



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“SISTEMA GLUCOSIO-INSULINA:
ANALISI DELLA DINAMICA E SISTEMA DI CONTROLLO”**

Relatore: Prof. Augusto Ferrante

**Laureando: Alberto Trevisan
Matricola: 2001442**

ANNO ACCADEMICO 2022 –2023

Data di laurea: 27 settembre 2023

Sommario

L'obiettivo di questo elaborato è studiare il sistema glucosio-insulina per analizzare due proposte per il controllo di tale sistema, al fine di presentare una soluzione tecnologica per la terapia del diabete mellito di tipo 1: il pancreas artificiale.

L'elaborato partirà da un excursus sulla biologia del metabolismo del glucosio per poi analizzare due modelli del sistema glucosio-insulina; il primo pensato per descrivere la risposta ad un test, detto IVGTT, che analizza l'efficacia del glucosio e la sensibilità insulinica. Il secondo descrive come il sistema si comporta dopo un pasto.

Successivamente verranno discusse due tipologie di controllo: il controllo open-loop (ovvero la terapia convenzionale del diabete) ed il controllo closed-loop, introducendo due algoritmi di controllo: il PID, una classica soluzione ingegneristica ai problemi del controllo, ed il più nuovo MPC, che allo stato attuale degli studi rappresenta il miglior algoritmo di controllo del diabete.

La discussione del controllo della secrezione di insulina nei pazienti verrà inquadrata nell'ottica del pancreas artificiale, descrivendone i principali componenti.

Indice

o Introduzione	4
o Capitolo 1: Cenni alla biologia del sistema glucosio-insulina e alle relative patologie	5
o Capitolo 2: Individuazione dei modelli	7
→ <i>Modello minimo del sistema glucosio-insulina per un test IVGTT</i>	8
• Modello minimo del glucosio.....	9
• Modello minimo dell'insulina.....	12
→ <i>Modello del sistema glucosio-insulina a seguito di un pasto</i>	13
• Modello del soggetto sano.....	13
§ Sottosistema del glucosio.....	13
§ Sottosistema dell'insulina.....	16
• Modello del soggetto affetto da diabete mellito di tipo 1.....	18
o Capitolo 3: Il Pancreas Artificiale	20
→ <i>Componenti del pancreas artificiale</i>	21
• Sensori di monitoraggio del glucosio.....	21
• Sistemi per l'iniezione di insulina.....	23
• Tecniche di controllo del rilascio di insulina: open-loop e closed-loop.....	26
§ Controllo open-loop.....	26
§ Controllo closed-loop.....	27
o Capitolo 4: Conclusioni	32
o Bibliografia	34

Introduzione

Le patologie del metabolismo, quali il diabete mellito, nel corso degli ultimi decenni si sono diffuse a macchia d'olio, specialmente negli stati occidentali. La WHO (World Health Organization, l'ente delle UN che si occupa della salute) ha stimato che dal 1980 al 2014 i casi di diabete si sono quadruplicati (da 108 milioni a 422 milioni) e che nel primo ventennio degli anni 2000 il tasso di mortalità è aumentato del 3%.

Il diabete è risultato anche la maggior causa di cecità, problemi cardiaci fatali e amputazioni di arti. Al livello delle conoscenze attuali il diabete di tipo 1 non si può prevenire in alcun modo, da ciò l'importanza dello studio e della ricerca di una terapia che possa aiutare a tenere sotto controllo la patologia.

Lo sviluppo di modelli matematici sempre più avanzati e precisi, che riescano a spiegare in modo dettagliato la fisiologia del metabolismo del glucosio e del rilascio di insulina è di vitale importanza per lo sviluppo di sistemi di controllo quali il pancreas artificiale, che permettono di controllare e rendere automatica la somministrazione di insulina, abbassando il rischio di gravi ipoglicemie e iperglicemie.

Capitolo 1

Cenni alla biologia del sistema Glucosio-Insulina e alle relative patologie

Nel sistema endocrino è presente il pancreas che contiene delle cellule endocrine che hanno il compito di secernere glucagone e insulina. Proprio quest'ultima è di vitale importanza per la regolazione ematica del glucosio. Infatti una sua alterazione può causare l'insorgenza di condizioni patologiche molto gravi, tra le quali il diabete mellito.

La porzione endocrina del pancreas è organizzata in ammassi cellulari molto vascolarizzati, detti *isole di Langerhans*, composte da cellule endocrine molto piccole, ognuna delle quali è a stretto contatto con un vaso sanguigno.

Si possono distinguere quattro diversi tipi di cellule:

1. cellule α , coinvolte nella sintesi e secrezione di glucagone
2. cellule β , coinvolte nella sintesi e secrezione dell'insulina
3. cellule δ , coinvolte nella secrezione di somatostatina
4. cellule C

L'insulina è un peptide costituito da due catene, la catena A e la catena B, legate tra loro attraverso un ponte disolfuro, con un ruolo chiave nel controllo del metabolismo sia dei carboidrati che dei lipidi. Possiede una proprietà molto importante: se isolata da un mammifero, mantiene la sua attività quando iniettata in un altro mammifero.

Quando i livelli ematici del sangue (glicemia) si innalzano viene rilasciata insulina:

-il glucosio ematico attraverso la diffusione facilitata entra nelle cellule β , aumentandone la concentrazione di glucosio interna;

-elevate concentrazioni di glucosio depolarizzano la membrana delle cellule β facilitando l'entrata di ioni calcio, innescando la secrezione di insulina per esocitosi.

A digiuno i livelli di insulina considerati normali sono tra gli 80-90 mg per 100 ml. A seguito dell'aumento di glucosio, si verificano due fasi di innalzamento del livello: la prima, più rapida, deriva dalla secrezione di insulina già presente nei granuli secretori, mentre la seconda, più lenta, deriva dal rilascio dell'insulina appena sintetizzata.

L'insulina si lega al recettore dell'insulina, costituito da due subunità: due catene α (extracellulari) e altrettante catene β (transmembrana).

L'insulina si lega alla subunità α , che provoca l'autofosforilazione delle catene β , attivando il recettore che permette di fosforilare altri enzimi con un effetto a cascata, tra i quali il GLUT-4, che permette l'entrata del glucosio nelle cellule.

Un piccolo sbilanciamento nella secrezione o nella risposta agli stimoli dell'insulina può portare a pericoli gravi per il nostro organismo.

Due gravi patologie che insorgono quando il rilascio di insulina non funziona correttamente sono il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

Il *diabete mellito di tipo 1* o *diabete insulinodipendente* è una malattia autoimmune, la cui comparsa avviene durante l'infanzia, che causa la distruzione delle cellule β da parte del sistema immunitario. L'organismo così non può più produrre insulina, causando iperglicemia. Per trattare la malattia i pazienti sono costretti ad assumere insulina esogena per tutta la vita.

Il *diabete mellito di tipo 2* o *non insulinodipendente* è dovuto alla resistenza all'insulina da parte delle cellule dei tessuti che normalmente sono bersaglio dell'ormone, che così ne limitano gli effetti. Questa malattia non dipende dall'insulina, che nei pazienti affetti può assumere un livello normale, per cui la terapia consiste nella somministrazione di agenti ipoglicemizzanti diversi, oltre che nell'adottare uno stile di vita sano ed equilibrato. Questo tipo di diabete è il più comune a livello mondiale (circa il 90% dei casi della patologia).

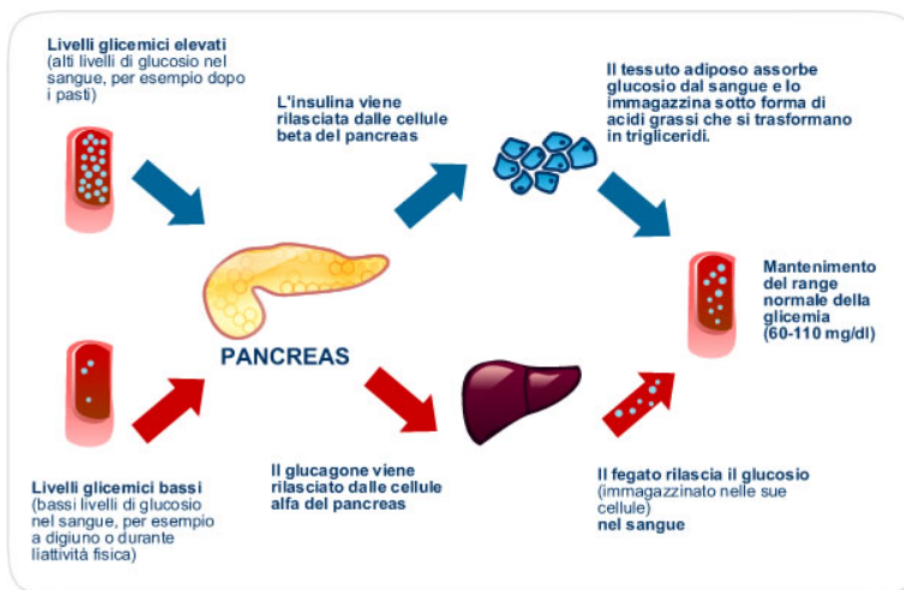


Fig. 1.1: Schema dell'azione del sistema glucosio-insulina

Capitolo 2

Individuazione dei modelli

Nel presente capitolo si tratta la modellizzazione del sistema glucosio-insulina.

All'inizio del capitolo verranno spiegati dei concetti fondamentali riguardanti i diversi tipi modelli matematici, che verranno poi utilizzati per la modellizzazione del sistema.

Il primo modello, tratto da uno studio di *Cobelli et al.* [2], analizza la risposta ad un test IVGTT (*intravenous glucose tolerance test*) per poi esporre le equazioni del modello analogo per un OGTT (*oral glucose tolerance test*).

Il test IVGTT è un test clinico che consiste nell'iniettare del glucosio per via intravenosa e permette di stimare la sensibilità all'insulina, la tolleranza al glucosio e il corretto funzionamento delle cellule β del pancreas.

Il test OGTT consiste nell'assunzione per via orale di una soluzione di acqua e glucosio al fine di stimare la sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio.

Il secondo modello che si espone invece è tratto da un articolo di *Dalla Man et al.* [3] dove invece viene modellizzata molto dettagliatamente la risposta del sistema a seguito di un pasto.

Modello Compartmentale

Un modo efficace per studiare sistemi complessi come quelli biologici può essere quello di suddividere il sistema in compartimenti in ognuno dei quali la grandezza di interesse può considerarsi uniforme. Questi compartimenti sono in grado di comunicare tra loro mandandosi segnali di controllo e scambiandosi della materia.

Le equazioni che descrivono lo scambio di materia tra i compartimenti possono essere descritte come segue:

$$\frac{dQ_m^i(t)}{dt} = \sum_{j \neq i}^{Nc} R_{ij} - \sum_{j \neq i}^{Nc} R_{ji}$$

dove:

1. $Q_m^i(t)$ rappresenta la quantità di materia dell' i -esimo compartimento
2. Nc rappresenta il numero dei compartimenti

3. R_{ij} rappresenta il flusso di materia dal compartimento j-esimo al compartimento i-esimo

Ovviamente, più sono numerosi i compartimenti nei quali si divide il modello più questo sarà accurato e preciso, però diventerà molto più complesso nella formulazione matematica. Talvolta però nelle applicazioni pratiche ci si può accontentare di un modello semplice formato soltanto da uno e due compartimenti (*monocompartimentale* o *bicompartimentale*), come in alcune applicazioni di farmacocinetica.

Modello Minimo

Un modello per essere considerato minimo deve essere parsimonioso e descrivere funzionalmente qualsiasi parametro chiave del sistema. Un modello minimo non dovrà essere un modello in grande scala, poiché c'è il rischio che non tutte le variazioni delle variabili che avvengono in piccola scala verranno descritte correttamente.

Alcune caratteristiche che rendono un modello minimo ottimale sono:

- a. l'inclusione dei processi fisiologici di base
- b. la stima di parametri ragionevolmente precisa da una sola risposta dinamica del sistema
- c. che i parametri appartengano ad un range di valori fisiologicamente accettabile
- d. la capacità di descrivere la dinamica del sistema con il minor numero di parametri possibili

Modello minimo del sistema glucosio-insulina per un test IVGTT

Il modello che descrive il sistema glucosio-insulina usato in questa sezione di elaborato divide il sistema in due sottosistemi: il sottosistema del glucosio e quello dell'insulina.

L'insulina è il regolatore primario dell'omeostasi del glucosio, essa ne inibisce la produzione e ne stimola la produzione (anche se non è l'unico ormone regolatore nel sistema essendo presenti, ad esempio, il glucagone e l'epinefrina).

Il modello del sistema regolatore glucosio-insulina è il più importante per la ricerca sul diabete mellito.

Il glucosio viene utilizzato in due modi, insulino-indipendente (ad esempio il sistema nervoso centrale) e insulino-dipendente (muscoli e tessuto adiposo).

L'insulina invece viene prodotta principalmente dalle cellule beta del pancreas, viene immessa nella circolazione dopo essere stata degradata dal fegato, per poi essere espulsa principalmente dai reni.

L'interazione tra i due sottosistemi avviene attraverso segnali di controllo in un sistema a feedback.

7. p_2 : costante di velocità del compartimento dell'insulina remota da cui origina l'azione dell'insulina
8. p_3 : un parametro che descrive il guadagno dell'azione dell'insulina
9. CG denota la concentrazione di glucosio nel plasma
10. i pedici b denotano invece i valori basali

La sensibilità all'insulina, cioè l'abilità di quest'ultima di controllare la produzione di glucosio e il suo utilizzo è definita come:

$$S_I = \frac{p_3}{p_2} \cdot V \quad (2.3)$$

Essa è un importante parametro per valutare l'efficacia della regolazione del glucosio.

Per derivare le equazioni appena descritte si definisce il termine $NHGB$ ovvero il bilancio netto del glucosio epatico, ovvero il bilancio tra i flussi di produzione e utilizzazione del fegato.

$$NHGB = NHGB_0 - [k_5 + k_6 \cdot I'(t)] \cdot G(t) \quad (2.4)$$

Dove sono stati utilizzati:

1. $NHGB_0$ un termine costante
2. k_5 e k_6 delle costanti
3. $I'(t)$ è l'insulina presente nei fluidi interstiziali

Si introduce anche R_d , ovvero il tasso di scomparsa del glucosio dai tessuti periferici, collegato al consumo:

$$R_d = R_{d0} + [k_1 + k_4 \cdot I'(t)] \cdot Q(t) \quad (2.5)$$

Introdotti questi termini si effettua il bilancio di massa per il glucosio:

$$\frac{dG(t)}{dt} = NHGB - R_d + D \cdot \delta(t) \quad (2.6)$$

dove sostituendo i termini con le definizioni introdotte in (2.5), (2.6) e ponendo:

1. $X(t) = (k_4 + k_6) \cdot I'(t)$

2. $p_1 = k_1 + k_5$
3. $p_2 = k_3$
4. $p_3 = k_2 \cdot (k_4 + k_6)$
5. $p_4 = p_1 \cdot G_b$

si trova la prima delle equazioni di (2.2).

Per descrivere l'azione di $I'(t)$ si ipotizza la seguente relazione dove si mette in relazione l'insulina nel sangue e nei fluidi interstiziali:

$$\frac{dI'(t)}{dt} = -k_3 \cdot I'(t) + k_2 \cdot [I(t) - I_b]$$

che con le opportune sostituzioni esplicitate prima, si ottiene la seconda delle equazioni (2.2).

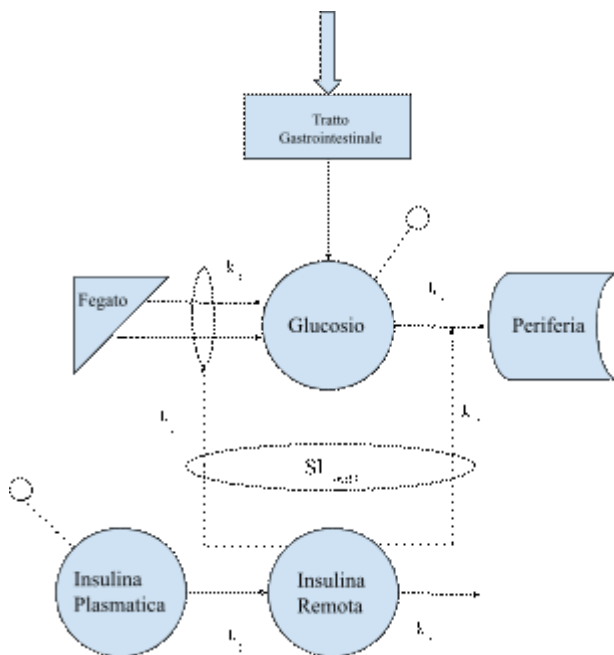


Fig. 2.2: OGTT Glucose Minimal Model

A partire da questo modello, con assunzioni del tutto simili a queste, si può ricavare un modello minimo del glucosio in seguito ad un'assunzione per via orale come un OGTT (*oral glucose tolerance test*, Fig. 2.2) che ha le seguenti equazioni:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= - [p_1 + X(t)] \cdot G(t) + p_1 \cdot G_b + Ra(t, \alpha) \quad \text{con } G(0) = G_b \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 \cdot X(t) + p_3 \cdot [I(t) - I_b] \quad \text{con } X(0) = 0 \\ CG(t) &= \frac{G(t)}{V} \end{aligned}$$

dove si è introdotto Ra : tasso di apparizione del glucosio nel plasma dovuto ad una perturbazione esterna. $Ra(t) = Ra(t, \alpha)$, dove α è un vettore parametrico che descrive Ra .

Modello minimo dell'Insulina

Non è possibile dedurre la secrezione pancreatica di insulina basandosi sui dati della concentrazione dell'insulina plasmatica, ma è solo possibile misurare la sua apparizione nel plasma, che rappresenta circa il 50% della secrezione pancreatica.

Una soluzione per ovviare il problema è misurare la concentrazione del *C-peptide* durante la perturbazione e usarla per stimare la secrezione pancreatica dell'insulina, dato che la quantità con cui vengono secreti è la stessa, ma la degradazione da parte del fegato di quest'ultimo è trascurabile. La relazione tra secrezione pancreatica SR , che è l'input, e la concentrazione del C-peptide C , che è l'output, è data dall'integrale di convoluzione:

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

dove h è la risposta impulsiva del sistema (la cui conoscenza è un prerequisito del problema e che necessita di un altro esperimento).

Per conoscere quindi la secrezione pancreatica SR quindi bisogna effettuare la deconvoluzione, che permette di misurare la secrezione di insulina dopo uno stimolo di glucosio.

Per modellizzare la secrezione di insulina in funzione della concentrazione plasmatica di glucosio si ricorre alla decomposizione del sistema in due sottosistemi e si considera la concentrazione plasmatica di glucosio come l'input e la concentrazione plasmatica del C-peptide come output.

Per un test IVGTT si considera la secrezione di insulina composta da due fasi di secrezione:

La prima fase corrisponde alla fase di rapida secrezione (2 minuti circa).

L'indice di secrezione $\phi_1 = \frac{F_0}{\Delta G}$ (dove ΔG corrisponde alla differenza tra la concentrazione massima e quella basale di glucosio e F_0 è la quantità di insulina rilasciata immediatamente dopo uno stimolo di glucosio) descrive il controllo del primo compartimento sulla secrezione dell'insulina.

La seconda fase è regolata da un secondo indice di secrezione $\phi_2 = \beta$ che descrive l'insulina secreta ad una data concentrazione di glucosio.

Il modello bicompartimentale appena descritto della secrezione di insulina delle cellule β del pancreas si può estendere, con maggiore difficoltà, anche ad un test OGTT: si ottengono due compartimenti, uno statico ed uno dinamico.

Il compartimento statico indica il rilascio di insulina a seguito della valutazione della concentrazione di glucosio.

Il compartimento dinamico rileva i cambiamenti della concentrazione di glucosio.

Modello del sistema glucosio-insulina a seguito di un pasto

Si propone ora un modello del sistema glucosio-insulina che descrive gli eventi fisiologici dopo un pasto standard.

L'importanza di avere un modello che descriva specificatamente il sistema dopo un pasto è fondamentale per poter simulare al meglio i processi che scaturiscono dopo un'azione quotidiana come il mangiare, al fine di comprendere al meglio le strategie per poter progettare terapie migliori per il diabete.

Il modello divide il sistema principale in due sottosistemi, ognuno dei quali diviso a sua volta in due compartimenti.

Il modello mette in relazione la concentrazione del glucosio plasmatico e dell'insulina plasmatica con i flussi di glucosio vista l'impossibilità data dalla complessità del sistema di fornire una spiegazione completa della dinamica del sistema a partire dalle sole concentrazioni plasmatiche.

La stima dei parametri è fornita da un database di 204 soggetti normali in modo da ottenere un modello per le persone non diabetiche, sul quale poi basare lo studio per il T1DM.

Modello del soggetto sano

Sottosistema del glucosio

Il sottosistema del glucosio (Fig. 2.3) è un modello bicompartimentale descritto dalle seguenti equazioni:

$$\begin{aligned} \frac{dG_p(t)}{dt} &= EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) & G_p(0) &= G_{pb} \\ \frac{dG_t(t)}{dt} &= -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) & G_t(0) &= G_{tb} \\ G(t) &= \frac{G_p(t)}{V_g} & G(0) &= G_b \end{aligned}$$

Dove le equazioni fanno riferimento a (Fig. 2.3), e i seguenti termini sono identificati così:

1. G : concentrazione di glucosio nel plasma

2. G_p : massa di glucosio nel plasma

3. G_t : massa di glucosio nei tessuti

4. EGP : produzione endogena di glucosio.

Allo stato basale si ha che $EGP_b = U_b + E_b$ ovvero la somma dell'utilizzazione del glucosio e dell'escrezione renale (la quale per i soggetti sani è nulla)

5. Ra : tasso di apparizione del glucosio nel plasma

6. E : escrezione renale

7. U_{ii} e U_{id} : utilizzazione di glucosio rispettivamente insulino-dipendente ed insulino-indipendente

8. V_g : volume di distribuzione del glucosio

9. k_1 e k_2 : parametri

10. i pedici b denotano invece i valori basali

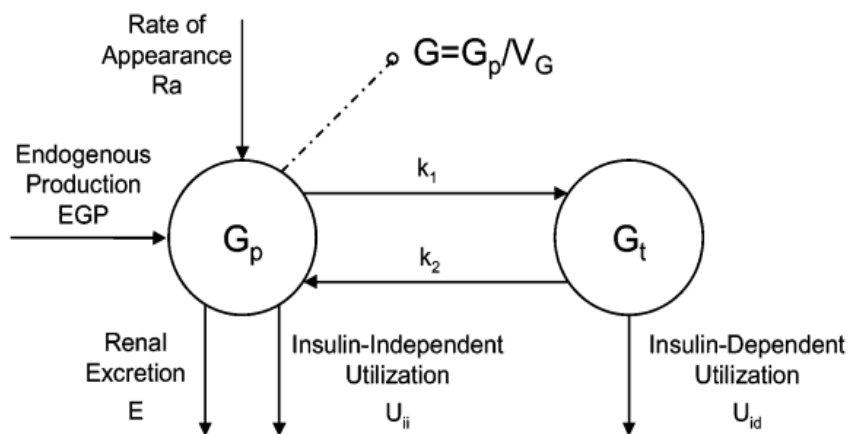


Fig. 2.3: Modello bicompartimentale del sottosistema del glucosio [3]

Tasso di apparizione del glucosio nel plasma

Il glucosio dopo un pasto transita nel tratto gastro-intestinale e viene assorbito attraverso stomaco ed intestino. Qui di seguito un modello che rappresenta questa fase.

Lo stomaco è rappresentato da due compartimenti (fase solida e fase liquida, ovvero cibo non triturato e cibo triturato), invece l'intestino è rappresentato con un solo compartimento.

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t)$$

$$\frac{dQ_{sto1}(t)}{dt} = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + D \cdot d(t)$$

$$\frac{dQ_{sto2}(t)}{dt} = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} Q_{sto1}(t)$$

$$\frac{dQ_{gut}(t)}{dt} = -k_{abs} Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t)$$

$$Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW}$$

dove:

1. Q_{sto} è la quantità di glucosio nello stomaco (i pedici 1 e 2 indicano la fase solida e liquida rispettivamente)
2. Q_{gut} è la quantità di glucosio nell'intestino
3. k_{gri} è la velocità di triturazione
4. k_{empt} è la velocità di svuotamento dell'intestino
5. k_{abs} è la velocità di assorbimento intestinale
6. D è la quantità di glucosio che viene ingerita
7. BW è il peso corporeo
8. Ra è la velocità di comparsa di glucosio nel plasma

Utilizzazione del glucosio

La descrizione dell'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti durante un pasto si basa su due compartimenti: il compartimento insulino-indipendente e quello insulino-dipendente.

Nel primo l'utilizzo del glucosio è assunto costante e rappresenta l'utilizzo del cervello e degli eritrociti: $U_{ii}(t) = F_{cns}$.

Nel secondo compartimento l'utilizzazione dipende non linearmente (secondo una cinetica di tipo

Michaelis-Menten) dal glucosio nei tessuti: $U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)}$

con V_m e K_m che dipendono linearmente da $X(t)$, ovvero l'insulina remota nei fluidi interstiziali

descritta da: $\frac{dX(t)}{dt} = -p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b]$

L'utilizzo totale di glucosio è quindi la somma dell'utilizzo nei due compartimenti

Escrezione renale del glucosio

L'escrezione di glucosio dai reni $E(t)$ avviene quando il glucosio supera un certo valore soglia e può essere descritta tramite:

$$E(t) = k_{e1}[G_p(t) - k_{e2}] \quad \text{se } G_p(t) > k_{e2}$$

$$E(t) = 0 \quad \text{se } G_p(t) \leq k_{e2}$$

dove si è ottenuta una relazione lineare col glucosio nel plasma e due parametri k_{e1} e k_{e2} , rispettivamente il tasso di filtrazione glomerulare e la soglia limite di glucosio nei reni.

Produzione Endogena di Glucosio EGP

L'EGP comprende due parti: un segnale diretto del glucosio e i segnali ritardati e anticipati dell'insulina, venendo descritto come segue:

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t)$$

$$EGP(0) = EGP_b$$

dove:

1. $I_{po}(t)$ è la quantità di insulina nella vena porta
2. $I_d(t)$ un segnale di insulina ritardato

Sottosistema dell'insulina

Il sottosistema dell'insulina (Fig. 2.4) è un modello bicompartimentale che descrive la cinetica dell'insulina ed è descritto dalle seguenti equazioni:

$$\frac{dI_l(t)}{dt} = - (m_1 + m_3(t))I_l(t) + m_1 I_p(t) + S(t) \quad I_l(0) = I_{lb}$$

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = - (m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_l(t) \quad I_p(0) = I_{pb}$$

$$I(t) = \frac{I_p}{V_I} \quad I(0) = I_b$$

Dove le equazioni fanno riferimento a (fig. i), e i termini che compaiono sono identificati così:

1. $I_l(t)$: massa di insulina nel fegato
2. $I_p(t)$: massa di insulina nel plasma
3. I : concentrazione di insulina nel plasma
4. S : secrezione di insulina
5. V_I : volume di distribuzione dell'insulina
6. m_1, m_2, m_4 parametri

7. i pedici b denotano invece i valori basali

La degradazione dell'insulina D avviene sia nel fegato (parametro $m_3(t)$, assunto tempo variante) che nella periferia (parametro m_4 , assunto lineare)

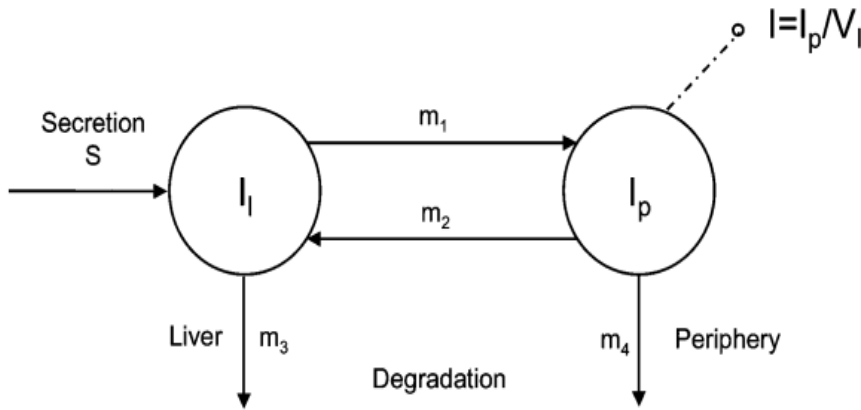


Fig. 2.4: Modello bicompartimentale del sottosistema dell'insulina [3]

Secrezione di insulina

La secrezione di insulina è descritta dalle seguenti equazioni:

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t)$$

$$\frac{dI_{po}(t)}{dt} = \gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t)$$

$$S_{po}(t) = Y(t) + K \cdot \frac{dG(t)}{dt} + S_b \quad \text{se } \frac{dG(t)}{dt} > 0$$

$$S_{po}(t) = Y(t) + S_b \quad \text{altrimenti}$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = -\alpha \cdot [Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)] \quad \text{se } \beta \cdot (G(t) - h) \geq -S_b$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b \quad \text{altrimenti}$$

dove:

1. S_{po} è la secrezione insulinica in vena porta
2. γ è la costante del tasso di trasferimento tra il fegato e la vena porta
3. K è la risposta pancreatica alla velocità di cambio del glucosio
4. α è il ritardo tra il segnale del glucosio e la secrezione di insulina

5. β è la responsività pancreatica al glucosio
6. h è la soglia di glucosio sotto la quale le cellule β del pancreas cominciano a produrre insulina

Per il soggetto sano il modello completo si riferisce a tutte le equazioni fino ad ora trattate in questa sezione.

Modello del soggetto affetto da diabete mellito di tipo 1

Nel modello di un soggetto affetto da T1DM (diabete mellito di tipo 1), il modulo che spiega la secrezione di insulina è sostituito da un modulo che spiega l'infusione sottocutanea di insulina, dato che l'organismo è impossibilitato a produrne. Per gestire al meglio il livello della glicemia basale più alto (180 mg/dl), si introduce un maggiore *EGP* (2.4 mg/kg/min).

Per descrivere la cinetica dell'infusione di insulina sottocutanea si ricorre alle seguenti equazioni:

$$\frac{dI_{sc1}(t)}{dt} = - (k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + IIR(t)$$

$$\frac{dI_{sc2}(t)}{dt} = k_{a1}I_{sc1}(t) - k_{a2}I_{sc2}(t)$$

dove $I_{sc2}(t)$ è la quantità di insulina monomerica subcutanea, $I_{sc1}(t)$ è la quantità di insulina non monomerica subcutanea, $IIR(t)$ è il tasso di infusione di insulina esogena, k_d è la velocità di dissociazione dell'insulina e k_{a1} e k_{a2} sono costanti che esprimono la velocità di assorbimento dell'insulina monomerica e non monomerica.

Il velocità di comparsa dell'insulina nel plasma è descritto da:

$$R_i(t) = k_{a1}I_{sc1}(t) + k_{a2}I_{sc2}(t)$$

Dalle equazioni che descrivono la massa di insulina nel fegato $I_l(t)$ scompare il termine $S(t)$ della secrezione, mentre nell'equazione che descrive la massa di insulina plasmatica $I_p(t)$ compare il termine $R_i(t)$ appena descritto.

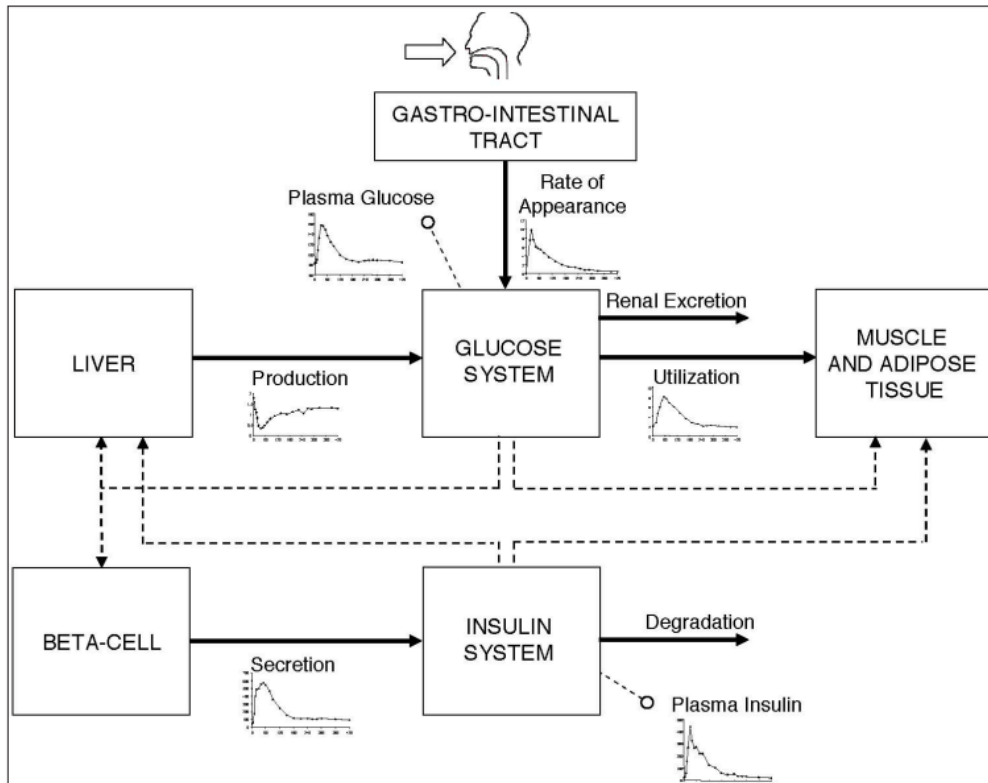


Fig 2.5: Schema del sistema glucosio-insulina [3]

Fig

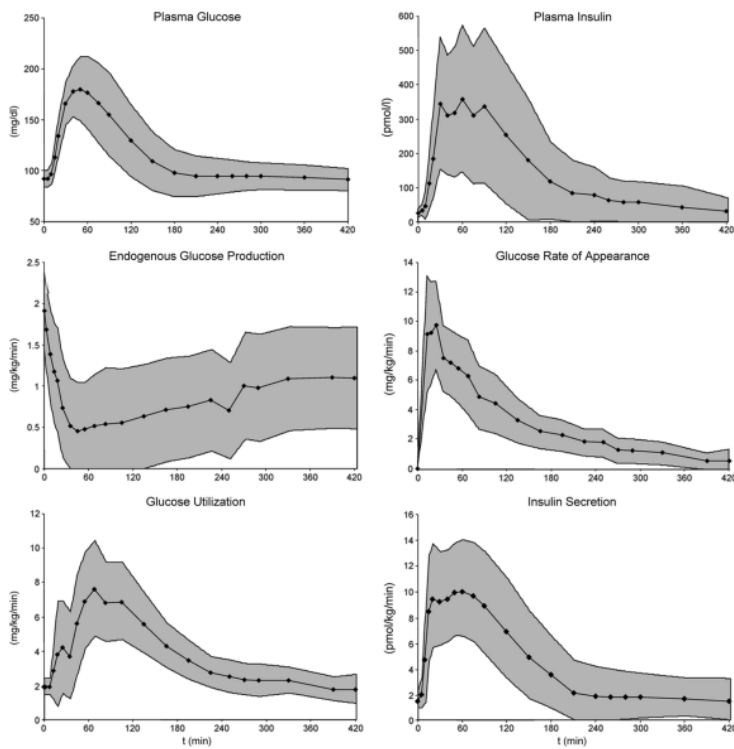


Fig. 2.6: grafici derivati da una media di 204 pazienti [2]

Capitolo 3

Il Pancreas Artificiale

Per assistere il controllo glicemico nei pazienti e normalizzare i livelli di glicemia per evitare che essi vadano in ipoglicemia o in iperglicemia negli anni sono stati migliorati sia i metodi di controllo del livello di glucosio sia i metodi di somministrazione dell'insulina, fino ad arrivare all'idea di regolare in modo automatico la somministrazione di insulina tramite alcuni algoritmi di controllo, avvalendosi di un sistema chiamato pancreas artificiale.

Il pancreas artificiale è composto da 3 componenti principali connessi tra loro: un dispositivo che monitora continuamente il livello della glicemia (*continuous glucose monitoring system, CGM*), un dispositivo che infonde insulina e infine il controllore del sistema, il quale calcola la dose di insulina da somministrare.

La storia del pancreas artificiale inizia oltre 50 anni fa, durante gli anni '70, quando si è visto che era possibile regolare la glicemia esternamente utilizzando iniezioni di insulina e assumendo glucosio.

Con l'avvento delle prime modellizzazioni matematiche del sistema di regolazione del glucosio alla fine degli anni '70, la ricerca si è focalizzata sul trovare, oltre che dei modelli sempre più realistici utilizzando tecniche sempre più avanzate, anche dei sistemi di controllo e delle tecnologie che hanno permesso di progettare i primi prototipi di pancreas artificiale.

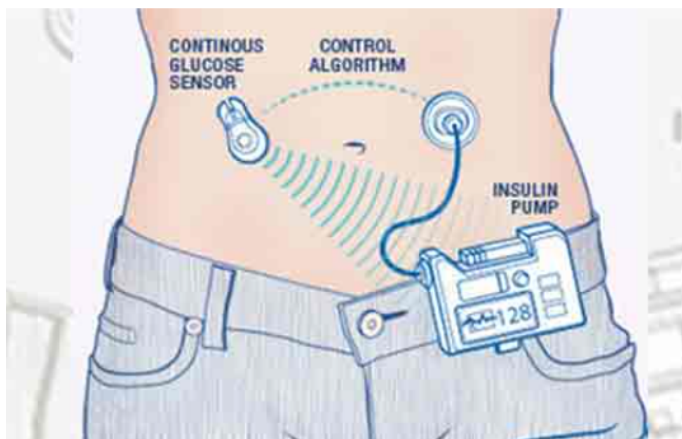


Fig 3.1: Illustrazione pancreas artificiale. Si possono notare i tre componenti principali: CGM, pompa di insulina e algoritmo di controllo [Diabete.com]

Componenti del pancreas artificiale

Sensori di monitoraggio del glucosio

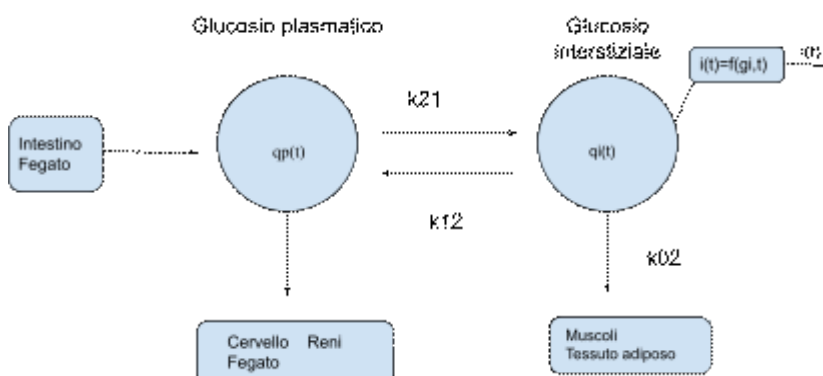
La prima metodica per l'autocontrollo della glicemia è stata l'*SMBG* (*self-monitoring blood glucose*). Esso è stato un importante passo avanti per la cura e la prevenzione del diabete, potendo far compiere auto misurazioni della glicemia direttamente al paziente, tramite un semplice procedimento.

L'*SMBG* consiste in un misuratore portatile che tramite delle strisce reattive misura il livello di *HbA1c* (emoglobina glicata, ovvero un particolare tipo di emoglobina che permette di stimare la glicemia media del paziente). Ovviamente l'*SMBG* non permette la misurazione continua della glicemia, ma solo in determinati istanti (prima dei pasti, prima di andare a dormire, occasionalmente dopo i pasti, prima di attività fisica...), lasciando che ipoglicemie o iperglicemie non vengano monitorate efficacemente. Inoltre non informa correttamente il paziente del trend glicemico, soprattutto durante la notte, a meno che il paziente non si svegli apposta per rilevare la propria glicemia.

Agli inizi degli anni 2000 venne introdotto il *CGM* (*continuous glucose monitoring system*) che permette di monitorare costantemente la glicemia in modo poco invasivo e frequente (circa ogni 1-5 minuti).

Il *CGM* è un sensore elettrochimico, di solito un piccolo elettrodo che viene inserito nel fluido interstiziale. Sulla punta dell'elettrodo avviene una reazione di ossidoriduzione che produce una corrente proporzionale alla quantità di glucosio nel fluido interstiziale.

Il meccanismo di scambio tra glucosio nel fluido interstiziale e glucosio nel plasma fa sì che alla condizione di equilibrio le due quantità siano uguali (in caso di variazioni si percepirà un piccolo ritardo nella misura).



Per ricavare un'equazione che descriva la dinamica del CGM dobbiamo studiare un bilancio di massa:

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = \varphi_{P \rightarrow I}(t) - \varphi_{I \rightarrow P}(t) - \varphi_{I \rightarrow C}(t)$$

dove si denotano i flussi di materia tra i vari compartimenti come segue:

1. $\varphi_{P \rightarrow I}(t) = k_{21}q_P(t)$
2. $\varphi_{I \rightarrow P}(t) = k_{12}q_I(t)$
3. $\varphi_{I \rightarrow C}(t) = k_{02}q_I(t)$

Riarrangiando con gli opportuni significati l'equazione del bilancio di massa si ottiene:

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = k_{21}q_P(t) - k_{12}q_I(t) - k_{02}q_I(t)$$

Non potendo misurare la quantità assoluta di glucosio nei due compartimenti ma solo la concentrazione allora definiscono le concentrazioni come segue:

$$g_P(t) = \frac{q_P(t)}{V_P}$$

$$g_I(t) = \frac{q_I(t)}{V_I}$$

Sostituendo all'equazione precedente si ottiene:

$$V_I \frac{dq_i(t)}{dt} = k_{21}g_P(t)V_P - (k_{12} + k_{02})V_I g_I(t)$$

ottenendo quindi la seguente equazione differenziale:

$$\frac{dq_i(t)}{dt} + (k_{12} + k_{02})g_I(t) = k_{21} \frac{V_P}{V_I} g_P(t)$$

Passando nel dominio di Laplace otteniamo la seguente funzione di trasferimento del primo ordine con un solo polo:

$$G_I(s) = \frac{k_{21} \frac{V_P}{V_I}}{s + (k_{12} + k_{02})} G_P(s)$$

Considerando una variazione sinusoidale del glucosio plasmatico (il misurando del sensore), la misura ottenuta sarà una sinusoide sfasata.

Un vantaggio della misura continua della glicemia risiede nel fatto che il sensore tiene traccia anche del trend glicemico del paziente e permette di settare allarmi che avvertono il paziente di imminenti rischi glicemici quali iperglicemia o ipoglicemia.

Vari studi hanno evidenziato un legame tra il CGM e l'HbA1c, mettendo in risalto il fatto che nei pazienti costantemente sotto il controllo glicemico tramite un sensore per il monitoraggio del glucosio l'emoglobina glicata si riduce.

Uno svantaggio però del CGM risiede nella calibrazione, che avviene in media 2 volte al giorno, ottenuta tramite i valori di un test della glicemia capillare (nei momenti in cui essa si pensa stabile in un range euglicemico).

Oltretutto il sensore può andare incontro a malfunzionamenti dovuti a problemi all'interfaccia sensore-cute: durante il sonno il sensore per esempio si può comprimere per via del peso corporeo, inducendo così un aumento della pressione sanguigna nella zona dove è applicato il sensore, compromettendo l'affidabilità della misura della glicemia. In aggiunta durante l'attività sportiva il sensore può spostarsi involontariamente, causando dei malfunzionamenti.

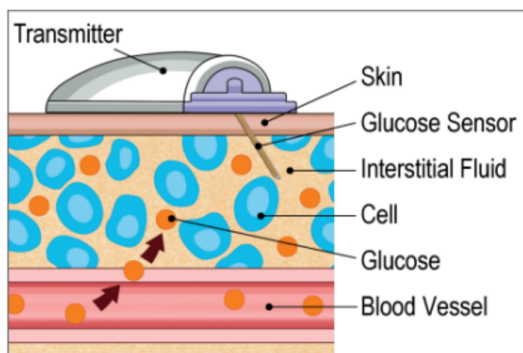


Fig. 3.3: Schema di un CGM applicato sulla pelle.

Sistemi per l'iniezione di insulina

La somministrazione di insulina può avvenire in tre modalità: intraperitoneale, endovenosa ed infine sottocutanea.

La somministrazione intraperitoneale mima la fisiologia del paziente sano ed ha molti vantaggi: assorbimento rapido e riproducibilità.

Gli svantaggi invece sono principalmente la necessità di dover impiantare il sistema di iniezione, il suo costo, il dover ricaricare indicativamente questo sistema ogni 40 giorni in ospedale e il rischio della formazione di anticorpi anti-insulina.

La somministrazione endovenosa ha invece un'azione molto rapida, non ha ritardi nell'assorbimento e consente un facile controllo della concentrazione plasmatica di insulina. Il rischio principale di questo sistema di iniezione è la formazione di coaguli sulla sommità del catetere.

La somministrazione sottocutanea al momento è l'opzione migliore per il pancreas artificiale perché può essere integrata con sistemi che aiutano la regolazione dell'insulina, calcolando il bolo, monitorando l'*insulin on board IOB* e controllando la glicemia.

Penne di insulina

Le penne di insulina sono dei dispositivi medici al cui interno è presente una cartuccia di insulina. Esse sono utilizzate dai primi anni '80 essendo uno strumento utile alla terapia *MDI (multiple daily injection)*. Negli ultimi anni sono stati introdotti dei modelli con un sistema Bluetooth integrato, capace di tracciare le dosi e comunicare con applicazioni dedicate al trattamento del diabete.



Fig 3.4: Penna di insulina con applicazione per smartphone [Medtronic InPen©]

Pompe di insulina

Le pompe di insulina costituiscono la categoria di dispositivi di iniezione più utilizzata nel trattamento automatizzato del diabete di tipo 1, costituendo circa il 40-60% dei dispositivi utilizzati dai pazienti.

Sviluppate a partire dagli anni '70, hanno trovato i primi utilizzi circa 20 anni dopo, fino ai giorni odierni dove sono in continua evoluzione tecnologica.

Le pompe tradizionali sono costituite da un canale di 18-42 pollici che collega il serbatoio ed il catetere (costituito da Teflon o acciaio). Esse somministrano insulina sottocutaneamente a velocità preprogrammata.

Le patch pumps, invece, anziché avere due compartimenti separati, hanno un unico compartimento e sono portate dal paziente attraverso un cerotto.

Le versioni più moderne delle pompe insuliniche contengono delle features aggiuntive, come il calcolatore del bolo o dei sensori della glicemia.

I dispositivi che integrano il sensore ed il microinfusore sono chiamati SAP (sensor-augmented pumps).



Fig. 3.5: Pompa di insulina [Google Images]



Fig. 3.6: Dispositivo per l'autocontrollo della glicemia tramite strisce reattive (SMBG) [Google Images-Fand]

Tecniche di controllo del rilascio di insulina: open-loop e closed-loop

Controllo open-loop

Le tecniche di controllo open loop consistono nel lasciare al paziente autonomamente la gestione della somministrazione di iniezione di insulina per più volte al giorno, senza l'ausilio di sistemi di controllo automatici, controllando i livelli di glicemia tramite un sensore come l'SMBG.

Il metodo più utilizzato per la somministrazione autonoma dell'insulina è l'iniezione sottocutanea per compensare la richiesta di insulina basale giornaliera (ovvero l'insulina che serve a mantenere la glicemia in un range prefissato). In caso di iperglicemie il paziente deve iniettarsi un bolo correttivo di insulina, descritto come segue:

$$BC = \frac{G - G_{target}}{CF}$$

dove G è il livello di glucosio nel sangue, G_{target} è il livello di glucosio desiderato e CF è un fattore di correzione. CF e G_{target} sono valori dati al paziente dal medico curante.

Nel caso di un'eventuale iperglicemia dovuta all'assunzione di un pasto il paziente si dovrà iniettare una quantità di insulina data da:

$$i(t) = i_B(t) + i_b^U(t)$$

dove il termine $i_B(t)$ è l'insulina del bolo correttivo associata al pasto mentre $i_b^U(t)$ è il valore, generalmente costante, dell'insulina basale.

Il termine $i_B(t)$ è composto da tre addendi: il primo dipende dai carboidrati ingeriti, il secondo è il termine BC descritto in precedenza mentre il terzo dipende dall'*insulin on board IOB*, ovvero l'insulina rimasta nel corpo che può ancora far effetto.

$$i_B(t) = \frac{CHO}{CR} + BC - i_{IOB}^h(t)$$

Questa appena descritta costituisce la terapia convenzionale per la gestione della glicemia in un paziente diabetico e costituisce un sistema di controllo open-loop in quanto è il paziente stesso a fornire un feedback manuale, non basato su sistemi di controllo automatici.

L'evolversi delle pompe insuliniche ha portato allo sviluppo della terapia CSII (*continuous subcutaneous insulin infusion*) dove una quantità continua di insulina è infusa continuamente per un periodo di alcuni giorni. Lo scopo di tale terapia è soddisfare la richiesta basale di insulina e agire tramite le iniezioni sottocutanee per regolare l'effetto dei pasti.

Controllo closed-loop

Nel controllo closed-loop il coinvolgimento del paziente nel mantenere la glicemia stabile è pressoché minimo poiché è presente un algoritmo di controllo che permette di regolare l'iniezione di insulina in base ai bisogni fisiologici in tempo (quasi) reale.

Gli algoritmi di controllo esposti in questo elaborato sono un semplice controllore PID, utilizzato in moltissimi ambiti dell'ingegneria, e una tecnica di controllo più complessa ma che agli studi attuali sembra promettere molto bene: l'algoritmo di controllo MPC.

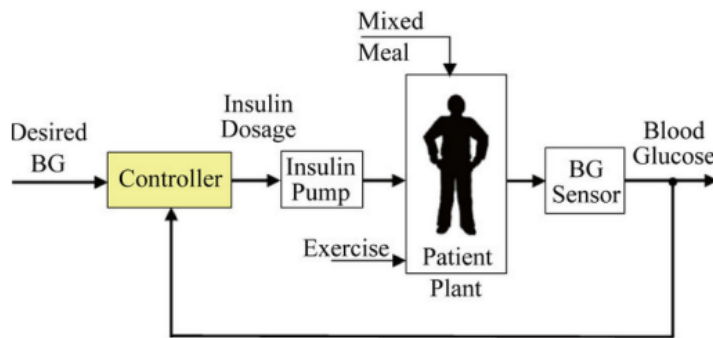


Fig. 3.7: schema di un sistema di controllo a catena chiusa applicato al caso in esame.

Controllore PID

I controllori PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo), sono una classe di controllori usata in tantissime applicazioni vista la loro semplicità e il loro basso costo.

La loro funzione di trasferimento è data dalla somma di tre termini che rappresentano le azioni proporzionale, integrale e derivativa:

$$C(s) = K_p + \frac{K_i}{s} + K_d s$$

Modulando i parametri a seconda delle caratteristiche richieste possiamo ottenere la funzione di trasferimento del controllore più adatta.

Un segnale in uscita da un controllore PID sarà composto dalla somma di tre componenti:

- 1) la prima componente è proporzionale all'errore
- 2) la seconda componente è proporzionale all'integrale dell'errore
- 3) la terza componente è proporzionale alla derivata dell'errore

Qui di seguito viene implementata una strategia di controllo basata sul PID proposta da *Steil et al.* [5] che descrive il processo di rilascio dell'insulina.

Questo modello di controllore PID simula risposta multifasica delle cellule β del pancreas.

Il rateo di infusione dell'insulina è:

$$IIR(t) = PID(t) = P(t) + I(t) + D(t)$$

La componente proporzionale P rilascia insulina in proporzione alla differenza tra il glucosio del sensore del glucosio SG e il valore target. Aumenta la quantità di insulina rilasciata quando il glucosio target è sotto una determinata soglia, mentre la quantità diminuisce quando supera questa soglia (target).

La componente integrale I rilascia insulina proporzionalmente all'integrale della differenza tra il glucosio rilevato dal SG e il valore target (ovvero alla differenza di area tra il profilo glicemico rilevato dal sensore e quello del target). Rilascia insulina quando il glucosio è stabile al valore target quindi può essere comparata alla secrezione di insulina basale.

La componente derivativa D rilascia insulina proporzionalmente alla derivata del livello di glucosio misurato dall'SG, per cui rilascia una maggiore quantità di insulina ad un crescere della quantità di glucosio e diminuisce l'insulina rilasciata ad un diminuire del glucosio misurato, stabilizzando il sistema in base ai cambiamenti di glucosio nel plasma.

La componente D può essere intesa come l'emulazione della fase dinamica, mentre la componente P emula quella statica.

$$1. P(t) = K_p \cdot [G_s(t) - G_{target}]$$

$$2. I(t) = \frac{K_p}{T_I} \cdot \int_0^t [G_s(\tau) - G_{target}] \cdot d\tau$$

$$3. D(t) = K_p \cdot T_D \cdot \frac{dG_s(t)}{dt}$$

dove:

1. T_s è il ritardo fisiologico del sensore
2. K_p descrive la quantità di insulina rilasciata dalla componente P ed è legata alla dose giornaliera di insulina DIR .

3. T_I è il parametro della componente integrativa. Esso ha solo piccoli cambiamenti durante il giorno ($T_{I(DAY)} = 450 \text{ min}$) ma rapidi cambiamenti durante la notte ($T_{I(NIGHT)} = 150 \text{ min}$)
4. T_D è un parametro legato alla componente derivativa che ha due possibili valori: $T_{D(FALL)} = 50 \text{ min}$ e $T_{D(RISE)} = 66 \text{ min}$
5. G_{target} è il target fissato per il glucosio (120 mg/dl)
6. $G_s(t)$ è il segnale misurato dal sensore del glucosio SG
7. $G_s(t) - G_{target}$ è il segnale d'errore
8. $\frac{dG_s(t)}{dt} = -\frac{1}{T_s} \cdot G_s(t) + \frac{1}{T_s} \cdot G(t)$, con $G_s(0) = G_b$

Questi parametri sono stimati nella tabella sottostante tratta da [3]:

Table 1. Parameters of Subcutaneous Insulin Kinetics, Glucose Sensor Delay, and PID Controller			
Control	Parameter	Value	Unit
Subcutaneous insulin kinetics	k_d	0.0164	min ⁻¹
	k_{a1}	0.0018	min ⁻¹
	k_{a2}	0.0182	min ⁻¹
Glucose sensor delay	T_d	10	min
PID controller	K_p	0.032	pmol/kg/min per mg/dl
	T_D	66	min
	T_I	450	min

La relazione tra K_p e la dose giornaliera di insulina è $K_p = \frac{DIR}{factor} \cdot \frac{1000}{T_{D(FALL)}}$ dove *factor* esprime un valore di correzione tra 1800 e 2100 ed è legato alla terapia CSII, mentre *DIR* è la dose di insulina giornaliera richiesta.

I ritardi legati all'assorbimento sottocutaneo di insulina sono espressi usando un modello bicompartimentale dove la risposta dell'insulina plasmatica ad un bolo di insulina è modellizzata dall'equazione:

$$I_p(t) = A \cdot [e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2}]$$

nella quale si assume che l'insulina si diffonda e venga smaltita dal corpo in base alla sua concentrazione.

I parametri τ_1 e τ_2 sono costanti di tempo che definiscono la velocità con cui il profilo dell'insulina aumenta e diminuisce, mentre A definisce la grandezza della risposta ed è usata per calcolare la *clearance* dell'insulina.

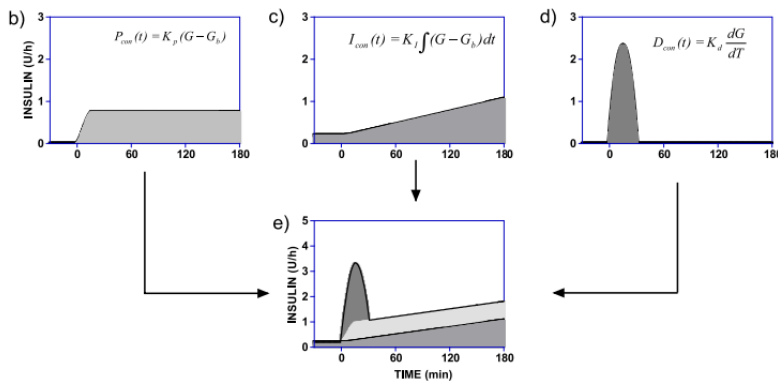


Fig 3.8: grafico delle componenti del PID, prima singolarmente e dopo nel complesso

Model Predictive Control MPC

Il principale ostacolo nella ricerca e nello sviluppo di un sistema di controllo closed-loop è la presenza di disturbi significativi, come i pasti, e il ritardo della risposta insulinica all'aumento della glicemia, come ad esempio dopo i pasti. Queste difficoltà si manifestano principalmente nella progettazione di controllori PID.

Il Model Predictive Control è un particolare algoritmo di controllo che permette di predire gli outputs e gli stati di un sistema rappresentandoli come una funzione dell'istante corrente.

Gli elementi salienti su cui si basa l'MPC sono il modello che deve essere in grado di predire stati futuri ed outputs del sistema, la funzione costo che misura la qualità del controllo in closed-loop e i vincoli che vengono imposti alle variabili da misurare.

L'idea alla base è semplice: ad ogni istante di tempo l'algoritmo calcola gli input futuri atti a ottimizzare la funzione costo, rispettando i vincoli imposti. L'algoritmo di controllo viene applicato solo la prima volta per eseguire la prima azione di controllo e generalmente ogni 15 minuti per correggere eventuali errori.

Un'ottima analogia è quella del giocatore di scacchi, che analizza un gran numero di mosse per scegliere quella che meglio funziona nella sua strategia, ricalibrando la propria mossa se l'avversario fa una mossa inaspettata.

Il vantaggio del Model Predictive Control è quello di predire la dinamica del sistema glucosio-insulina, controllando così il sistema di iniezione che infonde l'ormone secondo le predizioni della glicemia fatte dal controllore.

Il Model Predictive Control è, allo stato attuale delle ricerche, il design migliore per un algoritmo di controllo per il T1DM nel caso della presenza di ritardi significativi e grossi disturbi.

L'algoritmo MPC viene arricchito con informazioni riguardanti i pasti e la terapia. Le informazioni dei pasti incombenti servono a informare il controllore che la glicemia sta per salire, richiedendo così che i dispositivi di iniezione di insulina entrino in funzione.

Può essere di due tipi: nonlineare (*Nonlinear Model Predictive Control*, NMPC) oppure lineare (*Linear Model Predictive Control*, LMPC).

L'NMPC considera un modello del paziente nonlineare, mentre l'LMPC considera un modello lineare del paziente, la quale linearità può essere ottenuta dalla linearizzazione di un modello nonlineare attorno ad un punto di equilibrio, come ad esempio il valore target della glicemia.

Capitolo 4

Conclusioni

L'elaborato si è focalizzato principalmente su due punti fondamentali: la modellizzazione del sistema in esame ed il suo controllo.

Per quanto riguarda il primo punto si è compresa l'importanza di avere un modello che descriva la cinetica di rilascio di insulina e di assorbimento del glucosio a seguito di un pasto, descrivendo il transito del glucosio e l'assorbimento nel tratto gastrointestinale. Ciò lo differenzia nettamente dal primo modello presentato che, pur essendo più "semplice" nella descrizione del sistema del glucosio, è focalizzato solo sugli avvenimenti successivi ad un IVGTT. Da ciò si evince perchè il secondo modello è più utile nello studio del diabete di tipo 1: nello sviluppo di terapie, dove lo studio di questi modelli è fondamentale, ha un peso diverso avere una descrizione matematica di come il glucosio viene utilizzato nell'organismo. Il limite principale comunque del modello scelto è la mancanza della descrizione dell'azione di altri ormoni quali il glucagone ed epinefrina.

Nella seconda parte dell'elaborato invece si tratta del problema di controllo del sistema e delle terapie esistenti per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 e si è posta l'attenzione sul controllo del sistema, andando ad analizzare il pancreas artificiale e i suoi componenti.

Limitazioni dei dispositivi CGM

La prima limitazione dei dispositivi CGM è dove avviene la misurazione del glucosio: la concentrazione epatica viene misurata nel plasma dove viene ipotizzato l'equilibrio tra la concentrazione epatica e quella plasmatica. Queste due possono essere considerate uguali, ma in presenza di cambiamenti molto rapidi a seguito di disturbi come i pasti queste due concentrazioni differiranno, da cui la necessità di calibrare il dispositivo più volte durante il giorno.

In secondo luogo è presente un ritardo dovuto al trasporto del glucosio dal sangue al liquido interstiziale e al tempo di processamento del CGM, che causa una minore accuratezza del sensore.

Infine dei rumori possono essere captati dal sensore, diminuendo la sensibilità. Per risolvere questo problema si ricorre a degli algoritmi sviluppati nei più moderni sensori.

Limitazioni dei dispositivi di iniezione di insulina

Per quanto riguarda l'iniezione di insulina sottocutanea c'è un problema fondamentale nella progettazione delle pompe insuliniche per la terapia CSII: il ritardo causato dall'assorbimento sottocutaneo ritarda il picco di insulina anche di 120 minuti dal momento dell'iniezione.

Problema del controllo

I risultati dello studio condotto da *Steil et al. [5]* hanno riscontrato un buon controllo della glicemia durante la notte, portando però troppe ipoglicemie richiedendo maggiori carboidrati dopo i pasti, ad esempio dopo la colazione. Questo problema fu associato ad una inadeguatezza del controllore a compensare il ritardo della somministrazione dell'insulina sottocutanea. Per risolvere questo problema venne introdotto l'*insulin-feedback IFB*, che permette di emulare al meglio il comportamento delle cellule β del pancreas, riducendo la secrezione di insulina quando il livello dell'insulina plasmatica si alza.

Lo sviluppo dei più recenti controllori MPC ha permesso di bypassare i problemi legati al controllore PID: il PID agisce correggendo l'input a posteriori basandosi sui valori glicemici passati, mentre il MPC agisce determinando la quantità di insulina da infondere per regolare i futuri livelli di glicemia. Ciò, come detto in precedenza, migliora il sistema di controllo, eliminando i ritardi che si formano con il PID.

Dallo studio di *Steil et al. [5]* si apprende che dei tre componenti del PID, il componente derivativo ha rilasciato rapidamente insulina durante l'aumento glicemico post-pasto, mentre ha rallentato il rilascio nei periodi di minore glicemia.

La componente integrale regolava la glicemia in base al valore di SG rispetto al target, mentre la componente proporzionale ha avuto un comportamento simile alla integrale.

Nella figura sottostante si possono vedere gli effetti del controllore PID e dei suoi componenti rispetto alla glicemia rilevata dal sensore (parte destra):

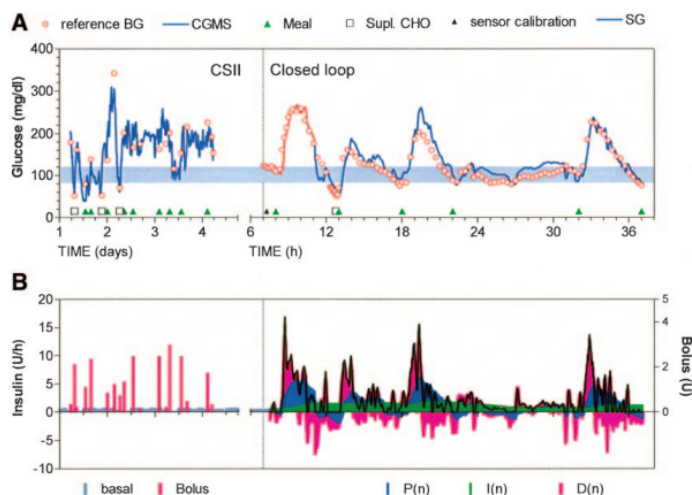


Fig. 4.1: Componenti del PID in azione [5]

Per quanto riguarda il Model Predictive Control i vantaggi principali in primo luogo sono la capacità del controllore di tenere conto di azioni di controllo considerate impossibili che col PID non potrebbero venire escluse.

L'ostacolo principale però è la richiesta di un modello matematico che talvolta deve essere modellizzato sul paziente, richiedendo quindi un'alta individualizzazione del problema che non sempre è fattibile.

Un modello interessante a tal proposito è quello realizzato dall'Università di Padova in collaborazione con l'University of Virginia (modello UVA/Padova). Tale modello è in grado di descrivere la variabilità dei soggetti affetti da T1DM grazie ad un set molto vasto di parametri metabolici dato da circa 100 pazienti virtuali. Grazie all'approvazione dell'FDA (Food and Drug Administration) il software di simulazione ricavato da questo modello sostituisce i trials sugli animali.

Seppur i risultati degli studi siano promettenti, il percorso per arrivare ad una terapia del diabete completamente efficiente ed in grado di pareggiare i deficit fisiologici dei pazienti è ancora lungo, in particolare per creare un dispositivo come il pancreas artificiale accessibile a tutti, in grado di essere utilizzato in modo totalmente autonomo da parte dei pazienti.

In particolare sorge la necessità di trovare algoritmi di controllo efficienti in grado di respingere disturbi molto frequenti e di sviluppare tecnologie che diano informazioni sempre più precise riguardo lo status del paziente.

Bibliografia

1. Vanni Taglietti, *Fondamenti di Fisiologia*, EdiSES, Napoli, 2020.
2. Cobelli C., Dalla Man C., Sparacino G., Magni L., De Nicolao G., Kovatchev B. P., *Diabetes: Models, Signals and Control*, IEEE Rev Biomed Eng., 2009 January.
3. Dalla Man C., Rizza R. A., Cobelli C., *Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System*, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Vol. 54, 10 October 2007.
4. Dalla Man C., Raimondo D. M., Rizza R. A., Cobelli C., *GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model*, Journal of Diabetes Science and Technology, Volume 1, Issue 3, May 2007.
5. Steil G. M., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., Saad M. F., *Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes*, Diabetes, Vol. 55, December 2006.
6. Cobelli C., Renard E., Kovatchev B., *Artificial pancreas: past, present, future*, PubMed Central, 2011.
7. Messori M., Incremona G. P., Cobelli C., Magni L., *Individualized model predictive control for the artificial pancreas*, IEEE Control System Magazine, 2018.
8. Bruttomesso D., Del Favero S., Boscari F., Galasso S., Avogaro A., Cobelli C., *Il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova*, 2014.
9. Cobelli C., Renard E., Kovatchev B., *Artificial Pancreas: Past, Present, Future*, Diabetes, Vol. 60, November 2011.
10. Tauschmann, M., Hovorka, R. *Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects*. Nat Rev Endocrinol 14, 464–475 (2018).
11. Farmer TG Jr, Edgar TF, Peppas NA. *The future of open- and closed-loop insulin delivery systems*. J Pharm Pharmacol. 2008 Jan;60(1):1-13. doi: 10.1211/jpp.60.1.0001. PMID: 18088499; PMCID: PMC3044930.