



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“IL CONTROLLORE PID APPLICATO
ALLA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 1”**

Relatore: Prof. / Dott Del Favero Simone

Laureando/a: Muraro Federico

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea: 14 Marzo 2022

Dedicata ai miei cari nonni Antonio, Angela, Giorgio e Lucia,
che mi hanno sempre sostenuto e incoraggiato durante questo percorso.

Indice

1	Abstract	2
2	Introduzione	3
3	Il diabete	5
3.1	Il meccanismo di produzione e secrezione di insulina	5
3.2	Il diabete mellito	6
3.2.1	Le tipologie di diabete mellito	6
3.2.2	Le conseguenze sulla salute	7
3.2.3	Il trattamento	7
3.2.4	Il rischio di ipoglicemia	8
3.2.5	L'azione del Glucagone	8
4	La ricerca di Steil e collaboratori	9
4.1	Impostazione della ricerca e metodologia applicata	9
4.2	Risultati e conclusioni	14
5	Simulazione di controllo automatico in MATLAB	16
5.1	Il controllo nella terapia del diabete	16
5.2	L'algoritmo di controllo manuale	17
5.3	Implementare un controllore PID in Simulink	19
5.4	Tuning del controllore PID	23
5.4.1	Come leggere i dati	24
5.4.2	Soggetto #1	25
5.4.3	Soggetto #2	26
5.4.4	Soggetto #3	27
5.4.5	Soggetto #4	28
5.4.6	Soggetto #5	29
5.4.7	Soggetto #6	30
5.4.8	Soggetto #7	31
5.4.9	Soggetto #8	32
5.4.10	Soggetto #9	33
5.4.11	Soggetto #10	34
5.5	Risultati della simulazione	35
6	Ricerca del valore ottimale e regressione statistica	41
6.1	Il valore ottimale	41
6.2	La regressione statistica	44
7	Conclusioni	46

1 Abstract

La terapia del diabete diventerà un giorno un processo automatizzato che permetterà una vita più agevole a tutti i pazienti che ne soffrono. In questa tesi verrà verificata la validità dell'utilizzo di un controllore PID (proporzionale-integrativo-derivativo) nella terapia del diabete di Tipo 1. Viene innanzitutto discusso il funzionamento del meccanismo biologico di regolazione della concentrazione di glucosio nel sangue; si tratta quindi di mostrare il funzionamento biologico dell'insulina. Si discute poi della patologia del diabete, delle sue forme, delle conseguenze sulla salute del paziente e delle metodologie di trattamento. Segue poi un commento alla ricerca condotta da Steil e dai suoi collaboratori in "*Feasibility of Automating Insulin Delivery for the treatment of Type 1 Diabetes*", ovvero un trial clinico dove si testò l'efficacia di una pompa insulinica automatizzata mediante controllore PID e sensore di glucosio sottocutaneo su pazienti diabetici di Tipo 1 e si confrontarono i risultati ottenuti con quelli raggiunti tramite terapia tradizionale e con valori ricavati da uno studio condotto su un gruppo di pazienti nondiabetici. La tesi prosegue discutendo brevemente il concetto di controllo applicato al diabete di Tipo 1, elencando i differenti trattamenti a seconda della tipologia di feedback utilizzato nel processo. Viene poi descritta la cosiddetta terapia standard per i soggetti diabetici, con particolare attenzione alle azioni che devono essere condotte dal paziente e dal medico curante in modo da mantenere il soggetto in stato di salute. Vengono anche introdotti alcuni parametri fondamentali quali *Correction Ratio (CR)*, *Correction Factor (CF)* e BG_{target} . Si passa poi alla descrizione dell'implementazione del controllore PID all'interno di Simulink e alla sua successiva integrazione con il simulatore di paziente diabetico approvato dalla FDA. Successivamente vengono presentati i risultati del tuning del PID per ciascuno dei dieci soggetti in esame, riportando i grafici del BG, dell'azione delle singole componenti del controllore e del flusso di insulina fornito dalla pompa. In una tabella vengono riportati quattro valori di notevole interesse che permettono di valutare la qualità del controllo ottenuto, ovvero $[BG]_{max}$, concentrazione massima di glucosio nel sangue raggiunta nel corso della simulazione, $[BG]_{min}$, concentrazione minima di glucosio nel sangue raggiunta nel corso della simulazione, $[BG]_{t=20min}$, concentrazione di glucosio nel sangue raggiunta a fine simulazione e Δt_{hg} , intervallo di tempo passato in iperglicemia. Al termine della presentazione tutti i dati ottenuti vengono analizzati e commentati. Viene poi aperta una discussione sui criteri che permettono di ottenere i valori ottimali per ciascun paziente e come questi possano poi effettivamente essere considerati validi anche per pazienti reali basandosi su un metodo di regressione statistica, ovvero ricavando una legge f che permetta di trovare un coefficiente ottimo a partire dai parametri specifici del paziente, quali CF , CR , DIR e *basal insulin*. Le conclusioni della ricerca mostrano come il controllore PID permetta di raggiungere il target di BG prefissato e di evitare efficacemente l'ipoglicemia, mentre il picco iperglicemico postprandiale, sebbene ridotto sia in ampiezza che in durata, non viene mantenuto nel range euglicemico, anche a causa del target elevato scelto per la simulazione. La seguente tesi dimostra che il controllo automatico della glicemia è fattibile e più efficace della terapia standard e che il simulatore offre risultati non dissimili dai trial su pazienti reali. Tuttavia, sono presenti ancora delle difficoltà che obbligano il paziente a dover compiere delle azioni giornaliere per mantenersi in salute.

2 Introduzione

Questa tesi tratta un problema medico dai costi sociali, economici e sanitari molto rilevanti, ovvero il trattamento dei pazienti affetti da diabete di Tipo 1.

Il diabete mellito è una malattia curabile ma non guaribile che può causare problemi a cuore, nervi, reni e vasi sanguigni. La malattia viene causata da una inefficace o completamente assente produzione di insulina da parte delle β -cellule pancreatiche del soggetto, a seconda che si tratti di diabete di Tipo 2 o di Tipo 1. La patogenesi comprende fattori genetici, quindi la possibilità di essere predisposti geneticamente alla malattia, e fattori ambientali, come ad esempio obesità, vita sedentaria e più in generale dieta e abitudini alimentari. Questa patologia interessa ogni fascia di età, da quella prepuberale fino a quella adulta. Questo rende ancora più impattante il costo sociale della malattia.

La *World Health Organization* (WHO) stima che più di 180 milioni di persone al mondo sono diabetiche e questo numero potrebbe più che raddoppiare entro il 2030 [8]. Il diabete risulta essere la quinta causa di morte al mondo nella classifica delle cause di morte specifiche, preceduto soltanto da malattie infettive, malattie cardiovascolari, cancro e morti violente da incidenti [27].

Si può evincere dai dati che più dell'80% delle morti per diabete avvengono in paesi con reddito medio-basso, dove le persone non hanno un facile accesso ad una dieta sana ed ai trattamenti medici necessari. Tuttavia anche i paesi caratterizzati da un reddito medio-alto dovranno in ogni caso affrontare un aumento di oltre l'80% di casi di diabete nel prossimo futuro.

La terapia insulinica tradizionale impone al paziente molte azioni necessarie per evitare complicanze e non peggiorare il proprio stato di salute. Prima di ogni pasto deve essere eseguita la conta dei carboidrati e una misura della glicemia preprandiale, calcolato ed iniettato un bolo di insulina preprandiale che permetta di contenere l'innalzamento previsto della glicemia, misurata la glicemia postprandiale e calcolato e somministrato un eventuale bolo correttivo. Anche l'attività fisica e lo stress possono contribuire ad alterare lo stato glicemico dell'individuo e sono quindi fattori che devono essere presi in considerazione. Nel corso della vita di un paziente diabetico vengono svolte da centomila a cinquecentomila azioni che peggiorano la sua qualità della vita.

L'obiettivo finale della ricerca riguardante la terapia del diabete di Tipo 1 è quello di utilizzare le conoscenze tecnologiche nel campo della meccanica unite alla teoria dei controlli in modo da avvicinarsi con sempre maggior successo alla produzione di un "pancreas artificiale", ovvero un organo artificiale impiantabile e programmabile su misura a seconda delle caratteristiche di ogni specifico paziente, che controlli autonomamente il livello di glucosio nel sangue e che inietti di conseguenza il quantitativo di insulina necessario per mantenere il soggetto nell'intervallo euglicemico¹.

¹Intervallo glicemico normale, ovvero il range 60 – 180 mg/dl

La seguente tesi utilizza come punto di partenza l'articolo di Garry M. Steil e dei suoi collaboratori "*Feasibility of Automating Insulin Delivery for the treatment of Type 1 Diabetes*" [23]. Tenendo presente alcuni importanti risultati raggiunti dalla ricerca sono state apportate delle variazioni, tra cui la più notevole e impattante è stata quella di trasporre il problema, studiato da Steil in pazienti reali, all'interno dell'ambiente Simulink, una appendice del software MATLAB, dove, grazie all'ambiente simulativo UVA/PADOVA approvato dalla FDA² nel 2008, è stato effettuato il tuning di un controllore PID sottoposto a gestione di un picco iperglicemico, causato dall'assunzione di un pasto contenente carboidrati, per ciascuno dei dieci pazienti virtuali in esame.

L'obiettivo specifico della simulazione è stato quello di trovare i valori di tuning ottimali che permettessero un contenimento del picco iperglicemico, sia in termini di durata che di concentrazione massima, e soprattutto che evitassero qualsiasi possibile episodio di ipoglicemia causata da una somministrazione eccessiva, in quanto questa condizione può rapidamente portare alla morte del paziente.

La tesi è suddivisa in quattro sezioni. La prima prevede una panoramica generale sulla malattia del diabete mellito, in particolare verranno approfondite le origini, le cause, le tipologie e le problematiche ad esso associate, con particolare attenzione alle condizioni di ipo ed iperglicemia.

La seconda sezione riassume i punti salienti dell'articolo di Steil, in particolare si discutono le metodologie utilizzate e le conclusioni dello studio.

La terza sezione presenta inizialmente una breve introduzione al concetto di controllo applicato al campo del trattamento del diabete di Tipo 1 e una panoramica sulle metodologie utilizzate nella terapia standard odierna. Segue poi la descrizione del processo di costruzione di un controllore PID all'interno dell'ambiente Simulink, della sua integrazione nel sistema controllore-paziente e del suo processo di tuning per ognuno dei soggetti in esame, riportando poi i risultati commentati e le conclusioni tratte dalle simulazioni.

La quarta ed ultima sezione ha l'obiettivo di discutere ed impostare dei criteri che permettano di ottenere i valori di tuning ottimali tramite simulazione e come questi possano poi trovare effettivo riscontro ed applicabilità anche su pazienti reali tramite l'utilizzo di una legge definita sulla base di parametri demografici e modelli statistici.

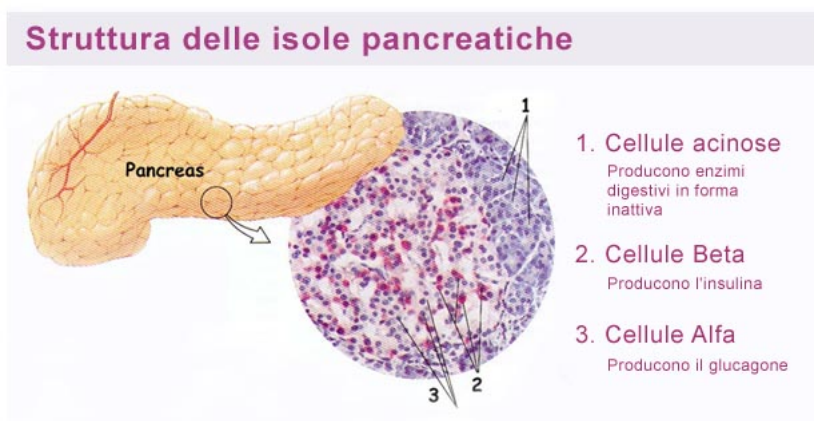
²Food And Drug Administration, l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici.

3 Il diabete

3.1 Il meccanismo di produzione e secrezione di insulina

Il pancreas è un organo a secrezione mista, svolge infatti sia il ruolo di ghiandola endocrina che di ghiandola esocrina³ [17]. Distribuite nel pancreas troviamo circa un milione di piccoli gruppi di isole di cellule endocrine conosciute anche come le isole di Langerhans. Queste cellule costituiscono circa l' 1-2% della massa pancreatica totale. Le cellule endocrine più abbondanti sono le β -cellule, sede di sintesi e secrezione di insulina, e le α -cellule, che producono glucagone. Le β -cellule sono concentrate al centro delle isole, mentre le altre cellule sono confinate alla periferia. L'insulina ha un effetto importante nella regolazione del metabolismo di carboidrati, proteine e grassi. Abbassa i livelli plasmatici di glucosio, acidi grassi ed amminoacidi e promuove il loro immagazzinamento. Nel momento in cui questi nutrienti entrano in circolo, l'insulina promuove la loro captazione cellulare e la loro conversione rispettivamente in glicogeno, trigliceridi e proteine.

Il controllo principale della secrezione di insulina è costituito da un feedback negativo tra le β -cellule pancreatiche e il sangue che scorre attorno ad esse. Un livello elevato di glucosio nel sangue come accade durante l'assorbimento di un pasto, stimola direttamente le β -cellule a sintetizzare e secernere insulina. L'incremento di insulina, a sua volta, riporta i valori ematici di glucosio nella norma e promuove l'utilizzo e l'immagazzinamento dei nutrienti. Al contrario la caduta di glucosio ematico al di sotto dei valori normali, per esempio durante il digiuno, inibisce la secrezione di insulina. Dunque un semplice circuito a feedback negativo può mantenere costante il supporto di glucosio per i tessuti senza la necessità di coinvolgere il sistema nervoso ed altri ormoni [20].



Img. 1: Struttura delle isole di Langerhans [12]

³Le ghiandole endocrine sono ghiandole di origine epiteliale che secernono gli ormoni direttamente nel sangue e, attraverso questo, raggiungono tutti gli organi e i tessuti. Le ghiandole esocrine sono ghiandole che versano il loro secreto all'esterno del corpo o in cavità comunicanti con l'esterno.

3.2 Il diabete mellito

Il diabete mellito è in assoluto il più frequente disordine endocrino. I sintomi acuti del diabete mellito sono attribuibili ad una azione inadeguata dell'insulina. Dal momento che l'insulina è l'unico ormone in grado di abbassare i livelli ematici di glucosio, una delle più evidenti manifestazioni del diabete mellito è l'elevata concentrazione di glucosio ematico, o iperglicemia.

Diabete ⁴ significa letteralmente "sifone" o "scorrere attraverso" in riferimento al grande volume di urine che accompagna questa condizione.

Mellito ⁵ invece significa "dolce", questo perchè le urine dei pazienti diabetici sono caratterizzate da una concentrazione eccessiva di glucosio ematico [20].

3.2.1 Le tipologie di diabete mellito

Vi sono due tipi distinti di diabete mellito. Queste due varietà sono in realtà due malattie completamente diverse sia dal punto di vista eziologico che da quello patogenetico.

Il diabete mellito di Tipo 1 (insulino-dipendente o giovanile) che rende ragione del 10% del totale dei casi di diabete, è caratterizzato da una assente secrezione di insulina dovuta ad un erroneo attacco autoimmune verso le β -cellule pancreatiche. Dal momento che le β -cellule non possono secernere insulina, i pazienti diabetici di Tipo 1 necessitano di insulina esogena per sopravvivere.

Nel diabete mellito di Tipo 2 (non insulino-dipendente o ad esordio in età matura) la secrezione di insulina può essere normale o addirittura aumentata, ma le cellule bersaglio dell'insulina presentano una ridotta sensibilità alla stessa per motivi sconosciuti e tuttora oggetto di intense ricerche. Il 90% dei pazienti diabetici è affetto dalla forma di Tipo 2. Molti pazienti affetti dal Tipo 2 presentano la sindrome metabolica⁶, questa sviluppa una serie di caratteristiche che predispongono la persona a sviluppare il diabete di Tipo 2 e l'arteriosclerosi. Queste caratteristiche includono l'obesità, un aumento della circonferenza della vita, alti livelli ematici di trigliceridi, bassi livelli di HDL (colesterolo buono), elevati livelli di glucosio ed ipertensione [20].

⁴Il termine diabete fu coniato da Areteo di Cappadocia (81 - 133 d.C.). In greco antico il verbo *diabainein* significa "attraversare" (dià: attraverso; baino: vado) [5] alludendo al fluire dell'acqua, come in un sifone, poiché il sintomo più appariscente è l'eccessiva produzione di urina. Nel Medioevo la parola fu "latinizzata" in *diabètés*.

⁵L'aggettivo *mellito* (dal latino *mel*: miele, dolce) è stato aggiunto dall'inglese Thomas Willis nel 1675 per il fatto che il sangue e le urine dei pazienti diabetici avevano un sapore dolce, caratteristica peraltro conosciuta da lungo tempo dagli Indiani [1], Greci, Cinesi ed Egiziani. La malattia era chiamata *Shoukachi* (malattia della sete) fino al XVIII secolo in Giappone [13].

⁶La sindrome metabolica [10] (detta anche sindrome X, sindrome da insulinoresistenza, sindrome di Reaven) è una situazione clinica nella quale diversi fattori fra loro correlati concorrono ad aumentare la possibilità di sviluppare patologie a carico dell'apparato circolatorio e diabete.

3.2.2 Le conseguenze sulla salute

Le conseguenze acute del diabete mellito coinvolgono il metabolismo di carboidrati, grassi e proteine. Il segno distintivo del diabete mellito è la condizione di iperglicemia, ovvero livelli di glucosio ematico sopra la norma. In aggiunta alle conseguenze acute di un diabete non trattato, vi possono essere anche complicanze a lungo termine che frequentemente si manifestano dopo 10 - 20 anni di malattia nonostante il trattamento per prevenire gli effetti a breve termine.

Queste complicazioni croniche, responsabili della più breve aspettativa di vita dei diabetici, consistono primariamente in disordini del sistema circolatorio e nervoso. Le lesioni cardiovascolari costituiscono la più comune causa di morte prematura nei diabetici. Patologie cardiache e ictus si verificano nei pazienti diabetici con più elevata incidenza delle persone non diabetiche. Dato che le lesioni vascolari si sviluppano principalmente nei reni e nella retina, il diabete risulta essere la prima causa di insufficienza renale e cecità negli Stati Uniti. L'insufficiente apporto di sangue agli arti può causare sofferenza dei tessuti fino alla gangrena al punto che le dita, o addirittura l'intero arto talvolta devono essere amputati. In aggiunta ai problemi circolatori, le lesioni degenerative dei nervi portano a disfunzione del cervello, del midollo spinale e dei nervi periferici. Quest'ultima è caratterizzata spesso da dolore, intorpidimento e formicolio, specialmente alle estremità.

Il miglior trattamento per il diabete consiste nel cercare di mantenere i livelli di glucosio ematico nella norma per diminuire l'incidenza di queste complicanze croniche [20].

3.2.3 Il trattamento

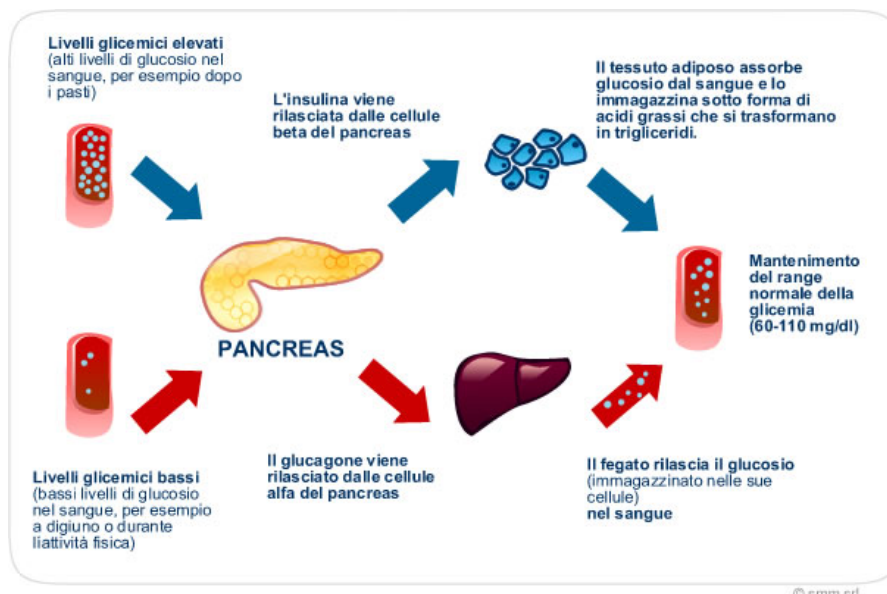
Il trattamento del diabete di Tipo 1 consiste in un bilancio controllato di regolari iniezioni di insulina in corrispondenza dei pasti, di controllo della quantità e del tipo di cibi assunti e di esercizio. L'insulina deve essere iniettata perchè se fosse assunta per bocca verrebbe inattivata dagli enzimi proteolitici digestivi dello stomaco e dell'intestino tenue. L'esercizio è utile in entrambi i tipi di diabete perchè il muscolo in stato di attività non è insulino-dipendente. Esercitando il muscolo si può consumare un po' del glucosio in eccesso nel sangue riducendo il bisogno generale di insulina. Attualmente sono disponibili nuovi approcci terapeutici che evitano la necessità di iniezione di insulina. L'utilizzo di pompe insuliniche può assicurare la regolare somministrazione di quantità preordinate di insulina, ma il paziente deve programmare con cura il rilascio dell'ormone in previsione dei pasti. Anche il trapianto di pancreas viene eseguito più frequentemente, tuttavia il ricevente deve subire una terapia immunosoppressiva per tutta la vita per evitare il rigetto dell'organo [20].

3.2.4 Il rischio di ipoglicemia

Vediamo ora le cause e gli effetti della condizione opposta a quella che si viene a produrre nei pazienti affetti da diabete mellito, ovvero l'ipoglicemia. Questa condizione si può verificare in due casi. L'eccesso di insulina può verificarsi nei pazienti diabetici quando ne viene iniettata troppa rispetto all'assunzione calorica o all'esercizio in atto, portando allo shock insulinico. Oppure, i livelli di insulina possono aumentare in maniera inadeguata in soggetti non diabetici in cui le β -cellule risultano essere iper-responsive al glucosio, condizione detta di ipoglicemia reattiva. Queste β -cellule in attività esagerata secernono più insulina di quanta ne sia realmente necessaria. Il risultato è un abbassamento del livello di glucosio al punto che non risulta più adeguato il fabbisogno cerebrale. I sintomi sono la depressione dell'attività cerebrale che, se abbastanza severa, può portare rapidamente all'incoscienza e alla morte [20].

3.2.5 L'azione del Glucagone

Anche se l'insulina riveste il ruolo centrale nello spostare lo stato del metabolismo da quello di assorbimento a quello di post-assorbimento, anche il glucagone prodotto dalle α -cellule, riveste un ruolo importante, in molti casi opposto a quello dell'insulina. L'insulina tende a favorire l'immagazzinamento dei nutrienti quando i livelli ematici sono elevati, come dopo un pasto, mentre il glucagone promuove la demolizione delle scorte tra i pasti per mantenere elevati i livelli di nutrienti nel sangue, in special modo di glucosio. Come per l'insulina, il più importante fattore che controlla la secrezione di glucagone è il livello di glucosio nel sangue a contatto con le cellule endocrine del pancreas. Esiste quindi una modalità a feedback negativo diretta tra la concentrazione di glucosio nel sangue e la velocità di secrezione sia delle α -cellule che delle β -cellule, ma in direzioni opposte [20].



Img. 2: Azione di insulina e glucagone [14]

4 La ricerca di Steil e collaboratori

4.1 Impostazione della ricerca e metodologia applicata

La seguente tesi prende come principale riferimento il lavoro svolto da Garry M. Steil e dai suoi collaboratori, esposto nell'articolo "*Feasibility of Automating Insulin Delivery for the treatment of Type 1 Diabetes*" [23].

L'obiettivo della ricerca di Steil era quello di ottenere un trattamento per il diabete di Tipo 1 che permettesse di mantenere una costante condizione di normoglicemia, senza episodi di ipoglicemia.

Per questo studio vennero scelti dieci soggetti, due uomini e otto donne di età compresa tra i 32 e i 55 anni, a cui era stato precedentemente diagnosticato il diabete di Tipo 1. Su questi soggetti venne valutato l'utilizzo di un sistema automatico a catena chiusa di somministrazione di insulina basato su un sensore sottocutaneo di glucosio.

I pazienti furono trattati con infusione sottocutanea continua di insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Injection*, CSII) per almeno sei mesi precedentemente all'ammissione al test closed-loop e venne richiesto un livello di HbA_{1c} ⁷ inferiore al 9% per aderire al test.

La glicazione alta dell'emoglobina è stata infatti associata con le malattie cardiovascolari, le nefropatie e la retinopatia del diabete mellito. Il monitoraggio dell' HbA_{1c} nei pazienti con diabete di Tipo 1 può migliorarne il trattamento [15].

Una riduzione dell'1% dei livelli di HbA_{1c} produce una diminuzione del 21% il rischio di complicanze complessive e del 21% la mortalità dovuta agli effetti collaterali del diabete [25].

Furono utilizzati dati ricavati da uno studio precedentemente pubblicato [22] riguardanti la secrezione di insulina in un periodo di 24 ore in soggetti nondiabetici in modo da poter poi comparare i profili dei livelli di glucosio ottenuti con una dieta simile nei pazienti malati.

Il controllo glicemico durante la terapia CSII venne caratterizzato da 3 giorni di periodo ambulatoriale dove fu utilizzato un sistema di monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring System*, CGMS).

Il CGMS registrò i dati del sensore ogni 5 min e i profili glicemici si ottennero retrospettivamente [6].

I pazienti furono incaricati di mantenere la loro routine quotidiana ma di effettuare un minimo di sette letture giornaliere della glicemia da polpastrello (preprandiale, due ore dopo il pasto e prima di coricarsi) con i propri glucometri di casa. I pazienti furono anche istruiti per registrare il contenuto di carboidrati del pasto, l'attività fisica e qualsiasi

⁷Emoglobina glicata.

episodio ipoglicemico o consumo di carboidrati supplementari in un registro.

Per valutare il sistema di somministrazione "closed-loop" di insulina, i pazienti vennero ammessi al centro di ricerca clinica generale alle ore 17:00 e al loro microinfusore venne sostituita una pompa in grado di comunicare telemetricamente con un computer portatile. Due sensori di glucosio sottocutanei furono inseriti nella zona addominale e collegati tramite radiofrequenza a dei trasmettitori, anch'essi comunicanti con il laptop.

Il segnale del sensore venne trasmesso al computer ogni minuto e rifinito utilizzando una media pesata dei precedenti sette valori. La derivata del segnale venne calcolata dalla curva dei precedenti 15 valori. Il glucosio rilevato dal sensore (*Sensor Glucose*) e la sua derivata vennero calcolate moltiplicando il segnale rifinito del sensore e la sua derivata per un fattore di calibrazione (*Calibration Factor*). La comunicazione in radiofrequenza aveva una portata di 10 m per consentire ai pazienti di muoversi nella stanza. Due sensori vennero utilizzati come precauzione per evitare l'interruzione degli esperimenti in caso di malfunzionamento del sensore o guasto alla trasmissione.

Al momento del ricovero, si inserì una linea endovenosa per il prelievo di sangue e i pazienti vennero istruiti ad autosomministrarsi la terapia insulinica per la cena e per lo snack delle ore 22:00.

Vennero prelevati dei campioni di sangue alle 2:00 e alle 6:00 per valutare la glicemia e correggere eventuali ipo o iperglicemie impreviste.

Alle 7:00, i tassi di somministrazione di insulina basale del microinfusore vennero fissati a zero ed iniziò la somministrazione di insulina a circuito chiuso. I sensori vennero calibrati in quel momento, ma la somministrazione di insulina fu calcolata utilizzando i valori di glucosio plasmatico misurati ogni 10 min fino alle 11:00. Nel caso di malfunzionamento del sensore o problemi di trasmissione a radiofrequenza, il controllo venne spostato sul secondo dei due sensori.

La somministrazione di insulina a circuito chiuso completamente automatizzata proseguì fino alle 11:00 del giorno successivo nei soggetti 1–6 e fino alle 13:00 per i soggetti 7–10.

Dalle 11:00 fino alla fine dello studio, i campioni di sangue vennero raccolti ogni 20 minuti per la valutazione della glicemia. I pasti furono serviti alle seguenti ore:

- ore 8:00 colazione
- ore 13:00 pranzo
- ore 18:00 cena
- ore 22:00 snack

Il contenuto di carboidrati era basato su una dieta di mantenimento del peso (87.9 ± 11.5 , 69.0 ± 8.8 , 45.3 ± 7.7 e 55.1 ± 8.4 a pranzo, cena, snack e colazione rispettivamente). Se il glucosio plasmatico fosse sceso al di sotto di 60 mg/dl , sarebbero stati somministrati 15 g di carboidrati supplementari sotto forma di succo ed effettuati deicampioni più frequenti, ovvero ogni 5 minuti.

La somministrazione di insulina viene calcolata sulla base di un modello della risposta insulinica multifasica delle β -cellule [21],[24].

Il modello del controllore prevede l'azione di tre diverse componenti: proporzionale (P), integrale (I) e derivativa (D).

La componente P somministra insulina in proporzione alla differenza tra il livello di glucosio rilevato dal sensore sottocutaneo (*sensor glucose*, SG) e il livello di glucosio scelto come target, in questa ricerca fissato a 120 mg/dl .

La componente I somministra insulina in proporzione all'integrale della variazione di glucosio rilevato; è l'unica componente che fornisce insulina quando il livello di glucosio è in target e per questo può essere comparata all'azione della secrezione basale dell'insulina.

La componente D somministra insulina in proporzione alla derivata del livello di glucosio rilevato, aumentando il quantitativo di insulina somministrata quanto il livello di glucosio aumenta e riducendolo quando il livello di glucosio diminuisce. La somministrazione totale di insulina è data dalla somma delle tre componenti.

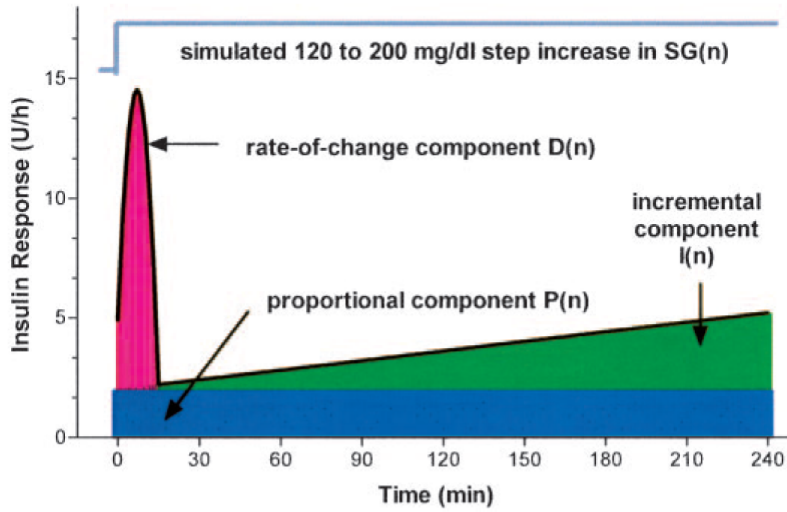
Il modello viene comunemente indicato nelle applicazioni ingegneristiche come “controllore proporzionale integrativo derivativo” o “controllore PID” e può essere espresso nella sua forma incrementale come:

$$P(n) = K_p \cdot [SG(n) - target]$$

$$I(n) = I(n-1) + \frac{K_p}{T_i} \cdot [SG(n) - target]$$

$$D(n) = K_p \cdot T_d \cdot dSGdt(n)$$

$$PID(n) = P(n) + I(n) + D(n) \quad [19]$$



Img. 3: Risposta simulata delle componenti del controllore PID ad un picco iperglicemico [23]

Il totale quantitativo di insulina fornita dalle diverse componenti viene bilanciato da tre parametri costanti: K_p , T_i e T_d .

Il parametro T_d può essere fissato a $T_{d(RISE)} = 66 \text{ min}$ quando il livello di glucosio sale e a $T_{d(FALL)} = 50 \text{ min}$ quando il livello di glucosio scende. Il parametro K_p può essere espresso come:

$$K_p = \frac{DIR}{factor} \cdot \frac{1000}{T_{d(fall)}} \quad [11]$$

dove DIR è il *Daily Insulin Requirement* (dose giornaliera di insulina) dello specifico paziente in esame e $factor$ rappresenta un fattore di correzione che venne regolato tra 1800 e 2100 per i primi quattro soggetti e successivamente fissato a 1900 per i restanti sei.

Il parametro T_i può essere fissato a $T_{i(DAY)} = 450 \text{ min}$, in modo da permettere piccole variazioni durante il giorno (dalle ore 6:00 alle 22:00) e a $T_{i(NIGHT)} = 150 \text{ min}$, per rendere possibili variazioni più rapide durante la notte.

L'erogazione di insulina viene sospesa quando la somma delle tre componenti risulta negativa.

I ritardi nell'assorbimento sottocutaneo dell'insulina vennero valutati utilizzando un modello cinetico a due compartimenti.

In questo modello, la risposta dell'insulina plasmatica $[I_p(t)]$ a un bolo di insulina venne caratterizzata con l'equazione:

$$I_p(t) = A \cdot \left[e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right] \quad [4]$$

Questa equazione si basa sul presupposto che l'insulina si diffonda e sia smaltita dal corpo in proporzione alla sua concentrazione. I parametri τ_1 e τ_2 sono costanti di tempo

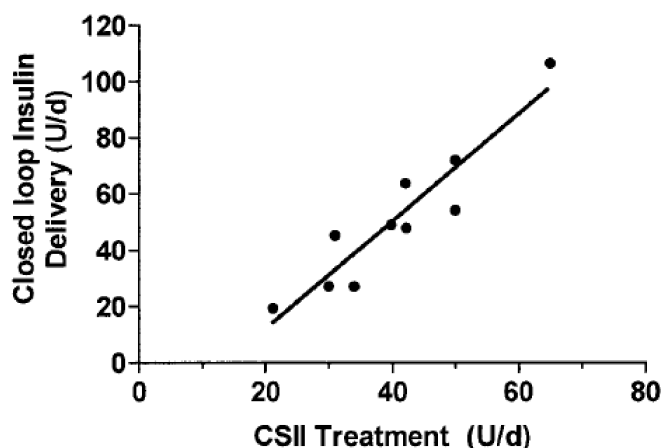
che definiscono la velocità con cui il profilo di insulina aumenta e diminuisce [tempo di picco dopo un bolo uguale a $\ln[(\tau_1/\tau_2)/(1/\tau_2 - 1/\tau_1)]$].

Il parametro A definisce l'ampiezza della risposta (in microunità per millilitro, $\mu U/ml$) e viene utilizzato per calcolare la clearance⁸ dell'insulina [$clearance = 100/A/(\tau_2 - \tau_1)$]. Si è assunto che boli multipli si sommassero in modo lineare e i parametri furono stimati utilizzando il metodo dei minimi quadrati nel caso non lineare.

I sensori furono calibrati utilizzando come reference il livello di glucosio delle ore 7:00 e i valori correnti forniti dal sensore, con ulteriori calibrazioni se necessarie (in media due per ogni paziente). Il glucosio plasmatico fu misurato tramite un analizzatore di glucosio, l'insulina plasmatica tramite saggio immuno-assorbente legato ad un enzima⁹.

Il controllo del glucosio venne valutato mediante analisi dell'istogramma dei i profili "closed-loop" e "open-loop" del *Sensor Glucose (SG)* e dalla frequenza di necessità di rifornimento di carboidrati supplementari.

Il *DIR* medio per i due periodi di trattamento fu confrontato con il relativo test t ¹⁰. Le prestazioni del sensore sono state valutate da confronto di *SG* con il rispettivo riferimento di glucosio nel sangue.



Img. 4: DIR utilizzando la terapia standard CSII vs terapia closed-loop [23].

⁸In fisiologia è la capacità di un organo di depurare da una sostanza nell'unità di tempo. È una portata volumetrica (volume per unità di tempo), quindi si esprime in campo medico nelle unità di misura tradizionali di mL/min [18].

⁹Si tratta di un versatile metodo d'analisi immunologica usato in biochimica per rilevare la presenza di una sostanza usando uno o più anticorpi ad uno dei quali è legato un enzima: tale metodica d'indagine rientra nella categoria dei test immunoenzimatici. La sostanza da rilevare può essere un antigene appartenente ad un patogeno o una molecola più piccola, come l'insulina.

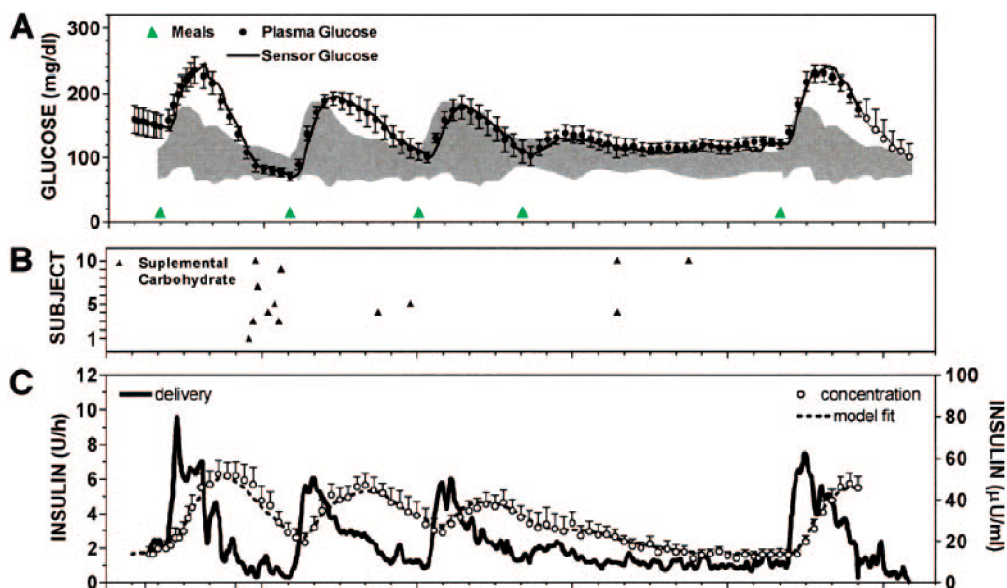
¹⁰Il test t (o, dall'inglese, t -test) è un test statistico di tipo parametrico con lo scopo di verificare se il valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento.

4.2 Risultati e conclusioni

Il glucosio plasmatico a digiuno era 160 ± 66 mg/dl all'inizio della somministrazione closed-loop di insulina (ore 7:00); questo indica come in certi soggetti la dose basale di insulina era insufficiente per mantenere la condizione di normoglicemia. Furono applicate delle correzioni nella somministrazione open-loop alle ore 2:00 ed alle 6:00, ma per quattro soggetti non si è ottenuto il raggiungimento del target.

Il glucosio preprandiale a pranzo (13:00) era al di sotto del target (71 ± 19 mg/dl), mentre i livelli preprandiali di cena, spuntino e colazione (109 ± 41 , 110 ± 5 e 121 ± 21 mg/dl rispettivamente) risultavano essere non lontani dal target. I livelli postprandiali a due ore di distanza erano più elevati di quelli osservati in soggetti nondiabetici studiati sotto condizioni simili (189 ± 41 , 172 ± 61 e 225 ± 35 mg/dl per pranzo, cena e colazione rispettivamente). Vi furono 13 occorrenze di ipoglicemia, in un solo caso sintomatica, di cui otto di queste avvenute tra le 11:00 e le 13:00, dopo l'inizio del closed-loop.

Durante il trattamento CSII monitorato tramite CGMS si verificarono 13 casi nei quali il SG è sceso al di sotto dei 60mg/dl nel periodo di 24 ore tra il pranzo del secondo giorno e il pranzo del terzo giorno. Non furono registrati gravi casi di iperglicemia durante i test "closed-loop" o CSII. Il glucosio preprandiale scese al di sotto dei 60 mg/dl solo in tre occasioni. Il glucosio postprandiale risultava oltre i 180mg/dl approssimativamente per un terzo del tempo successivo a pranzo, cena e snack e, in nove dei dieci soggetti, anche dopo la colazione. La concentrazione media di glucosio in 24 ore risultò simile a quella ottenuta tramite terapia CSII ma con una varianza sulla media significativamente ridotta.



Img. 5: A: Livelli di glucosio nel plasma e livello registrato dal sensore ottenuti durante il trattamento con beta cellule artificiali. B: Tempo al quale era necessario un supplemento di carboidrati (15 g di succo), somministrato (i carboidrati venivano somministrati ogni volta che la glicemia scendeva al di sotto di 60 mg/dl). C: somministrazione di insulina, concentrazione plasmatica di insulina e fit del modello di insulina [21].

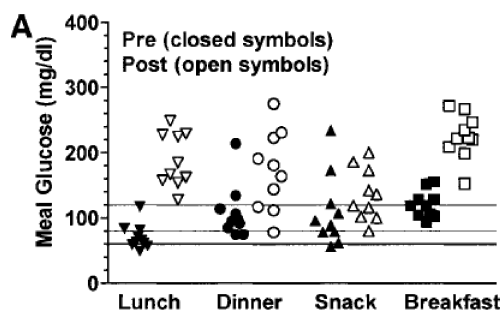
Lo studio dimostra come un sistema composto da un meccanismo closed-loop di iniezione sottocutanea di insulina e di monitoraggio del glucosio sia fattibile.

I risultati del test hanno evidenziato come utilizzando la somministrazione closed-loop di insulina, il glucosio plasmatico si mantiene nel range 70 – 180 mg/dl il 75% del tempo contro il 63% ottenuto tramite CSII.

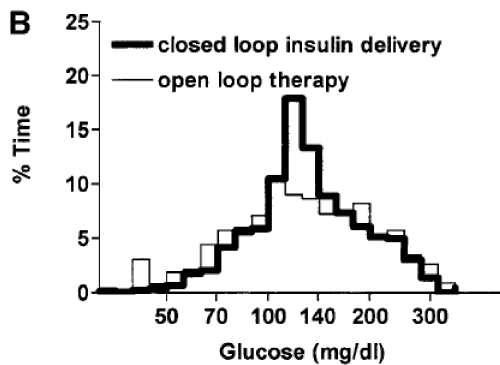
Il livello medio di glucosio durante la terapia closed-loop risultava simile a quello ottenuto tramite terapia standard CSII, tuttavia la varianza sulla media risultava ridotta. I casi di ipoglicemia sono stati rilevati dal sensore di glucosio ed hanno portato in tutti i casi ad una sospensione della somministrazione di insulina. Anche se la terapia "closed-loop" si dimostrò migliore di quella standard, il controllo ottenuto non fu efficace quanto quello dei soggetti nondiabetici soggetti alla stessa dieta. In particolare il livello di glucosio postprandiale risultò più elevato e il nadir inferiore a quanto desiderato. Gli elevati livelli postprandiali sono in parte giustificati dall'alto livello di glucosio target scelto per motivi di sicurezza, ovvero 120 mg/dl, mentre nella popolazione nondiabetica la concentrazione media risultò essere di 100 mg/dl.

Con un target inferiore si suppone di ottenere una curva spostata verso il basso.

Sarebbe stato possibile migliorare il controllo postprandiale aumentando la sensibilità componente derivativa del controllore PID. Questa componente crea una risposta analoga alla prima fase di secrezione di insulina da parte delle β -cellule, tuttavia nel caso specifico non bisogna dimenticare che vi è un delay non trascurabile tra l'iniezione di insulina e la sua effettiva apparizione nel sangue. Lo studio ha poi dimostrato come non sia necessario ridurre il contributo della componente derivativa durante la fase di discesa della curva del glucosio. Un'altra soluzione capace di ridurre i livelli postprandiali di glucosio è quella di somministrare un bolo di insulina pre pasto.



Img. 6: A: Livelli di glucosio pre e postprandiale per la terapia closed-loop.



B: Percentuale di tempo durante il quale il glucosio risulta in target per terapia open-loop e closed loop [23].

5 Simulazione di controllo automatico in MATLAB

5.1 Il controllo nella terapia del diabete

Nel campo dell'ingegneria "controllare un sistema" significa operare con l'obiettivo di imporre un comportamento desiderato (comportamento di riferimento) ad alcune proprietà di un sistema (uscite di sistema). Per raggiungere questo obiettivo agiamo sugli "input di controllo" disponibili e dobbiamo gestire l'azione dei "disturbi" che potrebbero andare a modificare il segnale che desideriamo controllare.

Per esempio nel nostro caso di controllo del diabete di Tipo 1:

Sistema: Paziente diabetico di Tipo 1

Output: Concentrazione di glucosio nel sangue (BG)

Reference: Mantenere BG all'interno del range euglicemico

Input di controllo: iniezione di insulina

Disturbi: Pasti ed esercizio fisico

Le strategie di controllo che vengono utilizzate per il trattamento del diabete di Tipo 1 sono varie ed in continua evoluzione. Queste si possono riassumere in tre categorie a seconda della tipologia di feedback utilizzato nel processo:

- No feedback
- Feedback manuale, "open-loop" ¹¹:
 - SMBG (*Sensor Monitoring Blood Glucose*) + penna insulinica
 - CSII (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*), ovvero SMBG + pompa insulinica
 - SAP (*Sensor-Augmented Pump therapy*), ovvero SMBG + CGM + pompa insulinica
- Feedback automatizzato, "closed-loop"

Prima di parlare di feedback automatizzato è necessario conoscere le procedure ed i parametri demografici utilizzati nella terapia standard; questo perchè l'automatizzazione del processo di regolazione dell'insulina si fonda sulle stesse basi scientifiche e mediche delle procedure di feedback manuale. Semplificando si può affermare che la terapia "closed-loop" non è altro che una evoluzione della terapia standard odierna.

¹¹"open-loop" viene qui utilizzato, come nella maggior parte della letteratura riguardante il pancreas artificiale, per indicare la terapia standard (CSII o SAP). Questa è una inesattezza largamente accettata, dal momento che questa terapia è in realtà un "closed-loop" basato su controllo manuale che prevede varie azioni correttive al giorno.

5.2 L'algoritmo di controllo manuale

Ogni paziente diabetico è molto differente rispetto agli altri poiché è presente una grande variabilità inter-soggetto, soprattutto per quanto riguarda la sensibilità all'insulina. È quindi importante individuare i parametri chiave specifici per ogni paziente in modo da ottenere un controllo glicemico opportuno.

Questo è necessario anche per la terapia standard, infatti i diabetologi forniscono parametri di controllo individuali al paziente (CF , CR , BG_{target}) in modo che questo possa provvedere ad un effettivo controllo manuale.

Il paziente deve controllare periodicamente la sua concentrazione di glucosio nel sangue tramite misurazione capillare (*Self Monitoring BG*, SMBG). In particolare, deve essere eseguita una misurazione SMBG:

- prima di andare a letto
- prima di consumare un pasto
- due ore dopo il pasto
- ogni volta che il paziente sente di essere in presenza di un episodio ipo o iperglicemico

Se viene rilevata un'ipoglicemia, il paziente deve assumere immediatamente carboidrati per riportare la glicemia nell'intervallo di sicurezza. 15 minuti dopo l'assunzione di carboidrati, è necessario eseguire un controllo SMBG per verificare che l'ipoglicemia sia stata contrastata.

Se viene rilevata un'iperglicemia, il paziente deve autosomministrarsi insulina per riportare la glicemia nell'intervallo normale. Questa iniezione correttiva di insulina è chiamata "bolo correttivo". La quantità di insulina di correzione viene calcolata secondo la formula:

$$Correction\ Bolus = \frac{(BG - BG_{target})}{CF}$$

dove BG è l'attuale concentrazione di glucosio nel sangue, BG_{target} è il target glicemico e CF è il cosiddetto fattore di correzione.

Il BG_{target} viene fornito al paziente dal medico. Comunemente varia da 110 mg/dl , per pazienti ben controllati, a 150 mg/dl , per pazienti la cui terapia non è ancora ottimizzata e, quindi, sono inclini a ipoglicemia causata da un trattamento eccessivo.

Il fattore di correzione, CF , è un guadagno specifico del soggetto, anche in questo caso stimato dal medico e fornito al paziente.

Dipende dalla sensibilità del paziente all'insulina e può essere interpretato come il calo glicemico atteso, ΔBG , causato da 1U di insulina.

Poiché l'insulina impiega un tempo non trascurabile per essere assorbita e agire, dal momento che l'iniezione di questa avviene nel tessuto sottocutaneo, l'effetto di un bolo correttivo sulla glicemia non sarà immediato.

La somministrazione di un altro bolo correttivo deve quindi essere scelta con cura, eseguita solo dopo un adeguato lasso di tempo e calcolata tenendo conto dell'insulina residua attiva nell'organismo dalla precedente iniezione, la cosiddetta IOB *Insulin-On-Board*.

All'ora del pasto deve essere somministrato un bolo di insulina per prevenire/mitigare l'iperglicemia postprandiale dovuta alla comparsa nel sangue del glucosio assorbito dal pasto.

La quantità di insulina è stimata utilizzando la formula:

$$Meal\ Bolus = \frac{CHO}{CR} + \frac{(BG - BG_{target})}{CF}$$

dove CHO è una stima del contenuto di carboidrati del pasto imminente, che i pazienti diabetici sono addestrati a calcolare¹² e CR è il cosiddetto rapporto carboidrati/insulina. Analogamente al CF , questo parametro è fornito dal medico, è specifico del paziente e può variare da pasto a pasto.

Se BG è maggiore di BG_{target} , l'insulina correttiva extra verrà somministrata con la stessa formula utilizzata per una correzione generica.

Se BG è minore di BG_{target} , il bolo si riduce con lo stesso ragionamento, così che parte della CHO consumata permetterà di aumentare il BG .

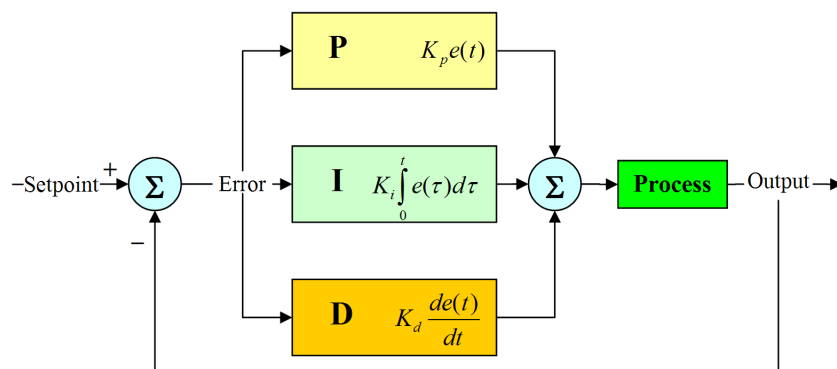
¹²Si noti che un tale processo di stima non è banale ed è quindi soggetto a errori.

5.3 Implementare un controllore PID in Simulink

Il processo di costruzione del controllore PID, test su pazienti virtuali tramite il simulatore e di tuning delle tre componenti è stato interamente svolto su MATLAB ed in particolare in ambiente Simulink.

Simulink è un software di modellazione tramite diagrammi a blocchi che permette di simulare e analizzare il comportamento di modelli dinamici. Il simulatore è stato sviluppato dall'università di Padova in collaborazione con la Virginia University e nel 2008 è stato accettato dalla FDA come sostituto alla sperimentazione animale nei trial preclinici della terapia insulinica [7]. Il simulatore include un set di soggetti (100 adulti, 100 adolescenti, 100 soggetti di età puberale); questi soggetti non sono altro che parametri che permettono di gestire la grande inter-variabilità dei pazienti.

Il primo passo è stato quello di integrare all'interno di Simulink un controllore PID con le caratteristiche necessarie alla gestione del problema. Per realizzare ciò si è dovuto implementare un blocco che prendesse come ingresso la concentrazione di glucosio nel sangue del paziente e un segnale di riferimento (reference) del livello di glucosio che si desidera ottenere tramite controllo e che restituisse come uscita l'effetto della azione combinata delle tre componenti del PID e la loro azione singola, ovvero implementare un'uscita per la componente P, I e D, in modo da poter successivamente visualizzare in un grafico il loro effetto sul sistema e poterle confrontare durante il processo di tuning.



Img. 7: Schema a blocchi di un PID [9]

Come primo elemento dello schema è stato inserito un blocco "sum", con ingresso la reference $r(t)$ e l'uscita del sistema $y(t)$. Questo ci permette di ottenere in uscita la differenza tra i due ingressi $e(t)$, ovvero l'errore risultante dalla differenza tra il segnale $r(t)$ che rappresenta il livello di concentrazione di glucosio desiderato e il segnale in uscita del sistema controllore-simulatore $y(t)$, che rappresenta la concentrazione di glucosio nel sangue del paziente al tempo t .

Per la componente proporzionale P è stato sufficiente introdurre un blocco "gain", ovvero un blocco che impone un guadagno a piacere sul segnale $e(t)$, inizializzato in modo da rappresentare il parametro K_p .

Per la componente integrativa I è stato utilizzato il blocco "integrator" (" $1/s$ ") seguito da un blocco "gain" inizializzato in modo da rappresentare K_i .

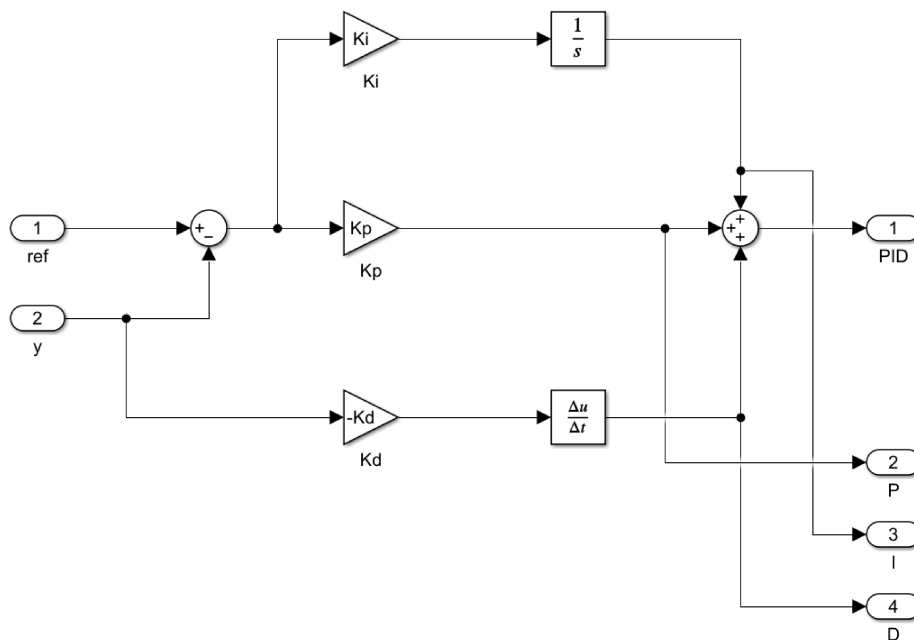
Per la componente derivativa D è stato utilizzato il blocco "derivative" (" $\Delta u/\Delta t$ ") con parametro "c", che indica il τ_α della funzione di trasferimento $\frac{s}{\tau_\alpha \cdot s + 1}$, impostato a "inf", dal momento che non abbiamo una componente di disturbo da filtrare, seguito da un blocco "gain" inizializzato in modo da rappresentare il parametro K_d .

Un ulteriore accorgimento molto importante è stato quello di applicare la componente derivativa unicamente all'ingresso $y(t)$ e non all'intero errore $e(t) = r(t) - y(t)$.

Questa scelta viene preferita dal momento che il termine derivativo relativo alla reference $\frac{dr(t)}{dt}$ potrebbe diventare molto grande nel caso si abbiano dei segnali che variano rapidamente, ed è proprio questo il caso in esame dal momento che $r(t)$ è un segnale gradino che, se derivato, produrrebbe un impulso. Questo impulso potrebbe risultare inconveniente per gli attuatori gestiti dal controllore, dal momento che una azione così brusca potrebbe essere impossibile da replicare o comunque dannosa per l'attuatore stesso in termini meccanici. Per evitare questo problema si è applicata la componente derivativa sulla sola entrata $y(t)$.

Ciascuna componente viene predisposta con la propria uscita singola e viene poi inserito un blocco sommatore "sum" che ha per ingresso i tre elementi e come uscita la somma di essi.

Dopo aver completato la costruzione del PID il blocco è stato salvato nelle librerie di Simulink in modo da poter essere riutilizzato all'interno dello schema più complesso controllore-paziente senza dover ogni volta ricostruirlo e senza dover riassegnare i valori dei parametri.



Img. 8: Il controllore PID costruito su Simulink

Quando si parla di controllore PID, normalmente si assume il fatto che incrementando l'input, anche l'output del sistema cresce. Tuttavia in questo caso dobbiamo ricordare come funziona il sistema glucosio-insulina. Ad un aumento della concentrazione di insulina corrisponde una diminuzione del livello di glucosio, quindi il nostro sistema deve essere modificato aggiungendo un blocco "gain" con guadagno negativo, quindi impostato a -1.

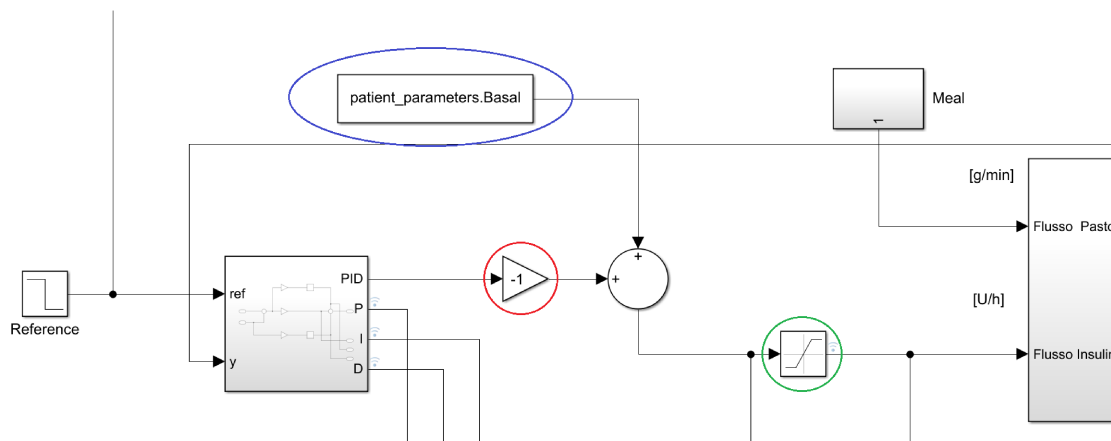
$$i(t) = i_{basal} - u_{PID}(t) = i_{basal} - (P(t) + I(t) + D(t))$$

Nell'eventualità che il paziente si trovi ad avere una concentrazione di glucosio corrispondente al target desiderato, la componente P e la componente D sono spente. Nella ricerca di Steil per mantenere stabile questa condizione target si ricorreva all'azione della componente I per iniettare l'insulina necessaria. In questo caso per mantenere i pazienti in target è stata aggiunta la produzione basale di insulina all'azione del PID, in modo da poter tenere minima l'azione integrale sul sistema, dal momento che potrebbe causare problemi di windup¹³.

È importante anche inserire un blocco che imponga una saturazione dell'erogazione di insulina, questo perché ovviamente non è possibile ottenere una infusione negativa, in quanto l'insulina iniettata nel paziente non può essere rimossa. Si aggiunge il fatto che l'attuatore è caratterizzato da un tasso di somministrazione massimo U_{max} che non può essere superato.

La somministrazione di insulina nel tempo viene quindi limitata in questo range di valori:

$$0 \leq u(t) < U_{max}$$



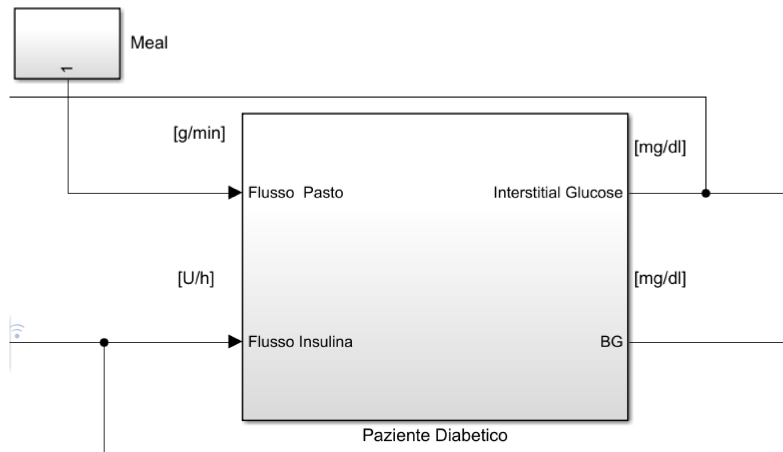
Img. 9: Ingrandimento dello schema precedente. Cerchiato in rosso: blocco "gain" con guadagno negativo azione insulina. Cerchiato in blu: blocco produzione basale di insulina. Cerchiato in verde: blocco saturazione quantità minima e massima di insulina erogabile.

¹³Con il termine windup integrale si fa riferimento a un'anomala sovralongazione non lineare che può presentarsi nei controllori con azione integrale (ad esempio PID). L'insorgenza del windup può verificarsi quando il comando di attuazione raggiunge i valori di saturazione [3].

Il passo successivo è stato quello di inserire il PID costruito all'interno del file Simulink

"*PID_ArtificialPancreas.mdl*" precedentemente fornito contenente i restanti blocchi che permettono di simulare il sistema controllore-paziente.

La nostra reference di livello di glucosio desiderato viene rappresentata tramite un gradino con valore massimo di 150 mg/dl e minimo di 120 mg/dl . Il pasto rappresentante il disturbo da controllare viene fornito a 4 min dall'inizio della simulazione sotto forma di funzione rect consistente in 80 gr di carboidrati, la cui assunzione da parte del soggetto viene distribuita in un periodo di 15 min. Il paziente diabetico viene rappresentato da uno specifico blocco "*Paziente Diabetico*" costruito a partire dal modello compartimentale che permette di descrivere la cinetica dell'assorbimento dell'insulina dal tessuto sottocutaneo al sangue.



Img. 10: Blocco paziente diabetico. Entrate: flusso del pasto espresso in g/min e flusso di insulina espresso in U/h . Uscite: il glucosio interstiziale espresso in mg/dl e il BG espresso in mg/dl .

Infine tutti i blocchi vengono opportunamente collegati tra loro. Tutti i segnali di cui si desidera visualizzare graficamente l'andamento, ovvero *Interstitial Glucose*, *BG*, *Flusso Insulina* e le tre componenti del PID, vengono collegate ad un blocco "*scope*".

La durata della simulazione viene scelta di $T = 20 \text{ min}$ e l'intervallo di saturazione dell'attuatore impostato a $0 \leq u(t) < 60 \text{ U/h}$ ¹⁴.

¹⁴Il limite massimo nel corso delle simulazioni non verrà mai raggiunto, evitando di fatto problemi di windup.

5.4 Tuning del controllore PID

Integrato il controllore PID all'interno dell'ambiente di simulazione è stato possibile procedere al tuning manuale per ciascuno dei dieci soggetti in esame.

Per permettere il caricamento dei dati di ciascun paziente e il conseguente avvio della simulazione è stato utilizzato un codice MATLAB che, fornito il numero identificativo del soggetto, recupera dalla cartella in cui sono memorizzati i dati le specifiche della simulazione, come per esempio la durata complessiva, la quantità di carboidrati assunti tramite pasto, tutti i dati demografici che vengono poi utilizzati nel processo, come per esempio le costanti necessarie alla descrizione del modello compartimentale di scambio metabolico tra sangue e tessuto sottocutaneo, la produzione basale di insulina, DIR , CR , CF e così via.

Una delle qualità del controllore PID è quella di avere una facile interpretazione di ciascuna componente e quindi estremamente interpretabile dai grafici. Questa caratteristica è una notevole semplificazione del lavoro di tuning manuale, il quale è stato svolto aggiustando le tre componenti di volta in volta confrontando i diversi grafici ottenuti in modo da ottenere il risultato migliore per ciascun paziente in esame.

Si riporta di seguito una tabella che riassume gli effetti di ciascun parametro sulle caratteristiche del segnale in uscita $y(t)$, comunemente riscontrati [2],[26].

Incremento parametri	Tempo di risalita	Overshoot	Errore a regime
K_p	diminuisce	aumenta	diminuisce
K_i	diminuisce	aumenta	elimina
K_d	-	diminuisce	-

Tempo di risalita (*rise time*): Tempo necessario al segnale per passare dal 10% al 90% del valore di regime.

Massima sovraelongazione (*overshoot*): Superamento massimo del valore di regime.

Errore a regime (*steady-state error*): Differenza tra il segnale desiderato $r(t)$ e il segnale realmente ottenuto $y(t)$ a $t \rightarrow \infty$.

5.4.1 Come leggere i dati

Nelle seguenti pagine verranno esposti i risultati delle simulazioni avvenute per tutti e dieci i soggetti in esame. Viene solamente riportato il miglior risultato di tuning ottenuto durante i vari trial.

Per prima cosa verranno presentati alcuni parametri demografici del soggetto, ovvero peso (BW) espresso in *kg*, altezza (height) espressa in *cm*, età (age) espressa in *anni*, produzione basale di insulina (basal) espressa in *U/h*, insulina totale giornaliera (TDI) espressa in *U/giorno* e daily insulin requirement (DIR) espressa in *U/kg/giorno*.

Successivamente verranno presentati i valori utilizzati per il tuning delle costanti del PID, ovvero K_p espressa in $\frac{(U/h)}{(mg/dl)}$, K_i espressa in $\frac{(U/h)}{(mg/dl)\cdot min}$ e K_d espressa in $\frac{(U/h)\cdot min}{(mg/dl)}$.

A seguire vengono presentati tre diversi grafici: il primo riporta le concentrazioni espresse in *mg/dl* della reference, del BG e del BG ottenuto tramite controllo PID per tutta la durata della simulazione.

Il grafico in basso a sinistra riporta l'azione singola delle tre componenti del PID nella durata della simulazione. Il grafico in basso a destra invece riporta il flusso di insulina nella durata della simulazione.

Per ultima viene inserita la tabella con alcuni valori notevoli che permettono di valutare numericamente la qualità del lavoro svolto dal PID.

I valori notevoli riportati sono la concentrazione massima e minima di BG raggiunta nel corso della simulazione¹⁵, la concentrazione di BG a fine simulazione (quindi a $t = 20 \text{ min}$) e il tempo passato dal soggetto in stato di iperglicemia, espresso in *min*.

¹⁵Questi valori risulteranno essenziali quando nel prossimo capitolo si parlerà di valore ottimale del K_p .

5.4.2 Soggetto #1

Parametri del soggetto:

$$BW = 59.68 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.1229 \text{ [U/h]}$$

$$height = 166.84 \text{ [cm]}$$

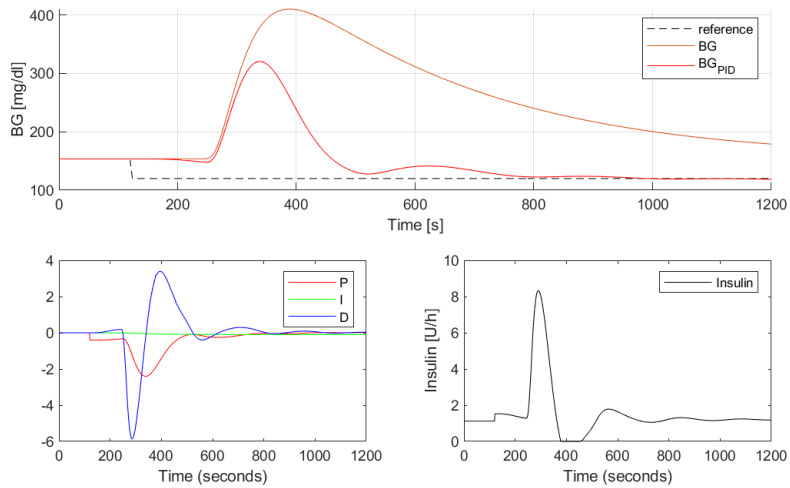
$$TDI = 24 \cdot basal = 26.949 \text{ [U/day]}$$

$$age = 60 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.45 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.012 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.8 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 11: Soggetto #1

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	410.04	320.32
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	178.90	118.75
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	178.90	118.75
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 15.30$	$\simeq 2.72$

5.4.3 Soggetto #2

Parametri del soggetto:

$$BW = 75.32 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 0.8561 \text{ [U/h]}$$

$$height = 159.64 \text{ [cm]}$$

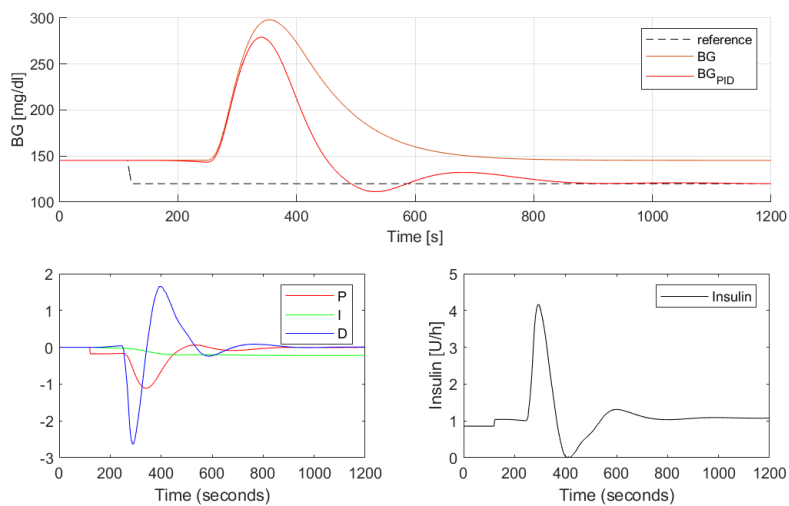
$$TDI = 24 \cdot basal = 20.546 \text{ [U/day]}$$

$$age = 51 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.27 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.007 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.0 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 9 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 12: Soggetto #2

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	298.14	279.10
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	145.30	111.30
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	145.30	120.11
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 4.10$	$\simeq 2.30$

5.4.4 Soggetto #3

Parametri del soggetto:

$$BW = 78.52 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.1324 \text{ [U/h]}$$

$$height = 179.41 \text{ [cm]}$$

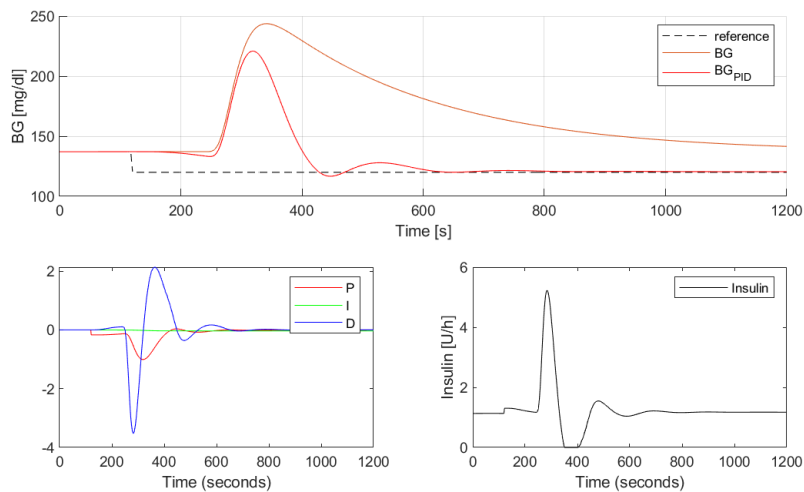
$$TDI = 24 \cdot basal = 27.177 \text{ [U/day]}$$

$$age = 70 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.346 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.01 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.6 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 13: Soggetto #3

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	243.60	220.86
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	141.58	116.76
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	141.58	120.50
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 5.31$	$\simeq 1.27$

5.4.5 Soggetto #4

Parametri del soggetto:

$$BW = 82.09 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 0.9505 \text{ [U/h]}$$

$$height = 161.24 \text{ [cm]}$$

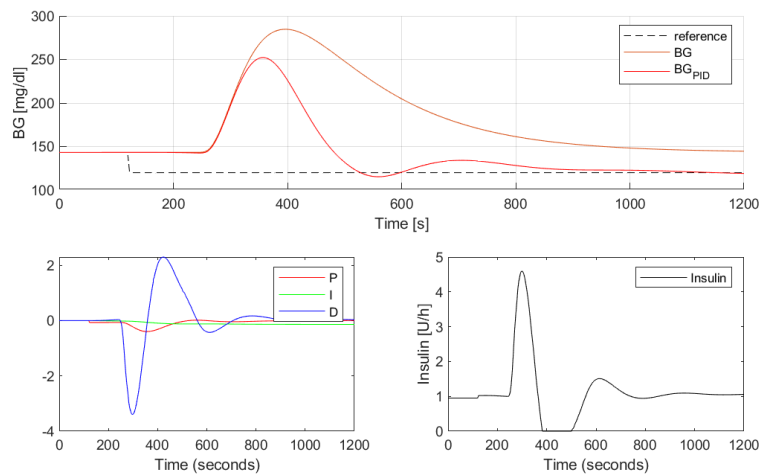
$$TDI = 24 \cdot basal = 22.812 \text{ [U/day]}$$

$$age = 65 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.278 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.003 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 2.0 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 5.5 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 14: Soggetto #4

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	284.72	252.22
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	144.71	115.32
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	144.71	119.12
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 6.50$	$\simeq 2.50$

5.4.6 Soggetto #5

Parametri del soggetto:

$$BW = 86.41 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 0.9962 \text{ [U/h]}$$

$$height = 164.42 \text{ [cm]}$$

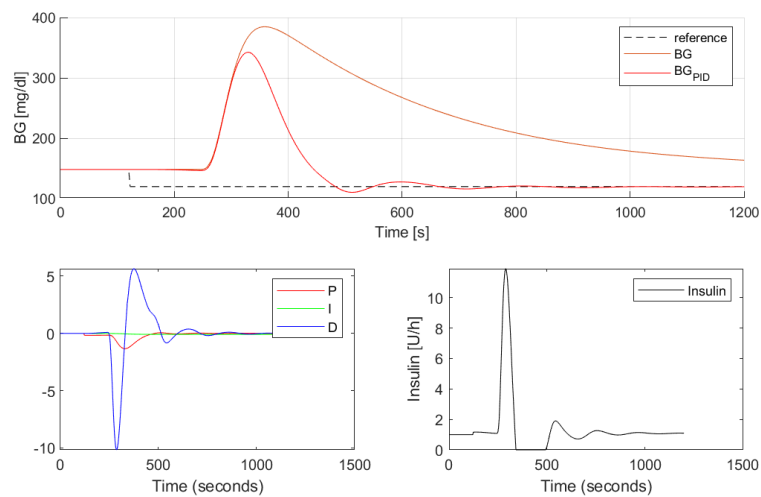
$$TDI = 24 \cdot basal = 23.909 \text{ [U/day]}$$

$$age = 52 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.2767 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.006 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 2.4 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 15: Soggetto #5

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	384.75	342.51
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	163.65	110.61
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	163.65	119.80
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 11.81$	$\simeq 2.43$

5.4.7 Soggetto #6

Parametri del soggetto:

$$BW = 45.76 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.2314 \text{ [U/h]}$$

$$height = 164.30 \text{ [cm]}$$

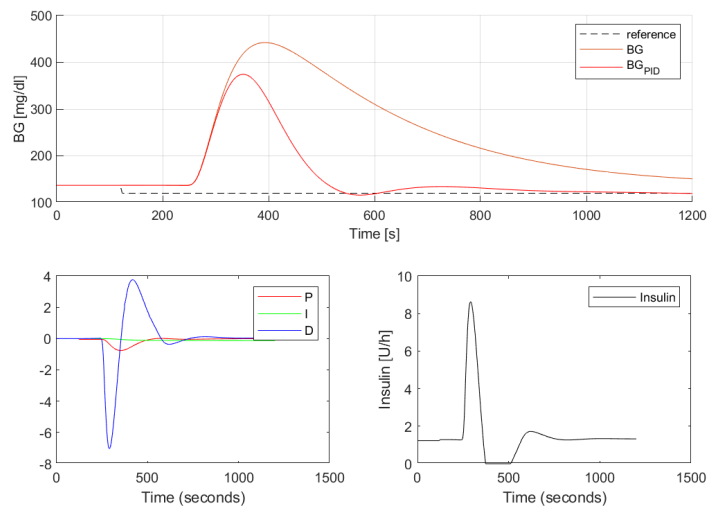
$$TDI = 24 \cdot basal = 29.55 \text{ [U/day]}$$

$$age = 42 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.6458 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.003 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.8 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 16: Soggetto #6

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	442.28	374.43
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	150.97	115.99
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	150.97	119.62
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 11.16$	$\simeq 3.45$

5.4.8 Soggetto #7

Parametri del soggetto:

$$BW = 69.25 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.2333 \text{ [U/h]}$$

$$height = 160.91 \text{ [cm]}$$

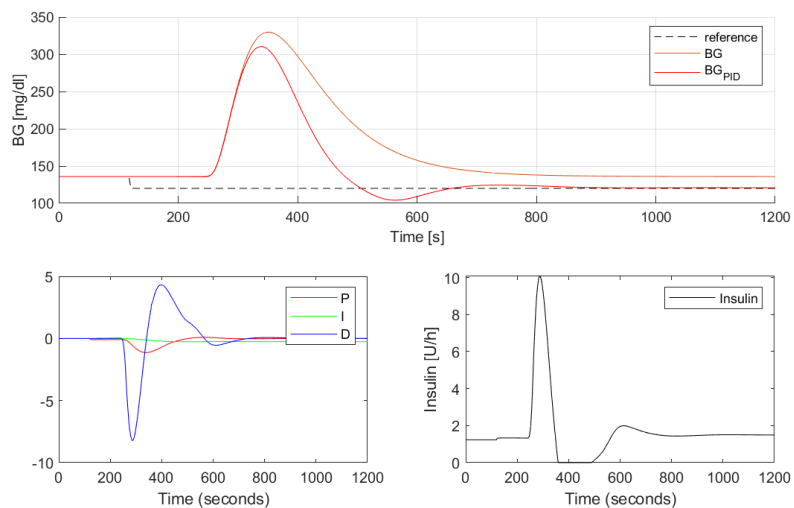
$$TDI = 24 \cdot basal = 27.19$$

$$age = 27 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.4274 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.006 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 2.5 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 1 \cdot 10^{-5} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 17: Soggetto #7

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	329.71	310.38
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	125.91	104.30
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	135.91	120.76
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 4.36$	$\simeq 2.73$

5.4.9 Soggetto #8

Parametri del soggetto:

$$BW = 80.99 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.1540 \text{ [U/h]}$$

$$height = 153.01 \text{ [cm]}$$

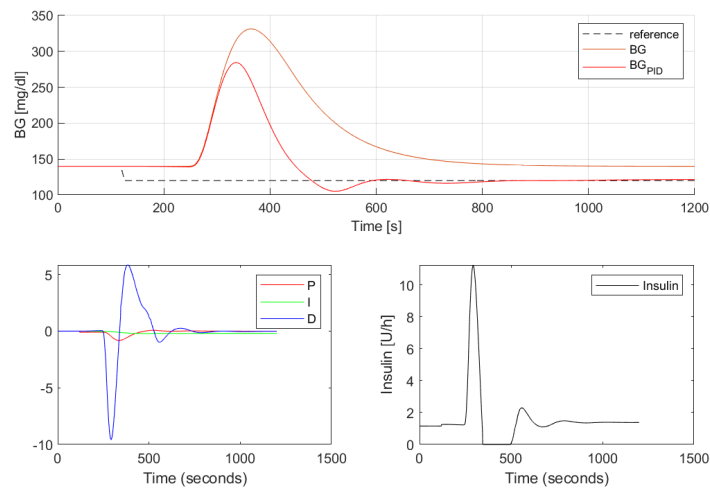
$$TDI = 24 \cdot basal = 27.69 \text{ [U/day]}$$

$$age = 42 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.3419 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.005 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 3.3 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 1 \cdot 10^{-5} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 18: Soggetto #8

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	331.36	284.18
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	139.98	105.18
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	139.98	121.68
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 4.77$	$\simeq 2.30$

5.4.10 Soggetto #9

Parametri del soggetto:

$$BW = 88.44 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.4488 \text{ [U/h]}$$

$$height = 168.82 \text{ [cm]}$$

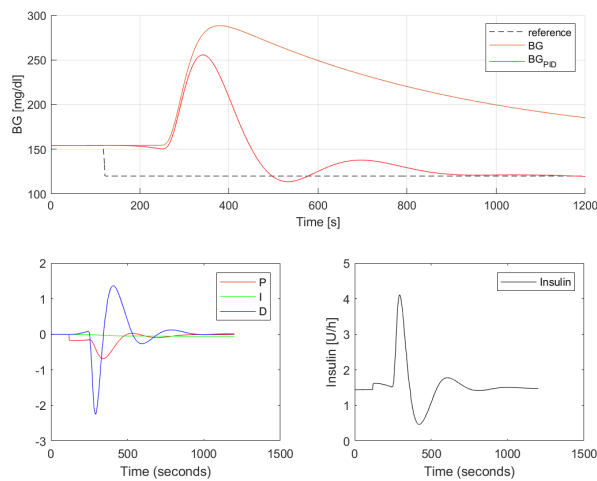
$$TDI = 24 \cdot basal = 27.69 \text{ [U/day]}$$

$$age = 52 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.3419 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.005 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.2 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 19: Soggetto #9

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	288.35	253.61
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	112.80	185.34
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	112.80	116.50
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	> 17	≈ 3.98

5.4.11 Soggetto #10

Parametri del soggetto:

$$BW = 62.20 \text{ [Kg]}$$

$$basal = 1.4488 \text{ [U/h]}$$

$$height = 172.69 \text{ [cm]}$$

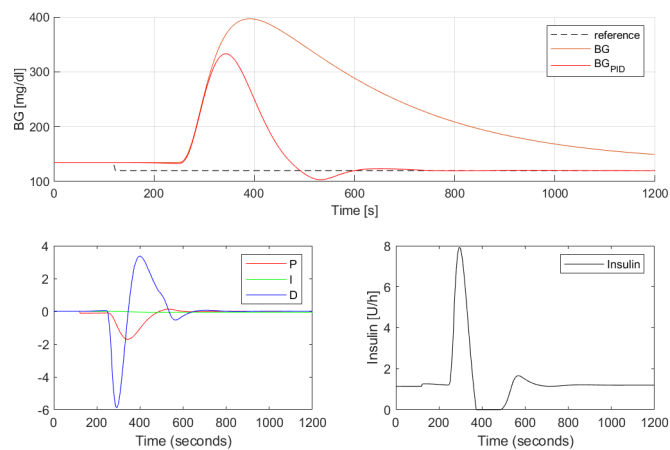
$$TDI = 24 \cdot basal = 27.69 \text{ [U/day]}$$

$$age = 58 \text{ [years]}$$

$$DIR = TDI/BW = 0.3419 \text{ [U/kg/day]}$$

Valori di tuning assegnati:

$$K_p = 0.008 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right] \quad K_d = 1.1 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right] \quad K_i = 2 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$$



Img. 20: Soggetto #10

valori notevoli	PID off	PID on
$[BG]_{max} \text{ [mg/dl]}$	396.80	341.47
$[BG]_{min} \text{ [mg/dl]}$	149.33	115.88
$[BG]_{t=20 \text{ min}} \text{ [mg/dl]}$	149.33	119.22
$\Delta t_{hg} \text{ [min]}$	$\simeq 12.42$	$\simeq 4.65$

5.5 Risultati della simulazione

Per il primo paziente (soggetto #1) la prestazione migliore è stata raggiunta con

$$K_p = 0.012 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right], K_d = 1.8 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right], K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right].$$

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 320.32 mg/dl , un calo del 22% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (410.04 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione, in questo caso coincidente anche con la $[BG]_{t=20min}$, è stata di 118.75 mg/dl , un valore molto più vicino al target rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (178.90 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.72 min , con un calo dell'82% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (15.3 min).

Per il secondo paziente (soggetto #2) la prestazione migliore è stata raggiunta con

$$K_p = 0.007 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right], K_d = 1.0 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right], K_i = 9 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right].$$

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 279.10 mg/dl , un calo del 6.42% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (298.14 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 111.3 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (145.30 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 120.11 mg/dl , un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (145.30 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.3 min , con un calo del 44% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (4.1 min).

Per il terzo paziente (soggetto #3) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.01 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 1.6 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 220.86 mg/dl , un calo del 10% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (243.60 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 116.76 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (141.58 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 120.50 mg/dl , un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (141.58 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 1.27 min , con un calo del 76% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (5.31 min).

Per il quarto paziente (soggetto #4) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.003 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 2.0 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 5.5 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 252.22 mg/dl , un calo dell' 11.5% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (284.72 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 115.32 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (144.71 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 19.12 mg/dl , un valore molto più vicino al target rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (144.71 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.5 min , con un calo del 62% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (6.5 min).

Per il quinto paziente (soggetto #5) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.006 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 2.4 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 342.51 mg/dl , un calo dell'11% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (384.75 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 110.61 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (163.65 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 119.80 mg/dl , un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (163.65 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.43 min , con un calo dell'80% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (11.81 min).

Per il sesto paziente (soggetto #6) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.003 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 1.8 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 374.43 mg/dl , un calo del 15% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (442.28 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 115.99 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (150.97 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 119.62 mg/dl , un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (150.97 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 3.45 min , con un calo del 70% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (11.16 min).

Per il settimo paziente (soggetto #7) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.006 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 2.5 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = \cdot 10^{-5} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 310.38 mg/dl , un calo del 6% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (329.71 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 104.30 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (125.31 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 120.76 mg/dl , un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (135.91 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.73 min , con un calo del 37% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (4.36 min).

Per l'ottavo paziente (soggetto #8) la prestazione migliore è stata raggiunta con

$$K_p = 0.005 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right], K_d = 3.3 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right], K_i = 1 \cdot 10^{-5} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right].$$

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 284.18 mg/dl , un calo del 14% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (331.36 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 105.18 mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (139.98 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 121.68 mg/dl , un valore molto vicino al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (139.98 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 2.3 min , con un calo del 52% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (4.77 min).

Per il nono paziente (soggetto #9) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.005 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 1.2 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 3 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 253.61 mg/dl, un calo del 12% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (288.35 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 185.34. mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (112.80 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 116.50 mg/dl, un valore molto vicino al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (112.80 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 3.98 min, mentre a PID spento a fine simulazione il soggetto risultava ancora in stato di iperglicemia.

Per il decimo paziente (soggetto #10) la prestazione migliore è stata raggiunta con $K_p = 0.008 \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl)} \right]$, $K_d = 1.1 \left[\frac{(U/h) \cdot min}{(mg/dl)} \right]$, $K_i = 2 \cdot 10^{-6} \left[\frac{(U/h)}{(mg/dl) \cdot min} \right]$.

- La $[BG]_{max}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 341.47 mg/dl, un calo del 12% rispetto alla $[BG]_{max}$ in assenza dell'azione del PID (396.80 mg/dl).
- La $[BG]_{min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 115.88. mg/dl contro alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (149.33 mg/dl).
- La $[BG]_{t=20min}$ ottenuta a PID in funzione è stata di 119.22 mg/dl, un valore sostanzialmente coincidente al target, rispetto alla $[BG]_{min}$ in assenza dell'azione del PID (112.80 mg/dl).
- Il Δt_{hg} ottenuto è stato di circa 4.65 min, con un calo del 63% rispetto al Δt_{hg} a PID spento (12.42 min).

I risultati ottenuti dimostrano come per ognuno dei dieci soggetti l'azione del controllore opportunamente tarato permetta di contenere il picco iperglicemico causato dal pasto, riducendo la concentrazione massima di BG raggiunta e diminuendo il tempo passato in condizione di iperglicemia, senza mai avvicinarsi ad episodi di ipoglicemia.

Tuttavia come già emerso nella ricerca di Steil, si può notare come non sia possibile eliminare del tutto il disturbo del pasto, questo perchè non è fattibile che il controllore preveda un aumento improvviso della glicemia e inoltre la sua azione non è immediata anche a causa del delay di assorbimento tra il passaggio del glucosio dal sangue al tessuto sottocutaneo e dell'insulina dal tessuto sottocutaneo al sangue.

Per migliorare ulteriormente il controllo della glicemia si sarebbe potuto agire aumentando ancora di più l'azione della componente derivativa del PID, con il rischio però di avvicinarsi a valori ipoglicemici una volta contenuto il disturbo. Un'altra valida opzione non è altro che la trasposizione all'interno della simulazione di ciò che prevede la terapia tradizionale per quanto riguarda la gestione di un pasto, ovvero simulare l'iniezione di un bolo di insulina di valore $\frac{CHO}{CR}$ per mitigare l'iperglicemia postprandiale.

Tra i vari valori forniti per ogni paziente troviamo anche il cosiddetto *Correction Ratio CR*, sapendo quindi che il pasto consiste in 80 gr di carboidrati e che questo viene assorbito completamente dal soggetto in 15 min, possiamo impostare per ogni paziente un bolo correttivo sotto forma di funzione rect di valore $\frac{CHO}{CR}$ distribuito in un intervallo di tempo $t = 15 \text{ min}$ che si va ad aggiungere alla produzione basale di insulina e all'azione correttiva prodotta dal PID.

Bolo correttivo adatto a ciascun paziente (per $CHO = 80 \text{ gr}$):

- paziente #1: $CR = 10.79, \frac{CHO}{CR} = 7.41 \text{ U/h}$
- paziente #2: $CR = 25.62, \frac{CHO}{CR} = 3.12 \text{ U/h}$
- paziente #3: $CR = 48.12, \frac{CHO}{CR} = 1.66 \text{ U/h}$
- paziente #4: $CR = 36.87, \frac{CHO}{CR} = 2.16 \text{ U/h}$
- paziente #5: $CR = 11.68, \frac{CHO}{CR} = 6.84 \text{ U/h}$
- paziente #6: $CR = 14.65, \frac{CHO}{CR} = 5.46 \text{ U/h}$
- paziente #7: $CR = 10.50, \frac{CHO}{CR} = 7.62 \text{ U/h}$
- paziente #8: $CR = 12.87, \frac{CHO}{CR} = 6.21 \text{ U/h}$
- paziente #9: $CR = 50.93, \frac{CHO}{CR} = 1.57 \text{ U/h}$
- paziente #10: $CR = 18.21, \frac{CHO}{CR} = 4.39 \text{ U/h}$

6 Ricerca del valore ottimale e regressione statistica

L'esperimento di tuning è stato svolto testando manualmente diversi valori di K_p , K_d e K_i , tarando di volta in volta le tre componenti del controllore PID fino a raggiungere una combinazione in grado di produrre il miglior risultato in termini di contenimento dei casi di iperglicemia, ipoglicemia e mantenimento del target ottimale di concentrazione del glucosio nel sangue.

Tuttavia è possibile migliorare ulteriormente questo processo automatizzando la ricerca dei parametri, integrando un criterio ottimo per definire in maniera precisa quali sono le caratteristiche che permettono di ottenere un risultato migliore in termini di prestazioni del controllore e, successivamente, ricercare una legge statistica che permetta di confermare la validità dei valori ottenuti, ovvero l'effettivo riscontro di applicabilità su soggetti reali dei dati ricavati tramite simulazione di soggetti virtuali.

6.1 Il valore ottimale

Per trovare i valori ottimali dei parametri del controllore PID, ovvero K_p , K_d e K_i è possibile innanzitutto implementare un codice MATLAB che permetta tramite un ciclo di iterazione di sperimentare un grande numero di valori crescenti.

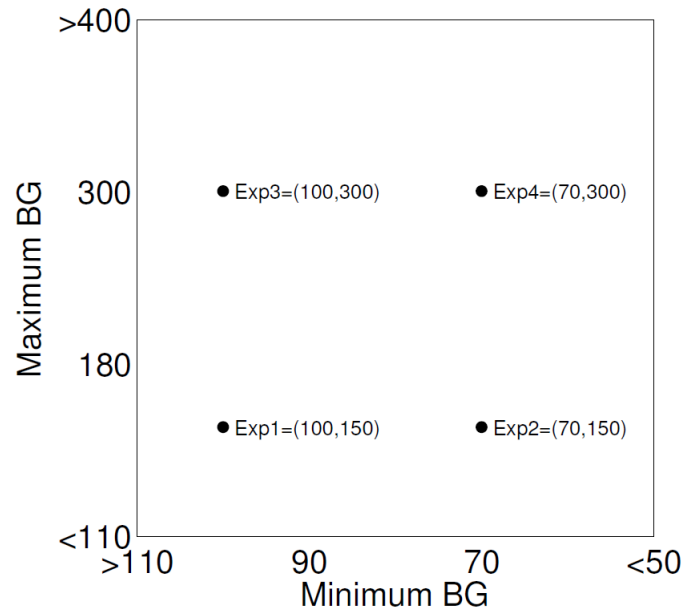
È possibile lavorare tenendo unicamente conto del parametro K_p dal momento che si possono ricavare i restanti parametri dalle seguenti relazioni, già citate nel capitolo riguardante il lavoro condotto da Steil:

$$K_d = \frac{K_p}{T_d} \quad ; \quad K_i = K_p \cdot T_i$$

Il criterio ottimo che può essere adottato per questa tipologia di simulazione viene detto CVGA (*Control Variability Grid Analysis*) [16].

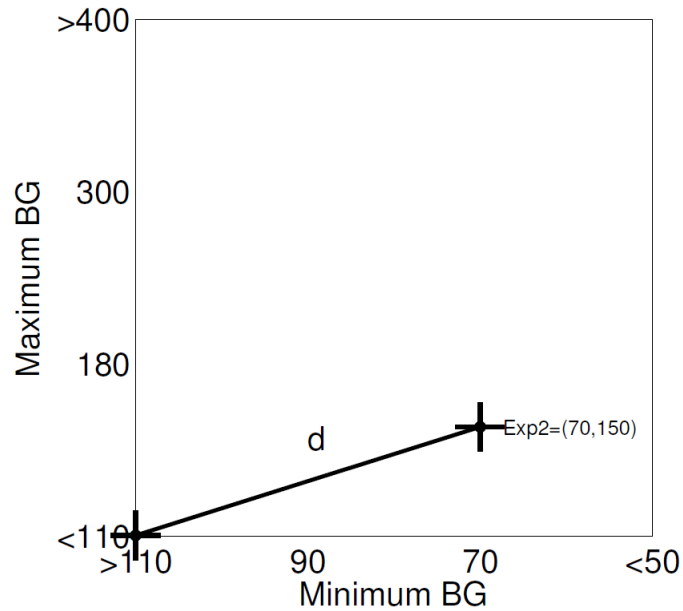
Si tiene conto per ciascuna iterazione di ciclo di due importanti parametri: $[BG]_{min}$ e $[BG]_{max}$, ovvero rispettivamente la concentrazione minima e massima di glucosio nel sangue registrata durante l'esperimento.

La coppia di valori ($[BG]_{min}$, $[BG]_{max}$) viene poi plottata in una griglia con assi adeguatamente tarati per compensare i differenti livelli di pericolo rappresentati dal rischio di iperglicemia e ipoglicemia.

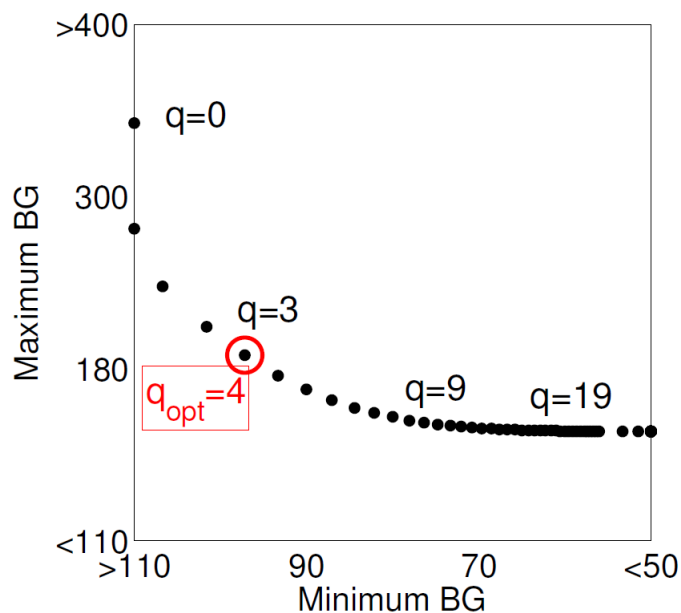


Img. 21: Esempio di plot per quattro diversi valori di K_p .

Ogni esperimento viene valutato in base alla distanza d del punto dall'origine degli assi, ottenuta come $d = \sqrt{[BG]_{min}^2 + [BG]_{max}^2}$. Più piccola è la distanza d , migliore sarà il controllo ottenuto.

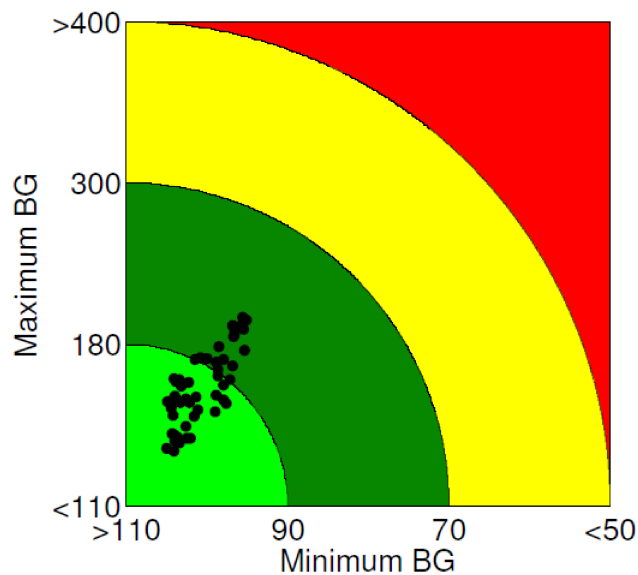


Img. 22: Plot della distanza d per una coppia di valori



Img. 23: Plot delle coppie di parametri per valori crescenti di K_p , qui indicato come q , crescenti e individuazione del K_p ottimo (q_{opt}).

Questa procedura può essere poi ripetuta per ogni paziente in modo da ottenere per ciascun individuo lo specifico K_p ottimo.



Img. 24: Ogni punto rappresenta il K_p ottimo di ciascun paziente in esame. La griglia viene suddivisa in quattro diverse zone di rischio in base alla distanza d dall'origine degli assi.

6.2 La regressione statistica

Il passo successivo è quello di trovare un modo per tradurre i valori ottimi ottenuti sperimentalmente in valori realmente utilizzabili sui pazienti, dal momento che non possiamo fare affidamento sulla procedura appena descritta, ovvero testare un grande numero di valori differenti e scegliere poi il migliore su un paziente reale per ovvia scomodità pratica e per problematiche di rischio per la salute del soggetto.

L'intuizione ci suggerisce che il K_p ottimo deve essere correlato con i parametri della terapia tradizionale, come per esempio il fattore di correzione (FC), il correction ratio (CR), l'insulina totale giornaliera (TDI) e altri dati demografici.

L'idea è quella di avvalersi di un metodo di regressione statistica per ricavare una legge in grado di descrivere la loro correlazione.

Bisogna quindi trovare una legge f valida per ogni paziente che permetta di determinare il K_p ottimo a partire dai suoi dati demografici. Si può stimare la legge f a partire dai dati ottenuti tramite gli esperimenti simulativi condotti e successivamente applicarla utilizzando i parametri dei reali pazienti. Otteniamo così un K_p sub-ottimo, ovvero una buona approssimazione del K_p ottimo dello specifico soggetto.

Una esemplificazione della legge f è la seguente:

$$K_{p,subopt}(p) = f(CF(p), CR(p), TDI(p), \dots)$$

$$K_{p,opt}(p) = K_{p,subopt}(p) + e(p)$$

dove $e(p)$ è l'errore che discosta la legge reale da quella ricavata tramite dati demografici da noi presi in considerazione.

Per ricavare la legge f procediamo secondo il metodo di regressione lineare. Assumiamo f nella seguente forma parametrica:

$$K_{p,opt}(p) = \beta_0 + \beta_1 CF(p) + \beta_2 CR(p) + \beta_3 TDI(p) + \dots + e(p) =$$

$$= [1 \quad CF(p) \quad CR(p) \quad TDI(p) \quad \dots] \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \vdots \end{bmatrix} + e(p) =$$

$$= \phi(p)\theta + e(p)$$

dove $\phi(p)$ è il vettore dei regressori e θ il vettore dei parametri.

Tuttavia è possibile considerare all'interno di ϕ delle funzioni nonlineari dei parametri come regressori. Questo non rappresenta un problema, dal momento che si rientra

sempre in un caso di regressione lineare ma la funzione f sarà nonlineare rispetto ai dati demografici. La scelta dei corretti regressori non è scontata poiché l'utilizzo un numero elevato di questi implica molteplici parametri da stimare e ciò può causare problemi di overfitting, in particolare non devono essere considerati regressori estremamente correlati, poiché ridondanti. Per questa applicazione il vettore ϕ può essere definito efficacemente come:

$$\phi = [1 \quad \log(\text{basal insulin}) \quad \log(\text{CR})]$$

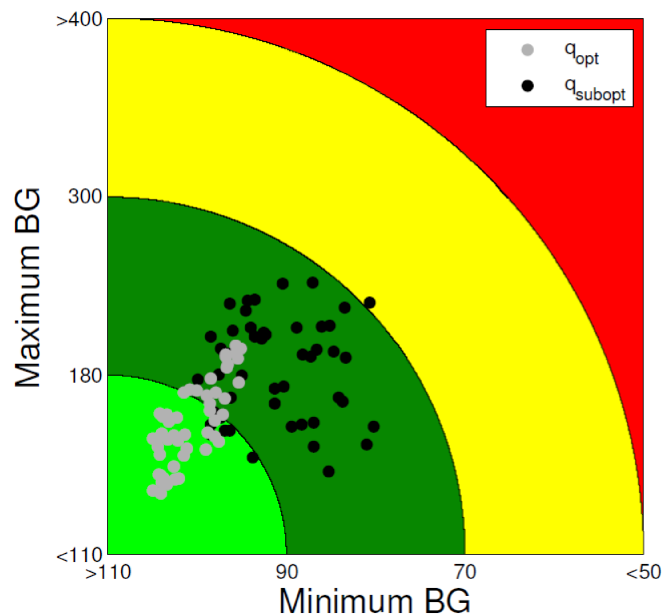
Una volta definiti i regressori, f viene completamente determinata dal vettore dei parametri θ . Per stimare θ utilizziamo il metodo dei minimi quadrati come segue:

$$K_{p,opt}(p) = \phi(p)\theta + e(p)$$

$$\begin{bmatrix} K_{p,opt}(1) \\ K_{p,opt}(2) \\ K_{p,opt}(3) \\ \dots \\ K_{p,opt}(10) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \phi(1) \\ \phi(2) \\ \phi(3) \\ \dots \\ \phi(10) \end{bmatrix} \theta + \begin{bmatrix} e(1) \\ e(2) \\ e(3) \\ \dots \\ e(10) \end{bmatrix}$$

$$\vec{K}_{p,opt} = \phi\theta + \vec{e} \Rightarrow \theta = (\phi^T\phi)^{-1}\phi^T\vec{K}_{p,opt}$$

Si possono poi plottare i $K_{p,subopt}$ e i $K_{p,opt}$ sulla griglia descritta e presentata a pag.36 in modo da valutare il discostamento tra i valori reali e quelli stimati.



Img. 25: Degradazione delle performance tra $K_{p,opt}$ e $K_{p,subopt}$

7 Conclusioni

I risultati della ricerca si dimostrano molto interessanti e sottolineano come il controllo automatico della terapia per il diabete di Tipo 1 sia possibile. In nessun caso i pazienti hanno riscontrato la condizione di ipoglicemia e il target prefissato di 120 mg/dl è stato raggiunto con successo.

Il picco iperglicemico è stato ridotto in ampiezza fino al 22% e in durata temporale fino all'82%. In nessun caso tuttavia si è raggiunto il contenimento del disturbo dato dal pasto entro il range euglicemico prefissato (150 mg/dl).

L'utilizzo del simulatore pone alcune limitazioni pratiche, come per esempio l'impossibilità di effettuare dei trial di lunga durata, infatti i parametri demografici dei soggetti diabetici non sono costanti nel tempo ma possono variare. Utilizzando il simulatore invece assumiamo questi parametri come invariabili. Le simulazioni svolte erano limitate ad un periodo di 20 min dove veniva gestito un solo disturbo corrispondente al pasto, mentre nella ricerca di Steil e colleghi il periodo di test si è svolto per una settimana e la sfida è stata quella di riuscire a controllare tutti e quattro i pasti somministrati nell'arco di ogni singola giornata. Si è poi dimostrato come tramite CVGA sia possibile non solo testare molto velocemente numerosi valori per i parametri del controllore, ma che sia anche possibile verificarne la validità pratica per soggetti reali seguendo una legge, funzione di alcuni parametri demografici, determinata tramite regressione statistica.

Può essere pensato anche un controllore PID capace di iniettare sia insulina che glucagone, in modo da rendere più fine il lavoro di controllo, sfruttando il ruolo antagonista dei due ormoni. Tuttavia il problema risulterebbe più complesso dal momento che bisognerebbe gestire due iniettori indipendenti.

In conclusione risulta evidente come attualmente il problema più rilevante sia quello della gestione dei disturbi dati dai pasti e dall'attività fisica. Questo perchè sia il sensore di glucosio che l'attuatore insulinico agiscono sul tessuto sottocutaneo e non direttamente nel sangue del paziente, come invece avviene naturalmente con la secrezione dell'insulina da parte delle β -cellule. Questo causa un ritardo nel rilevamento dell'effettivo indice glicemico del paziente e quindi una conseguente azione ritardata dell'infusore.

Attualmente l'unica soluzione è quella di istruire il paziente affinché sia in grado di programmare un'iniezione correttiva di un bolo insulinico, calcolato sulla base del contenuto di carboidrati del pasto, in modo da prevenire l'iperglicemia prandiale. Per ovviare a questo problema si stanno testando diversi algoritmi di controllo predittivo che, presumibilmente, un giorno eviteranno ai pazienti diabetici un'ulteriore azione correttiva, migliorandone la qualità della vita.

Riferimenti bibliografici

- [1] Awad M Ahmed. “History of diabetes mellitus”. In: *Saudi medical journal* 23.4 (2002), pp. 373–378.
- [2] Kiam Heong Ang, Gregory Chong e Yun Li. “PID control system analysis, design, and technology”. In: *IEEE transactions on control systems technology* 13.4 (2005), pp. 559–576.
- [3] Karl Johan Astrom e Lars Rundqwist. “Integrator windup and how to avoid it”. In: *1989 American Control Conference*. IEEE. 1989, pp. 1693–1698.
- [4] B Wayne Bequette. “A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas”. In: *Diabetes technology & therapeutics* 7.1 (2005), pp. 28–47.
- [5] F Bernoville. *Diabetes Mellitus*. B. Jain Publishers, 1999.
- [6] Chee W Chia e Christopher D Saudek. “Glucose sensors: toward closed loop insulin delivery”. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics* 33.1 (2004), pp. 175–195.
- [7] C Cobelli et al. “Trial in silico di tecnologie per il diabete: pancreas artificiale, molecole di insulina e sensori di glucosio”. In: *G It Diabetol Metab* 36 (2016), pp. 144–154.
- [8] Claudio Cobelli et al. “Diabetes: models, signals, and control”. In: *IEEE reviews in biomedical engineering* 2 (2009), pp. 54–96.
- [9] *Controllo PID*. 2022. URL: https://it.wikipedia.org/wiki/Controllo_PID.
- [10] Scott M Grundy et al. “Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement”. In: *Circulation* 112.17 (2005), pp. 2735–2752.
- [11] Roman Hovorka. “Continuous glucose monitoring and closed-loop systems”. In: *Diabetic medicine* 23.1 (2006), pp. 1–12.
- [12] Prof. Antonio Iannetti. *Dieta per il diabete*. 2022. URL: <https://iannetti.it/dieta-per-diabete/>.
- [13] Kinori Kosaka. “History of medicine and changes in concept of diabetes mellitus in Japan”. In: *Diabetes research and clinical practice* 24 (1994), S1–S5.
- [14] *La regolazione della glicemia*. 2022. URL: <https://www.diabete.com/la-regolazione-della-glicemia/>.
- [15] Mogens Lytken Larsen, Mogens Hørder e Erik F Mogensen. “Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus”. In: *New England Journal of Medicine* 323.15 (1990), pp. 1021–1025.
- [16] Lalo Magni et al. “Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis”. In: *Journal of diabetes science and technology* 2.4 (2008), pp. 630–635.

- [17] Valerio Monesi e Sergio Adamo. *Istologia*. Piccin, 1975.
- [18] Tom Peck e Benjamin Harris. *Pharmacology for anaesthesia and intensive care*. Cambridge University Press, 2021.
- [19] Kristina I Rother, David M Harlan et al. “Challenges facing islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes mellitus”. In: *The Journal of clinical investigation* 114.7 (2004), pp. 877–883.
- [20] Lauralee Sherwood e Francesca Bodega. *Fondamenti di fisiologia umana*. Piccin, 2012.
- [21] Garry M Steil, Antonios E Panteleon e Kerstin Rebrin. “Closed-loop insulin delivery—the path to physiological glucose control”. In: *Advanced drug delivery reviews* 56.2 (2004), pp. 125–144.
- [22] Garry M Steil et al. “Evaluation of insulin sensitivity and β -cell function indexes obtained from minimal model analysis of a meal tolerance test”. In: *Diabetes* 53.5 (2004), pp. 1201–1207.
- [23] Garry M Steil et al. “Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes”. In: *Diabetes* 55.12 (2006), pp. 3344–3350.
- [24] Garry M Steil et al. “Modeling β -cell insulin secretion-implications for closed-loop glucose homeostasis”. In: *Diabetes technology & therapeutics* 5.6 (2003), pp. 953–964.
- [25] Irene M Stratton et al. “Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study”. In: *Bmj* 321.7258 (2000), pp. 405–412.
- [26] Jinghua Zhong. “PID controller tuning: A short tutorial”. In: *Mechanical Engineering, Purdue University* (2006), pp. 1–10.
- [27] Paul Zimmet, KGMM Alberti e Jonathan Shaw. “Global and societal implications of the diabetes epidemic”. In: *Nature* 414.6865 (2001), pp. 782–787.

Lista delle immagini

1	Struttura delle isole di Langherans [12]	5
2	Azione di insulina e glucagone [14]	8
3	Risposta simulata delle componenti del controllore PID ad un picco iperglicemico [23]	12
4	DIR utilizzando la terapia standard CSII vs terapia closed-loop [23].	13
5	A: Livelli di glucosio nel plasma e livello registrato dal sensore ottenuti durante il trattamento con beta cellule artificiali. B: Tempo al quale era necessario un supplemento di carboidrati (15 g di succo). somministrato (i carboidrati venivano somministrati ogni volta che la glicemia scendeva al di sotto di 60 mg/dl). C: somministrazione di insulina, concentrazione plasmatica di insulina e fit del modello di insulina [21].	14
6	A: Livelli di glucosio pre e postprandiale per la terapia closed-loop. B: Percentuale di tempo durante il quale il glucosio risulta in target per terapia open-loop e closed loop [23].	15
7	Schema a blocchi di un PID [9]	19
8	Il controllore PID costruito su Simulink	20
9	Ingrandimento dello schema precedente. Cerchiato in rosso: blocco "gain" con guadagno negativo azione insulina. Cerchiato in blu: blocco produzione basale di insulina. Cerchiato in verde: blocco saturazione quantità minima e massima di insulina erogabile.	21
10	Blocco paziente diabetico. Entrate: flusso del pasto espresso in g/min e flusso di insulina espresso in U/h. Uscite: il glucosio interstiziale espresso in mg/dl e il BG espresso in mg/dl.	22
11	Soggetto #1	25
12	Soggetto #2	26
13	Soggetto #3	27
14	Soggetto #4	28
15	Soggetto #5	29
16	Soggetto #6	30
17	Soggetto #7	31
18	Soggetto #8	32
19	Soggetto #9	33
20	Soggetto #10	34
21	Esempio di plot per quattro diversi valori di K_p	42
22	Plot della distanza d per una coppia di valori	42
23	Plot delle coppie di parametri per valori crescenti di K_p , qui indicato come q , crescenti e individuazione del K_p ottimo (q_{opt}).	43
24	Ogni punto rappresenta il K_p ottimo di ciascun paziente in esame. La griglia viene suddivisa in quattro diverse zone di rischio in base alla distanza d dall'origine degli assi.	43
25	Degradazione delle performance tra $K_{p,opt}$ e $K_{p,subopt}$	45