

Regulation of Blood Glucose Level in Patients with Type I Diabetes using Sliding Mode Control

Shiva Asadi¹, Vahab Nekoukar¹

¹ Dept. of Electrical Engineering, Shahid Rajaei Teacher Training University, Tehran, Iran

Abstract:

The automatic control system of the blood glucose level is known as an artificial pancreas, whose design and implementation has been researched in recent years. The closed-loop control of the blood glucose concentration deals with some challenges such as sudden decreasing of the blood glucose level, the effects of the hydrocarbon intake of meals, physical exercise and physiological changes due to nervous pressure or stress on the blood glucose level. There are also challenges like day-to-day and patient-to-patient variations. In this paper, a novel adaptive fuzzy integral sliding mode control is presented for the regulation of the blood glucose level. The proposed method is evaluated by simulating nine virtual patients. In the simulations, based on the presented virtual patient model, not only the controller performance in dealing with the effects of the hydrocarbon consuming and physical exercises on the glucose concentration is studied, but also the effects of patient-to-patient variations are investigated simultaneously. For each subsystem of the insulin pump and continuous glucose sensor, a dynamic model is considered. The simulation results and a comparison with the results of the PID control, model predictive control, and adaptive fractional sliding mode control show the efficiency of the proposed method.

Keywords: Artificial Pancreas, Adaptive Fuzzy Estimator, Control of Blood Glucose Level, Integral Sliding Mode Control.

تنظیم سطح غلظت گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک با استفاده از

کنترل کننده مد لغزشی

شیوا اسدی^۱، وهاب نکوکار^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی برق - دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی - تهران - ایران

asadishiva24@yahoo.com

۲- استادیار، دانشکده مهندسی برق - دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی - تهران - ایران

v.nekoukar@sru.ac.ir

چکیده: سامانه خودکار کنترل سطح غلظت گلوکز خون، پانکراس مصنوعی نام دارد که پژوهشگران در سالهای اخیر به طراحی و پیاده‌سازی آن توجه کرده‌اند. کنترل حلقه بسته غلظت گلوکز خون با موانع و مشکلاتی همراه است؛ از جمله مقابله با افت ناگهانی قند خون و اغتشاشاتی مانند اثر هیدروکربنات وعده‌های غذایی، ورزش و تغییرات فیزیولوژیک ناشی از فشارهای عصبی یا استرس روی سطح غلظت گلوکز خون. همچنین، چالش‌هایی همچون تطابق کنترل‌کننده با تغییرات روزه‌روز بیمار و فرد به فرد وجود دارد. در این مقاله، روش کنترل نوین مد لغزشی انتگرالی فازی تطبیقی برای تنظیم سطح غلظت گلوکز خون ارائه می‌شود. روش پیشنهادی با شبیه‌سازی نه بیمار مجازی ارزیابی می‌شود. در شبیه‌سازی‌ها با تکیه بر ارتقای مدل بیمار مجازی علاوه بر مقابله هم‌زمان با اثر هیدروکربنات و ورزش بر غلظت گلوکز، تغییرات فرد به فرد نیز مطالعه می‌شود. برای هرکدام از زیرسامانه‌های پمپ انسولین و حسگر پیوسته گلوکز یک مدل دینامیکی در نظر گرفته می‌شود. نتایج شبیه‌سازی و مقایسه آنها با نتایج به‌دست‌آمده از روش کنترل PID، پیش‌بین و مد لغزشی مرتبه کسری تطبیقی، کارآیی مناسب روش پیشنهادی را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: پانکراس مصنوعی، تخمین‌زننده فازی تطبیقی، کنترل غلظت گلوکز خون، کنترل مد لغزشی انتگرالی.

۱- مقدمه

زیرپوستی است [۱]. در کنترل بیماری دیابت به روش سنتی، بیمار بعد از صرف وعده غذایی یا فعالیت بدنی، غلظت گلوکز خود را اندازه‌گیری و میزان مناسب انسولین برای تزریق را تعیین می‌کند و به‌صورت وریدی تزریق انسولین را انجام می‌دهد [۲]. این در حالی است که بیمار امکان انجام این فرایند را در خواب ندارد و در این شرایط ممکن است غلظت گلوکز بیمار از محدوده طبیعی خارج شود. طراحی یک سامانه خودکار برای تنظیم گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت راه‌کاری است که پژوهشگران در چند سال اخیر به آن توجه بسیاری کرده‌اند. تلاش پژوهشگران این حوزه برای ارائه راهکارهایی به‌منظور نگه‌داشتن غلظت گلوکز خون در محدوده طبیعی (۷۰-۱۲۰ mg/dl) است [۳]. سطح گلوکز خون کمتر از این محدوده

دیابت، بیماری متابولیک ناشی از نبود ترشح انسولین (دیابت نوع یک) یا مقاومت بدن در مقابل عمل تنظیم گلوکز خون با انسولین (دیابت نوع دو) است. روش‌های سنتی برای مقابله با عملکرد نامطلوب پانکراس در ترشح انسولین شامل تزریق انسولین به‌صورت وریدی یا

^۱ تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۱۰

نام نویسنده مسئول: وهاب نکوکار

نشانی نویسنده مسئول: ایران - تهران - دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی - دانشکده مهندسی برق

پژوهش‌های پیش‌کلینیکی یا آزمایش روی مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود. مدل مرتبه سه کاهش ناپذیر برگمن، یکی از مدل‌های مطرح است که پژوهشگران در مطالعات قبلی برای ارزیابی پانکراس مصنوعی به آن توجه کرده‌اند [۹-۱۱]. مدل‌های زیادی براساس مدل مینیمال برگمن توسعه داده شده‌اند؛ اما تا کنون در هیچ‌یک از آنها تأثیر هم‌زمان دینامیک هضم و دینامیک ورزش - گلوکز بحث نشده است.

تا کنون الگوریتم‌های کنترلی متعددی برای تنظیم سطح غلظت گلوکز خون طراحی و بررسی شده‌اند؛ از جمله کنترل‌کننده‌های تناسبی - انتگرالی - مشتقی (PID) [۵، ۱۲]، کنترل‌کننده‌های پیش‌بین (MPC) [۱۳-۱۷]، کنترل‌کننده‌های عصبی (NN) [۱۸]، کنترل‌کننده‌های فازی (FC) [۱۹] و کنترل‌کننده‌های تطبیقی [۶، ۲۰، ۲۱] که در این زمینه موفقیت‌هایی را گزارش کرده‌اند.

براساس نتایج گزارش شده، کنترل PID می‌تواند روشی مؤثر برای تنظیم گلوکز خون باشد؛ هرچند، پارامترهای کنترل‌کننده PID باید برای هر بیمار به‌طور جداگانه تنظیم شوند که کار ساده‌ای نیست. همچنین، کنترل‌کننده PID بعد از صرف وعده‌های غذایی تمایل به تزریق انسولین بیش از اندازه دارد که این منجر به القای هیپوگلیسمی در بیمار می‌شود [۲۲]. روش دیگری هم که توجه زیادی به آن شده، روش MPC است. حساسیت کنترل‌کننده پیش‌بین نسبت به تغییرات روزه‌روز و فرد به فرد زیاد است.

کیفیت عملکرد روش‌های پیشنهاد شده با پارامترهای مختلفی ارزیابی شده است. نخستین پارامتری که برای ارزیابی الگوریتم‌های کنترلی طراحی شده در نظر گرفته شده، مدت زمانی است که کنترل‌کننده توانایی دارد تا سطح غلظت گلوکز خون را در محدوده طبیعی از پیش تعیین شده نگه دارد. براساس این پارامتر، کنترل‌کننده PID نتایج بهتری از MPC نشان داده است. این زمان به‌طور میانگین در مطالعات قبلی، طی سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۴ که از کنترل‌کننده‌های PID و MPC استفاده کرده‌اند، حدود ۷۱٪ زمان مورد آزمایش بوده است [۲]. پارامتر بعدی که برای مقایسه عملکرد روش‌های پیشنهاد شده استفاده شده است، تعداد دفعات بروز هیپوگلیسمی است. کنترل پیش‌بین در

به پدیده هیپوگلیسمی^۱ و بیشتر از آن به پدیده هایپرگلیسمی^۲ منجر می‌شود. در صورتی که اگر غلظت گلوکز خون در زمان طولانی از ۱۲۰ mg/dl تجاوز کند، می‌تواند موجب ایجاد عوارض کلیوی، کوری یا حتی از دست دادن اندام‌ها شود. همچنین، نگرانی از کاهش سطح غلظت گلوکز خون به پایین‌تر از ۷۰ mg/dl وجود دارد که باعث سرگیجه، کما یا حتی مرگ می‌شود [۱، ۴]. پانکراس مصنوعی سازوکاری را فراهم می‌آورد که با استفاده از کمترین ابزار مهاجم برای بیمار، بدون دخالت انسان، تزریق انسولین لازم را انجام دهد و محدوده گلوکز خون بیمار را در حد مطلوب نگه دارد. پانکراس مصنوعی شامل یک حسگر اندازه‌گیری پیوسته سطح گلوکز خون، پمپ انسولین برای تزریق دوز مناسب انسولین و الگوریتم کنترلی برای تعیین میزان انسولین است [۲]. کنترل‌کننده طراحی شده باید اینقدر مطمئن باشد که بیمار در زندگی روزمره خود بتواند بدون نگرانی از پانکراس مصنوعی استفاده کند. به همین دلیل، کنترل‌کننده باید نسبت به اغتشاشات خارجی سامانه شامل اثر وعده‌های غذایی و فعالیت بدنی روی سطح غلظت گلوکز خون و همچنین اثر استرس و شرایط روحی فرد روی حساسیت بافت بدن بیمار نسبت به انسولین مقاوم باشد. همچنین، کنترل‌کننده باید در شرایط تغییرات روزه‌روز بیمار و فرد به فرد کارایی مناسبی داشته باشد [۵، ۶].

در راستای ارزیابی روش‌های کنترلی پیشنهاد شده، در گام ابتدایی، امکان استفاده از آن روی بیمار وجود ندارد؛ زیرا ممکن است حیات او را به خطر بیندازد. متداول‌ترین روش برای ارزیابی کنترل‌کننده، استفاده از مدل‌های ریاضی است که دینامیک انسولین - گلوکز را بیان می‌کند. از سال ۱۹۶۰ میلادی مدل‌های ریاضی بسیاری برای تشریح دینامیک انسولین - گلوکز بدن انسان ارائه شده است. مدل‌های دالامن^۳ و هوورکا^۴ از جمله پرکاربردترین مدل‌های ارائه شده‌اند [۷]. مدل‌هایی برپایه آزمون‌های تشخیصی مانند مدل مینیمال برگمن^۵، مدل پالمو^۶، پانازی^۷ و دی گیتانو^۸ نیز ارائه شده‌اند [۸]. استفاده از مدل‌های ریاضی در طراحی پانکراس مصنوعی بسیار گسترده است تا جایی که از مدل‌های ریاضی یا همان بیماران مجازی به جای

در این مقاله یک کنترل‌کننده نوین مد لغزشی انتگرالی فازی تطبیقی (AFISMC) برای تنظیم سطح غلظت خون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک پیشنهاد شده است. کنترل‌کننده پیشنهادی در هیچ مطالعه دیگری ارائه نشده است و برای دسته‌ای از سیستم‌های غیرخطی مرتبه اول کاربرد دارد. برای ارزیابی روش پیشنهادشده، از یک مدل ریاضی به‌عنوان بیمار مجازی استفاده شده است. این مدل، توانایی بیان رفتار دینامیکی تنظیم غلظت گلوکز خون بیمار مبتلا به دیابت نوع یک را هم در زمان استراحت و هم در طول فعالیت ورزشی و مصرف مواد غذایی داراست که از مزیت‌های منحصربه‌فرد آن است. کارایی کنترل‌کننده در طول ۴۸ ساعت در حضور دو اغتشاش هم‌زمان (اثر مصرف هیدروکربنات و تحرک فیزیکی بیمار) و تغییرات فرد به فرد در مدل بیمار مجازی ارزیابی شده است. برای حسگر گلوکز و پمپ انسولین زیرپوستی مدل‌های دینامیکی در نظر گرفته شده و تأخیرهای موجود در آنها لحاظ شده است. همچنین، اثر کالیبره‌نبودن حسگر گلوکز در مدل بررسی شده است. در هیچ‌یک از مطالعات قبلی تأثیر هم‌زمان دینامیک انسولین - گلوکز، مصرف کربوهیدرات - گلوکز، ورزش - گلوکز، پمپ انسولین، حسگر پیوسته گلوکز و عدم کالیبراسیون حسگر در عملکرد سامانه حلقه بسته پانکراس مصنوعی دیده نشده که این کار از نوآوری‌های مقاله است.

۲- مدل شبیه‌سازی

در این مقاله، نحوه تنظیم سطح غلظت گلوکز خون در مطالعات شبیه‌سازی ارزیابی می‌شود. به همین منظور، از یک مدل دینامیکی استفاده شده است. مدل شامل بیمار مجازی، پمپ انسولین و حسگر پیوسته سطح گلوکز خون است. مدل بیمار مجازی بیان‌کننده دینامیک انسولین - گلوکز، کربوهیدرات - گلوکز و ورزش - گلوکز است. در ادامه، هرکدام از این اجزا توضیح داده می‌شوند.

۲-۱- مدل بیمار مجازی

مدل برگمن به‌منظور ارزیابی کنترل‌کننده و ارائه تغییرات ناشی از فعالیت‌های فیزیکی و ورزش در [۴] و

مقایسه با PID، نتایج بهتری در کاهش تعداد دفعات بروز پدیده هیپوگلیسمی داشته‌اند [۲].

یکی از نقاط ضعف مطالعات قبلی که از بیمار مجازی برای ارزیابی روش پیشنهادی استفاده کرده‌اند، این است که در هیچ‌یک از آنها اثر جمیع اغتشاشات وارد بر سامانه تنظیم گلوکز خون مطالعه نشده است. همچنین، اثر دینامیک پمپ انسولین، حسگر گلوکز و خطای کالیبراسیون آن به‌طور هم‌زمان در عملکرد سامانه حلقه بسته بحث نشده است. طبق نظر پژوهشگران، تأخیر زمانی بین تزریق انسولین به‌صورت زیر جلدی و مشاهده پاسخ آن در حسگر اندازه‌گیری گلوکز زیرپوستی حداقل ۱۵ دقیقه است که می‌تواند بر عملکرد کنترل‌کننده تأثیر بگذارد و باعث ناپایداری سامانه حلقه بسته شود [۷].

به‌منظور طراحی کنترل‌کننده‌های PID و MPC، به مدل تخمین زده شده از بیمار احتیاج است. یکی از مشکلاتی که در تخمین مدل سامانه‌های بیولوژیکی وجود دارد، نبود قطعیت درخور توجه در مدل تخمین زده شده است. مشکل دیگر، وجود اغتشاشات داخلی و خارجی مختلفی است که به سامانه وارد می‌شود. یکی از روش‌های کنترلی که به خوبی در حضور عدم قطعیت در مدل و اغتشاشات عملکرد خود را حفظ می‌کند، روش کنترل مد لغزشی است [۲۳] که کاربرد فراوانی در رباتیک [۲۴، ۲۵]، درایور موتورها [۲۶]، تبدیل‌کننده‌های قدرت [۲۷]، خودروسازی [۲۸] و ... دارد. به‌تازگی حیدرنژاد و همکارانش [۱۱] از کنترل مد لغزشی مرتبه کسری تطبیقی (AFOSMC) برای تنظیم غلظت گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک استفاده کرده‌اند. در این مطالعه از مدل برگمن به‌منظور ارزیابی روش پیشنهادی استفاده شده است؛ اما دینامیک‌های هضم هیدروکربنات و رابطه دینامیکی بین سطح تحرکات فیزیکی بیمار و سطح غلظت گلوکز خون نادیده گرفته شده است. همچنین، فرض شده است حسگر غلظت گلوکز خون، رفتار دینامیکی و خطای اندازه‌گیری ندارد. برای محاسبه قانون کنترلی به تخمین پارامترهای مدل احتیاج است؛ اما روشی برای تخمین آنها ارائه نشده است که یکی از مشکلات عمده روش‌های پیشنهادی است.

تغییرات فیزیولوژیکی است [۴]. پارامتر p_1 برای میزان حذف گلوکز از فضای خون بدون وابستگی به تأثیر انسولین، p_2 میزان حذف انسولین از راه دور، p_3 میزان ظهور انسولین درونی و p_4 ضریب تناسب انسولین پایه‌اند. a_1 تا a_6 پارامترهای مدل کاهش‌ناپذیر ورزش‌اند و با استفاده از حداقل مربعات غیرخطی برآورد شده‌اند [۴].

۲-۲- دینامیک هضم

برای مدل‌سازی دینامیک هضم و بیان رابطه بین $r(t)$ (کربوهیدرات وارد شده به بدن در وعده غذایی) بر حسب گرم و $D(t)$ (میزان کربوهیدرات جذب شده در بدن) از مدل ارائه شده در [۳] استفاده شده است. مدل ارائه شده به صورت یک مدل مرتبه دوخطی است که در (۸) مشاهده می‌شود.

$$\begin{bmatrix} \dot{D}(t) \\ \dot{D}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1/T_r^2 & -2/T_r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D(t) \\ \dot{D}(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ k_r/V_B T_r^2 \end{bmatrix} r(t) \quad (۸)$$

T_r ثابت زمانی هضم، V_B حجم خون و بهره استاتیک برای انعکاس اندیس گلیسمی وابسته به ترکیب غذا تنظیم می‌شود.

۲-۳- دینامیک ورزش

کاهش خروجی گلوکز کبدی ناشی از ورزش طولانی مدت با استفاده از یک معادله وابسته به شدت ورزش و مدت زمان آن مدل شده است [۴]. بیشترین میزان مصرف اکسیژن برای یک فرد در طول ورزش توسط VO_2^{\max} ($ml/kg/min$) گرفته می‌شود. مصرف اکسیژن تقریباً به صورت خطی با مصرف انرژی متناسب است. فعالیت فیزیکی به صورت درصدی از VO_2^{\max} (PVO_2^{\max}) بیان می‌شود. متوسط PVO_2^{\max} برای یک فرد در حالت پایه ۸٪ است. اهلبورگ و همکارانش [۴] نشان دادند PVO_2^{\max} به سرعت در شروع ورزش افزایش می‌یابد و در طول ۶-۵ دقیقه به مقدار نهایی خود می‌رسد و در طول مدت ورزش ثابت باقی می‌ماند. رابطه (۷) برای اندازه‌گیری شدت ورزش به مدل اضافه شده است. در این رابطه PVO_2^{\max} سطح ورزش است که برای فرد آزمایش شده

برای ارائه تغییرات ناشی از مصرف مواد کربوهیدراتی به کمک [۳] توسعه داده شده است. در این مدل غلظت انسولین خون، I ($\mu U/ml$)، غلظت انسولین انتقالی و G (mg/dl) غلظت گلوکز خون را نشان می‌دهند. همچنین، مقادیر پایه G_b غلظت پایه گلوکز خون و I_b انسولین پایه خون هستند. X (mU/min) میزان انسولین تزریقی برای حفظ I_b و ثابت n میزان پاک‌سازی انسولین خون است. در این مدل $X(t)G(t)$ بیان‌کننده جذب گلوکز تأثیر گرفته از انسولین است. Vol_G (dl) فضای توزیع گلوکز و w (kg) جرم فرد را نشان می‌دهد [۴]. معادلات (۱) تا (۱۳) مدل تکمیل شده را برای بیمار مجازی نشان می‌دهد. چهار معادله آخر برای اعمال تأثیرات دینامیک ورزش به مدل اضافه شده‌اند و $D(t)$ در (۳) میزان جذب کربوهیدرات در بدن است که دینامیک هضم را نشان می‌دهد.

$$\frac{dI}{dt} = -nI(t) + P_4 u_1(t) - I_e(t), \quad I(0) = I_b = \frac{P_4}{n} u_{1b} \quad (۱)$$

$$\frac{dX}{dt} = -P_2 X(t) + P_3 [I(t) - I_b], \quad X(0) = 0 \quad (۲)$$

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} = & -P_1 [G(t) - G_b] - X(t)G(t) \quad G(0) = G_b \\ & + \frac{w}{Vol_G} [G_{prod}(t) - G_{gly}(t)] \\ & - \frac{w}{Vol_G} G_{up} + D(t), \end{aligned} \quad (۳)$$

$$\frac{dG_{prod}}{dt} = a_1 PVO_2^{\max}(t) - a_2 G_{prod}(t), \quad G_{prod}(0) = 0 \quad (۴)$$

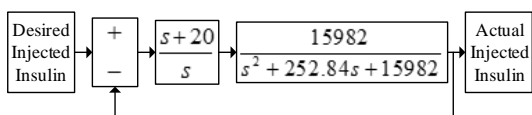
$$\frac{dG_{up}}{dt} = a_3 PVO_2^{\max}(t) - a_4 G_{up}(t), \quad G_{up}(0) = 0 \quad (۵)$$

$$\frac{dI_e}{dt} = a_5 PVO_2^{\max}(t) - a_6 I_e(t), \quad I_e(0) = 0 \quad (۶)$$

$$\frac{dPVO_2^{\max}}{dt} = -0.8 PVO_2^{\max}(t) + 0.8 u_5(t), \quad PVO_2^{\max}(0) = 0 \quad (۷)$$

در این معادلات $G_{gly}(t)$ ($mg/kg/min$) کاهش میزان گلیکوژنولیز در طول ورزش طولانی مدت را به دلیل کاهش ذخایر گلیکوژن کبد نشان می‌دهد. متغیرهای $G_{prod}(t)$ ($mg/kg/min$) و $G_{up}(t)$ ($mg/kg/min$) میزان تولید گلوکز کبدی و میزان جذب گلوکز در زمان ورزش را نشان می‌دهند. متغیر $I_e(t)$ ($\mu U/ml/min$) میزان انسولین حذف شده از سامانه گردش در طول ورزش و ناشی از

سامانه حلقه بسته پمپ انسولین را نمایش می‌دهد. این سامانه شامل یک کنترل‌کننده تناسبی - انتگرالی و قسمت الکترومکانیکی است که شامل یک موتور DC همراه با جعبه دنده است. از کنترل‌کننده تناسبی - انتگرالی به منظور صفرکردن خطایی حالت ماندگار و از جعبه دنده برای کاهش سرعت موتور استفاده شده است. پمپ دو حالت کاری دارد. در حالت کاری اول، کنترل‌کننده با اندازه‌گیری سرعت موتور، میزان تزریق انسولین را کنترل می‌کند. در حالت کاری دوم، پس‌خور از موقعیت موتور باشد. از این حالت برای تزریق مقدار معینی از دارو استفاده می‌شود. از آنجایی که ورودی مدل بیمار مجازی، میزان تزریق انسولین است، از حالت کاری اول پمپ استفاده شده است.



شکل (۱): بلوک دیاگرام پمپ انسولین زیرپوستی [۲۹]

۲-۶- دینامیک حسگر پیوسته گلوکز

برای اندازه‌گیری سطح غلظت گلوکز خون بیماران از مانیتور اندازه‌گیری پیوسته (CGM) استفاده شده است که سطح غلظت گلوکز فضای میان‌بافتی (IG) را با تأخیر نسبت به سطح گلوکز خون، اندازه‌گیری می‌کند. در بیشتر مطالعات قبلی به‌طور معمول فرض می‌شود سطح غلظت گلوکز خون (BG) و سطح غلظت گلوکز میان‌بافتی (IG) یکسان هستند؛ درحالی‌که تأخیر زمانی پاسخ گلوکز میان‌بافتی بسیار با اهمیت و مؤثر است و ممکن است باعث ناپایداری سامانه حلقه بسته شود. فکچیتی^۱ و همکارانش رابطه بین BG و IG را به‌صورت (۱۴) تعریف کرده‌اند [۳۱].

$$IG(t) = \frac{1}{\tau_{IG}} (-IG(t) + BG(t)) \quad (14)$$

که τ_{IG} ثابت زمانی است و حدود ۲۰ دقیقه است. همچنین، آنها یک سری زمانی از خطای CGM را برای مدل‌کردن خطای درجه‌بندی^۱ متغیر با زمان با خطای اندازه‌گیری حسگر معرفی کردند که به‌صورت (۱۵) است.

$$SCGM(t) = (1 + \zeta(t))IG(t) + v(t) \quad (15)$$

است و $u_3(t)$ شدت ورزش نهایی بالاتر از سطح پایه را نشان می‌دهد.

۲-۴- دینامیک گلیکوژن

زمانی که مصرف انرژی از یک حد بحرانی (A_{TH}) تجاوز کند، میزان گلیکوژنولیز $G_{gly}(t)$ شروع به کاهش می‌کند. A_{TH} تابعی از شدت ورزش و مدت زمان ورزش است و با (۹) نمایش داده می‌شود [۴].

$$A_{TH} = u_3(t)t_{gly}(u_3(t)) \quad (9)$$

که $t_{gly}(u_3(t))$ مدت زمان ورزش بر حسب دقیقه و تابعی از شدت ورزش است.

$$t_{gly}(u_3(t)) = -1.1521u_3(t) + 87.471 \quad (10)$$

و بدین ترتیب

$$A_{TH} = -1.1521 [u_3(t)]^2 + 87.471 u_3(t) \quad (11)$$

بنابراین، دینامیک گلیکوژنولیز در طول ورزش طولانی مدت می‌تواند به شکل (۱۲) باشد. $A(t)$ شدت ورزش یکپارچه و تابع $u_3(t)$ است. k میزان تغییر میزان گلیکوژنولیز است که روند کاهشی دارد. مدت زمان لازم برای بازگشت $G_{gly}(t)$ به مقدار پایه‌اش با ثابت شبه زمانی τ_1 نشان داده شده است.

$$\frac{dG_{gly}(t)}{dt} = \begin{cases} 0 & , A(t) < A_{TH} \\ k & , A(t) \geq A_{TH} \\ -G_{gly}(t) / \tau_1 & , u_3(t) = 0 \end{cases} \quad (12)$$

مقادیر k و τ_1 از [۴] آورده شده‌اند. $A(t)$ با دستگاه معادلات (۱۳) محاسبه می‌شود.

$$\frac{dA}{dt} = \begin{cases} u_3(t) & , u_3(t) > 0 \\ -A(t) / 0.001 & , u_3(t) = 0 \end{cases} \quad (13)$$

۲-۵- دینامیک پمپ انسولین

در این مقاله به‌منظور بالابردن دقت مدل، بهبود کیفیت ارزیابی کنترل‌کننده طراحی شده و اعمال میزان تأخیر ناشی از پمپ‌های مورد استفاده برای تزریق انسولین، از مدل دینامیکی پمپ زیرپوستی انسولین ارائه‌شده در [۲۹، ۳۰] استفاده شده است. دیاگرام نشان داده شده در شکل (۱)،

تنظیم سطح غلظت گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت نوع یک با استفاده از کنترل کننده مد لغزشی

$$e_f(t) = \int_0^t \text{sign}(e(\tau)) d\tau \quad (20)$$

شرایط اولیه (۲۰) به شکل $e_f(0) = \frac{-e(0)}{\alpha}$ است. دینامیک رسیدن به سطح لغزش به صورت (۲۱) تعریف می شود [۳۲].

$$\dot{s}(t) = -k \text{sign}(s(t)) \quad (21)$$

که در آن $k > 0$ است؛ بنابراین، متغیر حالت سامانه در زمانی محدود به سطح لغزش $s = 0$ خواهد رسید که با $T = \frac{|s(0)|}{k}$ محاسبه می شود [۳۲]. برای فاز نشست، $s(t) = 0$ داریم:

$$e(t) = -\alpha e_f(t)$$

یا

$$\dot{e}(t) = -\alpha \text{sign}(e(t)).$$

بنابراین، $e(t)$ در زمان محدود T_s به صفر همگرا خواهد شد [۳۲].

$$T_s = \frac{|e(0)|}{\alpha}.$$

طبق تعاریف (۱۸) تا (۲۰) و انتخاب دینامیک رسیدن به سطح لغزش (۲۱) می توان برای سامانه (۱۷) قانون کنترلی را به صورت (۲۲) تعریف کرد [۳۲].

$$u = g^{-1}(x, t)[-f(x, t) - d(t) + \dot{x}_d + \alpha e_f + k \text{sgn}(s)] \quad (22)$$

۳-۲- تخمین زننده فازی تطبیقی

توابع سامانه $f(x, t)$ و $g(x, t)$ و همچنین اغتشاش $d(t)$ متغیر با زمان و ناشناخته اند؛ بنابراین، نمی توان قانون کنترلی (۲۲) را تحقق داد. برای حل این مشکل، از تخمین توابع استفاده می شود. توابع $f(x, t) + d(t)$ و $g(x, t)$ با دو سامانه فازی به صورت توابع ریاضی $\hat{f}(x, t)$ و $\hat{g}(x, t)$ تخمین زده می شوند. ورودی سامانه های فازی $x(t)$ و خروجی آنها به ترتیب $\hat{f}(x, t)$ و $\hat{g}(x, t)$ است.

اگر پایگاه قوانین فازی سامانه فازی، شامل N قانون فازی برای نگاشت بردار متغیر ورودی $x(t) \in \mathbf{R}$ به بردار متغیر خروجی $y(t) \in \mathbf{R}$ باشد، آئین قانون فازی به صورت زیر تعریف می شود.

$$R^i : \text{if } x(t) \mu_{A_i}(x(t)) \text{ then } y(t) \text{ is } \mu_{B_i}. \quad (23)$$

که $SCGM(t)$ خروجی CGM در زمان t را نشان می دهد، $\zeta(t)$ خطای تصادفی درجه بندی متغیر با زمان است و $v(t)$ نویز گوسی سفید با میانگین صفر است. به طور ایدئال $\zeta(t)$ باید صفر باشد؛ اما با استفاده از یک انتگرال گیر مرتبه سه از یک نویز سفید با میانگین صفر به صورت (۱۶) تعریف شده است.

$$\zeta(t+1) = 3\zeta(t) - 3\zeta(t-1) + \zeta(t-2) + w(t) \quad (16)$$

که $w(t)$ نویز گوسی سفید با میانگین صفر است. برای تشریح مدل حسگر اندازه گیری سطح گلوکز خون (BG-IG model) از معادلات (۱۴) تا (۱۶) استفاده شده است. اگرچه واریانس^{۱۱} نقش حیاتی ندارد، مقادیر واریانس $w(t)$ و $v(t)$ به اندازه $\sigma^2 = 4$ در نظر گرفته شده است.

۳- طراحی کنترل کننده پیشنهادی

روش کنترل پیشنهادی در این مقاله روشی نوین است که از ترکیب کنترل مد لغزشی انتگرالی [۳۲] و تخمین زننده فازی تطبیقی [۳۳] به وجود آمده است. جزئیات کنترل کننده مد لغزشی انتگرالی و تخمین زننده فازی تطبیقی در این بخش بیان می شود.

۳-۱- کنترل کننده مد لغزشی انتگرالی

سامانه متغیر با زمان تک ورودی - تک خروجی غیرخطی مرتبه اول زیر را در نظر بگیرید.

$$\dot{x}(t) = f(x, t) + g(x, t)u(t) + d(t) \quad (17)$$

$x \in \mathcal{R}^n$ خروجی سامانه و قابل اندازه گیری است، $u \in \mathcal{R}$ ورودی کنترلی و $f(x, t)$ و $g(x, t)$ توابع متغیر با زمان غیرخطی نامعلوم و $d(t)$ اغتشاش خارجی کران دار ناشناخته است. مسیر مرجع $x(t)$ یک تابع مشتق پذیر و کران دار شناخته شده از زمان است که با $x_d(t)$ نشان داده می شود. سطح لغزش به صورت (۱۸) تعریف می شود [۳۲].

$$s(t) = e(t) + \alpha e_f(t) \quad (18)$$

که در آن $\alpha > 0$ است. $e(t)$ خطای ردیابی و $e_f(t)$ با (۲۰) تعریف می شود [۳۲].

$$e(t) = x_d(t) - x(t) \quad (19)$$

قضیه ۱: با توجه به معادله دینامیکی (۱۷) و توابع تخمین زده شده در (۲۶) و (۲۷)، قانون کنترل (۳۲) و قوانین تطبیق پارامترهای سامانه فازی به شکل (۳۶) و (۳۷)، همه سیگنال‌های حلقه بسته کران‌دارند و خطای ردیابی به صورت مجانبی به صفر میل می‌کند.

$$u(t) = u_{eq}(t) + u_c(t) \quad (32)$$

$$u_{eq} = \frac{\hat{g}}{\varepsilon_0 + \hat{g}^2} [-\hat{f} + \dot{x}_d + \alpha \dot{e}_f + k \operatorname{sgn}(s)] \quad (33)$$

$$u_c(t) = [\bar{\varepsilon}_f + \bar{\varepsilon}_g |u_{eq}(t)| + |u_0(t)| \operatorname{sign}(s(t))] \quad (34)$$

$$u_0(t) = \frac{\varepsilon_0}{\varepsilon_0 + \hat{g}^2(x, t, \theta_g)} [-\hat{f}(x, t, \theta_f) + \dot{x}_d(t) + \alpha \dot{e}(t) + k \operatorname{sign}(s(t))] \quad (35)$$

$$\dot{\theta}_f(t) = -\eta_f s(t) \phi_f(x(t)) \quad (36)$$

$$\dot{\theta}_g(t) = -\eta_g s(t) u_{eq}(t) \phi_g(x(t)) \quad (37)$$

که در آن، ε_0 ، η_f و η_g اعداد ثابت مثبت‌اند.

اثبات: در پیوست ارائه شده است.

نکته ۱: $\hat{f}(x, t)$ تخمین مقدار $f(x, t) + d(t)$ است؛ بنابراین در این روش دینامیک اغتشاشات هم تخمین زده می‌شود. یکی از دلایل موفقیت این روش در کاهش اثر اغتشاش همین موضوع است.

۴- مطالعه شبیه‌سازی

در این بخش برای ارزیابی عملکرد کنترل‌کننده پیشنهادی از مدل بیمار مجازی شرح شده در بخش ۲ استفاده شده است. با فرض کردن اثر دینامیک‌های هیدروکربنات - گلوکز و ورزش - گلوکز به صورت ورودی اغتشاشی به سامانه، دینامیک انسولین - گلوکز یک سامانه تک ورودی - تک خروجی و مرتبه سه است که در این مقاله با یک سامانه مرتبه اول مطابق معادله (۱۷) مدل شده است. در مدل فرض شده، متغیر x (خروجی مدل) معادل پارامتر G در معادلات دینامیکی بیمار مجازی یعنی سطح غلظت گلوکز خون و متغیر u (ورودی مدل)، پارامتر u_1 در معادلات دینامیکی بیمار مجازی یعنی میزان تزریق انسولین است؛ بنابراین در روش پیشنهادی، بیمار مجازی با یک مدل

که در آن، μ_{A_i} و μ_{B_i} ، به ترتیب آامین تابع عضویت مثلثی شکل ورودی و خروجی‌اند. N ، تعداد قوانین پایگاه قواعد، برابر تعداد توابع عضویت ورودی سامانه فازی، $x(t)$ است. با استفاده از قانون استنتاج ضرب، فازی‌ساز مفرد و نافازی‌ساز میانگین مرکز، خروجی سامانه فازی با (۲۴) محاسبه می‌شود [۳۳].

$$y(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \tilde{y}^i \mu_{A_i}(x(t))}{\sum_{i=1}^N \mu_{A_i}(x(t))} = \theta^T(t) \phi(x(t)) \quad (24)$$

که در آن، \tilde{y}^i مرکز آامین تابع عضویت خروجی و $\mu_{A_i}(x(t))$ تابع عضویت ورودی فازی محاسبه شده با تابع مثلثی است. $\theta = [\tilde{y}^1, \tilde{y}^2, \dots, \tilde{y}^N]^T$ و $\phi = [\phi^1, \phi^2, \dots, \phi^N]^T$ بردار پایه فازی تعریف شده با (۲۵) محاسبه می‌شود [۳۳].

$$\phi^i(x(t)) = \frac{\mu_{A_i}(x(t))}{\sum_{i=1}^N \mu_{A_i}(x(t))} \quad (25)$$

براساس مطالب بیان شده، توابع تخمین زده شده $\hat{f}(x, t)$ و $\hat{g}(x, t)$ با (۲۴) و (۲۵) تعریف می‌شوند.

$$\hat{f}(x, t, \theta_f) = \theta_f^T(t) \phi_f(x(t)) \quad (26)$$

$$\hat{g}(x, t, \theta_g) = \theta_g^T(t) \phi_g(x(t)) \quad (27)$$

که در آن، $\theta_f(t)$ و $\theta_g(t)$ پارامترهای قابل تنظیم‌اند که باید تخمین زده شوند. پارامترهای بهینه $\theta_f^*(t)$ و $\theta_g^*(t)$ به ترتیب با (۲۸) و (۲۹) تعریف می‌شوند.

$$\theta_f^*(t) = \arg \min_{\theta_f} \left\{ \sup_{x \in D_x} |f(x, t) + d(t) - \hat{f}(x, t, \theta_f)| \right\} \quad (28)$$

$$\theta_g^*(t) = \arg \min_{\theta_g} \left\{ \sup_{x \in D_x} |g(x, t) - \hat{g}(x, t, \theta_g)| \right\} \quad (29)$$

خطای تخمین توابع سامانه $f(x, t) + d(t)$ و $g(x, t)$ به شکل (۳۰) و (۳۱) محاسبه می‌شوند.

$$\varepsilon_f(t) = f(x, t) + d(t) - \hat{f}(x, t, \theta_f) \quad (30)$$

$$\varepsilon_g(t) = g(x, t) - \hat{g}(x, t, \theta_g) \quad (31)$$

$\bar{\varepsilon}_f$ و $\bar{\varepsilon}_g$ به ترتیب، کران بالای اندازه خطای تخمین $f + d$ و g هستند.

پنج تابع عضویت مثلثی به نام‌های «خیلی کم»، «کم»، «متوسط»، «زیاد» و «خیلی زیاد» طراحی شده است. قوانین پایگاه قواعد i امین قانون برای دو سامانه فازی به صورت زیر است. اندیس i مقداری بین ۱ تا ۵ دارد.

$$R_f^i: \text{if } SCGM(t) \text{ is } \mu_{A_f^i}(SCGM(t)) \text{ then } \hat{f}(t) \text{ is } \mu_{B_f^i}.$$

$$R_g^i: \text{if } SCGM(t) \text{ is } \mu_{A_g^i}(SCGM(t)) \text{ then } \hat{g}(t) \text{ is } \mu_{B_g^i}.$$

نتایج شبیه‌سازی روش پیشنهادی AFISMC با کنترل کننده PID، MPC خطی [۳۵] و AFOSMC [۱۱] مقایسه شده است. ضرایب کنترل کننده‌های AFISMC و PID در جدول (۲) آورده شده است. برای پیاده‌سازی کنترل پیش‌بین، از روش کنترل پیش‌بین خطی [۲۶] و مدل خطی شده بیمار مجازی استفاده شده است؛ اما عملکرد کنترل کننده پیش‌بین روی بیمار مجازی با مدل غیرخطی (همان مدلی که برای ارزیابی روش پیشنهادی و PID استفاده شده) ارزیابی شده است. روش کنترل پیش‌بین خطی در مطالعات قبلی استفاده شده است [۹] و [۲۷].

شایان ذکر است در پیاده‌سازی هر سه روش کنترلی، مقدار سیگنال کنترلی نمی‌تواند منفی باشد؛ زیرا منفی بودن آن یعنی بتوانیم با سازوکاری انسولین تزریق شده به بدن را خارج کنیم که کار ناممکنی است.

۴-۱- نتایج شبیه‌سازی بیماران دسته نخست

بیماران مبتلا به دیابت دسته نخست، سطح گلوکز خون بالاتر از حد طبیعی دارند و این نتیجه تزریق انسولین کمتر از حد طبیعی است [۳۴]؛ بنابراین، برای این گروه mg/dl $G_b = 250$ و چون حساسیت بافت بیماران این دسته تغییری نکرده است، پارامترهای $n = 0.142$ و $I_b = 10 \mu\text{U/ml}$ هستند. شرایط اولیه برای غلظت گلوکز خون در همه بیماران 280 mg/dl است. شکل (۲) نتایج شبیه‌سازی روش پیشنهادی را برای بیمار 120 کیلوگرمی دسته اول نمایش می‌دهد. نمودارها به ترتیب سطح گلوکز خون بیمار، انسولین تزریقی، میزان و زمان صرف وعده غذایی و زمان ورزش را نشان می‌دهند.

مرتبه کاهش یافته مدل‌سازی شده است. اثر ورزش و مصرف هیدروکربنات در مدل (۱۷) با متغیر $d(x)$ لحاظ شده است. به منظور ارزیابی روش پیشنهادی، ۹ بیمار مجازی با استفاده از تغییر پارامترهای مدل در نظر گرفته شده‌اند. هر سه بیمار ویژگی‌های بیماری مشابه دارند که سه دسته بیمار را تشکیل داده‌اند. دسته اول بیماران مبتلا به دیابت اند که به تازگی دچار دیابت شده‌اند و حساسیت بدنشان نسبت به انسولین هنوز تغییر پیدا نکرده است. سطح گلوکز خون در بیماران این دسته بالاتر از حد طبیعی است. دسته دوم بیمارانی هستند که حساسیت انسولین پایین‌تر از فرد سالم دارند و در دسته سوم، سطح انسولین خون پایین‌تر از فرد سالم است [۳۴].

پارامترهای مدل بیماران مجازی متفاوت‌اند. مقادیر این پارامترها در جدول (۱) نشان داده شده‌اند. پارامترهای مدل بیمار مجازی اول از مرجع [۴] استخراج شده و برای بقیه بیماران به منظور ارزیابی تغییرات فرد به فرد، پارامترها به صورت اتفاقی تا 30% پارامترهای بیمار اول تغییر کرده است؛ البته پارامترهای n ، G_b ، I_b و w براساس گروه بیمار تغییر کرده‌اند.

در هر روز سه وعده غذا به میزان 64 گرم کربوهیدرات و دو میان‌وعده به میزان 32 گرم کربوهیدرات برای بیماران در نظر گرفته شده است. همچنین، برای بیماران دو بار در طول دوره 48 ساعته ورزش سنگین شبیه‌سازی شده است. بیمار در نوبت اول به مدت دو ساعت در انتهای روز اول و در نوبت دوم به مدت یک ساعت در انتهای روز دوم ورزش می‌کند. برای مشاهده اثر مصرف مواد غذایی و ورزش به طور مجزا فواصل این دو اغتشاش بیشتر در نظر گرفته شده‌اند و ابتدا دوره مصرف مواد غذایی بیمار در طول روز کامل می‌شود؛ سپس دوره ورزش ارزیابی می‌شود. میزان سطح مطلوب گلوکز خون برای تمام بیماران مجازی 100 mg/dl تعیین شده است.

در روش پیشنهادی، ورودی تخمین‌زننده فازی مقدار لحظه‌ای $SCGM$ است که نحوه محاسبه آن در رابطه (۱۵) مشخص شده است. در کاربرد واقعی هم ورودی سامانه فازی، خروجی حسگر CGM است. برای مقدار $SCGM$ ،

جدول (۱): مقادیر پارامترهای مدل بیمار مجازی

واحد	دسته سوم بیماران			دسته دوم بیماران			دسته اول بیماران			پارامتر
	بیمار ۹	بیمار ۸	بیمار ۷	بیمار ۶	بیمار ۵	بیمار ۴	بیمار ۳	بیمار ۲	بیمار ۱	
l/min	۲۵	۳۰	۳۵	۳۳	۳۶	۲۹	۳۰	۳۷	۳۵	$(10^{-3})P_1$
l/min	۶۰	۵۰	۵۵	۴۰	۴۳	۵۵	۴۰	۶۰	۵۰	$(10^{-3})P_2$
ml/ μ U.min ²	۲۰	۲۲	۲۴	۲۲	۲۱	۳۵	۳۰	۲۵	۲۸	$(10^{-3})P_3$
l/ml	۸۰	۹۵	۹۹	۹۰	۹۸	۹۸	۱۰۰	۹۲	۹۸	$(10^{-3})P_4$
l/min	۱۴۲	۱۴۲	۱۴۲	۷۱	۷۱	۷۱	۱۴۲	۱۴۲	۱۴۲	$(10^{-3})n$
dl	۱۰۰	۱۱۶	۱۱۷	۱۰۵	۱۲۵	۱۱۰	۱۲۰	۱۱۵	۱۱۷	Vol_G
Mg/dl	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	G_0
Mg/dl	۳۰۰	۳۰۰	۳۰۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۸۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	G_b
μ U/ml	۲	۲	۲	۲۹	۲۹	۲۹	۱۰	۱۰	۱۰	I_b
kg	۶۰	۹۰	۱۲۰	۶۰	۹۰	۱۲۰	۶۰	۹۰	۱۲۰	W
Mg/kg.min ²	۱۱۱	۱۴۰	۱۵۰	۱۶۰	۱۴۸	۱۵۶	۱۶۰	۱۵۰	۱۵۸	$(10^{-6})a_1$
l/min	۶۰	۵۸	۵۰	۵۵	۴۰	۵۰	۶۰	۴۹	۵۶	$(10^{-3})a_2$
Mg/kg.min ²	۲۵۰	۱۹۰	۲۰۰	۲۰۳	۱۷۰	۲۲۵	۲۰۰	۱۸۵	۱۹۵	$(10^{-6})a_3$
l/min	۵۰۵	۴۹۵	۴۸۵	۴۸۰	۴۹۵	۵۱۰	۴۷۵	۴۹۰	۴۸۵	$(10^{-4})a_4$
μ U/ml.min	۱۱۰	۱۳۰	۱۲۵	۱۲۸	۱۱۰	۱۲۰	۱۱۵	۱۳۰	۱۲۵	$(10^{-6})a_5$
l/min	۶۵	۸۵	۷۵	۶۵	۸۵	۷۹	۶۵	۸۰	۷۵	$(10^{-3})a_6$
Mg/kg.min ²	۱۰۱	۱۰۹	۱۰۵	۱۱۵	۱۱۲	۱۱۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۰۸	$(10^{-4})k$
Min	۴	۵	۶	۴	۵	۶	۴	۵	۶	τ_1
Min	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	τ_{IG}

AFOSMC، در شکل (۳) نمایش داده شده است. در این شکل عملکرد ضعیف تر کنترل پیش بین هنگام استفاده بیمار مجازی از هیدروکربنات مشهود است.

۴-۲- نتایج شبیه سازی دسته دوم بیماران

در دسته دوم، بیماران مقاومت بیش از حد نسبت به انسولین دارند که این ممکن است ناشی از بیماری های عفونی یا عمل جراحی یا عوامل هورمونی باشد [۳۴]؛ بنابراین برای این دسته $n = 0.071$ و $G_b = 280 \text{ mg/dl}$ و $I_b = 29 \text{ } \mu\text{U/ml}$ در نظر گرفته شده است. نتایج شبیه سازی روش پیشنهادی برای بیمار با وزن ۹۰ کیلوگرم از دسته دوم در شکل (۴) نشان داده شده است. نتایج نشان می دهند کنترل کننده پیشنهادی در مقابل تغییرات فرد به فرد با مشخصه های متفاوت مقاوم بوده است و توانایی مقابله با اغتشاشات وارد شده به سامانه را دارد.

نتایج حاصل از شبیه سازی کنترل کننده مد لغزشی پیشنهادی در بیماران دسته اول در جدول (۳) با نتایج حاصل از کنترل کننده PID، MPC و AFOSMC مقایسه شده است. نتایج ارائه شده نشان می دهند کنترل کننده به خوبی توانسته است با اغتشاشات وارد شده مقابله کند.

همچنین، مقایسه میزان بیشینه و کمینه سطح گلوکز خون در طول دوره شبیه سازی با نتایج کنترل کننده PID، MPC و AFOSMC نشان می دهد کنترل کننده پیشنهادی، سطح بیشینه کمتری نسبت به هر سه روش دیگر داشته است. کمینه سطح گلوکز خون در حد مناسب است. این مطلب بیان می کند کنترل کننده AFOSMC در مقابل حوادث هیپوگلیسمی و هایپوگلیسمی مقاوم است. همچنین، مدت زمان نگه داشتن سطح گلوکز خون در محدوده طبیعی از کنترل کننده دیگر بیشتر بوده است.

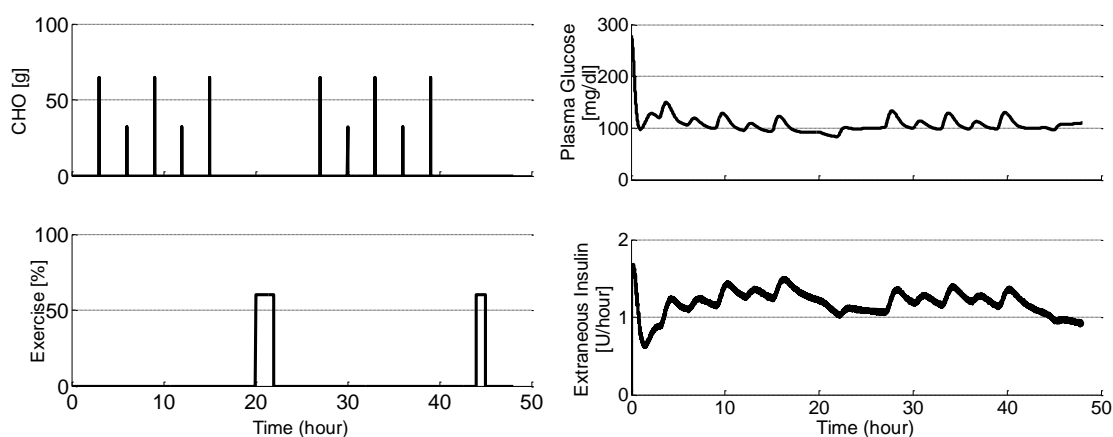
سطح غلظت گلوکز خون بیمار ۱۲۰ کیلوگرمی دسته اول بیماران، حاصل از شبیه سازی روش های PID، MPC و

جدول (۲): ضرایب کنترل کننده های PID و AFISM

PID				AFISM			روش کنترل پارامتر بیمار
k_d	k_i	k_p	η_f, η_g	α	$\bar{\epsilon}_f, \bar{\epsilon}_g, \epsilon_0$	k	
	۰/۰۵	۱/۱				۱/۸	دسته اول
۰/۰۱	۰/۰۱	۱/۲	۰/۱	۰/۱	۰/۰۱	۱	دسته دوم
	۰/۰۱	۱				۳	دسته سوم

دارد؛ اما باز هم بیشینه غلظت گلوکز نسبت به روش پیشنهادی بیشتر است.

در شکل مربوط به PID، کمینه سطح گلوکز خون در ابتدای تزریق انسولین نگران کننده است. کنترل کننده AFOSMC نسبت به دو کنترل کننده دیگر عملکرد بهتری



شکل (۲): نتایج شبیه سازی روش پیشنهادی برای بیمار ۱۲۰ کیلوگرمی دسته اول بیماران. نمودارها به ترتیب، چپ: سطح غلظت گلوکز خون بیمار، چپ پایین: میزان انسولین تزریقی، راست بالا: زمان و میزان وعده غذایی و راست پایین: زمان و میزان ورزش

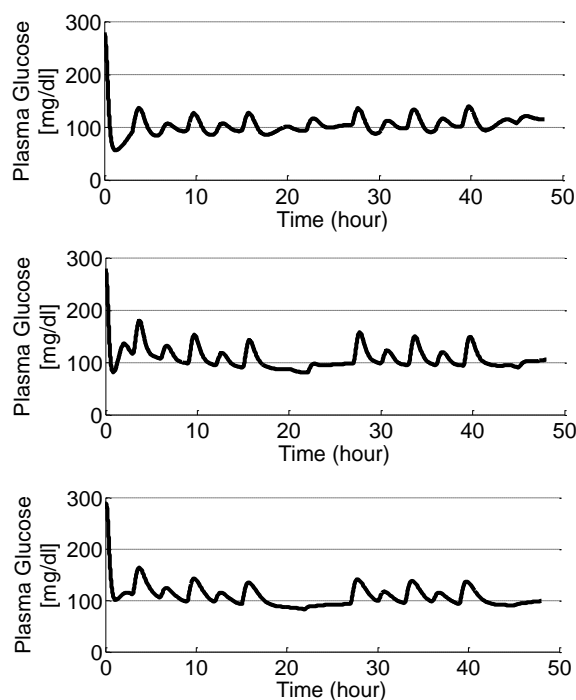
دسته از بیماران به صورت بحرانی بیشتر از حد طبیعی است [۳۴]. پس پارامترهای $n = ۰/۱۴۲$ و $G_b = ۳۰۰ \text{ mg/dl}$ و $I_b = ۲ \mu\text{U/ml}$ انتخاب شده اند. نتایج برای بیمار ۶۰ کیلوگرمی در شکل ۵ نشان داده شده است.

مقایسه نتایج حاصل از AFISM در جدول (۳) با کنترل کننده PID، MPC و AFOSMC، توانایی کنترل کننده پیشنهادی را در مقابله با هایپوگلیسمی نشان می دهد. مدت زمان غلظت طبیعی گلوکز خون نیز از سه روش دیگر بیشتر بوده است. کنترل کننده پیشنهادی افت گلوکز ناشی از فعالیت فیزیکی را به خوبی تشخیص داده و با تزریق میزان کمتری انسولین از هایپوگلیسمی جلوگیری کرده است.

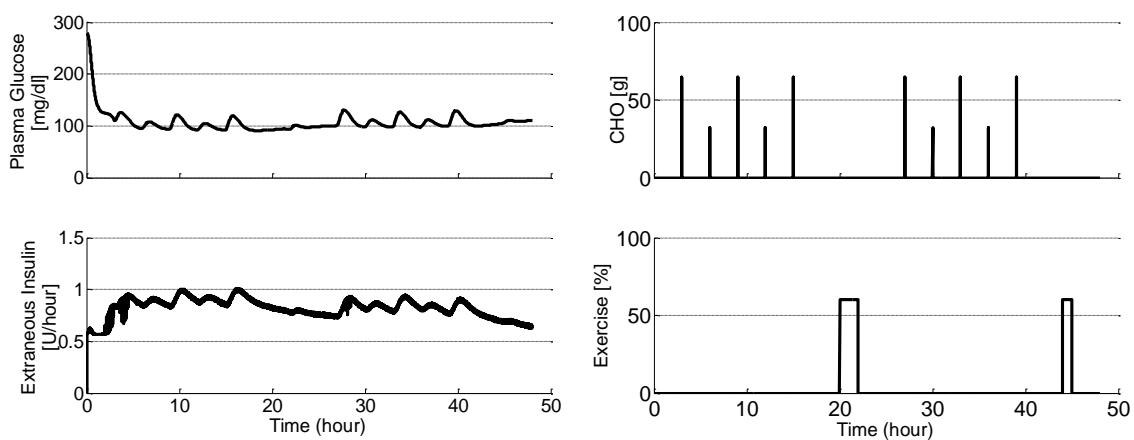
در جدول (۳) نتایج AFISM برای مقایسه با کنترل کننده PID، MPC و AFOSMC برای این دسته نشان داده شده است. کنترل کننده پیشنهادی از لحاظ جلوگیری از حوادث هایپوگلیسمی و هایپوگلیسمی و نیز زمان نگهداری سطح گلوکز خون در رنج طبیعی، عملکرد بهتری از سه روش دیگر داشته است.

۴-۳- نتایج شبیه سازی دسته سوم بیماران

در دسته سوم، سطح انسولین خون بیماران به صورت بحرانی پایین تر از حد طبیعی است؛ این مشکل ممکن است در اثر درمان نشدن بیماری دیابت نوع یک برای مدت طولانی اتفاق افتاده باشد؛ همچنین، سطح گلوکز خون این



شکل (۳): سطح غلظت گلوکز خون بیمار ۱۲۰ کیلوگرمی دسته اول بیماران. نمودارها به ترتیب از بالا به پایین: کنترل MPC، PID و AFOSMC.



شکل (۴): نتایج شبیه‌سازی روش پیشنهادی برای بیمار ۹۰ کیلوگرمی دسته دوم بیماران. نمودارها به ترتیب، چپ: سطح غلظت گلوکز خون بیمار، چپ پایین: میزان انسولین تزریقی، راست بالا: زمان و میزان وعده غذایی و راست پایین: زمان و میزان ورزش.

۵- نتیجه گیری

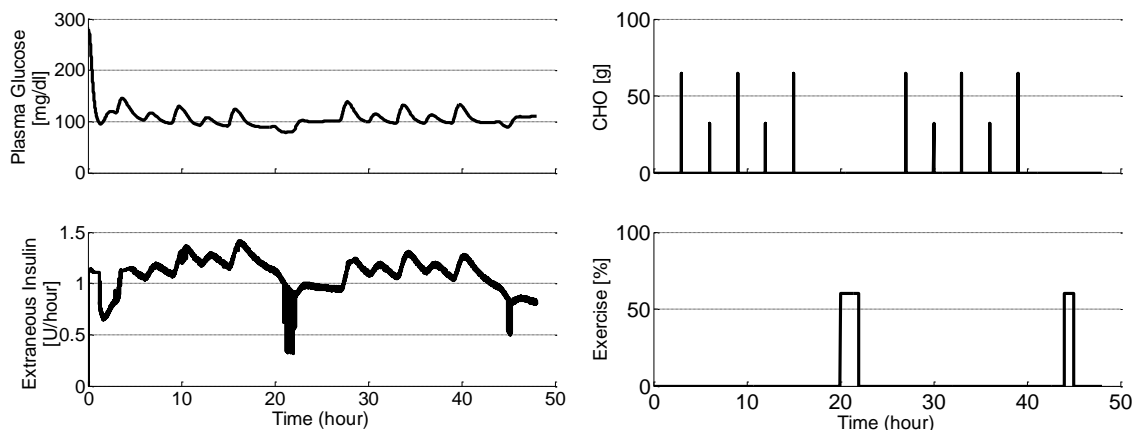
روش‌های تحلیلی کنترل غیرخطی، سازوکار کنترلی امنی را برای نگاه‌داشتن سطح گلوکز خون در محدوده طبیعی فراهم می‌کند. کنترل هم‌زمان اغتشاشات غذایی و فعالیت‌های فیزیکی و ورزشی یکی دیگر از نقاط قوت کنترل‌کننده پیشنهادی است. نتایج ارزیابی کنترل‌کننده نشان داده است در حضور اغتشاشات غذایی و ورزش به خوبی می‌تواند سطح گلوکز خون را در محدوده مطلوب نگه دارد و از بروز

در میان الگوریتم‌های کنترلی آزمایش‌شده تا کنون مدت زمان نگاه‌داری سطح گلوکز خون در محدوده مناسب از معیارهای موفقیت کنترل‌کننده بوده است. کنترل‌کننده مد لغزشی طراحی شده در این مقاله به خوبی کنترل پایداری در ۴۸ ساعت برای ۹ بیمار مجزا ارائه کرده است. کنترل‌کننده مد لغزشی با تخمین پارامترهای غیرخطی مدل و استفاده از

نسبت به انسولین نشان داده است کنترل کننده در برابر تغییرات روزبه روز بیماران که ممکن است حتی با یک فشار عصبی یا مصرف مواد دارویی دچار تغییرات حساسیت نسبت به انسولین شوند، مقاوم است و عملکرد مطلوب خود را از دست نخواهد داد.

پدیده های هیپوگلیسمی و هایپوگلیسمی جلوگیری کند. نتایج ارزیابی کنترل کننده برای ۹ بیمار با پارامترهای فیزیولوژیک متفاوت مقاوم بودن کنترل کننده در برابر تغییرات فرد به فرد بیماران را نشان می دهد.

نتایج ارزیابی کنترل کننده برای سه گروه متفاوت از بیماران با در نظر گرفتن حساسیت های متفاوت بافت بدن



شکل (۵): نتایج شبیه سازی روش پیشنهادی برای بیمار ۶۰ کیلوگرمی دسته سوم بیماران. نمودارها به ترتیب، چپ: سطح غلظت گلوکز خون بیمار، چپ پایین: میزان انسولین تزریقی، راست بالا: زمان و میزان وعده غذایی و راست پایین: زمان و میزان ورزش.

تنظیم فقط یک پارامتر k می توان نتایج خوبی را به دست آورد؛ درحالی که کنترل کننده PID برای هر دسته از بیماران به تنظیم مجدد پارامترها نیاز دارد.

نیازداشتن به تنظیم مجدد پارامترهای کنترل کننده برای بیماران هر دسته از جمله مزایای کنترل کننده پیشنهادی است. ضرایب استفاده شده در این شبیه سازی ها در جدول (۲) نشان داده شده اند. برای کنترل کننده مد لغزشی ارائه شده با

جدول (۳): مقایسه نتایج کنترل هر سه دسته بیماران

معیار مقایسه بیمار	بیشینه سطح گلوکز خون				کمینه سطح گلوکز خون				مدت زمان غلظت طبیعی گلوکز خون			
	(mg/dl)				(mg/dl)				(hour)			
	AFOSMC	MPC	PID	AFOSMC	AFOSMC	MPC	PID	AFOSMC	AFOSMC	MPC	PID	AFOSMC
۱	۱۳۶	۱۳۹	۱۸۰	۱۶۳	۸۷	۵۶	۸۰	۸۲	۴۳	۴۰	۳۸	۴۱
۲	۱۳۹	۱۳۵	۱۷۶	۱۵۸	۸۸	۷۱	۷۸	۸۶	۴۱	۴۳	۳۹	۴۰
۳	۱۴۰	۱۶۸	۱۸۵	۱۶۸	۷۰	۴۲	۶۸	۷۰	۴۲	۳۷	۳۷	۴۱
۴	۱۳۶	۱۴۰	۱۸۲	۱۵۱	۸۳	۵۸	۷۱	۸۰	۴۲	۴۱	۳۹	۴۱
۵	۱۳۱	۱۴۴	۱۷۰	۱۴۸	۹۱	۹۰	۸۷	۹۲	۴۱	۴۱	۳۸	۴۲
۶	۱۳۳	۱۴۳	۱۶۹	۱۵۵	۹۰	۸۴	۸۵	۸۷	۴۲	۴۱	۳۹	۴۰
۷	۱۳۶	۱۳۶	۱۷۳	۱۴۸	۸۷	۵۷	۷۳	۷۹	۴۳	۳۹	۴۰	۴۲
۸	۱۳۷	۱۳۰	۱۷۵	۱۵۳	۸۱	۵۱	۶۹	۷۶	۴۳	۴۴	۴۰	۴۲
۹	۱۴۶	۱۴۳	۱۸۸	۱۷۲	۷۹	۶۳	۷۴	۷۷	۴۱	۳۸	۳۷	۳۹

دامنه اغتشاشات و به اشباع رفتن سیگنال کنترلی باعث عملکرد ضعیف سامانه حلقه بسته می شود که از محدودیت های فیزیولوژیک بدن بیمار است. براساس نتایج شبیه سازی، کنترل کننده پیشنهادی قادر است اثر اغتشاشات خارجی که دامنه آنها در محدوده فیزیولوژیک بدن است را تا حد مناسبی به خوبی کاهش دهد.

نکته درخور توجه در پیاده سازی این روش این است که CGM استفاده شده در عمل ممکن است نتواند در هر لحظه داده ای را در اختیار کنترل کننده قرار دهد؛ به زبان ساده تر، سیگنال خروجی CGM در زمان گسسته باشد. در این صورت می توان از یک نگه دارنده مرتبه صفر^{۱۲} (ZOH) برای پیوسته سازی سطح غلظت گلوکز اندازه گیری شده استفاده کرد.

پیوست

فرضیه ۱: تابع $g(x,t)$ مثبت است؛ بنابراین، می توان نوشت $g(x,t) \geq \delta_0$ که δ_0 ثابت حقیقی مثبت است.

اثبات قضیه ۱: تابع کاندید لیاپانوف (پ) را در نظر بگیرید.

$$V(t) = \frac{1}{2} [s^2(t) + \frac{1}{\eta_f} \tilde{\theta}_f^T(t) \tilde{\theta}_f(t) + \frac{1}{\eta_g} \tilde{\theta}_g^T(t) \tilde{\theta}_g(t)] \quad (پ)$$

$\tilde{\theta}_f(t)$ و $\tilde{\theta}_g(t)$ خطای تخمین پارامترهای سامانه فازی و با (پ) و (پ) تعریف می شوند.

$$\tilde{\theta}_f(t) = \theta_f^*(t) - \theta_f(t) \quad (پ)$$

$$\tilde{\theta}_g(t) = \theta_g^*(t) - \theta_g(t) \quad (پ)$$

اگر از (پ) مشتق بگیریم، داریم:

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) &= s(t)\dot{s}(t) + \frac{1}{\eta_f} \tilde{\theta}_f^T(t) \dot{\tilde{\theta}}_f(t) + \frac{1}{\eta_g} \tilde{\theta}_g^T(t) \dot{\tilde{\theta}}_g(t) \\ &= s(t)\dot{s}(t) - \frac{1}{\eta_f} \tilde{\theta}_f^T(t) \dot{\theta}_f(t) - \frac{1}{\eta_g} \tilde{\theta}_g^T(t) \dot{\theta}_g(t) \end{aligned} \quad (پ)$$

اگر از (۱۸) مشتق گرفته شود، می توان نوشت:

$$\begin{aligned} \dot{s}(t) &= \dot{x}_d(t) + \alpha \dot{e}_t(t) - f(x,t) - d(t) \\ &\quad - [g(x,t) - \hat{g}(x,t, \theta_g)] u(t) - \hat{g}(x,t, \theta_g) u(t) \end{aligned} \quad (پ)$$

با اضافه کردن (پ) به (پ) داریم:

یکی دیگر از نکات درخور ذکر، احتیاج نداشتن روش پیشنهادی به مدل تخمین زده بیرون خط از بیمار است و دینامیک سامانه تحت کنترل به صورت روی خط با سیستم های فازی تخمین زده می شود. این موضوع یکی از چالش های روش های متداول MPC است. روش کنترل پیش بین به مدل تخمین زده از بیمار احتیاج دارد و همچنین، عملکرد آن در روزهای مختلف، متفاوت است؛ زیرا دینامیک انسولین-گلوکز برای یک فرد تغییرات روزبه روز دارد. در روش پیشنهادی این مشکل رفع شده است؛ زیرا تخمین مدل به صورت روی خط انجام می شود. در مقابل این مزیت ها، حجم محاسبات روش پیشنهادی نسبت به روش PID، MPC و AFOSMC بیشتر است؛ اما چون در پیاده سازی زمان واقعی زمان نمونه برداری در حد دقیقه است، حجم محاسبات نمی تواند خللی در پیاده سازی و اجرای روش پیشنهادی ایجاد کند.

همچنین، توانایی مقابله با کاهش گلوکز خون ناگهانی در طول مدت آزمون و جلوگیری از افزایش بیش از حد سطح گلوکز خون بعد از صرف غذا در مقایسه با کنترل کننده PID، MPC و AFOSMC در جدول (۳) مقایسه شده است. عملکرد بهتر کنترل کننده پیشنهادی مشهود است. در قضیه ۱ اثبات شد اگر دامنه اغتشاشات کران دار باشد، تمام سیگنال های سامانه حلقه بسته، کران دار و سامانه حلقه بسته پایدار است؛ اما از نظر عملی، اگر بیمار مقدار بسیار زیادی هیدروکربنات مصرف کند، غلظت گلوکز خونسش مانند انسان سالم بسیار بالا خواهد رفت. در این صورت، کنترل کننده میزان تزریق انسولین را تا حد اشباع بالا می برد تا بتواند غلظت گلوکز را به مقدار مطلوب برگرداند؛ اما چون سیگنال کنترلی به اشباع رفته است، اثر اغتشاش به خوبی کاهش نمی یابد. در اینجا اندازه اغتشاش محدود است؛ اما به دلیل وجود محدودیت های پیاده سازی و نه کنترل کننده تأثیر چشمگیری بر خروجی سامانه می گذارد. در مثالی دیگر، فرد بیمار تا آخرین توان خود ورزش سنگین داشته باشد. در این صورت، سطح گلوکز به شدت افت می کند. کنترل کننده جز قطع کردن تزریق انسولین کاری نمی تواند بکند؛ بنابراین، حذف نشدن اثر اغتشاش در این حالت ها به عملکرد کنترل کننده مربوط نیست. بزرگ بودن

با مقایسه (۳۶)، (۳۷) و (پ۱۵)، معادله (پ۱۶) نوشته می شود.

$$\dot{V}(t) = s(t)u_0(t) - s(t)u_c(t)g(x,t) - s(t)\varepsilon_f(t) - s(t)\varepsilon_g(t)u_{eq}(t) - ks(t)\text{sign}(s(t)) \quad (\text{پ}16)$$

فرضیه ۱ را می توان به شکل رابطه (پ۱۷) بازنویسی کرد.

$$g(x,t)s^2(t) \geq \delta_0 |s(t)|^2 > 0 \quad (\text{پ}17)$$

با ضرب $\frac{[\bar{\varepsilon}_f + \bar{\varepsilon}_g |u_{eq}(t)| + |u_0(t)|]}{\delta_0 |s(t)|}$ در (پ۱۷) داریم

$$g(x,t)s^2(t) \frac{[\bar{\varepsilon}_f + \bar{\varepsilon}_g |u_{eq}(t)| + |u_0(t)|]}{\delta_0 |s(t)|} \quad (\text{پ}18)$$

$$\geq |s(t)|[\bar{\varepsilon}_f + \bar{\varepsilon}_g |u_{eq}(t)| + |u_0(t)|] > 0$$

از (پ۱۶) و (پ۱۸) نتیجه می شود که

$$\dot{V}(t) \leq -ks(t)\text{sign}(s(t)) < 0 \quad (\text{پ}19)$$

نامعادله (پ۱۹) نشان می دهد که نه تنها $s(t)$ بلکه خطاهای تخمین توابع $f(x,t)$ و $g(x,t)$ نیز به سمت صفر میل می کنند.

مراجع

- [1] J. T. Sorensen, "A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes," Ph.D. Dept. Chem. Eng., Cambridge, Massachusetts Institute of Technology (MIT), 1985.
- [2] F. J. Doyle, et al., "Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms," Diabetes. Care, Vol. 37, No. 5, pp. 1191-1197, 2014.
- [3] N. Magdelaine, et al., "A Long-Term Model of the Glucose-Insulin Dynamics of Type 1 Siabetes," IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. 62. No. 6, pp. 1546-1552, 2015.
- [4] A. Roy, R. S. Parker, "Dynamic Modeling of Exercise Effects on Plasma Glucose and Insulin Levels," J. Diabetes. Sci. Technol., Vol. 1, No. 3, pp. 338-347, 2007.
- [5] S. Laxminarayan, et al. "Use of a Food and Drug Administration-Approved Type 1 Diabetes Mellitus Simulator to Evaluate and Optimize a Proportional-Integral-Derivative Controller," Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 6, No. 6, pp. 1401-1412, 2012.
- [6] J. E. Youssef, et al., "A Controlled Study of the Effectiveness of an Adaptive Closed-Loop Algorithm to Minimize Corticosteroid-Induced

$$\begin{aligned} \dot{s}(t) = & -k\text{sign}(s(t)) - [f(x,t) + d(t) - \hat{f}(x,t,\theta_f)] \\ & - [g(x,t) - \hat{g}(x,t,\theta_g)]u_{eq}(t) + u_0(t) \\ & - g(x,t)u_c(t) \end{aligned} \quad (\text{پ}6)$$

براساس معادلات (پ۷) و (پ۸)، معادله (پ۶) به صورت (پ۹) بازنویسی می شود.

$$f(x,t) + d(t) - \hat{f}(x,t,\theta_f) = \hat{f}^*(x,t,\theta_f^*) - \hat{f}(x,t,\theta_f) + \varepsilon_f \quad (\text{پ}7)$$

$$g(x,t) - \hat{g}(x,t,\theta_g) = \hat{g}^*(x,t,\theta_g^*) - \hat{g}(x,t,\theta_g) + \varepsilon_g \quad (\text{پ}8)$$

$$\begin{aligned} \dot{s}(t) = & -k \text{sign}(s(t)) - [\hat{f}^*(x,t,\theta_f^*) - \hat{f}(x,t,\theta_f)] \\ & - [\hat{g}^*(x,t,\theta_g^*) - \hat{g}(x,t,\theta_g)]u_{eq}(t) + u_0(t) \\ & - g(x,t)u_c(t) - \varepsilon_f(t) - \varepsilon_g(t)u_{eq}(t) \end{aligned} \quad (\text{پ}9)$$

با ضرب $s(t)$ در (پ۹)، معادله (پ۱۰) به دست می آید.

$$\begin{aligned} \dot{s}(t)s(t) = & -ks(t)\text{sign}(s(t)) - [\hat{f}^*(x,t,\theta_f^*) \\ & - \hat{f}(x,t,\theta_f)]s(t) \\ & - [\hat{g}^*(x,t,\theta_g^*) - \hat{g}(x,t,\theta_g)]u_{eq}(t)s(t) \\ & + u_0(t)s(t) - g(x,t)u_c(t)s(t) \\ & - \varepsilon_f(t)s(t) - \varepsilon_g(t)u_{eq}(t)s(t) \end{aligned} \quad (\text{پ}10)$$

را می توان به صورت (پ۱۱) و (پ۱۲) محاسبه کرد.

$$\hat{f}^*(x,t,\theta_f^*) - \hat{f}(x,t,\theta_f) = \phi_f^T(x(t))[\theta_f^*(t) - \theta_f(t)] = \phi_f^T(x(t))\tilde{\theta}_f(t) \quad (\text{پ}11)$$

$$\hat{g}^*(x,t,\theta_g^*) - \hat{g}(x,t,\theta_g) = \phi_g^T(x(t))[\theta_g^*(t) - \theta_g(t)] = \phi_g^T(x(t))\tilde{\theta}_g(t) \quad (\text{پ}12)$$

با جایگزینی (پ۱۱) و (پ۱۲) در (پ۱۰) داریم:

$$\begin{aligned} s(t)\dot{s}(t) = & -ks(t)\text{sign}(s(t)) - s(t)\phi_f^T(x(t))(\tilde{\theta}_f(t)) \\ & - s(t)u_{eq}(t)\phi_g^T(x(t))(\tilde{\theta}_g(t)) + s(t)u_0(t) \\ & - s(t)u_c(t)g(x,t) - s(t)\varepsilon_f(t) \\ & - s(t)\varepsilon_g(t)u_{eq}(t) \end{aligned} \quad (\text{پ}13)$$

با استفاده از (پ۱۳) و (پ۱۳)، معادله (پ۱۳) به صورت (پ۱۴) بازنویسی می شود.

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) = & -ks(t)\text{sign}(s(t)) + s(t)u_0(t) \\ & - s(t)u_c(t)g(x,t) - s(t)\varepsilon_f(t) \\ & - s(t)\varepsilon_g(t)u_{eq}(t) \\ & - \tilde{\theta}_f^T(t) \left[\frac{1}{\eta_f} \dot{\theta}_f(t) + s(t)\phi_f(x(t)) \right] \\ & - \tilde{\theta}_g^T(t) \left[\frac{1}{\eta_g} \dot{\theta}_g(t) + s(t)u_{eq}(t)\phi_g(x(t)) \right] \end{aligned} \quad (\text{پ}14)$$

- [18] B. S. Leon, et al., "Inverse Optimal Neural Control of Blood Glucose Level for Type 1 Diabetes Mellitus Patients," *J. Franklin. Institute. Eng. Appl. Math.*, Vol. 349, No. 5, pp. 1851-70, 2012.
- [19] D. U. Campos-Delgado, et al., "Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route," *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.*, Vol. 53, No. 11, pp. 2201-2210, 2006.
- [20] D. Boiroux, et al., "Adaptive Control in an Artificial Pancreas for People with Type 1 Diabetes," *Control Engineering Practice*, Vol. 58, pp. 332-342, 2017.
- [21] I. Ahmad, et al. "An Adaptive Backstepping Based Non-Linear Controller for Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes Patients," *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 47, pp. 49-56, 2019.
- [22] B. P. Kovatchev, et al., "In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes," *J Diabetes Sci Technol.*, Vol. 3, No. 1, pp. 44-55, 2009.
- [23] J. J. E. Slotine, W. Li, "Applied Nonlinear Control," prentice-Hall Englewood Cliffs, NJ, 1991.
- [24] M. Khodabandeh, "Backstepping Sliding Mode Control for Quadrotor by Eliminating Load Disturbance Effect and Estimating Inertia with Adaptive Method," *Electrical Engineering Journal of Tabriz University*, Vol. 47, No. 2, pp. 775-783, 1396 (in Persian).
- [25] V. Utkin, J. Guldner, J. Shi, "Sliding Mode Control in Electro-Mechanical Systems," CRC press, 2009.
- [26] V. I. Utkin, "Sliding Mode Control Design Principles and Applications to Electric Drives," *IEEE Trans. Ind. Elect.*, Vol. 40, No. 1, pp. 23-36, 1993.
- [27] A. Abdolahi, "Design and Implementation of Improved Reduced-Order Sliding Mode Controller with PI Control," *Electrical Engineering Journal of Tabriz University*, Vol. 46, No. 2, pp. 209-219, 1395 (in Persian).
- [28] A. J. Healey, D. Lienard, "Multivariable Sliding Mode Control for Autonomous Diving and Steering of Unmanned Underwater Vehicles," *IEEE journal of Oceanic Engineering*, Vol. 18, No. 3, pp. 327-339, 1993.
- [29] B. S. Leon, et al., "Subcutaneous Neural Inverse Optimal Control for an Artificial Pancreas," *The International Joint Conference on Neural Networks*, pp. 1-8, 2013.
- [30] R. Femat, et al., "Weighting Restriction for Intravenous Insulin Delivery on T1DM Patient via H Control" *IEEE Trans. Auto. Sci. Eng.*, Vol. 6, No. 2, pp. 239-247, 2009.
- [31] G. S. A. Facchinetti, C. Cobelli, "Modeling the Error of Continuous Glucose Monitoring Sensor Stress Hyperglycemia in Type 1 Diabetes," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 5, no. 6, pp. 1312-1326, 2011.
- [7] K. Lunze, et al., "Blood Glucose Control Algorithms for Type 1 Diabetic Patients: A Methodological Review," *Biomed. Signal. Proces.*, Vol. 8, No. 2, pp. 107-119, 2013.
- [8] A. Makroglou, et al., "Delay Differential Equation Models In Diabetes Modeling: A Review," *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2009.
- [9] S. M. Lynch, B. W. Bequette, "Estimation-Based Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics: A Simulation Study," 27th Annual IEEE Bioengineering Conference Proceedings, 2001.
- [10] R. Gillis, et al., "Glucose Estimation and Prediction Through Meal Responses Using Ambulatory Subject Data for Advisory Mode Model Predictive Control," *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1, No. 6, pp. 825-833, 2007.
- [11] H. Heydarinejad, H. Delavari, "Adaptive Fractional Order Sliding Mode Controller Design for Blood Glucose Regulation-4-3," *Theory and Applications of Non-integer Order Systems*, pp. 449-465, 2017.
- [12] I. B. Abbes, et al., "A Closed-Loop Artificial Pancreas Using a Proportional Integral Derivative with Double Phase Lead Controller Based on a New Nonlinear Model of Glucose Metabolism," *J. Diabetes. Sci. Technol.*, Vol. 7, No. 3, pp. 699-707, 2013.
- [13] R. Gondhalekar, et al., "Periodic-Zone Model Predictive Control for Diurnal Closed-Loop Operation of an Artificial Pancreas," *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 7, No. 6, pp. 1446-1460, 2013.
- [14] M. Messori, et al., "Individualized Model Predictive Control for the Artificial Pancreas: In Silico Evaluation of Closed-Loop Glucose Control," *IEEE Control Systems*, Vol. 38, No. 1, pp. 86-104, 2018.
- [15] G. P. Forlenza, et al., "Fully Closed-Loop Multiple Model Probabilistic Predictive Controller Artificial Pancreas Performance in Adolescents and Adults in a Supervised Hotel Setting," *Diabetes technology & therapeutics*, Vol. 20, No. 5, pp. 335-343, 2018.
- [16] G. P. Forlenza, et al., "Application of Zone Model Predictive Control Artificial Pancreas During Extended Use of Infusion Set and Sensor: A Randomized Crossover-Controlled Home-Use Trial," *Diabetes Care*, 2017.
- [17] G. P. Forlenza, et al., "Erratum. Application of Zone Model Predictive Control Artificial Pancreas During Extended Use of Infusion Set and Sensor: A Randomized Crossover-Controlled Home-Use Trial," *Diabetes Care* Vol. 40, No. 11, p. 1606, 2017.

- [33] L. X. Wang, "A Course in Fuzzy System and Control," 1997.
- [34] H. Khaloozadeh, " Optimal Blood Glucose-Insulin Control of Type 1 Diabetic Patient Based on Nonlinear Delayed Models," Control Journal, Vol. 8, No. 4, pp. 31-41, 1393 (in Persian).
- [35] E. F. Camacho, C. B. Alba, "Model Predictive Control," Springer Science & Business Media, 2013.
- Data: Critical Aspects Discussed through Simulation Studies," Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 4, No. 1, pp. 4-14, 2010.
- [32] C. S. Chiu, "Derivative and Integral Terminal Sliding Mode Control for a Class of MIMO Nonlinear Systems," Automatica, Vol. 48, No. 2, pp. 316-326, 2012.

¹ Hypoglicemia

² Hyperglycemia

³ Dalla Man

⁴ Hovorka

⁵ Bergman

⁶ Palumbo

⁷ Panunzi

⁸ De Gaetano

⁹ Facchinetti

¹⁰ Calibration error

¹¹ Variance (σ^2)

¹² Zero order hold