

# Ứng dụng điều khiển tối ưu trong mô hình glucose-insulin và tính toán liều bơm insulin ở bệnh nhân tiểu đường

Vu Hai Dang<sup>1</sup>, Nguyen Minh Nhat<sup>2</sup>, Hoang Dang Khoa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hanoi University of Science and Technology  
dangvu.cspk53@gmail.com

<sup>2</sup>Hanoi University of Science and Technology  
minhnhatnguyen2004@gmail.com

<sup>3</sup>VNU University of Engineering and Technology  
khoahd686@gmail.com

## Tóm tắt nội dung

Bài báo này được phát triển trong bối cảnh hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu đang đối mặt với những thách thức phức tạp và đa chiều. Để giải quyết các vấn đề này, việc áp dụng các mô hình toán học vào mô phỏng và dự đoán các quá trình sinh học phức tạp đã nổi lên như một giải pháp tiềm năng. Cụ thể, báo cáo này tập trung vào việc xây dựng và triển khai mô hình thể hiện tác động của hormone insulin lên nồng độ glucose trong trường hợp bệnh nhân điều trị bệnh tiểu đường bằng phương pháp truyền insulin.

Phương pháp nghiên cứu bao gồm việc phát triển một hệ phương trình vi phân để đại diện cho các yếu tố chính ảnh hưởng đến nồng độ glucose và insulin trong máu, chẳng hạn như sự hấp thụ glucose của các mô và phản ứng của insulin trước sự biến đổi của nồng độ glucose. Các tham số được tối ưu hóa thông qua phương pháp gradient descent dựa trên dữ liệu về các bữa ăn của bệnh nhân. Quá trình huấn luyện bao gồm giai đoạn tiền huấn luyện và tinh chỉnh dữ liệu, đảm bảo rằng mô hình đạt được độ tổng quát và hiệu quả trong ứng dụng lâm sàng.

Nhóm nghiên cứu đã sử dụng phương pháp điều khiển tối ưu với hàm điều khiển  $u(t)$ , cùng với các kỹ thuật Potryagin và gradient descent để tối ưu hóa bơm insulin. Kết quả báo cáo cho thấy mô hình không chỉ cho phép phân tích chi tiết các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu mà còn đánh giá khả năng phản ứng của insulin, từ đó tạo cơ sở cho việc phát triển các phương pháp điều trị cá nhân hóa, cụ thể là việc bổ sung trực tiếp insulin vào cơ thể. Điều này đã giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đồng thời tối ưu hóa hiệu quả của các phương pháp điều trị hiện tại. Bằng cách mô phỏng động học của glucose và insulin, mô hình này cung cấp cho các nhà lâm sàng một công cụ hỗ trợ quan trọng trong việc hiểu rõ hơn về cơ chế điều hòa đường huyết, từ đó nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán và điều trị các bệnh liên quan đến đường huyết.

# 1 Giới thiệu

## 1.1 Bệnh tiểu đường

Bệnh tiểu đường là một căn bệnh mãn tính khiến cơ thể không thể điều hòa lượng đường trong máu một cách hiệu quả, xuất phát từ sự suy giảm khả năng chuyển hóa glucose trong cơ thể (tiểu đường loại 1) hoặc khi cơ thể không thể sử dụng hiệu quả lượng glucose dự trữ (tiểu đường loại 2). Đây là một trong những bệnh mãn tính phổ biến trên toàn cầu và đặc biệt tại Việt Nam. Nguyên nhân của bệnh tiểu đường là do rối loạn chức năng tuyến tụy, cơ quan chịu trách nhiệm quản lý quá trình chuyển hóa glucose trong cơ thể. Bình thường, khi chúng ta ăn, lượng đường trong máu tăng lên. Tuyến tụy sẽ tiết ra insulin (hormone giúp đưa glucose từ máu vào tế bào để cung cấp năng lượng) để giúp glucose đi vào tế bào cung cấp năng lượng. Tuy nhiên, ở người bị tiểu đường, quá trình này bị rối loạn, dẫn đến lượng đường trong máu luôn ở mức cao, gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm.

## 1.2 Giải pháp cho insulin vào cơ thể

Trong điều trị bệnh tiểu đường, một phương pháp phổ biến là bổ sung insulin nhân tạo vào cơ thể bệnh nhân để tăng cường quá trình chuyển hóa glucose. Hiện có hai cách chính để đưa insulin vào cơ thể: truyền insulin liên tục và tiêm insulin bằng tay. Với phương pháp truyền, bệnh nhân sử dụng một thiết bị nhỏ gọn, thường đeo ở vùng bụng, để bơm insulin liên tục vào mô dưới da. Thiết bị này cung cấp lượng insulin đều đặn trong suốt cả ngày, giúp duy trì đường huyết ổn định. Trong khi đó, phương pháp tiêm insulin được thực hiện thủ công tại các thời điểm cố định trong ngày, tùy theo chế độ điều trị của mỗi bệnh nhân.

Quyết định lựa chọn phương pháp nào thường phụ thuộc vào nhiều yếu tố như lối sống, tình trạng bệnh lý, khuyến nghị từ bác sĩ và cả sở thích cá nhân. Phương pháp truyền insulin thường phù hợp với những người có lối sống bận rộn hoặc cần sự linh hoạt cao, vì nó giúp kiểm soát đường huyết liên tục mà không cần quá nhiều lần can thiệp trong ngày. Ngược lại, việc tiêm insulin phù hợp với những người thích kiểm soát thời gian tiêm và lượng insulin đưa vào một cách thủ công hơn.

Dù sử dụng phương pháp nào, việc kiểm soát liều lượng insulin là vô cùng quan trọng. Lượng insulin quá cao có thể dẫn đến tình trạng hạ đường huyết nguy hiểm, gây ra các triệu chứng như chóng mặt, mệt mỏi, thậm chí có thể dẫn đến hôn mê nếu không được điều trị kịp thời. Ngược lại, nếu lượng insulin không đủ, bệnh nhân có thể không kiểm soát được lượng đường trong máu, khiến mức glucose quá cao, gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng cho sức khỏe.

Chính vì thế, việc điều chỉnh liều lượng insulin một cách phù hợp, dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ, là yếu tố then chốt trong việc điều trị bệnh tiểu đường hiệu quả và duy trì chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

## 1.3 Bài toán

Bài toán bao gồm các điểm chính như sau:

a, **Yêu cầu:**

- **Xây dựng mô hình:** Mô hình toán học thể hiện tác động của hormone insulin lên hàm lượng glucose bằng phương pháp truyền insulin.
- **Tính thực tế:** Mô hình phải duy trì đường huyết sau bữa ăn trong khoảng 50-120 mg/dL và tối thiểu hóa lượng insulin đưa vào cơ thể.

- **Cá nhân hóa mô hình:** Mô hình cần biểu thị được mối quan hệ giữa lượng đường huyết theo thời gian và thời gian mỗi bữa ăn của bệnh nhân.

**b, Hướng tiếp cận:**

- **Phương trình vi phân:** Mô tả sự thay đổi theo thời gian của nồng độ glucose, insulin và được điều chỉnh thông qua bơm insulin  $u(t)$
- **Tối ưu hóa tham số:** Thực hiện tối ưu hóa các tham số thông qua quá trình gradient descent, sử dụng dữ liệu về các bữa ăn của bệnh nhân để liên tục cập nhật và điều chỉnh tham số mô hình. Quá trình huấn luyện mô hình được chia thành hai giai đoạn: giai đoạn tiền huấn luyện (pre-training) trên dữ liệu từ các bệnh nhân đầu tiên và giai đoạn tinh chỉnh (fine-tuning) trên dữ liệu từ các bệnh nhân còn lại. Quá trình này nhằm đảm bảo mô hình có khả năng tổng quát cao và có thể áp dụng rộng rãi trong các tình huống thực tế.

c, **Hướng mở rộng:** Chẩn đoán bệnh tiểu đường tuýp 1 và tuýp 2, từ đó xây dựng phác đồ điều trị cá nhân hóa cho bệnh nhân, tập trung vào việc điều chỉnh liều lượng insulin phù hợp với từng bệnh nhân, kết hợp theo dõi sát sao mức đường huyết để đảm bảo hiệu quả kiểm soát tối ưu và ngăn ngừa biến chứng.

## 2 Mô hình toán học

### 2.1 Hệ phương trình vi phân

Nhóm chúng tôi đề xuất hệ phương trình vi phân mô tả sự thay đổi theo thời gian của nồng độ glucose, insulin và các hoạt động tiếp nhận glucose của tế bào như sau[7]:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -X(t)G(t) + p_1(G_b - G(t)) + N(t), & G(0) = p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b), & X(0) = 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} = p_4(G(t) - p_5)^+ - p_6(I(t) - I_b) + u(t), & I(0) = 15 \end{cases}$$

Trong đó:

- $G(t)$  là nồng độ glucose trong máu tại thời điểm  $t$ .
- $X(t)$  là đại diện cho các hoạt động tiếp nhận glucose của tế bào thông qua quá trình chuyển hóa glucose thành ATP với sự hỗ trợ của insulin.
- $I(t)$  là nồng độ insulin trong máu tại thời điểm  $t$ .
- $N(t)$  là lượng glucose đưa từ bên ngoài vào cơ thể tại thời điểm  $t$ .
- $u(t)$  là lượng insulin đưa từ bên ngoài vào cơ thể theo thời gian.
- $p_1$  là tham số biểu diễn tốc độ phân hủy tự nhiên của glucose.
- $p_2$  là tham số biểu diễn tốc độ suy giảm của  $X(t)$ .
- $p_3$  là tham số thể hiện mức độ nhạy cảm của  $X(t)$  đối với nồng độ insulin  $I(t)$ .
- $p_4$  là tham số phản ánh tốc độ insulin tiết ra để đáp ứng với glucose.

- $p_5$  là ngưỡng glucose mà trên đó cơ thể bắt đầu tiết insulin.
- $p_6$  là tốc độ giảm của insulin trở về mức cơ bản của đối tượng.
- $G_b$  là nồng độ glucose cơ bản của đối tượng.
- $I_b$  là nồng độ insulin cơ bản của đối tượng.

Phương trình 1 mô hình hóa sự thay đổi của nồng độ glucose theo thời gian. Nồng độ glucose giảm do hai quá trình chính: sự hấp thụ glucose từ các tế bào thông qua quá trình chuyển hóa glucose thành ATP với sự hỗ trợ của insulin, được đại diện bởi biểu thức  $-X(t)G(t)$  và sự suy giảm tự nhiên của glucose theo thời gian, biểu diễn qua  $-p_1G(t)$ . Ngoài ra, khi lượng glucose trong máu giảm, cơ thể sẽ cố gắng đưa nồng độ glucose trở về mức cơ bản, biểu diễn qua  $+p_1G_b$ , và lượng glucose đi từ bên ngoài vào cơ thể  $N(t)$ :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -X(t)G(t) + p_1(G_b - G(t)) + N(t), \quad G(0) = p_0$$

Phương trình 2 mô hình hóa quá trình  $X(t)$  thay đổi theo thời gian. Ở đây,  $-p_2X(t)$  thể hiện sự suy giảm tự nhiên trong hoạt động hấp thụ của tế bào khi không có tác động của insulin. Ngoài ra, thành phần  $p_3(I(t) - I_b)$  thể hiện cách insulin ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào: khi nồng độ insulin  $I(t)$  cao hơn mức cơ bản, nó sẽ kích thích các tế bào hấp thụ glucose nhiều hơn:

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b), \quad X(0) = 0$$

Phương trình 3 mô tả sự thay đổi trong nồng độ insulin theo thời gian. Sự tiết insulin từ tuyến tụy tăng khi mức glucose tăng cao hơn so với mức glucose cơ bản được biểu diễn qua thành phần  $p_4(G(t) - p_5)^+$  và có lượng insulin  $u(t)$  đưa từ bên ngoài vào cơ thể theo thời gian. Ngoài ra, phương trình cũng bao gồm sự suy giảm tự nhiên của nồng độ insulin thông qua  $-p_6I(t)$ , và khi lượng insulin giảm, cơ thể sẽ cố gắng đưa nồng độ insulin trở về mức cơ bản, biểu diễn qua  $+p_6I_b$ .

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_4(G(t) - p_5)^+ - p_6(I(t) - I_b) + u(t), \quad I(0) = 15$$

## 2.2 Điều khiển tối ưu lượng insulin thêm vào

Trong quá trình điều trị cho bệnh nhân tiểu đường, việc cung cấp insulin có thể được thực hiện theo nhiều phương thức khác nhau nhằm duy trì mức đường huyết ổn định. Hai phương pháp phổ biến nhất là thông qua máy bơm insulin tự động và tiêm insulin thủ công.

### a, Bơm insulin

- **Liên tục:** Bơm insulin cung cấp insulin một cách liên tục, cho phép điều chỉnh hàm  $u(t)$  với mức độ tinh chỉnh cao hơn theo từng thời điểm. Bơm có thể lập trình để phân phối một lượng insulin rất nhỏ trong suốt cả ngày (liều nền - basal) và liều bolus trước bữa ăn.
- **Tối ưu hóa thời gian thực:**  $U(t)$  của bơm insulin có thể điều chỉnh dựa trên mức đường huyết theo thời gian thực, nhờ vào các thiết bị đo đường huyết liên tục (CGM - Continuous Glucose Monitoring). Điều này cho phép việc kiểm soát chặt chẽ và phản hồi nhanh chóng khi có sự thay đổi về mức glucose.

- **Tùy chỉnh theo nhu cầu:** Bơm insulin có thể điều chỉnh lượng insulin dựa trên các hoạt động hàng ngày, mức độ căng thẳng, hoặc lượng carbohydrate hấp thụ, giúp tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

## b, Tiêm insulin

- **Không liên tục:**  $U(t)$  trong tiêm insulin thường là một hàm số rời rạc, vì việc tiêm insulin chỉ thực hiện vào những thời điểm cụ thể trong ngày (ví dụ: trước bữa ăn hoặc khi kiểm tra đường huyết thấy cao).
- **Ít linh hoạt hơn:** Lượng insulin được tiêm không dễ dàng điều chỉnh sau khi đã được tiêm vào cơ thể. Điều này dẫn đến khó khăn trong việc điều chỉnh liều theo thời gian thực. Nếu có sai sót trong dự đoán lượng insulin cần thiết, sẽ không thể dễ dàng sửa đổi.
- **Thời gian tác động:** Insulin tiêm có các loại tác dụng nhanh, chậm, trung bình hoặc kéo dài, nhưng vẫn không có sự điều chỉnh mượt mà như bơm insulin có thể cung cấp.

Trong báo cáo này, chúng tôi tập trung vào việc mô hình hóa lượng insulin được cung cấp thông qua máy bơm insulin liên tục.

### 2.2.1 Hàm mục tiêu

#### a, Hàm mất mát

$$J(u) = \int_0^T [\alpha_1 \cdot P_1(G(t)) + \alpha_2 \cdot P_2(u(t)) + \alpha_3 \cdot u(t)^2] dt$$

Trong đó:

Hàm  $P_1(G(t))$  cho thấy yếu tố hình phạt thêm khi đường huyết rơi vào vùng nguy hiểm (ngoài khoảng  $[50, 120]$  mg/dl:

$$P_1(G(t)) = \begin{cases} (G(t) - 120)^2, & \text{nếu } G(t) > 120 \\ (50 - G(t))^2, & \text{nếu } G(t) < 50 \\ 0, & \text{nếu } 50 \leq G(t) \leq 120 \end{cases}$$

Hàm  $P_2(u(t))$  cho thấy yếu tố phạt khi lượng insulin vượt mức tối đa:

$$P_2(u(t)) = \begin{cases} (u(t) - u_{\max})^2, & \text{nếu } u(t) > u_{\max} \\ 0, & \text{nếu } u(t) \leq u_{\max} \end{cases}$$

Các hệ số  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$  là các trọng số trừng phạt cho từng yếu tố.

#### b, Hàm Hamilton

$$\begin{aligned} H(u) = \int_0^T & [\alpha_1 \cdot P_1(G(t)) + \alpha_2 \cdot P_2(u(t)) + \alpha_3 \cdot u(t)^2] dt \\ & + \lambda_1 [-k_1 G(t) - X(t)G(t) + F(t)] \\ & + \lambda_2 [-k_2 X(t) + k_3 I(t)] \\ & + \lambda_3 [-k_4 I(t) + u(t)] \end{aligned}$$

Trong đó  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  là các biến ghép nối (co-state variables) có ý nghĩa cụ thể liên quan đến các biến trạng thái của hệ thống. Các biến ghép nối này đại diện cho ảnh hưởng của từng biến trạng thái (như mức glucose, hiệu ứng insulin, và lượng insulin trong máu) lên hàm mục tiêu của bài toán.

### 2.2.2 Mô hình lượng Insulin bơm vào cơ thể bằng hàm

Nhóm đề xuất hướng phát triển hàm  $u(t)$  trong mô hình insulin-glucose cho bộ dữ liệu glucose được đo liên tục 3 tiếng và mỗi lần đo cách nhau 5 phút. Trong khoảng thời gian đó, sau khoảng 55-60 phút, glucose bắt đầu biến động lớn.  $u(t)$  trong mô hình bơm insulin có thể được tối ưu hóa dựa trên hai thành phần: basal và bolus insulin. Trong khi hàm  $u_{basal}(t)$  sẽ là một hàm liên tục, mô tả dòng insulin nhỏ được bơm đều đặn trong cả ngày nên ta có thể coi là một hằng số nhỏ hoặc 0. Hàm  $u_{bolus}(t)$  sẽ mô phỏng các mũi bơm ngắn hạn hoặc xung, được kích hoạt tại những thời điểm nhất định dựa trên lượng carbohydrate trong bữa ăn hoặc mức đường huyết cao. Nhóm sẽ tập trung vào xây dựng hàm  $u_{bolus}(t)$ . Đầu tiên, ta ghi lại các giá trị glucose lúc đầu và sau 3 tiếng.

Tính sự thay đổi của mức glucose giữa các điểm đo liên tiếp:

$$\Delta G(t_i) = G(t_i) - G(t_{i-1})$$

Dựa vào lượng carbohydrate và biến động glucose để ra được công thức:

$$u_{bolus}(t) = \frac{C_{carb}}{ICR} + \frac{1}{ISF} \left( (G(t_{cuối}) - G_{target}) + \sum_{i=1}^n \Delta G(t_i) \right)$$

Trong đó:

- **ICR**: Tỷ lệ insulin/carbohydrate (gram carbohydrate cho mỗi đơn vị insulin).
- **ISF**: Tỷ lệ nhạy cảm insulin (mg/dL glucose giảm được mỗi đơn vị insulin).
- $G(t_{cuối})$ : Mức glucose đo được sau 3 tiếng.
- $G_{base}$ : Mức glucose nền (ví dụ, 100-120 mg/dL).
- $\Delta G(t_i) = G(t_i) - G(t_{i-1})$ : Sự biến động glucose giữa các điểm đo liên tiếp.

Để tạo ra một hàm liên tục  $u_{bolus}(t)$ , có thể sử dụng mô hình hàm bậc cao hoặc phương pháp nội suy giữa các điểm tính toán bolus insulin. Nhóm đề xuất hàm phân phối mũ:

$$u_{bolus}(t) = u_{bolus} \cdot e^{-\frac{(t-t_0)}{T_{action}}}$$

Trong đó: -  $t_0$ : Thời điểm bữa ăn bắt đầu. -  $T_{action}$ : Thời gian tác dụng của bolus insulin (thường từ 2-4 giờ).

## 2.3 Mô hình lượng glucose đưa từ bên ngoài vào cơ thể

Trên thực tế, quá trình chuyển hóa glucose từ dữ liệu bữa ăn của bệnh nhân diễn ra khá phức tạp. Để mô phỏng quá trình này một cách toàn diện bằng một hàm  $N(t)$ , chúng tôi đã bổ sung các yếu tố sau:

- **Hiệu suất chuyển hóa:** Mỗi chất dinh dưỡng có hiệu suất chuyển hóa thành glucose khác nhau, do đó, cần xây dựng một hàm trọng số để phản ánh mức độ đóng góp của từng chất dinh dưỡng vào nồng độ glucose.
- **Yếu tố thời gian:** Quá trình chuyển hóa glucose có thể thay đổi theo thời gian, tùy thuộc vào nhiều yếu tố như tốc độ tiêu hóa và hấp thụ của cơ thể. Vì vậy, chúng tôi đã xây dựng một hàm thời gian để mô phỏng sự biến đổi này.

Từ đó, hàm  $N(t)$  được tính theo công thức sau:

$$N(t) = \sum_{i \in I} \text{norm}(i) \cdot f_i(t)$$

Trong đó,  $I = \{\text{calories, fat, carb, sugar, fiber, protein}\}$

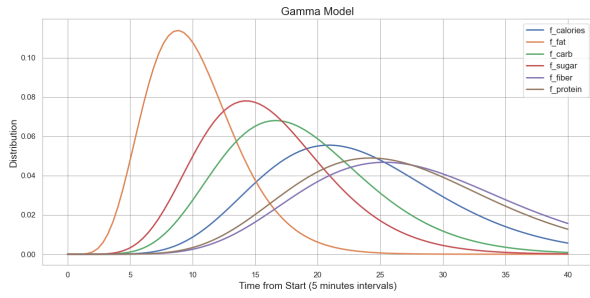
- Hàm  $\text{norm}(i) = \frac{i}{\max(i)} * 100$  là hàm được sử dụng để chuẩn hóa các giá trị về cùng một khoảng  $[0, 100]$ , nhằm giảm thiểu ảnh hưởng của những thành phần dinh dưỡng có giá trị dinh dưỡng cao hơn nhiều so với các thành phần khác.
- $f_i$  biểu diễn tầm ảnh hưởng của chất  $i$  sẽ được trình bày cụ thể trong phần sau.

Trong bài báo này, nhóm chúng tôi thử nghiệm 4 mô hình  $N(t)$  như sau:

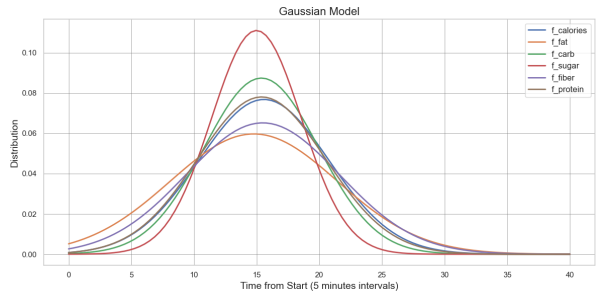
Biến thể	f_calories	f_fat	f_carb	f_sugar	f_fiber	f_protein
Gaussian	$\mathcal{N}(\mu_{\text{calories}}, \sigma_{\text{calories}})$	$\mathcal{N}$	$\mathcal{N}$	$\mathcal{N}$	$\mathcal{N}$	$\mathcal{N}$
Gamma	$\Gamma(\alpha_{\text{calories}}, \beta_{\text{calories}})$	$\Gamma$	$\Gamma$	$\Gamma$	$\Gamma$	$\Gamma$
Mixed	$\Gamma(\alpha_{\text{calories}}, \beta_{\text{calories}})$	$\Gamma$	$\mathcal{N}$	$\mathcal{N}$	0	$\mathcal{N}$
Kolmogorov-Arnold	$Bspline(n=5, k=3)$	$Bspline$	$Bspline$	$Bspline$	$Bspline$	$Bspline$

Bảng 1: Các mô hình  $N(t)$  thử nghiệm

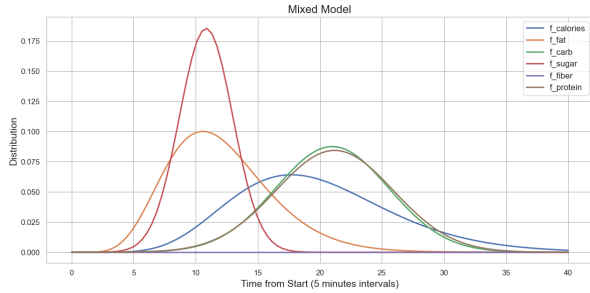
Chúng tôi đề xuất bốn hướng tiếp cận hàm  $N(t)$  này vì dữ liệu lượng glucose thu được từ các bệnh nhân sau bữa ăn cho thấy một phân bố đối xứng đặc trưng, giống hình chuông. Điều này gợi ý rằng cả hàm Gaussian và Gamma đều có thể phù hợp để mô hình hóa dữ liệu. Nhóm chúng tôi đã tận dụng đặc điểm này để xây dựng mô hình dự đoán lượng glucose dựa trên các chất dinh dưỡng nạp vào. Tuy nhiên, dữ liệu về các chất dinh dưỡng lại phức tạp hơn nhiều so với phân bố đơn giản của glucose. Cụ thể, carbohydrate, đường và chất béo gây ra sự tăng nhanh lượng glucose ban đầu, rồi giảm mạnh về sau, phù hợp với hàm Gaussian. Trong khi đó, protein và calo lại có xu hướng tăng ổn định hơn, phù hợp với hàm Gamma. Riêng chất xơ lại có tác dụng làm chậm quá trình tiêu hóa và hấp thụ glucose, do đó được gán giá trị 0 trong mô hình. Để giải quyết sự phức tạp này, nhóm đã xây dựng một mô hình hỗn hợp (Mixed), kết hợp cả hàm Gaussian và Gamma, nhằm mô tả chính xác hơn quá trình biến đổi lượng glucose trong cơ thể.



Hình 1: Mô hình Gamma



Hình 2: Mô hình Gaussian



Hình 3: Mô hình Mixed



Hình 4: Mô hình Kolmogorov-Arnold [1]

Lượng glucose tiếp nhận từ dữ liệu của các bệnh nhân nhóm thu thập được

Ngoài ra, nhóm chúng tôi đã thử nghiệm việc ứng dụng mạng Kolmogorov-Arnold (KAN) để tự động tìm các hàm số  $f_i$  [1]. Ý tưởng là cho biến  $t$  đi qua một lớp KAN với độ rộng [1, 6], sau đó nhân vô hướng với sáu chất dinh dưỡng. Mỗi hàm kích hoạt học được từ lớp này sẽ tương ứng với một hàm mô tả sự ảnh hưởng của từng chất dinh dưỡng đến quá trình chuyển hóa glucose. Tuy nhiên, do thời gian huấn luyện hạn chế và sự thiếu đa dạng trong dữ liệu món ăn, mô hình KAN chưa đạt được hiệu quả mong muốn trong việc tìm ra các hàm số thỏa mãn. Đây là một hướng nghiên cứu tiềm năng có thể phát triển thêm trong tương để tổng quát hóa mô hình cho các loại dinh dưỡng khác.

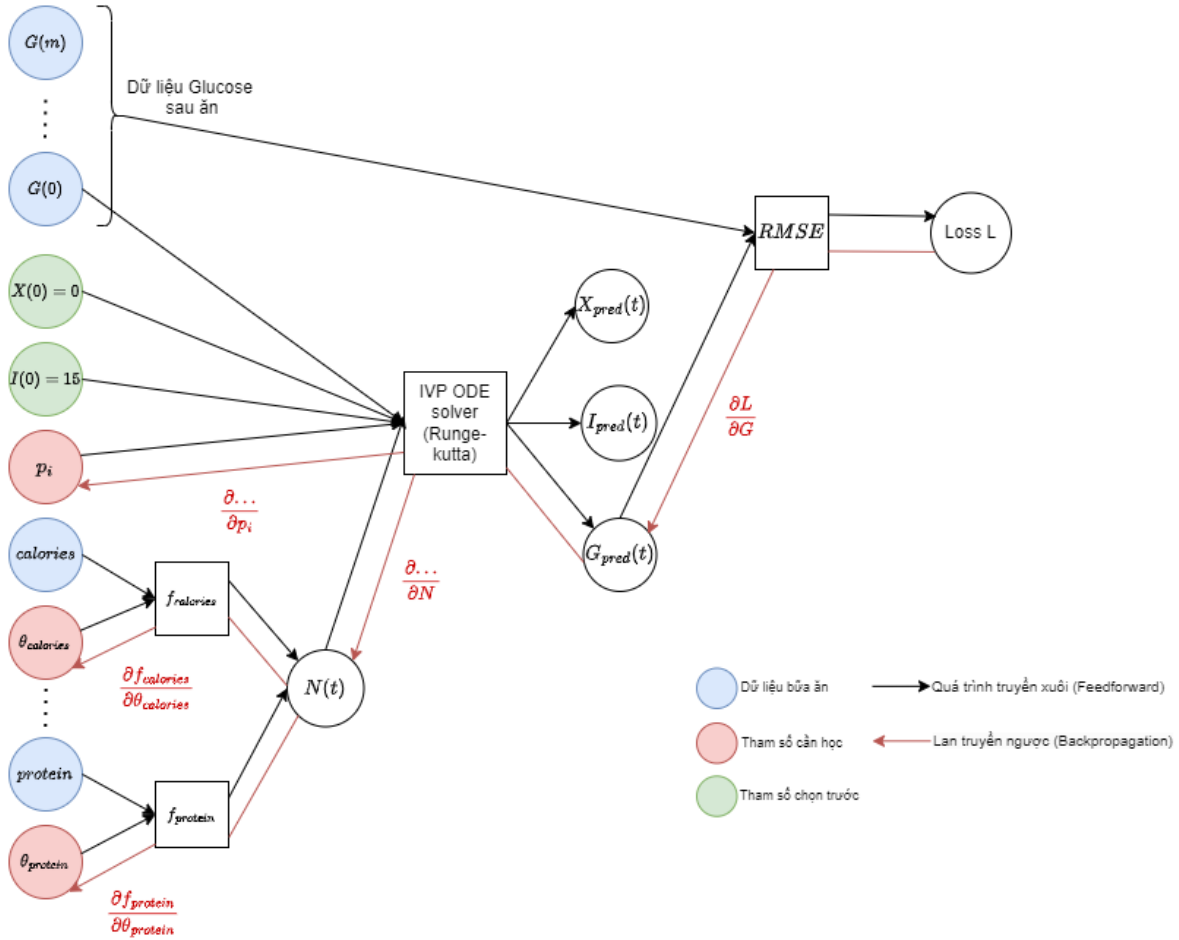
## 2.4 Phương pháp ước lượng tham số từ dữ liệu

Để ước lượng các tham số của mô hình toán học mô phỏng tương tác giữa glucose và insulin (chưa bao gồm tối ưu hóa lượng insulin bơm vào  $u(t)$ ), chúng tôi sử dụng quy trình lan truyền ngược [5] (backpropagation) qua một hệ phương trình vi phân thông thường với việc sử dụng giải thuật giải bài toán giá trị ban đầu (Initial Value Problem - IVP) như Runge-Kutta [3] (Cụ thể sơ đồ tính toán được trình bày ở hình 5). Quy trình thực hiện gồm các bước chính như sau:

1. **Quá trình truyền xuôi (Feedforward):** Trong giai đoạn đầu, các tham số cần học, bao gồm  $p_1, p_2, \dots, p_6$  và các tham số của mô hình dinh dưỡng (ký hiệu lần lượt là  $\theta_{\text{calories}}, \dots, \theta_{\text{protein}}$ ), được khởi tạo ngẫu nhiên. Với mỗi bộ dữ liệu bữa ăn đầu vào, mô hình thực hiện tính toán hàm  $N(t)$ , biểu diễn lượng glucose được đưa vào cơ thể từ bên ngoài. Hàm này được xác định bởi các hàm số  $f_{\text{calories}}, f_{\text{fat}}, f_{\text{carbs}}, \dots$  tương ứng với từng loại dinh dưỡng.

Giá trị  $N(t)$  tại các thời điểm khác nhau, cùng với các giá trị ban đầu  $G(0), X(0), I(0)$  đã biết trước, được sử dụng làm đầu vào cho thuật toán giải bài toán giá trị ban đầu (Initial





Hình 5: Sơ đồ tính toán của quá trình ước lượng tham số từ dữ liệu bữa ăn

Value Problem) Runge-Kutta. Đây là một phương pháp số phổ biến để giải các hệ phương trình vi phân (ODE), cho phép dự đoán giá trị của các biến số tại các thời điểm tiếp theo dựa trên các điều kiện ban đầu và các tham số hiện tại [3].

Kết quả của quá trình này là các giá trị dự đoán  $G_{pred}(t)$ ,  $I_{pred}(t)$ ,  $X_{pred}(t)$  mà sau đó sẽ được so sánh với các giá trị thực tế để tính toán sai số.

- Tính toán Loss và Gradient Descent:** Đầu ra của mô hình được so sánh với dữ liệu glucose thực tế bằng cách tính sai số trung bình bình phương (Mean Square Error - MSE). MSE được sử dụng vì nó cung cấp một thước đo tổng hợp sự chênh lệch giữa giá trị dự đoán và giá trị thực tế, nhấn mạnh các sai số lớn hơn, do đó giúp đánh giá độ chính xác tổng thể của mô hình một cách hiệu quả.

Dựa trên giá trị loss này, quá trình lan truyền ngược được thực hiện để cập nhật các tham số mô hình. Cụ thể, gradient của hàm loss  $\frac{\partial L}{\partial G}$  được tính toán và truyền ngược lại qua từng bước tính toán trước đó, bao gồm  $N(t)$ , các hàm số dinh dưỡng  $f_{calories}$ ,  $f_{fat}$ ,  $\dots$ . Các tham số  $a_i$  và  $\theta_{calories}$ ,  $\theta_{fat}$ ,  $\dots$  được cập nhật theo thuật toán gradient descent nhằm tối thiểu hóa giá trị loss.

- Lặp lại và tối ưu hóa:** Quá trình này được lặp lại qua nhiều vòng lặp (epochs) để tối ưu hóa các tham số. Mỗi vòng lặp bao gồm quá trình truyền xuôi, tính toán loss, và lan truyền ngược để điều chỉnh các tham số cho đến khi mô hình đạt được độ chính xác mong muốn.

Phương pháp học tham số từ dữ liệu là một hướng tiếp cận phù hợp trong thời đại dữ liệu lớn và tài nguyên tính toán phát triển. Nó không chỉ giúp mô hình mở rộng tốt trên tập dữ liệu lớn, mà còn có tiềm năng cá nhân hóa mô hình cho từng bệnh nhân, dựa trên dữ liệu đo đường huyết sau bữa ăn của mỗi người.

## 3 Thí nghiệm

### 3.1 Công cụ và dữ liệu

#### 3.1.1 Công cụ

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thư viện PyTorch và torchdiffeq [4] để xây dựng mô hình và thực hiện quá trình huấn luyện. Một điểm mạnh đặc biệt của torchdiffeq cho giải phương trình vi phân là khả năng hỗ trợ quá trình lan truyền ngược [5] (backpropagation) qua từng bước của quá trình giải phương trình [4]. Điều này có nghĩa là chúng ta có thể tích hợp các hệ ODE trực tiếp vào quá trình huấn luyện mô hình PyTorch, và các gradient cần thiết cho quá trình cập nhật tham số mô hình sẽ được tính toán chính xác qua các bước giải hệ phương trình vi phân.

#### 3.1.2 Dữ liệu

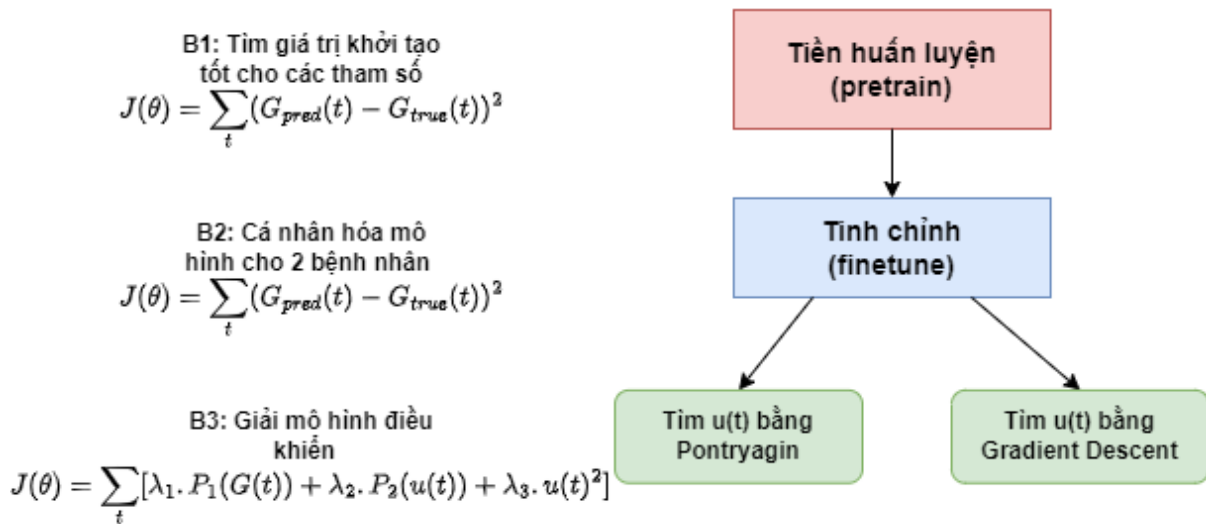
Dữ liệu bao gồm các chỉ số glucose trong máu của bệnh nhân, được ghi nhận theo từng khoảng 5 phút sau bữa ăn. Tổng cộng có 4 bữa ăn từ 2 bệnh nhân tiểu đường. Bộ dữ liệu này cung cấp cơ sở cho việc huấn luyện và đánh giá mô hình. Tuy nhiên, do hạn chế về số lượng dữ liệu, nhóm sẽ phải thu thập thêm từ các nguồn bên ngoài để tiền huấn luyện và tối ưu hóa các tham số cho mô hình bằng bộ dữ liệu gồm thông tin về đường huyết của 30 bệnh nhân sau 176 bữa ăn, đảm bảo kết quả chính xác và tin cậy hơn.

### 3.2 Phương pháp tối ưu liều bơm insulin

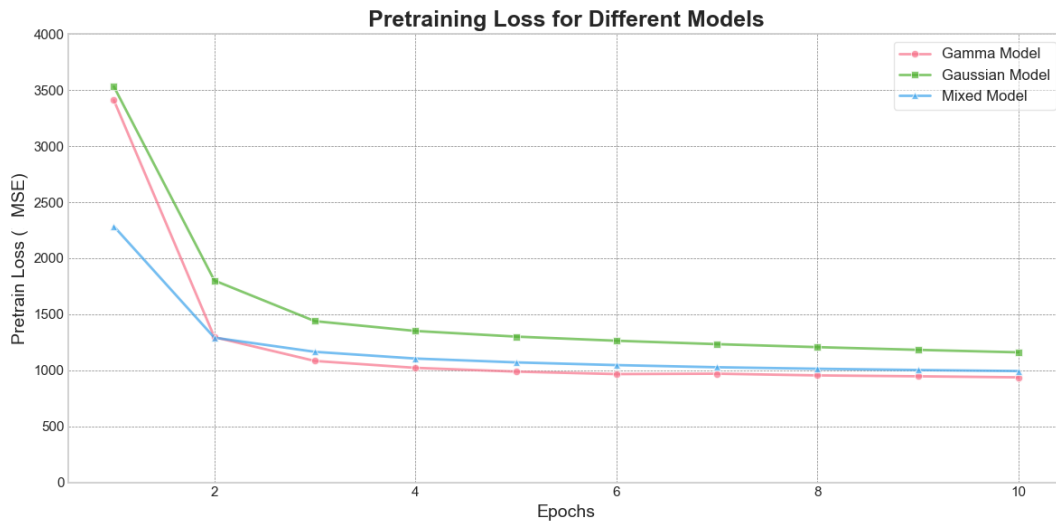
#### 3.2.1 Các bước thực hiện

Mặc dù đã thu thập thêm dữ liệu bên ngoài tuy nhiên dữ liệu cho mỗi bệnh nhân trong nghiên cứu này rất hạn chế, với mỗi người chỉ có khoảng từ 4 đến 6 bữa ăn được ghi lại. Số lượng bữa ăn ít ỏi này không đủ để mô hình có thể học và tổng quát hóa tốt các đặc trưng riêng của từng bệnh nhân. Để giải quyết vấn đề này chúng tôi chia quá trình tối ưu liều bơm insulin cho bệnh nhân thành ba bước chính: Tiền huấn luyện (pre-training), Tinh chỉnh (fine-tuning) [2] và cuối cùng là Giải mô hình điều khiển, như minh họa ở Hình 6. Chi tiết về từng bước được trình bày như sau:

- **Giai đoạn tiền huấn luyện (Pre-training):** Trong giai đoạn này, dữ liệu từ nhóm bệnh nhân được thu thập sẽ được sử dụng để tiền huấn luyện mô hình. Mục tiêu là giúp mô hình học được các đặc điểm chung trong mối quan hệ giữa nồng độ glucose và insulin trong máu, từ đó cải thiện hiệu quả học cho các bệnh nhân chưa được quan sát. Cả hai giai đoạn tiền huấn luyện và tinh chỉnh đều nhằm mục tiêu giảm thiểu tổng bình phương sai số (MSE) trong việc dự đoán lượng đường huyết của bệnh nhân.
- **Giai đoạn tinh chỉnh (Fine-tuning) và đánh giá (Evaluate):** Sau khi mô hình đã có được bộ tham số khởi đầu từ quá trình pre-training, mô hình sẽ được tinh chỉnh dựa trên



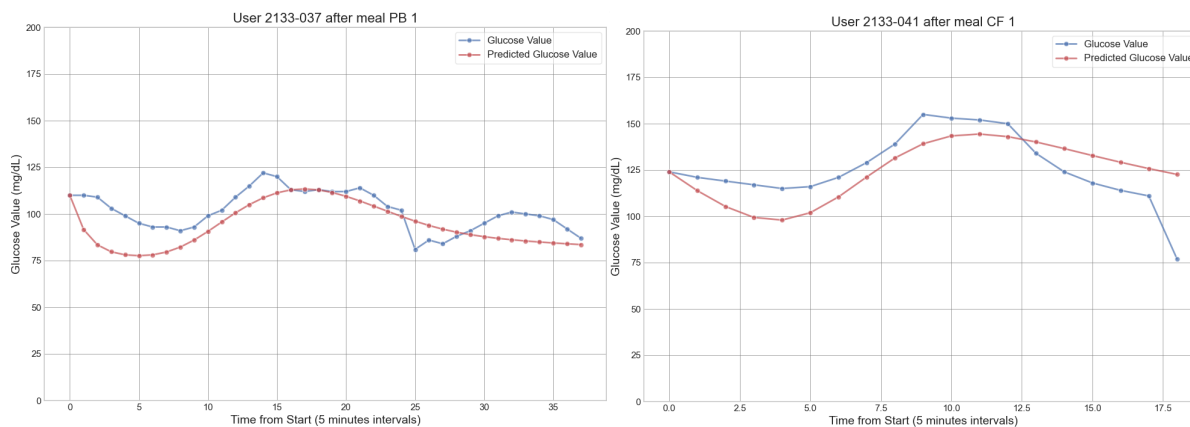
Hình 6: Ba bước của quá trình tối ưu liều bơm insulin.



Hình 7: Sự thay đổi hàm loss trong quá trình tiền huấn luyện của các mô hình.

dữ liệu riêng của từng bệnh nhân. Với mỗi bệnh nhân trong nhóm cuối, mô hình được tinh chỉnh trên  $m - 1$  bữa ăn và kiểm tra trên bữa ăn còn lại. Quá trình này nhằm tối ưu hóa khả năng dự đoán cho từng trường hợp cụ thể, đảm bảo mô hình có thể phản ánh chính xác các đặc trưng riêng của từng bệnh nhân [2].

- Giai đoạn giải mô hình điều khiển:** Trong giai đoạn này, mục tiêu chính là tối ưu hóa liều bơm insulin bằng cách giảm thiểu hàm mục tiêu được định nghĩa trong phương trình 2.2.1. Chúng tôi đề xuất hai phương pháp chính để đạt được mục tiêu này: (1) Áp dụng nguyên lý tối ưu Pontryagin [9] để tìm nghiệm tối ưu của hệ thống điều khiển, và (2) Tiếp tục sử dụng thuật toán gradient descent để điều chỉnh và tối ưu hàm điều khiển  $u(t)$ . Cả hai phương pháp đều cung cấp các ưu điểm riêng trong việc tối ưu hóa liều insulin một cách hiệu quả. Chi tiết về cách thực hiện hai phương pháp này sẽ được trình bày kỹ hơn ở mục 3.2.2



Hình 8: Kết quả dự đoán lượng Glucose trong máu của mô hình Gamma sau quá trình tinh chỉnh.

Tham số	Giá trị
$p_1$ : Tốc độ phân hủy tự nhiên của glucose	0.49
$p_2$ : Tốc độ suy giảm của $X(t)$	0.88
$p_3$ : Mức độ nhạy cảm của $X(t)$ đối với nồng độ insulin $I(t)$	-0.08
$p_4$ : Tốc độ insulin tiết ra để đáp ứng với glucose	-0.08
$p_5$ : Ngưỡng glucose mà trên đó cơ thể bắt đầu tiết insulin	97.71
$p_6$ : Tốc độ giảm của insulin trở về mức nền	0.88
$G_b$ : Nồng độ glucose cơ bản	77.99
$I_b$ : Nồng độ insulin cơ bản	14.79

Bảng 2: Bảng các tham số sau quá trình tiền huấn luyện trên các bệnh nhân.

### 3.2.2 Hướng giải mô hình điều khiển

Báo cáo đề xuất hai hướng xử lý mô hình là Nguyên lý Tối ưu Pontryagin [9] (Pontryagin's Maximum Principle) và Gradient Descent [8]. Mỗi phương pháp sẽ mang đến một hướng tiếp cận khác nhau để tối ưu hóa quá trình điều khiển insulin.

#### a, Sử dụng nguyên lý tối ưu Pontryagin

Nguyên lý Tối ưu Pontryagin là một công cụ quan trọng trong lý thuyết điều khiển tối ưu, giúp xác định chiến lược điều khiển tối ưu cho một hệ thống động lực. Nguyên lý này dựa trên việc tối ưu hóa hàm Hamilton, cho phép ta tìm ra điều khiển  $u(t)$  để cực đại hoặc cực tiểu hóa một hàm mục tiêu.

Nguyên lý Pontryagin phát biểu rằng nếu một hàm điều khiển  $u^*(t)$  là tối ưu, thì tồn tại một hàm co-state  $\lambda(t)$  sao cho hệ thống thỏa mãn các điều kiện cần, dựa trên việc tối ưu hóa một hàm Hamilton kết hợp giữa động lực hệ thống và hàm chi phí.

Cụ thể, để xác định điều khiển tối ưu  $u^*(t)$ , ta sử dụng phương trình Hamilton:

$$H(x, u, \lambda, t) = \lambda^\top f(x, u, t) + L(x, u, t)$$

Trong đó:

- $H$  là hàm Hamilton,
- $\lambda$  là biến kép (co-state),
- $f(x, u, t)$  là phương trình động lực mô tả hệ thống,
- $L(x, u, t)$  là hàm chi phí.

Để tìm điều khiển tối ưu  $u^*(t)$ , ta thực hiện theo các bước sau:

1. **Xây dựng phương trình động lực của hệ thống:** Xác định hàm  $f(x(t), u(t), t)$  mô tả sự thay đổi của trạng thái hệ thống theo thời gian.
2. **Thiết lập hàm Hamilton:** Sử dụng hàm chi phí  $L(x(t), u(t), t)$  và phương trình động lực  $f(x(t), u(t), t)$ , ta thiết lập hàm Hamilton  $H(x, u, \lambda, t)$ .
3. **Tính phương trình co-state:** Giải phương trình vi phân cho biến co-state  $\lambda(t)$  dựa trên điều kiện  $\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}$ .
4. **Tìm hàm điều khiển tối ưu:** Giải phương trình  $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$  để xác định điều khiển tối ưu  $u^*(t)$ .
5. **Giải hệ phương trình vi phân:** Giải hệ phương trình vi phân đồng thời cho  $x(t)$  và  $\lambda(t)$ , từ đó xác định hàm điều khiển  $u(t)$  tối ưu và hành vi của hệ thống theo thời gian.

1. Cập nhật Glucose (G):

$$G_{k+1} = G_k + dt \cdot (-X_k G_k + p_1(G_b - G_k) + D(t_k))$$

2. Cập nhật Tiếp nhận Glucose (X):

$$X_{k+1} = X_k + dt \cdot (-p_2 X_k + p_3(I_k - I_b))$$

3. Cập nhật Insulin (I):

$$I_{k+1} = I_k + dt \cdot (p_4(G_k - p_5) - p_6(I_k - I_b) + u_k + u_{\text{bolus}}(t_k))$$

4. Cập nhật bội số Lagrange cho Glucose ( $\lambda_G$ ):

$$\lambda_{G,k} = \lambda_{G,k+1} + dt \cdot \left( - \left( \lambda_1 \frac{dP_1}{dG}(G_k) + \lambda_{G,k+1}(-X_k - p_1) + \lambda_{I,k+1}p_4 \right) \right)$$

5. Cập nhật bội số Lagrange cho Tiếp nhận ( $\lambda_X$ ):

$$\lambda_{X,k} = \lambda_{X,k+1} + dt \cdot \left( - \left( \lambda_{G,k+1}(-G_k) + \lambda_{X,k+1}(-p_2) \right) \right)$$

6. Cập nhật bội số Lagrange cho Insulin ( $\lambda_I$ ):

$$\lambda_{I,k} = \lambda_{I,k+1} + dt \cdot \left( - \left( \lambda_{X,k+1}p_3 + \lambda_{I,k+1}(-p_6) \right) \right)$$

Quy trình Thực hiện:

1. **Khởi tạo:** Đặt giá trị ban đầu cho các biến và tham số.
2. **Vòng lặp:** Cập nhật các biến theo từng phương trình trên cho mỗi bước thời gian.
3. **Kết thúc:** Phân tích kết quả sau khi hoàn thành vòng lặp.

#### b, Gradient Descent

Gradient Descent là một phương pháp tối ưu hóa dựa trên việc điều chỉnh dần dần hàm điều khiển bằng cách sử dụng đạo hàm của hàm mục tiêu nhằm giảm thiểu sai số [8]. Đối với hướng tiếp cận bằng này, nhóm xây dựng biểu diễn  $u(\theta, t)$  bằng một mạng nơ-ron 2 lớp với lớp ẩn gồm 10 nơ-ron và sử dụng kích hoạt hàm phi tuyến ReLU. Mặc dù việc mở rộng mạng theo chiều sâu hoặc áp dụng các kiến trúc khác là khả thi, chúng tôi lựa chọn sử dụng cấu trúc đơn giản này do giới hạn về thời gian và dữ liệu. Trong giai đoạn này, các tham số của mô hình tương tác giữa Glucose và Insulin sẽ được giữ cố định, và việc tối ưu chỉ tập trung vào các tham số liên quan đến hàm điều khiển insulin  $u(t)$ . Quá trình cập nhật tham số  $\theta$  theo thuật toán Gradient Descent được thực hiện theo công thức:

$$\theta_{\text{new}} = \theta_{\text{old}} - \alpha \frac{\partial J(\theta_{\text{old}})}{\partial \theta}$$

Trong đó:

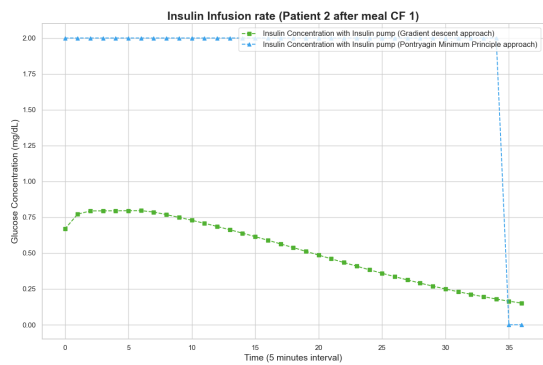
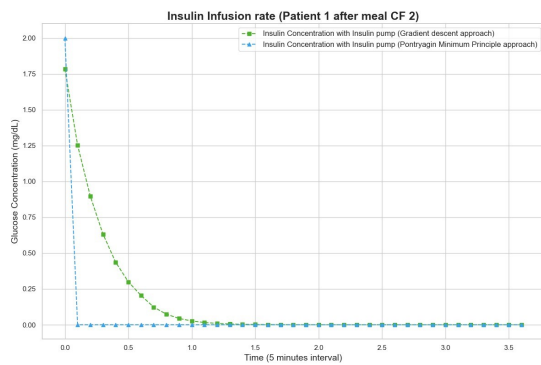
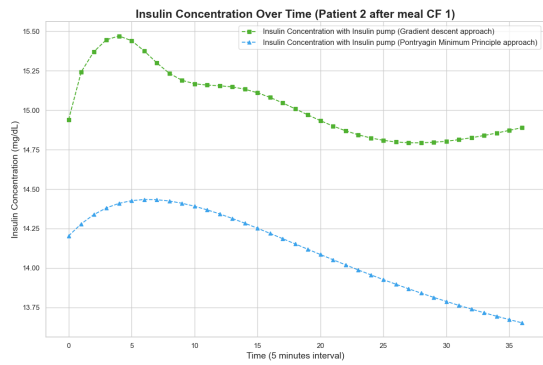
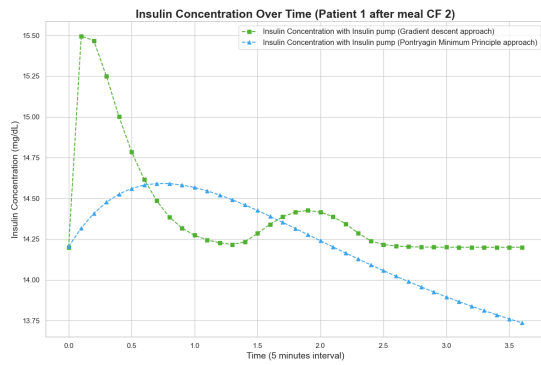
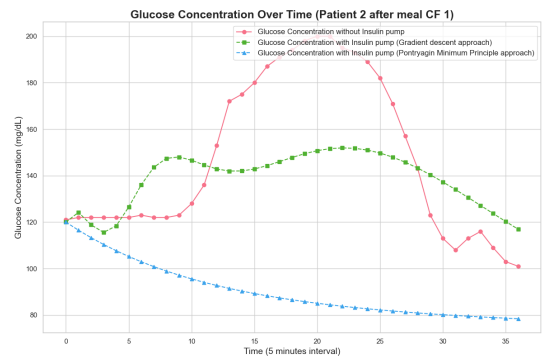
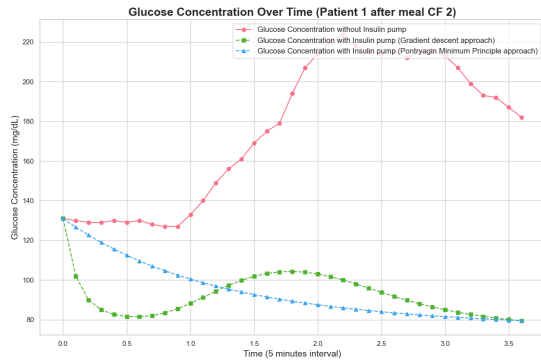
- $\theta$  là các tham số của mạng nơ-ron.
- $\alpha$  là hệ số quyết định tốc độ học (learning rate).
- $J(u)$  là hàm mục tiêu cần tối ưu hóa.

### 3.3 Kết quả và phân tích

Trong phần này, chúng tôi trình bày kết quả mô phỏng mô hình tương tác giữa Glucose và Insulin trong cơ thể người, cùng với hàm tối ưu lượng Insulin cần bơm vào cơ thể theo thời gian (Hình 9).

Có thể thấy cả hai phương pháp tiếp cận (Gradient Descent và Pontryagin) đều đáp ứng tốt yêu cầu của bài toán, giúp đưa mức Glucose về ngưỡng an toàn cho bệnh nhân (50 - 120 mg/dL) và đồng thời duy trì lượng Insulin bơm vào trong giới hạn cho phép (<2 mU/dL).

Ngoài ra, phân tích kết quả bảng tham số ở bảng 2 trên cho thấy:



Hình 9: Kết quả mô hình nồng độ glucose trong cơ thể, liều bơm insulin tối ưu, và lượng insulin trong cơ thể của cả hai cách tiếp cận.

- Hệ số nhạy cảm của tế bào beta với glucose ( $p_4 \approx 0$ ) gần như bằng không: Điều này cho thấy tuyến tụy dường như không còn khả năng tiết insulin đáp ứng với sự tăng đường huyết. Đây là đặc trưng của bệnh tiểu đường loại 1.
- Hệ số nhạy cảm của hoạt động nhận glucose đối với insulin ( $p_3 = -0,08$ ) thấp bất thường: Giá trị này thấp hơn đáng kể so với người bình thường, cho thấy các tế bào đích (gan, cơ, mỡ) giảm khả năng sử dụng glucose dưới tác dụng của insulin. Đây là biểu hiện của kháng insulin, thường gặp ở giai đoạn sớm của bệnh tiểu đường loại 2.

## 4 Kết luận

### 4.1 Ưu điểm của mô hình

Mô hình toán học xây dựng được phương trình vi phân đảm bảo tính thực tế về sự tương tác insulin-glucose và tối ưu được việc bơm insulin qua các phương pháp tối ưu.

Mô hình có thể cá nhân hóa bệnh nhân, thể hiện sự khác biệt ở nhiều đặc điểm như khả năng phản ứng với insulin, sự phân bố và sử dụng năng lượng khác nhau... Phương pháp này từ đó có thể tạo ra những dự đoán chính xác hơn cho từng trường hợp cụ thể.

Ngoài ra, mô hình có khả năng phát hiện các chỉ số bất thường trong các tham số  $p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6$  ở bệnh nhân tiểu đường. Ở những trường hợp này, quá trình điều hòa glucose bị gián đoạn, dẫn đến nồng độ glucose trong máu luôn cao hơn mức bình thường, và những bất thường này có thể được phản ánh qua các tham số trong mô hình. Từ đó thuận tiện cho việc phân loại bệnh tiểu đường loại 1 và loại 2.

### 4.2 Nhược điểm của mô hình

Mô hình nhạy cảm với chất lượng, tính đầy đủ và ổn định của dữ liệu đầu vào. Khi dữ liệu bị thiếu hoặc không đủ đại diện, độ chính xác của các dự đoán có thể bị suy giảm đáng kể.

Ngoài ra, mô hình không có khả năng tự cập nhật và thích ứng với những thay đổi sinh lý của cơ thể theo thời gian, dẫn đến dự đoán kém chính xác trong dài hạn. Mô hình khó dự đoán chính xác những biến động đột ngột của đường huyết, đặc biệt là những biến đổi do các tác nhân bên ngoài hoặc khi có sự thay đổi chế độ ăn uống.

Nhóm nghiên cứu chưa xây dựng được mô hình hàm  $N(t)$  hoàn chỉnh do chưa chọn được phân phối phù hợp cho từng chất. Bên cạnh đó chưa xuất hiện sự tương tác giữa các chất dinh dưỡng, chẳng hạn như tốc độ tạo ra glucose từ calories sẽ hoàn toàn phụ thuộc vào fat, protein, carbohydrate.

### 4.3 Hướng phát triển mô hình

Để cải thiện độ chính xác của mô hình, việc giải quyết những hạn chế hiện tại là rất cần thiết. Một trong những ưu tiên hàng đầu là nâng cao độ chính xác thông qua việc sử dụng dữ liệu đầu vào đa dạng và phong phú hơn. Điều này bao gồm không chỉ dữ liệu thời gian thực mà còn thông tin cập nhật liên tục để phản ánh những thay đổi sinh lý của cơ thể theo thời gian. Bên cạnh đó, việc bổ sung các yếu tố ngoại vi ảnh hưởng đến quá trình điều hòa glucose-insulin, như mức độ căng thẳng, các hormone khác và tình trạng bệnh lý kèm theo (ví dụ: bệnh tim mạch hoặc béo phì), sẽ rất cần thiết để tăng cường tính chính xác của mô hình. Việc mở rộng hàm mục tiêu và hàm điều khiển  $u(t)$  là một bước quan trọng trong việc tối ưu hóa mô hình để nâng cao tính chuyên biệt hóa.



Ngoài ra, mô hình có thể được mở rộng để bao gồm các chức năng chẩn đoán bệnh, không chỉ giới hạn trong các bệnh tiểu đường mà còn bao gồm các bệnh lý liên quan đến thận, tim mạch và hệ thần kinh. Xây dựng phác đồ điều trị phù hợp chẳng hạn như điều chỉnh trực tiếp lượng insulin cho bệnh nhân tiểu đường loại 1 và thay đổi chế độ dinh dưỡng cũng như thói quen tập luyện cho bệnh tiểu đường loại 2 sẽ góp phần tối ưu hóa quá trình điều trị. Cụ thể trong vấn đề bơm insulin, việc điều chỉnh liều insulin một cách linh hoạt theo phản hồi của cơ thể sẽ giúp kiểm soát tốt hơn mức đường huyết. Đồng thời, khả năng dự báo tình trạng sức khỏe bất thường, như hạ hoặc tăng đường huyết liên tục, cũng là một yếu tố quan trọng để can thiệp kịp thời. Tóm lại, để phát triển mô hình một cách toàn diện và ứng dụng hiệu quả trong thực tiễn, việc nâng cấp các tham số mô hình, tích hợp dữ liệu thời gian thực và mở rộng phạm vi các yếu tố ngoại vi là hướng đi cần thiết.

## Tài liệu

- [1] Liu, Ziming, et al. “KAN: Kolmogorov-Arnold Networks.” arXiv preprint arXiv:2404.19756, 2024
- [2] Bengio, Yoshua, et al. “Curriculum Learning.” In Proceedings of the 26th Annual International Conference on Machine Learning, pp. 41-48. 2009.
- [3] Butcher, John C. “A history of Runge-Kutta methods.” Applied Numerical Mathematics 20.3 (1996): 247-260.
- [4] Chen, Ricky T. Q., et al. “Neural Ordinary Differential Equations.” In Advances in Neural Information Processing Systems, pp. 6571-6583. 2018. <https://github.com/rtqichen/torchdiffeq>.
- [5] Rumelhart, David E., Geoffrey E. Hinton, and Ronald J. Williams. “Learning representations by back-propagating errors.” Nature 323, no. 6088 (1986): 533-536.
- [6] Tham vấn y khoa: BSCKI. Vũ Thanh Tuấn. <https://medlatec.vn/tin-tuc/so-sanh-tieu-duong-type-1-va-type-2-khac-nhau-o-diem-nao-s62-n27845> .
- [7] Ch. Satyanarayana, P. Madhura Subhashini, D. S. Priyadarsini, M. Siva. “A Review on Mathematical Modeling of the Glucose–Insulin System.” Department of Mathematics, B.V. Raju College, Vishnupur, Bhimavaram, West Godavari District, Andhra Pradesh 534202.
- [8] Z. Zhang, T. Zhao, J. Chen. “Gradient Descent Optimization: An Overview and Applications in Machine Learning.” IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, vol. 32, no. 1, pp. 52-68, Jan. 2021.
- [9] L. S. Pontryagin, V. G. Boltyanskij, R. V. Gamkrelidze, E. F. Mishchenko. “The Mathematical Theory of Optimal Processes.” John Wiley & Sons, 1962.