



Controller design based on the use of state observers for blood glucose regulation in patients with type 1 diabetes

Mohamadreza Homayounzade*

Department of Mechanical Engineering, Fasa University, Fasa, Iran

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, and 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 of variations in system parameters.

Review History:

Received: Nov. 25, 2023
Revised: May, 02, 2024
Accepted: Jul. 10, 2024
Available Online: Aug. 13, 2024

Keywords:

Asymptotic Stability
Backstepping Approach
Blood Glucose Concentration
Lyapunov Theorem
Observer Design

1- Introduction

Diabetes mellitus (DM), commonly referred to as diabetes, is a persistent medical condition characterized by prolonged periods of elevated blood sugar levels. The classification of diabetes includes type 1 diabetes, type 2 DM, and gestational diabetes. Insufficient insulin production is the underlying cause of type 1 diabetes, also known as “insulin-dependent diabetes” or “juvenile diabetes.” On the other hand, type 2 diabetes initiates with insulin resistance, a state where cells fail to respond adequately to insulin, potentially leading to insulin deficiency as the disease advances. This type is also identified as non-insulin-dependent diabetes or “adult-onset diabetes,” primarily associated with overweight and insufficient physical activity. Gestational diabetes, the third type, manifests in pregnant women without a history of diabetes, exhibiting elevated blood glucose levels. The glycemic range, denoted by a normal blood glucose concentration of 70-130, serves as a reference point in diabetes management. Hyperglycemia occurs when blood glucose levels exceed the normal range, while hypoglycemia presents when glucose levels fall below the standard threshold. Untreated type 1 diabetes often leads to hyperglycemia, characterized by elevated blood glucose levels, potentially culminating in ketoacidosis, a life-threatening condition. Conversely, hypoglycemia, defined by blood glucose levels below 40 mg/dL, poses a severe risk as

glucose represents the primary metabolic fuel for the brain, necessitating a consistent concentration in the bloodstream. In cases where the administered insulin surpasses the blood glucose concentration, hypoglycemia may ensue.

T1DM impacts 5-10% of the population, resulting in the destruction of pancreatic β -cells and the onset of hyperglycemia. Non-insulin-based diabetes, or Type 2 diabetes, affects 90-95% of individuals and arises from inadequate insulin production. Diabetes is a critical illness that exerts significant economic burdens on societies, with a person affected by diabetes every 8 seconds and a limb lost every 30 seconds. The World Health Organization (WHO) emphasizes that implementing diabetes treatment measures can mitigate its adverse economic effects. Effective diabetes management involves maintaining Blood Glucose Concentration (BGC) within the normal range. Conventional diabetes treatment methods necessitate periodic BGC monitoring and insulin administration as prescribed by healthcare providers. Continuous overnight BGC monitoring poses considerable challenges.

The Artificial Pancreas (AP) represents a sophisticated approach for automated BGC regulation. Ongoing research focuses on refining this treatment modality. Developing an AP controller is complex due to factors like external glucose intake, varying meal consumption, physical activity,

*Corresponding author's email: homayounzade.m@fasau.ac.ir



drug interactions, and insulin sensitivity, which introduce disturbances complicating diabetes control. The AP functions as a feedback-controlled system comprising three distinct subsystems: a Continuous Glucose Meter (CGM), a feedback control unit for insulin dose determination, and an insulin pump for administering insulin either intravenously or subcutaneously. Designing a stabilizing controller is crucial for adjusting BGC levels within the glycemic range. Mathematical modeling of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) patients is essential for AP system controller design. Bergman's Minimal Model serves as a straightforward yet effective approach for T1DM mathematical modeling.

Many AP system controllers necessitate monitoring all system states, which may not be practical. Various linear and nonlinear algorithms have been proposed to regulate BGC effectively. For instance, a Linear Quadratic Gaussian controller has been suggested in [1] for maintaining BGC within the normal range, based on a linear parameter-varying model. Similarly, a Linear Quadratic algorithm in [2] is employed to regulate BGC effectively. In [3], a Linear Proportional-Integral-Derivative (PID) controller is implemented to minimize steady-state regulation errors. Meanwhile, in [4], a Linear

Linear control strategies based on Bergman's Minimal Model (BMM) and Extended Bergman's Minimal Model (EBMM) are commonly applied in AP system research. However, as BMM and EBMM are inherently nonlinear, using linear methods to control nonlinear systems may limit controller performance, ensuring stability only in close proximity to the operating point. To achieve global stability, nonlinear control methods are necessary for regulating AP systems effectively. Nonlinear control techniques are employed in [5] to stabilize AP systems.

2- Methodology

The utilization of a backstepping approach is employed in this study for the design of the controller. In the initial stages, the system is depicted in its controllable canonical form, following which an observer is formulated to appraise the remote insulin concentration as well as the plasma insulin concentration. Subsequently, the controller is devised utilizing the backstepping approach.

Backstepping is a systematic control design method used primarily for nonlinear systems. It involves breaking down the control problem into smaller, manageable steps, allowing the designer to construct a stabilizing controller systematically. The backstepping approach builds the controller step-by-step, where each step focuses on stabilizing a particular state variable and incorporates it into the overall control strategy. It explicitly handles the error dynamics by defining virtual control inputs at each step. These inputs are adjusted based on the performance of the previous steps.

The backstepping control approach involves several systematic steps to design a controller for nonlinear systems. First, the system is defined, and a Lyapunov function is selected for the initial state variable to analyze stability. Next, a virtual control law is designed to stabilize this first variable.

This process is then recursively applied to subsequent state variables, with each step incorporating the previous virtual control. Finally, all virtual controls are combined into a comprehensive control law for the entire system, ensuring that the closed-loop dynamics remain stable throughout the process. This method allows for a structured and effective way to handle nonlinearities in dynamic systems.

3- Discussion and Results

In this manuscript, a pair of distinct observers are formulated for the purpose of asymptotically estimating the levels of insulin concentration and plasma concentration. The design of the disturbance estimator is aimed at approximating the impact of external disturbances. The primary objective of the controller is to ensure the asymptotic stability of the system, particularly when there is an absence of measurements for remote insulin and plasma insulin concentrations as well as external disturbances. The efficacy of the proposed control technique is evaluated through Control Variability Grid Analysis (CVGA) applied to 100 simulated T1DM patients, with a focus on confirming the reliability and robustness of the method. The key innovations of the proposed control approach encompass:

1- Differing from prior studies, where controllers required measurements beyond Blood Glucose Concentration (BGC), the proposed method solely relies on BGC data easily obtained from BGC sensors. Moreover, the system incorporates two distinct observers dedicated to estimating insulin and plasma concentrations, eliminating the necessity for prior knowledge of external disturbances by utilizing the disturbance estimator.

2- In contrast to previous works, which utilized conventional control techniques, the controller in this study is developed utilizing nonlinear control methodologies. The stability analysis of both the observer and the observer-based controller is conducted concurrently employing the Lyapunov theorem. Consequently, the controller guarantees global asymptotic stability and enhances system performance compared to existing literature.

3- A unique equivalent transformation technique is introduced to facilitate the conversion of system dynamics into a controllable conventional format. The system, now in a controllable canonical configuration, is governed utilizing the BS technique. Consequently, all states pertaining to External Blood-Mass-Moment (EBMM) are effectively regulated, ensuring that internal dynamic instability, as reported in prior studies, is averted.

4- Conclusion

This article introduces a novel approach to blood glucose control in Electrochemical Blood-Monitoring Machines (EBMM) utilizing the Biochemical System theory. Nonlinear observers are employed to estimate plasma and insulin concentrations. A disturbance estimator is developed for assessing external disturbances stemming from physical activity and meal intake. The system's asymptotic stability is established through the application of the Lyapunov theorem. The proposed control mechanism necessitates solely the

measurement of Blood Glucose Concentration (BGC) while ensuring the system's asymptotic stability. Simulation outcomes validate the superior performance of the suggested controller in comparison to prior research. Enhanced regulatory outcomes are achieved without the requirement for remote insulin monitoring, plasma insulin levels, or external meal disturbances.

References

- [1] 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.
- [2] A. Cinar, Artificial pancreas systems: An introduction to the special issue, *IEEE Control Systems Magazine*, 38 (2018) 26-29.
- [3] A. Bhattacharjee, A. Easwaran, M.K.-S Leow, N. Cho, Evaluation of an artificial pancreas in silico patients with online-tuned internal model control, *Biomedical Signal Processing and Control*, 41 (2018) 198-209.
- [4] A. Haidar, The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes, *IEEE Control Systems Magazine*, 36 (2016).
- [5] 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.



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

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۴
بازنگری: ۱۴۰۳/۰۲/۱۳
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۰
ارائه آنلاین: ۱۴۰۳/۰۵/۲۳

کلمات کلیدی:

پایداری مجانبی
تنظیم قند خون
روش پس گام
طراحی مشاهده گر
قضیه لیاپونوف

خلاصه: 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 با 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 پلاسما ندارد، درحالی 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 پلاسما 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.

۱- مقدمه

غیر وابسته به انسولین^۷ یا «دیابت بزرگسالان»^۷ معروف است. اضافه وزن و کمبود ورزش از جمله عوامل اصلی این نوع دیابت هستند. دیابت بارداری نیز به عنوان سومین نوع دیابت شناخته می شود که در آن زنان باردار بدون سابقه قبلی دیابت، سطح قند خون بالایی دارند [۱]. محدوده طبیعی غلظت قند خون بین ۷۰ تا ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر است که به آن محدوده کلیسمی^۸ گفته می شود. وقتی غلظت قند خون بیشتر از حد طبیعی باشد، به آن هایپرگلیسمی^۹ اطلاق می شود. از طرف دیگر، هیپوگلیسمی^{۱۰} 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 می شود. اگر هایپرگلیسمی درمان نشود، ممکن است منجر به کتواسیدوز^{۱۱} دیابتی می شود که بالقوه کشنده است. هیپوگلیسمی نیز یک وضعیت تهدیدکننده زندگی است که در آن غلظت قند خون بسیار پایین است (کمتر

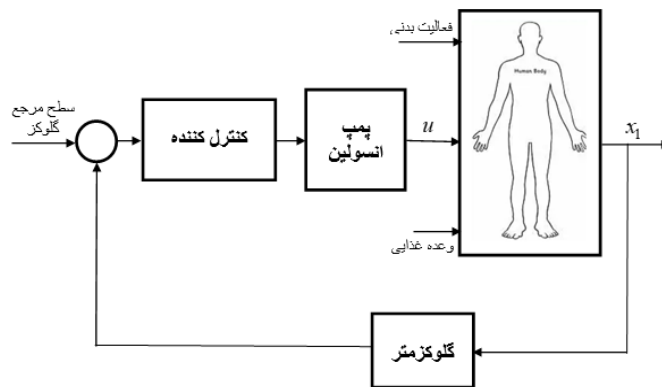
دیابت شیرین^۱ که به عنوان دیابت نیز شناخته می شود، یک بیماری مزمن است که در آن سطح قند خون^۲ برای مدت طولانی افزایش می یابد. دیابت به صورت دیابت نوع ۱^۳، نوع ۲ و دیابت بارداری^۴ تقسیم بندی می شود. دیابت نوع ۱ به دلیل ناتوانی بدن در تولید انسولین کافی ایجاد می شود که به «دیابت وابسته به انسولین»^۵ یا «دیابت نوجوانان»^۶ نیز معروف است. در حالت دیابت نوع ۲، مقاومت بدن در برابر انسولین شروع می شود، وضعیتی که در آن سلول ها قادر به پاسخگویی مناسب به انسولین نیستند. در ادامه بیماری، ممکن است کمبود انسولین هم ایجاد شود و این نوع به «دیابت

- 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

* نویسنده عهده دار مکاتبات: homayounzade.m@fasau.ac.ir





شکل ۱. سیستم کنترل شده پانکراس مصنوعی حلقه بسته

Fig. 1. Closed-loop artificial pancreas control system

هنوز ادامه دارد. طراحی یک کنترل کننده 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 کنترل کننده برای افراد دیابتی یک وظیفه پیچیده است. یک پانکراس مصنوعی، یک سیستم کنترل شده پس‌خورد، از سه زیرسیستم مجزا تشکیل شده است: گلوکومتر پیوسته^۳ که مقدار انسولین مورد نیاز را تعیین می‌کند، واحد کنترل پس‌خورد^۴ که میزان انسولین مورد نیاز را تعیین می‌کند، و پمپ انسولین که انسولین را به صورت داخل وریدی^۵ یا زیر پوستی^۶ تزریق می‌کند [۵ و ۶]. یک نمای کلی از سیستم کنترل شده پانکراس مصنوعی در شکل ۱ نشان داده شده است.

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 مدل‌سازی ریاضی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ است. مدل حداقلی برگمن یک روش ساده اما موثر برای مدل‌سازی ریاضی دیابت نوع ۱ است.

بیشتر کنترل کننده‌های طراحی شده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی نیازمند اندازه‌گیری تمامی حالت‌های سیستم هستند که در عمل امکان‌پذیر

از ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر). 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^۱ 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^۲ یک راه حل دقیق برای کنترل خودکار غلظت قند خون است، اما تحقیقات در زمینه توسعه این روش

3 Continuous Glucose Meter

4 Feedback control unit

5 Intravenously

6 Subcutaneously

1 WHO

2 Artificial pancreas

در مقاله [۱۸]، از تکنیک‌های کنترل غیرخطی برای استحکام دادن سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است، اما متأسفانه پایدارسازی دینامیک داخلی سیستم در نظر گرفته نشده است. همچنین، در مقاله [۱۹] از رویکرد پس‌گام^{۱۱} برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. این روش یک رویکرد بازگشتی از کنترل غیرخطی است، اما کنترل‌کننده‌های پس‌گامی که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، تنها محدودیت خطاهای تنظیم را تضمین می‌کنند. برای اطمینان از پایداری سراسری^{۱۲}، 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 پایدارسازی دینامیک داخلی سیستم در نظر گرفته نشده است. همچنین، در مقاله [۱۹] از رویکرد پس‌گام برای کنترل سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. این روش یک رویکرد بازگشتی^{۱۳} از کنترل غیرخطی است. اما، کنترل‌کننده‌های پس‌گامی که برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی طراحی شده‌اند، تنها محدودیت خطاهای تنظیم را تضمین می‌کنند.

در [۲۰-۲۳]، از تکنیک کنترل مد لغزشی^{۱۴} برای طراحی کنترل‌کننده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. اما، این کنترل‌کننده با مشکلاتی همچون پدیده نوسانات شدید تکراری^{۱۵} روبه‌رو است که ممکن است به دلیل تزریق دُز نامناسب انسولین، منجر به هیپوگلیسمی شود. همچنین، در [۲۴ و ۲۵]، از تکنیک کنترل ی‌اچ-بینهایت^{۱۶} برای طراحی کنترل‌کننده مقاوم^{۱۷} برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی استفاده شده است. با این حال، کنترل‌کننده‌های ی‌اچ-بینهایت ممکن است مرتبه بالا و شکننده باشند. در [۲۶]، یک طرح کنترل افق پیش‌بین^{۱۸} با استفاده از یک رویکرد برنامه‌ریزی غیرخطی برای کنترل دیابت نوع ۱ طراحی شده است.

در [۲۷]، از روش تنظیم بهره^{۱۹} 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

نیست. الگوریتم‌های مختلف خطی و غیرخطی برای تنظیم غلظت قند خون به سطح نرمال پیشنهاد شده‌اند. در مطالعه [۷]، یک کنترل‌کننده گاوسی درجه دوم خطی^۱ برای سیستم پانکراس مصنوعی پیشنهاد شده است تا غلظت قند خون را در سطح عادی خود تنظیم کند. این کنترل‌کننده 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 کنترل‌کننده خطی تناسبی-انتگرالی-مشتق‌گیر^۳ برای کاهش خطای تنظیم و حفظ پایداری استفاده شده است. در [۱۰]، کنترل‌کننده خطی تناسبی-مشتق‌گیر^۴ برای حذف نوسانات در خطای تنظیم کنترل‌کننده 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، کنترل‌کننده‌های طراحی شده برای سیستم‌های پانکراس مصنوعی نیازمند اندازه‌گیری تمام حالت‌های سیستم هستند که در عمل امکان‌پذیر نیست.

اخیراً از مدل‌های مبتنی بر یادگیری عمیق^۵ برای پیش‌بینی گلوکز استفاده شده است که نتایج دلگرم‌کننده‌ای را در مدل‌سازی جمعیت نشان می‌دهند. در [۱۷] اخیراً یک تکنیک مبتنی بر فرا یادگیری^۶ برای مدل‌سازی شخصی دقیق پیشنهاد شده است که برای شخصی‌سازی 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 توسعه‌یافته برگمن^۸ استفاده شده است. این مدل‌ها به طور ذاتی غیرخطی هستند و استفاده از روش خطی برای کنترل سیستم‌های غیرخطی ممکن است عملکرد کنترل‌کننده را کاهش دهد و باعث شود که کنترل‌کننده 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.

11 Backstepping approach

12 Global stability

13 Recursive nonlinear control approach

14 Sliding mode control

15 Chattering phenomena

16 H control

17 Robust controller

18 Receding horizon control

19 Gain scheduling method

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

با ساختار متغیر^۵ با پایداری نمایی^۶ برای دیابت نوع ۱ استفاده شده است. همه مقالاتی که قبلاً بررسی شده‌اند، به اندازه‌گیری‌های صریح^۷ 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]. همان طور که در [۳۵-۳۷] ذکر شده است، اندازه‌گیری انسولین به دلیل مسائل مربوط به قابلیت اطمینان پرهزینه و دست و پا گیر است. در [۳۵]، یک ناظر خطی شبه‌لوتنبرگر^۸ برای تخمین وضعیت‌های سیستم طراحی شده است. در [۳۸، ۳۹]، کنترل‌کننده‌های درجه دوم خطی^۹ و کنترل‌کننده‌های حداقل-حداکثر^{۱۰} با استفاده از تخمین حالت‌ها به عنوان پس‌خورد طراحی شده‌اند. مدل قند خون ذاتاً ماهیت غیرخطی دارد. در [۳۹، ۴۰]، یک ناظر برای مدل سیستم غیرخطی قند خون طراحی شده است. مدل استفاده شده برای بیمار، مدل برگمان توسعه یافته^{۱۱} است که در منطقه نزدیک به نقطه تعادل خطی شده است.

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 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 [۳۵-۴۱]. در واقع در تحقیقات قبلی یک ناظر تثبیت‌کننده برای تخمین حالت‌های سیستم طراحی شده است و یک

[۲۸]، کنترل‌کننده بر اساس معادله ریکاتی^۱ وابسته به حالت^۲ 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 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. 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^۳ با رویکرد کنترل مد لغزش برای طراحی سیستم‌های کنترل پانکراس مصنوعی ادغام شده است. با این حال، این روش‌ها از زمان نشست^۴ طولانی و پدیده نوسانات شدید تکراری رنج می‌برند. در [۳۰]، رویکرد پس‌گام برای طراحی یک کنترل‌کننده مقاوم

5 Variable structure
6 Exponentially stable
7 Explicit measurements
8 Linear Luenberger like observer
9 Linear quadratic controllers
10 Min-max controllers
11 Extended Bergman's minimal model

1 Riccati equation
2 States-dependent Riccati equation
3 Fuzzy approach
4 Settling time

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 [۱۱-۲۵، ۳۰، ۴۵]، 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 پلازما طراحی شده‌اند.

۲- برخلاف [۷-۱۲]، کنترل‌کننده با استفاده از روش‌های کنترل غیرخطی طراحی شده است و پایداری مجانبی 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 مجانبی 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 [۱۸]، 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^۳ پایدار است.

۶- برخلاف [۳۰]، 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.

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، 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 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^۱ 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 زیرسیستم‌ها با استفاده از سایر تکنیک‌های کنترلی تثبیت می‌شوند. در این مقاله، دو ناظر مجزا برای تخمین مجانبی غلظت انسولین و سطح غلظت پلازما 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 پلازما و اختلال خارجی تضمین می‌کند.

تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل^۲ 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 می‌پردازد.

1 Lyapunov theorem

2 Control Variability Grid Analysis

3 Bounded input-bounded output

۲- بیان سیستم

در این بخش ابتدا سیستم در فضای حالت مدل سازی می شود و پس از آن یک تبدیل مناسب ارائه می شود که سیستم را به فرم متعارف کنترل پذیر تبدیل می کند.

مدل های ریاضی مختلفی برای شبیه سازی و مطالعه دیابت وجود دارد. برخی از مدل های رایج عبارتند از:

۱. مدل کمینه: این مدل به طور گسترده برای مطالعه حساسیت به انسولین و اثربخشی گلوکز استفاده می شود. این شامل معادلات ریاضی است که رابطه بین انسولین، گلوکز و سینتیک آن ها را توصیف می کنند.

۲. مدل کمینه برگمان-برگمان: این مدل، مدل کمینه را گسترش می دهد و یک نمایش دقیق تر از سینتیک گلوکز، ترشح انسولین و اثر انسولین را شامل می شود [۴۶].

۳. مدل هوورکا: مدل هوورکا یک مدل جامع است که دینامیک گلوکز، انسولین و سایر هورمون ها را در پاسخ به مصرف غذا، فعالیت های فیزیکی و درمان انسولین شبیه سازی می کند. این اغلب در سیستم های کنترل حلقه بسته برای دستگاه های پانکراس مصنوعی استفاده می شود [۴۷].

۴. مدل کلمپ ایوگلاسیمیک: این مدل برای ارزیابی حساسیت انسولین در تحقیقات بالینی استفاده می شود. این شامل مصرف گلوکز به طور داخل و هم زمان تزریق انسولین با نرخ های متغیر برای حفظ ایوگلاسیم می شود [۴۸].

۵. مدل گلوکز-انسولین کل بدن: این مدل فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف را، از جمله تولید و استفاده از گلوکز در بافت های مختلف، ترشح انسولین و تعاملات هورمونی، ترکیب می کند تا درک جامعی از دینامیک گلوکز-انسولین را ارائه دهد [۴۹].

این مدل ها در پیچیدگی و کاربرد متفاوتند و محققان آن ها را بر اساس سوالات مطالعاتی خاص، شرایط آزمایشگاهی و سطح دقت مورد نیاز در شبیه سازی انتخاب می کنند.

۲-۱- مدل سازی سیستم

در [۲۱، ۲۳]، مدل توسعه یافته برگمان پیشنهاد شده است که در آن دیابت نوع ۱ توسط معادلات ریاضی غیرخطی چهار حالتی به صورت زیر مدل می شود.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -p_1(x_1 - G_b) - x_1x_2 + x_4, & (\text{الف}) \\ \dot{x}_2 &= -p_2x_2 + p_3(x_3' - I_b), & (\text{ب}) \\ \dot{x}_3' &= -p_4(x_3' - I_b) + u(t), & (\text{پ}) \\ \dot{x}_4 &= -p_5x_4. & (\text{ت}) \end{aligned} \quad (1)$$

که X_1, X_2, X_3' 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 [۲۵] که در آن اختلال خارجی ثابت در نظر گرفته می شود، در مدل توسعه یافته برگمان اختلالات وعده غذایی (در اینجا با x_4 نشان داده می شود) به عنوان یک حالت دینامیکی متغیر با زمان در نظر گرفته می شود. مدل توسعه یافته برگمان در مقایسه با مدل برگمان با واقعیات فیزیکی سازگارتر است [۲۴].

بیاید تعریف کنیم

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

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

$$\begin{aligned} \dot{x}_2 &= -p_2x_2 + p_3(-x_3 - I_b), & (\text{الف}) \\ \dot{x}_3 &= -x_3' = p_4(x_3' - I_b) - u(t), & (\text{ب}) \\ &= -p_4(x_3 + I_b) + v(t). & (\text{پ}) \end{aligned} \quad (3)$$

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 شبیه سازی در جدول ۱ ارائه شده است.

مدل کمینه برگمان، 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 پیچیدگی های واقعی متابولیسم گلوکز کافی نیست. نقاط ضعف این مدل شامل سادگی نمایش، دقت محدود، حساسیت پارامترها، استاتیسم مدل،

جدول ۱. پارامترهای سیستم [۴۷]

Table 1. System parameters [47]

مقادیر	پارامترها
$1 \times 10^{-7} \text{ [mi n}^{-1}\text{]}$	فاکتور تاثیرگذاری گلوکز (ρ_1)
$0.1025 \text{ [min}^{-1}\text{]}$	تاخیر در رفتار انسولین (P_p)
$0.1000013 \text{ [mU L}^{-1}\text{ mi n}^{-1}\text{]}$	پارامتر بیمار (P_p)
$0.1021 \text{ [mi n}^{-1}\text{]}$	نرخ تنزل انسولین (P_p)
$0.105 \text{ [mi n}^{-1}\text{]}$	اختلال در وعده غذایی (P_s)
$4/5 \text{ [mU L}^{-1}\text{]}$	انسولین بازال (I_b)
$4/5 \text{ [mU L}^{-1}\text{]}$	گلوکز بازال (G_b)

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

$$X_1 = Ln x_1. \quad (4)$$

$$X_{1r} = Ln x_{1r}, \quad (5)$$

که در آن X_{1r} مقدار مرجع متغیر حالت X_1 را مشخص می‌کند. همچنین تعریف می‌کنیم

$$\begin{aligned} z_1 &= X_1 - X_{1r}, & (\text{الف}) \\ z_2 &= \dot{X}_1 + \Lambda(X_1 - X_{1r}). & (\text{ب}) \end{aligned} \quad (6)$$

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

$$\dot{z}_1 = z_2 - \Lambda z_1. \quad (7)$$

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 متابولیکی 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.

$$\begin{aligned} \bar{z}_2 &= z_2 - \hat{z}_2, & (\text{الف}) \\ e_1 &= \frac{1}{\alpha}(x_3 - \hat{x}_3), & (\text{ب}) \end{aligned} \quad (12)$$

که در آن α یک ثابت مثبت است و \hat{z}_2 تخمینی از حالت z_2 را نشان می‌دهد. متغیر \hat{x}_2 بیانگر تخمین حالت x_2 است. با در نظر گرفتن تعریف (۱۲-ب)، می‌توانیم معادله (۱۱) را به صورت زیر بازنویسی کنیم

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3(\alpha e_1 + \hat{x}_3). \quad (13)$$

تعریف می‌کنیم

$$e_2 = \hat{x}_3 - x_3^* - k_1 k_2 z_1, \quad (14)$$

که x_3^* بیانگر مقدار مطلوب حالت \hat{x}_2 است و x_3^* با استفاده از رویکرد پس‌گام 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

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

با در نظر گرفتن معادله (۱۷)، x_3^* را می‌توان به عنوان متغیر راهنما

در پیوست یک اثبات شده است که رابطه حاکم بر \dot{z}_2 از رابطه زیر محاسبه می‌شود

$$\dot{z}_2 = f(X_1, \dot{X}_1) + Y(X_1, \dot{X}_1)x_4 + p_3 x_3. \quad (8)$$

که در آن

$$f(\cdot) = \bar{f}(\cdot) + \Lambda z_2 - \Lambda^2 z_1. \quad (9)$$

و

$$\begin{aligned} \bar{f}(X_1, \dot{X}_1) &= -p_1 G_b \dot{X}_1 e^{-X_1} \\ &+ p_2[-\dot{X}_1 - p_1 + p_1 G_b e^{-X_1}] + p_3 I_b, \end{aligned} \quad (10)$$

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

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

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0)x_4 + p_3 x_3, \quad (11)$$

که توابع F_1 و F_2 در بخش پیوست ب با رابطه (۱۲) تعریف شده است.

۳- طراحی کنترل کننده

در این بخش ابتدا روال طراحی کنترل کننده از طریق رویکرد پس‌گام معرفی شده است و سپس کنترل کننده در قصبه 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، تخمین‌گر اغتشاش برای تخمین اغتشاش خارجی طراحی شده است. در ابتدا، حالت z_2 با استفاده از یک مشاهده‌گر تخمین زده می‌شود و پس از آن، یک مشاهده‌گر برای تخمین حالت x_2 طراحی می‌شود. خطاهای تخمین حالت را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

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 پس‌گام 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 زمان‌بندی شده اعمال می‌شود. فرایند کنترل پس‌گام 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 مسیرهای 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 کنترل‌کننده با استفاده از رویکرد پس‌گام به شرح زیر

می‌باشد:

۱- دو مشاهده‌گر برای تخمین حالت‌های z_p و x_3 طراحی شده است، به گونه‌ای که تخمین حالت‌ها \hat{z}_p و \hat{x}_3 همگرا شوند به ترتیب به z_p و x_3 .

۲- متغیر مطلوب x_3^* با استفاده از روش پس‌گام به گونه‌ای مناسب طراحی می‌شود که خطا $e_2 = \hat{x}_3 - x_3^*$ به صورت مجانبی به صفر همگرا گردد، به گونه‌ای که x_3^* میل کند به \hat{x}_3 .

۳- قانون کنترل ورودی v به گونه‌ای مناسب طراحی شده است که

خطای تخمین $e_1 = \frac{1}{\alpha}(x_3 - \hat{x}_3)$ به طور مجانبی به صفر همگرا گردد، به گونه‌ای که \hat{x}_3 میل کند به x_3 .

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

۳-۲- طراحی مشاهده‌گر

مشاهده‌گر برای تخمین حالت z_2 به صورت زیر طراحی می‌کنیم

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

که در آن ثابت مثبت k_1 بهره مشاهده‌گر است و \hat{z}_2 بیانگر تخمین حالت z_2 است و η حالت کمکی است که از معادله دیفرانسیل زیر محاسبه می‌گردد

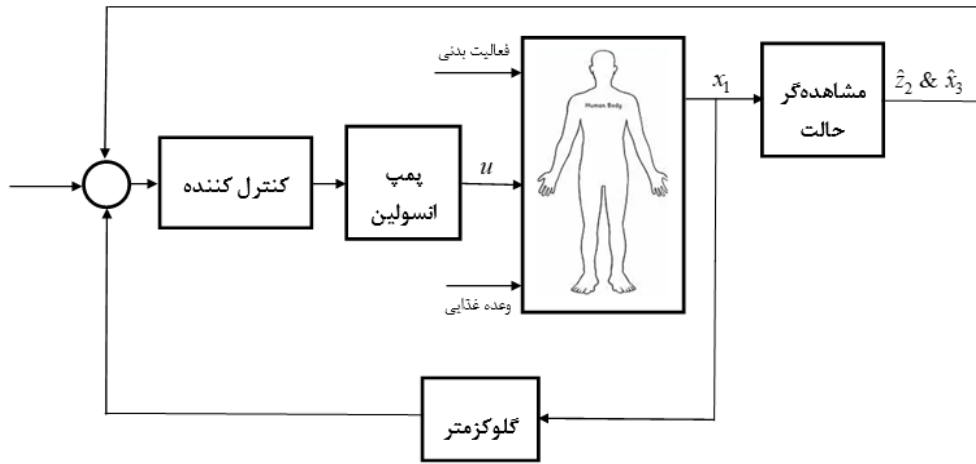
$$\dot{\eta} = (k_1 \Lambda - k_1^2) z_1 - k_1 \eta. \quad (20)$$

مشاهده‌گر بیان شده توسط روابط (۱۹) و (۲۰) را می‌توان در فضای لاپلاس همان‌طور که در شکل زیر نشان داده شده است در حکم یک تخمین‌گر پیش‌فاز عمل می‌کند.

علاوه بر این، بیابید یک مشاهده‌گر جهت تخمین حالت x_3 طراحی کنیم

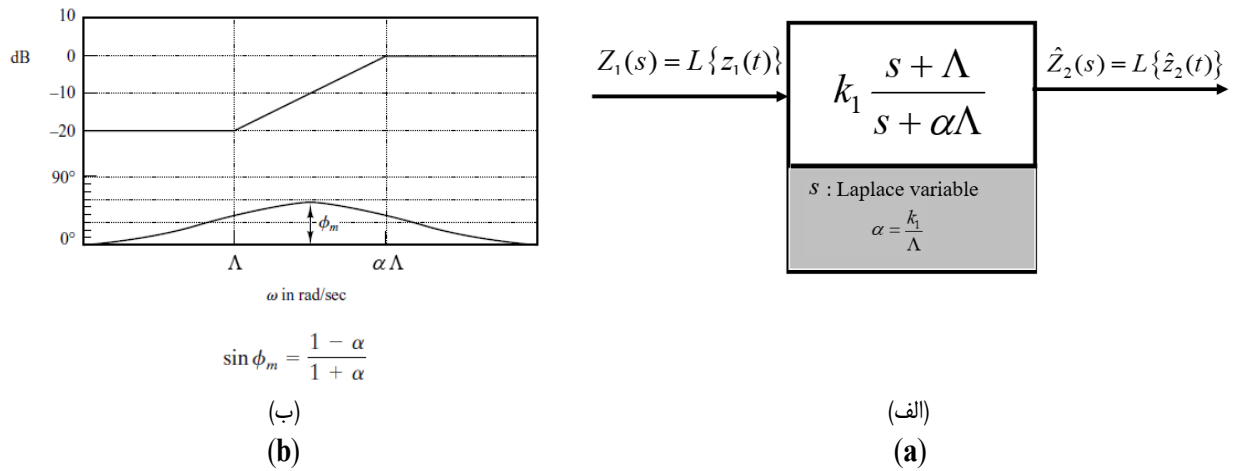
$$\dot{\hat{x}}_3 = 2\alpha p_3 z_1 + \lambda, \quad (21)$$

که در آن \hat{x}_3 بیانگر تخمین حالت x_3 را نشان می‌دهد و حالت



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

Fig. 2. Schematic of an observer-based artificial pancreas controller



شکل ۳. الف: بیان بلوکی مشاهده گر. ب: نمودار بد دامنه و فاز از مشاهده گر

Fig. 3. a. Block diagram of the observer. b. Bode magnitude and phase plots of the observer

۴- تحلیل پایداری

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

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

$$\dot{\mathbf{z}}_2 = F_1 \mathbf{z}_1 + F_2 \mathbf{z}_2 - k_2 (\mathbf{z}_2 - \tilde{\mathbf{z}}_2) + p_3 \alpha \mathbf{e}_1 + p_3 \mathbf{e}_2 + d_1(x), \quad (25)$$

$$\dot{\tilde{\mathbf{z}}}_2 = F_1 \mathbf{z}_1 + F_2 \mathbf{z}_2 - k_2 (\mathbf{z}_2 - \tilde{\mathbf{z}}_2) + p_3 \alpha \mathbf{e}_1 + p_3 \mathbf{e}_2 - k_1 \tilde{\mathbf{z}}_2 + d_2(x), \quad (26)$$

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

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

۴-۱- تحلیل پایداری نقطه تعادل

حالت افزوده \mathbf{x} و ماتریس P را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

$$\mathbf{x} = [z_1, z_2, \tilde{z}_2, e_1, e_2, \tilde{x}_4 - \sigma]^T, \quad (29)$$

$$P = \text{diag} \left\{ \varepsilon, 1, 1, \alpha, \frac{p_3}{k_1 k_2}, 1 \right\}$$

که در آن α, ε ثابت‌های مثبت هستند و k_1, k_2 ضرایب بهره مثبتی هستند که قبلاً در بخش ۳ تعریف شده‌اند.

تابع مثبت لیاپانوف را به صورت زیر در نظر بگیرید

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

کمکی λ از رابطه زیر محاسبه می‌شود

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

رابطه (۲۲) را می‌توان به صورت

$$\lambda(t) = 2\alpha p_3 \Lambda \int_0^t z_1(t) dt - p_3 \alpha \int_0^t \dot{\tilde{z}}_2 - p_4 \int_0^t (\dot{\tilde{x}}_3(t) + I_b) dt + \int_0^t v(t) dt$$

در نظر گرفت. به عبارت دیگر مشاهده‌گر با اندازه‌گیری سطح گلوکز خون و همچنین اطلاع از تاریخچه زمانی انسولین تزریق شده و همچنین خطای سطح گلوکز تا سطح مرجع سعی می‌کند سطح پلاسمای خون را اندازه‌گیری کند.

۳-۳- طراحی کنترل کننده پس‌گام

در این بخش از رویکرد پس‌گام برای طراحی کنترل کننده استفاده شده است. کنترل کننده از حالت \mathbf{x}_1 به عنوان پس‌خورد استفاده می‌کند. حالات \mathbf{x}_2 و \mathbf{x}_3 توسط مشاهده‌گر پیشنهاد شده در بخش ۳-۲ تخمین زده می‌شوند. کنترل کننده با استفاده از اندازه‌گیری سطح قند خون (یعنی x_1) و تخمین حالت‌های سیستم (یعنی $\tilde{\mathbf{z}}_2$ و x_3) به عنوان پس‌خورد طراحی شده است.

قضیه ۱: سیستم کنترل قند خون با استفاده از قانون کنترلی زیر به

صورت مجانبی پایدار است

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

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_2 بیانگر بهره کنترلی است و $\tilde{\mathbf{z}}_2, \tilde{\mathbf{x}}_3$ تخمین حالت‌های سیستم به عنوان خروجی مشاهده‌گرهای حالت پیشنهاد شده در بخش ۳-۲ است، \mathbf{e}_2 نشان‌دهنده خطای ردیابی است که قبلاً در معادله (۱۴) تعریف شده است.

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. مجموعه‌های Ω_1 و Ω_2 را به صورت زیر تعریف می‌کنیم

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

$$\Omega_2 = \{x(t) \mid \|x(t)\| \leq \ell\},$$

که ℓ مرز 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

$$|F_1(x)| \leq f_1, |F_2(x)| \leq f_2$$

نامساوی f_1 و f_2 ثابت‌های مثبت هستند.

برقرار است، که f_1 و f_2 ثابت‌های مثبت هستند.

مشتق‌گیری از رابطه (۳۰) 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 (۷)، (۲۵)، (۲۶)، (۲۷) و (۲۸) در معادله (۳۳) 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 (۳۴) 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

$$|ab| \leq \frac{1}{\gamma} (a^2 + b^2)$$

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

که f_1 و f_2 به ترتیب به عنوان کران‌های بالای $|F_1|$ و $|F_2|$

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 (۳۹)–

(الف) تا (۳۹)– برآورده شوند، برای هر مسیری که از داخل ناحیه Ω_1

شروع شود مشتق زمانی تابع لیاپانوف می‌تواند به صورت زیر محدود گردد

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

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

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} z_1(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} z_2(t) = 0, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{z}_2(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} e_1(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} e_2(t) = 0. \end{aligned} \quad (43)$$

واضح است که معادله (۶-الف) را می توان مجدد به صورت $z_1 = Ln x_1 - Ln x_r = Ln \frac{x_1}{x_r}$ در نظر گرفت. با توجه به تعاریف (۴)، (۵) و (۶-الف) شرط $\lim_{t \rightarrow \infty} z_1 = 0$ نتیجه می دهد

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(Ln \frac{x_1}{x_r} \right) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{x_1}{x_r} \right) = e^0 = 1, \quad (44)$$

در نتیجه خواهیم داشت

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = x_{1r}. \quad (45)$$

۴-۲- 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 “-” تعریف می شود.

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

$$v = -\bar{A}\hat{z}_2 + \bar{p}_3 \alpha \hat{z}_2 + \bar{p}_4 (\hat{x}_3 + I_b) - k_1 k_2 k_3 e_2, \quad (46)$$

محدود بودن خطاهای سیستم را تضمین می کند، که پارامترها با نماد “-” بیانگر مقدار نامی پارامترها است و $\bar{p}_3 e^{-x_1} - \bar{p}_3 e^{-x_1}$ و $\bar{Y}(X_{1,0}) = \bar{p}_r e^{-x_1} - \bar{p}_r e^{-x_1}$ ، و \hat{z}_2 بیانگر تخمین حالت سیستم به عنوان خروجی مشاهده گر محاسبه شده توسط رابطه (۱۹) است و متغیر \hat{x}_2 بیانگر تخمین حالت x_2 است محاسبه شده توسط رابطه

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

که γ_1 تا γ_5 ثابت های مثبت هستند، مشروط بر اینکه بهره های کنترلی به صورت زیر انتخاب شوند

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

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

$$k_1 > k_2 + \frac{f_1}{2} + \frac{f_2}{2} + \frac{1}{2} p_3 + \frac{1}{2} \frac{p_3}{k_1 k_2} (|A| + |B|), \quad (پ) \quad (39)$$

$$\alpha > 0, \quad (ت)$$

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

معادله (۳۸) دلالت بر این دارد که $\dot{V} \leq 0$. انتگرال گیری از طرفین

معادله (۳۸) نسبت به زمان، نتیجه می دهد

$$\begin{aligned} V(t) \leq V(0) - \gamma_1 \int_0^t z_1^2(\tau) d\tau - \gamma_2 \int_0^t z_2^2(\tau) d\tau \\ - \gamma_3 \int_0^t \tilde{z}_2^2(\tau) d\tau - \gamma_4 \int_0^t e_1^2(\tau) d\tau - \gamma_5 \int_0^t e_2^2(\tau) d\tau. \end{aligned} \quad (40)$$

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

$$\frac{1}{2} p_m \|x(t)\|^2 \leq V(t) \leq V(0) \leq \frac{1}{2} p_m \|x(0)\|^2, \quad (41)$$

در نتیجه، داریم

$$\|x(t)\|^2 \leq \frac{p_m}{p_m} \|x(0)\|^2. \quad (42)$$

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 $\Omega_1 \subset \Omega_2$. در نتیجه،

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

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

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

به راحتی می‌توان تأیید کرد که

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

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

و η حالت کمکی است که توسط رابطه زیر محاسبه می‌شود

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

اثبات

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

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

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

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

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

که در آن $d_i(x), i = 1, \dots, 5$ توابع محدود از حالت‌های سیستم، بیانگر انحراف پارامترهای سیستم از مقدار نامی آنها هستند. تابع لیپانوف 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 $l > 0$ به گونه‌ای که $\{ \|x\| \leq r \} \subset D$ و $\{ \|d\| \leq r_d \} \subset D_d$ و $x = 0$ شامل $D \subset \mathbb{R}^n$ ناحیه‌ای است شامل $D_d \subset \mathbb{R}^n$ 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 لیپانوف را می‌توان به صورت زیر محاسبه کرد:

جدول ۲. ضرایب بهره کنترل کننده و مشاهده گر

Table 2. Controller and observer gain coefficients

مقادیر	ضرایب بهره کنترل کننده	مقادیر	ضرایب بهره مشاهده گر
۲	ضریب بهره کنترل کننده (K_p)	۰/۲	ضریب بهره فیلتر (Λ)
۱	ضریب بهره کنترل کننده (K_p)	۱	ضریب بهره مشاهده گر (α)
۱	ضریب بهره مشاهده گر (K_o)		

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

۵- نتایج شبیه سازی و بحث درباره نتایج

در این بخش، یافته های نظری با شبیه سازی روش پیشنهادی برای تنظیم قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ در حضور اغتشاش ناشی از وعده غذایی در نرم افزار متلب-سیمولینک^۱ مورد ارزیابی قرار می گیرد.

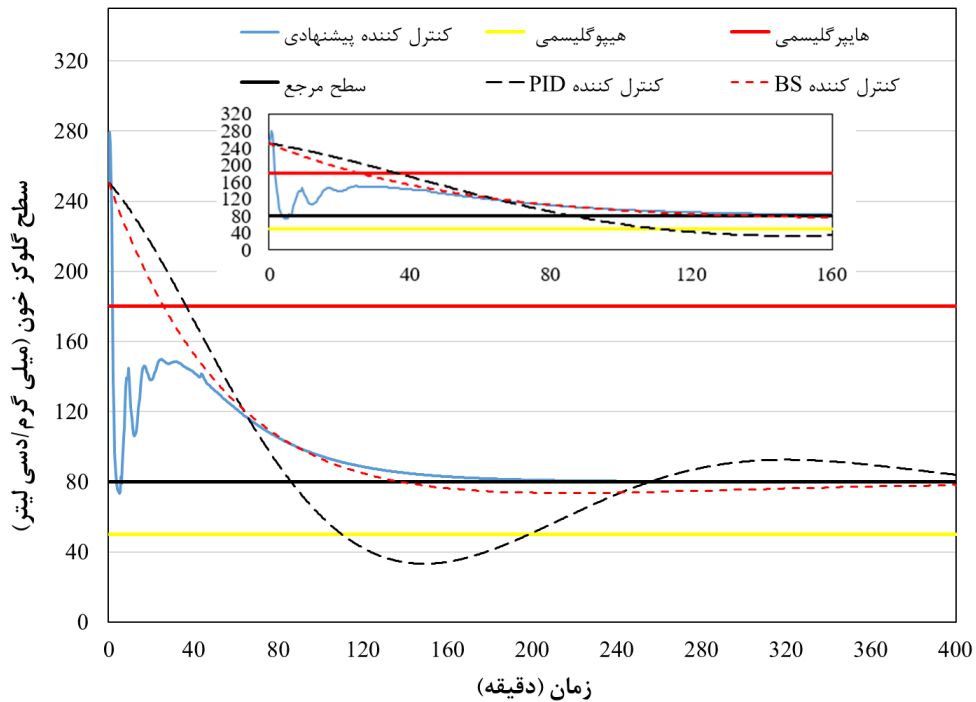
۵-۱- نتایج شبیه سازی

در این بخش کنترل کننده پیشنهادی با در نظر گرفتن دو سناریو شبیه سازی شده است: (الف) نتایج شبیه سازی 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 کنترل کننده تنظیم غلظت قند خون در محدوده مرجع است، با فرض اینکه (الف) فقط غلظت قند خون برای پس خورد در دسترس است و غلظت انسولین و پلاسما از راه دور برای پس خورد 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

1 MATLAB/Simulink

شده برای دیابت نوع ۱ است. در این سناریو، روش کنترل پیشنهادی و کنترل کننده پس گام و کنترل کننده تناسبی-انتگرالی-مشتق گیر ارائه شده در [۱۹] برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در حضور اختلال وعده غذایی مدل شده با روابط (۱-الف) تا (۱-ت) شبیه سازی شده است. پارامترهای سیستم معین در نظر گرفته می شوند و شرایط اولیه گلوکز-انسولین پلاسما مشابه [۱۹] برای یک بیمار در حالت هایپرگلیسمی $X_1(0) = 250 \text{ mg/dl}$ ، $X_2(0) = 0.001 \text{ min}^{-1}$ ، $X_3(0) = 7mU$ 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 شبیه سازی $X_1(0) = 80 \text{ mg/dl}$ در نظر گرفته شده و کنترل کننده به گونه ای طراحی شده است که غلظت قند خون با تزریق داخل وریدی انسولین به سطح مرجع برسد. پارامترهای سیستم و بهره های کنترلی مورد استفاده در شبیه سازی به صورت جداگانه در جداول ۱ و ۲ فهرست شده اند. برای هر سه سناریوی شبیه سازی، مجموعه داده های یکسانی انتخاب شده است تا نتایج قابل مقایسه باشند.

تاریخچه زمانی سطح قند خون در شکل ۴ 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 ۴ نتایج کنترل کننده پیشنهادی در این مقاله با نتایج کنترل کننده تناسبی-انتگرالی و مشتق گیر و کنترل کننده پس گام ارائه شده در [۱۹] 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



شکل ۴. تاریخچه زمانی سطح قند خون

Fig. 4. Blood glucose level time history

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.

تاریخچه زمانی خطاهای تخمین \hat{x}_2, \hat{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 \hat{x}_2, \hat{x}_3 را به صورت مجانبی تخمین بزنند.

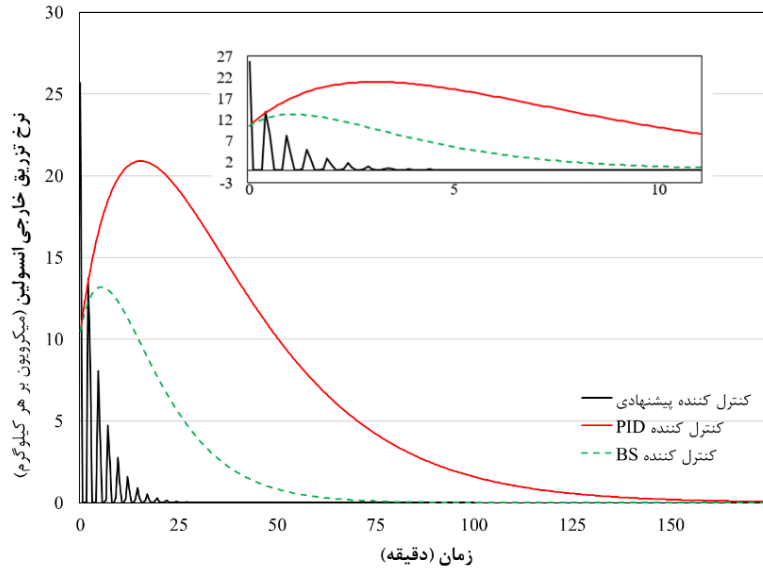
۵-۲- بحث درباره نتایج

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 [۱۹] مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، کنترل کننده

پلازما (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 اندازه‌گیری غلظت قند خون یعنی (X_1) نیاز دارد، و غلظت انسولین و پلازما از راه دور توسط ناظران و اختلال توسط تخمین‌گر اختلال تخمین زده می‌شود. شایان ذکر است که کنترل کننده پیشنهادی پایداری مجانبی را تضمین می‌کند در حالی که کنترل کننده‌های پیشنهادی در [۱۹] تنها محدود بودن خطای تنظیم را تضمین می‌کند.

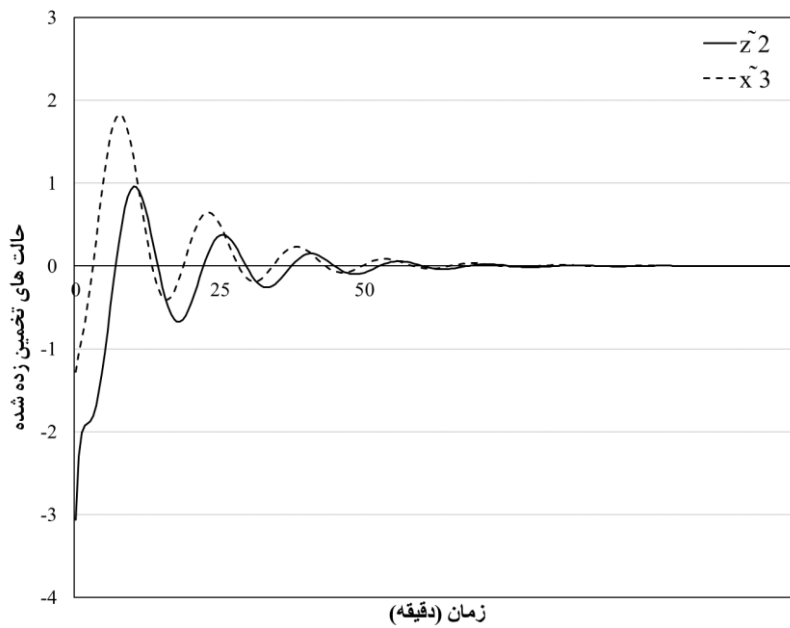
مقایسه‌ها بهبود ایجاد شده توسط کنترل کننده پیشنهادی را تایید می‌کند حتی اگر غلظت انسولین و پلازما از راه دور برای اندازه‌گیری در دسترس نباشد.

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



شکل ۵. تاریخچه زمانی نرخ تزریق انسولین

Fig. 5. Insulin infusion rate time history



شکل ۶. تاریخچه زمانی خطای تخمین حالت

Fig. 6. State estimation error time history

حتی بی‌هوشی 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 آسیب‌های جسمی و از بین رفتن وضعیت آگاهی نیز از عوارض جانبی هیپوگلیسمی است.

برخلاف تحقیقات پیشین که کنترل‌کننده نیازمند به اندازه‌گیری غلظت قند خون، غلظت انسولین از راه دور و پلاسما هستند، کنترل‌کننده پیشنهادی فقط به اندازه‌گیری غلظت قند خون نیاز دارد که به راحتی توسط حسگرهای گلوکز متر قابل اندازه‌گیری است. از اینرو دو ناظر جداگانه برای تخمین غلظت انسولین و پلاسما طراحی شده‌اند. نیاز به اندازه‌گیری غلظت انسولین از راه دور و در پلاسما در روش‌های کنترل قند خون دارای معایب مختلفی است که شامل موارد زیر می‌شود: اندازه‌گیری غلظت انسولین از راه دور و پلاسما ممکن است به دلیل پیچیدگی فنی و موردیت‌های تکنیکی، مثل استفاده از تجهیزات خاص مشکل باشد. همچنین، اندازه‌گیری غلظت انسولین از راه دور و در پلاسما به دلیل تأخیرهای مرتبط با جمع‌آوری نمونه، پردازش، و تجزیه و تحلیل، نتایج دقیق و به موقعی فراهم نکند. همچنین، استفاده از روش‌های اندازه‌گیری غلظت انسولین از راه دور و پلاسما با هزینه‌های بالایی همراه است. تأخیرات و خطاهای مرتبط با اندازه‌گیری 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 داده‌ها در این بخش، عملکرد کنترل‌کننده پیشنهادی با در نظر گرفتن تنوع درون بیمار ارزیابی شده است. شبیه‌سازی به مدت یک روز (۱۴۴۰ دقیقه) با در نظر گرفتن سه اختلال وعده غذایی در طول روز انجام شده است.

شرایط اولیه حالت‌های سیستم

$$X_1(0) = 0 \text{ mg/dl}, X_2(0) = 80 \text{ mg/dl}, X_3(0) = 0 \text{ mg/dl}$$

نظر گرفته شده است همچنین اختلال اولیه ناشی از وعده غذایی در نظر گرفته نشده است، یعنی $X_1(0) = 0 \text{ mg/dl} / \text{min}$ جنبه‌های زیر در این طرح کلی برای تنوع بین بیمار در نظر گرفته شده است: (الف) 100 شبیه‌سازی مونت کارلو در ابتدای هر شبیه‌سازی جدید در نظر گرفته شده است. شایان ذکر است که کنترل‌کننده با مقادیر اسمی پارامترهای سیستم

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 پس‌گام هیپوگلیسمی اتفاق نمی‌افتد در حالی که استفاده از روش کنترل تناسبی-مشتق‌گیر-انتگرالی هیپوگلیسمی اتفاق می‌افتد. کمتر شدن سطح قند خون به زیر ۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، به عنوان حالت هیپوگلیسمی شناخته می‌شود و می‌تواند عوارض جدی و خطرناکی داشته باشد. برخی از عوارض هیپوگلیسمی شامل موارد زیر می‌باشند:

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

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

افزایش ضربان قلب و تعریق: هیپوگلیسمی می‌تواند باعث افزایش ضربان قلب و تعریق شدید شود.

ضعف و خستگی: کمبود قند خون می‌تواند باعث ضعف، خستگی و احساس بی‌اشتهایی شود.

تشنج و بی‌هوشی: در حالات شدید هیپوگلیسمی، ممکن است تشنج و

جدول ۳. نامعینی در پارامترهای سیستم [۴۷]

Table 3. Uncertainties in system parameters [47]

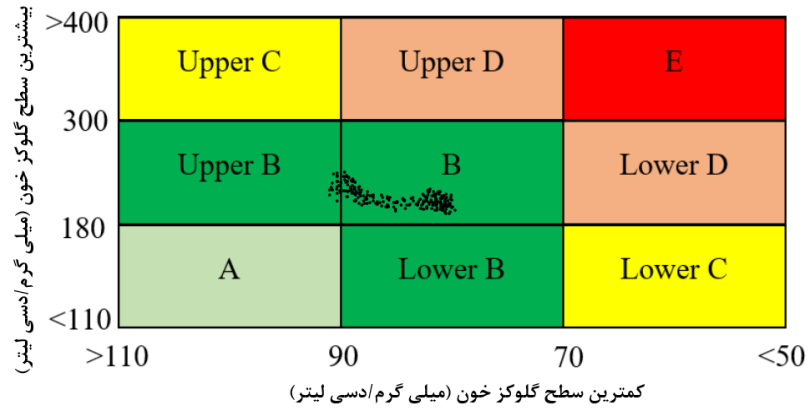
پارامترهای سیستم	مقادیر نامی پارامترها	بازه تغییر پارامترها
پارامتر P_1	1×10^{-7}	$[0.7, 1.3] \times 10^{-7}$
پارامتر P_4	۰/۰۱۵	[۰/۰۱۵, ۰/۰۵۵]
پارامتر P_3	2×10^{-6}	$[1/4, 2/6] \times 10^{-6}$
پارامتر P_4	۰/۲	[۰/۱۴, ۰/۲۶]
پارامتر P_5	۰/۰۵	[۰/۰۴, ۰/۰۶]

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

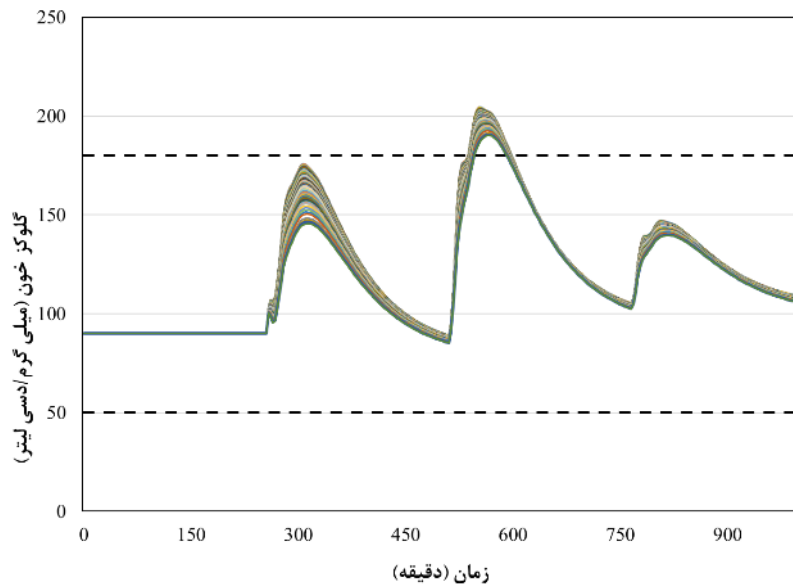
این مقاله یک روش نوین برای کنترل قند خون در مدل برگمان با استفاده از رویکرد پس‌گام را معرفی می‌کند. در این روش، غلظت پلاسما و انسولین با استفاده از مشاهده‌گرهای غیرخطی تخمین زده می‌شوند. پایداری مجانبی سیستم با استفاده از قضیه لیاپانوف اثبات شده است. همچنین اثبات شده است که سیستم در حضور عدم قطعیت در پارامترهای سیستم و اختلالات خارجی به صورت محدود بودن ورودی-خروجی پایدار است. کنترل‌کننده پیشنهادی فقط به اندازه‌گیری غلظت قند خون نیاز دارد و از پایداری مجانبی سیستم اطمینان می‌دهد. نتایج شبیه‌سازی عملکرد رضایت‌بخش کنترل‌کننده 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 تایید می‌کنند که کنترل‌کننده 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.

شبیه‌سازی شده است. پارامترهای مدل به طور تصادفی از محدوده ذکر شده در جدول ۳ انتخاب شده است. مقدار پارامتر به طور تصادفی بین $\pm 25\%$ از مقدار اسمی آن انتخاب گردیده است، (ب) برای واقعی‌تر کردن شبیه‌سازی سه وعده غذایی با نرخ بالای قند در خون 750 min بر این اساس در نظر گرفته شده است. ضریب بهره‌های کنترل‌کننده و مشاهده‌گر برای شبیه‌سازی مشابه سناریوی یک در نظر گرفته شده است. برای مطالعات کلینیکی و تجزیه و تحلیل مقاومت کنترل‌کننده در برابر عدم قطعیت در پارامترهای سیستم و اختلالات خارجی، عملکرد کنترل‌کننده 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 ۷. تجزیه و تحلیل شبکه تنوع کنترل برای بیماران دیابت نوع ۱

Fig. 7. CVGA of type 1 diabetes patients



شکل ۸. مسیرهای قند خون برای بیماران مجازی دیابت نوع ۱ تحت عدم قطعیت‌های پارامتری

Fig. 8. Blood glucose trajectories for virtual type 1 diabetes patients under parameter uncertainties

۷- فهرست علائم

		علائم انگلیسی
$mU L^{-1}$	انسولین بازال، I_b	
$mMol L^{-1}$	گلوکز بازال، G_b	ρ_1 فاکتور تاثیرگذاری گلوکز، \min^{-1}
mg/dL	غلظت قند، x_1	ρ_2 تاخیر در رفتار انسولین، \min^{-1}
\min^{-1}	غلظت انسولین از راه دور، x_2	ρ_3 پارامتر بیمار، $mU L^{-1} \min^{-2}$
mU/l	غلظت انسولین پلاسما، x_3	ρ_4 نرخ تنزل انسولین، \min^{-1}
$mU/l/\min$	نرخ تزریق خارجی انسولین، u	ρ_5 اختلال در وعده غذایی، \min^{-1}

پیوست ۱:

با مشتق‌گیری 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 مشتق‌گیری از رابطه (۶-الف) نسبت به زمان و با توجه به ثابت بودن مقدار مرجع، به دست می‌آوریم

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

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

مشتق‌گیری از رابطه (۵۹) نسبت به زمان، نتیجه می‌دهد

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

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 می‌آوریم

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

بیا باید 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 می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد

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

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

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

مشتق‌گیری از رابطه (۶-ب) نسبت به زمان نتیجه می‌دهد

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

جایگذاری رابطه (۶۵) در رابطه (۶۷) نتیجه می‌دهد

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

بیا باید تعریف کنیم

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

با در نظر گرفتن تعریف (۶۹) رابطه (۶۸) 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_r

در بخش ۱-۳ نشان داده شده است که متغیر x_r^* را می‌توان به عنوان متغیر راهنما برای کنترل وضعیت Z_r در نظر گرفت. در ادامه دینامیک خطای حاکم بر حالت Z_r 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 (۷۰)، به دست می‌آوریم

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

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

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

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

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

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

که در آن توابع $\bar{F}_1, \bar{F}_2, \bar{F}_3, \bar{F}_4$ بر این اساس از معادله (۷۳) محاسبه می‌شوند. از اینرو به دست می‌آوریم

$$\dot{z}_2 = F_1 z_1 + F_2 z_2 + f(X_{1r}, 0) + Y(X_{1r}, 0) x_4 + p_3 x_3, \quad (75)$$

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_r^* از

$$\text{معادله (۱۵) در معادله (۷۵)، بدست می‌آوریم} \quad (77)$$

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

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 (۱۲-الف) می‌توانیم معادله (۷۸) 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}_r

معادله دینامیکی حاکم بر خطای تخمین \bar{z}_r در ادامه محاسبه می‌شود. با مشتق‌گیری از معادله (۱۹) نسبت به زمان، به دست می‌آوریم

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

جایگزینی \dot{z}_1 از معادله (۷) و $\dot{\eta}$ از معادله (۲۰) 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 (۸۱) و تعریف (۱۲-الف) به دست می‌آوریم

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

مشتق‌گیری از تعریف (۱۲-الف) نسبت به زمان، و جایگذاری از معادله (۲۵) و $\dot{\hat{z}}_2$ از معادله (۸۲)، 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 ۲-۳ دینامیک خطاهای حاکم بر e_1

معادله حاکم بر خطای e_1 در ادامه محاسبه می‌شود. با مشتق‌گیری از معادله (۲۱) 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 (۷) و (۲۲)، 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 (۱۲-ب) نسبت به زمان، به دست می‌آوریم

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

جایگذاری از رابطه (۳-ب) و $\dot{\hat{x}}_3$ از رابطه (۸۵) در رابطه (۸۶) 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 (۸۷)، 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 ۳-۳ ذکر شده است، ورودی کنترل v به عنوان متغیر راهنما برای کنترل وضعیت e_1 در نظر گرفته می‌شود.

پیوست ۲-۴ دینامیک خطاهای حاکم بر e_2

معادله حاکم بر خطای e_2 در ادامه محاسبه می‌شود. مشتق‌گیری از x_3^* از معادله (۱۵) نسبت به زمان نتیجه می‌دهد

$$\dot{x}_3^* = \frac{1}{p_3}[-Y(X_{1r}, 0)(\hat{x}_4 + \dot{\sigma}) - p_3 k_2 k_1(z_2 - \Lambda z_1) - k_2 k_1 \tilde{z}_2]. \quad (89)$$

با مشتق‌گیری از تعریف e_2 با رابطه (۱۴)، به دست می‌آوریم

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

جایگزینی معادلات (۸۵)، (۸۹)، و (۷) در معادله (۹۰) 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 (۹۱) را می‌توان دوباره مرتب کرد و ورودی کنترلی از معادله (۲۳) 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 (۲۳) و (۹۴) تعریف شده‌اند. در نتیجه، معادله (۹۲) را می‌توان به صورت زیر ساده کرد

$$\begin{aligned}\dot{e}_2 &= A(z_2 - \hat{z}_2) + B\tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2, \\ &= (A + B)\tilde{z}_2 - k_1 k_2 k_3 e_2.\end{aligned}\tag{۹۳}$$

که

$$B = \frac{k_2 k_1}{p_3} + \frac{1}{p_3} Y^2(X_{1r}, 0).\tag{۹۴}$$

Seborg, An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes, IEEE transactions on biomedical engineering, 55 (2008).

منابع

- [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
- [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.

- [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, 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.

- 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.
- 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 Engineerin*, 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*,

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

M. R. Homayounzade, *Controller design based on the use of state observers for blood glucose regulation in patients with type 1 diabetes*, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 56(4) (2024) 467-496.

DOI: [10.22060/mej.2024.22825.7683](https://doi.org/10.22060/mej.2024.22825.7683)



