



Óbudai Egyetem
Alkalmazott Informatikai és Alkalmazott Matematikai Doktori Iskola
Budapest

**NEMLINEÁRIS DIABÉTESZ MODELL
BECSLÉSE ÉS ROBUSZTUS SZABÁLYOZÁSA**

**ESTIMATION AND ROBUST CONTROL OF
NONLINEAR DIABETES MODEL**

című PhD értekezés tézisei

készítette: Szalay Péter

Témavezető:

Prof. Dr. habil. Kovács Levente
Óbudai Egyetem
Budapest

Budapest, 2023

Kutatási terület és motiváció

A *diabetes mellitus* a szervezet cukor-háztartásának krónikus zavara, amelynek előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat [1]. Bár több típusa ismert, ezek közös jellemzője a magas vércukorszint (hiperglikémia). A WHO felmérése alapján 2019-ben a cukorbetegség közel 1,5 millió halálesethez járult hozzá közvetlenül. 1-es típusú cukorbetegség esetén a beteg hasnyálmirigye képtelen inzulintermelésre a Lagerhans-szigetek béta-sejtjeinek elvesztése miatt [2]. Az inzulin egy peptid hormon, amely döntő szerepet játszik a glükóz felhasználásában, és a vércukorszint csökkentésében. Megfelelő kezelés hiányában az 1-es típusú cukorbetegség súlyos akut komplikációkhoz és hosszú távú szövődményekhez vezethet. Az akut komplikációk közé tartozik a diabéteszes ketoacidózis és a hiperglikémiás hiperozmoláris állapot. A cukorbetegség leggyakoribb hosszú távú szövődményei többek között kardiovaszkuláris betegségek, veseelégtelenség, idegkárosodás, látásromlás és a fertőzésekre való hajlam. Az 1-es típusú cukorbetegséget elsősorban rendszeres inzulin bevitellel kezelik, ami történhet injekcióval, injekciós tollal vagy inzulinpumpával. A vércukorszint ilyen módon történő beállítása azonban komoly kihívást jelent a betegnek. Túl kevés inzulin használata nem csökkenti kellőképpen a glükózsztintet ahhoz, hogy a beteg elkerülje a hosszú távú szövődményeket. Másrészt túl sok inzulin bevitele veszélyesen alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okoz, ami súlyos esetben kómához vagy halálhoz vezethet.

Az elmúlt évtizedekben kiterjedt kutatások folytak az inzulinadagolás automatizálására, azaz egyfajta mesterséges hasnyálmirigy (AP) kifejlesztésére [3]. A mesterséges hasnyálmirigy potenciálisan csökkentheti a hosszútávú szövődmények kialakulásának esélyét, miközben segít elkerülni az alacsony vagy magas vércukorszintből adódó akut komplikációkat.

Hardver szempontjából a mesterséges hasnyálmirigy egy hordozható orvosi eszköz, amelynek két fő összetevője van: egy folyamatos vércukorszint-mérő szenzor és egy a szubkután térbe fecskendező inzulinpumpa. Gyakorlati okok miatt kevésbé elterjedt rendszerek egy második pumpával is rendelkeznek, amely glükagon, vagy más vércukorszint emelésre alkalmas anyag befecskendezéséért felelős. Ennek hiányában a klasszikus AP funkciója a glükózsztint csökkentésére korlátozódik, és nincs mód ezekkel az eszközökkel a glükózsztint növelésére. A pumpák számától függetlenül a mesterséges hasnyálmirigy a szenzor által mért vércukorszint alapján egy erre alkalmas algoritmus segítségével vezérli a pumpá(ka)t a helyes vércukorszint biztosításának érdekében.

Szoftver szempontból az AP több kulcsfontosságú komponensre bontható. Ilyen komponensek többek között a vezérlő algoritmus, állapotfi-

gyelő, paraméterbecslő, hiba- és eseménydetektáló algoritmusok, valamint a vércukorszintet több óra távlatában előrejelző prediktor.

Az optimális glükózkoncentráció (normoglikémia) fenntartása több okból is kihívást jelent. Az emberi anyagcsere egy rendkívül összetett rendszer, amelynek dinamikája erősen nemlineáris [4]. Továbbá, a glükóz metabolikus folyamatainak dinamikája időben változó, amit számos tényező befolyásolhat [5]. Ezen hatások mérése vagy detektálása gyakran nehezen kivitelezhető. A vércukorszint-szabályozás szempontjából az egyik legjelentősebb hatás a szénhidrátfogyasztás, ami sokkal gyorsabban képes megemelni a glükózsztintet, mint ahogy a szabályozójelként szolgáló inzulin csökkenteni tudja a szubkután bevitel korlátai miatt [6, 7]. Ezenkívül a hipoglikémia súlyosabb akut komplikációkhoz vezet, mint a hiperglikémia [8]. Végül, a klinikai gyakorlatban jelenleg elérhető folyamatos vércukorszint mérő szenzorok zaja jelentős, és rendszeres kalibrációra szorulnak [9, 10].

A szakirodalom számos szabályozási algoritmust javasol ezeknek a kihívásoknak a leküzdésére [11, 12]. Ezek közé tartozik többek között a PID szabályozás, csúszó szabályozás, adaptív vezérlők, modell prediktív szabályozás (MPC), különböző robusztus módszerek, a lineáris változó paraméterű (LPV) szabályozás, valamint gépi tanuláson és soft computing technikákon alapuló módszerek. Bár az MPC az egyik leggyakrabban használt szabályozó, amelyen a legtöbb klinikai kísérlet is alapul [13, 14], a megbízhatóság és robusztusság kérdése egyre hangsúlyosabb a kapcsolódó szakirodalomban [15, 16, 17, 18, 19].

A modell alapú AP vezérlési algoritmusok használatához szükség van állapotbecslésre, de modellfüggetlen megközelítések számára is hasznos a zavarbecslés és a mérési zaj hatásának csökkentése. A vércukorszint-szabályozás szempontjából zavarnak tekintett jelek sztochasztikus jellege miatt a Kálmán-szűrő gyakori választás [20]. Azonban a glükóz háztartás nemlinearitása miatt szükség van a Kálmán-szűrő kiterjesztésére. Az egyik lehetséges megoldás a szigma pont szűrők használata [SMM⁺14]. A Kálmán-szűrők másik előnye a sztochasztikus zavarások és zajok kezelésén túl az, hogy használhatók prediktorként is, amit többféleképpen fel lehet használni a mesterséges hasnyálmirigyben: Többek között az MPC kifejezetten predikción alapul, a predikció alkalmas a szabályozás minőségének előrejelzésére, és egy erre alkalmas felügyelő logika képes időben beavatkozni a potenciálisan veszélyes hipoglikémiás epizódok elkerüléséhez. Végül, a prediktált és mért viselkedés közötti eltérés utalhat hibára vagy előre be nem jelentett eseményre.

A disszertáció a mesterséges hasnyálmirigy számos funkciója közül három kulcsfontosságú területtel foglalkozik: becslés, predikció és szabályozás. Továbbá, ezeket a funkciókat kizárólag szoftver szintjén, egyhormonos konfigurációban vizsgálja. Az első cél egy olyan szabályozó

algoritmus létrehozása, amely az alábbi tulajdonságokkal rendelkezik:

- Modell alapú módszer, amely illeszthető a legnépszerűbb vércukorszint modellekhez. Figyelembe kell vennie a modellek nemlinearitását, valamint a vezérlőjel és a zavarások sebességkülönbségét.
- Az algoritmusnak képesnek kell lennie, hogy kompenzálja az étkezésből adódó zavarást. A zavarelnyomáshoz nem használhat külső információt.
- A szabályozónak kezelnie kell a vércukorszint háztartás változékonyságát és bizonytalanságát.
- A szabályozott rendszernek teljes mértékben el kell kerülnie a hipoglikémiát, miközben a lehető legnagyobb mértékben csökkenti a hiperglikémiában töltött időt.

A második cél egy olyan állapotmegfigyelő biztosítása, amely képes támogatni a szabályozó algoritmust állapot- és zavarásbecsléssel. A becsléshez az állapotmegfigyelő csak a folyamatos vércukorszint-mérő szenzor jeleit használhatja fel. Ezen túl előnyös, ha az állapotbecslő átalakítható prediktorrá is. A választott módszer szigma pont szűrőkön alapul, mivel jól kezelik a modell nemlinearitását, a sztochasztikus zajokat és zavarásokat, valamint kielégítő kompromisszumot jelentenek a pontosság és a végrehajtáshoz szükséges számítási teljesítmény között.

A harmadik cél a javasolt szabályozási és állapotmegfigyelő módszerek in silico szimulációkkal történő validálása.

Új tudományos eredmények összefoglalása

1. Téziscsoport (3. Fejezet)

Sigma pont szűrőn alapuló állapotmegfigyelőt terveztem nemlineáris 1-es típusú vércukormodell állapotainak és az ételbevitelből származó glükóz többlet becslésére. A becselő figyelembe veszi a folyamatos vércukorszint mérő szenzor zaját, képes kezelni a fizikai aktivitásból adódó zavarást, a modell bizonytalanságát, nemlinearitását, és az állapotváltozók nemnegatív voltát.

Az ételbeviteli modellel, kimeneti additív és multiplikatív bizonytalansági súlyfüggvénnyel kiegészített 1-es típusú diabétesz modellt használó négyzetgyök szigma pont szűrő képes kielégítő pontossággal becsülni a diabétesz modell állapotait, és az ételbevitelből származó zavarást. Az ételbevitelt, fizikai aktivitást, valamint az ezen zavarások által közvetlenül vagy közvetve befolyásolt állapotváltozókat érdemes lognormális eloszlással modellezni normális eloszlás helyett.

A téziscsoporthoz tartozó publikációk: [SEK14, SMM⁺14, SSBK14, KS16, SBK16, SDKew].

1.1 Tézis

Módszert adtam arra, hogy sztochasztikus állapotbecslők figyelembe vegyék az 1-es típusú diabétesz modell állapotváltozóinak és legjelentősebb zavarásainak nemnegativitását.

Jelölje \mathcal{T}_x azt a transzformációt, amely az x állapotváltozók vektorának egyes kiválasztott elemeit azok természetes alapú logaritmusával helyettesíti: $\varkappa_{i,k} = \ln x_{i,k}$, ahol i ezen állapotváltozók indexe, k pedig diszkrét időpontokat jelöl. Legyen \mathcal{T}_w egy ezzel megegyező transzformáció a modell zavarásaira. A transzformált diszkrét idejű diabétesz modell állapotegyenletei:

$$\begin{aligned} \varkappa_k &= \mathcal{T}_x x_k \\ \varkappa_{k+1} &= \mathcal{T}_x f(\mathcal{T}_x^{-1} \varkappa_k, \mathcal{T}_w^{-1} w_k, k) \\ y_k &= h(\mathcal{T}_x^{-1} \varkappa_k, z_k, k). \end{aligned} \quad (1)$$

A módszer kiterjeszhető más, nemnegatív vagy pozitív számokra vonatkozó eloszlásokra is.

Az altézishez tartozó publikáció: [SMM⁺14, SBK16, SDKew].

1.2 Tézis

Olyan módszert fejlesztettem, ami szigma pont szűrő segítségével becslést ad az 1-es típusú diabétesz modell additív és multiplikatív kimeneti bizonytalanságára.

A modellezési bizonytalanságok, és a időben változó paraméterek hatása figyelembe vehető, ha additív és multiplikatív bizonytalansági súlyfüggvénnyel kiegészített 1-es típusú diabétesz modellt használunk állapotbecslésre. A súlyfüggvények bemenetei normális vagy egyenletes eloszlású fehér zajok. Az 1-es ábra egy ilyen, súlyfüggvényekkel kiegészített modellt illusztrál.

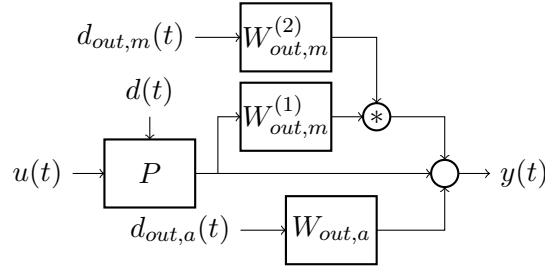
Ez a megközelítés lehetővé teszi megegyező súlyfüggvényeket használó robusztus állapot-visszacsatoló szabályozás implementálását.

Az altézishez tartozó publikációk: [SEK14, KS16, SDKew].

1.3 Tézis

Olyan módszert fejlesztettem, ami szigma pont szűrő segítségével becslést ad a be nem jelentett ételbevitelből adódó glükóz többletre.

A szigma pont szűrőn alapuló állapot-megfigyelő képes az ételbevitelből adódó glükóz többletet becsülni, ha a modell tartalmaz dinamikus



1. ábra. Additív $W_{out,a}$ és multiplikatív $W_{out,m}$ bizonytalansági súlyfüggvényekkel kiegészített nominális P modell állapotbecsléshez.

ételbeviteli modellt. A becslés pontossága növelhető lognormál transzformáció használatával.

Az altézishez tartozó publikációk: [SEK14, SMM⁺14, SSBK14].

1.4 Tézis

Módszert adtam a vércukorszint hosszú távú predikciójára szigma pont szűrő és bejelentett ételbevétel modelljének felhasználásával.

A szigma pont szűrők a Kálmán-szűrőhöz hasonlóan felhasználhatók predikcióra is. Az állapotbecslés maga két lépésből áll, amiből az első lényegét tekintve predikció, míg a második ennek a predikciónak a javítása a becült és mért kimenet különbsége alapján. Hosszú távú predikció megvalósítható az első lépés ismételt végrehajtásával. Az ilyen módon realizált prediktor nem csak a kimenet és az állapotváltozók várható értékét becsli, hanem azok szórását is, ami egyben a predikció megbízhatóságára vonatkozó információ.

Zárt szabályozási kör predikciója esetén azonban a prediktornak figyelembe kell vennie az állapotbecslés jövőbeli hibáinak hatását. A javasolt prediktor algoritmus ezért tartalmaz egy leegyszerűsített állapotmegfigyelőt a jövőbeli állapotbecslési hibák kovariancia mátrixának számítására.

A vércukorszint jövőbeli eloszlásának predikciója felhasználható bejelentett ételbevitel validálására, hibák észlelésére, és potenciális hipoglikémiás epizódok előrejelzésére.

Az altézishez tartozó publikáció: [SBK16].

2. Téziscsoport (4. Fejezet)

Nemlineáris és robusztus szabályozókat terveztem mesterséges hasnyálmirigyhez. A szabályozó kezeli az 1-es típusú diabétesz modell nemlinearitását, nemnegativitását, és bizonytalanságát.

A szabályozót egy kvázi lineáris változó paraméterű állapot-visszacsatolás valósítja meg. Az állapotváltozókat és *scheduling* változókat az első tézis csoport állapotbecslője biztosítja. A szabályozó robusztussá tehető a nominális modell súlyfüggvényekkel történő kiegészítésével. Továbbá súlyfüggvények segítségével elkerülhető negatív vezérlőjel használata.

A tézis csoporthoz tartozó publikációk: [KSZ11, KSF⁺11, KTSS12, KS12, KSF⁺12, KKSE13, SEK⁺13, KSAB13, KSS⁺13, KKS⁺14, SEK14, KS16, SDKew].

2.1 Tézis

Scheduling változókat definiáltam a Cambridge 1-es típusú diabétesz modellhez, ami lehetővé tette kvázi lineáris változó paraméterű szabályozó tervezését lineáris mátrix-egyenlőtlenségek használatával.

A kvázi lineáris változó paraméterű modellnek a Cambridge modell alábbi nemlinearitásait kell kezelnie:

1. Inszulin hatása a glükóz eloszlására, amit két állapotváltozó szorzata reprezentál.
2. Inszulin hatása a glükóz felhasználására, amit szintén két állapotváltozó szorzata jelképez.
3. Az inszulin-független glükóz transzfer Michelis-Menten függvénye.
4. Endogén glükóz termelés szaturációja.
5. Glükóz vese általi ürítése.

Az első három nemlinearitás scheduling változók használatát igényli. Mindhárom scheduling változó állapotváltozók függvénye, ami meghatározza a scheduling változókat lezáró konvex politópot. A vezérlőjel korlátozásával elkerülhető az endogén glükóz termelés szaturációja. A korlátozás páciensfüggő dinamikus súlyfüggvény használatával valósítható meg. A glükózürítés szaturációja helyettesíthető egy lineáris zavarással. Az így kapott modell állapotterez leírása a scheduling változók mátrix értékű affin függvényeiből áll.

Az altézishez tartozó publikációk: [SEK⁺13, KSAB13, SEK14, KS16, SDKew].

2.2 Tézis

Nemlineáris $\mathcal{H}_2/\mathcal{H}_\infty$ szabályozót terveztem mesterséges hasnyálmirigyhez, ami figyelembe veszi a modellezés páciensfüggő bizonytalanságát és a vezérlőjel korlátait.

A szabályozó szintézise lineáris mátrix egyenlőségeken alapuló optimumkeresés numerikus megoldásával történt, ami a nominális lineáris változó paraméterű modell súlyfüggvényekkel kiegészített modelljén alapul.

Az altézishez tartozó publikációk: [KSZ11, KSF⁺11, KS12, KSF⁺12, KKSE13, KSS⁺13, KKS⁺14, SEK14, KS16, SDKew].

2.3 Tézis

Módszert adtam a szabályozó szintéziséhez használt modell performancia és multiplikatív kimeneti bizonytalansági súlyfüggvények skálázására, amelynek segítségével biztosítható a robusztus stabilitás optimális nominális performancia mellett, amennyiben a megoldás létezik.

Módosítottam a szabályozó szintéziséhez használt közismert mátrixegyenlőtlenségeket, hogy hatékonyabban lehessen használni őket a vércukorszint-szabályozás sajátosságainak kezeléséhez. Mindkét skálázás automatikus állapot-visszacsatoló szabályozás esetén, azonban a kimeneti bizonytalanság skálázása iteratív megoldást igényel dinamikus szabályozó esetén.

Az altézishez tartozó publikációk: [SEK14, SDKew].

3. Téziscsoport (5. Fejezet)

Végrehajtottam az első két téziscsoportban bemutatott szabályozó és állapotbecslő algoritmusok in silico validálását.

A szimulációs környezet a Cambridge modellen és szimulátoron alapult.

A téziscsoporthoz tartozó publikációk: [KSAB13, KSF⁺13, KSS⁺13, KKSE13, SEK14, SMM⁺14, KKS⁺14, KSE⁺14, KFS⁺15, SDKew].

3.1 Tézis

Megvizsgáltam a használt szigma pontok számának hatását a becslési pontosságra a Cambridge modell és szimulátor használatával. Az eredmények alapján több mint $2L+1$ szigma pont használata nem eredményez számottevő javulást.

A szimulációk alapján ajánlott szimmetrikus szigma pont konfigurációt használni, ami legalább $2L$ szigma pontot tartalmaz, ahol L a modell dimenziója. A szigma pontok további növelése azonban nem garantál szignifikánsan nagyobb becslési pontosságot. Mind a Cubature mind az Unscented Kálmán-szűrő, amelyek $2L$ és $2L + 1$ szigma pontot használnak, elégségesek a Cambridge modell állapotainak becslésére.

Továbbá, lognormál eloszlások használata javítja a becslés minőségét, amennyiben a szigma pontok a szigma pont stratégia által definiált

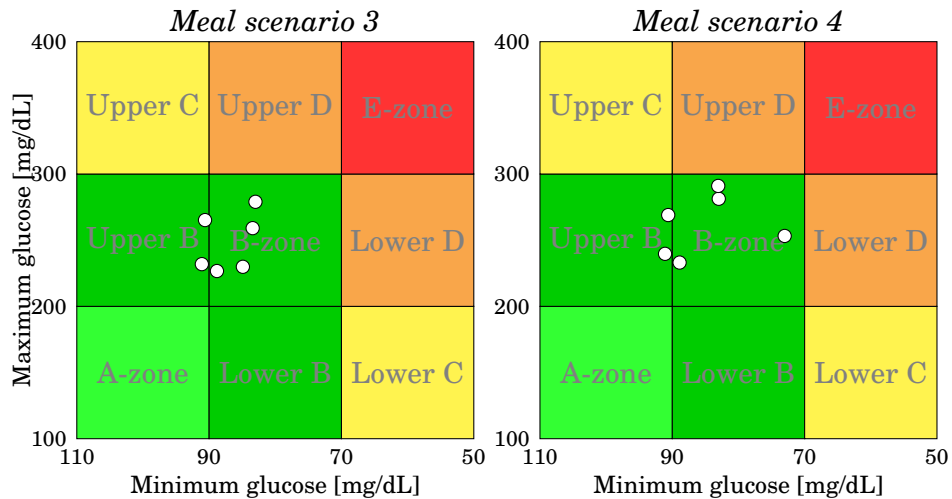
szórása mérsékelt.

Az altézishez tartozó publikáció: [SMM⁺14].

3.2 Tézis

Végrehajtottam a második téziscsoport $\mathcal{H}_2/\mathcal{H}_\infty$ robusztus kvázi lineáris változó paraméterű szabályójának *in silico* validációját. Amennyiben rendelkezésre áll megfelelően illesztett Cambridge model, a szabályozó algoritmus alkalmas olyan mesterséges hasnyálmirigyben való használatra, amely a klinikai tesztelés fázisában van.

A szakirodalomban rendszeresített *control variability grid* analízis alapján a szabályozó sikeresen normalizálta a vércukorszintet a szimulációk során.



2. ábra. Hibrid $\mathcal{H}_2/\mathcal{H}_\infty$ normát használó robusztus qLPV állapot-visszacsatoló szabályozó *Control variability grid* analízise. A bal és jobb oldali diagram két különböző ételbeviteli profilt használó szimulációkat jelenítenek meg. Minden egyes fehér kör egy virtuális pácienssel végrehajtott szimuláció során detektált legkisebb és legnagyobb vércukorszintet jelöli.

Az altézishez tartozó publikációk: [KSAB13, KSF⁺13, KSS⁺13, KKSE13, SEK14, KKS⁺14, KSE⁺14, KFS⁺15, SDKew].

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] W. H. Organization. Diabetes fact sheet, 2020 [Online].
- [2] A. Fonyo and E. Ligeti, *Physiology*. Budapest: Medicina, third ed., 2008.
- [3] J. Tašić, M. Takács, and L. Kovács, „Control engineering methods for blood glucose levels regulation,” *Acta Polytechnica Hungarica*, vol. 19, pp. 127–152, 08 2022.
- [4] P. Colmegna and R. Sánchez-Peña, „Analysis of three t1dm simulation models for evaluating robust closed-loop controllers,” *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 113, 10 2013.
- [5] R. Defronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, and K. Alberti, eds., *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Australia: Wiley-Blackwell, 4th ed., 2015.
- [6] R. Hovorka, V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. Wilinska, „Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,” *Physiological measurement*, vol. 25, pp. 905–920, 2004.
- [7] L. Magni, D. M. Raimondo, C. D. Man, G. D. Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli, „Model predictive control of glucose concentration in type 1 diabetic patients: An in silico trial,” *Biomedical Signal Processing and Control*, pp. 338–346, 2009.
- [8] M. Somogyi and M. Kirstein, „Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability,” *Weekly Bulletin of the St Louis Medical Society*, vol. 32, pp. 498–510, 1938.

- [9] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, J. R. Castle, W. K. Ward, and C. Cobelli, „Modeling the glucose sensor error,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 3, pp. 620–629, 2014.
- [10] M. Vettoretti, G. Cappon, G. Acciaroli, A. Facchinetti, and G. Sparacino, „Continuous glucose monitoring: Current use in diabetes management and possible future applications,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 5, pp. 1064–1071, 2018.
- [11] S. Mehmood, I. Ahmad, H. Arif, U. Ammara, and A. Majeed, „Artificial pancreas control strategies used for type 1 diabetes control and treatment: A comprehensive analysis,” *Applied System Innovation*, vol. 3, p. 31, 07 2020.
- [12] J. Tašić, G. Eigner, and L. Kovács, „Review of algorithms for improving control of blood glucose levels,” 10 2020.
- [13] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, F. Bianchi, and R. S. Sánchez-Peña, „The arg algorithm: clinical trials in argentina,” in *The Artificial Pancreas* (R. S. Sánchez-Peña and D. R. Chervakov, eds.), pp. 79–104, Academic Press, 2019.
- [14] M. Breton and B. Kovatchev, „One year real-world use of control-iq advanced hybrid closed-loop technology,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 23, 03 2021.
- [15] R. Parker, F. Doyle, J. Ward, and N. Peppas, „Robust \mathcal{H}_∞ glucose control in diabetes using a physiological model,” *AIChE*, vol. 46, no. 12, pp. 2537–2549, 2000.
- [16] D. Boiroux, M. Hagdrup, Z. Mahmoudi, K. Poulsen, H. Madsen, and J. B. Jørgensen, „An ensemble nonlinear model predictive control algorithm in an artificial pancreas for people with type 1 diabetes,” in *2016 European Control Conference (ECC)*, pp. 2115–2120, 2016.
- [17] G. Rigatos, P. Siano, and A. Melkikh, „A nonlinear optimal control approach of insulin infusion for blood glucose levels regulation,” *Intellectual Industrial Systems*, vol. 3, pp. 91–102, 11 2017.
- [18] N. Paoletti, K. S. Liu, H. Chen, S. Smolka, and S. Lin, „Data-driven robust control for a closed-loop artificial pancreas,” *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. PP, 04 2019.

- [19] M. Siket, K. Novák, H. Redjimi, J. Tar, L. Kovács, and G. Eigner, „Control of type 1 diabetes mellitus using particle swarm optimization driven receding horizon controller,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 54, pp. 293–298, 01 2021.
- [20] J. Bondia, S. Romero-Vivo, B. Ricarte, and J. L. Diez, „Insulin estimation and prediction: A review of the estimation and prediction of subcutaneous insulin pharmacokinetics in closed-loop glucose control,” *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 38, no. 1, pp. 47–66, 2018.

A TÉZISEKHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

- [KFS⁺15] L. Kovács, T. Ferenci, J. Sápi, Gy. Eigner, J. Klespitz, P. Szalay, M. Kozlovszky, and I. Rudas. Physiological modeling and control at Óbuda university. In *2015 IEEE 10th Jubilee International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics*, pages 21–25, 2015.
- [KKS⁺14] Levente Kovács, Miklós Kozlovszky, Péter Szalay, György Eigner, Péter István Sas, Tamás Ferenci, Zsuzsanna Almássy, Enikő Felszeghy, Győző Kocsis, József Fövényi, Krisztina Wudi, Anna Körner, László Kautzky, Hajnalka Soós, Andrea Orbán, Tamás Niederland, Andrea Juhász-né Tuifel, Tímea Tóthné Sebestyén, Mária Hocsi, Andrea Soós, András Török, and László Barkai. Magyar mesterséges hasnyálmirigy projekt. eredmények és távlatok. *Diabetologia Hungarica*, 22:73–76, 2014.
- [KKSE13] Levente Kovács, Miklós Kozlovszky, Péter Szalay, and Péter István Eigner, György és Sas. A magyar mesterséges hasnyálmirigy projekt legújabb eredményei. In *A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabétesz Társaság XXX. Gyermekdiabétesz tudományos ülése*, 10 2013.
- [KS12] Levente Kovács and Peter Szalay. \mathcal{H}_∞ robust control of a t1dm model. *IFAC Proceedings Volumes*, 45(18):61–66,

2012. 8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems.
- [KS16] Levente Kovács and Péter Szalay. *Uncertainties and Modeling Errors of Type 1 Diabetes Models*, pages 211–225. Springer International Publishing, 2016.
- [KSAB13] Levente Kovács, Péter Szalay, Zsuzsanna Almássy, and László Barkai. Applicability results of a nonlinear model-based robust blood glucose control algorithm. *Journal of diabetes science and technology*, 7(3):708–716, 2013.
- [KSE⁺14] Levente Kovács, Johanna Sápi, György Eigner, Tamás Ferenci, Péter Szalay, József Klespitz, Balázs Kurtán, Miklós Kozlovszky, Dániel A. Drexler, Péter Pausits, István Harmati, Zoltán Sápi, and Imre J. Rudas. Model-based healthcare applications at Óbuda university. In *2014 IEEE 9th IEEE International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, pages 183–187, 2014.
- [KSF⁺11] L Kovács, P. Szalay, T. Ferenci, D. A. Drexler, J. Sápi, I. Harmati, and Z. Benyó. Modeling and optimal control strategies of diseases with high public health impact. In *2011 15th IEEE International Conference on Intelligent Engineering Systems*, pages 23–28, 2011.
- [KSF⁺12] L Kovács, P. Szalay, T. Ferenci, J. Sápi, P. Sas, D.A. Drexler, I. Harmati, B. Benyó, and A. Kovács. Model-based control algorithms for optimal therapy of high-impact public health diseases. In *2012 IEEE 16th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, pages 531–536, 2012.
- [KSF⁺13] L. Kovács, J. Sápi, T. Ferenci, P. Szalay, D.A. Drexler, Gy. Eigner, P.I. Sas, B. Kiss, I. Harmati, M. Kozlovszky, and Z. Sápi. Model-based optimal therapy for high-impact diseases. In *2013 IEEE 17th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, pages 209–214, 2013.
- [KSS⁺13] Levente Kovács, Péter Szalay, Péter István Sas, György Eigner, Zsuzsanna Almássy, Enikő Felszeghy, Győző Kocsis, József Fövényi, Anna Körner, László Kautzky, Hajnalka Soós, Andrea Orbán, Tamás Niederland, Andrea Juhász-né Tuifel, Tímea Tóthné Sebestyén, Andrea Soós, András Török, and László Barkai. Preliminary model-free results of a hungarian robust artificial pancreas algorithm. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 15(Suppl1):A–96, 2013.

- [KSZ11] Levente Kovács, Péter Szalay, and Almássy Zsuzsanna. Validation results of a modern robust control algorithm for type 1 diabetes. In *MACRo 2011 – 3d International Conference on Recent Achievements in Mechatronics, Automation, Computer Sciences and Robotics*. Sapientia Kiadó, 2011.
- [KTSS12] Levente Kovács, Ferenci Tamás, Johanna Sági, and Peter Szalay. Népegészségügyi problémák számítógépes modellezése. *Informatika és Menedzsment az Egészségügyben: Az Egészségügyi Vezetők Szaklapja*, 11:49–55, 01 2012.
- [SBK16] Péter Szalay, Zoltán Benyó, and Levente Kovács. Long-term prediction for t1dm model during state-feedback control. In *2016 12th IEEE International Conference on Control and Automation (ICCA)*, pages 311–316, 2016.
- [SDKew] Péter Szalay, Dániel András Drexler, and Levente Kovács. Exploring robustness in blood glucose control with unannounced meal intake for type-1 diabetes patient. *Acta Polytechnica Hungarica*, under review.
- [SEK⁺13] P Szalay, Gy Eigner, M Kozlovszky, I Rudas, and L Kovacs. The significance of lpv modeling of a widely used t1dm model. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2013:3531—3534, 2013.
- [SEK14] Péter Szalay, György Eigner, and Levente A. Kovács. Linear matrix inequality-based robust controller design for type-1 diabetes model. *IFAC Proceedings Volumes*, 47(3):9247–9252, 2014. 19th IFAC World Congress.
- [SMM⁺14] Peter Szalay, Adrienn Molnár, Márk Müller, György Eigner, Imre Rudas, Zoltán Benyó, and Levente Kovács. Comparison of sigma-point filters for state estimation of diabetes models. In *2014 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, pages 2476–2481, 2014.
- [SSBK14] Péter Szalay, László Szilágyi, Zoltán Benyó, and Levente Kovács. Sensor drift compensation using fuzzy interference system and sparse-grid quadrature filter in blood glucose control. In *Neural Information Processing*, pages 445–453, Cham, 2014. Springer International Publishing.

A TÉZISEKHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

- [Énzsöly et al., 2014] Énzsöly, A., Szabó, A., Kántor, O., Dávid, C., Szalay, P., Szabó, K., Szél, Á., Németh, J., and Lukáts, Á. (2014). Pathologic alterations of the outer retina in streptozotocin-induced diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(6):3686–3699.
- [György et al., 2011] György, A., Szalay, P., Drexler, D. A., Benyó, B., Benyó, Z., and Kovács, L. (2011). Quasi model based optimal control of type 1 diabetes mellitus*. *IFAC Proceedings Volumes*, 44(1):5012–5017. 18th IFAC World Congress.
- [Kovács et al., 2012] Kovács, L., Szalay, P., Benyó, B., and Chase, J. G. (2012). Optimal tight glycaemic control supported by differential geometric methods. In Jobbágy, Á., editor, *5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, pages 351–354, Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg.
- [Kovács et al., 2011] Kovács, L., Szalay, P., Almássy, Z., Benyó, Z., and Barkai, L. (2011). Quasi in-silico validations of a nonlinear lpv model-based robust glucose control algorithm for type i diabetes. *IFAC Proceedings Volumes*, 44(1):7114–7119. 18th IFAC World Congress.
- [Kovács et al., 2011] Kovács, L., Szalay, P., Benyó, B., and Chase, G. J. (2011). Asymptotic output tracking in blood glucose control. a case study. In *2011 50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference*, pages 59–64.

- [Kovács et al., 2011a] Kovács, L., Szalay, P., Benyó, B., and Geoffrey Chase, J. (2011a). Nonlinear control analysis of an icu model for tight glycaemic control. *IFAC Proceedings Volumes*, 44(1):1739–1744. 18th IFAC World Congress.
- [Kovács et al., 2011b] Kovács, L., Szalay, P., Benyó, B., and Geoffrey Chase, J. (2011b). Robust tight glycaemic control of icu patients. *IFAC Proceedings Volumes*, 44(1):4995–5000. 18th IFAC World Congress.
- [Kovács et al., 2012] Kovács, L., Szalay, P., Sas, P. I., Benyó, B. I., Benyó, Z., Almássy, Z., Felszeghy, E., Kocsis, G., Fövényi, J., Krisztina, W., Madarász, E., Zs, K., Körner, A., Kautzky, L., Grósz, A., Soós, A., Orbán, A., Török, A., and Barkai, L. (2012). Closing the loop–mesterséges hasnyálmirigy szabályozási algoritmusának in silico validációja 1-es típusú magyar diabetesesek adatain. *Diabetologia Hungarica*, 20(1).
- [Szalay and Kovács, 2012] Szalay, P. and Kovács, L. (2012). *Applicability of Asymptotic Tracking in Case of Type 1 Diabetes*, pages 249–260. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [Szalay et al., 2012] Szalay, P., Sas, P. I., Barkai, L., and Kovács, L. (2012). Nonlinear analysis of type 1 diabetes models by differential geometric approach. *IFAC Proceedings Volumes*, 45(18):55–60. 8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems.