

## Modeling Two Delay System of Insulin-Glucose based on Noninvasive Continuous Measurement

R. Vosoughi<sup>1</sup>, A. Allahverdy<sup>2</sup>, S. Shafiekhani<sup>1</sup>, A. H. Jafari<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biophysics & Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran - Research Center for Biomedical Technologies and Robotics (RCBTR), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Radiology, Sari School of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup>Associate Professor, Department of Biophysics & Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran - Research Center for Biomedical Technologies and Robotics (RCBTR), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 4 February 2018, Received in Revised Form: 25 April 2018, Accepted: 3 June 2018

---

### Abstract

In recent decades, due to the increased prevalence of diabetes and its chronic complications, glucose measurement, modeling of glucose-insulin system and glucose control have been especially important. Since the type I diabetes does not secrete insulin, cells do not absorb glucose, and thus the blood glucose level increase. In order to control your blood sugar, insulin should be subcutaneously injected into the body under complex, controlled conditions. If the level of insulin increases beyond the natural physiological range, there is a risk of death. There are various treatments for diabetes, the main treatment of which is insulin therapy. Monitoring the patient's blood sugar level continuously during the day and night is a very good treatment strategy, since it controls the patient's blood sugar level in a safe area with the lowest amount of insulin injected at the required times. This mechanism avoid the hyperglycemia (blood glucose levels greater than 120 mg/dl) and hypoglycemia (blood sugar less than 65 mg / dl). To achieve this goal, a two delay model has been developed to model blood glucose levels continuously during time. Some of the parameters of this model are estimated using the genetic algorithm to achieve the best fitness between the dynamics of the model with the experimental data obtained in this study. As a result, the developed model of this study can dynamically obtain blood glucose continuously during time, consequently it can predicts the insulin dynamics required to be injected into the patient to control the amount of blood glucose in the normal range. Therefore this controlling system is capable of preventing hypoglycemia and hyperglycemia.

**Keywords:** *Modeling of Glucose-Insulin System, Two Delay Model, Genetic Algorithm*

---

#### \*Corresponding Author

**Address:** Department of Biomedical Physics and Engineering, Tehran University of Medical Science, P. O. Box: 1417743855, Tehran, Iran  
**Tel:** +98-21-88973653  
**Fax:** +98-21-88973653  
**E-mail:** [h\\_jafari@sina.tums.ac.ir](mailto:h_jafari@sina.tums.ac.ir)

## مدل سازی سیستم دوتاخیری گلوکز-انسولین بر اساس اندازه گیری با سیستم غیرتهاجمی پیوسته

رضا وثوقی<sup>۱</sup>، آرمین الهوردی<sup>۲</sup>، سجاد شفیعی خانی<sup>۱</sup>، امیرهمایون جعفری<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران - مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیkal و رباتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی، تهران

<sup>۲</sup> گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران - مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیkal و رباتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۱۱/۱۵، بازنگری: ۱۳۹۷/۲/۵، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۳/۱۳

### چکیده

در دهه‌های اخیر، به علت افزایش شیوع بیماری دیابت و عوارض مزمن آن، اندازه‌گیری قند خون، مدل‌سازی سیستم انسولین-گلوکز و کنترل قند خون از اهمیت ویژه‌ای برخوردار شده است. از آن‌جا که در دیابت نوع اول بدن انسولین ترشح نمی‌کند، سلول‌ها گلوکز را جذب نمی‌کنند و بنابراین سطح گلوکز خون افزایش می‌یابد. برای کنترل قند خون، باید انسولین به صورت زیرپوستی و در شرایط پیچیده‌ی کنترل شده‌ی محیطی، به بدن تزریق شود. اگر سطح انسولین از محدوده‌ی فیزیولوژیکی طبیعی بالاتر رود، احتمال مرگ وجود دارد. درمان‌های مختلفی برای بیماری دیابت وجود دارد، که درمان اصلی آن انسولین-درمانی است. پایش سطح قند خون بیمار به طور پیوسته در طول شبانه‌روز، راه‌کار درمانی بسیار مناسبی است از جهت آن‌که با کم‌ترین میزان تزریق انسولین در زمان‌های مورد نیاز، مقدار قند خون بیمار را در محدوده‌ی ایمن تحت کنترل قرار می‌دهد. این امر از هایپرگلاسمی (مقدار قند خون بیش‌تر از ۱۲۰ mg/dl) و هیپوگلاسمی (مقدار قند خون کم‌تر از ۶۵ mg/dl) بیمار جلوگیری می‌کند. برای دست‌یابی به این هدف، یک مدل دوتاخیری موجود، به منظور مدل‌سازی تغییرات سطح قند خون به طور پیوسته در طول شبانه‌روز، توسعه داده شده است. برخی از پارامترهای این مدل با استفاده از الگوریتم ژنتیک جهت دست‌یابی به بیش‌ترین تطبیق بین دینامیک حاصل از مدل با دیتاهای اخذ شده در این مطالعه، تخمین زده شده‌اند. در نتیجه، مدل توسعه داده شده در این پژوهش، قادر است دینامیک قند خون را به طور پیوسته در طول شبانه‌روز به دست آورد و به تبع آن، دینامیک انسولین مورد نیاز جهت تزریق به بیمار برای تحت کنترل قرار دادن میزان قند خون در محدوده‌ی مجاز را پیش‌بینی کند. بنابراین، این سیستم کنترلی قادر است از هیپوگلاسمی و هایپرگلاسمی شدن بیمار جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: مدل‌سازی سیستم گلوکز-انسولین، مدل دوتاخیری، الگوریتم ژنتیک

\*نویسنده مسئول

نشانی: گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، کد پستی: ۱۴۱۷۷۴۳۸۵۵

تلفن: ۸۸۹۷۳۶۵۳ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۸۸۹۷۳۶۵۳ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: h\_jafari@sina.tums.ac.ir

## ۱- مقدمه

مرض قند یا دیابت، یک اختلال سوخت‌وسازی در بدن است. به صورتی که توانایی بدن در استفاده و سوخت‌وساز کامل قندها کاهش پیدا می‌کند. از این‌رو، میزان قند خون افزایش می‌یابد. شیوع دیابت در جهان روزبه‌روز در حال افزایش است. طبق آمار سازمان دیابت آمریکا، حدود ۵/۱۷ میلیون نفر در آمریکا در سال ۲۰۰۷ مبتلا به دیابت بوده‌اند [۱]. این آمار ۴۵ درصد بیش‌تر از آمار سال ۲۰۰۲ است که تعداد بیماران دیابتی در آن سال برابر ۱/۱۲ میلیون نفر بوده است. حدود ۵ تا ۱۰ درصد از این بیماران، از دیابت نوع ۱ رنج می‌برند. هم‌چنین طبق آمار، هزینه‌های صرف‌شده برای بیماری دیابت از ۱۳۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۲، به ۱۷۴ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۷ افزایش یافته است. طبق آمار، در سال ۲۰۱۱ بیش از ۶ میلیون دیابتی در ایران وجود داشته است. میزان شیوع دیابت ۸ تا ۱۱ درصد می‌باشد که بیش‌ترین شیوع دیابت در استان یزد گزارش شده است [۲]. طبق گفته‌ی کنگره‌ی بین‌المللی فدراسیون دیابت، آمار افراد مبتلا به دیابت در منطقه‌ی خاورمیانه تا سال ۲۰۴۰ به ۷۲ میلیون نفر می‌رسد و در سال ۲۰۴۰ در جهان تعداد افراد دیابتی به ۶۴۳ میلیون نفر خواهد رسید.

سلول‌های بتای پانکراس با ترشح انسولین، انتقال قند از سیستم گردش خون به بافت‌ها را تسریع می‌کنند [۳]. وجود نقص جزئی یا کلی در سیستم ترشح انسولین توسط پانکراس (دیابت نوع ۱) و هم‌چنین وجود نقص در خاصیت تنظیم قند خون توسط انسولین (دیابت نوع ۲)، یا هر دوی آن‌ها، موجب پدید آمدن دیابت می‌گردد. اثرات بلندمدت دیابت، عموماً بر اثر ازدیاد قند خون بروز پیدا می‌کند. این اثرات ممکن است منجر به از دست دادن بینایی، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های کلیوی و اختلالات جنسی گردد [۴]. اثرات آنی دیابت غالباً بر اثر کاهش قند خون بروز پیدا می‌کند. این اثرات ممکن است به سرگیجه، بی‌هوشی یا مرگ منجر شود [۳].

فعالیت روزمره و استراحت به موقع، تاثیر به‌سزایی روی حساسیت انسولین دارند [۵]. در یک فرد نرمال، میزان تزریق انسولین تناسب خوبی با قند تولیدی توسط کبد و قند مورد نیاز جهت تعادل حیاتی فرد دارد. در افراد سالم، حساسیت انسولین بسیار بالا و موثر است، درحالی‌که در افراد مبتلا به

دیابت، این حساسیت کم‌تر است. سطح گلوکز خون در بدن انسان باید در محدوده‌ی ۷۰ تا ۱۲۰ mg/dl باشد. در سال ۲۰۰۲، آهن و تابورسکی<sup>۱</sup> دریافتند که سطح انسولین پلاسما برای یک فرد سالم در محدوده‌ی ۵ تا ۱۰  $\mu\text{U/ml}$  می‌باشد. در سال ۲۰۰۲، سایمون و برندنبرگر<sup>۲</sup> اظهار داشتند که مقدار آن می‌تواند در محدوده‌ی ۱۰ تا ۴۰  $\mu\text{U/ml}$  در زمان تغذیه‌ی مداوم باشد.

اولین مدل‌های ساده، توسط بولی [۶] و آکرمن [۷] ارائه شده است. در این مدل‌ها تنها دو جزء انسولین و گلوکز خون در نظر گرفته شده بود و این مدل‌ها دارای ساختار خطی بودند. بعدها، برگمن و هم‌کارانش در سال ۱۹۷۹ [۸] اولین کلاس مدل‌های مینیمال مدل برگمن را ارائه کردند. این مدل روی ۹ سگ انجام شد و اساس این کار بر تست گلوکز وریدی بود.

در سال ۱۹۹۱، استوریس<sup>۳</sup> و هم‌کارانش [۹] یک مدل معادلات دیفرانسیلی معمولی ODE ارائه کردند. هدف این مدل یافتن منشا نوسانات اولترادیان<sup>۴</sup> بود. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که ترشح انسولین از پانکراس به صورت نوسانی بوده و این نوسانات با سه نرخ خیلی سریع (با دوره‌ی حدود ۱۰ ثانیه)، سریع (با دوره‌ی ۱۵-۵ دقیقه) و آهسته (با دوره‌ی ۱۵۰-۵۰ دقیقه) رخ می‌دهند. این نوسانات آهسته، به نوسانات اولترادیان معروف هستند و بر پایه‌ی دو فیدبک منفی، که مربوط به تاثیر انسولین روی مصرف گلوکز و تاثیر گلوکز روی ترشح انسولین است، استوار می‌باشد.

در سال ۱۹۹۵، دروزدف<sup>۵</sup> و هم‌کارانش مدلی در توصیف نوسان در تولید انسولین در انسان معرفی کردند [۱۰]. پارکر<sup>۶</sup> و هم‌کارانش برای اولین بار کنترلی پیش‌بین را برای کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ استفاده کردند [۱۱]. آن‌ها از مدل سورنسن<sup>۷</sup> به عنوان شبیه‌ساز بدن یک بیمار دیابتی استفاده کردند [۱۲]. آن‌ها یک سیگنال غنی به بدن بیمار اعمال کرده و فشارسنج هوای مناسب را برای استفاده در کنترلر پیش‌بین شناسایی نمودند. ارن-اروک<sup>۸</sup> و هم‌کارانش از دو روش GPC<sup>۹</sup> و LQC<sup>۱۰</sup> تطبیقی برای کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ استفاده کردند [۱۳].

در سال ۲۰۰۶، مدل دوتاخیری توسط لی و کوانگ<sup>۱۱</sup> پیشنهاد شد [۱۴]. در این مدل دو تاخیر در نظر گرفته شد، یک تاخیر

<sup>۱</sup> Sorensen<sup>۲</sup> Eren-Oruk<sup>۳</sup> Generalized Predictive Control<sup>۴</sup> Linear Quadratic Control<sup>۵</sup> Li & Kuang<sup>۱</sup> Ahren & Taborsky<sup>۲</sup> Simon & Brandenberger<sup>۳</sup> Sturis<sup>۴</sup> Ultradian Rhythms<sup>۵</sup> Drozdov<sup>۶</sup> Parker

## ۲-۱-۱-۲ مدل بدن

برای مدل کردن بدن، باید فرمول تولید و مصرف را در قسمت های مختلف بدن داشته باشیم. فرمول های تجربی استخراج شده برای قسمت های مختلف به شرح زیر می باشند.

### ۲-۱-۱-۲-۱ قند مصرف شده توسط سلول های مستقل از

#### انسولین

سلول های عصبی و سلول های تعدادی از غدد درون ریز، بدون حضور انسولین می توانند گلوکز را از خون بگیرند. در نتیجه باید از رابطه ی (۳) استفاده شود. با توجه به رابطه ی (۳) می توان گفت که میزان مصرف قند مستقل از انسولین توسط سه پارامتر  $C_2, U_b$  و  $V_g$  قابل تغییر می باشد.

$$f_2(G) = \frac{U_b}{1 + e^{\frac{-G}{C_2 * V_g}}} \quad (3)$$

### ۲-۱-۱-۲-۲ قند مصرف شده توسط سلول های وابسته به

#### انسولین

سلول های عضلانی و سلول های چربی برای برداشت گلوکز از خون به وجود انسولین نیاز دارند. بدون وجود انسولین تقریباً هیچ گلوکزی توسط این سلول ها برداشت نمی شود. رابطه ی حاکم بر آن به صورت زیر است. این فرمول از دو بخش تشکیل می شود، که یک بخش دارای ورودی انسولین، و بخش دیگر دارای ورودی قند است. با توجه به رابطه ی (۴) می توان گفت که میزان قند مصرف شده توسط سلول های وابسته به انسولین توسط دو پارامتر  $C_3$  و  $V_g$  قابل تغییر می باشد.

$$f_3(G) = \frac{G}{C_3 * V_g} \quad (4)$$

$$f_4(I) = \frac{U_0 + (U_m - U_0)}{1 + e^{-\beta \ln\left(\frac{1}{C_4 * \left(\frac{1}{V_i} + \frac{1}{E * t_i}\right)}\right)}} \quad (5)$$

$$f_3(G) * f_4(I) = \text{قند مصرف شده توسط سلول های وابسته به انسولین} \quad (6)$$

با توجه به روابط (۳) و (۴)، می توان گفت  $V_g$  به دلیل این که هم در مصرف قند مستقل از انسولین و هم در مصرف قند وابسته به انسولین به کار رفته است، می تواند ضریب کاندیدا برای ثابت در نظر گرفتن باشد، زیرا مستقل شدن در رابطه از

از زمانی که غلظت گلوکز افزایش می یابد تا زمانی که انسولین به فضای بین سلولی منتقل می شود، و تاخیر دیگر، تاخیر از زمانی که انسولین تولید شده تا زمانی که در تولید گلوکز توسط کبد تغییر رخ می دهد.

عموماً بر اثر بیماری دیابت نوع ۱، سیستم تزریق انسولین در بدن از کار می افتد، که روش درمانی آن، تزریق انسولین و کنترل دائمی میزان قند خون است. لذا در این بیماران، انسولین، ۳ تا ۴ بار به طور دستی به بیمار تزریق می گردد. غلظت قند بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، در بازه ی وسیعی تغییر می کند که می تواند منجر به هایپرگلاسمی ( $G(t) > 120 \text{mg/dl}$ ) و یا هیپوگلاسمی ( $G(t) < 65 \text{mg/dl}$ ) گردد [۱۵].

دیابت نوع ۱ را دیابت وابسته به انسولین می گویند، زیرا در این نوع دیابت، بدن توانایی تولید انسولین را نداشته و از این رو برای کاهش قند خون، باید از بیرون انسولین به بدن فرد تزریق شود. دیابت نوع ۲ را دیابت غیروابسته به انسولین می گویند، زیرا مقدار انسولین در خون این افراد به مقدار کافی وجود دارد اما تعداد سلول های گیرنده ی انسولین کم می باشد.

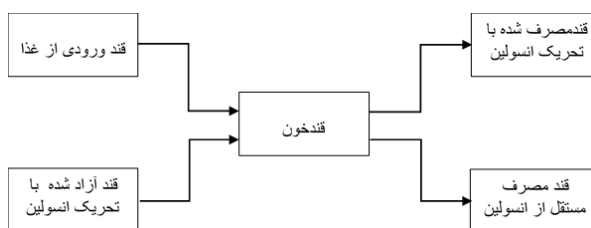
به طور کلی، وظیفه ی انسولین در بدن فرد، این است که قند را از درون بدن جمع کرده و قند خون را به صورت گلیکوژن در کبد ذخیره می کند، که این کار سبب کاهش قند خون بدن فرد می شود.

## ۲- مواد و روش ها

برای مدل کردن تغییرات قند و انسولین در بدن، ابتدا باید منابع تولید قند در خون، و هم چنین موارد مصرف قند مشخص شود، که این موارد در شکل (۱) نشان داده شده است.

(۱) تغییرات قند خون = قند ورودی + قند آزاد شده از کبد - قند مصرفی مستقل از انسولین - قند مصرفی وابسته به انسولین  
در دیابت نوع ۱، بدن تقریباً هیچ نوع انسولینی تولید نمی کند. بنابراین ما در این مدل تغییرات انسولین را به صورت زیر در نظر گرفتیم.

(۲) تغییرات انسولین = انسولین تزریق شده - انسولین مصرف شده



شکل (۱) - منابع تولید و موارد مصرف قند خون در بدن

مقابل، به دلیل این که مصرف قند وابسته به انسولین در سلول‌های عضلانی و سلول‌های غیرمغزی است، در اشخاصی که فعالیت بدنی زیادی دارند یا فعالیت ورزشی انجام می‌دهند، مصرف وابسته به انسولین بیش تر است.

با توجه به موارد گفته شده، در این تحقیق سعی بر آن شد تا بر اساس شرایط هر فرد، ضرایب موجود در فرمول‌های مربوط به قسمت‌های مختلف مدل تغییر کرده و باعث شود که برای هر فرد، یک مدل مخصوص آن شخص به وجود آید. ضرایبی که برای تعیین هر مدل مخصوص هر شخص باید تغییر کند به شرح زیر است:

#### ۱) مصرف قند مستقل از انسولین

همان‌طور که قبلاً گفته شد، سلول‌هایی که مستقل از انسولین قند مصرف می‌کنند، عمدتاً سلول‌های عصبی و مغز هستند. در نتیجه باید از رابطه‌ی (۳) استفاده شود. با توجه به رابطه‌ی (۳) می‌توان گفت که میزان مصرف قند مستقل از انسولین توسط سه پارامتر  $U_b$ ،  $C_2$  و  $V_g$  قابل تغییر می‌باشد.

#### ۲) مصرف قند وابسته به انسولین

این نوع مصرف نیز در بقیه‌ی سلول‌های بدن به غیر از سلول‌های عصبی و مغز وجود دارد و برای محاسبه‌ی آن از رابطه‌ی (۶) استفاده می‌شود. با توجه به رابطه‌ی (۶) می‌توان گفت که میزان مصرف قند وابسته به انسولین توسط پارامترهای  $U_b$ ،  $C_3$ ،  $U_0$ ،  $U_m$ ،  $\beta$ ،  $C_4$ ،  $V_i$  و  $E$  قابل تغییر می‌باشد.

#### ۳) مصرف قند آزاد شده از کبد با کنترل انسولین

قند آزاد شده از کبد با کنترل انسولین نیز در افراد مختلف فرق کرده و برای محاسبه‌ی آن از رابطه‌ی (۷) استفاده می‌شود. با توجه به رابطه‌ی (۷) می‌توان گفت که میزان مصرف قند آزاد شده از کبد با کنترل انسولین توسط پارامترهای  $R_g$ ،  $\alpha$ ،  $V_i$  و  $C_5$  قابل تغییر می‌باشد.

#### ۴) مصرف انسولین

میزان مصرف انسولین نیز در افراد مختلف متفاوت است. بنابراین باید بتوان برای هر شخص ضرایبی در نظر گرفت که تغییرات انسولین در بدن وی را تعیین کند که برای تعیین آن از رابطه‌ی (۹) استفاده می‌کنیم:

$$\frac{dI}{dt}(t) = f1(G(t - \tau1)) + (k * Iin) - (di * I(t)) \quad (9)$$

یکدیگر، فرایند انتخاب ضرایب را ساده‌تر می‌کند، هرچند دقیقاً نمی‌توان این دو قسمت را از هم مستقل در نظر گرفت. بنابراین، در تغییرات مصرف مستقل از انسولین، تاثیر دو ضریب  $R_g$  و  $C_2$  باقی می‌ماند. ثابت فرض کردن  $C_2$  و استفاده از  $R_g$  رابطه را بسیار راحت می‌کند، زیرا رابطه‌ی فرمول با ضریب  $R_g$  خطی است.

در رابطه‌ی (۶) که دو بخشی است، یک بخش ( $f3$ ) مربوط به میزان تغییرات مصرف با تغییر قند، و یک بخش ( $f4$ ) مربوط به میزان تغییرات مصرف با تغییر انسولین است. در بخش اول، با ثابت فرض کردن  $V_g$ ، فقط ضریب  $C_3$  باقی می‌ماند، بنابراین  $C_3$  را می‌توان یکی از ضرایب متغیر در نظر گرفت. در بخش دوم تعداد ضرایب زیاد است. رابطه‌ی فرمول با ضرایب  $U_0$  و  $U_m$  خطی، و با ضرایب  $\beta$ ،  $C_4$ ،  $V_i$ ،  $E$  و  $t_i$  غیرخطی است.

#### ۲-۱-۳- قند آزاد شده از کبد با کنترل انسولین

در مواقعی که گلوکز پلاسما کاهش می‌یابد، کبد گلیکوژن ذخیره در خود را به صورت گلوکز در خون آزاد می‌کند. این واکنش با کنترل انسولین صورت می‌گیرد و با افزایش مقدار انسولین، مقدار آن کاهش می‌یابد. رابطه‌ی این عمل به صورت زیر است.

$$f5(I) = \frac{R_g}{1 + e^{\alpha * (\frac{1}{V_i} - C_5)}} \quad (7)$$

با توجه به روابط (۱)، (۳)، (۶) و (۷) داریم:

$$\frac{dG}{dt}(t) = G_{in} - f2(G(t)) - f3(G(t)) * f4(I(t)) + f5(I(t - \tau2)) \quad (8)$$

در رابطه‌ی (۷) نیز فرمول با ضرایب  $R_g$  رابطه‌ی خطی و با ضرایب دیگر رابطه‌ی غیرخطی دارد. بنابراین  $R_g$  ضریب متغیر و  $\alpha$  را نیز به دلیل این که در بین ضرایب غیرخطی تاثیرگذاری بیش‌تری دارد، به عنوان ضرایب غیرخطی در نظر می‌گیریم. این مدل تقریباً تمام فعل و انفعالات قند خون یک انسان سالم را در بر می‌گیرد.

در اشخاص مختلف، بنا به شرایط جسمی و روحی و حتی در یک شخص در شرایط مختلف، میزان مصرف و تولید قند در خون متفاوت است. مصرف قند مستقل از انسولین بیش‌تر در سلول‌های عصبی و مغز است، که این خود باعث می‌شود مصرف قند مستقل از انسولین در اشخاصی که کار فکری دارند و یا در شرایطی که درگیری فکری وجود دارد بیش‌تر باشد. در طرف

**۵) تولید انسولین**

میزان ترشح انسولین در واکنش به افزایش قند خون در بدن فرد به صورت رابطه‌ی (۱۰) می‌باشد. با توجه به رابطه‌ی (۱۰) می‌توان گفت که میزان مصرف قند آزاد شده از کبد با کنترل انسولین توسط پارامترهای  $V_g, C_1, R_m$  و  $a_1$  قابل تغییر می‌باشد.

$$f1(G) = \frac{Rm}{1 + e^{\left(\frac{C_1 - G}{a_1 V_g}\right)}} \quad (10)$$

**۲-۲- مدل دو تاخیری**

در بدن، در حالت طبیعی تغییرات قند و انسولین با دو تاخیر انجام می‌شود:

- ۱- تاخیر در تولید انسولین بعد از افزایش قند خون
- ۲- تاخیر در تاثیر انسولین در مهار قند خون

در مدل بدن طبیعی، انسولین با تاثیر روی کبد میزان آزاد شدن قند را مهار کرده و مصرف قند سلول‌ها را افزایش می‌دهد. در مدل ارائه شده، تاخیر دوم مانند مدا بدن طبیعی وجود دارد، زیرا این تاخیر به ساختار کبد و سلول‌های بدن مربوط می‌شود و در بیماران دیابتی سالم، کبد و سایر سلول‌ها فعالیت طبیعی دارند. اما تاخیر اول با مدل بدن طبیعی تفاوت دارد، زیرا در این مدل، بدن خود انسولین تولید نمی‌کند و انسولین در زمان‌های مشخص به بدن تزریق می‌شود.

در این مدل، با توجه به این که انسولین بعد از تزریق به تدریج وارد خون می‌شود، مدت زمانی که طول می‌کشد تا انسولین به پنج درصد مقدار ماکزیمم خود برسد را تاخیر تولید انسولین در بدن در نظر می‌گیریم. در نتیجه، به طور خلاصه تمام ضرایب را در جدول (۱) نمایش می‌دهیم که ضرایب مستقل یا وابسته هستند:

**جدول (۱) - تعیین ضرایب ثابت و متغیر**

ضرایب متغیر	ضرایب ثابت	
$U_b$	$V_g - C_2$	مصرف قند مستقل از انسولین
$\beta - C_3 - U_m$	$t_i - V_g - U_0 - C_4$ $V_i - E -$	مصرف قند وابسته به انسولین
$\alpha - R_g$	$V_i - C_5$	آزاد شدن قند با کنترل انسولین
-	$- a_1 - C_1 - R_m$ $V_g$	تولید انسولین
$d_i$	$k$	مصرف انسولین

ستون سوم این جدول بیان‌گر ضرایب متغیر می‌باشد که برای تخمین آن از الگوریتم ژنتیک استفاده می‌شود. به این صورت که پارامترهای بهینه‌ای تخمین زده می‌شوند که دینامیک حاصل از مدل به ازای این پارامترها، با دیتای اخذ شده طی فرایند دیتاگیری تهاجمی با دستگاه گلوکومتر، هم‌خوانی داشته باشد. در واقع، اختلاف بین خروجی مدل با دیتای اخذ شده، به عنوان هزینه‌ی الگوریتم ژنتیک در نظر گرفته می‌شود.

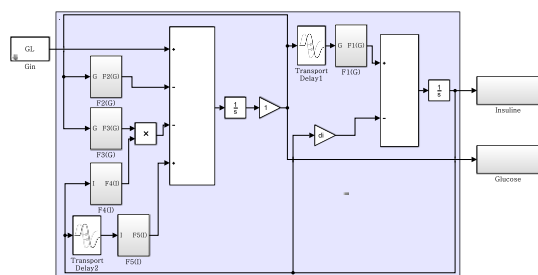
در این مقاله، با توجه به این که افراد تحت آزمایش افرادی سالم بوده و سابقه‌ی هیچ نوع بیماری نداشته‌اند، در رابطه‌ی (۹) که مربوط به مصرف انسولین است، با توجه به این که پارامتر  $k$  مقدار انسولینی است که از خارج به بدن فرد تزریق می‌شود، این ضریب باید از رابطه‌ی (۹) حذف گردد. همچنین ضریب  $d_i$  مقدار انسولینی است که جهت کاهش قند خون فرد، در حالتی که مقدار قند خون غیرنرمال است، توسط سلول‌های پانکراس ترشح می‌شود.

در این مقاله، پارامترهای ثابت را به صورت جدول (۲) در نظر گرفتیم:

**جدول (۲) - مقادیر پارامترهای ثابت**

پارامتر	مقدار فرض شده	واحد
$C_1$	۲۰۰۰	$mg l^{-1}$
$a_1$	۳۰۰	$mg l^{-1}$
$R_m$	۲۱۰	$mU min^{-1}$
$V_g$	۱۰	L
$C_2$	۱۴۴	$mg l^{-1}$
$C_4$	۸۰	$mU l^{-1}$
$U_0$	۹۴۰	$mg min^{-1}$
$t_i$	۱۰۰	Min
$E$	۰,۲	$l \mu U^{-1}$
$V_i$	۱۱	L
$C_5$	۲۶	$mU l^{-1}$
$k$	۰	-

مدل شبیه‌سازی شده در محیط متلب در شکل (۲) نمایش داده شده است.

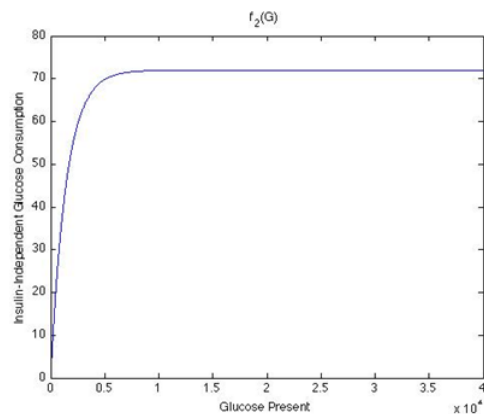


**شکل (۲) - مدل پیاده‌سازی شده در متلب**

## ۳- یافته‌ها و بحث

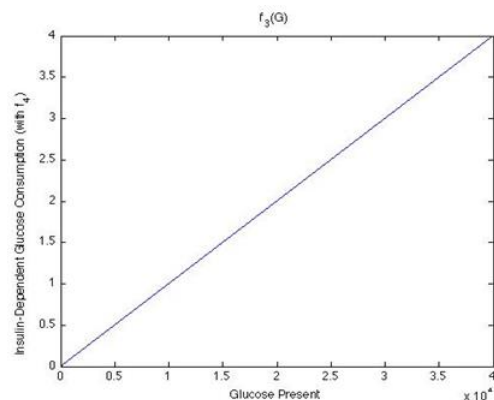
در این مقاله، برای مدل‌سازی تغییرات قند خون و همچنین تغییرات انسولین، از مدل دوتاخیری استفاده شده که در قسمت قبل به طور مفصل توضیح داده شد. همان‌طور که در روابط قسمت قبل ملاحظه شد، تعداد زیادی پارامتر وجود دارد که به دلیل پیچیده شدن موضوع نمی‌توان تمام آن‌ها را متغیر در نظر گرفت. با پیاده‌سازی مدل انسولین-گلوکز به ازای پارامترهای ثابت و متغیر جدول (۱)، نتایجی به دست آمد که در ادامه بیان می‌گردند.

مدل این پژوهش در محیط شبیه‌سازی نرم‌افزار متلب پیاده‌سازی شد و دینامیک قند و انسولین خون با توجه به روابط ذکر شده به دست آمد. با پیاده‌سازی رابطه‌ی (۳) و با توجه به مقادیر موجود در جدول (۲)، نمودار زیر به دست آمد.



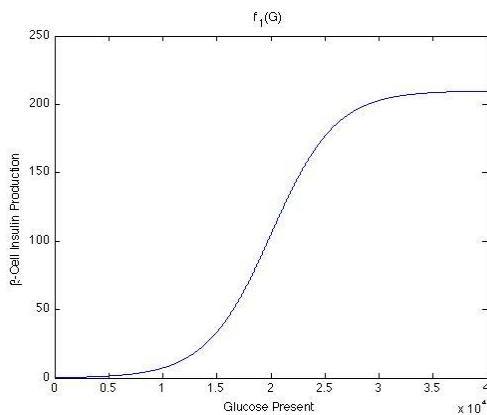
شکل (۳) - میزان جذب گلوکز توسط سلول‌های غیروابسته به انسولین

مطابق شکل (۳)، این سلول‌ها دیگر نمی‌توانند تأثیری روی گلوکز خون فرد داشته باشند به همین دلیل میزان قند به مقداری است که دیگر انسولین نمی‌تواند آن را کاهش دهد. با پیاده‌سازی رابطه‌ی (۴)، با توجه به مقادیر جدول (۲)، نمودار زیر به دست آمد.



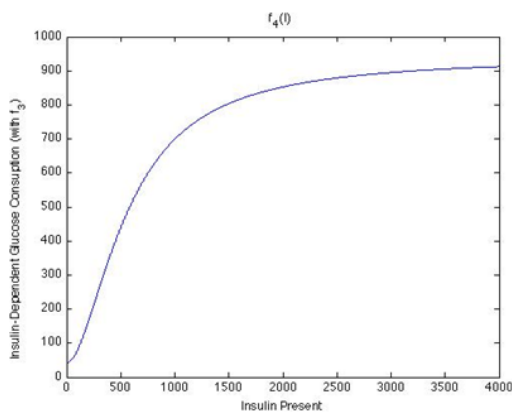
شکل (۴) - جذب گلوکز توسط سلول‌های وابسته به انسولین

مطابق شکل (۴)، در سلول‌های عضلانی و سلول‌های چربی برای برداشت گلوکز از خون، به وجود انسولین نیاز است. بدون وجود انسولین، تقریباً هیچ گلوکزی توسط این سلول‌ها برداشت نمی‌شود. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید، در این سلول‌ها متناسب با مقدار گلوکز خون، انسولین ترشح می‌شود و انسولین از بالا رفتن قند خون جلوگیری می‌کند.



شکل (۵) - میزان ترشح انسولین در واکنش به افزایش قند خون

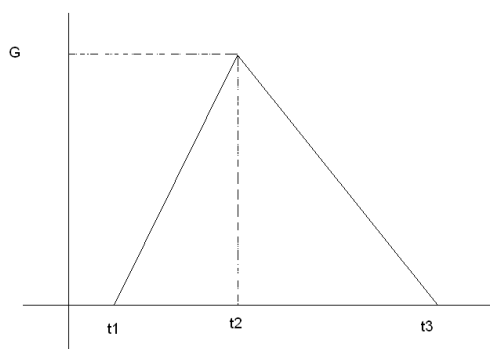
مطابق شکل (۵)، زمانی که قند خون بدن فرد بالا می‌رود، سلول‌های بدن جهت کاهش قند خون شروع به ترشح انسولین می‌کنند. اما زمانی که مقدار قند خون فرد بیش از اندازه بالا رود، دیگر ترشح انسولین کمکی در جهت کاهش قند خون نخواهد کرد. در نتیجه باید انسولین به صورت خارجی به بدن فرد تزریق شود. با پیاده‌سازی رابطه‌ی (۵) و با توجه به مقادیر جدول (۲) نمودار زیر به دست آمد.



شکل (۶) - جذب گلوکز توسط سلول‌ها با حضور انسولین

با پیاده‌سازی رابطه‌ی (۷)، و با توجه به مقادیر جدول (۲) نمودار شکل (۷) به دست می‌آید.

در مواقعی که گلوکز پلاسما کاهش می‌یابد، کبد گلیکوژن ذخیره شده‌ی خود را به صورت گلوکز در خون آزاد می‌کند. این واکنش با کنترل انسولین صورت می‌گیرد و با افزایش مقدار



شکل (۸) - مدل کردن قند ورودی از غذا به خون

پارامترهای موجود در شکل (۸) در زیر توضیح داده شده است:

**t1** تاخیر اولیه است و زمان لازم است تا جذب قند غذا شروع شود.

**t2** زمانی است که اکثر غذا هضم شده است و جذب قند به حداکثر مقدار خود رسیده است.

**t3** زمانی است که تقریباً همه قند غذا در معده و روده جذب شده است.

**G** حد اکثر مقدار جذب است و مقدار آن از روش زیر محاسبه می شود.

$$G = \frac{\text{کل قند موجود در غذا}}{\frac{1(t_3 - t_1)}{2}}$$

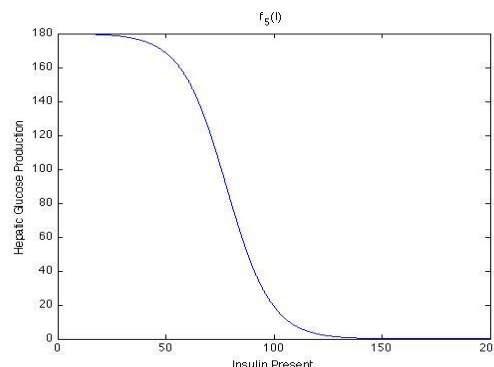
در آخر نیز مقدار قند وارد شده به خون هر فرد، که از طریق سایت ذکر شده محاسبه شده است، مطابق جدول (۳) می باشد که در مدل این پژوهش مورد استفاده قرار گرفته است.

جدول (۳) - مقدار قند ورودی (میلی گرم) از غذا به خون

فرد اول		فرد دوم		فرد سوم	
زمان	قند ورودی	زمان	قند ورودی	زمان	قند ورودی
۱۰:۴۵	۱۳۵۰۰	۹:۵۰	۱۸۰۰۰	۱۱:۴۵	۱۶۰۰۰
۱۳:۰۰	۱۷۰۰۰	۱۳:۳۰	۱۶۰۰۰	۱۴:۳۰	۱۶۴۰۰
۱۷:۰۰	۱۴۰۰۰	۱۹:۰۰	۱۰۰۰۰	۱۸:۰۰	۱۰۰۰۰
۲۰:۳۰	۲۰۰۰۰	۲۳:۰۰	۱۰۶۰۰	۲۱:۴۵	۱۶۴۰۰

با توجه به این که از الگوریتم ژنتیک برای تخمین مقدار ۷ پارامتر استفاده شده است، لذا هر کروموزوم شامل ۷ ژن است. تعداد جمعیت کروموزومها ۲۰۰ عدد بوده، درصد crossover مقدار ۸۰٪ و درصد جهش نیز ۵۰٪ می باشد. انتخاب والدها برای crossover، بر اساس شایستگی یا مقدار برازندگی

انسولین، مقدار گلوکز کاهش می یابد. مطابق شکل (۶)، زمانی که بدن فرد به قند نیاز داشته باشد و از خارج بدن قند وارد نشود، کبد تولید گلوکز را آغاز می کند و در این زمان انسولین ترشح شده و فرایند تولید گلوکز توسط کبد را کنترل می کند تا از تولید زیاد گلوکز جلوگیری نماید.

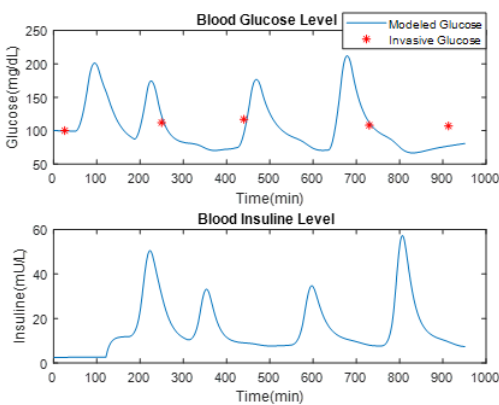


شکل (۷) - میزان تولید گلوکز توسط کبد با کنترل انسولین

جهت به دست آوردن دینامیک قند خون مطابق با واقعیت بیولوژیک و استفاده از آن در سیستم های کنترلی، به جمع آوری دیتای انسانی نیاز است که این امر به صورت زیر انجام شد. برای تعیین قند وارد شده از غذا به خون، ابتدا باید میزان قند موجود در هر غذا مشخص شود. میزان قندی که در مواد غذایی وجود دارد (معمولاً در دستگاه گوارش سالم جذب می شود) را می توان از سایت وابسته به سازمان غذا و داروی آمریکا به دست آورد [۲]. به این صورت که افراد مورد آزمایش، میزان مواد غذایی که در هر وعده غذایی مصرف کرده اند را بر حسب گرم ثبت کرده و با وارد کردن مقدار مواد در سایت ذکر شده، میزان قندی که از طریق خوردن مواد غذایی وارد بدن فرد شده است به دست می آید و به عنوان ورودی به مدل داده می شود. واضح است که میزان قند موجود در ماده غذایی به صورت پالسی وارد خون نمی شود، زیرا فرایند هضم غذا در دستگاه گوارش زمان بر است. از طرفی، ورود پالسی قند به خون باعث به هم خوردن تعادل در میزان قند و انسولین می شود، زیرا بدن برای تولید انسولین به زمان کافی نیاز دارد. این تعادل در توانایی دستگاه گوارش در جذب قند و توانایی بدن در تولید انسولین برقرار شده است. بعد از خوردن غذا، ابتدا غذا در معده شروع به هضم شدن کرده و با شروع هضم غذا، قند شروع به جذب شدن به بدن می کند. با افزایش غذای هضم شده در معده، روند جذب غذا در بدن افزایش می یابد در نهایت، با کاهش میزان قند موجود در غذا، روند جذب کاهش پیدا می کند. برای مدل کردن روند جذب غذا، از الگویی مطابق شکل (۸) استفاده می کنیم.



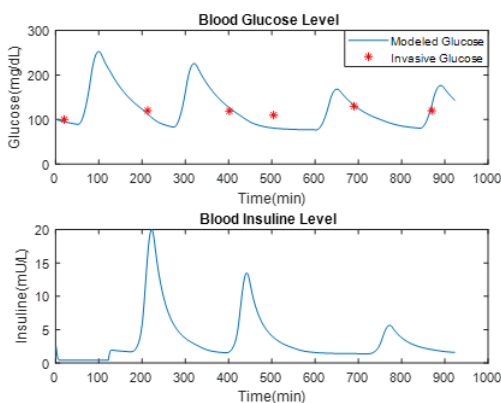
### • اجرای مدل برای فرد اول



شکل (۹) - نمودار خروجی مدل دوتاخیری گلوکز-انسولین به همراه مقدار اندازه‌گیری شده با گلوکومتر برای فرد اول

همان‌طور که در شکل (۹) ملاحظه می‌شود، مدل ارائه شده به خوبی توانسته است تقریباً تمام نقاط اندازه‌گیری شده با گلوکومتر (ستاره‌ی قرمز رنگ) را دنبال کند. لازم به ذکر است که ۴ پیک در نمودار گلوکز به وجود آمده است، که اگر در نمودار انسولین به این پیک‌ها توجه کنید، متوجه می‌شوید که با یک تاخیر زمانی بعد از بالا رفتن گلوکز خون (پیک‌ها)، انسولین ترشح می‌شود و در نتیجه سبب می‌گردد که مقدار گلوکز خون فرد کاهش یابد.

### • اجرای مدل برای فرد دوم



شکل (۱۰) - نمودار خروجی مدل دوتاخیری گلوکز-انسولین به همراه مقدار اندازه‌گیری شده با گلوکومتر برای فرد دوم

همان‌طور که در شکل (۱۰) ملاحظه می‌شود، مدل ارائه شده به خوبی توانسته است تقریباً تمام نقاط اندازه‌گیری شده با گلوکومتر (ستاره‌ی قرمز رنگ) را دنبال کند. لازم به ذکر است که ۴ پیک در نمودار گلوکز به وجود آمده است، که اگر در نمودار انسولین به این پیک‌ها توجه کنید، متوجه می‌شوید که با یک تاخیر زمانی بعد از بالا رفتن گلوکز خون (پیک‌ها)،

کروموزوم‌ها بوده است. تابع هزینه‌ی الگوریتم ژنتیک نیز، مربع اختلاف میان سطح قند خون فرد (حاصل از مدل) با دیتای اخذ شده از افراد است. بنابراین، الگوریتم ژنتیک به دنبال دستیابی به بیش‌ترین تطابق بین خروجی سطح قند خون فرد با مقدار سطح قند خون حاصل از مدل ریاضی است، به نحوی که در ۶ یا ۷ ثبت قند خون در خلال زمان در فرایند دیتاگیری، تطابق بالایی با دینامیک مدل داشته باشد (برای سه فرد درگیر در فرایند دیتاگیری، تعداد دفعات ثبت قند خون متفاوت بود). با اجرای مدل شبیه‌سازی شده در محیط متلب جهت تخمین پارامترهای متغیر، با روش الگوریتم ژنتیک و با در نظر گرفتن پارامترهای ثابت مطابق جدول (۲)، به نتایج جدول (۴) دست یافتیم.

جدول (۴) - تخمین پارامترهای متغیر با الگوریتم ژنتیک

پارامتر متغیر	فرد اول	فرد دوم	فرد سوم	واحد
$R_g$	۱۲۸,۲	۷۲,۹	۲۳۰,۱	$\mu\text{Umin}^{-1}$
$\alpha$	۰,۳	۰,۱	۰,۰۸	$\mu\text{U}^{-1}$
$\beta$	۰,۲۹	۰,۹۶	۰,۸۵	-
$U_m$	۵۲۰,۸	۳۱۹,۸	۱۵۲,۹	$\text{mgmin}^{-1}$
$U_b$	۱۰,۰۹	۲۲,۹	۴۶,۶	$\text{mgmin}^{-1}$
$C_3$	۵۰۹,۵	۳۱۱,۴	۱۲۰,۹	$\text{mgI}^{-1}$
$d_i$	۰,۱	۰,۶۳	۰,۶۸	$\mu\text{U}$

ورودی‌های این مدل، اندازه‌گیری‌های تهاجمی قند خون افراد در زمان‌های مشخص (معمولاً ۳۰ دقیقه بعد از خوردن غذا) توسط دستگاه گلوکومتر بوده است، که در جدول زیر آورده شده است.

جدول (۵) - مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی قند خون توسط دستگاه گلوکومتر برای افراد مورد آزمایش

فرد اول		فرد دوم		فرد سوم	
زمان	قند خون ( $\text{mg.dl}^{-1}$ )	زمان	قند خون ( $\text{mg.dl}^{-1}$ )	زمان	قند خون ( $\text{mg.dl}^{-1}$ )
۷:۳۳	۱۰۰	۹:۱۰	۱۰۰	۱۱:۰۰	۹۶
۱۲:۰۸	۱۲۲	۱۲:۲۳	۱۲۰	۱۳:۲۰	۱۱۶
۱۴:۴۷	۱۱۷	۱۵:۳۲	۱۱۹	۱۶:۳۰	۱۱۲
۱۵:۰۵	۱۱۴	۱۷:۱۴	۱۱۰	۲۰:۳۰	۱۰۵
۱۸:۵۴	۱۰۸	۲۰:۲۰	۱۳۰	۲۳:۰۰	۱۱۶
۲۲:۲۰	۱۰۷	۲۳:۲۰	۱۲۰	-	-

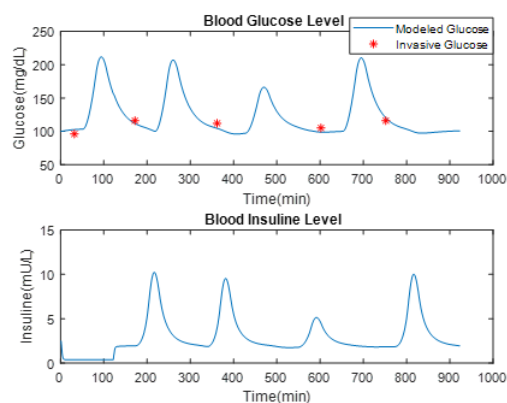
حال می‌خواهیم با توجه به جدول (۴) پارامترهای متغیر تخمین زده شده توسط الگوریتم ژنتیک را داخل مدل قرار داده، مدل را اجرا کنیم و عمل کرد آن را تحلیل نماییم.

انسولین را در نظر نگرفته است، مورد بررسی قرار گرفته، و برای در نظر گرفتن عدم قطعیت موجود در سیستم، با استفاده از مفاهیم مشتق هوکوها<sup>۲</sup> [۲۳]، پاسخ فازی این مدل اثبات می گردد. بنابراین، می توان گفت که مزیت این پژوهش در مطالعه سیستم گلوکز-انسولین، ایجاد ناحیه ی عدم قطعیت در دینامیک مدل است، که در مدل توسعه داده شده در پژوهش ما این مورد در نظر گرفته نشده و یک مدل قطعی مورد مطالعه قرار گرفته است. اما مدل پژوهش ما از جهت در نظر گرفتن تاخیرهای موجود در دینامیک سیستم گلوکز-انسولین، مدلی دقیق تر و نزدیک تر به واقعیت بیولوژیک می باشد. این نزدیکی دینامیک حاصل از مدل با واقعیت بیولوژیک، با در نظر گرفتن پارامترهای متغیر برای مدلی دقیق، و تخمین آن ها با استفاده از دیتای انسانی تضمین می گردد.

پژوهش [۱۴] مدل دوتاخیری سیستم گلوکز-انسولین را توصیف می کند، که مدل این پژوهش نیز مبتنی بر همین مدل است، با این تفاوت که تعدادی پارامتر متغیر، که به تشریح در مقاله مورد اشاره قرار گرفته، به آن اضافه گردیده است. این پارامترهای متغیر، جهت کالیبره شدن مدل دوتاخیری توسعه یافته ی این پژوهش با دیتای اخذ شده از انسان است، که برای تخمین این پارامترها از الگوریتم ژنتیک استفاده شده است. بنابراین مدل توسعه داده شده ی این پژوهش، با توجه به این که از دیتای انسانی برای تخمین پارامترهایش استفاده می کند، قابلیت این را دارد که دینامیک قند خون را در شرایط واقعی به دست آورد. لذا مدل مذکور می تواند جهت استفاده در سیستم های کنترل قند خون مورد استفاده قرار گیرد. در این مطالعه، مدل در دسترس دوتاخیری سیستم انسولین-گلوکز، توسعه داده شد. همان طور که ذکر گردید، برخی از پارامترهای متغیر این مدل، بر اساس دیتای ثبت شده از افراد تخمین زده شدند. دیتای مورد اشاره، شامل قند خون سه فرد در طول شبانه روز می باشد، که به صورت تهاجمی اندازه گیری شده است. ابزار تخمین پارامتر نیز الگوریتم ژنتیک بوده است. مدل توسعه داده شده از جهت این که با دیتای واقعی اعتبارسنجی شده، قادر است دینامیک سطح قند خون را در شرایط واقعی به دست آورد. در نهایت، به این نتیجه رسیدیم که مدل دوتاخیری، مدل بسیار خوبی در تخمین میزان قند خون فرد در طول شبانه روز بوده، و می تواند الگوی تغییرات سطح قند خون را به خوبی دنبال کند. جهت محاسبه ی دقت<sup>۳</sup> مدل دوتاخیری، از روش<sup>۴</sup> MSE استفاده شد، که میزان خطا و دقت به صورت جدول (۶) می باشد.

انسولین ترشح شده و در نتیجه سبب می گردد که مقدار گلوکز خون فرد کاهش یابد. فقط باید توجه کرد که پیک آخری که برای گلوکومتر اتفاق افتاده، در نمودار انسولین رخ نداده است. این امر به این دلیل است که مدت زمانی که ما این مدل را اجرا کرده ایم تا ۱۰۰۰ دقیقه بوده است، در حالی که می دانیم بعد از رخ دادن پیک در نمودار گلوکز، پیک در نمودار انسولین با تاخیر زمانی اتفاق می افتد که بعد از زمان ۱۰۰۰ دقیقه می باشد، و به همین دلیل مدل نتوانسته است آن را نشان دهد.

#### • اجرای مدل برای فرد سوم



شکل (۱۱) - نمودار خروجی مدل دوتاخیری گلوکز-انسولین به همراه مقدار اندازه گیری شده با گلوکومتر برای فرد سوم

همان طور که در شکل (۱۱) ملاحظه می شود، مدل ارائه شده به خوبی توانسته است تقریباً تمام نقاط اندازه گیری شده با گلوکومتر (ستاره ی قرمز رنگ) را دنبال کند. لازم به ذکر است که ۴ پیک در نمودار گلوکز به وجود آمده است که اگر در نمودار انسولین به این پیک ها توجه کنید، متوجه می شوید که با یک تاخیر زمانی بعد از بالا رفتن گلوکز خون (پیک ها)، انسولین ترشح شده، و در نتیجه سبب می گردد که مقدار گلوکز خون فرد کاهش یابد. همان طور که مستحضر هستید، مزیت این مدل در این است که متناسب با میزان گلوکز خون فرد، انسولین ترشح می کند. این امر را می توانید به وضوح در پیک سوم این نمودار استنتاج کنید.

#### ۴- نتیجه گیری

در این پژوهش [۲۱]، مدل ریاضی سیستم گلوکز-انسولین در محیط فازی و غیرفازی<sup>۱</sup> مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع ابتدا مجموعه معادلات دیفرانسیل معمولی مطالعه ی [۲۲]، که پدیده ی دوتاخیری موجود در دینامیک تنظیمی گلوکز-

<sup>۲</sup> Accuracy

<sup>۳</sup> Mean Square Error

<sup>۱</sup> Crisp

<sup>۲</sup> Hukuhara

- [9] Drozdov A, Khanina H. A model for ultradian oscillations of insulin and glucose. *Mathematical and computer modelling* 1995;22:23-38.
- [10] Panunzi S, Palumbo P, De Gaetano A. A discrete single delay model for the intra-venous glucose tolerance test. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2007;4:35.
- [11] Sorensen JT, Colton CK, Hillman RS, Soeldner JS. Use of a physiologic pharmacokinetic model of glucose homeostasis for assessment of performance requirements for improved insulin therapies. *Diabetes Care* 1982;5:148-57.
- [12] Eren-Oruklu M, Cinar A, Quinn L, Smith D. Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes. *Journal of process control* 2009;19:1333-46.
- [۱۳] نفیسی و، گلپایگانی س.م.، سیستم تزریق هوشمند انسولین در بیماران دیابتی با استفاده از شبکه عصبی و الگوریتم فازی. مجله ی غدد درون ریز و متابولیسم ایران، دو ماهنامه پژوهشی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، ۲۰۰۳؛ ۲۰۳:۵-۱۰.
- [14] Li J, Kuang Y, Mason CC. Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. *Journal of Theoretical Biology* 2006;242:722-35.
- [15] Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes care* 1987;10:622-8.
- [16] Hall JE. *Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
- [17] Friis-Jensen E. Modeling and simulation of glucose-insulin metabolism. *Congress Lyngby* 2007.
- [18] De Gaetano A, Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of mathematical biology* 2000;40:136-68.
- [19] Netter F, Colacino S. *Atlas of human anatomy*: Ciba-Geigy Summit. NJ; 1989.
- [20] Salzsieder E, Albrecht G, Fischer U, Freyse E-J. Kinetic modeling of the gluco-regulatory system to improve insulin therapy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1985:846-55.
- [21] Mahata A, Mondal SP, Alam S, Roy B. Mathematical model of glucose-insulin regulatory system on diabetes mellitus in fuzzy and crisp environment. *Ecological Genetics and Genomics* 2017;2:25-34.
- [22] Sandhya S, Kumar D. Mathematical model for glucose-insulin regulatory system of diabetes mellitus. *Advances in Applied Mathematical Biosciences* 2011;2:39-46.
- [23] Bede B, Gal SG. Generalizations of the differentiability of fuzzy-number-valued functions with applications to fuzzy differential equations. *Fuzzy sets and systems* 2005;151:581-99.

جدول (۶) - محاسبه‌ی میزان خطا و دقت با روش MSE

دقت (Accuracy)	خطا (MSE)	
۸۱	۱۹	فرد اول
۷۹/۵	۲۰/۵	فرد دوم
۸۱/۲	۱۸/۸	فرد سوم

در آینده می‌توان از مدل دوتاخیری در ساخت پمپ انسولین استفاده شود (پمپی که به‌طور خودکار مقدار انسولین مورد نیاز بدن جهت کاهش قند خون فرد و حفظ آن در محدوده‌ی نرمال را به بدن فرد تزریق کند). میزان انسولینی که توسط پمپ انسولین به بدن فرد تزریق می‌شود، متناسب با نمودار انسولینی می‌باشد که در شکل‌های (۹)، (۱۰) و (۱۱) نمایش داده شده است.

## ۵- سپاس‌گزاری

این تحقیق قسمتی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی تهران بوده و با حمایت این دانشگاه به تالیف رسیده است. لازم می‌دانم از کلیه‌ی دانشجویان گروه مدل‌سازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل آورم.

## ۶- مراجع

- [1] Association AD. Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes care* 2008;31:596-615.
- [2] [www.diabeti.ir](http://www.diabeti.ir).
- [3] Guyton AC, Hall J. *Textbook of Medical Physiology Philadelphia*: Saunders; 1986. NOTE: Additional information on Movement Strategies for Balance, Sensory Organization, Age-related changes in balance and CTSIB test result interpretation can be found in the Appendix C 1976.
- [4] Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-74.
- [5] Surwit RS, Feinglos MN. The effects of relaxation on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1983;6:176-9.
- [6] Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care* 2006;29:2730-2.
- [7] Ackerman E, Gatewood LC, Rosevear JW, Molnar GD. Model studies of blood-glucose regulation. *The bulletin of mathematical biophysics* 1965;27:21-37.
- [8] Bergman RN, Cobelli C. Minimal modeling, partition analysis, and the estimation of insulin sensitivity. *Federation proceedings* 1980. p. 110.