



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Tuning del controllore PID:
applicazioni al Pancreas Artificiale e i
Clamp Glicemici”**

Relatore:

PROF. SIMONE DEL FAVERO

Laureando:

ALESSANDRO SPOLAOR

Matr. 1219574

Correlatore:

DOTT. JACOPO PAVAN

Anno Accademico 2021/2022

Data di Laurea: 19 Settembre 2022

Alla mia famiglia, ai miei nonni e ai miei amici.

Abstract

Per la sua epidemiologia e la sua eziologia, il diabete è stato il centro di numerose ricerche fin dalla sua scoperta, mirate alla ricerca delle cause e degli effetti sull'organismo ma soprattutto ad una terapia efficace. Lo studio si concentra su questi due aspetti, sfruttando la tecnica di controllo a catena chiusa e il controllore PID per regolare la glicemia di 10 pazienti simulati. La prima parte dello studio analizza l'applicazione del controllore PID al Pancreas Artificiale come alternativa alle somministrazioni insuliniche manuali; in particolare si concentra sul tuning personalizzato dei 3 parametri del PID (K_p , T_i , T_d) per ognuno dei 10 pazienti in silico. Lo scopo è quello di ricavare dei valori oggettivi utilizzabili in modo diretto, con piccole correzioni, per i pazienti in vivo oppure, come studio ulteriore, ricavare delle relazioni tramite regressione lineare che leghino i parametri del PID ai parametri fisiologici dei pazienti. La seconda parte dello studio analizza l'applicazione del controllore PID ai Clamp Glicemici (ipoglicemico, euglicemico, iperglicemico) come tecnica per studiare le risposte e gli effetti dell'organismo ai livelli di glicemia. Anche in questo caso l'attenzione è concentrata sul tuning del PID ottimizzato per ognuno dei 10 pazienti con gli stessi obiettivi della prima parte.

Indice

I	Pancreas Artificiale	1
1	Introduzione al Pancreas Artificiale	3
1.1	Il Diabete di tipo 1	3
1.2	La Regolazione della Glicemia come Problema di Controllo	4
1.3	Il Controllore PID	5
1.3.1	Significato delle componenti del PID	7
2	Pancreas Artificiale: Applicazione del controllore PID	9
2.1	Modello Usato per la Simulazione e Set-up Sperimentale	9
2.2	Tuning dei Parametri	10
2.2.1	Scelta di \mathcal{T}	11
2.2.2	Tuning Kp	12
2.2.3	Tuning Td	17
2.2.4	Tuning Ti	22
2.2.5	Confronti tra i Vari Tuning Trovati	25
2.3	Riassunto Risultati Tuning per più Pazienti	28
2.4	Caso a Tempo Discreto	29
2.5	Conclusioni e Possibili Upgrade	33
II	Clamp Glicemici	35
3	Introduzione ai Clamp Glicemici	37
3.1	Lo studio dei Clamp Glicemici	37
3.2	I Clamp Glicemici come Problema di Controllo	38
4	Clamp glicemici: Applicazioni del controllore PID	41
4.1	Modello Usato per la Simulazione e Set-up Sperimentale	41
4.2	PID a tempo discreto per i Clamp Glicemici	42

4.3	Tuning dei Parametri	46
4.3.1	Il Problema della Componente Derivativa	46
4.3.2	Clamp Iperglicemico	47
4.3.3	Clamp Euglicemico	51
4.3.4	Clamp Ipoglicemico	55
4.4	Risultati Finali	60
4.5	Conclusioni e Possibili Upgrade	66
	Bibliografia	69

Parte I

Pancreas Artificiale

Capitolo 1

Introduzione al Pancreas Artificiale

1.1 Il Diabete di tipo 1

Il Diabete è un disturbo metabolico che porta ad un aumento cronico dei livelli di glucosio nel sangue. Con il tempo, l'iperglicemia porta a complicazioni che possono colpire tutto l'organismo, in particolare: retinopatia, con successiva cecità se non trattata; neuropatia, che può portare a necrosi dei tessuti, soprattutto degli arti inferiori; nefropatia, con rischio di collasso renale e un aumento generale di circa il 50% di infarti e problemi cardiovascolari. Il diabete è diviso principalmente in 2 categorie: diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 1, su cui si concentra questa parte dello studio, è una condizione autoimmune provocata dalla distruzione delle beta-cellule¹ del pancreas che risulta in una deficienza quasi totale di insulina. La World Health Organization (WHO) ha stimato che il numero di persone affette da diabete nel 2030 sarà circa il doppio del 2010; questo comporterà un peso economico e sociale non indifferente sui cittadini ma anche sul sistema sanitario dei singoli paesi. [1].

Per la sua epidemiologia e la sua eziologia, il diabete è stato il centro di numerose ricerche fin' dalla sua scoperta, mirate alla ricerca delle cause ma soprattutto ad una terapia efficace. La terapia convenzionale al giorno d'oggi consiste in iniezioni sottocutanee di insulina che, insieme ad un corretto stile di vita, permette alla maggior parte dei pazienti di condurre una vita normale e di prevenire l'insorgenza delle complicazioni a lungo termine della malattia.

La somministrazione "manuale" di insulina richiede molta attenzione da parte del paziente, sia per il calcolo del bolus insulinico sia per il monitoraggio della glice-

¹le cellule più numerose del pancreas, situate nelle isole di Langerhans, ovvero la zona adibita alla produzione e secrezione dell'insulina

mia durante la giornata e soprattutto prima e dopo i pasti. A questo problematica si aggiunge il fatto che spesso i pazienti non sono completamente autosufficienti, come nel caso di anziani o bambini, e quindi richiedono un'assistenza continua per il trattamento.

Una soluzione ideata già oltre 50 anni fa è il cosiddetto **Pancreas Artificiale**. Nella pratica consiste nell'automatizzare tutti i processi della terapia che vengono fatti in modo manuale, come il monitoraggio della glicemia, il calcolo della dose di insulina e la somministrazione di essa, utilizzando algoritmi e tecniche di controllo. In questo modo viene ridotto notevolmente il disagio al paziente, e anche i possibili errori, mantenendo però la glicemia strettamente sotto controllo.

1.2 La Regolazione della Glicemia come Problema di Controllo

Il problema di mantenere la glicemia all'interno di un range di valori precedentemente definito è un problema di controllo. La variabile controllata è il livello di glucosio interstiziale acquisita da un sensore sub-cutaneo, la variabile di controllo è l'insulina somministrata dalla pompa sub-cutanea; il sistema da controllare, inoltre, è soggetto a disturbi, in questo caso il principale è il pasto. Per risolvere il problema in questo studio è stato utilizzato un controllo a catena chiusa (*Closed-Loop*), in cui l'uscita del sistema, ovvero il livello di glucosio interstiziale, è usato come ingresso per il controllore; per quanto riguarda il controllore, è stato scelto lo schema a controllore PID. Una panoramica del problema è data dalla figura 1.1.

I valori di glicemia considerati sicuri, e quindi il range di valori target di glicemia, sono nell'intervallo $[70 \frac{mg}{dl} : 180 \frac{mg}{dl}]$, detto intervallo **euglicemico**. Al disotto di $70 \frac{mg}{dl}$ si è in un regime **ipoglicemico**, con rischi di convulsioni, coma e anche la morte. Sopra i $180 \frac{mg}{dl}$ si è in un regime **iperglicemico** che, se limitato nel tempo e per valori non troppo elevati, è considerato fisiologico (ad esempio dopo i pasti) ma se duraturo può portare anch'esso a gravi danni come descritto in 1.1.

Una delle sfide di questo problema di controllo deriva dalla forte componente di saturazione che subisce l'insulina in ingresso al modello del paziente: l'insulina somministrabile può avere solo valori positivi o nulli (ovvero non può essere "tolta" insulina dal paziente).

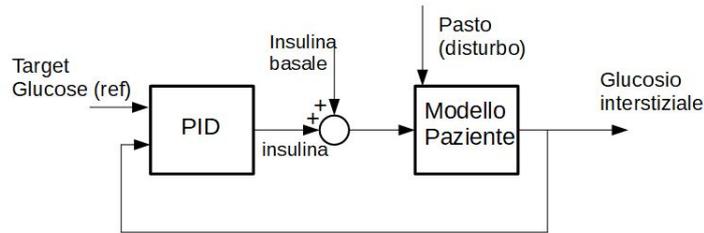


Figura 1.1: descrizione dello schema a catena chiusa studiato.

1.3 Il Controllore PID

Il controllore PID, grazie alla sua facilità di realizzazione, alla sua adattabilità e alla facile calibrazione, è una delle tecnologie di controllo più utilizzate nel settore dell'automazione. Esso è rappresentato dallo schema Simulink® nella figura 1.2.

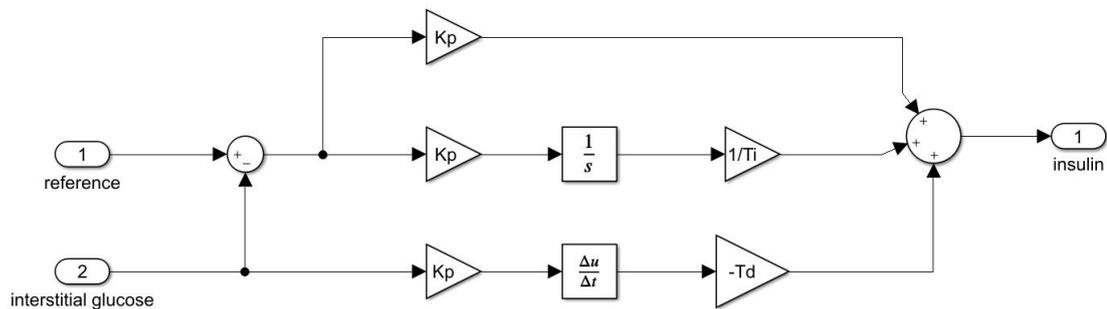


Figura 1.2: Schema del controllore, si notino le 3 parti: Proporzionale, Integrativa e Derivativa.

Le equazioni che descrivono il comportamento ingresso-uscita del PID continuo nel dominio del tempo sono riportate in (1.1). Si riconoscono le 3 componenti che compongono l'output del PID: la componente proporzionale $P(t)$, la componente integrale $I(t)$ e la componente derivativa $D(t)$.

$$\begin{aligned}
 P(t) &= K_p \cdot [ref(t) - IG(t)] \\
 I(t) &= \frac{K_p}{T_i} \cdot \int_{t_0}^{t_s} [ref(n) - IG(n)] \cdot dt \\
 D(t) &= K_p \cdot -T_d \cdot \frac{dIG(t)}{dt} \\
 PID(t) &= P(t) + I(t) + D(t)
 \end{aligned} \tag{1.1}$$

Il termine $IG(t)$ indica l'andamento nel tempo del glucosio interstiziale e $ref(t)$ l'andamento nel tempo della glicemia target. Il valore di $ref(t) - IG(t) = E(t)$ viene definito come l'errore tra il valore target di glicemia e il valore in uscita dal modello del paziente, ovvero il glucosio interstiziale rilevato dal sensore. Nella figura 1.2 e nell'equazione (1.1) la componente derivativa presenta un segno negativo poiché nelle altre due componenti l'errore è calcolato come $E(t) = ref(t) - IG(t)$, questo comporta che, al fine di mantenere una congruenza nell'azione del controllore, l'azione $P(t)$ e $I(t)$ vengano cambiate di segno. La componente $D(t)$, essendo calcolata sul valore del glucosio interstiziale, non necessita di questa modifica e quindi deve avere un segno negativo "preventivo" per mantenere il giusto segno dopo il cambio.

Passando nel dominio di Laplace, la funzione di trasferimento che riassume il comportamento del controllore PID è indicata nella formula (1.2).

$$C(s) = Kp \cdot \left(1 + \frac{1}{Ti \cdot s} + \frac{Td \cdot s}{1 + s \cdot \tau} \right) \quad (1.2)$$

Si noti la forma particolare della componente derivativa che è un'approssimazione della funzione di trasferimento ideale. Questo perché mantenendo la forma ideale $D(s) = Td \cdot s$ si avrebbe una funzione di trasferimento non propria che non è realizzabile nella realtà. La scelta del parametro τ verrà approfondita nel paragrafo 2.2.1. Un'anticipazione è l'osservazione che per τ sufficientemente piccoli e a frequenze non troppo elevate (che rientrano nel campo di frequenze di interesse) la forma approssimata può essere considerata al pari della forma ideale.

Dalle equazioni indicate in precedenza si evince come il PID operi su 3 parametri:

$$Kp, \quad Ti, \quad Td.$$

Ti è definito come **Reset rate** e Td è definito come **Derivative rate**.

Il tuning di questi parametri può essere fatto senza conoscere il modello matematico del sistema da controllare ed in modo empirico. In questo progetto è stato utilizzato il tuning per **Trial and Error**, che verrà spiegato nel paragrafo 2.2.

1.3.1 Significato delle componenti del PID

Come accennato nel paragrafo 1.3 il PID è composto da 3 componenti: Proporzionale (**P**), Integrale (**I**) e Derivativa (**D**).

La componente proporzionale somministra insulina in modo proporzionale alla differenza tra il valore target di glicemia e il valore in uscita dal modello del paziente, con la costante di proporzionalità Kp . Kp può essere considerata come “l’aggressività” del sistema alle variazioni: più Kp è elevato, più il sistema reagirà bruscamente alle variazioni della variabile controllata; aumentare troppo il valore di Kp , però, rende il sistema instabile con comparsa di oscillazioni in uscita.

La sola componente proporzionale, però, non assicura di ottenere un errore di stato stazionario nullo. Per fare ciò è necessaria una componente integrale che somministri insulina in modo proporzionale all’integrale dell’errore come indicato nella formula (1.1), con la costante di proporzionalità $Ki = \frac{Kp}{Ti}$. L’azione della componente integrale è spiegata in modo approfondito in [4]. Nel caso in esame, la componente integrale dovrebbe essere ridotta il più possibile, poiché può portare a problemi durante la fase transitoria della risposta al pasto. Infatti, come osservato in [5], successivamente al pasto la glicemia supererà il valore target per via del glucosio assorbito dal pasto e il controllore, a causa della componente integrale, reagirà causando un undershoot della glicemia.

La componente derivativa somministra insulina in modo proporzionale alla derivata della curva glicemica in uscita dal modello del paziente, con la costante di proporzionalità $Kd = Kp \cdot Td$. In questo caso la derivata viene calcolata rispetto al valore di glicemia stesso e non sull’errore poiché per variazioni rapide della glicemia target l’errore assume rapidamente un valore molto elevato, causando instabilità nel caso la derivata sia calcolata rispetto ad esso. L’azione della componente derivativa è significativa per due aspetti. Essa permette di “smorzare” la somministrazione di insulina nel caso in cui la glicemia si stia abbassando ma abbia un valore ancora superiore al target. Senza la componente derivativa, a causa dell’azione proporzionale, la somministrazione di insulina continuerebbe indipendentemente dal fatto che stia già diminuendo la glicemia, portando quindi ad una somministrazione eccessiva e quindi ad un undershoot. In aggiunta, essa porta ad un aumento ulteriore di somministrazione di insulina quando è presente una rapida crescita della glicemia, limitando quindi l’overshoot.

Capitolo 2

Pancreas Artificiale: Applicazione del controllore PID

2.1 Modello Usato per la Simulazione e Set-up Sperimentale

La prima parte del progetto consiste nell'applicare il modello di controllore PID per il controllo della glicemia di 10 pazienti *in silico* affetti da diabete di tipo 1, con età compresa tra 27 e i 70 anni, peso corporeo tra i 45 Kg e 89 Kg e altezza tra 153 cm e 179,5 cm .

Per il modello del paziente, dei sensori e della pompa di insulina è stato usato il simulatore descritto in [3], accettato nel 2008 dalla Food and Drug Administration (FDA) come valida alternativa ai trial *in vivo* sugli animali per testare nuovi algoritmi di controllo della glicemia. L'ambiente sperimentale è descritto in modo approssimato dalla figura 2.1.

Il modello *in silico* del paziente descrive l'andamento della glicemia di un soggetto affetto da diabete di tipo 1 dopo la somministrazione di un pasto. Il tempo di simulazione è stato impostato per 1200 minuti; l'inizio del pasto è impostato a 240 minuti dall'inizio della simulazione, con una durata di 15 minuti, ed è riassunto con 80 g di carboidrati. I parametri demografici dei vari pazienti (G_b^1 , Insulina basale, peso, età, altezza, CR^2) variano tra i pazienti per simulare la variabilità inter-paziente osservata nella realtà, in modo da predisporre uno studio più vale-

¹ G_b : Basal Glucose, ovvero il livello di glucosio che viene raggiunto quando il paziente è in equilibrio, ovvero in assenza di disturbi e somministrando insulina basale.

²CR: Insulin-to-Carb Ratio, ovvero quanti grammi di glucosio possono essere assunti in modo che 1 unità di insulina a rapido-effetto basti a mantenere la glicemia entro livelli sicuri.

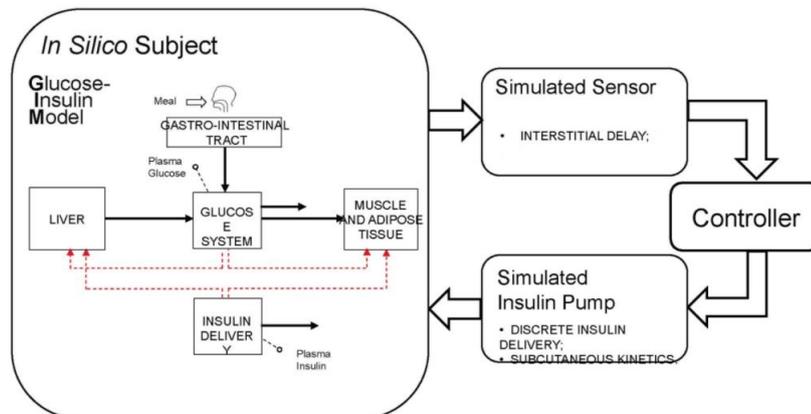


Figura 2.1: Schema descrittivo del set-up sperimentale preso da [3].

vole e realistico del problema di controllo. Il segnale di reference per la glicemia, ovvero i valori di glicemia che idealmente il sistema dovrebbe seguire, è impostato all'istante di inizio della simulazione come il valore di G_b del paziente e al tempo di simulazione $t = 120 \text{ min}$ viene portato a $120 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$, mantenendolo costante per il resto della simulazione.

Il modello implementa anche alcune non-idealità che sono presenti nel problema di controllo *in vivo*. Primo fra tutti il fatto che l'insulina non può essere “tolta” dal paziente ma solo somministrata, quindi può avere solo valori non negativi; inoltre è posto come limite massimo di somministrazione $60 \frac{U}{h}$, rappresentativo del limite tecnologico delle pompe insuliniche al tempo della creazione del simulatore. Per simulare la saturazione dei valori di insulina è posto un blocco Simulink® dedicato tra l'output insulinico del controllore e l'ingresso del modello del paziente. Sono implementati anche i processi di ingestione e assorbimento del glucosio con i conseguenti delay tra l'assunzione del pasto e l'aumento della glicemia, poiché esso viene somministrato al paziente per via orale e non endovenosa. Per completare le non-idealità, vengono implementate anche le cinetiche di azione dell'insulina e del glucosio con conseguente delay tra la somministrazione insulinica e il suo effetto sulla glicemia.

2.2 Tuning dei Parametri

Come anticipato nell'introduzione, il controllore utilizzato nel problema di controllo indicato nella figura 2.1 è il controllore PID. Per il tuning dei 3 parametri caratteristici del PID, descritti nella sezione 1.3.1 è stata utilizzata la tecnica per *Trial and Error*. Essa consiste in un metodo euristico di taratura composto da

successive prove di valori dei parametri, sempre più mirate, fino ad ottenere una risposta ottimale secondo le specifiche volute. In particolare il processo utilizzato è stato:

1. scelta di valori interessanti di Kp con $Td = 0$ e $Ti = \infty$, ad esempio un Kp medio, un Kp più aggressivo ed un Kp più debole.
2. tuning ottimale di Td per i vari valori di Kp trovati in precedenza, con $Ti = \infty$.
3. tuning di Ti con Kp e Td trovati in precedenza.

Il processo va ripetuto per ogni paziente, per avere un tuning ottimale in base ai parametri fisiologici. Nei paragrafi 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4 verrà utilizzato come soggetto il paziente 3. Per τ è stato fatto un unico tuning per tutti i pazienti, infatti dipende da specifiche relative al modello del sistema da controllare e da parametri generali sulle bande di frequenza dei segnali biologici che non variano tra i vari pazienti. Un vincolo aggiuntivo scelto nello studio per il processo di tuning dei parametri descritto nei paragrafi seguenti, è stato quello di imporre come limite minimo di glicemia $100 \frac{mg}{dl}$, per mantenere un buon margine di sicurezza rispetto al valore minimo accettabile di $70 \frac{mg}{dl}$, vista la pericolosità dell'ipoglicemia. Per il limite massimo non è stato scelto nessun vincolo preciso se non quello di limitare il picco iperglicemico il più possibile relativamente alla risposta fisiologica dei pazienti.

2.2.1 Scelta di \mathcal{T}

Come anticipato nell'equazione (1.2), la funzione di trasferimento della componente derivativa approssimata è $D(s) = \frac{Td \cdot s}{1+s \cdot \tau}$.

Come si può vedere dalla figura 2.2 e dalla $D(s)$, l'approssimazione è ottima per basse frequenze³ e per valori piccoli di τ . Una scelta troppo piccola di τ , però, comporta anche una maggiore amplificazione delle alte frequenze (che di solito sono occupate da rumore dei sensori) per via del comportamento molto simile ad un passa alto con frequenza di taglio pari a $\frac{1}{\tau}$. Per questo motivo è tipico scegliere $\frac{1}{\tau}$ poco più grande della banda del sistema, in modo da avere un giusto trade-off tra approssimazione della derivata e amplificazione del rumore.

³che sono anche le frequenze di interesse del modello.

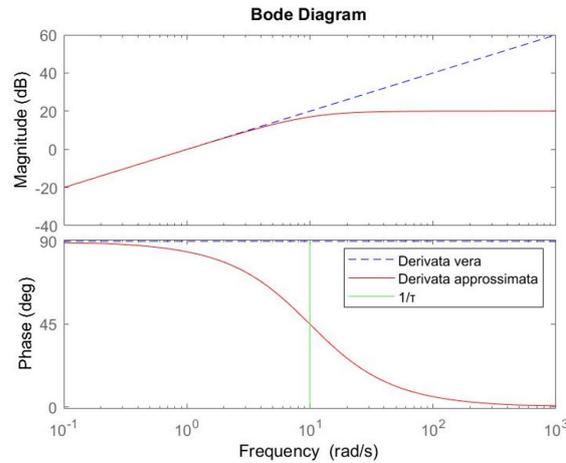


Figura 2.2: Confronto tra diagrammi di Bode del modulo e della fase della $D(s)$ vera e approssimata. Per questo esempio è stato scelto $\frac{1}{\tau} = 10$.

Per lo studio è stato scelto $\tau=0.1$ che corrisponde alla frequenza di taglio di $f = 10 \text{ min}^{-1}$, questo valore risulta essere un buon compromesso poiché i fenomeni biologici in esame hanno frequenze dell'ordine dei mHz e il rumore dei sensori, non essendo presente nella simulazione, non crea problemi.

2.2.2 Tuning Kp

Come sottolineato in [1], un aspetto fondamentale da considerare per il tuning di Kp è il ritardo tra la somministrazione sub-cutanea di insulina e l'inizio del suo effetto fisiologico. Questo delay porta alla necessità di progettare un controllore con un'aggressività limitata per evitare somministrazioni eccessive con conseguente undershoot; questo si ripercuote negativamente sulla reattività del PID che potrebbe reagire in maniera troppo debole ai picchi iperglicemici dopo i pasti senza mitigarli in modo efficace. Una possibile soluzione potrebbe essere l'introduzione di una componente di *feedforward* al controllore, come verrà descritto nel paragrafo 2.5.

Il primo passo per il tuning di Kp consiste nell'effettuare una simulazione con $Td = 0$, $Ti = \infty$ e Kp in un intervallo molto ampio e poco fitto, per individuare l'ordine di grandezza del parametro. La figura 2.3 mostra l'uscita insulinica dal PID e la curva glicemica in uscita dal sistema per Kp nell'intervallo $[10^{-4} \ 10^{-3} \ 10^{-2} \ 10^{-1}]$.

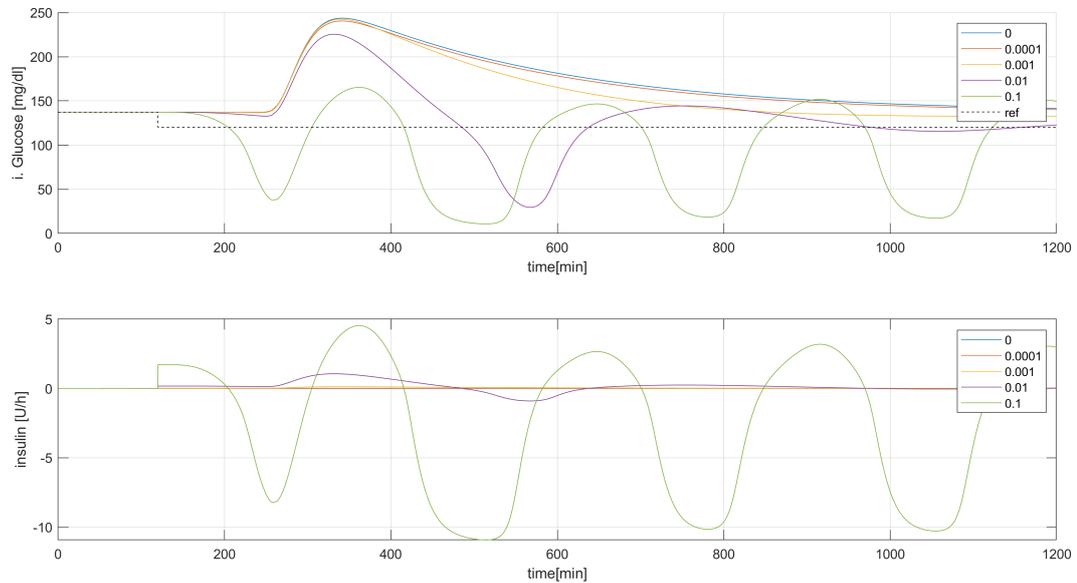


Figura 2.3: in alto: risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $Td = 0$, $Ti = \infty$ e Kp nell'intervallo $[10^{-4} \ 10^{-3} \ 10^{-2} \ 10^{-1}]$.

Dal grafico è evidente che per $Kp = 10^{-1}$ il sistema diventa instabile, con comparsa di oscillazioni. Per $Kp < 10^{-3}$ l'azione di controllo è troppo debole e non esplica la sua funzione. Invece per $Kp = 10^{-2}$ l'aggressività è troppo elevata con un picco ipoglicemico pericoloso. I valori utili al problema di controllo sono tra 10^{-3} e 10^{-2} , quindi viene ispezionato questo intervallo con un passo minore.

La figura 2.4 mostra l'uscita insulinica dal PID e la curva glicemica in uscita dal sistema per Kp nell'intervallo $[10^{-3} : 2 \cdot 10^{-3} : 10^{-2}]$.

Un primo valore da indagare ulteriormente è $Kp = 0.009$, rappresentativo di un controllore con un'aggressività abbastanza elevata, infatti porta ad un picco ipoglicemico sotto i $50 \frac{mg}{dl}$.

Per trovare altri valori da indagare, rappresentativi di un controllore con un'azione più delicata, viene ispezionato un intervallo più concentrato attorno a $Kp = 5 \cdot 10^{-3}$.

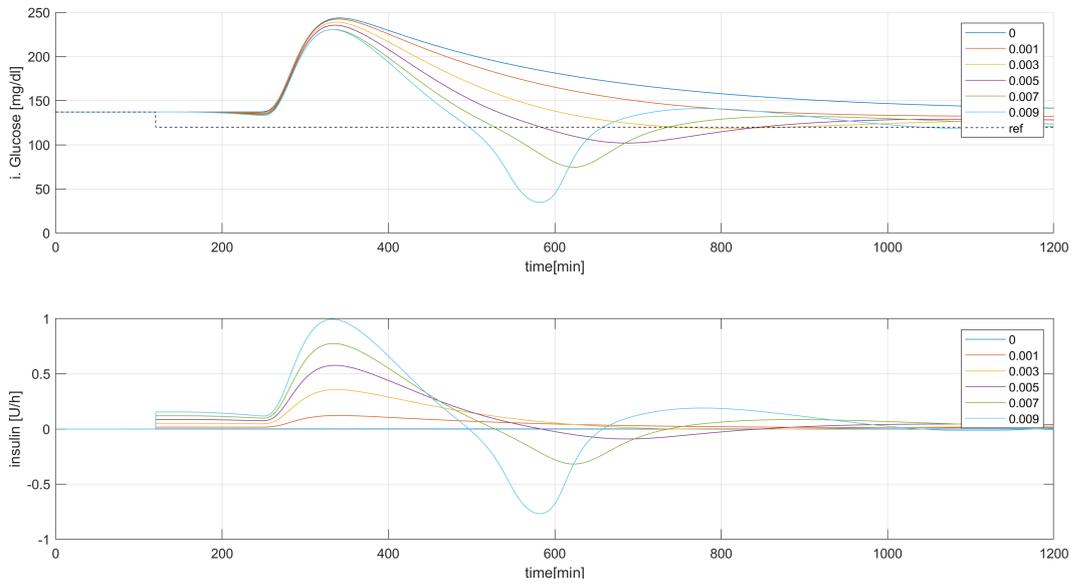


Figura 2.4: in alto: risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $Td = 0$, $Ti = \infty$ e Kp nell'intervallo indicato.

La figura 2.5 mostra l'uscita insulinica dal PID e la curva glicemica in uscita dal sistema per Kp nell'intervallo $[3 \cdot 10^{-3} : 10^{-3} : 7 \cdot 10^{-3}]$.

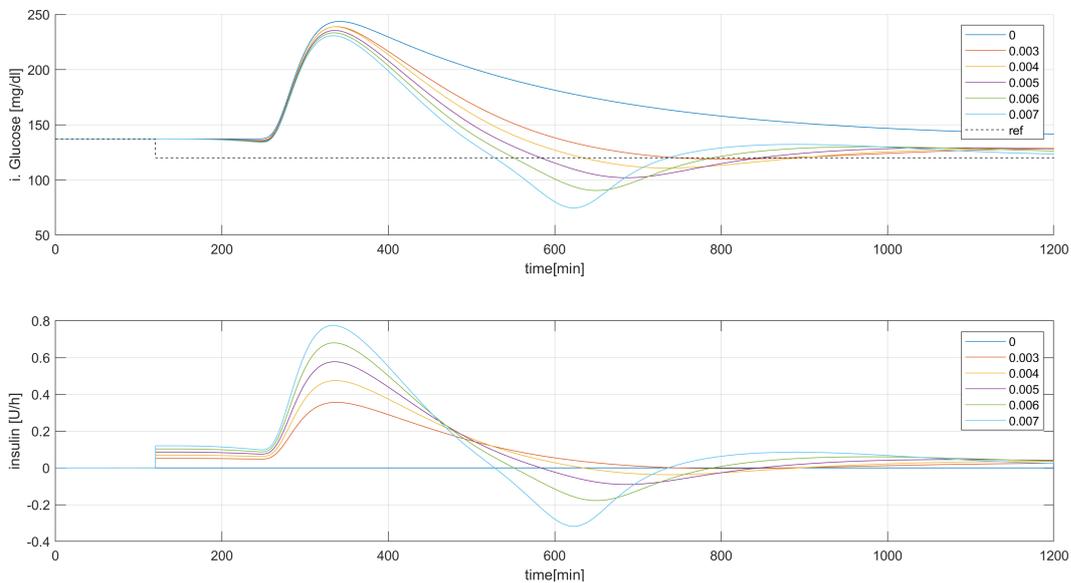


Figura 2.5: in alto: risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $Td = 0$, $Ti = \infty$ e Kp nell'intervallo indicato.

Dalla figura 2.5 si può notare che altri possibili valori da indagare sono $Kp = 0.0053$ e $Kp = 0.0034$, rappresentativi un controllore con un'aggressività rispettivamente medio-bassa e bassa.

Facendo un'ulteriore simulazione in un intervallo ancora più fitto, come descritto dalla figura 2.6, è ragionevole indagare anche $Kp = 0.0073$, come rappresentazione di un controllore con un'aggressività media, ovvero con un giusto compromesso tra reattività e un livello minimo di glicemia provocato poco sotto i $100 \frac{mg}{dl}$.

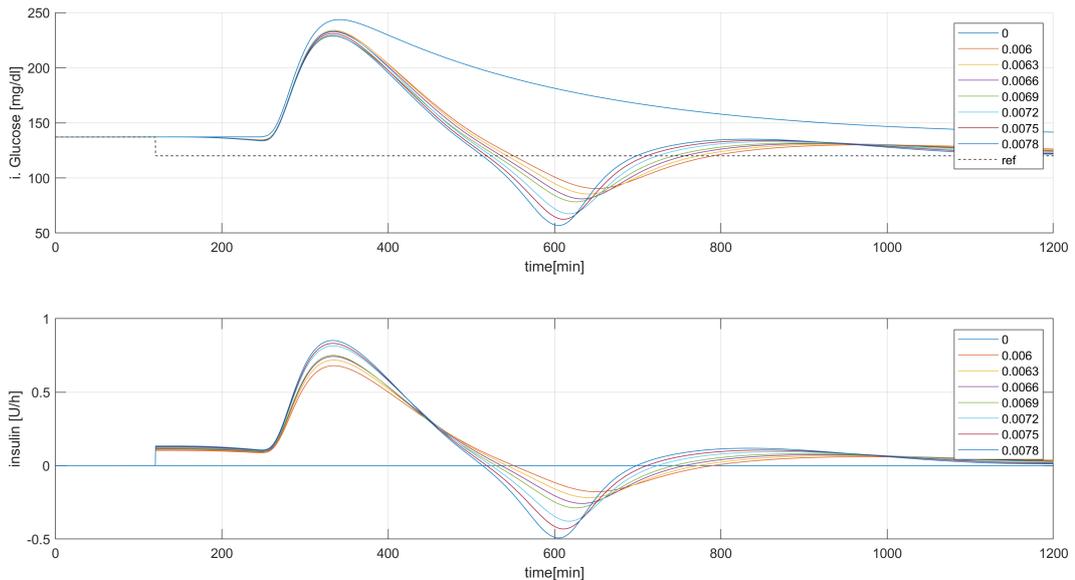


Figura 2.6: in alto: Risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $Td = 0$, $Ti = \infty$ e Kp nell'intervallo $[6 \cdot 10^{-3} : 3 \cdot 10^{-4} : 8 \cdot 10^{-3}]$.

Vengono presentati ora, nelle figure 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, i plot, nell'ordine indicato, di

- alto: curva glicemica in uscita dal sistema,
- medio: uscita insulinica dal PID,
- basso: contributi insulinici delle singole componenti del PID,

per ognuno dei valori di Kp individuati in precedenza. Essendo i plot eseguiti considerando il controllore come puramente proporzionale, l'unica componente che contribuisce all'uscita insulinica del PID sarà quella proporzionale indicata da P, come si può notare dalle figure.

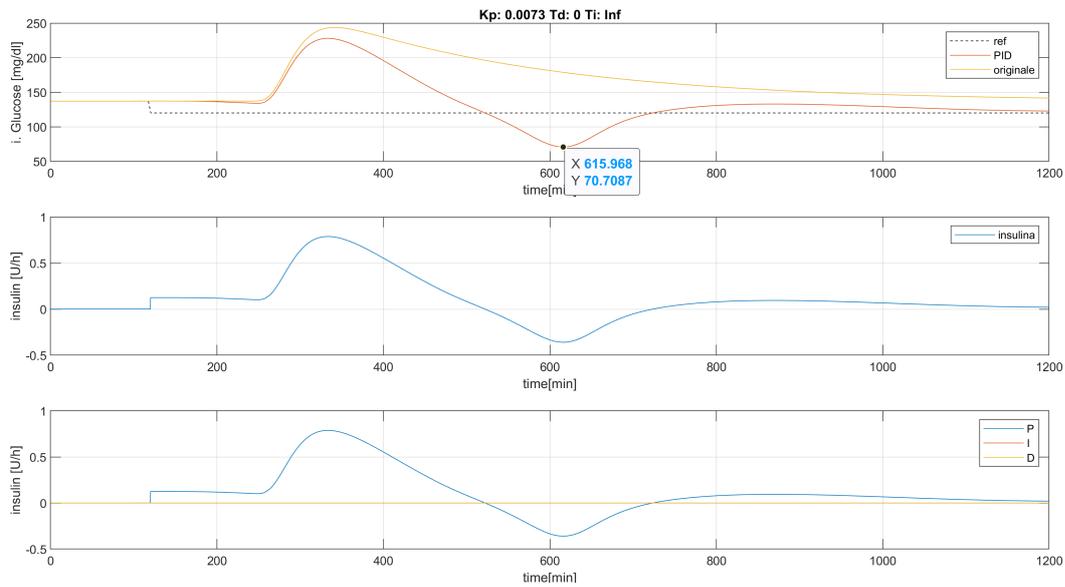


Figura 2.7: Plot con azione del controllore puramente proporzionale e $Kp = 0.0073$.

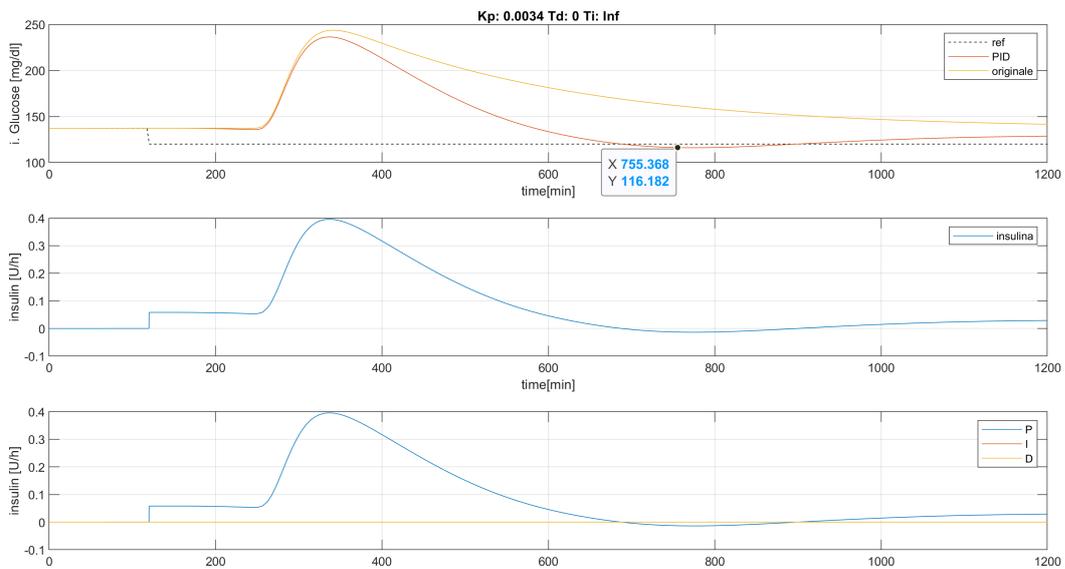


Figura 2.8: Plot con azione del controllore puramente proporzionale e $Kp = 0.0034$.

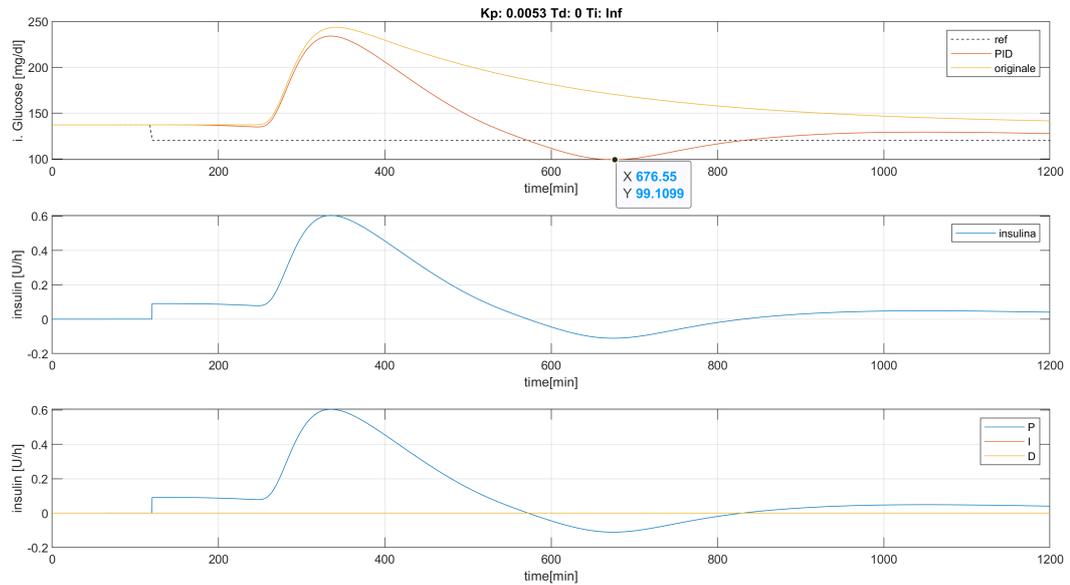


Figura 2.9: Plot con azione del controllore puramente proporzionale e $K_p = 0.0053$.

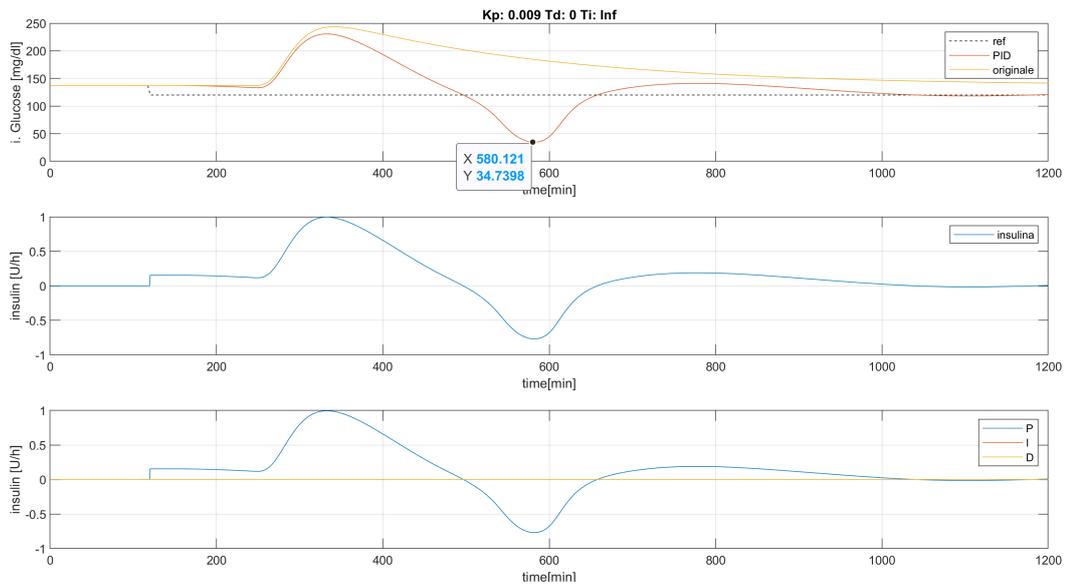


Figura 2.10: Plot con azione del controllore puramente proporzionale e $K_p = 0.009$.

2.2.3 Tuning T_d

Nel paragrafo 2.2.2 sono stati individuati i valori interessanti di K_p , ovvero:

$K_p = 0.0073$ e $K_p = 0.0053$ (aggressività controllore media)

$K_p = 0.0034$ (aggressività controllore bassa)

$K_p = 0.009$ (aggressività controllore alta)

In questo paragrafo viene analizzata la procedura per la scelta di Td , considerando il controllore come PD ovvero con attive la componente proporzionale e quella derivativa. Per la componente proporzionale verrà tenuto costante il valore di Kp con cui si sceglie di proseguire; per Td invece verranno esplorati vari valori analogamente a quanto fatto per Kp nel paragrafo 2.2.2. L'obiettivo per il tuning di Td sarà quello di avere un giusto *trade-off* tra reattività e limitare i picchi di ipo e iper glicemia secondo le specifiche illustrate alla fine del paragrafo 2.1. Come esempio nel paragrafo verrà usato $Kp = 0.0073$, per gli altri valori di Kp il procedimento è analogo.

Si procede prima con un intervallo abbastanza ampio e con valori poco fitti, scelto in maniera euristica, ovvero $Td = [1 : 60 : 700]$, ottenendo il risultato in figura 2.11.

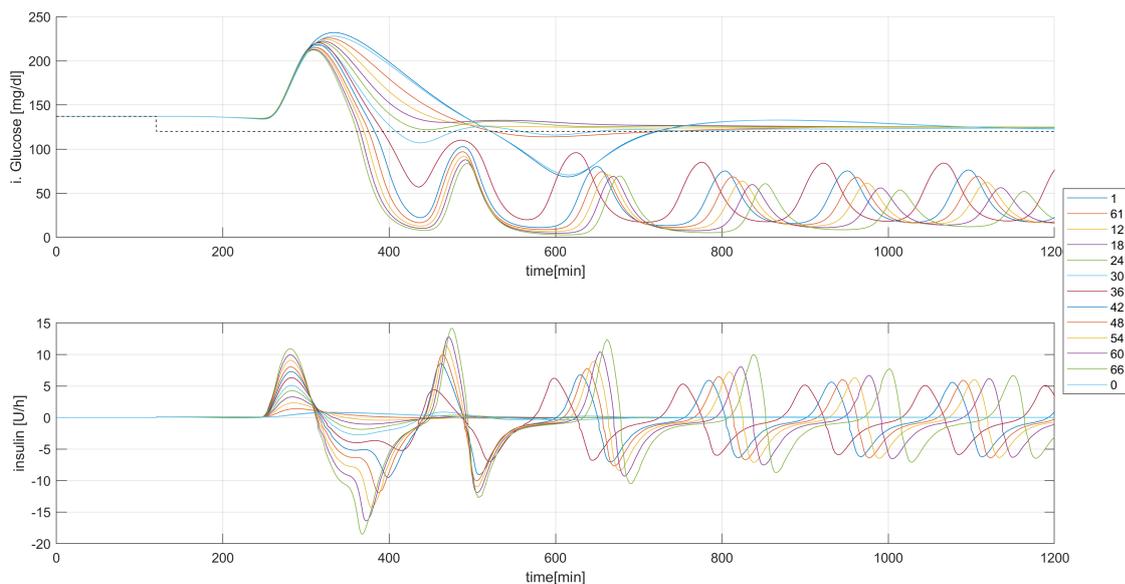


Figura 2.11: in alto: Risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $Kp = 0.007$, $Ti = \infty$ e Td nell'intervallo indicato.

Si può notare che per valori maggiori o uguali a $Td = 361$ il sistema diventa instabile con comparsa di oscillazioni. I valori di Td che forniscono un'uscita che rispetti le specifiche richieste sono tra $Td = 241$ e $Td = 361$, vengono provati quindi dei valori più fitti in questo intervallo.

La figura 2.12 illustra i risultati ottenuti con $Td = [240 : 10 : 340]$.

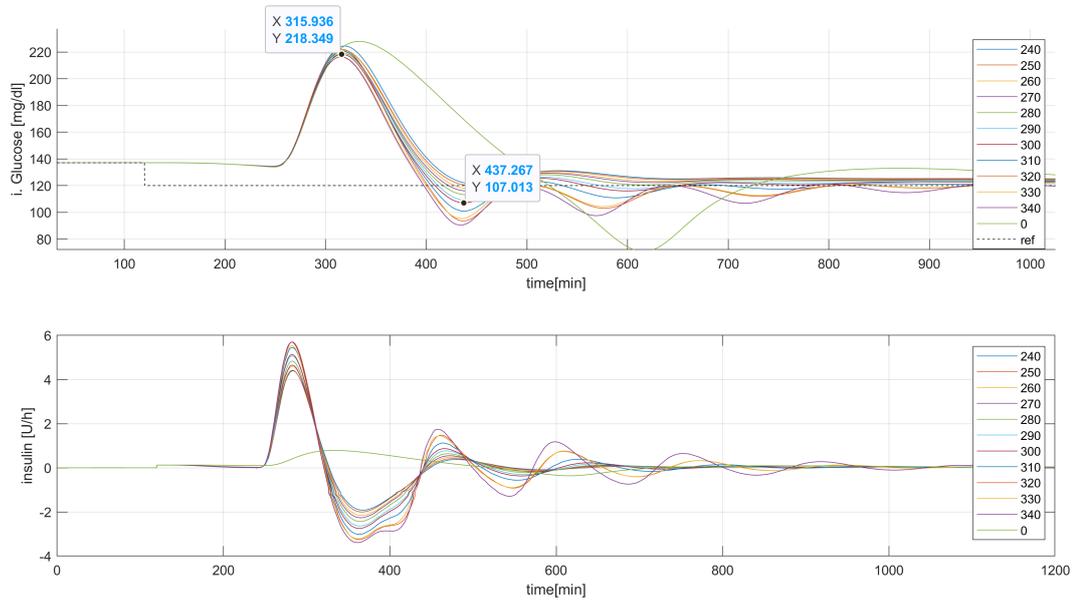


Figura 2.12: in alto: Risposta glicemica del sistema. In basso: valori di insulina in uscita dal PID. Entrambi con $K_p = 0.0073$, $T_i = \infty$ e T_d nell'intervallo indicato. Vengono evidenziati i valori di massimo e minimo per la glicemia con $T_d = 300$.

Il valore scelto è $T_d = 300$, infatti fornisce una buona reattività del sistema e i valori di picco minimo di glicemia ($107 \frac{mg}{dl}$) e di picco massimo ($218 \frac{mg}{dl}$) sono all'interno delle specifiche volute. Inoltre il valore massimo di glicemia che si ha con $T_d = 300$ è minore di quello che si ottiene con altri valori più aggressivi.

Per gli altri valori di K_p i risultati sono sintetizzati dalla tabella sottostante:

K_p	T_d
0.0073	300
0.0053	460
0.0034	750
0.009	230

Vengono presentati ora, nelle figure 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, i plot dei risultati ottenuti con il valore di T_d ottimale per ogni K_p indicato all'inizio del paragrafo, con le stesse modalità dei grafici analoghi nel paragrafo 2.2.2. Come detto nel paragrafo 1.3.1 e confermato dalle figure, la componente derivativa è la preponderante. In questi plot la curva denominata come “originale” corrisponde ad un controllore puramente proporzionale con valore di K_p indicato.

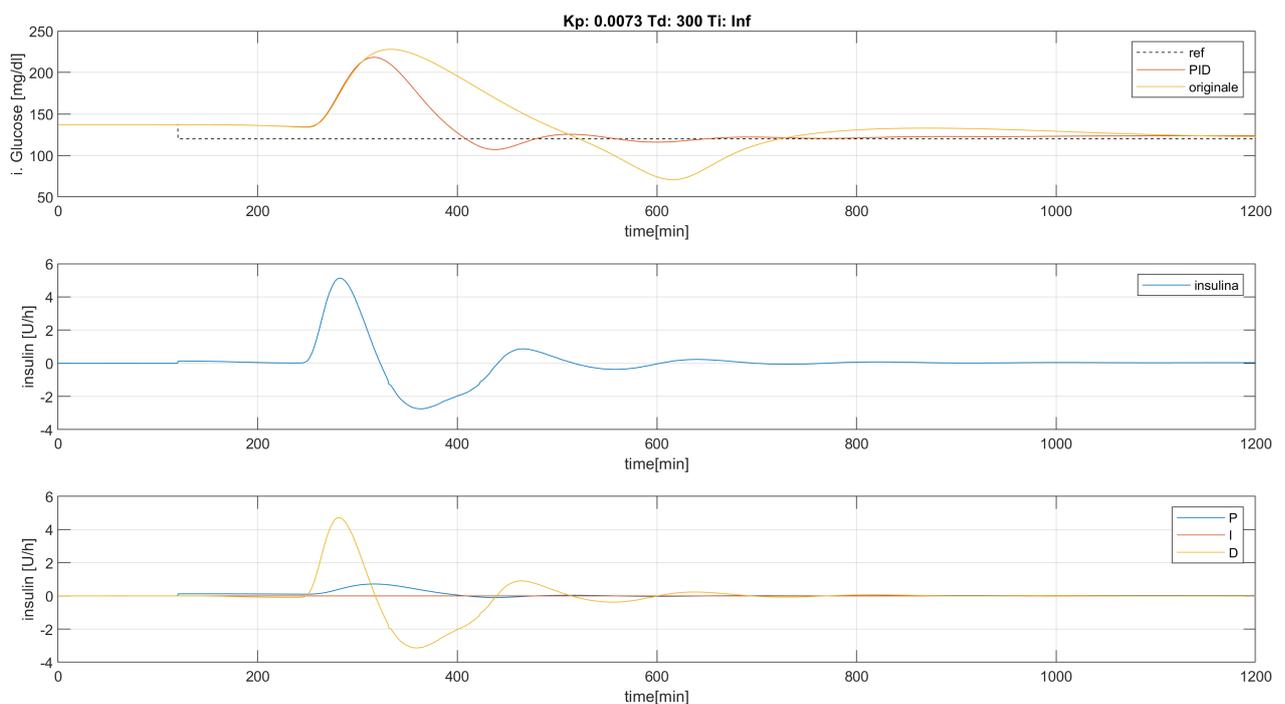


Figura 2.13: Plot con azione del controllore proporzionale-derivativa (PD) con $K_p = 0.0073$ e $T_d = 300$.

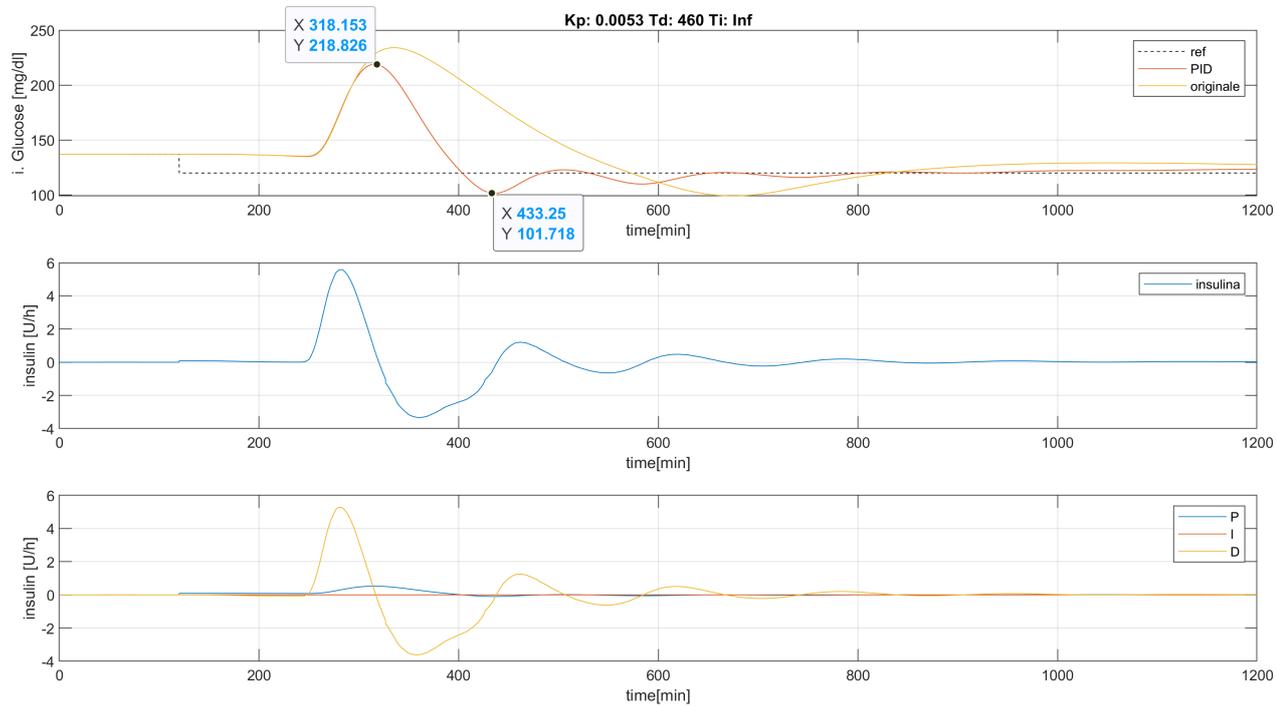


Figura 2.14: Plot con azione del controllore proporzionale-derivativa (PD) con $K_p = 0.0053$ e $T_d = 460$.

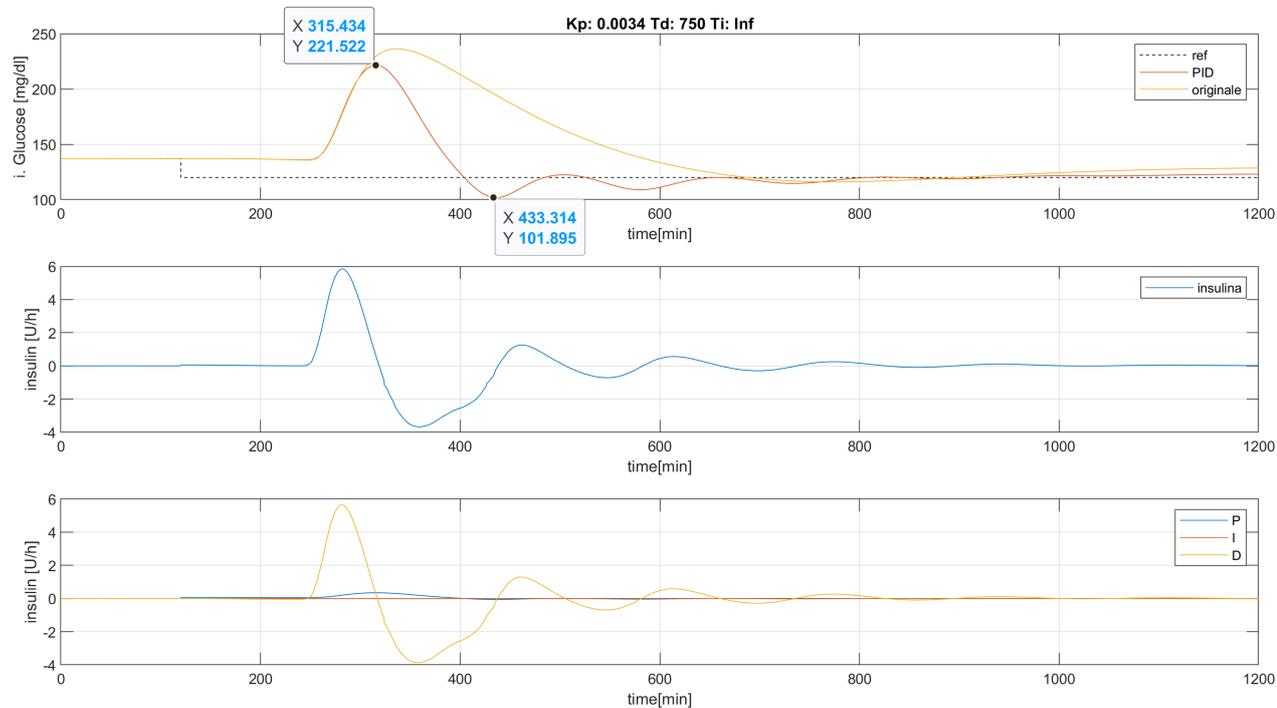


Figura 2.15: Plot con azione del controllore proporzionale-derivativa (PD) con $K_p = 0.0034$ e $T_d = 750$.

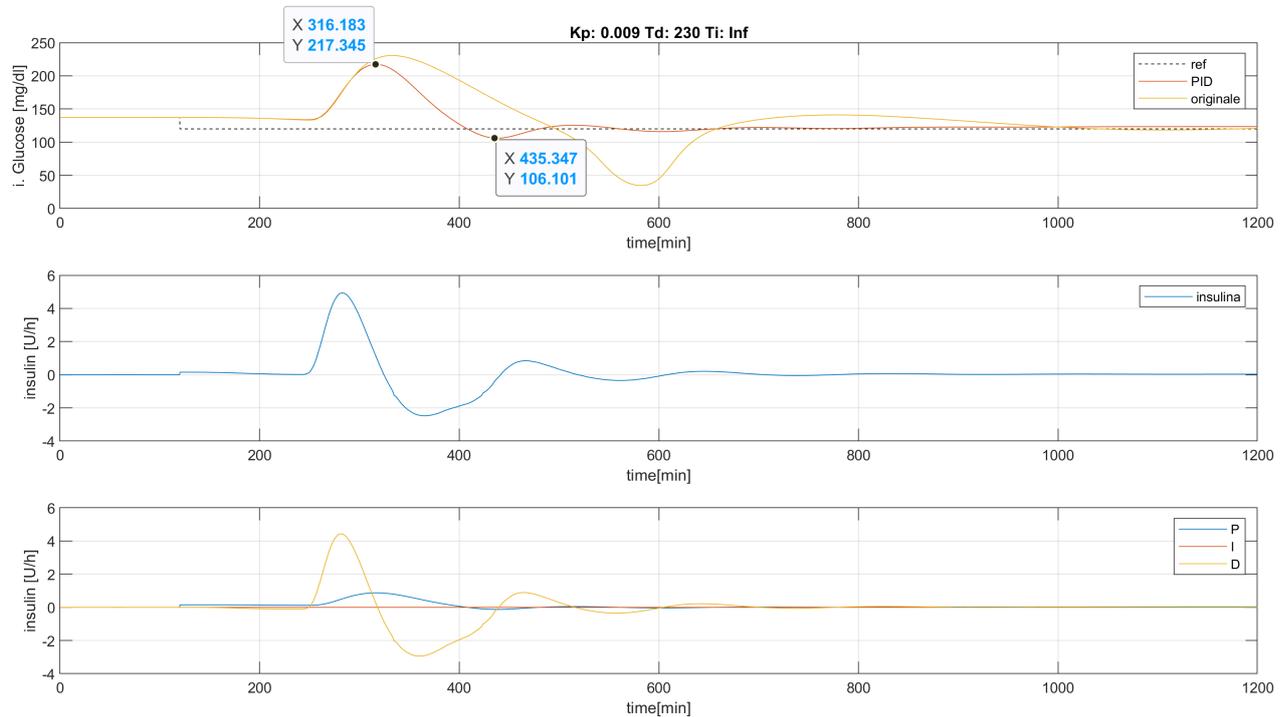


Figura 2.16: Plot con azione del controllore proporzionale-derivativa (PD) con $K_p = 0.009$ e $T_d = 230$.

2.2.4 Tuning T_i

Come anticipato in 1.3.1 il contributo della componente integrale deve essere minimo rispetto alle altre 2 componenti. Per fare questo, visto la forma della funzione di trasferimento data dall'equazione (1.2), il valore di T_i dovrà essere abbastanza elevato. Anche in questo caso verrà utilizzata per la spiegazione solo la combinazione $T_d = 300$ e $K_p = 0.0073$ tra quelle trovate al paragrafo 2.2.3, per le altre il ragionamento sarà identico.

In modo analogo a quanto fatto per gli altri parametri, la prima simulazione sarà con un intervallo molto ampio per T_i . La figura 2.17 mostra la curva glicemica in uscita dal sistema e l'uscita insulinica dal PID, per $K_p = 0.0073$, $T_d = 301$ e $T_i = [100 : 200 : 9000]$.

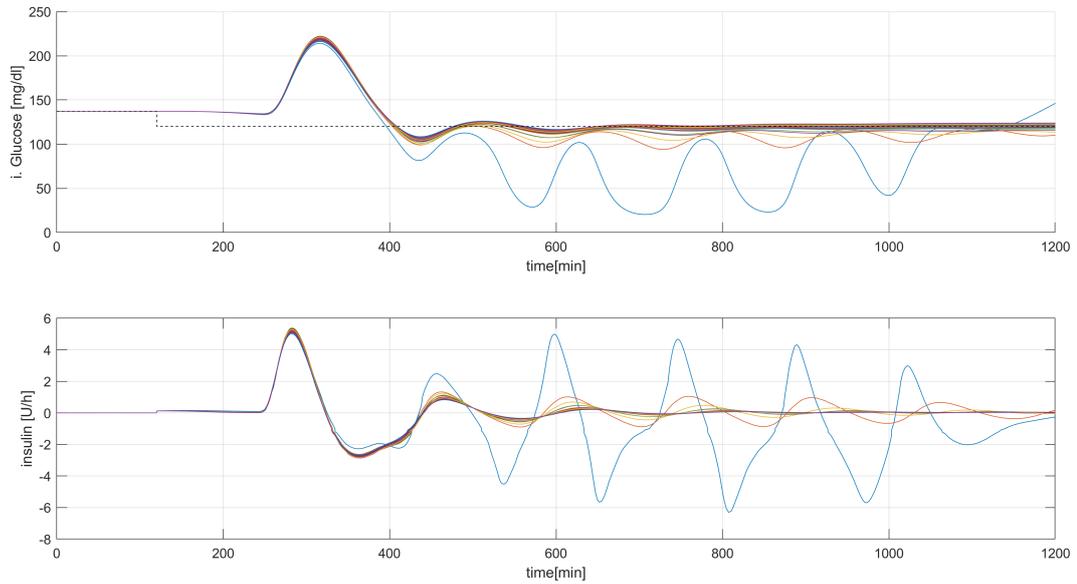


Figura 2.17: Plot con azione del controllore PID con $K_p = 0.0073$, $T_d = 300$ e $T_i = [100 : 200 : 9000]$, la legenda non viene riportata per problematiche di spazio nella figura ma risulta superflua viste le prestazioni molto simili tra loro.

Si può notare come l'azione integrale abbia poca influenza sul controllo della glicemia e, anzi, per valori di T_i bassi, quando l'azione integrale diventa più marcata, porta ad instabilità e/o ad un peggioramento del controllo.

Compiendo un'ulteriore prova con un intervallo più concentrato e fitto per T_i , ovvero $T_i = [2000 : 600 : 9000]$, viene evidenziato ulteriormente come la maggior parte dei valori porti a prestazioni peggiori rispetto ad avere un controllore PD (quindi con $T_i = \infty$).

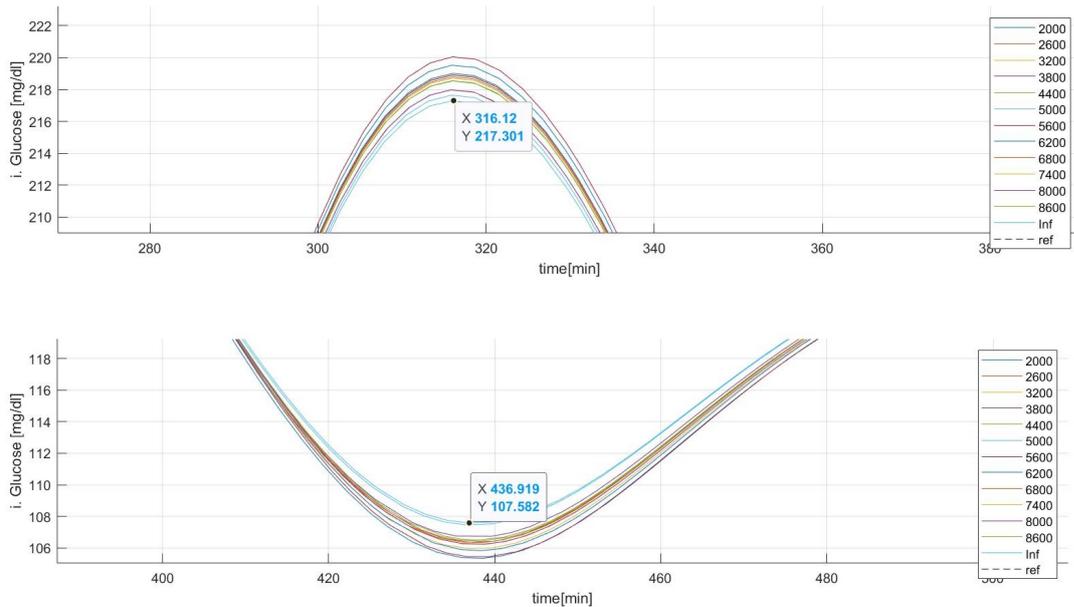


Figura 2.18: Picchi massimi e minimi di glicemia per $K_p = 0.0073$, $T_d = 300$ e $T_i = [2000 : 600 : 9000]$.

Come si vede dalla figura 2.18, con il valore scelto: $T_i = 5000$, il picco massimo e minimo di glicemia in uscita dal sistema si discosta di poco dal caso con $T_i = \infty$ ideale e, anzi, confrontando con la figura 2.12, si può notare un lievissimo abbassamento del picco massimo.

Per le altre combinazioni di T_d e K_p , i valori di T_i ottimali sono sintetizzati dalla tabella sottostante:

K_p	T_d	T_i
0.0073	300	5000
0.0053	460	8000
0.0034	750	2600
0.009	230	3200

2.2.5 Confronti tra i Vari Tuning Trovati

Nei paragrafi precedenti è stato illustrato il processo per trovare più possibili combinazioni di valori dei 3 parametri del PID. Tutte queste combinazioni sono riferite al tuning del PID per il controllo della glicemia del paziente 3. L'ultimo passo consiste nel confrontare le varie combinazioni per individuare quella ottimale. Le combinazioni di valori sono riassunte nella tabella sottostante:

K_p	T_d	T_i
0.0073	300	5000
0.0053	460	8000
0.0034	750	2600
0.009	230	3200

E dai plot riassuntivi delle figure 2.19, 2.20.

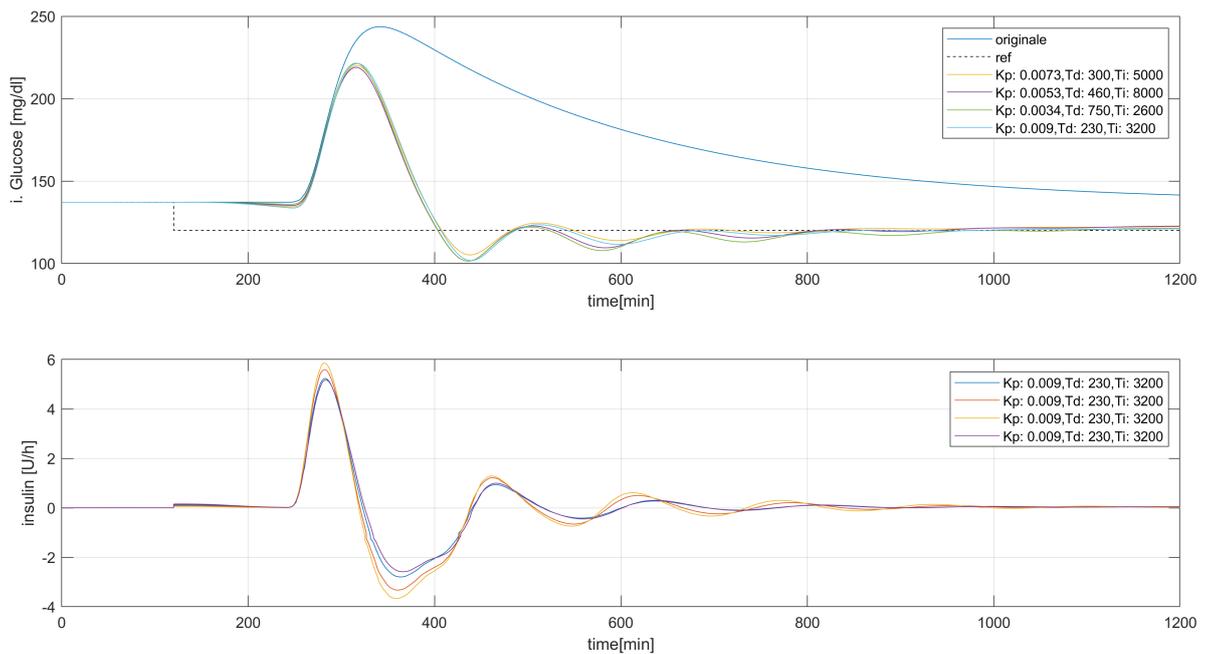


Figura 2.19: Grafici dell'uscita insulinica dal PID e dell'uscita glicemica dal sistema per le varie combinazioni di parametri.

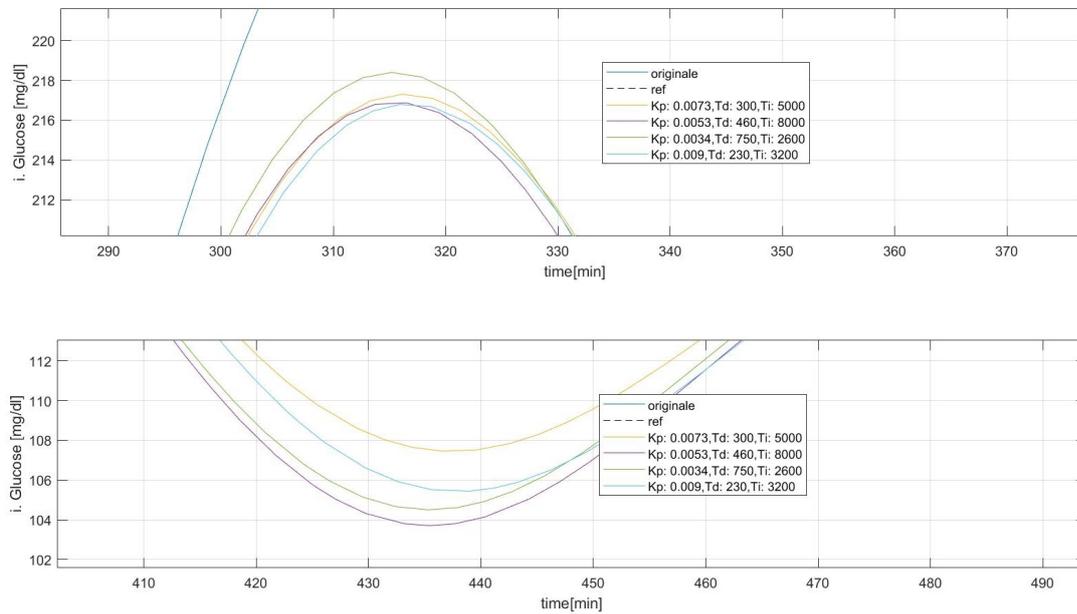


Figura 2.20: Picchi massimi e minimi di glicemia per le varie combinazioni di parametri. Sopra: picco massimo, sotto: picco minimo.

Le prestazioni ottimali di controllo della glicemia per il paziente 3 sono date da $K_p = 0.0053$, $T_d = 460$, $T_i = 8000$. Con questo tuning si riesce a limitare il picco massimo di glicemia sotto i $220 \frac{mg}{dl}$ e il picco minimo sopra i $100 \frac{mg}{dl}$, rispettando le specifiche definite al paragrafo 2.1. Inoltre il tuning fornisce una reattività del sistema discreta riportando la glicemia in valori di sicurezza, sotto i $150 \frac{mg}{dl}$, partendo dal picco massimo dato dal pasto, in circa un'ora.

La figura 2.21 offre una panoramica del risultato ottenuto per il paziente 3 con: un confronto dell'uscita dal sistema con e senza l'azione di controllo (in alto), l'uscita insulinica totale dal PID (in mezzo) e i singoli contributi delle componenti del PID (in basso); vengono anche evidenziati i massimi e minimi assoluti delle due uscite.

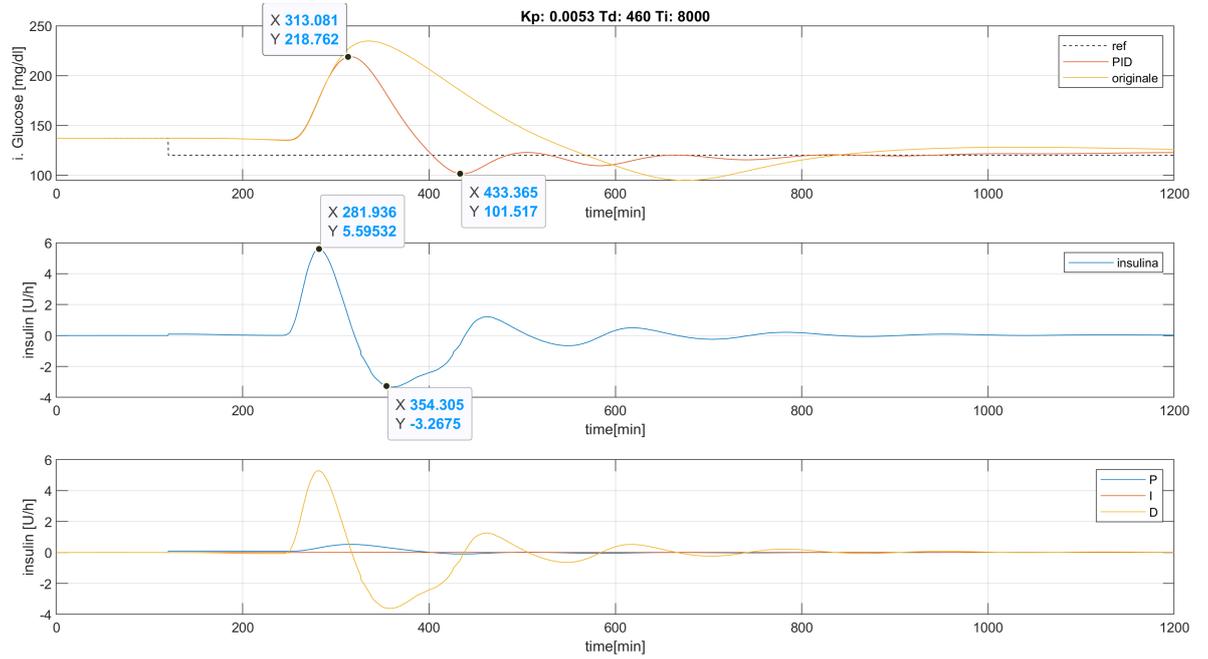


Figura 2.21: Panoramica del risultato ottenuto per il paziente 3.

2.3 Riassunto Risultati Tuning per più Pazienti

Applicando il procedimento descritto nel paragrafo 2.2 per tutti i 10 pazienti si ottengono i risultati descritti dalla tabella 2.1 e dalla figura 2.22.

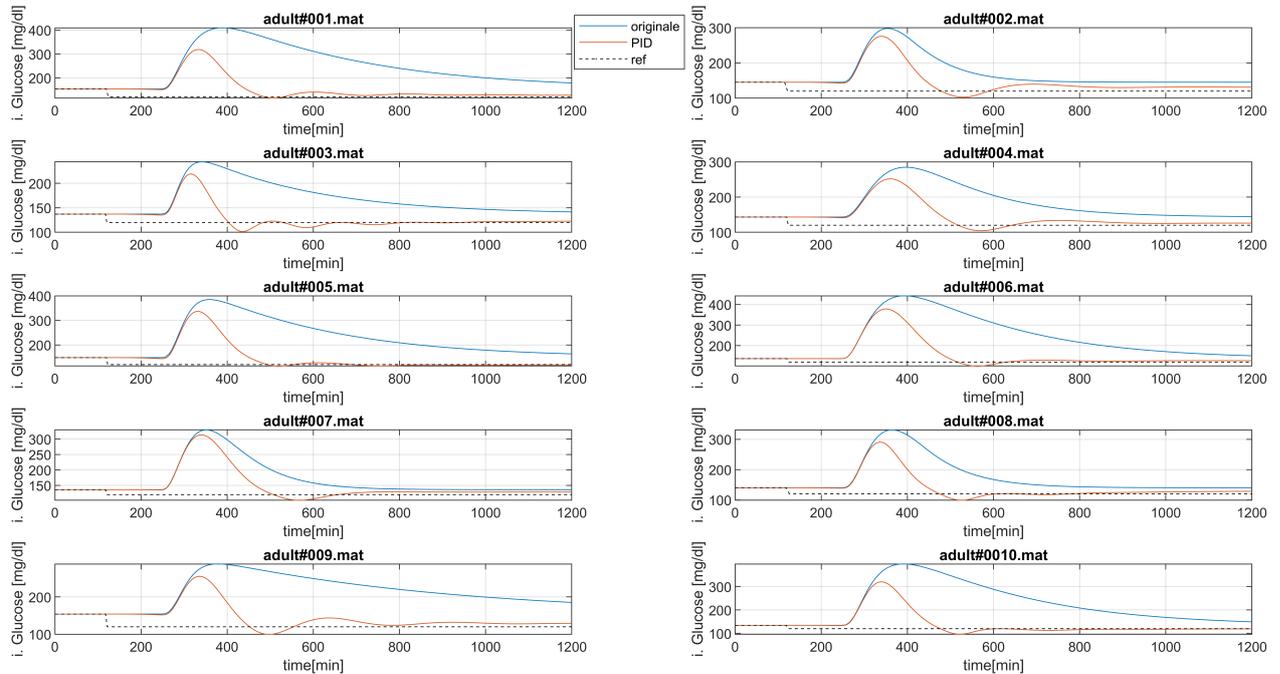


Figura 2.22: Riassunto dei risultati per i vari pazienti con i confronti tra l'andamento della glicemia in uscita dal sistema con e senza azione di controllo.

Paziente	K_p	T_d	T_i
1	0.006	470	3800
2	0.009	111	5000
3	0.0053	460	8000
4	0.0077	181	5100
5	0.013	127	3400
6	0.0022	935	3200
7	0.011	183	8000
8	0.0075	421	2600
9	0.003	661	9200
10	0.004	541	2000

Tabella 2.1: Tabella riassuntiva con i valori dei 3 parametri del PID per ognuno dei 10 pazienti.

Possiamo considerare abbastanza soddisfacenti i tuning ottenuti infatti, ad eccezione di alcuni pazienti, l'azione di controllo riesce a limitare il picco iperglicemico sotto i $300 \frac{mg}{dl}$. La reattività è discreta pur non essendo presenti undershoot con valori di glicemia al di sotto di $100 \frac{mg}{dl}$ come da specifiche scelte inizialmente.

Per i pazienti 5, 6, 7 l'azione di controllo è risultata meno efficace a causa di un'insulino-resistenza maggiore dei soggetti, con un conseguente valore di glicemia massima oltre i $300 \frac{mg}{dl}$ che però si riporta a valori sicuri entro 2 ore per tutti i pazienti.

La distribuzione dei valori dei vari parametri è illustrata attraverso il *boxplot* della figura 2.23.

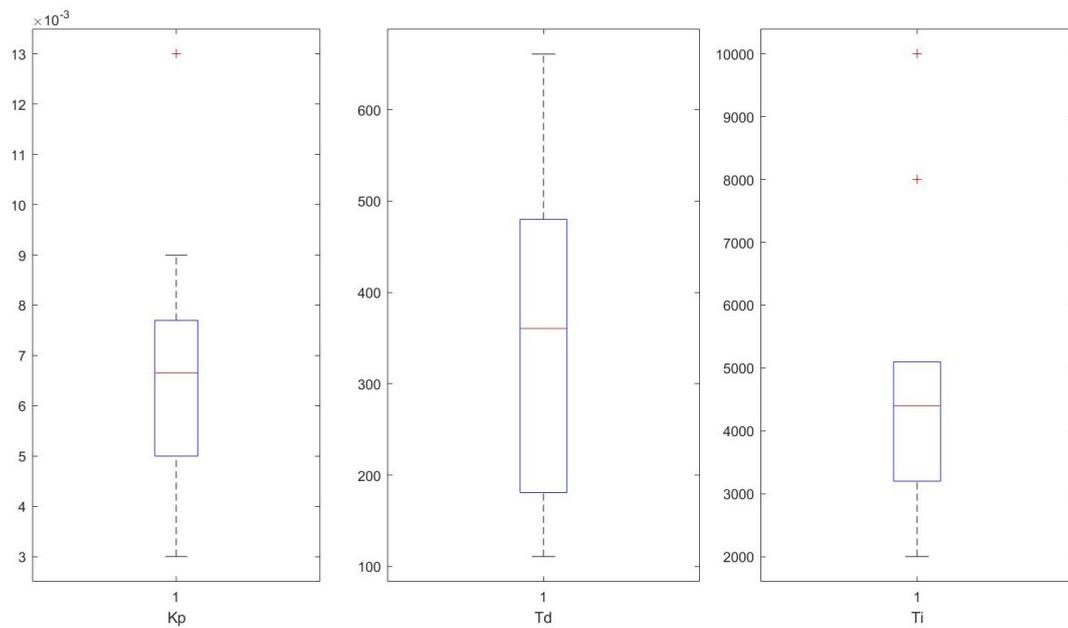


Figura 2.23: Boxplot che rappresenta le distribuzioni dei 3 parametri del PID tra i 10 pazienti.

Le specifiche della distribuzione dei valori sono riassunte nella tabella 2.2.

	mediana	25th perc.	75th perc.
K_p	0.00665	0.005	0.0077
T_d	360.5	181	480
T_i	4400	3200	5100

Tabella 2.2: Tabella riassuntiva con le specifiche del boxplot 2.23.

2.4 Caso a Tempo Discreto

L'implementazione del PID fatta nei paragrafi precedenti era valida nel caso si consideri una situazione in cui il segnale del glucosio interstiziale venga acquisito in modo continuo. Il glucosio interstiziale sarebbe di sua natura un segnale continuo. Nella realtà, però, viene acquisita una misura discreta del glucosio interstiziale, ovvero il segnale $IG(n)$. Per simulare un caso più realistico, quindi,

campioniamo il segnale IG a cinque minuti. Questa rimane un'approssimazione molto ideale della realtà, perché non stiamo tenendo in considerazione alcun modello del rumore nei sensori CGM. Il blocco Simulink[®] che simula un'operazione simile al campionamento è il blocco zero-order hold; esso acquisisce il valore del segnale di ingresso ad intervalli di tempo costanti pari a T_s (tempo di campionamento scelto) e porge in uscita il valore acquisito mantenendolo costante per tutto l'intervallo. Dunque, se viene dato in ingresso un segnale continuo, l'uscita sarà un segnale a gradini con passo T_s .

Il processo per simulare la discretizzazione del sistema si baserà su due punti:

- I segnali in ingresso al PID vengono prima fatti passare attraverso uno Zero-order Hold (ZOH) che li discretizza con passo di campionamento $T_s = 5 \text{ min}$.
- Il PID va convertito nella sua forma discreta. In questo caso si è deciso di rimanere nel dominio del tempo per l'implementazione dell'algoritmo del PID, basandosi sulle equazioni fornite da [2].

Le equazioni che descrivono il PID discreto nel dominio del tempo sono riportate in (2.1).

$$\begin{aligned}
 P(n) &= K_p \cdot [ref(n) - IG(n)] \\
 I(n) &= I(n-1) + \frac{K_p \cdot T_s}{T_i} \cdot [ref(n) - IG(n)] , \text{ con } I(0) = 0 \\
 D(n) &= K_p \cdot T_d \cdot \frac{[IG(n) - IG(n-1)]}{T_s} \\
 PID(n) &= P(n) + I(n) + D(n)
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

dove $IG(n)$ e $IG(n-1)$ rappresentano il valore di glucosio interstiziale di ingresso all'istante n e a quello precedente; $ref(n)$ il valore del segnale di reference.

Per implementare il PID discreto è stato usato il blocco *Interpreted Function* in cui è stata costruita la funzione in Matlab[®] `pid_discreto.m` il cui codice è illustrato nel listato 2.1.

```

1 function y= pid_discreto(u)
2 %% Ridenominazione della variabili locali
3 IG=u(1);
4 ref=u(2);
5 IG_old=u(3); %IG_old rappresenta IG(n-1)
6 s=u(4);      %s rappresenta I(n-1)

```

```

7 time=u(5);
8 Kp=u(6);
9 Td=u(7);
10 Ti=u(8);
11 Ts=u(9);
12
13 %% Algoritmo PID
14 e=ref-IG; %calcolo dell'errore
15 if time==0
16     IG_old=IG; %controllo per le condizioni iniziali
17     s=0;
18 end
19 %proportional
20 P=Kp*e;
21 %derivative
22 D=Kp*Td*((IG-IG_old)/Ts); %derivata applicata su uscita
23 IG_old=IG;
24 %integral
25 s=s+e*Ts;
26 I=Kp*1/Ti*(s);
27
28 u = P+D+I; %l'uscita insulinica del PID
29
30 %% Uscite
31 y(1)=u;
32 y(2)=IG_old;
33 y(3)=s;

```

Listing 2.1: Codice della funzione Matlab che implementa il PID discreto.

La funzione viene richiamata ad intervalli di tempo pari a T_s . Essa prende in ingresso il segnale di reference, il segnale del glucosio interstiziale in uscita dal sistema (entrambi discretizzati attraverso il blocco ZOH), i vari parametri K_p , T_d , T_i^4 , $IG(n-1)$ e $I(n-1)$ e fornisce in uscita i valori di IG, s e u , rispettivamente: il campione di glicemia interstiziale, l'integrale accumulato all'istante corrente nT_s e il valore di insulina da somministrare che sarà anch'esso un segnale discreto.

Nelle figure 2.24, 2.24, 2.24, vengono confrontati i risultati delle azioni di controllo del PID discreto con $T_s = 5 \text{ min}$ e del PID continuo nello stesso set-up sperimentale illustrato in 2.1 per alcuni pazienti; viene inoltre illustrato l'errore relativo del controllo discreto rispetto al controllo continuo.

⁴Che rimangono uguali a quelli trovati nella tabella 2.1

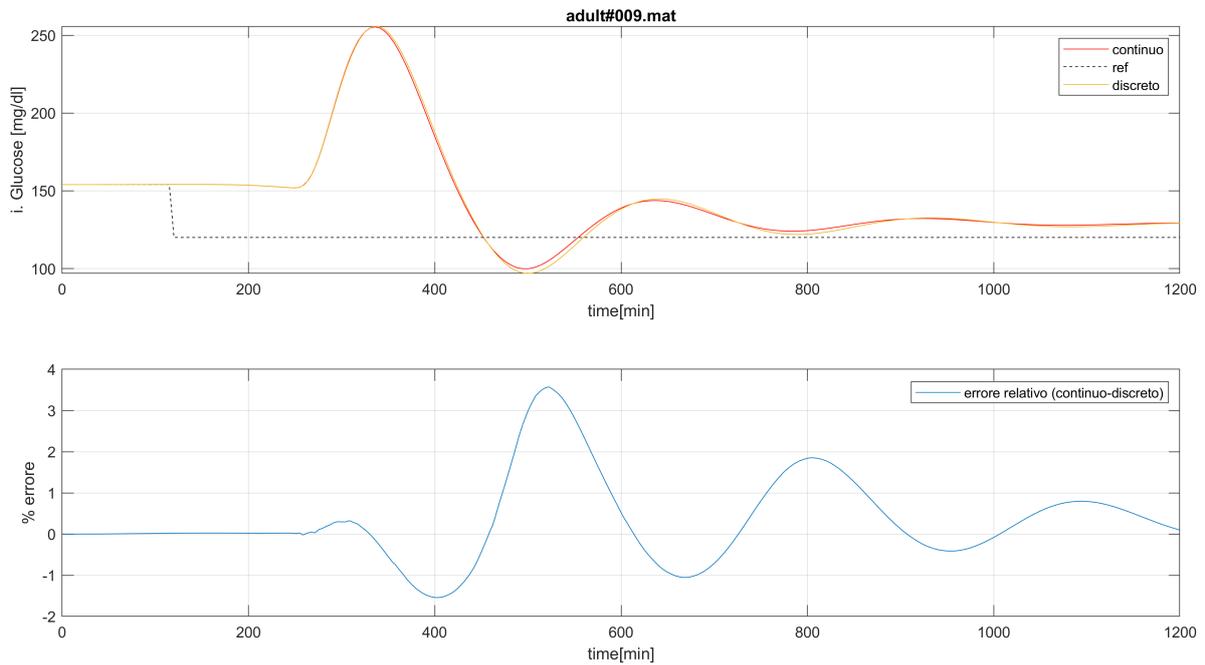


Figura 2.24: Confronto azione di controllo per il paziente 9.

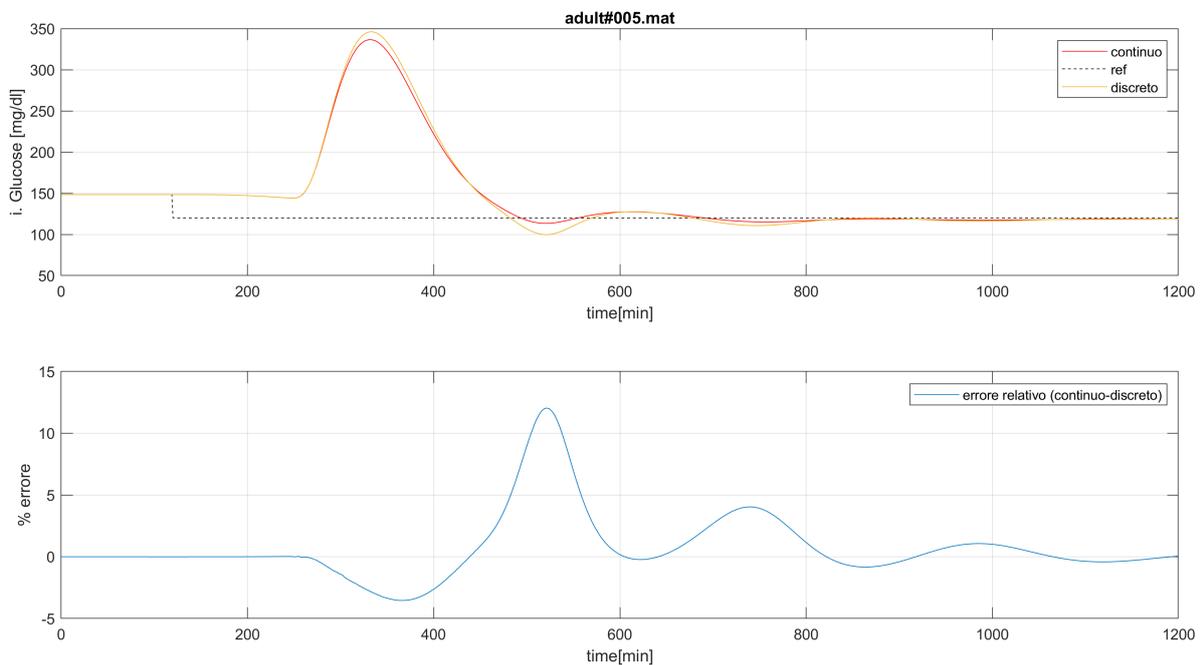


Figura 2.25: Confronto azione di controllo per il paziente 5.

Si può notare come l'errore si concentri soprattutto nei punti di forte variazione della glicemia dove il controllore discreto, agendo solo ogni 5 *minuti*, offre una qualità del controllo peggiore. Diminuendo ulteriormente il passo di campionamento T_s l'errore diminuirà.

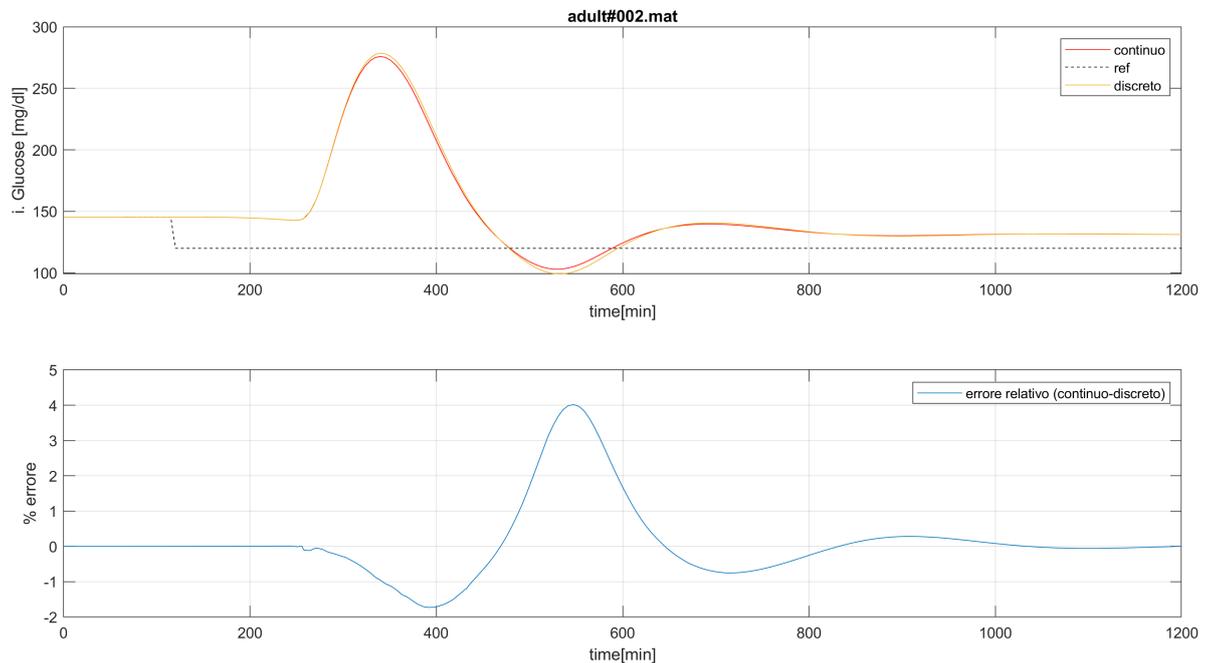


Figura 2.26: Confronto azione di controllo per il paziente 2.

2.5 Conclusioni e Possibili Upgrade

Il metodo *Trial and Error*, utilizzato per il tuning dei parametri del PID, è basato sulla possibilità di compiere numerosi test e valutando le risposte glicemiche del paziente. Alcune prove, soprattutto quelle preliminari con intervalli molto ampi, portano ad avere gravi picchi ipoglicemici e/o iperglicemici che causerebbero danni fisici al paziente. La limitazione fondamentale di questo metodo è quindi l'impossibilità di essere applicato su pazienti reali. Per ovviare a ciò, la ricerca si è concentrata nel trovare dei metodi applicabili. Delle possibili soluzioni sono:

- **Metodi basati sul machine learning, ad esempio la regressione lineare:** dando in ingresso ad un'intelligenza artificiale numerosi pazienti con i rispettivi valori ottimali dei parametri, essa riesce ad estrarre una relazione empirica tra i parametri del PID e i parametri fisiologici del paziente, "imparando" ad ottimizzare il tuning paziente dopo paziente. Un esempio di questo metodo è usato in [2] dove vengono relazionati i parametri del PID ai parametri della terapia standard del paziente (in particolare CF⁵ e CR⁶ e TDI⁷).

⁵Correction Factor

⁶Insulin-to-Carb Ratio

⁷Total Daily Insulin

Per quanto riguarda la struttura vera e propria dell'algoritmo che simula il PID sono possibili anche in questo caso numerose implementazioni che migliorerebbero la qualità del controllo. Dei possibili esempi sono:

- **Bolus pre-prandiale e Introduzione di un meal-detection:** analogamente a quanto viene fatto nella terapia standard, consisterebbe nel introdurre un bolus di insulina precedente ai pasti per ridurre il picco iperglicemico post-prandiale. Questo metodo però comporterebbe delle complicazioni come la necessità di implementare un meccanismo di meal-confirmation con un sistema di sicurezza resistente agli errori del paziente. Questa possibilità viene descritta in [1].
- **Introduzione di 2 parametri per la componente derivativa, Td_{fall} e Td_{raise} :** invece di avere un solo parametro Td , vengono implementati 2 parametri diversi in base al segno della derivata. In questo modo è possibile avere un grado di libertà in più e quindi una maggiore personalizzazione del tuning che spesso porta ad una qualità del controllo maggiore.
- **Introduzione di un Insulin Feedback**, descritto in [7], per diminuire il ritardo tra la somministrazione di insulina e il suo effetto.

Attorno agli anni '80, inoltre, è stato sviluppato un sistema di controllo che ha come punti di forza la capacità (seppur limitata) di predire i comportamenti futuri del sistema e di esercitare l'azione di controllo obbedendo a dei vincoli predeterminati su di essa: il **Model-Predictive-Control (MPC)**. Questo algoritmo di controllo, descritto ampiamente in [6], permette di computare, ad ogni istante di acquisizione, le sequenze dei futuri input da dare al sistema da controllare, in modo da ottimizzare la funzione di costo che racchiude le specifiche di controllo volute, ma solo il primo input della sequenza è applicato, ripetendo ad ogni step la procedura. Il cuore del MPC è il modello dinamico del sistema che viene controllato, necessario a predirne le evoluzioni. Il suo utilizzo nel campo del pancreas artificiale è risultato efficace, soprattutto per la sua capacità di gestire i vincoli sul valore di insulina somministrata, la quale ha dei rigidi limiti sul valore massimo e minimo iniettabile (come anticipato in 2.1), e per la capacità di ridurre le conseguenze del ritardo tra somministrazione dell'insulina e il suo effetto, grazie alla sua natura predittiva.

Parte II

Clamp Glicemici

Capitolo 3

Introduzione ai Clamp Glicemici

3.1 Lo studio dei Clamp Glicemici

La tecnica del Clamp Glicemico consiste nel portare il livello di glucosio nel sangue ad un valore predeterminato, anche fuori dai limiti fisiologici, e mantenerlo fissato a questo livello, tramite somministrazione di glucosio e/o insulina intravenosi, per studiare vari aspetti del metabolismo glicemico. Sono state pensate 3 tipologie di clamp, ognuna caratterizzata da un diverso livello di glicemia fissato per studiare aspetti diversi dell'omeostasi glicemica:

- **Clamp Iperglicemico:** come dice il nome, la glicemia viene mantenuta ad un valore superiore dei livelli fisiologici ma entro i limiti di sicurezza per la vita del paziente. Questo clamp permette di studiare la sensibilità glicemica delle beta-cellule del pancreas ed osservare come questa influisca sul processo di secrezione insulinica, soprattutto nelle fasi di “attivazione” e di “disattivazione” delle cellule [8] [9] [10].
- **Clamp Euglicemico:** in questo caso la glicemia viene mantenuta ad un livello fisiologico, solitamente ad un valore poco maggiore della glicemia a digiuno. Questo clamp permette di studiare la sensibilità glicemica dei tessuti e il fenomeno dell'insulino-resistenza [12] [11], inoltre permette di studiare l'efficacia di sostanze sostitutive all'insulina [13].
- **Clamp Ipoglicemico:** in questo clamp la glicemia viene mantenuta al di sotto dei livelli fisiologici. Ricordando la pericolosità dell'ipoglicemica, questo clamp è il più critico dei 3 e quindi richiede le maggiori precauzioni. I risultati più interessanti ottenibili da questo clamp sono le risposte dell'organismo al “pericolo” dell'ipoglicemica come: le risposte ormonali [14], la per-

cezione e la consapevolezza del paziente ai sintomi legati all'ipoglicemia [15] e le funzioni cognitive in regime ipoglicemico [16].

Un vantaggio rilevante di questa seconda parte dello studio è la possibilità di effettuare i clamp glicemici *in silico*, attraverso il modello che simula un paziente diabetico già utilizzato per la prima parte e descritto in [3]. Questo permette di spingersi ai limiti fisiologici senza alcun rischio per il paziente e avere dei risultati tanto significativi quanto quelli *in vivo* senza utilizzare pazienti umani.

3.2 I Clamp Glicemici come Problema di Controllo

Come nella prima parte dello studio, i clamp glicemici possono essere interpretati come un problema di controllo, poiché consistono ugualmente nel fissare il livello di glucosio ad un determinato valore esercitando un'azione di controllo contro le risposte fisiologiche del modello o degli altri ingressi.

Anche in questa seconda parte viene usato il controllore PID in schema a catena chiusa ma, diversamente al caso del pancreas artificiale, la variabile controllata ora è il livello di glucosio nel sangue, la variabile di controllo è il glucosio somministrato per via endovenosa. Inoltre la somministrazione e la rilevazione per via venosa offre dei vantaggi, come la limitazione del ritardo causato dall'assorbimento che si avrebbe con una somministrazione sub-cutanea, che causava il ritardo tra la somministrazione e l'effetto sulla glicemia rilevata, osservato nel caso del pancreas artificiale. L'accesso per via venosa però crea più disagio poiché è un metodo invasivo e costringe il paziente a rimanere controllato nella struttura ospedaliera.

Nel caso del clamp ipoglicemico, i valori di glucosio sono al di sotto dei livelli standard. In questo caso quindi è richiesto un ulteriore ingresso oltre al glucosio endovenoso che consiste in una somministrazione, anch'essa endovenosa, di insulina per abbassare il livello di glucosio e portarlo al valore scelto.

Anche nel caso del clamp euglicemico viene somministrata insulina ma per uno scopo diverso. Spesso, infatti, l'obiettivo dello studio è quello di caratterizzare la farmacocinetica/farmacodinamica dell'insulina o della molecola sostitutiva studiandone la capacità di regolazione la glicemia in un contesto euglicemico. La somministrazione di insulina non è soggetta ad azioni di controllo e, dopo la sua attivazione, viene generalmente mantenuta costante al livello predefinito.

Una panoramica del problema di controllo è illustrata dalla figura 3.1.

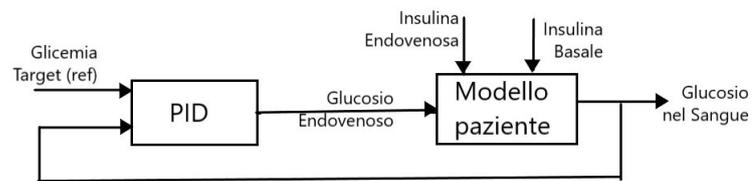


Figura 3.1: descrizione del sistema a catena chiusa in esame.

Capitolo 4

Clamp glicemici: Applicazioni del controllore PID

4.1 Modello Usato per la Simulazione e Set-up Sperimentale

La seconda parte del progetto consiste nell'applicare il modello di controllore PID per i 3 clamp glicemici in 10 pazienti *in silico* affetti da diabete di tipo 1, con età compresa tra 27 e i 70 anni, peso corporeo tra i 45 Kg e 89 Kg e altezza tra 153 cm e 179,5 cm.

Per il modello del paziente è stato utilizzato lo stesso modello descritto nella sezione 2.1 adattandolo per il caso di studio. In particolare non è stato somministrato nessun pasto ed, essendo il glucosio somministrato per via endovenosa, la simulazione della pompa sub-cutanea di insulina non è di interesse per questa parte. Rimangono però i vincoli di saturazione, validi anche per il glucosio che, come l'insulina, non può essere sottratto ma solo somministrato.

Il tempo di simulazione è stato impostato a 1200 minuti con un tempo di campionamento $T_s = 5 \text{ min}$. Per questa parte, infatti, è stato implementato direttamente il caso a tempo discreto, con gli strumenti e le conseguenze illustrate nella sezione 2.4.

Il segnale di reference per la glicemia, ovvero i valori di glicemia che idealmente il sistema dovrebbe inseguire, è impostato all'istante di inizio della simulazione come il valore di G_b del paziente. Al tempo di simulazione $t = 120 \text{ min}$, viene portato, con uno step, ai valori indicati dalla tabella 4.1 in base al clamp in esame, mantenendolo costante per il resto della simulazione.

C. Iperglicemico	C. Euglicemico	C. Ipoglicemico
$230 \frac{mg}{dl}$	$100 \frac{mg}{dl}$	$50 \frac{mg}{dl}$

Tabella 4.1: Valori di glicemia target per i 3 clamp estrapolati dalla letteratura, in particolare basandosi su [8].

Per decidere la somministrazione di insulina (nei clamp euglicemico e ipoglicemico) è stata presa come punto di partenza la formula di Du Bois illustrata nell'equazione (4.1) che restituisce la BSA (body surface area) in m^2 e somministrando poi $40 \frac{mU}{min}^1$ per m^2 di superficie corporea.

$$BSA = 0.007184 \cdot BW^{0.425} \cdot h^{0.725} \quad (4.1)$$

dove BW è la massa corporea in Kg e h è l'altezza del paziente in cm.

Per migliorare le prestazioni, la quantità di insulina calcolata con il metodo precedentemente descritto viene moltiplicata per un fattore di correzione C in modo da ridurre la somministrazione di insulina in modo proporzionale alla sensibilità insulinica dei pazienti e limitare quindi possibili undershoot.

Per il calcolo dell'insulina da somministrare è stata creata una semplice *function* che comprende il procedimento illustrato nella sezione 3.2, ricevendo in ingresso i parametri del paziente di interesse e una *flag* che indica il tipo di clamp e restituisce il valore di insulina da somministrare. Invece per l'istante di inizio di somministrazione dell'insulina è stato impostato a 40 min prima dello step sulla reference del glucosio, per permettere al BG di seguire la reference in modo più preciso riducendo il delay in corrispondenza dello step dovuto alla cinetica insulinica.

4.2 PID a tempo discreto per i Clamp Glicemici

Per quanto riguarda il controllore PID, è stata implementata direttamente la sua versione a tempo discreto. L'architettura, tramite *interpreted function*, riprende molto dalla versione usata nella sezione 2.4 adattandola al caso in esame.

Le equazioni che descrivono il PID discreto nel dominio del tempo sono riportate in (4.2).

¹intesa come milli-unità di insulina per minuto

$$P(n) = Kp \cdot [ref(n) - BG(n)]$$

$$I^*(n) = I(n-1) + \frac{Kp \cdot Ts}{Ti} \cdot [ref(n) - BG(n)] , \text{ con } I^*(0) = 0$$

$$I(n) = \max(0, I^*(n))$$

(4.2)

$$D(n) = Kp \cdot -Td \cdot \frac{[BG(n) - BG(n-1)]}{Ts}$$

$$PID(n) = P(n) + I(n) + D(n)$$

dove $BG(n)$ e $ref(n)$ indicano, rispettivamente, il valore di glucosio rilevato per via endovenosa e il valore del riferimento all'istante n-esimo di campionamento. $D(n)$, $P(n)$ e $I(n)$ sono i contributi del PID all'istante n-esimo di campionamento.

Per implementare il PID discreto è stato usato il blocco *Interpreted Function* in cui è stata costruita la funzione in Matlab® *pid_discreto.m* il cui codice è illustrato nel listato 4.1.

```

1 function y= pid_discreto(u,Kp,Td,Ti,Ts)
2 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
3 % input: vettore u [1x5] contenente [BG,ref,BG_old,s,time] dove
4 % BG      %glucosio nel sangue, BG_old rappresenta BG(n-1) ovvero
5 %         all'istante
6 % di campionamento precedente, s rappresenta I(n-1) ovvero l'
7 %         integrale
8 % all'istante di campionamento precedente, time il tempo di
9 %         simulazione,
10 % Kp, Td, Ti sono i paramteri del PID e Ts il passo di
11 %         campionamento.
12 %
13 % output: vettore y [1x5] contenente [P,I,D,BG_old,s] dove
14 % P,I,D sono le tre uscite del PID che poi verranno sommate.
15 %
16 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
17 %% Rinominazione della variabili locali
18 BG=u(1);
19 ref=u(2);
20 BG_old=u(3);
21 s=u(4);
22 time=u(5);
23
24 %% ALgoritmo PID
25 e=(ref-BG); %calcolo dell'errore
26 if time==0
27     BG_old=BG; %controllo di sicurezza per impostare le condizioni
28     %iniziali
29     s=0;
30 end
31 %proportional
32 P=Kp*e;
33 %derivative
34 D=Kp*-Td*((BG-BG_old)/Ts); %derivata applicata su uscita
35 BG_old=BG;
36 %integral
37 s=max(0,s);%istruzione anti wind-up
38 s=s+e*Ts;
39 I=Kp*1/Ti*(s);
40

```

```
36 %% Uscite
37 y(1)=P;
38 y(2)=I;
39 y(3)=D;
40 y(4)=BG_old;
41 y(5)=s;
```

Listing 4.1: Codice della funzione Matlab che implementa il PID discreto.

Si noti come nell'equazione (4.2) e nelle righe 32-33 del listato 4.1 che implementa il PID sia stata inserita un'istruzione di **anti wind-up**. Durante la fase iniziale di sviluppo del sistema, nel caso del clamp ipoglicemico ed euglicemico, dopo l'innescio dello step sul valore di reference del glucosio, il valore di BG rimane superiore al valore della reference per un significativo intervallo temporale. Un esempio è illustrato nella figura 4.1 che mostra un caso di clamp euglicemico che verrà spiegato in modo approfondito nelle sezioni future.

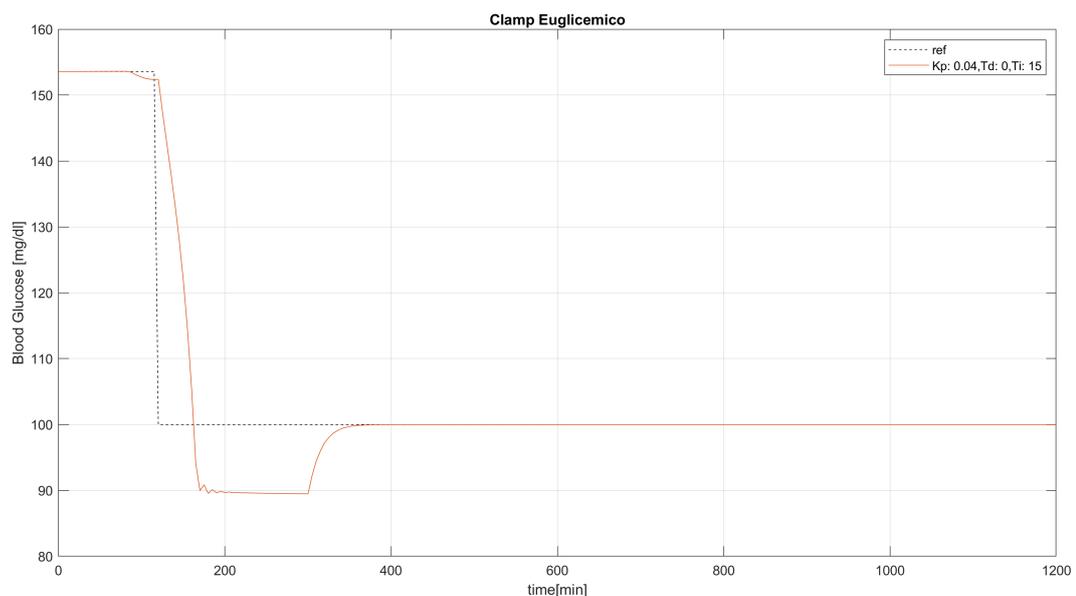


Figura 4.1: esempio di clamp euglicemico senza azione di wind-up.

Senza azione di anti-wind up la componente integrale accumula valori negativi; quando il BG scende sotto il valore di reference, con un eventuale undershoot, l'azione integrale dovrebbe intervenire a riportare il BG al valore di reference tramite un contributo positivo all'infusione endovenosa di glucosio. Il contributo positivo però va a sommarsi alla componente integrale negativa accumulata agli istanti di campionamenti precedenti; essendo la componente accumulata rilevante in modulo, il contributo totale in uscita rimane negativo per un intervallo rilevante di tempo. Quindi, prima che la parte integrale contribuisca nell'azione di

controllo con un'infusione positiva di glucosio bisogna attendere minuti preziosi, con possibili ritardi nel raggiungimento del plateau e undershot glicemici pericolosi per il paziente.

Integrando un modulo di anti wind-up questo fenomeno viene evitato prendendo solo valori positivi per la componente integrale e quindi impedendo l'accumulo di una componente negativa.

4.3 Tuning dei Parametri

Per il tuning dei 3 parametri del PID descritti in precedenza è stata utilizzata la tecnica per *Trial and Error* anche in questo caso. Il processo di individuazione dei parametri segue gli stessi passi illustrati nella sezione 2.2. Il processo viene ripetuto per ogni paziente e per ognuno dei 3 clamp; come esempio nei prossimi paragrafi verrà usato il paziente 2.

La trattazione dei vari casi sarà ridotta per non appesantire troppo il documento con osservazioni e processi già visti nella prima parte.

4.3.1 Il Problema della Componente Derivativa

La componente derivativa sarebbe molto utile nel caso di clamp ipoglicemico ed euglicemico poiché, grazie alla sua azione di “freno”, riuscirebbe a limitare l'undershoot dovuto alla somministrazione eccessiva di glucosio durante la discesa. Nello studio della scelta di T_d , il parametro che influenza questa componente, si è notato come aumentando T_d le prestazioni non miglioravano ma, anzi, si aveva una risposta anomala del sistema con comparsa di oscillazioni; un esempio di questo fenomeno sono le figure 4.2 e 4.3.

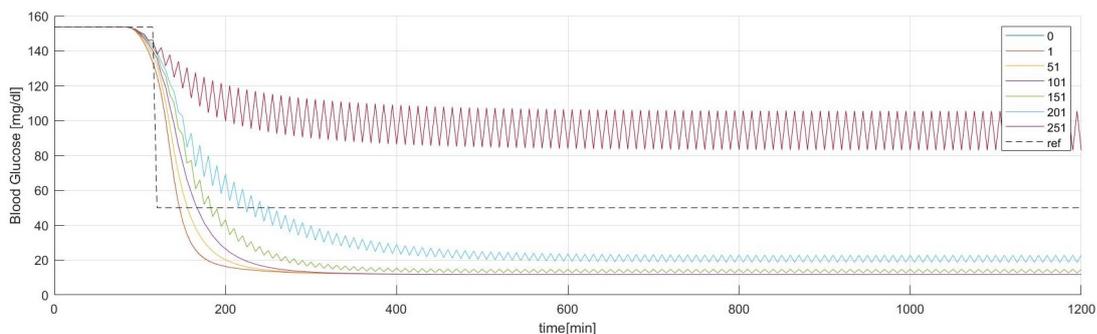


Figura 4.2: plot delle uscite del sistema al variare di T_d .

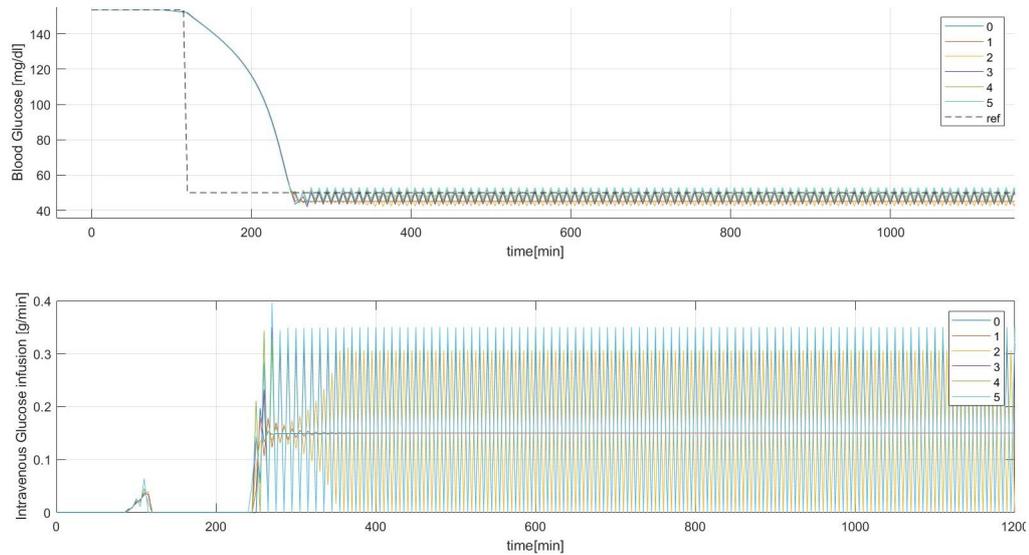


Figura 4.3: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare di Td , si noti come aumentando anche di poco l'azione integrale si ha subito comparsa delle oscillazioni senza avere miglioramenti sull'undershoot.

La causa di queste anomalie è probabilmente da imputarsi ai processi di calcolo interni a Matlab. Senza addentrarsi in analisi complesse del software, nelle prossime trattazioni è stato deciso di annullare la parte derivativa ponendo $Td = 0$ in tutti i tuning poiché, anche con accorgimenti alternativi (ad esempio spegnere la componente derivativa dopo o nel mezzo della discesa glicemica), non si notavano miglioramenti.

4.3.2 Clamp Iperglicemico

Tuning Kp

Sfruttando le conoscenze acquisite nella prima parte si comincia ispezionando dei valori di Kp , azzerando la componente derivativa e integrale, nell'ordine tra 10^{-2} e 10^{-3} , poiché i valori che danno prestazioni accettabili nello studio del Pancreas Artificiale si concentrano in questo intervallo.

Vengono ispezionati, quindi, dei valori di Kp tra $[10^{-3} : 10^{-2}]$ con passo 10^{-3} con il risultato illustrato dalla figura 4.4.

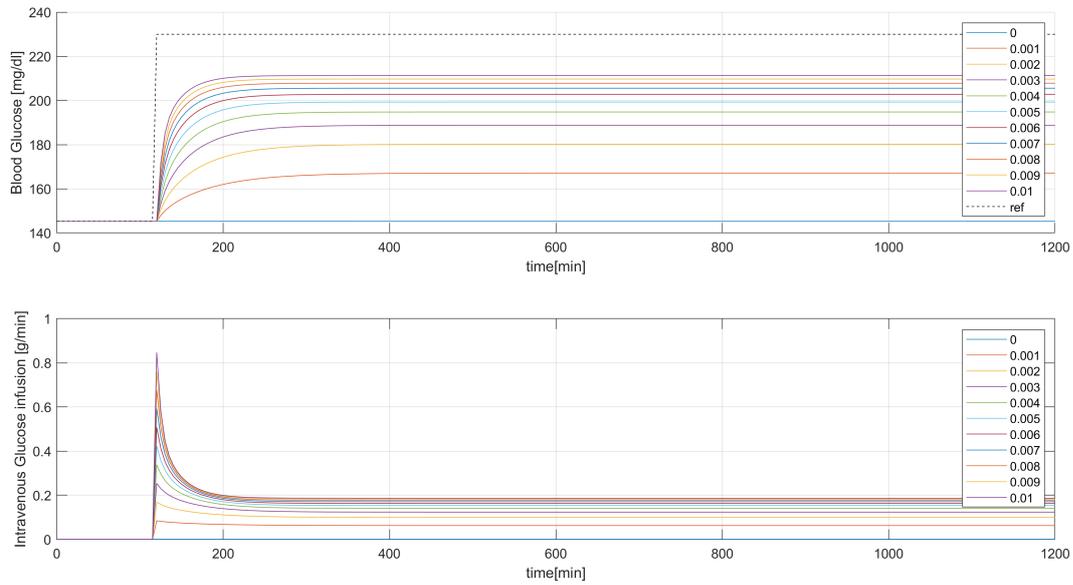


Figura 4.4: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare di Kp , con componenti derivate e integrale annullate.

Il controllore agisce in modo troppo debole non raggiungendo il target. Viene scelto quindi di ispezionare valori più elevati per aumentare l'aggressività del controllore, ad esempio nell'intervallo $[10^{-2} : 10^{-1}]$ con passo 10^{-2} illustrato nella figura 4.5.

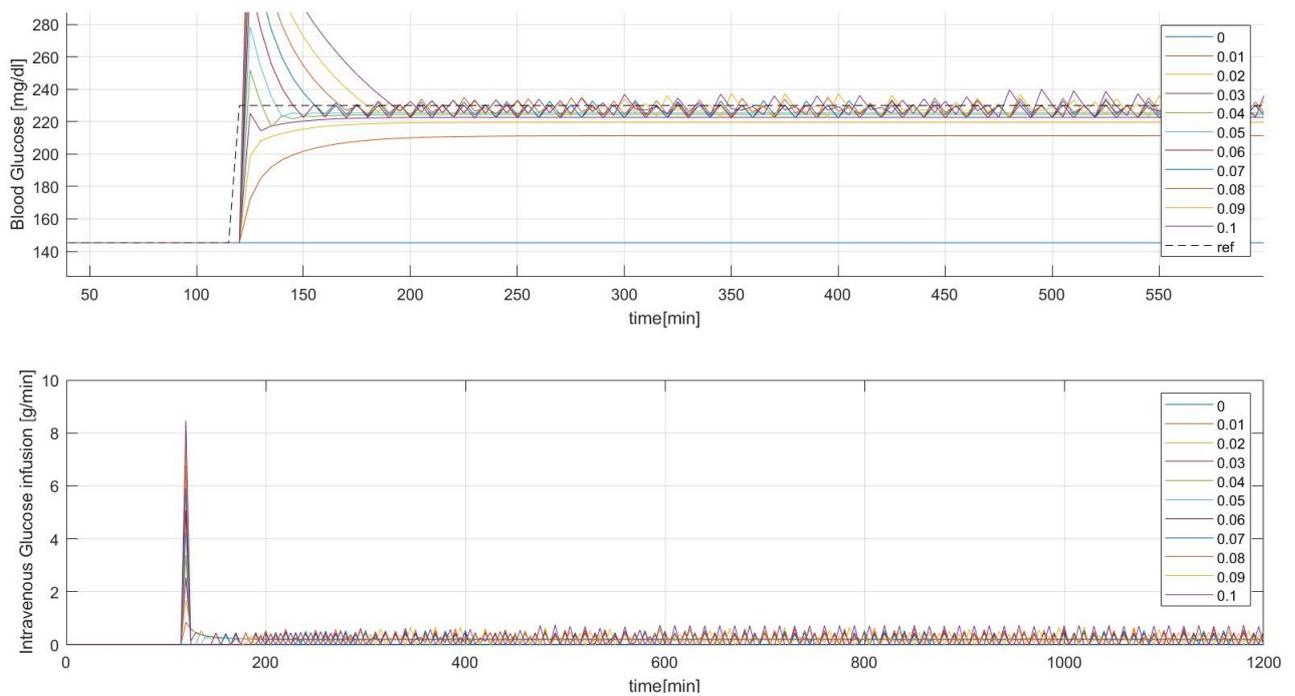


Figura 4.5: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare di Kp , con componenti derivate e integrale annullate.

Tra i valori illustrati, dopo ulteriori prove non esposte per non appesantire la trattazione, viene scelto $Kp = 0.023$ poiché è un giusto compromesso tra reattività senza causare un overshoot significativo. Ricordo infatti che senza la possibilità di poter sfruttare la componente derivativa, non possono essere scelti valori troppo aggressivi per Kp , poiché causerebbero degli overshoot che non verrebbero mitigati. La situazione di partenza con cui verranno investigati i valori di Ti è illustrata quindi dalla figura 4.6.

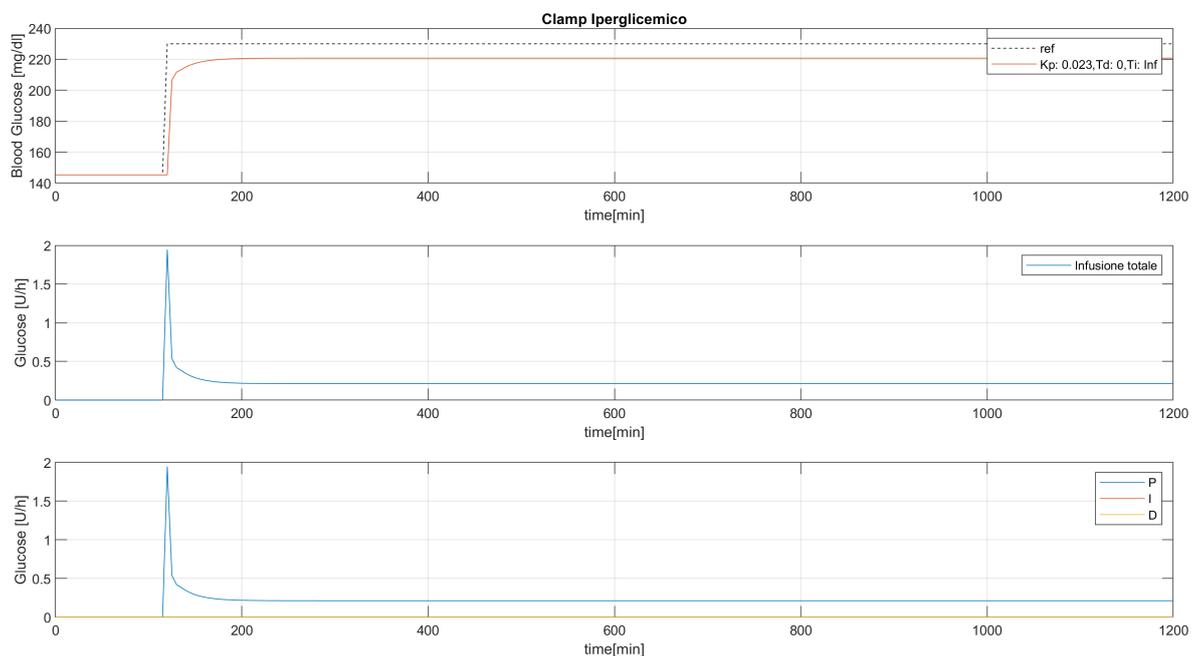


Figura 4.6: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare per il Kp scelto, con componenti derivative e integrale annullate.

Tuning Ti

Analizzando lo scopo principale di questa parte del progetto, ovvero mantenere fisso il valore della glicemia ad un valore costante, è evidente che la parte integrale, grazie alla sua azione di “mantenimento”, abbia un contributo fondamentale all’azione di controllo. Per questo motivo, si parte ad ispezionare subito valori di Ti abbastanza bassi. Come primo intervallo per la ricerca di Ti viene scelto $[1 : 100]$ con passo 10; il risultato ottenuto fissando il Kp al valore scelto in precedenza, $Kp = 0.023$, con la componente derivativa annullata e Ti nell’intervallo scelto è osservabile nella figura 4.7.

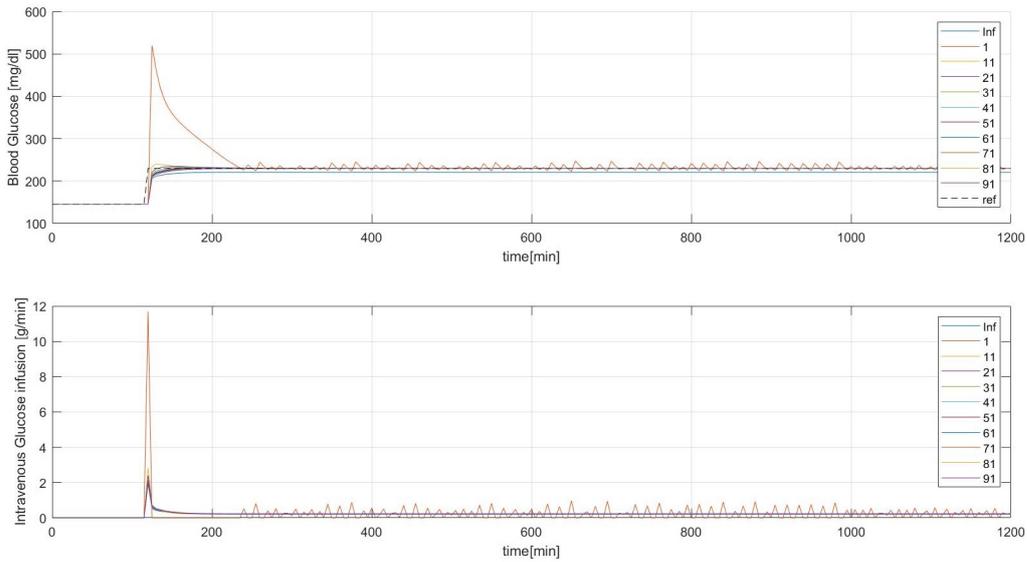


Figura 4.7: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare per il $K_p = 0.023$ e T_i nell'intervallo scelto $[1 : 100]$.

Facendo uno zoom sulla parte di interesse, illustrato dalla figura 4.8, si può notare come $T_i = 21$ sia un ottimo compromesso per limitare l'overshoot a $5 \frac{mg}{dl}$ mantenendo una buona reattività.

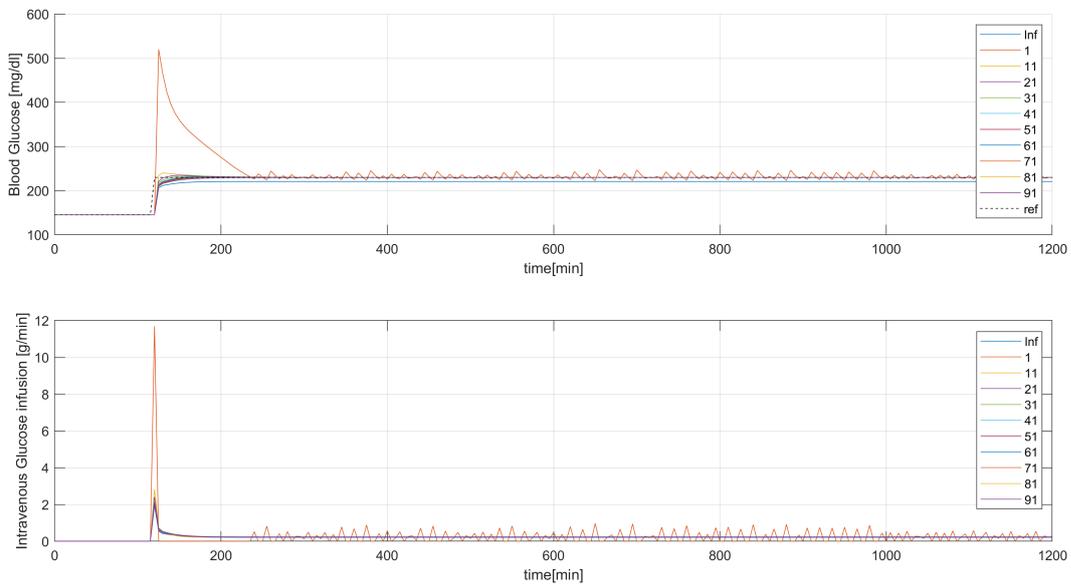


Figura 4.8: zoom della figura 4.7.

Il risultato finale per il clamp iperglicemico con $K_p = 0.023$, $T_i = 21$ e $T_d = 0$ è illustrato dalla figura 4.9. Si noti la significativa azione proporzionale (P) iniziale per portare il livello della glicemia vicino al valore di reference e poi l'azione integrativa che “completa” il lavoro, portando al valore di reference e stabilizzando la glicemia. L'overshoot è limitato entro i $5 \frac{mg}{dl}$, ma prestazioni migliori si sarebbero potute ottenere inserendo anche un'azione derivativa. Le prestazioni nel complesso sono discrete, infatti, il valore di glicemia si può considerare “clampato” al valore di reference di $230 \frac{mg}{dl}$ già dopo 200 minuti.

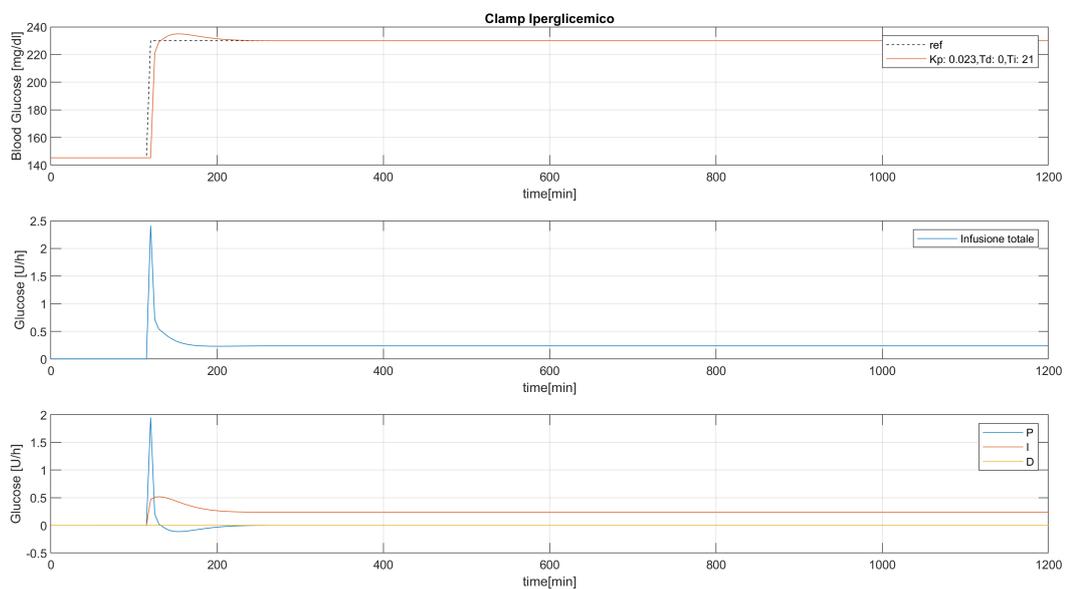


Figura 4.9: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare per $K_p = 0.023$, $T_i = 21$ e $T_d = 0$ nel caso del clamp iperglicemico del paziente 2.

4.3.3 Clamp Euglicemico

Nel caso del clamp euglicemico, e poi anche per il clamp ipoglicemico, viene somministrata insulina per abbassare il livello di glucosio avvicinandolo al valore di reference. In questa prima fase di abbassamento della glicemia, l'insulina somministrata non subisce un'azione di controllo ma viene erogata ad un valore costante precedentemente definito nel paragrafo 3.2. L'insulina somministrata in questo modo causa un undershoot parzialmente contrastato dall'azione proporzionale e integrativa, ma quando esso è già in fase avanzata. Per avere un significativo miglioramento si avrebbe bisogno dell'azione derivativa che, somministrando glucosio durante la fase di discesa della glicemia, ovvero quando sia la componente integrale sia quella proporzionale sono “spente” per via del valore negativo dell'errore, ridurrebbe l'undershoot. Per le motivazioni precedentemente spiegate non è pos-

sibile utilizzare questa componente quindi le prestazioni del clamp ipoglicemico ed euglicemico appariranno peggiori a causa di questa mancanza. Per ottemperare a questa mancanza viene usato il coefficiente di correzione C che limiti la somministrazione di insulina. Questo fattore può subire variazioni tra i pazienti in modo da adattarsi alla loro sensibilità insulinica.

Partiamo ora ad analizzare il tuning del clamp Euglicemico per il paziente 2.

Dalle analisi preliminari e dal comportamento nella parte del pancreas artificiale si evince che il paziente 2 risponde in maniera accentuata all'insulina. Quindi, per non avere un undershoot eccessivo, il fattore di correzione viene portato a $C = \frac{1}{5}$.

Tuning K_p

Nel seguito verranno fornite le figure con delle breve descrizioni del processo, ma la trattazione del tuning non sarà descritta nel dettaglio per non appesantire la lettura, infatti, le osservazioni e i ragionamenti per il tuning sono analoghi ai casi precedenti. Si può partire direttamente in un intorno del valore di $K_p = 0.016$ trovato per il clamp iperglicemico, ad esempio provando l'intervallo $[0.01 : 0.05]$ con passo 0.01 mantenendo “spente” l'azione integrale e derivativa; il risultato è illustrato nella figura 4.10.

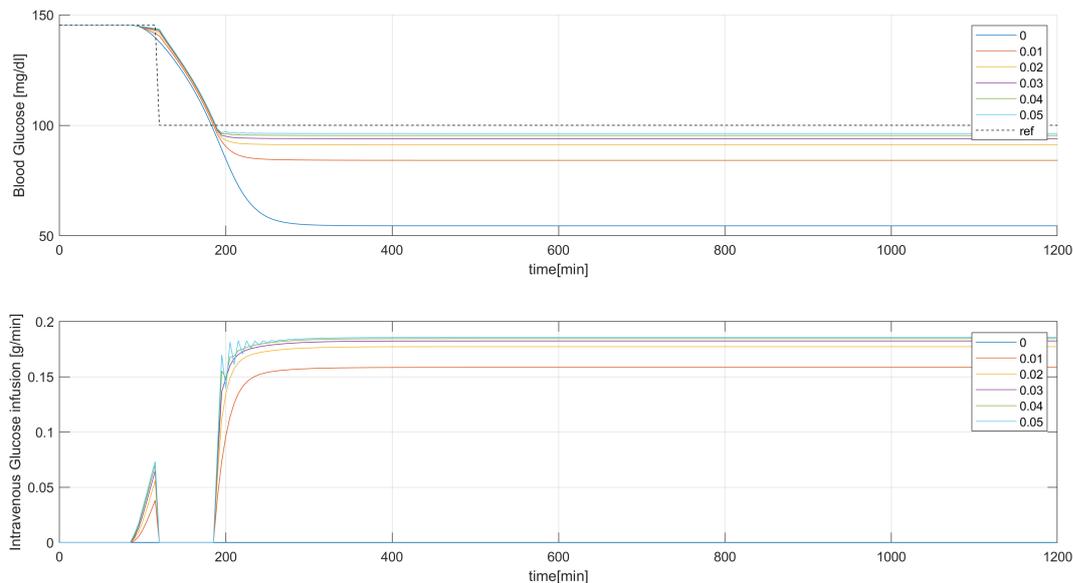


Figura 4.10: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare di K_p nell'intervallo $[0.01 : 0.05]$ con passo 0.01 mantenendo “spente” l'azione integrale e derivativa.

Si noti come si ha già un ottimo avvicinamento al livello di reference senza avere un grosso undershoot. Viene scelto come valore $K_p = 0.035$ poiché garantisce

discrete performance, mantenendo un undershoot entro i $5 \frac{mg}{dl}$, ed è abbastanza “distante” da $Kp = 0.05$, dove si iniziano ad intravedere fenomeni oscillatori che possono portare a instabilità con l’introduzione della componente integrale.

La situazione di partenza con cui si prosegue per il tuning di Ti è quindi illustrata nella figura 4.11, dove si ha $Kp = 0.035$, $Td = 0$ e $Ti = inf$. Si vede come per completare l’azione di controllo sia fondamentale l’azione integrale per portare la glicemia a livello di reference quando si stabilizza al di sotto di esso.

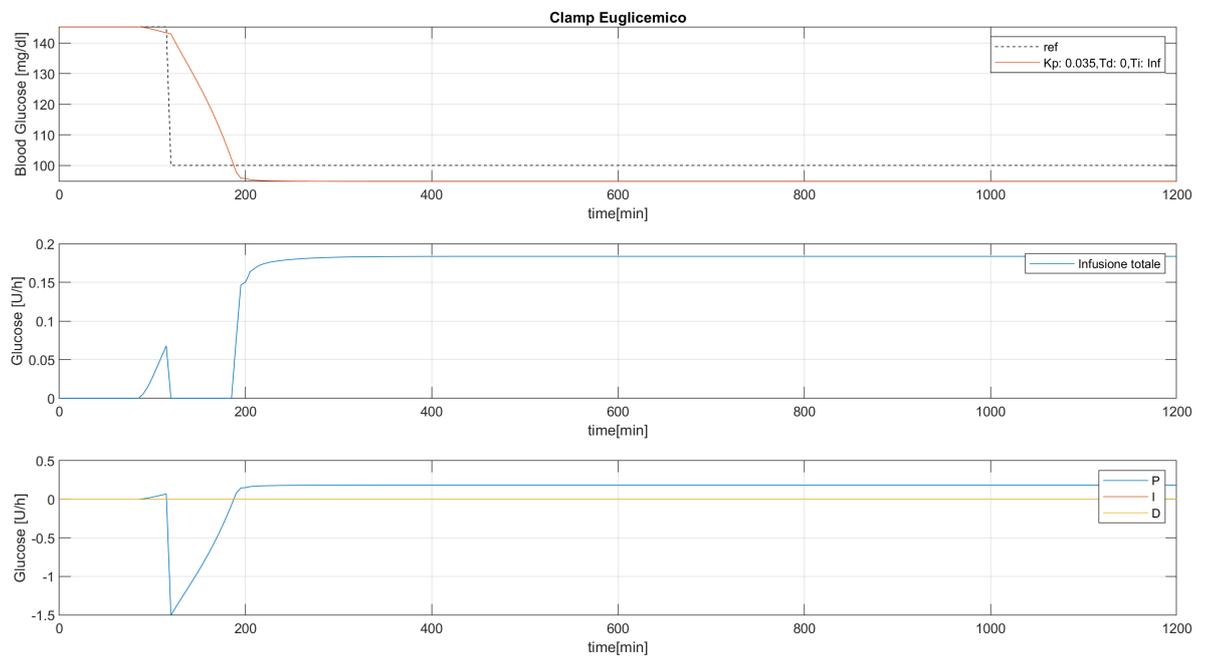


Figura 4.11: plot delle uscite del sistema e dal PID con $Kp = 0.035$, mantenendo “spente” l’azione integrale e derivativa.

Tuning Ti

Anche per Ti vengono provati valori nell’intorno del Ti ottimale nel caso del clamp iperglicemico, ovvero $Ti = 21$. Proviamo ad esempio $Ti = [5 : 30]$ con passo 5, mantenendo $Kp = 0.035$ e $Td = 0$; il risultato è rappresentato dalla figura 4.12.

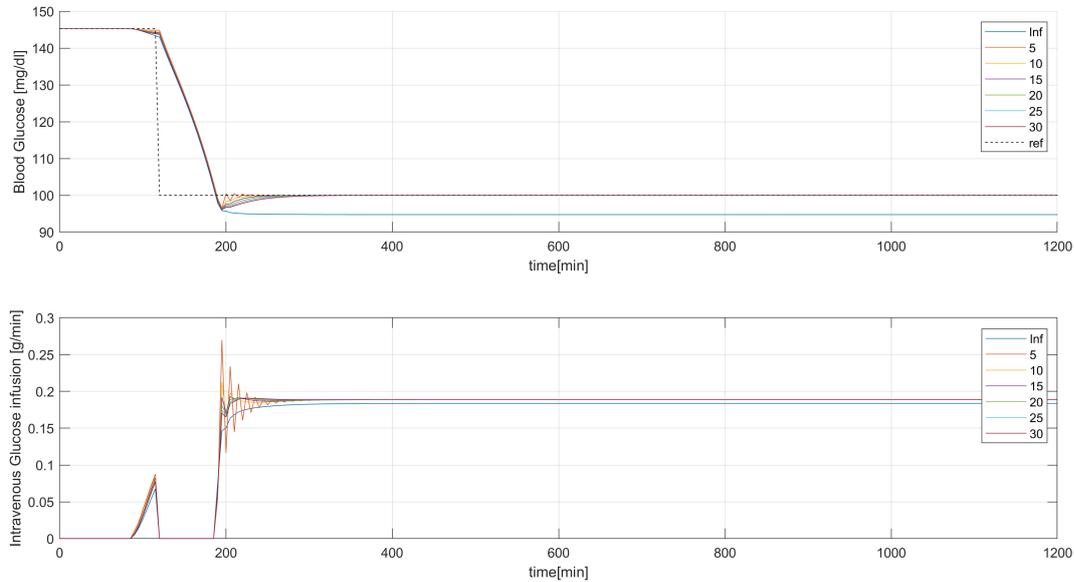


Figura 4.12: plot delle uscite del sistema e dal PID con $Kp = 0.035$ e Ti in $[5 : 30]$, mantenendo “spenta” l’azione derivativa.

Eseguendo uno zoom sulla zona di interesse, rappresentato dalla figura 4.13, si può notare come l’azione integrale non differisce molto variando tra i valori indagati. Per $Ti = 5$ iniziano a comparire delle oscillazioni che successivamente si stabilizzano; per questioni di sicurezza del paziente è preferibile scegliere un valore che non crei fenomeni oscillatori anche se temporanei. Per questo motivo è stato scelto come valore $Ti = 15$, essendo il valore che offre prestazioni migliori mantenendo un margine di sicurezza dai valori che instaurano oscillazioni.

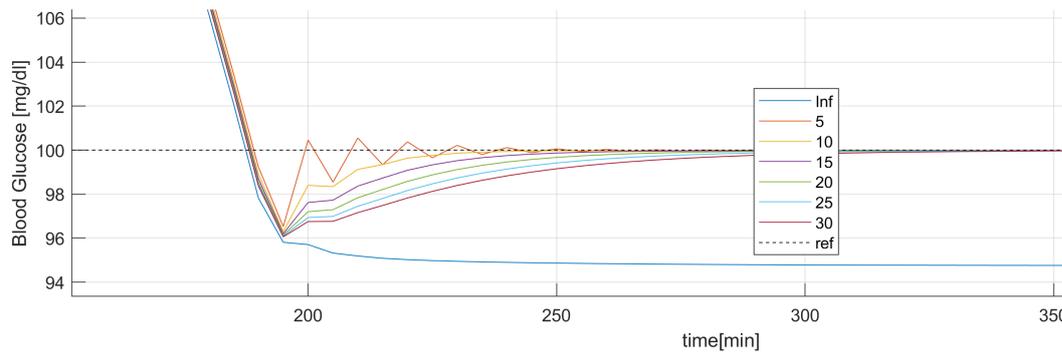


Figura 4.13: Zoom della figura 4.12.

Il risultato finale per il clamp euglicemico con il tuning trovato è rappresentato dalla figura 4.14. Analizzando il risultato ottenuto si può concludere che l'azione di controllo offre prestazioni discrete: L'undershoot è limitato a $4 \frac{mg}{dl}$ e la glicemia viene "clampata" al valore di target, con uno scarto entro il 2%, già dopo 215 min. Prestazioni migliori, ad esempio imponendo una discesa più rapida mantenendo però l'undershoot limitato, si sarebbero potuti ottenere lasciando la somministrazione di insulina al valore standard (quindi maggiore somministrazione di insulina) ma limitando l'undershoot grazie all'azione derivativa.

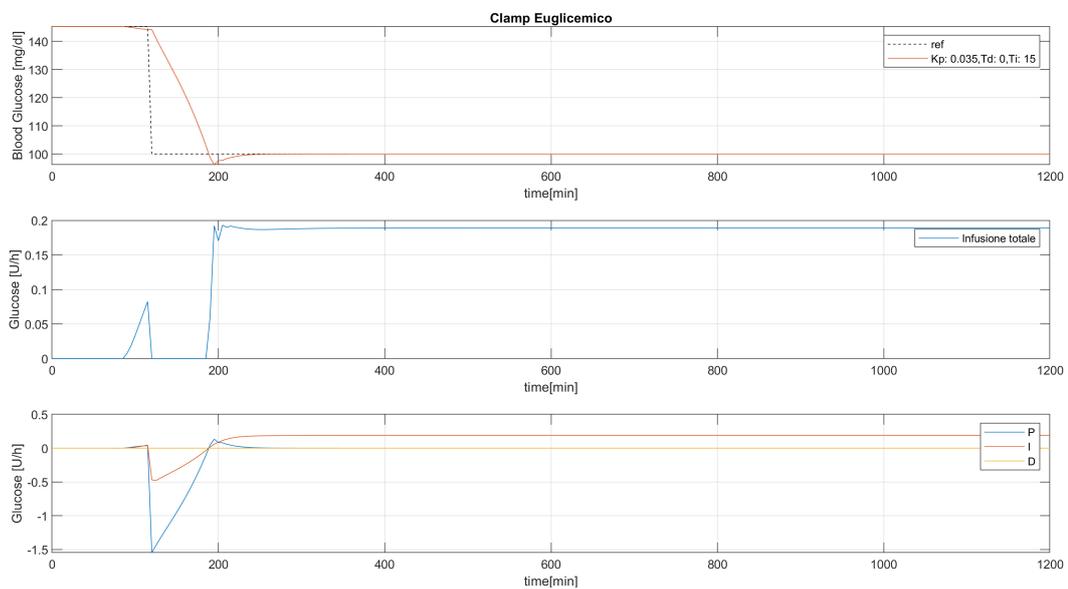


Figura 4.14: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare per $Kp = 0.035$, $Ti = 15$ e $Td = 0$ nel caso del clamp euglicemico del paziente 2.

4.3.4 Clamp Ipoglicemico

Nel caso del clamp ipoglicemico le problematiche dovute alla mancanza della componente derivativa descritte nella sezione 4.3.3 vengono accentuate. La situazione è anche più critica dal punto di vista della salute del paziente: se nel caso del clamp euglicemico un undershoot portava a valori di glicemia vicini ai $95 \frac{mg}{dl}$, che rimangono valori sicuri e fisiologici, un undershoot nel caso del clamp ipoglicemico, dove il target glicemico è già al limite minimo, porterebbe a valori di glicemia potenzialmente fatali. Per questo motivo si è costretti a sacrificare ulteriormente le prestazioni per minimizzare l'undershoot. Come ulteriore precauzione è stato scelto un valore di glicemia target ($50 \frac{mg}{dl}$) leggermente superiore dai dati suggeriti in letteratura (intorno ai $45 \frac{mg}{dl}$). Una possibile soluzione per limitare l'undershoot, che è anche una delle soluzioni adottate in [8], è quella di

avere una reference più graduale: invece di avere una reference che dal valore di glicemia standard passa al valore target di $50 \frac{mg}{dl}$ tramite uno step si potrebbe pensare di passare attraverso una rampa.

Per prima cosa viene scelto il fattore di correzione. E' già stata sottolineata la sensibilità insulinica del paziente 2, ma da delle osservazioni a posteriori si conclude che è possibile aumentare la somministrazione di insulina rispetto al clamp euglicemico senza compromettere la sicurezza del paziente. In questo clamp, infatti, il fattore di correzione viene aumentato a $C = \frac{1}{2}$.

Tuning K_p

Partiamo ora, come fatto per il clamp euglicemico, a ispezionare valori nell'intorno del K_p individuato per il precedente clamp. Viene scelto come primo intervallo di prova, K_p in $[0.01 : 0.05]$ con passo 0.005 mantenendo $T_d = 0$ e $T_i = inf$. Il risultato è illustrato dalla figura 4.15.

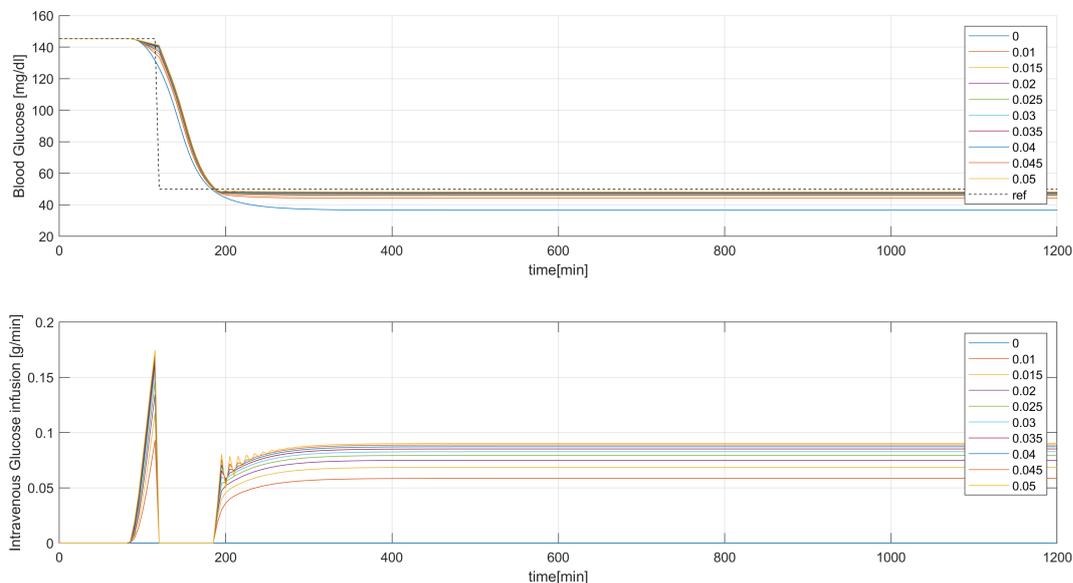


Figura 4.15: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare di K_p in $[0.01 : 0.05]$ con passo 0.005 mantenendo $T_d = 0$ e $T_i = inf$.

Si può notare come le prestazioni non cambino sensibilmente tra i vari valori di K_p ispezionati, ma osservando il plot delle uscite del PID, superata la soglia di $K_p = 0.04$ iniziano ad instaurarsi delle leggere oscillazioni nell'uscita glicemica. Per questo motivo viene scelto $K_p = 0.035$, in modo da avere una giusta aggressività, per non ridurre eccessivamente le prestazioni già compromesse dalla riduzione di

insulina somministrata, ma mantenere un margine di sicurezza dalle oscillazioni. Come osservazione aggiuntiva si può notare dalla figura 4.16, ottenuta con dei valori di K_p dimostrativi, che anche aumentando K_p le prestazioni non migliorano ma inizia ad instaurarsi instabilità.

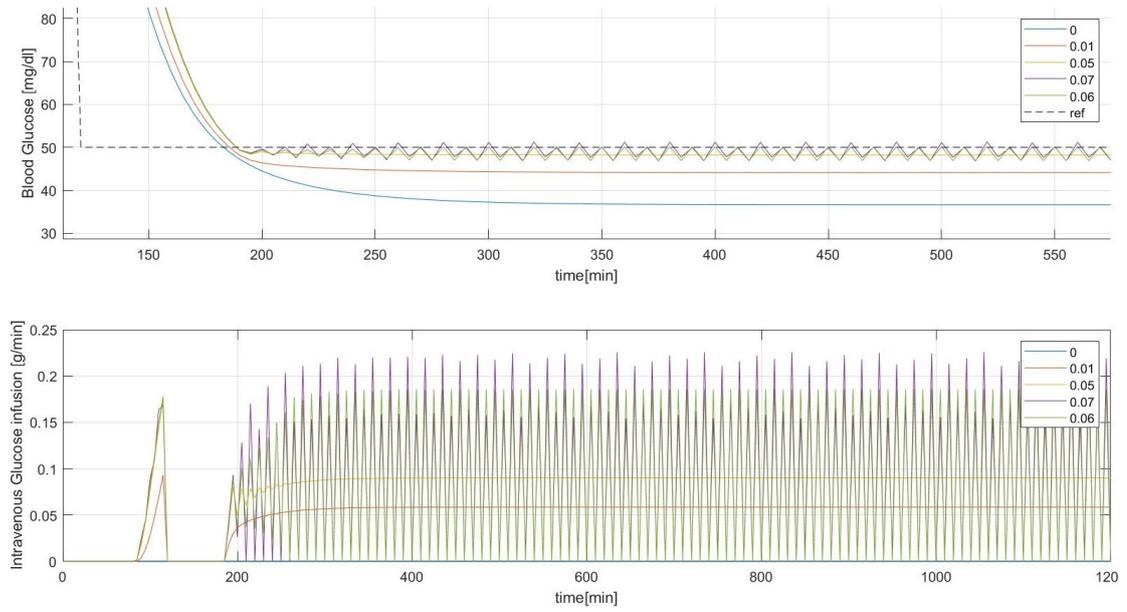


Figura 4.16: plot delle uscite del sistema e dal PID a dimostrazione delle oscillazioni.

La situazione con cui si partirà per il tuning di T_i è descritta dalla figura 4.17. Si può osservare come l'andamento glicemico sia già ottimo, l'azione integrale completerà il lavoro portando al valore target la glicemia.

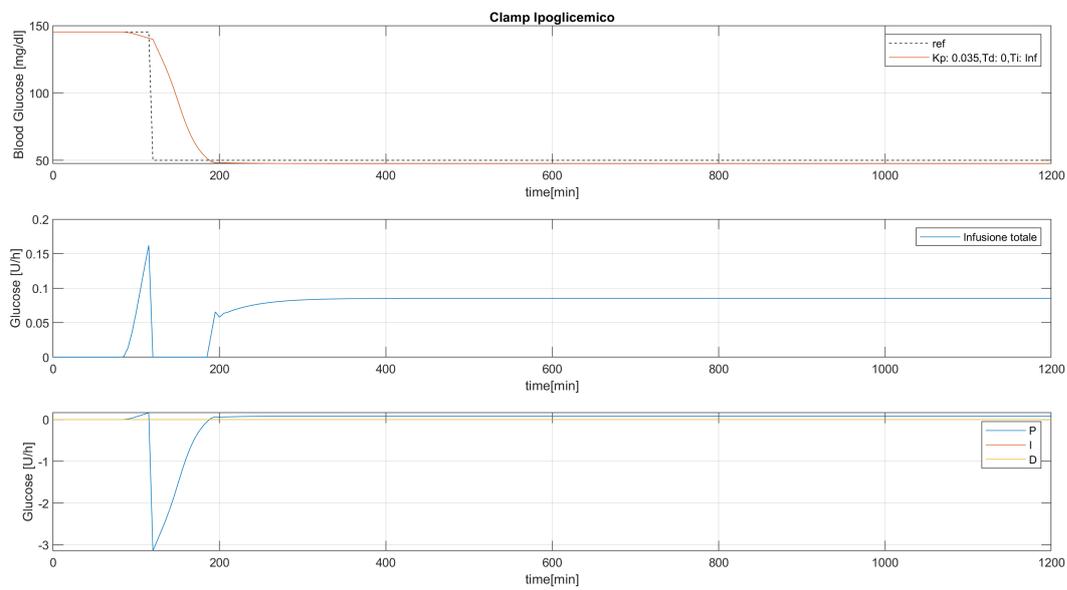


Figura 4.17: plot delle uscite del sistema e dal PID con $K_p = 0.035$, $T_d = 0$ e $T_i = \text{inf}$.

Tuning T_i

Anche per T_i vengono provati valori nell'intorno del T_i ottimale nel caso del clamp euglicemico, ovvero $T_i = 15$; ad esempio $T_i = [5 : 20]$ con passo 5, mantenendo $K_p = 0.035$ e $T_d = 0$. Il risultato è rappresentato dalla figura 4.18. Nella figura è già stato fatto uno zoom nella parte interessante relativa all'undershoot. Come per il clamp euglicemico i vari valori influenzano poco le prestazioni. Per valori al di sotto di $T_i = 10$ vediamo instaurarsi delle oscillazioni, più visibili nel plot dell'uscita glicemica dal PID. Per questo motivo viene scelto $T_i = 15$.

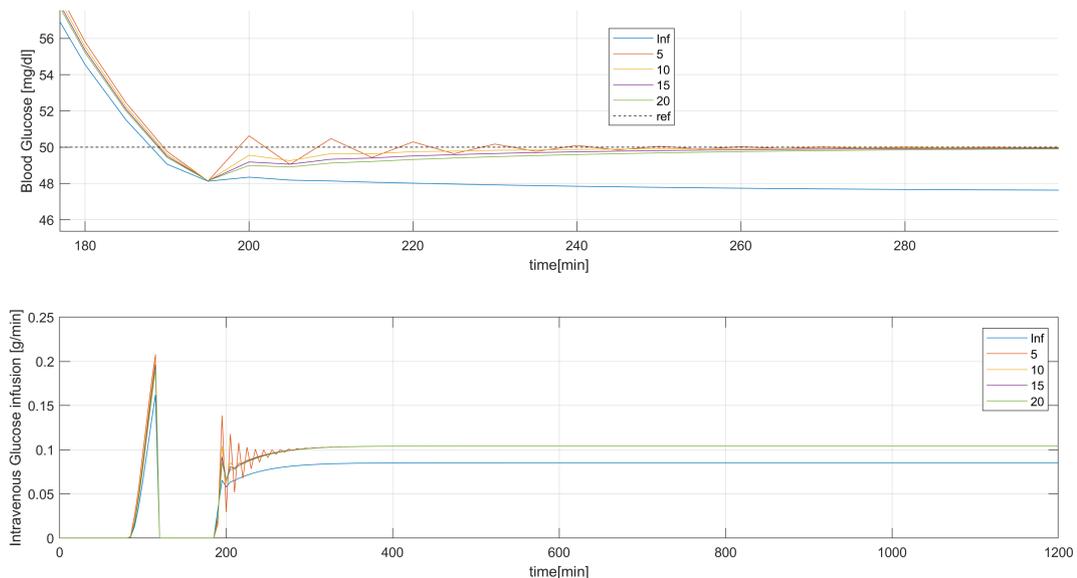


Figura 4.18: plot delle uscite del sistema e dal PID con $K_p = 0.035$, $T_d = 0$ e T_i in $[5 : 20]$.

Il risultato finale per il clamp ipoglicemico con il tuning trovato è rappresentato dalla figura 4.19. Analizzando il risultato ottenuto si può concludere che l'azione di controllo offre prestazioni discrete: L'undershoot è limitato a $2 \frac{mg}{dl}$ e la glicemia viene "clampata" al valore di target, con uno scarto entro il 2%, già dopo 215 min. Prestazioni migliori, ad esempio imponendo una discesa più rapida mantenendo però l'undershoot limitato, si sarebbero potuti ottenere lasciando la somministrazione di insulina al valore standard (quindi maggiore somministrazione di insulina) ma limitando l'undershoot grazie all'azione derivativa.

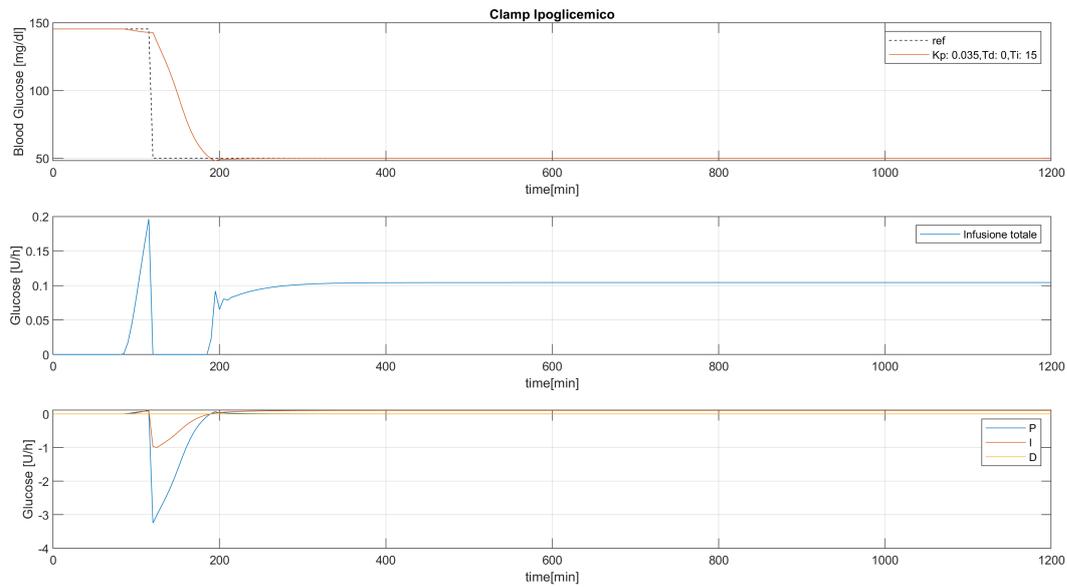


Figura 4.19: plot delle uscite del sistema e dal PID al variare per $K_p = 0.035$, $T_i = 15$ e $T_d = 0$ nel caso del clamp ipoglicemico del paziente 2.

4.4 Risultati Finali

Il processo di tuning descritto nelle sezioni precedenti viene ripetuto per tutti i 10 pazienti per ognuno dei 3 clamp.

I risultati vengono presentati singolarmente per ogni clamp utilizzando un boxplot con la distribuzione dei valori per i parametri del PID affiancato all'andamento medio della glicemia per i pazienti esaminati.

Clamp Ipoglicemico

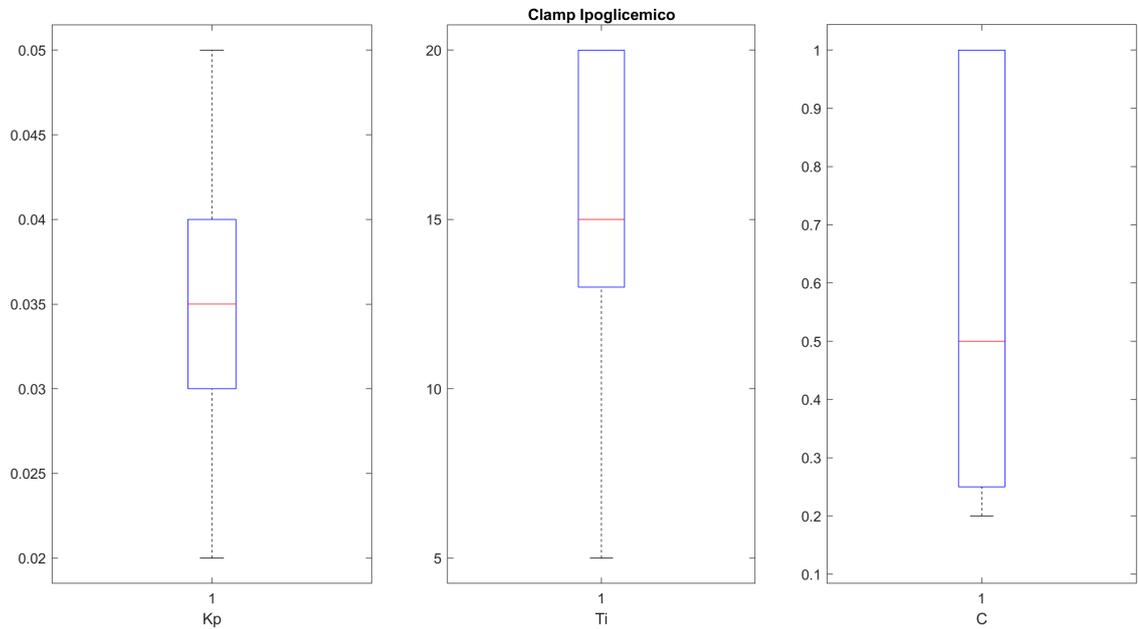


Figura 4.20: Distribuzione dei valori dei parametri del PID e di C per il clamp ipoglicemico.

	mediana	25th perc.	75th perc.
K_p	0.035	0.03	0.04
T_i	15	13	20
C	0.5	0.25	1

Tabella 4.2: Tabella riassuntiva con le specifiche del boxplot 4.20.

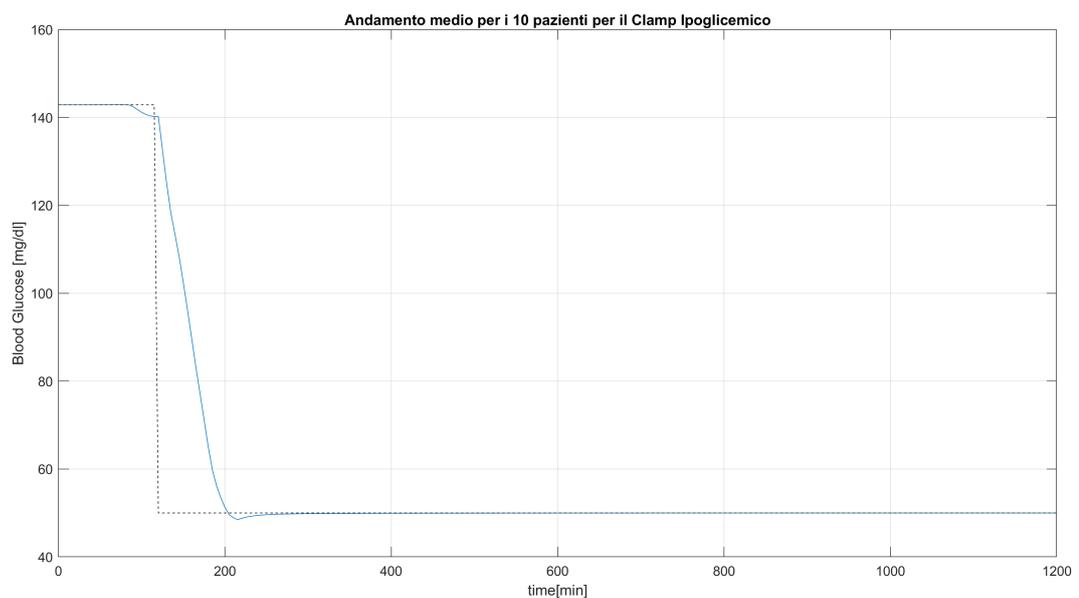


Figura 4.21: Andamento medio per i 10 per il clamp ipoglicemico.

Si può osservare come l'undershoot sia limitato a $48 \frac{mg}{dl}$ e che la glicemia possa considerarsi stabilizzata entro il 2% del target già dopo 200 min. In questo caso la distribuzione dei valori di C è molto ampia e rende difficile trovare un valore unico per tutti i pazienti senza che le prestazioni o la sicurezza del paziente ne risentano.

Clamp Euglicemico

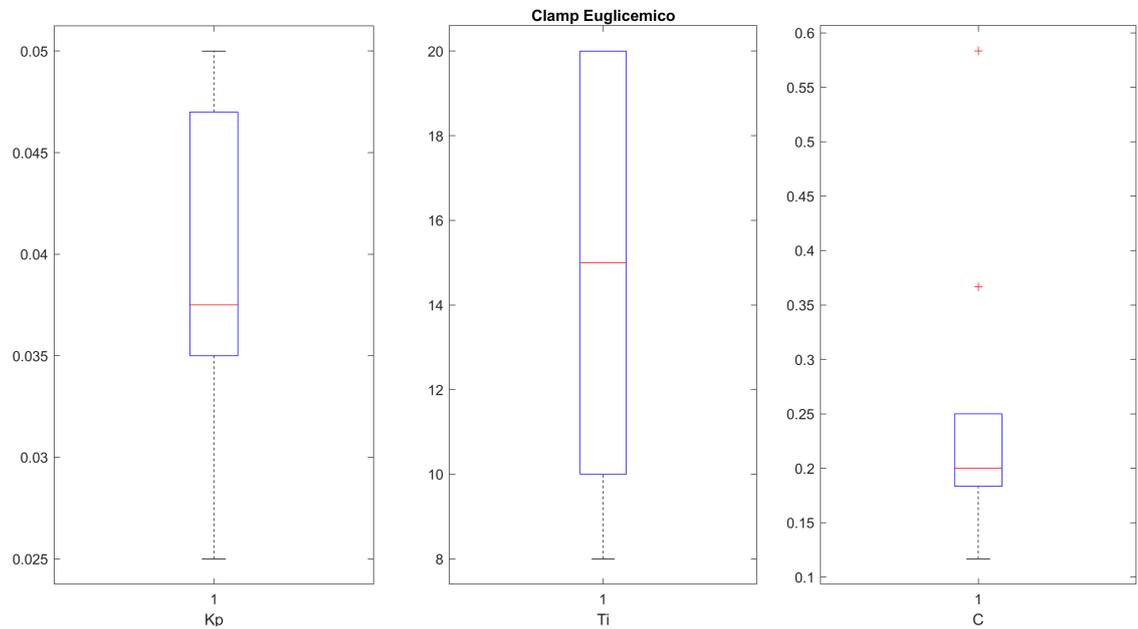


Figura 4.22: Distribuzione dei valori dei parametri del PID e di C per il clamp euglicemico.

	mediana	25th perc.	75th perc.
K_p	0.0375	0.035	0.047
T_i	15	10	20
C	0.2	0.183	0.25

Tabella 4.3: Tabella riassuntiva con le specifiche del boxplot 4.22.

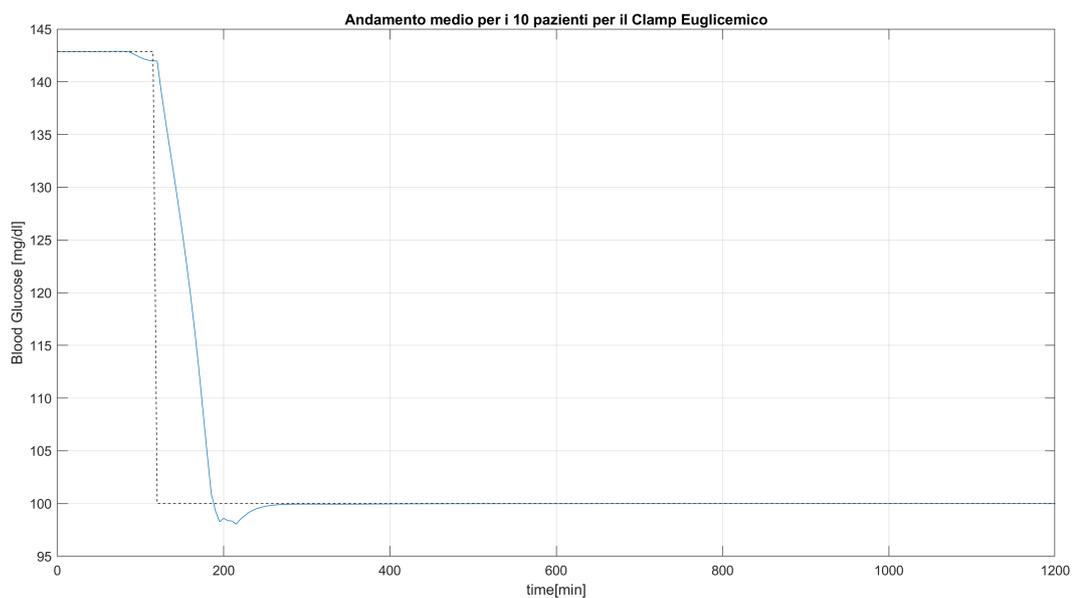


Figura 4.23: Andamento medio per i 10 per il clamp euglicemico.

Si può osservare come l'undershoot sia limitato a $98 \frac{mg}{dl}$ e che la glicemia possa considerarsi stabilizzata entro il 2% del target già dopo 210 min. In questo caso la distribuzione dei valori di C è molto ristretta attorno a 0.2, si potrebbe quindi pensare di utilizzare la media della distribuzione come valore obiettivo per tutti i pazienti.

Clamp Iperglicemico

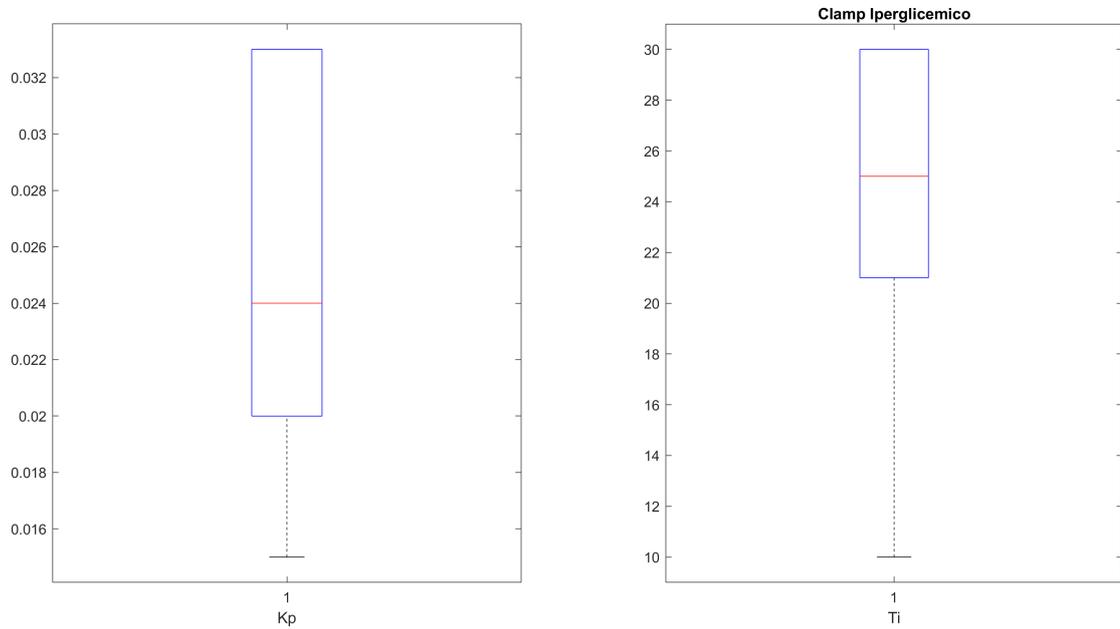


Figura 4.24: Distribuzione dei valori dei parametri del PID per il clamp iperglicemico.

	mediana	25th perc.	75th perc.
K_p	0.024	0.02	0.033
T_i	25	21	30

Tabella 4.4: Tabella riassuntiva con le specifiche del boxplot 4.24.

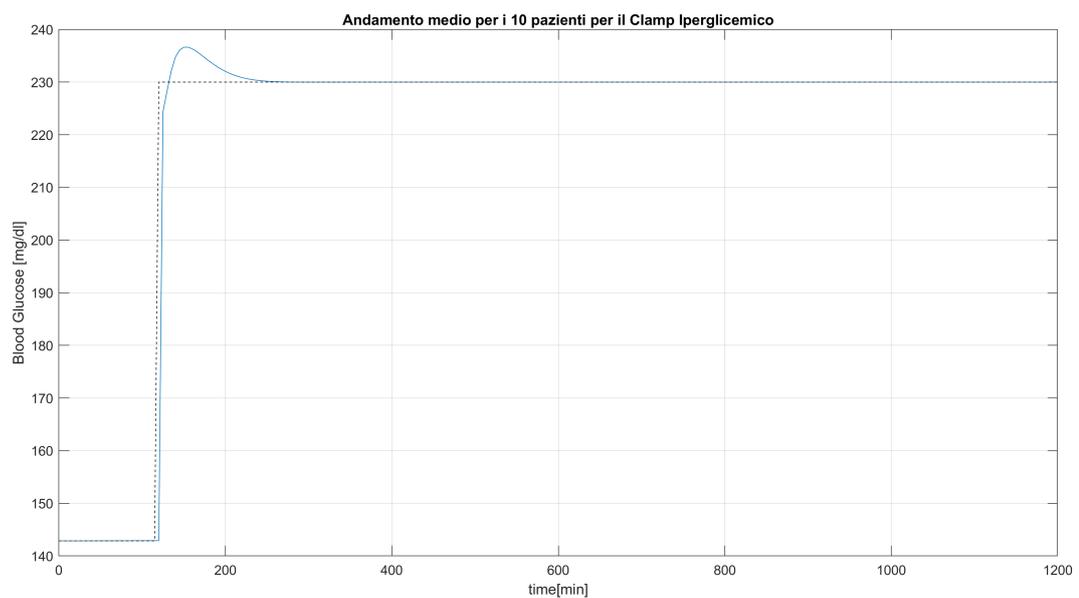


Figura 4.25: Andamento medio per i 10 per il clamp iperglicemico.

Si può osservare come l'overshoot sia limitato a $236 \frac{mg}{dl}$ e che la glicemia possa considerarsi stabilizzata entro il 2% del target già dopo 200 min.

4.5 Conclusioni e Possibili Upgrade

Come per la prima parte relativa al Pancreas Artificiale, anche in questo caso viene usato il metodo *Trial and Error* per il tuning dei parametri del PID, con le stesse limitazioni e possibili upgrade descritti nel paragrafo 2.5. A questo si aggiunge anche il problema della componente derivativa, descritto nel paragrafo 4.3.1, che ha richiesto l'introduzione del fattore C di correzione della somministrazione insulinica. Tuttavia, la dose di insulina da infondere è spesso un parametro del set-up sperimentale, viene deciso a priori e non può essere variato. Inoltre, è stato introdotto un altro parametro che richiederebbe un tuning estensivo. Per ovviare a questi problemi delle possibili soluzioni sono:

- **L'introduzione di un ulteriore modello di regressione**, analogo a quello possibile per i parametri del PID, ma che metta in relazione il fattore C con i parametri fisiologici del paziente. In questo studio, dato il limitato numero di pazienti simulati, la costruzione di un modello di regressione risulta essere difficile e non abbastanza precisa da poter essere utilizzata in vivo.
- La costruzione di un **controllo a catena chiusa anche per la somministrazione di insulina** come per il caso del Pancreas Artificiale, da affiancare al feedback sulla somministrazione di glucosio.

Per quanto riguarda il processo del clamp sono possibili alcune modifiche che migliorerebbero del performance ad esempio:

- Nel caso del clamp iperglicemico. La concentrazione di glucosio plasmatico viene aumentata al di sopra dei livelli basali mediante un'infusione preliminare di glucosio mantenendo spento il controllo. Il plateau iperglicemico desiderato viene successivamente mantenuto attivando il controllo a catena chiusa. In questo modo è possibile limitare gli overshoot dovuti all'assenza della componente derivativa. Un esempio di questa tecnica con somministrazione preliminare è illustrata in [17]
- nel caso del clamp ipoglicemico è possibile usare come reference, al posto di uno step, una rampa che porti al valore ipoglicemico desiderato, come

descritto in [8]. In questo modo viene limitato l'undershoot poiché la reference subisce un cambiamento più graduale e meno impulsivo a cui il controllore riesce a rispondere in maniera adeguata anche senza la componente derivativa.

Bibliografia

- [1] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, P.B. Kovatchev, "*Diabetes: Models, Signals, and Control*", *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Vol 2, 2009.
- [2] M.G. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, F.M. Saad, "*Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes*", *Diabetes*, Vol 55, 2006.
- [3] C. Dalla Man, A.R. Rizza, C. Cobelli, "*Meal simulation model of the glucose-insulin system*", *IEEE TRans. Biomed. Eng.*, Vol 54, no 8, Aug 2007.
- [4] S. Del Favero, "*lectures of Control of Biological Systems*", 2021.
- [5] B.W. Bequette, "*A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas*", *Diabetes Technol. Therapeutics*, Vol 7, pp.28-47, 2005.
- [6] S. Del Favero, C. Toffanin, L. Magni, C. Cobelli, "*Deployment of Modular MPC for Type 1 Diabetes Control: The Italian experience 2008-2016*".
- [7] M.G. Steil, C.C. Palerm, N. Kurtz, G. Voskanyan, A. Roy, S. Paz, F.R. Kandeel, "*The effect of insulin feedback on closed loop glucose control*", *J. Clin. Endocrinol. Metab*, Vol 98, May 2011.
- [8] J. Pavan, c. Dalla Man, D. Herzig, L. Bally, S. Del Favero, *Glucias: a software for computer-aided modulation of glucose infusion in glucose clamp experiments*.
- [9] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979 Sep; 237(3):E214-23. doi: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214. PMID: 382871.*

- [10] L. Sjaarda, S. Lee, H. Tfayli, F. Bacha, M. Bertolet e A. Arslanian, *Measuring beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth: does the hyperglycemic clamp suffice?*, *Diabetes Care*, vol. 36, n.6, 2013.
- [11] Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corngati A, Muggeo M. *Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Feb;68(2):374-8. doi: 10.1210/jcem-68-2-374. PMID: 2645308.
- [12] Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. *Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. Diabetes Care.* 2012;35(7):1605-1610. doi:10.2337/dc11-2339
- [13] Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. *Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care.* 2000 May;23(5):644-9. doi: 10.2337/diacare.23.5.644. PMID: 10834424.
- [14] Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hübner M, Schmiegel WH. *Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1239-46. doi: 10.1210/jcem.87.3.8355. PMID: 11889194.
- [15] Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. *Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOM-PaSS trial. Diabetes Care.* 2013;36(12):4063-4070. doi:10.2337/dc13-1004
- [16] Fruehwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL. *Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1059-66. doi: 10.2337/diacare.23.8.1059. PMID: 10937498.
- [17] R A DeFronzo, J D Tobin, and R Andres. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.* American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, Vol. 237, No. 3, 1 September 1979.