

Neural Adaptive Control of an Artificial Pancreas for People with Type 1 Diabetes Under Saturated Insulin Injection Rate

Sadegh Rezaei^{1,2}, M.Sc, Mohsen Parsa^{1,2}, Assistant Professor

¹Department of Electrical Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

²Digital Processing and Machine Vision Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

sadeghrezaee923@yahoo.com, mohsen.parsa@pel.iaun.ac.ir

Abstract

It is essential to control vital variables in patients whose natural control system has been compromised for some reason. One of these vital variables is blood glucose levels. Unfortunately, in people with diabetes (blood sugar), blood glucose levels are not regulated properly. To compensate for this lack, in recent years, several studies and efforts have been made to build and improve the function of the artificial pancreas to control blood sugar. The presence of factors such as multiple uncertainties due to physiological differences in individuals, various activities during the day, delayed effects of carbohydrates on blood sugar levels, stress and exercise make controlling the artificial pancreas a challenging system. But one of the most important challenges in this area, which has not been less addressed in the literature is the limitation on the allowable dose of insulin injected into the artificial pancreas for patients with type 1 diabetes. On the one hand, injecting a high dose of insulin can cause problems such as hyperglycemia issues and on the other hand, injecting a negative dose of insulin is meaningless. In this paper, after selecting the Bergman model and considering the existence of asymmetric saturation in the actuator, the back-stepping control method is used and it is combined with an adaptive technique to improve the controller performance. Finally, simulation results depict that in the presence of large step disturbance, the insulin rate remains in the allowed band of zero to 20 mU/min, and the blood glucose level does not exceed the appropriate level 130mg/dl.

Keywords: adaptive neural network control, artificial pancreas, asymmetric actuator saturation, Bergman model

Received: 20 November 2021

Revised: 3 January 2022

Accepted: 22 January 2022

Corresponding Author: Dr. Mohsen Parsa

Citation: S. Rezaei, M. Parsa, "Neural adaptive control of an artificial pancreas for people with type 1 diabetes under saturated insulin injection rate", Journal of Intelligent Procedures in Electrical Technology, vol. 14, no. 56, pp. 1-12, June 2023 (in Persian).

کنترل تطبیقی عصبی پانکراس مصنوعی برای بیماران دیابت نوع یک با در نظر گرفتن محدودیت در نرخ انسولین تزریقی

صادق رضائی^{۱،۲}، کارشناسی ارشد، محسن پارسا^{۱،۲}، استادیار

۱- دانشکده مهندسی برق - واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۲- مرکز تحقیقات پردازش دیجیتال و بینایی ماشین - واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

sadeghrezae923@yahoo.com, mohsen.parsa@pel.iaun.ac.ir

چکیده: کنترل متغیرهای حیاتی در افراد بیمار که سیستم کنترل طبیعی آن‌ها به دلایلی با مشکل مواجه شده، امری ضروری است. یکی از این متغیرهای حیاتی سطح گلوکز خون است و متأسفانه در افرادی که دچار بیماری دیابت (بیماری قند خون) هستند تنظیم سطح گلوکز خون به درستی صورت نمی‌گیرد. در جهت جبران این فقدان، در سال‌های گذشته تحقیقات و تلاش‌های متعددی جهت ساخت و بهبود عملکرد پانکراس مصنوعی به جهت کنترل قند خون انجام گرفته است. وجود عواملی مانند نامعینی‌های متعدد که ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیکی در اشخاص، فعالیت‌های گوناگون در طول روز، اثرگذاری با تاخیر کربوهیدرات‌ها در میزان قند خون بدن، استرس و ورزش، کنترل پانکراس مصنوعی را به موضوعی پر چالش تبدیل کرده است. اما یکی از چالش‌های مهم در این حوزه که کمتر در تاریخچه به آن پرداخته شده است، وجود محدودیت در دُز مجاز تزریق انسولین در پانکراس مصنوعی برای بیماران دیابت نوع یک است. از سویی تزریق دُز بالا می‌تواند مشکلاتی مانند هایپرگلیسمی را در بیماران به وجود آورد و از سوی دیگر تزریق دُز منفی انسولین بی‌معنا است. در این مقاله پس از انتخاب مدل برگمن و در نظر گرفتن وجود اشباع نامتقارن در عملگر، از روش کنترل گام به عقب و تلفیق آن با تکنیک تطبیقی برای بهبود عملکرد کنترل‌کننده استفاده شده و پایداری سیستم حلقه‌بسته تضمین می‌گردد. در انتها با کمک نتایج شبیه‌سازی نشان داده می‌شود که با وجود اغتشاش پله‌ای بزرگ، دُز انسولین تزریقی در محدوده مجاز بین صفر تا ۲۰ میلی واحد بر دقیقه باقی مانده و سطح گلوکز خون از محدوده مناسب ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر فراتر نمی‌رود.

کلمات کلیدی: اشباع نامتقارن محرک، پانکراس مصنوعی، کنترل تطبیقی شبکه عصبی، مدل برگمن

تاریخ ارسال مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۹

تاریخ بازنگری مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲

نام نویسنده‌ی مسئول: دکتر محسن پارسا

نشانی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات پردازش دیجیتال و بینایی ماشین - دانشگاه آزاد اسلامی - نجف‌آباد - ایران

۱- مقدمه

دیابت یک بیماری گسترده است و هر ساله میلیاردها دلار برای درمان آن هزینه می‌شود. مطالعات حاکی از آن است که تعداد بیماران دیابتی در سراسر جهان تا سال ۲۰۴۰ ممکن است به ۶۴۳ میلیون نفر برسد در حالی که این تعداد در سال ۱۹۹۵ از ۱۳۵ میلیون بیمار بسیار کمتر بود، که از این تعداد حدود ۵ درصد تا ۱۵ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و ۸۵ درصد تا ۹۵ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع دو هستند [۱،۲]. پانکراس یا لوزالمعده، یک اندام در مرکز شکم است و در پشت معده قرار دارد. کار اصلی غده پانکراس تولید آنزیم‌های لازم برای هضم غذا بوده ولی یکی از کارهای فرعی آن تولید هورمون انسولین است. این هورمون نقش اساسی در متابولیسم گلوکز خون در بدن را ایفا می‌کند. انسولین هورمونی است که توسط سلول‌های بتا واقع در جزایر لانگرهانس لوزالمعده ترشح می‌گردد. وجود این هورمون برای سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها بسیار ضروری است. نقش اصلی انسولین در بدن پایین آوردن قند خون توسط ساز و کارهای مختلف است. هنگام خوردن غذا، ترشح انسولین افزایش یافته و گلوکز از خون به داخل عضلات، کبد و سلول‌های چربی منتقل می‌شوند [۳]. اگر انسولین در بدن ترشح نشود و یا بافت‌ها یا سلول‌های بدن در مقابل دریافت انسولین از خود مقاومت نشان دهند، میزان غلظت گلوکز خون افزایش می‌یابد و در نتیجه بیمار دچار هایپرگلیسمی خواهد شد. در واقع هایپرگلیسمی زمانی رخ می‌دهد که سطح قند خون در آزمایش ناشتای هشت ساعته به بالای ۱۲۶ برسد. همچنین اگر مقدار قند خون در آزمایش‌های تصادفی^۱ و یا آزمایش‌های ناشتای ۲ ساعته^۲ به بالای ۲۰۰ برسد، باز هم هایپرگلیسمی رخ خواهد داد [۴،۵]. در نقطه مقابل نیز چنانچه میزان غلظت قند خون از حد معمول کاهش یابد و یا بافت‌ها و سلول‌ها در مقابل دریافت انسولین از خود مقاومت نشان ندهند، بدن دچار هیپوگلیسمی خواهد شد. در واقع وقتی میزان قند خون در بدن به کمتر از ۶۰ برسد هیپوگلیسمی در بدن شخص بیمار اتفاق می‌افتد. علت وقوع هیپوگلیسمی ممکن است مصرف بیش از حد انسولین یا قرص‌های ضد دیابت خوراکی، مصرف غذایی بسیار کم یا فعالیت‌های شدید بدنی باشد. مقدار نرمال سطح قندخون ناشتا برای افراد سالم کمتر از ۱۰۰ و برای افراد دیابتی بین ۷۰ تا ۱۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر است. در دیابت نوع یک بیمار به دلیل کمبود انسولین در بدن میزان قند خون بالایی دارد و به دلیل عدم وجود سلول‌های بتای پانکراس، انسولین تولید شده توسط پانکراس برای حفظ غلظت گلوکز در حد طبیعی نیست. این در حالی است که در دیابت نوع دو، بدن در برابر انسولین مقاوم است. مبتلایان به دیابت نوع یک باید مرتباً در طول روز میزان گلوکز خون خود را اندازه‌گیری کرده و بر مبنای آن اندازه مناسبی از انسولین را به خود تزریق کنند ولی این کار بسیار خسته‌کننده و دردآور است. نتیجه این که محققان از مدت‌ها قبل به دنبال خودکار کردن این روند هستند که نتیجه آن به‌وجود آمدن پانکراس مصنوعی است. در پانکراس مصنوعی که در واقع یک سیستم حلقه‌بسته است، نیازی به خواندن مقادیر از مانیتور یا نمایشگر گلوکز مداوم^۳ (CGM) نبوده و با محاسبه‌ی برخط میزان هورمون، انسولین مورد نیاز توسط پمپ به فرد تزریق می‌گردد. در حال حاضر به دلایل مختلف اعم از کمبود و یا نقص داده‌ها (مانند وضعیت هورمونی و میزان غذای مصرفی) و یا عدم وجود یک الگوریتم مناسب که به تخمین دقیق دوز انسولین بپردازد، باعث گردیده که استفاده قطعی این سیستم به‌عنوان جایگزین کامل پانکراس طبیعی وجود نداشته باشد [۶]. تاکنون الگوریتم‌های متعددی برای تنظیم سطح غلظت گلوکز خون طراحی و بررسی شده‌اند؛ از جمله در برخی از تحقیقات با توجه به توانایی پیش‌بینی رخدادهای آینده و اتخاذ اعمال کنترلی از روش کنترل‌کننده پیش‌بین^۴ برای کنترل پانکراس مصنوعی استفاده شده است که در مقایسه با سایر روش‌های کنترلی، این روش زمان صرف شده در هیپوگلیسمی و هایپرگلیسمی را کاهش می‌دهد [۷،۸]. همچنین کنترل‌کننده مدل پیش‌بین خطی و غیرخطی ارائه شده در مرجع [۹] مبتنی بر مدل گلوکز-انسولین پارکر طراحی شده است. در مرجع [۱۰] یک کنترل‌کننده مد لغزشی فازی تطبیقی برای تنظیم سطح گلوکز خون ارائه شده است. دینامیک این سیستم با استفاده از سیستم‌های کنترل منطبق فازی^۵ به‌صورت آنلاین مشخص می‌شود. با توجه به مزایای مطلوب این روش مانند پایداری کلی، ردیابی خوب و مقاوم بودن در برابر نامعینی‌ها به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۱]. در مرجع [۱۲] به طراحی قانون کنترل فیدبک مبتنی بر رویت‌گر برای ایجاد پایداری در سیستم‌های غیرخطی نامعین پرداخته شده است. متعاقباً از روش توسعه یافته برای تنظیم غلظت گلوکز پلاسمای خون در بیماران دیابتی نوع یک استفاده می‌شود. هدف اصلی طراحی پیشنهادی، مقابله با مسائل مربوط به تغییرات پارامتری داخل بیمار و عدم دسترسی به کلیه‌ی متغیرهای

حالت برای اندازه‌گیری است. همچنین در مرجع‌های [۱۳، ۱۴]، برای مدل مینیمال برگمن با استفاده از فیدبک خروجی پویا H-بی‌نهایت، یک طرح کنترلی با استفاده از روش مستقیم لیاپانوف و نابرابری ماتریس‌های خطی ارائه شده است. در مرجع [۱۵] از مجموعه فازی نوع دو جهت ارزیابی مفهومی در تجزیه و تحلیل وضعیت قند خون و کنترل آن استفاده شده است. روش کنترل بهینه غیرخطی با استفاده از فیدبک هوشمند شبکه‌های عصبی در مرجع [۱۶] ارائه شده است. در مرجع [۱۷] کنترل‌کننده تناسبی-انتگرالی-مشتقی (PID) مرتبه کسری برای کنترل گلوکز خون در بیماران دیابتی و با استفاده از مدل مینیمال افزوده شده، طراحی شده که مزیت اصلی آن نسبت به کنترل‌کننده PID عدم حساسیت نسبت به تغییرات پارامترها است و عدم اثبات پایداری کنترل‌کننده از نقاط ضعف آن است [۱۸]. در مرجع [۱۹] از روش کنترل مقاوم-تطبیقی مبتنی بر رویت‌گر حالت برای کنترل قند خون بیماران دیابت نوع یک استفاده شده و پایداری سیستم حلقه بسته توسط روش دوم لیاپانوف تضمین گردیده است. کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع یک در حضور نامعینی‌های ساختاری و بی‌ساختار بر اساس توابع تقریب‌زن فازی مجهز شده به الگوریتم تطبیق در مرجع [۲۰] مطالعه شده است. در مرجع [۲۱] جهت کم اثر کردن نامعینی‌های ذاتی در مدل بیمار، کنترل‌کننده‌های فازی نوع دو عمومی با برش‌های آلفا پیشنهاد شده و برای پیش‌بینی میزان قند خون در ساعت‌های بعدی از یک سیستم شبکه عصبی به همراه یک مدل رگرسیون خطی استفاده گردیده است. همان‌طور که از پژوهش‌های مرور شده برداشت می‌گردد، اگرچه روش‌های کنترلی متعددی در تاریخچه مورد مطالعه قرار گرفته است، اما بر خلاف اهمیت دُز انسولین تزریقی، در پژوهش‌های پیشین محدودیت دُز انسولین تزریقی که راستای جلوگیری از هایپرگلیسمی و هیپوگلیسمی بسیار موثر است، در حین طراحی کنترل‌کننده و همچنین اثبات پایداری آن در نظر گرفته نشده است. از این‌رو، در این مقاله با در نظر گرفتن مدل اشباع عملگر نامتقارن در حین طراحی کنترل‌کننده علاوه بر ممانعت از بروز تزریق دُزهای غیرمجاز انسولین، به‌صورت هم‌زمان شرط اساسی پایداری حلقه بسته نیز بیان شده است. در ادامه در بخش ۲ ریاضی مربوط به سیستم‌های غیرخطی با فیدبک اکید و همچنین مدل‌سازی اشباع عملگر و در بخش ۳ مدل غیرخطی مدل برگمن برای بیان غلظت انسولین-گلوکز پلاسما ارائه می‌گردد. در بخش ۴ طراحی‌کننده مناسب مبتنی بر روش پس‌گام و همچنین تکنیک تطبیقی برای کاهش اثر اشباع عملگر مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در ادامه در بخش‌های ۵ و ۶ به ترتیب نتایج شبیه‌سازی روش پیشنهادی در محیط سیمولینک و نتیجه‌گیری ارائه می‌گردد.

۲- مقدمات ریاضی

سیستم غیرخطی فیدبک اکید در رابطه (۱) را در نظر بگیرید:

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(\bar{x}_i) + g_i(\bar{x}_i)x_{i+1} + d_i(\bar{x}_n, t), i = 1, 2, \dots, n-1 \\ \dot{x}_n = f_n(\bar{x}_n) + g_{n0}(\bar{x}_n)u(v(t)) + d_{n0}(\bar{x}_n, t) \\ y = x_1 \end{cases} \quad (1)$$

که در آن x_1 تا x_n متغیرهای حالت، $v(t) \in \mathbb{R}$ و $y \in \mathbb{R}$ به ترتیب متغیرهای ورودی و خروجی سیستم هستند. همچنین بردارها و سیگنال‌های d_{n0} اغتشاشات خارجی نامعلوم اما محدود به‌صورت زیر در نظر گرفته می‌شوند:

$$\bar{x}_i = [x_1, \dots, x_i]^T \in \mathbb{R}^i, i = 1, \dots, n \quad (2)$$

$$d_{n0}(\bar{x}_n, t), d_i(\bar{x}_n, t), i = 1, \dots, n-1 \quad (3)$$

همچنین تابع‌های زیر هموار هستند:

$$\begin{cases} f_i(\bullet) \\ g_i(\bullet) \quad i = 1, \dots, n \\ g_{n0}(\bar{x}_n) \end{cases} \quad (4)$$

در رابطه (۱)، $u(v)$ ورودی سیستم اشباع شده بوده که به‌صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$u(v) = \text{sat}(v) = \begin{cases} u^- & v < u^- \\ v & u^- \leq v \leq u^+ \\ u^+ & v > u^+ \end{cases} \quad (5)$$

که در آن u^+ و u^- به ترتیب مرزهای بالا و پایین محرک هستند. در این قسمت دو نکته زیر بیان می‌شود:

الف- نکته اول: رابطه بین کنترل اعمال شده $u(t)$ و ورودی کنترل $v(t)$ وقتی که $v(t)=u^-$ و $v(t)=u^+$ است، دارای گوشه‌های تیز است. بنابراین روش گام به عقب نمی‌تواند به‌طور مستقیم از نظر تئوری استفاده شود. به‌جای استفاده از مدل اشباع (5)، در این مقاله از یک مدل هموار غیرخطی اشباع نامتقارن با فرم زیر استفاده می‌شود:

$$u(v) = u_M \times \text{erf}\left(\frac{\sqrt{\pi}}{2u_M} v\right) \quad (6)$$

که در آن:

$$u_M = \left(u^+ + \frac{u^-}{2}\right) + \left(u^+ - \frac{u^-}{2}\right) \text{sing}(v) \quad (7)$$

u^+ و u^- مرزهای بالا و پایین محرک هستند، $\text{sing}(\bullet)$ تابع علامت استاندارد است و $\text{erf}(\bullet)$ تابع خطای گاوسی است.

ب- نکته دوم: اگر $|u^-| = |u^+|$ مدل اشباع متقارن به‌دست می‌آید و اگر $|u^-| \neq |u^+|$ باشد، می‌توان یک محرک اشباع نامتقارن را مدل کرد.

ج- تعریف اول: تابع خطا $\text{erf}(x)$ (که تابع خطای گاوسی نیز نامیده می‌شود) یک تابع سیگموئید به‌صورت زیر است

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt \quad (8)$$

برای تسهیل طراحی کنترل، تابع زیر را تعریف می‌شود:

$$\Delta(v) = u - cv \quad (9)$$

که در آن c عددی مثبت و u و v توابع برحسب t هستند. بر اساس رابطه (9) خواهیم داشت:

$$u = cv + \Delta(v) \quad (10)$$

با جایگذاری رابطه (10) در رابطه (1) داریم:

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(\bar{x}_i) + g_i(\bar{x}_i) x_{i+1} + d_i(t), & i: 1, 2, \dots, n-1 \\ \dot{x}_n = f_n(\bar{x}_n) + g_n(\bar{x}_n) [cv + \Delta(v)] + d_n(t) \\ y = x_1 \end{cases} \quad (11)$$

در ادامه توجه به ویژگی تقریب کلی و قدرت یادگیری بالای شبکه‌های عصبی پایه شعایی تخمین رفتارهای پیچیده، نامعینی-های ایجاد شده ناشی از مدل اشباع نامتقارن توسط این شبکه‌ها تخمین زده خواهد شد. با فرض $f(x)$ به عنوان یک تابع هموار و تابع فعال‌سازی $\varphi(x)$ می‌توان نوشت:

$$f(x) = W^T \varphi(x) + \varepsilon \quad (12)$$

که در آن ε یک بردار خطای تقریبی و W ماتریس وزن‌ها است. در بخش چهار قانون تطبیق برای تعیین ماتریس وزن‌ها مبتنی بر روش لیانوف ارائه خواهد شد.

۳- مدل ریاضی سیستم انسولین-گلوکز

مدل برگمن برای بیان غلظت انسولین-گلوکز پلاسما، که به مدل مینیمال نیز معروف است، به‌منظور بررسی و آنالیز نتیجه تست‌های تحمل گلوکز در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی استفاده بسیار متداولی دارد. این مدل توسط دکتر ریچارد ان برگمن ارائه شده و توسط او و همکارانش از دهه ۷۰ میلادی به بعد در حال گسترش است. این مدل یک توصیف کمی و صرفه‌جویانه از غلظت انسولین-گلوکز ارائه می‌دهد که این موضوع نیز دلیل اصلی نام‌گذاری آن بوده است. این مدل ریاضی با حداقل پارامترهای ممکن از داده‌های تجربی نزد محققان بسیار محبوب است چرا که در عین سادگی قدرت توصیف پارامترهای

مختلف فیزیولوژیکی را دارد. این مدل از یک محفظه گلوکز تشکیل می‌شود که انسولین پلاسما از طریق یک محفظه تاخیر عمل نموده و جذب خالص گلوکز را تحت تاثیر قرار می‌دهد. معادلات مدل برگمن مطابق مرجع [۲۰] به صورت زیر بیان می‌شوند:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -p_1 x_1 - x_2 (x_1 + G_b) + d(t) \\ \dot{x}_2 &= -p_2 x_2 + p_3 x_3 \\ \dot{x}_3 &= -n (x_3 + I_b) + u \end{aligned} \quad (13)$$

که در آن x_1 اختلاف غلظت گلوکز خون با حالت نرمال آن G_b ، x_2 مصرف گلوکز در بافت‌ها و x_3 اختلاف غلظت انسولین آزاد پلاسما با مقدار نرمال آن یعنی I_b است. p_1 ، p_2 ، p_3 و n به ترتیب ثابت میزان جذب گلوکز مستقل از انسولین، نرخ ثابت نشان-دهنده کاهش خود به خود جذب گلوکز، میزان افزایش وابسته به انسولین در میزان مصرف گلوکز و میزان فروپاشی انسولین پلاسما هستند. همچنین در این مدل u ، ورودی سیستم و در واقع نرخ تزریق انسولین بوده و خروجی سیستم همان اختلاف سطح گلوکز خون با حالت نرمال آن خروجی سیستم است.

۴- طراحی کنترل کننده با در نظر گرفتن اشباع عملگر و اثبات پایداری

همان‌طور که بیان شد علم پزشکی با چالش‌های زیادی در به کارگیری پانکراس مصنوعی مانند عملکرد غیرخطی، نامعین و اغتشاشات خارجی درگیر است. اما اشباع انسولین تزریق به عنوان یکی از چالش‌های مهم در این حوزه مورد توجه ویژه این مقاله قرار گرفته است. برای ایجاد یک پانکراس مصنوعی با عملکردی مناسب، در این بخش از کنترل گام به عقب با توجه به مدل برگمن استفاده شده است. همچنین تاثیرات اشباع میزان تزریق انسولین ورودی به کمک روش تکنیک تطبیقی تعدیل شده و اثبات پایداری انجام خواهد گرفت. بلوک دیاگرام کلی از نحوه ساختار کنترلی به کار رفته در این مقاله در شکل (۱) نمایش داده شده است.

۴-۱- گام اول

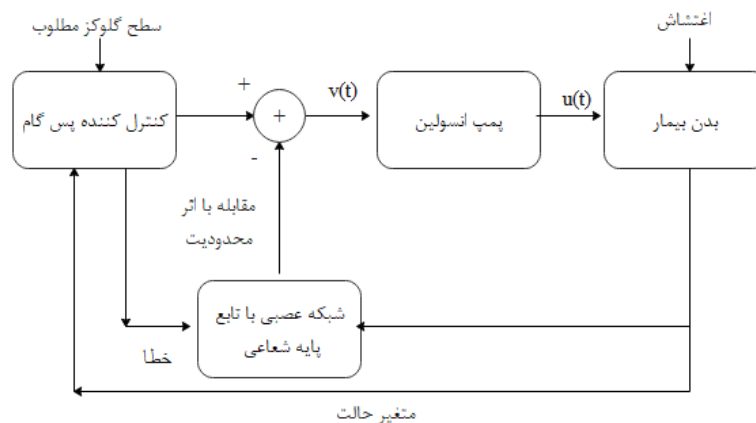
ابتدا معادله اول مدل مینیمال برگمن در نظر گرفته می‌شود:

$$\dot{x}_1 = -p_1 x_1 - x_2 (x_1 + G_b) + d(t) \quad (14)$$

در این رابطه جمله غیرخطی $x_2(x_1 + G_b)$ و یک اغتشاش $d(t)$ وجود دارد. همچنین برای محاسبه خطای ردیابی باید مقدار نقطه y_d را برای سطح گلوکز مورد نظر معرفی شود. متغیر e_1 نیز به گونه‌ای انتخاب می‌شود که به صفر نزدیک شود یعنی x_1 به y_d نزدیک شود.

$$e_1 = x_1 - y_d \quad (15)$$

با مشتق گیری از طرفین رابطه (۱۵) داریم:



شکل (۱): بلوک دیاگرام کلی از نحوه ساختار کنترلی پیشنهادی

Figure (1): Block diagram of the proposed control structure

$$\dot{e}_1 = -p_1(e_1 + y_d) - x_2(e_1 + y_d + G_b) + d(t) - \dot{y}_d \quad (16)$$

در ادامه یک ورودی کنترل مجازی ϕ_1 به جای x_2 اعمال می‌شود و تفاوت بین ورودی کنترل مجازی و متغیر واقعی با e_2 در زیر بیان می‌شود.

$$e_2 = x_2 - \phi_1 \quad (17)$$

با قرار دادن e_2 در رابطه (16) خواهیم داشت:

$$\dot{e}_1 = -p_1 e_1 - p_1 y_d - (e_2 + f_1)(e_1 + y_d + G_b) + d(t) - \dot{y}_d \quad (18)$$

از ساده کردن رابطه (16)، رابطه ذیل به دست می‌آید:

$$\dot{e}_1 = -p_1 e_1 - p_1 y_d - e_1 e_2 - y_d e_2 - \phi_1 e_1 - \phi_1 y_d - G_b e_2 - G_b \phi_1 + d(t) - \dot{y}_d \quad (19)$$

در این مرحله تابع کاندید لیاپانوف برای اثبات پایداری کنترل مجازی گام اول از نظر متغیرهای حالت به صورت زیر ارائه می‌شود:

$$V_1 = \frac{1}{2} e_1^2 \quad (20)$$

با در نظر گرفتن مشتق رابطه (20) و اعمال e_1 در آن رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\dot{V}_1 = e_1 (-p_1 e_1 - p_1 y_d - e_1 e_2 - y_d e_2 - \phi_1 e_1 - \phi_1 y_d - G_b e_2 - G_b \phi_1 + d(t) - \dot{y}_d) \quad (21)$$

رابطه (21) را می‌توان به صورت زیر ساده کرد:

$$\dot{V}_1 = -(e_1 + y_d + G_b) e_1 e_2 - p_1 x_1 e_1 - e_1 (y_d - d(t) + \phi_1 (e_1 + y_d + G_b)) \quad (22)$$

حال مقدار ورودی کنترل مجازی ϕ_1 را برابر زیر انتخاب می‌کنیم:

$$\phi_1 = (c_1 e_1 - p_1 x_1 - \dot{y}_d + d(t)) \times \frac{1}{e_1 + y_d + G_b} \quad (23)$$

بنابراین رابطه (21) برابر خواهد بود با:

$$\dot{V}_1 = -c_1 e_1^2 - (e_1 + y_d + G_b) e_1 e_2 \quad (24)$$

با توجه به رابطه (24) و قضیه پایداری لیاپانوف، پایداری رابطه (14) اثبات گردید.

۲-۴- گام دوم

در این مرحله معادله دوم معادله برگمن را با نظر گرفتن یک ورودی کنترل مجازی ϕ_2 به جای x_3 و تعریف خطای e_3 به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$\dot{x}_2 = -p_2 x_2 + p_3 x_3 \quad (25)$$

$$e_3 = x_3 - \phi_2 \quad (26)$$

با گرفتن مشتق از طرفین رابطه (18) و گسترش آن با استفاده از رابطه (25) داریم:

$$\dot{e}_2 = \dot{x}_2 - \dot{\phi}_1 \quad (27)$$

$$\dot{e}_2 = -p_2 e_2 - p_2 \phi_1 + p_3 e_3 + p_3 \phi_2 - \dot{\phi}_1 \quad (28)$$

سپس تابع کاندید لیاپانوف برای اثبات پایداری گام دوم را به صورت زیر پیشنهاد می‌کنیم:

$$V_2 = V_1 + \frac{1}{2} e_2^2 \quad (29)$$

با مشتق گرفتن از رابطه (29) و جایگذاری رابطه‌های (24) و (26) معادله زیر به دست می‌آید:

$$\dot{V}_2 = -c_1 e_1^2 - (e_1 + y_d + G_b) e_1 e_2 + e_2 (-p_2 e_2 - p_2 \phi_1 + p_3 e_3 + p_3 \phi_2 - \dot{\phi}_1) \quad (30)$$

که به شکل ساده‌تر می‌توان نوشت:

$$\dot{V}_2 = -c_1 e_1^2 - p_2 e_2^2 + p_3 e_2 e_3 - e_2 ((e_1 + y_d + G_b) e_1 + p_2 \phi_1 - p_3 \phi_2 + \dot{\phi}_1) \quad (31)$$

حال ϕ_2 را به صورت زیر انتخاب می‌کنیم:

$$\varphi_2 = \frac{1}{p_3} [(e_1 + y_d + G_b)e_1 + p_2\varphi_1 + \dot{\varphi}_1] \quad (32)$$

نهایتاً V_2 را می‌توان به شکل ساده شده زیر نوشت:

$$\dot{V}_2 = -c_1e_1^2 - p_2e_2^2 + p_3e_2e_3 \quad (33)$$

۳-۴- گام سوم

در این مرحله قسمت سوم مدل برگمن را در نظر می‌گیریم:

$$\dot{x}_3 = -n(x_3 + I_b) + u \quad (34)$$

با جایگذاری \dot{x}_3 در رابطه (۱۳) معادله جدیدی به وجود می‌آید که اشباع ورودی در آن لحاظ شده است:

$$\dot{x}_3 = -nx_3 + cv(t) + \Delta(v) - nI_b \quad (35)$$

با گرفتن مشتق از طرفین رابطه (۲۶) و جایگذاری رابطه (۳۵) در آن می‌توان نوشت:

$$\dot{e}_3 = -nx_3 + cv(t) + \Delta(v) - nI_b - \dot{\varphi}_2 = c \left(\frac{1}{c}(-nx_3 - \dot{\varphi}_2) + v(t) + \frac{\Delta(v) - nI_b}{c} \right) \quad (36)$$

که در آن $v(t)$ ورودی کنترلی طراحی است. با استفاده از ویژگی شبکه‌های عصبی با تابع پایه شعاعی تقریب زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$\frac{1}{c} [p_3e_2 - nx_3 - \dot{\varphi}_2] \approx W^{*T} \varphi(x) + \varepsilon \quad (37)$$

که در آن W^* بردار وزنی ایده‌آل و ε خطای تقریبی معادله است. با در نظر گرفتن \hat{W} به عنوان تقریبی از W^* خطای تقریب را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

$$\tilde{W} = \hat{W} - W^* \quad (38)$$

با انتخاب ثابت‌های c ، \bar{c} و Δ به ترتیب برابر کران پایین و بالای c و کران بالای $\Delta(v)$ هستند. با در نظر گرفتن رابطه (۳۹)، می‌توان ورودی کنترلی مجازی را به صورت رابطه (۴۰) نوشت:

$$\xi^* = \frac{\bar{\Delta} + nI_b}{c} + \varepsilon^* \quad (39)$$

$$v(t) = \left(-\hat{W}^T \varphi(x) - \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \hat{\xi} - ke_3 \right) \quad (40)$$

که در آن $\lambda > 0$ ، $K > 0$ است. لازم به ذکر است که کران‌های c ، \bar{c} و Δ در اجرای کنترلی کننده پیشنهادی مورد نیاز نیست و فقط برای اهداف تحلیلی مورد استفاده می‌شوند. از جایگزینی کردن رابطه‌های (۳۷) و (۴۰) در رابطه (۳۶) داریم:

$$\dot{e}_3 = c \left(p_3e_2 + W^{*T} \varphi(x) + \varepsilon - \hat{W}^T \varphi(x) - \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \hat{\xi} - ke_3 + \frac{\Delta(v) + nI_b}{c} \right) \quad (41)$$

با توجه به رابطه (۳۸)، رابطه (۴۱) را می‌توان به شرح زیر بازنویسی کرد

$$\dot{e}_3 = c \left(p_3e_2 + \tilde{W}^T \varphi(x) - \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \hat{\xi} - ke_3 + \frac{\Delta(v) + nI_b}{c} + \varepsilon \right) \quad (42)$$

تابع کاندید لیاپانوف برای اثبات پایداری گام آخر به صورت رابطه آورده شده در زیر انتخاب می‌شود:

$$V_3 = V_2 + \frac{1}{2c} e_3^2 + \frac{1}{2} \tilde{W}^T \beta^{-1} \tilde{W} + \frac{1}{2E} \tilde{\xi}^T \tilde{\xi} \quad (43)$$

که در آن $\beta^T = \beta$ و $E < 0$ است. با مشتق‌گیری از رابطه (۴۳) و جایگذاری رابطه (۴۲) در آن به رابطه (۴۴) می‌رسیم:

$$\dot{V}_3 = -c_1e_1^2 - p_2e_2^2 + e_3 \left(-\tilde{W}^T \varphi(x) - \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \hat{\xi} - ke_3 + \frac{\Delta(v) + nI_b}{c} + \varepsilon \right) + \tilde{W}^T \beta^{-1} \dot{\tilde{W}} + \frac{1}{E} \tilde{\xi}^T \dot{\tilde{\xi}} \quad (44)$$

با توجه به کران‌های ذکر شده برای پارامترها می‌توان نامساوی زیر را نوشت:

$$\dot{V}_3 \leq -e_3 \tilde{W}^T \varphi(x) - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \hat{\xi} - ke_3^2 + |e_3| \left| \frac{\bar{\Delta} + nI_b}{c} + \varepsilon \right| + \tilde{W}^T \beta^{-1} \dot{\tilde{W}} + \frac{1}{E} \tilde{\xi}^T \dot{\tilde{\xi}} \quad (45)$$

همچنین با استفاده از ویژگی استفاده شده در (38)، نامساوی زیر به دست می آید:

$$\dot{V}_3 \leq -ke_3^2 - e_3 \tilde{W}^T \varphi(x) - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \tilde{\xi} - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \xi^* + |e_3| \xi^* + \tilde{W}^T \beta^{-1} \dot{\tilde{W}} + \frac{1}{E} \tilde{\xi}^T \dot{\tilde{\xi}} \quad (46)$$

با در نظر گرفتن رابطه (47) و با استفاده از ویژگی تابع $\tanh(\cdot)$ و جایگذاری آن در رابطه (46) داریم:

$$0 \leq |e_3| - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \leq 0.278\lambda \quad (47)$$

$$\dot{V}_3 \leq -ke_3^2 - \tilde{W}^T \varphi(x) e_3 - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \tilde{\xi} + 0.278\lambda \xi^* + \tilde{W}^T \beta^{-1} \dot{\tilde{W}} + \frac{1}{E} \tilde{\xi}^T \dot{\tilde{\xi}} \quad (48)$$

از سوی به سادگی می توان نتیجه گرفت که:

$$\tilde{\xi} = \hat{\xi} - \xi^* \Rightarrow \dot{\tilde{\xi}} = \dot{\hat{\xi}} \quad (49)$$

$$\tilde{W} = \hat{W} - W^* \Rightarrow \dot{\tilde{W}} = \dot{\hat{W}} \quad (50)$$

با قرار دادن رابطه های (49) و (50) در رابطه (51)، داریم:

$$\dot{V}_3 \leq -ke_3^2 + \tilde{W}^T \beta^{-1} \left(\dot{\hat{W}} - \beta \varphi(x) e_3 \right) + \tilde{\xi}^T \left(\frac{1}{E} \dot{\hat{\xi}} - e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) \right) + 0.278\lambda \xi^* \quad (51)$$

با انتخاب قوانین تطبیقی آورده شده در زیر و جایگذاری آن در رابطه (51) می توان نوشت:

$$\dot{\hat{W}} = \beta \left(\varphi(x) e_3 - \delta_1 \hat{W} \right) \quad (52)$$

$$\dot{\hat{\xi}} = E \left(e_3 \tanh\left(\frac{e_3}{\lambda}\right) - \delta_2 \hat{\xi} \right) \quad (53)$$

$$\dot{V}_3 \leq -ke_3^2 - \delta_1 \tilde{W}^T \dot{\hat{W}} - \delta_2 \tilde{\xi}^T \dot{\hat{\xi}} + 0.278\lambda \xi^* \quad (54)$$

همچنین با استفاده از رابطه (38) می توان جمله دوم سمت راست نامساوی (54) را به صورت زیر نوشت:

$$-\tilde{W}^T \dot{\hat{W}} = -\tilde{W}^T (\tilde{W} + W^*) = -\tilde{W}^T \tilde{W} - \tilde{W}^T W^* \leq -\tilde{W}^T \tilde{W} + \frac{\tilde{W}^T \tilde{W}}{2} + \frac{W^{*T} W^*}{2} = -\frac{\tilde{W}^T \tilde{W}}{2} + \frac{W^{*T} W^*}{2} \quad (55)$$

به طریق مشابه:

$$-\tilde{\xi}^T \dot{\hat{\xi}} \leq -\frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2} + \frac{\xi^{*T} \xi^*}{2} \quad (56)$$

با قرار دادن رابطه های (55) و (56) در رابطه (54) داریم:

$$\dot{V}_3 \leq -ke_3^2 - \delta_1 \frac{\tilde{W}^T \tilde{W}}{2} - \delta_2 \frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2} + \delta_1 \frac{W^{*T} W^*}{2} + \delta_2 \frac{\xi^{*T} \xi^*}{2} + 0.278\lambda \xi^* \quad (57)$$

حال رابطه (58) را می توان به روابط زیر گسترش داد:

$$-ke_3^2 = -2ck \frac{1}{2c} e_3^2 \leq -2ck \frac{1}{2c} e_3^2 \quad (58)$$

$$-\delta_1 \frac{\tilde{W}^T \tilde{W}}{2} \leq -\delta_1 \bar{\lambda}^{-1} (\beta^{-1}) \frac{\tilde{W}^T \beta^{-1} \tilde{W}}{2} \quad (59)$$

$$-\delta_2 \frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2} = -\delta_2 E \frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2E} \quad (60)$$

با اعمال نتایج حاصل در رابطه (58) می توان نوشت:

$$\dot{V}_3 \leq -2ck \frac{1}{2c} e_3^2 - \delta_1 \bar{\lambda}^{-1} (\beta^{-1}) \frac{\tilde{W}^T \beta^{-1} \tilde{W}}{2} - \delta_2 E \frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2E} + \delta_1 \frac{W^{*T} W^*}{2} + \delta_2 \frac{\xi^{*T} \xi^*}{2} + 0.278\lambda \xi^* \quad (61)$$

بدیهی است که:

$$\Upsilon = \min(2ck, \delta_1 \bar{\lambda}^{-1}(\beta^{-1}), \delta_2 E) \quad (62)$$

$$\dot{V}_3 \leq -\Upsilon \left(\frac{1}{2c} e_3^2 + \frac{\tilde{W}^T \beta^{-1} \tilde{W}}{2} + \frac{\tilde{\xi}^T \tilde{\xi}}{2E} \right) + \delta_1 \frac{W^{*T} W^*}{2} + \delta_2 \frac{\xi^{*T} \xi^*}{2} + 0.278 \lambda \xi^* \quad (63)$$

$$\dot{V}_3 \leq -\Upsilon V_3 + \chi \quad (64)$$

از رابطه (۶۳) می‌توان نتیجه گرفت که V_3 کراندار است و با توجه به رابطه‌های (۲۰)، (۲۹) و (۴۲) می‌توان نتیجه گرفت که خطای کنترل در ناحیه محدود باقی‌خواهند ماند. از این‌رو به پایداری کراندار یکنواخت سیستم حلقه بسته پیشنهادی در حضور اشباع عملگر تضمین می‌گردد.

۵- نتایج شبیه‌سازی

با توجه به آن که هدف اصلی این مقاله به چالش کشیدن کنترل‌کننده در حضور محدودیت در عملگر بوده و با توجه به آن که در پژوهش‌های پیشین مقاله‌ای که به‌صورت خاص موضوع محدودیت روی عملگر را بررسی کرده باشد، موجود نبود، تصمیم بر آن گرفته شد که در این بخش شبیه‌سازی یک‌بار با حضور و یک‌بار بدون حضور محدودیت در عملگر پیاده‌سازی شود. در حالتی که محدودیت در عملگر وجود ندارد، بخش‌های مربوط به شبکه عصبی از شبیه‌سازی حذف گردیده تا صرفاً رفتار کنترل‌کننده پس-گام که روشی پرکاربرد در این حوزه است، روشن گردد. اما در حالتی که اشباع در شبیه‌سازی وجود دارد، بخش‌های مربوط به شبکه عصبی پیشنهاد شده در مقاله بدون تغییر در کنترل‌کننده، وارد شبیه‌سازی شده‌اند تا اثرهای آن بر عملکرد پاسخ بررسی گردد. در این بخش پانکراس مصنوعی با در نظر گرفتن مقادیر عددی پارامترهای مدل مطابق مرجع [۲۲] عبارت‌اند از:

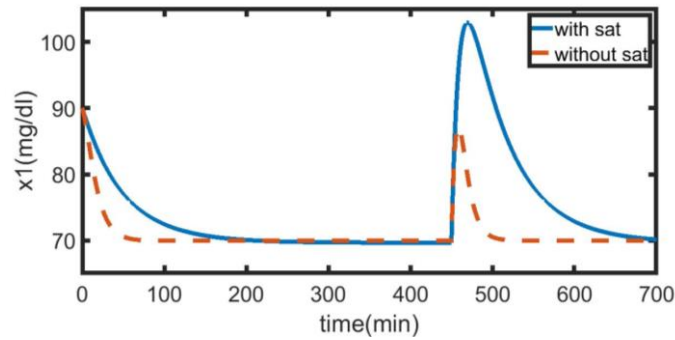
$$\begin{cases} p_1 = 0.0001 \text{ min}^{-1}, p_2 = 0.019 \text{ min}^{-1}, p_3 = 0.000051 \text{ mUL}^{-1} \text{ min}^{-2} \\ n = 5.54 \text{ min}^{-1} \\ I_b = 7 \text{ mUL}^{-1} \\ G_b = 70 \text{ mMOLL}^{-1} \end{cases}$$

همچنین ضرایب کنترل‌کننده تطبیقی با محدودیت‌های مورد نظر و با سعی و خطا در جدول (۱) آمده است. در این شبیه‌سازی مقادیر اولیه متغیرهای حالت x_1, x_2 و x_3 به ترتیب برابر ۹۰ میلی-گرم بر دسی-لیتر، ۰/۰۱۸۸ بر دقیقه و ۷ میلی-یونیت بر لیتر در نظر گرفته شده‌اند. همچنین با توجه به این که حجم مخازن پمپ تزریق انسولین با محدودیت مواجه هستند از یک اشباع عملگر ورودی با محدوده ۰ تا ۲۰ میلی واحد بر دقیقه استفاده شده است. اغتشاش خارجی (وعده غذایی) وارد شده به سیستم به‌صورت تابع پله‌ای در زمان ۴۵۰ دقیقه با واحد میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در نظر گرفته شده است. در این شبیه‌سازی از شبکه عصبی پایه شعاعی با تعداد پنج نرون و تابع توزیع گوسی نرمال به عنوان تابع‌های فعال‌سازی استفاده شده است. شبکه‌های عصبی پایه شعاعی دارای یک لایه ورودی، یک لایه پنهان و یک لایه خروجی هستند و در این شبیه‌سازی شبکه عصبی با ساختار ذکر شده به‌کار گرفته شده است. مطابق شکل (۲) می‌توان دید که در صورت وجود اشباع در عملگر و به‌کارگیری روش کنترلی پیشنهادی، سطح گلوکز خون در حضور اغتشاش خارجی در زمان مناسب به حالت مطلوب خود برمی‌گردد. البته با ورود اغتشاش خارجی در صورت وجود اشباع در عملگر میزان انحراف سطح گلوکز از سطح مطلوب بیشتر از حالتی است که اشباع در عملگر وجود ندارد. با توجه به محدود بودن توانای کنترل‌کننده در حالت وجود اشباع، این ضعف عملکرد طبیعی بوده اما نکته قابل توجه این است.

Table (1): Parameters of the proposed controller

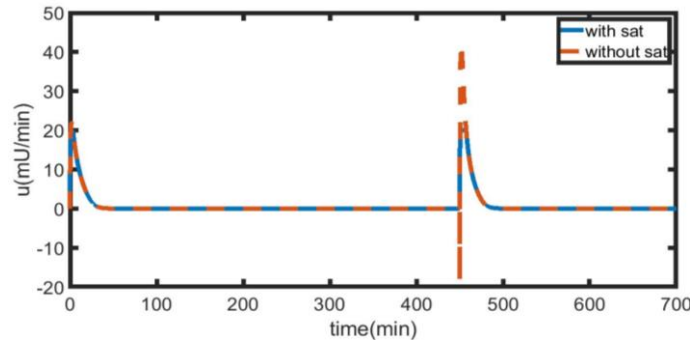
جدول (۱): پارامترهای کنترل‌کننده پیشنهادی

پارامتر	مقدار	پارامتر	مقدار
β	۰/۰۱	E	۳/۲
δ_1	۱	Λ	۱۰
δ_2	۰/۵	K	۰/۲۵



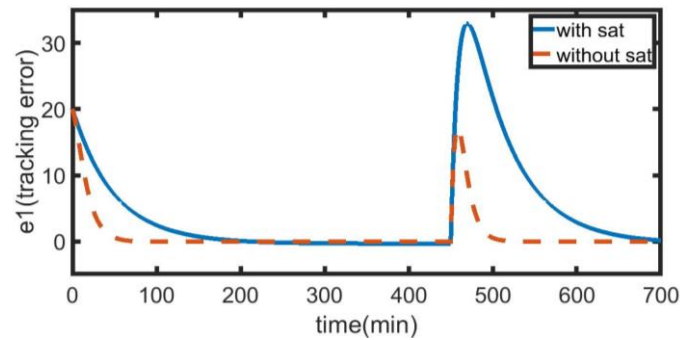
شکل (۲): سطح گلوکز خون با وجود و عدم وجود اشباع در عملگر

Figure (2): The blood glucose with or without saturation in the actuator



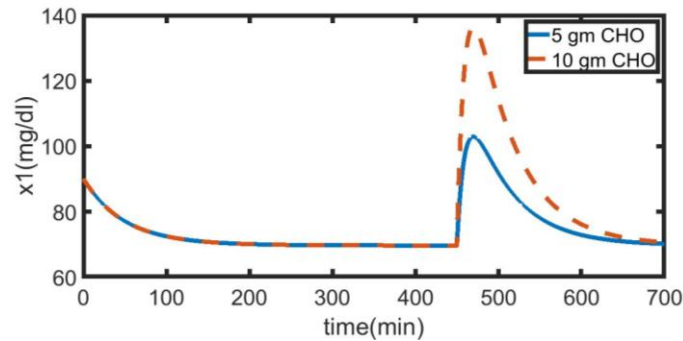
شکل (۳): نرخ انسولین تزریق شده با وجود و عدم وجود اشباع در عملگر

Figure (3): The injected insulin rate with or without saturation in the actuator



شکل (۴): خطای ردیابی با وجود و عدم وجود اشباع در عملگر

Figure (4): The tracking error with or without saturation in the actuator



شکل (۵): بررسی عملکرد کنترل کننده در مقابله با اغتشاش بزرگ (مصرف دو برابری کربوهیدرات نسبت به حالت عادی) بر روی سطح گلوکز خون

Figure (5): Evaluation of controlling performance against large perturbation (twice the consumption of carbohydrates compared to normal) on blood glucose level

در شکل (۳) دُز انسولین تزریق شده در دو حالت وجود و عدم وجود عملگر نمایش داده شده است. در این شکل به خوبی مشاهده می‌گردد که در صورت عدم وجود عملگر در زمان اعمال اغتشاش نیاز به اعمال دُز منفی و همچنین دُز بالاتر از دُز مجاز وجود دارد که مورد اول غیرقابل اجرا و مورد دوم منجر به عوارض ذکر شده در بخش مقدمه برای بیمار می‌گردد. در شکل (۴) نیز خطای ردیابی در دو حالت نمایش داده شده است. به منظور بررسی توانایی عملکرد کنترل‌کننده با وجود اشباع در عملگر، در شبیه‌سازی دیگری میزان وعده غذایی به دو برابر حالت عادی خود افزایش داده شده است. با فرض ۵ گرم کربوهیدرات حالت عادی در استفاده از غذا، در این شبیه‌سازی ۱۰ گرم کربوهیدرات به عنوان ورودی اغتشاش در نظر گرفته شده است. در شکل (۵) مشاهده می‌گردد که کنترل‌کننده پیشنهادی در حضور محدودیت در دُز تزریقی توانسته در زمان مناسب سطح گلوکز خون را به حالت نرمال بازگرداند.

۶- نتیجه‌گیری

سطح گلوکز خون بدن یکی از متغیرهای بسیار مهم در کیفیت زندگی و سلامت انسان است و این موضوع در مورد افرادی که مبتلا به دیابت هستند، ضرورت بیشتری پیدا می‌کند. از این رو، در سال‌های اخیر پژوهش‌های گسترده‌ای روی طراحی و کنترل پانکراس مصنوعی صورت گرفته است. اما یکی از نکاتی که در این حوزه به آن کمتر پرداخته شده، در نظر گرفتن محدودیت‌های تزریق دُز انسولین در بیماران است. زیرا تزریق دُز منفی انسولین از سویی بی‌معنا بوده و از سوی دیگر تزریق دُز بالای آن می‌تواند مشکلاتی مانند هایپرگلیسمی را در بیماران به وجود آورد. در این مقاله پس از انتخاب مدل برگمن و در نظر گرفتن وجود اشباع نامتقارن در عملگر، از روش کنترل گام به عقب و تلفیق آن با روش تطبیقی برای بهبود عملکرد کنترل‌کننده و تضمین پایداری حلقه بسته استفاده گردید و نتایج شبیه‌سازی توانایی روش پیشنهادی در برابر اغتشاش خارجی و هم‌زمان حفظ سیگنال کنترل در ناحیه مجاز را نشان داد.

سپاسگزاری

این مقاله از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد استخراج شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از همکاران حوزه پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی و داوران محترم که ما را در انجام و ارتقای کیفی این مقاله یاری نموده‌اند، اعلام نمایند.

References

مراجع

- [1] C. Bommer, V. Sagalova, E. Heesemann, J. Manne-Goehler, R. Atun, T. Barnighausen, J. Davies, S. Vollmer, "Global economic burden of diabetes in adults: Projections from 2015 to 2030", American Diabetes Association, vol. 41, no. 5, pp. 963-970, May 2018 (doi: 10.2337/dc17-1962).
- [2] A.D. Association, "Economic costs of diabetes in the US in 2012, diabetes care", Diabetes Care, vol. 36, no. 4, pp. 1033-1046, Apr. 2013 (doi: 10.2337/dc12-2625).
- [3] M. Bouquot, S. Gaujoux S, F. Cauchy, D. Birnbaum, S. Dokmak, P. Levy, O. Soubrane, A. Sauvanet, "Pancreatectomy for pancreatic incidentaloma: what are the risk?", Journal Pancreatology, vol. 18, no. 1, pp. 114-121, Jan. 2018 (doi: 10.1016/j.pan.2017.11.002).
- [4] M.A. Marini, S. Frontoni, E. Succuro, F. Arturi, A. Sciacqua, M.L. Hribal, F. Peticone, G. Sesti, "Insulin sensitivity, and β -cell function in relation to hemoglobin A1C", Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, vol. 24, no. 1, pp. 27-33, Jan. 2014 (doi: 10.1016/j.numecd.2013.01.011).
- [5] A.D. Association, "Standards of medical care in diabetes," Diabetes Care, vol. 37, no. 1, pp. 14-80, Jan. 2014 (doi: 10.2337/dc14-S014).
- [6] D. Elleri, D. B. Dunger, R. Hovorka, "Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes", BMC Medicine, vol. 9, no. 120, Nov. 2011 (doi: 10.1186/1741-7015-9-120).
- [7] N. Resalat, J.E. Youssef, R. Reddy, P.G. Jacobs, "Design of a dual-hormone model predictive control for artificial pancreas with exercise model", Proceeding of the IEEE/EMBC, pp. 2270-2273, Orlando, FL, Aug. 2016 (doi:10.1109/EMBC.2016.7591182).

- [8] D. Boiroux, V. Batora, M. Hagdrup, S.L. Wendt, N.K. Poulsen, H. Madsen, J.B. Jorgensen, "Adaptive model predictive control for a dual-hormone artificial pancreas", *Journal of Process Control*, vol. 68, pp. 105-117, Aug. 2018 (doi: 10.1016/j.jprocont.2018.05.003).
- [9] D. Wexler, J. Meigs, E. Cagliero, D. Nathan, R. Grant, "Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes", *Diabetes Care*, vol. 30, no. 2, pp. 367-369, Feb. 2007 (doi: 10.2337/dc06-1715).
- [10] S. Asadi, V. Nekoukar, "Adaptive fuzzy integral sliding mode control of blood glucose level in patients with type 1 diabetes: in silico Studies", *Mathematical Biosciences*, Article Number: 30201283, Sept. 2018 (doi: 10.1016/j.mbs.2018.09.006).
- [11] Y. Wei, P. W. Tse, Z. Yao, Y. Wang, "Adaptive backstepping output feedback control for a class of nonlinear fractional order systems", *Nonlinear Dynamics*, vol. 86, no. 2, pp. 1047-1056, July 2016 (doi: 10.1007/s11071-016-2945-4).
- [12] A. Nath, R. Dey, "Robust observer based control for plasma glucose regulation in type 1 diabetes patient using attractive ellipsoid method", *IET Systems Biology*, vol. 13, no. 2, pp. 84-91, Apr. 2019 (doi: 10.1049/iet-syb.2018.5054).
- [13] N. Doye, I. Vosh, H. Darouach, M. Schneider, "Static output feedback H_∞ control for a fractional-order glucose-insulin system", *International Journal of Control, Automation and Systems*, vol. 13, no. 4, pp. 798-807, May 2015 (doi.org/10.1007/s12555-013-9192-y).
- [14] B. Farahmand, N. Vafamand, M. Dehghani, "Fuzzy model-based controller for blood glucose control in type 1 diabetes: An LMI approach", *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 54, Article Number: 101627, Sept. 2019 (doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101627).
- [15] L. Chen, H. Mo, F. Wang, "Analysis and control of blood glucose situation for diabetic patients based on interval type-2 fuzzy sets", *International Journal of Fuzzy Systems*, vol. 23, no. 4, pp. 1179-1193, Jun 2020 (doi: 10.1007/s40815-020-00918-6).
- [16] S.K. Faruque, R. Padhi, "Optimal blood glucose regulation of diabetic patients using single network adaptive critics", *Optimal control application and methodes*, vol. 32, no. 2, pp. 196-214, Apr. 2009 (doi: 10.1109/CCA.2009.5281091).
- [17] M. Goharimanesh, A. Lashkaripour, A. Abouei, "Fractional order PID controller for diabetes patients", *Journal of Computational Applied Mechanics*, vol. 46, no. 1, pp. 69-76, Jan. 2015 (doi: 10.22059/JCAMEC-H.2015.53395).
- [18] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovicy, H. Zissery, E. Seborg, "An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes", *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 3, pp. 857-865, Feb. 2008 (doi: 10.1109/TBME.2008.915665).
- [19] N. Anirudh, D. Dipankar, D. Rajeeb, "Robust observer-based adaptive control of blood glucose in diabetic patients", *International Journal of Control*, vol. 94, no. 11, pp. 3054-3067, Apr. 2020 (doi: 10.1080/00207-179.2020.1750705).
- [20] Z. Kouchaki, M.R. Yousefi, K. Shojaee, "Blood glucose control for type 1 diabetic patients: robust fuzzy adaptive approach", *Journal of Intelligent Procedures in Electrical Technology*, vol. 14, no. 53, pp. 31-48, June 2023 (in Persian).
- [21] S. Nasr, H. Mahmoodian, "Insulin drug regulation by general type 2 fuzzy controller with alpha plane", *Journal of Intelligent Procedures in Electrical Technology*, vol. 10, no. 37, pp. 39-48, March 2019 (dor: 20.1001.1.23223871.1398.10.37.4.8) (in Persian).
- [22] Y. Li, S. Tong, T. Li, "Adaptive fuzzy output-feedback control for output constrained nonlinear systems in the presence of input saturation", *Fuzzy Sets and Systems*, vol. 248, pp. 138-155, Aug. 2014 (doi: 10.1016/j.fss.2013.11.006).

1. Random plasma glucose
2. 2-h PG: 2-hour plasma glucose
3. Continuous glucose monitoring
4. Model predictive controller
5. Fuzzy logic control
6. State output feedback H_∞
7. Adaptive control
8. Bergman
9. Sorensen
10. Dalla Man
11. Hovorka