, and Donald Smith , "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes," *Journal of Process Control 19*, pp. 1333–1346, 2009.
- [46] Fabian León-Vargas, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, and Josep Vehí, "Postprandial blood glucose control using a hybrid adaptive PD controller with insulin-on-board limitation," *Biomedical Signal Processing and Control 8*, pp. 724–732, 2013.