

کنترل ترکیبی خطی سازی فیدبک و هوشمند جهت کنترل سطح گلوکز خون مبتنی بر مدل تأخیری پالمبو

وحیده حیدری^۱، علی کارساز^۲

^۱ فارغ‌التحصیل کارشناسی ارشد مهندسی برق، گروه کنترل، موسسه آموزش عالی خراسان، v.heidary@khorasan.ac.ir

^۲ استادیار، مهندسی برق، گروه کنترل، موسسه آموزش عالی خراسان، karsaz@khorasan.ac.ir

(تاریخ دریافت مقاله ۱۳۹۵/۳/۲۲، تاریخ پذیرش مقاله ۱۳۹۵/۶/۲۷)

چکیده: بیماری دیابت یکی از مسائل حائز اهمیت در حوزه پزشکی می‌باشد و تعیین نرخ مناسب تزریق انسولین جهت تنظیم سطح گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت، امری حیاتی به شمار می‌رود. در این مقاله مسئله‌ی ردیابی گلوکز خون پلاسما مطلوب با استفاده از تجویز انسولین زیر جلدی بیان گردیده است. مدل ریاضی به کار رفته برای سیستم تنظیم گلوکز- انسولین در این مقاله، مبتنی بر مدل غیر خطی تأخیری پالمبو بوده که از جمله کامل‌ترین مدل‌ها در چند سال اخیر محسوب می‌گردد. روش کنترلی به کار رفته توسط پالمبو براساس خطی‌سازی فیدبک نیز یکی از کامل‌ترین روش‌های کنترلی ارائه شده در این زمینه به شمار می‌آید. مشکل اصلی این روش مسئله-ی جایابی مکان قطب‌های حلقه بسته مطلوب براساس روش سعی و خطا بوده، قرارگیری قطب‌های حلقه بسته در مکانی دور از محور موهومی باعث کاهش نوسانات و افزایش خطای ماندگار شده که در موضوع تزریق انسولین یک معضل اساسی محسوب می‌گردد. جهت رفع این مشکل در این مقاله برای اولین بار از تلفیق روش کنترل منطق فازی بهینه شده توسط الگوریتم ژنتیک و روش خطی‌سازی فیدبک به عنوان روش ترکیبی، برای تنظیم سطح گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت استفاده شده و پایدارسازی سطح گلوکز خون سه بیمار مبتلا به دیابت با شرایط اولیه متفاوت شبیه‌سازی شده است. از جمله مزایای روش پیشنهادی می‌توان به مقاومت بسیار بالای روش ارائه شده در مقابل حضور عدم قطعیت و اغتشاش اشاره نمود. در نهایت نتایج شبیه‌سازی روش‌های کنترلی پیشنهادی با روش کنترلی مبتنی بر جایابی قطب پالمبو مقایسه گردیده که بیانگر عملکرد فوق‌العاده‌ی کنترل‌کننده‌ی پیشنهادی برای ردیابی سطح گلوکز خون مطلوب با کمترین خطای ممکن در حضور عدم قطعیت و یا بدون لحاظ عدم قطعیت می‌باشد.

کلمات کلیدی: منطق فازی، الگوریتم ژنتیک، سیستم تنظیم گلوکز- انسولین، نرخ تزریق انسولین، کنترل خطی‌سازی فیدبک

پالمبو.

Feedback Linearization and Intelligent Combination Control Method to Blood Glucose Level Control Based on Palumbo Delayed Model

Vahideh Heydari, Ali Karsaz

Abstract: Diabetes is one of the important issues in the medical field and determination of appropriate rate of insulin injection in order to regulation of blood glucose level is vital for diabetics. In this thesis the problem of tracking of desired plasma blood glucose by using subcutaneous insulin administration is expressed. Mathematical model is used in this thesis for glucose-insulin regulation system was based on Palumbo delayed nonlinear model and is one of the most comprehensive models in recent years. The control method is used by Palumbo based on feedback linearization is one of the most complete control methods in this field. The main problem of this method was locus location of the desired closed-loop poles issue based on trial and error. Location of closed-loop poles away from imaginary axis can cause reduce of oscillations and

increase of steady state error that in insulin injection issue is considered a fundamental problem. To fix this problem, in this paper for the first time employing combination of the fuzzy logic controller optimized by genetic algorithm with feedback linearization method as hybrid method is used to regulate the blood glucose level in diabetic patients and stabilization of blood glucose level three diabetic patients with different initial glucose level is simulated. One of the advantages of the proposed method is very high robustness controller against the uncertainty and disturbance. Finally, the simulation results of proposed control methods are compared with the control method based on Palumbo poles location, which indicates the phenomenal functioning of the proposed controller for tracking of desired blood glucose level at the lowest possible error in the presence of uncertainty or without the uncertainty.

Keywords: Fuzzy logic, Genetic algorithm, Insulin injection rate, Glucose-Insulin regulation system, feedback linearization.

تزریق انسولین می‌تواند نقش سلول‌های بتا در لوزالمعده را ایفا نماید [۲]. با در نظر گرفتن ماهیت تأخیری مدل دالامن، ساختار کنترلی جدیدی برای سیستم‌های تأخیردار پیشنهاد گردیده که شامل تلفیقی از کنترل مدل مرجع تطبیقی^۵ و پیش‌بین اسمیت اصلاح یافته^۶ می‌باشد [۳]. اخیراً با استفاده از روش شبه‌خطی سازی و مقایسه‌ی عملکرد آن با روش کنترل مبتنی بر خطی سازی فیدبک پالمبو^۷، نرخ تزریق بهینه انسولین که به عنوان سیگنال کنترلی در نظر گرفته شده، برای ردیابی گلوکز مرجع به دست آمده است [۴]. از جمله ایرادات این روش می‌توان به پیچیدگی روش کنترلی خطی سازی پیوسته و حجم محاسبات بالا اشاره نمود که نیاز به یک پردازنده‌ی قوی دارد. در سال‌های اخیر الگوریتم کنترلی متشکل از یک تنظیم‌کننده‌ی ساختار متغیر به همراه پارامترهای کنترل از طریق خطی سازی معادلات دیفرانسیل غیر خطی تأخیردار ارائه شده است. این الگوریتم مبتنی بر روش نابرابری ماتریس خطی^۸ (LMIs) بوده و با استفاده از قانون کنترلی کلید زنی، بسته به ارزش فعلی گلوکز و در حضور اختلالات وعده غذایی به کار رفته است [۵]. در سال گذشته یک مدل ریاضی جدید برای سیستم گلوکز-انسولین متناسب با داده‌های بالینی دو روزه از افراد سالم ارائه شده است. داده‌های بالینی استاندارد مربوط به ماینوتورینگ غلظت گلوکز، تزریق انسولین و مصرف کربوهیدرات از دو دانشگاه معتبر Nantes و Rennes گرفته شده‌اند. در این مقاله از روش حداقل مربعات و روش بازگشتی نیوتن-گوسی برای تخمین پارامترهای مدل و شناسایی سیستم استفاده شده است [۶]. یک کنترل‌کننده‌ی فازی-ژنتیک جهت کنترل سطح گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت ارائه شده است. با استفاده از روش فازی بهینه شده توسط الگوریتم ژنتیک و در نظر گرفتن مدل ریاضی غیر خطی تأخیری پالمبو بر روی سه بیمار نوعی، پایدارسازی سطح گلوکز خون افراد مبتلا به دیابت به سطح مطلوب بررسی می‌گردد [۷]. تخمین و ارزیابی کمی استخراج انسولین کبدی^۹

۱- مقدمه

دیابت یک اختلال متابولیکی (سوخت و ساز) در بدن و از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جامعه مدرن امروزی محسوب می‌شود. در افراد مبتلا به دیابت، توانایی تولید انسولین توسط لوزالمعده از بین می‌رود یا بدن در برابر عمل انسولین مقاوم گردیده و بنابراین انسولین تولیدی نمی‌تواند عملکرد طبیعی خود را ایفا کند. نقش اصلی انسولین پایین آوردن سطح قند خون توسط مکانیزم‌های مختلف می‌باشد. محدوده‌ی نرمال سطح قند خون ۱۱۰-۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و یا ۶-۴ میلی‌مول بر لیتر می‌باشد. دیابت شامل دو نوع اصلی دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ است. در بیماری دیابت، سرعت و توانایی بدن در سوخت و ساز کامل گلوکز خون کاهش می‌یابد. افزایش طولانی مدت میزان قند خون در بدن منجر به بروز عوارض جانبی همچون نابینایی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی و اعصاب می‌گردد. لذا افراد مبتلا به دیابت نیاز به کنترل مداوم میزان قند خون خود دارند [۱].

تاکنون مدل‌های ریاضی بسیاری برای سیستم گلوکز-انسولین ارائه شده است که شامل مدل برگمن^۱ یکی از ابتدایی‌ترین مدل‌های ریاضی، مدل سورنسن^۲ یکی از مدل‌های غیر خطی پیچیده، مدل کانگ^۳ از جمله مدل‌های غیر خطی تأخیردار پیچیده و مدل دالامن^۴ که در بردارنده‌ی معادلات دیفرانسیل غیر خطی مجزا برای مدل‌سازی دو بخش گلوکز و انسولین می‌باشد. تاکنون روش‌های کنترلی متعددی جهت کنترل سطح گلوکز خون مبتنی بر مدل‌های ریاضی مختلف ارائه شده است. در ادامه به بررسی برخی از مقالات مرتبط با این موضوع خواهیم پرداخت.

از طریق ترکیب کنترل‌کننده‌ی PID و روش فازی بهینه یک سیستم خودکار یک‌پارچه به گونه‌ای طراحی شده است که با استفاده از یک سنسور برای اندازه‌گیری سطح گلوکز خون و یک پمپ کوچک جهت

5- Adaptive Reference Model

6- Modified Smith Predictor

7- Palumbo

8- Linear Matrix Inequalities

9- Hepatic Insulin Extraction

1- Bergman

2- Sorensen

3- Kuang

4- Dallaman

تأخیردار به دلیل مطابقت با تست تشخیصی جامعه‌ی بیماران بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این مقاله، از مدل ریاضی ارائه شده توسط پالمبو و همکاران در سال ۲۰۰۷ استفاده شده است [۱۶]. از جمله مزایای این مدل نسبت به سایر مدل‌ها، لحاظ زمان تأثیر انسولین، معادل فاصله زمانی میان بالا رفتن سطح گلوکز خون تا زمان ترشح انسولین از لوزالمعده می‌باشد. اگرچه مدل‌سازی تأخیر در دینامیک بیماری دیابت منجر به سخت‌تر شدن تجزیه و تحلیل مدل می‌گردد اما به دلیل عملکرد طبیعی‌تر و دقیق‌تر مکانیزم سیستم گلوکز-انسولین، در این مقاله از مدل ریاضی تأخیری استفاده شده است. از دیگر مزایای این مدل می‌توان به قابلیت سازگاری آن با آزمایشات بالینی انجام شده بر روی افراد سالم و مطابقت آن با مفاهیم فیزیولوژیکی اشاره کرد و در این مدل در مقایسه با سایر مدل‌های تأخیری، پیچیدگی معادلات دیفرانسیل در عین عملکرد مطلوب کاهش یافته است. معادلات دیفرانسیل براساس مدل غیر خطی تأخیردار پالمبو به صورت زیر قابل بیان است:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -K_{xgi}I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \quad (1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -K_{xi}I(t) + \frac{T_{igmax}}{V_i} f(G(t-\tau_g)) + u(t) + d(t) \quad (2)$$

$$f(G) = \frac{\left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma} \quad (3)$$

$$d(t) = A \sin(\omega t) + B[u(t-T_0) - u(t-T_1) - u(t-T_2) + u(t-T_3) + u(t-T_4) - u(t-T_5)] + C \exp(-\alpha(t-T_6)) + v(t) \quad (4)$$

در روابط فوق، تابع غیر خطی $f(G)$ تأثیر اعمال تأخیر زمانی افزایش سطح گلوکز خون بر نرخ تحویل انسولین از لوزالمعده را مدل می‌کند. $u(t)$ و $d(t)$ به ترتیب به عنوان ورودی کنترل و اغتشاشات اجتناب ناپذیر در نظر گرفته می‌شوند. در جدول ۱ پارامترهای مدل غیر خطی تأخیری پالمبو توصیف شده است. هدف از قانون کنترل اعمالی، کاهش غلظت گلوکز خون پلاسما بالاتر از سطح نرمال و نگه داشتن این مقدار در سطح نرمال می‌باشد که این مهم، از طریق تزریق انسولین داخل وریدی امکان‌پذیر است [۱۶].

سیستم کنترل سطح گلوکز دارای عدم قطعیت‌های متعددی شامل عدم قطعیت پارامترها، عدم قطعیت مدل، خطاهای اندازه‌گیری گلوکز خون بوده و نیز اغتشاشاتی از نوع عدم دسترسی به اندازه‌گیری سطح گلوکز، قطع و وصل سنسور، اغتشاشات ناشی از ورزش و فعالیت بدنی و وعده غذایی می‌باشد. ولیکن جهت واقعی شدن نتایج مورد بررسی، برای شبیه‌سازی عدم قطعیت ناشی از فعالیت‌های ورزشی و وعده‌های غذایی، یک تابع سینوسی، پله و نمایی با دامنه‌ها و زمان‌های مناسب به علاوه یک نویز سفید گوسی $v(t)$ و نیز حدود ده درصد عدم قطعیت پارامتری ناشی

(HE) پس از آزمایش تحمل گلوکز به عنوان مثال صرف وعده غذایی، برای تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها حائز اهمیت است. برای دستیابی به مدل‌های ریاضی، داده‌های ۲۰۴ شخص سالم تحت آزمون تحمل گلوکز خوراکی و اندازه‌گیری مکرر غلظت قند خون، غلظت انسولین و روند پپتید-C^۱ مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این مدل‌ها شامل یک مدل دو محفظه‌ای روند پپتید-C، یک مدل ترشح انسولین و یک مدل یک محفظه‌ای روند انسولین و توصیف‌های مختلف HE، بسته به میزان گلوکز و انسولین پلاسما می‌باشند. به کارگیری مدل‌های جدید سیستم تنظیم گلوکز-انسولین توصیفات دقیق روند انسولین را فراهم می‌کنند و بنابراین منجر به درک بهتر متابولیک بدن افراد می‌گردند [۸].

اخیراً یک کنترل‌کننده پارامتر متغیر خطی^۲ (LPV) کلید زنی برای برای تنظیم گلوکز خون طراحی شده است. هدف از این کنترل‌کننده به حداقل رساندن خطرات ناشی از هیپوگلیسمی^۳ و هایپرگلیسمی^۴ می‌باشد. این ساختار کنترلی با در نظر گرفتن دینامیک غیر خطی متغیر با زمان و اعمال عدم قطعیت پارامتری به تنظیم سطح گلوکز خون بیمار می‌پردازد [۹]. یک مدل ترکیبی برای نمایش ماهیت تصادفی سیستم نوسان انسولین در پانکراس ارائه شده است. برای اندازه‌گیری رفتار سیستم نوسانی انسولین، اندازه‌گیری مبتنی بر احتمال پیشنهاد گردیده و برای آزمایش اثر بخشی روش‌های درمانی جدید اعمال شده است [۱۰]. یک ساختار کنترلی برای کاهش خطرات ناشی از افزایش و یا کاهش قند خون در دیابت نوع ۱ به کار رفته است. این ساختار از سه بخش اصلی تشکیل شده است: یک کنترل‌کننده مقاوم H_∞ ، یک حلقه فیدبک انسولین^۵ (IFL) و یک مکانیزم ایمنی^۶ (SM) [۱۱].

این مقاله به صورت زیر سازمان‌دهی شده است: در بخش ۲ برخی از مدل‌های ریاضی ارائه شده برای سیستم تنظیم گلوکز-انسولین و معادلات دیفرانسیل مدل ریاضی غیر خطی تأخیردار پالمبو بیان شده است. در بخش ۳ روش کنترلی پیشنهادی ارائه شده است. پس از آن در بخش ۴ شبیه‌سازی مدل سیستم برای سه بیمار مبتلا به دیابت با پارامترهای مختلف ارائه گردیده است. در نهایت در بخش ۵ نتایج حاصل از روش کنترل پیشنهادی بررسی شده است.

۲- مدل ریاضی گلوکز-انسولین

برخی از مهم‌ترین مدل‌هایی که تاکنون برای سیستم تنظیم گلوکز-انسولین ارائه گردیده شامل: مدل حداقل برگمن در سال ۱۹۸۱ [۱۲]، مدل سورنسن در سال ۱۹۸۵ [۱۳]، مدل کانگ در سال ۲۰۰۶ [۱۴]، مدل دالامن در سال ۲۰۰۷ [۱۵] می‌باشند. در سال‌های اخیر مدل‌های غیر خطی

- 1- C-Peptide
- 2- linear Parameter varying
- 3- Hypoglycemia
- 4- Hyperglycemia
- 5- Insulin Feedback Loop
- 6- Safety Mechanism

است. در اینجا هدف این است که خروجی، سطح گلوکز خون مرجع را ردیابی کند. ابتدا به منظور یافتن رابطه‌ای میان ورودی و خروجی سیستم، باید از خروجی به صورت زیر مشتق گرفت.

$$\dot{y}(t) = \dot{G}(t) = -K_{xgi}I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \quad (5)$$

$$\ddot{y}(t) = \ddot{G}(t) = S(G(t), I(t), G(t - \tau_g)) - K_{xgi}G(t)(u(t) + d(t)) \quad (6)$$

با در نظر گرفتن تابع $S(G(t), I(t), G(t - \tau_g))$ به صورت زیر:

$$S(G(t), I(t), G(t - \tau_g)) = -K_{xgi}I(t) \left(-K_{xgi}I(t)G(t) + \frac{T_{gh}}{V_g} \right) - K_{xgi}G(t) \left(-K_{xi}I(t) + \frac{T_{igmax}}{V_i} f(G(t - \tau_g)) \right) \quad (7)$$

با فرض بردار خطای سیستم برابر با اختلاف گلوکز و گلوکز مرجع و نرخ تغییرات آن به فرم رابطه‌ی (۸) داریم:

$$e(t) = \begin{bmatrix} e_1(t) \\ e_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G(t) - G_{ref}(t) \\ \dot{G}(t) - \dot{G}_{ref}(t) \end{bmatrix} \quad (8)$$

$$\dot{e}(t) = \begin{bmatrix} \dot{e}_1(t) \\ \dot{e}_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_2(t) \\ \dot{e}_2(t) \end{bmatrix} \quad (9)$$

$$\dot{e}(t) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} (S(G(t), I(t), G(t - \tau_g))) \quad (10)$$

$$-K_{xgi}G(t)(u(t) + d(t)) - \ddot{G}_{ref}(t) \quad (11)$$

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

روابط (۹) و (۱۰) برای مشتق دینامیک خطا برقرار هستند. در نهایت قانون کنترلی به فرم رابطه‌ی (۱۱) به دست می‌آید. در این رابطه به عنوان ورودی جدید به صورت رابطه‌ی (۱۳) انتخاب شده است که در آن بردار R به گونه‌ای در نظر گرفته شده است که مقادیر ویژه‌ی ماتریس H در رابطه‌ی (۱۴) سمت چپ محور موهومی باشند.

$$\dot{e}(t) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e(t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} v(t) - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \ddot{G}_{ref}(t) - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} K_{xgi}G(t)d(t) \quad (12)$$

$$v(t) = \ddot{G}_{ref}(t) + Re(t) \quad (13)$$

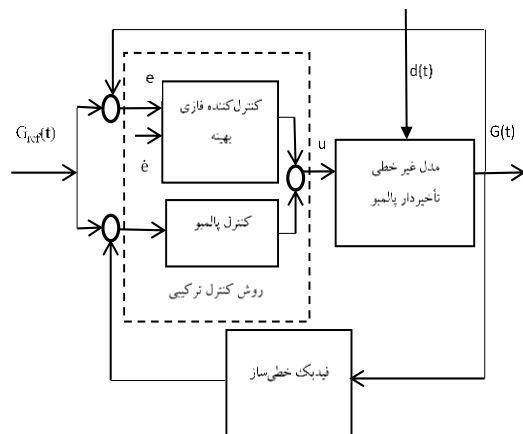
$$H = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} R \quad (14)$$

از تغییرات برخی از پارامترهای مدل ریاضی پالمبو لحاظ گردیده است که مقادیر عددی این پارامترها در بخش نتایج شبیه سازی بیان می‌شود. جدول ۱: پارامترهای سیستم گلوکز- انسولین براساس مدل تأخیری پالمبو [۱۶]

پارامتر	تعریف
$G(t)$	غلظت گلوکز خون موجود در پلاسما (mM)
$I(t)$	غلظت انسولین موجود در پلاسما (pM)
K_{xgi}	نرخ جذب گلوکز خون وابسته به انسولین توسط بافت‌ها ($\text{min}^{-1} \text{pM}^{-1}$)
T_{gh}	شاخص تعادل میان گلوکز کبدی و گلوکز مستقل از انسولین مرتبه‌ی صفر جذب شده توسط بافت‌ها ($\text{min}^{-1} (\text{mmol/kgBW})$)
V_g	نرخ آشکار توزیع گلوکز خون (L/kgBW)
K_{xi}	نرخ ناپدید شدن انسولین مرتبه اول (min^{-1})
T_{igmax}	حداکثر نرخ ترشح انسولین در فاز دوم ($\text{min}^{-1} (\text{pmol/kgBW})$)
V_i	نرخ آشکار توزیع انسولین (L/kgBW)
τ_g	تأخیر زمانی موجود در ترشح انسولین از پانکراس (min)
$u(t)$	نرخ انسولین تزریقی در هر دقیقه (pM/min)
G^*	میزانی از گلوکز پلاسما که در آن ترشح انسولین به نیمی از مقدار ماکزیمم رسیده (mM)
γ	توانایی عکس‌العمل پانکراس در عملکرد گلوکز موجود در پلاسما

۳- روش کنترل پیشنهادی

در این بخش با به کارگیری یک کنترل‌کننده‌ی بهینه، تلفیقی از روش کنترل فازی-ژنتیک و روش کنترل پالمبو به عنوان کنترل‌کننده‌ی ترکیبی بر روی مدل غیر خطی تأخیردار پالمبو به کنترل سطح گلوکز خون بیماران دیابتی از طریق تزریق انسولین پرداخته شده است. شکل ۱، دیاگرام بلوکی سیستم گلوکز- انسولین را برای روش کنترل پیشنهادی نشان می‌دهد.



شکل ۱: دیاگرام بلوکی کنترل ترکیبی فیدبک خطی ساز- هوشمند

پیشنهادی سیستم تنظیم گلوکز- انسولین

روش خطی سازی فیدبک حالت جهت حذف بخش غیر خطی $f(G)$ در رابطه‌ی (۲) مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای این منظور چنانچه در شکل ۱ مشاهده می‌گردد، از خروجی $y(t) = G(t)$ فیدبک گرفته شده

صورت دو نقطه‌ای در نظر گرفته شده اند و تعداد ۲ زن از کل زن‌ها در هر نسل به عنوان نرخ نخه‌گرایی^۴ به نسل بعد منتقل می‌شوند. در روش کنترلی پیشنهادی، از ترکیب روش کنترل فازی بهینه شده توسط الگوریتم ژنتیک و روش خطی‌سازی فیدبک جهت ردیابی سطح گلوکز خون مطلوب استفاده شده است.

۴- شبیه‌سازی مدل سیستم

پارامترهای مدل غیر خطی تأخیردار پالمبو براساس برازش حداقل مربعات تعمیم یافته بر روی داده‌های تجربی تست تزریق وریدی انسولین^۵ انسولین^۵ برای سه بیمار مختلف به دست آمده است. مقادیر I_b و G_b قابل اندازه‌گیری بوده، پارامترهایی همچون γ ، V_g ، K_{xgi} و τ_g تخمین زده شده، برخی پارامترها همچون G^* و V_i ثابت و مشخص بوده و پارامترهای $T_{ig\max}$ و T_{gh} براساس روابط جبری محاسبه شده اند [۱۷]. جهت بررسی مقاومت روش پیشنهادی به عدم قطعیت‌های پارامتری، عدم قطعیتی در چهار پارامتر مهم مدل ریاضی پالمبو از جمله پارامترهای K_{xgi} ، K_{xi} ، $T_{ig\max}$ و T_{gh} در نظر گرفته شده است. تغییر در این پارامترها باعث ایجاد تفاوت در کیفیت بیماری شده لذا نسبت به سایر متغیرهای بیماری دارای اهمیت بالاتری هستند و در بخش شبیه‌سازی مدل سیستم، مقاومت کنترل‌کننده پیشنهادی با فرض نامعینی پارامتری به همراه اغتشاش ورودی بررسی شده است.

$$T_{gh} = K_{xgi} I_b G_b V_g \quad (16)$$

$$T_{ig\max} = K_{xi} I_b V_i \left[1 + \left(\frac{G_b}{G^*} \right)^\gamma \right] \left(\frac{G_b}{G^*} \right)^\gamma \quad (17)$$

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

در این مقاله از پارامترهای سه بیمار مختلف استفاده شده تا بتوان به مقایسه‌ی روش پیشنهادی با روش کنترل پالمبو پرداخت.

مورد ۱: میزان گلوکز خون پایه‌ی این بیمار $G_b = 5.611 \text{ mM}$ می‌باشد که نشان دهنده‌ی بالاتر بودن این مقدار از سطح طبیعی 4.7 mM می‌باشد. بیمار مورد نظر دارای شاخص توده‌ی بدنی^۶ $BMI = 50$ و شاخص مقاومت انسولین $(K_{xgi} \approx 10^{-4})$ می‌باشد که بیانگر نرخ ترشح انسولین کمتر از نرمال بوده و نشان می‌دهد که فرد به-تازگی به بیماری دیابت مبتلا شده است. این بیمار در صورتی که کاهش وزن نداشته باشد، علائم ابتلا به دیابت نوع دو را نیز دارا می‌باشد [۱۸].

$$\dot{e}(t) = He(t) - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} K_{xgi} (e_1(t) + G_{ref}(t)) d(t) \quad (15)$$

این روش توسط پالمبو و همکارانش در سال ۲۰۰۹ مطرح گردید و در این مقاله تحت عنوان روش پالمبو جهت مقایسه با روش پیشنهادی از آن یاد می‌شود [۱۷]. تا اینجای کار با انتخاب مناسب τ ، به علت قرارگیری ریشه‌های سیستم حلقه بسته سمت چپ محور موهومی پایداری سیستم تضمین شده است. عیب عمده‌ی کار سعی و خطایی بودن انتخاب R می‌باشد که جهت افزایش دقت ردیابی می‌تواند نوسانات ناخواسته‌ای را به سیستم کنترلی اعمال نماید. این مسئله در موضوع کنترل سطح گلوکز خون، به علت تزریق انسولین در بدن بسیار خطرناک خواهد بود. بر این اساس کنترل‌کننده‌ی فازی می‌تواند به شکل موثری بر این تغییرات فرمان کنترل، پایان دهد.

در طراحی بخش کنترل‌کننده‌ی فازی، از کنترل فازی نوع ممدانی^۱ شامل دو ورودی و یک خروجی استفاده شده است. ورودی‌های کنترل-کننده‌ی فازی شامل اختلاف گلوکز خون با گلوکز مرجع $G(t) - G_{ref}(t)$ و نرخ تغییرات گلوکز خون $\frac{dG(t)}{dt}$ بوده و خروجی کنترل‌کننده‌ی فازی نرخ تزریق انسولین $u(t)$ می‌باشد. طبق جدول ۲ براساس تجربه فیزیولوژیکی و دانش انسانی، ۴۰ قاعده‌ی فازی برای برقراری ارتباط میان ورودی‌ها و خروجی به کار رفته است.

جدول ۲: قواعد فازی میان ورودی - خروجی

G-G _{ref}								
	NH	NM	NL	Z	PL	PM	PH	PB
Gdot	NH	NH	NH	NH	NH	Z	NL	NH
NH	NH	NH	NH	NH	NH	Z	NL	NH
NL	NL	NL	NH	NH	NL	PB	Z	NL
Z	Z	NL	NH	Z	PB	PB	PL	Z
PL	PB	Z	PL	PB	PB	PB	PM	PB
PH	PB	PL	PM	PH	PL	PM	PH	PH

در جدول ۲ نمادهای N, Z, P, B, H, M, L به ترتیب نشان دهنده Negative (منفی)، Zero (صفر)، Positive (مثبت)، Big (خیلی زیاد)، High (زیاد)، Medium (متوسط) و Low (کم) می‌باشند. به عنوان مثال یکی از قواعد فازی اگر و آنگاه عبارتند از: اگر $G(t) - G_{ref}(t)$ خیلی مثبت (PB) و $\frac{dG(t)}{dt}$ کمی مثبت (PL) باشند، آنگاه $u(t)$ خیلی زیاد (PB) می‌شود به این معنی که فرد بیمار به تزریق انسولین خیلی زیادی نیاز دارد.

در روش الگوریتم ژنتیک پیشنهادی عملگرهای ژنتیکی همچون تولید جمعیت ۵۰، جهش^۱ زنی به صورت یکنواخت، عملگر برش^۲ به

4- Elitess

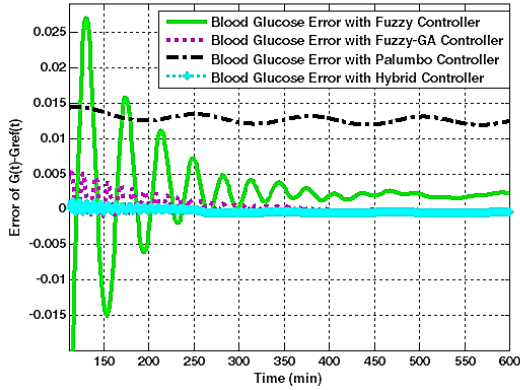
5- Intra Venous Glucose Tolerance Test

6- Body Mass Index

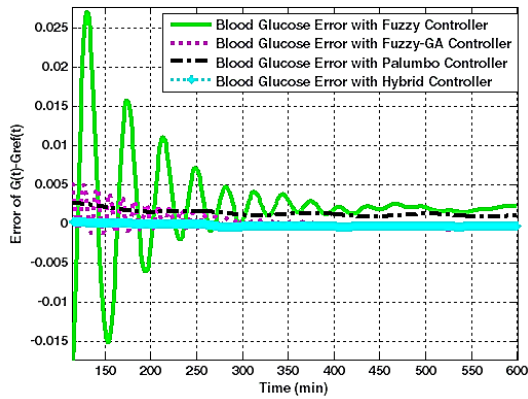
1- Mamdani

2- Mutation

3- Crossover

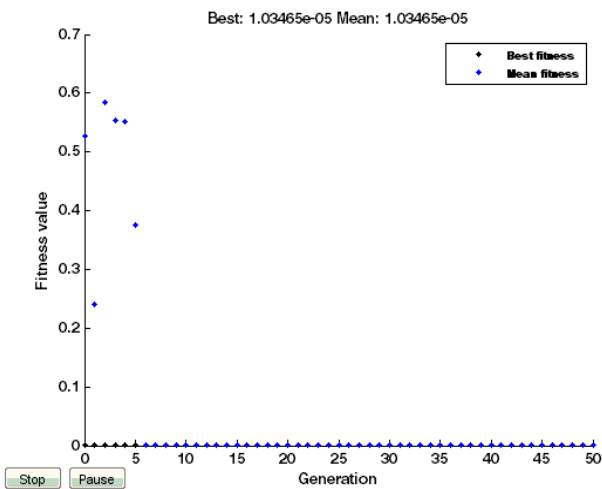


شکل ۲: خطای اختلاف میان گلوکز با گلوکز مرجع در تمامی روش‌های کنترلی با $R=[0 \ -0.5]$ برای بیمار ۱



شکل ۳: خطای اختلاف میان گلوکز با گلوکز مرجع در تمامی روش‌های کنترلی با $R=[0 \ -1.5]$ برای بیمار ۱

نمودار تابع برازندگی الگوریتم ژنتیک برای این بیمار در شکل ۴ آمده است.



شکل ۴: نمودار تابع برازندگی الگوریتم ژنتیک برای بیمار ۱

پارامترهای مدل غیر خطی تأخیری این بیمار در رابطه‌ی (۱۸) بیان شده است.

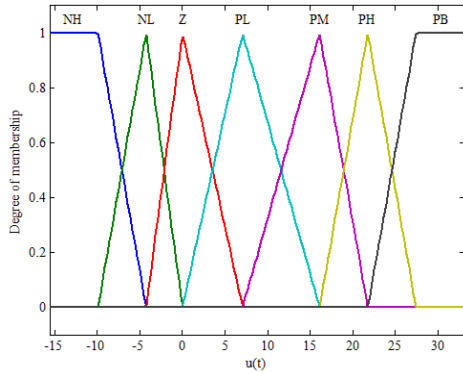
جهت مدل‌سازی فعالیت‌های بدنی و وعده غذایی، عدم قطعیت سینوسی، عدم قطعیت پله و عدم قطعیت نمایی به همراه نویز سفید با مقادیر عددی مطابق رابطه (۱۸) در نظر گرفته شده است.

$$\begin{aligned}
 G_b &= 5.611 \text{ mM} & B &= 0.2 \text{ pMmin}^{-1} \\
 K_{xgi} &= 3.11 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1} \text{ pM}^{-1} & C &= 0.2 \text{ pMmin}^{-1} \\
 T_{gh} &= 0.003 \text{ min}^{-1} (\text{mmol} / \text{kgBW}) & T_0 &= 100 \text{ min} \\
 V_g &= 0.187 \text{ L} / \text{kgBW} & T_1 &= 200 \text{ min} \\
 K_{xi} &= 1.211 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1} & T_2 &= 300 \text{ min} \\
 T_{ig \max} &= 1.573 \text{ min}^{-1} (\text{pmol} / \text{kgBW}) & T_3 &= 400 \text{ min} \quad (18) \\
 I_b &= 93.669 \text{ pM} & T_4 &= 500 \text{ min} \\
 G^* &= 9 \text{ mM} & T_5 &= 600 \text{ min} \\
 \tau_g &= 24 \text{ min} & T_6 &= 250 \text{ min} \\
 \gamma &= 3.205 & w &= 0.1 \text{ Hz} \\
 V_i &= 0.25 \text{ L} / \text{kgBW} & \alpha &= 0.01 \text{ min}^{-1} \\
 A &= 0.1 \text{ pMmin}^{-1} & v(t) &\sim N(0,0.1)
 \end{aligned}$$

سیگنال گلوکز مرجع به صورت نمایی کاهشی، از مقدار اولیه‌ی گلوکز بیمار 5.611 mM به مقدار طبیعی 4.7 mM به صورت زیر در نظر گرفته شده است.

$$G_{ref}(t) = 4.7 + (5.611 - 4.7) \cdot \exp(-0.01t) \quad (19)$$

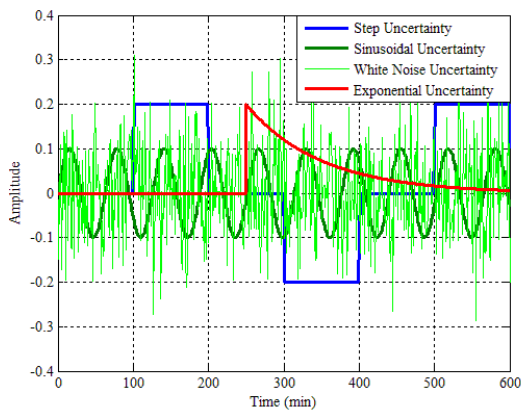
شکل‌های ۲ و ۳ به ترتیب خطای اختلاف گلوکز بیمار و گلوکز مرجع برای تمامی روش‌های کنترلی با $R=[0 \ -0.5]$ و $R=[0 \ -1.5]$ را نشان می‌دهند. همان‌طور که مشاهده می‌گردد خطا در روش فازی به صورت نوسانی بوده که این از جمله مشکلات روش فازی به‌تنهایی محسوب می‌شود. اما در روش کنترل پالمبو بسته به مقدار R میزان خطا متغیر است، به عنوان مثال در شکل ۲ روش پالمبو دارای خطای ماندگار بوده در حالی که در شکل ۳ مقدار بهینه‌ی R با سعی و خطا به دست آمده و خطای پالمبو کاهش یافته است. با توجه به هر دو شکل ۲ و ۳ مشاهده می‌گردد که روش کنترل ترکیبی میزان خطای تقریباً ثابت و صفر را نشان می‌دهد که این امر بیانگر عملکرد فوق‌العاده‌ی روش کنترلی پیشنهادی می‌باشد.



شکل ۷: توابع عضویت خروجی فازی و یا ورودی کنترل $u(t)$ با اعمال الگوریتم ژنتیک برای بیمار ۱

لازم به ذکر است برای دو بیمار مورد مطالعه دیگر بازه‌های متفاوتی از توابع عضویت بسته به شدت و ضعف بیماری از الگوریتم بهینه سازی ژنتیک حاصل می‌گردد اما قوانین فازی ذکر شده در جدول ۲ برای تمامی آنها یکسان و قابل به کارگیری است.

شکل ۸ اعمال عدم قطعیت‌های سینوسی، پله، نمایی و نویز سفید را بر سیستم تنظیم گلوکز- انسولین نشان می‌دهد. شکل ۹ نشان‌دهنده‌ی پایدارسازی سطح گلوکز خون بیمار ۱ به سطح مرجع با لحاظ عدم قطعیت می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود سطح گلوکز خون این بیمار بدون اعمال روش کنترلی در محدوده‌ی $5.611mm$ باقی می‌ماند. در حالی که این مقدار با اعمال کنترل‌کننده به سطح مرجع می‌رسد. کنترل‌کننده‌ی فازی به‌تنهایی نمی‌تواند به‌خوبی گلوکز مرجع را دنبال کند، در حالی که روش کنترل فازی بهینه شده بهتر عمل می‌کند. روش کنترل پالمبو نیز تا حد امکان گلوکز مرجع را دنبال می‌کند. اما روش کنترل ترکیبی به دلیل کاربرد مزایای هر دو روش کنترل هوشمند و کنترل خطی سازی فیدبک به طور کامل سطح گلوکز خون را به سطح مرجع می‌رساند که این بیانگر عملکرد فوق‌العاده‌ی کنترل‌کننده‌ی پیشنهادی می‌باشد. در شکل ۱۰ تنظیم سطح گلوکز خون برای بیمار ۱ به وضوح نشان داده شده است. شکل ۱۱ نشان‌دهنده‌ی نرخ تزریق انسولین برای بیمار ۱ می‌باشد.



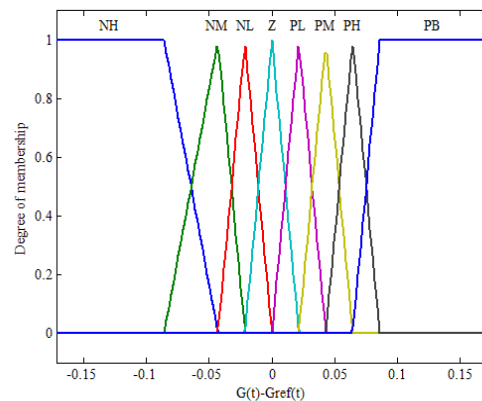
شکل ۸: عدم قطعیت اعمال شده بر سیستم تنظیم گلوکز- انسولین

در اینجا تابع برازندگی که برابر معکوس تابع هزینه است به عنوان خطای حاصل از اختلاف سطح گلوکز خون بیمار و سطح گلوکز خون مرجع به صورت زیر در نظر گرفته شده است.

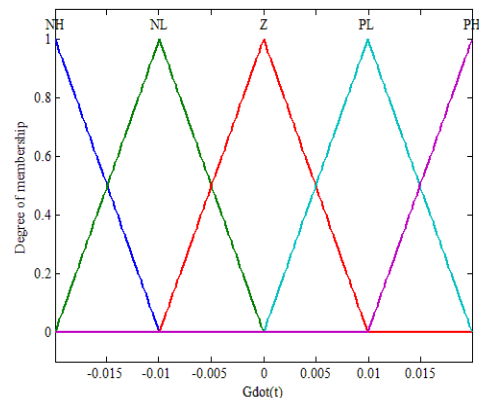
$$J(k_1, k_2, k_3, k_4, k_5) = \min \int_0^T [G(t) - G_{ref}(t)]^2 dt \quad (20)$$

$t \in [0, T]$

پارامترهای k_1 و k_2 به ترتیب ضرایب ورودی‌های $G(t) - G_{ref}(t)$ و $\frac{dG(t)}{dt}$ و پارامترهای k_3, k_4, k_5 ضرایب خروجی $u(t)$ در کنترل‌کننده‌ی فازی می‌باشند که توسط الگوریتم ژنتیک بهینه شده‌اند. این پارامترها بیانگر افزایش و یا کاهش نمودار توابع عضویت در محور افقی می‌باشند. در اینجا نمودار توابع عضویت ورودی‌ها شامل اختلاف گلوکز خون بیمار و گلوکز خون مرجع و نرخ تغییرات گلوکز خون، در محور افقی بسته‌تر و نمودار توابع عضویت خروجی نرخ تزریق انسولین نیز برای این بیمار بازتر شده است. شکل‌های ۵، ۶ و ۷ به ترتیب توابع عضویت ورودی‌ها و خروجی با اعمال الگوریتم ژنتیک را نشان می‌دهند.



شکل ۵: توابع عضویت ورودی تفاضل گلوکز و گلوکز مرجع $G(t) - G_{ref}(t)$ با اعمال الگوریتم ژنتیک برای بیمار ۱



شکل ۶: توابع عضویت ورودی نرخ تغییرات گلوکز $Gdot(t)$ با اعمال الگوریتم ژنتیک برای بیمار ۱

مورد ۲: بیمار مورد نظر از نظر فیزیکی بدنی مشابه بیمار اول بوده، اما شاخص مقاومت انسولین این فرد، به صورت بحرانی افزایش یافته که می تواند ناشی از عفونت و یا عمل جراحی باشد و فرد دچار هایپرگلیسمی شده است. این اتفاق می تواند ناشی از تغییرات هورمونی مثلا افزایش غلظت پلاسمای کورتیزول^۱ یا کاتکول آمین ها^۲ باشد که برخلاف عملکرد مناسب انسولین رفتار می کنند. در این حالت بیمار برای بازگشت به حد طبیعی گلوکز خون احتیاج به ترشح انسولین بیشتری از پانکراس دارد. برای این بیمار برخی پارامترهای بیمار اول تغییر می کنند که به شرح زیر است. اما بقیه پارامترها بدون تغییر باقی می ماند [۱۸].

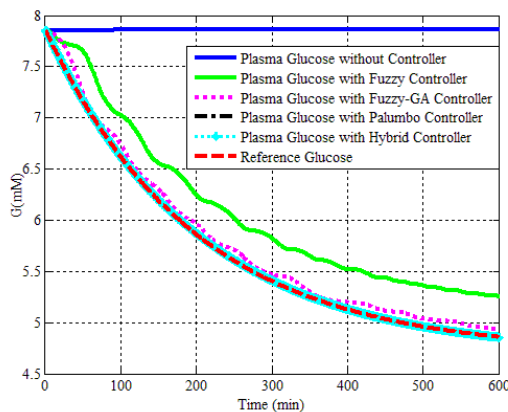
$$G_b = 7.856 \text{ mM} \quad I_b = 204.11 \text{ pM}$$

$$K_{xgi} = 10^{-5} \text{ min}^{-1} \text{ pM}^{-1} \quad (21)$$

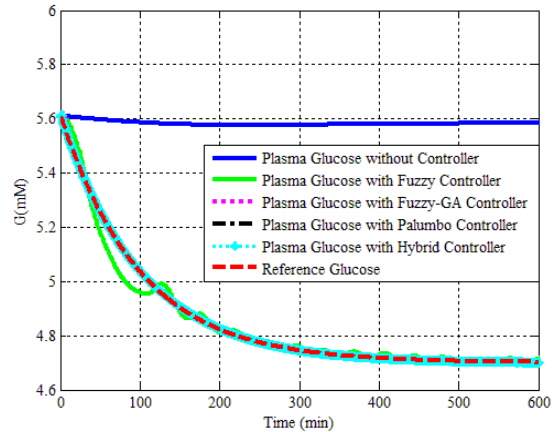
سیگنال گلوکز مرجع همانند بیمار قبلی به صورت نمایی کاهشی، از مقدار اولیه ی گلوکز 7.856 mM به مقدار طبیعی 4.7 mM به صورت زیر در نظر گرفته شده است.

$$G_{ref}(t) = 4.7 + (7.856 - 4.7) \cdot \exp(-0.005t) \quad (22)$$

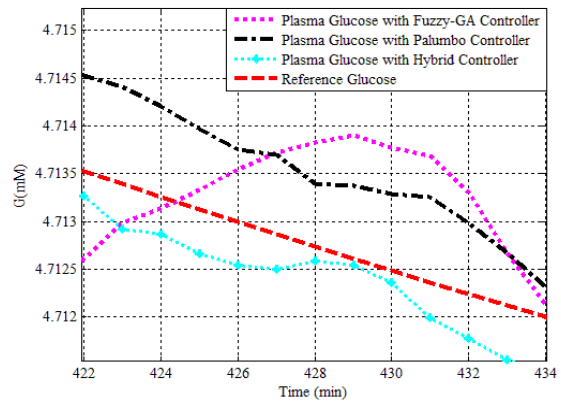
همان طور که مشاهده می کنید رفتار سیگنال گلوکز مرجع، برای هر بیمار می تواند متفاوت باشد. شکل ۱۲ نشان دهنده ی پایدارسازی سطح گلوکز خون بیمار ۲ به سطح مرجع با لحاظ عدم قطعیت می باشد. همان طور که مشاهده می شود سطح گلوکز خون بیمار ۲ بدون اعمال کنترل کننده در محدوده ی 7.856 mM باقی مانده است. در حالی که این مقدار با اعمال کنترل کننده به سطح مرجع می رسد. در شکل ۱۳ نمودار تنظیم سطح گلوکز خون به سطح مرجع برای بیمار ۲ به وضوح نشان داده شده است.



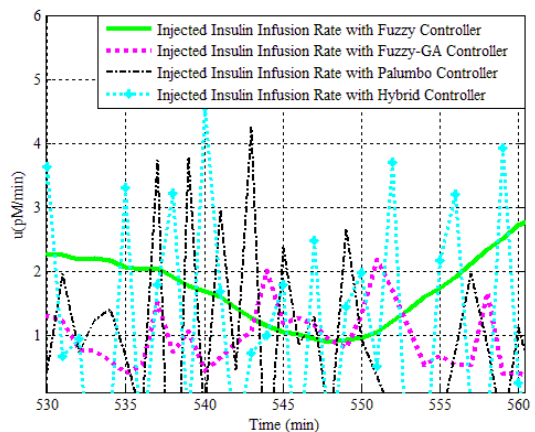
شکل ۱۲: تنظیم سطح گلوکز خون با اعمال کنترل کننده و لحاظ عدم قطعیت برای بیمار ۲



شکل ۹: تنظیم سطح گلوکز خون با اعمال کنترل کننده و لحاظ عدم قطعیت برای بیمار ۱



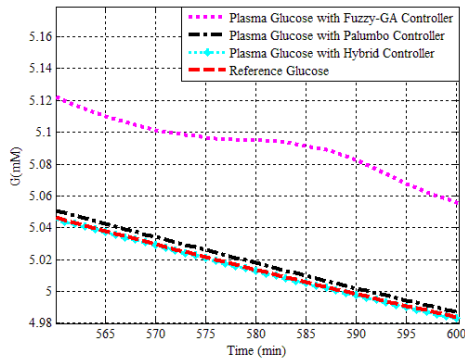
شکل ۱۰: تنظیم سطح گلوکز خون برای بیمار ۱ (به طور واضح)



شکل ۱۱: نرخ تزریق انسولین روش کنترل ترکیبی پیشنهادی در مقایسه با سایر روش ها برای بیمار ۱

1- Cortisol

2- Catecholamines

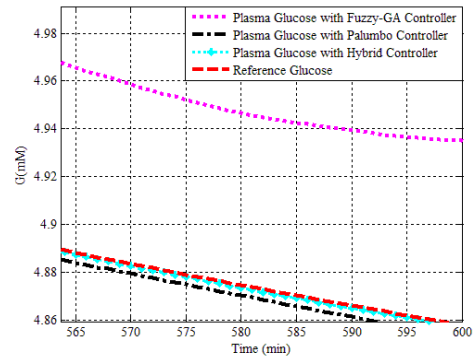


شکل ۱۵: تنظیم سطح گلوکز خون برای بیمار ۳ (به طور واضح)

در این بخش به مقایسه‌ی عملکرد روش‌های کنترلی پیشنهادی و روش کنترل پالمبو به‌عنوان یکی از بهترین روش‌های کنترلی پرداخته و میزان خطا برای هر یک از روش‌ها محاسبه شده است. در جدول‌های ۳ و ۴ به ترتیب میزان خطای هر یک از روش‌های کنترلی برحسب معیار میانگین مربعات خطا^۱ و میانگین مطلق خطا^۲ برای سه بیمار بدون لحاظ عدم قطعیت و در حضور عدم قطعیت پارامتری و اغتشاش محاسبه شده است. براساس این جدول، روش کنترل فازی بیشترین خطا و روش کنترل ترکیبی کمترین خطا را در مقایسه با روش کنترل پالمبو دارا می‌باشند. در جدول ۵ درصد بهبود عملکرد روش کنترل ترکیبی در مقایسه با روش کنترل پالمبو برحسب دو معیار خطا بدون لحاظ عدم قطعیت و در حضور عدم قطعیت برای سه بیمار محاسبه شده است. نتایج جدول ۵ بیانگر مقاومت بالای روش پیشنهادی در مقابل عدم قطعیت پارامتری و اغتشاش می‌باشد.

جدول ۳: میزان خطای ردیابی سطح گلوکز مرجع برای سه بیمار نوعی بدون لحاظ عدم قطعیت

کنترل ترکیبی (پیشنهادی)	کنترل پالمبو [۱۸]	کنترل فازی - ژنتیک	کنترل فازی	روش کنترلی خطا	
				MSE	MAE
3.80×10^{-7}	5.50×10^{-6}	1.52×10^{-5}	2.73×10^{-4}	MSE	بیمار ۱
3.74×10^{-4}	0.0018	0.0017	0.0079	MAE	
5.47×10^{-6}	3.04×10^{-5}	0.0031	0.1625	MSE	بیمار ۲
0.0011	0.0051	0.0310	0.3965	MAE	
2.076×10^{-5}	1.009×10^{-4}	0.0206	0.2036	MSE	بیمار ۳
0.0028	0.0093	0.1048	0.4369	MAE	



شکل ۱۳: تنظیم سطح گلوکز خون برای بیمار ۲ (به طور واضح)

مورد ۳: بیمار مورد نظر از نظر فیزیک بدنی مشابه بیمار اول 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 بیمار به شدت افت کرده، در حالی که مقاومت انسولین او تغییری نداشته است. در حقیقت این بیمار در وضعیت هایپرگلیسمی مزمن و مستعد دیابت نوع دو واقع شده است. در این وضعیت برخی پارامترهای بیمار اول تغییر می‌کند که به شرح زیر است. اما بقیه پارامترها بدون تغییر باقی می‌ماند [۱۸].

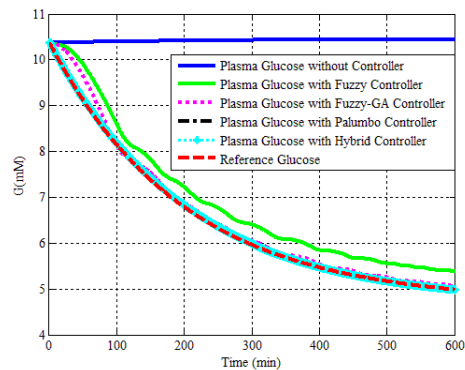
$$G_b = 10.37 \text{ mM} \quad I_b = 48.95 \text{ pM}$$

$$T_{ig \max} = 0.242 \text{ min}^{-1} (\text{pmol/kgBW}) \quad (23)$$

سیگنال گلوکز مرجع همانند دو بیمار قبلی به صورت نمایی کاهش، از مقدار اولیه‌ی گلوکز 10.37 mM به مقدار طبیعی 4.7 mM به صورت زیر در نظر گرفته شده است.

$$G_{ref}(t) = 4.7 + (10.37 - 4.7) \cdot \exp(-0.005t) \quad (24)$$

شکل ۱۴ نشان دهنده‌ی پایدارسازی سطح گلوکز خون بیمار ۳ به سطح مرجع با لحاظ عدم قطعیت می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود سطح گلوکز خون بیمار ۳ بدون اعمال کنترل در محدوده‌ی 10.37 mM باقی می‌ماند. در حالی که این مقدار با اعمال کنترل‌کننده به سطح مرجع می‌رسد. در شکل ۱۵ نمودار تنظیم سطح گلوکز خون به سطح مرجع برای بیمار ۳ به وضوح نشان داده شده است.



شکل ۱۴: تنظیم سطح گلوکز خون با اعمال کنترل‌کننده و لحاظ عدم قطعیت برای بیمار ۳

1- Mean Squared Error
2- Mean Absolute Error

به دست آمده، نشان دهنده عملکرد فوق‌العاده‌ی کنترل‌کننده‌ی پیشنهادی در سیستم‌های بیولوژیکی تأخیردار می‌باشد.

جدول ۴: میزان خطای ردیابی سطح گلوکز مرجع برای سه بیمار نوعی در حضور عدم قطعیت پارامتری و اغتشاش

کنترل ترکیبی (پیشنهادی)	کنترل پالمبو [۱۸]	کنترل فازی-ژنتیک	کنترل فازی	روش کنترلی	
				خطا	بیمار
3.92×10^{-7}	5.03×10^{-6}	3.27×10^{-5}	0.0012	MSE	خطای بیمار ۱
3.78×10^{-4}	0.0016	0.0025	0.0207	MAE	
5.31×10^{-6}	1.02×10^{-5}	0.0082	0.1575	MSE	خطای بیمار ۲
0.0013	0.0028	0.0846	0.3916	MAE	
8.21×10^{-5}	4.51×10^{-4}	0.0298	0.2018	MSE	خطای بیمار ۳
0.0151	0.0078	0.1221	0.4353	MAE	

جدول ۵: درصد بهبود عملکرد روش کنترل ترکیبی پیشنهادی در مقایسه با روش پالمبو بدون لحاظ عدم قطعیت و در حضور عدم قطعیت

در حضور عدم قطعیت		بدون لحاظ عدم قطعیت		بیمار
(%) MAE	(%) MSE	(%) MAE	(%) MSE	
76	92	78	93	۱
53	47	78	82	۲
93	81	70	79	۳

۵- نتیجه‌گیری

در این مقاله مسئله کنترل ردیابی سطح گلوکز خون پلاسما مطلوب توسط کنترل‌کننده‌ی پیشنهادی از طریق تزریق انسولین مورد بررسی قرار گرفته است. با اعمال روش کنترل ترکیبی شامل کنترل هوشمند و خطی سازی فیدبک به عنوان سیگنال کنترلی بر روی مدل تأخیری پالمبو، پایدارسازی سطح گلوکز خون سه بیمار مبتلا به دیابت با پارامترهای متفاوت به سطح گلوکز مرجع شبیه‌سازی شد. تاکنون روش‌های کنترل هوشمند برای شبیه‌سازی مدل غیر خطی تأخیردار پالمبو توسعه چندانی نیافته است، لذا روش پیشنهادی به عنوان یک راهکار کاربردی برای تنظیم سطح گلوکز خون بیماران دیابتی مطرح می‌گردد. از آنجایی که روش کنترلی پیشنهادی توانایی کنترل و تنظیم قند خون سه بیمار مبتلا به دیابت با پارامترهای متفاوت را دارا می‌باشد، می‌توان پاسخ خوب کنترل‌کننده به تغییرپذیری پارامترهای بیماران را از جمله مزایای روش پیشنهادی در نظر گرفت.

نتایج شبیه‌سازی برای سه بیمار نوعی، میانگین درصد بهبود عملکرد بدون لحاظ عدم قطعیت ۸۵ درصدی و در حضور عدم قطعیت پارامتری و اغتشاش ۷۰ درصدی را برای روش کنترل ترکیبی در مقایسه با روش کنترل پالمبو نشان می‌دهد که این بیانگر مقاوم بودن روش کنترلی پیشنهادی در مقابل لحاظ عدم قطعیت به سیستم می‌باشد. نتایج شبیه‌سازی

مراجع

[1] I. Pagkalos, P. Herrero, C. Toumazou, and P. Georgiou, "Bio-inspired glucose control in diabetes based on an analogue implementation of a β -cell model," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 8, pp. 186-195, 2014.

[2] M. Al-Fandi, M. A. Jaradat, and Y. Sardahi, "Optimal PID-fuzzy logic controller for type 1 diabetic patient," IEEE International Symposium on Mechatronics and its Applications, pp. 1-7, 2012.

[3] Z. Tashakorizade, N. Naghavi, and S. K. Hosseini Sani., "Glucose regulation in type 1 diabetes mellitus with model reference adaptive control and modified smith predictor," Iranian Journal of Biomedical Engineering, vol. 8, pp. 159-171, 2014.

[4] M. S. Akhyani and H. Khaloozadeh, "Optimal glucose-insulin regulatory system in type 1 diabetic patients based on the nonlinear time delay models," Iranian Journal of Control, vol. 8, pp. 31-41, 2015.

[5] P. Latafat, P. Palumbo, P. Pepe, L. Kovác, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "An LMI-based controller for the glucose-insulin system," European Control Conference, pp. 7-12, 2015.

[6] N. Magdelaine, L. Chaillous, I. Guilhem, J. Y. Poirier, M. Krempf, H. M. Claude, and E. L. Carpentier, "A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 62, pp. 1546-1552, 2015.

[7] V. Heydari, A. Karsaz, A. Noori, and R. Heydari, "Fuzzy-genetic control of blood glucose level in diabetic patients based on palumbo delayed model," International Conference on New Research Achievements in Electrical and Computer Engineering, 2016.

[8] F. Piccinini, C. Dalla Man, A. Vella, and C. Cobelli, "A model for the estimation of hepatic insulin extraction after a meal," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2015.

[9] H. Colmegna, Patricio, R. S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle, "Switched LPV glucose control in type 1 diabetes," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 63, pp. 1192-1200, 2016.

[10] Y. Pu, D. C. Samuels, L.T. Watson, and Y. Cao, "Randomness in the hybrid modeling and simulation of insulin secretion pathways in pancreatic islets," Tsinghua Science and Technology, vol. 20, pp. 441-452, 2015.

[11] P. H. Colmegna, R. S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau, F. J. Doyle, "Reducing risks in type 1 diabetes using H_{∞} control," IEEE

Transactions on Biomedical Engineering, vol. 61, pp. 2939-2947, 2014.

[12] R. N. Bergman, L. S. Phillips, and C. Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man," J.Clin.Invest, vol. 68, pp. 1456-1467, 1981.

[13] J. T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes," Massachusetts Institute of Technology, 1985.

[14] J. Li, Y. Kuang, and C. C. Mason, "Modelling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays," Journal of Theoretical Biology, vol. 242, pp. 722-735, 2006.

[15] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 54, pp. 1740-1749, 2007.

[16] P. Palumbo, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "Qualitative behavior of a family of delay-differential models of the glucose-insulin system," Discrete Continuous. Dynamical. Systems.Series. B, vol. 7, pp. 399-424, 2007.

[17] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "Time-delay model-based control of the glucose-insulin system, by means of a state observer," European Journal of Control, vol. 6, pp. 591-606, 2012.

[18] P. Palumbo, P. Pepe, and S. Panunzi, "Robust closed loop control of plasma glycemia: a discrete-delay model approach," Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 12, pp. 455-468, 2009.