

طراحی کنترل کننده مبتنی بر استفاده از مشاهده گر حالت برای تنظیم قند خون بیماران

دیابت نوع ۱

محمد رضا همایونزاده

دانشکده مهندسی، گروه مکانیک، دانشگاه فسا، فسا، ایران، homayounzade.m@fasau.ac.ir

چکیده

در این مقاله، یک کنترل کننده غیرخطی مبتنی بر استفاده از مشاهده گر حالت برای تنظیم غلظت قند خون در بیماران دیابت نوع ۱ ارائه شده است. مدل استفاده شده برای بیماری، مدل حداقلی برگمان توسعه یافته است که اختلالات ناشی از وعده غذایی سازگار یا هموستاز انسولین-گلوکز در دیابت نوع ۱ را در نظر می گیرد. برای طراحی کنترل پس خورد، از روش پس گام استفاده شده است. کنترل کننده پیشنهادی نیازی به اندازه گیری انسولین و غلظت پلازما ندارد، در حالی که عملکرد و مقاومت آن در برابر عدم قطعیت بهبود یافته است. در شرایط واقعی، فقط غلظت قند خون قابل اندازه گیری است و غلظت انسولین و سطح پلازما توسط مشاهده گر حالت تخمین زده می شوند و این تخمین ها به عنوان پس خورد در قانون کنترلی استفاده می شوند. پایداری مجانبی کنترل کننده با استفاده از قضیه لیاپانوف اثبات شده است و همچنین اثبات شده است که سیستم در حضور عدم قطعیت در پارامترهای سیستم و اختلالات خارجی به صورت محدود بودن ورودی خروجی پایدار است. نتایج تایید می کنند که کنترل کننده پیشنهادی می تواند در حضور اختلالات ناشی از وعده غذایی و نامعینی در پارامترهای سیستم به صورت مجانبی غلظت قند خون را با تزریق مناسب انسولین کنترل کند.

کلمات کلیدی

پایداری مجانبی، تنظیم قند خون، روش پس گام، طراحی مشاهده گر، قضیه لیاپانوف.

دیابت شیرین^۱ که به عنوان دیابت نیز شناخته می‌شود، یک بیماری مزمن است که در آن سطح قند خون^۲ برای مدت طولانی افزایش می‌یابد. دیابت به صورت دیابت نوع ۱، نوع ۲ و دیابت بارداری^۳ تقسیم‌بندی می‌شود. دیابت نوع ۱ به دلیل ناتوانی بدن در تولید انسولین کافی ایجاد می‌شود که به "دیابت وابسته به انسولین"^۴ یا "دیابت نوجوانان"^۵ نیز معروف است. در حالت دیابت نوع ۲، مقاومت بدن در برابر انسولین شروع می‌شود، وضعیتی که در آن سلول‌ها قادر به پاسخگویی مناسب به انسولین نیستند. در ادامه بیماری، ممکن است کمبود انسولین هم ایجاد شود و این نوع به "دیابت غیر وابسته به انسولین" یا "دیابت بزرگسالان"^۶ معروف است. اضافه وزن و کمبود ورزش از جمله عوامل اصلی این نوع دیابت هستند. دیابت بارداری نیز به عنوان سومین نوع دیابت شناخته می‌شود که در آن زنان باردار بدون سابقه قبلی دیابت، سطح قند خون بالایی دارند [۱]. محدوده طبیعی غلظت قند خون بین ۷۰ تا ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است که به آن محدوده گلیسمی^۷ گفته می‌شود. وقتی غلظت قند خون بیشتر از حد طبیعی باشد، به آن هایپرگلیسمی^۸ اطلاق می‌شود. از طرف دیگر، هیپوگلیسمی^۹ وضعیتی است که در آن غلظت قند خون کمتر از سطح طبیعی است. هایپرگلیسمی اثر اصلی دیابت نوع ۱ درمان نشده است و به دلیل غلظت قند خون بالا ایجاد می‌شود. اگر هایپرگلیسمی درمان نشود، ممکن است منجر به کتواسیدوز^{۱۰} دیابتی می‌شود که بالقوه کشنده است. هیپوگلیسمی نیز یک وضعیت تهدیدکننده زندگی است که در آن غلظت قند خون بسیار پایین است (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر). از آنجایی که قند سوخت اصلی متابولیک مغز است و قند نمی‌تواند توسط مغز ذخیره یا تولید شود، این سوخت باید همیشه با غلظت کافی در جریان خون وجود داشته باشد. اگر مقدار انسولین تزریقی در مقایسه با غلظت قند خون خیلی زیاد باشد، هیپوگلیسمی ممکن است رخ دهد [۲].

دیابت نوع ۱ برای پنج الی ده درصد از افراد اثرگذار است و باعث تخریب سلول‌های بتای پانکراس و در نتیجه هیپوگلیسمی می‌شود. دیابت نوع ۲ به عنوان دیابت غیر مبتنی بر انسولین شناخته می‌شود که ۹۰ تا ۹۵ درصد افراد را مبتلا می‌کند و به دلیل تولید ناکافی انسولین ایجاد می‌شود. دیابت یک بیماری تهدیدکننده زندگی است که میلیاردها دلار بر اقتصاد جوامع تحمیل می‌کند. بر این اساس، دیابت هر ۸ ثانیه یک نفر را مبتلا می‌کند و هر ۳۰ ثانیه باعث از دست دادن یک اندام می‌شود. سازمان بهداشت جهانی^{۱۱} اعلام کرده است که اقدامات برای درمان دیابت می‌تواند تأثیر منفی آن بر اقتصاد را کاهش دهد [۳].

برای درمان دیابت، غلظت قند خون باید در محدوده طبیعی خود کنترل شود. روش متداول برای درمان دیابت نیازمند اندازه‌گیری متناوب غلظت قند خون و کنترل غلظت آن با تزریق انسولین بر اساس توصیه پزشک است [۴]. نظارت بر غلظت قند خون در طول شب بسیار دشوار است. استفاده از پانکراس مصنوعی^{۱۲} یک راه حل دقیق برای کنترل خودکار غلظت قند خون است، اما تحقیقات در زمینه توسعه این روش هنوز ادامه دارد. طراحی یک کنترل‌کننده پانکراس مصنوعی به دلیل متغیر بودن مصرف قند، نوع و میزان وعده‌های غذایی، فعالیت بدنی که ممکن است نشانگر اختلال در زمان مصرف دارو باشد، و همچنین حساسیت به انسولین، چالش‌های بسیاری دارد. عواملی مانند نوع غذاها و رفتار بیمار دیابتی می‌توانند به طور مستقیم بر کنترل قند خون تأثیر بگذارند، بنابراین طراحی یک سیستم کنترل‌کننده برای افراد دیابتی یک وظیفه پیچیده است. یک پانکراس مصنوعی، یک سیستم کنترل‌شده پس‌خورد، از سه زیرسیستم مجزا تشکیل شده است: گلوکومتر پیوسته^{۱۳} که مقدار انسولین مورد نیاز را تعیین می‌کند، واحد کنترل پس‌خورد^{۱۴} که میزان انسولین مورد نیاز را تعیین می‌کند، و پمپ انسولین که انسولین را به صورت داخل وریدی^{۱۵} یا زیر پوستی^{۱۶} تزریق می‌کند [۵ و ۶]. یک نمای کلی از سیستم کنترل‌شده پانکراس مصنوعی در شکل ۱ نشان داده شده است.

¹ Diabetes mellitus

² Blood glucose concentration

³ Type 1 diabetes mellitus

⁴ Gestational diabetes

⁵ Insulin-dependent diabetes

⁶ Juvenile diabetes

⁷ Adult-onset diabetes

⁸ Euglycemic range

⁹ Hyperglycemia

¹⁰ Hypoglycemia

¹¹ Ketoacidosis

¹² WHO

¹³ Artificial pancreas

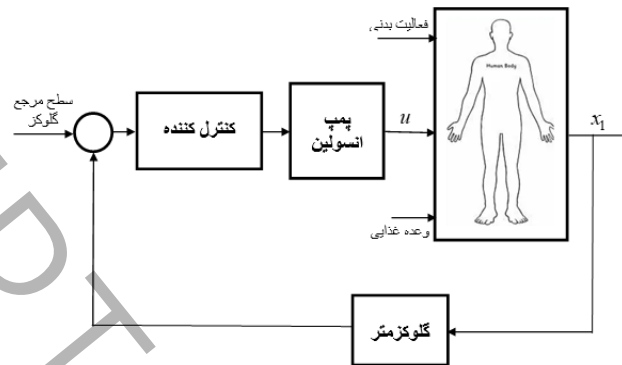
¹⁴ Continuous Glucose Meter

¹⁵ Feedback control unit

¹⁶ Intravenously

¹⁷ Subcutaneously

یک کنترل کننده تثبیت کننده باید به گونه‌ای طراحی شود که بتواند غلظت قند خون را در محدوده گلیسمی تنظیم کند. برای طراحی کنترل کننده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی، نیاز به مدل سازی ریاضی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ است. مدل حداقلی برگمن یک روش ساده اما موثر برای مدل سازی ریاضی دیابت نوع ۱ است.



شکل ۱: سیستم کنترل شده پانکراس مصنوعی حلقه بسته

Figure 1: Closed-loop artificial pancreas control system

بیشتر کنترل کننده‌های طراحی شده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی نیازمند اندازه‌گیری تمامی حالت‌های سیستم هستند که در عمل امکان پذیر نیست. الگوریتم‌های مختلف خطی و غیرخطی برای تنظیم غلظت قند خون به سطح نرمال پیشنهاد شده‌اند. در مطالعه [۷]، یک کنترل کننده گاوسی درجه دوم خطی^۱ برای سیستم پانکراس مصنوعی پیشنهاد شده است تا غلظت قند خون را در سطح عادی خود تنظیم کند. این کنترل کننده بر اساس یک مدل خطی با پارامترهای متغیر^۲ طراحی شده است. در [۸] از یک الگوریتم درجه دوم خطی برای کنترل غلظت قند خون به سطح نرمال استفاده شده است. در مقاله [۹] از کنترل کننده خطی تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر^۳ برای کاهش خطای تنظیم و حفظ پایداری استفاده شده است. در [۱۰]، کنترل کننده خطی تناسبی-مشتق‌گیر^۴ برای حذف نوسانات در خطای تنظیم کنترل کننده تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر طراحی شده است. از طرف دیگر، مقالات [۱۱-۱۶] از روش‌های فازی برای بهبود عملکرد سیستم‌های کنترلی پانکراس مصنوعی استفاده کرده‌اند، اما این روش‌ها از لحاظ محاسباتی هزینه‌بر هستند. علاوه بر این، کنترل کننده‌های طراحی شده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی نیازمند اندازه‌گیری تمام حالت‌های سیستم هستند که در عمل امکان پذیر نیست.

اخیراً از مدل‌های مبتنی بر یادگیری عمیق^۵ برای پیش‌بینی گلوکز استفاده شده است که نتایج دلگرم کننده‌ای را در مدل سازی جمعیت نشان می‌دهند. در [۱۷] اخیراً یک تکنیک مبتنی بر فرا یادگیری^۶ برای مدل سازی شخصی دقیق پیشنهاد شده است که برای شخصی سازی از نسخه جمعیتی آن به حداقل حجم داده نیازمند است.

در تحقیقاتی که در بالا اشاره شده، از رویکردهای کنترل خطی برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی با استفاده از مدل حداقلی برگمن^۷ و مدل حداقلی توسعه یافته برگمن^۸ استفاده شده است. این مدل‌ها به طور ذاتی غیرخطی هستند و استفاده از روش خطی برای کنترل سیستم‌های غیر خطی ممکن است عملکرد کنترل کننده را کاهش دهد و باعث شود که کنترل کننده تنها در دامنه نزدیک به نقطه عملیات^۹ پایداری محلی^{۱۰} اطمینان حاصل کند.

برای اطمینان از پایداری کلی، بهتر است از رویکردهای کنترل غیرخطی برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده کنیم. در مقاله [۱۸]، از تکنیک‌های کنترل غیرخطی برای استحکام دادن سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است، اما متأسفانه پایداری دینامیک

¹ Linear quadratic Gaussian controller

² Linear parameter-varying model

³ PID controller

⁴ PD controller

⁵ Deep learning

⁶ Meta-learning-based

⁷ Bergman's minimal model

⁸ Extended Bergman's minimal model

⁹ Operating point

¹⁰ Local stability

داخلی سیستم در نظر گرفته نشده است. همچنین، در مقاله [۱۹] از رویکرد پس گام^۱ برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. این روش یک رویکرد بازگشتی از کنترل غیرخطی است، اما کنترل‌کننده‌های پس گامی که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، تنها محدودیت خطاهای تنظیم را تضمین می‌کنند.

برای اطمینان از پایداری سراسری^۲، بهتر است از رویکردهای کنترل غیرخطی برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده کنیم. در [۱۸]، از تکنیک‌های کنترل غیرخطی برای استحکام دادن سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. اما متأسفانه پایداری دینامیک داخلی سیستم در نظر گرفته نشده است. همچنین، در مقاله [۱۹] از رویکرد پس گام برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. این روش یک رویکرد بازگشتی^۳ از کنترل غیرخطی است. اما، کنترل‌کننده‌های پس گامی که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، تنها محدودیت خطاهای تنظیم را تضمین می‌کنند.

در [۲۰-۲۳]، از تکنیک کنترل مد لغزشی^۴ برای طراحی کنترل‌کننده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. اما، این کنترل‌کننده با مشکلاتی همچون پدیده نوسانات شدید تکراری^۵ روبه‌رو است که ممکن است به دلیل تزریق دُز نامناسب انسولین، منجر به هیپوگلیسمی شود. همچنین، در [۲۴ و ۲۵]، از تکنیک کنترلی اچ-بینهایت^۶ برای طراحی کنترل‌کننده مقاوم^۷ برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. با این حال، کنترل‌کننده‌های اچ-بینهایت ممکن است مرتبه بالا و شکننده باشند. در [۲۶]، یک طرح کنترل افق پیش‌بین^۸ با استفاده از یک رویکرد برنامه‌ریزی غیرخطی برای کنترل دیابت نوع ۱ طراحی شده است.

در [۲۷]، از روش تنظیم بهره^۹ برای طراحی یک کنترل‌کننده بر اساس مدل حداقلی برگمن استفاده شده است با این فرض که مدل در نقاط خاصی خطی شده است. با این حال، فقط همگرایی محلی تضمین شده است. در [۲۸]، کنترل‌کننده بر اساس معادله ریکاتی^{۱۰} وابسته به حالت^{۱۱} طراحی شده است. با این حال، کنترل‌کننده عملکرد کنترلی رضایت بخشی را تنها در یک محدوده نزدیک به نقطه تعادل تضمین می‌کند و در یک محیط واقعی، عملکرد کنترل‌کننده قابل قبول نیست.

در [۴۱]، از رویکرد نامساوی ماتریس خطی برای طراحی یک کنترل‌کننده مستحکم مبتنی بر ناظر برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی که در معرض اختلال وعده غذایی قرار دارد، استفاده شده است. این کنترل‌کننده محدود شدن خطای تنظیم قند خون به ناحیه جذب را تضمین می‌کند. در [۴۲]، یک راه حل کنترل حلقه بسته برای دیابت نوع ۱ بر اساس استفاده از تبدیل ضرب تانسوری، روش خطی پارامتر متغیر و تکنیک‌های بهینه‌سازی بر اساس نابرابری‌های ماتریس خطی پیشنهاد شده است. چارچوب کنترلی پیشنهادی با فیلتر کالمن توسعه یافته تکمیل شده است که تخمین حالت را ارائه کرده و امکان اجرای کنترل پس خورد حالت را فراهم می‌کند.

در کنترل‌کننده‌های مبتنی بر مشاهده‌گر فوق‌الذکر که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، کنترل‌کننده‌ها و ناظرها به صورت جداگانه طراحی شده‌اند. در واقع در تحقیقات قبلی یک ناظر تثبیت‌کننده برای تخمین حالت‌های سیستم طراحی شده است و یک کنترل‌کننده تثبیت‌کننده با در نظر گرفتن اینکه تمامی حالت‌های سیستم برای اندازه‌گیری در دسترس می‌باشد طراحی شده است، و سپس این تخمین‌ها به جای حالات واقعی در قانون کنترل استفاده شده است.

در واقع در تمامی تحقیقات قبلی، پایداری کنترل‌کننده و ناظر به صورت جداگانه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. همان‌طور که در [۴۳ و ۴۴] ذکر شده است، مطالعه پایداری ناظر و کنترل‌کننده به طور جداگانه ممکن است سیستم را برای برخی شرایط اولیه بی‌ثبات کند و قابلیت اطمینان سیستم کنترل‌شده را کاهش دهد. در [۴۵] کنترل‌کننده با ساختار متغیر برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی ارائه شده است، هر چند کنترل‌کننده نیازمند اندازه‌گیری تمام حالت‌های سیستم می‌باشد که در عمل خیلی امکان‌پذیر نیست.

در [۱۱ و ۲۹]، رویکرد فازی^{۱۲} با رویکرد کنترل مد لغزش برای طراحی سیستم‌های کنترل پانکراس مصنوعی ادغام شده است. با این حال، این روش‌ها از زمان نشست^{۱۳} طولانی و پدیده نوسانات شدید تکراری رنج می‌برند. در [۳۰]، رویکرد پس گام برای طراحی یک کنترل‌کننده مقاوم با

¹ Backstepping approach

² Global stability

³ Recursive nonlinear control approach

⁴ Sliding mode control

⁵ Chattering phenomena

⁶ H_{∞} control

⁷ Robust controller

⁸ Receding horizon control

⁹ Gain scheduling method

¹⁰ Riccati equation

¹¹ States-dependent Riccati equation

¹² Fuzzy approach

¹³ Settling time

ساختار متغیر^۱ با پایداری نمایی^۲ برای دیابت نوع ۱ استفاده شده است. همه مقالاتی که قبلاً بررسی شده‌اند، به اندازه‌گیری‌های صریح^۳ حالت‌های سیستم، از جمله غلظت قند خون، غلظت انسولین دوردست و غلظت انسولین پلاسما نیاز دارند. غلظت قند خون را می‌توان از طریق سنسورهای گلوکز متر اندازه‌گیری کرد، در حالی که غلظت انسولین دوردست و غلظت انسولین پلاسما در عمل قابل اندازه‌گیری نیستند. سنسورهای نسل جدید گلوکز متر در [۳۱] با خطای اندازه‌گیری کمتر پیشنهاد شده‌اند و این حسگرهای گلوکز متر در تعداد زیادی از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳۲ و ۳۳]. همان‌طور که در [37-35] ذکر شده است، اندازه‌گیری انسولین به دلیل مسائل مربوط به قابلیت اطمینان پرهزینه و دست و پا گیر است. در [35]، یک ناظر خطی شبه‌لوتنبرگر^۴ برای تخمین وضعیت‌های سیستم طراحی شده است. در [39,38]، کنترل‌کننده‌های درجه دوم خطی^۵ و کنترل‌کننده‌های حداقل-حداکثر^۶ با استفاده از تخمین حالت‌ها به عنوان پس‌خورد طراحی شده‌اند.

مدل قند خون ذاتاً ماهیت غیرخطی دارد. در [40,39]، یک ناظر برای مدل سیستم غیرخطی قند خون طراحی شده است. مدل استفاده شده برای بیمار، مدل برگمان توسعه یافته^۷ است که در منطقه نزدیک به نقطه تعادل خطی شده است.

در [41]، از رویکرد نامساوی ماتریس خطی برای طراحی یک کنترل‌کننده مستحکم مبتنی بر ناظر برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی که در معرض اختلال وعده غذایی قرار دارد، استفاده شده است. این کنترل‌کننده محدود شدن خطای تنظیم قند خون به ناحیه جذب را تضمین می‌کند. در [42]، یک راه حل کنترل حلقه بسته برای دیابت نوع ۱ بر اساس استفاده از تبدیل ضرب تانسوری، روش خطی پارامتر متغیر و تکنیک‌های بهینه سازی بر اساس نابرابری‌های ماتریس خطی پیشنهاد شده است. چارچوب کنترلی پیشنهادی با فیلتر کالمن توسعه یافته تکمیل شده است که تخمین حالت را ارائه کرده و امکان اجرای کنترل پس‌خورد حالت را فراهم می‌کند.

در کنترل‌کننده‌های مبتنی بر مشاهده‌گر فوق‌الذکر که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، کنترل‌کننده‌ها و ناظرها به صورت جداگانه طراحی شده‌اند [35-41]. در واقع در تحقیقات قبلی یک ناظر تثبیت‌کننده برای تخمین حالت‌های سیستم طراحی شده است و یک کنترل‌کننده تثبیت‌کننده با در نظر گرفتن اینکه تمامی حالت‌های سیستم برای اندازه‌گیری در دسترس می‌باشد طراحی شده است، و سپس این تخمین‌ها به جای حالات واقعی در قانون کنترل استفاده شده است.

در واقع در تمامی تحقیقات قبلی، پایداری کنترل‌کننده و ناظر به صورت جداگانه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. همان‌طور که در [43]، [44] ذکر شده است، مطالعه پایداری ناظر و کنترل‌کننده به طور جداگانه ممکن است سیستم را برای برخی شرایط اولیه بی‌ثبات کند و قابلیت اطمینان سیستم کنترل‌شده را کاهش دهد. در [۴۵] کنترل‌کننده با ساختار متغیر برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی ارائه شده است، هر چند کنترل‌کننده نیازمند اندازه‌گیری تمام حالت‌های سیستم می‌باشد که در عمل خیلی امکان‌پذیر نیست.

در این مقاله، از تکنیک پس‌گام برای طراحی یک کنترل‌کننده مبتنی بر ناظر برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. پایداری ناظر و کنترل‌کننده به طور همزمان با استفاده از قضیه لیاپانوف^۸ تحلیل می‌شوند. رویکرد پس‌گام یک تکنیک کنترل بازگشتی است که برای تثبیت یک دسته خاص از سیستم‌های غیرخطی با ترکیب انتخاب تابع لیاپانوف با طراحی سیستم پس‌خورد استفاده می‌شود. در روش پس‌گام، به دلیل ساختار بازگشتی آن، سیستم به زیرسیستم‌هایی تفکیک می‌شود که آن زیر سیستم‌ها با استفاده از سایر تکنیک‌های کنترلی تثبیت می‌شوند. در این مقاله، دو ناظر مجزا برای تخمین مجانبی غلظت انسولین و سطح غلظت پلاسما طراحی شده‌اند. برآوردگر اغتشاش برای تخمین اغتشاش خارجی طراحی شده است. کنترل‌کننده پایداری مجانبی سیستم را در غیاب اندازه‌گیری غلظت انسولین از راه دور و انسولین پلاسما و اختلال خارجی تضمین می‌کند.

تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل^۹ از ۱۰۰ بیمار مجازی دیابت نوع ۱ با استفاده از قانون کنترل پیشنهادی برای ارزیابی کارایی و همچنین تأیید قابلیت اطمینان و استحکام تکنیک کنترل پیشنهادی معرفی شده است. تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل یک روش تحلیلی است که برای بررسی و بررسی واریابیتی یا نوسانات در کنترل یک سیستم استفاده می‌شود. این روش اغلب در زمینه‌هایی مانند علوم کامپیوتر، مهندسی، علوم پزشکی و سیستم‌های کنترلی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مفهوم کنترل گلوکز خون، تجزیه و تحلیل شبکه‌ای واریابیتی کنترلی به کار بردن روش‌های تحلیلی برای ارزیابی میزان تغییرات واریابیتی در سطوح گلوکز خون در طول زمان برای ارزیابی کارایی استراتژی‌های مختلف کنترل گلوکز می‌

¹ Variable structure

² Exponentially stable

³ Explicit measurements

⁴ Linear Luenberger like observer

⁵ Linear quadratic controllers

⁶ Min-max controllers

⁷ Extended Bergman's minimal model

⁸ Lyapunov theorem

⁹ Control Variability Grid Analysis

پردازد. این اطلاعات می‌توانند به پزشکان و متخصصان سلامت کمک کنند تا راهکارهای بهتری برای کنترل موثرتر گلوکز خون را تعیین کنند و به بیماران دیابتی کمک کنند تا بهبودی در مدیریت بیماری خود داشته باشند.

نوآوری‌های اصلی روش کنترل پیشنهادی عبارتند از:

- ۱- برخلاف [11-27, 25-30, 45]، کنترل‌کننده فقط به اندازه‌گیری غلظت قند خون نیاز دارد که به راحتی توسط حسگرهای گلوکز متر قابل اندازه‌گیری است و دو ناظر جداگانه برای تخمین غلظت انسولین و پلاسما طراحی شده‌اند.
 - ۲- برخلاف [7-12]، کنترل‌کننده با استفاده از روش‌های کنترل غیرخطی طراحی شده است و پایداری جانبی سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف تحلیل می‌شود. پایداری ناظر و کنترل‌کننده مبتنی بر ناظر به طور همزمان تجزیه و تحلیل می‌شوند. در نتیجه، کنترل‌کننده پایداری جانبی سراسری را تضمین می‌کند و عملکرد سیستم در مقایسه با تحقیقات قبلی بهبود یافته است.
 - ۳- یک تبدیل معادل جدید معرفی شده است که امکان تبدیل دینامیک سیستم را به شکل متعارف کنترل‌پذیر فراهم می‌سازد.
 - ۴- برای طراحی کنترل‌کننده از تکنیک پس‌گام استفاده شده است. در نتیجه، تمام حالت‌های مربوط به مدل توسعه یافته برگمان کنترل می‌شوند. برخلاف [18]، ناپایداری دینامیک داخلی با استفاده از روش کنترل پیشنهادی رخ نمی‌دهد.
 - ۵- کنترل‌کننده در برابر اختلالات خارجی و عدم قطعیت در پارامترهای سیستم مقاوم است. از نظر ریاضی و عددی ثابت شده است که سیستم در حضور عدم قطعیت‌ها به صورت محدود بودن ورودی-خروجی^۱ پایدار است.
 - ۶- برخلاف [30]، در این مقاله، ساختار کنترل‌کننده و بدون نیاز به متغیر بودن ساختار کنترل‌کننده، در برابر نامعینی‌ها و اغتشاشات خارجی مقاوم شده است و علاوه بر این کنترل‌کننده تنها نیازمند به اندازه‌گیری غلظت خون می‌باشد.
- بقیه مقاله به این صورت تنظیم شده است: در بخش ۲، سیستم در فضای حالت مدل شده است، و کنترل‌کننده، مشاهده‌گر حالت‌های سیستم در بخش ۳ معرفی شده‌اند، دینامیک خطای سیستم در بخش ۴ ارائه شده است و پایداری سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف در بخش ۵ تجزیه و تحلیل می‌شود. در بخش ۶، نتایج شبیه‌سازی ارائه شده است و در بخش ۷، نتیجه‌گیری ارائه شده است.

۲- بیان سیستم

در این بخش ابتدا سیستم در فضای حالت مدل‌سازی می‌شود و پس از آن یک تبدیل مناسب ارائه می‌شود که سیستم را به فرم متعارف کنترل‌پذیر تبدیل می‌کند.

مدل‌های ریاضی مختلفی برای شبیه‌سازی و مطالعه دیابت وجود دارد. برخی از مدل‌های رایج عبارتند از:

۱. مدل کمینه: این مدل به طور گسترده برای مطالعه حساسیت به انسولین و اثربخشی گلوکز استفاده می‌شود. این شامل معادلات ریاضی است که رابطه بین انسولین، گلوکز و سینتیک آن‌ها را توصیف می‌کنند.
 ۲. مدل کمینه برگمان-برگمان: این مدل، مدل کمینه را گسترش می‌دهد و یک نمایش دقیق‌تر از سینتیک گلوکز، ترشح انسولین و اثر انسولین را شامل می‌شود [46].
 ۳. مدل هورواکا: مدل هورواکا یک مدل جامع است که دینامیک گلوکز، انسولین و سایر هورمون‌ها را در پاسخ به مصرف غذا، فعالیت‌های فیزیکی و درمان انسولین شبیه‌سازی می‌کند. این اغلب در سیستم‌های کنترل حلقه بسته برای دستگاه‌های پانکراس مصنوعی استفاده می‌شود [47].
 ۴. مدل کلمپ ایوگلازیمیک: این مدل برای ارزیابی حساسیت انسولین در تحقیقات بالینی استفاده می‌شود. این شامل مصرف گلوکز به طور داخل و هم‌زمان تزریق انسولین با نرخ‌های متغیر برای حفظ ایوگلازیم می‌شود [48].
 ۵. مدل گلوکز-انسولین کل بدن: این مدل فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف را، از جمله تولید و استفاده از گلوکز در بافت‌های مختلف، ترشح انسولین و تعاملات هورمونی، ترکیب می‌کند تا درک جامعی از دینامیک گلوکز-انسولین را ارائه دهد [49].
- این مدل‌ها در پیچیدگی و کاربرد متفاوتند و محققان آن‌ها را بر اساس سوالات مطالعاتی خاص، شرایط آزمایشگاهی و سطح دقت مورد نیاز در شبیه‌سازی انتخاب می‌کنند.

۲-۱- مدل‌سازی سیستم

در [21, 23]، مدل توسعه یافته برگمان پیشنهاد شده است که در آن دیابت نوع ۱ توسط معادلات ریاضی غیرخطی چهار حالت به صورت زیر مدل می‌شود.

$$\dot{x}_1 = -p_1(x_1 - G_b) - x_1x_2 + x_4,$$

(الف-۱)

¹ Bounded input-bounded output

$$\dot{x}_2 = -p_2 x_2 + p_3 (x'_3 - I_b), \quad (1-b)$$

$$\dot{x}'_3 = -p_4 (x'_3 - I_b) + u(t), \quad (1-p)$$

$$\dot{x}_4 = -p_5 x_4. \quad (1-t)$$

که X_1, X_p, X'_p به ترتیب نشان دهنده غلظت قند خون، غلظت انسولین از راه دور و غلظت انسولین پلاسما هستند و ورودی کنترلی U نشان دهنده نرخ تزریق خارجی انسولین است. بر خلاف مدل برگمان پیشنهاد شده در [25] که در آن اختلال خارجی ثابت در نظر گرفته می‌شود، در مدل توسعه یافته برگمان اختلالات وعده غذایی (در اینجا با x_p نشان داده می‌شود) به عنوان یک حالت دینامیکی متغیر با زمان در نظر گرفته می‌شود. مدل توسعه یافته برگمان در مقایسه با مدل برگمان با واقعیات فیزیکی سازگارتر است [24].

بیاید تعریف کنیم

$$x_3 = -x'_3, \quad v = -u. \quad (2)$$

جدول ۱: پارامترهای سیستم [۴۷]

Table 1: System parameters [47]

مقادیر	پارامترها
$[mi n^{-1}] \times 10^{-7}$	فاکتور تاثیر گذاری گلوکز (p_1)
$[min^{-1}] . 1.25$	تاخیر در رفتار انسولین (P_p)
$[m U L^{-1} mi n^{-1}] . 1.000013$	پارامتر بیمار (P_p)
$[mi n^{-1}] . 1.21$	نرخ تنزل انسولین (P_p)
$[mi n^{-1}] . 1.05$	اختلال در وعده غذایی (P_g)
$[m U L^{-1}] 4/5$	انسولین بازال (I_b)
$[m Mol L^{-1}] 4/5$	گلوکز بازال (G_b)

با در نظر گرفتن تعریف (۲)، معادلات (۱-ب) و (۱-پ) را می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد

$$\dot{x}_2 = -p_2 x_2 + p_3 (-x_3 - I_b), \quad (3-f)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}'_3 &= -\dot{x}_3 = p_4 (x'_3 - I_b) - u(t), \\ &= -p_4 (x_3 + I_b) + v(t). \end{aligned} \quad (3-p)$$

در این مقاله از مدل توسعه یافته برگمان برای طراحی کنترل کننده برای تنظیم قند خون بیماران دیابتی نوع ۱ استفاده شده است. تمام پارامترهای سیستم استفاده شده در شبیه‌سازی در جدول ۱ ارائه شده است.

مدل کمینه برگمن، که یک ابزار پرکاربرد در مطالعه متابولیسم گلوکز است، با وجود مزایا و کاربردهایش، متعددی از نقاط ضعف نیز دارد. این مدل به دلیل سادگی و قابلیت تراکم آن ارزشمند است، اما برای تحلیل پیچیدگی‌های واقعی متابولیسم گلوکز کافی نیست. نقاط ضعف این مدل شامل سادگی نمایش، دقت محدود، حساسیت پارامترها، استاتیسم مدل، تطبیق محدود، فرضیات ساده‌سازی و عدم در نظر گرفتن تنوع بین افرادی در متابولیسم گلوکز می‌شود. این نقاط ضعف نشان می‌دهند که برای کاربردهای واقعی و پیشرفته‌تر در کنترل گلوکز، نیاز به مدل‌های پیچیده‌تر و توانمندتری است. در همین حال، با در نظر گرفتن نقاط قوت و ضعف آن، مدل کمینه برگمن همچنان به عنوان یک ابزار مفید برای تحقیقات پایه و طراحی استراتژی‌های کنترلی در مطالعات متابولیسمی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مزایای استفاده از مدل کمینه برگمن برای کنترل گلوکز خون شامل سادگی و سهولت استفاده است، که آن را یک ابزار ارزشمند برای مطالعه متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین می‌سازد. به علاوه، این مدل تقریب خوبی از پویایی تعاملات گلوکز و انسولین در بدن فراهم می‌کند، که تسهیل درک فرآیندهای متابولیک اساسی را فراهم می‌کند. علاوه بر این، مدل کمینه برگمن می‌تواند در انواع مختلف تحقیقات و مطالعات بالینی

مورد استفاده قرار گیرد، که این امر امکان بررسی شرایط فیزیولوژیک مختلف و پاسخ به مداخلات را فراهم می‌کند. طبیعت ساده‌ای که دارد، نیز آن را قابل دسترس برای محققان و پزشکان می‌سازد، که تجزیه و تحلیل و تفسیر نتایج را آسان می‌کند. به طور کلی، مدل کمینه برگمن به عنوان یک چارچوب اساسی برای بررسی تعادل گلوکز و طراحی استراتژی‌های کنترلی خدمت می‌کند، که به پیشرفت‌های در مدیریت دیابت و تحقیقات متابولیک کمک می‌کند.

۲-۲ - تبدیل معادل سیستم به فرم کانونی

متغیرهای کمکی X_1 و متغیر حالت مرجع کمکی X_{1r} را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

$$X_1 = \text{Ln } x_1, \quad (۴)$$

$$X_{1r} = \text{Ln } x_{1r}, \quad (۵)$$

که در آن مقدار مرجع متغیر حالت X_1 را مشخص می‌کند.

همچنین تعریف می‌کنیم

$$z_1 = X_1 - X_{1r}, \quad (۶-الف)$$

$$z_2 = \dot{X}_1 + \Lambda(X_1 - X_{1r}). \quad (۶-ب)$$

که ثابت مثبت Λ ضریب بهره سطح لغزش است. در نظر گرفتن همزمان روابط (۶-الف) و (۶-ب) نتیجه می‌دهد

$$\dot{z}_1 = z_2 - \Lambda z_1. \quad (۷)$$

در پیوست یک اثبات شده است که رابطه حاکم بر z_1 از رابطه زیر محاسبه می‌شود

$$\dot{z}_2 = f(X_1, \dot{X}_1) + Y(X_1, \dot{X}_1)x_4 + p_3 x_3. \quad (۸)$$

که در آن

$$f(\cdot) = \bar{f}(\cdot) + \Lambda z_2 - \Lambda^2 z_1. \quad (۹)$$

و

$$\bar{f}(X_1, \dot{X}_1) = -p_1 G_b \dot{X}_1 e^{-X_1} + p_2 [-\dot{X}_1 - p_1 + p_1 G_b e^{-X_1}] + p_3 I_b, \quad (۱۰)$$

$$Y(X_1, \dot{X}_1) = p_2 e^{-X_1} - p_5 e^{-X_1} - \dot{X}_1 e^{-X_1}.$$

در بخش ۴-۱ نشان داده شده است که رابطه (۸) به صورت زیر قابل بازنویسی است

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3 x_3, \quad (۱۱)$$

که توابع F_1 و F_2 در بخش پیوست ب با رابطه (۷۲) تعریف شده است.

۳- طراحی کنترل کننده

در این بخش ابتدا روال طراحی کنترل کننده از طریق رویکرد پس گام معرفی شده است و سپس کنترل کننده در قضیه ۱ ارائه می‌شود.

۳-۱- فرآیند طراحی کنترل کننده

در ادامه، دو ناظر برای تخمین غلظت انسولین و پلازما طراحی شده است. پس از آن، تخمین گر اغتشاش برای تخمین اغتشاش خارجی طراحی شده است. در ابتدا، حالت z_1 با استفاده از یک مشاهده گر تخمین زده می‌شود و پس از آن، یک مشاهده گر برای تخمین حالت x_1 طراحی می‌شود.

خطاهای تخمین حالت را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

$$\tilde{z}_2 = z_2 - \hat{z}_2, \quad (۱۲-الف)$$

$$e_1 = \frac{1}{\alpha}(x_3 - \hat{x}_3), \quad (۱۲-ب)$$

که در آن α یک ثابت مثبت است و \hat{z}_2 تخمینی از حالت z_2 را نشان می‌دهد. متغیر \hat{x}_3 بیانگر تخمین حالت x_3 است.

با در نظر گرفتن تعریف (۱۲-ب)، می‌توانیم معادله (۱۱) را به صورت زیر بازنویسی کنیم

$$\dot{\tilde{z}}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3(\alpha e_1 + \hat{x}_3). \quad (۱۳)$$

تعریف می‌کنیم

$$e_2 = \hat{x}_3 - x_3^* - k_1 k_2 z_1, \quad (۱۴)$$

که x_p^* بیانگر مقدار مطلوب حالت \hat{x}_p است و x_p^* با استفاده از رویکرد پس گام به صورت زیر طراحی می‌شود

$$x_3^* = \frac{1}{p_3} [-f(X_{1r}, 0) - Y(X_{1r}, 0)(\hat{x}_4 + \sigma) - p_3 k_1 k_2 z_1 - k_2 \hat{z}_2], \quad (15)$$

که در آن k_1, k_2 ثابت‌های مثبت هستند و

$$\sigma = 2Y(X_{1r}, 0) z_1. \quad (16)$$

با توجه به تعریف (۱۴)، معادله (۱۳) را می‌توان به صورت زیر بازآرایی کرد

$$\dot{\hat{z}}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3 (\alpha e_1 + e_2 + x_3^* + k_1 k_2 z_1). \quad (17)$$

با در نظر گرفتن معادله (۱۷)، x_p^* را می‌توان به عنوان متغیر راهنما برای کنترل حالت z_p در نظر گرفت. با مشتق‌گیری از e_p محاسبه شده توسط رابطه (۱۲-ب) نسبت به زمان و جایگذاری رابطه (۳-ب) در نتیجه خواهیم داشت

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= \frac{1}{\alpha} (\dot{x}_3 - \dot{\hat{x}}_3) \\ &= \frac{1}{\alpha} (-p_4(x_3 + I_b) + v(t) - \dot{\hat{x}}_3). \end{aligned} \quad (18)$$

با در نظر گرفتن معادله (۱۸)، ورودی $v(t)$ را می‌توان به عنوان متغیر راهنما برای کنترل خطای e_p در نظر گرفت.

روش کنترل پس گام یک رویکرد کنترل فیدبک مبتنی بر مدل است که برای کنترل سیستم‌های پویا به کار می‌رود. در این روش، ابتدا یک مدل ریاضی از سیستم ساخته می‌شود و سپس با استفاده از اطلاعات بازخورد از وضعیت فعلی سیستم، کنترل‌های فیدبک به طور مستقیم و زمان بندی شده اعمال می‌شود. فرایند کنترل پس گام معمولاً شامل مراحل متعددی است که به تدریج بهبود مدل دقیق‌تر را فراهم می‌کند. در هر مرحله، خطا بین خروجی مدل پیش‌بینی شده و واقعی سیستم تخمین زده می‌شود و سپس اقدامات کنترلی مناسب برای کاهش این خطا انجام می‌شود. رویکرد کنترل بازگشتی از طریق چندین روش می‌تواند ناپایداری دینامیک‌های داخلی و صفری را کاهش دهد. اول، طراحی ورودی‌های کنترلی مجازی: در این روش، ورودی‌های کنترلی مجازی به طور بازگشتی طراحی می‌شوند تا دینامیک‌های سیستم را پایدار کنند. این ورودی‌ها با دقت انتخاب می‌شوند تا اثرات ناپایداری دینامیک‌های داخلی و صفری را کاهش دهند. دوم، تحلیل پایداری لیاپانوف: این روش بر پایداری لیاپانوف تکیه می‌کند تا پایداری را تضمین کند. توابع لیاپانوف به گونه‌ای انتخاب می‌شوند که به طول مسیره‌های سیستم کاهش می‌یابند و پایداری را تضمین می‌کنند. سوم، رویه طراحی بازگشتی: این رویه رویکردی سیستماتیک برای پایداری سیستم‌های پیچیده با دینامیک‌های داخلی و صفری فراهم می‌کند که هر مرحله آن یک بخش از دینامیک‌های سیستم را پایدار می‌کند. چهارم، خطی‌سازی بازخورد: این روش از تکنیک‌های خطی‌سازی بازخورد استفاده می‌کند تا سیستم را به شکل خطی و مجزا تبدیل کند و فرآیند طراحی کنترل را ساده می‌کند. این استراتژی‌ها می‌توانند به طور موثر از ناپایداری ناشی از دینامیک‌های داخلی و صفری در یک سیستم پویا جلوگیری کنند.

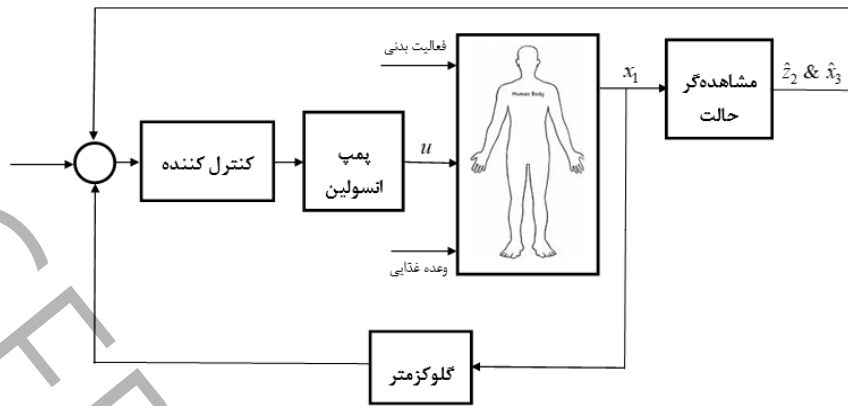
روند طراحی کنترل کننده با استفاده از رویکرد پس گام به شرح زیر می‌باشد:

۱- دو مشاهده‌گر برای تخمین حالت‌های z_p و x_p طراحی شده است، به گونه‌ای که تخمین حالت‌ها \hat{z}_p و \hat{x}_p همگرا شوند به ترتیب به z_p و x_p .

۲- متغیر مطلوب x_p^* با استفاده از روش پس گام به گونه‌ای مناسب طراحی می‌شود که خطا $e_p = \hat{x}_p - x_p^*$ به صورت مجانبی به صفر همگرا گردد، به گونه‌ای که x_p^* میل کند به \hat{x}_p .

۳- قانون کنترل ورودی v به گونه‌ای مناسب طراحی شده است که خطای تخمین $e_p = \frac{1}{\alpha} (x_p - \hat{x}_p)$ به طور مجانبی به صفر همگرا گردد، به گونه‌ای که \hat{x}_p میل کند به x_p .

شمایی از روش کنترل پیشنهادی مبتنی بر مشاهده‌گر در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲: شمایی از کنترل کننده پانکراس مصنوعی مبتنی بر استفاده از مشاهده گر

Figure 2: Schematic of an observer-based artificial pancreas controller

۲-۳- طراحی مشاهده گر

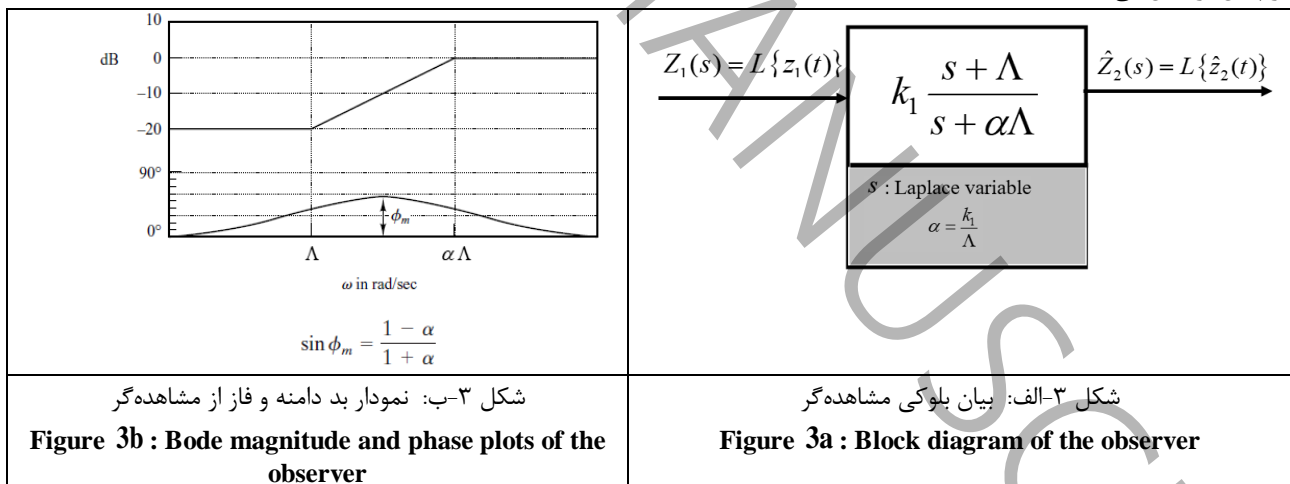
مشاهده گر برای تخمین حالت Z_p به صورت زیر طراحی می کنیم

$$\dot{\hat{z}}_2 = k_1 z_1 + \eta, \quad (19)$$

که در آن ثابت مثبت k_1 بهره مشاهده گر است و \hat{z}_p بیانگر تخمین حالت Z_p است و η حالت کمکی است که از معادله دیفرانسیل زیر محاسبه می گردد

$$\dot{\eta} = (k_1 \Lambda - k_1^2) z_1 - k_1 \eta. \quad (20)$$

مشاهده گر بیان شده توسط روابط (۱۹) و (۲۰) را می توان در فضای لاپلاس همان طور که در شکل زیر نشان داده شده است در حکم یک تخمین گر پیش فاز عمل می کند.



علاوه بر این، بیابید یک مشاهده گر جهت تخمین حالت x_p طراحی کنیم

$$\dot{\hat{x}}_3 = 2\alpha p_3 z_1 + \lambda, \quad (21)$$

که در آن \hat{x}_p بیانگر تخمین حالت x_p را نشان می دهد و حالت کمکی λ از رابطه زیر محاسبه می شود

$$\dot{\lambda} = 2\alpha p_3 \Lambda z_1 - p_3 \alpha \hat{z}_2 - p_4 (\hat{x}_3 + I_b) + v. \quad (22)$$

رابطه (۲۲) را می توان به صورت $\dot{\lambda}(t) = 2\alpha p_3 \Lambda \int_0^t z_1(t) dt - p_3 \alpha \int_0^t \hat{z}_2 - p_4 \int_0^t (\hat{x}_p(t) + I_b) dt + \int_0^t v(t) dt$ در نظر گرفت. به عبارت دیگر مشاهده گر با اندازه گیری سطح گلوکز خون و همچنین اطلاع از تاریخچه زمانی انسولین تزریق شده و همچنین خطای سطح گلوکز تا سطح مرجع سعی می کند سطح پلاسمای خون را اندازه گیری کند.

3-3- طراحی کنترل کننده پس گام

در این بخش از رویکرد پس گام برای طراحی کنترل کننده استفاده شده است. کنترل کننده از حالت x_1 به عنوان پس خورد استفاده می کند. حالات x_2 و x_3 توسط مشاهده گر پیشنهاد شده در بخش 3-2 تخمین زده می شوند. کنترل کننده با استفاده از اندازه گیری سطح قند خون (یعنی x_1) و تخمین حالت های سیستم (یعنی \hat{x}_2 و \hat{x}_3) به عنوان پس خورد طراحی شده است.

قضیه 1: سیستم کنترل قند خون با استفاده از قانون کنترلی زیر به صورت مجانبی پایدار است

$$v = -A \hat{z}_2 + p_3 \alpha \hat{z}_2 + p_4 (\hat{x}_3 + I_b) - k_1 k_2 k_3 e_2, \quad (23)$$

که در آن متغیر A به صورت زیر تعریف شده است

$$A = 2\alpha p_3 + \frac{1}{p_3} Y^2(X_{1r}, 0), \quad (24)$$

و ثابت مثبت k_1 بیانگر بهره کنترلی است و \hat{x}_2, \hat{x}_3 تخمین حالت های سیستم به عنوان خروجی مشاهده گرهای حالت پیشنهاد شده در بخش 3-2 است، e_1 نشان دهنده خطای ردیابی است که قبلا در معادله (14) تعریف شده است.

4- تحلیل پایداری

در این بخش ابتدا پایداری نقطه تعادل تحلیل می شود و پس از آن پایداری محدود بودن ورودی خروجی سیستم در حضور عدم قطعیت در پارامترهای سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف تحلیل می شود.

در پیوست ب معادلات حاکم بر خطاهای سیستم $e_1, e_2, \tilde{z}_1, \tilde{z}_2$ به صورت زیر محاسبه گردید:

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 + d_1(x), \quad (25)$$

$$\dot{\tilde{z}}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 - k_1 \tilde{z}_2 + d_2(x), \quad (26)$$

$$\dot{e}_1 = \frac{1}{\alpha} [-p_3 \alpha (z_2 + \tilde{z}_2) - p_4 \alpha e_1] + d_3(x), \quad (27)$$

$$\dot{e}_2 = 2\alpha p_3 z_2 + \frac{1}{p_3} k_2 k_1 z_2 - \frac{1}{p_3} k_2 k_1 k_3 e_2 + d_4(x), \quad (28)$$

4-1- تحلیل پایداری نقطه تعادل

حالت افزوده x و ماتریس P را به صورت زیر تعریف می کنیم

$$x = [z_1, z_2, \tilde{z}_2, e_1, e_2, \tilde{x}_4 - \sigma]^T, \quad P = \text{diag} \left\{ \varepsilon, 1, 1, \alpha, \frac{p_3}{k_1 k_2}, 1 \right\} \quad (29)$$

که در آن α, ε ثابت های مثبت هستند و k_1, k_2 ضرایب بهره مثبتی هستند که قبلا در بخش 3 تعریف شده اند.

تابع مثبت لیاپانوف را به صورت زیر در نظر بگیرید

$$V = \frac{1}{2} x^T P x, \quad (30)$$

که در آن P یک ماتریس مثبت معین است. از اینرو

$$\frac{1}{2} p_m \|x\|^2 \leq V \leq \frac{1}{2} p_M \|x\|^2, \quad (31)$$

که در آن p_m و p_M حداقل و حداکثر مقادیر ویژه ماتریس P هستند.

مجموعه های Ω_1 و Ω_2 را به صورت زیر تعریف می کنیم

$$\Omega_1 = \left\{ x(t) \mid \|x(t)\| \leq \frac{P_m}{P_M} \ell \right\}, \quad \Omega_2 = \{x(t) \mid \|x(t)\| \leq \ell\}, \quad (32)$$

که ℓ امرز ناحیه را مشخص می‌کند.

علاوه بر این ثابت شده است که هر مسیری که از داخل ناحیه Ω_1 شروع شود، در ناحیه Ω_2 باقی خواهد ماند که $\Omega_1 \subset \Omega_2$ برای هر مسیری

در ناحیه محدود Ω_2 ، توابع F_1, F_2 که توابعی از حالت‌های سیستم هستند نامساوی $|F_1(x)| \leq f_1, |F_2(x)| \leq f_2$ برقرار است، که f_1 و f_2 ثابت‌های مثبت هستند.

مشتق‌گیری از رابطه (30) نسبت به زمان نتیجه می‌دهد

$$\dot{V} = \varepsilon z_1 \dot{z}_1 + z_2 \dot{z}_2 + \tilde{z}_2 \dot{\tilde{z}}_2 + \alpha e_1 \dot{e}_1 + \frac{p_3}{k_1 k_2} e_2 \dot{e}_2. \quad (33)$$

جایگزینی معادلات (7)، (25)، (26)، (27) و (28) در معادله (33) خواهیم داشت

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \varepsilon z_1 [z_2 - \Lambda z_1] + z_2 [F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2] \\ & + \tilde{z}_2 [F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 - k_1 \tilde{z}_2] \\ & + e_1 [-p_3 \alpha (z_2 + \tilde{z}_2) - p_4 \alpha e_1] + \frac{p_3}{k_1 k_2} e_2 [(A+B)\tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2]. \end{aligned} \quad (34)$$

ما می‌توانیم معادله (34) را به صورت زیر ساده کنیم

$$\begin{aligned} \dot{V} = & \varepsilon z_1 [z_2 - \Lambda z_1] + z_2 [F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 e_2] \\ & + \tilde{z}_2 [F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 e_2 - k_1 \tilde{z}_2] + e_1 [-p_4 \alpha e_1] \\ & + \frac{p_3}{k_1 k_2} e_2 [(A+B)\tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2]. \end{aligned} \quad (35)$$

با توجه به اینکه برای هر متغیر دلخواه a و b خواهیم داشت $|ab| \leq \frac{1}{\gamma} (a^\gamma + b^\gamma)$ ، رابطه (35) نتیجه می‌دهد

$$\begin{aligned} \dot{V} \leq & \frac{1}{2} \varepsilon (z_1^2 + z_2^2) - \varepsilon \Lambda z_1^2 + \frac{1}{2} f_1 (z_1^2 + z_2^2) + f_2 z_2^2 + (z_2 + \tilde{z}_2) (-k_2 (z_2 - \tilde{z}_2)) \\ & + \frac{1}{2} p_3 (z_2^2 + e_2^2) + \frac{1}{2} f_1 (\tilde{z}_2^2 + z_1^2) + \frac{1}{2} f_2 (\tilde{z}_2^2 + z_2^2) + \frac{1}{2} p_3 (\tilde{z}_2^2 + e_2^2) - k_1 \tilde{z}_2^2 - p_4 \alpha e_1^2 \\ & + \frac{1}{2} \frac{p_3}{k_1 k_2} (|A| + |B|) (\tilde{z}_2^2 + e_2^2) - p_3 k_3 e_2^2. \end{aligned} \quad (36)$$

که f_1 و f_2 به ترتیب به عنوان کران‌های بالای $|F_1| \leq f_1, |F_2| \leq f_2$ در نظر گرفته می‌شود. در نتیجه داریم

$$\begin{aligned} \dot{V} \leq & \left[\frac{1}{2} \varepsilon - \varepsilon \Lambda + \frac{1}{2} f_1 + \frac{1}{2} f_1 \right] z_1^2 + \left[\frac{1}{2} \varepsilon + \frac{1}{2} f_1 + f_2 - k_2 + \frac{1}{2} p_3 + \frac{1}{2} f_2 \right] z_2^2 \\ & + \left[k_2 + \frac{1}{2} f_1 + \frac{1}{2} f_2 + \frac{1}{2} p_3 - k_1 + \frac{1}{2} \frac{p_3}{k_1 k_2} (|A| + |B|) \right] \tilde{z}_2^2 + [-p_4 \alpha] e_1^2 \\ & + \left[\frac{1}{2} p_3 + \frac{1}{2} p_3 + \frac{1}{2} \frac{p_3}{k_1 k_2} (|A| + |B|) - p_3 k_3 \right] e_2^2, \end{aligned} \quad (37)$$

در نتیجه، اگر بهره‌های کنترلی طوری انتخاب شوند که معادلات (37) تا (39) برآورده شوند، برای هر مسیری که از داخل ناحیه Ω_1 شروع شود مشتق زمانی تابع لیاپانوف می‌تواند به صورت زیر محدود گردد

$$\dot{V} \leq -\gamma_1 z_1^2 - \gamma_2 z_2^2 - \gamma_3 \tilde{z}_2^2 - \gamma_4 e_1^2 - \gamma_5 e_2^2. \quad (38)$$

که γ_1 تا γ_5 ثابت‌های مثبت هستند، مشروط بر اینکه بهره‌های کنترلی به صورت زیر انتخاب شوند

$$\Lambda > \frac{1}{2} + \frac{f_1}{\varepsilon}, \quad (الف-۳۹)$$

$$k_2 > \frac{\varepsilon}{2} + \frac{f_1}{2} + \frac{3}{2}f_2 + \frac{p_3}{2}, \quad (ب-۳۹)$$

$$k_1 > k_2 + \frac{f_1}{2} + \frac{f_2}{2} + \frac{1}{2}p_3 + \frac{1}{2} \frac{p_3}{k_1 k_2} (|A| + |B|), \quad (پ-۳۹)$$

$$\alpha > 0, \quad (ت-۳۹)$$

$$k_3 > 1 + \frac{1}{2k_1 k_2} (|A| + |B|). \quad (ث-۳۹)$$

معادله (۳۸) دلالت بر این دارد که $\dot{V} \leq 0$. انتگرال گیری از طرفین معادله (۳۸) نسبت به زمان، نتیجه می دهد

$$V(t) \leq V(0) - \gamma_1 \int_0^t z_1^2(\tau) d\tau - \gamma_2 \int_0^t z_2^2(\tau) d\tau - \gamma_3 \int_0^t \tilde{z}_2^2(\tau) d\tau - \gamma_4 \int_0^t e_1^2(\tau) d\tau - \gamma_5 \int_0^t e_2^2(\tau) d\tau. \quad (۴۰)$$

با در نظر گرفتن معادله (۴۱)، معادله (۵۰) دلالت دارد بر

$$\frac{1}{2} p_m \|x(t)\|^2 \leq V(t) \leq V(0) \leq \frac{1}{2} p_M \|x(0)\|^2, \quad (۴۱)$$

در نتیجه، داریم

$$\|x(t)\|^2 \leq \frac{p_M}{p_m} \|x(0)\|^2. \quad (۴۲)$$

معادله (۴۲) دلالت دارد بر این که هر مسیری که از داخل ناحیه Ω_1 شروع شود، داخل ناحیه Ω_2 باقی خواهد ماند، که $\Omega_2 \subset \Omega_1$ در نتیجه،

فرض ایجاد شده در مورد توابع F_1, F_2 سازگار است.

از آنجا که V تابع مثبت معین است از رابطه (۴۲) می توان استنباط کرد که

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z_1(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} z_2(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_2(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} e_1(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} e_2(t) = 0. \quad (۴۳)$$

واضح است که معادله (۶-الف) را می توان مجدد به صورت $z_1 = Ln \frac{x_1}{x_{1r}} = Ln x_1 - Ln x_{1r}$ در نظر گرفت. با توجه به تعاریف (۴)، (۵) و

(۶-الف) شرط $\lim_{t \rightarrow \infty} z_1 = 0$ نتیجه می دهد

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(Ln \frac{x_1}{x_{1r}} \right) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{x_1}{x_{1r}} \right) = e^0 = 1, \quad (۴۴)$$

در نتیجه خواهیم داشت

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = x_{1r}. \quad (۴۵)$$

۲-۴- مقاومت نسبت به عدم قطعیت های پارامتری

در این بخش، مقاومت سیستم در حضور نامعینی در پارامترهای سیستم مورد تحلیل قرار می گیرد. مقدار نامی پارامترهای سیستم با نماد “ $\bar{\cdot}$ ”

تعریف می شود.

قضیه ۲: برای سیستم (۱-الف)-(۱-ت) در حضور عدم قطعیت های پارامتری، کنترل کننده محاسبه شده با رابطه

$$v = -\bar{A} \hat{z}_2 + \bar{p}_3 \alpha \hat{z}_2 + \bar{p}_4 (\hat{x}_3 + I_b) - k_1 k_2 k_3 e_2, \quad (۴۶)$$

محدود بودن خطاهای سیستم را تضمین می کند، که پارامترها با نماد “ $\bar{\cdot}$ ” بیانگر مقدار نامی پارامترها است و

متغیر \hat{x}_1 بیانگر تخمین حالت x_1 است محاسبه شده توسط رابطه (۱۹) است و $\bar{Y}(X_1, 0) = \bar{p}_1 e^{-X_1} - \bar{p}_2 e^{-X_1}$ ، و \hat{z}_1 بیانگر تخمین حالت x_1 است محاسبه شده توسط رابطه

$$\dot{\hat{x}}_3 = 2\alpha \bar{p}_3 z_1 + \eta, \quad (47)$$

و η حالت کمکی است که توسط رابطه زیر محاسبه می‌شود

$$\dot{\eta} = 2\alpha \bar{p}_3 \Lambda z_1 - \bar{p}_3 \alpha \hat{z}_2 - \bar{p}_4 (\hat{x}_3 + \bar{I}_b) + v, \quad (48)$$

اثبات

با پیروی از روش مشابه بخش ۴، دینامیک خطاهای سیستم در حضور عدم قطعیت‌های پارامتری توسط رابطه زیر محاسبه می‌شوند

$$\dot{\hat{z}}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 + d_1(x), \quad (49-الف)$$

$$\dot{\tilde{z}}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 - k_1 \tilde{z}_2 + d_2(x), \quad (49-ب)$$

$$\dot{e}_1 = \frac{1}{\alpha} [-p_3 \alpha (z_2 + \tilde{z}_2) - p_4 \alpha e_1] + d_3(x), \quad (49-پ)$$

$$\dot{e}_2 = 2\alpha p_3 z_2 + \frac{1}{p_3} k_2 k_1 z_2 - \frac{1}{p_3} k_2 k_1 k_3 e_2 + d_4(x), \quad (49-ت)$$

که در آن $d_i(x)$, $i = 1, \dots, 5$ توابع محدود از حالت‌های سیستم هستند بیانگر انحراف پارامترهای سیستم از مقدار نامی آنها.

تابع لیاپانوف را به صورت زیر در نظر بگیرید

$$V = \frac{1}{2} x^T P x, \quad (50)$$

که X, P قبلاً توسط رابطه (۲۹) تعریف شده‌اند. بردار $d = [d_1, d_2, d_3, d_4, d_5]^T$ بیانگر عدم قطعیت‌ها در پارامترهای سیستم باشد و در نظر بگیرید $r > 0$ و $r_d > 0$ به گونه‌ای که $\{ \|x\| \leq r \} \subset D$ و $\{ \|d\| \leq r_d \} \subset D_d$ که $D \subset \mathbb{R}^n$ ناحیه‌ای است شامل $x = 0$ و $D_d \subset \mathbb{R}^n$ ناحیه‌ای است شامل $d = 0$.

با در نظر گرفتن معادلات (۴۹-الف)-(۴۹-ت) و با پیروی از روش مشابه بخش ۴، مشتق زمانی تابع لیاپانوف را می‌توان به صورت زیر محاسبه کرد:

$$\dot{V} \leq -c \|x(t)\|^2 + \|x(t)\| \|d(t)\|, \quad (51)$$

که $c = \min\{\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \gamma_5, \gamma_6, \gamma_7\}$ با در نظر گرفتن $W = \sqrt{V}$ ، زمانیکه $V(x) \neq 0$ و استفاده از رابطه $\dot{W} = \frac{\dot{V}}{2\sqrt{V}}$ و رابطه (۵۱) و با در نظر گرفتن رابطه (۵۰) به دست می‌آوریم

$$\dot{W} \leq -\frac{1}{2} \left(\frac{c}{p_M} \right) W + \frac{1}{2\sqrt{p_m}} \|d(t)\|, \quad (52)$$

زمانی که $V(x) = 0$ ، خواهیم داشت

$$D^+ W \leq \frac{1}{2\sqrt{p_m}} \|d(t)\|, \quad (53)$$

از این رو

$$D^+ W \leq -\frac{1}{2} \left(\frac{c}{p_M} \right) W + \frac{1}{2\sqrt{p_m}} \|d(t)\|. \quad (54)$$

برای تمام مقادیر $V(x(t))$ با استفاده از لم قیاس، نابرابری زیر برقرار است

$$W(t) \leq e^{-\frac{c}{2p_M} t} W(0) + \frac{1}{2\sqrt{p_m}} \int_0^t e^{-\frac{c}{2p_M} (t-\tau)} \|d(\tau)\| d\tau. \quad (55)$$

با استفاده از معادله (۵۵)، به دست می‌آوریم

$$\|x(t)\| \leq \sqrt{\frac{p_M}{p_m}} \|x(0)\| e^{-\frac{c}{2p_M} t} + \frac{1}{2p_m} \int_0^t e^{-\frac{c}{2p_M} (t-\tau)} \|d(\tau)\| d\tau. \quad (56)$$

به راحتی می‌توان تأیید کرد که

$$\|x(0)\| \leq r \sqrt{\frac{p_m}{p_M}}, \quad \sup_{0 \leq \sigma \leq t} \|d(\sigma)\| \leq \frac{p_m c r}{p_M}, \quad (57)$$

اطمینان حاصل می‌کند که $\|X\| \leq r$ ، از این رو $X(t)$ در محدوده اعتبار مفروضات باقی می‌ماند.

۵- نتایج شبیه‌سازی و بحث درباره نتایج

در این بخش، یافته‌های نظری با شبیه‌سازی روش پیشنهادی برای تنظیم قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ در حضور اغتشاش ناشی از وعده غذایی در نرم‌افزار متلب-سیمولینک^۱ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

۵-۱- نتایج شبیه‌سازی

در این بخش کنترل‌کننده پیشنهادی با در نظر گرفتن دو سناریو شبیه‌سازی شده است: (الف) نتایج شبیه‌سازی برای بیماران دیابت نوع ۱ در حضور اختلال خارجی ناشی از غذا و بدون حضور نامعینی در پارامترهای سیستم، (ب) یک سناریوی ۲۴ ساعته (۱۴۴۰ دقیقه) چند وعده غذایی برای بیمار مجازی دیابت نوع ۱ برای ارزیابی مقاومت روش کنترل با در نظر گرفتن نامعینی در پارامترهای سیستم و اختلال وعده غذایی. هدف کنترل‌کننده تنظیم غلظت قند خون در محدوده مرجع است، با فرض اینکه (الف) فقط غلظت قند خون برای پس‌خورد در دسترس است و غلظت انسولین و پلاسما از راه دور برای پس‌خورد قابل دسترسی نیست، (ب) غلظت قند خون نباید کمتر از سطح هیپوگلیسمی شدید باشد (یعنی $X_1 > 150 \text{ mg/dl}$)، (پ) نباید سطح قند خون در حضور اختلال ناشی از غذای خارجی از سطح هایپرگلیسمیا افزایش دهد، (ت) بزرگی سیگنال کنترلی نباید منفی باشد. (ث) پایین آوردن قند خون از شرایط هایپرگلیسمی به زیر 180 mg/dl در یک زمان مشخص که از نظر بالینی یک ضرورت فیزیولوژیکی توصیه شده برای دیابت نوع ۱ است.

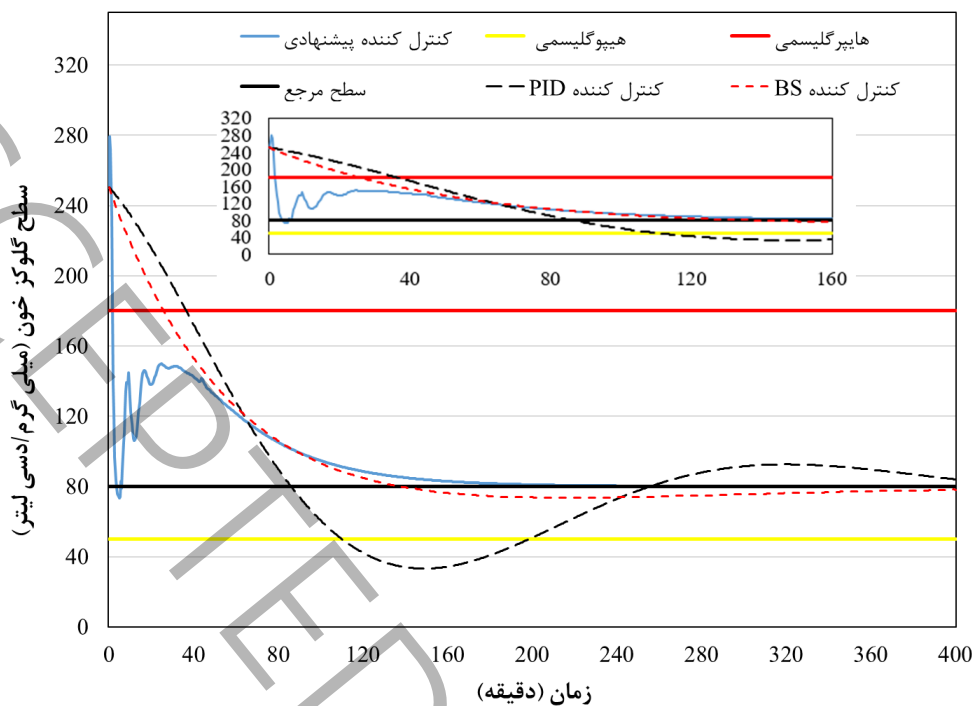
جدول ۲: ضرایب بهره کنترل‌کننده و مشاهده‌گر

Table 2: Controller and observer gain coefficients

مقادیر	ضرایب بهره کنترل‌کننده	مقادیر	ضرایب بهره مشاهده‌گر
۲	ضریب بهره کنترل‌کننده (k_p)	۰/۲	ضریب بهره فیلتر (Λ)
۱	ضریب بهره کنترل‌کننده (k_p)	۱	ضریب بهره مشاهده‌گر (α)
۱	ضریب بهره مشاهده‌گر (k_1)		

در این سناریو، روش کنترل پیشنهادی و کنترل‌کننده پس‌گام و کنترل‌کننده تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر ارائه شده در [19] برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در حضور اختلال وعده غذایی مدل شده با روابط (۱-الف) تا (۱-ت) شبیه‌سازی شده است. پارامترهای سیستم معین در نظر گرفته می‌شوند و شرایط اولیه گلوکز-انسولین پلاسما مشابه [19] برای یک بیمار در حالت هایپرگلیسمی، $X_1(0) = 250 \text{ mg/dl}$ ، $X_2(0) = 0.001 \text{ min}^{-1}$ ، $X_3(0) = 7 \text{ mU/l}$ انتخاب شده است. همانطور که قبلاً ذکر شد، سطح غلظت قند خون برای یک فرد سالم باید $70 - 180 \text{ mg/dl}$ باشد. محدوده مرجع غلظت قند خون برای شبیه‌سازی $X_r(0) = 180 \text{ mg/dl}$ در نظر گرفته شده و کنترل‌کننده به گونه‌ای طراحی شده است که غلظت قند خون با تزریق داخل وریدی انسولین به سطح مرجع برسد. پارامترهای سیستم و بهره‌های کنترلی مورد استفاده در شبیه‌سازی به صورت جداگانه در جداول ۱ و ۲ فهرست شده‌اند. برای هر سه سناریوی شبیه‌سازی، مجموعه داده‌های یکسانی انتخاب شده است تا نتایج قابل مقایسه باشند.

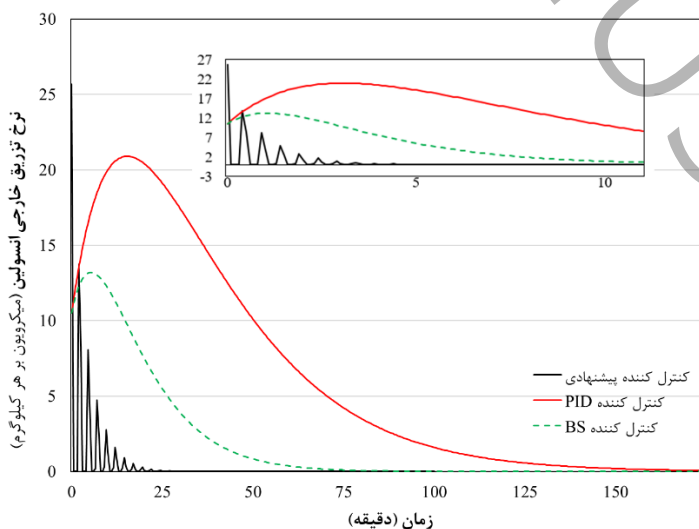
^۱ MATLAB/Simulink



شکل 4: تاریخچه زمانی سطح قند خون

Figure 4: Blood glucose level time history

تاریخچه زمانی سطح قند خون در شکل 4 نشان داده شده است. محور افقی زمان بر حسب ثانیه و محور عمودی سطح قند خون بر حسب mg/dl را بیان می کند. در شکل 4 نتایج کنترل کننده پیشنهادی در این مقاله با نتایج کنترل کننده تناسبی-انتگرالی و مشتق گیر و کنترل کننده پس گام ارائه شده در [19] مقایسه شده است. مقایسه ها تأیید می کنند که پاسخ کنترل کننده تناسبی-انتگرالی و مشتق گیر مقداری خطای حالت پایدار دارد در حالیکه زمان نشست طولانی است. کنترل کننده های تناسبی-انتگرالی و مشتق گیر و پس گام به اندازه گیری غلظت قند خون، انسولین از راه دور و غلظت پلاسما (یعنی حالات X_1, X_2, X_3) نیاز دارند. علاوه بر این، کنترل کننده به اطلاعات اختلال (یعنی X_4) نیاز دارد. با این حال، کنترل کننده پیشنهادی فقط به اندازه گیری غلظت قند خون (یعنی X_1) نیاز دارد، و غلظت انسولین و پلاسما از راه دور توسط ناظران و اختلال توسط تخمین گر اختلال تخمین زده می شود. شایان ذکر است که کنترل کننده پیشنهادی پایداری مجانبی را تضمین می کند در حالی که کنترل کننده های پیشنهادی در [19] تنها محدود بودن خطای تنظیم را تضمین می کند.

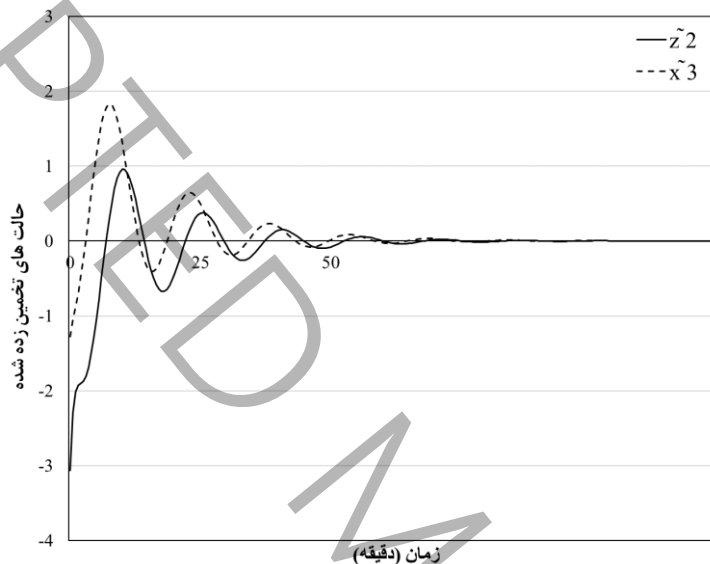


شکل 5: تاریخچه زمانی نرخ تزریق انسولین

Figure 5: Insulin infusion rate time history

مقایسه‌ها بهبود ایجاد شده توسط کنترل کننده پیشنهادی را تایید می‌کند حتی اگر غلظت انسولین و پلاسما از راه دور برای اندازه‌گیری در دسترس نباشد.

در نتیجه مشاهده می‌شود که عملکرد کنترل کننده تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر در مقایسه با کنترل کننده پیشنهادی در این مقاله با توجه به خطای حالت پایدار و زمان همگرایی رضایت‌بخش نیست. تاریخچه زمانی انسولین مورد نیاز برای تزریق به عنوان ورودی کنترل برای کنترل کننده پیشنهادی و کنترل کننده‌های تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر و کنترل کننده پس‌گام در شکل ۵ نشان داده شده است. اولین پالس کنترلی روش پیشنهادی در شکل ۴ باعث می‌شود غلظت قند خون از سطح بالاتر به سطح پایین‌تر سقوط کند و سپس پالس‌های دیگر برای تنظیم غلظت قند خون به سطح مرجع تزریق می‌شود. با نزدیک شدن غلظت قند خون به سطح مرجع، میزان تزریق انسولین کاهش می‌یابد.



شکل ۶: تاریخچه زمانی خطای تخمین حالت

Figure 6: State estimation error time history

تاریخچه زمانی خطاهای تخمین \tilde{z}_2, \tilde{x}_3 در شکل ۶ نشان داده شده است. از شکل ۶ می‌توان مشاهده کرد که ناظران پیشنهادی در بخش ۳-۲ می‌توانند حالت‌های سیستم z_2, x_3 را به صورت مجانبی تخمین بزنند.

۵-۲- بحث درباره نتایج

در شکل ۴، نتایج کنترل کننده پیشنهادی در این مقاله با نتایج کنترل کننده تناسبی-انتگرالی و مشتق‌گیر و کنترل کننده پس‌گام ارائه شده در [19] مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، کنترل کننده پیشنهادی ظرف ۵ دقیقه قند خون را از محدوده هایپرگلیسمی به سطح گلیسمی انتقال می‌دهد. در روش کنترل تناسبی-مشتق‌گیر-انتگرال‌گیر زمان انتقال به محدوده گلیسمی ۴۰ دقیقه است و در روش کنترل پس‌گام این زمان ۳۰ دقیقه است.

محدوده مطلوب قند خون در بیماران دیابتی ممکن است با توجه به سطح هموگلوبین گلیکوزیله و شرایط فردی بیماران متفاوت باشد. اما به طور کلی، اهداف کنترل قند خون در بیماران دیابتی، محدوده مطلوب قند خون قبل از صرف غذا (قند خون ناشتا) معمولاً بین ۷۰ تا ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است. همچنین، محدوده مطلوب قند خون ۲ ساعت پس از صرف غذا (قند خون پس از غذا) کمتر از ۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر معمولاً به عنوان هدف مطلوب در نظر گرفته می‌شود. باید توجه داشت که اهداف کنترل قند خون ممکن است بر اساس وضعیت سلامتی فرد و عوامل دیگری مانند سن، عوارض همراه دیابت، نیازهای درمانی خاص و نتایج آزمایشات دیگر تنظیم شود.

حداکثر مدتی که می‌توان قند خون در بیماران دیابتی از محدوده گلیسمی بیشتر باشد، بستگی به شرایط و وضعیت فردی هر بیمار دارد. اما در کل، قند خون بیش از محدوده گلیسمی به مدت طولانی می‌تواند به عوارض جدی و خطرناکی مانند افزایش خطر بروز عوارض عروقی، نوروپاتی، نفروپاتی، و سایر مشکلات مرتبط با دیابت منجر شود.

شایان ذکر است که در استفاده از روش کنترل پیشنهادی و کنترل پس گام هیپوگلیسمی اتفاق نمی افتد در حالی که استفاده از روش کنترل تناسبی-مشتق گیر-اننگرالی هیپوگلیسمی اتفاق می افتد. کمتر شدن سطح قند خون به زیر ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر، به عنوان حالت هیپوگلیسمی شناخته می شود و می تواند عوارض جدی و خطرناکی داشته باشد. برخی از عوارض هیپوگلیسمی شامل موارد زیر می باشند:

تهوع و استفراغ: هیپوگلیسمی می تواند باعث تهوع و استفراغ شود که می تواند به عدم توانایی در مصرف غذا و داروها منجر شود.

سردرد و سرگیجه: کاهش قند خون می تواند باعث سردرد، سرگیجه و احساس سرگیجه شود.

افزایش ضربان قلب و تعریق: هیپوگلیسمی می تواند باعث افزایش ضربان قلب و تعریق شدید شود.

ضعف و خستگی: کمبود قند خون می تواند باعث ضعف، خستگی و احساس بی اشتهایی شود.

تنشج و بی هوشی: در حالات شدید هیپوگلیسمی، ممکن است تنشج و حتی بی هوشی رخ دهد که نیاز به درمان فوری دارد.

عوارض عصبی و مغزی: هیپوگلیسمی ممکن است باعث عوارض عصبی و مغزی مانند اختلال در تمرکز و توجه، تاری دید، گیجی و گمراهی شود.

خطر بروز حوادث: افزایش خطر بروز حوادث مانند سقوط، تصادفات و اصابت به آسیب های جسمی و از بین رفتن وضعیت آگاهی نیز از عوارض جانبی هیپوگلیسمی است.

برخلاف تحقیقات پیشین که کنترل کننده نیازمند به اندازه گیری غلظت قند خون، غلظت انسولین از راه دور و پلاسما هستند، کنترل کننده پیشنهادی فقط به اندازه گیری غلظت قند خون نیاز دارد که به راحتی توسط حسگرهای گلوکز متر قابل اندازه گیری است. از اینرو دو ناظر جداگانه برای تخمین غلظت انسولین و پلاسما طراحی شده اند. نیاز به اندازه گیری غلظت انسولین از راه دور و در پلاسما در روش های کنترل قند خون دارای معایب مختلفی است که شامل موارد زیر می شود: اندازه گیری غلظت انسولین از راه دور و پلاسما ممکن است به دلیل پیچیدگی فنی و موردیت های تکنیکی، مثل استفاده از تجهیزات خاص مشکل باشد. همچنین، اندازه گیری غلظت انسولین از راه دور و در پلاسما به دلیل تأخیرهای مرتبط با جمع آوری نمونه، پردازش، و تجزیه و تحلیل، نتایج دقیق و به موقعی فراهم نکند. همچنین، استفاده از روش های اندازه گیری غلظت انسولین از راه دور و پلاسما با هزینه های بالایی همراه است. تأخیرات و خطاهای مرتبط با اندازه گیری غلظت انسولین از راه دور و در پلاسما ممکن است به دلیل عوامل متغیر مانند شرایط نگهداری، نوسانات فیزیولوژیکی و شرایط فردی، دقت و قابلیت تشخیص نتایج را کاهش دهد.

جهت اعتبارسنجی کلینکی داده ها در این بخش، عملکرد کنترل کننده پیشنهادی با در نظر گرفتن تنوع درون بیمار^۱ ارزیابی شده است. شبیه سازی به مدت یک روز (۱۴۴۰ دقیقه) با در نظر گرفتن سه اختلال وعده غذایی در طول روز انجام شده است.

شرایط اولیه حالت های سیستم $X_p(0) = \gamma m U / l$, $X_r(0) = 0 \text{ mi n}^{-1}$, $X_1(0) = 8.0 \text{ mg / dl}$ در نظر گرفته شده است همچنین اختلال اولیه ناشی از وعده غذایی در نظر گرفته نشده است، یعنی $X_p(0) = 0 \text{ mg / dl} / \text{mi n}$ جنبه های زیر در این طرح کلی برای تنوع بین بیمار در نظر گرفته شده است: (الف) 100 شبیه سازی مونت کارلو در ابتدای هر شبیه سازی جدید در نظر گرفته شده است. شایان ذکر است که کنترل کننده با مقادیر اسمی پارامترهای سیستم شبیه سازی شده است. پارامترهای مدل به طور تصادفی از محدوده ذکر شده در جدول ۳ انتخاب شده است. مقدار پارامتر p_1 به طور تصادفی بین $0.25 \pm$ از مقدار اسمی آن انتخاب گردیده است. (ب) برای واقعی تر کردن شبیه سازی سه وعده غذایی با نرخ بالای قند در خون 75.0 mi n بر این اساس در نظر گرفته شده است. ضریب بهره های کنترل کننده و مشاهده گر برای شبیه سازی مشابه سناریوی یک در نظر گرفته شده است.

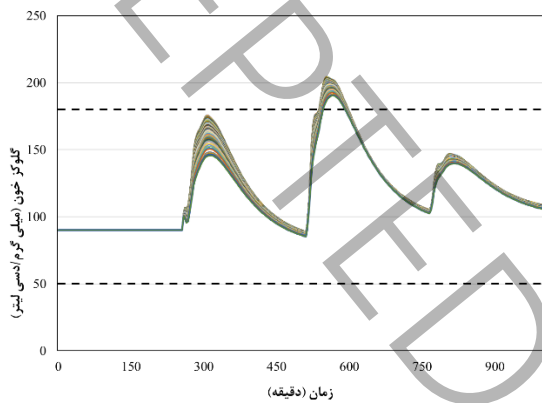
جدول ۳: نامعینی در پارامترهای سیستم [۴۷]

Table 3: Uncertainties in system parameters [47]

پارامترهای سیستم	مقادیر نامی پارامترها	بازه تغییر پارامترها
p_1 پارامتر	1×10^{-7}	$[0.7, 1.3] \times 10^{-7}$
p_2 پارامتر	0.15	$[0.15, 0.55]$
p_3 پارامتر	2×10^{-6}	$[1.4, 2.6] \times 10^{-6}$
p_4 پارامتر	0.2	$[0.14, 0.26]$
p_5 پارامتر	0.05	$[0.04, 0.06]$

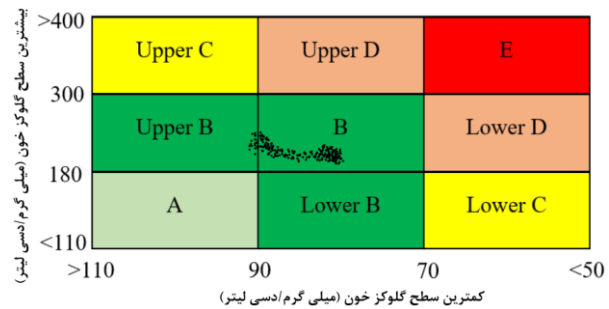
¹ Inter-and intra-patient variability

برای مطالعات کلینیکی و تجزیه و تحلیل مقاومت کنترل کننده در برابر عدم قطعیت در پارامترهای سیستم و اختلالات خارجی، عملکرد کنترل کننده برای ۱۰۰ بیمار تصادفی مختلف انتخاب شده و با پارامترهای مختلف تجزیه و تحلیل شده است و تجزیه و تحلیل تنوع شبکه کنترل در شکل ۷ نشان داده شده است. تنوع بیمار با توجه به تغییر پارامترهای سیستم به طور تصادفی در طول شبیه‌سازی انجام می‌شود و نتایج در شکل ۸ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل یک روش تحلیلی است که برای بررسی واریابیتی یا نوسانات در کنترل یک سیستم استفاده می‌شود. این روش اغلب در زمینه‌هایی مانند علوم کامپیوتر، مهندسی، علوم پزشکی و سیستم‌های کنترلی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مفهوم کنترل گلوکز خون، تجزیه و تحلیل شبکه‌ای واریابیتی با به کار بردن روش‌های تحلیلی امکان ارزیابی کارایی استراتژی‌های مختلف کنترل گلوکز را فراهم می‌سازد. این اطلاعات می‌توانند به پزشکان و متخصصان سلامت کمک کنند تا راهکارهای بهتری برای کنترل موثرتر گلوکز خون را تعیین کنند و به بیماران دیابتی کمک کنند تا بهبودی در مدیریت بیماری خود داشته باشند.



شکل ۸: مسیره‌های قند خون برای بیماران مجازی دیابت نوع ۱ تحت عدم قطعیت‌های پارامتری

Figure 8: Blood glucose trajectories for virtual type 1 diabetes patients under parameter uncertainties



شکل ۷: تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل برای بیماران دیابت نوع ۱

Figure 7: CVGA of type 1 diabetes patients

شکل‌های ۷ و ۸ تایید می‌کنند که ۱۰۰٪ کمترین مقدار غلظت خون بیشتر از 70 mg/dl و بیشترین مقدار غلظت خون کمتر از 250 mg/dl است. به عبارت دیگر روش کنترلی پیشنهاد شده برای ۱۰۰ بیمار با مشخصات متنوع توانسته است قند خون را در محدوده گلیسمی قرار دهد بدون رخ دادن هایپرگلیسمی یا هیپوگلیسمی.

۶- نتیجه‌گیری

این مقاله یک روش نوین برای کنترل قند خون در مدل برگمان با استفاده از رویکرد پس‌گام را معرفی می‌کند. در این روش، غلظت پلاسما و انسولین با استفاده از مشاهده‌گرهای غیرخطی تخمین زده می‌شوند. پایداری مجانبی سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف اثبات شده است. همچنین اثبات شده است که سیستم در حضور عدم قطعیت در پارامترهای سیستم و اختلالات خارجی به صورت محدود بودن ورودی-خروجی پایدار است. کنترل کننده پیشنهادی فقط به اندازه‌گیری غلظت قند خون نیاز دارد و از پایداری مجانبی سیستم اطمینان می‌دهد. نتایج شبیه‌سازی عملکرد رضایت‌بخش کنترل کننده پیشنهادی را در مقایسه با مطالعات مرتبط قبلی تأیید می‌کند. با استفاده از روش پیشنهادی نتایج تنظیم بهتری بدون نیاز به اندازه‌گیری انسولین از راه دور و غلظت انسولین پلاسما به دست آمده است. نتایج تأیید می‌کنند که کنترل کننده پیشنهادی می‌تواند در حضور اختلالات ناشی از وعده غذایی و نامعینی در پارامترهای سیستم به صورت مجانبی غلظت قند خون را با تزریق مناسب انسولین کنترل کند.

علائم انگلیسی

P_1 فاکتور تأثیرگذاری گلوکز، \min^{-1}

p_7	تاخیر در رفتار انسولین، \min^{-1}
p_8	پارامتر بیمار، $mU L^{-1} \min^{-2}$
p_9	نرخ تنزل انسولین، \min^{-1}
p_{10}	اختلال در وعده غذایی، \min^{-1}
I_b	انسولین بازال، $mU L^{-1}$
G_b	گلوکز بازال، $mMol L^{-1}$
x_1	غلظت قند، mg/dL
x_2	غلظت انسولین از راه دور، \min^{-1}
x_3	غلظت انسولین پلاسما، mU/l
U	نرخ تزریق خارجی انسولین، $mU/l/min$

پیوست ۱:

با مشتق گیری از رابطه (۴) نسبت به زمان و جایگذاری رابطه (۱-الف) در نتیجه خواهیم داشت

$$\dot{X}_1 = \frac{\dot{x}_1}{x_1} = \frac{-p_1(x_1 - G_b) - x_1 x_2 + x_4}{x_1} = -p_1 + \frac{p_1 G_b}{x_1} - x_2 + \frac{x_4}{x_1} \quad (58)$$

از اینرو

$$\dot{X}_1 = -p_1 + p_1 G_b e^{-x_1} - x_2 + x_4 e^{-x_1} \quad (59)$$

با در نظر گرفتن خطای تنظیم z_1 با رابطه (۶-الف) و مشتق گیری از رابطه (۶-الف) نسبت به زمان و با توجه به ثابت بودن مقدار مرجع، به

دست می آوریم

$$\dot{z}_1 = \dot{X}_1, \quad (60-الف)$$

$$\ddot{z}_1 = \ddot{X}_1. \quad (60-ب)$$

مشتق گیری از رابطه (۵۹) نسبت به زمان، نتیجه می دهد

$$\ddot{X}_1 = -p_1 G_b \dot{X}_1 e^{-x_1} - \dot{x}_2 + \dot{x}_4 e^{-x_1} - x_4 \dot{X}_1 e^{-x_1}. \quad (61)$$

با در نظر گرفتن رابطه (۵۹)، داریم

$$x_2 = -\dot{X}_1 - p_1 + p_1 G_b e^{-x_1} + x_4 e^{-x_1}. \quad (62)$$

جایگذاری معادله (۶۲) در معادله (۶۱) و با در نظر گرفتن معادله (۵۹)، به دست می آوریم

$$\ddot{X}_1 = \ddot{z}_1 = -p_1 G_b \dot{X}_1 e^{-x_1} + p_2 [-\dot{X}_1 - p_1 + p_1 G_b e^{-x_1} + x_4 e^{-x_1}] + p_3 (x_3 + I_b) - p_5 x_4 e^{-x_1} - x_4 \dot{X}_1 e^{-x_1}. \quad (63)$$

بباید دهید تعریف کنیم

$$\bar{f}(X_1, \dot{X}_1) = -p_1 G_b \dot{X}_1 e^{-x_1} + p_2 [-\dot{X}_1 - p_1 + p_1 G_b e^{-x_1}] + p_3 I_b, \quad (64)$$

$$Y(X_1, \dot{X}_1) = p_2 e^{-x_1} - p_5 e^{-x_1} - \dot{X}_1 e^{-x_1}.$$

در نتیجه، معادله (۶۳) را می توان به صورت زیر بازنویسی کرد

$$\dot{z}_1 = \ddot{z}_1 = \bar{f}(X_1, \dot{X}_1) + Y(X_1, \dot{X}_1) x_4 + p_3 x_3. \quad (65)$$

در نظر گرفتن همزمان روابط (۶-الف) و (۶-ب) نتیجه می دهد

$$\dot{z}_1 = z_2 - \Lambda z_1. \quad (66)$$

مشتق گیری از رابطه (۶-ب) نسبت به زمان نتیجه می دهد

$$\dot{z}_2 = \ddot{X}_1 + \Lambda \dot{z}_1. \quad (67)$$

جایگذاری رابطه (۶۵) در رابطه (۶۷) نتیجه می دهد

$$\dot{z}_2 = \bar{f}(X_1, \dot{X}_1) + Y(X_1, \dot{X}_1) x_4 + p_3 x_3 + \Lambda (z_2 - \Lambda z_1). \quad (68)$$

بباید تعریف کنیم

$$f(\cdot) = \bar{f}(\cdot) + \Lambda z_2 - \Lambda^2 z_1. \quad (69)$$

با در نظر گرفتن تعریف (69) رابطه (68) به صورت زیر قابل نوشتن است

$$\dot{z}_2 = f(X_1, \dot{X}_1) + Y(X_1, \dot{X}_1)x_4 + p_3 x_3. \quad (70)$$

پیوست ۲- دینامیک خطاهای سیستم

در این بخش دینامیک خطای حاکم بر حالات سیستم محاسبه می‌شود.

پیوست ۱-۲ دینامیک خطاهای حاکم بر Z_p

در بخش ۳-۱ نشان داده شده است که متغیر x_p^* را می‌توان به عنوان متغیر راهنما برای کنترل وضعیت Z_p در نظر گرفت. در ادامه دینامیک خطای حاکم بر حالت Z_p محاسبه می‌شود.

با در نظر گرفتن اینکه سیگنال مرجع ثابت است، یعنی $\dot{X}_{1r} = 0$ و با جمع و تفریق $f(X_{1r}, \dot{X}_1)$, $f(X_{1r}, 0)$, $Y(X_{1r}, \dot{X}_1)$, $Y(X_{1r}, 0)$ به سمت راست معادله (70)، به دست می‌آوریم

$$\begin{aligned} \dot{z}_2 = & (f(X_1, \dot{X}_1) - f(X_{1r}, \dot{X}_1)) + (f(X_{1r}, \dot{X}_1) - f(X_{1r}, 0)) + f(X_{1r}, 0) \\ & + [(Y(X_1, \dot{X}_1) - Y(X_{1r}, \dot{X}_1)) + (Y(X_{1r}, \dot{X}_1) - Y(X_{1r}, 0)) + Y(X_{1r}, 0)] x_4 + p_3 x_3. \end{aligned} \quad (71)$$

نکته: به سادگی می‌توان تأیید کرد که اگر یک تابع دلخواه مانند $g(x, y)$ یک تابع پیوسته باشد، آنگاه

$$g(x, y_1) - g(x, y_2) = A(y_1 - y_2), \quad (72)$$

که

$$A = \int_0^1 \frac{\partial g}{\partial y}(x, t y_1 + (1-t) y_2) dt. \quad (73)$$

با توجه به نکته بالا خواهیم داشت

$$f(X_1, \dot{X}_1) - f(X_{1r}, \dot{X}_1) = \bar{F}_1 (X_1 - X_{1r}) = \bar{F}_1 z_1, \quad (74\text{-الف})$$

$$f(X_{1r}, \dot{X}_1) - f(X_{1r}, 0) = \bar{F}_2 (\dot{X}_1 - 0) = \bar{F}_2 (z_2 - \Lambda z_1), \quad (74\text{-ب})$$

$$Y(X_1, \dot{X}_1)x_4 - Y(X_{1r}, \dot{X}_1)x_4 = \bar{F}_3 (X_1 - X_{1r}) = \bar{F}_3 z_1, \quad (74\text{-پ})$$

$$Y(X_{1r}, \dot{X}_1)x_4 - Y(X_{1r}, 0)x_4 = \bar{F}_4 (\dot{X}_1 - 0) = \bar{F}_4 (z_2 - \Lambda z_1), \quad (74\text{-ت})$$

که در آن توابع $\bar{F}_1, \bar{F}_2, \bar{F}_3, \bar{F}_4$ بر این اساس از معادله (73) محاسبه می‌شوند. از اینرو به دست می‌آوریم

$$\dot{z}_2 = \bar{F}_1 z_1 + \bar{F}_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3 x_3, \quad (75)$$

که

$$F_1 = \bar{F}_1 - \bar{F}_2 \Lambda + \bar{F}_3 - \bar{F}_4 \Lambda, \quad F_2 = \bar{F}_2 + \bar{F}_4. \quad (76)$$

به راحتی می‌توان تأیید کرد که در هر مجموعه‌ای که حالت‌های سیستم در آن محدود است، توابع F_1 و F_2 محدود خواهند بود. جایگزینی

x_p^* از معادله (15) در معادله (75)، بدست می‌آوریم

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + p_3(\alpha e_1 + e_2 + k_1 k_2 z_1) - f(X_{1r}, 0) - p_3 k_1 k_2 z_1 - k_2 \hat{z}_2 \quad (77)$$

در نتیجه به دست می‌آوریم

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 \hat{z}_2 + p_3[\alpha e_1 + e_2]. \quad (78)$$

با در نظر گرفتن تعاریف (12-الف) می‌توانیم معادله (78) را بازآرایی کنیم به گونه‌ای که

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2 (z_2 - \hat{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2. \quad (79)$$

پیوست ۲-۲ دینامیک خطاهای حاکم بر \bar{Z}_p

معادله دینامیکی حاکم بر خطای تخمین \bar{z}_p در ادامه محاسبه می‌شود. با مشتق‌گیری از معادله (19) نسبت به زمان، به دست می‌آوریم

$$\dot{\hat{z}}_2 = k_1 \dot{z}_1 + \dot{\eta}. \quad (80)$$

جایگزینی \bar{z}_p از معادله (7) و $\dot{\eta}$ از معادله (20) به دست می‌آوریم

$$\begin{aligned}\dot{\hat{z}}_2 &= k_1(z_2 - \Lambda z_1) + (k_1 \Lambda - k_1^2)z_1 - k_1 \eta, \\ &= k_1(z_2 - k_1 z_1 - \eta).\end{aligned}\quad (81)$$

با در نظر گرفتن معادله (81) و تعریف (12-الف) به دست می‌آوریم

$$\dot{\hat{z}}_2 = k_1 \tilde{z}_2. \quad (82)$$

مشتق‌گیری از تعریف (12-الف) نسبت به زمان، و جایگذاری \dot{z}_1 از معادله (25) و $\dot{\hat{z}}_1$ از معادله (82)، به دست می‌آوریم

$$\begin{aligned}\dot{\tilde{z}}_2 &= \dot{z}_2 - \dot{\hat{z}}_2, \\ &= F_1 z_1 + F_2 z_2 - k_2(z_2 - \tilde{z}_2) + p_3 \alpha e_1 + p_3 e_2 - k_1 \tilde{z}_2.\end{aligned}\quad (83)$$

پیوست 2-3 دینامیک خطاهای حاکم بر e_1

معادله حاکم بر خطای e_1 در ادامه محاسبه می‌شود. با مشتق‌گیری از معادله (21) نسبت به زمان، به دست می‌آوریم

$$\dot{\hat{x}}_3 = 2\alpha p_3 \dot{z}_1 + \dot{\lambda}. \quad (84)$$

با جایگزین کردن \dot{z}_1 و $\dot{\lambda}$ به ترتیب از معادلات (7) و (22)، به دست می‌آوریم

$$\dot{\hat{x}}_3 = 2\alpha p_3(z_2 - \Lambda z_1) + 2\alpha p_3 \Lambda z_1 - p_3 \alpha \hat{z}_2 - p_4(\hat{x}_3 + I_b) + v. \quad (85)$$

با مشتق‌گیری از معادله (12-ب) نسبت به زمان، به دست می‌آوریم

$$\dot{e}_1 = \frac{1}{\alpha}(\dot{\hat{x}}_3 - \dot{x}_3). \quad (86)$$

جایگذاری \dot{x}_3 از رابطه (3-ب) و $\dot{\hat{x}}_3$ از رابطه (85) در رابطه (86) به دست می‌آوریم

$$\alpha \dot{e}_1 = -p_4(x_3 + I_b) + v - (2\alpha p_3(z_2 - \Lambda z_1) + 2\alpha p_3 \Lambda z_1 - p_3 \alpha \hat{z}_2 - p_4(\hat{x}_3 + I_b) + v(t)) \quad (87)$$

با ساده‌سازی رابطه (87)، به دست می‌آوریم

$$\begin{aligned}\alpha \dot{e}_1 &= -p_4(x_3 - \hat{x}_3) - \alpha p_3(2z_2 - \hat{z}_2), \\ &= -p_4 \alpha e_1 - \alpha p_3(z_2 + \tilde{z}_2).\end{aligned}\quad (88)$$

همانطور که در بخش 3-3 ذکر شده است، ورودی کنترل v به عنوان متغیر راهنما برای کنترل وضعیت e_1 در نظر گرفته می‌شود.

پیوست 2-4 دینامیک خطاهای حاکم بر e_2

معادله حاکم بر خطای e_2 در ادامه محاسبه می‌شود. مشتق‌گیری از x_3^* از معادله (15) نسبت به زمان نتیجه می‌دهد

$$\dot{x}_3^* = \frac{1}{p_3}[-Y(X_{1r}, 0)(\dot{\hat{x}}_3 + \dot{\sigma}) - p_3 k_2 k_1(z_2 - \Lambda z_1) - k_2 k_1 \tilde{z}_2]. \quad (89)$$

با مشتق‌گیری از تعریف e_2 با رابطه (14)، به دست می‌آوریم

$$\dot{e}_2 = \dot{\hat{x}}_3 - \dot{x}_3^* - k_1 k_2 \dot{z}_1. \quad (90)$$

جایگزینی معادلات (85)، (89)، و (7) در معادله (90) خواهیم داشت

$$\begin{aligned}\dot{e}_2 &= 2\alpha p_3 z_2 - p_3 \alpha \hat{z}_2 - p_4(\hat{x}_3 + I_b) + v + \frac{1}{p_3}[p_3 k_2 k_1(z_2 - \Lambda z_1) + k_2 k_1 \tilde{z}_2] \\ &\quad - k_2 k_1(z_2 - \Lambda z_1)\end{aligned}\quad (91)$$

معادله (91) را می‌توان دوباره مرتب کرد و ورودی کنترلی از معادله (23) را در نتیجه جایگذاری کرد تا به دست آوریم

$$\dot{e}_2 = A z_2 - p_3 \alpha \hat{z}_2 - p_4(\hat{x}_3 + I_b) + B \tilde{z}_2 - A \hat{z}_2 + p_3 \alpha \hat{z}_2 + p_4(\hat{x}_3 + I_b) - k_1 k_2 k_3 e_2 \quad (92)$$

که A و B قبلاً توسط معادلات (73) و (94) تعریف شده‌اند. در نتیجه، معادله (92) را می‌توان به صورت زیر ساده کرد

$$\begin{aligned}\dot{e}_2 &= A(z_2 - \hat{z}_2) + B \tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2, \\ &= (A + B) \tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2.\end{aligned}\quad (93)$$

$$B = \frac{k_2 k_1}{p_3} + \frac{1}{p_3} Y^2(X_{1r}, 0).$$

(٩٤)

منابع و مراجع

- [1] J.W. Maina, Understanding the types and causes of diabetes mellitus, 2018.
- [2] J.F. Yale, B. Paty, P.A. Senior, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Hypoglycemia, Canadian journal of diabetes, 42 (2018) S104-S108.
- [3] M.G. Tinajero, V.S. Malik, An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective, Endocrinology and Metabolism Clinics, 50(3) (2021) 337-355.
- [4] A. Cinar, Artificial pancreas systems: An introduction to the special issue, IEEE Control Systems Magazine, 38 (2018) 26-29.
- [5] A. Bhattacharjee, A. Easwaran, M.K.-S Leow, N. Cho, Evaluation of an artificial pancreas in in silico patients with online-tuned internal model control, Biomedical Signal Processing and Control, 41 (2018) 198-209.
- [6] A. Haidar, The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes, IEEE Control Systems Magazine, 36 (2016)
- [7] P. Colmegna, R.S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, Linear parameter-varying model to design control laws for an artificial pancreas, Biomedical Signal Processing and Control, 40 (2018) 204-213.
- [8] S.D. Patek, M.D. Breton, Y. Chen, C. Solomon, B. Kovatchev, Linear quadratic gaussian-based closed-loop control of type 1 diabetes, Journal of Diabetes Science and Technology, 1 (2007) 834-841.
- [9] S. Skogestad, Simple analytic rules for model reduction and PID controller tuning, Journal of process control, 13 (2003) 291-309.
- [10] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovic, H. Zisser, D.E. Seborg, An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes, IEEE transactions on biomedical engineering, 55 (2008).
- [11] A. Nath, R. Dey, V.E. Balas, Closed loop blood glucose regulation of type 1 diabetic patient using Takagi-Sugeno fuzzy logic control, In International Workshop Soft Computing Applications, (2016) 286-296.
- [12] A.Y.B. Sasi, M.A. Elmalki, A fuzzy controller for blood glucose-insulin system, 2013.
- [13] M. Elhoushy, B.A. Zalam, A. Sayed, Automated blood glucose regulation for nonlinear model of type-1 diabetic patient under uncertainties: GWOCS type-2 fuzzy approach, Biomed. Eng. Lett. 14 (2024) 127-151.
- [14] A. Sharma, H.P. Nilam, H.P. Singh, Computer-controlled diabetes disease diagnosis technique based on fuzzy inference structure for insulin-dependent patients, Applied Intelligence, 53(2) (2023) 1945-1958.
- [15] Z. Kochaki, M.R. Yousefi, K. Shojaei, Blood glucose control for type 1 diabetic patients: robust fuzzy adaptive approach, Journal of Intelligent Procedures in Electrical Technology, 14(53) (2023) 171-188.
- [16] S. Yan, L.L. Chu, Y. Cai, Robust H_∞ control of T-S fuzzy blood glucose regulation system via adaptive event-triggered scheme, Biomedical Signal Processing and Control, 83 (2023) 104643.
- [17] S. Langarica, M. Rodriguez-Fernandez, F. Núñez, F.J. Doyle III, A meta-learning approach to personalized blood glucose prediction in type 1 diabetes, Control Engineering Practice, 135 (2023) 105498.
- [18] S. Das, A. Nath, R. Dey, S. Chaudhury, Glucose regulation in diabetes patients via insulin pump: A feedback linearisation approach, In Innovations in infrastructure, (2019) 55-65.
- [19] S.A. Babar, I.A. Rana, M. Arslan, M.W. Zafar, Integral backstepping based automated control of blood glucose in diabetes mellitus type 1 patients, IEEE Access, 7 (2019) 173286-173293.
- [20] S. Ahmad, N. Ahmed, M. Ilyas, W. Khan, Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients, Biomedical Signal Processing and Control, 38 (2017) 200-211.
- [21] W. Alam, N. Ali, S. Ahmad, J. Iqbal, Super twisting control algorithm for blood glucose regulation in type 1 diabetes patients, In 15th International Bhurban Conference on Applied Sciences and Technology, (2018) 298-303.
- [22] N.T. Parsa, A.R. Vali, R. Ghasemi, Back stepping sliding mode control of blood glucose for type I diabetes, World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering, 8 (2014) 779-783.
- [23] A.G.G. Hernández, L. Fridman, A. Levant, Y. Shtessel, R. Leder, C.R. Monsalve, S.I. Andrade, High-order sliding-mode control for blood glucose: Practical relative degree approach, Control Engineering Practice, 21 (2013) 747-758.
- [24] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, D.U. Campos-Delgado, Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem, Control engineering practice, 12 (2004) 1179-1195.
- [25] L. Kovács, Linear parameter varying (LPV) based robust control of type-I diabetes driven for real patient data, Knowledge-Based Systems, 122 (2017) 199-213.
- [26] H. Khan, J.K. Tar, I. Rudas, L. Kovács, G. Eigner, Receding horizon control of type 1 diabetes mellitus by using nonlinear programming, Complexity, 2018.

- [27] W. Alam, Q. Khan, R.A. Riaz, R. Akmeliawati, I. Khan, K.S. Nisar, Gain scheduled observer-based finite-time control algorithm for an automated closed-loop insulin delivery system, *IEEE Access*, 8 (2020)103088-103099.
- [28] D.K. Parrish, D.B. Ridgely, Control of an artificial human pancreas using the SDRE method, In *Proceedings of the American Control Conference*, 2 (1997) 1059-1060.
- [29] C. Li, R. Hu, Fuzzy-PID control for the regulation of blood glucose in diabetes, In *WRI Global Congress on Intelligent Systems*, 2 (2009) 170-174.
- [30] M. Homayounzade, Variable structure robust controller design for blood glucose regulation for type 1 diabetic patients: A backstepping approach, *IET Systems Biology*, 2021.
- [31] T. Zhou, J.L. Dickson, J. Geoffrey Chase, Autoregressive modeling of drift and random error to characterize a continuous intravascular glucose monitoring sensor, *Journal of diabetes science and technology*, 12 (2018) 90-104.
- [32] C.E. De Block, P. Rogiers, P.G. Jorens, T. Schepens, C. Scuffi, L.F. Van Gaal, A comparison of two insulin infusion protocols in the medical intensive care unit by continuous glucose monitoring, *Annals of intensive care*, 6 (2016) 1-13.
- [33] T. Wollersheim, L.J. Engelhardt, J. Pachulla, R. Moergeli, S. Koch, C. Spies, ..., S. Weber-Carstens, Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial, *Annals of intensive care*, 6 (2016) 1-13.
- [34] T. Zhou, J.L. Dickson, G.M. Shaw, J.G. Chase, Continuous glucose monitoring measures can be used for glycemic control in the ICU: an in-silico study, *Journal of diabetes science and technology*, 12 (2018) 7-19.
- [35] A. Borri, F. Cacace, A. De Gaetano, A. Germani, C. Manes, P. Palumbo, S. Panunzi, P. Pepe, Luenberger-like observers for nonlinear time-delay systems with application to the artificial pancreas: The attainment of good performance, *IEEE Control Systems Magazine*, 37 (2017a) 33-49.
- [36] A. Borri, P. Palumbo, C. Manes, S. Panunzi, A. De Gaetano, Sampled-data observer-based glucose control for the artificial pancreas, *Acta Polytechnica Hungarica*, 14 (2017b) 79-94.
- [37] A. Nath, D. Deb, R. Dey, Robust observer-based adaptive control of blood glucose in diabetic patients, *International Journal of Control*, (2020) 1-14.
- [38] A. György, L. Kovács, P. Szalay, D.A. Drexler, B. Benyó, Z. Benyó, Quasi-model-based control of type 1 diabetes mellitus, *Journal of Electrical and Computer Engineering*, 4 (2011a).
- [39] A. György, L. Kovács, P. Szalay, D.A. Drexler, B. Benyó, Z. Benyó, Quasi-model-based control of type 1 diabetes mellitus, *Journal of Electrical and Computer Engineering*, 4 (2011b).
- [40] W. Liu, F. Tang, Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels, *Journal of Theoretical Biology*, 252 (2008) 608-620.
- [41] M. Mera, A. Polyakov, W. Perruquetti, Finite-time attractive ellipsoid method: implicit lyapunov function approach, *International Journal of Control*, 89 (2016) 1079-1090.
- [42] L. Kovács, G. Eigner, M. Siket, L. Barkai, Control of diabetes mellitus by advanced robust control solution, *IEEE Access*, 7 (2019) 125609-125622.
- [43] H. Khalil, *Nonlinear Systems*, Pearson; 3rd edition, 2001.
- [44] J.J.E. Slotine, W. Li, *Applied nonlinear control*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice hall, 1991.
- [45] M. Homayounzade, Variable structure robust controller design for blood glucose regulation for type 1 diabetic patients: A backstepping approach, *IET Systems Biology*, 15(6) (2021) 173-83.
- [46] G. Pacini, R.N. Bergman, MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test, *Computer methods and programs in biomedicine*, 23(2) (1986) 113-122.
- [47] R.N. Bergman, L.S. Phillips, C. Cobelli, Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose, *The Journal of clinical investigation*, 68(6) (1981) 1456-1467.
- [48] H. Thabit, R. Hovorka, M. Evans, Artificial pancreas: the bridge to a cure for type 1 diabetes, *European Diabetes Nursing*, 9(2) (2012) 56-60.
- [49] K. Rebrin, G.M. Steil, Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?, *Diabetes technology & therapeutics*, 2(3) (2000) 461-472.
- [50] R. Leproult, E. Van Cauter, Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism, *Pediatric Neuroendocrinology*, 17 (2010) 11-21.

Observer-based Controller Design for Blood Glucose Regulation for Type 1 Diabetic Patients

Mohamadreza Homayounzade

Mechanical Engineering Department, Fasa University, Fasa, Iran, E-mail: homayounzade.m@fasau.ac.ir,
Corresponding author.

ABSTRACT

In this paper, an observer-based nonlinear controller for regulating blood glucose concentrations (BGC) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) is proposed. The virtual patient model considered is the extended Bergmann minimal model, which is augmented by a meal disturbance and adapted to represent the insulin-glucose homeostasis of T1DM. The backstepping (BS) technique is used to design a closed-loop feedback controller. The proposed controller does not need to measure insulin, plasma concentrations, while improving control performance and robustness against uncertainty. Insulin concentration and plasma levels are estimated using state observers. These estimations are used as feedback to the controller. The asymptotic stability of the observer-based controller is proved using the Lyapunov theorem. Moreover, it is proved that the system is bounded input-bounded output (BIBO) stable in the presence of uncertainties generated by uncertain parameters and external disturbances. For realistic situations, we consider only the BGC to be available for measurement, and additionally, inter-and intra-patient variability of system parameters is considered. The results confirm that the proposed controller can asymptotically regulate BGC by appropriate injection of insulin under meal disturbance and $\pm 25\%$ of variations in system parameters.

KEYWORDS

Asymptotic stability; backstepping approach; blood glucose concentration; Lyapunov theorem; observer design.