

الحمد لله
الذي هدانا لهذا
الذي كنا لنهتدي لولا
أن هدانا الله



دانشکده علوم ریاضی

رشته ریاضی کاربردی، گرایش تحقیق در عملیات

پایان نامه کارشناسی ارشد

کنترل بهینه برنامه ریزی تزریق انسولین و ورزش برای افراد دیابتی

نگارنده: مهشید حسینی

استاد راهنما

دکتر علیرضا ناظمی

خرداد ۱۳۹۸

تقدیم به:

پدر و مادر فداکارم، اسوه‌های صبر و خستگی‌ناپذیری در زندگی‌ام.
و تقدیم به کسی که لحظات ناب باوربودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن،
عظمت رسیدن و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی‌م، مدیون حضور سبز اوست.

سپاس‌گزاری

نخست خداوند بزرگ و علیم را شاکرم که به من قدرت تفکر و نوشتن داد و تلاش را در وجودم برای یافتن معماهایی هرچند کوچک از علم قرار داد. برخود فرض می‌دانم از استاد فرهیخته و دانشمند خویش، آقای دکتر ناظمی که همواره نگارنده را مورد لطف و محبت خود قرار داده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را بجا آورم. و نیز از خانواده خود که مرا در این کار یاری نمودند کمال تشکر را بجا می‌آورم.

مهشید حسینی
خرداد ۱۳۹۸

تعهد نامه

اینجانب **مهشید حسینی** دانشجوی کارشناسی ارشد رشته **ریاضی کاربردی علوم ریاضی** دانشگاه شاهرود، نویسنده پایان نامه با عنوان **کنترل بهینه برنامه ریزی تزریق انسولین و ورزش برای افراد دیابتی**، تحت راهنمایی **علیرضا ناظمی** متعهد می شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش های دیگر پژوهش گران، به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب این پایان نامه، تا کنون توسط خود، یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارایه نشده است.
- حقوق معنوی این اثر، به دانشگاه صنعتی شاهرود تعلق دارد، و مقالات مستخرج با نام “دانشگاه صنعتی شاهرود” یا “Shahrood University of Technology” به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آوردن نتایج اصلی پایان نامه تاثیرگذار بوده اند، در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آنها) استفاده شده است، ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته (یا استفاده شده است)، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

مهشید حسینی

خرداد ۱۳۹۸

مالکیت نتایج و حق نشر

- تمام حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی، در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در این پایان نامه بدون ذکر منبع مجاز نمی باشد.

چکیده

هدف این پایان نامه، توسعه مدل های بیولوژیکی جدید و استفاده از روش های بهینه سازی در این مدل ها است. قدرت محاسباتی سریع و ارزان برای اجرای مدل های پویای پیچیده در زیست شناسی امکان پذیر است. با این حال، این مدل ها به طور طبیعی توسعه می یابند، و بسیاری از آنها نمی تواند ویژگی های یک مدل را به دیگری متصل کند. علاوه بر این، پیشرفت های اخیر در کنترل بهینه عددی وجود دارد که هنوز به مدل های بیولوژیکی اعمال نشده اند. در این پایان نامه، ما نشان می دهیم که چگونه یک مدل بیولوژیکی موجود را می توان برای ترکیب ویژگی هایی از مدل های دیگر گسترش داد. و به علاوه نشان می دهیم که روش های کنترل بهینه عددی می تواند به راحتی استراتژی های مناسب برای مدیریت سیستم های در حال توسعه را تعیین کنند. به طور خاص، یک مدل دینامیکی جدید اصلاح شده را برای سیستم تنظیم قند خون با ترکیب اثرات تمرین و تزریق انسولین به یک مدل موجود با ۸ متغیر حالت توسعه می دهیم. در اینجا مسئله کنترل بهینه را تعیین می کنیم که هدف آن تعیین زمان تزریق بهینه، حجم تزریق بهینه و یک رژیم ورزشی مطلوب برای تنظیم سطح قند خون است. یک روش عددی، بر اساس مفهوم پارامتر کنترل و یک تبدیل مقیاس زمانی، برای حل مسئله کنترل بهینه طراحی شده است. نتایج عددی را برای ۵ سناریو نشان می دهند که رژیم های درمان بهینه می توانند از طریق رویکرد پیشنهادی به راحتی تشخیص باشند.

کلمات کلیدی: گلوکز خون، دیابت، کنترل بهینه، مقیاس زمان بندی

فهرست مطالب

س	فهرست تصاویر
ف	فهرست جداول
۱	۱ مقدمات
۱	۱.۱ سیستم تنظیم قند خون
۶	۲.۱ کنترل بهینه
۸	۳.۱ روش‌های حل عددی
۸	۴.۱ مدل‌سازی ریاضی سیستم رژیم قند خون
۹	۱.۴.۱ مدل مینیمم برگمن
۱۱	۲.۴.۱ مدل‌های کوبلی و همکارانش
۱۲	۵.۱ کارهای اولیه در کنترل دیابت
۱۲	۶.۱ کنترل قندخون برای بیماران دیابتی
۱۹	۲ مقدمه‌ای بر کنترل بهینه
۱۹	۱.۲ مقدمه
۲۰	۲.۲ تنظیم صورت مساله
۲۰	۱.۲.۲ مدل ریاضی
۲۰	۲.۲.۲ محدودیت‌ها یا قيود فیزیکی
۲۱	۳.۲ مساله‌ی کنترل بهینه
۲۲	۴.۲ حساب تغییرات
۲۳	۱.۴.۲ تقریب توابع
۲۳	۲.۴.۲ ساده‌ترین مساله تغییراتی
۲۵	۳.۴.۲ شرایط لازم برای کنترل بهینه
۲۵	۵.۲ اصل حداقل‌یابی پونتریاگین
۲۷	۶.۲ مسایل کنترل بهینه با قندهای نامساوی

۳۱	کنترل بهینه برنامه ریزی تزریق انسولین و ورزش برای افراد دیابتی	۳
۳۱	تعریف	۱.۳
۳۳	مدل تنظیم گلوکز خون	۲.۳
۳۷	مدل جدید به دست آمده با ورزش و تزریق انسولین	۳.۳
۳۷	تزریق انسولین زیرپوستی SC	۱.۳.۳
۴۰	مدل سازی ورزش	۲.۳.۳
۴۲	خلاصه‌ای از مدل اصلاح شده	۳.۳.۳
۴۳	مسئله کنترل بهینه	۴.۳
۴۳	بیان مسئله	۱.۴.۳
۴۴	تبدیل مقیاس زمان بندی	۲.۴.۳
۴۷	نتایج عددی	۵.۳
۴۷	نمونه ۱: تزریق NPH بدون ورزش	۱.۵.۳
۴۸	نمونه ۲: تبدیل مدل اصلاح شده بدون ورزش	۲.۵.۳
۴۸	نمونه ۳: مدل اصلاح شده با ورزش	۳.۵.۳
۵۰	نمونه ۴: مدل اصلاح شده برای دیابت نوع ۲	۴.۵.۳
۵۰	نمونه ۵: هدف برای سطح گلوکز خون پایه	۵.۵.۳
۵۲	مقاوم بودن	۶.۵.۳
۵۵	نتیجه‌گیری	۶.۳
۵۷	مراجع	

فهرست تصاویر

۵	سیستم حلقه بسته	۱.۱
۱۶	مدل ساده از سیستم نظارتی برای گلوکز خون	۲.۱
۳۵	میزان ورودی گلوکز خارجی از داده‌های تجربی در کار کراچ و آندره و همکاران	۱.۳
۴۶	یکپارچگی درونی داده‌های آموزشی	۲.۳
	مقایسه دو مسیر گلوکز خون: منحنی توپر مسیری بهینه برای مورد (۱.۵.۳)	۳.۳
۴۷	است و منحنی قطعه قطعه مسیر مورد نظر است	
۴۹	سطح قند خون ناشی از مدل بهینه‌سازی بدون ورزش برای نمونه (۲.۵.۳)	۴.۳
۵۱	مسیر گلوکز خون برای نمونه (۳.۵.۳)	۵.۳
۵۱	سطح ورزش بهینه برای نمونه (۳.۵.۳)	۶.۳
۵۲	مسیر گلوکز خون برای نمونه (۴.۵.۳)	۷.۳
۵۳	سطح ورزشی مطلوب برای نمونه (۴.۵.۳)	۸.۳
۵۴	مسیر گلوکز برای نمونه (۵.۵.۳)	۹.۳
۵۴	سطح ورزش بهینه برای نمونه (۵.۵.۳)	۱۰.۳
۵۵	مسیرهای مبهم برای راه‌حل بهینه نمونه (۳.۵.۳)	۱۱.۳

فهرست جداول

۴	انواع انسولین و ویژگی‌های آنها (شروع، درطول زمان و در لحظه)	۱.۱
۳۵	مقادیر پارامتر برای میزان ورودی گلوکز خارجی G	۱.۳
۳۶	سطح گلوکز خون در زمان نمونه $\eta_i, i = 0, \dots, 8$ ، از کار کراچ و آندره و همکاران	۲.۳
۳۶	پارامتر زیرسیستم ۱	۳.۳
۳۷	پارامتر زیرسیستم ۲	۴.۳
۳۸	پارامتر زیرسیستم ۳	۵.۳
	پارامترهای مدل برگر برای انواع مختلف انسولین : انسولین کوتاه مدت و طولانی مدت	۶.۳
۳۹	مدت طولانی مدت	۷.۳
۴۱	مقادیر پارامتر مربوط به اثرات ورزش بر روی گلوکز و دینامیکی انسولین	۸.۳
۴۶	مقادیر پارامتر برای درون‌یابی ضریب جزئی تابع g_d	۹.۳
۴۸	متغیرهای تصمیم‌گیری $t_i, i = 0, \dots, 4$ ، برای نمونه‌ی (۲.۵.۳) تا (۴.۵.۳)	۱۰.۳
	مقدار دوز انسولین و مقادیر مربوطه a_i, b_i و $s_i, i = 0, \dots, 4$ ، برای موارد (۲.۵.۳) تا (۴.۵.۳)	۱۱.۳
۴۹	مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i ، در مورد (۲.۵.۳)	۱۲.۳
۵۰	مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در نمونه (۳.۵.۳)	۱۳.۳
۵۲	مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در مورد (۴.۵.۳)	۱۴.۳
۵۳	مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در مورد نمونه (۵.۵.۳)	

فصل ۱

مقدمات

۱.۱ سیستم تنظیم قند خون

در این پایان نامه، ما بامسائل کنترل بهینه در رابطه با سلامت انسان مواجه هستیم. یکی از مهمترین مشکلات بهداشت جهانی، دیابت با ۴/۹ میلیون مرگ و میر ناشی از آن در سال ۲۰۱۴ است [۲]. آمار مربوط به دیابت منتشر شده توسط فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) نشان می‌دهد که ۳۸۷ میلیون نفر در سراسر جهان دیابت دارند. در منطقه غرب اقیانوس آرام، که شامل کشورهای بسیار توسعه‌یافته مانند استرالیا و ژاپن است و اقتصادهای سریع رشد مانند چین، ۱۳۸ میلیون نفر مبتلا به دیابت هستند [۲].

سطح قند خون درست برای حفظ سلامتی بسیار مهم است. غلظت طبیعی گلوکز خون در افراد سالم بین ۸۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم در دسیلیتر (۴/۴ تا ۷.۶ میلی‌مول در لیتر) است. غلظت در خارج از این محدوده موجب افزایش فشارخون بالا (بیش از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) یا هیپوگلیسمی^۱ (کمتر از ۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) می‌شود. بی‌نظمی‌های طولانی مدت در سطح گلوکز خون منجر به مشکلات عمده سلامتی می‌شود.

دیابت یک بیماری نامطلوب است و وقتی اتفاق می‌افتد که لوزالمعده^۲ دیگر انسولین^۳ را تولید

^۱Hypoglycemia

^۲Pancreas

^۳Insulin

نمی‌کند (دیابت نوع ۱ می‌نامند). یا زمانی که پانکراس نمیتواند انسولین را به اندازه کافی تولید کند و یا بدن، مقاومت انسولین را افزایش دهد (دیابت نوع ۲ می‌نامند). بعضی علائم و نشانه‌های دیابت عبارتند از: تشنگی، تکرر ادرار، گرسنگی شدید، خستگی، تاری دید، تاول و حضور کتون‌ها^۴ در ادرار (کتون‌ها محصولی از اسیدهای چرب در بدن هستند که به دلیل کاهش وزن افزایش می‌یابد و یا در صورت عدم وجود انسولین کافی وجود دارد). دیابت ناشی از چاقی از اثرات مضر روی سیستم عروقی به علت میزان بالای قند خون است [۱۵]. عوارض عروقی مغزی به وسیله آترواسکلروز^۵ (تشکیل پلاک فیبروتیک بر روی دیواره‌های شریانی) هدایت می‌شود که منجر به کاهش دیواره شریانی در سراسر بدن می‌شود و می‌تواند منجر به سکته مغزی یا قلبی شود. رتینوپاتی دیابتی به علت آسیب رسیدن به عروق خونی کوچک در پشت چشم است و می‌تواند به طور چشمگیری بینایی را به نقطه نابودی برساند. نفروپاتی^۶ دیابتی یک فرایند مشابه در کلیه‌ها است که توانایی آنها را در فیلتر کردن صحیح خون کاهش می‌دهد و ممکن است منجر به نارسایی کلیه شود. در نهایت، نوروپاتی دیابتی اختلال در اعصاب محیطی است که ناشی از عدم توانایی احساس درد در اندام‌های بدن، به ویژه در دست و پا است. این اغلب باعث آسیب‌های ناشناخته می‌شود که به خوبی درمان نمی‌شوند و ممکن است حتی به قطع عضو انجامد. از سوی دیگر، هیپوگلیسمی، باعث اثرات کوتاه‌مدت جدی مانند خستگی، نارسایی مغزی و مرگ می‌شود. علاوه بر دیابت نوع ۱ و نوع ۲، انواع دیگری از دیابت مانند دیابت بارداری وجود دارد که ممکن است در دوران بارداری رخ دهد و اغلب پس از تولد کودک از بین می‌رود.

گلوکز ساده‌ترین شکل شکر است و نشان‌دهنده منبع اولیه انرژی برای سلول‌های بدن انسان است. گلیکوژن^۷ دارای ساختار مولکولی اصلاح‌شده نسبت به گلوکز است و برای ذخیره انرژی در بدن تولید می‌شود. انسولین یک هورمون طبیعی ساخته‌شده توسط پانکراس است که سطح قندخون را تنظیم می‌کند. سلول‌ها قادر به جذب گلوکز به طور مستقیم از جریان خون بدون انسولین نیستند. گلوکاگون، هورمون طبیعی ساخته‌شده توسط سلول‌های آلفا در پانکراس، روند گلیکوژنزیزه (تجزیه گلیکوژن به گلوکز) را در کبد ترویج می‌کند.

در یک فرد سالم، ثبات قندخون در محدوده طبیعی با روش‌های مختلفی به دست می‌آید. هورمون‌های انسولین که توسط سلول‌های α تولید می‌شوند و گلوکاگون، که توسط سلول‌های β تولید می‌شود، مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های سطح گلوکز خون هستند. هر دو آنها توسط لوزالمعده اندوکراین ترشح می‌شوند و سطح گلوکز خون را از طریق حلقه‌های بازخورد طبیعی تثبیت می‌کنند. هنگامی که غلظت گلوکز بیش از حد بالا می‌رود، انسولین ترشح می‌شود که سبب جذب گلوکز توسط سلول‌ها و همچنین تبدیل گلوکز به گلیکوژن می‌شود، و این باعث کاهش غلظت گلوکز خون می‌شود. به طریقی مخالف، کاهش قندخون در زیر سطح مورد

⁴ketones

⁵Atherosclerosis

⁶Nephropathy

⁷Glycogen

نظر، ترشح گلوکاگون را تحریک می‌کند که به نوبه خود از طریق تبدیل گلیکوژن به گلوکز باعث افزایش غلظت گلوکز به سمت طبیعی می‌شود. عوامل موثر بر غلظت گلوکز خون یا کاهشی آن را می‌توان به پنج دسته تقسیم کرد:

۱. مصرف غذا: این شامل زمان بندی غذا، ترکیب غذا و مقدار آن است.
 ۲. داروهای مورد استفاده در مورد موضوع دیابت: این شامل انسولین و داروهای دیگر است که تحریک تولید انسولین یا کاهش مقاومت به انسولین در بدن است.
 ۳. سطح تمرین فردی.
 ۴. عوامل بیولوژیکی مانند استرس یا بیماری.
 ۵. عوامل محیطی مانند آب و هوا و ارتفاع.
- برای بیماران دیابتی به طور خاص، عوامل اضافی زیر نیز می‌توانند بر میزان قندخون تاثیر بگذارد:

۱. نوع آماده‌سازی انسولین مورد استفاده (کوتاه یا بلند مدت).

جدول ۱.۱: انواع انسولین و ویژگی‌های آنها (شروع، درطول زمان و در لحظه)

نمونه	عمل	انواع انسولین
انسولین آسپارت و انسولین لیسپور	شروع در عرض ۱۵ دقیقه. پس از تزریق، اوج بین ۳۰ تا ۹۰ دقیقه می‌رسد، و ۳ تا ۵ ساعت طول می‌کشد	انسولین سریع‌الاث‌ر
منظم	شروع در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه است. پس از تزریق، اوج بین ۲ تا ۴ ساعت می‌رسد، و برای ۵ تا ۸ ساعت طول می‌کشد.	انسولین کوتاه‌الاث‌ر
NPH	شروع در عرض ۱ تا ۳ ساعت است. پس از تزریق، پس از ۸ ساعت به حداکثر می‌رسد. و برای ۱۲ تا ۱۶ ساعت طول می‌کشد.	انسولین متوسط‌الاث‌ر
انسولین glargin	شروع در عرض ۱ ساعت پس از تزریق، بدون پیک و کمتر از ۲۰ تا ۲۶ ساعت است (۱ یا ۲ تزریق برای یک روز تمام)	انسولین طولانی‌الاث‌ر
۷۵٪ پروتامین افزایشی انسولین و ۲۵٪ انسولین لید پرو، ۷۰٪ انسولین آسپارت پروتامین و ۳۰٪ انسولین آسپارت و یا به طور منظم با NPH	ترکیبی از انسولین سریع یا کوتاه‌مدت با یک انسولین است که طی ۱۰ تا ۱۵ دقیقه شروع می‌شود، اوج آن متفاوت است و ۱۰ تا ۱۶ ساعت طول می‌کشد.	انسولین مخلوط

۲. محل تزریق و نوع تحویل (تزریق بولوس^۸ یا مداوم).

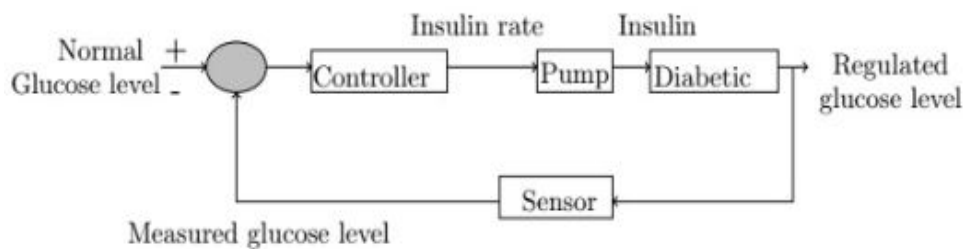
۳. ویژگی‌های بیمار

از آنجایی که خصوصیات فیزیکی از فرد به فرد دیگر متفاوت است، بیماران مختلف معمولاً پاسخ مشابهی به درمان مشابه ندارند. حتی پاسخ بیمار مشابه به همان درمان ممکن است تحت شرایط مختلف متفاوت باشد.

برای هر نوع انسولین، زمان شروع (یعنی زمانی که انسولین پس از داده‌شدن شروع به کار می‌کند). زمان پیک (یعنی زمانی که حداکثر اثر انسولین مشاهده می‌شود) و بقا (یعنی زمانی

^۸Bolus

که در آن انسولین ادامه کار می‌دهد). این ویژگی‌ها در میان انواع انسولین‌ها متفاوت است و همچنین ممکن است از بیمار به بیمار دیگر متفاوت باشد. جدول ۱.۱ خلاصه‌ای از نوع انسولین و ویژگی‌های برآوردشده آن (شروع، زمان پیک و زمان بقاء) را نشان می‌دهد. برای زنده ماندن فرد دیابت نوع ۱، یک دوره زمانی طولانی تزریق انسولین خارجی و کنترل منظم غلظت گلوکز خون مورد نیاز است. از سوی دیگر، بیماران دیابتی نوع ۲



شکل ۱.۱: سیستم حلقه بسته

نیاز به انسولین، فقط زمانی است که محدودیت‌های رژیم غذایی، افزایش فعالیت بدنی و داروهای غیر انسولین برای کنترل قندخون در سطح کافی نیست. بنابراین، مسئله تنظیم سطح مقادیر گلوکز خون در حلقه بسته از طریق تزریق انسولین، چندین دهه مورد بررسی قرار گرفته است و مطالعات انجام شده در چارچوب تجربی و ریاضی به انجام رسیده است. در حالی که چارچوب تجربی شامل تجربه بالینی و دانش است، چارچوب ریاضی با استفاده از مدل‌های ریاضی (که تنظیم مقدمه گلوکز داخلی انجام شده توسط پانکراس اندوکرین را توصیف می‌کند) برای فرموله کردن طرح‌های مناسب برای تنظیم سطح قندخون به کار می‌رود. فرمول شدن یک قانون کنترل، بر اساس دانش ما در مورد اجزای سیستم حلقه بسته است که اغلب به عنوان پانکراس مصنوعی نامیده می‌شود (نگاه کنید به شکل ۱.۱). بنابراین، هدف نهایی یک الگوریتم کنترل، تقلید از عملکرد پانکراس است. در حالی که این الگوریتم‌های کنترل در عمل عموماً حلقه بسته هستند، طراحی آنها می‌تواند به طور قابل توجهی در مقایسه با کنترل‌های بهینه حلقه باز باعث افزایش کارایی یابد.

یک هدف از این پایان‌نامه، ساخت کنترل‌های بهینه مطلوب حلقه باز برای بیماران دیابتی است. روش‌های کنترل ریاضی مبتنی بر مدل‌های دینامیکی سیستم تنظیم کننده قندخون بدن است. تا به امروز، چندین مدل غیرخطی ریاضی برای سیستم تنظیم قندخون ارائه شده است. اینها از موارد ساده مانند مدل مینیمم برگمن^۹ [۵]، که به طور گسترده‌ای ذکر

^۹Bergman

شده، به موارد جامع تر می‌رسد [۸]. مدل‌های جامع به منظور هماهنگ سازی دانش در مورد سیستم تنظیم گلوکز خون به یک مدل مجتمع بزرگ غیرخطی شامل گوناگونی پارامترها و عوامل مؤثر بر این سیستم می‌پردازند. چندین مدل کنترل مانند کنترل پیمایش متناسب با یکپارچه-مشتق (PID) [۲۳]، کنترل صوت قوی [۲۰] و کنترل پیش بینی مدل (MPC) [۱۷] بر اساس مدل مینیمم برگمن توسعه داده شده است. در بسیاری از مدل‌های کنترل موجود، سیستم تنظیم گلوکز به طور قابل توجهی ساده شده است و تنها گلوکز و انسولین در نظر گرفته می‌شود. ما در بخش بعدی این پایان نامه، انواع مدل‌های دینامیکی و کنترل را در جزئیات بیشتر خواهیم دید.

هدف از این پایان نامه، پیشنهاد و توضیح یک روش کلی برای تجزیه و تحلیل و کنترل سیستم تنظیم قندخون انسان است. یک مدل دینامیکی جامع پیچیدگی متوسط را و اینکه چگونه می‌توان آن را به راحتی به افراد متصل کرد نشان می‌دهیم. ما همچنین نشان می‌دهیم که چگونه کنترل‌های حلقه باز بهینه می‌تواند برای این مدل محاسبه شود. سپس مدل را برای تزریق بولوس انسولین برای درمان بیماران دیابتی گسترش می‌دهیم. ما همچنین نشان می‌دهیم که چگونه نقش تمرین را در این مدل قرار دهیم و بهترین زمان تحویل انسولین و رژیم‌های ورزشی را تعیین کنیم. در نهایت، ما اشاره می‌کنیم که دیگر رژیم‌های درمان مهم است که باید در آینده نیز در مدل قرار گیرند.

۲.۱ کنترل بهینه

کنترل‌های بهینه و مسائل انتخاب پارامتر در بسیاری از زمینه‌ها مانند مدیریت مالی، جنگلداری، کشاورزی، دفاع، مهندسی عمران، شیمیایی، مهندسی برق و مکانیک، زیست‌شناسی و علوم اجتماعی بوجود می‌آیند. به طور کلی، یک مسئله کنترل بهینه، به دنبال بهینه‌سازی یک شاخص عملکرد با توجه به مجموعه‌ای از محدودیت‌های پویا و احتمالاً جبری است. محدودیت‌های دینامیکی ممکن است شامل مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیلی (عادی یا جزئی) یا مجموعه‌ای از معادلات تفاضلی باشند. این معادلات ممکن است به‌طور طبیعی قطعی یا تصادفی باشد. در این پایان نامه، ما چندین مسئله عملی و مرتبط با دینامیک انسولین گلوکز را در بدن انسان بررسی می‌کنیم. این فرمول‌بندی‌ها به شکل انتخاب پارامترها و همچنین ترکیب پارامترهای بهینه انتخاب شده و مسائل کنترل بهینه در سیستم‌های معادلات دیفرانسیل معمولی است. ما فرمول‌بندی کلی این مسائل را ارائه می‌دهیم و روش‌های حل آنها را بحث خواهیم کرد.

صورت کلی یک مسئله کنترل بهینه پایه‌ای می‌تواند به شرح زیر توضیح داده شود.

سیستم دینامیکی را در نظر بگیرید

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad (1.1)$$

در طول افق زمانی $t \in [0, T]$ و شرایط اولیه

$$x(0) = x^0, \quad (2.1)$$

که در آن

- $x(t) \in \mathbb{R}^n$ بردار حالت در زمان t است؛
- $u(t) \in \mathbb{R}^r$ در این زمان، کنترل (که اجزای آن متغیرهای کنترل است) در زمان t .
- $f: \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^r \rightarrow \mathbb{R}^n$ یک تابع بردار معلوم که فرض می‌شود به طور پیوسته مشتق پذیر نسبت به x و نسبت به u تابع پیوسته قطعه‌ای است.
- T زمان نهایی است.
- $x^0 \in \mathbb{R}^n$ یک بردار حالت اولیه داده شده است.
- n تعداد حالت‌هاست.
- r تعداد کنترل‌ها است.

یک تابع $u: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^r$ یک رهیافت کنترل برای سیستم (۱.۱) - (۲.۱) را نشان می‌دهد و مقدار بردار کنترل را در هر نقطه در افق زمانی باز می‌گرداند. چنین رهیافت کنترل یک تابع کنترل نامیده می‌شود و معمولاً کراندار است. به این ترتیب، ما معمولاً فرض می‌کنیم که محدوده تابع کنترل در زیرمجموعه مناسب

$U = \{u = [u_1, \dots, u_r]^T : \alpha_i \leq u_i \leq \beta_i, i = 1, \dots, r\} \subset \mathbb{R}^r$ وجود دارد، که مجموعه تنظیم محدودیت نامیده می‌شود. در اینجا، α_i و β_i ثابت هستند به طوریکه $\alpha_i < \beta_i$ برای هر $i = 1, \dots, r$. یک تابع اندازه‌پذیر کراندار $u: [0, T] \rightarrow U$ به طوریکه $u(t) \in U$ برای هر $t \in [0, T]$ کنترل قابل قبول نامیده می‌شود. فرض کنید U رده تمام کنترل‌های قابل قبول است.

عملکرد کنترل از طریق سیستم دینامیکی (۱.۱) متغیر حالت را کنترل می‌کند. به عبارت دیگر، کنترل در طول فاصله زمانی $[0, T]$ که به نوبه خود بر تکامل حالت $x(t)$ بر اساس سیستم دینامیکی (۱.۱) و (۲.۱) تاثیر می‌گذارد. فرض می‌کنیم $x(\cdot|u)$ به جواب مسئله (۱.۱) و (۲.۱) متناظر با $u \in U$ اشاره می‌کند.

بسیاری از مسائل عملی شامل انواع محدودیت‌های مختلفی بر حالت و کنترل هستند. شکل کانونی برای محدودیت‌های سیستم می‌تواند به صورت ریاضی زیر بیان شود:

$$G_i(u) = \Phi_i(x(T)) + \int_0^T \tilde{L}_i(t, x(t), u(t)) dt \begin{cases} = 0 & , i = 1, \dots, q_e, \\ \geq 0, & i = q_e + 1, \dots, q, \end{cases} \quad (3.1)$$

که در آن q تعداد کل محدودیت‌های کانونی است و q_e تعداد محدودیت‌های تساوی کانونی است. همچنین در یک مسئله کنترل بهینه، ما به دنبال بهینه‌سازی عملکرد هزینه به صورت زیر هستیم:

$$G_0(u) = \Phi_0(x(T)) + \int_0^T \bar{L}_i(t, x(t), u(t)) dt, \quad (4.1)$$

در اینجا، Φ_i و L_i ، $i = 0, 1, \dots, q$ توابع به‌طور پیوسته مشتق‌پذیر داده‌شده نسبت به مؤلفه‌هایشان هستند. بنابراین، فرمول عمومی یک مسئله کنترل بهینه را به عنوان انتخاب کنترل $u \in U$ بیان می‌کنیم آن‌چنان‌که تابع (4.1) را تحت سیستم‌های دینامیکی (1.1) و (2.1) و قیود (2.1) کمینه کند. فرض کنید این مسئله به عنوان P_1 مشخص شود. راه‌حل‌های تحلیلی مسئله P_1 فقط برای موارد ساده امکان‌پذیر است. این به‌طور معمول نیاز به شرایط لازم مرتبه اول را دارد (معادلات اوایلر – لاگرانژ در مورد مسائل بدون محدودیت یا اصل حداقل‌یابی پونتریاگین در مورد کنترل‌های کراندار) و یا جواب‌های معادله همیلتونی – ژاکوبی – بلمن (HJB) که از برنامه‌ریزی پویا نتیجه می‌شود.

۳.۱ روش‌های حل عددی

به‌طور کلی، تجزیه و تحلیل مسائل کنترل بهینه دشوار است. بنابراین، روش‌های عددی مورد نیاز است. روش‌های عددی به دو دسته گسترده تقسیم می‌شوند: روش‌های مستقیم و غیر مستقیم. بازبینی جامع برای این روش‌ها و رویکردهای مختلف آنها در ادامه آمده است [۳۰]. اساساً، به روش غیر مستقیم، شرایط بهینه مطلوب اول برای مسئله اصلی اعمال می‌شود، که نتیجه یک مسئله مقدار مرزی دو نقطه‌ای^{۱۰} است. سپس می‌توان با استفاده از برخی روش‌ها مثل روش پرتابی، هم‌محلی، یا روش‌های هوش مصنوعی مسئله $TPBVP$ را حل کرد. از سوی دیگر، در روش‌های مستقیم، کنترل و یا وضعیت مسئله کنترل بهینه توسط یک فرایند تقسیم‌بندی تقریب می‌شود. این منجر به یک نسخه گسسته‌سازی شده از مسئله می‌شود که سپس می‌تواند به عنوان یک مسئله برنامه‌ریزی ریاضی در نظر گرفته شود و با استفاده از روش‌های مختلف عددی حل شود. هنگامی که فقط کنترل تقریب می‌شود، روش مستقیم به عنوان یک روش پارامتری سازی کنترل شناخته می‌شود. هنگامی که حالت و کنترل هر دو تقریب زده می‌شوند، این رویکرد به عنوان گسسته‌سازی وضعیت شناخته می‌شود.

۴.۱ مدل‌سازی ریاضی سیستم رژیم قند خون

طیف وسیعی از مدل‌های ریاضی در مقالات پیشنهاد شده‌است و در بسیاری از موارد شامل کنترل دینامیکی قندخون در بدن انسان است. اکثر اینها به‌طور معمول دینامیکی هستند،

¹⁰TPBVP

یا در قالب دیفرانسیل یا معادلات تفاضلی. آنها اغلب شامل ترکیبات دیگر مرتبط با گلوکز، مانند انسولین، گلوکاگون و گلیکوژن هستند. برخی از مدل‌ها به طور انحصاری برای تعیین رژیم‌های درمان برای بیماران دیابتی نوع ۱ پیشنهاد می‌شوند، در حالی که مدل‌های دیگر برای افراد سالم و همچنین کسانی که دارای اختلالات دیابت هستند، طراحی شده‌اند. مدل‌ها نیز از نظر فرایندهایی که بررسی می‌شوند متفاوت هستند. به عنوان مثال، برخی از مدل‌ها به سادگی وجود گلوکز را در خون فرض می‌کنند، در حالی که دیگر مدل‌ها به طور مستقیم جذب پروتئین در گوارش را بررسی می‌کنند. مدل‌ها از لحاظ پیچیدگی بسیار متفاوتند، از مدل‌های خطی ساده شامل گلوکز و انسولین تا مدل‌های غیر خطی پیچیده‌ای که سعی در جذب تغییرات شیمیایی سلول‌های بتای پانکراس دارند [۱۶]. در حالی که مدل‌های خطی ساده به تحلیل و استفاده از الگوریتم‌های کنترل استاندارد از رشته‌های مهندسی می‌پردازند، آنها رفتار دینامیکی کامل فرآیند واقعی را بیان نمی‌کنند. دامنه گزینه‌های درمان پزشکی برای دیابت فراتر از استفاده سنتی از انسولین است. به منظور تأثیرات مختلف این درمان‌ها، مدل‌های ریاضی باید شامل پویایی‌هایی باشند که به طور مستقیم درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در این قسمت، ما طیف وسیعی از مدل‌های موجود را بررسی می‌کنیم و ویژگی‌های اصلی آنها را مشخص می‌کنیم.

۱.۴.۱ مدل مینیمم برگمن

مدل حداقل برگمن [۵] در سال ۱۹۸۰ پیشنهاد شد تا محققان بتوانند به اندازه کافی میزان پاسخگویی پانکراس (یعنی افزایش تولید انسولین توسط پانکراس) و حساسیت به انسولین (یعنی افزایش جذب گلوکز توسط سلول‌ها در پاسخ به انسولین) برای یک دامنه تغییرات گلوکز فرد (به عنوان مثال توانایی بدن برای بازگشت از سطح بالای گلوکز خون به سطح پایه) را بررسی کنند.

همانطور که هر دو این اثرات منجر به کاهش سطح قند خون میشوند، معمولاً میزان مشارکت نسبی آنها دشوار است. مدل پیشنهادی «حداقل» به این معناست که ساده‌ترین نمایشگر مبتنی بر فیزیولوژی سیستم تنظیم قند خون است که می‌تواند وابسته به عوامل زیر باشد:

الف) هنگامی که مقادیر انسولین پلاسما مشاهده می‌شود، سینتیک قند را مشاهده می‌کنید.

ب) هنگامی که مقادیر گلوکز پلاسما تولید می‌شود، سینتیک انسولین مشاهده می‌شود. برای ارزیابی پارامترهای مشخصی از پاسخ پانکراسی و حساسیت به انسولین از چندین فرد که تحت آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی^{۱۱} قرار گرفتند و سطح گلوکز و انسولین پلاسما در

^{۱۱}IVGTT

پاسخ به IVGTT اندازه گیری شد، از مدل حداقل استفاده شد [۵].
 علیرغم کاربرد محدود استفاده شده از مدل حداقل مضمون برگمن [۵] به عنوان یک ابزار
 تحلیل برای داده‌های IVGTT، سادگی طبیعی آن (شامل تنها سه معادله دیفرانسیل متداول
 معمولی) باعث شده است بسیاری از محققان اتخاذ و اصلاح مدل را در نشریات بعدی انجام
 دهند.

در این زمینه [۵]، بیش از صدها مقاله منتشر شده‌اند. همچنین لازم به ذکر است که نقش
 کبد در سیستم تنظیم قند خون در این مورد اذعان شده است، اگر چه در مدل حداقل موجود
 نیست. اگر چه روشهای مستقیم درمان برای افرادی که گلوکز غیر قابل تحمل وجود دارد،
 اشاره شده است که هنگامی که واکنش موضوع پانکراس و حساسیت انسولین مشخص شده
 است، درمان‌های اختصاصی می‌تواند با استفاده بیشتر از هماهنگی طراحی شود.
 سیستم دینامیکی به فرم زیر را در نظر بگیرید [۷]:

$$\frac{dG}{dt} = -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t) + D(t), \quad (5.1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b], \quad (6.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \begin{cases} \gamma[G(t) - h]t - h[I - I_b], & G(t) - h > 0, \\ -n[I - I_b] + u(t), & G(t) - h \leq 0, \end{cases} \quad (7.1)$$

که در آن

$$G(t) [mg/dl] = \text{غلظت گلوکز خون در زمان } t;$$

$$I(t) [\mu U/ml] = \text{غلظت انسولین خون در زمان } t;$$

$X(t) [min^{-1}] =$ یک تابع نشان‌دهنده فعالیت جذب گلوکز بافت تحریک پذیر انسولین است که
 متناسب با غلظت انسولین در محفظه دور افتاده است ^{۱۲}.

$$G_b [mg/dl] = \text{سطح قندخون پایه؛}$$

$$I_b [\mu U/ml] = \text{سطح انسولین پایه؛}$$

$$D [mg/dl] = \text{تزریق خارجی از گلوکز؛}$$

$u(t) [\mu U(ml)] =$ تزریق خارجی انسولین؛ مقادیر گلوکز و انسولین پایه را به آزمون تحمل گلوکز
 (IVGTT) نشان می‌دهد.

$$n [min^{-1}] = \text{ثابت زمانی برای انقباض انسولین؛}$$

$$p_1 [min^{-1}] = \text{میزان ثابت مستقل انسولین از جذب گلوکز در ماهیچه‌ها و کبد؛}$$

$$p_2 [min^{-1}] = \text{میزان کاهش توانایی جذب بافت قند؛}$$

$$p_3 [(\mu U(ml)min^{-2})] = \text{افزایش وابستگی انسولین به توانایی جذب گلوکز در بافت در هر واحد}$$

¹²Remote compartment

غلظت انسولین بالاتر از سطح پایه؛
 $h[mg/dl]$ = گلیسمی هدف پانکراس؛
 $\gamma[(\mu U/ml)/(mg/dl)^{-1}min^{-1}]$ = میزان انتشار پانکراس انسولین بعد از غلظت گلوکز بالاتر از هدف «گلیسمی».

در اینجا، U واحد بین المللی مخصوصا برای انسولین است، به طوری که
 $1mU = 6/945 \times 10^{-12} M$. معادله (۵.۱) بیان می کند ظاهر گلوکز از طریق هضم غذا و دو وسیله که توسط آن گلوکز ناپدید می شود، یکی مربوط به انسولین و دیگری که غیر مرتبط است. معادله (۶.۱)، یک انقباض طبیعی انسولین از راه دور و ظاهر، ناپدید شدن گلوکز را بسته به سطح فعلی آن در ارتباط با سطح پایه فرض می کند. معادله (۷.۱) پویایی انتشار انسولین پانکراس را در پاسخ به محرک گلوکز برای دو مورد، یک فرد سالم و یک دیابتی توصیف می کند. زمانی که اصطلاح $\gamma[G(t) - h]t$ ترشح انسولین درونی را برای یک فرد سالم در اولین مورد ارائه می کند ($[G(t) - h] > 0$) و در مورد دوم که میزان انتشار انسولین را برای فرد دیابتی توصیف می کند، ظاهر نمی شود. در مقابل، اصطلاح $u(t)$ که نشان دهنده تزریق خارجی انسولین است در حالت دوم اضافه شده است.

۲.۴.۱ مدل های کوبلی و همکارانش

یک مدل جامع تر در [۸] سیستم تنظیم کننده گلوکز خون که دینامیک گلوکاگون را در کنار پویایی انسولین و ارتباط بین آنها در نظر گرفته است، بیان می شود. این مدل شامل سه زیر سیستم است. زیرسیستم گلوکز توسط یک مدل مجزا توزیع و متابولیسم توصیف شده است که شامل توازن قندخون خالص (یعنی تفاوت بین تولید گلوکز و جذب کبدی)، دفع کلیوی گلوکز، مصرف گلوکز وابسته به انسولین (توسط عضله) و گلوکز مستقل انسولین استفاده شده (توسط سیستم عصبی مرکزی) می باشد. زیرسیستم انسولین با یک مدل ۵ قسمتی که شامل انسولین پانکراس، انسولین پلاسما و کبد، پورتال انسولین پلاسما و انسولین در داخل مایع بینابینی است توصیف شده است. زیرسیستم گلوکاگون توسط یک مدل مجتمع که شامل گلوکاگون پلاسما و گلوکاگون در داخل مایع بینابینی است توصیف می شود.

نویسندگان [۸] اذعان می کنند که مشکل اعتبار مدل های پیچیده بر روی داده های تجربی است. با این حال، آنها اشاره می کنند که بسیاری از جنبه های مدل بر اساس نتایج آزمایش های بدن و اندام های فردی است. مرجع [۸] همچنین شامل تعدادی از مدل های شبیه سازی شده خود را برای انواع مختلف سناریو و نتایج معقول در هر مورد نشان می دهد. در حالی که برخی از کاستی های مدل خود را تصدیق می کنند، نویسندگان یک نکته مهم را برای هر مدل ریاضی جامع در علوم زیست شناسی در نظر می گیرند: مفید بودن این مدل به عنوان یک نوع مرجع کارآمد و یکپارچه از دانش فیزیولوژیکی و بالینی در یک گروه تحقیقاتی که به صورت تجربی و

نظری کار بر روی متابولیسم کربوهیدرات را انجام می‌دهند نمی‌تواند بیش از حد مورد توجه قرار گیرد. با وجود پیچیدگی آن (مدل بیان شده در [۸] همانند مدل مینیمال برگمن)، به طور گسترده‌ای ذکر نشده‌است. اخیراً یک مدل ارائه شده‌است که شامل چندین زیرمدل است. یکی از این زیرمدل‌ها، فرایندهای جذب گلوکز در سیستم گوارش را توضیح می‌دهد، این مدل در نتیجه یک آزمایش جامع شامل بیش از ۲۰۰ فرد سالم و ۱۴ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که شخص غذا را با ۳ نسخه گلوکز قابل ردیابی مصرف می‌کرد. هدف از این مدل به عنوان یک ابزار شبیه‌سازی برای آزمایش انواع مختلف رژیم‌های درمان دیابت است. برای این منظور، یک نسخه Matlab از مدل‌های شناخته‌شده به عنوان GIM [۱۰] برای استفاده عمومی توسط محققان ایجاد شده‌است.

۵.۱ کارهای اولیه در کنترل دیابت

چندین کار توسط فیشر^{۱۳} در سال ۱۹۹۰ با هدف استراتژی مطلوب برای کنترل دیابت منتشر شده‌است. هر دو روش تحلیلی و عددی مورد استفاده قرار گرفتند، از جمله اولین روش استفاده از روش‌های کنترل بهینه در محاسبات در این حوزه بوده‌است. در [۱۴]، مدل دینامیکی خطی ساده شده در [۱۳] برای توصیف دینامیک گلوکز مورد استفاده قرار گرفت، که از مدل غیر خطی مینیمم برگمن [۵] استفاده می‌کند. سناریوهای آزمایش شده اساساً موضوع دیابتی نوع ۱ را مورد بررسی قرار دادند و الزامات کاهش ابتلا به سطح قندخون در یک مورد و یا مقابله با یک سنسور گلوکز به دلیل مصرف غذا در مورد دیگر را مورد بررسی قرار دادند. تنها راه کنترل گلوکز خون، تزریق خارجی انسولین بود. بعضی نتایج جالب مانند برتری یک دوز منحصر به فرد انسولین در یک تزریق مداوم به دست آمد، اما مدل‌های پایه برای توجیه هر گونه نتیجه‌گیری در یک محیط واقع‌بینانه بسیار ساده بودند.

۶.۱ کنترل قندخون برای بیماران دیابتی

بسیاری از مدل‌های ریاضی پیشنهاد شده برای سیستم تنظیم قندخون با هدف نهایی تعیین راه‌های مختلف کنترل سطح گلوکز برای بیماران دیابتی (به طور عمده از طریق تزریق مناسب انسولین) ساخته شد. بررسی‌های خوبی در مورد طیف وسیعی از الگوریتم‌های کنترل در [۷] می‌تواند یافت که در آن نویسندگان همچنین جزئیات دقیق دستگاه‌های اندازه‌گیری گلوکز و تجهیزات تزریق انسولین مورد استفاده در تنظیمات بالینی را مورد بحث قرار می‌دهند. یک بررسی مختصر از چند روش کنترل را در ادامه ارائه می‌دهیم.

طیف وسیعی از الگوریتم‌های مدل کنترل آزاد در برخی مراجع، عمدتاً در زمینه درمان دیابت

¹³Fisher

نوع ۱، شرح داده شده است. مدل آزاد به این معنی است که الگوریتم‌ها بر اساس هیچ مدل ریاضی از سیستم تنظیم‌کننده گلوکز نیستند. در عوض، به طور کلی بر اندازه‌گیری‌های گلوکز خون غالب، شامل پاسخ گلوکز خون به مقادیر شناخته شده تزریق انسولین، تکیه می‌کنند. نسخه‌های ساده به دنبال یافتن جداول یا منحنی‌های کاربردی بر اساس تجربه قبلی هستند مانند روش‌های متناسب با انتگرال کنترل مشتق (PID) یا شبکه‌های عصبی (که در آن شبکه‌های عصبی برای اولین بار در، داده‌های پاسخ گلوکز انسولین آموزش دیده‌اند) [۷]. در ضمن در این مدل الگوریتم‌های آزاد معمولاً برای اجرا آسان هستند و می‌توانند با تجربه‌های خاص، منجر به کنترل قندخون شوند. آنها به طور موثر یک رویکرد جعبه‌سیاه هستند و هیچ بینشی در مورد چگونگی عملکرد واقعی سیستم پایه ارائه نمی‌دهند.

روش‌های کنترل مبتنی بر یک مدل ریاضی از سیستم تنظیم‌کننده گلوکز را در نظر می‌گیرند و بنابراین می‌توانند با پیچیدگی‌هایی مانند اختلالات مدل یا سایر اختلالات عمده سیستم برخورد کنند. معایب رویکرد مبتنی بر مدل این است که مدل ممکن است اعتبار یا صحت نداشته باشد و مدلها اغلب دارای چندین پارامتر نامعلوم هستند که ممکن است در عمل مقایسه شوند. چندین رویکرد اخیر در زیر آمده است.

در [۲۸] الگوریتم‌های مبتنی بر مدل زمان گسسته برای بیماران دیابتی نوع ۱ که دارای پمپ‌های تزریق انسولین بسته هستند پیشنهاد شده است. مدل فضای حالت خطی فرض شده است و برای ارزیابی مقادیر خروجی آینده بر اساس یک سری از ورودی‌های گذشته استفاده می‌شود. سپس این اطلاعات برای تولید یک کنترل پیش‌بینی‌کننده خطی (MPC) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۲]. این روش با استفاده از یک فیلتر کالمن برای تخمین حالت و روش کنترل ماتریس دینامیکی غیر خطی چهارگوش^{۱۴} (که برای فرآیند جبران غیرخطی شناخته شده) اصلاح می‌شود. ماهیت دیجیتالی این الگوریتم به اجرای احتمالی از طریق میکرو تراشه‌ها می‌انجامد. یک رویکرد مبتنی بر MPC نیز در اینجا استفاده می‌شود که نویسندگان مدل فضای حالت را با یک معادله دیفرانسیل اضافی که رابطه بین سطح قند خون در لایه زیرجلدی (که در آن اندازه‌گیری‌ها از عمل انجام می‌شود) و پلاسمای خون مدل می‌کنند.

هدف از انجام این مطالعه تعیین مقادیر قندخون طبیعی در بیماران دیابتی نوع ۱ در شرایط ناشتا بود. این بر اساس مدل تنظیم‌کننده گلوکز خون خود نویسندگان است که شامل دو زیرمجموعه دوقطعه برای نشان دادن جذب انسولین تزریق زیر جلدی است. ویژگی‌های دیگر مدل مشابه سطح پیچیده مدل مینیمم برگمن است [۵]. یکی از ویژگی‌های جالب کنترل‌کننده‌ای که پیشنهاد شده است، ارائه مسیرهای هدف به سطح مطلوب قندخون طبیعی ۶ (میلی مول / لیتر) است. کاهش خطی برای غلظت گلوکز خون بالا تجویز می‌شود در حالی که افزایش مقدار لجستیک در هنگام شروع با غلظت کم تجویز می‌شود. اجرای واقعی کنترل در مراحل زمان گسسته است [۱۷]. نکته مهم نویسندگان این است که پارامترهای مدل پایه آنها باید انتخاب و جداگانه برای هر بیمار در نظر گرفته شود. در حقیقت، آنها حتی ممکن است

¹⁴NLQDMC

برای یک بیمار در فاصله‌های زمانی بررسی دوباره محاسبات را انجام دهند. این مشاهدات می‌تواند به راحتی برای همه مدل‌های سیستم تنظیم قندخون مورد استفاده قرار گیرد [۱۷]. در [۲۴] نویسندگان مدل برگمن را با یک معادله اضافی برای توصیف تولید انسولین درونزا، به طوری که آنها همچنین می‌توانند رفتار بیماران دیابتی نوع ۲ را مورد بررسی قرار دهند. سپس آنها با استفاده از مدل افزوده شده، یک مشتق مقادیری (PD) و یک مدل پیش‌بینی کننده (MPC) را پیشنهاد می‌کنند و استراتژی کنترل سوئیچینگ که تلاش می‌کند تا عملکرد مطلوب را با کاهش پیچیدگی محاسباتی و نیاز به اجتناب از هیپوگلیسمی مواجه سازد، را بررسی می‌کنند نتایج نشان می‌دهد که بهبود قابل ملاحظه‌ای نسبت به آنچه که از کنترل کننده‌های قدیمی‌تر PD انجام شده است، به دست می‌آید. این یکی از مقادیر کنترل شده در مورد بیماران دیابتی نوع ۲ است.

در [۲۹] و [۲۰] یک روش کنترل مشابه بر اساس معیار H_{∞} در طراحی سیستم کنترل خطی پیشنهاد شده است. در [۲۰] سیستم خطی بر اساس مجموعه‌ای از نقاط تنظیم شده از مدل غیر خطی استوار است. در [۲۱]، نویسندگان مدل غیر خطی را خطی‌سازی کردند [۳۱]. هر دو الگوریتم به طور گسترده در نسخه‌های مبهم مدل‌های غیر خطی زیربنایی مورد آزمایش قرار گرفتند و به خوبی عمل می‌کردند. یکی از ویژگی‌های جالب این بود که لاکتات (که به نظر می‌رسد در جریان خون در پاسخ به ورزش متوسط) و آدرنالین (که در جریان خون در پاسخ به قسمت‌های هیپوگلیسمی شبانه ظاهر می‌شود) در مدل خطی شده خود را نشان می‌دهد. یک رویکرد کنترل نسبتاً متفاوت در [۳] شده است. مسئله تعیین یک کنترل حلقه بسته مطلوب برای مدل غیرخطی تحت بررسی گلوکز خون می‌تواند در اصل با برنامه‌ریزی پویا حل شود. با این حال، هزینه محاسبات این رویکرد مستقیم برای اکثر مسائل کاربردی بسیار مهیج است. در عوض، نویسندگان یک روش تقریبی برنامه‌ریزی پویایی (ADP) را اتخاذ می‌کنند و جواب را از طریق یک روش شبکه عصبی به دست می‌آورند. از آنجا که شبکه عصبی را می‌توان خط به خط آموزش داد، این برای مسائل زمان واقعی مناسب است. نتایج نشان می‌دهد که روش بیان شده به طور قابل توجهی بهتر از سایر روش‌های کنترل بر اساس تقارن خطی مدل پایه‌ای است. به طور خاص، از مسئله حیاتی هیپوگلیسمی بهتراست. با این حال، رویکرد مبتنی بر نسخه نسبتاً ساده مدل برگمن بود و در مطالعات بالینی آزمایش نشده بود.

علیرغم طیف وسیعی از الگوریتم‌های کنترل در دسترس است، مفهوم پانکراس مصنوعی، هنوز هم از مدل خارج است. علاوه بر الگوریتم کنترل، این دستگاه همچنین نیاز به سنسورهای قندخون (BG) و یک پمپ انسولین برای تحویل انسولین به بیمار دارد. در حالیکه پمپ‌های انسولین زیر جلدی در حال حاضر به طور گسترده‌ای در بیماران دیابتی نوع ۱ مورد استفاده قرار می‌گیرند و قابلیت اطمینان آن‌ها ثابت شده‌اند، کار اندازه‌گیری سطح قندخون هنوز هم مشکل است.

روش‌های مختلف نظارت بر قندخون تا به امروز توسعه یافته‌است و می‌توان آنها را به سه دسته تقسیم کرد. در دسته اول، روش‌های تهاجمی به طور مستقیم به نمونه‌های گلوکز است. خون

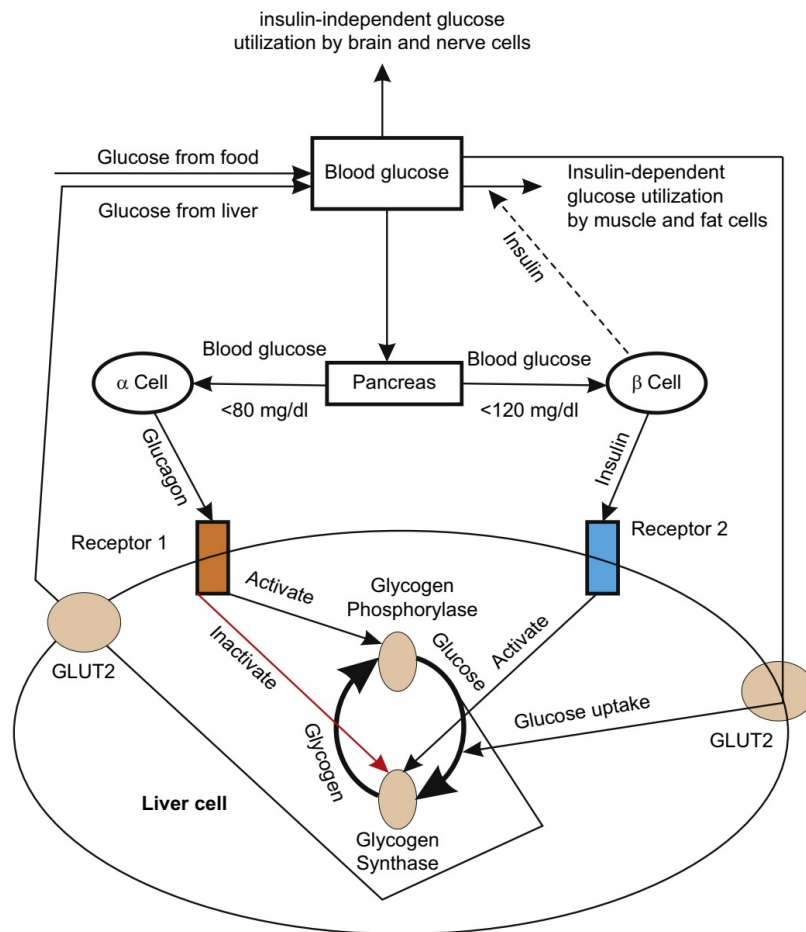
(BG) وابسته به رگ‌ها بستگی دارد و این نمونه‌ها را به یک سنسور گلوکز ارسال می‌کنند. تاخیر زمانی به دلیل زمان گرفتن سنسور در طول سالها از حدود ۱۰ تا ۵۰ ثانیه برای دستگاه‌های مدرن کاهش یافته‌است. از آنجائیکه اندازه‌گیری BG در روش واقعی روش‌های تهاجمی انجام می‌شود، دقت بالایی دارد. با این حال، بعضی از معایب وجود دارد مانند نیاز به نظارت پزشکی، از دست دادن قسمت اصلی از خون با نمونه برداری مکرر، و خطر ابتلا به عفونت و ترومبوز. در دسته دوم، روش‌های حداقل تهاجمی وجود دارد. اینها امن‌تر از روش‌های تهاجمی هستند، زیرا اندازه‌گیری BG در خارج از عروق اجرا می‌شود، بنابراین از خطرات ناشی از دسترسی به رگ‌ها اجتناب می‌شود. ایده اصلی این است که اندازه‌گیری BG به طور مستقیم از طریق دسترسی به رگ‌های لایه زیر جلدی (SC) انجام می‌شود. بر اساس این اندازه‌گیری، می‌توان سطح BG را بر اساس رابطه بین گلوکز زیرجلدی و سطح گلوکز پلاسما به دست آورد. بسیاری از مطالعات این رابطه را بررسی کرده‌اند. اندازه‌گیری را می‌توان از طریق یک سنسور گلوکز وارد شده در بافت SC یا از طریق جریان استخراج شده از فضای SC گرفته شده انجام داد. برای مورد سنسورهای داخل بافت SC، اندازه‌گیری در محل با استفاده از روش‌هایی مانند آمپر متر (نمونه‌ای از این سنسور مجهز به سیستم نظارت بر قند خون مداوم (CGMS)) و یا تشخیص با تابش ماهتابی انجام می‌شود. سنسورهای ایمپلنت دارای مزایایی هستند از جمله که از نظر اندازه و قابلیت حمل و اینکه نیازی به استخراج مایع SC که برای عملیات نیست. در مقابل برخی از مشکلات ممکن است با سنسورهای ایمپلنت ایجاد شود. که از جمله می‌توان به التهاب و بروز زخم‌های غشاء اشاره کرد.

بیوفولین^{۱۵} یک مشکل رایج است که شامل تجمع تدریجی پروتئین‌ها و موجودات زنده در سطح سنسور است که دقت سیگنال حسگر را کاهش می‌دهد. همچنین توجه داشته باشید که نیاز به محاسبه سطح BG از سطح SC با استفاده از یک مدل ریاضی، مستلزم تلاش است و همیشه نمی‌تواند نتایج دقیق ارائه دهد.

آخرین رده از روش‌های اندازه‌گیری BG روش‌های غیرهجومی هستند. واضح است که هر بیمار ترجیح می‌دهد اندازه‌گیری قندخون با روش بدون درد انجام شود که نیازی به سوراخ کردن پوست یا سایر اشکال ناراحتی ندارد. یک نمونه از یک روش غیر تهاجمی، طیف سنجی نوری است. این بر اساس خواص نوری گلوکز در معرض تابش است. به عبارت دیگر ممکن است سطح گلوکز خون را با قراردادن بافت در برابر اشعه اندازه‌گیری کند. بسیاری از مطالعات بر اساس روش اسپکتروسکوپی نوری در مقالات صورت گرفته است. بررسی جامع این روش‌ها و برنامه‌های مختلف آنها در مقالات دیگر ارائه شده است. یکی دیگر از روش‌های غیر تهاجمی طیف سنجی دی‌الکترونیک است. در این روش، یک جریان متناوب کوچک (AC) اعمال می‌شود و امپدانس بافت به جریان فعلی به عنوان عملکرد فرکانس ثبت می‌شود. امپدانس پوست بسیار حساس به تغییرات پتانسیل غشایی است که به نوبه خود در اثر گسستگی از طریق گلوکز با گلبول‌های قرمز مقاوم می‌شود. بنابراین، سطح قندخون می‌تواند بر اساس

¹⁵Biofouling

داده‌های امیدانس محاسبه شود. روش‌های غیر تهاجمی هنوز در حال بهبود هستند و موضوع تحقیق حاضر با چند برنامه بالینی است.



شکل ۲.۱: مدل ساده از سیستم نظارتی برای گلوکز خون

گلوکز از غذا و کبد وارد می‌شود و توسط سلول‌های مغز و عصب (مستقل از انسولین) و با سلول‌های بافت مانند عضلات، کلیه و سلول‌های چربی (وابسته به انسولین، نشان داده شده توسط فلش قطعی) استفاده می‌شود. گلوکز به واسطه غلظت گلوکز ۲ که مستقل از انسولین است، به سلول‌های کبدی منتقل می‌شود. در پاسخ به سطوح پایین گلوکز خون ($80 <$ میلی‌گرم / دسی‌لیتر)، سلول‌های پانکراس α هورمون گلوکاگون تولید می‌کنند. گلوکاگون یک سری از فعال‌سازی‌های کیناز را آغاز می‌کند (فلش‌های سیاه نشان دهنده چنین فعالیت‌هایی هستند). این در نهایت منجر به فعال شدن گلیکوژن فسفریلاز آنزیمی می‌شود تا تجزیه گلیکوژن به گلوکز را تسهیل کند. به علاوه، مجموعه‌ای از فعال شدن کیناز همچنین منجر به مهار گلیکوژن سینتاز می‌شود، که این تبدیل گلوکز به گلیکوژن را متوقف می‌کند. در پاسخ به قند خون بالا ($120 >$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، سلول‌های پانکراس β انسولین را ترشح می‌کنند.

کنترل قندخون برای بیماران دیابتی ۱۷

انسولین باعث ایجاد یک سری واکنش‌هایی برای فعال شدن گلیکوژن سنتاز می‌شود که گلوکز را به گلیکوژن تبدیل می‌کند.

فصل ۲

مقدمه ای بر کنترل بهینه

۱.۲ مقدمه

روش‌های مختلفی که برای طراحی دستگاه‌های کنترل بکار برده می‌شوند، معمولاً روش‌های سعی و خطا هستند که در آن‌ها برای تعیین پارامترهای طراحی دستگاه، روش‌های مختلف تحلیلی، به صورت متوالی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نحوه عملکرد دستگاه معمولاً بر حسب مشخصه‌های فرکانسی نظیر حد فاز، حد دامنه و پهنای باند بیان می‌شوند. لیکن با این روش، در مورد دستگاه‌هایی با چند ورودی و چند خروجی که نیازهای تکنولوژیکی امروزه را برآورد می‌نمایند، باید معیارها یا نحوه عملکردهای گوناگونی صادق باشند. بعنوان مثال، طرح دستگاه کنترل موقعیت هواپیما که مصرف سوخت را نیز حداقل کند با استفاده از روش‌های متعارف امکان پذیر نیست. روش جدید و مستقیم طرح چنین دستگاه‌های پیچیده‌ای که کنترل بهینه^۱ نامیده می‌شود، با توسعه کامپیوترهای دیجیتال، امکان پذیر شده است. هدف دستگاه کنترل بهینه تعیین متغیرهای کنترلی است که در محدودیت‌ها یا قیود مساله صدق کرده و نحوه عملکرد یا معیار معینی را حداقل یا حداکثر نمایند.

^۱Optimal control

۲.۲ تنظیم صورت مساله

در مدل‌سازی مسائل کنترل بهینه به موارد زیر نیاز داریم:

۱ بیان ریاضی یا مدل دستگاهی که باید کنترل شود،

۲ بیان محدودیت‌های فیزیکی،

۳ تعیین نحوه عملکرد دستگاه.

۱.۲.۲ مدل ریاضی

جزء قابل توجهی از هر مساله کنترلی، مدل‌سازی دستگاه است. هدف، بدست آوردن ساده ترین بیان ریاضی است که پاسخ دستگاه فیزیکی را به تمام ورودی‌های مورد نظر بطور مناسب پیش‌بینی کند.

دستگاه با معادلات دیفرانسیل معمولی را در نظر بگیرید. اگر $x_n(t), \dots, x_1(t)$ متغیرهای وضعیت دستگاه در زمان t و $u_m(t), \dots, u_1(t)$ متغیرهای کنترلی در زمان t باشند، دستگاه با معادلات دیفرانسیل مرتبه‌ی اول به شکل زیر بیان می‌گردد:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = g_1(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t), \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) = g_n(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t), \end{cases}$$

بردار $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ بردار وضعیت دستگاه و بردار $u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t))$ بردار کنترل نامیده می‌شود. لذا داریم:

$$\dot{x}(t) = g(x(t), u(t), t). \quad (1.2)$$

۲.۲.۲ محدودیت‌ها یا قيود فیزیکی

پس از انتخاب مدل ریاضی دستگاه، باید محدودیت‌های فیزیکی را برای وضعیت‌ها و کنترل‌ها تعریف نمود.

تعریف ۱.۲.۲. کنترلی که در تمام مدت $[t_0, t_f]$ در محدودیت‌های کنترل صدق نماید، کنترل قابل قبول^۲ نامیده شده و مجموعه‌ی این کنترل‌های قابل قبول با U نشان داده می‌شود.

²Admissible Control

تعریف ۲.۲.۲. منحنی مسیر متغیر وضعیت که در تمام مدت $[t_0, t_f]$ در محدودیت‌های متغیر وضعیت صدق می‌کند، منحنی مسیر قابل قبول^۳ نامیده شده و مجموعه‌ی این منحنی‌های قابل قبول با X نشان داده می‌شود.

برای ارزیابی کمی عملکرد دستگاه، باید تابعی معیار انتخاب گردد. دستگاه بهینه، دستگاهی است که این تابعی معیار^۴ را حداکثر یا حداقل نماید. عملکرد دستگاه با تابعی معیار به شکل زیر ارزیابی می‌شود:

$$J = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt, \quad (2.2)$$

که در آن t_0 و t_f به ترتیب زمان شروع و زمان نهایی بوده و g و h توابع اسکالر هستند.

۳.۲ مساله‌ی کنترل بهینه

شکل کلی یک مساله‌ی کنترل بهینه به صورت زیر است:

$$\text{minimize } J = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt,$$

subject to

$$\dot{x} = g(x(t), u(t), t),$$

$$x(t_0) = x_0. \quad (3.2)$$

بردار u^* را کنترل بهینه و x^* را منحنی مسیر بهینه در نظر می‌گیریم. دستگاه‌ها را براساس معادلات وضعیت آنها به شکل زیر دسته بندی می‌کنیم:

- دستگاه‌های خطی متغیر با زمان^۵
- دستگاه‌های غیر خطی متغیر با زمان^۶
- دستگاه‌های خطی ثابت با زمان^۷
- دستگاه‌های غیر خطی ثابت با زمان^۸

تعریف ۱.۳.۲. دستگاه (۳.۲) را برای $t \geq t_0$ با وضعیت اولیه $x(t_0) = x_0$ در نظر می‌گیریم. اگر زمان محدود $t_1 \geq t_0$ و کنترل $u(t), t \in [t_0, t_1]$ وجود داشته باشد که در زمان t_1 وضعیت x_0 را به مبدا مختصات منتقل کند، آنگاه وضعیت x_0 را در زمان t_0 کنترل پذیر^۹ می‌نامیم.

³ Admissible Trajectory

⁴ Functional criteria

⁵ Linear time varying

⁶ Nonlinear time varying

⁷ Linear time invariant

⁸ Nonlinear time invariant

⁹ Controllable

تعریف ۲.۳.۲. اگر بتوانیم با مشاهده‌ی خروجی $y(t)$ در بازه‌ی زمانی محدود $[t_0, t_f]$ وضعیت $x(t_0) = x_0$ را تعیین کنیم، وضعیت x_0 در زمان t_0 مشاهده پذیر^{۱۰} نامیده می‌شود.

۴.۲ حساب تغییرات

حساب تغییرات^{۱۱} رشته‌ای از ریاضیات است که در حل مسائل بهینه سازی بسیار مفید می‌باشد. دیدو^{۱۲}، ملکه کارتاژ اولین کسی بود که با چنین مساله‌ای مواجه شد. به او قول داده شده بود که تمام زمینی را که با قطعه طنابی محدود کند، می‌تواند تصاحب نماید. برای این منظور او طنابی را به رشته‌های نازک تقسیم کرد و آنها را به هم گره زد، آنگاه مساله این بود که بین سطوح هندسی مختلف با محیط ثابت کدام یک بزرگترین مساحت را دارد. این حقیقت که او باید دایره را انتخاب می‌نمود و نیز نتایج مهمتر دیگری در حساب تغییرات به اثبات می‌رسد. تاریخچه مساله حساب تغییرات مربوط به یونان قدیم است، ولی پیشرفت زیاد اروپا در این زمینه تا قرن هفده میلادی به طول انجامید. مساله تاریخی جالب دیگر، مساله بارچيستوچرون^{۱۳} است و در سال ۱۶۹۶ توسط برنولی ارائه گردید. او به یک منحنی بین دو نقطه ثابت A و B در صفحه قائم احتیاج داشت که جسمی در آن (تحت نیروی ثقل و بدون اصطکاک) بلغزد و در حداقل زمان به پائین بیاید. جواب این مساله بدیهی نبود. خط مستقیم بین A و B جواب مساله نیست، این مطلب را بطور تجربی با سردادن مهره‌های سیمی به شکل‌های مناسب می‌توان دریافت. در هر دو مساله دیدو و بارچيستوچرون، منحنی‌هایی که مورد جستجو قرار می‌گیرند باعث می‌شوند که تابع معیار مقدارنهایت خود را بپذیرد. در نتیجه برخی از مسائل مورد توجه مربوط به شاخه حساب تغییرات عبارت‌اند از:

- پیدا کردن فاصله بین دو نقطه،
 - پیدا کردن یک منحنی بین همه منحنی‌های واقع در صفحه xy بطوریکه سطح حاصل از دوران آن حول محور x حداقل شود.
 - پیدا کردن خمی که دو نقطه را وصل کند بطوریکه اگر گلوله‌ای از نقطه بالاتر به سمت پائین حرکت کند زمان طی شده حداقل شود.
- درحقیقت حساب تغییرات عبارتست از تعیین یک تابع خاص که یک تابعی معین به نام تابعی معیار را کمینه کند.

تعریف ۱.۴.۲. [۱۸] تابعی J قانون تناظری است که به هر تابع x در دسته معین Ω یک عدد حقیقی منحصر به فرد را نسبت می‌دهد.

¹⁰Observables

¹¹Calculus Of Variations

¹²Dido

¹³Barchistochrone

۱.۴.۲ تقریب توابع

تعریف ۲.۴.۲. [۱۸] اگر q و $q + \Delta q$ عناصری باشند که تابع f بر آنها تعریف شده باشد، آنگاه نمو^{۱۴} f با Δf نشان داده می‌شود و عبارتست از:

$$\Delta f \triangleq f(q + \Delta q) - f(q)$$

تعریف ۳.۴.۲. [۱۸] اگر x و $x + \Delta x$ عناصری باشند که تابعی J بر آنها تعریف شده باشد، آنگاه نمو^{۱۵} J با ΔJ نشان داده می‌شود و عبارتست از:

$$\Delta J \triangleq J(x + \Delta x) - J(x)$$

تعریف ۴.۴.۲. [۱۸] نمو تابعی را می‌توان بصورت زیر تعریف کرد:

$$\Delta J(x, \delta x) = \delta J(x, \delta x) + g(x, \delta x) \|\delta x\|$$

که δJ قسمت خطی بر حسب δx می‌باشد. اگر $\lim_{\|\delta x\| \rightarrow 0} g(x, \delta x) = 0$ ، آنگاه J را دیفرانسیل پذیر^{۱۵} گویند و δJ تغییرات تابعی J نامیده می‌شود.

قضیه ۱.۴.۲. [۱۸] (قضیه اساسی حساب تغییرات). اگر x^* یک منحنی اکسترمم باشد، تغییرات J روی x^* باید صفر شود، یعنی به ازای هر δx قابل قبول $\delta J(x^*, \delta x) = 0$.

لم ۱.۴.۲. [۱۸] (لم اساسی حساب). اگر تابع h پیوسته بوده و برای هر تابع پیوسته مانند δx در محدوده $[t_0, t_f]$ داشته باشیم:

$$\int_{t_0}^{t_f} h(t) \delta x(t) dt = 0$$

آنگاه h باید در تمام محدوده $[t_0, t_f]$ صفر باشد.

۲.۴.۲ ساده ترین مساله تغییراتی

اگر x یک تابع اسکالر با مشتقات مرتبه اول پیوسته باشد، می‌خواهیم تابع x^* را چنان پیدا کنیم که تابعی:

$$J = \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), \dot{x}(t), t) dt,$$

در x^* دارای اکسترمم نسبی^{۱۶} باشد.

فرض می‌کنیم f_0 دارای مشتقات نسبی مرتبه اول و دوم پیوسته نسبت به هریک از متغیرهای

¹⁴Increment

¹⁵Differentiable

¹⁶Relative Extremum

خود باشد. t_0 و t_f ثابت و نقاط انتهایی منحنی به صورت x_0 و x_f مشخص هستند. در جستجوی یک منحنی هستیم (در صورت وجود) که $J(x)$ را به اکسترمم خود ببرد. تغییرات $\delta J(x, \delta x)$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\delta J(x, \delta x) = \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \left[\frac{\partial f_0}{\partial x}(x(t), \dot{x}(t), t) \right] \delta x(t) + \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x(t), \dot{x}(t), t) \right] \delta \dot{x} \right\} dt,$$

اگر منحنی اکسترممی مانند x^* را در نظر بگیریم با اعمال قضیه اساسی حساب تغییرات داریم:

$$\delta J(x, \delta x) = 0 = \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \frac{\partial f_0}{\partial x}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) - \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) \right] \right\} \delta x(t) dt,$$

حال با اعمال لم اساسی حساب تغییرات شرط لازم برای اینکه x^* به ازای هر $t \in [t_0, t_f]$ اکسترمم باشد به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\frac{\partial f_0}{\partial x}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) - \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) \right] = 0.$$

این معادله، معادله‌ی اوایلر^{۱۷} نامیده می‌شود.

چون معادله‌ی اوایلر شرط لازم است، لذا برای تشخیص اینکه x^* منحنی بهینه است، باید بررسی بیشتری انجام داد. در صورتی که t_f مشخص و x_f آزاد باشد، شرایط لازم برای تابع x^* که اکسترمم تابعی $J(x) = \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), \dot{x}(t), t) dt$ باشد، عبارتند از برقراری معادله‌ی اوایلر و همچنین برقراری رابطه‌ی $\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$. این معادله شرط مرزی طبیعی^{۱۸} نامیده می‌شود.

اگر در مساله‌ای t_f آزاد و x_f مشخص باشد شرایط لازم عبارتند از برقراری معادله‌ی اوایلر و برقراری معادله‌ی $\dot{x}^*(t_f) = 0$ $f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) - \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) \right] \dot{x}^*(t_f) = 0$ در مسائلی که t_f و x_f هر دو آزاد هستند، دو حالت زیر را در نظر می‌گیریم:

(۱) t_f و x_f مرتبط نمی‌باشند. در این صورت شرایط لازم عبارتند از برقراری معادله‌ی اوایلر و برقراری معادله‌ی $f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$

(۲) t_f و x_f مرتبط می‌باشند. به عنوان مثال $x_f = \theta(t_f)$. در این حالت نیز باید علاوه بر برقراری معادله‌ی اوایلر، معادله‌ی

$$\left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) \right] \left[\frac{d\theta}{dt}(t_f) - \dot{x}^*(t_f) \right] + f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0.$$

که شرط اربیبی^{۱۹} نامیده می‌شود، برقرار باشد.

¹⁷Euler

¹⁸Natural boundary condition

¹⁹Transversality condition

۳.۴.۲ شرایط لازم برای کنترل بهینه

هدف تعیین کنترل قابل قبول مانند u^* است که باعث شود دستگاه (۳.۲) با طی کردن منحنی مسیر قابل قبول x^* ، تابعی معیار زیر را کمینه کند.

$$J(u) = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt,$$

با فرض دیفرانسیل پذیری تابع h و استفاده از قاعده‌ی زنجیره‌ای دیفرانسیل‌گیری، $J(u)$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_f} (f_0(x(t), u(t), t) + \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x(t), t) \right]^T \dot{x}(t) + \frac{\partial h}{\partial t}(x(t), t)) dt. \quad (۴.۲)$$

با معرفی ضرایب لاگرانژ $p_n(t), \dots, p_1(t)$ و تعریف $g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t)$ به صورت

$$g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t) \triangleq f_0(x(t), u(t), t) + p^T(t) [g(x(t), u(t), t) - \dot{x}(t)] + \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x(t), t) \right]^T \dot{x}(t) + \frac{\partial h}{\partial t}(x(t), t),$$

داریم

$$J_a(u) = \int_{t_0}^{t_f} g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t) dt,$$

حال با اعمال قضیه اساسی حساب تغییرات و تعریف تابع $\mathcal{H}(x(t), u(t), p(t), t)$ به نام تابع هامیلتونین به صورت زیر، شرایط لازم به دست می‌آیند.

$$\mathcal{H}(x(t), u(t), p(t), t) \triangleq f_0(x(t), u(t), t) + p^T \cdot g(x(t), u(t), t). \quad (۵.۲)$$

شرایط لازم عبارتند از:

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = -\dot{p}(t), \quad (۶.۲)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = 0, \quad (۷.۲)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = \dot{x}(t), \quad (۸.۲)$$

$$\left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t_f), t_f) - p^*(t_f) \right]^T \delta x_f + \left[\mathcal{H}(x^*(t_f), u^*(t_f), p^*(t_f), t_f) + \frac{\partial h}{\partial t}(x^*(t_f), t_f) \right] \delta t_f = 0 \quad (۹.۲)$$

۵.۲ اصل حداقل‌یابی پونت‌ریاگین

در دستگاه‌های واقعی اغلب محدودیت‌هایی روی کنترل‌ها و وضعیت‌های قابل قبول وجود دارد. می‌خواهیم ببینیم این محدودیت‌ها چگونه بر شرایط لازم که با فرض غیر مقید بودن

مقادیر کنترل‌های قابل قبول به دست آمده‌اند، تاثیر می‌گذارد. طبق تعریف، اگر برای کنترل‌های قابل قبولی که به اندازه‌ی کافی نزدیک u^* هستند، داشته باشیم

$$J(u) - J(u^*) = \Delta J \geq 0$$

آنگاه کنترل u^* باعث می‌شود تابعی J کمینه نسبی داشته باشد. اگر $u = u^* + \delta u$ ، نمو J با رابطه‌ی زیر بیان می‌شود:

$$\Delta J(u^*, \delta u) = \delta J(u^*, \delta u) + \text{جملات مراتب بالاتر}$$

δJ بر حسب δu خطی است و جملات مراتب بالاتر زمانی که δu به سمت صفر میل می‌کند، همگی به سمت صفر میل می‌نمایند.

اگر کنترل نامقید باشد، با استفاده از این که δJ بر حسب δu خطی است و δu می‌تواند به صورت اختیاری تغییر کند می‌توان نشان داد شرایط لازم برای اینکه u^* منحنی کنترل اکسترمم باشد این است که تغییرات $\delta J(u^*, \delta u)$ برای تمام δu های قابل قبول که نورم کوچکی دارند صفر شود. اما چون فرض شده است که کنترل‌های قابل قبول محدود باشند، δu ، فقط زمانی اختیاری است که کنترل اکسترمم در تمام بازه‌ی زمانی $[t_0, t_f]$ بین دو حد تعیین شده باشد. با بررسی تمام تغییرات قابل قبول با $\|\delta u\|$ به اندازه‌ی کافی کوچک، بطوریکه علامت ΔJ توسط δu تعیین می‌شود، نتیجه می‌شود شرط لازم برای اینکه u^* تابعی J را حداقل کند، این است که:

$$\delta J(u^*, \delta u) \geq 0$$

حال باید ببینیم این تغییرات چگونه بر شرایط لازمی که با فرض غیر مقید بودن مقادیر کنترل‌های قابل قبول به دست آمده‌اند، تاثیر می‌گذارد. نمو J به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \Delta J(u^*, \delta u) = & \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x^*(t_f), t_f) - p^*(t_f) \right]^T \delta x_f \\ & + \left[\mathcal{H}(x^*(t_f), u^*(t_f), p^*(t_f), t_f) + \frac{\partial h}{\partial t}(x^*(t_f), t_f) \right] \delta t_f \\ & + \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \left[\dot{p}^*(t) + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta x(t) \right. \\ & + \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) \\ & \left. + \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) - \dot{x}^*(t) \right]^T \delta p(t) \right\} dt + \text{جملات مراتب بالاتر} \end{aligned}$$

اگر معادلات حالت برقرار باشند و $p^*(t)$ چنان انتخاب شود که ضرایب $\delta x(t)$ ، در انتگرال صفر شوند و معادلات شرایط حدی برقرار باشند داریم:

$$\Delta J(u^*, \delta u) = \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) dt + \text{جملات مراتب بالاتر}$$

از طرفی می‌دانیم که

$$\left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) = \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t)$$

در نتیجه داریم:

$$\Delta J(u^*, \delta u) = \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right\} dt + \text{جملات مراتب بالاتر}$$

بنابراین برای اینکه u^* کنترل حداقل کننده‌ای باشد، باید به ازای هر مقدار قابل قبول δu داشته باشیم

$$\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right\} dt \geq 0$$

که ایجاب می‌کند برای هر δu قابل قبول داشته باشیم

$$\mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) \geq \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t)$$

بنابراین نتیجه می‌گیریم که شرط لازم برای اینکه u^* تابعی J را حداقل کند این است که به ازای تمام کنترل‌های قابل قبول داشته باشیم:

$$\mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \leq \mathcal{H}(x^*(t), u(t), p^*(t), t)$$

این معادله نمایانگر این مطلب است که کنترل بهینه باید هامیلتونین را حداقل کند و به اصل حداقل‌یابی پونتریاگین^{۲۰} معروف می‌باشد.

۶.۲ مسائل کنترل بهینه با قیدهای نامساوی

مسائل پیدا کردن کنترل $u(\tau) \in \mathbb{R}^m$ که تابع عملگر زیر را به حداقل می‌رساند را در نظر بگیرید:

$$J(x, u) = \Phi(\tau, x)|_{\tau_f} + \int_{\tau_0}^{\tau_f} L(\tau, x, u) d\tau \quad (10.2)$$

subject to

$$\dot{x}_i = f_i(\tau, x, u), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (11.2)$$

$$c_l(\tau, x, u) \leq 0, \quad l = 1, 2, \dots, p, \quad (12.2)$$

$$x(\tau_0) = x_0, \quad (13.2)$$

²⁰Pontryagin's Minimum Principle

که در آن $x(\tau) \in \mathbb{R}^n$ ، و τ_0, τ_f هم ثابت می‌شوند. با الحاق کردن (۱۱.۲) و (۱۲.۲) با تابع عملکرد (۱۰.۲) با ضرایب لاگرانژ $\lambda \in \mathbb{R}^n$ و $\mu \in \mathbb{R}^p$ خواهیم داشت.

$$J' = \Phi + \int_{\tau_0}^{\tau_f} \left(L + \sum_{i=1}^n \lambda_i (f_i - \dot{x}_i) + \sum_{l=1}^p (\mu_l c_l) \right) d\tau.$$

با در نظر گرفتن $\delta J' = 0$ به ترتیب شرایط لازم مرتبه اول به صورت زیر ارائه می‌شود:

$$\dot{x}_i = f_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (14.2)$$

$$\lambda_i = -\frac{\partial L}{\partial x_i} - \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_i} \lambda_i - \sum_{l=1}^p \frac{\partial c_l}{\partial x_i} \mu_l, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (15.2)$$

$$0 = \frac{\partial L}{\partial u_s} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial u_s} \lambda_i + \sum_{l=1}^p \frac{\partial c_l}{\partial u_s} \mu_l, \quad s = 1, 2, \dots, m, \quad (16.2)$$

$$0 = \mu_l c_l, \quad l = 1, 2, \dots, p, \quad (17.2)$$

$$0 \leq \mu_l, \quad l = 1, 2, \dots, p, \quad (18.2)$$

$$0 \geq c_l, \quad l = 1, 2, \dots, p, \quad (19.2)$$

$$x_i(\tau_0) = x_{0i}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (20.2)$$

$$\lambda_i(\tau_f) = \frac{\partial \Phi}{\partial x_i} \Big|_{\tau_f}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (21.2)$$

ما می‌توانیم رابطه بین جواب مسئله مکمل غیرخطی (NCP) (۱۷.۲)–(۱۹.۲) (مراجعه کنید به [۲۵]) و جواب یک دستگاه معادله را با استفاده از یک تابع NCP به دست آوریم. یک راه از توابع NCP برای ایجاد یک ویژگی جالب به صورت زیر تعریف می‌شود:

تعریف ۱.۶.۲. • یک تابع $\phi: \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ یک تابع NCP نامیده می‌شود اگر شرایط زیر را برآورده کند

$$\phi(a, b) = 0 \Leftrightarrow a \geq 0, b \geq 0, ab = 0.$$

• یک تابع NCP عمومی بنابر تابع فیشر برمیستر^{۲۱} به صورت زیر تعریف می‌شود [۲۷]–

$$\phi_{F,B}(a, b) = (a + b) - \sqrt{a^2 + b^2}.$$

یک عملکرد FB تحریک پذیر نیز توسط آن ارائه شده است

$$\phi_{F,B}^\varepsilon(a, b) = (a + b) - \sqrt{a^2 + b^2 + \varepsilon}, \quad \varepsilon \rightarrow 0_+.$$

یک خاصیت مهم ϕ_{FB}^ε را می‌توان در نتیجه زیر بیان کرد.

²¹Fischer-Burmeister

تعریف ۲.۶.۲. [۱۲] برای هر $\varepsilon \in \mathbb{R}$ داریم

$$\phi_{F,B}^\varepsilon(a, b) = \circ \Leftrightarrow a > \circ, b > \circ, ab = \frac{\varepsilon}{\rho}.$$

با استفاده از عملکرد FB اغتشاش یافته، می‌توانیم (NCP) (۱۷.۲)–(۱۹.۲) را به قيود مساوی زیر تبدیل کنیم:

$$\phi_{F,B}^\varepsilon(\mu_l, -c_l) = \circ, \quad \varepsilon \rightarrow \circ_+, \quad l = 1, 2, \dots, p. \quad (22.2)$$

فصل ۳

کنترل بهینه برنامه ریزی تزریق انسولین و ورزش برای افراد دیابتی

۱.۳ تعریف

طیف وسیعی از مدل‌های ریاضی در منابع مختلف برای جذب و در بسیاری موارد کنترل قندخون در بدن انسان پیشنهاد شده است. اکثر این مدل‌ها به طور معمول دینامیکی و یا معادلات تفاضلی هستند. آنها معمولاً ترکیبات دیگر مرتبط با گلوکز مانند انسولین، گلوکاگون و گلیکوژن را شامل می‌شوند. برخی از مدل‌ها به طور انحصاری برای تعیین رژیم‌های درمان برای یک فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ طراحی شده‌اند، در حالی که مدل‌های دیگر برای افراد سالم و افراد مبتلا به دیابت در نظر گرفته شده‌است. مدل‌ها همچنین در فرآیندهایی که آنها جذب می‌کنند متفاوت هستند. به عنوان مثال، برخی از مدل‌ها به راحتی حضور گلوکز را در خون فرض می‌کنند، در حالی که مدل‌های دیگر مستقیماً پروتئین گوارش را جذب می‌کنند. مدل‌ها از لحاظ پیچیدگی بسیار متنوع هستند، از مدل‌های خطی ساده شامل گلوکز و انسولین تا مدل‌های غیر خطی پیچیده‌ای که سعی در جذب تغییرات شیمیایی سلول‌های بتا در پانکراس دارند. اگرچه مدل‌های خطی واقعی برای تحلیل نظری و استفاده از الگوریتم‌های کنترل استاندارد در رشته‌های مهندسی مناسب هستند، اما آنها رفتار دینامیکی واقعی را بیان نمی‌کنند. برای به دست آوردن اثرات مختلف مدل‌های درمانی، مدل‌های ریاضی باید شامل

آنهایی باشند که مستقیماً در درمان اثرگذار هستند. مدل مینیمم برگمن^۱ پیشنهاد شد تا محققان بتوانند به اندازه کافی میزان پاسخگویی پانکراس (یعنی افزایش تولید انسولین توسط پانکراس) و حساسیت به انسولین (یعنی افزایش جذب گلوکز توسط سلول‌ها در پاسخ به انسولین) به تحمل عمومی گلوکز (یعنی توانایی بدن برای بازگشت از سطح قندخون بالا به سطح پایه) را اندازه‌گیری کنند.

یک مدل جامع تر از سیستم تنظیم کننده گلوکز خون، که دینامیک گلوکاگون را در کنار پویایی انسولین و تعاملات آن در نظر می‌گیرد در کارکوبلی و همکاران^۲ [۸] پیشنهاد شده است. این مدل شامل سه سیستم زیر است. زیر سیستم گلوکز توسط یک مدل توزیع و متابولیسم توصیف شده است که شامل توازن قند خون خالص (یعنی تفاوت تولید و جذب گلوکز کبد)، دفع گلوکز کلیه - استفاده از گلوکز وابسته به انسولین (توسط عضله) و استفاده انسولین مستقل از گلوکز (توسط سیستم عصبی مرکزی) است. زیر سیستم گلوکاگون با یک مدل محفظه ای که شامل گلوکاگون و پلازما و گلوکاگون در مایع بینابینی است توصیف شده است. کوبلی اذعان کرد که مشکل اعتبار بخشی مدل‌های پیچیده در برابر داده‌های تجربی وجود دارد. با این حال آنها اشاره می‌کنند که بسیاری از جنبه‌های مدل خود را بر اساس دانش به دست آمده از هر دو آزمایش بدن و آزمایشات ارگانیک فرد است. کوبلی نیز شامل طیف وسیعی از نتایج شبیه سازی برای مدل در سناریوهای مختلف، و نتایج منطقی در هر مورد را به دست آورده است. در حالی که مدل مذکور برخی نقایصی دارد، کار مذکور یک نکته مهم را که مربوط به هر مدل ریاضی جامع در علوم زیست‌شناسی است، مشخص کرده است: سودمندی این مدل به عنوان یک مرجع کارآمد و یکپارچه دانش فیزیولوژیکی و بالینی در یک گروه تحقیقاتی که به صورت تجربی و نظری کار بر روی متابولیسم کربوهیدرات انجام می‌شود نمی‌توانند بیش از حد مورد توجه قرار گیرد.

چندین مقاله در سال ۱۹۹۰ وجود داشت که بر روی استراتژی‌های مطلوب برای کنترل دیابت متمرکز بود، که در آنها از روش‌های حل تحلیلی و عددی استفاده شده است. از جمله فیشر و تنو [۱۴] دینامیک خطی ساده در آکرمن^۳ [۱] برای تعریف دینامیک گلوکز استفاده کرد، در حالی که فیشر از مدل غیرخطی حداقل برگمن استفاده کرد. این سناریوهای آزمایش شده مبتنی بر موضوعی با دیابت نوع یک بود و هدف این بود که ابتدا سطح قندخون بالا را در یک مورد کاهش دهند و با توجه به یک وعده غذا، با یک نمونه گلوکز مقابله کنید. تنها راه کنترل تزریق خارجی انسولین گلوکز خون بود. بعضی نتایج جالبی به دست آوردند، اما مدل‌های پایه برای توجیه هرگونه نتیجه‌گیری در یک محیط واقع بینانه بسار ساده بودند. در این کار، ما مدل ریاضی سیستم نظارتی گلوکز خون انسان را که در ابتدا توسط لیو و تنگ^۴ [۲۱] پیشنهاد شده بود گسترش دادیم و در کار قبلی ما اصلاح شد.

¹Bergman minimal model

²Cobelli et al

³Ackerman

⁴Lio and Tang

به طور خاص، ما بر روی ایجاد یک مدل کامل تر که اثرات ورزش و تزریق انسولین زیرپوستی (SC) بر سطح قندخون افراد مبتلا به دیابت است. براساس مدل به دست آمده، مایک مسأله کنترل بهینه را پیشنهاد می کنیم که به دنبال حداقل رساندن تفاوت بین سطح قندخون برای یک فرد مبتلا به دیابت و یک مسیر دلخواه است. برای تولید مقادیر دقیق برای زمان تزریق بهینه انسولین، ما یک تحول را اعمال می کنیم. نتایج عددی نشان می دهد که براساس مدل کنترل مطلوب، کنترل قندخون خوب می تواند به آسانی باشد.

۲.۳ مدل تنظیم گلوکز خون

مدل دینامیک در کار ليو و تانگ [۲۱] شامل ۸ متغیر حالت است و میتواند به طور طبیعی به ۳ زیرسیستم تقسیم شود. زیرسیستم انتقال انسولین و گلوکاگون، متغیرهای حالت x_1 و x_2 را کنترل می کند که نشان دهنده غلظت پلاسمایی گلوکاگون و انسولین است و هر دو با مول در لیتر اندازه گیری می شود. دینامیک برای x_1 توسط رابطه زیر داده می شود.

$$\frac{dx_1}{dt} = -(k_{1,1}^p + k_{1,2}^p)x_1 + w_1, \quad (1.3)$$

که در آن $k_{1,1}^p$ نرخ انتقال است، $k_{1,2}^p$ میزان تخریب است و w_1 سرعت آزاد شدن گلوکاگون است و به صورت زیر است:

$$w_1 = \frac{G_m}{1 + b_1 \exp(a_1(x_8 - C_8))}. \quad (2.3)$$

دینامیک برای x_2 توسط رابطه زیر داده می شود.

$$\frac{dx_2}{dt} = -(k_{2,1}^p + k_{2,2}^p)x_2 + w_2, \quad (3.3)$$

که در آن $k_{2,1}^p$ یک نرخ انتقال است، $k_{2,2}^p$ میزان تخریب است و w_2 نرخ آزادسازی انسولین است و به صورت زیر تعریف می شود:

$$w_2 = \frac{R_m}{1 + b_2 \exp(a_2(C_1 - x_8))}. \quad (4.3)$$

متغیرهای w_1 و w_2 در معادلات ۱ تا ۴ از مکانیزم کنترل طبیعی بازخورد در بدن استفاده می کنند. توجه داشته باشید که G_m ، حداکثر میزان گلوکاگون آزاد شده است، R_m حداکثر میزان تزریق انسولین است و a_1 ، a_2 ، b_1 ، b_2 ، c_1 و c_2 ثابت های مثبت هستند. زیرسیستم دریافت کننده انسولین و گلوکاگون به متغیرهای حالت x_3 ، x_4 ، x_5 و x_6 بستگی دارد. متغیرهای x_3 و x_4 به ترتیب غلظت داخل سلولی گلوکاگون و انسولین هستند و x_5 و x_6 به ترتیب غلظت گلوکاگون و گیرنده های وابسته به انسولین هستند. همزمان با x_1 و x_2 این حالت ها نیز با

مول در لیتر اندازه گیری می شود. دینامیک این زیرسیستم ها به صورت زیر داده می شوند.

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{1,1}^s x_3 (R_1^\circ - x_5) - k_{1,2}^s x_3 + \frac{k_{1,1}^p V_p x_1}{V}, \quad (5.3)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -k_{2,1}^s x_4 (R_2^\circ - x_6) - k_{2,2}^s x_4 + \frac{k_{2,1}^p V_p x_2}{V}, \quad (6.3)$$

$$\frac{dx_5}{dt} = -k_{1,1}^s x_3 (R_1^\circ - x_5) - k_1^r x_5, \quad (7.3)$$

$$\frac{dx_6}{dt} = -k_{2,1}^s x_4 (R_2^\circ - x_6) - k_2^r x_6, \quad (8.3)$$

که در آن $k_{1,1}^s$ و $k_{2,1}^s$ میزان ارتباطات گیرنده هورمون هستند، $k_{1,2}^s$ و $k_{2,2}^s$ میزان تخریب هستند، R_1° و R_2° کل غلظت گیرنده هستند، k_1^r و k_2^r نرخ غیرفعال شدن، V_p پلاسما حجم انسولین و V حجم انسولین سلولی است. در هر میلی لیتر در لیتر اندازه گیری می کنند. دینامیک برای x_7 و x_8 به صورت زیر داده می شوند.

$$\frac{dx_7}{dt} = f_4 - f_5, \quad (9.3)$$

و

$$\frac{dx_8}{dt} = -f_4 + f_5 - f_1 - f_2 f_3 + G, \quad (10.3)$$

که در آن

$$f_1 = U_b (1 - \exp(-\frac{x_8}{C_7})), \quad (11.3)$$

$$f_2 = \frac{x_8}{C_7}, \quad (12.3)$$

$$f_3 = U_o + \frac{(U_m - U_o) x_4^\beta}{c_4^\beta + x_4^\beta}, \quad (13.3)$$

$$f_4 = \frac{k_1 x_6}{1 + k_2 x_5} \cdot \frac{V_{max}^{gs} x_8}{k_m^{gs} + x_8}, \quad (14.3)$$

$$f_5 = k_3 x_5 \frac{V_{max}^{gp} x_7}{k_m^{gp} + x_7}. \quad (15.3)$$

در اینجا، f_1 انسولین که مستقل از گلوکز استفاده می شود، تولید f_2 و f_3 استفاده از گلوکز وابسته به انسولین را مدل می کند، f_4 نشان دهنده سنتز گلیکوژن است و f_5 گلیکوژن فسفوریلا است. علاوه بر این، U_o, U_b, U_m و c_4, c_3, c_4 و β ثابت های مثبت هستند؛ k_1, k_2 و k_3 کنترل های بازخورد هستند؛ V_{max}^{gs} حداکثر سرعت گلیکوژن فسفریکلاز است؛ V_{max}^{gp} حداکثر سرعت گلیکوژن سنتز است و k_m^{gs} و k_m^{gp} ثابت است. در نهایت برای G ، از مقدار تجربی داده شده در کار کراچ-آندره^۵، از میزان ورودی گلوکز خارجی استفاده می کنیم. ما این داده ها را به صورت قطعه ای فرض می کنیم. این داده ها پاسخ معمولی به وعده غذایی را نشان

مدل تنظیم گلوکز خون ۳۵

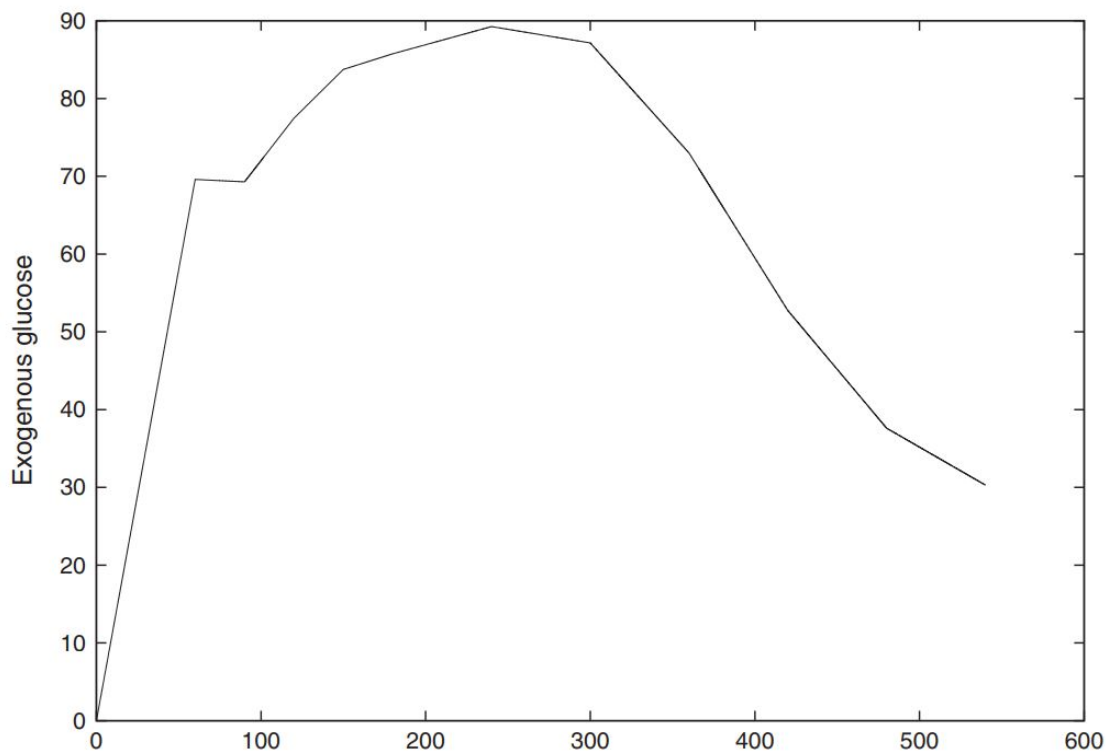
می‌دهند، اما توجه داشته باشید که چنین پاسخی می‌تواند به شدت بین افراد متفاوت باشد و بستگی به نوع مصرف غذا دارد. همانطور که لیو و تانگ است، فرض می‌کنیم که سیستم در بازه زمانی ۹ ساعته مدل شده است، یعنی $t \in [0, 540]$ و t زمان در دقیقه است. شرایط اولیه برای مدل پیشنهادی به شرح زیر است:

$$x_1(0) = 1/4 \times 10^{-11}, \quad x_2(0) = 1/389 \times 10^{-11}, \quad x_3(0) = 0, \quad x_4(0) = 6/945 \times 10^{-14},$$

$$x_5(0) = 0, \quad x_6(0) = 0, \quad x_7(0) = 200, \quad x_8(0) = 918. \quad (16.3)$$

جدول ۱.۳: مقادیر پارامتر برای میزان ورودی گلوکز خارجی G

۵۴۰	۴۸۰	۴۲۰	۳۶۰	۳۰۰	۲۴۰	۱۸۰	۱۵۰	۱۲۰	۹۰	۶۰	۰	t
۳۰/۳۰	۶۱/۳۷	۷۴/۵۲	۹۹/۷۲	۱۴/۸۷	۲۴/۸۹	۷۵/۸۵	۷۳/۸۳	۴۶/۷۷	۲۸/۶۹	۶۰/۶۹	۰	G



شکل ۱.۳: میزان ورودی گلوکز خارجی از داده‌های تجربی در کار کراچ و آندره و همکاران

جدول ۲.۳: سطح گلوکز خون در زمان نمونه $i, \eta_i = 0, \dots, 8$ ، از کار کراچ و آندره و همکاران

۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	۰	i
۵۴۰	۴۲۰	۳۸۰	۲۴۰	۱۸۰	۱۵۰	۱۲۰	۶۰	۰	η_i
۷۲/۹۰۰	۰/۱۰۷۸	۵۳/۱۱۱۳	۹۵/۱۲۴۴	۵۵/۱۳۰۰	۸۸/۱۳۳۰	۲۷/۱۵۳۰	۲۹/۱۷۸۵	۹۰۰	\hat{x}_λ^i

جدول ۳.۳: پارامتر زیرسیستم ۱

واحد	مقدار	پارامتر
min^{-1}	۱/۲۸۹۲۹	$k_{1,1}^p$
min^{-1}	۰/۱۰۰۸۰۴	$k_{2,1}^p$
min^{-1}	۰/۳	$k_{1,2}^p$
min^{-1}	۰/۴۳۷۶۰۵	$k_{2,2}^p$
M/min	$۲/۰۵۳۶۷ \times 10^{-9}$	G_m
M/min	$۲/۲۹۶۶۳ \times 10^{-10}$	R_m
mg/L	$۱/۱۱۴۱۹ \times 10^3$	C_1
mg/L	۱۱۲۴/۶۷	C_5
$(mg/L)^{-1}$	۰/۰۳۴۸۴۶۷	a_1
$(mg/L)^{-1}$	۰/۰۱۴۵۹۴۶	a_2
NA	۱۱/۴۷۱	b_1
NA	۱/۱۵۰۰۲	b_2

تعامل خطی داده‌های قندخون در جدول ۲.۳. با حل این مسئله انتخاب پارامتر مطلوب با نرم افزار کنترل بهینه نتایج بسیار نزدیک‌تر از داده‌های تجربی به دست آمد و مقادیر بهینه شده حاصل از ثابت‌های مدل در جداول ۳.۳، ۴.۳ و ۵.۳ آورده شده است. روش ارزیابی پارامتر که استفاده می‌شود یک روش مبتنی بر گرادیان قطعی است که فرض می‌کند که نقاط داده در جدول ۲.۳ دقیق هستند. روش‌هایی که عدم اطمینان تصادفی داده‌ها را به حساب می‌گیرند در دسترس هستند، اما استفاده نشده‌اند زیرا هیچ اطلاعاتی در مورد دقت اندازه‌گیری در کار کراچ و آندره [۱۹] و همکاران وجود ندارد. ما از مقادیر پارامتر مدل در جداول ۳.۳، ۴.۳ و ۵.۳ برای ادامه این مقاله استفاده می‌کنیم.

۳.۳ مدل جدید به دست آمده با ورزش و تزریق انسولین

برای تطبیق مدل لیو و تانگ با یک فرد مبتلا به دیابت، باید فرض کنیم که IRR طبیعی در معادله (۴.۳) تعریف شده دچار اختلال است. برای یک فرد مبتلا به دیابت نوع ۱، حداکثر IRR باید به عنوان $R_m = 0$ انتخاب شود. برای یک موضوع با دیابت نوع ۲، ما باید $R_m \in (0, 1)$ که بسته به سختی شرایط را دارد انتخاب کنیم.

۱.۳.۳ تزریق انسولین زیر پوستی SC

انواع مدل‌های ریاضی برای جذب انسولین از تزریق SC به پلاسمای خون ارائه شده است. پیچیدگی این مدل‌ها به طور قابل توجهی متفاوت هستند که با یک مدل ساده که شامل یک تأخیر برای به تأخیر انداختن عمل جذب تقریبی سریع انسولین است شروع می‌شوند. تراژانوسکی^۶ و همکاران [۳۳] مدل بسیار پیچیده‌ای ارائه دادند:

جدول ۴.۳: پارامتر زیرسیستم ۲

واحد	مقدار	پارامتر
$M^{-1}min^{-1}$	6×10^7	$k_{1,1}^s$
$M^{-1}min^{-1}$	6×10^7	$k_{2,1}^s$
min^{-1}	$7/19985 \times 10^{-3}$	$k_{1,2}^s$
min^{-1}	$9/52782 \times 10^{-2}$	$k_{2,2}^s$
min^{-1}	$2/59194 \times 10^{-2}$	k_1^r
min^{-1}	1/28929	$k_{1,1}^p$
min^{-1}	0/100804	$k_{2,1}^p$
min^{-1}	0/2	k_2^r
M	9×10^{-13}	R_1^0
M	$3/6114 \times 10^{-12}$	R_2^0
L	10/0004	V
L	2/41375	V_P

⁶Trajanoski

جدول ۵.۳: پارامتر زیر سیستم ۳

واحد	مقدار	پارامتر
mg/L/min	۲۵/۰۱۹۷	V_{max}^{gp}
mg/L	۶۰۰	K_m^{gp}
mg/L/min	$۳/۴۱۸۰۵ \times ۱۰^{-۳}$	V_{max}^{gs}
mg/L	۶۷	k_m^{gs}
$M^{-۱}$	$۲/۷۶۹۰۱ \times ۱۰^{۱۱}$	$k_۱$
$M^{-۱}$	$۱/۱۱۱۱۱۱۱ \times ۱۰^{۱۴}$	$k_۲$
$M^{-۱}$	$۱/۱۱۱۱۱۱۱ \times ۱۰^{۱۲}$	$k_۳$
mg/L/min	۴	U_b
mg/L/min	۴	U_o
mg/L/min	۲۲۷/۵۰۸	U_m
mg/L	۳۴۵/۳۸۴	$C_۲$
mg/L	۱۰۶۱/۸۲	$C_۳$
M/L	$۱/۹۵۵۶ \times ۱۰^{-۹}$	$C_۴$
NA	۱/۱۴۰۵۵	β

که در آن انتشار انسولین از محل تزریق، با انتقال یک سری از پوسته‌های کروی متمرکز شده در ضمن این که تقریب زده می‌شود. این منجر به یک سری معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی می‌شود، که می‌توان نتایج دقیقی به دست آورد، هزینه‌های محاسباتی قابل توجهی در این مدل وجود دارد. بررسی دقیق مدل‌های مختلف جذب در کار نیوچی و کوبلی [۲۶]^۷ داده شده است. پس از بررسی دقیق مناسب بودن هر یک از این مدل‌ها برای اهداف ما و با استفاده از نتایج در کار فوق‌الذکر، با مدلی که اولین بار در برگر و رودبارد^۸ پیشنهاد شده است را در نظر می‌گیریم. به طور خلاصه در این مدل، مقدار انسولین جذب شده از مخزن تزریق SC، یعنی $A(t)$ با فرمول زیر داده می‌شود:

$$A(t) = 1 - \frac{t^s}{(T_{\Delta_0})^s + t^s}, \quad (۱۷.۳)$$

که در آن t مدت زمان سپری شده تزریق است، s بسته به نوع انسولین ثابت است و T_{Δ_0} مدت زمان لازم برای رسیدن به جذب ۵۰٪ ای تزریق انسولین است. توجه داشته باشید که T_{Δ_0}

^۷Nucci-Cobelli

^۸Berger-Rodbard

توسط فرمول زیر ارائه می‌شود

$$T_{\Delta_0} = aD + b, \quad (18.3)$$

که در آن D دوز انسولین است و a ، b ثابت هستند، که مقادیر مختلفی را برای آماده سازی انسولین برای آن‌ها فرض می‌شود. جدول ۶.۳ این مقادیر پارامتر را برای انواع مختلف انسولین نشان می‌دهد. مشتق زمانی $A(t)$ ، ضرب در دوز تزریق، پس از آن، شار ورودی تزریق انسولین را به پلازما نشان می‌دهد، یعنی،

$$\frac{t^{s-1} s (T_{\Delta_0})^s D}{V_d ((T_{\Delta_0})^s + t^s)^2}, \quad (19.3)$$

که در آن V_d حجم توزیع انسولین پلازما است.

اکنون ما برای تزریق انسولین به میزان $M + 1$ SC در طول افق زمانی $[0, T]$ اجازه می‌دهیم. هریک از این‌ها تاثیر منفی بر غلظت گلوکز پلازما دارد و با جایگزینی معادله (۳.۳) با معادله زیر مدل سازی می‌شود:

$$\frac{dx_2}{dt} = -(k_{2,1}^p + k_{2,2}^p)x_2 + w_2 + \sum_{i=0}^M I_i(t), \quad (20.3)$$

جدول ۶.۳: پارامترهای مدل برگر برای انواع مختلف انسولین : انسولین کوتاه مدت و طولانی مدت

V_d	b	a	s	نوع انسولین
12×10^{-6}	۱۰۲	$4/31965 \times 10^5$	۲	جذب کوتاه (محلول)
12×10^{-6}	۲۹۴	$1/5550756 \times 10^6$	۲	جذب متوسط (NPH)
12×10^{-6}	۷۸۰	۰	۲/۵	جذب طولانی (فوق‌العاده)
L	min	min/M	NA	واحد

که در آن

$$I_i(t) = \frac{s_i(t-t_i)^{s_i-1}(T_i)^{s_i} D_i H(t-t_i)}{V_d((T_i)^{s_i} + (t-t_i)^{s_i})^2} \quad (21.3)$$

و t_i ، $i = 0, 1, \dots, M$ ، زمان تزریق انسولین با $t_0 = 0$ است (ما فرض را برای تزریق در زمان اولیه در نظر می‌گیریم) و H تابع هوی ساید به صورت زیر است:

$$H(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ 1, & t \geq 0. \end{cases} \quad (22.3)$$

علاوه بر این، T_i ، $i = 0, 1, \dots, M$ ، مدت زمان لازم برای جذب ۵۰٪ از تزریق انسولین در زمان t_i است که به صورت زیر است:

$$T_i = a_i D_i + b_i, \quad i = 0, 1, \dots, M, \quad (23.3)$$

که در آن D_i ، که در مولها (M)، اندازه‌گیری شده است، دوز انسولین است و a_i ، b_i و s_i به نوع آماده سازی انسولین برای انجام دادن در زمان t_i اختصاص دارد. ما فرض می‌کنیم که هم زمان تزریق، t_i ، و هم دوز مربوطه، D_i ، $i = 0, 1, \dots, M$ ، متغیرهایی که باید زمان نوع انسولین (یعنی انتخاب هر a_i ، b_i و s_i) توسط کاربر مشخص شود، تعیین نشوند. توجه داشته باشید که دوز برای هر تزریق محدود است.

۲.۳.۳ مدل سازی ورزش

به خوبی شناخته شده است که تمرینات ورزشی تاثیر قابل توجهی بر سطح قند خون دارد. در واقع، یکی از راه‌های معمول برای مقابله با موارد خفیف دیابت نوع ۲، تجویز افزایش تمرینات همراه با تغییرات قابل توجه در رژیم غذایی بیماران است. بنابراین شگفت‌آور است که می‌بینیم تلاش برای ترکیب اثرات ورزش به مدل‌های دینامیکی گلوکز و انسولین، فقط در مقاله‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته است. این، همراه با این واقعیت است که ورزش، میزان گلوکز و انسولین در خون باهم تأثیر می‌گذارند. در مطالعه دریچ و بوتایب^۹ [۱۱]، تأثیر ورزش به جای آنکه با ضریب مبهم در مدل برگمن مورد استفاده قرار گیرد، به‌طور شفاف در مدل ظاهرند. هدف اصلی در کار دریچ و بوتایب مطالعه خواص دینامیکی تعادل برای سناریوهای مختلف بود. برتون^{۱۰} روش مشابهی را دنبال کرد و بعضی از حالت‌های دینامیکی اضافی (مصرف انرژی و اقدامات انسولین) را معرفی کرد. تمرکز اصلی کار مذکور این بود که به نتایج حاصل از یک مطالعه بالینی متناسب با مدل حاصل برسد. هراندز-اوردونز و کمپس - دلگادو^{۱۱} با یک مدل متفاوت گلوکز-انسولین شروع کردند و بر اهمیت توزیع مجدد جریان خون در اطراف بدن طی دوره ورزش تاکید کردند. هیچ‌کدام از مدل‌های ذکر شده برای ترکیب با مدل شرح داده شده در بخش (۲.۳) مناسب نیستند، زیرا همه‌ی آنها بر اساس مدل ساده گلوکز-انسولین شامل تنها ۳ متغیر وضعیت است. روی و پارکر^{۱۲} مدل جامع‌تری را معرفی کردند. این امر نقش مهم اسیدهای چرب آزاد (FFAS) در جریان خون را به عنوان منبع انرژی برای بدن مورد توجه قرار می‌دهد. استدلال می‌شود که تعاملات مهمی بین سطوح FFAS، انسولین و ورزش وجود دارد که در مدل‌های قبلی ما چندین جنبه مربوط به تأثیر ورزش را اتخاذ می‌کنیم. اولاً استدلال می‌شود که ورزش موجب وارد شدن انسولین در جریان خون می‌شود، زیرا این

⁹ Derouich-Boutayeb

¹⁰ Berton

¹¹ Campos-Delgado

¹² Roy-Parker

امر منجر به افزایش تولید گلوکز در کبد می‌شود که برای تامین انرژی لازم است. به صورت ریاضی، این به عنوان یک اثر مرتبه-دوم دینامیکی به صورت زیر مدل‌سازی می‌شود:

$$\frac{dx_9}{dt} = m_{pv}(u_{ex} - x_9), \quad (24.3)$$

$$\frac{dx_{10}}{dt} = m_{IU1}x_9 - m_{IU2}x_{10}, \quad (25.3)$$

که در آن $x_9 \in [0, 100]$ نشان‌دهنده درصد فعلی مصرف اکسیژن برای یک فرد است (که به نوبه خود، به صورت خطی متناسب با هزینه انرژی است) و x_{10} نرخی است که انسولین به دلیل این اثر از بدن خارج می‌شود. در این جا، $u_{ex} \in [0, 100]$ نرخ مصرف اکسیژن به علت تمرین است (یعنی، خود به عنوان یک درصد از حداکثر میزان مصرف اکسیژن برای یک فرد اندازه‌گیری می‌شود). علاوه بر این، m_{pv} ، m_{IU1} و m_{IU2} ثابت هستند که مقادیر آنها در جدول ۷.۳ ذکر شده است. بجز m_{IU1} ، این مقادیر جدول‌بندی شده از کار روی و پارکر اتخاذ شده است.

جدول ۷.۳: مقادیر پارامتر مربوط به اثرات ورزش بر روی گلوکز و دینامیکی انسولین

واحد	مقدار	پارامتر
min^{-1}	۰/۸	m_{pv}
min^{-2}	$2/8176 \times 10^{-4}$	m_{IU1}
min^{-1}	۱/۷۳۵۴	m_{IU2}
$mg/(kg \times min^2)$	$2/1874 \times 10^{-3}$	m_{GU1}
min^{-1}	$5/8974 \times 10^{-2}$	m_{GU2}
$mg/(kg \times min^2)$	$9/152 \times 10^{-4}$	m_{GP1}
min^{-1}	۱/۳۰۷۳	m_{GP2}
kg	۷۰	W
L	۱۱/۷	V_G

در نهایت، معادله (۲۰.۳) به صورت زیر اصلاح می‌شود:

$$\frac{dx_2}{dt} = -(k_{2,1}^p + k_{2,2}^p)x_2 + w_2 + \sum_{i=0}^M I_i - x_{10}x_2. \quad (26.3)$$

کار فوق نیز نشان داد که ورزش باعث افزایش میزان جذب گلوکز توسط ماهیچه‌های کار می‌شود. علاوه بر این، میزان تولید گلوکز نیز به علت میزان شتاب گلیکوژنولیز (تبدیل گلیکون به گلوکز ۶- فسفات که به گلوکز در کبد تبدیل می‌شود) افزایش می‌یابد. این اثرات به وسیله

دینامیکی‌های زیر مدل سازی می‌شوند:

$$\frac{dx_{11}}{dt} = m_{GU1}x_9 - m_{GU2}x_{11}, \quad (27.3)$$

$$\frac{dx_{12}}{dt} = m_{GP1}x_9 - m_{GP2}x_{12}, \quad (28.3)$$

که در آن x_{11} و x_{12} به ترتیب میزان جذب گلوکز ناشی از ورزش و میزان تولید آن را نشان می‌دهند. علاوه بر این، m_{GU1} ، m_{GU2} ، m_{GP1} و m_{GP2} ثابت هستند که مقادیر آنها از کار روی و پارکر گرفته شده و در جدول ۷.۳ ذکر شده است. در نهایت، اثرات در معادله دینامیک گلوکز خون گنجانده شده و معادله (۱۰.۳) دینامیکی زیر داده می‌شود:

$$\frac{dx_{\lambda}}{dt} = -f_{\phi} + f_{\delta} - f_1 - f_2 f_3 + G + \frac{W}{V_G}(x_{12} - x_{11}), \quad (29.3)$$

که در آن W و V_G ثابت هستند که مقادیر آنها از کار [۲۸] نیز گرفته شده و در جدول ۷.۳ نشان داده شده است.

۳.۳.۳ خلاصه‌ای از مدل اصلاح شده

به طور خلاصه، مدل دینامیکی اصلاح شده به صورت زیر است:

$$\frac{dx_1}{dt} = -(k_{1,1}^p + k_{1,2}^p)x_1 + w_1, \quad (30.3)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -(k_{2,1}^p + k_{2,2}^p)x_2 + w_2 + \sum_{i=0}^M I_i - x_{10}x_2, \quad (31.3)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{3,1}^s x_3 (R_1^0 - x_{\delta}) - k_{3,2}^s x_3 + \frac{k_{1,1}^p V_p x_1}{V}, \quad (32.3)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -k_{4,1}^s x_4 (R_2^0 - x_{\phi}) - k_{4,2}^s x_4 + \frac{k_{2,1}^p V_p x_2}{V}, \quad (33.3)$$

$$\frac{dx_{\delta}}{dt} = -k_{3,1}^s x_3 (R_1^0 - x_{\delta}) - k_{\delta}^r x_{\delta}, \quad (34.3)$$

$$\frac{dx_{\phi}}{dt} = -k_{4,1}^s x_4 (R_2^0 - x_{\phi}) - k_{\phi}^r x_{\phi}, \quad (35.3)$$

$$\frac{dx_7}{dt} = f_{\phi} - f_{\delta}, \quad (36.3)$$

$$\frac{dx_{\lambda}}{dt} = -f_{\phi} + f_{\delta} - f_1 - f_2 f_3 + G + \frac{W}{V_G}(x_{12} - x_{11}), \quad (37.3)$$

$$\frac{dx_9}{dt} = m_{pv}(u_{EX} - x_9), \quad (38.3)$$

$$\frac{dx_{10}}{dt} = m_{IU1}x_9 - m_{IU2}x_{10}, \quad (39.3)$$

$$\frac{dx_{11}}{dt} = m_{GU1}x_9 - m_{GU2}x_{11}, \quad (40.3)$$

$$\frac{dx_{12}}{dt} = m_{GP1}x_9 - m_{GP2}x_{12}, \quad (41.3)$$

که در آن $i = 0, \dots, M$ ، I_i در معادله (۲۱.۳) تعریف می‌شود. برای سیستم (۳۰.۳) تا (۴۱.۳) شرایط اولیه به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$x_1(0) = 1/4 \times 10^{-11}, \quad x_2(0) = 1/389 \times 10^{-11}, \quad x_3(0) = 0, \quad x_4(0) = 6/945 \times 10^{-14},$$

$$x_5(0) = 0, \quad x_6(0) = 0, \quad x_7(0) = 200, \quad x_8(0) = 918,$$

$$x_9(0) = 0, \quad x_{10}(0) = 0, \quad x_{11}(0) = 0, \quad x_{12}(0) = 0. \quad (42.3)$$

مدل کامل اصلاح شده که در معادلات (۳۰.۳) تا (۴۲.۳) تعریف شده شامل ثابت‌های مدل ذکر شده در جداول ۳.۳ تا ۷.۳ است. ما مجدداً فرض می‌کنیم که سیستم بر اساس یک دوره ۹ ساعته مدل سازی شده است، یعنی $t \in [0, 540]$ ، که در آن t زمان بر حسب دقیقه است.

۴.۳ مسئله کنترل بهینه

۱.۴.۳ بیان مسئله

یک مسئله کنترل بهینه را بر اساس مدل اصلاح شده به معادلات (۳۰.۳) تا (۴۲.۳) برای فرد مبتلا به دیابت فرموله می‌کنیم. هدف ما این است که سطح قندخون افراد را با مشخصات $g_d(t)$ گلوکز مورد نظر در طول تمام افق زمانی منطبق سازیم. بنابراین، ما نیاز داریم که با زمان تزریق t_i ، $i = 1, \dots, M$ ، دوز تزریق D_i ، $i = 0, 1, \dots, M$ ، و یک رژیم ورزشی $u_{ex}(t)$ ، $t \in [0, 540]$ تابعی زیر را کمینه کنیم

$$J = \int_0^{540} (x_8(t) - g_d(t))^2 dt \quad (43.3)$$

تحت سیستم دینامیکی (۳۰.۳) تا (۴۲.۳)، کنترل مرزی

$$0 \leq u_{ex}(t) \leq 100, \quad t \in [0, 540], \quad (44.3)$$

محدوده زمان تزریق

$$0 \leq t_i \leq 540, \quad i = 1, \dots, M, \quad (45.3)$$

و مرزهای دوز

$$0 \leq D_i \leq D_{i,max}, \quad i = 0, 1, \dots, M. \quad (46.3)$$

۲.۴.۳ تبدیل مقیاس زمان بندی

در این جا یک روش شناخته شده نگاشتن متغیرهای زمانی τ_i برای نقشه برداری از نقطه‌های زمانی متغیر، به نقاط ثابت در افق زمانی جدید $[0, N]$ بیان می‌کنیم. این را با تعریف یک متغیر زمان جدید $s \in [0, N]$ و بیان متغیر زمان قدیمی t از s با معادله دیفرانسیل زیر در نظر می‌گیریم:

$$\frac{dt(s)}{ds} = v(s), \quad (۴۷.۳)$$

که در آن v یک تابع قطعه‌ای ثابت با نقاط شکست در $0, 1, 2, \dots, N$ ، و با توجه به مرزهای پایین و بالا به صورت زیر است:

$$0 \leq v(s) \leq 540, s \in [0, N]. \quad (۴۸.۳)$$

علاوه بر این ما نیاز داریم

$$t(0) = \tau_0 = 0, \quad (۴۹.۳)$$

و

$$t(N) = T = 540. \quad (۵۰.۳)$$

توجه داشته باشید که مقادیر $\tau_i, i = 1, \dots, N$ ، را می‌توان به راحتی محاسبه کرد، هنگامی که v انتخاب شود. چون هر مقدار ثابت قطعه‌ای از v برابر با تفاوت بین زمان‌های سوئیچ متناظر است.

ما نشان می‌دهیم که

$$\begin{aligned} \tilde{x}_i(s) &= x_i(t(s)), i = 1, \dots, 12, \tilde{g}_d(s) = g_d(t(s)), \tilde{I}_i(s) = I_i(t(s)), \tilde{G}(s) = G(t(s)), \\ \tilde{u}_{ex}(s) &= u_{ex}(t(s)), \end{aligned}$$

که در آن \tilde{u}_{ex} مانند $v(s)$ فرض شده است که با نقطه شکست ثابت $\{0, 1, 2, \dots, N\}$ باقی مانده است. کنترل جدید $\tilde{u}_{ex}(s)$ باید محدودیت‌های مرزی زیر را برآورده کند

$$0 \leq \tilde{u}_{ex}(s) \leq 100, s \in [0, N]. \quad (۵۱.۳)$$

تغییر متغیر از زمان t به s در معادلات (۳۰.۳) تا (۴۱.۳) از طریق استفاده از معادلات (۴۷.۳)

تا (۵۰.۳)، سیستم دینامیکی زیر را به دست می‌آوریم:

$$\frac{d\tilde{x}_1}{ds} = \left(- \left(k_{1,1}^p + k_{1,2}^p \right) \tilde{x}_1 + w_1 \right) v(s), \quad (52.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_2}{ds} = \left(- \left(k_{2,1}^p + k_{2,2}^p \right) \tilde{x}_2 + w_2 + \sum_{i=1}^M \tilde{I}_i(s) - \tilde{x}_{10} \tilde{x}_2 \right) v(s), \quad (53.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_3}{ds} = \left(- k_{3,1}^s \tilde{x}_3 (R_1^\circ - \tilde{x}_\Delta) - k_{3,2}^s \tilde{x}_3 + \frac{k_{3,1}^p V_p \tilde{x}_1}{V} \right) v(s), \quad (54.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_4}{ds} = \left(- k_{4,1}^s \tilde{x}_4 (R_2^\circ - \tilde{x}_\epsilon) - k_{4,2}^s \tilde{x}_4 + \frac{k_{4,1}^p V_p \tilde{x}_2}{V} \right) v(s), \quad (55.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_\Delta}{ds} = \left(- k_{\Delta,1}^s \tilde{x}_3 (R_1^\circ - \tilde{x}_\Delta) - k_{\Delta,2}^r \tilde{x}_\Delta \right) v(s), \quad (56.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_\epsilon}{ds} = \left(- k_{\epsilon,1}^s \tilde{x}_4 (R_2^\circ - \tilde{x}_\epsilon) - k_{\epsilon,2}^r \tilde{x}_\epsilon \right) v(s), \quad (57.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_\gamma}{ds} = (f_\epsilon - f_\Delta) v(s), \quad (58.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_\lambda}{ds} = \left(- f_\epsilon + f_\Delta - f_1 - f_2 f_3 + \tilde{G}(S) + W(\tilde{x}_{12} - \tilde{x}_{11}) \right) v(s), \quad (59.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_9}{ds} = m_{pv} (\tilde{u}_{ex} - \tilde{x}_9) v(s), \quad (60.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_{10}}{ds} = (m_{IU1} \tilde{x}_9 - m_{IU2} \tilde{x}_{10}) v(s), \quad (61.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_{11}}{ds} = (m_{GU1} \tilde{x}_9 - m_{GU2} \tilde{x}_{11}) v(s), \quad (62.3)$$

$$\frac{d\tilde{x}_{12}}{ds} = (m_{GP1} \tilde{x}_9 - m_{GP2} \tilde{x}_{12}) v(s), \quad (63.3)$$

که در آن f_Δ و $w_1, w_2, f_1, f_2, f_3, f_4$ در معادلات (۲.۳)، (۴.۳)، (۱۱.۳)، (۱۲.۳)، (۱۳.۳)، (۱۴.۳) و (۱۵.۳) تعریف شده است و t با $t(s)$ جایگزین شده است. مسئله تبدیل شده در حال حاضر می‌تواند به شرح زیر بیان شود. انتخاب کنید

$$D_i, i = 0, 1, \dots, M, \quad v(s), \tilde{u}_{ex}(s), t_i, i = 1, \dots, M,$$

برای به حداقل رساندن

$$\tilde{J} = \int_0^N v(s) (\tilde{x}_\lambda(s) - \tilde{g}_d(s))^2 ds \quad (64.3)$$

تحت سیستم دینامیکی (۵۲.۳) تا (۶۳.۳)، شرایط اولیه (۴۲.۳) و (۴۹.۳)، کنترل کراندار (۴۸.۳) و (۵۱.۳)، و محدودیت‌های

$$g_i = t(K_i) - t_i = 0, i = 1, \dots, M, \quad (65.3)$$

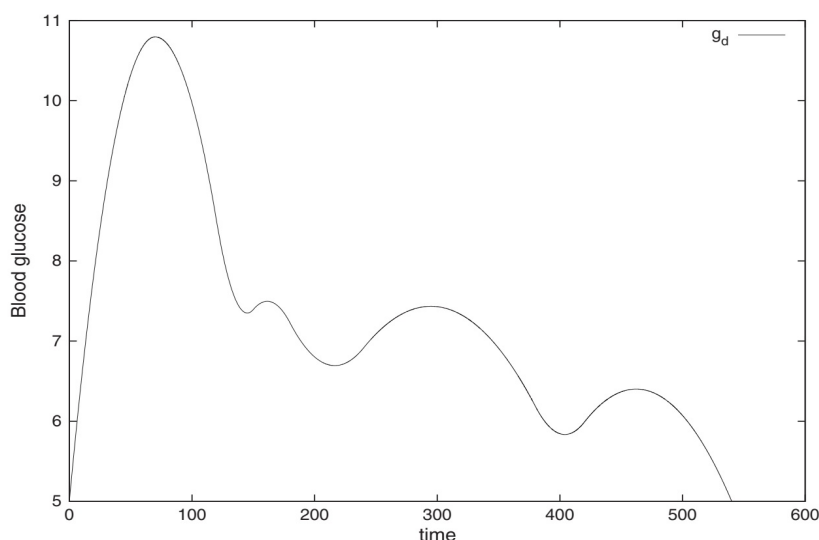
و

$$g_{M+1} = T - t(N) = 0. \quad (66.3)$$

فرض کنید \tilde{g}_d به صورت زیر در نظر گرفته شود.

$$\tilde{g}_d = \alpha_i t(s)^2 + \beta_i t(s) + \gamma_i, \quad t(s) \in [\eta_{i-1}, \eta_i], i = 1, 2, \dots, 8, \quad (۶۷.۳)$$

که در آن $\eta_8, \eta_1, \dots, \eta_0$ در جدول ۲.۳ تعریف شده است. مقادیر پارامترهای \tilde{g}_d در جداول ۲.۳ و ۸.۳ مشخص می‌شوند. به طور خلاصه، مدل دینامیک تغییر یافته شامل ۱۳ متغیر حالت $\tilde{x}_i(s), i = 1, \dots, 12$ ، و $t(s)$ تابع کنترل $\tilde{u}_{ex}(s), v(s)$ پارامتر سیستم $D_i, i = 1, \dots, M$ و $t_i, i = 1, \dots, M$ است. این پارامترهای سیستم نشان دهنده حجم انسولین



شکل ۲.۳: یکپارچگی درونی داده‌های آموزشی

جدول ۸.۳: مقادیر پارامتر برای درونیابی ضریب جزئی تابع g_d

η_i	γ_i	β_i	α_i	i
۶۰	۵	۰/۱۶۵۶	$-1/182857143 \times 10^{-3}$	۱
۱۲۰	۶/۲۹۸۷۸	۰/۱۲۸۴۹۲	$-9/178 \times 10^{-4}$	۲
۱۵۰	۴۵/۸۴۶۳	$-0/5306323333$	$1/828555556 \times 10^{-3}$	۳
۱۸۰	-۱۲/۹۵۸۷	۰/۲۵۳۴۳۳۳۳۳	$-7/85 \times 10^{-4}$	۴
۲۴۰	۲۵/۴۴۵۲	$-0/1732766667$	$4/003055556 \times 10^{-4}$	۵
۳۸۰	-۷/۵۲۱۶۵۷۱۴۳	۰/۱۰۱۴۴۷۱۴۲۹	$-1/720357143 \times 10^{-4}$	۶
۴۲۰	۱۰۵/۳۷۷۲۲۵۰	$-0/4927575$	$6/098125 \times 10^{-4}$	۷
۵۴۰	-۴۲/۹۱۵۱۵	۰/۲۱۳۳۹۶۶۶۶۷	$-2/308472222 \times 10^{-4}$	۸

زمان این تزریق‌ها است. برای نتایج عددی که در بخش بعدی ارائه شده است، ما تا ۵ تزریق شخصی (یعنی، $M = 4$) را در نظر می‌گیریم. ما همچنین $N = 20$ ، و $k_1 = 4$ ، $k_0 = 0$

، $k_2 = 8$ ، $k_3 = 12$ و $k_4 = 16$ را برای محدودیت‌های داده‌شده در معادله (۶۵.۳) انتخاب می‌کنیم. این نسخه از یک مسئله در یک فرم استاندارد برای نرم‌افزار 3×3 MISSER مناسب است. توجه داشته باشید که نتایج گرافیکی در بخش بعدی در مقیاس زمانی اولیه، $t \in [0, 540]$ داده می‌شود.

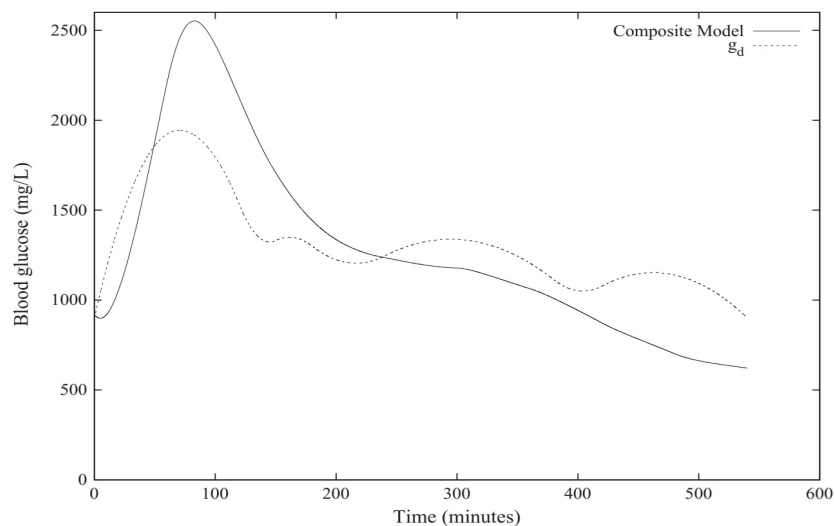
۵.۳ نتایج عددی

۱.۵.۳ نمونه ۱: تزریق NPH بدون ورزش

اولین نمونه‌ای که در نظر داریم، برای یک فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ ($R_m = 0$) و تنها ۱- تزریق متوسطه (NPH) انسولین در ابتدای افق زمانی $T_0 = 0$ و بدون تمرین است. در این جا فرض می‌کنیم که عملکرد گلوکز خون مورد انتظار تابع $g_d(t) = g_{exp}(t)$ است. که در آن g_{exp} به شکل درجه دوم قطعه‌ای است ، همانطور که در شکل ۲.۳ نشان داده شده‌است. این یک نسخه نسبتاً ساده از یک مسئله تنها با یک متغیر تصمیم D_0 است، یعنی دوز انسولین تزریق شده در $t_0 = 0$ ، که در آن

$$0 \leq D_0 \leq 2/0835 \times 10^{-4} \quad (68.3)$$

یک جواب بهینه به راحتی توسط نرم‌افزار بدست آمده‌است. شکل ۳.۳ نشان می‌دهد که مسیر مطلوب گلوکز خون، فقط به مدت کوتاهی در نزدیکی آغاز افق زمانی، گلوکز خون مورد نظرا تعقیب می‌کند. دوز تزریق بهینه انسولین



شکل ۳.۳: مقایسه دو مسیر گلوکز خون: منحنی توپیر مسیری بهینه برای مورد (۱.۵.۳) است و منحنی قطعه قطعه مسیر مورد نظر است

جدول ۹.۳: متغیرهای تصمیم‌گیری $t_i, i = 0, \dots, 4$ ، برای نمونه‌ی (۲.۵.۳) تا (۴.۵.۳)

زمان تزریق t_i	حدس اولیه	کران پایین	کران بالا
t_0	۰	۰	۰
t_1	۱۰۸	۰	۵۴۰
t_2	۲۱۶	۰	۵۴۰
t_3	۳۲۴	۰	۵۴۰
t_4	۴۳۲	۰	۵۴۰

D_0 در کران بالا $10^{-4} \times 2/0.835 M$ است که معادل $30 U$ است. تابع هدف مطلوب برای این مورد ۱۶۸۹ است. واضح است که تزریق ۱، برای کنترل قندخون خوب در تمام افق زمانی کافی نیست، و ما باید چند تزریق و ورزش را در نظر بگیریم.

۲.۵.۳ نمونه ۲: تبدیل مدل اصلاح شده بدون ورزش

در این مورد موضوعی را با دیابت نوع ۱ ($R_m = 0$)، فرض می‌کنند و ما یک‌بار دیگر از $g_d(t) = g_{exp}(t)$ استفاده می‌کنیم. ما دو نوع مختلف داروی انسولین را در نظر می‌گیریم: ترکیبی از دوز متوسط و کوتاه. جزئیات محدوده و حدس‌های اولیه $t_i, i = 1, \dots, 5$ ، در جدول ۹.۳ آمده است. محدوده دوز در معادله (۶۹.۳) زیر داده می‌شود. توجه داشته‌باشید که هر انسولین متوسط و یا آهسته ممکن است برای هر تزریق انتخاب شود و مقادیر a_i, b_i و $s_i, i = 0, \dots, M$ نیز باید انتخاب شوند. ما مقادیر انتخاب شده در جدول (۱۰.۳) را نشان می‌دهیم. در این حالت فرض می‌کنیم که اولین تزریق یک انسولین است، اما تزریق پس از آن تزریق‌های کوتاه‌مدت و متوسط است. کران‌های دوز به صورت زیر هستند:

$$0 \leq D_i \leq 2/0.835 \times 10^{-4} \quad i = 0, \dots, 4. \quad (69.3)$$

ما فرض می‌کنیم ورزش در این‌جا وجود ندارد: یعنی $u_{ex}(t) = 0, t \in [0, 540]$. همانطور که در شکل ۴.۳ نشان داده شده است، سطح گلوکز خون ناشی از گلوکز خون مورد نظر به طور قابل توجهی خوب می‌شود. توجه داشته‌باشید از جدول ۱۱.۳ که جواب بهینه شامل ترکیبی از ۲ نوع انسولین است. ارزش تابع هدف مطلوب برای این مورد $227/6$ است.

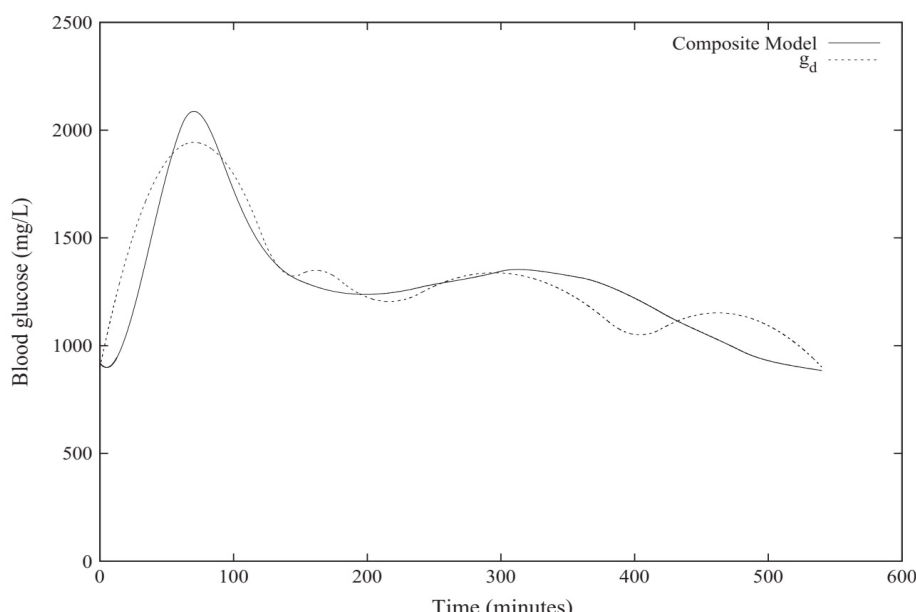
۳.۵.۳ نمونه ۳: مدل اصلاح شده با ورزش

همه جزئیات برای این مورد همانند مورد (۲.۵.۳) است، به جز اینکه ما هم اکنون ورزش را هم در نظر می‌گیریم. متأسفانه، در این حالت جواب بهینه متعددی وجود دارد که دشوارتر از

حالت (۲.۵.۳) است که در آن با انواع حدس‌های اولیه تصادفی از میزان انسولین و سطح ورزش جواب بهینه پیدا شد. با این حال، با استفاده از سطوح دوز مناسب انسولین و زمان تزریق از مورد (۲.۵.۳) همراه با یک حدس اولیه صفر برای سطح فعالیت، به راحتی جواب بهبودیافته بدست می‌آید، که در شکل ۵.۳ نشان داده شده است. شکل ۶.۳ سطح تمرین بهینه متناظر را نشان می‌دهد، و جدول ۱۲.۳ مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i ، و $t_i, i = 0, \dots, 4$ را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که تمرین برای بیشترین افق زمانی در ارتباط با دوزهای پایین تزریق انسولین استفاده می‌شود. ارزش تابع هدف مطلوب برای این حالت ۱۲۲/۴ است.

جدول ۱۰.۳: مقدار دوز انسولین و مقادیر مربوطه a_i, b_i و $s_i, i = 0, \dots, 4$ ، برای موارد (۲.۵.۳) تا (۴.۵.۳)

b_i	a_i	s_i	دوز انسولین
۲۹۴	$1/5550756 \times 10^6$	۲	D_0
۱۰۲	$4/31967 \times 10^5$	۲	D_1
۲۹۴	$1/5550756 \times 10^6$	۲	D_2
۱۰۲	$4/31965 \times 10^5$	۲	D_3
۲۹۴	$1/5550756 \times 10^6$	۲	D_4



شکل ۴.۳: سطح قند خون ناشی از مدل بهینه‌سازی بدون ورزش برای نمونه (۲.۵.۳)

جدول ۱۱.۳: مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i ، در مورد (۲.۵.۳)

مقادیر بهینه	زمان t_i	مقادیر بهینه	دوز D_i
۰	t_0	$1/16761 \times 10^{-4} M \equiv 16/8U$	D_0
۱۲/۷۶۱۸	t_1	$5/08103 \times 10^{-5} \equiv 7/3U$	D_1
۲۰۳/۲۷۹	t_2	۰	D_2
۳۲۷/۵۶۴	t_3	۰	D_3
۴۳۸/۶۶۷	t_4	۰	D_4

۴.۵.۳ نمونه ۴: مدل اصلاح‌شده برای دیابت نوع ۲

به منظور تست مدل اصلاح‌شده برای یک فرد مبتلا به دیابت نوع ۲، میزان بازدهی اولیه انسولین R_m به نصف کاهش می‌یابد. در اینجا تمرین یک‌بار دیگر در نظر گرفته شده‌است، و همان نوع از ترکیبات انسولین که در موارد (۲.۵.۳) و (۳.۵.۳) استفاده می‌شود، در نظر گرفته می‌شوند. به‌وضوح که شکل ۷.۳ نشان می‌دهد که سطح گلوکز خون به بهترین شکل گلوکز خون موردنظر را تعقیب می‌کنند. شکل ۸.۳ سطح ورزش بهینه متناظر را نشان می‌دهد. علاوه‌براین، دوزهای بهینه و زمان برای تزریق انسولین در جدول ۱۳.۳ آمده‌است. توجه داشته باشید که مصرف دوز پایین انسولین قبل از ورزش برای کنترل قندخون مناسب در این مورد کافی است. مقدار تابع هدف در این مورد $107/8$ است.

۵.۵.۳ نمونه ۵: هدف برای سطح گلوکز خون پایه

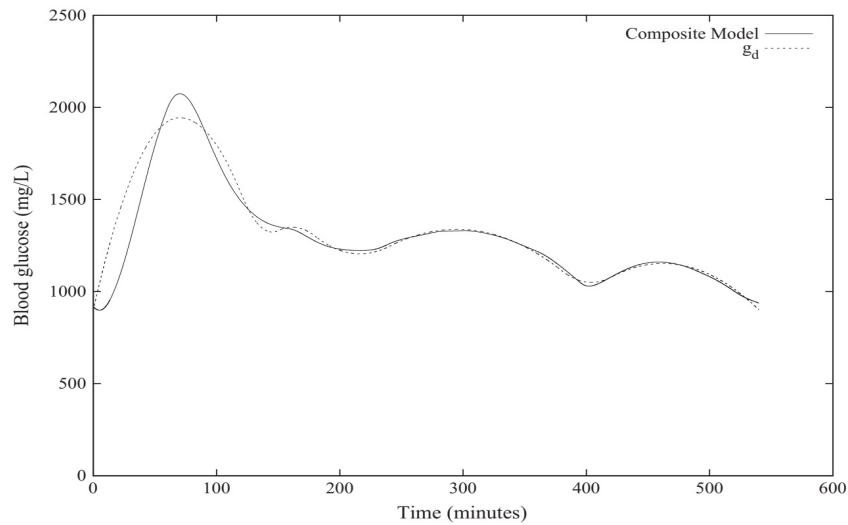
در این مورد، یک‌بار دیگر یک موضوع را با دیابت نوع ۱ ($R_m = 0$) در نظر گرفتیم و تابع هدف زیر را اتخاذ می‌کنیم

$$\bar{J} = \int_0^N v(s)(\tilde{x}_\lambda(s) - 918)^2 ds, \quad (70.3)$$

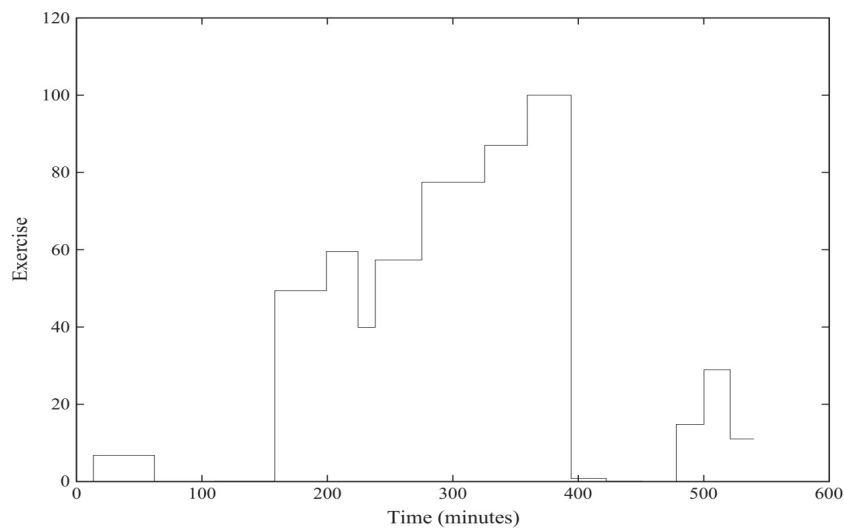
که انحراف قندخون را از سطح اولیه جریمه می‌کند. مسئله این است که معادله (۷۰.۳) را تحت محدودیت‌های مشابه در موارد قبلی به حداقل برسانیم. تمام جزئیات مربوط به این مورد همانند حالت (۲.۵.۳) است، به جز تابع هدف و فرض مورد نظر از تزریق انسولین. ما دوباره فرض می‌کنیم که تزریق انسولین یک الگوی متناوب است، اما در این زمان، ما با یک انسولین کوتاه‌مدت شروع می‌کنیم.

همانطور که در شکل ۹.۳ نشان داده شده‌است، سطح گلوکز خون بهینه نتیجه شده این مورد بسیار نزدیک به سطح اولیه گلوکز خون (۹۱۸ میلی‌گرم در لیتر = $5/1$ میلی مول در لیتر) در طول تمام افق زمانی است. شکل ۱۰.۳ سطح ورزش مطلوب را نشان می‌دهد، و جدول ۱۴.۳

مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i و $i = 0, \dots, 4, t_i$ را نشان می‌دهد. به علت نیاز به مقدار زیاد گلوکز زیادی



شکل ۵.۳: مسیر گلوکز خون برای نمونه (۳.۵.۳)



شکل ۶.۳: سطح ورزش بهینه برای نمونه (۳.۵.۳)

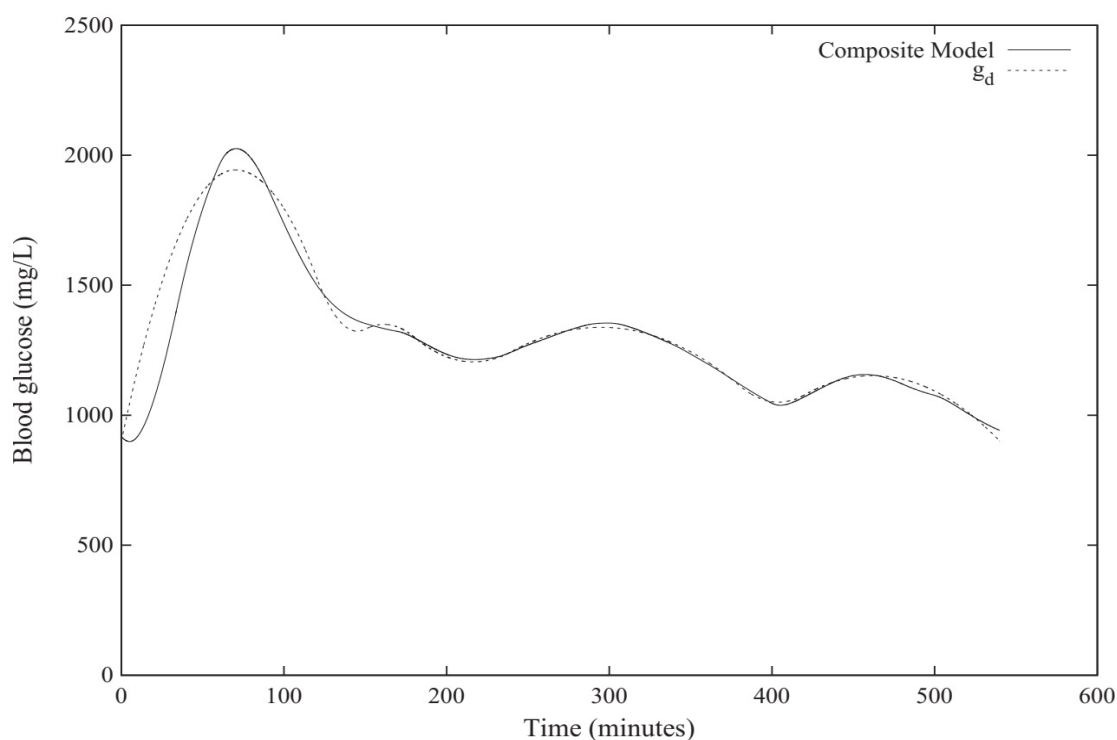
در این جا، تزریق چندین انسولین در اوایل افق زمانی همراه با سطح بالای فعالیت اولیه ضروری است. از سوی دیگر، یک تابع هدف بسیار کم $2/53$ به دست می‌آید.

۶.۵.۳ مقاوم بودن

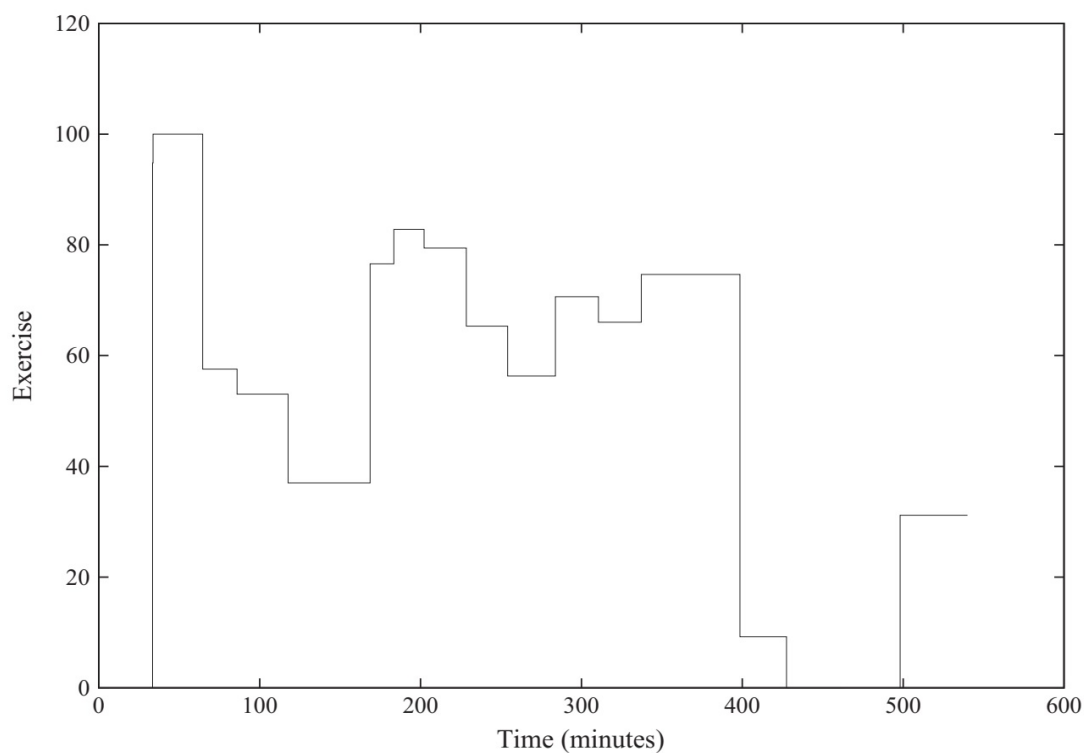
کنترل‌های بهینه حلقه باز مطلوب ممکن است با توجه به نویز و خطاهای مدل‌سازی، از کارایی قوی برخوردار نباشند. بنابراین ما تجزیه و تحلیل آشفتگی را برای جواب بهینه بدست‌آمده در (۳.۵.۳) انجام می‌دهیم. یک منبع اعدم اطمینان در مدل، میزان ورودی گلوکز خارجی است که مربوط به وعده‌ غذایی است. ما از داده‌های جدول ۴.۳ برای تولید تابع G استفاده می‌کنیم که

جدول ۱۲.۳: مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در نمونه (۳.۵.۳)

مقادیر بهینه	زمان t_i	مقادیر بهینه	دوز D_i
۰	t_0	$6/68787 \times 10^{-05} M \equiv 9/6 U$	D_0
۱۳۴/۹۸۴	t_1	$6/23415 \times 10^{-05} M \equiv 9/0 U$	D_1
۱۹۹۹/۱۶۳	t_2	$1/17169 \times 10^{-05} M \equiv 1/7 U$	D_2
۳۲۵/۲۸۵	t_3	$0 M \equiv 0 U$	D_3
۴۵۰/۹۲۱	t_4	$1/02286 \times 10^{-05} M \equiv 1/5 U$	D_4



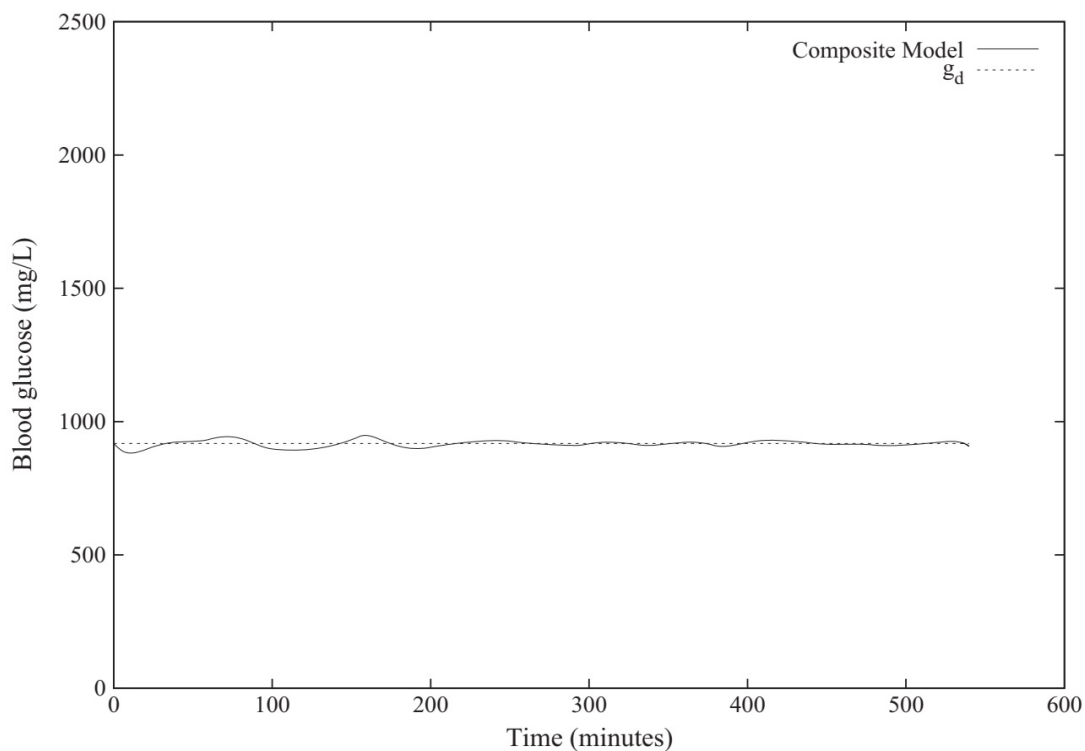
شکل ۷.۳: مسیر گلوکز خون برای نمونه (۴.۵.۳)



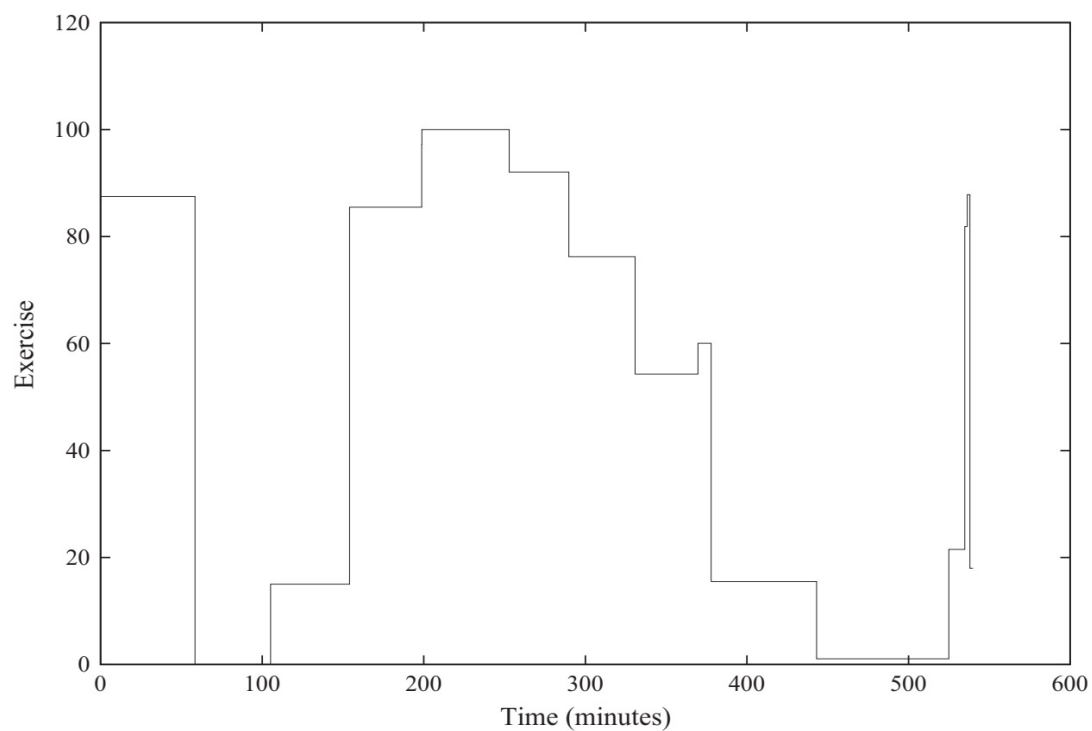
شکل ۸.۳: سطح ورزشی مطلوب برای نمونه (۴.۵.۳)

جدول ۱۳.۳: مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در مورد (۴.۵.۳)

مقادیر بهینه	زمان t_i	مقادیر بهینه	دوز D_i
۰	t_0	$3/82462 \times 10^{-7} M \equiv 0/06U$	D_0
۳۳/۷۶۹	t_1	$3/71972 \times 10^{-5} M \equiv 5/4U$	D_1
۱۶۸/۶۸۱	t_2	۰	D_2
۲۵۴/۱۳۷	t_3	۰	D_3
۳۹۸/۶۰۳	t_4	۰	D_4



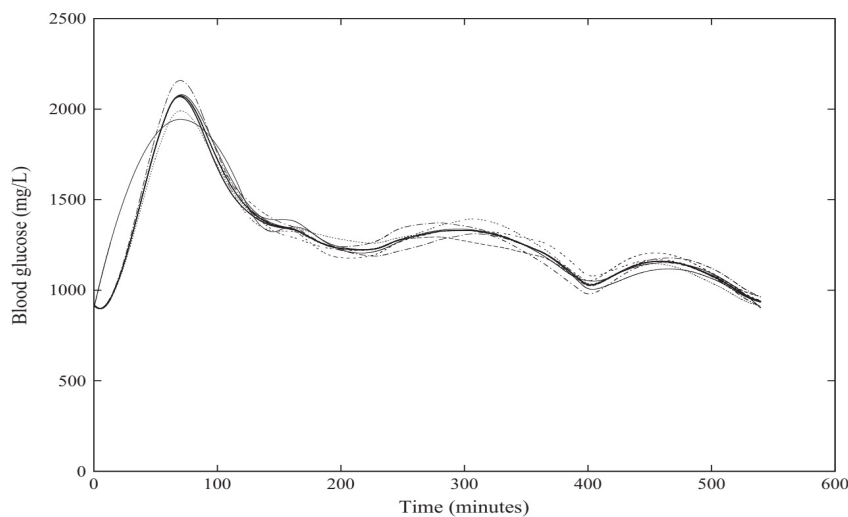
شکل ۹.۳: مسیر گلوکز برای نمونه (۵.۵.۳)



شکل ۱۰.۳: سطح ورزش بهینه برای نمونه (۵.۵.۳)

جدول ۱۴.۳: مقادیر بهینه متغیرهای تصمیم‌گیری D_i, t_i در مورد نمونه (۵.۵.۳)

مقادیر بهینه	زمان t_i	مقادیر بهینه	دوز D_i
۰	t_0	$1/28420 \times 10^{-04} M \equiv 18/5U$	D_0
۱۹۸/۶۷۲	t_1	$7/28584 \times 10^{-06} M \equiv 1/05U$	D_1
۱۹۸/۷۳۶	t_2	$4/40814 \times 10^{-05} M \equiv 6/35U$	D_2
۳۳۰/۶۷۷	t_3	$2/29984 \times 10^{-06} M \equiv 0/33U$	D_3
۵۲۴/۸۱۴	t_4	$3/77622 \times 10^{-05} M \equiv 5/44U$	D_4



شکل ۱۱.۳: مسیرهای مبهم برای راه‌حل بهینه نمونه (۳.۵.۳)

در شکل ۱.۳ و در مدل استفاده شده‌است. سپس هر یک از مقادیر غیرصفر در جدول ۱.۳ را به صورت متوالی با اضافه کردن و کم کردن ۵٪ مقدار اصلی آن آشفته می‌کنیم. برای هر یک از این ۲۲ اختلال، پس از آن ما کنترل بهینه تولیدشده برای حالت (۳.۵.۳) را اعمال می‌کنیم و مسیر گلوکز خون را مشاهده می‌کنیم. این‌ها در شکل ۱۱.۳ نشان داده شده‌است. همانطور که می‌توان به وضوح دیده می‌شود، مسیرهای آشفته شده به شدت از مسیر خطی متفاوت نیستند و همچنان کنترل قندخون را خوب انجام می‌دهند.

۶.۳ نتیجه‌گیری

ما با استفاده از یک مدل موجود، سیستم تنظیم‌کننده گلوکز خون را با ترکیب کردن اثرات ورزش و تزریق انسولین SC گسترش داده‌ایم. ما نشان داده‌ایم که رژیم‌های ورزشی مطلوب

و دوز و زمان تزریق انسولین می‌توانند به راحتی با استفاده از روش‌های کنترل بهینه عددی تعیین شوند، در حالی که بعدها نیاز به استفاده از یک تبدیل مقیاس زمانی دارد. دامنه قابل توجهی برای کار آتی وجود دارد. به عنوان مثال، همانطور که ما برای چندین بار تزریق انسولین را اجازه دادیم، باید چندین وعده غذا را هم در نظر بگیریم و زمان بندی این وعده‌ها را بهینه می‌کنیم. نتایج بهینه در بخش (۵.۳) دوره تکرار بسیاری از ورزش‌هایی با سطوح بالا، که به آسانی قابل دستیابی باشد وارد می‌کند. اگر چه در معادله (۴۴.۳) به راحتی می‌توانید کران بالای $u_{ex}(t)$ را کاهش دهید، رویکرد معقول‌تر، محدود کردن تلاش تمرین کامل با اندازه‌گیری $\int_0^T u_{ex}(t)$ می‌باشد. این نوع قید انتگرالی به راحتی می‌تواند در فرمول بندی و محاسبات کنترل بهینه در نظر گرفته شود. در حالی که سطح گلوکز خون در نتایج ما هرگز نزدیک به حداقل یا حداکثر حد مجاز نیست، فرمول بندی‌های کلی‌تر این مسائل همچنین باید کران بالا و پایین سطح گلوکز خون را در طول تمام افق زمانی در نظر بگیرد. مجدداً این نوع از قیدهای حالت تمام وقت به آسانی می‌توانند در فرمول‌های کنترل بهینه وارد شوند. یکی دیگر از چالش‌های جالب این است که ترکیب FFA ها در مدل باشد، زیرا این نیز یک منبع انرژی مهم برای بدن است.

همچنین باید امکان ترکیب انواع دیگر درمان‌های معمول برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را بررسی کنیم. در نهایت، توجه داشته باشید که هر یک از مدل‌های توسعه یافته شامل بسیاری از قیدهای ثابت هستند که باید به طور مناسب انتخاب شوند. از آنجایی که افراد می‌توانند به بسیاری از عوامل تاثیر گذار بر سطوح گلوکز خون کاملاً متفاوت عمل کنند، توصیه می‌شود این مدل‌های ثابت را برای هر فرد انتخاب کنید تا مدل حاصل از داده‌های تجربی موجود برای آن فرد به همان اندازه که ممکن است نزدیک باشد. فرمول بندی و راه حل عددی یک مسئله مناسب انتخاب پارامتر مطلوب همانطور که در کار قبلی ما و در کار لین بیان شده است راه عملی برای انجام این کار است.

مراجع

- [1] Ackerman, E., Gatewood, L. C., Rosevear, J. W., & Molnar, G. D. (1965). Model studies of blood-glucose regulation. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 27(1), 21-37.
- [2] Aguirre, F., Brown, A., Cho, N. H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., ... & Scott, C. (2013). *IDF Diabetes Atlas*.
- [3] Ali, S. F., & Padhi, R. (2011). Optimal blood glucose regulation of diabetic patients using single network adaptive critics. *Optimal Control Applications and Methods*, 32(2), 196-214.
- [4] Bellazzi, R., Nucci, G., & Cobelli, C. (2001). The subcutaneous route to insulin dependent diabetes therapy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 20(1), 54-64.
- [5] Bergman, R. N. (2002). Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 69(5), 280-290.
- [6] Lowe, P., Tannenbaum, S., & Gautier, A. Philip Lowe Omalizumab (Xolair) may normalise IgE production rate in patients with moderate-to-severe atopic asthma.
- [7] Chee, F., & Fernando, T. (2007). *Closed-loop control of blood glucose (Vol. 368)*. Springer.
- [8] Cobelli, C., Federspil, G., Pacini, G., Salvan, A., & Scandellari, C. (1982). An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Mathematical Biosciences*, 58(1), 27-60.
- [9] Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). GIM, simulation software of meal glucose—insulin model.
- [10] Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10), 1740-1749.
- [11] Derouich, M., & Boutayeb, A. (2002). The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Journal of Biomechanics*, 35(7), 911-917.

- [12] Facchinei, F., Jiang, H., & Qi, L. (1999). A smoothing method for mathematical programs with equilibrium constraints. *Mathematical Programming*, 85(1), 107-134.
- [13] Fisher, M. E. (1991). A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38(1), 57-61.
- [14] Fisher, M. E., & Teo, K. L. (1989). Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36(4), 479-486.
- [15] Fowler, M. J. (2008). *Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes*. *Clinical Diabetes*, 77-82,(2)26.
- [16] Fridlyand, L. E., & Philipson, L. H. (2010). Glucose sensing in the pancreatic beta cell: a computational systems analysis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7(1), 15.
- [17] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., ... & Wilinska, M. E. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4), 905.
- [18] Kirk, D. E. (2012). *Optimal control theory: an introduction*. Courier Corporation.
- [19] Korach-André, M., Roth, H., Barnoud, D., Péan, M., Péronnet, F., & Leverve, X. (2004). Glucose appearance in the peripheral circulation and liver glucose output in men after a large ¹³C starch meal. *The American journal of Clinical Nutrition*, 80(4), 881-886.
- [20] Kovács, L., Kulcsar, B., György, A., & Benyó, Z. (2011). Robust servo control of a novel type 1 diabetic model. *Optimal Control Applications and Methods*, 32(2), 215-238.
- [21] Liu, W., & Tang, F. (2008). Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels. *Journal of Theoretical Biology*, 252(4), 608-620.
- [22] Lynch, S. M., & Bequette, B. W. (2002, May). Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements. In *Proceedings of the 2002 American Control Conference (IEEE Cat. No. CH37301) (Vol. 5, pp. 4039-4043)*. IEEE.
- [23] Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H., & Seborg, D. E. (2008). An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 55(3), 857-865.

- [24] Markakis, M. G., Mitsis, G. D., Papavassilopoulos, G. P., Ioannou, P. A., & Marmarelis, V. Z. (2011). A switching control strategy for the attenuation of blood glucose disturbances. *Optimal Control Applications and Methods*, 32(2), 185-195.
- [25] Nazemi, A., & Karami, R. (2017). A neural network approach for solving optimal control problems with inequality constraints and some applications. *Neural Processing Letters*, 45(3), 995-1023.
- [26] Nucci, G., & Cobelli, C. (2000). Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 62(3), 249-257.
- [27] Pan, S., & Chen, J. S. (2010). A semismooth Newton method for SOCCPs based on a one-parametric class of SOC complementarity functions. *Computational Optimization and Applications*, 45(1), 59-88.
- [28] Parker, R. S., Doyle, F. J., & Peppas, N. A. (1999). A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(2), 148-157.
- [29] Quiroz, G., Flores-Gutiérrez, C. P., & Femat, R. (2011). Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia. *Optimal Control Applications and Methods*, 32(2), 239-252.
- [30] Rao, A. V. (2009). A survey of numerical methods for optimal control. *Advances in the Astronautical Sciences*, 135(1), 497-528.
- [31] Sorensen, J. T. (1985). A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology).
- [32] Sun, D., & Sun, J. (2005). Strong semismoothness of the Fischer-Burmeister SDC and SOC complementarity functions. *Mathematical Programming*, 103(3), 575-581.
- [33] Trajanoski, Z., Wach, P., Kotanko, P., Ott, A., & Skraba, F. (1993). Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin-analogues-pharmakokinetisches modell für die absorption von subkutan injiziertem löslichem insulin und monomeren insulinanaloga. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 38(9), 224-231.

Abstract

The aim of this paper is to promote the development of new biological models and the application of optimization methods to these models. Fast and cheap computing power allows for the ready implementation of increasingly complex dynamic models in biology. However, these models are normally developed in isolation, and their highly coupled nature can make it difficult to incorporate features from one model into another. In addition, there are many recent advances in numerical optimal control, which have not yet been applied to biological models. In this paper, we illustrate how an existing biological model can be extended to incorporate features from other models, and we demonstrate that numerical optimal control techniques can readily determine optimal strategies for managing the resulting system. In particular, we develop a new composite dynamic model for the blood glucose regulatory system by incorporating the effects of exercise and insulin injections into an existing model with 8 state variables. We formulate an optimal control problem, in which the aim is to determine optimal injection times, optimal injection volumes, and an optimal exercise regime to regulate the blood glucose level. A numerical approach, based on the concept of control parameterization and a time-scaling transformation, is then developed for solving the optimal control problem. Numerical results for 5 scenarios show that optimal treatment regimes can be readily determined via the proposed approach.

KEYWORDS : blood glucose, control parameterization, diabetes, optimal control, time-scaling transformation



Shahrood University of Technology

Faculty Of Mathematical Sciences

MSc Thesis in: Thesis in Operations Research

**Insulin injections and exercises cheduling for
individuals with diabetes:An optimal control
model**

By: Mahshid Hoseini

Supervisor

Alireza Nazemi

July 2019