

## تنظیم بهینه گلوکز خون - انسولین بیمار دیابتی نوع ۱ بر مبنای مدل‌های غیرخطی تأخیردار

محمد صادق اخیانی<sup>۱</sup>، حمید خالوزاده<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> فارغ التحصیل کارشناسی ارشد مهندسی برق، گروه کنترل، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، sadegh\_akhyani@ee.kntu.ac.ir

<sup>۲</sup> استاد، دانشکده مهندسی برق، گروه کنترل، قطب علمی کنترل صنعتی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، h\_khaloozadeh@kntu.ac.ir

(تاریخ دریافت مقاله ۱۳۹۳/۶/۳۰، تاریخ پذیرش مقاله ۱۳۹۳/۱۱/۴)

**چکیده:** در دهه‌های اخیر، تئوری سیستم‌های کنترل در بسیاری از موضوعات صنعتی، پزشکی و... مورد استفاده قرار گرفته است. بیماری دیابت یکی از موضوعات جدید و مورد توجه علم کنترل می‌باشد. برای بیماران دیابتی نوع اول، به دست آوردن نرخ تزریق مناسب انسولین به صورت اتوماتیک همواره موضوع مورد توجه پزشکان بوده است. هدف از کنترل و درمان دیابت، نگه داشتن گلوکز خون در حد طبیعی در بدن می‌باشد. در واقع، تعمیم بسیاری از کنترل‌کننده‌های رایج برای سیستم‌های بدون تأخیر به سیستم‌های تأخیردار امکان‌پذیر نبوده و محققان در حال بررسی روش‌های طراحی این کنترل‌کننده‌ها برای سیستم‌های تأخیردار هستند. عموماً در بیان رفتارهای سیستم به فرم غیرخطی تأخیری تعداد معادلات دیفرانسیل کاهش یافته، در حالی که روش کنترل آن‌ها به مراتب پیچیده‌تر خواهد بود. استفاده از ایده شبه خطی سازی، روشی را جهت یافتن یک حل زیربهینه این گونه مسائل ارائه می‌دهد. در این مقاله طراحی سیستم رگولاتوری گلوکز-انسولین به کمک مدل غیرخطی تأخیردار برای بیماری دیابت در نظر گرفته می‌شود. راهکار کنترل حلقه بسته سیستم، روشی جدید در کنترل بهینه سیستم‌های غیرخطی تأخیردار موسوم به ESDRE خواهد بود. با استفاده از روش شبه خطی سازی سیستم‌های غیرخطی تأخیردار و کنترل کننده پیشنهادی، نرخ تزریق بهینه انسولین به عنوان سیگنال کنترلی، برای ردیابی گلوکز مرجع بدست می‌آید. سپس نتایج شبیه سازی با روش کنترل غیرخطی بر مبنای خطی سازی فیدبک Palumbo مقایسه شده و ردیابی مطلوب گلوکز خون بیمار در ازای نرخ تزریق بهینه انسولین مشاهده می‌شود. از مزایای روش پیشنهادی، قابلیت تعمیم آن بر سایر مدل‌های غیرخطی با تأخیر در متغیر حالت می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** کنترل بهینه بیمار دیابتی، سیستم غیرخطی تأخیری، شبه خطی سازی، مدل DDE، روش ESDRE.

### Optimal Glucose-Insulin Regulatory System in Type1 Diabetic Patients Based on the Nonlinear Time Delay Models

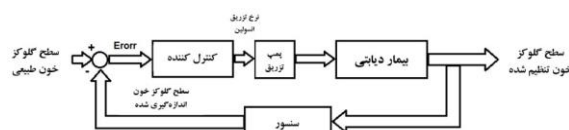
Mohamad Sadegh Akhyani, Hamid Khaloozadeh

**Abstract:** In recent decades, control systems theory is used in many industrial and medical issues. Various control strategies are applied to this medical issues such as diabetes which is used to maintain normal glycemia in the patients suffering from diabetes. Obtain the appropriate insulin infusion rate in order to keep the patient's glucose levels within predefined limits is always an interesting subject for physicians. Nonlinear time delay differential equations are well known to have arisen the diabetic patient modeling. Nonlinear time delay modeling leads to a small number of equations, but the control method will be far more complex. In this paper a new technique is introduced to solve optimal control in nonlinear time delay systems, called ESDRE. A nonlinear state feedback is designed to track the desired glycemia for a diabetic patients based on pseudo linearization method. This method gives suboptimal solution for the problem. The stability of the closed-loop systems based on the ESDRE technique is also studied. Using this method, the optimal insulin infusion rate as the control signal is obtained and glycemia in type1 diabetic patients converges to the desired normal range. The results of the proposed method are compared with the Palumbo's nonlinear controller which is based on feedback linearization. The results of the simulations, represents the efficiency of the proposed method.

**Keywords:** Optimal control of diabetic patient, Nonlinear time delay systems, Pseudo linearization, DDE models, ESDRE method.

## ۱- مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز بدن است که در راستای آسیب دیدن سلول‌های بتا<sup>۱</sup> در پانکراس<sup>۲</sup> به وجود می‌آید، بنابراین انسولین به قدر کافی جهت تنظیم گلوکز خون، ترشح نخواهد شد. از طرف دیگر در حالت بالا بودن گلوکز خون عملکرد توقف ترشح گلوکز کاگن<sup>۳</sup> نیز متوقف خواهد شد، در نتیجه سطح گلوکز خون بیمار بیش‌تر از محدوده‌ی نرمال ۱۱۰-۷۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر معادل با ۴-۶ میلی‌مول در لیتر خواهد شد. مهم‌ترین هدف در درمان دیابت، نگه داشتن گلوکز خون در حد طبیعی می‌باشد. در واقع مطابق شکل ۱ بدست آوردن سیگنال کنترلی بهینه که نرخ تزریق انسولین می‌باشد، مهم‌ترین موضوع در امر تنظیم سطح گلوکز خون در حد طبیعی بدن خواهد بود. مطابق با دیاگرام بلوکی شکل ۱، نرخ تزریق انسولین به عنوان سیگنال کنترلی توسط پمپ به بیمار دیابتی اعمال می‌شود.



شکل ۱: کنترل حلقه بسته بیماری دیابت با عملکرد تزریق پمپ

مدل‌های ریاضی متعددی برای بیماری دیابت بر اساس تقابل انسولین و گلوکز در بدن ارائه شده است، از جمله مدل‌های رایج و معتبر ارائه شده برای بیماری دیابت که از نوع ODE<sup>۴</sup> و DDE<sup>۵</sup> می‌باشند، می‌توان به مدل ODE فیدبک منفی (Tolic و Sturis در سال ۲۰۰۰)، مدل‌های DDE (Engelborghs در سال ۲۰۰۱)، (Gourley و Bennett در سال ۲۰۰۴)، (Mason و Kuang در سال ۲۰۰۶)، مدل‌های برپایه تست‌های تشخیصی<sup>۶</sup> (مدل مینیمال Bergman، مدل Panunzi، Palumbo و De Gaetano در سال ۲۰۰۷) اشاره کرد [۱].

مدل‌های اولیه ارائه شده برای بیماری دیابت، تأخیر زمانی از وقتی که سطح گلوکز خون بالا می‌رود تا انسولین ترشح شود را نمی‌توانستند مدل کنند. در برخی از مدل‌ها برای بدست آوردن نوسانات ترشح انسولین، باید حتماً انسولین به دو جزء انسولین پلاسما و بین سلولی تقسیم می‌شد، که این هم جزء معایب مدل پیشنهادی محسوب می‌شد. در این مقاله با توجه به رفتار غیرخطی تقابل انسولین و گلوکز در بدن بیمار دیابتی نوع ۱ از مدل غیرخطی تأخیری De و Panunzi، Palumbo و Gaetano استفاده شده است. از مهم‌ترین مزایای این مدل، مطابقت با رفتار جامعه بیماران مطابق با تست تزریق وریدی گلوکز IVGTT<sup>۷</sup> می‌باشد. مدل پایه ارائه شده توسط Palumbo و همکارانش از سال

۲۰۱۰ تاکنون نیز به عنوان یک مدل کاربردی در مسئله کنترل بیماری دیابت، از جمله در مراجع [۱۴و۴] مطرح می‌باشد. روش‌های کنترل حلقه بسته جهت تنظیم گلوکز خون بیماران دیابتی نوع ۱ عمدتاً بر اساس روش‌های بر پایه مدل و روش‌های بر پایه داده‌های تجربی صورت می‌پذیرد. روش‌های بر پایه داده‌های تجربی به شناسایی پارامترهای مدل از داده‌های گلوکز - انسولین بیمار پرداخته و نتایج حاصل شده عمدتاً با اعمال کنترل کننده‌های PID بدست آمده است [۱۵]. هم‌چنین روش‌های کنترلی متعددی از جمله روش‌های مبتنی بر کنترل پیش‌بین خطی و غیرخطی، کنترل غیرخطی مد لغزشی، کنترل کننده‌های مقاوم  $H_\infty$ ، کنترل کننده‌های کلاسیک با معادلات خطی سازی شده حول تعادل پایدار، کنترل کننده غیرخطی فیدبک حالت بر مبنای خطی سازی فیدبک بر پایه شناسایی پارامترهای مدل‌های غیرخطی بدون تأخیر در متغیرهای حالت برای بیماری دیابت صورت گرفته است که برخی از آن‌ها در مراجع [۲ و ۳] اشاره شده است. روش‌های کنترلی بر پایه مدل‌های غیرخطی بر مبنای دانش‌های پیش‌تری از رفتار فیزولوژیکی جامعه بیماران صورت گرفته و طبیعتاً امکان ارائه روش‌های تئوری کنترلی مختلف را در تنظیم گلوکز خون فراهم می‌سازد. بدیهی است که هر چه رفتار مدل به طبیعت بدن بیمار نزدیک‌تر باشد، قانون کنترلی حاصل شده نیز دقیق‌تر خواهد بود. ارائه راهکاری مناسب برای کنترل مدل‌های غیرخطی تأخیردار بیماری دیابت به عنوان یک موضوع حائز اهمیت، هم‌چنان مطرح می‌باشد.

این مقاله بر اساس روش ESDRE<sup>۸</sup>، به ارائه راه حلی برای کنترل بهینه سیستم‌های غیرخطی تأخیردار بر پایه ایده شبه خطی سازی خواهد پرداخت. هم‌چنین با بررسی پایداری روش مطرح شده بر اساس کنترل کننده پیشنهادی، ردیابی سطح گلوکز مطلوب بیمار و نرخ تزریق بهینه انسولین برای بیماران دیابتی نوع ۱ بدست خواهد آمد. سپس نتایج حاصل از روش پیشنهادی با روش کنترل غیرخطی بر مبنای خطی سازی فیدبک<sup>۹</sup> Palumbo مقایسه می‌شود. مهم‌ترین مزیت روش ارائه شده، کارایی آن در کنترل مجموعه‌ای از سیستم‌های غیرخطی تأخیردار با تأخیر در متغیر حالت و قابلیت تعمیم در حل بسیاری از مسائل دیگر، در حین سادگی روش می‌باشد.

## ۲- کنترل کننده بهینه برای سیستم‌های غیرخطی تأخیردار

روش‌های ارائه شده در این مقاله بر مبنای توسعه روش شبه خطی-سازی<sup>۱۰</sup> برای سیستم‌های غیرخطی تأخیردار استوار هستند. لذا در این بخش ابتدا به بررسی روش شبه خطی سازی خواهیم پرداخت. سپس به بررسی کنترل کننده‌ی ESDRE پرداخته خواهد شد.

<sup>1</sup> Beta  
<sup>2</sup> Pancreas  
<sup>3</sup> Glucagon  
<sup>4</sup> Ordinary Differential Equation  
<sup>5</sup> Delay Differential Equation  
<sup>6</sup> Diagnostic tests  
<sup>7</sup> Intravenous Glucose Tolerance Test

<sup>8</sup> Extended State-dependent Riccati equation

<sup>9</sup> Feedback Linearization

<sup>10</sup> Pseudo linearization

## ۱-۲- روش شبه خطی سازی

فرض کنیم که هدف طراحی تنظیم کننده‌ای برای سیستم است که تابع هزینه زیر را کمینه کند:

$$J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (x^T(t) Q x(t) + u^T(t) R u(t)) dt, \quad (5)$$

که در آن ماتریس‌های وزنی  $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$  و  $R \in \mathbb{R}^{m \times m}$  به ترتیب مثبت نیمه معین و مثبت معین می‌باشند. لازم به ذکر است که این ماتریس‌ها می‌توانند در حالت کلی توابعی از  $x(t)$ ،  $x(t - \tau_1(\theta))$  تا  $x(t - \tau_k(\theta))$  باشند. برای یافتن یک حل زیر بهینه از این مسئله، ابتدا روش شبه خطی سازی را به سیستم تأخیردار (۴) تعمیم می‌دهیم.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= A(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)) x(t) \\ &+ B(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)) u(t), \quad (6) \\ x(t) &= \varphi_0(t), -\max_{i=1:k}(\tau_i) \leq t \leq 0, \end{aligned}$$

همان طور که مشاهده می‌شود در روش شبه خطی توسعه یافته، تمام قسمت‌های تأخیردار را در ماتریس حالت  $A(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)) = [a_{ij}] (i, j = 1, 2, \dots, n)$  جای می‌دهیم [۶].

**قضیه ۱-۱** [۶] مجموعه باز و محدود  $\Omega: \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  که مبدأ و شرایط اولیه  $\varphi_0(t)$  را شامل می‌شود در نظر بگیرید. فرض کنید که تابع  $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  یک تابع پیوسته مشتق پذیر نسبت به  $x(t)$  در مجموعه  $\Omega$  باشد.

آنگاه برای هر  $(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)) \in \Omega$  حداقل یک نمایش شبه خطی توسعه یافته به صورت زیر وجود خواهد داشت.

$$A(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)) = \int_0^1 \frac{\partial f(x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k))}{\partial x(t)} \Big|_{x(t) = \lambda x(t)} d\lambda$$

در ادامه این بخش به منظور اختصار نوشتار، از جایگذاری زیر استفاده شده است:

$$(x_i) = (x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_k)).$$

همانند روش شبه خطی سازی هنگامی که تعداد متغیرهای حالت سیستم بیش از یک باشد، قضیه زیر نشان می‌دهد که امکان داشتن بی-شمار نمایش شبه خطی توسعه یافته برای سیستم (۴) وجود دارد که منجر به داشتن درجه آزادی بیشتری در طراحی تنظیم کننده خواهد شد. با استفاده از اصل بهینه سازی پونتریاگین<sup>۱</sup>، شرایط لازم برای حل مسئله (۵) و (۶) را به دست می‌آوریم. هامیلتونین این مسئله به صورت زیر تعریف می‌شود:

در روش شبه خطی سازی، سیستم غیرخطی به صورت یک سیستم خطی که در آن ماتریس حالت سیستم وابسته به متغیرهای حالت سیستم است، نمایش داده می‌شود. سیستم غیرخطی زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \quad (1)$$

به طور خلاصه می‌توان گفت که مفهوم شبه خطی سازی نوشتن معادله (۱) به شکل زیر است.

$$\dot{x}(t) = A(x(t)) x(t) + B(x(t)) u(t) \quad (2)$$

ماتریس‌های  $A(x(t)) = [a_{ij}]$  و  $B(x(t))$  این ساختار جدید را، ماتریس ضرایب وابسته به حالت می‌نامند [۴]. در حالتی که سیستم بیش از یک متغیر حالت داشته باشد، می‌توان شبه خطی سازی را به بی-نهایت شکل مختلف بکار برد [۵] و [۶]. البته این موضوع یک مزیت محسوب می‌شود. روش شبه خطی سازی برخلاف خطی سازی ژاکوبین، تمامی ویژگی‌های غیرخطی سیستم را حفظ می‌کند.

لازم به ذکر است که در حالت کلی هر سیستم غیرخطی ای را نمی‌توان به شکل شبه خطی نمایش داد. در واقع چنانچه توصیف فضای حالت یک سیستم به صورت زیر باشد، ممکن است بتوان یک یا چند نمایش شبه خطی برای آن یافت [۵].

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) + B(x(t)) u(t) \quad (3)$$

## ۲-۲- تنظیم کننده ESDRE

تنظیم کننده ESDRE، توسعه نظری روش SDRE بر سیستم‌های غیرخطی تأخیری می‌باشد. سیستم غیرخطی خودگردان با تأخیر در حالت‌ها و افاین در ورودی زیر را در نظر بگیرید:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t), x(t - \tau_1(\theta)), \dots, x(t - \tau_k(\theta))) + \\ &B(x(t), x(t - \tau_1(\theta)), \dots, x(t - \tau_k(\theta))) u(t), \quad (4) \\ x(t) &= \varphi_0(t), -\max_{\theta, i=1:k}(\tau_i(\theta)) \leq t \leq 0, \end{aligned}$$

که در آن  $x \in \mathbb{R}^n$  متغیر حالت،  $u \in \mathbb{R}^m$  ورودی کنترل و تأخیرهای  $(\cdot)$  تا  $\tau_k(\cdot)$  توابعی با مقادیر مثبت بوده که می‌توانند تابعی از  $x(t)$ ،  $t$  یا هر دو هستند. توابع  $f: \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  و  $B: \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times m}$  وابسته به حالات سیستم بوده و فرض بر این است که تابع  $B$  هیچ‌گاه صفر نمی‌شود. تابع پیوسته  $\varphi_0: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  نیز شرایط اولیه سیستم را نمایش می‌دهد. فرض کنیم که  $f(0, x(t - \tau_1(\theta)), \dots, x(t - \tau_k(\theta))) = 0$  بدون از دست دادن کلیت مسئله می‌توان فرض کرد که تأخیرهای  $(\cdot)$  تا  $\tau_k(\cdot)$  ثابت باشند.

<sup>1</sup> Pontryagin

هر  $(x_t) \in \Omega$ ، زوج  $\{A(x_t), Q^{1/2}\}$  به صورت نقطه‌ای آشکارپذیر (رؤیت‌پذیر) از دیدگاه خطی باشد.

شرط کافی برای کنترل‌پذیری نقطه‌ای بودن نمایش شبه‌خطی توسعه‌یافته (۶) این است که ماتریس کنترل‌پذیری وابسته به حالت زیر برای تمام  $(x_t) \in \Omega$  مرتبه کامل باشد:

$$\Phi_c = [B(x_t) | A(x_t)B(x_t) | \dots | (A(x_t))^{n-1}B(x_t)] \quad (15)$$

به طور مشابه، شرط کافی برای رؤیت‌پذیری نقطه‌ای بودن نمایش شبه‌خطی توسعه‌یافته این است که ماتریس رؤیت‌پذیری وابسته به حالت زیر برای تمام  $(x_t) \in \Omega$  مرتبه کامل باشد:

$$\Phi_o = [Q^{1/2} | Q^{1/2}A(x_t) | \dots | Q^{1/2}(A(x_t))^{n-1}] \quad (16)$$

**قضیه ۲-** سیستم غیرخطی تأخیردار (۴) با  $n > 1$  و کنترل  $P(x_t)u(x_t) = -R^{-1}B^T(x_t)P(x_t)x$  را در نظر بگیرید. حل متقارن مثبت معین معادله ریکاتی وابسته به حالت (۱۴) است. با فرض اینکه در ناحیه  $\Omega: \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n$  زوج  $\{A(x_t), B(x_t)\}$  و زوج  $\{A(x_t), Q^{1/2}\}$  به ترتیب به صورت نقطه‌ای پایدارپذیر و آشکارپذیر باشند و ماتریس‌های  $A(x_t)$  و  $B(x_t)$  نسبت به  $x(t)$  پیوسته باشند، نقطه تعادل واقع در مبدأ سیستم حلقه بسته بر اساس قضیه لیاپانوف-کراسوفسکی<sup>۱</sup> مطابق با [۷] پایدار مجانبی محلی خواهد بود.

### ۲-۳ طراحی سیستم ردیاب ESDRE

در این بخش، هدف طراحی یک کنترل‌کننده برای سیستم (۴) است که خروجی سیستم  $y(t) = h(x_t)$  را به مقدار مطلوب ثابت  $y_d$  برساند. روش ارائه شده در واقع تعمیم روشی است که برای طراحی ردیاب در سیستم‌های غیرخطی بدون تأخیر بر مبنای روش  $SDRE$  استفاده می‌شود.  $h: \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^l$  یک تابع پیوسته مشتق پذیر نسبت به آرگومان‌هایش است. برای این منظور، ابتدا متغیر  $q(t)$  را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\dot{q}(t) = y_d - y(t).$$

فرض کنیم که نمایش شبه‌خطی توسعه‌یافته  $h(x_t)$  به صورت  $h(x_t) = C(x_t)x(t)$  باشد. بنابراین معادله بالا را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\dot{q}(t) = y_d - C(x_t)x(t). \quad (17)$$

با ترکیب معادلات فوق داریم:

$$\mathcal{H}(x, u, \lambda, t) = \frac{1}{2}(u^T R u + x^T Q x) + \lambda^T [A(x_t)x + B(x_t)u]$$

شرایط لازم برای داشتن حل بهینه این مسئله به صورت زیر است:

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda} = A(x_t)x(t) + B(x_t)u(t), \quad (8)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = Ru + B^T(x_t)\lambda = 0, \quad (9)$$

$$\dot{\lambda}(t) = -Qx - \left( \frac{\partial(A(x_t)x)}{\partial x} \right)^T - \left( \frac{\partial(B(x_t)u)}{\partial x} \right)^T \lambda =$$

$$-Qx - A^T(x_t)\lambda - \sum_{i=1}^n x_i \left( \frac{\partial A_i(x_t)}{\partial x} \right)^T \lambda - \left( \frac{\partial(B(x_t)u)}{\partial x} \right)^T \lambda.$$

که در آن:

$$\frac{\partial A_i(x_t)}{\partial x} = \begin{bmatrix} \frac{\partial a_{i1}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial a_{in}}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial a_{im}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial a_{im}}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

با در نظر گرفتن علی بودن و خطی بودن مسئله،  $\lambda = P(x_t)x$  انتخاب می‌شود. بنابراین خواهیم داشت:

$$u = -R^{-1}B^T(x_t)P(x_t)x. \quad (11)$$

با جایگذاری این معادله در رابطه (۱۰) خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \dot{P}(x_t)x + P(x_t)A(x_t)x - P(x_t)B(x_t)R^{-1}B^T(x_t)P(x_t)x = \\ -Qx - A^T(x_t)P(x_t)x - \sum_{i=1}^n x_i \left( \frac{\partial A_i(x_t)}{\partial x} \right)^T P(x_t)x \\ - \left( \frac{\partial(B(x_t)u)}{\partial x} \right)^T P(x_t)x. \end{aligned} \quad (12)$$

با بازنویسی معادلات فوق خواهیم داشت:

$$\left[ \dot{P}(x_t) + \sum_{i=1}^n x_i \left( \frac{\partial A_i(x_t)}{\partial x} \right)^T P(x_t) + \left( \frac{\partial(B(x_t)u)}{\partial x} \right)^T P(x_t) \right] x$$

$$+ [A^T(x_t)P(x_t) + P(x_t)A(x_t) - P(x_t)B(x_t)R^{-1}B^T(x_t)P(x_t) + Q]x = 0. \quad (13)$$

این معادله شرایط لازم برای جواب بهینه مسئله است. با صرف نظر کردن از قسمت اول معادله (۱۳) معادله فوق تبدیل به معادله ریکاتی وابسته به حالت زیر می‌شود:

$$\begin{aligned} A^T(x_t)P(x_t) + P(x_t)A(x_t) \\ - P(x_t)BR^{-1}B^T P(x_t) + Q = 0 \end{aligned} \quad (14)$$

نمایش شبه‌خطی توسعه‌یافته (۶) را یک نمایش پایدارپذیر نقطه‌ای (کنترل‌پذیر) از سیستم غیرخطی تأخیردار، در ناحیه  $\Omega$  می‌گوییم، اگر برای هر  $(x_t) \in \Omega$ ، زوج  $\{A(x_t), B(x_t)\}$  به صورت نقطه‌ای پایدارپذیر (کنترل‌پذیر) از دیدگاه خطی باشد و هم‌چنین نمایش شبه‌خطی توسعه‌یافته (۶) را یک نمایش آشکارپذیر نقطه‌ای (رؤیت‌پذیر) از سیستم غیرخطی تأخیردار (۴)، در ناحیه  $\Omega$  می‌گوییم، اگر برای

<sup>1</sup> Lyapunov-Krasovskii

$$\frac{dG(t)}{dt} = -K_{xgi} I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -K_{xi} I(t) + \frac{T_{igmax}}{V_i} f(G(t - \tau_g)) + u(t) \quad (21)$$

$$G(\tau) = G_0(\tau), I(\tau) = I_0(\tau), \tau \in [-\tau_g, 0]$$

مطابق با مدل ارائه شده  $(G_0(\tau), I_0(\tau))$ ، مقادیر اولیه گلوکز و انسولین پلاسما بیمار بوده که بر اساس مقادیر  $G(0) = G_b + G_\Delta$  و  $I(0) = I_b + I_\Delta G_\Delta$ ،  $I_b$  و  $G_b$  گرفته می‌شوند. هم چنین  $(G_\Delta = D_g / V_g)$  است،  $\gamma$  پارامتری ثابت و مثبت و بیانگر توانایی عکس العمل پانکراس در به چرخه در آوردن گلوکز موجود در پلاسما می‌باشد.  $V_g$  نرخ توزیع گلوکز  $(L / kgBW)$ ،  $T_{igmax}$  حداکثر میزان نرخ ترشح انسولین در فاز دوم  $(min^{-1} (pmol / kgBW))$ ،  $V_i$  نرخ توزیع انسولین در پلاسما  $(L / kgBW)$ ،  $\tau_g$  تأخیر موجود در ترشح انسولین از پانکراس در ازای افزایش غلظت گلوکز خون که بر حسب دقیقه در نظر گرفته شده است.  $u(t)$  نیز به عنوان نرخ تحویل انسولین زیر پوستی مطرح شده بر حسب  $(pM / min)$  است و هم چنین  $K_{xgi}$  نرخ گلوکز ذخیره شده وابسته به انسولین تولیدی بر حسب  $(min^{-1} pM^{-1})$  در نظر گرفته شده است [۸].

$T_{gh}$  نیز به عنوان شاخص ارتباط گلوکز کبدی و گلوکز دریافتی بر حسب  $(mmol / kgBW)^{-1}$  می‌باشد. تابع غیرخطی  $f(G)$  بیانگر نرخ انسولین تحویلی می‌باشد، به صورت روابط (۲۲) مطرح شده است.

$$f(G) = \frac{\left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma} \quad (22)$$

$$T_{gh} = K_{xgi} I_b G_b V_g$$

$$T_{igmax} = K_{xi} I_b V_i \left[ 1 + \left(\frac{G_b}{G^*}\right)^\gamma \right] / \left(\frac{G_b}{G^*}\right)^\gamma$$

$G^*$  مقدار گلوکز پلاسما در شرایطی است که ترشح انسولین به نیمی از مقدار ماکزیمم رسیده باشد. مطابق با [۹]،  $\gamma = 0$  نشانگر عدم توانایی پانکراس در چرخش گلوکز خون بوده،  $\gamma = 1$  معروف به شرایط نیمه ماکزیمم تزریق و  $\gamma > 1$  نشانگر پاسخ سیگموئیدی به ازای افزایش  $\gamma$  در عملکرد پانکراس برای چرخش گلوکز می‌باشد که در ۹۰٪ بیمارهای مطالعه شده، برقرار بوده است. وجود تأخیر کوچک تر از  $\tau_0$ ، که به عنوان نقطه شاخص شکست در [۱۰] مطرح شده، جهت رسیدن به پایداری مجانبی فراگیر مدل الزامی است. مدل ارائه شده علاوه بر تأیید تست تزریق وریدی، منجر به یک نقطه تعادل منحصر به فرد می‌شود، که پایدار مجانبی محلی و با وجود  $\tau \leq \tau_0$  پایدار مجانبی فراگیر خواهد بود.

$$\dot{\tilde{x}}(t) = \tilde{A}(x_t, q)\tilde{x}(t) + \tilde{B}(x_t)u(t) + \begin{bmatrix} 0_{n \times n} \\ I_l \end{bmatrix} y_d, \quad (18)$$

که در آن:

$$\tilde{x}(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ q(t) \end{bmatrix}, \tilde{A}(x_t, q) = \begin{bmatrix} A(x_t) & 0_{n \times l} \\ -C(x_t) & 0_{l \times l} \end{bmatrix}, \quad (19)$$

$$\tilde{B}(x_t) = \begin{bmatrix} B(x_t) \\ 0_{l \times m} \end{bmatrix}.$$

چنانچه قضیه‌های ۱ و ۲ در مورد توابع  $\tilde{A}(x_t, q)$  و  $\tilde{B}(x_t)$  برقرار باشند و ماتریس‌های وزنی  $\tilde{Q} \in \mathbb{R}^{(n+l) \times (n+l)}$  و  $\tilde{R} \in \mathbb{R}^{m \times m}$  به ترتیب مثبت نیمه معین و مثبت معین باشند، معادله ریکاتی وابسته به حالت زیر جواب متقارن مثبت معینی مانند  $\tilde{P}(x_t, q)$  داشته و طبق قضیه ۲ کنترل بنابراین می‌توان گفت که خروجی  $y$  در حالت ماندگار به مقدار مطلوب  $y_d$  خواهد رسید [۷].

$$\tilde{A}^T(x_t, q)\tilde{P}(x_t, q) + \tilde{P}(x_t, q)\tilde{A}(x_t, q) - \tilde{P}(x_t, q)\tilde{B}(x_t)\tilde{R}^{-1}\tilde{B}^T(x_t)\tilde{P}(x_t, q) + \tilde{Q} = 0 \quad (20)$$

### ۳- مدل‌سازی بیماری دیابت نوع ۱

استفاده از مدل مناسب در بیان رفتار بیولوژیکی گلوکز - انسولین در بدن بیمار دیابتی، موضوعی حائز اهمیت می‌باشد. مدل‌های غیرخطی تأخیری به دلیل مطابقت با نتایج تست‌های تشخیصی بر جامعه بیماران در سال‌های اخیر بیش تر مورد توجه قرار گرفته‌اند، حضور تأخیر در روابط غیرخطی موجب کاهش مرتبه مدل شده، اما آنالیز آن‌ها پیچیده‌تر خواهد بود.

در سال ۲۰۰۷، Palumbo و همکارانش مدلی در [۸] ارائه دادند که شامل تأخیر  $\tau_g$  و شاخص  $K_{xi}$  که به عنوان شاخص نزول غلظت انسولین پلاسما مطرح است، می‌باشد. در روابط (۲۱) که بر مبنای داده‌های تجربی آزمایشگاهی براساس تست تزریق وریدی بدست آمده است، غلظت گلوکز موجود در پلاسما (بر حسب  $mm$ )،  $I(t)$  غلظت انسولین موجود در پلاسما (بر حسب  $pM$ )،  $u(t)$  به عنوان نرخ تزریق انسولین وریدی (بر حسب  $pM / min$ ) و سیگنال کنترلی محسوب می‌شود.

در تست تشخیصی موسوم به تزریق وریدی گلوکز،  $0.3g$  به ازای هر کیلوگرم از وزن بیمار گلوکز خوراکی تزریق شده و در یک پروفایل ۳ ساعته از نمونه‌های گلوکز خون، می‌بایست غلظت گلوکز خون بیمار در حالت نرمال خود واقع شود. در غیر این صورت فرد مستعد بیماری یا بیمار شناخته می‌شود. مدل Palumbo بر اساس این تست و با مطالعه بر بیش از ۴۰ بیمار ارائه شد. روابط (۲۱) بیانگر این مدل غیرخطی تأخیری می‌باشند.

$$\Phi = \begin{bmatrix} \tilde{B} \tilde{A}(x_t) \tilde{B} \tilde{A}^2(x_t) \tilde{B} \\ 0 \quad \frac{T_{gh}}{V_g} \left( \frac{1}{I(t)} \right) \quad -\frac{T_{gh}}{V_g} \left( \frac{1}{I(t)} \right) (K_{xi} + K_{gi}) \\ 1 \quad -K_{xi} \quad \frac{T_{igmax}}{V_i G(t)} \left( \frac{\left( \frac{G(t-\tau_g)}{G^*} \right)^{\gamma}}{1 + \left( \frac{G(t-\tau_g)}{G^*} \right)^{\gamma}} \right) \frac{T_{gh}}{V_g} \left( \frac{1}{I(t)} \right) + K_{xi}^2 \\ 0 \quad 0 \quad -\frac{T_{gh}}{V_g} \left( \frac{1}{I(t)} \right) \end{bmatrix} \quad (25)$$

$$|\Phi| = \left( \frac{T_{gh}}{V_g} \right)^2 \left( \frac{1}{I(t)} \right)^2 \neq 0$$

با فرض مثبت بودن شرایط اولیه سیستم، مقادیر  $I(t)$  و  $u(t)$  نیز برای تمامی زمان‌ها مثبت هستند، لذا درایه‌های ماتریس شبه خطی پیوسته و غیرصفر خواهند بود. از طرفی با رتبه کامل بودن ماتریس‌های کنترل پذیری و رؤیت پذیری وابسته به حالت شرایط مسئله توجیه می‌شود. در حالت کلی انتخاب ماتریس‌های وزنی بر اساس وزن و اهمیت کمیت‌های موجود و مورد علاقه در هر مسئله تعیین می‌گردد. اما از آنجایی که در بسیاری از موارد جنس کمیت‌های درگیر در تابع هزینه و بازه تغییرات هر کمیت می‌تواند بسیار متفاوت باشد، بنابراین لازم است ابتدا حالتی از نرمال‌سازی کمیت‌های درگیر در تابع هزینه صورت گرفته و سپس وزن دهی مناسب بر اساس اهمیت کمیت مورد مطالعه انجام پذیرد. در این مقاله بر اساس روش برایسون<sup>[۱۳]</sup>، و مطابق با عکس مجذور حداکثر دامنه سیگنال کنترلی و متغیرهای حالت، ماتریس‌های وزنی  $R$  و  $Q$  مطابق با روابط (۲۶) تعیین شده‌اند.

$$\begin{aligned} \tilde{z}_i^2 &= \frac{1}{\max(\tilde{x}_i^2)}, i = 1:4 \\ \tilde{r}_i^2 &= \frac{1}{\max(\tilde{u}_i^2)}, i = 1:2 \\ Q &= \text{diag}(\tilde{z}_1^2, \tilde{z}_2^2, \tilde{z}_3^2, \tilde{z}_4^2), R = \text{diag}(\tilde{r}_1^2, \tilde{r}_2^2) \end{aligned} \quad (26)$$

#### ۴- شبیه‌سازی روش ESDRE و مقایسه با روش Palumbo

در این بخش ابتدا مدل غیرخطی تأخیری بیماری را با استفاده از فرم نمایش شبه خطی به صورت معادلات (۲۳) بدست آورده، سپس با استفاده از روش کنترل ESDRE سعی در یافتن نرخ تزریق انسولین  $u(t)$  بهینه جهت دستیابی به حد نرمال سطح گلوکز بیمار پس از تزریق انسولین، خواهیم داشت. سپس نتایج شبیه‌سازی به ازای شرایط ۳ مدل بیمار بررسی شده و با نتایج شبیه‌سازی روش کنترل غیرخطی بر مبنای خطی‌سازی فیدبک که توسط Palumbo ارائه شده، مقایسه خواهد شد.

#### ۴-۱- شبیه‌سازی روش ESDRE

برای طراحی سیستم ردیاب گلوکز متغیر  $q(t)$  طبق روابط (۲۳) به معادلات حالت اضافه می‌گردد.

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -K_{xgi} I(t) G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -K_{xi} I(t) + \frac{T_{igmax}}{V_i} f\left(G(t-\tau_g)\right) + u(t) \end{aligned} \quad (23)$$

$$\frac{dq(t)}{dt} = G_{ref} - G(t).$$

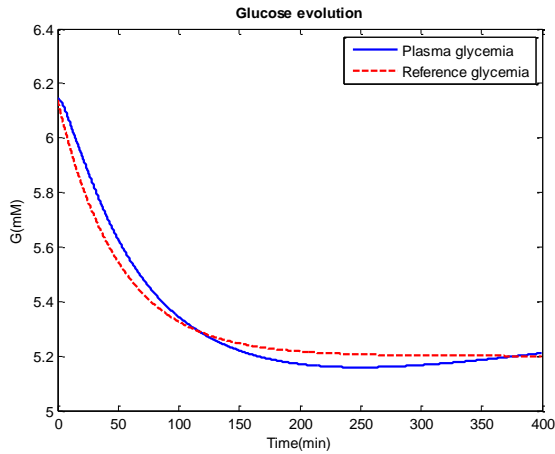
$$G(\tau) = G_0(\tau), I(\tau) = I_0(\tau), \tau \in [-\tau_g, 0]$$

برای نمایش شبه خطی معادلات فوق ماتریس‌های  $\tilde{A}(x_t)$  و  $\tilde{B}(x_t)$  به صورت (۲۴) خواهند بود.

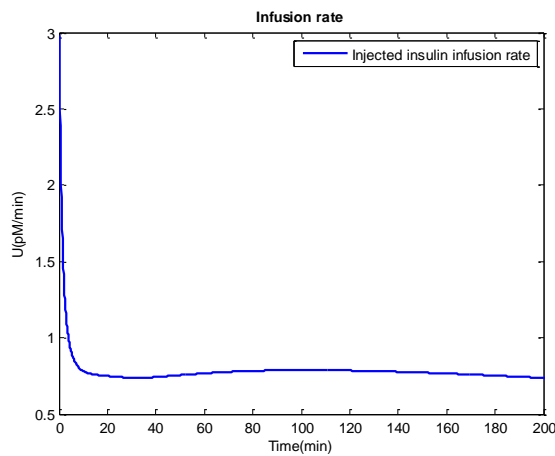
$$\begin{aligned} \tilde{A}(x_t) &= \begin{bmatrix} -K_{xgi} I(t) & \frac{T_{gh}}{V_g} \left( \frac{1}{I(t)} \right) & 0 \\ \frac{T_{igmax}}{V_i G(t)} \left( \frac{\left( \frac{G(t-\tau_g)}{G^*} \right)^{\gamma}}{1 + \left( \frac{G(t-\tau_g)}{G^*} \right)^{\gamma}} \right) & -K_{xi} & 0 \\ -1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ \tilde{B}(x_t) &= \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (24)$$

<sup>1</sup> Bryson

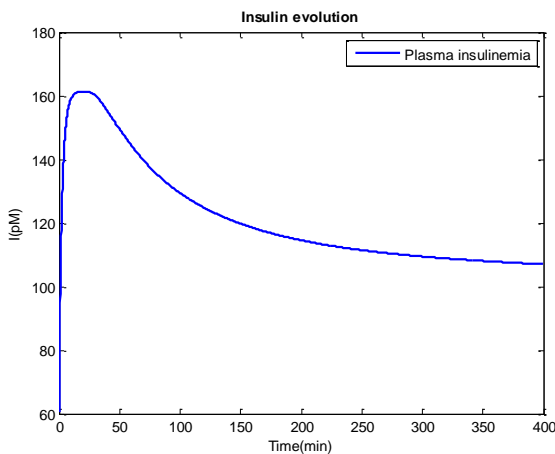
بیمار در حالت طبیعی قرار گرفته است، با این وجود ردیابی کامل سیگنال گلوکز مرجع در زمان‌های نمونه برداری بیش تر رخ می‌دهد.



شکل ۱. ردیابی گلوکز خون مرجع با اعمال کنترل کننده برای بیمار مورد ۱



شکل ۲. نرخ تزریق انسولین (سیگنال کنترلی اعمال شده) بیمار مورد ۱



شکل ۳. انسولین خون بیمار مورد ۱ با اعمال کنترل کننده

این روش تنها به عنوان یک نقطه شروع مناسب برای تعیین مقادیر ماتریس‌های وزنی  $Q$  و  $R$  هستند. با توجه به دامنه سیگنال‌های گلوکز ( $mM$ ) و نرخ تزریق انسولین ( $pM / min$ )، مقادیر ماتریس‌های وزنی  $Q$  و  $R$  به صورت (۲۷) در نظر گرفته شده است.

$$Q = \text{diag} (0.001, 0.01, 0, 0, 001), R = 1000 \quad (27)$$

پارامترهای مدل غیرخطی بیماری دیابت برای بیمارهای مورد مطالعه بر اساس برازش حداقل مربعات تعمیم یافته بر داده‌های تجربی تست تزریق وریدی انسولین در [۱۲] بدست آمده است.

مقادیر  $I_b$  و  $G_b$  به صورت مستقیم قابل اندازه‌گیری بوده، برخی پارامترها هم چون  $G^*$  و  $V_i$  ثابت و شناخته شده بوده و پارامترهایی هم چون  $K_{xgi}$ ،  $\tau_g$ ،  $K_g$ ،  $V_g$  و  $\gamma$  برای هر بیمار تخمین زده می‌شود. پارامترهای  $T_{gh}$  و  $T_{igmax}$  نیز پارامتری است که بر اساس شرایط حالت ماندگار فیزیکی هر بیمار بر اساس روابط جبری تعیین می‌گردد. نتایج شبیه‌سازی صورت گرفته برای سه نوع شرایط بیمار دیابتی نوع ۱ بر اساس پارامترهای مدل غیرخطی تأخیری بیمار و روش کنترلی بهینه اعمال شده، بدست آمده است.

**مورد ۱:** بیمار مورد نظر شاخص توده بدنی  $50^1$  داشته،  $G_b = 6.14$  نشانگر بالاتر از حد طبیعی گلوکز خون بیمار بوده و شاخص مقاومت انسولین  $K_{xgi} \ll 10^{-4}$  می‌باشد. این فاکتورها بیانگر نرخ ترشح انسولین زیر نرمال برای بیمار تازه مبتلا شده دیابتی خواهد بود (که عواملی همچون چاقی، بی‌حرکی، ژنتیک و...) منجر به کاهش تدریجی نرخ ترشح انسولین در بیمار شده است. این بیمار در صورتی که تحت درمان قرار نگیرد علائم ابتلا به دیابت نوع ۲ را نیز داراست. پارامترهای مدل غیرخطی تأخیری بیمار از [۱۲] به شرح (۲۸) است.

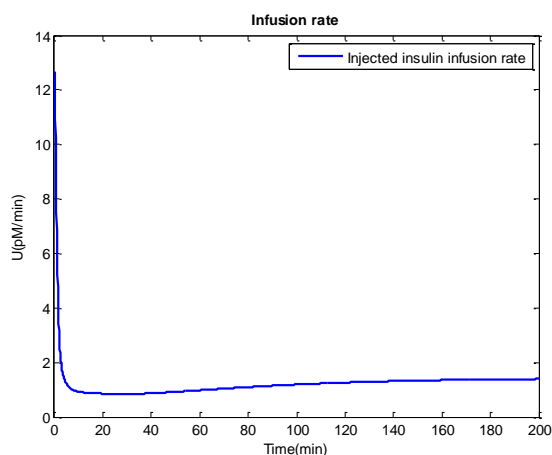
$$\begin{aligned} G_b &= 6.14 & V_g &= 0.187 \\ I_b &= 93.669 & K_{xi} &= 1.211 \cdot 10^{-2} \\ T_{igmax} &= 1.573 & T_{gh} &= 0.003 \\ \gamma &= 3.205 & V_i &= 0.25 \\ G^* &= 9 & K_{xgi} &= 3.11 \cdot 10^{-5} \\ \tau_g &= 24 \end{aligned} \quad (28)$$

سیگنال مرجع گلوکز به صورت کاهشی نمایی از مقدار اولیه گلوکز خون بیمار ( $G_b = 6.14 mM$ ) به مقدار طبیعی  $5.2 mM$  به صورت (۲۹) در نظر گرفته شده است.

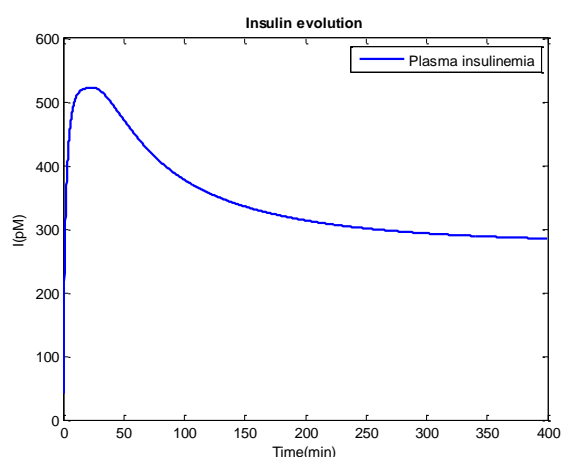
$$G_{ref}(t) = 5.2 + (6.14 - 5.2)e^{-0.02t} \quad (29)$$

در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب همگرایی گلوکز خون بیمار دیابتی به سیگنال مرجع گلوکز، تغییرات انسولین در پلاسما و خون بیمار و نرخ تزریق انسولین به عنوان سیگنال کنترلی ارائه شده در سیستم کنترل بهینه حلقه بسته ملاحظه می‌شود. در واقع با گذشت کمتر از ۱۰۰ دقیقه شرایط

<sup>1</sup> Body Mass Index(BMI)



شکل ۵. نرخ تزریق انسولین (سیگنال کنترلی اعمال شده) بیمار مورد ۲



شکل ۶. انسولین خون بیمار مورد ۲ با اعمال کنترل کننده

**مورد ۳:** بیمار مورد مطالعه در این بخش از نظر فیزیکی مشابه

مورد ۱ و ۲ بوده، اما این بیمار پس از ابتلا به بیماری به مدت ۱ تا ۲ سال تحت هیچ عملیات درمانی قرار نگرفته و طبیعتاً سطح غلظت انسولین پانکراس او به حد زیادی افت کرده، در حالی که مقاومت انسولین وی تغییری نداشته است. در حقیقت این بیمار در وضعیت هایپرگلیسمی مزمن و مستعد دیابت نوع دوم واقع شده است. در این وضعیت پارامترهای متغیر مدل غیرخطی تأخیری به شرح (۳۲) خواهد بود.

$$\begin{aligned} G_b &= 10.37 & V_g &= 0.187 \\ I_b &= 48.95 & K_{xi} &= 1.211 \cdot 10^{-2} \\ T_{igmax} &= 0.242 & T_{gh} &= 0.003 \\ \gamma &= 3.205 & V_i &= 0.25 \\ G^* &= 9 & K_{xgi} &= 3.11 \cdot 10^{-5} \\ \tau_g &= 24 \end{aligned} \quad (32)$$

سیگنال مرجع گلوکز به صورت کاهشی نمایی از مقدار اولیه گلوکز خون بیمار ( $G_b = 10.37 \text{ mM}$ ) به مقدار طبیعی  $5.12 \text{ mM}$  به صورت (۳۳) در نظر گرفته شده است.

**مورد ۲:** بیمار مورد مطالعه از نظر فیزیکی مشابه بیمار مورد اول

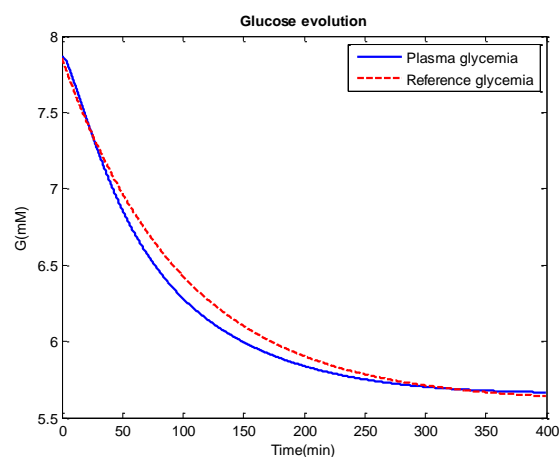
بوده، اما شاهد افزایش بحرانی مقاومت انسولین (که ناشی از عفونت یا عمل جراحی می‌باشد) هستیم. این اتفاق می‌تواند ناشی از تغییرات هورمونی مثلاً افزایش غلظت پلازما کورتیزول<sup>۱</sup> یا کاتکول آمین‌ها<sup>۲</sup> که خلاف عملکرد مناسب انسولین می‌باشند، محسوب شود. این پدیده اصطلاحاً هایپرگلیسمی<sup>۳</sup> نامیده می‌شود. در این حالت بیمار برای بازگشت به حد طبیعی گلوکز خون احتیاج به ترشح انسولین بیش‌تری از پانکراس خود دارد. در این وضعیت پارامترهای متغیر مدل غیرخطی تأخیری به شرح (۳۰) خواهد بود.

$$\begin{aligned} G_b &= 7.856 & V_g &= 0.187 \\ I_b &= 204.11 & K_{xi} &= 1.211 \cdot 10^{-2} \\ T_{igmax} &= 2.735 & T_{gh} &= 0.003 \\ \gamma &= 3.205 & V_i &= 0.25 \\ G^* &= 9 & K_{xgi} &= 10^{-5} \\ \tau_g &= 24 \end{aligned} \quad (30)$$

سیگنال مرجع گلوکز به صورت کاهشی نمایی از مقدار اولیه گلوکز خون بیمار ( $G_b = 7.856 \text{ mM}$ ) به مقدار طبیعی  $5.6 \text{ mM}$  به صورت (۳۱) در نظر گرفته شده است.

$$G_{ref}(t) = 5.6 + (7.856 - 5.6)e^{-0.01t} \quad (31)$$

در شکل‌های ۴، ۵، ۶ و به ترتیب همگرایی گلوکز خون بیمار دیابتی به سیگنال مرجع گلوکز، تغییرات انسولین در پلاسمای خون بیمار و نرخ تزریق انسولین به عنوان سیگنال کنترلی ارائه شده در سیستم کنترل بهینه حلقه بسته ملاحظه می‌شود.



شکل ۴. ردیابی گلوکز خون مرجع با اعمال کنترل کننده برای بیمار مورد ۲

<sup>1</sup> Cortisol  
<sup>2</sup> Catecholamines  
<sup>3</sup> Hyperglycemia



۲-۴- مقایسه نتایج با روش کنترل غیرخطی

Palumbo

Palumbo و همکارانش پس از ارائه مدل غیرخطی تأخیری در سال ۲۰۱۲ به ارائه روش کنترلی بر مبنای خطی سازی فیدبک با حذف تأخیر و همچنین ارائه رویکرد غیرخطی تأخیردار، برای کنترل حلقه بسته بیماری دیابت پرداختند. قانون کنترلی حلقه بسته بر اساس روابط (۳۴) - (۳۵) بدست آمده است [۴].

$$u(t) = \frac{S(G(t), I(t), G(t - \tau_g)) - v(t)}{K_{xgi} G(t)}$$

$$S(G(t), I(t), G(t - \tau_g)) = -K_{xgi} I(t) \left( -K_{xgi} I(t) G(t) + \frac{T_{gh}}{V_G} \right) - K_{xgi} G(t) \left( -K_{xi} I(t) + \frac{T_{gmin}}{V_i} f(G(t - \tau_g)) \right)$$

(۳۴)

در رابطه (۳۴)  $R \in \mathbb{R}^{1 \times 2}$  به گونه ای تعیین می‌شود که مقادیر ویژه ماتریس  $H$  در سمت چپ صفحه موهومی واقع شوند. هم چنین  $v(t)$  مطابق با روابط (۳۵) خواهد بود.

$$H = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} R$$

$$e(t) = \begin{bmatrix} e_1(t) \\ e_2(t) \end{bmatrix} = Z(t) - Z_{ref}(t)$$

$$Z(t) = \begin{bmatrix} z_1(t) \\ z_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G(t) \\ -K_{xgi} G(t) I(t) + \frac{T_{gh}}{V_G} \end{bmatrix}$$

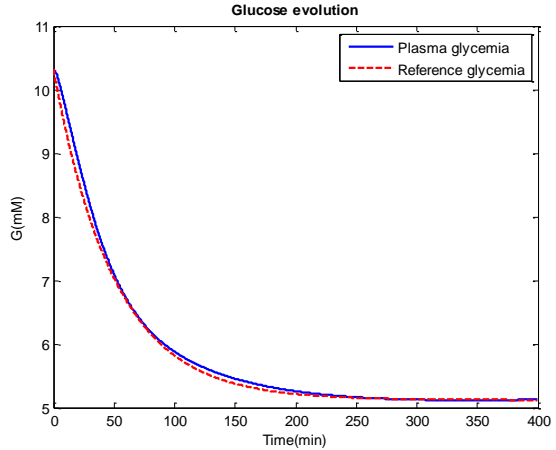
(۳۵)

$$v(t) = G_{ref}(t) + Re(t)$$

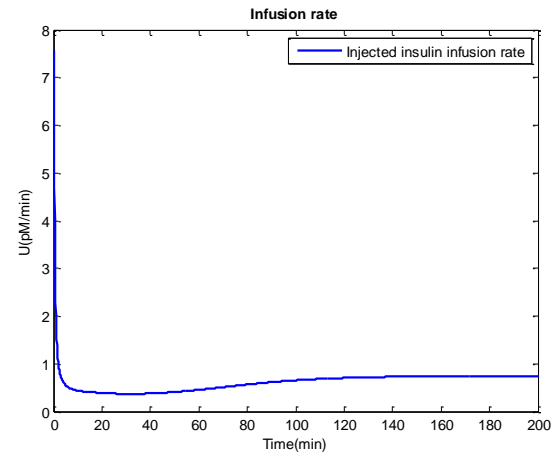
برای  $t \geq -\tau_g$  و  $Z_{ref}(t) = [G_{ref}(t) \ \dot{G}_{ref}(t)]^T$  نتایج شبیه سازی روش Palumbo و روش ESDRE ارائه شده در مقاله برای سه مورد بیمار با پارامترهای ارائه شده از (۲۸) تا (۳۳) مطابق با شکل‌های (۱۰) تا (۱۲) ارائه شده است.

$$G_{ref}(t) = 5.12 + (10.37 - 5.12)e^{-0.02t} \tag{۳۳}$$

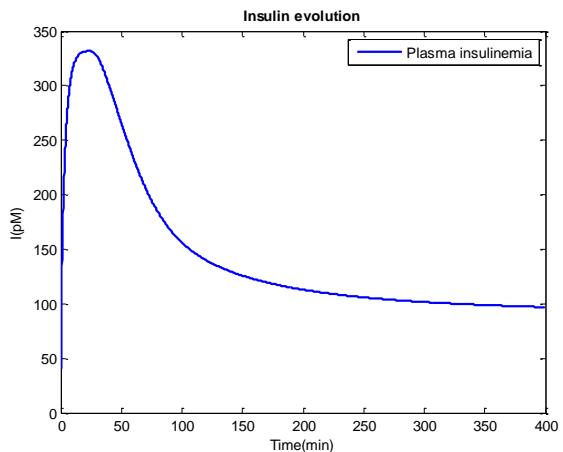
در شکل‌های ۸، ۷ و ۹ به ترتیب همگرایی گلوکز خون بیمار دیابتی به سیگنال مرجع گلوکز، تغییرات انسولین در پلاسمای خون بیمار و نرخ تزریق انسولین به عنوان سیگنال کنترلی ارائه شده در سیستم کنترل بهینه حلقه بسته ملاحظه می‌شود.



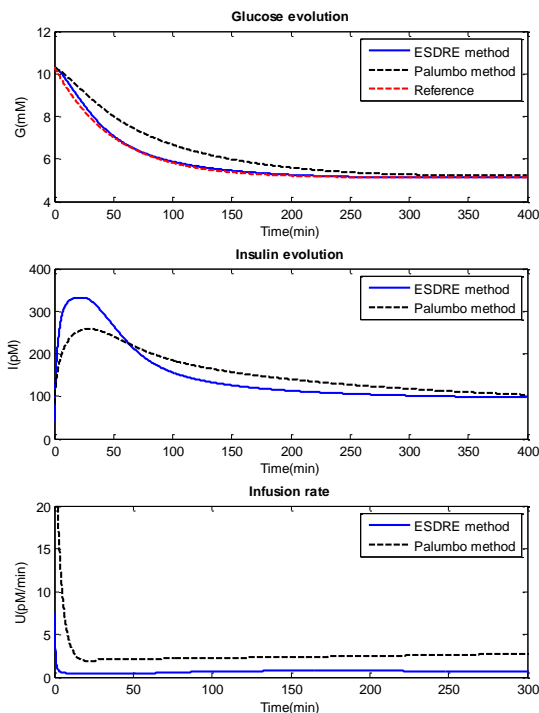
شکل ۷. ردیابی گلوکز خون مرجع با اعمال کنترل کننده برای بیمار مورد ۳



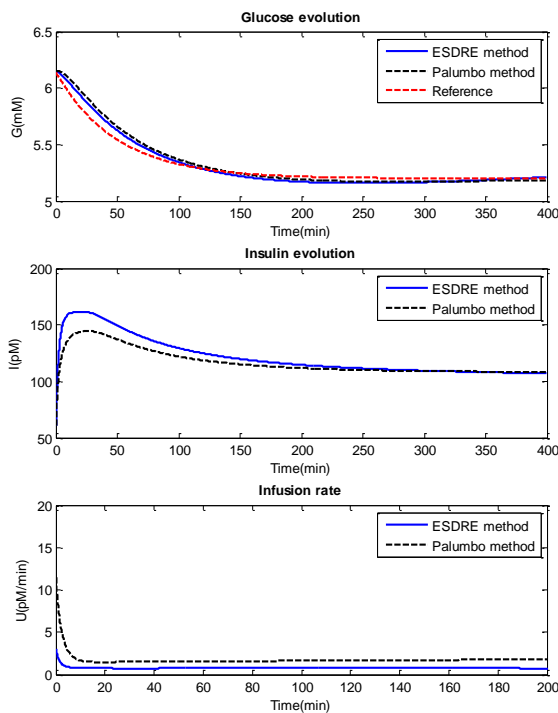
شکل ۸. نرخ تزریق انسولین (سیگنال کنترلی اعمال شده) بیمار مورد ۳



شکل ۹. انسولین خون بیمار مورد ۳ با اعمال کنترل کننده

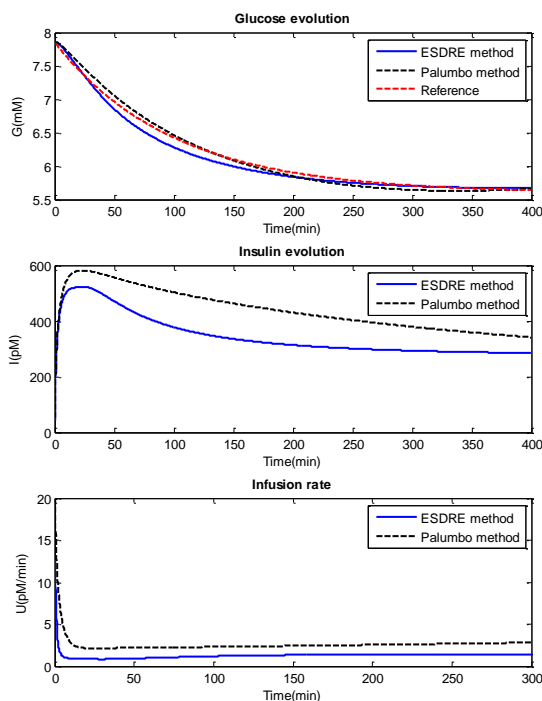


شکل ۱۲. مقایسه نتایج روش خطی سازی فیدبک Palumbo و روش ESDRE بیمار ۳



شکل ۱۰. مقایسه نتایج روش خطی سازی فیدبک Palumbo و روش ESDRE بیمار ۱

نتایج شبیه‌سازی، نشان دهنده قابلیت ردیابی مناسب گلوکز مطلوب برای بیماران بر اساس نرخ تزریق بهینه انسولین می‌باشد و در مقایسه با نتایج Palumbo، برای هر سه بیمار ردیابی گلوکز مناسبی را شاهد هستیم و برای بیمار ۳ سرعت ردیابی گلوکز مرجع روش ESDRE نسبت به روش خطی سازی فیدبک به صورت قابل توجهی بهبود یافته است. دامنه سیگنال کنترلی یا نرخ تزریق انسولین برای هر ۳ بیمار نسبت به روش خطی سازی فیدبک کاهش یافته و در زمان کمتر از ۱۰ دقیقه به مقدار کوچک و نسبتاً ثابتی رسیده است که این موضوع بیانگر زودتر رسیدن بیمار به شرایط طبیعی بدن در ازای نرخ تزریق کمتر و کاهش هزینه‌ها خواهد بود و این امر یک مزیت طراحی ESDRE محسوب می‌شود. برای بیماران ۱ و ۳ دامنه انسولین موجود در پلاسما به ازای روش ESDRE در مقایسه با روش Palumbo افزایش یافته ولی چون این افزایش دامنه در محدوده طبیعی بدن بیمار قرار دارد، قابل قبول می‌باشد و از طرفی سایر پارامترهای مدل از جمله  $\gamma$  و  $T_{igmax}$ ، دامنه انسولین خون (I) را تحت کنترل قرار می‌دهند. نتایج مناسب روش ESDRE در مقایسه با روش خطی سازی فیدبک برای مدل‌های غیرخطی تأخیری نشان دهنده کارایی روش پیشنهادی می‌باشد.



شکل ۱۱. مقایسه نتایج روش خطی سازی فیدبک Palumbo و روش ESDRE بیمار ۲

### ۵- نتیجه‌گیری و پیشنهادات

یکی از روش‌های کاربردی در کنترل بیماری دیابت استفاده از کنترل‌کننده بهینه به منظور رسیدن گلوکز فرد بیمار به حد طبیعی خود توسط نرخ تزریق بهینه انسولین، می‌باشد. در این مقاله طراحی سیستم

- [5] T. Çimen, "Systematic and effective design of nonlinear feedback controllers via state-dependent Riccati equation (SDRE) method," *Annual Reviews in Control*, 34, (1), pp. 32–51, (2010).
- [6] T. Çimen, "Survey of state-dependent Riccati equation in nonlinear optimal feedback control synthesis," *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, 35, (4), pp. 1025–1047, (2012).
- [7] Y. Batmani, H. Khaloozadeh, "On the design of human immunodeficiency virus treatment based on a non-linear time-delay model," *IET Systems Biology*, 2013, 10.1049/iet-syb.(2013).0012.
- [8] P. Palumbo, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "Qualitative behavior of a family of delay differential models of the glucose-insulin system," *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B*, 7 (2007), 399–424.
- [9] D.V. Giang, Y. Lenbury, A. De Gaetano, P. Palumbo, "Delay model of glucose-insulin systems: global stability and oscillated solutions conditional on delays," *J. Mathematical Analysis and Applications*, 343 (2008), 996–1006.
- [10] S. Panunzi, P. Palumbo and A. De Gaetano, "A discrete single delay model for the intravenous glucose tolerance test," *Theoretical Biology and Medical Modelling*, (2007).
- [11] S. Panunzi, A. De Gaetano and G. Mingrone, "Insulin sensitivity determination from the discrete Single Delay Model," IASI-CNR Research Report, 662 (2007).
- [12] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, "Robust closed-loop control of plasma glycemia: a discrete-delay model approach," *Mathematical biosciences and engineering*, (2007).
- [13] G.F. Franklin, J.D. Powell, and A. Emami-Naeini, "Feedback control of dynamic systems," Prentice-Hall, 1986, 6<sup>th</sup> edn. (2009).
- [14] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, A. De Gaetano, "Glucose control by subcutaneous insulin administration: a DDE modelling approach," Preprints of the 18th IFAC World Congress, Milano (Italy) August 28 - September 2, (2011).
- [15] Marchetti G, Barolo M, Jovanovic L, Zisser H, Seborg DE, "An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes," *IEEE Trans Biomed Eng.* (2008); 55:857–865.
- رگولاتوری گلوکز - انسولین به کمک مدل غیرخطی تأخیردار Palumbo برای بیماری دیابت در نظر گرفته شده است. سپس با استفاده از ایده روش شبه‌خطی سازی سیستم‌های غیرخطی تأخیردار و استفاده از روش کنترل بهینه حلقه بسته موسوم به ESDRE، همگرایی گلوکز خون بیمار به حد طبیعی آن در ۳ مورد بیمار دیابتی نوع ۱ و بدست آوردن نرخ تزریق بهینه ملاحظه شد. از آنجایی که روش‌های کنترل برای سیستم‌های غیرخطی تأخیردار (مخصوصاً تأخیر در حالت) به جز روش خطی سازی فیدبک که Palumbo نیز بعنوان راهکار آن را استفاده کرده توسعه چندانی نیافته، لذا روش پیشنهادی بعنوان یک راهکار قوی مطرح شده و توسعه یافته است. هم‌چنین نتایج بدست آمده با روش ارائه شده Palumbo بر مبنای خطی سازی فیدبک مقایسه گردید. از مزیت‌های روش پیشنهادی، قابلیت نوشتن فرم شبه خطی برای سیستم‌های غیرخطی تأخیردار به صورت‌های گوناگون دلخواه با توجه به حداقل سازی تابع‌های هزینه مورد نظر و هم‌چنین اعمال بر سایر سیستم‌های غیرخطی با تأخیر در متغیر حالت می‌باشد. نتایج شبیه‌سازی نشان‌دهنده عملکرد مطلوب کنترل‌کننده پیشنهادی بر سیستم‌های بیولوژیکی تأخیردار می‌باشد. توسعه روش پیشنهادی به مسائل کنترل بهینه افق محدود، قابلیت استفاده از این روش به سایر مدل‌های مشابه و نیز طراحی رؤیتگرهای شبه خطی هنگامی که تمام حالت‌های سیستم اندازه‌گیری نمی‌شوند، از جمله پیشنهادات برای پژوهش‌های آتی است.

## مراجع

- [1] A. Makroglou, I. Karaouostas, J. Li, Y. Kuang, "Delay differential equation models in diabetes modeling," *Theoretical Biology and Medical Modelling*, (2009).
- [2] L. Magni, D. M. Raimondo, C. Dalla Man, "Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial," *Biomedical Signal Processing and Control* 4 (2009) 338–346.
- [3] P. Kaveh, Yuri B. Shtessel, "Blood glucose regulation using higher-order sliding mode control," *Int. J. Robust Nonlinear Control* (2008); 18:557–569.
- [4] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, A. De Gaetano, "Time-Delay Model-Based Control of the Glucose-Insulin System, by Means of a State Observer," *European Journal of Control* (2012) 6:591–606.