

Glucose Regulation in Type 1 Diabetes Mellitus with Model Reference Adaptive Control and Modified Smith Predictor

Z. Tashakorizade¹, N. Naghavi^{2,*}, S. K. Hosseini Sani²

¹M. S. student, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

²Assistant Professor, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Abstract

Nature of the system, a novel adaptive control structure has been proposed for time-delayed systems, which is a combination of the model reference adaptive control with modified Smith Predictor. Due to extensive variability among patients in metabolism, an in silico trial consisting of 30 patients with random changes and sinusoidal oscillation in parameters of Dalla Man glucose-insulin model has been used to simulate the personal variability in the glucose control system. Performance of the proposed algorithm has been compared to the PID controller with Smith Predictor, based on the quantitative and qualitative indicators. Simulation results show that the proposed control scheme is effective in fasting conditions, meal disturbance rejection, and robustness against inter-patients variability. Insulin therapy for type 1 diabetes patients often causes high fluctuations in their blood glucose and hypoglycemic/hyperglycemic events. Closed loop control of blood glucose using artificial pancreas can improve life quality of patients. In this paper, physiological behaviour of the system has been modeled inversely using daily patient data acquired GIM simulator. Then, considering the delayed.

Keywords: *Type 1 diabetes mellitus, Model reference adaptive control, Time delayed system, Smith Predictor*

* Corresponding author

Address: Nadia Naghavi, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
Tel: +98 51 38805080
Fax: +98 5138763301
E-mail: n.naghavi@um.ac.ir

تنظیم سطح گلوکز خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک به روش تطبیقی مدل مرجع و پیش‌بین اسمیت اصلاح یافته

زینب تشکری زاده^۱، نادیا نقوی^{۲*}، سید کمال حسینی ثانی^۲

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

^۲ استادیار گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

در حال حاضر، تزریق انسولین در بیماران دیابت نوع یک، اغلب موجب نوسان‌های شدید در قند خون آن‌ها شده و منجر به رخداد‌های هایپرگلیسمی/هایپوگلیسمی می‌شود. کنترل حلقه بسته گلوکز توسط پانکراس مصنوعی کیفیت زندگی بیماران دیابت نوع یک را بهبود می‌دهد. درین مقاله، با استفاده از سیمولاتور GIM، داده‌ی بیمار دیابتی در طول شبانه‌روز به دست آمده و سپس به مدل-سازی معکوس رفتار فیزیولوژیکی سیستم پرداخته شد. نظر به ماهیت تأخیری سیستم، در گام بعد، ساختار کنترلی جدیدی برای سیستم‌های تأخیردار پیشنهاد شده‌است که تلفیقی از کنترل مدل مرجع تطبیقی و پیش‌بین اسمیت اصلاح یافته است. با توجه به تنوع پذیری گسترده‌ی متابولیسم بیماران مختلف در دنیای واقعی، جمعیتی از ۳۰ بیمار به صورت مجازی و با در نظر گرفتن تغییرات تصادفی و نوسان‌های سینوسی در پارامترهای مدل گلوکز/انسولین دالمن ایجاد شد تا تغییر پذیری بین فردی سیستم تنظیم گلوکز پیاده سازی شود. عملکرد الگوریتم طراحی شده، براساس شاخص‌های کمی و کیفی مورد ارزیابی قرار گرفت و با کنترلر PID در ساختار پیش‌بین اسمیت مقایسه شد. نتایج حاکی از عملکرد مناسب کنترلر پیشنهادی در شرایط ناشتا، دفع اغتشاش غذا و توانایی آن در برابر تغییر پذیری بین بیماران است.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع یک، کنترل تطبیقی مدل مرجع، سیستم تأخیردار، پیش‌بین اسمیت

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی برق
تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۰۵۰۸۰-۰۵۱ دورنگار: ۰۵۱-۳۸۷۶۳۳۰۱، پیام نگار: n.naghavi@um.ac.ir

۱- مقدمه

تنظیم قندخون در بیماران دیابتی، یکی از مسایل کنترلی بسیار مهم در حوزه سیستم‌های پزشکی است. درغیاب سنسورهای گلوکز قابل اطمینان، استراتژی کنترلی نمی‌تواند از استراتژی حلقه‌ی باز فراتر رود.

در سال‌های اخیر، با پیشرفت سنسورهای گلوکز زیرجلدی، راهی برای استراتژی‌های کنترلی حلقه‌ی بسته به صورت خودکار گشوده شده‌است. در حقیقت، مجموعه‌ی یک دستگاه سنسور گلوکز، یک الگوریتم کنترلی و پمپ انسولین زیر جلدی است که باهم پانکراس مصنوعی نامیده می‌شود و توانایی تنظیم غلظت گلوکز خون بیماران دیابتی را مانند پانکراس افراد سالم دارد.

در مسأله‌ی کنترل قندخون، استراتژی‌های کنترلی بر پایه‌ی مدل کنترل تطبیقی [۱، ۲]، کنترل بهینه [۳، ۴]، کنترل پیش‌بین [۵-۸] و کنترل نرم بی‌نهایت [۹، ۱۰] است که با شبیه‌سازی و مطالعات تجربی ارزیابی شد. درین روش‌ها محدودیت اصلی در عملکرد کنترلر است که به صحت مدل استفاده شده برای نمایش دینامیک انسولین/گلوکز، وابسته است. بیش‌تر مدل‌های انسولین/گلوکز که در مقالات ارائه شده‌اند، مدل‌های محفظه‌ای فیزیولوژیکی هستند که به طور عمومی تنها نمایشی از بیمار متوسط تحت شرایط خاص را نشان می‌دهند [۶، ۱۱-۱۳].

تعداد زیاد پارامترهای شناسایی شده و ماهیت غیرخطی مدل، تعیین این مدل‌ها را برای هر بیمار مشکل می‌سازد. محدودیت دیگر کنترلرهای مبتنی بر مدل، آن است که به مدل‌های تفصیلی اغتشاش [۶، ۱۴] و وارد کردن اطلاعات مصرف غذا توسط بیمار نیاز دارند [۱۵، ۱۶].

در افراد سالم، سلول‌های بتای پانکراس ترشح انسولین را بر عهده دارند. استراتژی کنترل PID (که فاقد مدل است) پاسخ‌های فاز اول و دوم پانکراس را تقلید می‌کند که بدین لحاظ جالب توجه است. استیل و هم‌کارانش، کنترلر PID زمان گسسته را به صورت کلینیکی بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک تست کرد. نتایج تست کلینیکی، حاکی از کاهش بارز رخدادهای هایپوگلیسمی (قندخون کمتر از

۷۰ mg/dl) در بیماران بود، با این وجود پس از مصرف غذا، رخدادهای هایپرگلیسمی (قندخون بیش‌تر از ۱۸۰ mg/dl) مشاهده شد. یکی از دلایل این رخدادها آن است که الگوریتم PID، مانند بسیاری از الگوریتم‌ها، قادر به جبران تأخیرهای ذاتی سیستم (جذب انسولین زیرجلدی و اندازه‌گیری گلوکز به‌صورت زیرجلدی) نیست [۱۷].

با وجود الگوریتم‌های کنترلی یاد شده، پانکراس مصنوعی که بتواند به صورت خودکار قندخون را کنترل نماید هنوز وارد بازار نشده‌است و اجزای آن شامل پمپ انسولین و سنسور گلوکز هنوز در ساختار حلقه‌ی باز استفاده می‌شوند. یکی از دلایل مهم آن، دینامیک شدیداً متنوع و متغیر با زمان بیماران است. هم‌چنین محدودیت تجهیزات پزشکی (تأخیرهای فیزیولوژیکی) برای تزریق انسولین و اندازه‌گیری گلوکز، یافتن راه حل عمومی و قابل اطمینان برای مسأله‌ی غیرخطی کنترل قندخون را مشکل می‌سازد.

۲- مواد و روش‌ها

با توجه به خواص ذاتی دینامیک سیستم، نیاز به الگوریتمی کنترلی است که توانایی‌های زیر را داشته باشد:

(۱) قابلیت پیش‌بینی داشته باشد تا بتواند با تأخیرهای زمانی که در مسأله‌ی قندخون ظاهر می‌شود، تعامل داشته و سیگنال کنترلی را فراهم نماید که از نوسان‌های زیاد در سطح قندخون جلوگیری کند.

(۲) عملکرد تطبیقی داشته تا در مقابل تغییرپذیری دینامیک سیستم مقاوم باشد.

با وجود این نیازمندی‌ها، درین مقاله، ایده ترکیب ساختار (SP) Smith Predictor اصلاح یافته و کنترلر مدل مرجع (MR) استفاده شد تا عملکرد مورد نیاز را فراهم کند. در ساختار SP، از مدل سیستم استفاده شد تا پاسخ بدون تأخیر سیستم را پیش‌بینی کند و بازخورد سیگنال را ایجاد کند که مطابق با خطای بین خروجی سیستم و خروجی مدل بدون تأخیر باشد. نتایج تحقیق، با استفاده از مدل شناسایی جعبه‌ی سیاه به دست آمد. از مزایای روش ارائه شده این است که به نمایش تفصیلی دینامیک‌های انسولین/گلوکز، مدل‌سازی

درین مقاله، برای تست عملکرد کنترلر، از مدل دالامن به منظور ایجاد بیمار مجازی استفاده شد. در طراحی کنترلر به جای استفاده ازین مدل، از مدل‌سازی معکوس استفاده شد. زیرا در دنیای واقعی شناسایی مدل دالامن برای هر بیمار خاص تنها با انجام آزمایش‌های گران‌قیمت امکان‌پذیر است که به صرفه نیست و نیز پارامترهای بیمار واقعی در طول روز تغییر می‌کند و به روزرسانی پارامترهای این مدل به دلیل پیچیدگی آن مشکل است.

۲-۲- استراتژی کنترل تطبیقی مدل مرجع با پیش‌بین

اسمیت

کنترل تطبیقی مدل مرجع (MRAC) یکی از کنترلرهای تطبیقی مهم است که در آن رفتار مطلوب فرآیند به کمک یک مدل مرجع مشخص می‌شود. سیستم یک بازخورد معمولی دارد که از فرآیند و کنترلر تشکیل شده و حلقه‌ی دیگری بازخورد پارامترهای کنترلر را تغییر می‌دهد. پارامترها بر اساس ثبت خطا، که تفاوت بین خروجی سیستم و خروجی مدل مرجع است، به روز می‌شوند.

مکانیزم تنظیم پارامترها در سیستم تطبیقی مدل مرجع، از دو روش گرادیان و اعمال نظریه‌ی پایداری انجام می‌شود. در روش گرادیان یا MIT قانون تنظیم پارامترهای کنترلر بر اساس گرادیان خط نسبت به پارامترها تعیین می‌شود، اما تضمینی وجود ندارد که یک کنترلر تطبیقی براساس این روش، سیستم حلقه‌ی بسته‌ی پایداری را نتیجه دهد. به ازای افزایش بهره‌ی تطبیق، سیستم ناپایدار می‌شود. بدین دلیل از نظریه پایداری لیاپانوف استفاده شد. SP Smith Predictor، یک نوع کنترلر پیش‌بین برای سیستم‌هایی است که تأخیر زمانی خالص دارند.

در شکل (۱)، دو مسیر موازی در ساختار SP برای سیگنال کنترلی وجود دارد:

(۱) مسیر اول از فرآیند واقعی (بیمار) عبور می‌کند.

(۲) مسیر دوم از مدل شناسایی شده از فرآیند $(\hat{G}_p(s)e^{-T_0s})$ عبور می‌کند.

اغتشاش یا وارد کردن ورودی به سیستم به طور دستی نیازی ندارد. بلکه تنها براساس ورودی و خروجی گرفته شده از بیمار و شناسایی جعبه‌ی سیاه به پیش‌بینی قندخون و کنترل بیمار می‌پردازد. برای جبران ضعف کنترلر PID نسبت به تأخیرهای ذاتی سیستم، ترکیب کنترلر PID با پیش‌بین اسمیت طراحی شد و عملکرد آن با کنترل حلقه‌ی باز و کنترلر مدل مرجع پیش‌بین اسمیت مقایسه شد.

۲-۱- مدل فیزیولوژیکی دیابت نوع یک

مدل‌سازی بیماری دیابت نوع یک از دهه‌ی ۶۰ میلادی آغاز شد. از آن زمان تاکنون مدل‌های فراوانی با شبیه‌سازی آن‌ها ارائه شده‌است. به طور کلی، مؤثرترین و پرکاربردترین مدل‌هایی که در مقالات پنج ساله‌ی اخیر به صورت مکرر استفاده شده‌اند، مدل‌های Dalla Man [۱۳]، Hovorka [۶] و Bergman [۱۲] اصلاح شده است. محدودیت اکثر مدل‌های مجازی درین است که در تعداد کمی از افراد، تنها با اندازه‌گیری غلظت‌های گلوکز و انسولین پلاسما معتبر شده‌اند؛ اما مدل Dalla Man تحت جامعه‌ی آماری بزرگ (۲۰۴ فرد) و براساس مقادیر مختلف انسولین و گلوکز مانند نرخ تولید گلوکز درونی، نرخ ظهور گلوکز، مصرف گلوکز و ترشح انسولین، علاوه بر غلظت‌های انسولین و گلوکز پلاسما معتبر شده‌است. همچنین، ویژگی برجسته‌ی مدل Dalla Man که آن را از دیگر مدل‌ها متمایز می‌سازد، توصیف فیزیولوژیکی دقیقی از عبور گلوکز از معده و روده، هضم و جذب آن است که مدل‌های دیگر این فرآیند را به طور ناقص توصیف کرده‌اند. FDA این مدل را به عنوان جای‌گزینی برای تست‌های حیوانی کنترلرهای گلوکز پذیرفته‌است [۱۸].

به طور کلی، از دو جهت به مدلی نیاز داریم که دینامیک سیستم را پیش‌بینی کند:

(۱) امکان ایجاد بیمار مجازی را برای ما فراهم کند. یعنی کنترلر را به صورت مجازی قبل از آزمایش کلینیکی تست نماید.

(۲) الگوریتم کنترلی از مدل فرآیند را به عنوان مدل داخلی برای پیش‌بینی خروجی سیستم استفاده می‌کند.

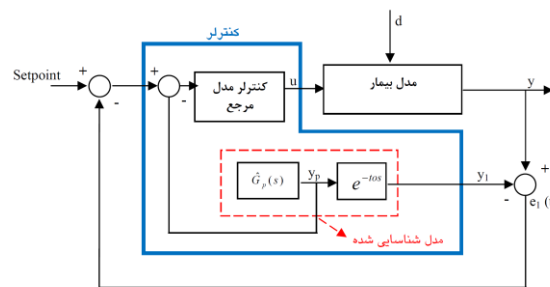
۲) ورودی‌ها باید به گونه‌ای انتخاب شوند که سطح تحریک کافی را داشته و به اندازه‌ی کافی غنی باشند. بدین مفهوم که سیگنال ورودی به اندازه‌ی کافی و در بازه‌ی مناسبی تغییر کند تا خروجی، تمام حالات ممکن را ببیند. اگر سیگنال ورودی به اندازه‌ی کافی غنی نباشد، خروجی تخمین زده شده بر خروجی واقعی منطبق می‌شود ولی پارامترها به پارامترهای واقعی هم‌گرا تبدیل نخواهند شد. در مرجع [۱۹]، مشاهده شد که مدل‌های ARX، ARMAX و BOX Jenkins شناسایی شده، به دلیل ضعف غنی بودن ورودی، به درستی شناسایی نشده‌اند. علت آن رخ دادن ورودی‌های غذا و انسولین به طور هم‌زمان و متناسب باهم است. برای غلبه بر این مشکل، میزان غذا و زمان مصرف آن بین روزها، متفاوت و ورودی انسولین از کنترل حلقه‌ی بسته‌ی بیمار انتخاب می‌شود.

۳) داده‌ای که از کنترل حلقه‌ی بسته‌ی بیمار به دست می‌آید غنی‌تر از داده‌ی کنترل حلقه‌ی باز است. زیرا در داده‌ی حلقه-ی باز سیگنال انسولین جمع آثار یک پروفایل انسولین بیسال و تعدادی بلس‌های پیش‌غذای هم‌زمان شده است؛ بنابراین، به هم وابسته‌اند. در صورتی که در داده‌ی حلقه‌ی بسته، سیگنال انسولین بستگی به داده‌ی اندازه‌گیری شده از سنسور گلوکز دارد که تغییرات زمانی آن، سطح تحریک مورد نیاز را فراهم می‌کند.

با در نظر گرفتن نکات فوق، پروتکل شناسایی سیستم به صورت ذیل تعریف می‌شود. برای جمع‌آوری داده‌ی کنترل حلقه‌ی بسته، از نرم‌افزار شبیه‌سازی GIM استفاده شد [۲۰]. این نرم‌افزار، شبیه‌سازی مدل Dalla Man تحت 7.0.1 Matlab با رابطه کاربری ویندوز است که به کاربر اجازه می‌دهد تا به آسانی زندگی روزانه ۲۴ ساعته یک بیمار مبتلا به دیابت نوع یک، فرد سالم یا بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را شبیه‌سازی کند. درین نرم‌افزار، سه وعده‌ی غذایی در نظر گرفته شده‌است. ورودی انسولین براساس کنترلر PID طراحی شده، به بیمار تزریق شد [۱۷].

در جدول (۱) دو مجموعه داده، گردآوری شده‌است که هر مجموعه شامل ورودی‌های انسولین و غذا (meal) و خروجی سنسور گلوکز است. داده‌ی هر مجموعه مربوط به

با استفاده ازین مدل، پیش‌بینی پاسخ بدون تأخیر فرآیند (y_p) انجام می‌شود. سپس، این پیش‌بینی با set point مطلوب مقایسه می‌گردد تا مشخص شود چه عمل کنترلی نیاز است. با هدف دفع اغتشاش، SP خروجی فرآیند واقعی را با پیش-بینی از فرآیندی که تأخیر زمانی را به حساب می‌آورد (y_1) مقایسه می‌کند و خطا (e_1) ثبت می‌شود تا در سیگنال خطای کلی تحویل داده شده به کنترلر سهمیم شود.



شکل (۱) - ترکیب ساختار کنترل تطبیقی مدل مرجع Smith Predictor و

۲-۳- مدل‌سازی

همان‌طور که در شکل (۱) مشاهده می‌شود، برای استفاده از ساختار SP، به یک مدل پیش‌بین $\hat{G}_p(s)$ و تخمینی از تأخیر فرآیند (t_0) نیاز داریم. بنابراین، شناسایی خطی سیستم را انجام می‌دهیم. اندازه‌گیری سطح گلوکز خون و تزریق انسولین به دلیل تکنولوژی تجهیزات بیومدیکال سنسور گلوکز/پمپ انسولین به صورت زیرجلدی انجام می‌شود. بنابراین، دینامیک سیستم تأخیردار است. ساختار مدل را به صورت تابع تبدیل مرتبه دوم با تأخیر انتخاب شد. ورودی-های سیستم، غذای مصرف شده و انسولین تزریق شده و خروجی، سطح گلوکز خون است. سیستم، دو ورودی تک خروجی است. در جریان جمع‌آوری داده‌های لازم برای شناسایی مدل خاص هر بیمار، نکته‌های ذیل قابل توجه هستند:

۱) آزمایش‌های مجازی باید تا حد امکان نزدیک به شرایط زندگی واقعی بیماران مورد آزمایش باشد. بدین صورت که ورودی انسولین به میزانی باشد که خروجی قندخون بیمار در محدوده‌ی ایمن (۲۸۰-۵۵ mg/dl) تغییر کند.

برای تعیین یک تخمین اولیه از t_0 ، ورودی غذا را صفر کرده و یک ورودی پله انسولین به سیستم اعمال گردید و خروجی آن اندازه‌گیری شد. تفاضل زمان شروع تغییر در خروجی سیستم از زمان اعمال ورودی پله، تأخیر سیستم را نشان داد که حدود ۴۰ دقیقه است.

با استفاده از جعبه‌ی ابزار شناسایی سیستم Matlab و الگوریتم Nonlinear least square with line search پارامترهای دو تابع تبدیل شناسایی شد. برای شناسایی رابطه‌ی (۱) لازم است مطابق رابطه‌ی (۲)، توابع تبدیل در حوزه‌ی گسسته شناسایی شد، سپس با روابط جدول (۲) معادل پیوسته‌ی آن‌ها به دست آمد.

$$Y(z) = \frac{Bz^{-T_0}}{1 + A_1z^{-1} + A_2z^{-2}}U(z) + \frac{Kz^{-T_1}}{1 + C_1z^{-1} + C_2z^{-2}}D(z) \quad (2)$$

جدول (۲) - رابطه‌ی حوزه Z و لاپلاس سیستم مرتبه‌ی دوم، سطر

قطب‌های مختلف و سطر دوم قطب‌های حقیقی اول

$X(z)$	$X(s)$
$\frac{e^{-at}z^{-1}\sin wT}{1 - 2e^{-at}z^{-1}\cos wT + e^{-2at}z^{-2}}$	$\frac{w}{(s+a)^2 + w^2}$
$\frac{(e^{-at} - e^{-bt})z^{-1}}{(1 - e^{-at}z^{-1})(1 - e^{-bt}z^{-1})}$	$\frac{b-a}{(s+a) + (s+b)}$

بنابراین، با در نظر گرفتن روابط حوزه‌ی Z به لاپلاس و دوره‌ی نمونه‌برداری، مقدار T_0 ، t_0 انتخاب شد تا در تبدیل گسسته به پیوسته مدل، t_0 معادل ۴۰ دقیقه به دست آید. برای تعیین تأخیر T_1 ، با T_0 ثابت و مقادیر مختلف T_1 فرآیند شناسایی آغاز شد و با بهره‌گیری از معیارهای MSE و Goodness of fit مدل‌های تخمین زده شده، مقدار مناسب T_1 مطابق جدول (۳) به گونه‌ای انتخاب شد که Goodness of fit بیش‌ترین و MSE کم‌ترین باشد.

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N (\hat{y}(i) - y(i))^2 \quad (3)$$

$$Goodness \ of \ fit = 100 \left(1 - \frac{\|y - \hat{y}\|}{\|y - \text{mean}(\hat{y})\|} \right)$$

یک شبانه‌روز معادل ۱۴۴۰ دقیقه است. دوره‌ی نمونه‌برداری هر ۱۰ دقیقه انتخاب شد. داده‌ی مجموعه‌ی اول برای شناسایی و مجموعه‌ی دوم برای اعتبارسنجی استفاده شد.

جدول (۱) - میزان مصرف روزانه‌ی غذا

روز		دوم		اول	
میزان وعده غذایی (گرم)		۶۰	۹۰	۸۵	۵۵
زمان مصرف غذا (ساعت)		۷	۱۲	۱۳	۹

در فیزیولوژی سیستم با سه تأخیر زمانی روبه‌رو هستیم: (۱) اولین تأخیر مربوط به زمانی است که یک وعده‌ی غذایی توسط بیمار مصرف می‌شود. مدت زمانی است که طول می‌کشد تا سطح گلوکز خون به دنبال مصرف غذا بالا رود. (۲) تأخیر دوم مربوط به روش اندازه‌گیری قندخون است. از آنجایی که انتشار گلوکز از خون (پلاسما) به بافت چربی زیرپوست ۵ تا ۱۵ دقیقه طول می‌کشد و سنسور گلوکز قند زیرجلدی را اندازه‌گیری می‌کند، بین گلوکز پلاسما که خروجی مدل است و گلوکز سنسور تأخیر زمانی وجود دارد. (۳) تأخیر سوم مربوط به تأخیر در جذب انسولین از زیر پوست تا ورود به خون و سپس اثر آن بر سطح گلوکز است. بنابراین، دینامیک سیستم تأخیردار است. به همین دلیل ساختار مدل را به صورت تابع تبدیل مرتبه دوم با تأخیر انتخاب شد. شناسایی مدل به صورت گسسته و MISO است. سیستم، دو ورودی تک خروجی است. بنابراین دو زیرسیستم را می‌توان توصیف کرد. زیرسیستم اول از انسولین به گلوکز و زیرسیستم دوم از کربوهیدرات غذا به گلوکز است که می‌توان آن را به صورت رابطه‌ی (۱) توصیف کرد.

$$Y(s) = \frac{b}{s^2 + a_1s + a_2} e^{-t_0s} U(s) + \frac{k}{s^2 + c_1s + c_2} e^{-t_1s} D(s) \quad (1)$$

در رابطه‌ی فوق، $Y(s)$ ، $U(s)$ و $D(s)$ به ترتیب تبدیل لاپلاس خروجی گلوکز، ورودی انسولین و ورودی غذا است. تأخیر t_0 شامل تأخیر سنسور و تأخیر جذب انسولین می‌شود و قابل ملاحظه است و دانستن یک تخمین اولیه از آن به شناسایی کمک می‌کند.

همان طور که در بخش قبل بیان شد، ابتدا برای فرآیند بدون تأخیر کنترلر، مدل مرجع طراحی شد و سپس با استفاده از ایده‌ی Smith Predictor، کنترلر برای فرآیند اصلی به دست آمد. در صورتی که شکل کلی فرآیند به صورت رابطه-۵ باشد:

$$G(s) = \frac{y}{u} = \frac{b_0}{s^2 + a_1s + a_2} \quad (5)$$

با جایگذاری رابطه‌ی (۴) در رابطه‌ی (۳)، معادله‌ی سیستم حلقه‌ی بسته به دست می‌آید.

$$y = \frac{fb_0}{s^2 + (a_1 + b_0q_0)s + (a_2 + b_0q_1)} u_c \quad (6)$$

درین معادله f ، q_0 و q_1 پارامترهای کنترل هستند. مدل مرجع به صورت رابطه‌ی (۷) در نظر گرفته شد.

$$G_m(s) = \frac{y_m}{u_c} = \frac{b_m}{s^2 + a_{m1}s + a_{m2}} \quad (7)$$

بنابراین، با مقایسه روابط (۶) و (۷)، خطای پارامترها برابر است با:

$$\begin{aligned} \tilde{b}_0 &= fb_0 - b_m \\ \tilde{a}_1 &= a_1 + b_0q_0 - a_{m1} \\ \tilde{a}_2 &= a_2 + b_0q_1 - a_{m2} \end{aligned} \quad (8)$$

برای کم کردن خطا، طبیعی است که باید معادله‌ی دیفرانسیلی برای خطا به دست آید. همچنین از روابط (۵) و (۶) رابطه‌ی (۹) حاصل می‌شود.

$$\begin{aligned} \ddot{y} + (a_1 + b_0q_0)y + (a_2 + b_0q_1)y &= fb_0u_c \\ \ddot{y}_m + a_{m1}\dot{y}_m + am_2y_m &= b_mu_c \end{aligned} \quad (9)$$

لذا برای دینامیک خطا، رابطه‌ی (۱۰) به دست می‌آید.

$$\ddot{e} + am_1\dot{e} + am_2e = \tilde{b}_0u_c - \tilde{a}_1\dot{y} - \tilde{a}_2y \quad (10)$$

جدول (۳) - مقادیر fit و MSE مدل شناسایی شده

T ₀	T ₁	Fit (%)	MSE
۵	۰	۸۲/۶۶	۲۶/۷۳
۵	۱	۸۰/۴	۱۳/۷۷
۵	۲	۸۵/۷	۹/۵۴
۵	۳	۸۲/۶۶	۲۵/۹۱
۵	۴	۷۵/۱۳	۶۳/۸۶

بنابراین، اندازه‌ی تأخیر مناسب T_1 ، ۲ است که معادل با t_1 برابر با ۱۰ دقیقه است. در جدول (۴) مقدار پارامترهای مدل شناسایی شده مشاهده می‌شود.

جدول (۴) - مقادیر پارامترهای مدل شناسایی شده.

مقدار	پارامتر
-۰/۰۰۱۷۱۷	B
۰/۰۰۵۸۶۹	a ₁
۲/۰۶ × ۱۰ ^{-۵}	a ₂
۴۰	t ₀
۵/۳۴۶ × ۱۰ ^{-۸}	K
۰/۰۱۳۵۹	c ₁
۲/۰۳۲ × ۱۰ ^{-۵}	c ₂
۱۰	t ₁

۲-۴- طراحی MRAS با استفاده از نظریه لیاپانوف

از نظریه پایداری لیاپانوف برای به دست آوردن قانون تنظیم پارامترهای کنترلر بهره گرفته شد. ابتدا یک معادله‌ی دیفرانسیل برای خطای $e = y - y_m$ به دست آمد که شامل پارامترهای قابل تنظیم است. سپس، با تعریف یک تابع لیاپانوف و برآورده کردن شروط پایداری مجانبی، قوانین تطبیق پارامترها را به گونه‌ای محاسبه شد که خطا به سمت صفر میل کند. معادله‌ی کلی کنترلر به صورت $RU = TU_c - SY$ در نظر شد که با انتخاب $u_c = \text{setpoint}$ و $R=1$ ، $T=f$ ، $S=q_0s+q_1$ کنترلر به صورت رابطه‌ی (۴) حاصل شد.

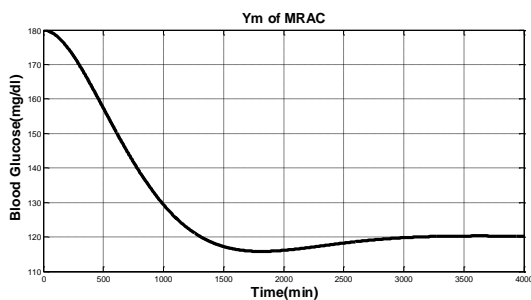
$$U = fu_c - q_0\dot{y} - q_1y \quad (4)$$

دهیم خطا علاوه بر کران‌دار بودن، به سمت صفر میل می‌کند، مشتق دوم تابع لیاپانوف نیز محاسبه شد.

$$\begin{aligned} \ddot{V} &= -4a_{m1}\ddot{e} \\ &= -4a_{m1}\dot{e}(\ddot{b}_0 u_c - \ddot{a}_1 \dot{y} - \ddot{a}_2 y - a_{m1}\dot{e} - a_{m2}e) \end{aligned} \quad (15)$$

به دلیل اینکه y ، u_c و e کران‌دار هستند، \dot{e} و \dot{y} نیز کران‌دار است. در نتیجه \ddot{V} نیز کران‌دار خواهد بود. بنابراین، خطا به سمت صفر میل می‌کند.

در انتخاب مدل مرجع باید به این نکته توجه کرد که جلوگیری از وضعیت هایپوگلیسمی (قندخون کم‌تر از 70 mg/dl) برای بیمار نسبت به هایپرگلیسمی (قندخون بیش‌تر از 180 mg/dl) ارجحیت دارد. زیرا، خطرات ناشی از هایپوگلیسمی جدی و سریع رخ می‌دهد، درحالی که اثرات ناشی از هایپوگلیسمی بلندمدت است. هنگامی که تغییرات بزرگ و ناگهانی در غلظت گلوکز خون رخ می‌دهد (به عنوان مثال، پس از مصرف غذا) وجود یک مدل مرجع سریع، منجر به تزریق بیش از حد نیاز می‌شود، در نتیجه، با وجود جذب کند زیرجلدی انسولین، خطر بروز هایپوگلیسمی افزایش می‌یابد. بنابراین، مدل مرجع باید کندتر از مدل بیمار انتخاب شود، به گونه‌ای که سریع به مقدار نهایی setpoint نرسد. قطب‌های مدل مرجع 0.25 برابر قطب‌های مدل بیمار انتخاب شد. وقتی در setpoint ضرب می‌شود، مقدار اولیه‌ی مدل مرجع در لحظه $t=0$ برابر با قندخون پایه‌ی بیمار و مقدار نهایی آن برابر با setpoint است. شکل (۲) نمودار مدل مرجع کنترلر را نشان می‌دهد.



شکل (۲) - نمودار مدل مرجع برای بیماری که در ابتدای شبیه‌سازی قندخونش 180 mg/dl است

با فرض آنکه $\gamma_0, \gamma_1, \gamma_2$ مثبت باشند، تابع لیاپانوف به صورت رابطه‌ی (۱۱) تعریف می‌شود.

$$V = a_{m1}e^2 + \dot{e}^2 + \frac{1}{\gamma_0}\tilde{b}_0^2 + \frac{1}{\gamma_1}\tilde{a}_1^2 + \frac{1}{\gamma_2}\tilde{a}_2^2 \quad (11)$$

در رابطه‌ی (۱۱)، V مثبت است. برای آنکه، این تابع بتواند یک تابع لیاپانوف باشد، باید $\frac{dV}{dt}$ منفی باشد. مشتق این تابع به صورت رابطه‌ی (۱۲) است.

$$\dot{V} = 2a_{m1}e\dot{e} + 2\dot{e}\ddot{e} + \frac{2}{\gamma_0}\tilde{b}_0\dot{\tilde{b}}_0 + \frac{2}{\gamma_1}\tilde{a}_1\dot{\tilde{a}}_1 + \frac{2}{\gamma_2}\tilde{a}_2\dot{\tilde{a}}_2 \quad (12)$$

با جای‌گذاری روابط (۸) و (۱۰) در رابطه‌ی (۱۲) نتیجه‌ی ذیل حاصل می‌شود:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -2a_{m1}e^2 + 2\tilde{b}_0\left[\dot{e}u_c + \frac{1}{\gamma_0}\dot{\tilde{b}}_0\right] + \\ &2\tilde{a}_1\left[-\dot{e}\dot{y} + \frac{1}{\gamma_1}\dot{\tilde{a}}_1\right] + 2\tilde{a}_2\left[-\dot{e}\dot{y} + \frac{1}{\gamma_2}\dot{\tilde{a}}_2\right] \end{aligned} \quad (13)$$

برای آنکه مشتق تابع لیاپانوف نیمه معین منفی باشد، باید عبارت‌های داخل کروشه در رابطه‌ی (۱۳)، صفر باشد، در نتیجه، $\frac{dV}{dt} = -2a_{m1}e^2$ است. بنابراین، قوانین تنظیم پارامترها به صورت زیر به دست می‌آیند.

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{b}}_0 &= -\gamma_0 e u_c \Rightarrow f = -\frac{\gamma_0}{b_0} \int_0^{t_0} e u_c dt \\ \dot{\tilde{a}}_0 &= \gamma_1 e \dot{y} \Rightarrow q_0 = -\frac{\gamma_1}{b_0} \int_0^{t_0} e \dot{y} dt \\ \dot{\tilde{a}}_2 &= \gamma_2 e \dot{y} \Rightarrow q_1 = \frac{\gamma_2}{b_0} \int_0^{t_0} e \dot{y} dt \end{aligned} \quad (14)$$

از آنجا که مشتق تابع لیاپانوف نیمه معین منفی است، بنابراین، خطا و مقادیر پارامترها کران‌دار هستند. درین روش، لزومی به هم‌گرایی پارامترها به مقادیر نامی نیست و پایداری سیستم، حتی اگر پارامترها هم‌گرا نشوند، برقرار است. برای اینکه نشان

در مرجع [۲۱]، نویسنده برای e^{t_0s} تقریب، رابطه‌ی (۱۸) را پیشنهاد داده‌است.

$$e^{t_0s} = \frac{1+B(s)}{1+B(s)e^{-t_0s}} \quad (18)$$

در رابطه‌ی فوق، B یک فیلتر پایین گذر، با ثابت زمانی یک‌سان و با مدل داخلی \hat{G}_p است. قطب‌های مدل داخلی در بخش‌های قبلی به صورت $-0.0029 \pm 0.0035i$ به دست آمد. بنابراین، ثابت زمانی \hat{G}_p برابر با ۳۴۴.۸۲۷۶ است.

با انتخاب $B(s) = \frac{1}{1+344.8276s}$ برای $F(s)$ در نتیجه رابطه‌ی (۱۹) به صورت ذیل به دست می‌آید.

$$F(s) = \frac{1+B(s)}{1+B(s)e^{-40s}} = \frac{2+344.82s}{1+344.82s+e^{-40s}} \quad (19)$$

۲-۶- شبیه‌سازی

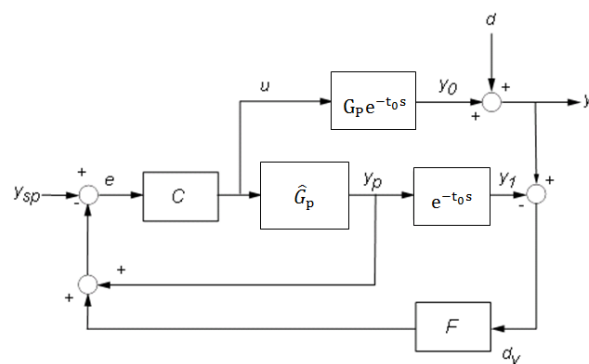
کلیه‌ی مدل‌های یاد شده در بخش‌های قبل، مدل‌های متوسط جمعیتی هستند. بدین روی، یک بیمار را در نظر می‌گیرند که پارامترهای آن متوسط پارامترهای جمعیت بیماران است. بنابراین، این مدل‌ها تنها قادرند دینامیک‌های جمعیت متوسط را پیش‌بینی کنند و توانایی پیش‌بینی تغییرپذیری بین افراد مختلف را ندارند. روش مدل متوسط، برای آزمایش‌های مجازی کنترلرها مناسب نیست. بدین منظور، لازم است که یک گروه از بیماران با پارامترهای متفاوت وجود داشته باشد که تغییرپذیری پارامترها را در یک بیمار و در بین بیماران مختلف مورد توجه قرار دهد. تنوع پذیری متابولیسم بیماران واقعی به دو صورت است:

(۱) تنوع پذیری میان فردی، بدین معنا که برای هر بیمار به طور مجزا پارامترهای خاصی در طول روز تغییر می‌کند.
(۲) تنوع پذیری بین فردی که به تفاوت یک‌سری از پارامترها، نظیر وزن فرد، غلظت قند ناشتا و غیره بین بیماران مختلف مربوط است.

برای ایجاد جمعیت بیماران مجازی، از مدل Dalla Man پارامترهای K_{p1} (تولید درونی گلوکز)، K_{m0} ، V_{m0} ، F_{cns} (مصرف گلوکز) و K_{e1} (نرخ دفع کلیوی گلوکز) برای تغییر

۲-۵- بهبود دفع اغتشاش با پیش‌بین اسمیت اصلاح یافته

در شکل (۳)، پیش‌بین اسمیت از مدل داخلی \hat{G}_p استفاده می‌کند تا پاسخ بدون تأخیر فرآیند (y_p) را پیش‌بینی کند. سپس، y_p با setpoint مطلوب مقایسه می‌شود تا کنترل u مشخص شود. علاوه بر آن، پیش‌بین اسمیت برای دفع اغتشاش‌های خارجی خروجی، y_1 را با خروجی فرآیند مقایسه می‌شود و مقدار اختلاف $y - y_1$ از طریق فیلتر F بازخورد شده و در خطای کلی سیستم سهیم می‌شود. بنابراین، با طراحی فیلتر F می‌توان به هدف بهبود دفع اغتشاش دست یافت.



شکل (۳) - نمودار بلوکی پیش‌بین اسمیت اصلاح یافته

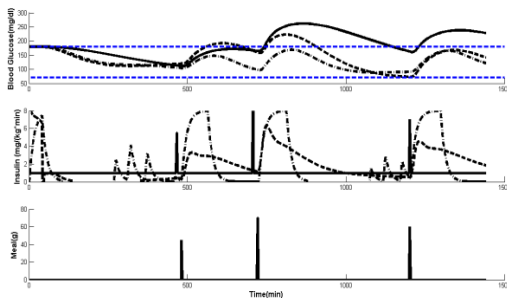
با توجه به شکل (۳)، روابط (۱۶) و (۱۷) را می‌توان به شکل ذیل نوشت:

$$y(s) = \frac{1 + C \hat{G}_p - C \hat{G}_p e^{-t_0s} F}{1 + C \hat{G}_p} d + \frac{C \hat{G}_p e^{-t_0s}}{1 + C \hat{G}_p} y_{sp} \quad (16)$$

$$e(s) = y_{sp}(s) - y(s) = \frac{1 + C \hat{G}_p (1 - e^{-t_0s})}{1 + C \hat{G}_p} y_{sp} - \frac{1 + C \hat{G}_p (1 - e^{-t_0s} F)}{1 + C \hat{G}_p} d \quad (17)$$

بنابراین، در صورتی که $1 - e^{-t_0s} F \approx 0$ باشد، اثر اغتشاش در خطا، صرف نظر از عدم تطابق بین G_p و \hat{G}_p ، کاهش می‌یابد.

گرم شام، کربوهیدرات را مصرف کرده‌است همان طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود، ماهیت اغتشاش در این سیستم از نوع ضربه است و کنترلر MRSP توانسته قندخون بیمار را در ایمن‌ترین وضعیت (بازه ی ۷۰-۱۸۰ mg/dl) حفظ کند. درحالی که برای کنترلر PID و کنترلر حلقه‌ی باز رخدادهای هایپرگلیسمی اتفاق افتاده‌است. در ادامه، عملکرد کنترلرهای PIDSP و MRMSp در مقایسه با کنترلر حلقه‌ی باز، برای ۳۰ بیمار مجازی در طول یک شبانه‌روز (۱۴۴۰ دقیقه)، براساس شاخص‌های کیفی و کمی بررسی شد. پروتکل ورودی غذا مانند پروتکل ورودی غذای بیمار، متوسط است. شرط اولیه سیستم یا غلظت گلوکز اولیه بیماران به صورت تصادفی و با توزیع نرمال و میانگین ۱۴۳/۴ mg/dl و انحراف معیار ۹/۳ تعیین شد. هم‌چنین مقدار setpoint کنترلرها، ۱۲۰ mg/dl قرار داده شد.



شکل (۵) - پاسخ بیمار؛ از بالا نمودار اول قندخون، نمودار دوم انسولین تزریق شده و نمودار سوم غذای مصرف شده است. خط تیره کنترلر حلقه‌ی باز، نقطه چین کوچک تحت کنترلر PID و نقطه چین درشت تحت کنترلر MRMSp است

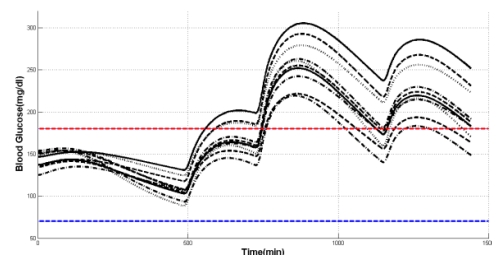
در مسأله‌ی کنترل قندخون، مقالات سال‌های اخیر (۲۰۰۹ به بعد) از شاخص‌های کیفی و کمی ذیل که توسط Kovatchev تعریف شده، برای ارزیابی عملکرد کنترلر خود استفاده کرده‌اند [۲۳]. CVGA، یک نمایش گرافیکی از مقادیر مینیمم/ماکزیمم گلوکز در جمعیت بیماران مجازی یا واقعی است. CVGA، امکان ارزیابی هم‌زمان از کیفیت قندخون در بیماران را فراهم می‌کند، بنابراین، نقش مهمی در تنظیم الگوریتم کنترلر حلقه‌ی بسته و ارزیابی عملکرد آن دارد. با فرض آنکه برای هر بیمار یک دنباله‌ی زمانی از مقادیر اندازه‌گیری شده گلوکز در یک دوره‌ی زمانی مشخص (مثلاً

انتخاب شد [۲۲]. برای نمایش هم‌زمان تنوع‌پذیری متابولیسمی میان فردی و بین فردی، یک نوسان سینوسی به پارامترهای فوق اضافه شد. این تغییرپذیری شامل نوسانات کند و سریع در ترکیب با دامنه‌ی زیاد و کم است. فاز سینوس از یک توزیع نرمال یکنواخت انتخاب شد. شکل کلی پارامتر متغیر با زمان به صورت رابطه‌ی (۲۰) بیان شد.

$$p(t) = p_0 \left(1 + \alpha \sin \left\{ \frac{2\pi}{60\delta} t + \varphi \right\} \right) \quad (20)$$

در رابطه‌ی فوق، p_0 مقدار اسمی پارامتر، α دامنه سینوس با مقدار تصادفی در بازه ی $[-0.75, 0.5]$ ، δ دوره‌ی تصادفی در بازه ی $[1, 24]$ و φ فاز تصادفی و در بازه ی $[0, 2\pi]$ است. بنابراین، با استفاده از توزیع نرمال، می‌توان به طور تصادفی، پارامترهای بیماران مجازی را ایجاد کرد.

شکل (۴)، قندخون ۱۰ بیمار مجازی مختلف در کنترلر حلقه‌ی باز را نمایش می‌دهد. در کنترلر حلقه‌ی باز، دُز انسولین توسط بیمار و براساس میزان غذای مصرف شده، قبل از مصرف غذا تزریق می‌شود. هم‌چنین برای بررسی بهبود عملکرد کنترلر مدل مرجع، دو شبیه‌سازی اضافی ترکیب کنترلر PID با پیش‌بین اسمیت و کنترلر حلقه‌ی باز انجام شد [۱۷].



شکل (۴) - کنترلر حلقه‌ی باز ۱۰ بیمار مجازی

۳- نتایج

نتایج حاصل از شبیه‌سازی کنترلرهای PID with Smith Predictor یا MRSP و Model Reference with Smith Predictor یا PIDSP و کنترلر حلقه‌ی باز برای بیمار متوسط Dalla Man (بیماری که پارامترهای آن، متوسط پارامترهای کل بیماران است) در طول یک شبانه‌روز ارائه شد. فرض شده که بیمار در ساعات ۸ صبح ۴۵ گرم صبحانه، ۱۲ ظهر ۷۰ گرم ناهار، ۲۰ عصر ۶۰

محدوده‌ی نرمال ($70-180 \text{ mg/dl}$)، هایپوگلیسمی ($\text{BG} < 70 \text{ mg/dl}$) و نیز هایپرگلیسمی ($\text{BG} > 180 \text{ mg/dl}$) قرار می‌گیرد را نسبت به کل زمان تست (یک شبانه‌روز) بیان می‌کنند. از دیدگاه کامل‌تر می‌توان شاخص هایپوگلیسمی شدید ($\text{BG} < 50 \text{ mg/dl}$) و هایپرگلیسمی شدید ($\text{BG} > 280 \text{ mg/dl}$) را بررسی کرد.

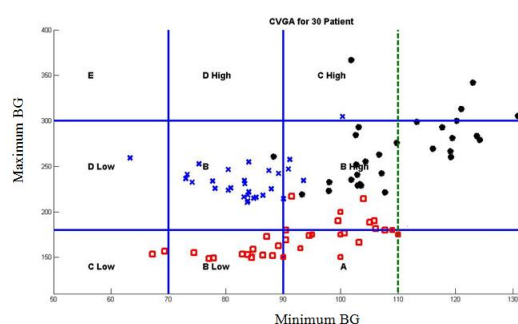
در جدول (۵)، مقادیر متوسط شاخص‌های درصدی سه روش برای ۳۰ بیمار مقایسه شده‌است. اعداد داخل پرانتز انحراف معیار مجموعه را نشان می‌دهد.

جدول (۵) - مقایسه شاخص‌های کمی سه روش

شاخص	Open loop	MRMSP	PIDSP
میانگین قند خون	۱۸۶٫۷۶ (۲۱٫۴)	۱۲۳٫۱۲ (۱۴٫۹)	۱۴۷٫۱۷ (۸٫۱۵)
% محدوده نرمال	۵۱٫۹۲ (۱۰٫۷)	۹۶٫۸۳ (۵٫۷)	۷۹٫۹۵ (۵)
% هایپوگلیسمی	۰	۰٫۱۳۶ (۰٫۵۹)	۰٫۱۵۵ (۰٫۸۴۸)
% هایپرگلیسمی	۴۸٫۰۷ (۱۰٫۷)	۳٫۰۲ (۵٫۷)	۲۲٫۸۸ (۴٫۹۳)

در هر سه روش کنترلی، سهم ناچیزی (نزدیک به صفر درصد) از کل قندخون بیمار در محدوده‌ی هایپوگلیسمی قرار دارد. دلیل روشن آن، این است که در وضعیت هایپوگلیسمی، بالاخص هایپوگلیسمی شدید، بیمار در خطر مرگ و کما قرار دارد، حال آنکه در اثر هایپرگلیسمی بلند مدت آسیب‌های جدی به قلب و کلیه و چشم وارد می‌شود. هم‌چنین، متوسط شاخص میانگین قندخون در کنترلر MRMSP نسبت به دو روش دیگر کم‌تر و نزدیک به مقدار $\text{setpoint} = 120 \text{ mg/dl}$ است. هم‌چنین مقدار شاخص‌های محدوده‌ی نرمال و هایپرگلیسمی در استراتژی مدل مرجع بهبود روشنی یافته‌است. بنابراین، با توجه به شاخص درصد هایپوگلیسمی می‌توان گفت سه روش از لحاظ رخداد هایپوگلیسمی مشابه هم هستند، اما از لحاظ جلوگیری از هایپرگلیسمی، استراتژی مدل مرجع بسیار بهتر عمل نموده است. تا جایی که میزان زمانی که جمعیت بیماران در محدوده‌ی نرمال ($70-180 \text{ mg/dl}$) قرار دارند، ۹۶ درصد کل بازه‌ی زمانی شبیه‌سازی است که این مسأله بیان‌گر این است که استراتژی مدل مرجع، قابلیت بهبود زندگی بیماران دیابت نوع یک را دارد.

یک روز) در دسترس باشد، CVGA بدین صورت به دست می‌آید. برای هر بیمار یک نقطه در آن مشخص می‌شود که مختصات x نقطه، کم‌ترین قندخون بیمار را نمایش می‌دهد و مختصات y بیش‌ترین قندخون در دوره‌ی زمانی مورد نظر را نشان می‌دهد. محدوده‌ی x از ۵۰ تا ۱۱۰ است. بنابراین، تنظیم بهینه‌ی قندخون در گوشه‌ی سمت راست قرار می‌گیرد. ظاهر کلی نقشه، ابری از نقاط در مناطق مختلف است. در حقیقت CVGA، یک شاخص کیفی است. هرچه ابر نقاط بیماران به ناحیه A نزدیک‌تر باشد، حاکی از عملکرد بهتر کنترلر است. نمودار CVGA برای سه روش به دست آمد. بدین سبب که مینیمم قندخون تعدادی از بیماران تحت کنترل حلقه‌ی باز، بیش‌تر از 110 mg/dl و خارج از محور x نمودار CVGA قرار گرفت، نمودار CVGA با نقطه چین از آن‌ها جدا شده‌است.



شکل (۶) - نمودار CVGA برای ۳۰ بیمار تحت کنترل؛ کنترلر PIDSP نشانه‌ی ضرب‌در، کنترلر MRMSP نشانه‌ی مربع و کنترل حلقه‌ی باز دایره‌های توپر

همان‌طور که در شکل (۶) مشاهده می‌شود، اکثر بیماران تحت کنترل حلقه‌ی باز، در شرایط هایپرگلیسمی شدید ($\text{BG} > 280 \text{ mg/dl}$) به سر می‌برند. اما نمودار CVGA استراتژی کنترلر مدل مرجع، نسبت به کنترلر PID بیش‌تر در مجاور ناحیه‌ی A تجمع یافته‌اند. بنابراین، عملکرد بهتری را نشان دادند. با تلفیق نمودارهای CVGA، مطابق شکل (۶)، می‌توان مشاهده کرد که کنترلر MRMSP، به علت قابلیت تطبیقی بودن ساختارش در مقابل تنوع پذیری متابولیسم بین بیماران در کنترل قندخون بیماران، بسیار مؤثرتر از کنترلر PIDSP عمل کرده‌است. شاخص‌های درصدی نمونه‌ای از شاخص‌های کمی است، درصد زمانی که قندخون بیمار در

- [6] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, et al. "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes" *Physiol. Meas* Vol 25, No 4, pp 905–920, 2004.
- [7] Y. Wang, F. Doyle, "Closed-loop control of artificial pancreatic β -cell in type 1 diabetes mellitus using model predictive iterative learning control" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* Vol 57, No 2, pp 211–219, 2010.
- [8] K. Lunze, T. Singh, M. Walter, M. Brendel, S. Leonhardt, "Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review" *Biomedical Signal Processing and Control* Vol 8, No 2, pp 107–119, 2013.
- [9] 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*, Vol 12, No 9, pp 1179–1195, 2004.
- [10] F. Chee, A. V. Savkin, T. L. Fernando, S. Nahavandi, "Optimal H^∞ insulin injection control for blood glucose regulation in diabetic patients, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol 52, No 10, pp 162–1631, 2005.
- [11] J. T. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes" *Massachusetts Institute of Technology* 1985.
- [12] R. N. Bergman, L. S. Phillips, C. Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose" *J. Clin. Invest* Vol 68, pp 1456–1467, 1981.
- [13] C. Dalla Man, R. Rizza, C. Cobelli, "Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System" *IEEE Transaction on biomedical engineering* Vol 54, No 10, 2007.
- [14] S. Karra, M. N. Karim, B. Han, "Predictive control of blood glucose concentration in type-I diabetic patients using linear input-output models" *In Proc. 10th Int. IFAC Symp. Comp. Appl. Biotech., Cancun, Mexico*, Vol 1, pp 147–152, 2007.
- [15] X. W. Wong, J. G. Chase, G. M. Shaw, C. E. Hann, T. Lotz, J. Lin, et al. "Model predictive glycemic regulation in critical illness using insulin and nutrition input: a pilot study" *Med. Eng. Phys.* Vol 28, pp 665–681, 2006.
- [16] P. Soru, G. De Nicolao, C. Toffanin, C. Dalla Man, C. Cobelli, L. Magni, "MPC based Artificial Pancreas: Strategies for individualization and meal compensation" *Annual Reviews in Control* Vol 36, No 1, pp 118–128, 2012.
- [17] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, M. F. Saad, "Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes" *Diabetes* Vol 55, No 12, pp 3344–50, 2006.
- [18] L. Magni, D. M. Raimondo, C. DallaMan, G. DeNicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli, "Model

۴- نتیجه‌گیری

درین مقاله، کنترلر تطبیقی Model Reference Smith Predictor برای مسأله‌ی کنترل حلقه بسته قندخون بیماران دیابت نوع یک طراحی شد. عملکرد ساختار کنترلر پیشنهاد شده به صورت مجازی ارزیابی شد. قابلیت ساختار Smith Predictor در مقابل تأخیرهای ذاتی سیستم، سبب شد که هیچ رخداد هایپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی شدید در طول شبیه‌سازی مشاهده نشود. هم‌چنین با وجود قابلیت تطبیق‌پذیری کنترلر، کنترلر عملکرد مناسبی را در مقابل تنوع‌پذیری متابولیسم بین فردی نشان داد. با توجه به اهمیت پیش‌گیری از وضعیت هایپوگلیسمی، در هر سه روش بحث شده درین مقاله، یعنی کنترل حلقه‌ی باز، کنترل مدل مرجع و کنترل PID، میزان رخدادهای هایپوگلیسمی بسیار ناچیز است. اما نقطه‌ی قوت ساختار تطبیقی مدل مرجع در کاهش چشم‌گیر بازه‌ی زمانی وضعیت هایپرگلیسمی نسبت به کل زمان کنترل بیمار است. بنابراین، زمان بیش‌تری میزان قندخون بیمار در محدوده‌ی نرمال قرار دارد و از عوارض بلند مدت ناشی از هایپرگلیسمی کاسته می‌شود و کیفیت زندگی بیمار بهبود می‌یابد.

۵- مراجع‌ها

- [1] H. C. Schaller, L. Schaupp, M. Bodenlenz, M. E. Wilinska, L. J. Chassin, P. Wach, T. Vering, R. Hovorka, T. R. Pieber, "On-line adaptive algorithm with glucose prediction capacity for subcutaneous closed loop control of glucose: evaluation under fasting conditions in patients with type 1 diabetes" *Diabetic Medicin*, Vol 23, No 1, pp 90–93, 2006.
- [2] B. Candas, J. Radziuk, "An adaptive plasma glucose controller based on a nonlinear insulin/glucose model" *IEEE Trans. Biomed. Eng.* Vol 41, No 2, pp 116–124, 1994.
- [3] D. S. Patek, D. Marc Breton, Y. Chen, C. Solomon, B. Kovatchev, "Linear quadratic Gaussian-based closed-loop control of type 1 diabetes" *J Diabetes Sci Technol* Vol 1, No 6, pp 834–841, 2007.
- [4] Y. Irma Sánchez Chávez, O. Sergio Martínez Chapa, R. Morales-Menéndez, "Glucose optimal control system in diabetes treatment, Applied Mathematics and Computation" Vol 209, No 1, pp 19–30, 2009.
- [5] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes" *Journal of process control* Vol 19, No 8, pp 1333–1346, 2009.

- [21] H. Huang, "A modified smith predictor with an approximate inverse of dead time" *AiChE Journal* Vol 36, No 7, pp 1025-1031, 1990.
- [22] C. Palerm, et al. "Prandial insulin dosing using run-to-run control: application of clinical data and medical expertise to define a suitable performance metric" *Diabetes Care*, Vol.30, No.5, pp 1131-1136, 2007.
- [23] B. Kovatchev, E. Otto, D. Cox, L. Gonder-Frederick, W. Clarke, "Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes" *Diabetes Care* Vol 29, No 11, pp 2433-2438, 2006.
- predictive control of glucose concentration in type 1 diabetes patients" *An in silico trial Biomedical Signal processing and control*, Vol 4 No 4, pp 338-346, 2009.
- [19] D. Finan, C. Palerm, F. Doyle, et al. "Effect of input excitation on the quality of empirical dynamic models for type 1 diabetes" *AiChE Journal* Vol 55, pp 1135-1146, 2009.
- [20] C. Dalla Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, C. Cobelli, "GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model" *Journal of Diabetes Science and Technolog*, Vol 1, No 3, pp 323-330, 2007.