



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

**PID PER IL CONTROLLO GLICEMICO NEL PANCREAS ARTIFICIALE E
NEL CLAMP GLICEMICO**

Relatore: Professor Del Favero Simone

Laureando/a: Tommaso Pera

Correlatore: Dottor Pavan Jacopo

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 14 – 07 - 22

Sommario

Il diabete è una malattia cronica che riduce la capacità cellulare di assorbire il glucosio presente nel sangue a causa della ridotta o assente produzione dell'ormone insulina da parte del pancreas. In questo modo si ha un aumento del volume delle urine, aumento della sete e della fame, affaticamento e vista offuscata generando problemi ai vasi sanguigni e agli organi come cuore, occhi e reni. In base alle quantità di insulina prodotta dal pancreas e secondo lo stadio di avanzamento vengono identificati due principali tipi, diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e di tipo 2 (DMT2), e per ognuno di questi esiste una terapia ben definita. In questo progetto viene considerato esclusivamente il DMT1, nel quale la produzione di insulina è completamente assente o quasi, per cui è importante limitare le variazioni glicemiche regolandone i valori attraverso iniezioni di insulina artificiale ogni giorno per più volte durante tutto l'arco della vita del paziente. La terapia insulinica più conosciuta ed applicata al momento consiste nel monitoraggio della glicemia e nell'infusione di insulina extra quando lo si necessita. In genere sono due gli strumenti utilizzati per la somministrazione esogena di insulina: la penna insulinica e la pompa di insulina. La sfida dei ricercatori in questo ultimo decennio è trovare una soluzione che sostituisca il ruolo del soggetto nel continuo monitoraggio della glicemia e nel calcolo dei boli insulinici con un algoritmo di controllo, ottenendo il cosiddetto pancreas artificiale (AP). In tal modo si potrà avere un controllo glicemico automatizzato e di conseguenza si migliora la vita del paziente. Spesso per riuscire ad avere maggiori dettagli sul paziente, come l'insulino resistenza ad esempio, si studia il suo metabolismo del glucosio, con caratteristiche differenti da soggetto a soggetto. Esistono diverse modalità per ricavare informazioni sulle vie metaboliche del glucosio, una delle quali è il clamp glicemico. Il clamp glicemico è tecnica che sfrutta un concetto molto semplice, portare la glicemia ad un livello per poi mantenerla costante nel tempo, da qui "clamp". All'atto pratico, la procedura, eseguita da personale medico, consta nell'infondere glucosio attraverso una vena periferica e in base alla tipologia, che può essere clamp ipoglicemico, euglicemico o iperglicemico, sfruttare l'ausilio di insulina per accompagnare la glicemia al suo obiettivo stabilito. Ogni 5-10 minuti, lo specialista effettua una misura sulla glicemia dell'individuo e, in base alla sua esperienza, infonde più o meno glucosio, portando i risultati ad essere inevitabilmente un po' altalenanti.

Gli obiettivi di questa tesi sono due: il primo è sviluppare un algoritmo di controllo PID (proporzionale, integrale e derivativo) per realizzare un pancreas artificiale. Il secondo obiettivo è sfruttare un controllore PID per svolgere l'esperimento del clamp glicemico, al fine di mantenere la glicemia del paziente costante ad un target. In ambedue i casi, si vuole valutare e confermare se l'algoritmo di controllo PID può essere, oppure no, un buon candidato come base per lo sviluppo di nuove tecnologie che trattino questo tipo di tematiche.

Indice

1 Diabete e tecnologia per la sua terapia	7
1.1 Diabete e la sua terapia	7
1.2 Dispositivi per il monitoraggio della concentrazione di glucosio nel sangue	8
1.3 Pompa di insulina	11
1.4 Pancreas Artificiale	13
1.5 Modello virtuale dei pazienti	15
2 Controllo della glicemia con PID: tuning dei parametri	17
2.1 Teoria PID	17
2.2 PID a tempo continuo per il controllo della glicemia	20
2.3 PID discreto senza azione di Feedforward	31
2.4 PID discreto con azione di Feedforward	39
3 PID nel Camp Glicemico: tuning dei parametri	45
3.1 Introduzione	45
3.2 Scelta configurazione PID	46
3.3 Metriche di valutazione	50
3.4 Tuning dei parametri	51
3.5 Risultati e confronti	60
4 Conclusioni	65
Bibliografia	67

Capitolo 1

Diabete e tecnologia per la sua terapia

1.1 - Diabete e la sua terapia

Il diabete Mellito di tipo 1, è una malattia cronica, autoimmune che comporta l'incapacità di regolare in maniera autonoma il livello di glucosio nel sangue, ovverosia la propria glicemia, a causa della distruzione delle cellule adibite alla produzione di insulina. L'organo che permette tale funzione di mantenimento glicemico all'interno di un determinato intervallo di valori, in una persona sana, è il pancreas. Questo ha molti ruoli, uno dei quali di rilevante importanza nella glicemia è produrre l'ormone insulina. L'insulina ha un ruolo fondamentale nel controllo della glicemia, perché permette alle cellule presenti in alcuni tessuti (ad esempio i muscoli) di assorbire il glucosio che circola nel sangue. Così facendo, si trae l'energia per il corretto funzionamento dell'intero sistema biologico. Il pancreas si occupa anche di un altro ormone con funzione complementare a quella dell'insulina, ovvero il glucagone, che può venire utilizzato in caso di eccessiva carenza di zuccheri nel circolo sanguigno (ipoglicemia). L'insulina e il glucagone sono entrambi prodotti nelle isole di Langerans, che sono agglomerati di differenti tipi cellulari composte da cellule beta che producono insulina, cellule alfa che producono glucagone e cellule delta che producono la somatostatina, un ormone con il compito di bloccare la funzione di alcune cellule o ghiandole dell'ormone della crescita [1,2,3].

Sfortunatamente nella terapia del DMT1 non esiste una cura in grado di guarire completamente il soggetto ma esiste la terapia insulinica. La terapia insulinica consiste nella somministrazione di insulina esogena ad orari prestabiliti, ogni giorno e per tutta la vita. È facile accorgersi che questa terapia "classica" sia molto limitante per il paziente. L'insulina esogena ha il compito di simulare il lavoro svolto dall'insulina endogena (prodotta dall'organismo) permettendo così un normale utilizzo del glucosio da parte delle cellule sia a digiuno che dopo pasto. Nel corso degli ultimi anni, i risultati della ricerca scientifica hanno reso la terapia per il diabete di tipo 1 molto più semplice da seguire. Fino a pochi anni fa, il ritmo di vita di un soggetto diabetico era strettamente dettato dalla necessità di effettuare iniezioni di insulina prima dei pasti, una dieta fissa con pasti ad orari prestabiliti. Oggi è possibile ottenere un controllo glicemico senza rinunciare alle proprie abitudini, mantenendo una qualità di vita sicuramente migliore, dovuto principalmente al fatto che la qualità dell'insulina esogena è migliorata notevolmente. È bene ricordare che la terapia del diabete di tipo 1 non può prescindere da una dieta sana e bilanciata e dalla pratica costante di attività fisica, entrambe fondamentali per la gestione di questa malattia.

In commercio esistono vari tipi di insuline:

- rapidissime (come lispro, aspart, glulisina);
- rapide (come Actrapid o Humulin R): vengono iniettate nell'addome quindici minuti prima del pasto;
- intermedia (come Protaphane o Humulin I): caratterizzata da una consistenza torbida, deve essere agitata delicatamente prima dell'iniezione;
- a lunga durata (glargine, detemir, lisproprotamina, degludec);
- miscele precostituite di insulina rapidissima e intermedia [6].

In soggetti sani, che hanno una vita regolare e un'alimentazione corretta, generalmente nell'arco di una giornata i valori della glicemia si aggirano tra i 60 e i 130mg/dl, a digiuno i valori glicemici possono variare dai 70 a 110 mg/dl, perciò per diagnosticare il diabete in genere si considerano tutti quei livelli glicemici che oltrepassano i 126 mg/dl (oltre i 200 mg/dl la diagnosi è certa) perché questi sono da considerarsi probabili sintomi del diabete [7]. È molto importante cercare di mantenere la propria glicemia nell'intorno dei valori fisiologici perché se questa fosse troppo alta (iperglicemia) produce effetti negativi a lungo termine che possono portare a complicazioni cardiovascolari, renali, oculari e al sistema nervoso periferico, mentre una glicemia troppo bassa (ipoglicemia) causa subito malessere e nei casi più gravi può portare al coma, ecco perché chi soffre di diabete deve costantemente mantenere monitorata la propria glicemia e, a seconda dei casi, abbassarla tramite iniezioni di insulina e attività fisica oppure alzarla mangiando la giusta quantità di carboidrati.

I pazienti diabetici come tutti gli individui hanno una vita normale, quindi possono fare esercizio fisico che aumenta l'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli e quindi la glicemia può abbassarsi troppo, oppure, ci possono essere delle situazioni di stress che al contrario dell'esercizio fisico possono portare a degli eccessivi valori glicemici. Chiaramente quindi nel paziente diabetico di tipo 1 ce la necessità di fare il calcolo quotidianamente di quanta insulina farsi, di solito si fanno 4 somministrazioni, per poter mantenere quanto più normali possibili i livelli di glucosio.

1.2 - Dispositivi per il monitoraggio della concentrazione di glucosio nel sangue

I primi dispositivi utilizzati per il monitoraggio sono stati i self-monitoring of glucose (SMBG). Con il termine auto-monitoraggio della glicemia ci si riferisce al controllo della glicemia effettuato in genere direttamente dal paziente presso il suo domicilio. Dalle piccole dimensioni e provvisti di una batteria interna, permettono la misurazione del BG grazie al prelievo di una goccia di sangue, solitamente proveniente da un polpastrello, successivamente posta a contatto di una striscia reagente ed infine inserita quest'ultima all'interno del dispositivo. La goccia di sangue viene ottenuta dalla puntura sul polpastrello effettuata con un sistema punge dito [8], un tipico esempio di apparecchiatura SMBG viene mostrato nella seguente figura 1.1:



Figura 1.1 (presa da [1s]): A sinistra le strips utilizzate per ricevere il sangue, al centro il glucometro che misura la glicemia e a destra il pungidito per prelevare una goccia di sangue.

Il dispositivo è provvisto di un display che mostra appunto il BG misurato del soggetto, e in questo modo si può scegliere se abbassare oppure alzare il livello glicemico attraverso l'assunzione di carboidrati, esercizio fisico oppure agire iniettando più o meno dose di farmaco. Questo tipo di operazione avviene con una frequenza giornaliera che cambia da paziente a paziente, ma gli esperti concordano che il numero minimo è quattro volte al giorno, prima dei pasti e prima di coricarsi a dormire [9]. Ad ogni modo, anche se i livelli di BG sono monitorati con una frequenza di tre-quattro volte al giorno non è ancora possibile, da così poche misure, cogliere l'evoluzione della propria condizione di variabilità glicemica nello svolgersi della giornata. Ciò significa che potrebbero passare inosservati momenti di ipo o iperglicemia che potrebbero durare anche parecchi minuti. Se non tempestivamente riconosciuti e trattati, a lungo termine possono creare problematiche al paziente. Per questo motivo la tecnologia si è spostata sullo sviluppo di sensori impiantabili capaci di monitorare il glucosio in maniera continua nel tempo, ovverosia durante tutto l'arco della giornata, e prendono il nome di "continuous glucose monitoring" (CGM).

Un CGM è un sensore indossabile che automaticamente e in maniera continua misura la concentrazione di glucosio ad intervalli regolari (da 5 a 15 minuti per diversi giorni) da uno specifico fluido corporeo, come ad esempio il liquido interstiziale (ISF). In generale un CGM è composto da tre elementi: il primo è il sensore indossabile contenente una canuletta di 5mm, il secondo è una trasmittente che invia le informazioni ad un terzo elemento che è una ricevente posta nelle vicinanze dell'utente [10]. Così facendo il paziente o il medico sono in grado di utilizzare i dati forniti per migliorare il controllo del glucosio nel sangue attraverso medicinali o cambiamenti nello stile di vita. Lo sviluppo dei dispositivi CGM in commercio basati sulla glucosio-ossidasi è stato proposto a partire dal 1999, quando la U.S. Food and Drug Administration (FDA) approvò il primo sistema CGM [11]. La tecnologia enzimatica sfruttata in questi sensori consiste nello sfruttare delle reazioni chimiche all'interno della canuletta, dove il glucosio risale grazie ad un processo di filtrazione (per evitare interferenti), avviene una reazione di ossidazione del glucosio che genera il perossido di idrogeno e dopo un processo di filtrazione vengono generati elettroni. Per ogni molecola di glucosio presente si genera un elettrone che trasferito all'elettrodo produce una corrente elettrica che viene poi trasmessa via cavo o wireless ad un lettore e conseguentemente analizzata. Esempi di sensori possono essere Dexcom G6 (mostrato in figura 2s), Medtronic iPro2 e il freestyle Libre Pro.



Figura 1.2 (presa da [2s]) - CGM Dexcom G6 composto da:
(1) applicatore automatico per poter inserire un piccolo sensore al di sotto della cute; (2) sensore e trasmittente; (3) dispositivo di visualizzazione.

Questi dispositivi, in genere, sono dotati di un allarme in grado di avvisare l'utilizzatore quando la glicemia oltrepassa il limite superiore o inferiore del livello soglia prestabilito, dando la possibilità di correggere istantaneamente il proprio livello di glucosio nel sangue evitando così prolungati stati di iper o ipoglicemia. Oltre all'allarme di soglia esiste anche l'allarme di tipo predittivo. L'allarme predittivo avverte del possibile raggiungimento di uno stato di ipo o iperglicemia, fino a 30 minuti prima, permettendo al paziente di procedere con le dovute precauzioni.

Nello specifico la variabilità glicemica è un indicatore di come la glicemia del paziente varia nel tempo, può essere intesa a breve termine, e quindi studiata all'interno della stessa giornata o tra giorni consecutivi oppure a lungo termine, che si riferisce a periodi di tempo più lunghi che possono essere settimane o mesi.

Risulta utile mostrare la differenza di informazioni rilasciata da un CGM e un SMBG nella seguente figura 1.3:

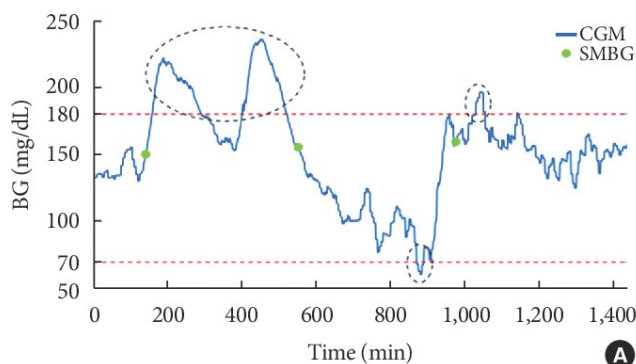


Figura 1.3 (presa da [12]): Rappresentazione del blood glucose prelevato in continua (CGM; in blu) e con il self-monitoring blood glucose (SMBG; in verde). I cerchi tratteggiati indicano episodi di ipoglicemia e iperglicemia che, usando solo le misure SMBG non sarebbero noti.

I vantaggi del CGM rispetto al finger stick sono molto semplici: oltre alla minore invasività (non c'è bisogno di pungersi un dito per ogni singola misurazione), il monitoraggio glicemico continuo ha il vantaggio di rilevare la glicemia anche nelle ore notturne, mentre l'individuo dorme, permettendo così di fornire un quantitativo di informazioni nettamente superiore all'altra tecnica [12].

1.3 - Pompa d'insulina

La pompa di insulina o microinfusore (mostrata in Fig. 1.4) è un dispositivo medico utilizzato per l'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo per il trattamento del diabete mellito cercando di favorire il raggiungimento del miglior controllo glicemico possibile. Questa tecnica viene anche conosciuta come terapia insulinica sottocutanea (Continuous subcutaneous insulin infusion oppure CSII) e prevede l'utilizzo delle seguenti componenti:

1. pompa: componente che comprende i controlli, i moduli di processo e le batterie
2. serbatoio di insulina monouso
3. set di infusione monouso, composto da una cannula per la trasfusione sottocutanea e un sistema di tubi che permette di connettere il serbatoio di insulina alla cannula

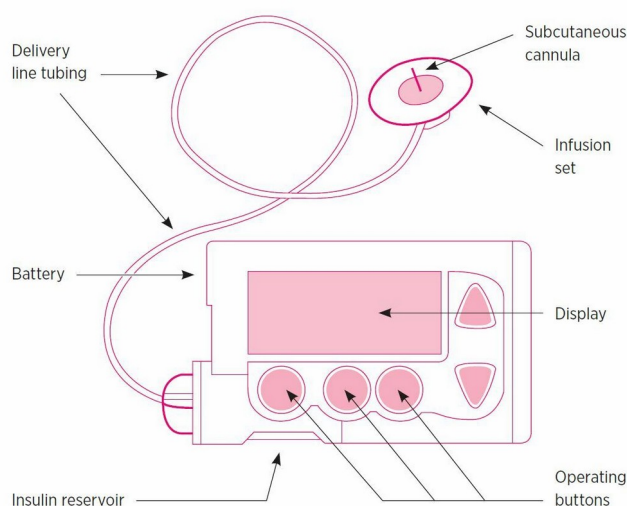


Figura 1.4 (presa da [13]): Pompa di insulina con le rispettive componenti.

La terapia multiiniettiva classica adoperata per pazienti diabetici prevede una iniezione di insulina rapida prima di ogni pasto ed un'altra a lunga durata per coprire i periodi di digiuno. Qualora il soggetto dovesse fare ulteriori pasti, tipo merenda, oppure altri motivi che alterano la glicemia allora sono necessarie ulteriori iniezioni di farmaco. Se si utilizza un microinfusore, la situazione si semplifica.

Un microinfusore rilascia un solo tipo di insulina, quella ad azione rapida, questo perché, in caso di ipoglicemia, la riduzione o sospensione dell'insulina porti ad un annullamento degli effetti dell'insulina stessa riducendo il rischio di un aggravarsi della situazione e permettendo un più rapido ritorno a valori glicemici normali.

Il rilascio insulinico avviene in due modalità:

- basale: è la dose che viene somministrata in maniera continua ad una velocità regolabile dal paziente, ha il compito di mantenere regolata la glicemia da un pasto all'altro e durante tutto il periodo di digiuno notturno.
- boli: insulina iniettata con l'intento di assorbire il glucosio appena dopo un pasto oppure utilizzata anche per correggere un alto livello glicemico dovuto a fattori diversi dall'assunzione di un pasto [14].

Una cosa molto interessante è che ci possono essere diversi modi per dare un bolo, o meglio esistono diverse forme di bolo:

1. bolo standard: si tratta di una rapida infusione di insulina che si presenta molto simile ad una iniezione perché si ha la medesima forma d'onda, ovvero a picco, e viene utilizzata quando viene assunto un alto quantitativo di carboidrati, così facendo si cerca di riportare il più rapidamente possibile la glicemia a livelli normali.
2. bolo prolungato: in questo caso l'infusione di insulina è lenta, e genera una forma analoga a quella di un'onda quadra questo perché si cerca di evitare una troppo elevata dose iniziale di insulina che potrebbe portare ad ipoglicemia prima che la digestione porti glucosio nella circolazione sanguigna. In genere si utilizza il bolo prolungato quando si hanno dei pasti che mantengono alta la glicemia per un lungo periodo di tempo, come ad esempio cibi ad alto contenuto proteico oppure è utile anche per soggetti che hanno una digestione molto lenta.
3. Bolo a onda doppia: è la semplice combinazione tra bolo standard e bolo prolungato, in genere prima si presenta il bolo standard con la sua forma caratteristica e poi invece di posizionarsi al livello dell'insulina basale si passa al bolo prolungato per un certo quantitativo di tempo ed infine si conclude con il ritorno a livello basale. Il suo utilizzo lo si ha per pasti complessi e ricchi di carboidrati e grassi, comunemente usato per la pizza [15].
4. super bolo: è una amplificazione del bolo standard ma poiché l'azione del bolo di insulina nel flusso sanguigno si estende per diverse ore, l'insulina basale potrebbe essere interrotta o ridotta per un certo intervallo tempo appena dopo il picco. Il super bolo è utile per alcuni alimenti (come i cereali per colazione) che causano un elevato picco di zucchero nel sangue post-prandiale.

Nonostante questa ottima terapia, una persona con DMT1 arriva a trascorrere una media di 1-2 ore in ipoglicemia e 8-12 ore in iperglicemia, questo viene giustificato dal fatto che è difficile prendere correttamente tutte le decisioni per la gestione quotidiana del diabete da parte del soggetto. Per questo motivo la ricerca scientifica spinge a sviluppare un qualcosa di migliore, che combini la pompa di insulina, il sensore di glucosio e un sistema automatico in grado di regolare la somministrazione di insulina indipendentemente dall'intervento del paziente.

1.4 – Pancreas Artificiale

Il pancreas artificiale è l'evoluzione della miglior terapia tradizionale, cerca di combinare la pompa di insulina e il sensore di glucosio ad un sistema automatico in grado di regolare la somministrazione di insulina indipendentemente dall'intervento del paziente.

In questo sistema, che viene chiamato "pancreas artificiale" (mostrato in Fig. 1.5), la somministrazione di insulina è basata sui valori di glucosio letti in tempo reale dal sensore sotto la supervisione di un algoritmo matematico che funge da controllore esterno [16][17].

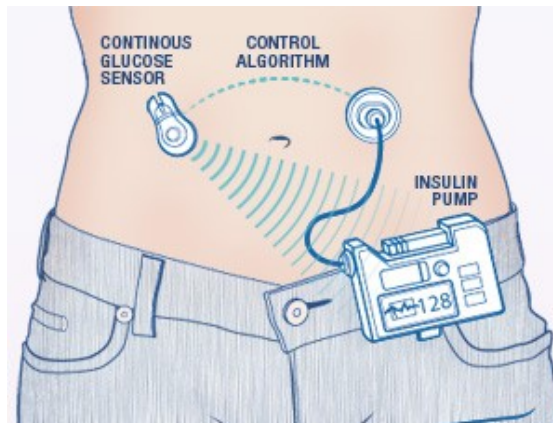


Figura 1.5 (presa da [3s]): Illustrazione del Pancreas Artificiale come composizione di sensore CGM, pompa di insulina e algoritmo di controllo.

Il sistema è composto da tre componenti principali connessi fra di loro in modalità wireless:

1. un sensore di glucosio sottocutaneo per il monitoraggio in continua del glucosio
2. un microinfusore per la somministrazione di insulina
3. un algoritmo di controllo, può essere incorporato al microinfusore oppure inserito in un'unità separata, come un cellulare[18].

L'algoritmo di controllo è l'elemento che dovrebbe sostituire la presenza del paziente, perché è lui stesso che calcola la quantità di insulina da infondere sottocute a partire dai valori forniti dal CGM. In genere sono utilizzati due tipi di algoritmo di controllo, il PID (Proportional-Integral-Derivative) e l'MPC (Model Predictive of Control) [16]. La maggior parte degli algoritmi di controllo contiene moduli di sicurezza finalizzati ad evitare un'infusione eccessiva di insulina.

Attualmente esistono due tipologie di Pancreas artificiali:

1. Hybrid closed-loop: consentono di controllare in modo automatico l'infusione sottocutanea di insulina basale ma richiedono che il paziente al momento del pasto inserisca informazioni sulla dose di carboidrati che assumerà e confermare le unità di bolo di insulina calcolate dal sistema. I sistemi ibridi attualmente in uso hanno dimostrato la massima efficacia lungo il periodo notturno, garantendo circa l'80% del tempo del glucosio tra i 70 e i 180 mg/dl, sorpassando di netto i primi sistemi integrati microinfusore-sensore. I sistemi ibridi closed-loop attualmente in commercio sono mono-ormonali ovvero infondono in via sottocutanea solo ed esclusivamente insulina, da 8 anni circa si stanno sperimentando, con ottime prospettive, sistemi bi-ormonali closed-loop che utilizzano due ormoni: insulina e glucagone. Gli studi in corso hanno confermato l'efficacia di questi sistemi e la superiorità sia rispetto alla terapia con microinfusore che con sistema ibrido mono-ormonale in particolare nel prevenire episodi di ipoglicemia in corso o dopo attività fisica o boli prandiali [19].
2. full closed-loop: garantiscono la completa gestione dell'insulina in modo totalmente automatico e quindi non richiedono interventi da parte del paziente, sia in caso di pasto ma anche in altre condizioni come attività fisica, stress e ciclo mestruale. Ad ogni modo, non sono ancora alla loro massima efficacia non avendo un controllo ottimale in tutte le situazioni, ma la ricerca comunque sta migliorando queste carenze [20].

Con tutto ciò il paziente non è più costretto a controllare manualmente il livello di glucosio nel sangue durante la giornata, favorendo una vita molto meno stressata e libera, consentendo anche di ottenere un miglior controllo glicemico e un time in range superiore infatti, si stima un aumento di circa due ore e mezza ogni giorno di glicemia in un range normale in confronto agli altri trattamenti, evitando così episodi di ipoglicemia.

1.5 – Modello virtuale dei Pazienti

In genere, nella ricerca scientifica per lo sviluppo di nuovi prodotti medici si eseguono esperimenti su specie animali, come cani o suini. Quando questi forniscono dei risultati interessanti, vengono fatti valutare da un ente regolatorio e dai comitati etici che valutano se permettere la sperimentazione in vivo sull'uomo. Per la realizzazione di questa tesi è stato fornito un simulatore del diabete di tipo 1 (T1DM) sviluppato dall'Università di Padova in collaborazione con la University of Virginia, così facendo si è sostituito il trail in vivo con il trail in silico, cosa molto vantaggiosa permettendo di testare in maniera sicura gli algoritmi sviluppati prima di poter passare ai test sugli umani, dando anche una accelerazione temporale nella ricerca. Il simulatore del Diabete di tipo 1 consiste in un modello matematico del sistema di regolazione del glucosio sufficientemente accurato per gli obiettivi che si vogliono compiere, sviluppato grazie alla decennale esperienza nello sviluppo di modelli endocrino-metabolici del gruppo di ricerca dell'Università di Padova. È possibile mostrare lo schema del modello che descrive il sistema glucosio-insulina durante un pasto per capirne la complessità:

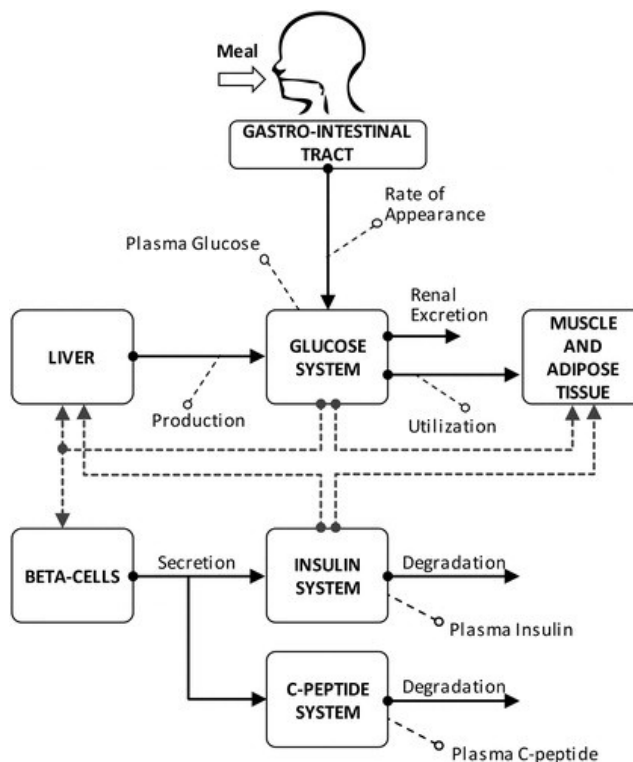


Figura 1.6 (presa da [22]): Schema a blocchi che illustra i diversi flussi del DMT1.

Il modello mette in relazione le concentrazioni plasmatiche, cioè il glucosio e l'insulina, con i flussi di glucosio, ovvero la produzione endogena di glucosio (EGP), il tasso di comparsa del glucosio (Ra), l'utilizzo del glucosio (U), l'estrazione renale (E) e i flussi di insulina, ovvero il tasso di comparsa dell'insulina dal tessuto sottocutaneo (SC) e la degradazione dell'insulina (D). I diversi sottosistemi sono costituiti da modelli, che possono essere bicompartimentali o tricompartmentali.

Il T1DM contiene anche, un insieme di soggetti, in particolare 100 soggetti adulti, 100 soggetti adolescenti e 100 soggetti di età puberale. Tali soggetti vengono identificati come “pazienti virtuali” perché per l'appunto non sono reali.

Ogni paziente virtuale viene rappresentato da un sistema di equazioni differenziali caratterizzato da un vettore di parametri del modello, i quali vengono estratti in maniera casuale da una appropriata distribuzione di parametri. I parametri possono descrivere caratteristiche fisiologiche, come il peso corporeo, ed essere relative alla terapia insulinica, come CR [22,23]. La variabilità tra paziente a paziente, consente al simulatore di generare delle curve, differenti le une dalle altre, rappresentanti le risposte glicemiche dei soggetti durante l'arco della giornata. Il simulatore permette di agire sul sistema stesso modificando dei valori di ingresso come insulina o glucosio iniettato e studiarne la risposta del paziente. La manipolazione dell'insulina e del glucosio in ingresso al sistema paziente è il cuore di questo progetto, che si focalizza solamente su 10 pazienti, per semplificare le tempistiche ma anche il progetto stesso. Tale simulatore è stato accettato dalla FDA nel 2008 come sostituto nella sperimentazione animale nei trial preclinici nella terapia insulinica, e successivamente è stato aggiornato negli anni a venire [24].

Obiettivi prima parte del progetto

Nel capitolo che segue, ci si concentra sulla progettazione di un pancreas artificiale, trattando l'implementazione dell'algoritmo di controllo PID. Inizialmente verranno indicate tutte le caratteristiche teoriche del PID, illustrandone tutte le caratteristiche di ogni componente. Conclusa la prima parte si passa al tuning del PID, sia in tempo continuo che in tempo discreto. Verranno presentate tutte le problematiche per poter sviluppare un buon algoritmo per il tuning, analizzandone due diverse tipologie esplicitandone pregi e difetti. Una volta identificato il tuning ottimo, si passa allo studio del PID discreto senza azione di feedforward, rappresentante un full closed-loop, evidenziando tutti i suoi limiti, e successivamente si compie lo studio del PID discreto con azione di feedforward, che corrisponde ad un sistema hybrid closed-loop. Infine si utilizzerà la regressione lineare che, grazie ai valori di tuning ottenuti, calcolerà delle approssimazioni di questi per poi applicarli ai pazienti. Verranno messi a confronto ambedue i casi, con e senza azione di feedforward, in questo modo seguiranno infine le conclusioni.

Capitolo 2

Controllo della glicemia con PID: tuning dei parametri

2.1 Teoria PID

L'utilizzo del controllo Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID) viene scelto per questo studio perché è l'algoritmo di controllo più usato nelle applicazioni industriali a causa dei suoi grandi pregi come efficacia, affidabilità, economicità e anche una taratura molto semplice da effettuare.

Un tipico schema per un sistema in retroazione utilizzando un controllore PID è riportato in Figura 2.1:

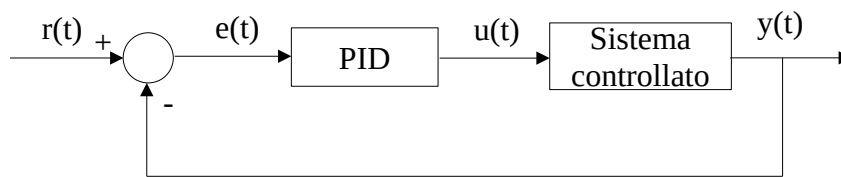


Figura 2.1: Schema di una architettura ad anello chiuso con controllore PID.

Il controllore PID è un sistema dinamico che elabora il segnale di errore, dato dalla differenza fra il segnale di riferimento e il segnale da controllare, $e(t) = r(t) - y(t)$, e produce un segnale di controllo $u(t)$.

Le tre componenti che costituiscono un controllore PID sono [25]:

1. Proporzionale
prende come ingresso il segnale di errore e lo moltiplica per un certo guadagno proporzionale K_p , quindi maggiore sarà l'errore e maggiore sarà l'uscita:

$$u_p(t) = K_p \cdot e(t)$$

2. Integrale
tiene conto della somma di tutti i valori che ha raggiunto il segnale di errore in un determinato intervallo di tempo, ovvero dell'integrale dell'errore, che viene poi moltiplicato per un guadagno integrale K_i :

$$u_i(t) = K_i \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau$$

Se si ipotizza che il segnale d'errore resti costante, il regolatore integrativo risponde con una variabile di controllo crescente come una retta (rampa). Trascorso un certo tempo τ_i pari a K_p/K_i , il regolatore giunge a eguagliare l'azione di un controllore proporzionale. Questo significa che il regolatore integrativo agisce in ritardo, rispetto al regolatore proporzionale, e per questo τ_i è detto anche tempo dell'azione integrale o tempo di latenza. In compenso,

trascorsi τ_I secondi di latenza, l'azione del regolatore integrativo si rafforza in misura progressivamente crescente, mentre quella del regolatore proporzionale si mantiene invariata.

3. Derivativo

il segnale di uscita è proporzionale alla derivata del segnale di errore attraverso un guadagno derivativo K_D . Il segnale di comando presente all'uscita del derivatore non è legato al valore di $e(t)$, come nel caso della regolazione proporzionale, ma è sensibile alla pendenza di $e(t)$, cioè alla velocità di variazione del segnale. Questo consente al controllore di intervenire prontamente con l'azione correttiva non appena si verificano delle variazioni nella pendenza del segnale, per significa anche una maggiore sensibilità al rumore di misura. Per tale motivo il termine derivativo può essere incluso solo se il segnale di misura sia di buona qualità:

$$u_K(t) = K_D \cdot \frac{de(t)}{dt}$$

Dunque, l'intervento derivativo ha azione immediata, che però si annulla in prossimità della condizione di equilibrio, poiché la derivata di un valore costante è zero.

Di tutte le possibili strutture, viene qui presenta la configurazione classica presente in Fig. 2.2, che riassume in sé il concetto di base, ovvero sia la somma delle tre componenti [26]:

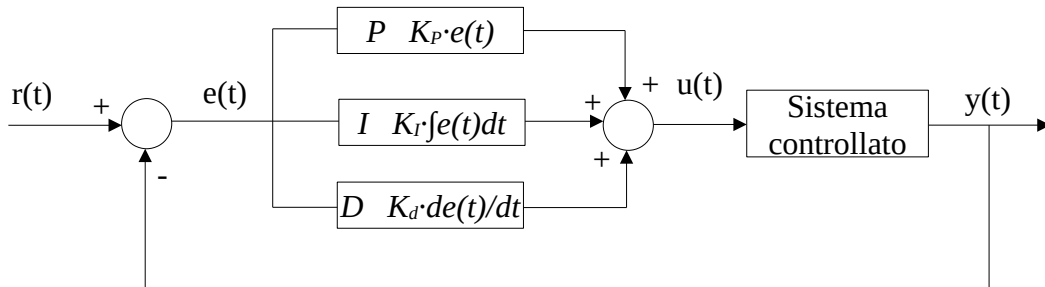


Figura 2.2: Schema dell'architettura di un PID con evidenziati i termini di controllo proporzionale, integrativo e derivativo .

in questo modo si ottiene che il segnale di uscita $u(t)$ è dato da:

$$\begin{aligned} u(t) &= K_p e(t) + K_I \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{de(t)}{dt} \\ &= K_p \left[e(t) + \frac{K_I}{K_p} \int_0^t e(\tau) d\tau + \frac{K_D}{K_p} \frac{de(t)}{dt} \right] \\ &= K_p \left[e(t) + \frac{1}{T_I} \int_0^t e(\tau) d\tau + T_D \frac{de(t)}{dt} \right] \end{aligned}$$

così facendo ci si può ricavare due costanti di tempo molto usate in ambito ingegneristico:

$$T_I = \frac{K_P}{K_I} \quad \text{costante di tempo dell'azione integrale}$$

$$T_D = \frac{K_D}{K_P} \quad \text{costante di tempo dell'azione derivativa}$$

Per lo studio dei segnali, risulta essere utile sfruttare la trasformata nel dominio di Laplace, semplificando così i calcoli. Analizzando le funzioni di trasferimento delle singole componenti è possibile poi ottenere la funzione di trasferimento totale del controllore:

$$L[u_P(t)] = U_P(s) = K_P \cdot E(s) \quad \rightarrow \quad H_P(s) = K_P$$

$$L[u_I(t)] = U_I(s) = L\left[K_I \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau\right] = K_I \cdot L\left[\int_0^t e(\tau) d\tau\right] = K_I \cdot \frac{E(s)}{s} \quad \rightarrow \quad H_I(s) = \frac{U_I(s)}{E(s)} = K_I \cdot \frac{1}{s} = \frac{K_I}{T_I} \cdot \frac{1}{s}$$

$$L[u_D(t)] = U_D(s) = L\left[K_D \cdot \frac{de(t)}{dt}\right] = K_D \cdot L\left[\frac{de(t)}{dt}\right] = K_D \cdot s \cdot E(s) \quad \rightarrow \quad H_D(s) = \frac{U_D(s)}{E(s)} = K_D \cdot s = K_P \cdot T_D \cdot s$$

$$U(s) = U_P(s) + U_I(s) + U_D(s) = K_P \left(E(s) + \frac{1}{T_I} \cdot \frac{E(s)}{s} + T_D s E(s) \right) = K_P \cdot E(s) \cdot \left(1 + \frac{1}{T_I s} + T_D s \right)$$

$$H_{PID}(s) = \frac{U(s)}{E(s)} = K_P \cdot \left(1 + \frac{1}{T_I s} + T_D s \right) = \frac{K_P}{T_I} \cdot \frac{1 + sT_I + s^2 T_I T_D}{s}$$

in questo modo si è giunti alla conclusione che la funzione di trasferimento ha un polo nell'origine e due zeri, la posizione di questi ultimi dipende unicamente dalle costanti di T_I e T_D . Poiché questa funzione non è strettamente propria, per implementarla sarà necessario utilizzare un'approssimazione causale della derivata.

2.2 PID a tempo continuo per il controllo della glicemia

Lo scopo di questa tesi è applicare un controllore PID al nostro problema di controllo della concentrazione di glucosio nel sangue. Il segnale da controllare è l'infusione di insulina, che viene iniettata al paziente con lo scopo di indurre il BG a seguire un comportamento il più possibile simile a quello di un segnale di riferimento. Quest'ultimo viene fissato ad un valore di glicemia fisiologico, tipico di un soggetto non affetto da diabete. In Figura 2.3 viene riportato lo schema Simulink che comprende il controllore PID e il sistema da controllare (rappresentato dal blocco "Paziente Diabetico").

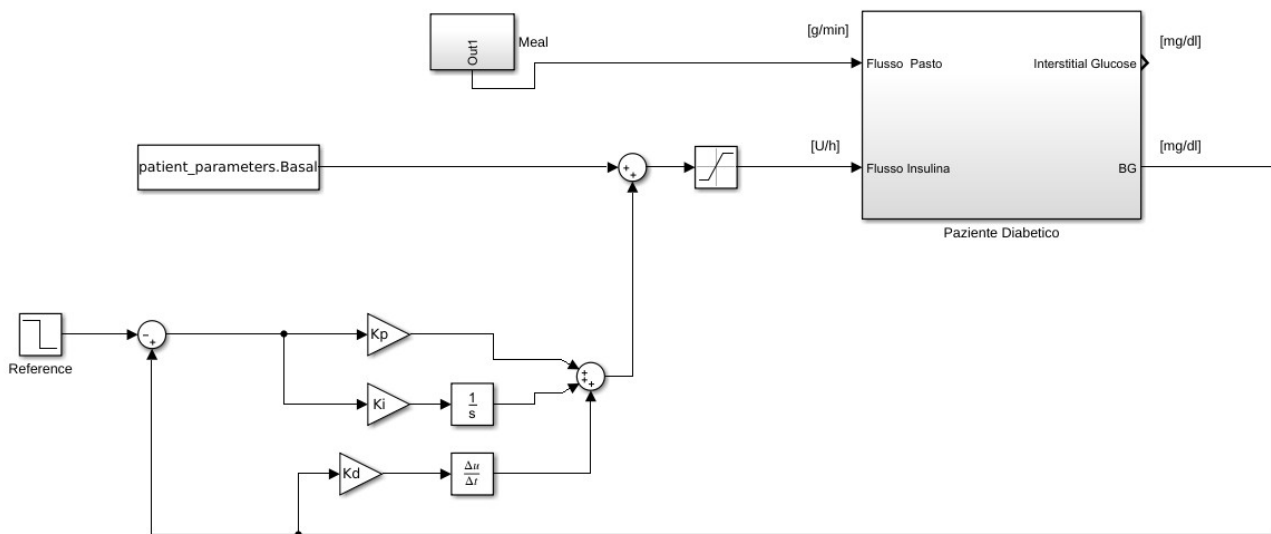


Figura 2.3: Configurazione PID utilizzata - a tempo continuo.

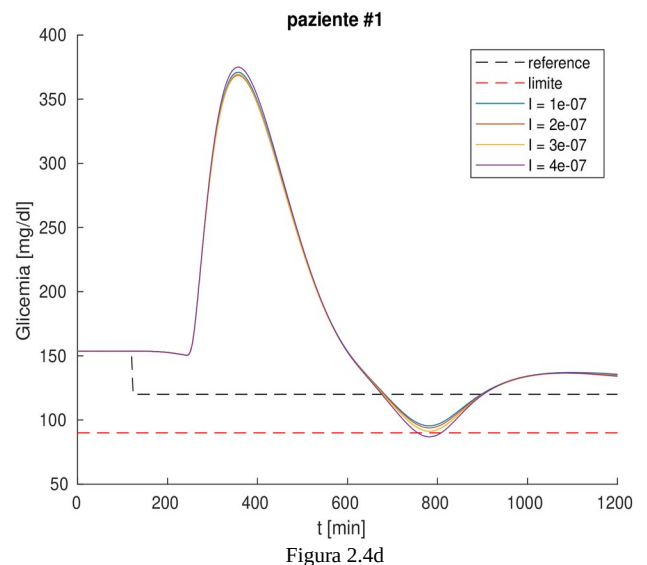
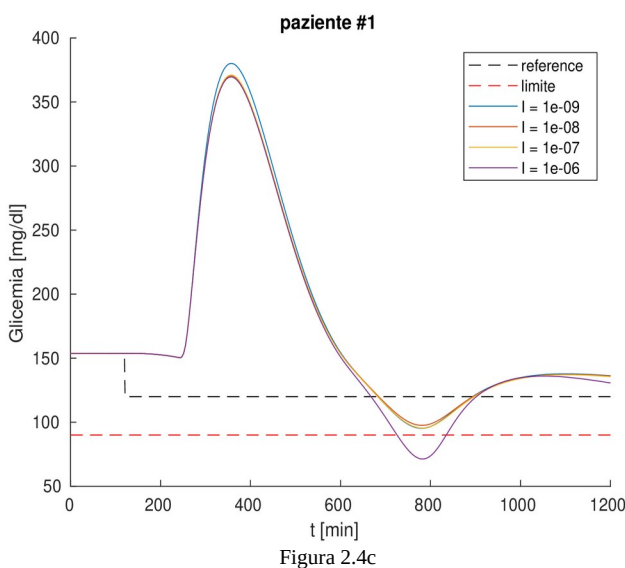
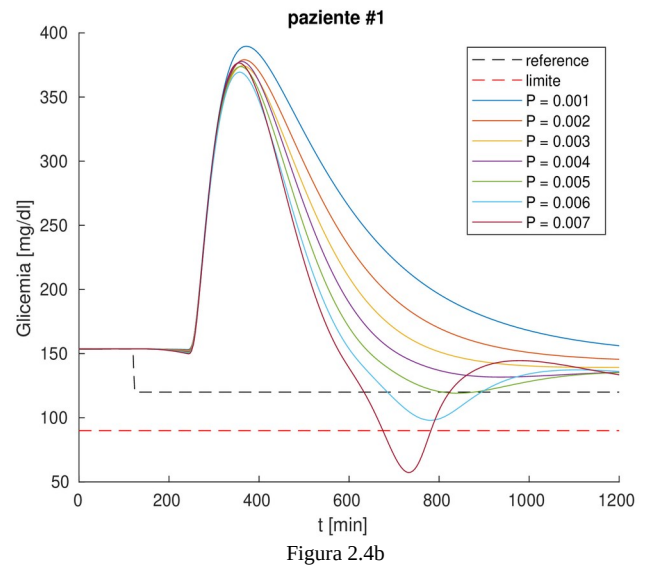
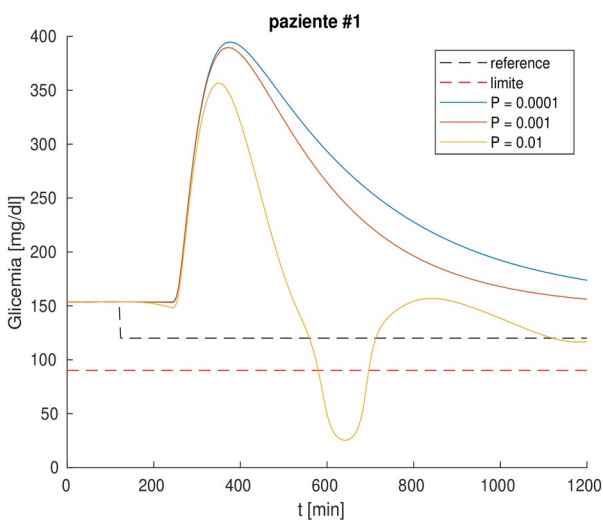
Il segnale che viene dato in input all'azione derivativa non è l'errore, ossia quel segnale ottenuto dalla differenza fra BG e reference, ma viene preso direttamente il BG stesso. Questa scelta implementativa è dettata dal fatto che nel segnale di errore ci potrebbero essere delle variazioni estremamente rapide. Ad esempio, il segnale di reference potrebbe variare come un segnale a gradino, e sapendo che la derivata di un gradino, risulta essere un impulso, questo si traduce come dare un impulso di insulina di breve durata e in genere con ampiezza molto alta, cosa non gradita in fase di implementazione. L'insulina in uscita dal PID viene sommata all'insulina basale caratteristica del paziente. Se la somma di queste due componenti supererebbe certi valori limite, grazie al blocco saturazione posto a valle del sommatore, rimarrà all'interno di un intervallo prestabilito.

Una volta scelta la configurazione del sistema di controllo si passa allo step successivo, vale a dire il tuning. Eseguire un tuning significa trovare una metodologia capace di individuare quei parametri che rispondono al meglio alle esigenze di progetto, in questo caso l'obiettivo è ottenere i valori di K_p , K_i e K_d . Per tale sono stati individuati due tipi di tuning, uno identificato T1 e il successivo con T2.

◆ **Prima procedura di tuning (Tuning T1)**

Questo primo approccio è molto semplice ed intuitivo. L'idea è scegliere i parametri del controllore in maniera indipendente e in successione l'uno con l'altro. Questo è un algoritmo di tipo iterativo. Inizialmente, si pongono questi parametri a zero e il tuning comincia con la variazione di K_p all'interno di un certo range di valori. Successivamente, si esegue la stessa procedura ma con valori più piccoli per rifinire il BG, in modo tale da minimizzare il segnale di errore. Una volta identificato il valore di K_p , questo viene fissato e mantenuto per l'identificazione dei parametri successivi. Si passa quindi all'individuazione di K_i , viene identificato e fissato ed infine, secondo la medesima procedura, si ottiene anche K_d . La scelta del parametro K_p viene ottenuta impostando come primo valore 10^{-4} e successivamente si testa la decade successiva, fino ad arrivare a 10^{-1} . Appena l'andamento glicemico diventa minore di un certo limite costante, che per questo lavoro è stato impostato pari a 90 mg/dl, l'algoritmo esegue un primo stop e la fine della prima fase. A seguire ha inizio la seconda fase dell'algoritmo, vale a dire esplorare i diversi andamenti glicemici all'interno della decade fra il parametro K_p ottenuto nell'ultima iterazione e quello precedente.

Prendendo in esame il paziente #1 è possibile mostrare le procedure passo dopo passo che esegue l'algoritmo T1, presentando come gli andamenti glicemici mutano al variare delle componenti del PID come illustrato in Fig. 2.4:



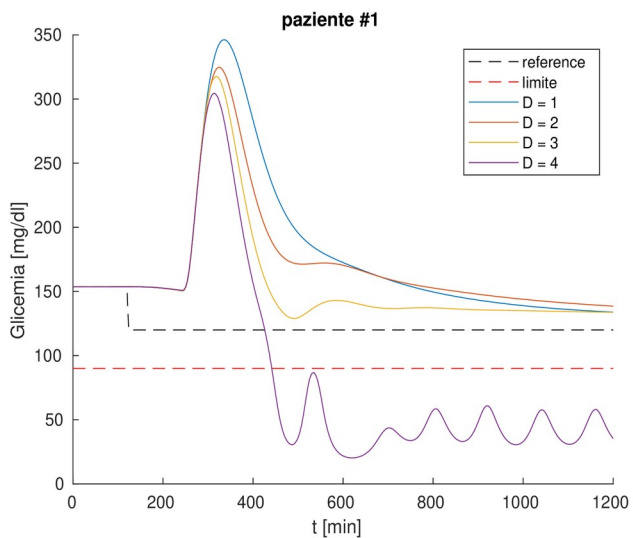


Figura 2.4e

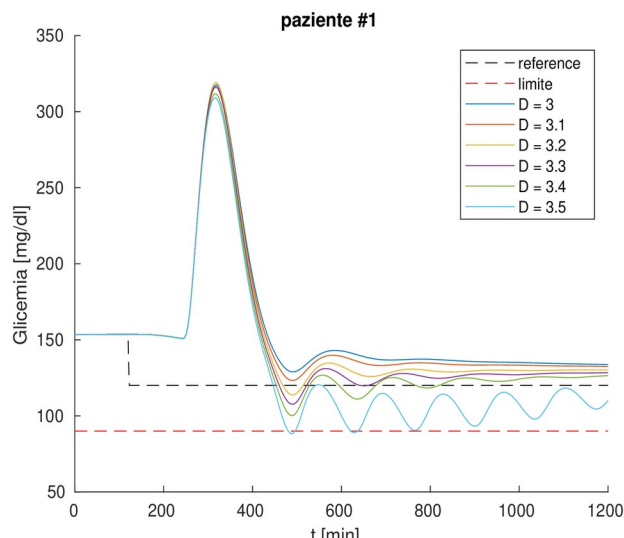


Figura 2.4f

Figura 2.4: illustrazioni che rappresentano la ricerca dei parametri migliori con a, c ed e corrispondenti alla prima fase dell’algoritmo mentre b, d, ed f rispettivamente alla seconda fase.

In questo modo possiamo trarre delle informazioni importanti su come il PID operi; infatti, si può notare come l’azione proporzionale agisca sull’intero segnale, l’azione derivativa nella zona centrale, mentre l’azione integrativa dia un contributo maggiore nella fase finale del segnale. Quanto appena citato varrà dall’inizio fino alla fine di questo progetto, per questo motivo è meglio dare una spiegazione più concreta in maniera tale da fissare meglio questi concetti. Si prende un segnale d’errore qualsiasi, rappresentato dalla Fig. 2.5, ad esempio sempre in riferimento al paziente #1:

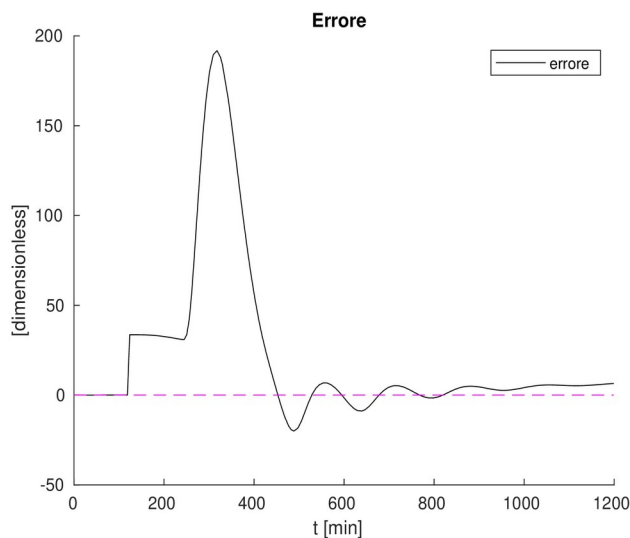


Figura 2.5: segnale d’errore relativo al paziente numero 1 ricavato dalla differenza fra il BG e il reference.

Dalla teoria del PID, basta applicare le formule e viene subito a galla quanto sopraddetto, infatti l’azione proporzionale interagisce su tutto il segnale (a meno che questo non sia

uguale al target), perché è una sua semplice amplificazione, l'azione derivata opera quando ci sono variazioni dell'errore, che in genere si presentano nella parte centrale perché il paziente assume una dose di carboidrati alzando la sua glicemia, e per finire l'azione integrale, che sarà null'altro che l'area dell'errore.

In Fig. 2.6a viene mostrato il miglioramento glicemico del paziente #1 con il relativo andamento insulinico iniettato rappresentato dalla Fig. 2.6b e le tre componenti PID viste separatamente in Fig. 2.6c:

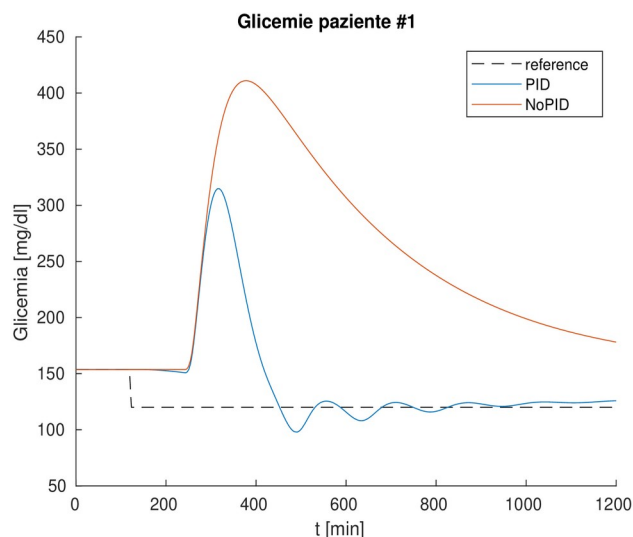


Figura 2.6a: Confronti fra andamenti glicemici del paziente numero 1 senza PID in rosso e con PID in blu.

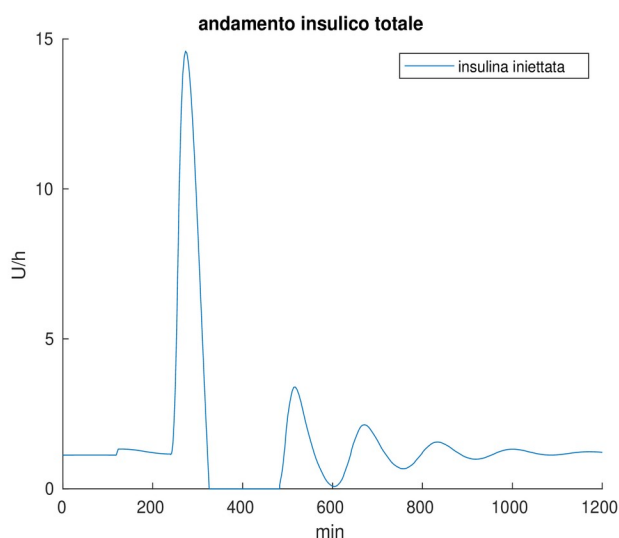


Figura 2.6b: Insulina iniettata al paziente data dalla somma delle tre componenti proporzionale, integrale e derivativa.

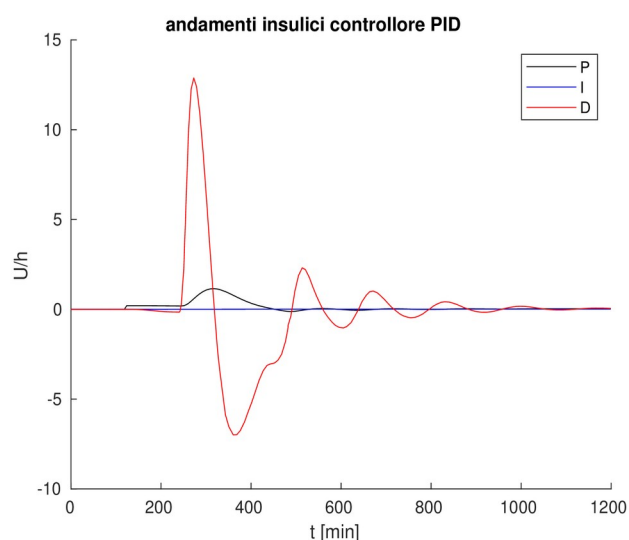


Figura 2.6c: Andamenti delle tre componenti del PID.

Dai grafici appena mostrati si potrebbe intuire che il tuning T1 possa funzionare bene, e quindi considerare il risultato come buono. Per avere conferma che l'algoritmo sia efficace, bisogna applicarlo a tutti e dieci i pazienti virtuali e analizzarne il risultato.

Una rappresentazione grafica del controllo glicemico associata ai diversi tuning può essere ottenuta usando una tecnica nota come Control Variability Grid Analysis (CVGA) [27]. Il CVGA fornisce una valutazione visiva e numerica della qualità nella regolazione glicemica nell'intera popolazione dei pazienti. Grazie a questa caratteristica, svolge un ruolo importante nella messa a punto degli algoritmi di controllo della glicemia a circuito chiuso e anche nel confronto delle loro prestazioni. Supponendo che siano disponibili, per ciascun soggetto, una serie temporale di valori glicemici misurati in un periodo di tempo specificato (ad es. 1 giorno), CVGA si comporta nel seguente modo: per ogni soggetto viene tracciato un punto con una coordinata x, BG minimo, e una coordinata y, BG massimo. Il punto viene inserito all'interno di un grafico dove, nell'asse delle ordinate e nell'asse delle ascisse abbiamo mg/dl come unità di misura. L'asse x risulta essere invertito poiché passa da 110 mg/dl (a sinistra) a 50 mg/dl (a destra) in modo che la regolazione ottimale si trovi nell'angolo inferiore sinistro del grafico. L'asse y ha come valore minimo 110 mg/dl e massimo 400 mg/dl. L'aspetto dei risultati forniti dai vari pazienti è una nuvola di punti situati in diverse regioni del piano x-y come in Figura 2.7, alle quali sono associate diverse qualità di regolazione glicemica spiegate nella Tabella 1.

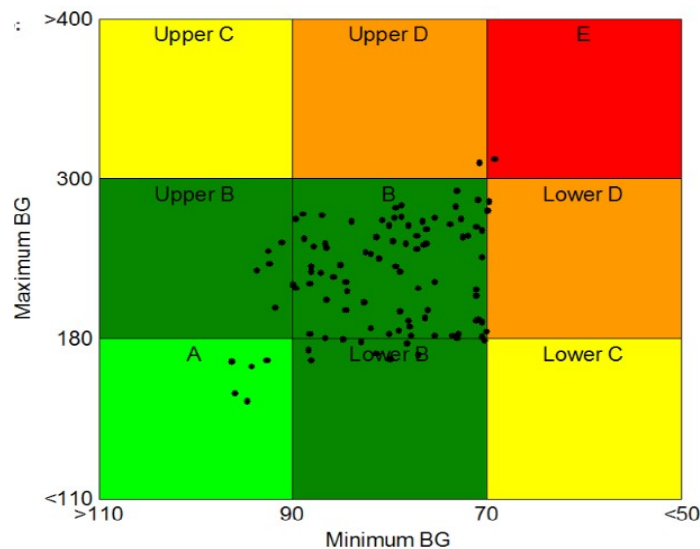


Figura 2.7: illustrazione del grafico CVGA suddiviso in nove parti.

A	Controllo accurato
Lower B	Deviazione benevola nell'ipoglicemia
B	Deviazione benevola
Upper B	Deviazione benevola verso l'iperglicemia
Lower C	Correzione eccessiva verso l'ipoglicemia
Upper C	Correzione eccessiva verso l'iperglicemia
Lower D	Mancata correzione verso l'ipoglicemia
Upper D	Mancata correzione verso l'iperglicemia
E	Controllo errato

Tabella 1: la colonna sinistra identifica le etichette con cui vengono identificate le regioni del CVGA, la colonna di destra contiene il significato di queste.

Applichiamo il $T1$ a tutti i pazienti e analizziamo il grafico fornito dalla funzione CVGA mostrato in Fig. 2.8:

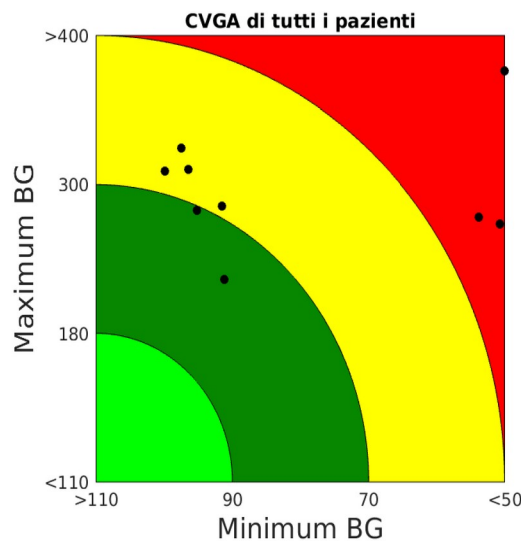


Figura 2.8: CVGA rappresentante le collocazioni dei pazienti nelle zone di diverso colore.

La maggior parte dei pazienti si trova in zona gialla e verde, cosa gradita, ma purtroppo, ci sono tre pazienti in zona rossa e tra l'altro un paziente manca all'appello, questo è un indicatore che il $T1$ non soddisfa a pieno le esigenze di progetto.

Risulta utile analizzare il comportamento glicemico di un paziente in zona rossa per capire cosa accade, ad esempio il paziente #9 presente in Fig. 2.9:

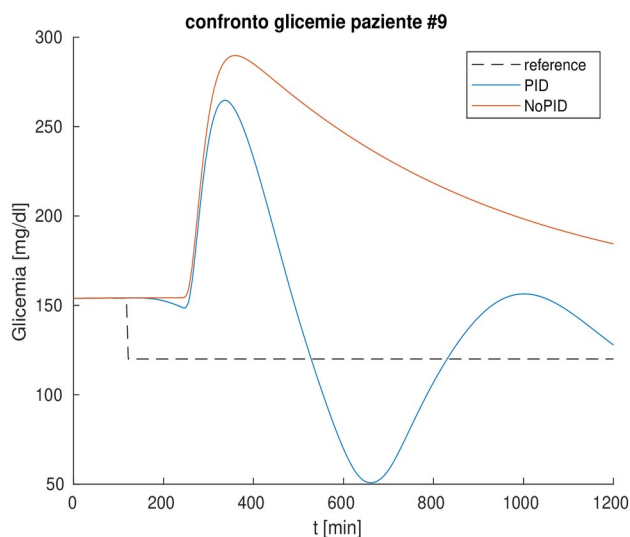


Figura 2.9: Confronti fra glicemia senza PID e con PID di un paziente prelevato dalla zona rossa. Si nota come il paziente non abbia per niente un andamento fisiologico.

Risulta essere evidente che trovarsi in zona rossa è una situazione assai rischiosa a causa della presenza di una ipoglicemia, circostanza nella quale il paziente presenta sintomi di confusione mentale, difficoltà a parlare e potrebbe addirittura anche morire, portando questo algoritmo a poter essere utilizzato solo in una prima fase preliminare ma non di certo come algoritmo definitivo.

◆ **Seconda procedura di tuning (T2)**

Questo secondo metodo di tuning, che verrà identificato come tuning T2, si basa sul lavoro di Steil et al [28]. Si tratta sempre un algoritmo di tipo iterativo, dove però i valori di partenza T_i e T_d vengono fissati. La procedura di tuning consiste poi nell’ eseguire un incremento di K_p di 10^{-3} , che termina non appena un valore del BG giunge sotto il valore limite di 90 mg/dl. A questo punto la procedura ricomincia, ma partendo dal valore di K_p preso nella penultima iterazione e quest’ultimo viene incrementato di 10^{-4} , fino al superamento del limite impostato. Infine, viene scelto come tuning ottimo quello associato al punto della CVGA che ha distanza minima dall’origine della griglia. Se gli andamenti glicemici non soddisfano le aspettative bisogna agire variando T_i e T_d e applicare nuovamente l’algoritmo.

Stail invece, come base per la messa a punto del tuning, utilizza uno dei parametri della “terapia standard” utilizzata dai diabetologi, il Fattore di correzione, CF . In genere il fattore di correzione, $CF=1800/TDI$ (fabbisogno insulinico totale), esprime di quanto cala la glicemia con 1 unità di insulina ultrarapida, utilizzato per calcolare il bolo correttivo.

La parametrizzazione dell’algoritmo di controllo PID (K_p, T_i, T_d) comincia nel fissare K_p a

$$K_p = \frac{1000 \cdot DIR}{factor \cdot T_d} \quad \text{con} \quad DIR = \frac{TDI}{BW}$$

dove T_d è stato impostato a 50 minuti quando il CGM legge una fase di decrescita del segnale, mentre $T_d = 66$ minuti, quando il CGM mira una fase di crescita. T_i invece, è stata impostata a 150 minuti durante la notte (dalle 22:00 alle 06:00) e durante il giorno a 450 minuti nella porzione di tempo rimanente.

Come nel caso precedente possiamo analizzare l’algoritmo T2 ad ogni sua iterazione, mostrando la prima e la seconda fase di ricerca dei parametri e successivamente anche gli andamenti CVGA cerchiando il valore ottimale.

Si prende in esame, come nel caso appena studiato, il paziente #1:

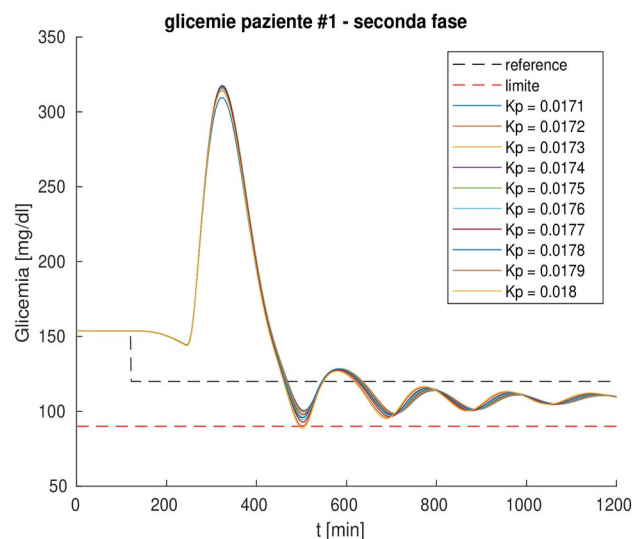
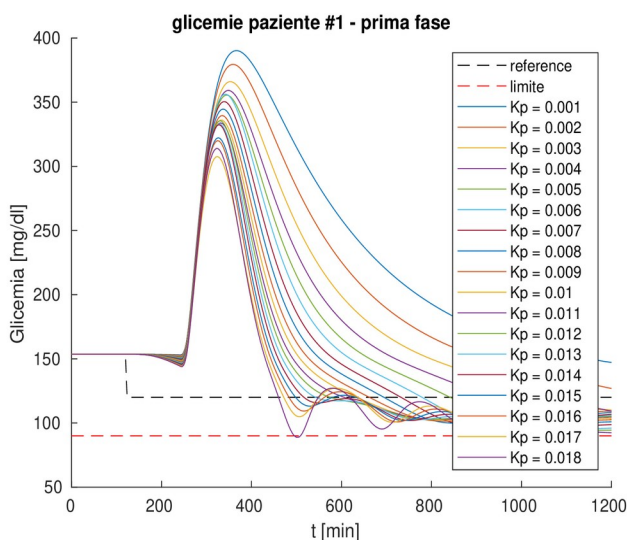


Figura 2.10a: Andamenti glicemici al variare dell’azione proporzionale nella fase 1 dell’algoritmo T2.

Figura 2.10b: Andamenti glicemici al variare dell’azione proporzionale nella fase 2 dell’algoritmo T2.

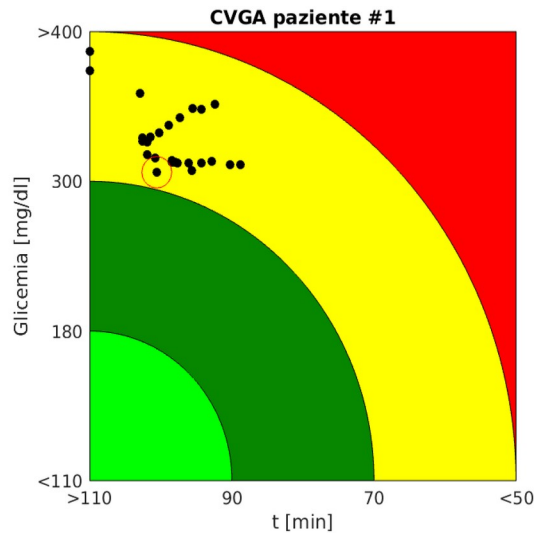


Figura 2.10c: CVGA del paziente numero 1 con K_p crescente. Notare come il paziente si collochi da iterazione a iterazione sempre più vicino alla coordinata (0,0), infine viene selezionata la posizione meno distante.

Dalla Fig. 2.10c, grazie al risultato ottenuto, ci si potrebbe fermare e mantenere come parametri di tuning questo tipo di set di valori T_i e T_d . Però, analizzando le glicemie del paziente nella Fig. 2.10b, queste presentano, da 450 minuti in poi, degli andamenti oscillatori che lentamente si vanno a smorzare. Purtroppo questi comportamenti si riflettono anche nell'andamento insulinico, e quindi, si vuole smussarli rendendoli più lineari. Si procede operando su T_i e T_d analizzando l'andamento glicemico migliore che soddisfi questo intento. La costante di tempo T_i viene fatta incrementare di 1350 ad ogni ciclo fino ad 6750, mentre T_d viene impostata 100 e portata a 500 incrementandola di 100 ad ogni iterazione.

Analizziamo il paziente #1 e applichiamo delle variazioni su T_i e T_d :

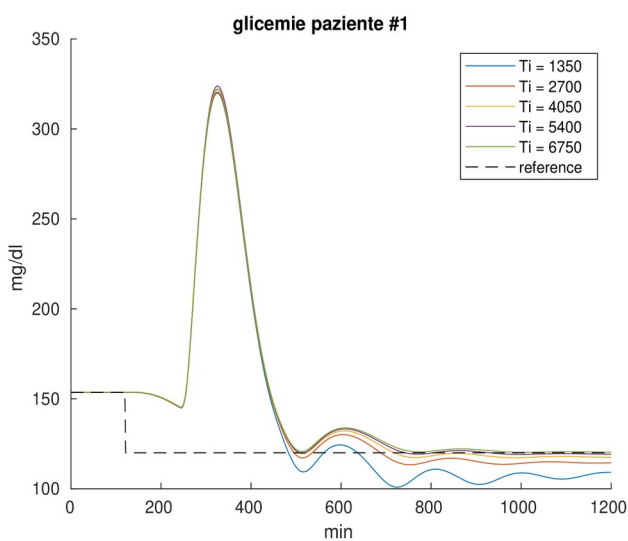


Figura 2.11a: Andamenti glicemici del paziente numero 1 all'aumentare di T_i .

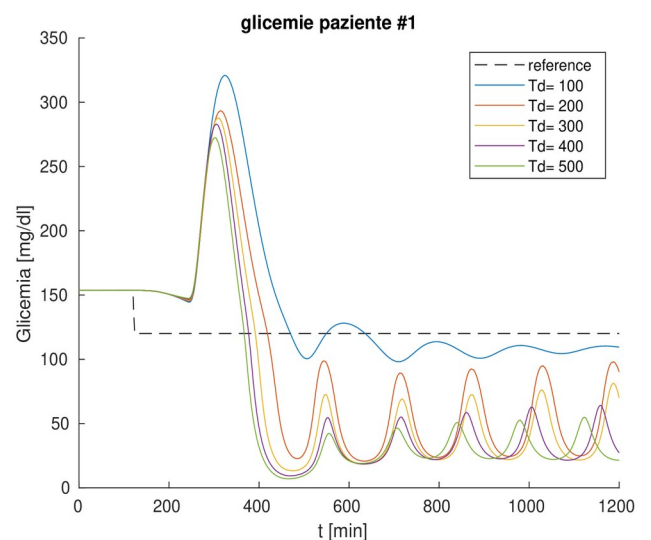


Figura 2.11b: Andamenti glicemici del paziente numero 1 all'aumentare di T_d .

Come è possibile constatare da Figura 2.11a, all'aumentare di T_i il BG rimane pressoché costante nella prima metà dell'esperimento, mentre nella seconda metà migliora sensibilmente diminuendo le oscillazioni. T_d , invece, al suo aumentare peggiora l'andamento generale del BG, anche se nella zona del massimo assoluto lo abbassa. I risultati si spiegano molto più rigorosamente facendo proprio riferimento alle formule sopra citate; infatti, all'aumentare di T_i stiamo diminuendo K_i , e quindi l'azione integrale, diminuendo l'azione integrale si diminuisce anche l'azione oscillatoria del segnale, in questo modo si traduce in un lieve abbassamento della somministrazione di insulina nella metà del tempo in poi comportandone un lieve innalzamento della glicemia del paziente.

Per la variazione di T_d , è logico attendersi gli andamenti mostrati nel grafico di Figura 2.11b. All'aumentare di T_d significa aumentare K_d (a parità di K_p), ovvero l'azione derivativa, la quale raggiunge valore massimo nell'intervallo di tempo tra 200 e 400 minuti, comportando una somministrazione della dose insulinica maggiore nel paziente, e quindi, un abbassamento glicemico che successivamente rimarrà basso a causa della elevata quantità di insulina.

Fissati i parametri $T_d = 100$ e $T_i = 4050$ si prosegue con i relativi grafici di insulina e glicemia del paziente #1:

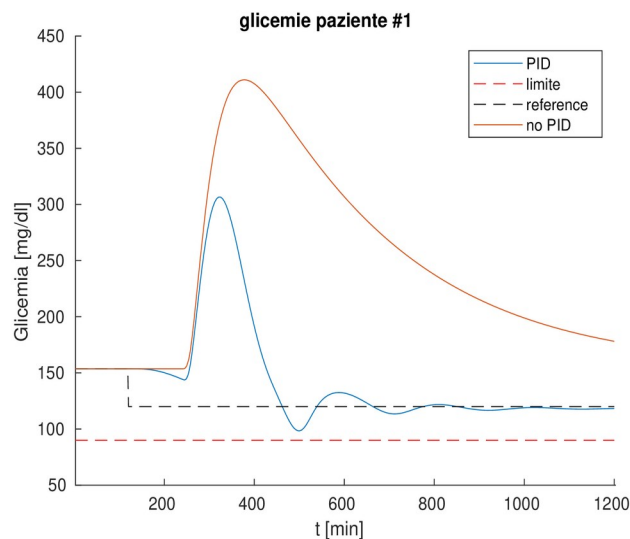


Figura 2.12a: confronti fra glicemia con l'utilizzo del PID con nuovo Tuning e senza.

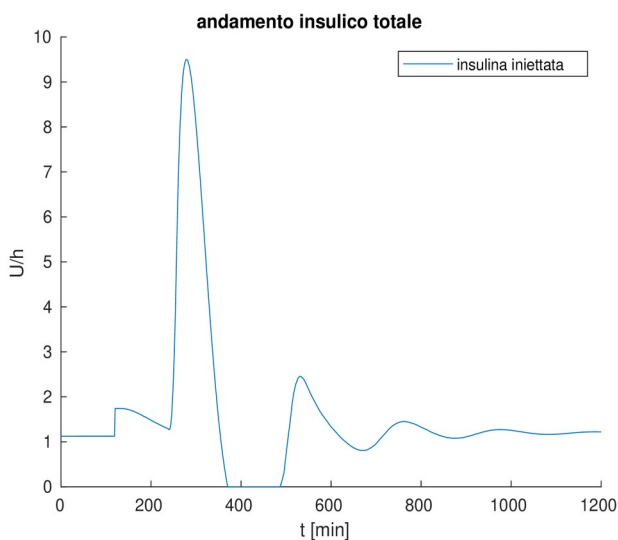


Figura 2.12b: Insulina iniettata al paziente numero 1, leggermente più aggressiva della figura 2.6b.

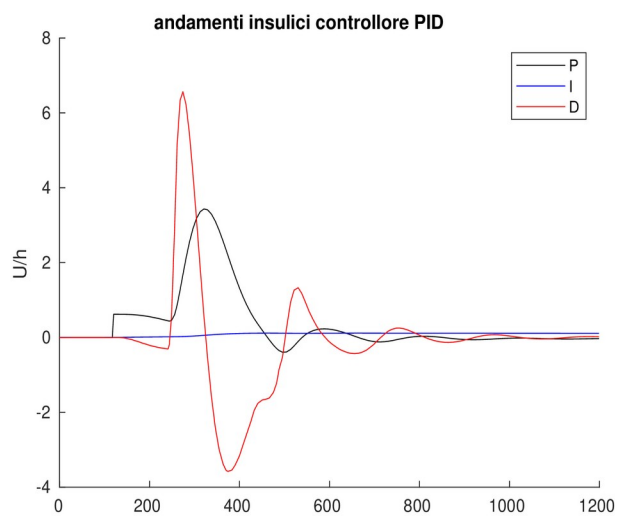


Figura 2.12c: Andamenti delle componenti del PID, pure qui sale l'evidenza della meno aggressività della figura 2.6c.

Attraverso i ragionamenti effettuati si è ottenuto un buon andamento, leggermente migliore del T1. Bisogna anche riscontrare come l'azione proporzionale stia maggiormente lavorando e di conseguenza tutte le altre tre, cosa che nel T1 non accadeva, ma operava esageratamente l'azione derivativa portando poi ad una oscillazione sia insulinica che glicemica dalla seconda metà temporale in poi.

Pertanto, trovati i valori di Td e Ti che rispondono al meglio alle esigenze, è giunto l'ultimo punto di questa analisi dell'algoritmo T2, ossia l'applicazione a tutti i dieci pazienti mostrata nella seguente figura:

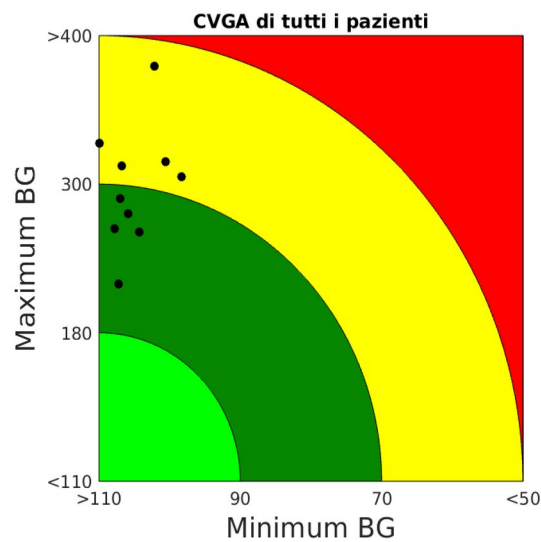


Figura 2.13: CVGA di tutti i pazienti con i nuovi parametri.

Possiamo confermare che il tuning T2 funziona molto bene, si hanno tutti i pazienti non in zona rossa, il che si traduce da un punto di vista pratico come un netto miglioramento dell'andamento glicemico medio del paziente diabetico comportandone un minor rischio alla salute dello stesso.

T1 e T2 a confronto e conclusioni

Dai risultati ottenuti, traspare che l' algoritmo T2 è migliore del T1, questo è dimostrabile dalle immagini che seguono:

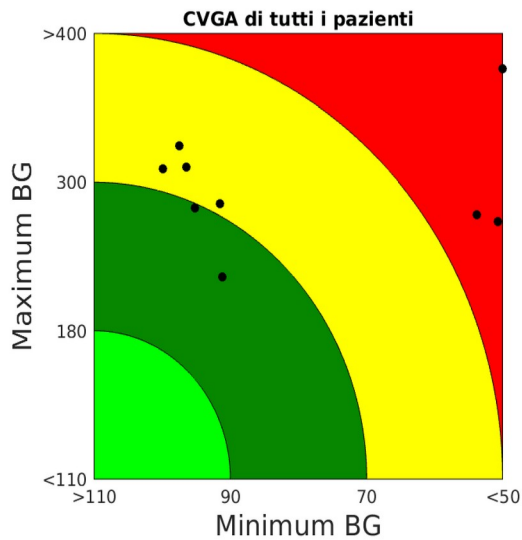


Figura 2.14a: CVGA applicando il Tuning T1.

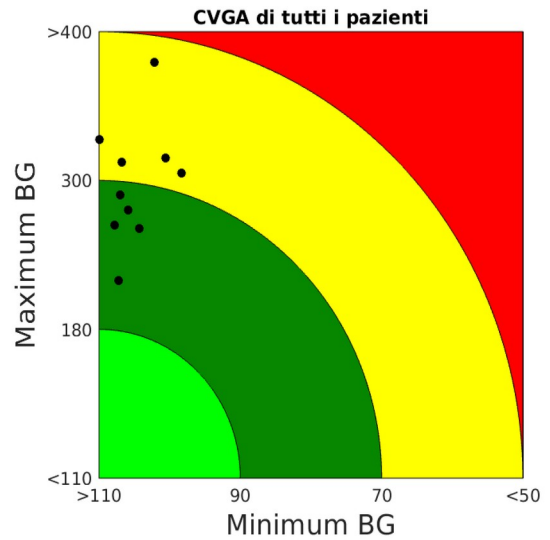


Figura 2.14b: CVGA applicando il Tuning T2.

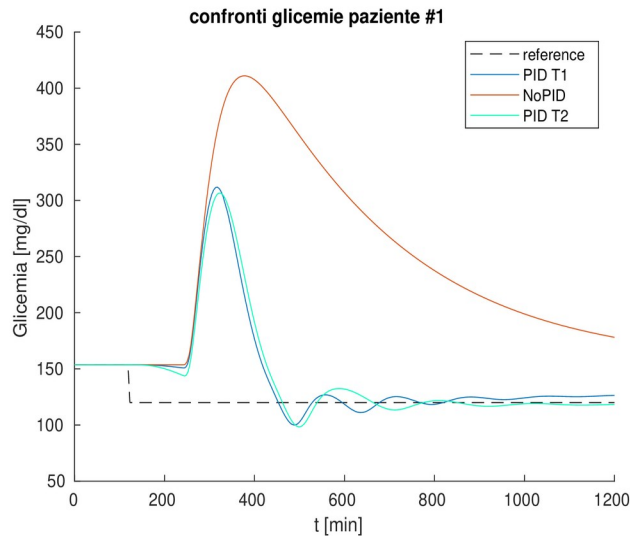


Figura 2.14c: Confronti fra glicemie del paziente numero 1, in azzurro il tuning T2, in blu il tuning T1 e in rosso glicemia senza l' utilizzo del PID.

Presi a confronto le CVGA di tutti i pazienti e le glicemie del paziente #1 con i due diversi tuning, risulta innegabile che T2 sbaraglia T1 sia nel CVGA sia nei confronti fra le glicemie. Questo confronto è importante perché dimostra come la regolazione dei parametri in maniera indipendente non porti a buoni risultati. Manipolare solamente la parte proporzionale, mantenendo le altre fisse a zero, comporta che questa darà un contributo maggiore perché si prenderà a “carico” di tutta l'azione del controllo, rendendo le altre molto più deboli. Facendo invece un tuning contemporaneo

di tutte e tre, aumentano le probabilità di trovare un tuning dove le tre componenti cooperino efficacemente insieme.

Si può dunque concludere che il tuning T1 fa parte delle cose da non fare nella regolazione di un PID mentre il tuning T2 consente invece di raggiungere il successo.

2.3 PID discreto senza azione di Feedforward

L'algoritmo di controllo per un pancreas artificiale appena progettato opera nel dominio di valori continuo. Le misure di glicemia e la successiva somministrazione di insulina avvengono ogni 5 μ sec, implicando un evidente ostacolo da un punto di vista costruttivo perché, nella realtà il controllore preleva informazioni da un CGM che opera con un passo di campionamento di 5 minuti. Per cui, bisogna effettuare un ulteriore passo in avanti per rendere questo dispositivo implementabile, ovvero operare con un PID discreto, così facendo il controllore opera su una discretizzazione della griglia temporale, prelevando le informazioni dal BG ogni cinque minuti.

In questa seconda fase di progetto la scaletta usata per conseguire un PID discreto con i suoi relativi parametri, è la medesima utilizzata per il PID continuo, con la differenza che in questo caso sappiamo a priori quale tuning utilizzare ovvero il tuning T2.

Si comincia dunque con l'algorithm design, che in questo caso consiste nello sostituire i blocchi di derivazione, e integrazione continui con blocchi che eseguono le medesime operazioni ma a tempo discreto.

Lo schema utilizzato viene mostrato in Fig. 2.15.

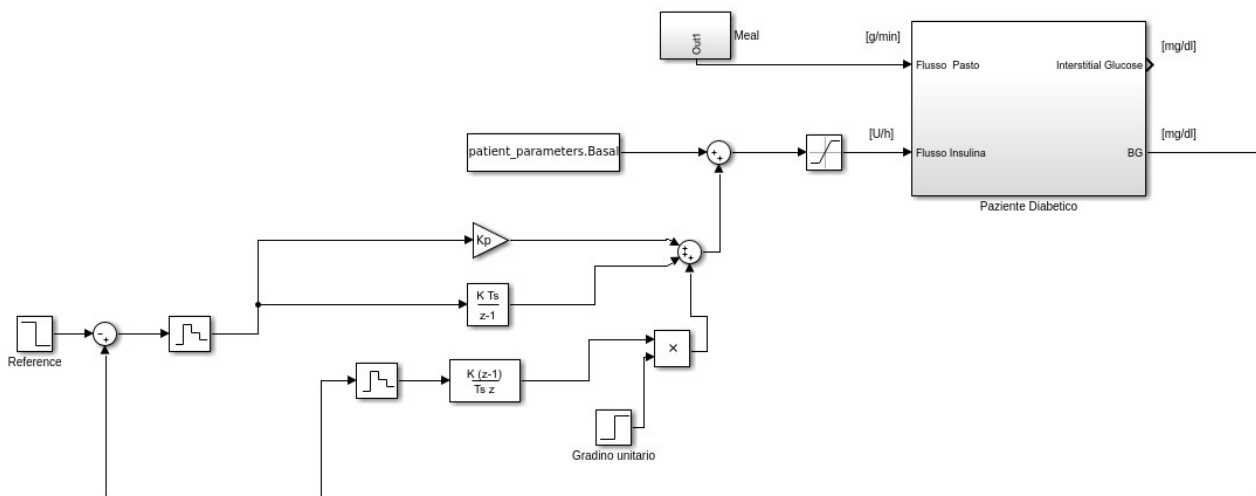


Figura 2.15: Architettura del PID utilizzata nel caso di tempo a valori discreti.

Si può notare che è stato inserito un gradino unitario, questo viene impostato a zero nei primi dieci minuti e a uno per tutto il tempo rimanente. Il motivo di questo nuovo componente è dovuto al blocco derivativo, che fornisce in uscita un impulso di ampiezza non trascurabile per un breve intervallo di tempo proprio nei primi dieci minuti, volendo si poteva risolvere il problema impostando la condizione iniziale del blocco derivatore al valore di glucosio basale del paziente anziché a fissarlo a zero. Se questo impulso venisse reso partecipe alla somma delle tre componenti del controllore si potrebbe compromettere la dinamica dell'insulina; perciò, risulta essere molto utile la sua eliminazione.

Come noto, una volta identificata la struttura di lavoro, il passo successivo è l'identificazione dei parametri, che avviene applicando l'algoritmo T2, dove T_i e T_d rimangono invariati, fornendo i seguenti risultati per il paziente #1:

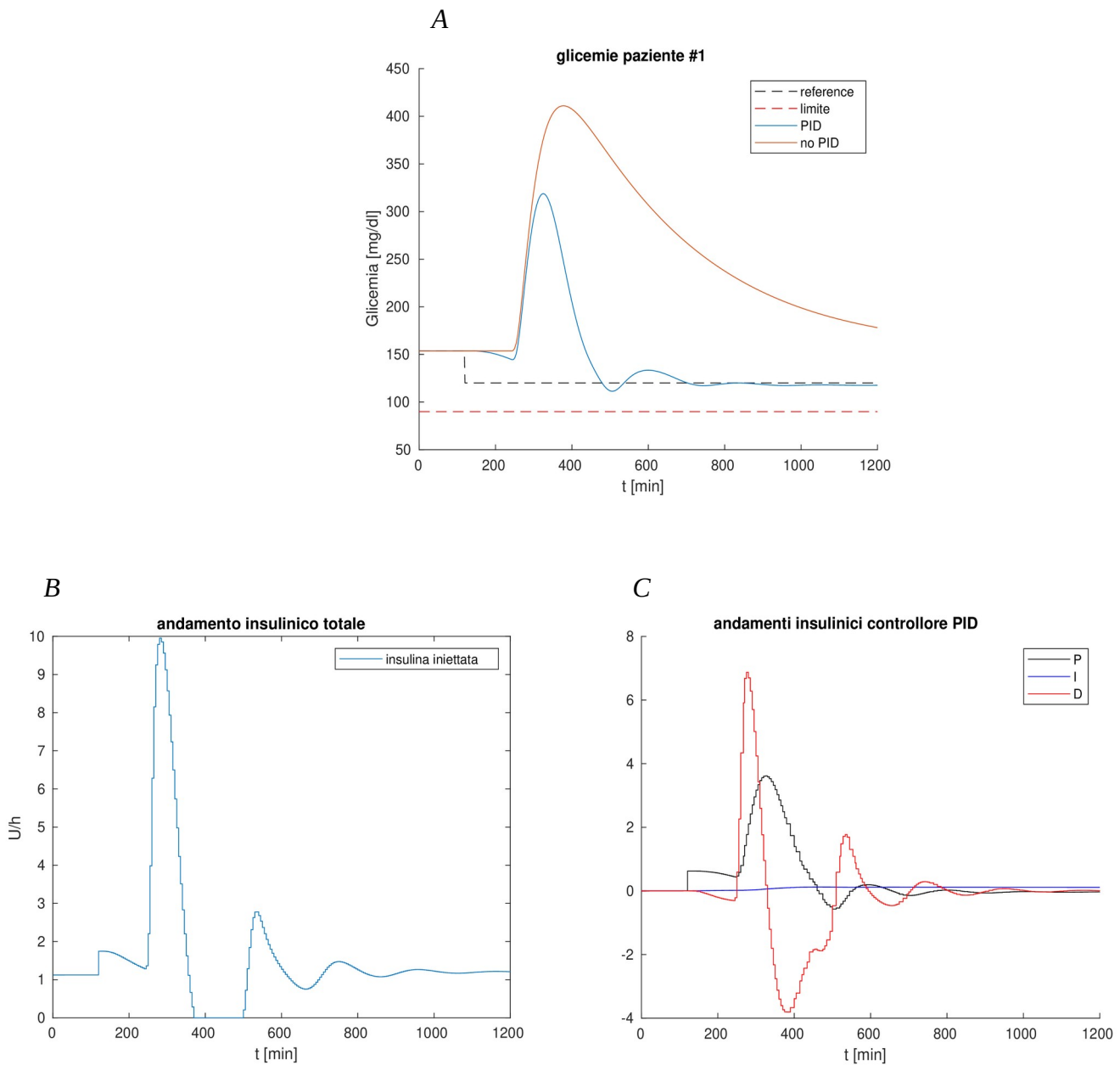


Figura 2.16: A – Confronto fra glicemie del paziente numero 1 con (in blu) e senza (in rosso) PID. B – Insulina infusa al paziente visibilmente con tempistiche discrete. C – Andamenti delle tre azioni PID discretizzate.

Dalle immagini di Fig. 2.16 l'andamento glicemico e insulinico si presentano discretizzate e quindi non danno alcun tipo di problematiche permettendo di continuare senza intoppi all'applicazione del T2 con tutti i pazienti:

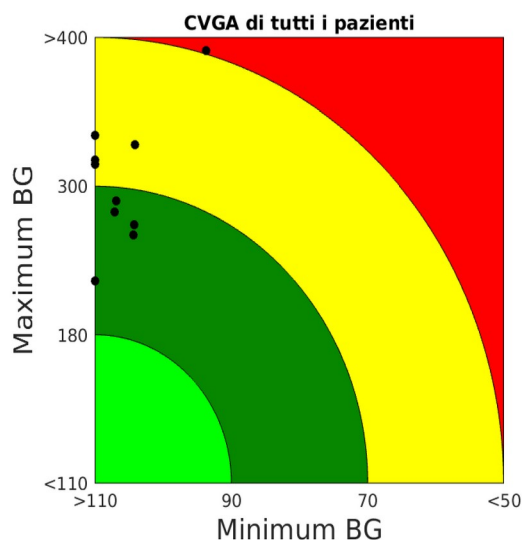


Figura 2.17: CVGA di tutti i pazienti a tempo discreto

Si può notare come un paziente risulta essere nella regione di colore rosso, si tratta del paziente #6. L'obiettivo di questo problema di controllo è portare tutti i pazienti almeno in zona gialla per evitare di compromettere la salute del paziente, perciò bisogna procedere con la risoluzione di questo problema.

Tale problematica fa riferimento alla regolazione dei parametri di bilancio T_i e T_d , che evidentemente non sono favorevoli. Per sciogliere questo nodo è necessario analizzare il BG del paziente #6, mostrato in Fig. 2.18:

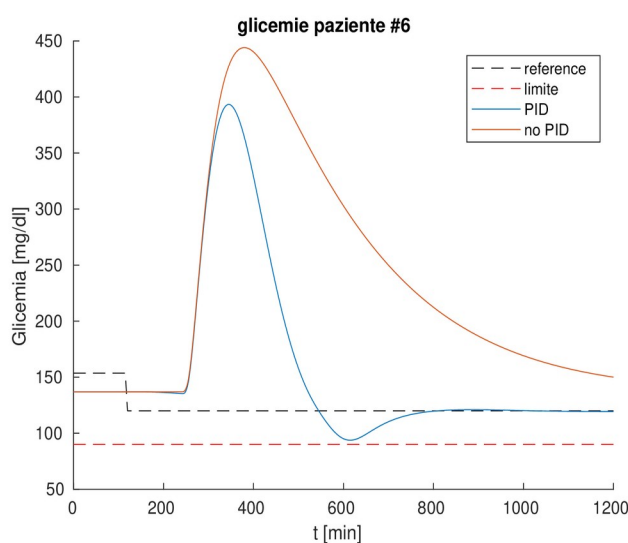


Figura 2.18: Glicemie del paziente numero 6 con e senza PID, il picco glicemico con PID è ancora troppo elevato.

Risulta evidente come la questione sia riuscire ad abbassare il picco glicemico con PID che compare nell'intervallo di tempo circa tra il minuto 290 e il minuto 410 dell'esperimento.

In questo modo, ci si dovrebbe posizionare all'interno della zona gialla. Per svolgere questo compito bisogna ragionare in termini di insulina, dove questa deve ragionevolmente aumentare, così facendo si abbassa la glicemia, ragion per cui bisogna osservare l'andamento insulinico totale per avere una panoramica generale e successivamente le tre azioni che compongono il PID in modo da poter capire su quale di queste tre bisogna lavorare.

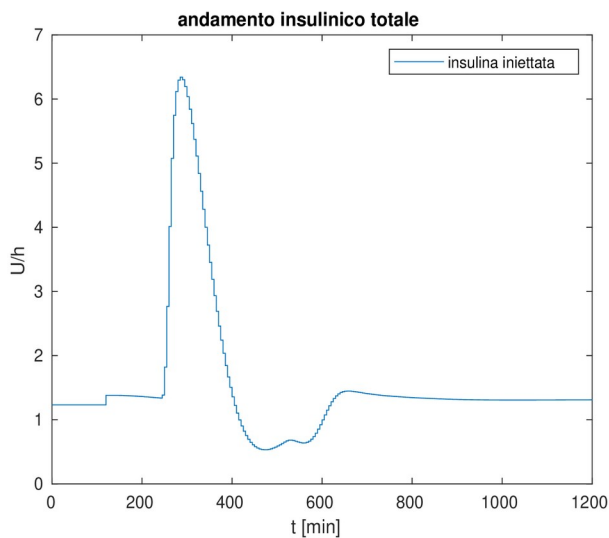


Figura 2.19a: Insulina iniettata al paziente numero 6.

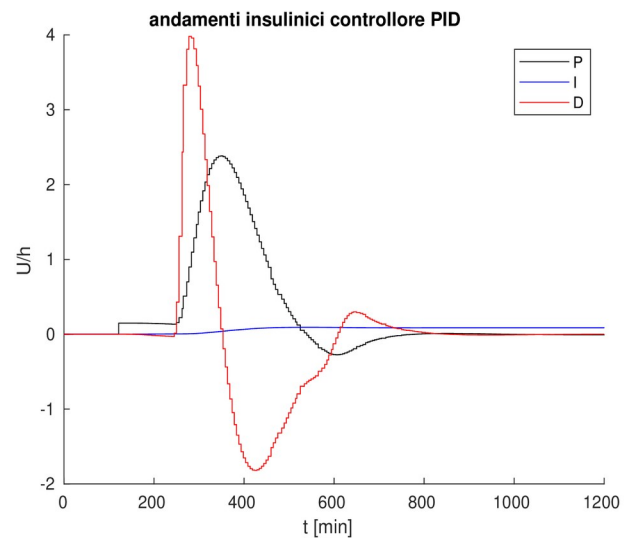


Figura 2.19b: Andamenti delle tre componenti del PID relative al paziente numero 6.

Ispezionando l'andamento insulinico totale nell'intervallo di tempo di interesse vogliamo aumentare l'insulina. Grazie al grafico delle tre azioni, si capisce su quale delle tre componenti conviene agire. Procediamo quindi rafforzando l'azione derivativa, ponendo T_d , invece di 100, pari a 200. In questo modo ci si aspetta un raddoppio di quest'ultima andando conseguentemente ad aumentare l'insulina nel picco di interesse.

Si procede con l'algoritmo T2 e si verifica, sfruttando la Fig. 2.20, se il ragionamento appena citato funziona oppure no:

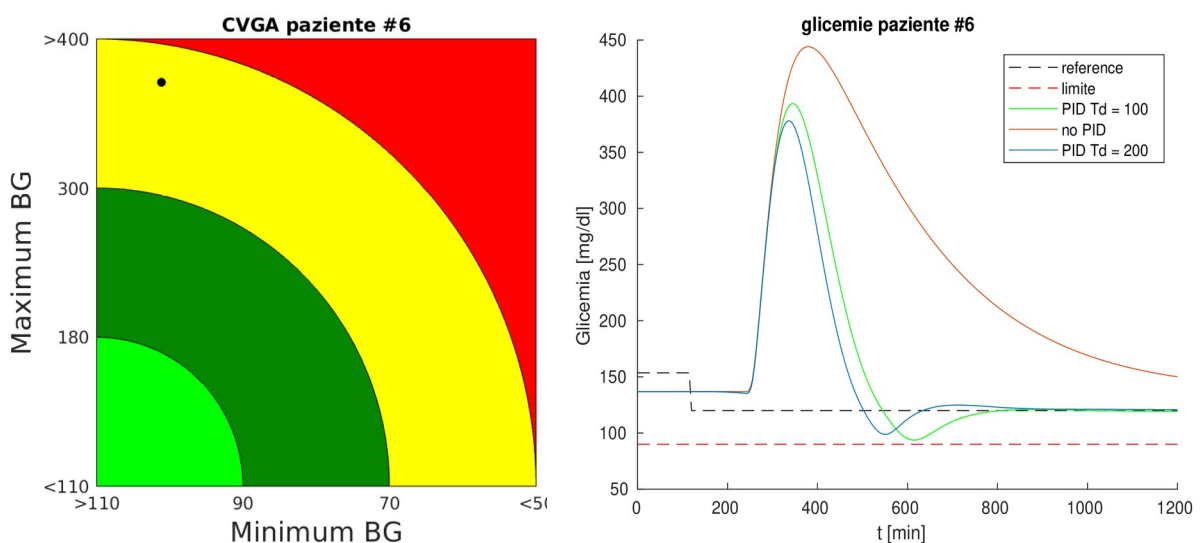


Figura 2.20: A sinistra il CVGA del paziente numero 6, notevolmente migliorato dalla Fig. 2.17 e a destra il confronto delle glicemie con $T_d = 100$ (in verde) e $T_d = 200$ (in blu) con quest'ultima notevolmente migliorata rispetto al caso precedente.

Secondo quanto detto si è risolto il problema del paziente #6. In più, oltre che a spostare il paziente in zona gialla, si è anche ottenuto un percepibile miglioramento di quest'ultimo nel suo andamento glicemico complessivo.

È possibile anche confermare tramite la Fig. 2.21 che l'azione insulinica derivativa si è comportata come stimato in precedenza, infatti è raddoppiata, come dimostrano i valori massimi delle azioni derivate mantenendo le altre due componenti circa inalterate:

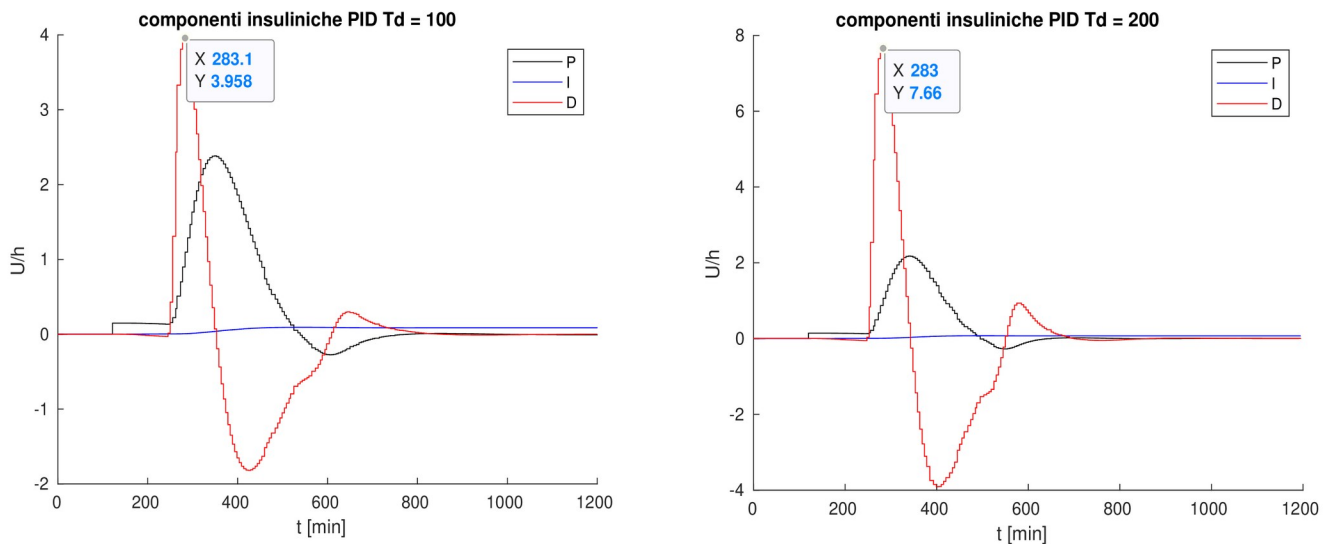


Figura 2.21: A sinistra l'andamento delle azioni PID con azione derivativa presente un picco massimo di 3.958, mentre a destra i medesimi andamenti ma con un picco nell'azione derivativa pari a 7.66, causa del raddoppio dell'azione derivativa.

Non rimane altro che verificare se questa nuova impostazione delle costanti di tempo non vada a penalizzare gli altri pazienti, eseguendo un confronto fra il CVGA con T_d pari a 100 e T_d a 200 come mostrato in Fig. 2.22 si può mostrare:

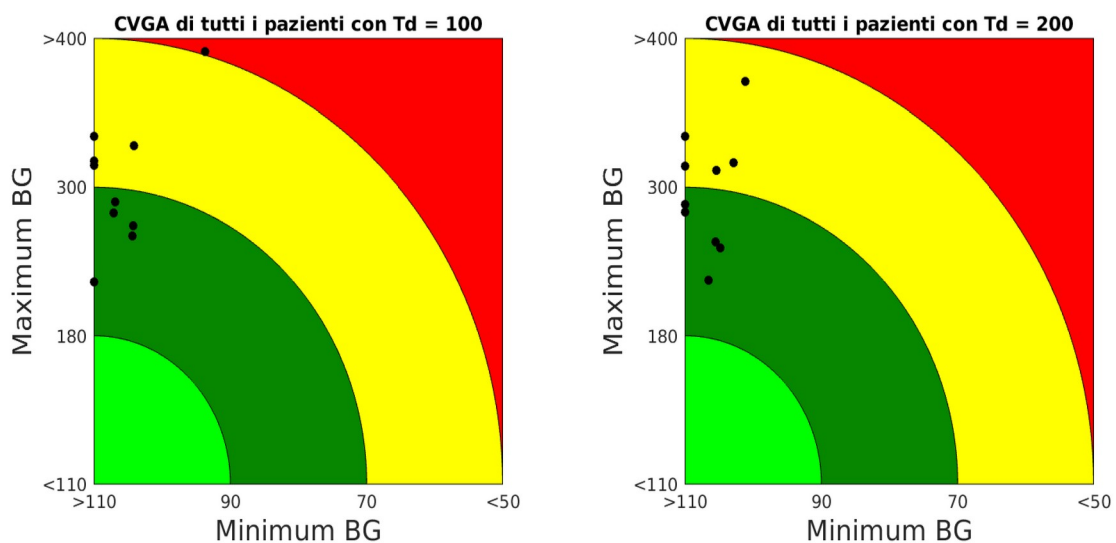


Figura 2.22: Confronti con T_d pari a 100 a sinistra e T_d pari a 200, molto facile da notare il miglioramento nel CVGA con quest'ultimo T_d .

si può concludere che questa modifica del parametro Td non ha penalizzato gli altri pazienti, anzi in alcuni casi gli ha anche migliorati, confermando così i risultati per Td pari a 200.

Regressione Lineare

Come visto fino ad ora il problema di trovare i parametri che permettano di ottenere dei buoni andamenti glicemici non è banale e tanto meno risulta una procedura pratica e sicura nei pazienti reali, a causa delle numerose iterazioni per trovare Kp . Tuttavia, è legittimo aspettarsi che i valori Kp trovati possano avere delle correlazioni con i parametri della terapia tradizionale come ad esempio CR , CF , TDI e tanti altri, che sono informazioni note a priori [29]. Proseguendo su questa pista si sta ipotizzando che il parametro Kp ottimo, che possiamo chiamare Kp_{opt} possa essere una funzione, f , dei dati demografici del paziente:

$$Kp_{opt}(p) = f(CF(p), CR(p), TDI(p), \dots) + e(p)$$

La variabile e nell'equazione precedente indica l'errore di modello associato al paziente stesso (p). Se si conoscesse tale funzione f e l'errore si potrebbe calcolare per ogni paziente il relativo Kp_{opt} associato al paziente p -esimo, purtroppo l'errore associato ad ogni paziente non è noto, ma questo non impedisce di trovare un $Kp_{sub-opt}$ che sarà un valore vicino a quello di nostro interesse.

In questo caso ci viene comodo calcolare la funzione f attraverso la regressione lineare, ovvero una relazione tra variabile dipendente Kp_{opt} , variabili indipendenti o regressori, parametri della terapia del diabete e l'errore statistico:

$$\begin{aligned} Kp_{opt}(p) &= \underbrace{\beta_0}_{\text{costante}} + \beta_1 CF(p) + \beta_2 CR(p) + \beta_3 TDI(p) + \dots + e(p) \\ &= \underbrace{[1 \quad CF(p) \quad CR(p) \quad TDI(p) \quad \dots]}_{\varphi(p) \text{ vettore dei regressori}} \underbrace{\begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \end{bmatrix}}_{\text{vettore dei parametri } \theta} + e(p) \\ &= \varphi(p) \theta + e(p) \end{aligned}$$

con questa versione scelta dei regressori f è una funzione lineare dei parametri CF , CR (rapporto insulina/carboidrati corrispondente al numero di grammi di carboidrati che coprirà 1 unità di insulina ad azione rapida) e TDI . Si può anche pensare di applicare una trasformazione non lineare dei regressori e poi combinare linearmente i regressori trasformati. ad esempio:

$$\varphi = [1 \quad \log(CF(p)) \quad e^{CR(p)} \quad \sin(TDI(p)) \quad \dots]$$

In questo modo $Kp_{opt}(p)$ risulterebbe data da:

$$Kp_{opt}(p) = \underbrace{[1 \quad \log(CF(p)) \quad e^{CR(p)} \quad \sin(TDI(p)) \quad \dots]}_{\varphi(p) \text{ vettore dei regressori}} \underbrace{\begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \end{bmatrix}}_{\text{vettore dei parametri}} + e(p)$$

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

Dunque, si sta eseguendo ancora una regressione lineare perché la funzione f è non lineare rispetto ai parametri demografici ma lineare rispetto ai parametri. Questo comporta che per la stima dei parametri θ si può utilizzare il metodo dei minimi quadrati:

$$Kp_{opt}(p) = \varphi(p)\theta + e(p)$$

$$\begin{bmatrix} Kp_{opt}(1) \\ Kp_{opt}(2) \\ \vdots \\ Kp_{opt}(n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varphi(1) \\ \varphi(2) \\ \vdots \\ \varphi(n) \end{bmatrix} \theta + \begin{bmatrix} e(1) \\ e(2) \\ \vdots \\ e(n) \end{bmatrix}$$

$$Kp_{vect} = \varphi\theta + e_{vect} \Rightarrow \hat{\theta} = (\phi^T \phi)^{-1} \phi^T Kp_{vect}$$

dalle formule elencate possiamo ottenere i parametri stimati $\hat{\theta}$ in modo molto semplice, impostando l'errore pari a zero.

La scelta del vettore φ che verrà applicata per questo studio sarà questa:

$$\varphi = [1 \quad \log(basal \ insulin) \quad \log(CR)]$$

Siamo giunti alla fine della regressione perché manca solo da applicare un'analisi inversa per analizzare se i nuovi $Kp_{sub-opt}$ appena calcolati sono accettabili:

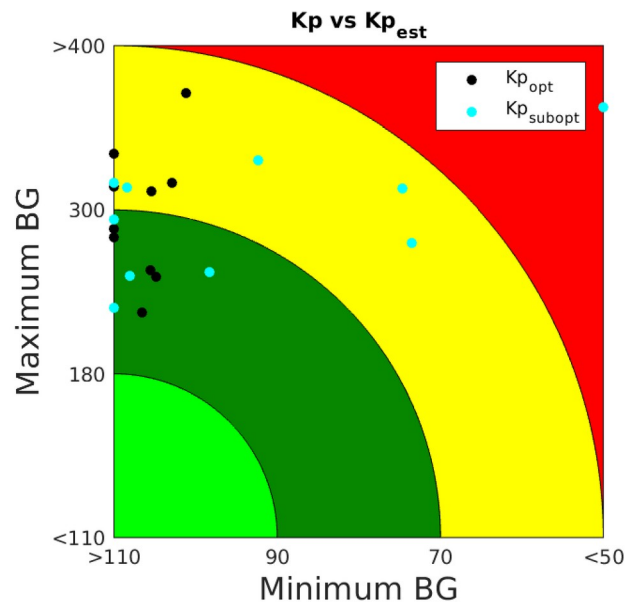


Figura 2.23: Si mostrano le posizioni dei pazienti con i Kp calcolati tramite algoritmo (in nero) e quelli ottenuti tramite la regressione lineare (in azzurro).

In questo modo utilizzare un modello di regressione permette di evitare la fase di tuning iterativo quando arriva un nuovo paziente, rendendo l'algoritmo applicabile direttamente in vivo.

Il risultato ottenuto è accettabile per la maggior parte dei pazienti, tranne per uno che si colloca in zona rossa, precisamente il #6. Questo accade perché il $Kp_{sub-opt}$ è troppo alto, fornendo così troppa insulina al paziente portandolo in ipoglicemia.

Nonostante tutti i tentativi non si è riuscito a portare il paziente #6 in zona gialla senza applicare delle iterazioni sul paziente stesso, concludendo che la risposta ottenuta non è particolarmente soddisfacente perché costringe a fare un aggiustamento a posteriori dopo aver già portato danni al paziente. Per risolvere questo problema di regressione e per migliorare tutti gli andamenti glicemici si può agire a monte aggiungendo l'azione di feedforward.

2.4 PID discreto con azione di Feedforward

A causa delle problematiche viste precedentemente si vuole trattare una versione più avanzata del PID discreto, un controllore con azione di feedforward. Questo nuovo concetto appena introdotto fa sì che ci sia una leggera variazione all'algorithm design:

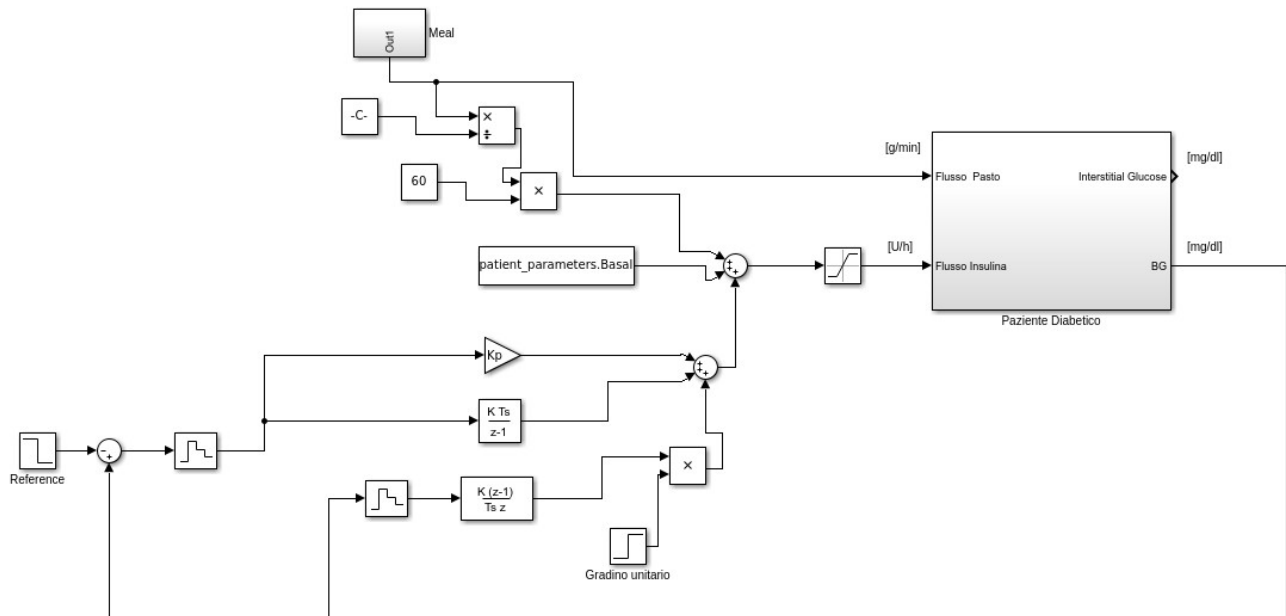


Figura 2.24: Impostazione schematica del PID con azione di Feedforward.

Si tratta, dunque, di aggiungere un'ulteriore componente all'insulina che riceve il paziente, e questa si presenta in un tempo, durata e ampiezza ben precisi. Si tratta di un gradino di ampiezza pari a *meal* diviso per il *CR*, di durata pari al tempo impiegato dal paziente per ricevere il *meal* e che si presenta proprio quando si presenta quest'ultimo. Questo bolo insulinico pari a $meal/CR$ è molto simile al bolo insulinico prandiale che, secondo la terapia standard open-loop, i pazienti si auto-somministrano prima di eseguire un pasto. La sua funzione è molto semplice, ovvero si aumenta l'insulina in modo proporzionale alla quantità di carboidrati che riceve il paziente durante il pasto. Questo implica un abbassamento del picco glicemico perché informa il sistema di un aumento di glucosio. Dal momento che si è aggiunta una nuova componente, ci si può aspettare che cambieranno i valori impostati dal tuning utilizzati precedentemente, ma i processi di stima di questi rimangono invariati. Dalla teoria si può prevedere che tale gradino di insulina comporterà al PID di operare non più con valori molto grandi di K_p e tanto meno con azione derivativa forte (se non impostati da noi), proprio perché il feedforward darà un forte contributo. Per assurdo, se il feedforward fosse troppo forte, il controllore dovrebbe svolgere il compito di annullare l'insulina subito dopo il feedforward, piuttosto che farla aumentare. Per una prima analisi si applicano gli stessi valori di tuning visti precedentemente, pur sapendo che non andranno mai bene, però sono importanti sul comprendere quali saranno le future mosse da eseguire.

Procediamo con l'analisi del paziente #1 con $T_i = 200$ e $T_d = 25$:

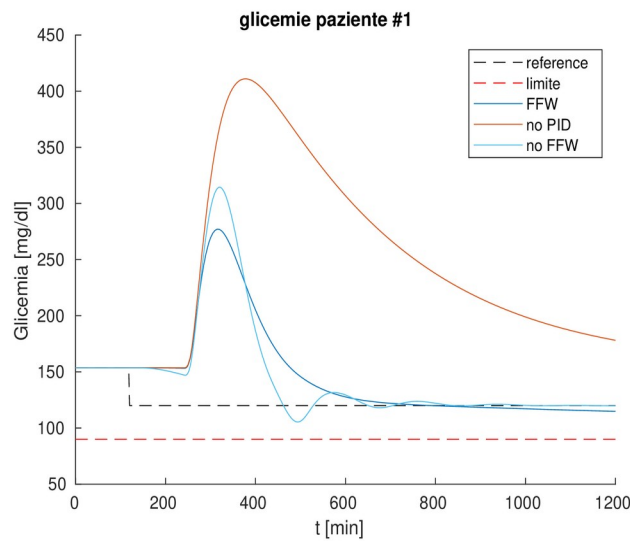


Figura 2.25: Confronto fra glicemia del paziente numero 1 con (in blu) e senza (in azzurro) azione di Feedforward, decisamente migliore quest'ultima.

In Figura 2.25 vengono confrontati, l'andamento glicemico con e senza feedforward con $T_i = 4050$ e $T_d = 200$, evidenziando proprio la netta superiorità di questa tecnica rispetto a quella già vista. Mostriamo anche gli andamenti insulinici:

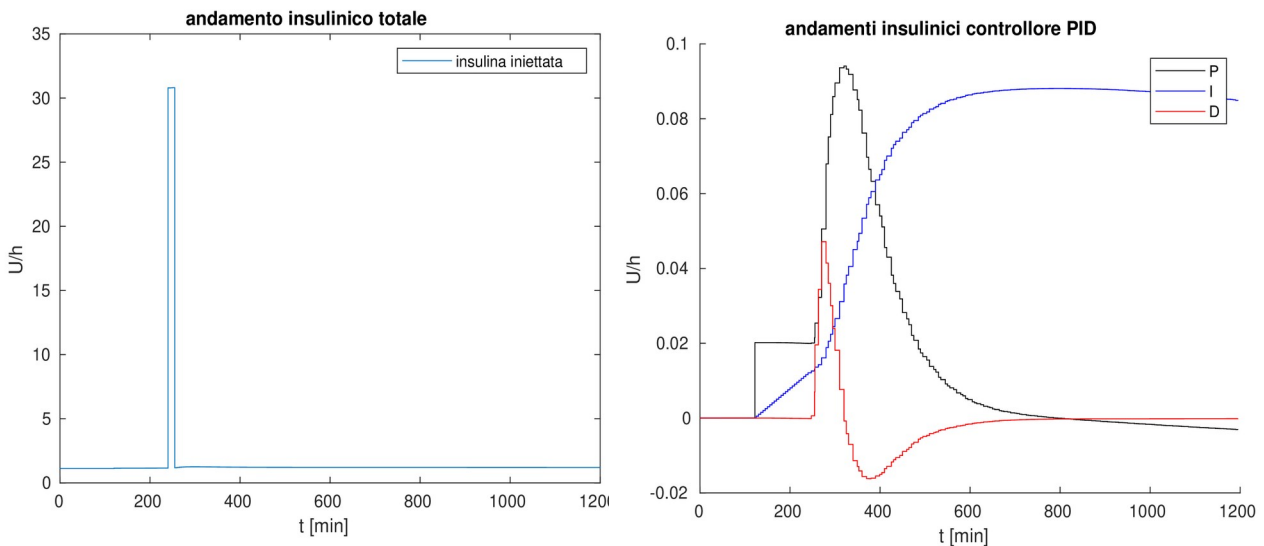


Figura 2.26: A sinistra l'andamento insulinico totale ricevuto dal soggetto mentre a destra le componenti del PID.

Questi ultimi rispecchiano proprio quanto detto pocanzi, la componente feedforward si presenta come un gradino ampio e che ne fa da padrona al flusso di insulina inoculata, il PID aiuta, ma non con la medesima presenza vista precedentemente. La componente principale risulta essere quella integrativa, che ha molta importanza nella seconda metà del segnale in poi, andandolo a stabilizzare il più possibile vicino al segnale di riferimento. Bisogna comunque considerare che i valori che assumono le componenti del PID sono molto bassi rispetto al controllare senza azione di

feedforward. Il tuning proposto può ulteriormente essere migliorato come segue. Se si rinforza l'azione derivativa possiamo abbassare ulteriormente la glicemia. Non bisogna però tralasciare la componente integrativa, che deve diminuire leggermente, altrimenti la coda potrebbe scendere rapidamente non seguendo più il segnale di riferimento. Con le componenti di bilancio pari a $Ti = 500$ e $Td = 800$ si ottiene:

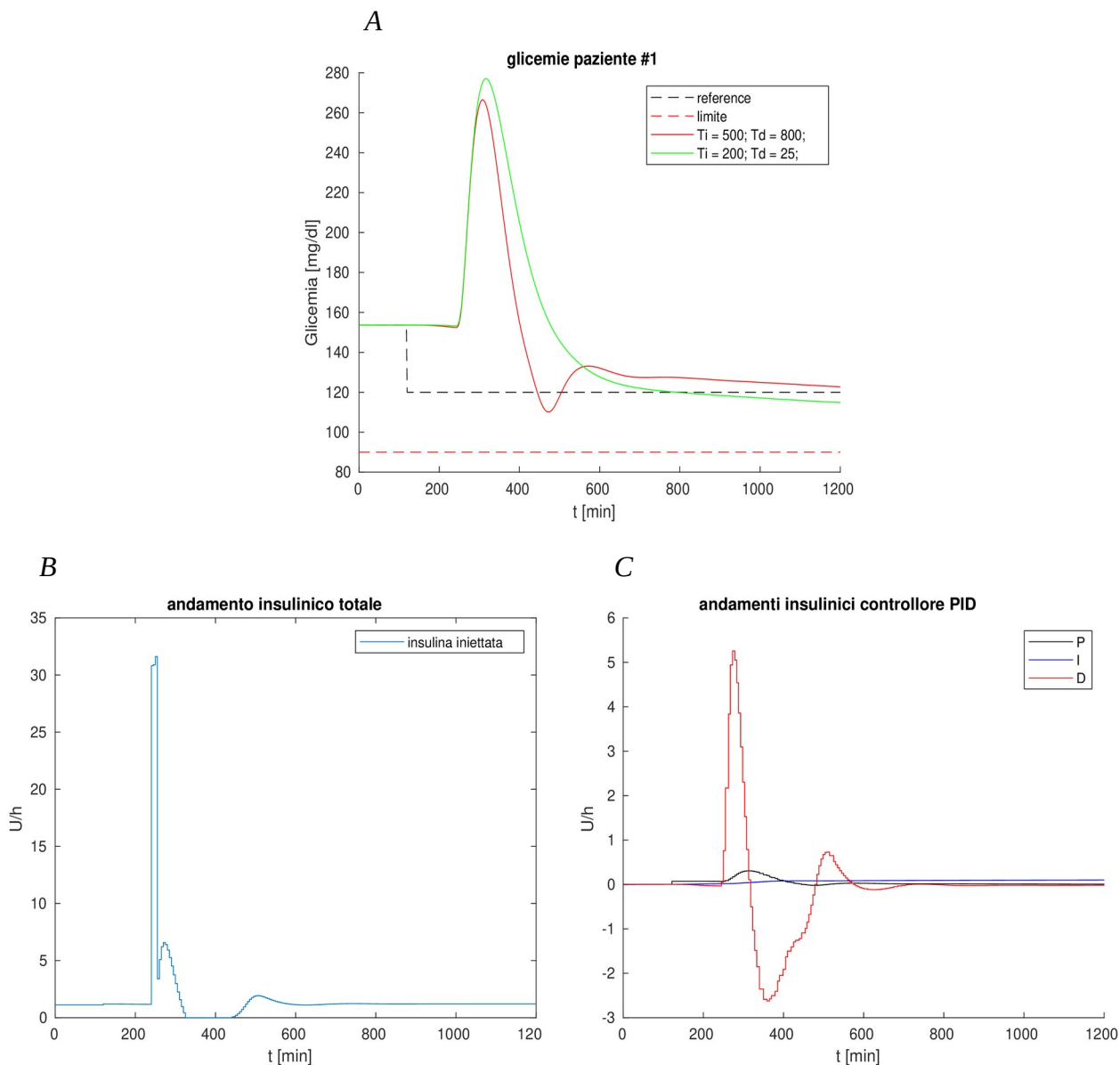


Figura 2.27: A – Confronto fra glicemie diminuendo la componente integrale ed aumentando l'azione derivativa. B – Insulina infusa al paziente con questa nuova configurazione dei parametri $Ti = 500$ e $Td = 800$. C – Andamenti delle tre azioni PID, notare come l'azione derivativa sia molto più presente rispetto alle altre due.

risulta evidente il miglioramento con questi nuovi parametri di tuning e, come previsto il PID sta operando in maniera più aggressiva, amplificando l'azione del feedforward, e annullando, subito dopo, la somministrazione di insulina, così da non portare il paziente in ipoglicemia.

Come nei casi precedenti si procede con il CVGA dei pazienti, risulta interessante confrontare quest'ultimo con quello senza azione di feedforward così da capire meglio la sua forza:

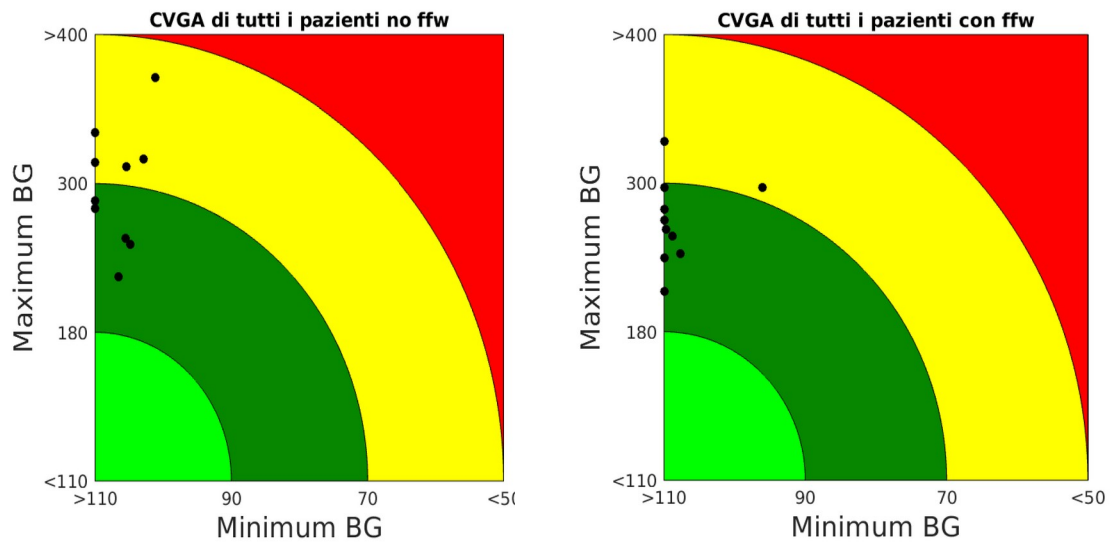


Figura 2.28: A sinistra la collocazione dei pazienti senza azione di feedforward, a destra le posizioni occupate dai pazienti con azione di feedforward. Risulta, con una certa evidenza, la superiorità dell'ausilio di questa tecnica.

anzitutto si osserva che l'azione del feedforward rende il risultato molto positivo, facendo in modo che la maggior parte dei pazienti rientri in zona verde. Al contrario, senza questa azione i risultati sono nettamente peggiori, per cui si può affermare con assoluta certezza che il controllore con azione di feedforward porta degli risultati migliori per i pazienti.

Regressione Lineare

Anche con questa ultima modifica risulta essere necessario sfruttare la regressione per trarne il beneficio di evitare di applicare il T2 per pazienti in futuro:

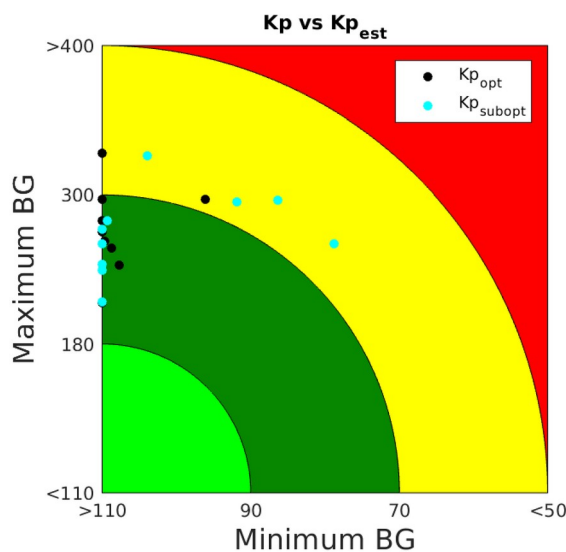


Figura 2.29: Collocazioni dei pazienti con i K_p ottenuti tramite tuning (in nero) e tramite la regressione la lineare (in azzurro).

La regressione presenta dei buoni valori evitando di portare i pazienti in zona rossa; dunque, supera di gran lunga il controllore senza feedforward.

Discussione

Dopo aver spiegato la teoria e i diversi procedimenti necessari per risolvere il problema nell'identificazione dei parametri di un controllore PID, in questo capitolo si è valutata l'applicazione di un PID come algoritmo di controllo di un pancreas artificiale per pazienti diabetici affetti da diabete mellito di tipo 1. Dopo un'analisi di diversi tuning e, la selezione di quello più adeguato, è stato considerato un controllore a tempo continuo, a tempo discreto senza azione di feedforward (simulando un AP "fully closed-loop"), e con azione di feedforward (replicando un AP di tipo ibrido). A seguire, è stata eseguita una regressione dei parametri del controllore a partire da caratteristiche demografiche e della terapia dei pazienti. I risultati ottenuti suggeriscono l'adozione di un controllore discreto con azione di feedforward per i motivi che seguono: facile realizzabilità, miglior controllo e una migliore regressione dei parametri del controllore.

Capitolo 3

PID nel Clamp Glicemico: tuning dei parametri

3.1 Introduzione

Il Clamp Glicemico (GC) è una tecnica sperimentale che permette di quantificare diverse caratteristiche del metabolismo del glucosio in un soggetto. Generalmente questo tipo di esperimento consiste nel portare la glicemia del paziente ad un valore desiderato, per poi mantenerla fissa per un intervallo di tempo sufficientemente ampio da ricavare informazioni sul paziente.

Si hanno tre principali tipi di GC:

1. Iperglicemico
nel clamp iperglicemico la glicemia del paziente viene portata a livelli oltre i 200 mg/dl, permettendo di quantificare la sensibilità delle cellule beta (cellule adibite a secernere insulina) al glucosio ed esaminarne la loro forza e velocità di risposta [30,31].
2. Euglicemico
in questo caso si fissano i livelli glicemici all'interno di un intervallo di valori fisiologici sfruttando l'ausilio di insulina esterna. Questa tecnica fornisce risultati sulla misura della sensibilità dei tessuti all'insulina [32,33].
3. Ipoglicemico
il clamp ipoglicemico richiede di diminuire la glicemia del paziente fino ad un intorno di 45 mg/dl e poi mantenerla costante. La diminuzione della glicemia è causata, come nel caso precedente, da insulina intravenosa che, generalmente viene infusa a velocità costante. Ne consegue che il glucosio è l'unica vera e propria variabile di controllo. Questa tecnica è la più rischiosa, perché i livelli glicemici sono molto bassi e se si perdesse il controllo, specialmente scendendo ancora di più, il paziente potrebbe subire danni. Questo tipo di tecnica viene utilizzata per valutare la contro-regolazione ormonale [34,35] e la funzione cognitiva [36] durante l'ipoglicemia.

La procedura di clamp può svilupparsi attraverso due vie. La prima prevede l'esecuzione tramite medico specialista che, grazie ad una opportuna preparazione ed esperienza, regola manualmente il dosaggio di glucosio iniettato sfruttando frequenti misure glicemiche prelevate dal paziente cercando di mantenere il clamp il più costante possibile. La glicemia del paziente quindi, viene controllata modulando la velocità di infusione del glucosio (Glucose Infusion Rate – GIR).

La seconda via sfrutta un algoritmo di controllo che gestisce il GIR in maniera autonoma attraverso l'ausilio di un sensore di glucosio e una pompa automatica per l'infusione di quest'ultimo [37].

Un buon clamp si distingue per la sua capacità di mantenere il BG il più vicino possibile al target nel tempo, minore è questa variabilità e maggiore è la sua qualità. Nel caso di un clamp eseguito dal medico la qualità dipende dall'abilità del personale mentre nel clamp tramite controllore questa dipende dalla qualità degli algoritmi che lo compongono. La risposta ad una infusione di glucosio nel sistema paziente cambia da soggetto a soggetto e perfino all'interno del soggetto stesso. Avere degli algoritmi studiati e progettati ad hoc per gestire queste difficoltà permette di supporre che un

closed-loop migliori il controllo glicemico diminuendone così le variabilità. Bisogna considerare però che un controllo completamente automatizzato deve poter interfacciarsi con diverse componenti hardware, che spesso non sono disponibili, in più deve essere approvato dalle normative sulla sicurezza dei dispositivi medici a causa della sua possibile pericolosità, complicandone la sua applicabilità.

L'obiettivo di questa ultima parte della tesi è sviluppare un controllore PID per i clamp di glucosio, in particolare individuare dei buoni parametri di tuning capaci di mantenere alta la qualità del clamp glicemico, scegliere un buon schema anti wind-up per superare i vari limiti di controllo e validare questa strategia di simulazione su dieci pazienti virtuali (i medesimi candidati del capitolo precedente).

3.2 Scelta configurazione PID

Per poter individuare la miglior configurazione possibile, bisogna esporre nella maniera più chiara il problema in studio. L'obiettivo è modulare la glicemia di un paziente, rappresentante l'uscita del sistema, identificata con $y(t_k) \in \mathbb{R}$ [mg/dl], che verrà sfruttata come feedback per il sistema in retroazione. Tutti i segnali, questo appena citato compreso, vengono campionati, e quindi prelevati ad intervalli regolari, ogni 5 minuti. Il segnale relativo all'uscita del sistema, deve essere confrontato con un segnale di riferimento $r(t_k) \in \mathbb{R}$ [mg/dl], che rappresenta il livello glicemico desiderato per un determinato tipo di clamp, permettendo all'algoritmo di calcolare il GIR, e dunque mantenere la traiettoria glicemica preimpostata. La velocità con cui viene iniettato il glucosio, $u(t_k) \in \mathbb{R}_0^+$ [mg/min], viene ottenuta dalla somma algebrica delle tre componenti del PID, con lo scopo di mantenere minimo l'errore della traiettoria. Un ulteriore ingresso al sistema è l'infusione di insulina $i(k)$, che non è gestita dall'algoritmo di controllo, e ha lo scopo di abbassare la $y(t_k)$ qualora sia necessario.

Come nei casi precedenti, il segnale in ingresso al derivatore non sarà l'errore stesso, ma il BG; così facendo, non si derivano bruschi cambiamenti di segnale evitando la presenza di impulsi molto ampi nell'infusione di glucosio. L'infusione di glucosio al paziente avviene attraverso un attuatore (una pompa), che può solamente inserire glucosio e non prelevarlo dall'organismo. Questo aspetto non trascurabile comporta l'inserimento di un blocco saturazione, che dovrà fornire il segnale $u(t_k)$ nullo quando al suo ingresso ci sarà un errore minore di zero. Secondo quanto detto è possibile mostrare un buon punto di partenza come schema a blocchi dell'algoritmo di controllo ed esporre matematicamente i segnali di interesse:

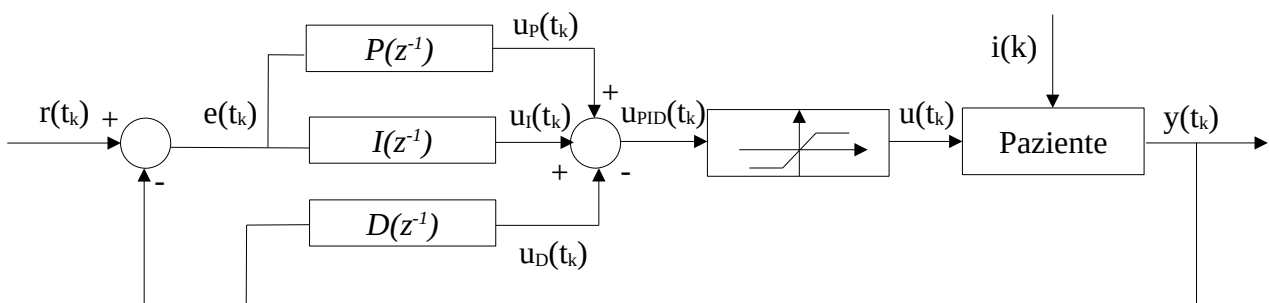


Figura 3.1: Schema dell'architettura di un PID con evidenziati i termini di controllo proporzionale, integrativo e derivativo e i relativi segnali .

$$e(t_k) = y(t_k) - e(t_k);$$

$$u_{PID}(t_k) = u_P(t_k) + u_I(t_k) - u_D(t_k);$$

$$u_P(t_k) = Kp \cdot e(t_k);$$

$$u_I(t_k) = Ki \cdot I(t_k) = Ki \cdot [I(t_{k-1}) + (t_k - t_{k-1}) \cdot e(t_{k-1})]$$

$$u_D(t_k) = Kd \cdot \frac{y(t_k) - y(t_{k-1})}{t_k - t_{k-1}};$$

$$u(t_k) = \max(0, u_{PID});$$

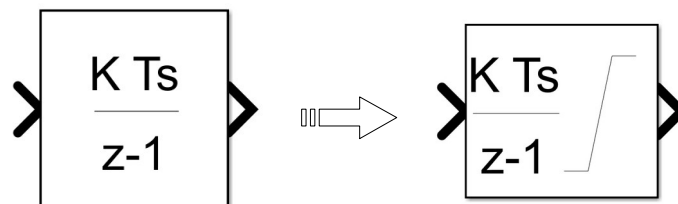
Dalla teoria dei controlli è noto che, se l'uscita del sistema satura, l'azione integrale continua ad integrare l'errore, e quindi la richiesta di controllo $u_{PID}(t_k)$ continua a crescere nonostante il sistema non venga stimolato, causando un fenomeno nominato: "wind-up dell'azione integrale". Nel caso specifico, quando il segnale di ingresso all'attuatore è negativo, l'integrale continua a crescere con pendenza negativa. Una volta che l'errore torna ad essere positivo, il segnale di controllo si trova ad aver subito un offset pari all'ampiezza della componente integrale. Se l'integrale non viene scaricato, quando l'errore torna ad essere positivo, il controllore sarà incapace di rispondere rapidamente perché dovrà prima scaricare l'integrale dell'errore, aumentando quindi il rischio di undershoot glicemici. Il fenomeno del wind-up è un problema cruciale nei sistemi di controllo, ed esistono in letteratura molteplici architetture volte ad attenuarne gli effetti deleteri sulle prestazioni di questi, tali architetture sono dette schemi «Anti Wind-up».

Nel seguito vengono elencati e spiegati tre tipologie diverse di schemi anti wind-up che sono state prese come candidati per l'applicazione di questo compito:

1. Integrale Saturato

viene implementata prendendo il blocco simulink discreto integratore classico, entrando nelle impostazioni e ponendo "limit output" compreso fra zero ed infinito.

In questo modo, valori negativi dell'integrale dell'errore saranno saturati a zero. Lo schema applicato non subisce variazioni strutturali da quello di figura 3.1, ma semplicemente viene sostituito il blocco integrale con uno contenente il simbolo saturazione:



2. Conditional Integration

si tratta della disabilitazione dell'integrazione dell'errore in condizione di saturazione attraverso uno switch. Si sfrutta un segnale $x(t_k)$, dato dalla differenza dei moduli in ingresso e in uscita dell'attuatore. Se questo segnale è uguale a zero, ovvero ciò che entra è uguale a ciò che esce dall'attuatore, allora si procede con l'integrazione, altrimenti si pone pari a zero l'ingresso dell'integratore.

Un esempio viene illustrato nel seguente schema:

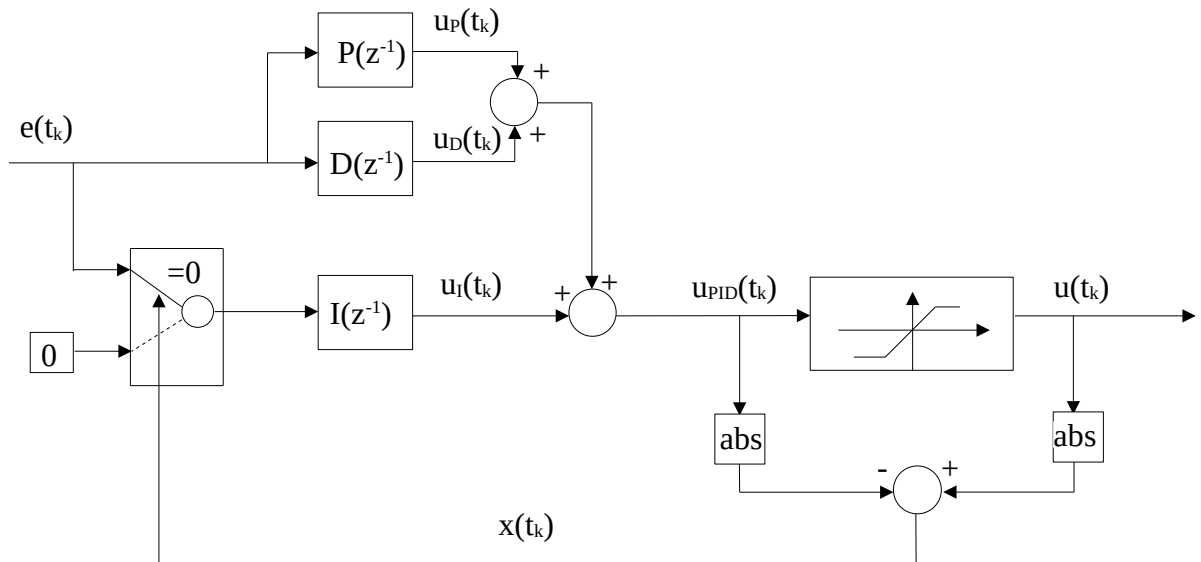


Figura 3.2: illustrazione di uno schema anti wind-up di tipo control integration.

Per comprendere meglio, il segnale di controllo è $x(t_k) = |u(t_k)| - |u_{PID}(t_k)|$. Ipotizziamo di avere saturazione se e solo se l'ingresso $u_{PID}(t_k) < 0$ e che, per semplicità, $u_{PID}(t_k)$ sia un segnale sinusoidale di ampiezza pari a uno. Abbiamo che $x(t_k)$ risulta essere un segnale negativo, implicando che lo switch sia posizionato in direzione dello zero. Nella seguente figura vengono mostrati i segnali in studio e il corrispettivo segnale di controllo, quando si ha integrazione e quando no:

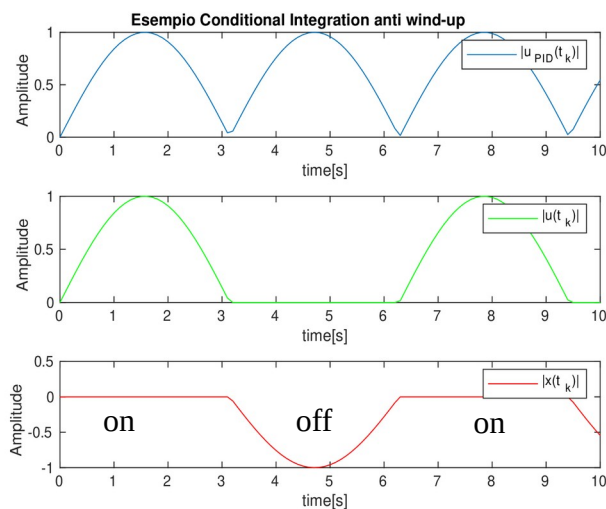


Figura 3.3: rappresentazione dei segnali presi in considerazione per uno schema anti wind-up di tipo conditional integration. In alto il segnale proveniente dall'uscita del PID, in mezzo il segnale calcolato dal blocco saturazione e in basso il segnale di controllo con indicato quando l'integratore opera, on opera, off non opera.

3. Back Calculation

viene introdotto un termine $s_{BC}(t_k)$ che è riportato all'ingresso del blocco integrale e sottratto all'errore $e(t)$. Questo segnale viene generato prelevando il valore della grandezza di interesse misurata all'uscita dell'attuatore e confrontandolo con il valore che la stessa grandezza presenta all'ingresso. Così facendo si otterrà un valore nullo (che quindi non influirà in alcun modo nel controllo) nel caso in cui l'attuatore stia lavorando entro i limiti di saturazione, mentre quando questi limiti verranno superati si genererà un segnale che aiuterà a smorzare la crescita del termine integrale. Questo schema ha la possibilità di inserire prima del ritorno del segnale di compensazione al blocco integratore, un altro blocco chiamato dispositivo di antisaturazione, la cui funzione di trasferimento è solitamente pari a $1/Tt$, valore che pilota la velocità dell'azione di desaturazione. Questo è un parametro molto importante perché in sua assenza non è possibile eliminare, in modo completo, il wind-up. Un esempio di schema che rappresenta quanto appena detto è mostrato nella seguente figura 3.4:

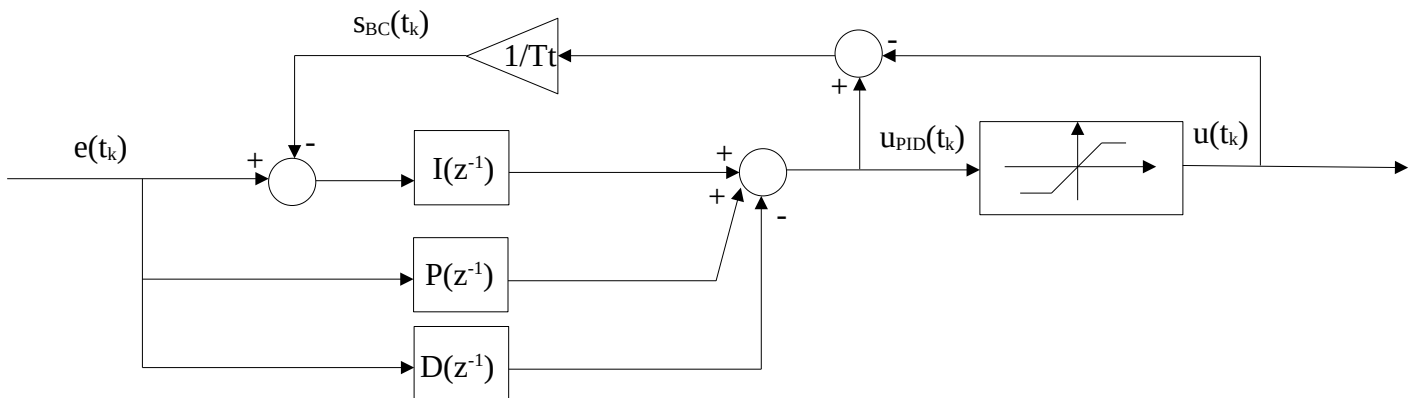


Figura 3.4: illustrazione di uno schema anti wind-up di tipo back calculation.

È possibile illustrare un esempio, con ipotesi pari al caso precedente, mostrando il segnale $s_{BC}(t_k)$ con Tt pari a 1 nella seguente figura:

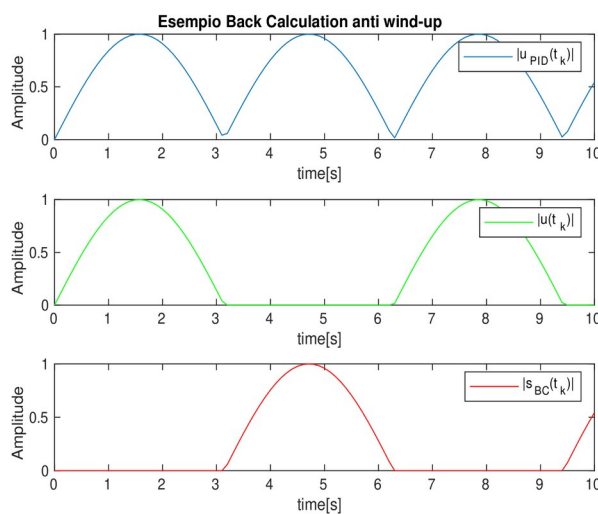


Figura 3.5: rappresentazione dei segnali presi in considerazione per uno schema anti wind-up di tipo back calculation. In alto il segnale proveniente dall'uscita del PID, in mezzo il segnale calcolato dal blocco saturazione e in basso il segnale che viene sottratto all'errore prima di essere integrato.

3.3 Metriche di valutazione

Risulta necessario capire quale, fra le soluzioni anti-windup, sia la più valida, cercando di migliorare il più possibile le prestazioni dell'algoritmo di controllo. Per poter confrontare i tre candidati si possono scegliere due vie: la prima è l'ispezione visiva, dove si confrontano i grafici e si cerca di stimare quale sia il migliore; altrimenti si introducono delle metriche che permettono il confronto attraverso valutazione numerica. Le metriche risultano fondamentali anche per quantificare la qualità intrinseca del tuning e delle performance in generale. Per questo motivo procediamo nello scegliere le metriche in [38] come strumento di valutazione.

Le metriche utilizzate per questo studio sono:

- μ_{plateau}
media osservata all'interno dell'intervallo di tempo $T_{\text{plat}} = [T_{\text{plateau}}, T_{\text{end}}]$, ovvero nella porzione di tempo in cui la glicemia deve essere mantenuta ad un plateau pre-definito, con N pari al numero di campioni al suo all'interno:

$$\mu_{\text{plateau}} = \frac{1}{N} \sum_{t_k \in T_{\text{plat}}} y(t_k)$$

- CV_{plateau}
coefficiente di variazione calcolato all'interno del periodo T_{plat} , con σ_{plateau} la standard deviation del BG durante il plateau e r_{plateau} il valore del plateau desiderato:

$$CV_{\text{plateau}} = 100 \cdot \frac{\sigma_{\text{plateau}}}{r_{\text{plateau}}}$$

tale coefficiente deve essere minore della soglia del 5% per essere considerato buono[39].

- MAPE
errore percentuale medio assoluto, viene calcolato all'interno del periodo di tempo $T_{\text{ref}} = [T_{\text{start}}, T_{\text{end}}]$. Fornisce informazioni su come la media glicemica dei pazienti varia sia nel periodo di plateau che nel periodo di transitorio per raggiungerlo:

$$MAPE = 100 \cdot \frac{1}{N} \sum_{t_k \in T_{\text{ref}}} \left| \frac{y(t_k) - r(t_k)}{r(t_k)} \right|$$

dal momento che il MAPE tiene conto delle variazioni, più vicino è al valore 0, più la qualità del tuning risulterà alta.

- BG_{min} e BG_{max}
rappresentano due valori numerici molto semplici: uno è il livello minimo di glucosio raggiunto durante il periodo di studio, l'altro, il livello massimo. La loro funzione è quella di valutare la sicurezza del controllo e la bontà nell'inseguire il riferimento evitando overshoots o undershoots. In particolare BG_{min} si sfrutta nel clamp ipoglicemico e BG_{max} nel clamp iperglicemico.

Nel caso euglicemico e ipoglicemico, il tempo T_{start} rappresenta il momento in cui la rampa scende, ed è pari a 115 minuti, mentre nel caso iperglicemico il gradino scatta a 90 minuti. $T_{plateau}$ è considerato l'istante temporale in cui inizia lo stato stazionario dell'esperimento, pari a 160 minuti in euglicemico e ipoglicemico, mentre nel caso iperglicemico è 120 minuti. Infine si ha T_{end} che è il tempo in cui si considera terminato il plateau, pari a 210 minuti.

3.4 Tuning dei parametri

Per eseguire il tuning dei parametri è stato scelto di utilizzare come schema anti wind-up il conditional integration e, tale tuning, verrà utilizzato per testare tutti gli schemi anti wind-up. Il motivo di tale scelta è stata la sua facilità di realizzazione, ma soprattutto la sua capacità di mostrare il funzionamento, rendendo esplicita la procedura di rimozione di anti wind-up. Il modello utilizzato per lo studio viene mostrato nella seguente figura:

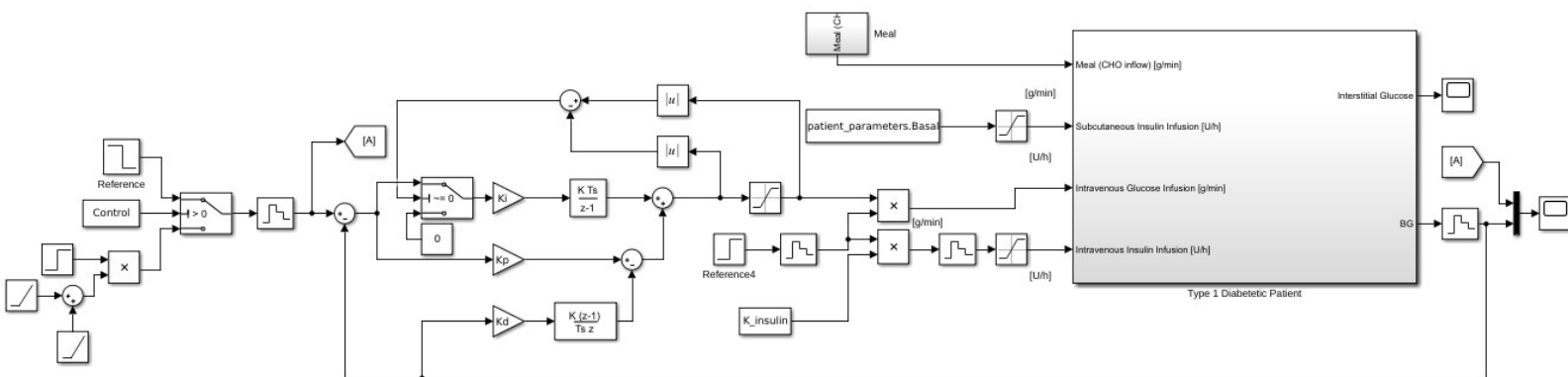


Figura 3.6: rappresentazione dello schema simulink di un PID con anti wind-up conditional integration.

Lo studio viene effettuato nel periodo di osservazione di 240 minuti. All'inizio di ogni prova, la concentrazione glicemica dei soggetti si trova a livello basale. Dal momento che si tratta di pazienti diabetici, si avranno glicemie che oscillano dai 130 ai 160 mg/dl. La glicemia basale, nei primi 90 minuti, non viene perturbata dal controllore (grazie al gradino che moltiplica i due ingressi al sistema paziente di, infusione di insulina e glucosio. Gradino pari a zero da 0 a 90 minuti, poi uno da 90 minuti a 240) permettendo di prelevare informazioni sulla glicemia iniziale dei pazienti e per renderlo confrontabile con lo studio in [38]. Nell'architettura dello schema di Fig. 3.6 è possibile notare uno switch nel quale sono collegati tre segnali. Il primo è il reference a gradino, usato per il clamp iperglicemico, il terzo ingresso è il reference a forma di rampa, applicato nel clamp euglicemico e ipoglicemico. Il reference rampa è ottenuto come una serie di somma e prodotto fra rampe e gradino. Al secondo ingresso viene collegato un segnale di controllo che permette di passare da un reference all'altro semplicemente da codice matlab, agevolando il processo in studio. L'operazione di regolazione del controllore, è quella di trovare i guadagni tali da portare ad una risposta prestabilita. Per la realizzazione del tuning è stato applicato una procedura di tipo manuale, ovvero si crea l'anello di retroazione e, per tentativi andiamo ad impostare i valori dei guadagni K_p , T_i e T_d . È stato scelto un tuning di tipo manuale perché risulta molto complesso trovare un algoritmo iterativo che riesca a fornire parametri adeguati nei diversi clamp, dal momento che sono esperimenti diversi con caratteristiche diverse.

Generalmente la procedura prevederebbe di avere tre insiemi di pazienti. Il primo set viene definito training set, permette di eseguire tutti gli esperimenti desiderati per cercare di individuare dei buoni parametri. Il secondo set, nominato validation set, si presta nel testare l'algoritmo di controllo e fornire al progettista le giuste informazioni sulla funzionalità del suo tuning ed è utile poter capire se continuare nella direzione presa inizialmente dal progettista oppure cambiare metodologia nell'identificazione del modello definitivo. Infine si ha un ultimo set che è il test set. Il test set è l'ultimo insieme a cui si applica l'algoritmo di controllo e si analizzano i dati senza alcun tipo di modifica sul progetto.

In questo caso, si hanno a disposizione solamente dieci pazienti, e dunque non c'è la possibilità di generare questi differenti insiemi di pazienti, dunque il percorso intrapreso per il tuning è stato il seguente: si preleva il paziente uno, utilizzandolo come paziente di training, successivamente si applicano i guadagni calcolati sfruttando il paziente training sull'intera popolazione e si analizza la media glicemica con la deviazione standard. Se la media della popolazione non ha un buon andamento, allora si modificano i parametri.

Nel seguito vengono analizzate le procedure eseguite per le tre tipologie di clamp:

- Clamp Iperglicemico

dopo 90 minuti comincia l'infusione di glucosio per via endovenosa. L'obiettivo è portare la glicemia dei pazienti a 225 mg/dl e, non appena raggiunta, mantenerla il più possibile costante a quel valore. In questa fase la somministrazione d'insulina non è richiesta, perché il livello glicemico da raggiungere è al di sopra del valore basale dei pazienti.

Il primo obiettivo è capire su quale intervallo di grandezze i parametri di guadagno operano. La procedura scelta è stata applicare al sistema paziente solo la componente proporzionale, azzerando le altre, e per tentativi trovare un valore di K_p adeguato.

Il risultato è mostrato in Fig. 3.7:

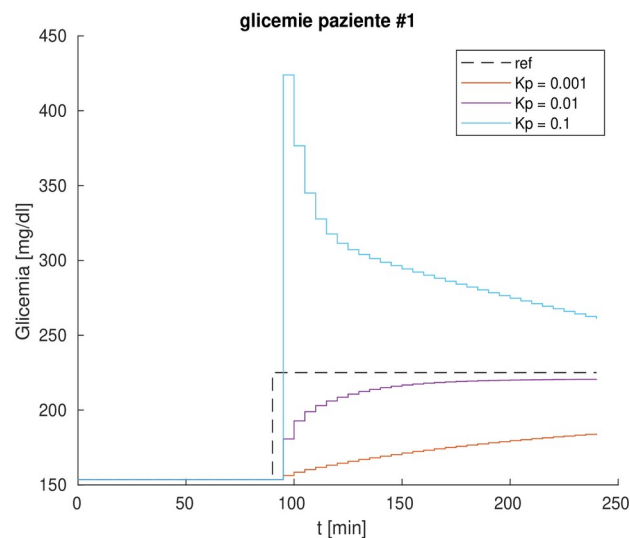


Figura 3.7: Andamenti glicemici del paziente #1 al variare di K_p mantenendo pari a zero le altre componenti

da quanto appena mostrato, risulta evidente che impostare una K_p pari a 0.01 risulta essere un buon punto di partenza. Si procede con analizzare il comportamento glicemico manipolando T_i e T_d . È noto che all'aumentare di T_i diminuisce l'azione integrale, mentre all'aumentare di T_d aumenta l'azione derivativa. L'azione derivativa ci interessa nella prima fase, ovvero tutto quel lasso temporale tra T_{start} e $T_{plateau}$, successivamente diventa pari a zero perché entra in stato stazionario. In questo intervallo di tempo, se l'azione derivativa

aumenta, fornirà un contributo che andrà a sottrarsi a quello integrativo e proporzionale producendo un rallentamento nel raggiungere il plateau.

Per capire gli ordini di grandezza di T_i e T_d , questi vengono impostati a valore uno e, si analizza l'andamento glicemico del paziente, successivamente il glucosio inseritogli e infine le componenti PID. L'andamento glicemico del paziente assieme al glucosio totale permettono di capire ed identificare in quale regione temporale si presenta il problema, le componenti PID mostrano chi sono i responsabili del problema, indicando su quale costante di tempo operare.

Fissati i parametri $K_p = 0.01$ e $T_d = T_i = 1$ si prosegue con i relativi grafici appena citati, mostati in Fig. 3.8:

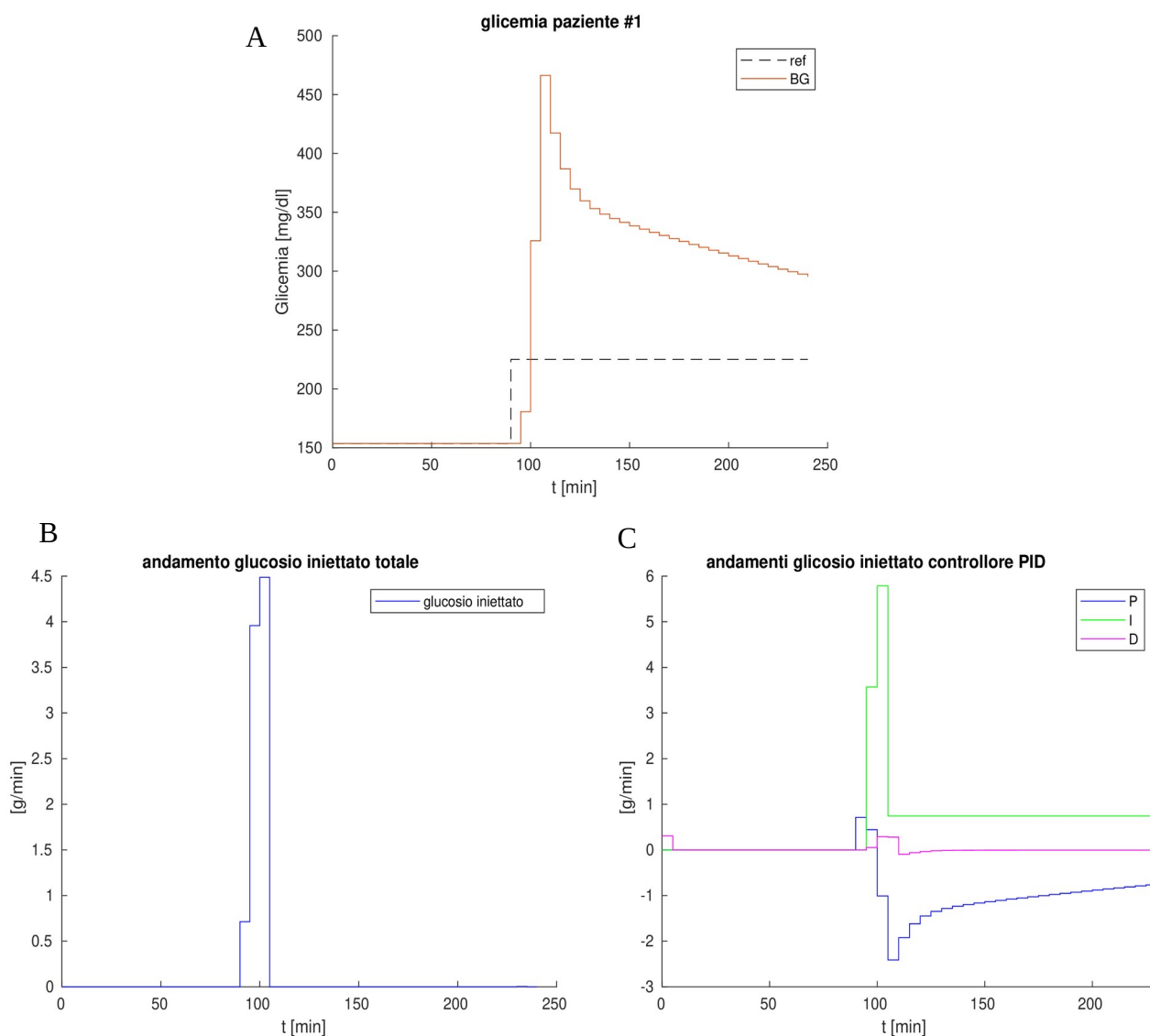


Figura 3.8: A – Glicemia de paziente #1 con $K_p = 0.01$ e $T_d = T_i = 1$. B – Glucosio infuso al paziente con questa configurazione dei parametri. C – Andamenti delle tre azioni PID, notare come l'azione integrativa sia molto più presente rispetto alle altre due.

Le immagini appena mostrate illustrano come la glicemia del paziente cresce smisuratamente, la motivazione di ciò è la quantità di glucosio esagerata somministrata dall'azione integrale. Si procede con l'abbassare l'azione integrale, e dunque aumentando T_i .

Come per K_p , anche per T_i si testano dei valori e si sceglie quale di questi portino una buona risposta del sistema. Dunque si imposta $K_p = 0.01$, $T_d = 1$ e si modifica T_i :

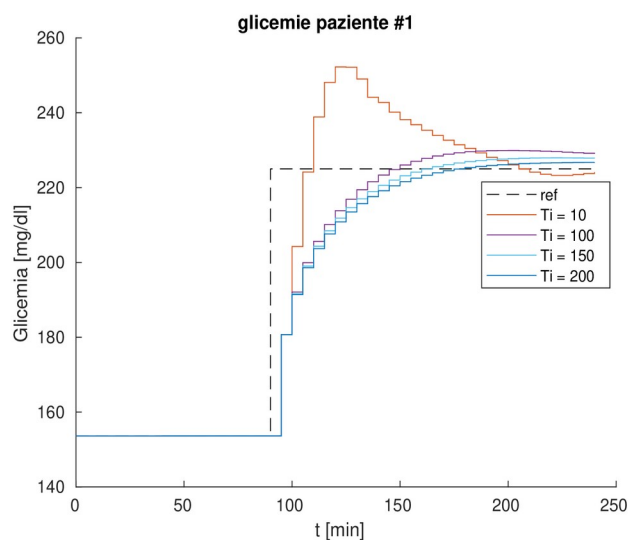


Figura 3.9: Andamenti glicemici del paziente al variare della T_i .

tra i valori mostrati di T_i presenti nella Fig. 3.9, risulta logico prendere il valore 200, perché la risposta del sistema è più vicina a plateau.

Prima di manipolare l'azione derivativa, si vuole operare sulla banda passante, velocizzando la risposta del sistema. Per fare questo bisogna aumentare K_p , quindi si testano ulteriormente dei valori di quest'ultimo, come mostrato in Fig. 3.10:

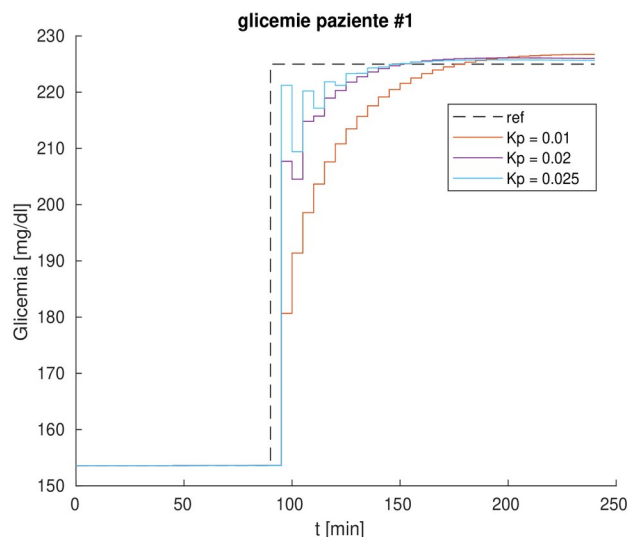


Figura 3.10: Glicemie del paziente all'aumentare di K_p .

si nota che, all'aumentare di K_p , la banda passante diminuisce ma, se si cresce troppo, il BG del paziente risulta avere un andamento poco regolare, dovuto principalmente all'azione derivativa che sottrae glucosio nel controllore producendo disomogeneità.

Tale problematica appena citata, viene mostrata nella seguente Figura 3.11:

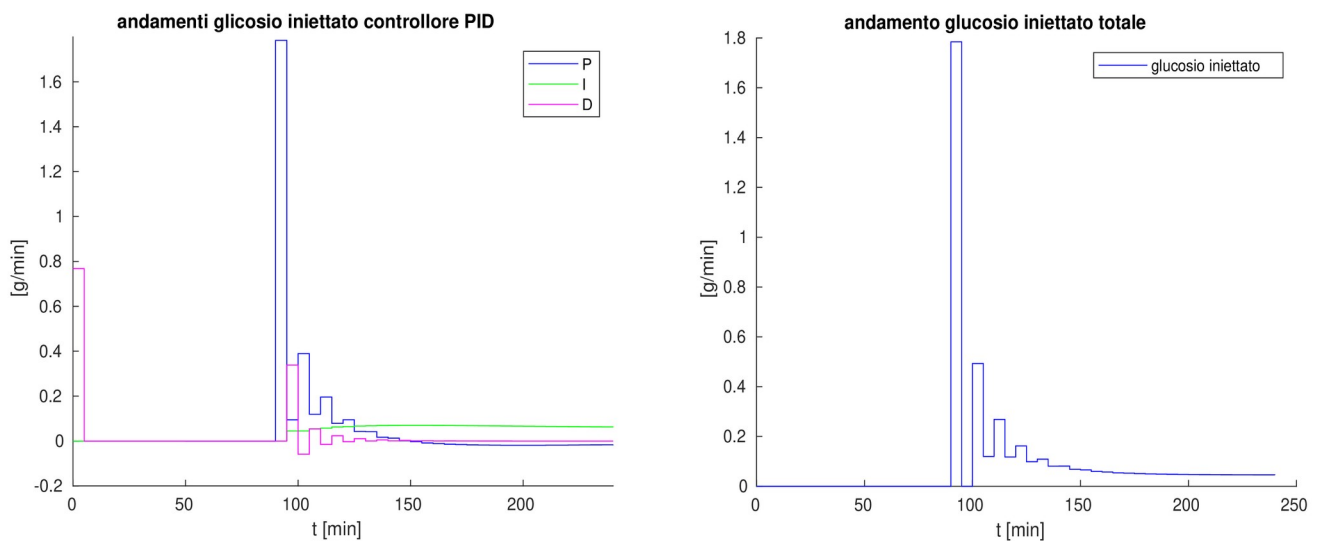


Figura 3.11: A sinistra gli andamenti glicemici calcolati dal controllore, a destra l'andamento glicemico totale.

Dunque per rendere più uniforme il glucosio infuso al paziente, bisogna diminuire la componente derivativa e, se l'andamento non fosse buono, occorre agire di nuovo su T_i e K_p .

In definitiva, nella Figura 3.12, viene mostrato l'andamento glicemico per il paziente #1:

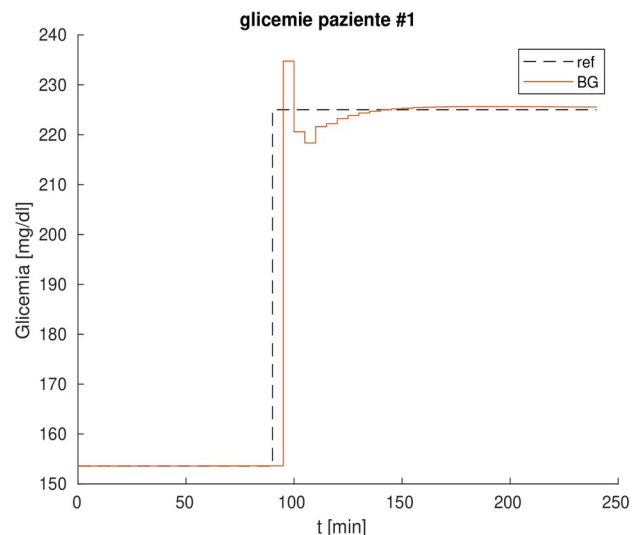


Figura 3.12: Andamento glicemico del paziente #1 dopo aver abbassato T_d e alzato K_p .

il risultato ottenuto è corretto per l'obbiettivo del controllo. Il sistema presenta una buona prontezza permettendo al paziente di raggiungere il plateau il più velocemente possibile, infatti dopo 10 minuti dall'esperimento ci si trova dopo 220 mg/dl, e al minuto 135 la glicemia del paziente si trova fissata al valore di clamp desiderato.

La prima fase del tuning è stata completata, passiamo alla seconda fase che comprende l'analisi del comportamento glicemico medio di tutti i pazienti e la visualizzazione del GIR:

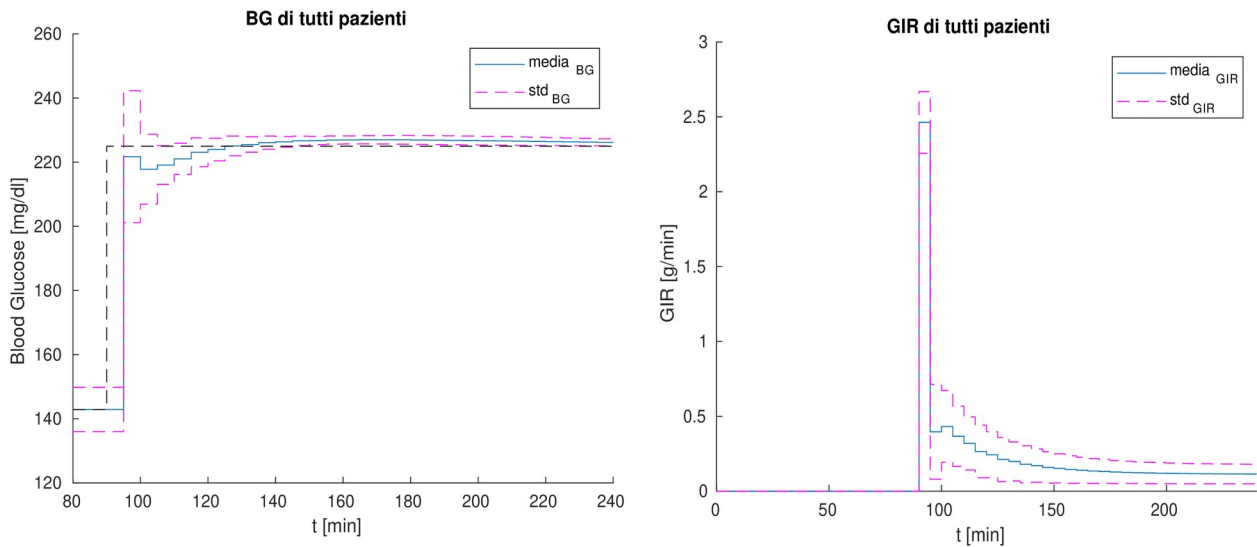


Figura 3.13: a sinistra la media dei BG +/- std, a destra il GIR medio fornito ai pazienti nel clamp iperglicemico.

Dalla Fig. 3.13 si mostra che le glicemie hanno un ottimo andamento medio, con un raggiungimento a plateau dopo 35 minuti dall'inizio dell'esperimento. Si calcola una μ_{plateau} pari, in mediana, a 226,77 mg/dl, valore molto vicino al target con una differenza quasi impercettibile.

Un MAPE calcolato del 2.72% in mediana, il che implica una variazione all'interno del complesso stazionario e non, quasi ottimale. Il BG_{max} è in mediana pari a 228.88 mg/dl, cioè il valore massimo raggiunto è solamente l'1.72% più grande del valore di riferimento. Il BG_{min} non viene considerato in quanto, risulta insensato valutare il minimo in un clamp iperglicemico in termini di sicurezza.

Il GIR si dimostra coerente con quello che accade nel BG, perché quando la media cresce, anch'esso cresce, in maniera anche aggressiva, e a mano a mano che si raggiunge il plateau la velocità va scemando sempre più. Un'altra nota positiva riguardo il GIR è la sua omogeneità nel tempo.

- **Clamp Euglicemico**

In questo caso, dopo 90 minuti, comincia l'infusione di insulina e glucosio. Diversamente dallo studio precedente, c'è la necessità di abbassare la glicemia del paziente per poi fissarla al valore glicemico di 99 mg/dl. Abbassare la glicemia, risulta essere complicato, perché ogni paziente ha la sua insulino resistenza e quindi un comportamento proprio. Quanto detto porta ogni paziente a raggiungere il reference in tempi diversi e con andamenti diversi. L'idea in questo tipo di clamp, e anche nel clamp ipoglicemico, è quella di utilizzare una rampa. La rampa svolge la funzione di accompagnare tutti i pazienti al valore di riferimento del clamp, in tal modo si ha una discesa più controllata e sicura. La rampa, parte con 150 mg/dl al minuto 90 dell'esperimento e scende fissandosi a 99 mg/dl dopo 70 minuti (minuto 160 dell'esperimento), rimanendo costante per altri 80 minuti. Ogni paziente presenta una sensibilità all'insulina diversa, la scelta della quantità di insulina da iniettare, per portare i pazienti a livello glicemico prefissato, è stata scelta di 10 U/h rappresentando così l'IIR (Intravenous Insulin Rate), valore che permette una discesa corretta a tutti i pazienti, evitando oscillazioni indesiderate e la variabilità attorno al riferimento. Come nel tuning precedente, si analizza il paziente uno, dunque tutti i paziente e, se necessario si procede con i dovuti accorgimenti. Questo clamp sarà più semplice di quello precedente perché i valori di guadagno già calcolati saranno sicuramente un punto di partenza, velocizzando i tempi. Analizziamo la glicemia del paziente #1 con i parametri di guadagno utilizzati nel caso precedente e vediamo come operare:

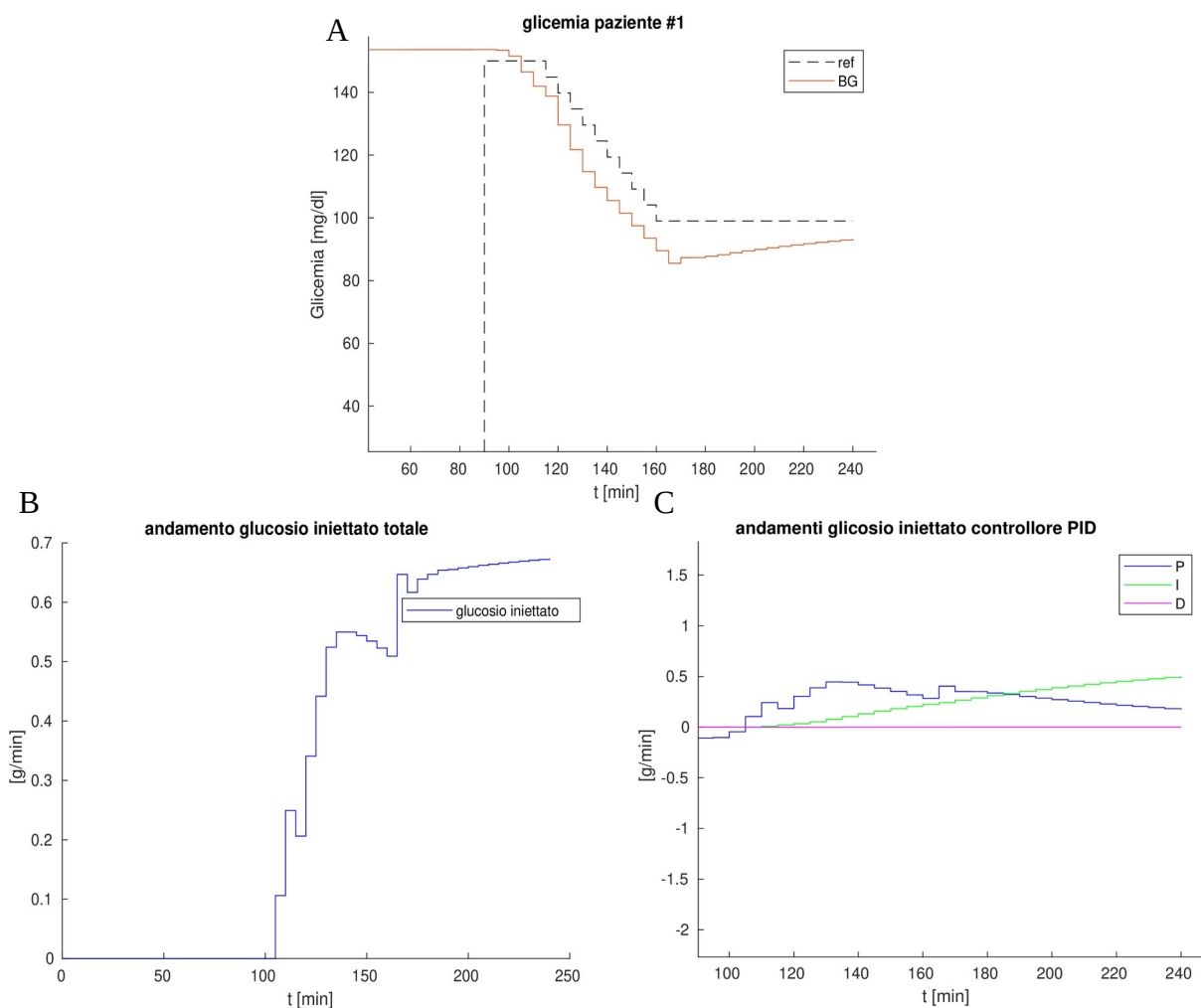


Figura 3.14: A – Glicemia paziente #1 con i parametri di tuning nel caso iperglicemico. B – Glucosio infuso al paziente. C – Andamenti delle tre azioni PID.

Risulta evidente dalla Fig. 3.14 che, il glucosio iniettato non è sufficiente per inseguire il reference al meglio, ne consegue che bisogna aumentare il GIR. Il grafico del PID mostra anche come bisogna agire, l'azione integrativa darà il suo contributo dalla metà del periodo di osservazione, l'azione proporzionale agirà su tutti il complesso glicemico. Quindi, il procedimento da applicare è il medesimo spiegato nel caso precedente. Operando su questi due termini si ottiene un andamento glicemico medio e un GIR di tutti i pazienti mostrato in Fig. 3.15:

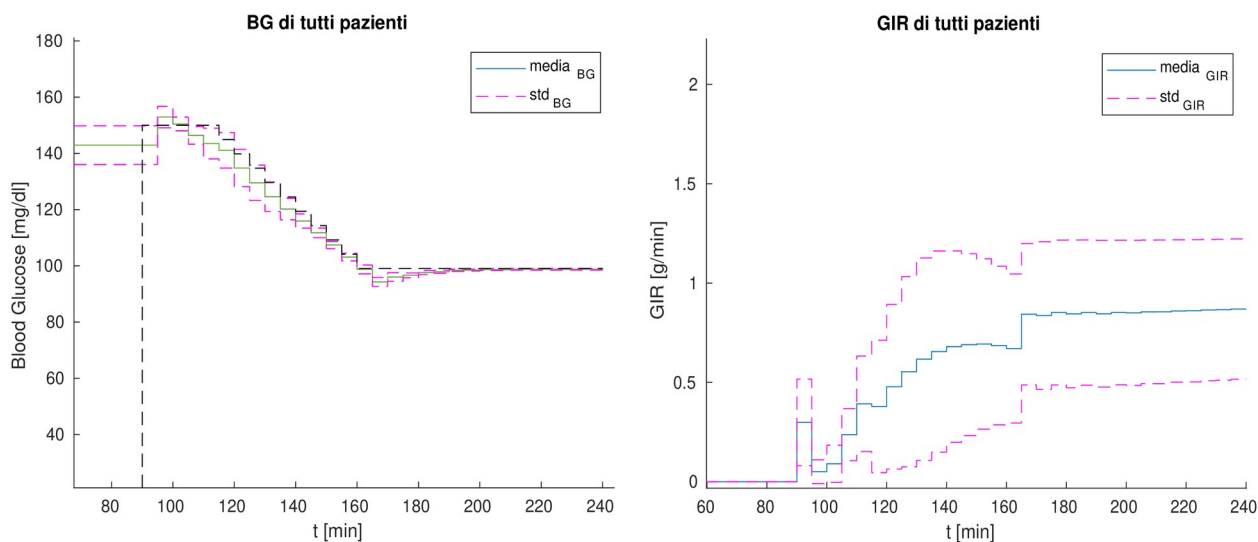


Figura 3.15.: A sinistra la media dei BG+/- std, a destra il GIR medio fornito ai pazienti nel clamp euglicemico.

In questo caso la μ_{plateau} è, in mediana, di 97,6 mg/dl, valore molto prossimo a 99 mg/dl richiesti. Il MAPE è in mediana del 2.1%, migliorato dal caso precedente, probabilmente dovuto alla rampa che aiuta ad accompagnare la fase di discesa, risultato ottimo. Visto il MAPE molto basso, ci si può aspettare anche i parametri di sicurezza siano vicini alla media; infatti, abbiamo in mediana BG_{min} pari al 5% in meno del riferimento, e un BG_{max} pari 44.5% in più del valore di reference. Il BG_{max} sembrerebbe un valore grave, in realtà viene prelevato allo stato iniziale dell'esperimento, per cui rientra nella media delle glicemie basali. Anche in questo tipo di clamp, le metriche ottenute confermano che il controllore è in grado di controllare in maniera sicura e accurata la glicemia dei pazienti virtuali. Il GIR ha un comportamento che rispetta le aspettative: rimane a zero fino a 90 minuti, poi incrementa sempre di più fino a 160 minuti, per mantenere i BG vicini al reference, infine mantiene un comportamento stabile quando si è raggiunto il plateau. L'incremento graduale è dato dal fatto che più passa il tempo e più l'insulina perfusa ai pazienti aumenta.

- **Clamp Ipoglicemico**

questa procedura prevede che, i valori di T_{start} , $T_{plateau}$ e di IIR rimangano invariati dal clamp euglicemico. La rampa applicata presenta pendenza e valori di inizio e fine pari a quelli del caso precedente. L'unica differenza con il caso precedente è che a 90 minuti la rampa parte da 120 mg/dl invece di 150 mg/dl e il plateau glicemico da raggiungere è 45 mg/dl.

A livello di tuning potremmo dire che ragionevolmente non ci saranno sostanziali differenze dal caso precedente perché il problema rimane il medesimo. Si procede come nei casi precedenti, testando i parametri su tutti i pazienti e se necessario modificandoli.

Il risultato viene mostrato in Figura 3.16:

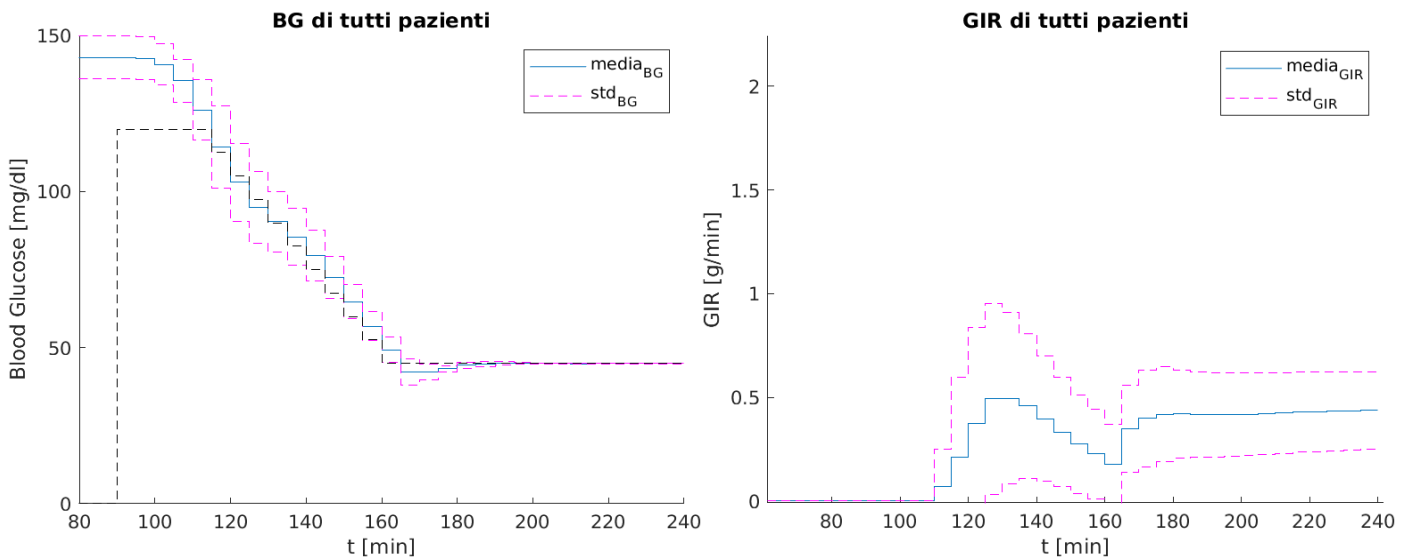


Figura 3.16: a sinistra la media dei BG +/- std, a destra il GIR medio fornito ai pazienti nel clamp ipoglicemico.

Le performance di controllo sono molto simili al caso precedente. Il MAPE è del 4.05%, più alto del caso precedente ma rimanendo comunque un ottimo risultato. La mediana della media a plateau è pari a 44.35 mg/dl, cioè solamente il 0.98% in meno del riferimento stabilito. Il BG_{min} è di 39.79 mg/dl, cioè l' 8.84% in meno del plateau. Il GIR rispecchia un po' quello che succedeva anche nel caso euglicemico.

In conclusione è possibile mostrare i parametri di tuning nella seguente tabella:

	K_p [[g·dl)/(mg·min)]	K_i [[g·dl)/(mg·min ²)]	K_d [[g·dl)/(mg)]
Iperglicemico	0.03	$3.75 \cdot 10^{-4}$	$1.5 \cdot 10^{-3}$
Euglicemico	0.038	$2.53 \cdot 10^{-3}$	$3.8 \cdot 10^{-4}$
Ipoglicemico	0.035	$4.37 \cdot 10^{-3}$	$7 \cdot 10^{-3}$

Tabella 2: Parametri di guadagno ottenuti durante il tuning.

3.5 Risultati e confronti

I dati ottenuti fino ad ora sono buoni, ma non è ancora noto se sono i migliori che si possono ottenere. Si procede con il confrontare i tre candidati secondo le metriche citate precedentemente, per capire se si può stimare di più dal tuning applicato.

Nella tabella 3 vengono mostrati i valori delle metriche calcolati per ogni tipo di clamp e per ogni tipo di schema anti-windup, dove invece di utilizzare come unità di misura i mg/dl, si è utilizzato i mmol/l, così da confrontare i risultati ottenuti con quelli riportati in [38].

	Iperglicemico	Euglicemico	Ipoglicemico
MAPE [%]	2.7248 [1.9408 - 4.4018] 2.6735 [1.9412 - 4.3927] 2.7007 [1.9451 - 4.4004]	2.1 [1.5305 - 3.8897] 2.114 [1.5407 - 3.8851] 2.1783 [1.5839 - 4.1009]	4.0578 [2.3654 - 17.2736] 4.004 [2.3639 - 17.1682] 4.3055 [2.4677 - 17.6052]
CV _{plateau} [%]	0.32027 [0.04624 - 1.9003] 0.29266 [0.045686 - 1.8939] 0.34589 [0.049029 - 1.8982]	0.73134 [0.44062 - 0.96351] 0.72564 [0.44247 - 0.98663] 0.73204 [0.4408 - 0.96738]	0.96571 [0.78649 - 2.5401] 0.99551 [0.77893 - 2.5205] 1.007 [0.786 - 2.6341]
$\mu_{plateau}$ [mmol/l]	12.586 [12.4586 - 12.6526] 12.5503 [12.4592 - 12.6506] 12.5654 [12.4601 - 12.6539]	5.4168 [5.3605 - 5.4662] 5.4161 [5.3562 - 5.4661] 5.4164 [5.3593 - 5.4668]	2.4618 [2.4325 - 2.6005] 2.4621 [2.4327 - 2.5991] 2.4616 [2.4323 - 2.5898]
BG _{min} [mmol/l]	Non rilevante	5.2106 [5.0797 - 5.3702] 5.2101 [5.0717 - 5.3673] 5.2106 [5.0796 - 5.3704]	2.2086 [2.1679 - 2.4249] 2.2084 [2.1681 - 2.355] 2.2076 [2.1678 - 2.349]
BG _{max} [mmol/l]	12.7031 [12.4951 - 15.146] 12.704 [12.4953 - 15.2798] 12.7046 [12.496 - 15.1508]	7.9504 [7.0299 - 8.2659] 7.9531 [7.0397 - 8.2649] 7.8478 [6.9093 - 8.2102]	Non rilevante

Tabella 3: confronti delle metriche ottenute con i diversi anti wind-up. In nero control integration, in blu integral saturation e in verde back calculation. I valori sono indicati come mediana [5°- 95° percentile].

Secondo i dati illustrati, risulta essere molto facile prendere una decisione su quale configurazione scegliere.

Il motivo di questa facilità è che le misure sono pressoché identiche, le differenze di verificano a livello millesimale. Evidentemente una qualsiasi configurazione anti wind-up può essere applicata a questo studio perché non porta differenze tangibili in termini qualitativi da dover costringere ad una scelta.

È bene considerare oltre che ai risultati, anche la realizzabilità e adeguatezza dello schema anti wind-up nei confronti del problema. La configurazione di integrale saturato è quella più semplice e rapida, il control integration è strutturalmente facile da implementare e funziona molto bene se si desidera eliminare completamente la saturazione, come in questo caso. Il back calculation non è impegnativo da realizzare ma sicuramente richiede più tempo per poterlo tarare a dovere perché presenta l'amplificazione di desaturazione da impostare. In alcuni problemi c'è il bisogno di modulare la saturazione non rimuovendola completamente, ma mantenendola leggermente più bassa o più alta, dove il back calculation sarebbe molto più adatto come candidato rispetto agli altri. Secondo quanto appena detto, per questo studio, evidentemente il back calculation non è la scelta migliore come architettura. Sarebbe invece meglio orientarsi sulle altre due, dove la scelta risulta indifferente.

I dati mostrati fino a questo punto sono incoraggianti, e risulta interessante confrontarli con quelli ottenuti in [38].

In questa pubblicazione, viene proposto un nuovo software per assistere il personale medico durante i clamp glicemici fornendo suggerimenti sull'infusione di glucosio. Il software si basa su un algoritmo di controllo PID e un'interfaccia grafica da poter sfruttare per diversi protocolli GC. Per la simulazione dei comportamenti glicemici dei pazienti è stato usufruito il medesimo simulatore utilizzato per questo progetto di studio, ma i pazienti virtuali utilizzati sono 100. I 50 soggetti sono utilizzati per identificare i valori adeguati (training set) per le costanti K_p , K_i e K_d , mentre gli altri 50 (test set) vengono usati per la validazione. Procedendo in questo modo si riduce al minimo il rischio di overfitting.

La Tabella 4 mette a confronto i risultati ottenuti sulla coorte dei 50 pazienti virtuali del test set, in rosso, e quelli dei 10 pazienti, in nero:

	Iperglicemico	Euglicemico	Ipoglicemico
MAPE[%]	2.72 [1.94 - 4.4] 10.14 [7.56 - 22.92]	2.1 [1.53 - 3.89] 3.88 [2.62 - 6.35]	4.05 [2.36 - 17.27] 4.46 [3.57 - 9.00]
CV_{plateau} [%]	0.32 [0.04 - 1.9] 3.66 [2.43 - 9.66]	0.73 [0.44 - 0.96] 3.12 [2.04 - 4.76]	0.96 [0.78 - 2.54] 3.29 [0.57 - 5.86]
μ_{plateau} [mmol/l]	12.58 [12.45 - 12.65] 12.18 [11.58 - 12.53]	5.41 [5.36 - 5.46] 4.92 [4.51 - 5.14]	2.46 [2.43 - 2.60] 2.38 [2.33 - 2.64]
BG_{min} [mmol/l]	Non rilevante	5.21 [5.08 - 5.37] 5.34 [5.11 - 5.40]	2.2 [2.16 - 2.42] 2.29 [2.19 - 2.58]
BG_{max} [mmol/l]	12.7 [12.49 - 15.14] 13.86 [12.72 - 19.92]	7.95 [7.03 - 8.26] 5.63 [5.49 - 5.90]	Non rilevante

Tabella 4: confronto dei risultati ottenuti fino ad ora, in nero, con quelli ottenuti dal Dottor Pavan, in rosso.

Analizzando la tabella si potrebbe dire che, MAPE e CV_{plateau} siano migliori quelli del tuning eseguito in questo studio e, sono minori del 5%. Osservando μ_{plateau} , BG_{min} , e BG_{max} i risultati non sono poi così diversi. In alcuni casi, sono quasi sovrapponibili, come BG_{min} nell'ipoglicemico; in altri, invece, ci si discosta di poco, come nel BG_{max} nell'euglicemico. Ad ogni modo risulta migliore il tuning ottenuto in questo progetto di tesi perché rende più vicini, al valore di riferimento, e la distribuzione riferita alla popolazione è più vicina alla mediana.

Nel complesso, sembrerebbe migliore il tuning proposto in questa tesi. C'è però c'è da considerare che in questo lavoro si utilizzano solo 10 pazienti, impedendo di creare un training set e un test set sufficientemente ampi, perché non si riescono ad includere nel training set abbastanza informazioni sulla variabilità glicemica dei pazienti presenti nella popolazione. L'impossibilità di partizionare i dati in training e test set aumentano le probabilità di avere overfitting, producendo così dei risultati apparentemente migliori di quelli ottenuti nell'articolo preso in considerazione, dove si avevano 50 pazienti per il training set e ulteriori altri nel test set. Va infine notato che i due lavori testano gli

algoritmi su popolazioni diverse. Questa tesi su pazienti affetti da diabete di tipo 1, mentre il lavoro di Pavan et al. [38] su pazienti sani, di tipo 2 o sottoposti a bypass gastrico. Risulta interessante anche confrontare i valori di tuning utilizzati nei due diversi casi studio, riportando i valori nella tabella seguente:

	K_p [(mg·l)/(mmol·min)]	K_i [(mg·l)/(mmol·min ²)]	K_d [(mg·l)/(mmol)]
Iperglicemico	540 - 468	6.75 - 18	27 - 18
Euglicemico	684- 468	45.64 - 18	7 - 288
Ipoglicemico	630 - 541	78 - 18	126 - 18

Tabella 5: confronti fra i parametri di tuning ottenuti in questa tesi, in nero, e quelli ottenuti da Pavan et al. in [38], in rosso.

Il termine proporzionale risulta essere più aggressivo, in tutti i clamp, dando un contributo maggiore. Il termine integrativo è maggiore nel clamp euglicemico ed ipoglicemico, però è minore nel clamp iperglicemico. Evidentemente, alzare molto K_p assorbe il più del controllo. La componente derivativa invece è maggiore in tutti i casi tranne che per l'euglicemico, dove risulta essere minore a quella dell'articolo.

In generale i contributi sono più alti, probabilmente a causa di una popolazione molto ridotta, che porta una minor informazione sulla variabilità all'interno della popolazione, inducendo a poter spingere di più con le componenti del PID.

Ai fini di una maggiore comprensione, risulta cruciale riportare le unità di misura e le conversioni, perché i risultati ottenuti con questo studio sono in mg/dl, mentre quelli dello studio di riferimento sono in mmol/l, illustriamo nel seguito le dimostrazioni:

$$\bullet [Kp] = \left[\frac{g}{min} \right] \cdot \left[\frac{dl}{mg} \right] = 18018 \cdot \left[\frac{mg}{min} \cdot \frac{L}{mmol} \right]$$

Infatti:

$$U = Kp \cdot e$$

$$\left[\frac{g}{min} \right] = [Kp] \cdot \left[\frac{mg}{dl} \right] \rightarrow [Kp] = \left[\frac{g}{min} \right] \cdot \left[\frac{dl}{mg} \right]$$

sapendo che $1 \cdot \left[\frac{mg}{dl} \right] = 0.0555 \cdot \left[\frac{mmol}{L} \right] \rightarrow \left[\frac{dl}{mg} \right] = \frac{1}{0.0555} \cdot \left[\frac{L}{mmol} \right]$

$$[Kp] = 18.018 \cdot \left[\frac{g}{min} \right] \cdot \left[\frac{L}{mmol} \right] = 18018 \cdot \left[\frac{mg}{min} \right] \cdot \left[\frac{L}{mmol} \right]$$

$$\bullet [Ki] = \left[\frac{g \cdot dl}{mg \cdot min^2} \right] = 18018 \cdot \left[\frac{mg \cdot L}{mmol \cdot min^2} \right]$$

Infatti:

$$U = Ki \cdot \int e dt$$

$$\left[\frac{g}{min} \right] = [Ki] \cdot \int \left[\frac{mg}{dl} \right] dt = [Ki] \cdot \left[\frac{mg \cdot min}{dl} \right]$$

$$[Ki] = \left[\frac{g}{min} \cdot \frac{dl}{mg \cdot min} \right] = \left[\frac{g \cdot dl}{mg \cdot min^2} \right]$$

$$\downarrow 1 \frac{mg}{dl} = 0.0555 \frac{mmol}{L}$$

$$[Ki] = 18.018 \left[\frac{g \cdot L}{mmol \cdot min^2} \right] = 18018 \left[\frac{mg \cdot L}{mmol \cdot min^2} \right]$$

$$\bullet [Kd] = \left[\frac{g \cdot dl}{mg} \right] = 18018 \cdot \left[\frac{mg \cdot L}{mmol} \right]$$

Infatti:

$$U = Kd \cdot \frac{de(t)}{dt} \Leftrightarrow Kd \cdot \frac{y(t_k) - y(t_{k-1})}{t_k - t_{k-1}}$$

$$\left[\frac{g}{min} \right] = [Kd] \cdot \left[\frac{mg/dl}{min} \right] = [Kd] \cdot \left[\frac{mg}{min \cdot dl} \right]$$

$$[Kd] = \left[\frac{g \cdot dl}{mg} \right] = 18.018 \cdot \frac{g \cdot L}{mmol} = 18018 \cdot \frac{mg \cdot L}{mmol}$$

Discussione

In questo capitolo, si è cercato di implementare un algoritmo di controllo, completamente automatico, in grado di gestire un clamp glicemico senza l'ausilio di personale specializzato. Una volta implementato il PID è stato confrontato con un progetto molto simile per capire se i valori ottenuti sono buoni oppure no. I risultati, specialmente a plateau, sono molto incoraggianti e portano a considerare questo strumento come un ottimo punto di inizio nell'eseguire i clamp glicemici in maniera autonoma.

Capitolo 7

Conclusioni

In questa tesi abbiamo considerato l'utilizzo del PID nel problema di controllo per due applicazioni: pancreas artificiale e clamp glicemico.

Nel pancreas artificiale è stato illustrato il funzionamento del controllore PID, le configurazioni strutturali utilizzate e il miglior tuning. Il simulatore T1DM, contenente dieci pazienti virtuali, ha permesso di confrontare le due proposte di pancreas artificiale, totale e ibrida, attraverso la rappresentazione CVGA e la regressione lineare. I risultati ottenuti dalle due varianti sono stati molto promettenti, l'utilizzo di un controllore PID come pancreas artificiale ibrido si è dimostrato migliore della variante di pancreas artificiale totale, sia come collocazione dei pazienti nello spazio del grafico CVGA, sia come parametri $K_{p_{subopt}}$ calcolati durante la regressione.

Nel problema di controllo per il clamp glicemico, sono stati esposti i tre tipi di clamp e successivamente, si è proceduto come nel capitolo precedente, eseguendo l'algoritmo di design, il relativo tuning dei parametri e le simulazioni utilizzando i medesimi pazienti virtuali forniti dal simulatore.

Attraverso le metriche esposte in [38] siamo stati in grado di valutare, sia la scelta del miglior schema anti wind-up, sia le prestazioni dell'algoritmo. I risultati forniti dai tre diversi clamp si dimostrano incoraggianti. Il test in silico dell'algoritmo di controllo mostra prestazioni soddisfacenti con CV durante la fase di plateau e MAPE inferiori al 5% per tutti i tipi di GC e, una $\mu_{plateau}$ in mediana, molto vicina al valore di riferimento. Il parametro di sicurezza BG_{min} nel caso ipoglicemico risulta essere pari all'11% in meno del valore di riferimento, rappresentando l'unico parametro negativo in questo studio.

In conclusione, i risultati convergono a considerare positivamente il PID nello sviluppare algoritmi di controllo per il pancreas artificiale e il clamp glicemico.

Bibliografia

- [1] Bakhti M, Böttcher A, Lickert H – Modelling the endocrine pancreas in and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019 Mar;15(3):155-171.
- [2] Talathi SN, Young M – Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. Source StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2019 Jan 31.
- [3] Śliwińska-Mossoń M, Marek G, Milnerowicz H – The role of pancreatic polypeptide in pancreatic disease. *Adv Clin Exp Med* 2017 Dex; 26(9):1447-1455.
- [4] Kalwat MA, Covv MH – Mechanisms of the amplifying pathway of insulinsecretion in the β cell. *Pharmacol Ther* 2017 Nov;179:17-30.
- [5] Hart NJ, Powers AC – Use of human islets to understand islet biology and diabetes: progress, chalenges and suggestions. *Diabetologia* 2019 Feb;62(2):212-222.
- [6] FAND – Associazione Italiana Diabete.
- [7] World Health Organization Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabe-tes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva,World Health Organization, 1999.
- [8] P. H. Sonksen, S. L. Judd, and C. Lowy, “Home monitoring of blood-glucose: method for improving diabetic control” *Lancet*, vol. 311, no. 8067, pp. 729-732, 1978.
- [9] P. Cryer, “Hypoglycemia:the miting factor in the glycaemic managiament of type I and type II diabetes” *Diabetes Care*, vol. 19, no. 3, pp. 257-267, 1996.
- [10] Paone S, Amicosante A.M.V, Orzella L, Abraha I, Migliore A, Versari G. Dispositivi real time per il monitoraggio continuo della glicemia con sensore a lunga durata (superiore a tre mesi) in pazienti con diabete mellito. Roma, Settembre 2020.
- [11] Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012; 69:83–93. PMID: 22872934.
- [12] G. Cappon, A. Facchinetti, A. Sparacino, M. Vettoretti - Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications.

- [13] Barbora Paldus, Melissa H Lee, David N O’Neal. Insulin pumps in general practice 2018;41:186–90
- [14] <http://www.diabetes.co.uk/insulin/Insulin-pumps.html> Insulin pumps.
- [15] Chase HP et al. Post-prandial excursion following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 19:317, 2002.
- [16] Anderson SM, Dassau E, Raghinaru D, Lum J, Brown SA, Pinsky JE, Church MM, Levy C, Lam D, Kudva YC, Buckingham B, Forlenza GP, Wadwa RP, Laffel L, Doyle FJ 3rd, DeVries JH, Renard E, Cobelli C, Boscari F, Del Favero S, Kovatchev BP – The International Diabetes Closed-Loop Study: Testing Artificial Pancreas Component Interoperability. *Diabetes Technol Ther* 2019 Feb;21(2):73-80.
- [17] Revital Nimri, Judith Nir, Moshe Phillip – Insulin Pump Therapy. *Jan/Feb* 2020;27(1):e30-e41.
- [18] Messori M, Toffanin C, Del Favero S, De Nicolao G, Cobelli C, Magni L – Model individualization for artificial pancreas. *Comput Methods Programs Biomed* 2019 Apr;171:133-140.
- [19] Kovatchev B - The year of transition from research to clinical practice, *Nat Rev Endocrinol*14, 74–76 (2018).
- [20] Francis J. Doyle III, Lauren M Huyett, Joon Bok Lee, Howard C. Zisser and Eyal Dassau – Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. *Diabetes Care* 2014 May; 37(5): 1191-1197.
- [21] Boris P, Kovatchev Marc D, Cobelli C, Dalla Man C - In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes.
- [22] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev e C. Cobelli, «The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator: New Features,» *J Diab Sci Technol*, vol. 8, n. 1, pp. 26-34, 2014.
- [23] Boris P. Kovatchev, Marc Breton, Chiara Dalla Man and Claudio Cobelli, “In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes” *J Diab Sci Technol*, vol. 3, n. 1, January 2009.

- [24] Boris P, Kovatchev Marc D, Cobelli C, Dalla Man C - Method, System and Computer Simulation Environment for Testing of Monitoring and Control Strategies in Diabetes.
- [25] L. Ntogramatzidis, and A. Ferrante, Exact tuning of PID controllers in control feedback design, IET Control Theory & Applications. Vol. 5(4):565–578, 2011.
- [26] L. Ntogramatzidis, and A. Ferrante. Exact Tuning of PID Controllers in Control Feedback Design. In Proceedings of the 18-th IFAC World Congress (IFAC'11), pp.5759–5764, Milano, Italy, August– September, 2011.
- [27] Lalo Magni, Davide M. Raimondo, Chiara Dalla Man, Marc Breton, Stephen Patek, Giuseppe De Nicolao, Claudio Cobelli and Boris P. Kovatchev - Evaluating the Efficacy of Closed-Loop Glucose Regulation via Control-Variability Grid Analysis, Journal of Diabetes Science and Technology, Volume 2, Issue 4, July 2008.
- [28] Garry M. Steil, Kerstin Rebrin, Christine Darwin, Farzam Hariri and Mohammed F. Saad - Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes, diabetes, vol. 55, december 2006.
- [29] Basak Ozaslan, Stephen D Patek, Marc Breton - Impact of Daily Physical Activity as Measured by Commonly Available Wearables on Mealtime Glucose Control in Type Diabetes, 2020 Oct;22(10):742-748. doi: 10.1089/dia.2019.0517.
- [30] R. A. De Fronzo, J. D. Tobin e R. Andreas, «Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance,» Am J Physiol. , vol. 237, n. 3, pp. E214-23, 1979.
- [31] A. Mari e G. Pacini, «Methods for the assessment of beta cells function in vivo,» in Clinical Diabetes Research, Wiley, 2007.
- [32] E. Bonora, P. Moghetti, M. Zancaro, M. Cigolini, M. Querena, V. Cacciatori, A. Corngnati e M. Muggeo, «Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies,» J Clin Endocrinol Metab. , vol. 68, n. 2, pp. 374-378, 1989.
- [33] C. S. Tam, W. Xie, W. D. Johnson, W. T. Cefalu, L. M. Redman e E. Ravussin, «Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps,» Diabetes Care, vol. 35, n. 7, pp. 1605-1610, 2012.

- [34] M. A. Nauck, M. M. Heimesaat, K. Behle, J. J. Holst, M. S. Nauck, R. Ritzel, M. Hüfner e W. H. Schmiegel, «Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers,» *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 87, n. 3, pp. 1239-46, 2002.
- [35] S. N. Davis, C. Shavers, F. Costa e R. Mosqueda-Garcia, «Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans,» *J Clin Invest.* , vol. 98, n. 3, pp. 680-691, 1996.
- [36] B. Fruehwald-Schultes, J. Born, W. Kern, A. Peters e H. L. Fehm, «Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men.,» *Diabetes Care*, vol. 23, n. 8, pp. 1059-1066, 2000.
- [37] New Clamp-PID Algorithm for Automated Glucose Clamps Improves Clamp Quality – Carsten Benesch, Mareike Kuhlentkotter, Leszek Nosek, Tim Heise – February 10 , 2021
- [38] Gluclas: a software for computer-aided modulation of glucose infusion in glucose clamp experiments - J. Pavan, C. Dalla Man, D. Herzig, L. Bally and S. Del Favero.
- [39] L. Heinemann e F. J. Ampudia-Blasco, «Glucose Clamps with the Biostator: A Critical Reappraisal,» *Horm Metab Res*, vol. 26, n. 12, pp. 579-583, 1994.

Sitografia

- [1s] <https://www.abilitychannel.tv/glicemia-alta-valori-e-cosa-mangiare/> presa il 25/04/2022
- [2s] <https://www.dexcom.com/it-IT> presa il 25/04/2022
- [3s] <https://www.popsci.it/pancreas-artificiale-efficace-anche-nei-pazienti-con-diabete-tipo-2.html> presa il 25/04/2022

