



UNIVERSITÀ DI PADOVA

---

FACOLTÀ DI INGEGNERIA  
Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

## Diabete: modelli, segnali e controllo

Relatore:  
Prof. CLAUDIO  
COBELLI

Presentata da:  
GIOVANNA  
NORDIO

Anno Accademico 2011/12

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>La fisiologia del sistema glucosio-insulina</b>	<b>5</b>
2.1	L' insulina e i suoi effetti metabolici . . . . .	5
2.2	La secrezione dell' insulina . . . . .	6
2.3	La regolazione del glucosio nel sangue . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Il sistema di controllo glucosio-insulina</b>	<b>8</b>
3.1	I modelli "minimi" (parsimoniosi) . . . . .	8
3.2	I modelli "massimi" (larga scala) . . . . .	15
3.3	I segnali . . . . .	18
3.4	Il controllo . . . . .	20
3.4.1	Strategie di controllo . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Controllo in catena chiusa del diabete di tipo 1: il pancreas artificiale</b>	<b>24</b>
4.1	Il sistema . . . . .	25
4.2	La simulazione software . . . . .	26
	<b>Bibliografia</b>	<b>28</b>

# Elenco delle figure

3.1	Decomposizione del sistema glucosio-insulina nei sottosistemi distinti di glucosio e insulina . . . . .	9
3.2	Modello minimo del glucosio IVGTT . . . . .	10
3.3	Modello minimo del glucosio OGTT/MTT . . . . .	11
3.4	Modelli a due compartimenti per descrivere la cinetica del glucosio tramite l'utilizzo di traccianti . . . . .	12
3.5	Modello minimo IVGTT C-peptide . . . . .	13
3.6	Modello minimo OGTT/MTT C-peptide . . . . .	14
3.7	Simulatore per pazienti sani e diabetici di tipo 2: suddivisione del modello in sottosistemi. . . . .	16
3.8	Simulatore per pazienti diabetici di tipo 1, che permette di testare l'algoritmo di controllo in catena chiusa per l'infusione di insulina . . .	16
3.9	Architettura modulare per il pancreas artificiale . . . . .	21
3.10	Esempio di un pannello CVGA . . . . .	23
4.1	Componenti del sistema del pancreas artificiale . . . . .	26

# Capitolo 1

## Introduzione

Il diabete mellito è una patologia cronica nella quale si ha un'alterazione del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine a causa di una carenza insulinica e di una diminuita sensibilità dei tessuti all'insulina stessa. Esistono due tipi di diabete mellito:

- il diabete di tipo 1, definito come diabete mellito insulino-dipendente, dovuto alla mancanza di secrezione dell'insulina;
- il diabete di tipo 2, definito come diabete mellito non insulino-dipendente, causato da una minore sensibilità dei tessuti agli effetti dell'insulina.

In entrambi i tipi di diabete il metabolismo dei nutrienti principali è alterato. L'effetto di base della mancanza di insulina o della resistenza all'insulina consiste nel blocco dell'assunzione e dell'utilizzazione del glucosio da parte della maggioranza delle cellule, con l'eccezione di quelle cerebrali.

Spesso si pensa al diabete come una malattia rara, ma i dati rilevati dal *World Health Organization* (WHO) dimostrano il contrario: più di 180 milioni della popolazione mondiale soffre di diabete, la quinta causa di morte nel mondo, dopo le malattie contagiose, le malattie cardiovascolari e il cancro. WHO ha stimato che il numero di morti causate dal diabete crescerà più del 50 % nei prossimi dieci anni. Il 90 % della popolazione mondiale diabetica soffre di diabete mellito di tipo 2, rispetto il 10 % di tipo 1: questa percentuale sarà destinata a mutare e si assisterà ad un ulteriore incremento del diabete di tipo 2 e dell'obesità.

Il diabete non ha conseguenze di tipo esclusivamente fisico, ma anche economico che

vanno a colpire direttamente i singoli individui, le famiglie, il sistema sanitario e i paesi interi. WHO sostiene che tra il 2005 e il 2015 la Cina perderà 558 milioni di dollari del reddito nazionale nella cura del diabete e delle malattie cardiache.

Di fronte a questi dati risulta evidente la necessità di approfondire lo studio di questa patologia: sono numerose le discipline che concorrono a tale studio, quali la farmacologia, la fisica, la biologia cellulare e la bioingegneria.

In merito alla bioingegneria, i modelli dei sistemi dinamici giocano un ruolo fondamentale nello studio del diabete.

In questa tesi passerò in rassegna i più significativi modelli proposti, sia minimi (parsimoniosi), che consentono di stimare parametri che descrivono il processo del metabolismo del glucosio e il controllo dell'insulina altrimenti non accessibili alla misura, che massimi (larga scala) i quali consentono di simulare il sistema in silico. In particolare presenterò un modello recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per studi sul pancreas artificiale, grazie al quale è stato possibile evitare di effettuare esperimenti sugli animali.

## Capitolo 2

# La fisiologia del sistema glucosio-insulina

### 2.1 L' insulina e i suoi effetti metabolici

Oltre a svolgere funzioni digestive, il pancreas secerne due importanti ormoni, l'insulina e il glucagone , i quali sono fondamentali per la regolazione del metabolismo del glucosio, dei lipidi e dei protidi.

L'insulina fu isolata per la prima volta dal pancreas da Banting e Best nel 1922 e tale scoperta mutò radicalmente le prospettive del diabete. Storicamente, il termine insulina è rimasto associato al concetto di “zucchero del sangue” e non vi è dubbio che questo ormone abbia effetti profondi sul metabolismo dei carboidrati. Tuttavia sono soprattutto le alterazioni del metabolismo dei grassi che possono provocare arteriosclerosi ed acidosi, che sono le usuali cause di morte del paziente diabetico. Invece nel diabete di lunga durata il paziente va incontro a diverse alterazioni funzionali dovute alla compromissione della capacità di sintetizzare proteine. È chiaro, quindi, che l'insulina agisce sul metabolismo dei grassi e delle proteine quasi altrettanto che su quello dei carboidrati.

## 2.2 La secrezione dell' insulina

La secrezione dell'insulina è associata a condizioni in cui si ha grande disponibilità di energia; in altri termini, questo ormone viene secreto quando l'apporto di alimenti energetici abbonda. In queste situazioni, l'insulina ha un' importante funzione nella conservazione delle sostanze energetiche in eccedenza.

In passato si riteneva che la secrezione insulinica fosse controllata pressoché interamente dalla concentrazione del glucosio nel sangue. Con il progredire delle conoscenze sulle funzioni dell'insulina nel metabolismo dei grassi e delle proteine, è emerso che anche gli aminoacidi del sangue ed altri fattori svolgono un ruolo importante nella regolazione della secrezione dell'ormone.

- **Stimolazione della secrezione insulinica da parte del glucosio.**

In corrispondenza dei normali valori di glicemia a digiuno, di 80-90 mg/100 ml, la secrezione dell'insulina è minima. Se, però, la concentrazione del glucosio ematico sale bruscamente a un livello 2-3 volte superiore a quello normale, la secrezione cresce nettamente in due fasi distinte: un primo aumento si ha entro 3-5 minuti dal brusco aumento della glicemia ed è dovuto all' insulina che viene immediatamente immessa in circolo dalle cellule beta delle isole di Langerhans. Dopo circa 15 minuti la secrezione si innalza una seconda volta a causa sia della liberazione di altra insulina sia all'attivazione del sistema enzimatico che sintetizza l'insulina e ne provoca la liberazione da parte delle cellule pancreatiche.

- **Feedback tra la concentrazione di glucosio e la secrezione insulinica.**

Quando la concentrazione del glucosio nel sangue sale al di sopra di 100 mg/100ml, la secrezione di insulina aumenta rapidamente. Questa risposta della secrezione insulinica all'aumento della concentrazione ematica del glucosio rappresenta un meccanismo a feedback di estrema importanza per la regolazione della glicemia.

## 2.3 La regolazione del glucosio nel sangue

Nel soggetto normale la concentrazione del glucosio nel sangue è regolata entro limiti molto stretti, di solito entro una gamma compresa tra 80 e 90 mg/100 ml di sangue, al mattino a digiuno. Questa concentrazione aumenta a 120-140 mg/100 ml subito dopo un pasto, ma i meccanismi di feedback che regolano la glicemia la fanno tornare molto rapidamente ai livelli iniziali. Tale regolazione avviene tramite diversi meccanismi:

1. Il fegato ha una funzione importante come sistema tampone della glicemia: quando dopo un pasto la concentrazione del glucosio ematico e la secrezione di insulina aumenta, circa i due terzi del glucosio assorbito dal tubo digerente vengono immagazzinati all'interno del fegato. Durante le ore successive, quando il livello di glicemia e insulina si riducono, il fegato reimmette glucosio nel sangue circolante.
2. Sia l'insulina sia il glucagone mediano due importanti e distinti sistemi di controllo per il mantenimento della glicemia ai livelli normali. Quando la concentrazione di glucosio ematico sale a un valore troppo elevato, viene secreta insulina la quale, a sua volta, fa abbassare la concentrazione di glucosio ai valori normali. Al contrario, una diminuzione del glucosio nel sangue stimola la secrezione del glucagone che, all'opposto dell'insulina, fa aumentare la glicemia riportandola alla norma.



# Capitolo 3

## Il sistema di controllo glucosio-insulina

La concentrazione del glucosio nel sangue è regolata da un complesso sistema di controllo neuro-ormonale: gli ormoni che concorrono sono l'insulina, l'ormone della crescita, il glucagone, l'epinefrina e il cortisolo.

Sono state proposte due diverse classi di modelli per studiare il sistema biologico glucosio-insulina, al fine di individuare una possibile strategia di intervento per la cura dei pazienti diabetici: i modelli minimi, anche detti parsimoniosi, con i quali è possibile stimare i valori dei parametri del sistema dinamico, e i modelli massimi su larga scala, grazie ai quali è possibile simulare il sistema in silico. Vediamo ora in dettaglio le due classi di modelli.

### 3.1 I modelli "minimi" (parsimoniosi)

I modelli minimi descrivono le componenti chiave della funzionalità di un sistema. Un modello di questo tipo deve includere: i concetti fisiologici basilari, i parametri che possono essere stimati con precisione da una singola risposta dinamica del sistema, la capacità di descrivere le dinamiche del sistema stesso, i parametri che variano entro intervalli fisiologici. Analizziamo i modelli minimi usati per capire e misurare il metabolismo del glucosio e il controllo dell'insulina.

- **Modelli minimi del glucosio**

Prendiamo in esame un organismo non sottoposto a perturbazioni, quali un

semplice pasto: per descrivere la cinetica del glucosio i modelli lineari tempo-invarianti si sono dimostrati accurati e la loro validità è stata confermata da alcuni esperimenti effettuati sugli animali.

Se invece il sistema glucosio insulina viene perturbato, a causa dell'assunzione di glucosio per via orale (OGTT) o per somministrazione intravenosa (IVGTT), la concentrazione di glucosio nel sangue subisce veloci e considerevoli cambiamenti. È quindi necessario individuare un semplice modello in grado di descrivere la risposta del glucosio e dell'insulina. In questa situazione rappresentare il funzionamento del sistema glucosio-insulina attraverso modelli lineari è di certo troppo semplicistico, in quanto le relazioni che intercorrono tra la secrezione di insulina e il livello del glucosio sono molto più complesse. Per descrivere la concentrazione di insulina e glucosio misurati nell'organismo è quindi necessario scomporre il sistema in due sottosistemi: il sistema del glucosio, che rappresenta la produzione, distribuzione e metabolizzazione del glucosio; il sistema dell'insulina, interagente con il primo, che rappresenta la secrezione, distribuzione e degradazione dell'insulina da parte dei tessuti.

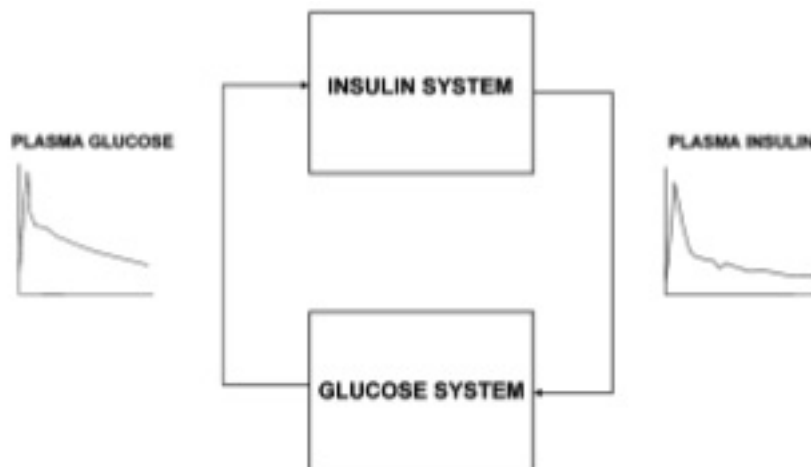


Figura 3.1: Decomposizione del sistema glucosio-insulina nei sottosistemi distinti di glucosio e insulina

Sono stati proposti sette possibili modelli per valutare la concentrazione di glucosio nel sangue, usando come input la concentrazione di insulina.

Il modello minimo in figura 3.2 descrive la cinetica del glucosio tramite un unico compartimento e un controllo remoto di insulina, ed è descritto dalle

seguenti equazioni:

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

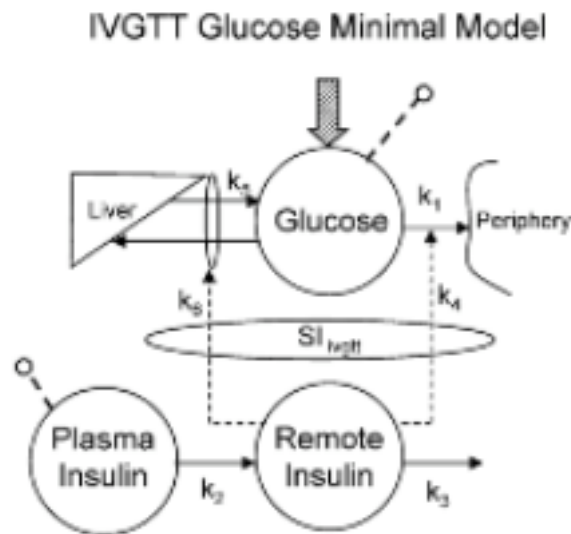


Figura 3.2: Modello minimo del glucosio IVGTT

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

$$S_I^{IVGTT} = \frac{p_3}{p_2} \cdot V$$

Questa sensibilità  $S$  non tiene però conto di quanto velocemente o lentamente l'insulina agisce. Per avere un'analisi di tipo dinamico si utilizza un indice di sensibilità insulinica dinamica:

$$S_I^{DIVGTT}$$

Il modello minimo del glucosio IVGTT (*Intravenous glucose tolerance test*) ha però un limite, in quanto non è un modello di tipo fisiologico. Poiché

è importante misurare la sensibilità dell'insulina in presenza di cambiamenti fisiologici nella concentrazione del glucosio e dell'insulina nel sangue, si utilizza un nuovo modello in grado di descrivere la cinetica del glucosio nel tratto gastrointestinale.

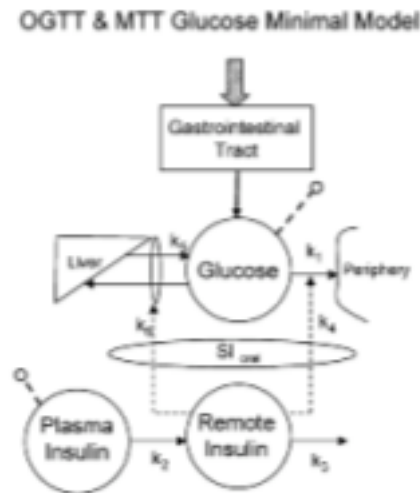


Figura 3.3: Modello minimo del glucosio OGTT/MTT

Il modello minimo del glucosio assunto per via orale (OMM) è costruito a partire dall' IVGTT, e si serve di una descrizione parametrica del tasso di glucosio nel sangue  $Ra(t, \alpha)$ . L'equazione del modello è:

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

Per ottenere maggiori informazioni dall'esperimento in stato stazionario e non, si utilizzano i traccianti, cioè delle sostanze esogene rilevabili e misurabili dall'osservatore in modo distinto dal tracciato.

Grazie all'utilizzo di un tracciante di glucosio è stato possibile individuare l'azione dell'insulina sul fegato e sui tessuti periferici, e il modello proposto è il seguente:

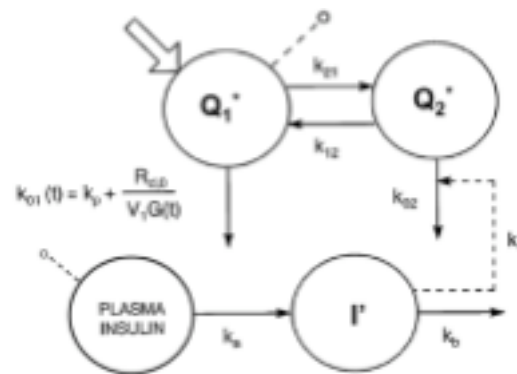


Figura 3.4: Modelli a due compartimenti per descrivere la cinetica del glucosio tramite l'utilizzo di traccianti

Recentemente è stato elaborato un modello minimo che utilizza un tracciante orale. Dalla dose del tracciante e dalle misurazioni nel plasma del tracciante stesso è stato possibile determinare il livello di glucosio esogeno (Gexo), proveniente dall'assunzione del pasto/OGTT. Tale modello è descritto dal sistema di equazioni:

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

Esistono diverse tecniche con le quali è possibile ottenere informazioni sul metabolismo e il trasporto del glucosio a livello degli organi. L'approccio classico si basa su una diluizione di un tracciante multiplo: il modello consiste nella somministrazione sequenziale di più traccianti, al fine di ottenere un monitoraggio separato dei vari livelli del metabolismo del glucosio.

Recentemente è stata proposta una tecnica non invasiva per analizzare la dinamica del modello: si tratta della PET, *Positron Emission Tomography*, una tecnica che permette di monitorare il metabolismo del glucosio nei tessuti attraverso una serie di immagini sequenziali.

- **Modelli minimi dell'insulina**

La cinetica dell'insulina può essere studiata utilizzando dei traccianti, assunti dall'organismo per infusione o iniezione. Questo tipo di analisi presenta però

due effetti indesiderati: inibisce la secrezione di insulina, e induce l'ipoglicemia.

La secrezione di insulina nel sangue dopo una perturbazione può essere studiata attraverso la deconvoluzione; non è, invece, possibile determinare la secrezione di insulina pancreatica conoscendo la concentrazione di insulina nel sangue. Questo problema può essere risolto se durante la perturbazione si misura la concentrazione di C-peptide nel sangue. La C-peptide, infatti, è un frammento di 31 aminoacidi originato dalla trasformazione della proinsulina in insulina, indice dell'attività secretoria delle beta-cellule pancreatiche in quanto la secrezione di insulina e di peptide C è equimolare. Quindi la concentrazione di C-peptide del sangue riflette la secrezione di C-peptide pancreatica, che a sua volta coincide con la secrezione di insulina. La relazione di deconvoluzione che intercorre tra secrezione pancreatica (SR) e le misure di concentrazione di C-peptide è:

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

Da questa descrizione della secrezione dell'insulina pancreatica, è possibile ottenere informazioni utili riguardo alla funzionalità delle cellule beta.

Durante un IVGTT, il modello minimo che descrive la secrezione di insulina è:

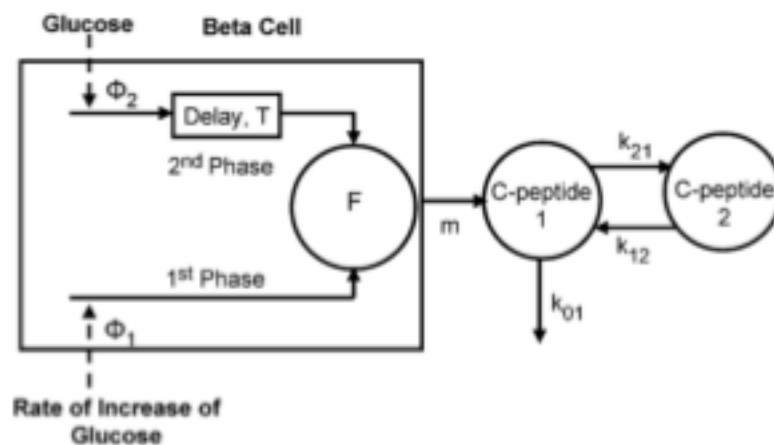


Figura 3.5: Modello minimo IVGTT C-peptide

La secrezione di insulina si può dividere in due fasi. La prima fase è descritta

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

$$\Phi_1 = \frac{F_0}{\Delta G}$$

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:

$$\Phi_2 = \beta$$

La funzionalità delle cellule beta può essere valutata anche dopo un test orale, un pasto o un OGTT. Il modello è formato da un componente dinamico, che rileva i cambiamenti della concentrazione del glucosio, e un componente statico che indica il rilascio di insulina dopo aver valutato la concentrazione di glucosio.

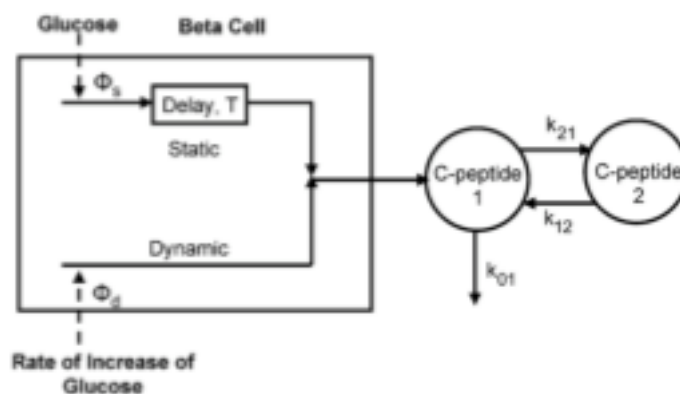


Figura 3.6: Modello minimo OGTT/MTT C-peptide

Rispetto al modello proposto per IVGTT in cui la fase di secrezione di insulina è operativa durante i primi minuti successivi all'aumento del glucosio, nel modello orale la secrezione di insulina deve durare per i primi 60-90 minuti dopo la perturbazione. Con i modelli appena proposti, per studiare la funzionalità delle cellule beta è necessario conoscere la sensibilità dell'insulina a

priori. In alternativa è possibile effettuare una normalizzazione della funzionalità delle cellule beta servendosi del paradigma dei *Disposition Index*, ottenuti dal prodotto della funzione delle cellule beta per la sensibilità dell'insulina. Il paradigma dei *Disposition Index* è stato utilizzato anche per monitorare la tolleranza di un individuo al glucosio, al fine di definire eventuali strategie da adottare.

## 3.2 I modelli "massimi" (larga scala)

I "modelli massimi" forniscono una visione più dettagliata del sistema di controllo tramite l'utilizzo di un elevato numero di parametri. Proprio per questo motivo, tali modelli non permettono di effettuare un'analisi investigativa di un singolo individuo; la loro utilità sta piuttosto nella possibilità di simulare un sistema.

La sperimentazione in silico è una delle classiche tecniche di simulazione, grazie alla quale è stato possibile effettuare numerosi esperimenti sul sistema del glucosio-insulina, altrimenti pericolosi o difficili da realizzare.

Vediamo ora in dettaglio i modelli per la simulazione del sistema glucosio-insulina e i modelli di simulazione della secrezione dell'insulina a livello degli organi.

- **Simulatore per pazienti sani e diabetici di tipo 2**

Il modello è stato elaborato effettuando esperimenti su 204 individui non diabetici. A tutti i pazienti è stato somministrato un tracciante triplo grazie al quale è stato possibile osservare i principali flussi del sistema, quali la quantità di glucosio ingerito presente nel sangue, la produzione e l'utilizzazione del glucosio e la secrezione di insulina. Dalle informazioni ricavate dallo studio dei flussi è stato possibile sviluppare un modello massimo su larga scala adottando la tecnica di suddivisione del modello in sottosistemi, riguardanti la produzione del glucosio endogeno, la comparsa di glucosio nel sangue, l'utilizzazione del glucosio, la secrezione di insulina.

Questo stesso modello è stato utilizzato per studiare il sistema glucosio-insulina in pazienti prediabetici e diabetici di tipo 2.



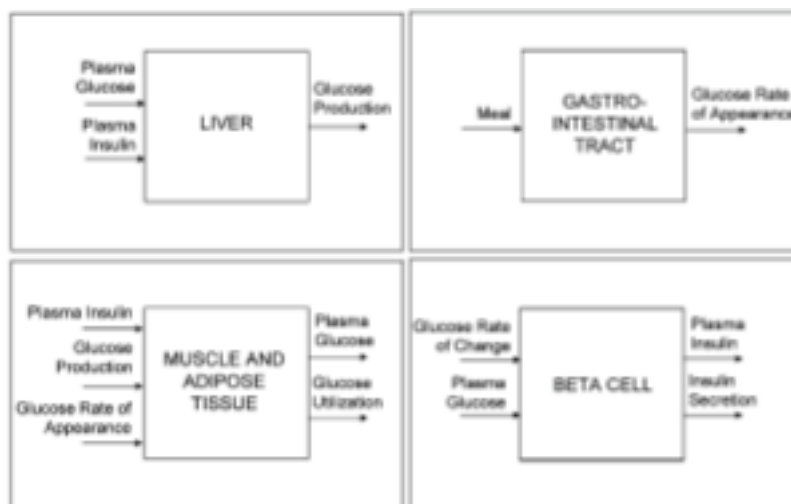


Figura 3.7: Simulatore per pazienti sani e diabetici di tipo 2: suddivisione del modello in sottosistemi.

- **Simulatore per pazienti diabetici di tipo 1**

La simulazione dei diabeti di tipo 1 deve tener conto anche del rilascio esogeno dell'insulina, la quale viene rilasciata a livello sottocutaneo tramite delle pompe. Il modello proposto è costituito da 13 equazioni differenziali e 35 parametri, e la sua validità è stata testata da una serie di esperimenti su adulti, adolescenti e bambini.

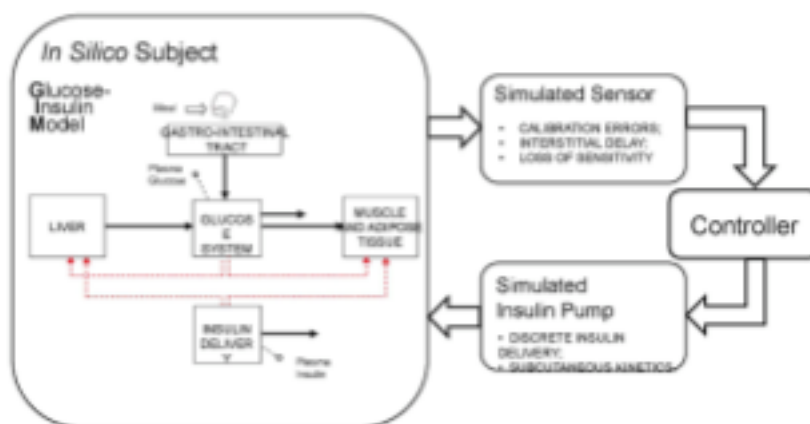


Figura 3.8: Simulatore per pazienti diabetici di tipo 1, che permette di testare l'algoritmo di controllo in catena chiusa per l'infusione di insulina

Nel gennaio del 2008 il simulatore è stato riconosciuto dalla *Food and Drug Ad-*

*ministration* (FDA) come un sostituto agli esperimenti effettuati sugli animali per studi sul pancreas artificiale, ed è stato utilizzato dalla *Artificial Pancreas Consortium* (JDRF) come il primo test per nuovi algoritmi di controllo in catena chiusa.

È evidente, quindi, come modellare in silico produca importanti risultati che possono sostituire gli esperimenti effettuati sugli animali; inoltre i risultati sono ottenuti in un tempo minore e con costi inferiori. Nonostante ciò, i buoni risultati che si ottengono con la simulazione in silico non garantiscono altrettanti risultati in vivo; si tratta pur sempre di un aiuto a risolvere e analizzare situazioni estreme e difficili da valutare.

- **Secrezione dell'insulina**

I modelli di simulazione sono stati utilizzati anche per valutare il meccanismo cellulare che stimola le cellule beta del pancreas a secernere insulina.

Un primo modello è stato proposto da Grodsky [6]. Secondo Grodsky [6] l'insulina è suddivisa in "pacchetti", una parte di questa è immagazzinata in una vasca in modo stabile ed è responsabile della seconda fase di secrezione, e la restante è pronta ad essere rilasciata in risposta al glucosio costituendo la prima fase. I pacchetti di insulina sono eterogenei, in quanto ad ognuno di questi è assegnato una differente soglia associata al glucosio, in funzione della quale rilasciano il loro contenuto.

Pedersen [7] propose una versione alternativa al modello di Grodsky [6], prendendo in considerazione anche le conoscenze biologiche sulle cellule beta: il modello, infatti, trova una spiegazione biologica all'eterogeneità assunta da Grodsky [6] ed è in grado di spiegare la doppia fase di secrezione dell'insulina in risposta alla stimolazione del glucosio.

### 3.3 I segnali

L'analisi dei segnali nello studio del diabete ha avuto inizio nel 1970, con la misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue (BG) e di altre sostanze. La prima tecnica utilizzata per osservare l'andamento del BG è stata una tecnica self-monitoring (SMBG), la quale consiste in 2-5 campioni di BG giornalieri presi con dei glucometri portatili.

Negli ultimi dieci anni è stata introdotta una nuova tecnica di monitoraggio, *Continuous glucose monitoring* (CGM), meno invasiva di quella precedente: tale tecnica è in grado di controllare frequentemente la concentrazione del sangue.

- **SMBG- self monitoring of blood glucose**

Questa tecnica di monitoraggio permette di effettuare varie misurazioni di BG al giorno. Le serie temporali ottenute da queste misure possono essere analizzate utilizzando l'analisi dei rischi, così strutturata:

1. *Simmetrizzazione della scala dei BG*

La scala utilizzata per le misure BG è asimmetrica e questo può portare ad alcuni problemi computazionali. Tale asimmetria può essere corretta utilizzando la formula:

$$f(BG, \alpha, \beta) = [(\ln(BG))^\alpha - \beta]$$

dove  $\alpha, \beta > 0$  sono dei parametri determinati dalle seguenti assunzioni:

$$A1 : f(600, \alpha, \beta) = -f(20, \alpha, \beta)$$

$$A2 : f(180, \alpha, \beta) = -f(70, \alpha, \beta)$$

2. *Spazio del rischio*

Successivamente si definisce lo spazio del rischio come  $r(BG) = 10 \cdot f(BG)$ . Tale funzione assume i valori nell'intervallo tra 0 e 100, dove il valore minimo è associato al  $BG = 112,5$  mg/dl mentre il valore massimo è associato al  $BG = 20$  mg/dl. La funzione  $r(BG)$  può essere interpretata come la misura del rischio associato ad un certo livello di BG.

### 3. Metriche per l'analisi dei rischi SMBG

Si definiscono due indici che indicano rispettivamente il rischio di un basso livello e di un eccessivo livello di glucosio nel sangue:

$$LGBI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i)$$

$$HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i)$$

L'indice LGBI è stato valutato come un eccellente predittore di una possibile futura ipoglicemia.

- **CGM- continuous monitoring time series**

Il CGM è stato determinante per lo sviluppo del controllo in catena chiusa: questa tecnica permette di monitorare quotidianamente la concentrazione di glucosio nel sangue attraverso frequenti misurazioni del BG. L'utilizzo dei dati rilevati richiede una conoscenza dei principi e delle proprietà fisiche, biochimiche e matematiche usate in questa nuova tecnologia. E' importante sapere che i dispositivi CGM misurano il glucosio in un diverso compartimento, il liquido interstiziale: il glucosio interstiziale (IG) e il glucosio del sangue (BG) sono legati dal processo di diffusione, il quale però introduce distorsione e errori di calibrazione. Sono state, quindi, elaborate diverse tecniche per risolvere questi disturbi.

Il *CGM Sensor Calibration* determina il gradiente tra BG e IG: generalmente i dispositivi CGM sono calibrati con il glucosio capillare, il quale trasforma i livelli di concentrazione di IG ai livelli di BG. In realtà questa procedura ha un limite, in quanto non tiene conto delle distorsioni introdotte dalla cinetica BG-to-IG. Inserendo poi dei filtri all'interno dei CGM è possibile eliminare la distorsione causata dai rumori e ottenere il segnale di partenza senza modificarlo.

Diverse tecniche di predizione sono state introdotte al fine di predire la fluttuazione del glucosio. Una tecnica tipicamente usata si basa su una approssimazione locale delle serie temporali del CGM tramite un polinomio del primo ordine.

## 3.4 Il controllo

Il problema del controllo consiste nel far sì che un sistema fisico si comporti in modo prestabilito agendo opportunamente sulle variabili che ne influenzano il comportamento.

Il controllo della concentrazione del glucosio in catena chiusa consiste in frequenti misurazioni del glucosio presente nel sangue tramite sistemi di controllo sottocutanei non invasivi. La validità di questi modelli è stata testata in vivo e tramite esperimenti in silico, i quali non solo hanno permesso di ottenere una simulazione dettagliata dei processi di metabolismo del glucosio, ma anche di effettuare simulazioni su un gran numero di pazienti. L'importanza di questi modelli di controllo è sottolineata dal fatto che la FDA ha accettato questi esperimenti in silico come un sostituto agli esperimenti sugli animali.

Le tecniche di controllo del livello di glucosio nel sangue devono tenere conto della complessità della vita reale e della variabilità delle caratteristiche metaboliche.

Recentemente è stata proposta un'architettura modulare per rappresentare il sistema del pancreas artificiale (Figura 3.9). Lo strato in tempo continuo si occupa della sicurezza di tutto il sistema; nello strato superiore vi è il controllo in tempo reale, che decide quanta insulina rilasciare in base agli ultimi dati ricavati dalla CGM. Infine lo strato superiore si serve dei parametri clinici e dei dati passati per sincronizzarsi con lo strato del controllo in tempo reale.

L'idea alla base degli algoritmi di controllo è quella di utilizzare i dati CGM per migliorare la sicurezza del paziente. Esistono diversi possibili metodi per raggiungere tale scopo. La strategia più semplice utilizza delle pompe sottocutanee, le quali si attivano quando viene rilevata ipoglicemia: grazie a queste pompe è possibile tenere sotto controllo l'ipoglicemia notturna, ma il rischio di oscillazioni della concentrazione di glucosio nel sangue è maggiore.

Una possibile alternativa è quella di utilizzare dei "freni" che limitano il rischio dell'oscillazione dei valori del glucosio e quindi riducono il conseguente rilascio di insulina. Ci sono due possibili schemi di controllo, il controllo in catena chiusa e il controllo in catena aperta: mentre quest'ultimo non si serve delle misure a tempo reale per prendere decisioni sull'eventuale azione da attuare, il controllo in catena chiusa si basa su una continua analisi dei dati.

Lo schema in catena aperta definisce la sua terapia in base ad un controllo esterno,

valutando il profilo del paziente (pasti, metabolismo). Eventualmente si serve di alcune misurazioni della concentrazione del glucosio con un glucometro a dito.

Lo schema in catena chiusa, invece, definisce il rilascio istantaneo dell'insulina sulla base dei dati CGM. In realtà il rilascio dell'insulina nel plasma è soggetto a significativi ritardi e può non arrivare in tempo per prevenire episodi di ipoglicemia e iperglicemia. Questo problema è risolto utilizzando uno schema che unisce i due tipi di controllo: il vantaggio sta nella possibilità di combinare una rapida compensazione dei pasti tramite l'assunzione di boli di insulina prima dei pasti e il controllo in catena chiusa così da poter evitare eventuali eventi inaspettati.



Figura 3.9: Architettura modulare per il pancreas artificiale

### 3.4.1 Strategie di controllo

Le strategie di controllo si servono di modelli lineari tempo-invarianti, ottenuti tramite la tecnica della linearizzazione. Il procedimento della linearizzazione consiste nel descrivere il comportamento di un sistema non lineare attorno ad un suo movimento mediante un particolare sistema lineare. Quest'ultimo sistema costituisce solamente un'approssimazione del sistema originario ma è estremamente utile per affrontare molti problemi specifici perché ad esso sono applicabili i potenti metodi

di analisi e sintesi disponibili per i sistemi lineari.

Sono due le strategie che si basano su modelli lineari: il controllo PID e il controllo MPC.

- **Il controllo PID**

Per determinare i parametri di questo schema di controllo non è necessario disporre del modello matematico del metabolismo del paziente, ma si possono utilizzare delle regole empiriche. La principale caratteristica di questo schema di controllo è la sua azione integrale: nel caso del controllo del glucosio questo coincide con la convergenza asintotica della glicemia al valore assegnato. In realtà questa assunzione non è realistica, in quanto anche un semplice pasto è interpretato come un disturbo. Tale modello non è in grado di far fronte ai ritardi del sistema glucosio-insulina, e per questo risulta meno efficace della terapia convenzionale con assunzione dei boli di insulina prima dei pasti.

- **Il controllo MPC**

Negli ultimi anni, la strategia di controllo MPC è stata considerata come il miglior approccio per controllare il glucosio. Un aspetto chiave del controllo MPC è la predizione del comportamento del sistema su un opportuno orizzonte temporale utilizzando un modello dinamico del processo e le misure disponibili. Le uscite dei controllori sono calcolate in modo da minimizzare gli scarti fra la risposta predetta del sistema e la risposta desiderata. Questo modello è quindi in grado di risolvere i problemi dovuti alla presenza di ritardi del sistema glucosio-insulina ed è in grado di predire l'evoluzione futura del sistema sotto il controllo.

Ciò che è importante in uno schema di controllo è poter garantire un'analisi soddisfacente per ogni paziente: proprio per questo motivo è stata introdotta la CVGA, cioè un'analisi che associa ad ogni paziente una posizione in un pannello tramite due coordinate, una associata al valore massimo e la seconda al valore minimo di glucosio misurati in un determinato intervallo temporale. Il pannello è suddiviso in nove regioni, ognuna corrispondente ad un determinato livello di glucosio.

Lo schema di controllo è ancor più robusto se è in grado di modellarsi a situazioni cliniche differenti: l'algoritmo di controllo deve quindi essere personalizzabile.

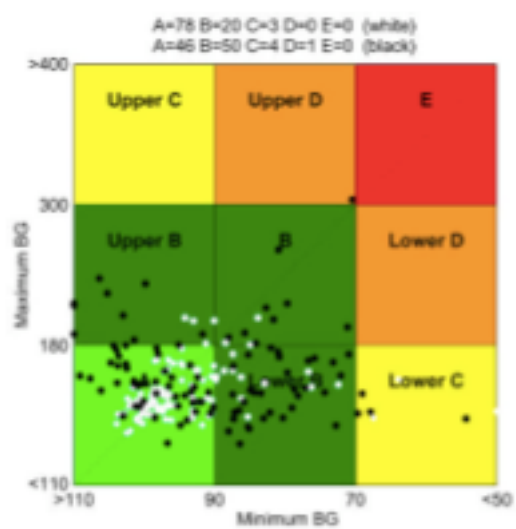


Figura 3.10: Esempio di un pannello CVGA



## Capitolo 4

# Controllo in catena chiusa del diabete di tipo 1: il pancreas artificiale

Il diabete mellito di tipo 1 si manifesta in età infantile e nel giovane adulto e si tratta di un diabete insulino-dipendente. Infatti tale patologia è caratterizzata da una distruzione su base autoimmune delle cellule beta pancreatiche.

Le terapie possibili per questo tipo di diabete sono: il trapianto del pancreas, che generalmente viene effettuato in concomitanza con il trapianto del rene; il trapianto delle isole pancreatiche, responsabili della produzione delle cellule beta; e infine la terapia più utilizzata, consistente nella somministrazione sottocutanea di insulina sintetizzata in laboratorio. Il trattamento insulinico può comportare, in realtà, a delle complicanze quali ipoglicemia, reazioni locali nel sito di iniezione, comparsa di anticorpi anti-insulina e un'allergia all'insulina stessa, anche se rara.

L'infusione dell'insulina sottocutanea richiede flessibilità al paziente, il quale deve conoscere in modo dettagliato il funzionamento delle pompe insuliniche. Inoltre questo tipo di terapia può essere svolta solo da centri in grado di garantire un'assistenza continua al paziente.

La ricerca per l'individuazione di nuove possibili terapie del diabete di tipo 1 ha condotto al progetto del pancreas artificiale, che ha avuto inizio negli anni 60. Questa tecnologia innovativa unisce il continuo monitoraggio del livello di glucosio nel sangue (CGM) con un eventuale rilascio di insulina tramite delle pompe sottocuta-

nee. La continua evoluzione di questa tecnologia è stata possibile grazie all'utilizzo di modelli matematici e simulazioni tramite computer.

I principali obiettivi della terapia con pancreas artificiale sono: la normalizzazione della glicemia e dell'insulinemia, la realizzazione di versioni portatili e impiantabili, il tenere conto della variabilità delle caratteristiche metaboliche tra diversi pazienti, il garantire l'affidabilità del pancreas artificiale su lungo periodo.

Presentiamo ora un sistema utilizzato per testare in silico la validità degli algoritmi di controllo in catena chiusa del diabete mellito di tipo 1: il sistema è costituito da tre principali componenti, un insieme di 300 soggetti simulati, un simulatore del sensore di errori CGM, e infine un simulatore del rilascio sottocutaneo di insulina. È stato dimostrato che il seguente sistema rappresenta adeguatamente le fluttuazioni del glucosio nel diabete di tipo 1 durante i pasti, e per questo è stato riconosciuto dalla FDA come un possibile sostituto agli esperimenti sugli animali.

## 4.1 Il sistema

Lo studio dei sistemi di controllo in catena chiusa per il diabete mellito di tipo 1 ha avuto un grande sviluppo con l'avvento dei simulatori realistici, con i quali è stato possibile simulare la dinamica glucosio-insulina personalizzandola a seconda delle diverse caratteristiche metaboliche dei soggetti studiati. I componenti della simulazione in silico sono presentati nella figura 4.1.

### **In silico subject**

Il modello è formato dai sottosistemi del glucosio e dell'insulina, collegati tra loro dal controllo dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio e sulla produzione endogena. Entrambi i sottosistemi sono costituiti da due compartimenti. Il modello consiste di 26 parametri, i quali possono variare durante il giorno: in realtà la variazione diurna di questi valori non è presa in considerazione nel modello a causa della scarsa conoscenza di questo fenomeno.

La validità dei soggetti in silico è stata testata attraverso una serie di esperimenti per verificare la capacità di riflettere il più possibile la varietà delle situazioni cliniche.

### **In silico sensor**

Il sensore si sviluppa sulla base dell'analisi degli errori del sensore. Il CGM fornisce una dettagliata serie temporale attraverso continue osservazioni delle fluttuazioni

del glucosio nel sangue. La tecnologia CGM risente di continui cambiamenti in termini di sensibilità, stabilità, calibrazione e intervallo fisiologico temporale tra la concentrazione di glucosio interstiziale e nel sangue.

### In silico insulin pump

La pompa di insulina in silico approssima il rilascio sottocutaneo di insulina, tenendo in considerazione il tempo e le dinamiche del trasporto di insulina dal tessuto al sangue. Sono stati presentati diversi modelli per descrivere la cinetica dell'insulina, tra cui il modello che include l'approssimazione dell'insulina monometrica e non monometrica nello spazio sottocutaneo.

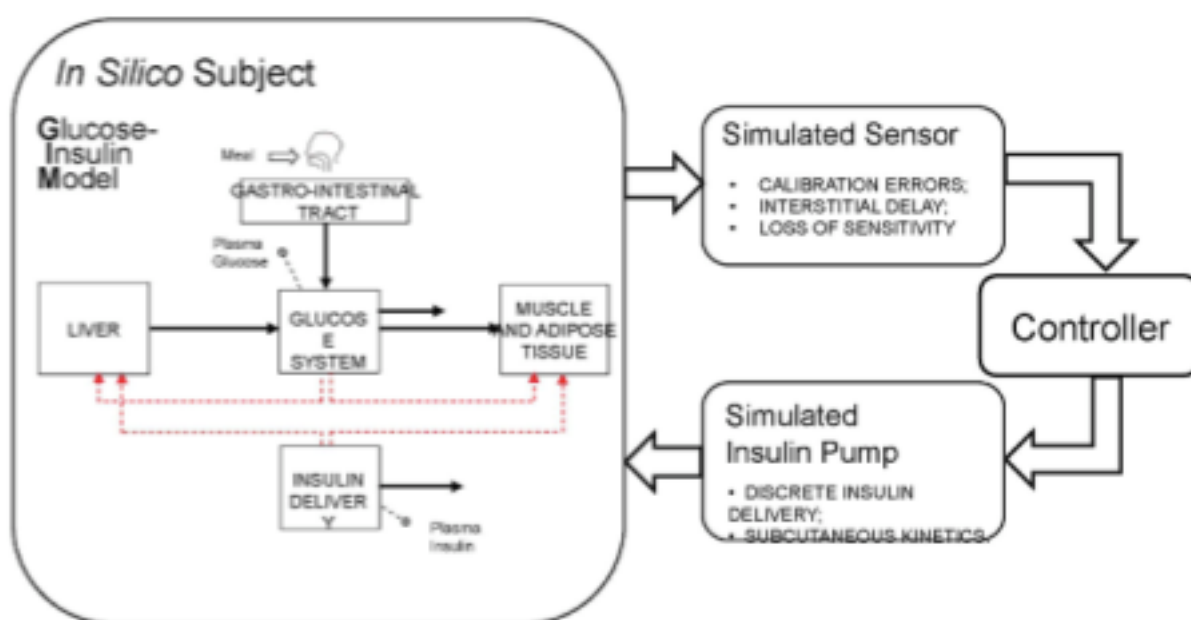


Figura 4.1: Componenti del sistema del pancreas artificiale

## 4.2 La simulazione software

Per rendere più chiaro l'algoritmo di controllo presentato, il modello prevede anche una simulazione computerizzata tramite Simulink, che è parte del software scientifico MATLAB.

Nell'ambiente di simulazione sono implementati diversi parametri, quali la misura della glicemia media, la variabilità temporale del glucosio e il rischio di ipoglicemia

e iperglicemia, oltre ad una serie di grafici che permettono di valutare l'andamento delle misure effettuate.

Con l'attivazione del software GIM, si apre una finestra che chiede all'utente di selezionare lo stato del paziente: normale, diabetico di tipo 2, diabetico di tipo 1.

Se l'utente seleziona normale o diabetico di tipo 2, appare una finestra, divisa in tre sezioni: *Basal*, nella quale sono memorizzati i valori della concentrazione di glucosio, insulina e della produzione di glucosio; *Subject*, in cui sono indicati i valori del paziente, quali il peso e i principali indici metabolici; *Protocol*, dove sono indicati i tempi dei tre pasti e la quantità di glucosio assunta.

Se, invece, l'utente seleziona diabetico di tipo 1, compaiono quattro sezioni: *Basal*, *Subject*, *Protocol* in cui l'utente può indicare se il paziente è monitorato tramite un controllo in catena chiusa con un controllore PID oppure in catena aperta, e infine la sezione *Control*. Se il paziente è controllato in catena aperta, si deve indicare anche la quantità di insulina ingerita prima di ogni pasto.

# Bibliografia

- [1] Cobelli C, Dalla Man C., Sparacino G., Magni L., De Nicolao G., Kovatchev P. B.: *Diabetes: Models, Signals and Control*, IEEE REVIEWS IN BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL.2, 2009.
- [2] Kovatchev P.B., Breton M., Dalla Man C., Cobelli C.: *In Silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop of type 1 diabetes.*, Journal of diabetes science and technology, volume 3, Issue 1, January 2009.
- [3] Dalla Man C., Raimondo M. D., Rizza A. R., Cobelli C.: *GIM, simulation software of meal glucose-insulin model*, Journal of diabetes science and technology, volume 1, Issue 3, May 2007.
- [4] Dalla Man C., Rizza A. R., Cobelli C.: *Meal simulation model of the glucose-insulin system.*, IEEE TRANSACTION ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 54, NO. 10, October 2007.
- [5] Guyton C. A., Hall E. J.: *Fisiologia medica*, EdiSES s.r.l.- Napoli, 2002.
- [6] G. M. Grodsky: *A threshold distribution hypothesis for pasket storage of insulin and its mathematical modeling*, J. Clin. Invest. vol. 51, August 1972.
- [7] M. G. Pedersen, A. Corradin, G. M. Toffolo, C. Cobelli: *A subcellular model of glucose-stimulated pancreatic insulin secretion*, Philos. Transact. Roy. Soc. A, vol 366, October 2008.