

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Sistema di controllo glucosio-insulina e pancreas artificiale

Relatore: Prof. Augusto Ferrante

Laureanda: Laura Perot
Matricola: 1187155

ANNO ACCADEMICO 2021-2022
Data di laurea: 21 settembre 2022

Abstract

Questa tesi si propone di analizzare i modelli minimi che sono stati sviluppati come primi modelli per descrivere il sistema glucosio-insulina e comprenderne il funzionamento.

Lo studio di essi ha portato, successivamente, alla progettazione di un sistema tuttora in fase di sviluppo: il pancreas artificiale. Per questo dispositivo è necessario analizzare i componenti base: dispositivo per il monitoraggio del glucosio, algoritmo di controllo e dispositivo per la somministrazione dell'insulina. Questo elaborato verte principalmente sul secondo punto, ovvero sull'analisi degli algoritmi di controllo più adatti per la simulazione e comprensione della dinamica glucosio-insulina. Infine vengono fatte delle considerazioni sulle limitazioni dei vari componenti del pancreas artificiale e sulle quali la ricerca sta conducendo tuttora degli studi con il fine di trovare una soluzione realizzabile per il trattamento di una patologia in continuo incremento come quella del diabete.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Il diabete	1
2	Sistema glucosio-insulina	2
3	Modelli minimi	3
3.1	Modelli minimi del glucosio	4
3.2	Modelli minimi dell'insulina	6
4	Il pancreas artificiale	7
4.1	Sensore per il monitoraggio del glucosio	8
4.2	Algoritmi di controllo	9
4.2.1	Controllore PID	10
4.2.2	Una strategia di controllo basata sulla commutazione del PID	11
4.2.3	Pianificazione del guadagno del rapporto insulina-CHO	12
4.2.4	Progettazione del controllore	13
4.2.5	Controllore MPC	15
4.3	Dispositivi per l'iniezione di insulina	17
5	Discussione e conclusioni	18

Elenco delle figure

2.1 Schema del sistema glucosio-insulina	2
3.1 Decomposizione del sistema glucosio-insulina nei due sottoinsiemi	4
3.2 Modello minimo del glucosio per somministrazione intravenosa (IVGTT)	4
3.3 Modello minimo del glucosio assunto per via orale (MTT/OGTT)	5
4.1 Linea del tempo con lo sviluppo delle tecnologie per la cura del diabete a partire dalla scoperta dell'insulina nel 1921	7
4.2 Diagramma a blocchi di un sistema di controllo del glucosio in catena chiusa	9
4.3 Schema tipico di un controllore PID	10
4.4 Generico schema a blocchi per la regolazione dell'insulina nel sangue mediante controllo PD/PID	10
4.5 Confronto delle risposte glicemiche utilizzando una quantità fissa di insulina e il rapporto I/C	12
4.6 Valori di $-K_f$ e τ_3 per diversi valori di pasto	14
4.7 Risposte glicemiche e profili dell'insulina ottenuti applicando l'algoritmo di controllo descritto in questa sezione	14
4.8 Risultati del recente test clinico in cui vengono paragonati il sistema di controllo in catena chiusa che utilizza l'LMPC e il sistema di controllo in catena aperta	16
4.9 Due diversi dispositivi per il rilascio di insulina	17

Capitolo 1

Introduzione

Il diabete è una patologia molto diffusa e in crescita: nel 1980 il numero di soggetti affetti nel mondo è stato di circa 108 milioni, pari al 4.7% della popolazione, mentre nel 2014 si sono registrati 422 milioni di casi, pari all'8.5% della popolazione.

Questi numeri inducono previsioni preoccupanti in merito allo sviluppo della malattia stimolando, di conseguenza, la ricerca di nuove tecniche di controllo e terapie.

1.1 Il diabete

Il diabete è un disordine metabolico che comporta gravi alterazioni nel metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi, a causa di problemi nella secrezione e/o azione dell'insulina. L'insulina è un ormone peptidico endocrino che viene secreto o meno a seconda delle fluttuazioni dei livelli di glucosio nel sangue da parte delle cellule β del pancreas, le più numerose e situate nelle zone più interne delle isole di Langerhans.

Si distinguono principalmente due tipi di diabete: il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2.

- Il diabete di tipo 1 o diabete mellito insulino-dipendente insorge maggiormente nelle persone più giovani ed è causato dalla distruzione delle cellule β del pancreas con conseguente incapacità di produrre insulina. Esso ha un'incidenza approssimativa del 5-10% tra tutti i casi di diabete, richiede somministrazioni esterne di insulina, mediante iniezioni o infusioni continue sottocutanee.
- Il diabete di tipo 2, definito anche diabete mellito non insulino-dipendente, è una condizione frequente nella popolazione anziana ed è caratterizzato da una ridotta secrezione di insulina e/o da un'insufficiente azione dell'insulina nei tessuti target. Questa tipologia di diabete può essere prevenuta o controllata tramite una dieta appropriata ed un corretto stile di vita.

In entrambi i casi il rischio di morte per un soggetto diabetico è doppio rispetto ad uno sano e nel 2012 il diabete ha causato la morte di 1.5 milioni di persone.

A lungo termine il diabete mellito può portare a delle complicazioni come insufficienza renale, infarti, amputazioni di arti, cecità o danni cerebrali. Nelle donne incinte una scarsa osservazione di questa patologia aumenta il rischio di perdita del feto e altre complicazioni.

Capitolo 2

Sistema glucosio-insulina

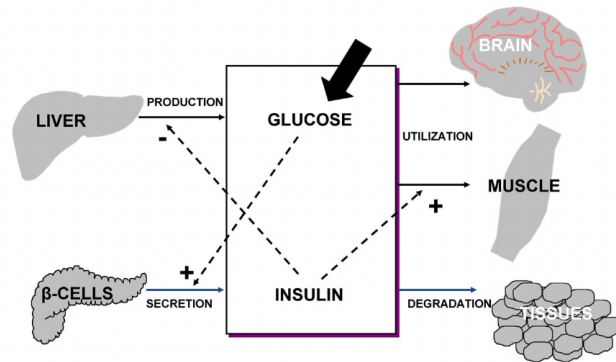


Figura 2.1: Schema del sistema glucosio-insulina

Dalla figura [2.1](#) si osserva come il glucosio viene prodotto, distribuito e utilizzato sia dai tessuti insulino-indipendenti (ad esempio il sistema nervoso centrale) sia dai tessuti insulino-dipendenti (come muscoli e tessuto adiposo).

L'insulina è il principale regolatore dell'omeostasi del glucosio e il sistema glucosio-insulina funziona mediante un segnale di controllo a feedback, ovvero: se avviene una perturbazione dei livelli di glucosio, ad esempio un incremento della concentrazione di glucosio nel plasma in seguito ad un pasto, le cellule β del pancreas secernono maggior quantità di insulina, promuovendo un maggior utilizzo del glucosio da parte dell'organismo e un decremento della sua produzione, in modo tale da ripristinare i valori originari.

Nelle persone affette dal diabete di tipo 1 le cellule β del pancreas diventano progressivamente silenziose e non sono più in grado di secernere insulina. Per compensare l'iperglicemia il paziente è, quindi, costretto ad iniezioni esterne di insulina. Allo stesso tempo, però, queste possono provocare ipoglicemia, perciò le persone affette da questa patologia devono costantemente monitorare i livelli di glucosio nel sangue per ridurre l'iperglicemia senza incorrere nell'ipoglicemia.

Nel tempo sono stati sviluppati diversi modelli per analizzare e ottimizzare le tecniche di cura, tra cui i modelli minimi con i quali è possibile stimare i parametri del sistema dinamico glucosio-insulina.

Capitolo 3

Modelli minimi

Un modello per essere definito minimo deve includere:

- i concetti fisiologici basilari;
- i parametri che possono essere stimati con una ragionevole precisione da una singola risposta dinamica del sistema;
- i parametri che variano all'interno del range fisiologico;
- la capacità di descrivere la dinamica del sistema con il minor numero di parametri identificabili.

Inizialmente sono stati utilizzati dei modelli lineari tempo-invarianti per descrivere la dinamica del sistema glucosio-insulina, senza considerare perturbazioni (ad esempio i pasti).

Questo approccio è stato utilizzato da Boile nel 1961 per descrivere un sistema perturbato da un'assunzione di glucosio per via orale (OGTT) o somministrazione intravenosa (IVGTT), arrivando alla formulazione delle seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -a_1G(t) - a_2I(t) + J(t) \\ \dot{I}(t) = a_3G(t) - a_4I(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

dove G e I rappresentano il glucosio nel plasma e l'insulina rispettivamente e J indica il glucosio in ingresso.

Nel tempo si è compreso che il presente modello era troppo semplicistico per descrivere i valori misurati di glucosio e insulina nel plasma in seguito ad una perturbazione, quindi si è passati all'introduzione di sistemi più complessi capaci di modellare simultaneamente non solo il sistema del glucosio, ma anche quello dell'insulina e le interazioni presenti tra essi.

Un modello è stato formulato scomponendo il sistema glucosio-insulina in due sottosistemi uniti tra loro da variabili misurabili: il sottosistema dell'insulina che comprende tutti i tessuti che la secernono, la distribuiscono e la degradano e il sottosistema del glucosio che comprende tutti i tessuti che lo producono, lo rilasciano e lo metabolizzano.

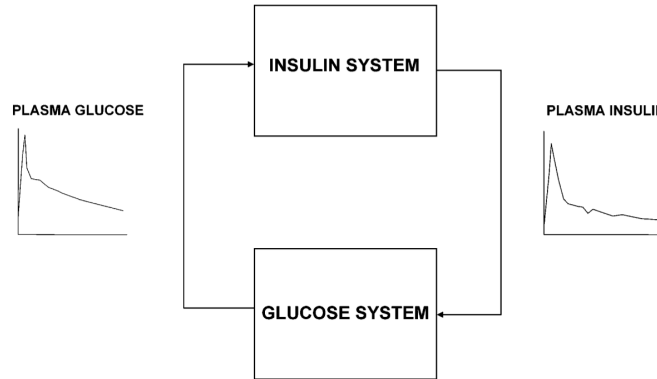


Figura 3.1: Decomposizione del sistema glucosio-insulina nei due sottoinsiemi

Sono stati proposti sette diversi modelli, più o meno complessi, per spiegare la concentrazione del glucosio nel plasma a partire dai valori di insulina.

3.1 Modelli minimi del glucosio

Per la somministrazione intravenosa del glucosio (IVGTT) è stato sviluppato il seguente modello minimo del glucosio:

$$\begin{cases} G(t) = \frac{Q(t)}{V} \\ \dot{Q}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot Q(t) + p_1 \cdot Q_b + D \cdot \delta(t) & Q(0) = Q_b \\ \dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_3 \cdot [I(t) - I_b] & X(0) = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

Dove Q è la massa del glucosio nel plasma, Q_b denota il suo valore di riferimento, I la concentrazione di insulina nel plasma, I_b il suo valore di riferimento, D la dose di glucosio, V il volume della distribuzione di glucosio e X l'azione dell'insulina.

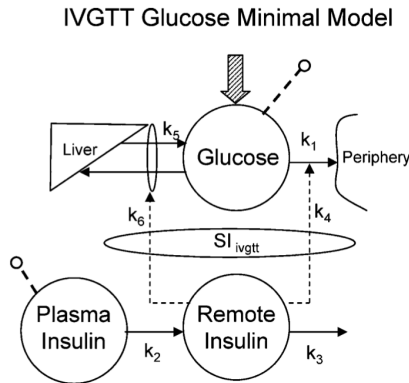


Figura 3.2: Modello minimo del glucosio per somministrazione intravenosa (IVGTT)

Il modello permette anche di stimare la sensibilità dell'insulina:

$$S_I^{IVGTT} = \frac{p_3}{p_2} \cdot V \quad (3.3)$$

dove p_2 indica la costante di velocità del compartimento remoto da cui ha origine l'azione dell'insulina; p_3 è un fattore di scala che governa l'ampiezza dell'azione dell'insulina.

La novità di questo modello è la presenza di questo compartimento remoto del plasma da cui ha origine l'azione dell'insulina, a differenza dei precedenti modelli che consideravano l'azione dell'insulina a partire dal plasma.

Recentemente è stato definito un nuovo indice di sensibilità dell'insulina in condizioni dinamiche, $S_I^D IVGTT$, che permette una maggiore comprensione della complessa azione dell'insulina sul metabolismo del glucosio.

Il modello minimo del glucosio assunto per via orale (OMM) è stato realizzato a partire da quello dell'IVGTT, descritto dalle equazioni 3.2, utilizzando una descrizione parametrica del tasso di glucosio nel sangue, Ra. Si è ottenuta così una nuova equazione del bilancio di massa:

$$\dot{Q}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot Q(t) + p_1 \cdot Q_b + Ra(t, \alpha) \quad Q(0) = Q_b \quad (3.4)$$

dove $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_N]$ è il vettore parametrico che descrive Ra.

Recentemente è stato sviluppato un ulteriore modello che prevede l'utilizzo di traccianti, ovvero sostanze esogene rilevabili e misurabili dall'osservatore in modo distinto dal tracciato, con il fine di distinguere il glucosio proveniente dall'esterno (pasto o OGTT) con quello già presente nell'organismo. Nell'esperimento considerato il tracciante, un isotopo stabile del glucosio, è stato assunto per via orale e dall'analisi della dose di tracciante e dalla sua concentrazione nel plasma, è stato possibile determinare il valore di glucosio esogeno, G_{exo} , proveniente dal pasto o dall'OGTT. Il modello è il seguente:

$$\begin{cases} \dot{G}_{exo}(t) = \frac{Q^*(t)}{V} \\ \dot{Q}^*(t) = -[p_1^* + X^*(t)] \cdot Q^*(t) + Ra(t, \alpha) & Q^*(0) = 0 \\ \dot{X}(t) = -p_2^* \cdot X(t) + p_3^* \cdot [I(t) - I_b] & X(0) = 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

OGTT & MTT Glucose Minimal Model

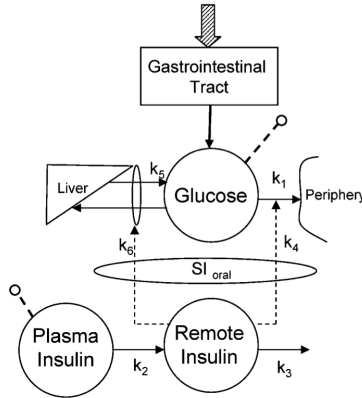


Figura 3.3: Modello minimo del glucosio assunto per via orale (MTT/OGTT)

3.2 Modelli minimi dell'insulina

La cinetica dell'insulina può essere studiata utilizzando dei traccianti, assunti per infusione o iniezione, ma questo può portare a due effetti: inibizione della secrezione di insulina e sviluppo di ipoglicemia.

Per determinare come varia la secrezione dell'insulina in seguito ad una perturbazione di glucosio nel plasma, viene utilizzato il C-peptide; in particolare viene misurata la sua concentrazione durante la perturbazione, poiché viene secreto in modo equimolare con l'insulina, ma viene prelevato dal fegato in quantità trascurabile. In altre parole la concentrazione di C-peptide nel plasma riflette bene, a parte per le rapide dinamiche del fegato, la secrezione pancreatica del C-peptide, che coincide con la secrezione di insulina.

Poiché è stato dimostrato che la cinetica del C-peptide è lineare in un range limitato di concentrazione, la relazione tra la secrezione pancreatica (SR, l'input) e i valori della concentrazione di C-peptide (C, l'output) può essere descritta dalla seguente formula:

$$C(t) = \int_0^t h(t - \tau) \cdot SR(\tau) \cdot d\tau \quad (3.6)$$

dove h è la funzione della risposta impulsiva del sistema.

Dalla deconvoluzione si possono ottenere informazioni utili riguardo alla funzionalità delle cellule β del pancreas.

Nel caso di IVGTT la secrezione di insulina può essere definita da due fasi: la prima e la seconda fase.

La prima fase è descritta da un compartimento che rappresenta una prima rapida secrezione di insulina (circa 2 minuti). Questo compartimento esercita un controllo sulla secrezione dell'insulina, in funzione del tasso di crescita del glucosio, indicato dall'indice di secrezione:

$$\Phi_1 = \frac{F_0}{\Delta G} \quad (3.7)$$

dove ΔG è la differenza tra la concentrazione nel punto di picco e il livello base di glucosio e F_0 è la quantità di insulina rilasciata immediatamente dopo lo stimolo del glucosio.

La seconda fase corrisponde alla secrezione di insulina in risposta ad una determinata concentrazione di glucosio ed è regolata da un secondo indice di secrezione:

$$\Phi_2 = \beta \quad (3.8)$$

La funzione delle β cellule può essere descritta anche in seguito ad un test orale, come OGTT o un pasto.

Il modello è definito da due compartimenti: un compartimento dinamico, che rileva i cambiamenti della concentrazione di glucosio, e un modello statico, che indica il rilascio di insulina dopo aver valutato la concentrazione di glucosio.

A differenza del modello IVGTT dove la prima fase di secrezione fa riferimento ai soli primi minuti iniziali, in cui il plasma passa da una concentrazione base ad un livello massimo, nel modello per un test orale la secrezione di insulina deve durare per 60-90 minuti dopo la perturbazione.

Capitolo 4

Il pancreas artificiale

L'idea della possibile creazione di un pancreas artificiale ha origine durante gli anni 70 del secolo scorso in seguito alla pubblicazione di diversi studi che stabilivano la possibilità di regolare i livelli di glucosio nel sangue dall'esterno, tramite misurazioni intravenose di glucosio e infusioni di insulina. Nel 1979, in particolare, è stato elaborato il primo modello minimo del glucosio da Bergman e Cobelli; esso, insieme ad altri modelli matematici sviluppati in seguito, è diventato presto il fondamento alla base dei maggiori algoritmi di controllo per la progettazione del pancreas artificiale. Recentemente sono stati raggiunti importanti traguardi in merito agli studi condotti sul pancreas artificiale:

- il progetto ADICOL fondato dalla Commissione Europea ha dimostrato la flessibilità di utilizzare un controllo di tipo Model Predictive Control (MPC) in catena chiusa;
- l'accettazione da parte della Food and Drug Administration del simulatore realizzato dall'Università di Padova in collaborazione con l'Università della Virginia come sostituto ai test preclinici condotti sugli animali;
- la realizzazione di una piattaforma di comunicazione che permette il trasferimento diretto dei dati tra il CGM (dispositivo che monitora costantemente i valori di glucosio), l'algoritmo di controllo e la pompa d'insulina.

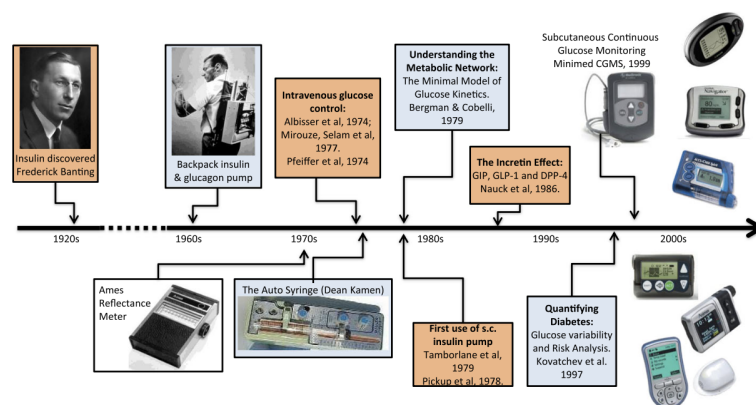


Figura 4.1: Linea del tempo con lo sviluppo delle tecnologie per la cura del diabete a partire dalla scoperta dell'insulina nel 1921

Il pancreas artificiale (AP), noto anche come sistema di controllo in catena chiusa dei valori di glucosio nel sangue in pazienti diabetici, è composto da:

- un sensore che monitora i livelli di glucosio;
- un algoritmo di controllo;
- un dispositivo che consente l'iniezione di insulina

che verranno descritti nei paragrafi seguenti.

4.1 Sensore per il monitoraggio del glucosio

Verso la fine degli anni 70 con l'avvento dell'analisi del segnale come tecnica clinica per studiare la fisiologia del diabete mediante la determinazione della concentrazione del glucosio nel sangue (BG) e altre sostanze come il C-peptide, l'insulina e il glucagone, sono stati sviluppati dei dispositivi ad auto-monitoraggio, SMBG. Essi prelevano 2-5 campioni di glicemia capillare al giorno che vengono analizzati da glucometri portatili e forniscono dei parametri sulle fluttuazioni del BG nell'arco della giornata.

Questo sistema ha dato la possibilità a ciascun paziente di monitorare individualmente le fluttuazioni di glucosio nel sangue (e di conseguenza valutare l'efficacia della terapia) quotidianamente e per prolungati periodi.

Negli ultimi anni sono stati introdotti dei sistemi per il monitoraggio continuo dei valori di glucosio, CGM, capaci di misurare le variazioni più frequentemente (circa ogni 5 minuti).

La maggior parte di questi dispositivi sono poco invasivi e portatili, misurano la glicemia sottocutanea e stimano indirettamente la concentrazione di BG tramite campionamento dei liquidi interstiziali.

Per quest'ultimo aspetto, ovvero la misurazione della concentrazione di glucosio in un compartimento diverso, l'interstizio, è stato necessario prendere in considerazione un ulteriore processo, probabilmente diffusivo, tra il glucosio nel sangue (BG) e il glucosio interstiziale (IG). Questo ha portato alla calibrazione dei CGM: essi, infatti, dovendo tener conto della differenza di gradiente tra il BG e l'IG, sono stati settati in base ai valori di BG misurati nei capillari. Una buona calibrazione è importante, inoltre, per paragonare l'ampiezza delle fluttuazioni dell'IG rispetto al BG; tuttavia essa permette solo parzialmente di compensare il ritardo temporale dovuto al trasporto del glucosio IG-BG.

Su quest'ultimo aspetto sono stati condotti diversi studi in cui è stata analizzata l'incidenza del tempo di ritardo sulla precisione dei CGM, portando allo sviluppo di modelli sempre più precisi. Ora possono essere utilizzati come sostituti alla tradizionale misurazione del BG, senza ricorrere alla calibrazione rispetto al sangue dei capillari diverse volte al giorno e senza ricorrere alla calibrazione del polpastrello.

4.2 Algoritmi di controllo

Esistono due classi diverse di sistemi di controllo: quelli in catena aperta e quelli in catena chiusa. La principale differenza tra i due è che i sistemi di controllo in catena aperta non forniscono delle risposte in funzione di misurazioni in tempo reale, mentre quelli in catena chiusa sono basati su una stretta correlazione tra la variabile sotto controllo ed eventuali disturbi in ingresso.

Uno schema completamente in catena aperta corrisponde ad una terapia basata sulla somministrazione di insulina durante il giorno e al momento dei pasti, considerando le caratteristiche del paziente, senza prendere in esame le misurazioni dei livelli di glucosio nel sangue.

A livello teorico, se sono noti dinamica del paziente ed eventuali disturbi esterni, è possibile progettare un sistema in catena aperta che garantisce il controllo desiderato della glicemia; nella realtà, però, entrambi questi aspetti sono tutt'altro che conosciuti.

Grazie alla commercializzazione dei dispositivi CGM è stato possibile risolvere questo problema, progettando un sistema di controllo in catena chiusa poco invasivo basato su frequenti misurazioni; in particolare i disturbi esterni (come i pasti) possono essere corretti in base ai loro effetti sui livelli di glucosio. In presenza di un'elevata quantità di glucosio, il controllore viene allertato dal CGM e aumenta l'iniezione di insulina; d'altra parte un improvviso decremento della glicemia induce riduzioni nel rilascio di insulina.

Uno dei problemi nello sviluppo di sistemi di controllo è stato quello di trovare un compromesso tra la regolazione notturna, che necessita un controllo inferiore, rispetto alla regolazione in seguito ad un pasto, molto più impegnativa da gestire.

Per ovviare a ciò spesso sono stati combinati algoritmi a feedback con algoritmi feedforward, con il presente schema in figura 4.2. Negli anni sono stati analizzati diversi algoritmi di controllo; di seguito verranno descritti i principali.

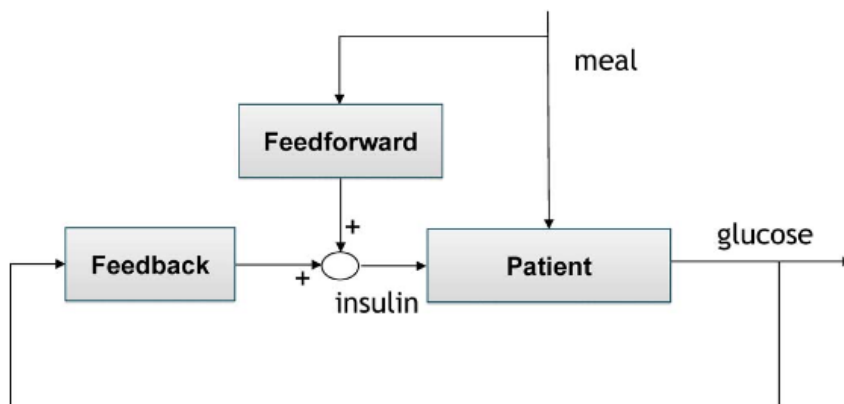


Figura 4.2: Diagramma a blocchi di un sistema di controllo del glucosio in catena chiusa

4.2.1 Controllore PID

Il controllore PID è stato sicuramente il più utilizzato nel tempo per descrivere diversi processi industriali, grazie alla sua semplicità e flessibilità di applicazione. Lo schema tipico di un controllore PID è raffigurato di seguito nella figura [4.3](#)

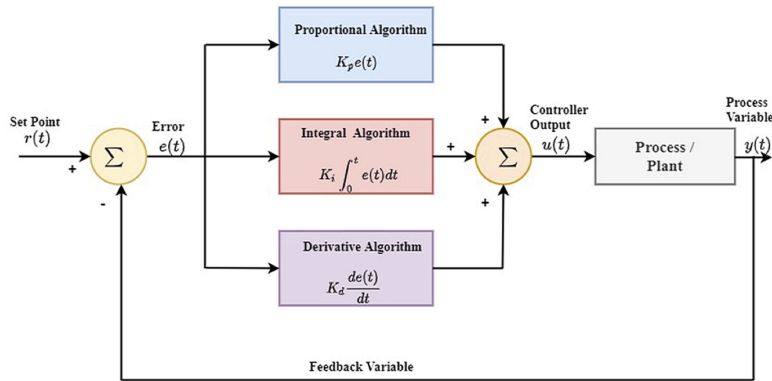


Figura 4.3: Schema tipico di un controllore PID

Qui viene preso di riferimento il modello di Hovorka, un modello non lineare e compartimentale che, grazie ad un algoritmo di controllo (PID, appunto), viene usato per simulare quanta insulina deve rilasciare la pompa in seguito al consumo di un pasto. E' importante prendere in esame questo meccanismo, poiché la concentrazione di glucosio nel sangue varia a seconda del pasto ingerito, dato che i carboidrati (CHO) che vengono ingeriti vengono convertiti in glucosio nel sangue, con conseguente aumento dei valori.

La funzione del PID, inoltre, è strettamente correlata alla risposta delle cellule β che possono rilevare e aumentare lentamente la secrezione di insulina fino a quando il livello di glucosio nel sangue non è tornato a delle condizioni normali.

Lo schema generalmente utilizzato è, quindi:

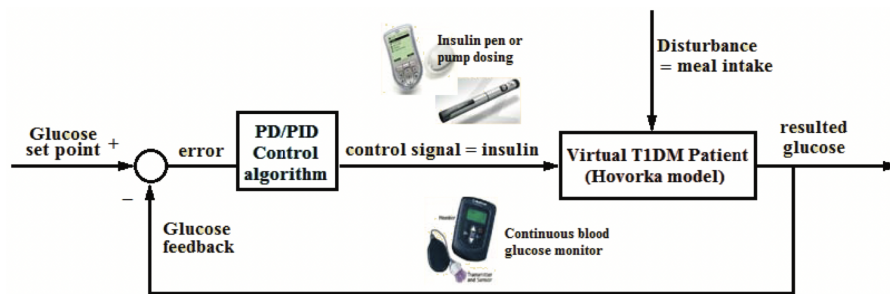


Figura 4.4: Generico schema a blocchi per la regolazione dell'insulina nel sangue mediante controllo PD/PID

Come si nota dalla figura [4.4](#) il livello di insulina dipende dalla differenza tra la concentrazione effettiva di glucosio nel sangue ottenuta mediante il feedback del glucosio e la concentrazione desiderata di glucosio nel sangue calcolata in base al riferimento del glucosio in input, definito anche errore del sistema.

Questo errore passa successivamente all'algoritmo di controllo che produce il segnale di input per il modello di Hovorka.

Il PD/PID calcola la quantità di insulina che la pompa deve iniettare all'interno dell'organismo. Essa è impostata per iniettare tra i 6.68 e gli 800 mU/min di insulina. Il calcolo viene eseguito secondo una funzione basata su tre termini:

- un termine proporzionale (P): esso aggiusta i valori di insulina da iniettare in risposta all'attuale valore di glucosio che viene misurato;
- un termine integrale (I): aggiusta i valori di insulina in funzione dell'area al di sotto della curva tra il valore di glucosio misurato e quello desiderato;
- un termine derivativo (D): fornisce insulina in risposta alla variazione dei livelli nel sangue nel tempo.

Si precisa che in alcuni studi il termine integrale è stato omesso per ridurre il potenziale rischio di incorrere in un sovradosaggio e, di conseguenza, in condizioni di ipoglicemia; nel caso trattato di seguito il termine integrale viene preso in considerazione sotto opportune restrizioni.

4.2.2 Una strategia di controllo basata sulla commutazione del PID

Il PID che verrà descritto di seguito deriva da uno studio recente in cui è stata analizzata la strategia di commutazione del PID per comprendere quando è più opportuno che inizi un'azione di controllo in seguito ad un pasto o ad una somministrazione di insulina.

Innanzitutto l'algoritmo di controllo del PID viene espresso in termini di velocità:

$$\Delta u(k) = K_c[e(k) - e(k-1)] + K_c \frac{\Delta t}{\tau_I} e(k) + [D(k) - D(k-1)] \quad (4.1)$$

dove $\Delta u(k) = u(k) - u(k-1)$, k [min] è l'istante di campionamento e il termine derivativo è:

$$D(k) - D(k-1) = K_c \frac{\tau_D}{\Delta t} (e(k) - 2e(k-1) + e(k-2)) \quad (4.2)$$

Le costanti K_c , τ_D e τ_I sono i parametri del controllore e $\Delta t = 5$ min è il periodo di campionamento. L'errore del controllore viene definito come:

$$e(k) = G_{sp}(k) - G(k) \quad (4.3)$$

dove G_{sp} rappresente il punto di riferimento della concentrazione di glucosio desiderata.

Dai vari studi che sono stati condotti si è osservato come sia importante che il PID venga attivato in un intervallo specifico, per evitare il rischio di ipoglicemia (se si attiva troppo presto) o un ritardo notevole nel raggiungimento del valore desiderato di glucosio (se si attiva in ritardo).

In questo caso viene preso un range dei valori di glucosio desiderato pari a 60-150 mg/dL con un valore preimpostato da raggiungere pari a 80 mg/dL.

Simulazioni fatte applicando il modello di Hovorka hanno, inoltre, dimostrato come una strategia ottimale di attivazione del controllore sia quando vale una delle seguenti condizioni:

- G raggiunge il suo valore massimo;
- $G > 150 \text{ mg/dL}$ e $dG/dt > 1.5 \text{ mg/dL min}$

Il valore di 150 mg/dL è stato scelto poiché rappresenta il picco massimo di G per 60 g di carboidrati a pasto e una corretta somministrazione; quello di 1.5 mg/dL min è stato scelto per essere maggiore della massima variazione nella stessa situazione.

Dopo l'ingestione di un pasto, ci si aspetta che la concentrazione di glucosio nel sangue prima aumenti e poi diminuisca; per questo motivo è necessario avere un punto di riferimento variabile

nel tempo, G_{sp} , che rifletti questo comportamento.

$$G_{sp}(k^*) = \begin{cases} 80\text{mg/dL} & \text{se } G(K^*) \leq 80\text{mg/dL} \\ (G(k^*) - 80\text{mg/dL})e^{-\frac{k^*}{\tau_{sp}}} + 80\text{mg/dL} & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (4.4)$$

dove $k^* = k - k_{sw}$, k_{sw} [min] è il tempo di variazione tra quando il PID passa da spento ad accesso e τ_{sp} [min] è la costante di tempo che serve per definire i parametri. Per $k^* < 0$, $G_{sp} = G$.

Per evitare condizioni di ipoglicemia viene preso $G_{sp} = 80$ mg/dL come limite inferiore.

La traiettoria della variazione temporale del punto di riferimento ha, quindi, le seguenti proprietà:

- è influenzata dall'attuale valore di G per ogni k^* ;
- varia da $G(K^* = 0)$ a 80 mg/dL;
- a $\tau_{sp} \rightarrow 0$, $G_{sp}(k^*) \rightarrow 80\text{mg/dL}$;
- a $\tau_{sp} \rightarrow \infty$, $G_{sp}(k^*) \rightarrow G(k^*)$

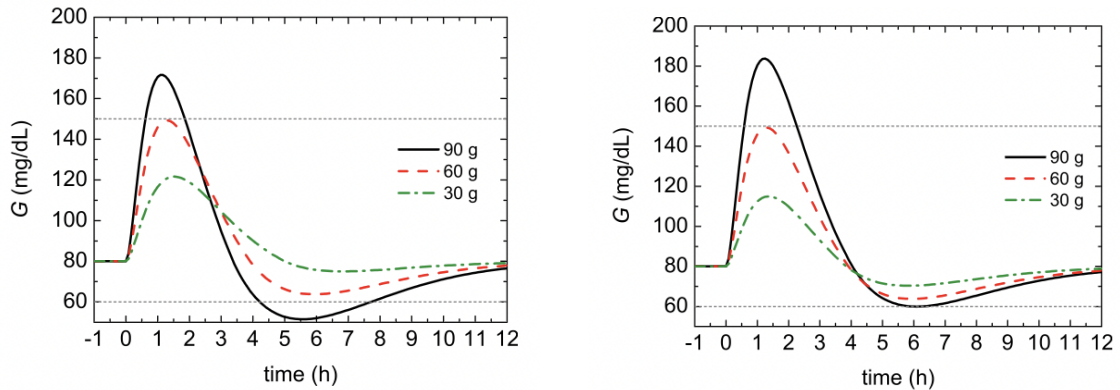
4.2.3 Pianificazione del guadagno del rapporto insulina-CHO

Come già visto nella sezione precedente l'iniezione di insulina per un pasto viene tipicamente calcolata moltiplicando il quantitativo stimato di CHO presente nel pasto per un specifico rapporto insulina-CHO (indicato I/C).

Per esempio, per soddisfare il requisito [4.2.2](#) e ottenere un valore di glucosio accettabile ($60 \text{ mg/dL} < G(t) < 150 \text{ mg/dL}$) per il modello di Hovorka, considerando un paziente di 75 kg e un quantitativo di 60 g di CHO a pasto, il rapporto I/C sufficiente è pari a 1 U/19 g.

Variando il quantitativo di cibo ingerito, però, questo rapporto porta spesso a risposte scadenti. Infatti, per una quantità di CHO pari a 90 g, l'insulina è troppo elevata, mentre per CHO pari a 30 g l'insulina è insufficiente. Questo è dimostrato nella figura [4.5a](#).

Nella figura [4.5b](#), invece, vengono presentate le risposte glicemiche per tre pasti diversi sfruttando la pianificazione del guadagno del rapporto I/C.



(a) Risposte glicemiche per tre pasti diversi con una quantità fissa di insulina

(b) Risposte glicemiche per tre pasti diversi sfruttando il rapporto I/C

Figura 4.5: Confronto delle risposte glicemiche utilizzando una quantità fissa di insulina e il rapporto I/C

Dal confronto tra i due grafici si comprende come l'approccio che sfrutta il rapporto I/C migliora le risposte glicemiche successivamente ad un pasto rispetto a quello che prende in considerazione valori standard di insulina.

4.2.4 Progettazione del controllore

Nonostante i risultati ottenuti il controllo mediante rapporto I/C presenta dei problemi: le dinamiche del glucosio e dell'iniezione di insulina sono diverse, quindi necessitano una trattazione differente; inoltre è difficile evitare l'ipoglicemia utilizzando solo un controllo a feedback. Per questi motivi sono stati condotti altri studi che hanno condotto allo sviluppo di un algoritmo di controllo di tipo feedforward.

Esso consiste in un modello di ritardo, basato su due tipi di informazioni:

- l'effetto dell'input controllato, u , sulla variabile di controllo, y ;
- l'effetto del disturbo misurato d su y .

Qui y rappresenta la concentrazione di glucosio, u la velocità di infusione dell'insulina e d è il tasso di assorbimento intestinale del contenuto di carboidrati calcolato mediante il modello di Hovorka. Il modello per il disturbo è una funzione di trasferimento del primo ordine così definita:

$$\frac{Y(s)}{D(s)} = G_d(s) = \frac{K_d}{\tau_d s + 1} \quad (4.5)$$

dove $Y(s)$ e $D(s)$ sono le trasformate di Laplace rispettivamente di y e d , mentre $K_d = 375$ mg min/mmol dL e $\tau_d = 313$ min.

Poiché la risposta al gradino ha un comportamento non lineare, è stata sviluppata una seconda funzione di trasferimento del secondo ordine con un tempo di ritardo:

$$\frac{Y(s)}{U(s)} = G_p(s) = \frac{K e^{-\theta s}}{(\tau_1 s + 1)(\tau_2 s + 1)} \quad (4.6)$$

in cui $K = -24$ mg min/mU dL, $\tau_1 = 366$ min, $\tau_2 = 151$ min e $\theta = 25$ min.

La legge del controllore diventa, quindi:

$$U(s) = G_f(s)D(s) \quad (4.7)$$

dove $G_f(s)$ è la funzione di trasferimento del controllore e ha la seguente forma:

$$G_f(s) = -\frac{G_d(s)}{G_p(s)} = -\frac{K_d}{K} \frac{(\tau_1 s + 1)(\tau_2 s + 1)e^{\theta s}}{\tau_d s + 1} \quad (4.8)$$

Definendo $K_f = K_d/K$, $\tau_3 = \tau_1 + \tau_2 + \theta$ e $\tau_4 = \tau_d$, può essere riscritta come:

$$G_f(s) = -K_f \frac{\tau_3(s) + 1}{\tau_4(s) + 1} \quad (4.9)$$

Tramite diversi studi che sono stati condotti si è giunti alla conclusione che τ_4 è pressoché un valore costante, generalmente pari a 0.3 min; per i valori di K_f e τ_3 si fa riferimento ai seguenti grafici:

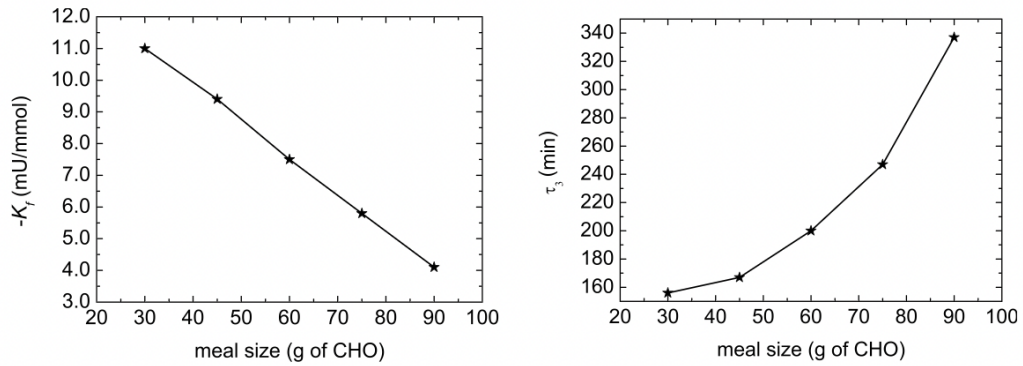


Figura 4.6: Valori di $-K_f$ e τ_3 per diversi valori di pasto

Dai grafici seguenti (4.7) si evince come, grazie a questo controllore, i risultati presentano valori di picchi, tempi di assestamento e valori nell'area al di sotto della curva inferiori rispetto ai risultati ottenuti nelle figure (4.5).

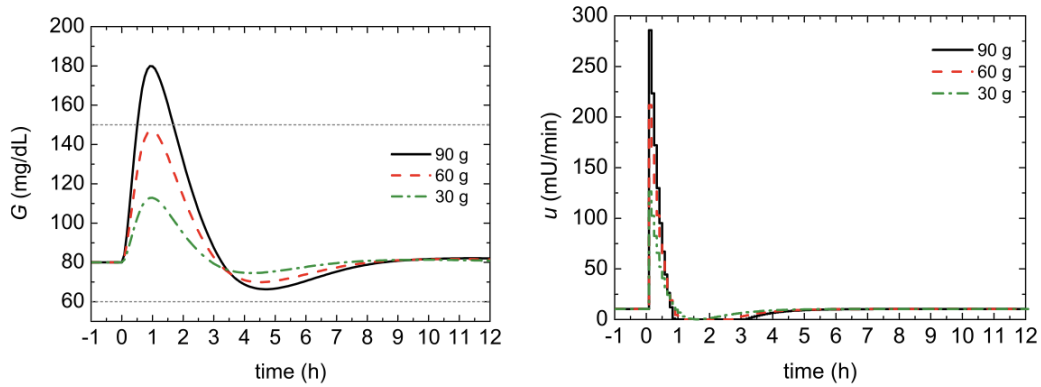


Figura 4.7: Risposte glicemiche e profili dell'insulina ottenuti applicando l'algoritmo di controllo descritto in questa sezione

4.2.5 Controllore MPC

Negli ultimi anni il controllore MPC, Model Predictive Control, è diventato quello maggiormente promettente per il controllo del glucosio.

Gli aspetti più rilevanti sono: il modello, il costo di funzione e i vincoli.

Il modello è necessario per predire le uscite come funzioni delle condizioni attuali: nello specifico permette la previsione dei cambiamenti dei valori di glucosio futuri a seconda della velocità di infusione dell'insulina; può essere lineare o non lineare, tempo continuo o tempo discreto.

I costi di funzione misurano la qualità del sistema di controllo in catena chiusa, generalmente con una penalizzazione di ordine quadratico.

I vincoli fanno riferimento agli intervalli che vengono imposti per le variabili da misurare.

Il funzionamento alla base di questo controllore è semplice: in ogni momento viene calcolata la sequenza dei valori di uscita dei vari valori in input ottimizzando la funzione di costo, anch'essa soggetta a dei vincoli. In questo modo la strategia di controllo viene applicata solo una volta; nei casi successivi la procedura viene ripetuta traslando solamente i valori delle predizioni fatte.

Nello specifico: analizzando il comportamento passato del glucosio, vengono pianificate delle strategie per la futura somministrazione di insulina, ma viene eseguita solo la prima mossa (ad esempio i successivi 15 minuti di infusione di insulina); dopo aver ottenuto la risposta da parte del glucosio, il sistema viene riassetato, ma solo la seconda mossa (l'infusione di insulina per i 30 minuti successivi) viene implementata e così via.

Ovviamente nella realtà la previsione del comportamento del glucosio non può essere fatta solo tramite misure attuali; tuttavia con questo approccio il problema di controllo viene ridotto all'ottimizzazione di una sequenza finita di valori che vengono predetti, permettendo, quindi, l'utilizzo di sistemi non lineari, intervalli predefiniti sia delle variabili in ingresso sia di quelle in uscita e analisi dei vari disturbi presenti nel sistema.

Il fatto che il punto centrale dell'MPC sia un modello matematico in grado di predire le evoluzioni future del sistema di controllo, ha permesso di sviluppare diversi tipi di algoritmi MPC, tra cui il Nonlinear Model Predictive Control (NMPC) e il Linear Model Predictive Control (LMPC).

Per quanto riguarda l'NMPC nel 2000 è stato avviato un progetto, chiamato progetto Adicol, durato 3 anni che ha analizzato un algoritmo non lineare di tipo MPC che comprendeva un modello a due compartimenti che rappresentava: la cinetica del glucosio con tre azioni dell'insulina, la simulazione della distribuzione/trasporto del glucosio e la soppressione della cinetica interna del glucosio estesa grazie a dei sottomodelli rappresentanti l'assorbimento in seguito ad una breve azione dell'insulina, la cinetica dell'insulina, la liquidazione renale del glucosio e l'assorbimento da parte dell'intestino.

Questo approccio mediante MPC è stato associato ad una tecnica Bayesiana per individuare il modello glucoregolatorio che rappresentasse le variazioni interne ed esterne. I cicli di controllo sono stati ripetuti ogni 15 minuti, velocizzando l'esperimento stesso. Il controllo è iniziato dopo che la glicemia è stata tenuta sotto osservazione per 90-180 minuti. Di seguito vengono elencati solo alcuni esperimenti tra quelli che sono stati fatti.

In un primo esperimento sono stati analizzati nove soggetti affetti da diabete di tipo 1 che hanno fatto una colazione alle ore 8 e il loro livello di glucosio è stato controllato dall'MPC dalle 11.30 per un totale di 8 ore senza l'ingestione di pasti successivi. Non si sono verificati casi di ipoglicemia, grazie all'infusione di insulina regolata dall'algoritmo stesso. Alla fine dell'esperimento la concentrazione di glucosio nel sangue era pari a 6.1 mmol/l rispetto all'obiettivo prefissato di 6.0 mmol/l. Una riduzione della deviazione standard da 3.3 mmol/l all'inizio a 0.6 mmol/l alla fine del periodo di controllo ha dimostrato la capacità di raggiungere l'obiettivo in ogni ciclo di controllo. In un altro esperimento sono stati presi di riferimento cinque pazienti affetti da diabete di tipo 1 e sono stati sotto osservazione per 24 ore. Il periodo di controllo è iniziato dopo 90 minuti dal periodo di monitoraggio alle ore 13 del primo giorno ed è durato fino alle 13 del giorno successivo,

includendo anche i pasti delle 14, 19 (del primo giorno) e 7, 11 (come orario rispettivo di colazione e pranzo del secondo giorno). Non ci sono stati casi di ipoglicemia. Complessivamente l'87% dei valori registrati dai sensori era compreso tra i 3.5 e i 9.5 mmol/l. Al di fuori delle 3 ore successive ai pasti il 74% delle misurazioni era nel range 3.5-7.5 mmol/l.

Nonostante questo studio abbia dimostrato la flessibilità di un controllo in catena chiusa con avviso del pasto tramite un algoritmo non lineare di tipo MPC, è bene evidenziare che la dimostrazione della robustezza di questo algoritmo è ostacolata dalla complessità presente tra le ottimizzazioni iterative online (necessarie per descrivere le dinamiche non lineari) e un controllo di tipo non lineare. Diverso è il caso, invece, di un algoritmo di tipo **LMPC** che prende di riferimento un modello lineare che approssimi la dinamica glucosio-insulina e semplificando, di conseguenza, l'algoritmo stesso. In un primo istante si può pensare di ottenere tale modello mediante una linearizzazione di un modello non lineare preso come riferimento; tuttavia, sfruttando questo approccio, non si ottiene un'individualizzazione del sistema.

Per ovviare a ciò è necessario, infatti, prendere in esame anche i valori di insulina antecedenti la somministrazione, i dati raccolti grazie ai dispositivi CGM e le informazioni relative ai vari pasti. Grazie alla combinazione lineare di essi l'algoritmo LMPC non necessita di un approccio online come quello NMPC precedentemente descritto, permettendo quindi un'effettiva semplificazione del problema.

Un recente test clinico su 20 pazienti ha dimostrato che l'utilizzo di un algoritmo di controllo di tipo LMPC porta una riduzione di cinque volte degli episodi notturni di ipoglicemia e un miglioramento del tempo percentuale notturno in cui il paziente ha valori di glicemia nel range di 70-140 mg/dl, rispetto ai convenzionali sistemi in catena aperta, come riportato nella figura [4.8](#).

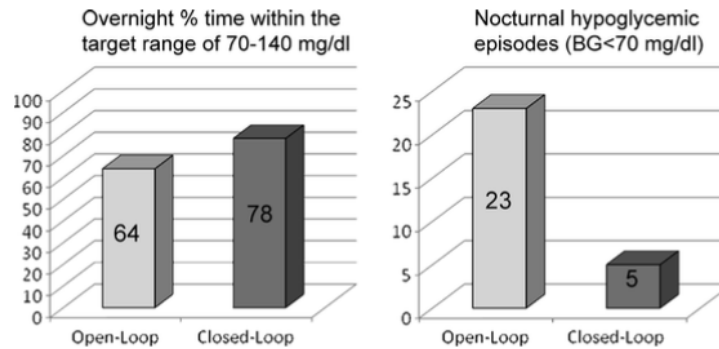


Figura 4.8: Risultati del recente test clinico in cui vengono paragonati il sistema di controllo in catena chiusa che utilizza l'LMPC e il sistema di controllo in catena aperta

4.3 Dispositivi per l'iniezione di insulina

Le siringhe rappresentano i primi dispositivi che sono stati utilizzati per l'iniezione di insulina; esse si differenziano per: il calibro e la lunghezza dell'ago e la capacità.

Queste caratteristiche si sono spesso rilevate un vantaggio nel tempo, poiché a ciascun paziente veniva fornita la siringa più adatta alla quantità di insulina che doveva somministrarsi; tuttavia se il paziente doveva auto-somministrarsi diversi tipi di insulina contemporaneamente, correva il rischio di non utilizzare il corretto dosaggio e compromettere, di conseguenza, i propri livelli di glicemia.

Il primo dispositivo che ha sancito una netta evoluzione per l'iniezione di insulina è stata la pompa per l'insulina, nel 1974, costituita da un serbatoio per l'insulina, una piccola batteria che fa funzionare la pompa stessa e un chip che permette al soggetto di monitorare l'iniezione stessa.

La pompa è stata progettata per apportare continue iniezioni di insulina sottocutanea per tutte le 24 ore ed essere impostata in base alle necessità di ciascun paziente.

Sviluppi successivi hanno portato ulteriori miglioramenti in questi dispositivi, come una maggiore precisione nell'iniezione di microdosi. Fino agli anni 90 sono state impiantate diverse pompe programmate con i vantaggi di ridurre le variazioni della concentrazione di glucosio e diversi casi di ipoglicemia; tuttavia l'applicazione medica di questi dispositivi è stata limitata a causa dell'aggregazione di insulina nei tessuti, l'aumento della produzione di anticorpi contro questo ormone e il costo associato alla produzione.

Successivamente hanno trovato maggiore sviluppo le infusioni sottocutanea di insulina (CSII).

Negli anni sono stati introdotti gli iniettori a getto, sistemi di iniezioni transcutanei, che rilasciano il flusso di insulina ad elevate velocità e in condizioni di alta pressione, in modo da riuscire a penetrare la pelle.

Questi dispositivi non hanno riscontrato particolarmente successo a causa del costo eccessivo e della dimensione; tuttavia, essendo un unico componente, presentavano un vantaggio importante rispetto alle siringhe (oltre al fatto che i pazienti agofobici prediligevano questo sistema).

Nel 1987 è stata introdotto il primo dispositivo a penna costituito da un contenitore per l'insulina e una siringa che prevede il seguente funzionamento: il paziente inserisce l'ago nella cute e rilascia l'insulina premendo sulla penna.

Negli anni sono state prodotte due versioni: quelle riutilizzabili, quindi dotate di cartucce (da conservare in frigo fino al momento dell'utilizzo) di ricambio e quelle già caricate.

A differenza delle siringhe, i dispositivi a penna hanno permesso una maggiore accuratezza nell'iniezione della dose di insulina, tuttavia presentano un costo che non tutti possono permettersi.



(a) Dispositivi a penna



(b) Pompa per insulina e CGM

Figura 4.9: Due diversi dispositivi per il rilascio di insulina

Capitolo 5

Discussione e conclusioni

In questo capitolo vengono riportate le principali considerazioni in merito ai 3 componenti del pancreas artificiale visti nel capitolo 4 e delle conclusioni sullo sviluppo di questa tecnologia.

I dispositivi CGM (trattati in [4.1](#)) hanno sancito una svolta importante nel campo tecnologico del pancreas artificiale, tuttavia presentano delle limitazioni:

- come già evidenziato nel paragrafo [4.1](#) necessitano di una calibrazione accurata, soprattutto in condizioni di cambiamento repentino in seguito ad un pasto o durante un episodio di ipoglicemia;
- è presente un tempo di ritardo tra il trasporto del glucosio nel sangue e il tempo di processamento dei valori da parte del sensore;
- errori dovuti ad una perdita di sensibilità o disturbi esterni incidono negativamente sulla raccolta dei dati.

Per risolvere questi problemi si è ricorsi a diversi strumenti. Ad esempio, per ottenere una corretta calibrazione sono stati sviluppati modelli sempre più complessi che meglio si adattassero a descrivere la cinetica del glucosio interstiziale.

Per quanto riguarda il secondo punto sono stati introdotti algoritmi sempre più precisi che tenessero conto di questo fenomeno. Un esempio è il PID sviluppato in questo elaborato che sfrutta la commutazione per essere attivato al momento opportuno, sotto determinate condizioni.

Nonostante queste apparenti limitazioni si può comunque concludere che questi dispositivi hanno un impatto positivo: i display forniscono informazioni sull'andamento del glucosio nel sangue e sono capaci di segnalare in anticipo una possibile condizione di ipo/iperglicemia.

Per quanto riguarda i dispositivi per la somministrazione di insulina, quelli che hanno trovato maggiore applicazione nel tempo sono stati quelli ad infusione sottocutanea continua (CSII), grazie anche al miglioramento della sicurezza e alla diminuzione delle dimensioni.

Il problema che rimane è il ritardo di azione dell'insulina poiché c'è bisogno di maggior tempo affinché avvenga l'assorbimento sottocutaneo e la relativa azione dell'insulina; questo può causare, ad esempio, dei problemi nella segnalazione del rapido incremento di glucosio in seguito ad un pasto.

Problematica simile è legata agli algoritmi di controllo, per cui è difficile controllare un sistema in cui vi sono diversi disturbi ricorrenti, ad esempio i pasti, che aumentano la glicemia molto più velocemente del tempo richiesto per l'assorbimento e l'azione dell'insulina.

Per ovviare a questo fatto negli anni sono stati sviluppati diversi tipi di PID, in particolare quello con l'aggiunta dell'azione feedforward (descritto in [4.2.4](#)), con lo scopo di regolare anticipatamente l'iniezione e compensare, quindi, il successivo pasto.

Soluzione migliore è stata ottenuta con lo sviluppo del controllore MPC, capace di prevedere la dinamica del glucosio e in grado di fronteggiare i problemi legati ai tempi di ritardo. Tuttavia, a differenza del precedente controllore PID, necessita della conoscenza del modello del metabolismo del paziente e quindi un'individualizzazione nella sua applicazione non sempre facile da ottenere.

L'obiettivo finale è quello di riuscire a sviluppare un pancreas artificiale strutturato in modo da avere due sistemi diversi: da una parte gli elementi computazionali del sistema di controllo in catena-chiusa e dall'altra algoritmi che descrivono lo stato della persona e altri che attuano il controllo.

Il controllo avviene in tempi diversi: il livello più basso è responsabile della sicurezza del paziente; appartengono a questo livello algoritmi in grado di spegnere la pompa o attenuarne il lavoro. Successivamente si trova il livello del controllo in tempo reale che decide quanta insulina iniettare a seconda dei dati raccolti dai dispositivi CGM, dalle quantità precedentemente somministrate e dalle informazioni legate ai pasti. Infine, in cima, si trova il controllo offline, ovvero quello in grado di eseguire il controllo in tempo reale sfruttando solo i valori clinici e dati raccolti in precedenza. Ogni livello processa, così, le informazioni disponibili (CGM e condizioni del paziente) con lo scopo finale di prendere decisioni che vengono passate ai livelli successivi.

Dunque, oltre a tutti i problemi correlati ai singoli componenti del pancreas artificiale e alle varie soluzioni che sono state trovate negli anni, complessivamente è un sistema che necessita ancora di diversi studi prima di poter essere utilizzato in ospedale.

Solo raggiunto questo scopo si potrà pensare di renderlo un dispositivo che ogni paziente può gestire autonomamente da casa.

Bibliografia

- [1] F. Mahmud, N. H. Isse, N. A. M. Daud, and M. Morsin, “Evaluation of pd/pid controller for insulin control on blood glucose regulation in a type-i diabetes,” in AIP conference proceedings, vol. 1788, no. 1. AIP Publishing LLC, 2017, p. 030072.
- [2] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B. P. Kovatchev, “Diabetes: models, signals, and control,” IEEE reviews in biomedical engineering, vol. 2, pp. 54–96, 2009.
- [3] C. Cobelli, E. Renard, and B. Kovatchev, “Artificial pancreas: past, present, future,” Diabetes, vol. 60, no. 11, pp. 2672–2682, 2011.
- [4] R. Hovorka, “Continuous glucose monitoring and closed-loop systems,” Diabetic medicine, vol. 23, no. 1, pp. 1–12, 2006.
- [5] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovič, H. Zisser, and D. E. Seborg, “A feedforward–feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus,” Journal of process control, vol. 18, no. 2, pp. 149–162, 2008.
- [6] K. E. Robertson, N. B. Glazer, and R. K. Campbell, “The latest developments in insulin injection devices,” The diabetes educator, vol. 26, no. 1, pp. 135–152, 2000.
- [7] W. H. Organization et al., Global report on diabetes. World Health Organization, 2016.