



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

PANCREAS ARTIFICIALE INTRAPERITONEALE: VANTAGGI E SFIDE

Relatore: Prof. Simone Del Favero

Laureando: Andrea Genco

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 27/09/2023

Abstract

Il diabete di tipo 1 è una condizione patologica che comporta la mancata produzione di insulina, un ormone anabolico pancreatico coinvolto nella regolazione del livello plasmatico del glucosio. Per pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'unica strada terapeutica è quella di inoculazione esogena di insulina per ristabilire la regolazione glicemica compromessa, terapia resa complicata non solo dalla sua invasività, ma soprattutto dall'alta variabilità del profilo glicemico giornaliero. Questo ha spinto la ricerca verso la strada dell'automazione, ovvero verso la creazione di un dispositivo che riesca a mantenere il livello glicemico entro un range fisiologico a prescindere da disturbi esterni. L'idea del pancreas artificiale ha così iniziato a prendere forma nel tempo. L'ultima frontiera in materia sfrutta la via intraperitoneale, che permette una cinematica di rilevazione di glucosio/somministrazione insulina sufficientemente veloce da rendere fruibili modelli matematici a controllori PID tempo variabili. Studi in silico in materia sono tuttora in corso, anche se quest'innovazione non si presenta svincolata da sfide da superare. Il posizionamento del dispositivo all'interno del peritoneo necessita infatti di complesse procedure anche dopo il suo impianto, per la ricarica della riserva di insulina o la sostituzione della batteria. Rispondono a queste esigenze i sistemi di ricarica non invasiva, i PILLSID, che si stanno sempre più evolvendo per arrivare, un giorno, a far sì che i malati di diabete possano vivere una vita tranquilla, quasi dimenticandosi della loro patologia.

Indice

1	Introduzione.....	2
1.1	Fisiologia e Patologia	3
1.2	Pancreas Artificiale.....	4
1.2.1	Microinfusori.....	5
1.2.2	Pancreas Artificiale Sottocutaneo	6
1.3	Controllori PID nell'AP.....	7
2	Algoritmo PID per Pancreas Artificiale Intraperitoneale	9
2.1	Descrizione dell'approccio	9
2.1.1	Individuazione del modello	9
2.1.2	Derivazione dei parametri PID	11
2.1.3	Personalizzazione	13
2.2	Protocollo sperimentale	15
2.2.1	Specifiche del simulatore.....	15
2.3	Risultati.....	17
2.4	Conclusioni dello studio e Sfide ancora aperte per l'AP intraperitoneale.....	19
3	I PILLSID	20
3.1	Primo modello	20
3.1.1	Sistema di attracco.....	21
3.1.2	Sistema di refill	22
3.1.3	Valvola di interfaccia	23
3.1.4	Carrier	23
3.1.5	Modello fisico e margini di miglioramento	25
3.2	Secondo modello	26
3.2.1	Riserva a volume variabile	27
3.2.2	Microinfusore	28
3.2.3	Ricarica wireless (WPT).....	28
3.2.4	Test in vivo.....	29
4	Conclusioni.....	30
	Bibliografia.....	32

1 Introduzione

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è una patologia non solo molto diffusa, ma anche in rapida crescita. Si proietta che entro il 2045 i malati saranno tra i 63 e i 94 milioni [1]. Nei pazienti affetti, la produzione dell'insulina, ormone che regola il livello di glucosio plasmatico (glicemia), è severamente compromessa, fino ad andare ad annullarsi in fase avanzata. L'unica terapia è la somministrazione esogena di insulina attraverso iniezioni ripetute, al fine di mantenere un adeguato livello glicemico, calcolando e compensando il carico di carboidrati assunto durante i pasti [2].

Questo processo risulta particolarmente gravoso per il paziente, per cui la ricerca si è mossa nel tentativo di alleviare il peso della gestione della terapia dal malato, tentando di automatizzare il processo ed in questo modo riducendo anche l'errore umano commesso in questo difficile compito.

Svariati sistemi sono stati messi in atto per risolvere il problema, che si rivela particolarmente ostico soprattutto a causa della estrema variabilità giornaliera nella richiesta di insulina.

Dopo un breve preambolo, volto a fornire un sintetico resoconto sulla patologia in gioco, verrà preso in esame uno dei principali strumenti individuati nella lotta al diabete di tipo 1, ovvero il Pancreas Artificiale.

In particolare, verranno introdotti dispositivi che sfruttano la via sottocutanea per poi passare a quella intraperitoneale. La trattazione si soffermerà in particolare su quest'ultimo tipo di pancreas artificiale nella versione con controllore PID, mediante un'analisi dell'articolo [16].

In seguito, preso atto dei vantaggi di questa nuova tecnologia, saranno trattate le sfide per la sua realizzazione, analizzando anche le soluzioni fornite da vari gruppi di ricerca in merito.

In conclusione, si presenterà il progetto FORGET DIABETES, che si preannuncia condensare le varie innovazioni presentate in un unico dispositivo, un Pancreas Bionico Invisibile.

1.1 Fisiologia e Patologia

Il pancreas è un organo situato nella cavità peritoneale (una vasta e complessa tunica sierosa che circonda la cavità addominale e copre gran parte dei visceri addominali), sotto lo stomaco e a contatto con il duodeno (la prima parte dell'intestino). La sua produzione endocrina, attraverso la rete capillare di cui è ricco, viene drenata attraverso la vena splenica, tributaria diretta della vena porta che a sua volta confluisce nel fegato [3].

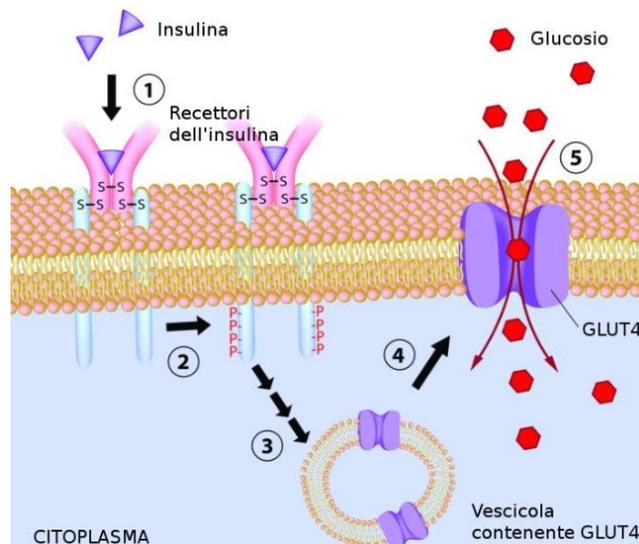


Fig. 1: Meccanismo della regolazione della glicemia mediata da insulina con stimolazione dell'espressione di GLUT4. Tratto da <https://ilariabertini.it/migliorare-la-sensibilita-insulinica/> con accesso in data 18/09/2023

All'interno del pancreas sono presenti degli agglomerati cellulari detti isole di Langerhans che, normalmente, contengono le cellule β pancreatiche, adibite alla sintetizzazione, stoccaggio e rilascio di insulina. Tale ormone anabolizzante ha più funzioni, ma la più importante è la regolazione del livello di glucosio plasmatico (o glicemia). Sebbene il glucosio sia una fonte fondamentale di energia per la cellula e tutto l'organismo, la permanenza di uno stato iperglicemico (che corrisponde ad un livello del glucosio nel sangue superiore ai 125 mg/dl a digiuno o ai 180 mg/dl in fase postprandiale) porta nel tempo ad una serie di gravi complicanze cardiovascolari e sistemiche [4]. La glicemia viene controllata mediante l'aumento della permeabilità della membrana cellulare al glucosio presente nel liquido interstiziale. Questo incremento è mediato dal legame insulina-recettore che provoca lo stimolo di un carrier citoplasmatico del glucosio (GLUT4) [5].

Detto meccanismo viene meno nel caso di paziente affetto da diabete di tipo 1 (T1D), malattia autoimmune cronica causata dalla perdita delle cellule β pancreatiche per anomala aggressione delle stesse da parte dei Linfociti-T [6].

Con la compromissione dell'unica via di produzione fisiologica di insulina, il soggetto malato è costretto a monitorare autonomamente la propria glicemia e somministrarsi la quantità di insulina esogena necessaria a compensare l'ingestione di carboidrati: un'operazione gravosa e ad ampio margine di errore.

Solo di recente sono stati commercializzati strumenti per il controllo glicemico continuo, primo gradino sulla strada dell'automazione.

1.2 Pancreas Artificiale

Nell'ultimo decennio, il fronte della lotta contro il diabete si è orientato sui cosiddetti sistemi di distribuzione automatica di insulina (AID, automated insulin delivery anche detti AP Artificial Pancreas), grazie all'avvento dei sensori continui di glicemia (CGM).

In questo modo il controllo passa dal modello a *catena aperta* (o *open-loop*) costituito dall'autosomministrazione, ad un modello a *catena chiusa* (o *closed-loop*), sfruttando il feedback continuo a ritardo trascurabile sul livello di glucosio, permesso dai CGM.

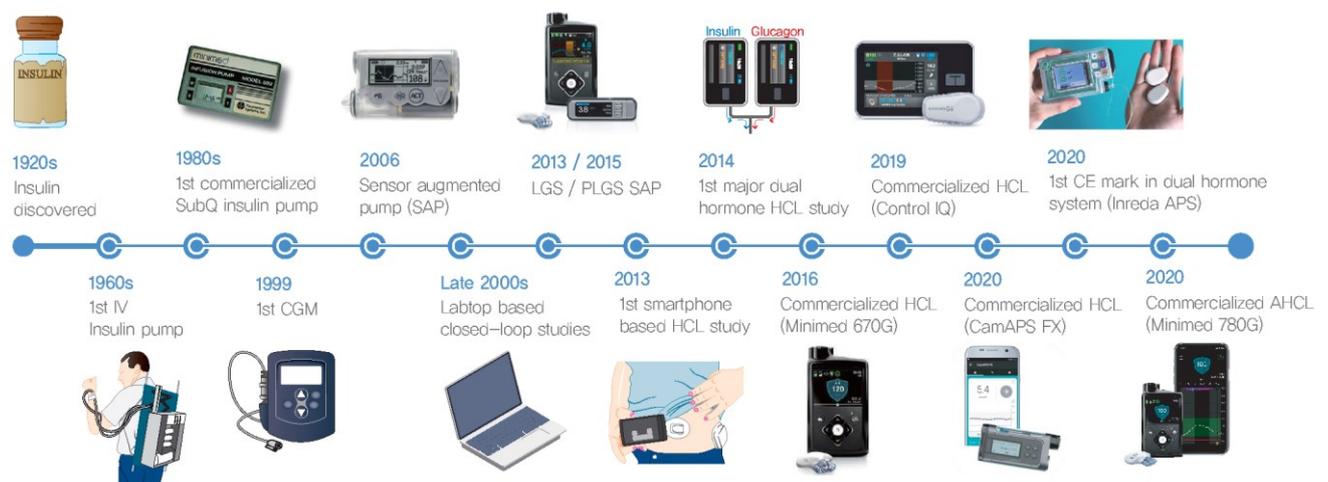


Fig. 2: Sviluppi nell'ambito della strumentazione legata al diabete. Tratto da [9]

Nell'immagine (tratta da [9]) possiamo osservare l'evoluzione dei sistemi per il trattamento del diabete, dalla scoperta dell'insulina fino al MiniMed 780, un cosiddetto AHCL (advanced hybrid closed-loop). Il termine *hybrid* (sia nel contesto dei AHCL che dei semplici HCL, o hybrid closed-loop) fa riferimento ad uno strumento che presenta elementi di automazione nel suo funzionamento, ma che richiede ancora l'interazione con il paziente per alcuni suoi aspetti. La versione *advanced* modifica alcune proprietà operative del sistema per ottenere performance migliori, cercando di diminuire ulteriormente l'entità delle operazioni lasciate a carico del

soggetto. Si parla ad esempio dell'implementazione di IFB nella modellizzazione PID (presentata nella sezione 1.3) con guadagno adattivo o aggiunta di misure di sicurezza ulteriori per contrastare eventi ipo/iperglicemici [10].

Nella sezione seguente, verranno trattati proprio i microinfusori, andando ad evidenziarne la differenza con gli AP.

1.2.1 Microinfusori

I microinfusori forniscono insulina in modo e quantità programmate, il che li differenzia dagli AP, che svolgono la stessa mansione correggendo la dose di insulina in funzione delle rilevazioni di un sensore continuo. L'insulina fornita dai microinfusori è a cinematica veloce, il che comporta la necessità di ripetute microinfusioni (da qui il nome) per ottenere un risultato che approssimi la componente basale dell'insulina, in analogia a quanto si tenta di ottenere con la somministrazione di quella a cinematica lenta, volta ad agire sul lungo periodo per compensare squilibri a bassa frequenza. I disturbi ad alta frequenza, ovvero i pasti, vengono invece compensati tramite l'infusione di boli insulinici prima dei pasti stessi. Questo rende necessario il cosiddetto *meal announcement*, ovvero la comunicazione allo strumento dell'approssimarsi di un pasto, al fine di poter validamente contrastare il picco glicemico postprandiale tramite strategie basate su parametri giornalieri o variabili all'interno del giorno [7].

Un microinfusore usato congiuntamente con un sensore di glicemia prende il nome di *Sensor Augmented Pump* (SAP). Una SAP può gestire i rischi legati a possibili ipoglicemie tramite strategie di sospensione della somministrazione di insulina da parte dello strumento qualora un evento ipoglicemico si verificasse (*low glucose suspension*, LGS) o fosse prossimo il suo verificarsi sulla base dei rilievi glicemici del sensore (*predictive low glucose suspension*, PLGS) [9]. Sebbene ad oggi in commercio vi siano principalmente microinfusori (come il MiniMed 670g, un HCL), questi hanno performance inferiori, sia per quanto riguarda eventi ipoglicemici che per il tempo in range euglicemico, che riescono a mantenere rispetto agli AP [11].

1.2.2 Pancreas Artificiale Sottocutaneo

Un AP in generale è formato da quattro componenti fondamentali:

- Sensore continuo di glucosio, che misura a livello sottocutaneo (SC) o intraperitoneale (IP);
- Pompa insulinica, con rilascio a livello sottocutaneo o intraperitoneale;
- Controllore, che riceve dal sensore la misura della glicemia e comunica alla pompa quanta insulina infondere;
- Human Machine Interface (HMI), che permette la comunicazione tra paziente e AP.

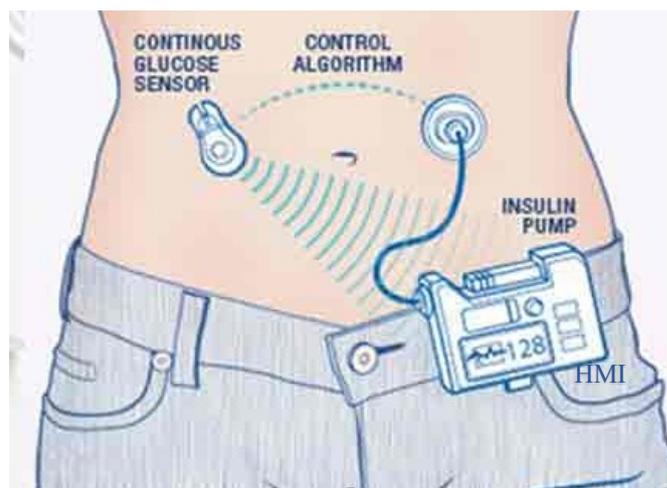


Fig. 3: Schema di composizione di un SC-SC-AP. Tratto da <https://www.diabete.com/6-domande-sul-pancreas-artificiale/>

Una delle applicazioni classiche di questo sistema è l'SC-SC-AP (dove la prima sillaba indica la posizione del sensore e la seconda quella dell'infusore). Sebbene dimostratisi efficace, questa applicazione non è esente da limitazioni. Ad esempio: al fine di eliminare la produzione epatica di glucosio (che porterebbe a iperglicemia a digiuno) [12] è necessario garantire una quantità minimale di insulina a livello della vena porta, requisito che la via di delivery sottocutanea riesce a raggiungere solo andando a generare una iperinsulinemia periferica cronica.

Inoltre, l'operato del AP sottocutaneo risulta fortemente limitato dalla lenta cinematica sempre legata alla via di somministrazione sottocutanea, che non permette di svincolarsi dai limiti legati al *meal announcement*.

Al fine di superare questi ostacoli, i ricercatori si sono orientati verso una via di delivery più simile a quella fisiologica, ovvero quella intraperitoneale (IP). Con questo accorgimento, non solo si evita l'iperinsulinemia periferica, ma si ottiene una maggior rapidità sia per quanto riguarda i sensori che gli infusori [19].

Un sistema in grado di captare e reagire velocemente a cambiamenti nella glicemia misurata offre grandi benefici, come l'abbandono del *meal announcement* e più opzioni per quanto riguarda i controllori della catena chiusa.

La classe di algoritmi più comunemente utilizzata in un AP con sensore SC è il MPC (Model Predictive Control). Tale modello sopperisce all'impossibilità di intervenire istantaneamente sul valore della glicemia andando a stimare il suo andamento nel tempo sulla base di misure continue del glucosio e pasti futuri previsti (*azione feedback e feedforward*), per poi agire di conseguenza tramite la regolazione dell'infusione di insulina [13]. Individuare una via di somministrazione che riduca il tempo di assorbimento consentirebbe l'uso di altri modelli, quale in primis il modello PID (Proportional Integral Derivative).

1.3 Controllori PID nell'AP

Il modello a PID si basa su tre componenti che vanno a costituire il segnale di controllo e danno il nome al modello: una componente proporzionale all'errore (con costante di proporzionalità K_p), una proporzionale all'integrale dell'errore (con costante di proporzionalità K_i) e una proporzionale alla derivata dell'errore (con costante di proporzionalità K_d).

Il modello consente libertà nella manipolazione dei parametri K_p , K_d e K_i , rendendo questa strategia resistente a discrepanze tra la modellizzazione e il sistema effettivo.

Ciò è indispensabile, visto che il profilo glicemico risulta molto variabile sia da individuo a individuo che, per lo stesso individuo, durante la giornata, a causa di pasti (con quantità di carboidrati non costanti) o di attività fisica. Durante ogni sforzo l'organismo necessita del metabolismo di carboidrati e lipidi come fonte di energia, rendendo il controllo del glucosio plasmatico fondamentale per assicurare un adeguato apporto energetico [14].

L'algoritmo di controllo mediante PID reagisce a un segnale più alto del segnale di riferimento/target andando ad aumentare l'infusione di insulina.

Questo incremento è legato a meccanismi dovuti ai singoli parametri PID:

- La componente proporzionale porta all'aumento di insulina se sale il divario glicemia misurata e glicemia di riferimento, permettendo di mimare la fase statica nella secrezione fisiologica di insulina;
- La componente derivativa porta all'aumento di insulina se l'andamento della glicemia è in salita, permettendo di mimare la fase dinamica nella secrezione fisiologica di insulina;
- La componente integrale porta all'aumento di insulina quando l'area della differenza tra il profilo glicemico effettivo e il target si accentua [15].

I controllori PID implementano sovente una modifica detta *Insulin Feedback* (IFB) che sfrutta una misura virtuale (essendo quella fisica impossibile) dell'andamento del livello insulinico, ricavato sulla base dello storico dell'infusione di farmaco da parte dell'AP. L'IFB vuole simulare la proprietà dell'insulina in circolo inibire la sua stessa produzione da parte del pancreas [8].

Alcuni controllori PID sono già stati testati nelle applicazioni sottocutanee del pancreas artificiale, usando come standard un modello per il tuning con Funzione di Trasferimento lineare del terzo ordine con ritardo, ricavata come verrà descritto nella sezione 2.1.1.

In questo contesto però, la cinematica dell'insulina con somministrazione sottocutanea è (come già detto) lenta, andando a limitare l'efficacia del controllore, fatto che porta necessariamente ad una modellizzazione dipendente dal soggetto.

2 Algoritmo PID per Pancreas Artificiale Intraperitoneale

Sono stati già compiuti studi in vivo che comprovano l'efficacia di un modello SC-IP-AP che usa un controllo con algoritmo MPC senza annuncio dei pasti, arrivando a una risposta insulinica qualitativamente superiore al modello SC [17]. Sono ora in atto studi in silico per applicazioni IP-IP-AP con parametri personalizzati in base alla TDI (Total Daily Insulin), parametro cardine del *meal announcement*.

In merito, nel maggio del 2023, è stato pubblicato l'articolo "*In silico design and validation of a time-varying PID controller for an artificial pancreas with intraperitoneal insulin delivery and glucose sensing*" [16]. Lo scopo principale dello studio è la creazione e sperimentazione *in silico* di un controllore PID nel contesto di un pancreas artificiale intraperitoneale. Una delle novità più importanti proposte è l'uso di un modello tempo variante per il calcolo della risposta insulinica, rispetto all'approccio tempo invariante standard fornito dalla TDI (cfr. sezione 2.1.3).

2.1 Descrizione dell'approccio

Il gruppo di ricerca sfrutta un simulatore T1DS approvato dall'FDA (per specifiche cfr. sezione 2.2.1) con una popolazione di 100 individui adulti virtuali (maggiore rispetto a studi precedenti) con variabilità intra e inter-giornaliera.

Il modello ricavato relativo all' IP-IP-AP è ottenuto seguendo i seguenti steps:

1. Studio e identificazione di un modello *control relevant* per l'IP-IP-AP;
2. Identificazione di parametri PID medi;
3. Implementazione di una strategia per la personalizzazione basata su parametri clinici.

2.1.1 Individuazione del modello

Rispetto all'approccio medio standard, una descrizione più accurata può essere ottenuta basandoci su parametri ad alta personalizzazione, tuttavia difficili da ottenere per un paziente reale. In questo primo passaggio, lo studio ha puntato sulla semplificazione (almeno per ricavare dei parametri di prima versione), con lo scopo di ottenere una funzione di trasferimento lineare e tempo invariante simulata per tutti i singoli pazienti *in silico*, per poi derivarne un andamento medio.

Il setup sperimentale è stato organizzato su 24 h del sopracitato campione di 100 pazienti virtuali senza pasti, volendo studiare la sola produzione endogena di glucosio e l'effetto dell'insulina immessa nel sistema. Quest'ultima è stata modellata come soggetta ad un rumore Gaussiano a media nulla, su cui viene applicato un filtro passa basso (frequenza di taglio posta a $1/30 \text{ min}^{-1}$), saturando a zero valori negativi.

Si ottiene quindi il modello ARX:

$$\hat{G}_m(k) + a_1\hat{G}_m(k-1) + a_2\hat{G}_m(k-2) + a_3\hat{G}_m(k-3) = bI(k-3) + e(k) + c_e$$

che corrisponde alla funzione di trasferimento (TF):

$$\frac{\hat{G}_{m(z^{-1})}}{I_{(z^{-1})}} = \frac{Kz^{-3}}{(1 - p_1z^{-1})(1 - p_2z^{-1})(1 - p_3z^{-1})}$$

Dove $\hat{G}_m(k)$ rappresenta la concentrazione misurata di glucosio nel sangue, $I(k)$ l'input di insulina da parte dell'AP, $e(k)$ l'errore Gaussiano, c_e la costante legata alla produzione endogena di glucosio e K il guadagno, che corrisponde alla sensibilità del sistema, in questo caso la sensibilità all'insulina.

La TF presenta, come da interpretazione standard (cfr. sezione 1.3) tre poli. I valori dei parametri a_1, a_2, a_3 e c_e vengono ricavati dal campione, per poi essere usati allo scopo di calcolare guadagni e poli relativi alle TF di ogni individuo virtuale. Nello specifico, i valori medi ottenuti, mostrano che i pazienti presentano un polo reale ($p_1 = 0.9887$) e due poli complessi coniugati ($p_{2,3} = 0.8353 \pm 0.1949$) con dinamica più veloce.

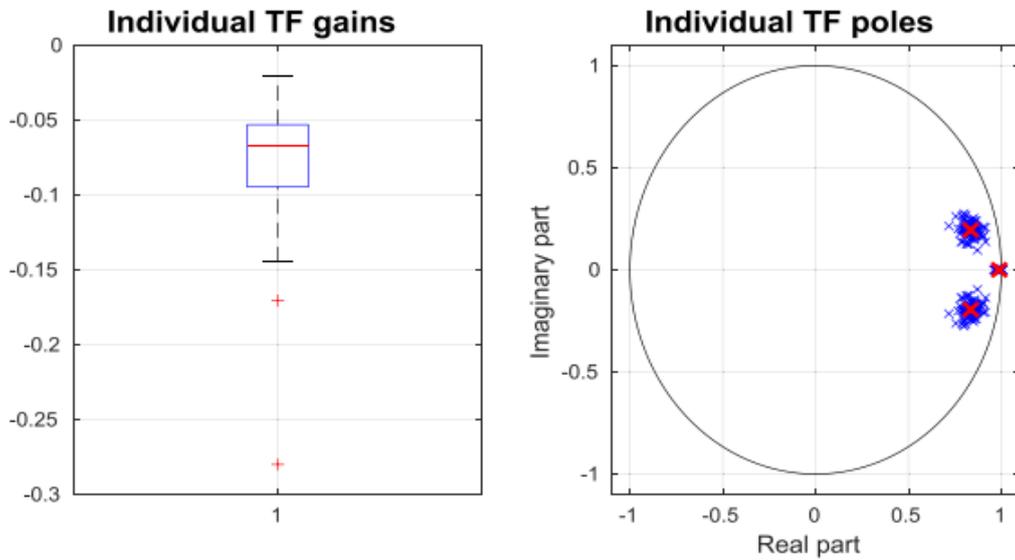


Fig. 4 Guadagno e poli delle TF simulate. Tratto da [16]

La TF media ottenuta in questa prima fase risulta quindi essere:

$$\frac{\hat{G}_m(z^{-1})}{I(z^{-1})} = \frac{-0,0769z^{-3}}{(1-0,9887z^{-1})(1-1,6706z^{-1}-0,7357z^{-2})}$$

2.1.2 Derivazione dei parametri PID

Posto $R(k)$ come segnale di riferimento, preso costante nel mezzo di uno stretto stato di euglicemia (110 mg/dl), l'errore di tracking sarà $E(k) = R(k) - \hat{G}_m(k)$.

Il flusso di insulina erogato dal controllore PID viene definito come:

$$I(k) = K_p E(k) - K_d \dot{E}(k) + K_i \int_0^k E$$

Dove K_p , K_d e K_i sono i parametri PID, mentre viene approssimata la derivata dell'errore con $\dot{E}(k) = \frac{E(k)-E(k-1)}{T}$, ponendo $T=5\text{min}$, periodo di controllo. Il periodo è scelto in base alla condizione fisiologica, dove il rilascio dell'insulina a livello della vena porta è pulsatile ad alta frequenza con periodo medio appunto di 5 min [18].

Occorre fare una precisazione per quanto riguarda la componente integrale dell'errore. Specialmente dopo i pasti, questo valore può raggiungere dimensioni importanti sul lungo

intervallo (*effetto windup*), che portano ad un segnale potenzialmente troppo elevato e conseguenti ipoglicemie ove non considerato. La soluzione tipicamente impiegata è la saturazione dell'integrale stesso e l'attenuazione dell'integrando. L'errore integrale è dunque modellizzato come:

$$\int_0^k E = \begin{cases} \int_0^{k-1} E + TE(k) & \text{se } \widehat{G}_m(k) \leq 140 \text{ mg/dl} \\ \int_0^{k-1} E & \text{se } \widehat{G}_m(k) > 140 \text{ mg/dl} \end{cases}$$

Le motivazioni della scelta di un valore di soglia dipendono dal fatto che la componente integrale può compensare disturbi con frequenze basse o nulle (ad esempio la produzione endogena di glucosio), ma non disturbi ad alta frequenza come i pasti.

La condizione $\widehat{G}_m(k) > 140 \text{ mg/dl}$ si verifica infatti se il paziente si trova in fase prandiale o post-prandiale, quindi quando la differenza tra area del target e area effettiva non è dovuta ad un errore di tracking bensì dal semplice pasto.

Pertanto, nelle fasi in cui la glicemia supera il livello di soglia, viene fatto saturare l'integrale.

Tornando al calcolo dei parametri PID medi, occorre scendere a compromessi tra *tempo di salita* (ovvero il tempo che impiega la risposta indiciale a salire dal 10% al 90% del valore finale) e la *sovraelongazione/overshoot* (valore massimo di eccesso rispetto al valore finale della risposta indiciale in percentuale rispetto al valore finale della stessa).

Ridurre il tempo di salita comporta un sistema reattivo agli impulsi (quali i pasti), incrementando però l'overshoot, che può comportare eventi ipoglicemici.

Secondo il gruppo di ricerca, la condizione ottimale si ottiene con tempo di salita 130 min e overshoot 2,33%, il che corrisponde ad avere come parametri PID:

$$\begin{aligned} K_p &= -0,0665 \\ K_i &= -1,9342 * 10^{-4} \\ K_d &= -2,0922 \end{aligned}$$

2.1.3 Personalizzazione

La modellizzazione ricavata fino a questo punto non tiene conto della variabilità fra soggetti. Tale personalizzazione può avvenire mediante la manipolazione dei parametri relativi o al guadagno o ai poli della TF. Tra i due viene scelto di far variare il guadagno assumendo i poli della funzione di trasferimento costanti per tutti i pazienti, dato che essi risultano comunque molto vicini (cfr. fig. 4, secondo grafico).

Questo guadagno specifico K_{spec} viene definito come $K_{spec} = KK'$, dove K è il guadagno medio della FdT e K' è un coefficiente ricavato da valori relativi al paziente. I parametri PID personalizzati equivarranno ai parametri PID medi moltiplicati per $1/K'$.

Vengono individuate due possibili metriche di personalizzazione, una tempo invariante e una tempo variante.

La prima, tempo invariante, è la TDI (Total Daily Insulin), a cui K' è inversamente proporzionale. Difatti, un sistema che è soggetto ad una minore quantità di insulina durante il giorno è più sensibile a variazioni istantanee della stessa. La TDI è tuttavia un valore calcolato sulle 24 h, quindi, sistemi personalizzati che la usano come parametro, non tengono conto delle oscillazioni intragiornaliere nella sensibilità all'insulina.

Per valutare anche queste variazioni, subentra la seconda personalizzazione, tempo variante, che si basa sul rapporto tra carboidrati e insulina (CR o carbohydrate to insulin ratio). Questo è un valore nel *meal announcement* per permettere ai soggetti di calcolare la quantità di insulina necessaria a compensare un dato pasto, ottenuta dividendo la quantità di carboidrati assunti per il CR. Il CR è dunque proporzionale alla sensibilità all'insulina.

Tipicamente ogni paziente ha tre valori discreti del CR all'interno di una giornata, associati a colazione, pranzo e cena (CR_B, CR_L e CR_D). Possiamo definire K' come una funzione di questi valori e di h , il momento di rilevazione all'interno della giornata (fig.5).

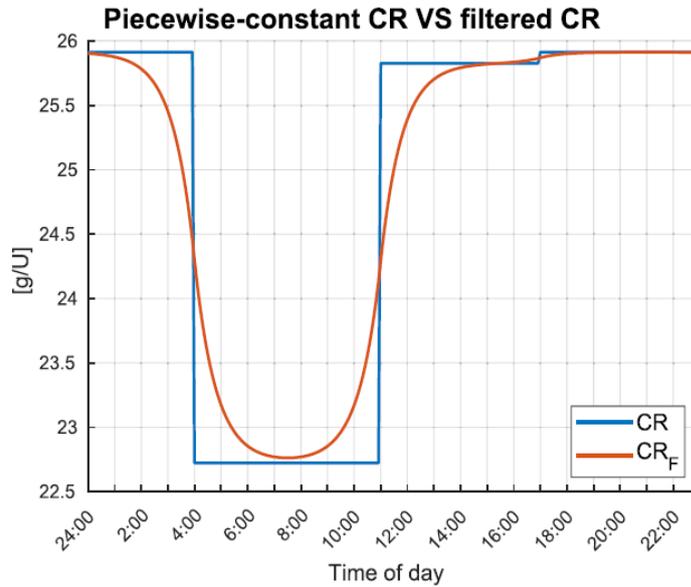


Fig. 5: Andamento dei valori discreti del CR (blu) durante il giorno a confronto con la versione filtrata (in arancione). Tratta da [16]

Per evitare le discontinuità a gradino evidenziate nel grafico (fisiologicamente irreali), K' è stato adattato come funzione di $CR_F(h)$, una versione approssimata del segnale costante a tratti definito dai tre valori di CR. Tale funzione viene ottenuta applicando un filtro passabasso a frequenza di taglio $1/300 \text{ min}^{-1}$.

L'espressione relativa al guadagno ricavata è:

$$K'(h) = \frac{CR_F(h)}{CR_M}$$

dove CR_M ($=39,8381 \text{ g/U}$) è il valore massimo di CR osservato nello studio sui 100 campioni virtuali, con bassa probabilità che si presenti nel soggetto singolo e viene messo a denominatore per normalizzare $K'(h)$. I valori PID personalizzati ottenuti risultano essere dunque:

$$K_p = -0,0665/K'(h)$$

$$K_i = -1,9342 * 10^{-4}/K'(h)$$

$$K_d = -2,0922/K'(h)$$

Per quanto riguarda la personalizzazione alternativa basata sulla TDI, si opta verso ad un'implementazione simile a quella usata per il CR, nello specifico:

$$K' = \frac{TDI_M}{TDI}$$

dove TDI_M (=97,9932 U) è il valore massimale di TDI osservato tra i pazienti nel campione studiato, sempre con bassa probabilità che si verifichi nel caso singolo.

2.2 Protocollo sperimentale

Il gruppo di ricerca ha testato in silico l'efficacia dell'IP-IP-AP senza meal announcement su di un campione di 100 individui virtuali per 12 settimane. La simulazione include tre pasti giornalieri principali, campionati su intervalli con distribuzione uniforme.

	Orario pasti	Carboidrati (% su quantità di cibo assunto)
Colazione	7.00-8.30	40±20%
Pranzo	12.30-13.30	80±20%
Cena	19.30-20.30	60±20%

Inoltre, sono stati inclusi due possibili spuntini che hanno il 50% di probabilità di essere assunti, uno due ore dopo la colazione e l'altro due ore dopo pranzo. La percentuale di carboidrati in uno spuntino segue lo stesso modello usato per gli altri pasti ed è nel range 20±20%.

2.2.1 Specifiche del simulatore

Il simulatore usato è una versione modificata dell'UVA/Padova T1DS con una popolazione di 100 individui S2017 approvata dall'FDA.

Sono stati considerati due setup:

- Standard: la variabilità giornaliera della sensibilità all'insulina è interpretata moltiplicando i valori di sensibilità per ogni pasto per un rumore Gaussiano di media 1 e deviazione standard 0.2, cosicché una variazione rispetto al valore nominale durante i pasti di ±40% avvenga nel 95,45% dei casi;
- Robusto: segue le regole del primo, ma considera uno shift aggiuntivo randomico del ±30% per stressare ulteriormente la resistenza del sistema.

Entrambi considerano il fenomeno di «*dawn*», ovvero l'aumento di glucosio nel sangue nelle prime ore della giornata, che verrà trattato meglio, nella sezione 2.3.

Il simulatore è modificato in modo da simulare il rilascio di insulina a livello del fegato, invece che nel tessuto sottocutaneo, per meglio approssimare la delivery intraperitoneale.

Il sistema di rilevazione segue la legge:

$$\frac{dG_m(t)}{dt} = \frac{1}{\tau} (G(t - \theta) - G_m(t))$$

dove $G_m(t)$ è il livello di glucosio misurato (al tempo t), $G(t)$ livello di glucosio effettivo nel sangue (al tempo t), θ il ritardo temporale (assunto pari a 0.68 min) e τ la costante di tempo (assunta pari a 5.6 min).

L'equazione precedente e i relativi valori provengono da uno studio eseguito su maiali nel 2014 [19]. La ricerca in questione ha sfruttato sensori collegati mediante sottili cavi, connessi agli elettrodi da un adesivo epossidico d'argento, per penetrare fino allo spazio intraperitoneale. I dati così ottenuti hanno permesso di ricavare l'equazione soprastante, oltre a confermare la già citata veloce cinematica della delivery intraperitoneale.

Per quanto riguarda il rumore, il sistema di misura descritto finora viene perturbato da un rumore Gaussiano a media nulla con deviazione standard pari al 5% del livello di glucosio istantaneo. Per ovviare al rumore, il sensore adopera un filtro a media mobile che opera sugli ultimi 10 campioni rilevati in un intervallo di 30s. Il controllore riceve in seguito la misura filtrata a frequenza costante con periodo di 5min che, come visto nella sezione 2.1.2, corrisponde al periodo pulsatile della delivery insulinica fisiologia.

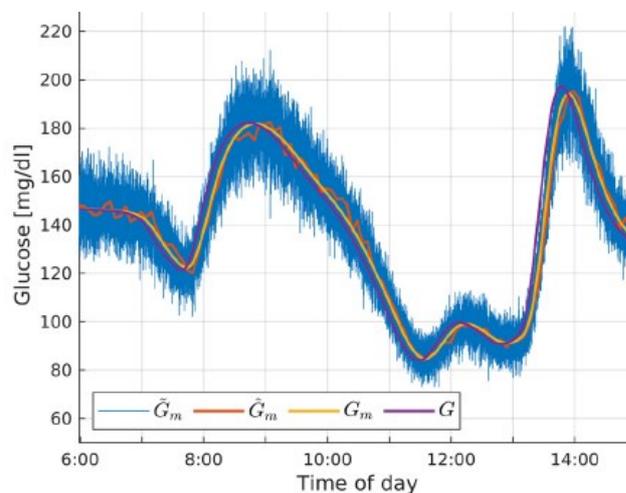


Fig. 6: Andamento del glucosio plasmatico durante il giorno, con implementazione di rumore e filtro a media mobile. Tratto da [16]

In fig.6 viene riportato l'andamento del glucosio plasmatico durante la giornata. In viola e in giallo rispettivamente il glucosio effettivo e il glucosio misurato. Risulta evidente il ritardo già discusso tra l'andamento dei due, dovuto all'impossibilità della misura istantanea. In blu è rappresentata la misura perturbata dal rumore previamente descritto, mentre in rosso la stessa post applicazione del filtro a media mobile.

2.3 Risultati

Il tempo della giornata durante ogni personalizzazione è stato distinto in due tipologie diverse, con metriche specifiche:

- D&N, giorno e notte;
- PP, postprandiale, ovvero a 4h massimo di distanza dal pasto

Il simulatore ha prodotto i risultati illustrati in tabella, dove il valore fuori parentesi è il valore mediano e quello tra parentesi quadre è l'intervallo di confidenza.

		<i>D&N</i>	<i>PP</i>
GM	TDI	116.38 [113.19, 118.89]	122.12 [117.75, 126.54]
	CR	115.77 [113.55, 117.74]	120.05 [117.89, 123.20] ^a
GSTD	TDI	18.12 [13.94, 22.43]	19.52 [14.46, 24.56]
	CR	15.37 [12.29, 19.24] ^b	16.48 [13.26, 22.15] ^b
HT%	TDI	13	9
	CR	2 ^c	2
HT#	TDI	0 [0, 0]	0 [0, 0]
	CR	0 [0, 0]	0 [0, 0]
TR	TDI	99.71 [97.85, 100]	99.54 [96.47, 100]
	CR	99.94 [98.84, 100]	99.90 [98.04, 100]
TTR	TDI	88.87 [83.85, 94.35]	81.67 [73.64, 90.75]
	CR	92.47 [88.45, 95.50] ^b	87.59 [81.30, 92.58] ^b
TA180	TDI	0 [0, 2]	0 [0, 3]
	CR	0 [0, 1]	0 [0, 2]
TA250	TDI	0 [0, 0]	0 [0, 0]
	CR	0 [0, 0]	0 [0, 0]
TB70	TDI	0 [0, 0]	0 [0, 0]
	CR	0 [0, 0]	0 [0, 0]
LBGI	TDI	0.22 [0.13, 0.33]	0.15 [0.07, 0.24]
	CR	0.14 [0.08, 0.22] ^b	0.09 [0.04, 0.15] ^b
HBGI	TDI	0.57 [0.31, 0.87]	0.91 [0.47, 1.37]
	CR	0.41 [0.25, 0.62] ^b	0.64 [0.39, 1.00] ^b

^aStatistical significance level: p-value < 0.01.

^bStatistical significance level: p-value < 0.001.

^cStatistical significance level: p-value < 0.05.

Fig. 7: Tabella dei risultati ottenuti nello studio. LEGENDA: GM valore medio glucosio, GSTD deviazione standard glucosio, HT% percentuale di pazienti che hanno avuto necessità di almeno un intervento a catena chiusa per ipoglicemia, HT# numero di interventi per ipoglicemia TR percentuale di tempo in range euglicemico [70-180], TTR percentuale di tempo in range euglicemico stretto [70-180] TA180 percentuale di tempo con glicemia >180, TA250 percentuale di tempo con

glicemia >250, TB70 percentuale di tempo con glicemia <70, LBGI indice ipoglicemico, HBGI indice iperglicemico. Tratto da [16]

Entrambi i controllori (basati su CR e TDI) hanno fornito prestazioni soddisfacenti.

Il controllore a CR, tuttavia, ha delle prestazioni migliori rispetto all'analogo a TDI in quanto:

- Consente una maggiore percentuale di tempo speso in intervallo di euglicemia stretta (TTR);
- Riduce i rischi di eventi ipoglicemici (HT%) da 13% a 2% dei pazienti trattati;
- La deviazione standard del glucosio (GSTD) è significativamente più bassa.

Questa superiorità porta a ritenere che un controllore i cui parametri varino durante il giorno mimino meglio la variazione della sensibilità insulinica.

Per i dati ritenuti più rilevanti dal gruppo di ricerca, la tabella riporta anche la significatività statistica dei confronti, tramite i relativi p-values. Un basso p-value indica che è improbabile che le differenze rilevate siano frutto di fortuita casualità. Di norma, in medicina si considerano statisticamente significativi e non casuali i confronti con p-value inferiori a 0.05 [20].

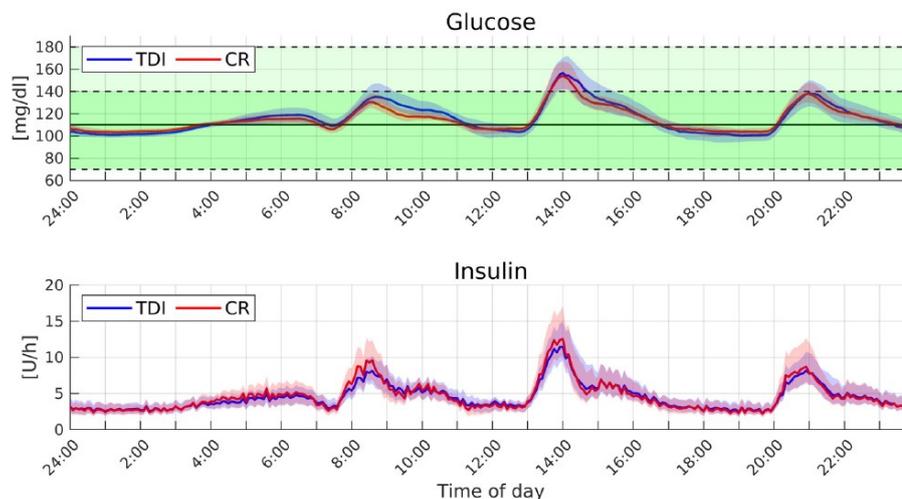


Fig. 8: Grafico della mediana dei profili glicemici dei pazienti in silico all'interno delle 12 settimane. Tratto da [16]

Il grafico in fig.8 presenta la mediana dei valori dei pazienti nelle 12 settimane con i due tipi di PID. Si può notare chiaramente come il modello a CR (in rosso) abbia performance migliori soprattutto al momento della colazione. Ciò è dovuto al fatto che, modificando i parametri durante il giorno, è stato possibile tener conto della maggiore resistenza all'insulina mostrata dai pazienti nella mattinata. Questo fenomeno è dovuto alla correlazione con i ritmi circadiani sia nello stoccaggio delle riserve di glicogeno epatico che nella sensibilità epatica all'insulina che, sommate, portano ad avere un crollo della sensibilità insulinica complessiva durante la mattinata nei pazienti diabetici, con conseguente iperglicemia a digiuno [21].

2.4 Conclusioni dello studio e Sfide ancora aperte per l'AP intraperitoneale

Lo studio prova l'efficacia di un controllore PID nelle applicazioni IP-IP-AP anche SENZA *meal announcement*, oltre ad evidenziare come una personalizzazione tempo variante dei parametri PID, basata sulle variazioni giornaliere della sensibilità all'insulina, fornisca performance migliori rispetto ad un sistema con parametri tempo invarianti.

Se la prima conclusione è a favore del IP-IP-AP rispetto ad un modello SC-SC-AP, la seconda mostra come una personalizzazione maggiore nei parametri di sistema porti ad una migliore risposta insulinica. Va da sé quindi che applicazioni a bassa personalizzazione, quali i microinfusori, vengano surclassate da sistemi come quello in esame.

Nonostante i vantaggi offerti dall'applicazione intraperitoneale del pancreas artificiale, questa innovazione non è priva di complicanze [15].

La maggior parte di queste problematiche deriva dal posizionamento dell'apparecchio stesso. Per quanto la via intraperitoneale sia vantaggiosa, questa porta alla necessità di un intervento chirurgico per la messa in loco dell'AP, con tutti i rischi del caso e le conseguenti degenze ospedaliere. I costi legati all'operazione si sommano a quelli riguardanti l'apparecchio, che al suo interno conta materiali costosi e parti elettroniche raffinate.

L'interfaccia di una componente artificiale con il tessuto biologico necessita, inoltre, di una serie di accortezze non trascurabili.

Batteria e riserva insulinica devono essere anche ricaricate, portando alla necessità di plurimi interventi, con i rischi già detti. Anche, l'insulina, se lasciata ristagnare all'interno del serbatoio, va incontro a fenomeni di cristallizzazione, quindi va necessariamente diluita con antiaggreganti, diminuendone la concentrazione e quindi l'efficacia.

Per superare queste sfide, sono stati presi svariati accorgimenti nella costruzione dell'IP-IP-AP. Tra questi, alcuni dei più importanti sono quelli relativa alla ricarica non invasiva della riserva di insulina.

3 I PILLSID

Per evitare interventi chirurgici ogniqualvolta si debba ricaricare l'AP, si rende necessario un sistema che vada a riempire il serbatoio di insulina mentre l'IP-IP-AP è installato e in funzione.

Su questo principio si basano i PILLSID (PILl-refiLled implanted System for Intraperitoneal Delivery), che sfruttano appunto un carrier ingoiabile dal soggetto per ricaricare l'AP.

L'idea di base è l'ingestione di una capsula contenente insulina, che viene localizzata da un sistema di riconoscimento interno all'AP stesso, attivando le procedure di attracco magnetico e prelievo del contenuto tramite un ago retrattile.

Vengono proposti due modelli di PILLSID, il primo del 2015 e il secondo del 2021, per evidenziare le innovazioni che sono state apportate per superare i vari limiti legati a questa tecnologia [22][23].

3.1 Primo modello

Il primo studio [22], risalente al 2015, si concentra sul meccanismo di refill, senza considerare nel dettaglio parti quali serbatoi o sistemi di delivery dell'insulina. Sebbene non sempre ottimizzato per l'uso in ambito biologico (essendo ancora un modello preliminare), il prototipo presenta meccanismi tuttora *state of the art*, come verrà osservato nella sezione 3.2. Per quanto riguarda il posizionamento, si è scelta la parte interna del duodeno, dove sarebbe collocato il pancreas fisiologicamente.

I vari sistemi che compongono il prototipo sono di seguito descritti.

3.1.1 Sistema di attracco

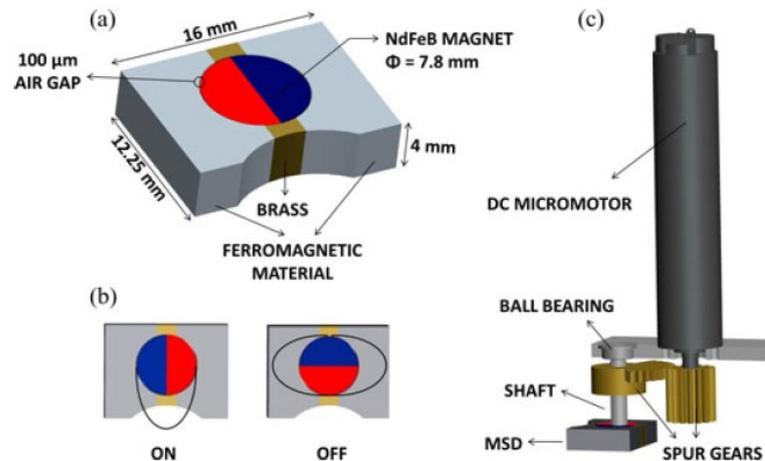


Fig. 9: Rappresentazione grafica del sistema di MSD e annesso attuatore. Tratto da [22]

Il sistema di attracco (fig. 9) si basa su di un cosiddetto Magnetic Switchable Devices (MSDs), ovvero un sistema magnetico in grado di passare da una configurazione OFF a configurazione ON a seguito di uno stimolo. Nella fattispecie, si tratta di un'unità a magnete cilindrico (rotore) che viene fatta ruotare di 90° mediante un attuatore rotazionale esterno.

Il rotore è incastonato in uno statore, lasciando un piccolo gap d'aria designato alla dispersione del flusso del campo magnetico. Lo statore è composto da due parti ferromagnetiche a forma di U separate da materiale diamagnetico, in questo caso ottone. La presenza di questa separazione è usata per limitare le fughe del flusso.

Una concavità è presente, infine, con lo scopo di massimizzare la chiusura delle linee di campo attraverso il carrier in configurazione ON, mentre si va a cercare di creare un distacco dal magnete in configurazione OFF.

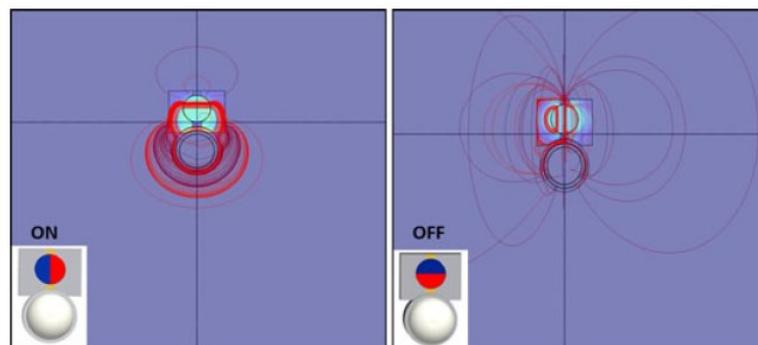


Fig. 10: Campo magnetico generato dall'MSD nelle configurazioni ON e OFF. Tratto da [22]

Anticipando che la capsula ingeribile ha diametro di 14mm e sapendo che il duodeno ha diametro di 25mm, occorre che l'MSD possa attrarre oggetti con distanza fino a 10mm dalla superficie attiva.

Alla luce di ciò, per le simulazioni è stata scelta un'accoppiata efficace con queste specifiche, individuata con il magnete N52 e l'Efi Alloy 50 (una lega di nichel contenente cobalto e bilanciata con ferro) [24] come materiale ferromagnetico. In particolare, per il secondo, la selezione è stata fatta in base all'alta duttilità, nonostante fosse leggermente inferiore per forza di adesione rispetto ad altri candidati quali la ferrite di manganese-zinco. Varie prove in laboratorio hanno confermato l'efficacia del sistema di attracco così progettato nell'interagire con una capsula che verosimilmente sarà sui 6 g ad una distanza compatibile con quella indicata.

3.1.2 Sistema di refill

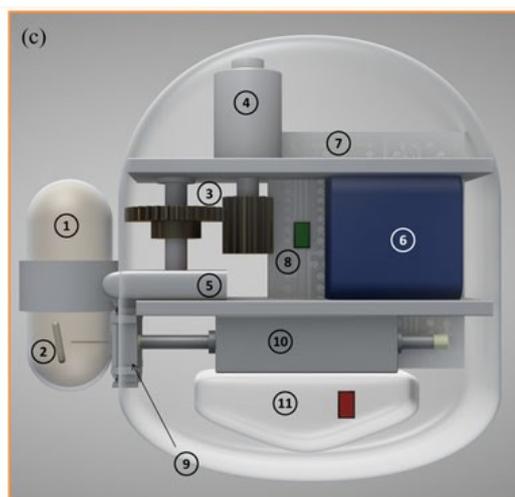


Fig. 11: Schema completo del PILLSID. Tratto da [22]

Il compartimento adibito all'effettivo prelievo dell'insulina (indicato con ⑩ in fig.11) è composto da un ago 31G che viene spinto contro la valvola di interfaccia da un Servomotore Lineare Faulhaber.

Per quanto riguarda la velocità di fuoriuscita dell'ago, vari test hanno mostrato che un'elevata velocità di operazione non solo porta ad un risparmio energetico, ma diminuisce la frizione che si viene a creare tra ago e valvola (diminuendo rischi legati all'incastarsi del primo nella seconda).

3.1.3 Valvola di interfaccia

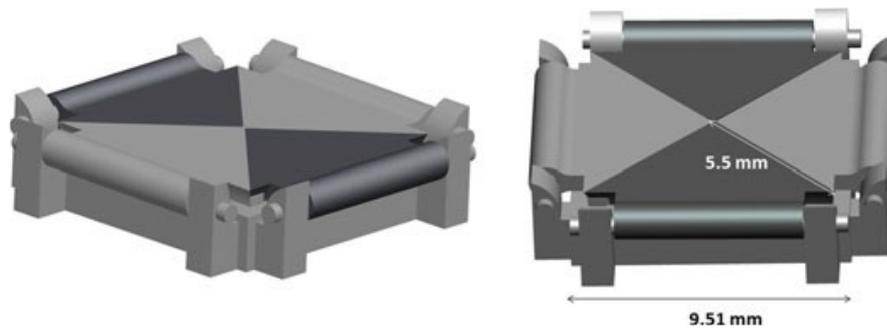


Fig. 12: Rappresentazione grafica della valvola di interfaccia. Tratto da [22]

La sicurezza nell'interazione tra il pancreas artificiale e la capsula è garantita da una valvola unidirezionale quadrata che funge da interfaccia fra il sistema impiantato e la parete del duodeno.

Questa valvola deve essere quanto più possibile ermetica per evitare ingressi indesiderati di fluidi intestinali. A tale scopo si è individuata una forma quadrata con flap di spessore 1 mm con sovrapposizione di flap adiacenti di 7°. Il prototipo è stato realizzato in alluminio, ma per un modello effettivamente impiantabile occorrerà ovviamente individuare un materiale maggiormente biocompatibile.

Test sperimentali hanno dimostrato la funzionalità di questo setup con l'utilizzo di ago 31G.

3.1.4 Carrier

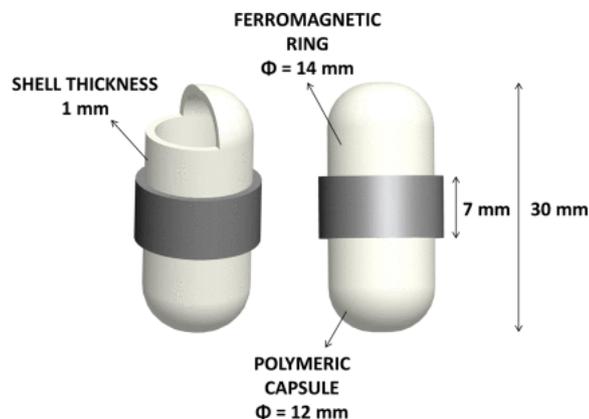


Fig. 13: Rappresentazione grafica del carrier ingeribile. Tratto da [22]

Il carrier designato è una capsula wireless per l'endoscopia con anello ferromagnetico dello stesso Efi Alloy 50 di cui sono composte le componenti a U dello statore del sistema di attracco.

Per quanto riguarda il materiale della capsula, si è optato per il polidimetilsilossano (PDMS) che offre un buon compromesso tra stabilità, massimizzazione del volume interno e minimizzazione della resistenza alla puntura, oltre a biocompatibilità, resistenza alla biodegradazione e alla semplice manipolazione delle proprietà del materiale. Difatti, manipolando le proporzioni di agente curante e monomero in fase di polimerizzazione, è possibile alterarne le proprietà meccaniche, ottiche e di permeabilità ai gas, il che rendono il PDMS estremamente versatile nelle applicazioni biomedicali [25].

Le pareti della capsula sono spesse 1mm, valore che permette l'efficace puntura mediante l'ago 31G in utilizzo dal sistema.

Per quanto riguarda l'individuazione della capsula ingerita, si è fatto ricorso ad una identificazione a radiofrequenza (RFID) tramite un tag passivo a bassa frequenza immerso nell'insulina contenuta nella capsula stessa. Sebbene la bassa frequenza abbia come svantaggio il basso range di rilevazione, questa non comporta interferenze tra il campo elettromagnetico del ricevitore e quello del MSD. La tecnologia a RFID funziona difatti tramite la creazione da parte del ricevitore (interno al PILLSID) di un campo elettromagnetico che energizza il chip all'interno del tag. Il campo viene quindi alterato dalla presenza della corrente così generatasi, alterazione che viene registrata da un'antenna presente sul ricevitore stesso [26].

Tenendo conto delle specifiche analizzate finora, la capsula risulta realizzabile consentendo un serbatoio interno del volume di 2 ml. Considerando di riempirlo con insulina ad alta concentrazione, la dose fornita dovrebbe essere mediamente sufficiente per circa due settimane [27].

Questo comporta un relativamente breve lasso di tempo tra diverse ingestioni, che tuttavia ha il beneficio di rendere superflua la diluizione nell'insulina di agenti antiaggreganti.

Occorre tuttavia prestare molta attenzione alla stabilità del materiale scelto per il carrier, in quanto la sua rottura (con conseguente rilascio di 2 ml di insulina ad alta concentrazione nel duodeno) si rivelerebbe fatale per il paziente.

3.1.5 Modello fisico e margini di miglioramento

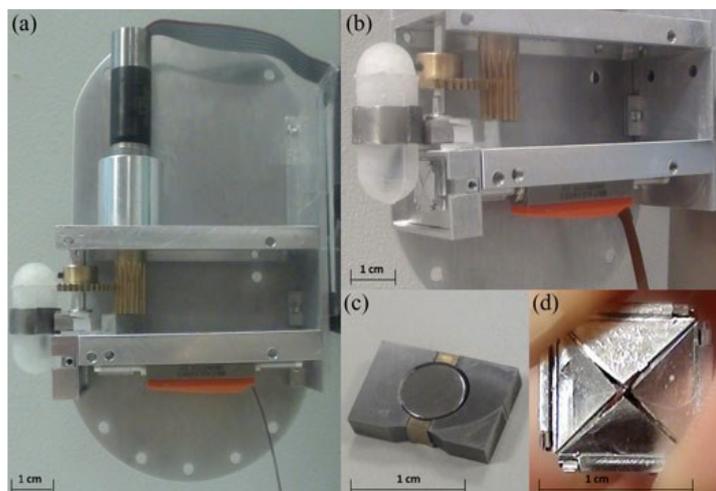


Fig. 14: Modello fisico parziale del PILLSID. Tratto da [22]

Vediamo in fig.14 il modello costituito da attuatore rotazionale, carrier, ago per refill con attuatore lineare annesso, meccanismo di attracco a MSD (c) e valvola di interfaccia (d).

Il prototipo è pensato per ricevere l'implementazione di un sistema AP. Mancano dunque (pur essendo previste nel progetto) batteria, riserva di insulina e controllore.

Nonostante i molti progressi già ottenuti, si hanno ampi margini di miglioramento.

In primis, la batteria, che va ricaricata o sostituita nel tempo, ma nessuna soluzione in merito è stata apparentemente elaborata.

Risulta anche assente la componente di interfaccia con l'utente (HMI), componente fondamentale di ogni AP (come descritto nella sezione 1.2.2). Non è quindi possibile fornire all'utente segnale di avvenuto attracco, corretto refill, andamento della glicemia, ecc.

Su questi ed altri fronti, come vedremo, lo studio successivo andrà a migliorare il prototipo, arrivando all'applicazione in vivo, per ora solo su maiali.

3.2 Secondo modello

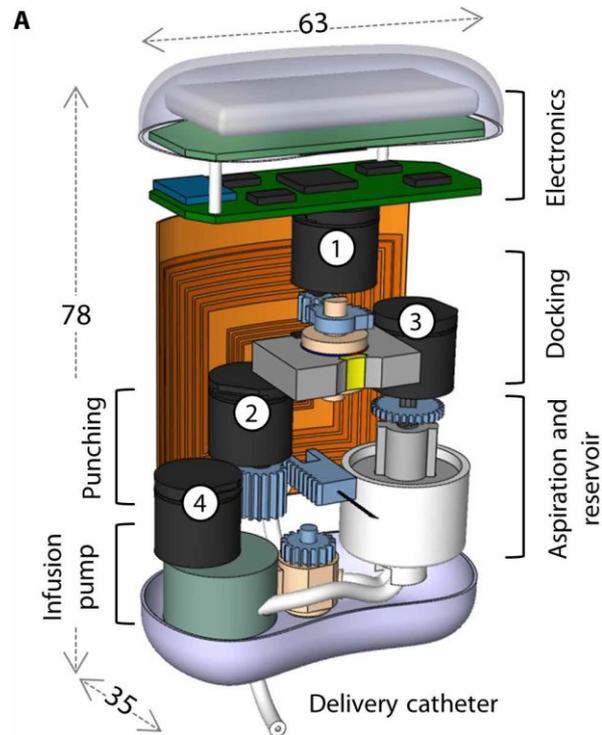


Fig. 15: Modello del PILLSID, con i vari compartimenti funzionali in evidenza. Tratto da [23]

Come preannunciato, il modello del 2021 [23] comporta svariate e interessanti innovazioni. La forma è stata leggermente variata, a seguito della diversa scelta circa il posizionamento dell'apparecchio (sezione 3.2.4).

Il problema della sostituzione della batteria è stato risolto con un sistema di ricarica wireless (sezione 9.3), mentre quello relativo alla HMI da un sistema di telemetria Bluetooth, in grado di comunicare con i dispositivi smartphone.

Vengono anche implementate una riserva a volume variabile per lo stoccaggio dell'insulina e un sistema di erogazione tramite microinfusore. Le parti fondamentali del PILLSID subiscono lievi modifiche (quali ad esempio il carrier leggermente più piccolo, aggiustamenti nel sistema di attracco/refill e l'ispessimento dell'ago da 31G a 25 G) ma, complessivamente, rimangono sostanzialmente le medesime dello studio precedente.

3.2.1 Riserva a volume variabile

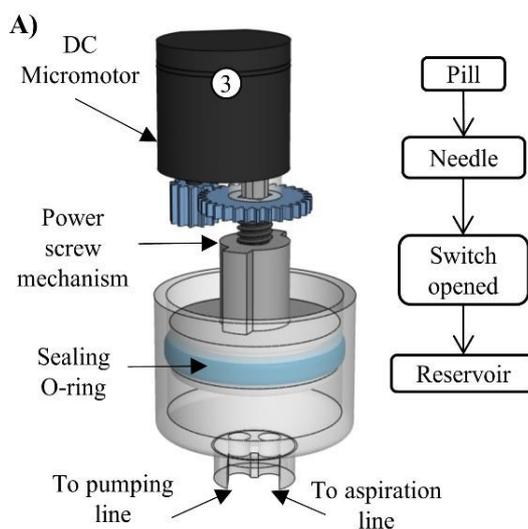


Fig. 16: Riserva a volume variabile con micromotore rotazionale. Tratto da [23]

In questo modello, la riserva insulinica non si limita ad accogliere i suoi contenuti passivamente, ma diventa componente attiva grazie l'operato di un micromotore che, facendo ruotare un sistema a vite, permette alla cisterna di variare il suo volume. Lo stantuffo con annesso anello sigillante in fluorosilicone crea, in aspirazione, un aumento di volume che porta ad una pressione negativa interna. Questo permette l'aspirazione di farmaco senza che esso venga a contatto con l'aria, fattore che ne minerebbe la stabilità. Il volume massimo della cisterna è di 2.5 ml.

Sono presenti due tubicini, uno per l'ingresso e uno per l'uscita della soluzione, entrambi in silicone medicale. Un interruttore, accoppiato cinematicamente con l'ago aspiratore, permette di attivare esclusivamente una delle due vie (aspirazione o infusione) evitando così sia perdite che flusso di ritorno.

3.2.2 Microinfusore

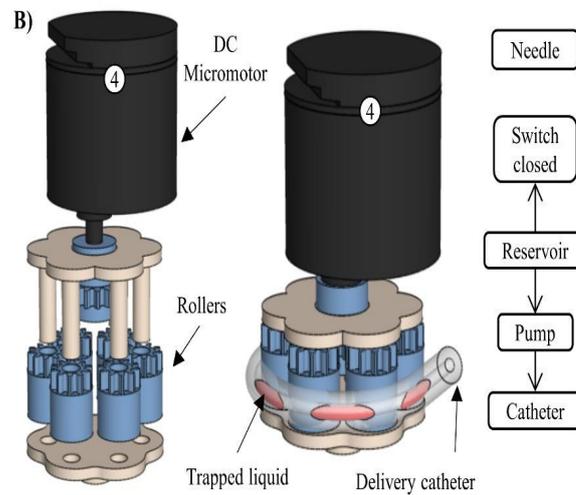


Fig. 17: Microinfusore con ausilio di rulli cilindrici. Tratto da [23]

Il PILLSID opera la delivery dell'insulina tramite un microinfusore, che diffonde nello spazio intraperitoneale mediante un tubo di silicone medicale per rispondere sia alle specifiche meccaniche che a quelle di biocompatibilità.

Per quanto riguarda la componente meccanica, essa lavora tramite la compressione peristaltica del tubo siliconico per un lento rilascio dell'insulina (dosi di $3\mu\text{L}$). Ciò è permesso da un sistema di cilindri messi in moto da un micromotore rotazionale che consente non solo un'alta precisione nel dosaggio, ma previene anche rischi di reflusso o perdita, grazie alla progressiva compressione del tubo siliconico.

3.2.3 Ricarica wireless (WPT)

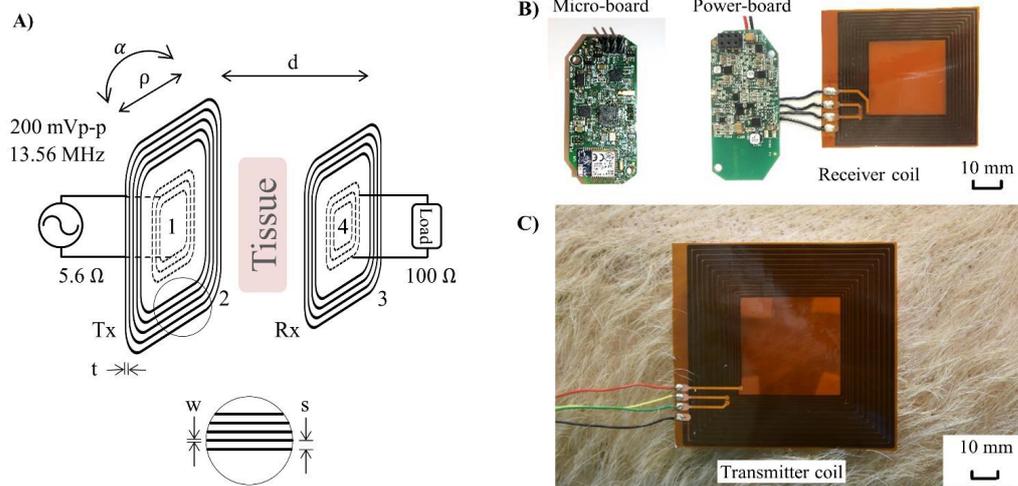


Fig. 18: Schema circuitale e modello fisico WPT. Tratto da [23]

Per risolvere il problema della sostituzione della batteria, la ricarica del PILLSID in esame viene effettuata tramite l'accoppiamento magnetico tra due spirali, una che trasmette e l'altra che riceve. La corrente, scorrendo nella spira trasmittitrice genera un flusso di campo magnetico che induce corrente alternata nella spira ricevente. La corrente in questione è poi usata per caricare una batteria interna all'apparecchio [28].

Questo tipo di alimentazione è indicato per sistemi a basso consumo energetico, come il presente. La ricarica, complice il mezzo ad alta impedenza e la distanza tra le due spire, è piuttosto lenta: una carica completa richiede 4.5h.

3.2.4 Test in vivo

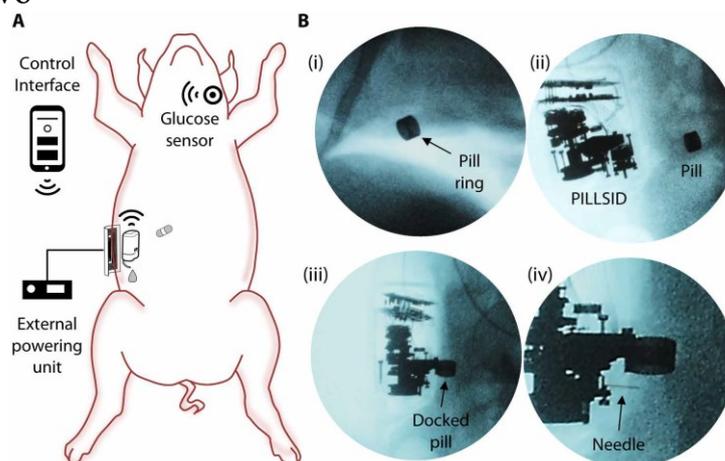


Fig. 19: Schema impianto su suino del PILLSID e risultati dei test procedura di ingestione, attracco e prelievo del sistema PILLSID/carrier. Tratto da [23]

Test in vivo, preceduti da sperimentazione su cadavere umano, sono stati condotti su di un maiale a digiuno dopo aver rimosso il pancreas dell'animale. La scelta è ricaduta sul suino date le similarità con l'uomo per quanto riguarda l'anatomia del tratto gastrointestinale e il metabolismo di glucosio/insulina.

Il PILLSID è stato posto in una sacca extraperitoneale creata tramite dissezione (mantenendo intatto il peritoneo) con catetere immesso invece nel peritoneo tramite una piccola incisione per sfruttarne la relativa via di assorbimento. L'ancoraggio tra sacca e tratto intestinale è stato ottenuto tramite suture e un doppio livello di colla in cianoacrilato.

I test hanno dato esiti positivi per quanto riguarda le procedure di approccio, attracco e prelievo da parte del PILLSID. La glicemia del suino è stata tenuta sotto controllo tramite un sensore sottocutaneo commerciale (Abbott Freestyle Libre), oltre che a prelievi effettuati ogni 10 min alla base dell'orecchio. Il sistema impiantato è stato in grado di rispondere all'iniezione di due dosi separate di soluzione di destrosio (20 ml al 50% di concentrazione), riportando il livello di glucosio plasmatico in stato di normoglicemia.

4 Conclusioni

Le soluzioni fornite alle problematiche sin qui evidenziate fanno ben sperare sul futuro della lotta al diabete. Andranno tuttavia risolte alcune questioni tecniche prima di poter passare dalla sperimentazione alla commercializzazione di un IP-IP-AP. Una di queste è, ad esempio, la formazione di ostruzioni al livello del catetere.

Lo studio di Haveman et coll [29] condotto su 63 pazienti tra il 1990 e il 2006 evidenzia come su 166 interventi compiuti post impianto di un infusore continuo intraperitoneale di insulina (CIPII) in 32 casi si osservino ostruzioni dovute alla creazione di un tappo di fibrina, mentre in 17 l'ostruzione era causata da insulina cristallizzata. Sebbene il serbatoio più piccolo e ricaricabile usato dai modelli a PILLSID risolva il problema della cristallizzazione, non altrettanto semplice appare la soluzione della problematica legata ai coaguli di fibrina, "naturale" reazione dell'organismo nei confronti di un corpo estraneo. Sebbene questa sia una risposta fisiologica, è dimostrato che in presenza di formazioni di fibrina, il paziente sia esposto a maggiori rischi di infezioni a livello del catetere [30].

Una soluzione potrebbe venire da studi riguardanti i cateteri per la dialisi peritoneale che incorrono nella stessa problematica. Il possibile incapsulamento da fibrina potrebbe venire trattato tramite la medicazione del catetere mediante un rivestimento di eparina, un antitrombotico che inibisce la trombina, impedendole di trasformare il fibrinogeno, solubile, in fibrina insolubile, che precipita formando coaguli. Una specifica ricerca [31] non sta, tuttavia, mostrando risultati significativi, probabilmente complice la breve durata degli esperimenti di impianto. Necessitano dunque ulteriori sperimentazioni.

Di questi e altri ostacoli residui si stanno occupando i vari progetti di ricerca in materia, tra i quali occorre menzionare FORGET DIABETES [32]. Dal suo avvio nell'ottobre del 2020, un team di studiosi provenienti da tutta Europa si è posto come scopo la creazione di un Pancreas Invisibile Bionico (BIP), nello specifico ponendosi come obiettivi:

- La risoluzione delle problematiche relative alla ricarica non invasiva di insulina, la miniaturizzazione, l'alimentazione del sistema a lungo termine e la biocompatibilità;
- La creazione di un sensore intraperitoneale di glucosio plasmatico duraturo e preciso;
- Lo sviluppo di un algoritmo di controllo che si adatti all'individuo in modo da ottenere alti parametri di personalizzazione;
- La stesura di linee guida e tecniche per l'impianto chirurgico del BIP;
- L'investigazione su fattori umani ed etici pertinenti;
- Giungere all'apice della ricerca nella validazione del BIP prima nei suini e poi nell'essere umano.

Dalle interviste presenti sui canali ufficiali di FORGET DIABETES è possibile intuire che la ricerca si stia indirizzando verso l'applicazione di un PILLSID, simile a quello presentato nella sezione 3.2 con la differenza che a bordo sarà montato non un microinfusore ma un vero e proprio AP, con le relative differenze (cfr. sezione 1.2.1).

L'obiettivo di sviluppare un sensore intraperitoneale lascia anche intendere la scelta di un controllore di tipo PID, anche in risposta alla necessità di una strategia semplice ma efficace per la personalizzazione.

Non resta che attendere i risultati di questo progetto, per capire se, in un domani più o meno prossimo, i malati di diabete potranno essere sollevati dalle pesanti incombenze che la patologia loro comporta.

Usando le parole di Claudio Cobelli (coordinatore del progetto FORGET DIABETES), “trattare il diabete non sia solo come portare gli occhiali, ma molto di più: come avere le lenti a contatto”.

Bibliografia

- [1] *Diabete.com*, “Pancreas Artificiale bionico impiantabile. Grazie alla bioingegneria e biorobotica, l’obbiettivo sembra più vicino” 15 Genn.2021 (Accesso Sett. 2023)
<https://www.diabete.com/pancreas-artificiale-grazie-alla-bioingegneria-biorobotica/>
- [2] CDC Centers for Disease Control and Prevention, “What is Type 1 Diabetes?” (Accesso Sett.2023). <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/what-is-type-1-diabetes.html>
- [3] Chiarugi Bucciante: Istituzioni di Anatomia dell’Uomo 11[^] Ed Vallardi 1975, vol II pg 676-677
- [4] Mouri MI, Badireddy M. Hyperglycemia. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
- [5] Vargas E, Podder V, Carrillo Sepulveda MA. Physiology, Glucose Transporter Type 4. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537322/>
- [6] Burrack AL, Martinov T and Fife BT (2017) T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. *Front. Endocrinol.* 8:343. doi: 10.3389/fendo.2017.00343
- [7] Petrovski G, Campbell J, Pasha M, Day E, Hussain K, Khalifa A, van den Heuvel T. Simplified Meal Announcement Versus Precise Carbohydrate Counting in Adolescents With Type 1 Diabetes Using the MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System: A Randomized Controlled Trial Comparing Glucose Control. *Diabetes Care.* 2023 Mar 1;46(3):544-550. doi: 10.2337/dc22-1692
- [8] Ruiz JL, Sherr JL, Cengiz E, Carria L, Roy A, Voskanyan G, Tamborlane WV, Weinzimer SA. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol.* 2012 Sep 1;6(5):1123-30. doi: 10.1177/193229681200600517.
- [8] Moon SJ, Jung I, Park CY. Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence. *Diabetes Metab J.* 2021 Nov;45(6):813-839. doi: 10.4093/dmj.2021.0177. Epub 2021 Nov 22.
- [10] Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, Hewapathirana NM, Jones SD, Roy A, Grosman B, Kurtz N, Shin J, Vigersky RA, Wheeler BJ, de Bock MI. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Apr;44(4):969-975. doi: 10.2337/dc20-2250. Epub 2021 Feb 12.

- [11] *Agostino Consoli, Anna Solini, Daniela Bruttomesso, Giorgio Grassi, Giorgio Sesti, Paolo Di Bartolo, Raffaella Buzzetti, Roberto Miccoli, Simona Frontoni, Stefano Del Prato. Qual è la differenza fra microinfusore e pancreas artificiale?(*
<https://www.ildiabeteonline.it/qual-e-la-differenza-fra-microinfusore-e-pancreas-artificiale/>).
Settembre 2019
- [12] *Matveyenko AV, Liuwantara D, Gurlo T, Kirakossian D, Dalla Man C, Cobelli C, White MF, Capps KD, Volpi E, Fujita S, Butler PC. Pulsatile portal vein insulin delivery enhances hepatic insulin action and signaling. Diabetes. 2012 Sep;61(9):2269-79. doi: 10.2337/db11-1462. Epub 2012 Jun 11.*
- [13] *P. Soru, G. De Nicolao, C. Toffanin, C. Dalla Man, C. Cobelli, L. Magni, MPC based Artificial Pancreas: Strategies for individualization and meal compensation, Annual Reviews in Control, Volume 36, Issue 1, 2012, Pages 118-128, ISSN 1367-5788,*
(<https://doi.org/10.1016/j.arcontrol.2012.03.009>)
- [14] *Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. Journal of Diabetes Science and Technology. 2015;9(6):1217-1226. doi:10.1177/1932296815609370*
- [15] *D. Bruttomesso, S. Del Favero, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, C. Cobelli, Il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova.*
(https://www.ildiabeteonline.it/wpcontent/uploads/2014/04/PancreasArtificiale_Rassegna_Vol26_3_14.pdf, Settembre 2014)
- [16] *Alberto Dalla Libera, Chiara Toffanin, Martina Drecogna, Alfonso Galderisi, Gianluigi Pillonetto, Claudio Cobelli; In silico design and validation of a time-varying PID controller for an artificial pancreas with intraperitoneal insulin delivery and glucose sensing. APL Bioeng 1 June 2023; 7 (2): 026105. <https://doi.org/10.1063/5.0145446>*
- [17] *Dassau E, Renard E, Place J, Farret A, Pelletier MJ, Lee J, Huyett LM, Chakrabarty A, Doyle FJ 3rd, Zisser HC. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. Diabetes Obes Metab. 2017 Dec;19(12):1698-1705. doi: 10.1111/dom.12999. Epub 2017 Jul 6.*
- [18] *Song SH, McIntyre SS, Shah H, Veldhuis JD, Hayes PC, Butler PC. Direct measurement of pulsatile insulin secretion from the portal vein in human subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4491-9. doi: 10.1210/jcem.85.12.7043*
- [19] *Daniel R. Burnett, Lauren M. Huyett, Howard C. Zisser, Francis J. Doyle, Brett D. Mensh; Glucose Sensing in the Peritoneal Space Offers Faster Kinetics Than Sensing in the Subcutaneous Space. Diabetes 1 July 2014*

- [20] Nahm FS. *What the P values really tell us. Korean J Pain.* 2017 Oct;30(4):241-242. doi: 10.3344/kjp.2017.30.4.241. Epub 2017 Sep 29.
- [21] Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. *Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism.* 2018 Jul;84:11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017. Epub 2018 Jan 9
- [22] V. Iacovacci, L. Ricotti, P. Dario and A. Menciassi, "Design and Development of a Mechatronic System for Noninvasive Refilling of Implantable Artificial Pancreas," in *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, vol. 20, no. 3, pp. 1160-1169, June 2015, doi: 10.1109/TMECH.2014.2327196
- [23] Iacovacci, V., Tamadon, I., Kauffmann, E.F., Pane, S., Simoni, V., Marziale, L., Aragona, M., Cobuccio, L., Chiarugi, M., Dario, P., Del Prato, S., Ricotti, L., Vistoli, F., & Menciassi, A. (2021). *A fully implantable device for intraperitoneal drug delivery refilled by ingestible capsules. Science Robotics*, 6.
- [24] Ed Fagan (EFI) *Special Purpose Alloys*, scheda dati. (Sett. 2023). [Online]. <https://www.edfagan.com/soft-magnetic-alloys/alloy-50/alloy-50-properties/>
- [25] Miranda I, Souza A, Sousa P, Ribeiro J, Castanheira EMS, Lima R, Minas G. *Properties and Applications of PDMS for Biomedical Engineering: A Review. J Funct Biomater.* 2021 Dec 21;13(1):2. doi: 10.3390/jfb13010002.
- [26] Brianne Christopher. *Smart(er) Healthcare: Designing RFID Tags for Biomedical Applications. COSMOL Blog.* April 2018 (<https://www.comsol.com/blogs/smarter-healthcare-designing-rfid-tags-for-biomedical-applications>)
- [27] Kalra S. *High Concentration Insulin. Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jan-Feb;22(1):160-163. doi: 10.4103/ijem.IJEM_300_17.
- [28] Satyaranjan Jena, Pradeep Kumar Sahu, Sushanta Kumar Mohapatra, Chapter 19 - *Efficient wireless power transfer system for biomedical applications*, Editor(s): Suman Lata Tripathi, Valentina E. Balas, S.K. Mohapatra, Kolla Bhanu Prakash, Janmenjoy Nayak, *Electronic Devices, Circuits, and Systems for Biomedical Applications*, Academic Press, 2021, Pages 405-422
- [29] Haveman JW, Logtenberg SJ, Kleefstra N, Groenier KH, Bilo HJ, Blomme AM. *Surgical aspects and complications of continuous intraperitoneal insulin infusion with an implantable pump. Langenbecks Arch Surg* 2010;395:65–71
- [30] Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. *Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):908-12. doi: 10.1097/00003246-200204000-00033.

[31] Clark TW, Jacobs D, Charles HW, Kovacs S, Aquino T, Erinjeri J, Benstein JA.
*Comparison of heparin-coated and conventional split-tip hemodialysis catheters. Cardiovasc
Intervent Radiol. 2009 Jul*

[31] FORGET DIABETES. Sito ufficiale, schede varie (Sett.2023). <https://forgetdiabetes.eu/>