

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di laurea in Ingegneria Biomedica

**Analisi di un modello compartimentale insulina-glucosio
per il controllo della glicemia**

CANDIDATO Tessari Leonardo

RELATORE Prof. Zorzi Mattia

Anno accademico 2020/2021

Ringraziamenti

Prima di cominciare questa trattazione mi sento in dovere di ringraziare alcune persone che sono state fondamentali per il mio percorso di studi.

Ringrazio in primis il mio relatore, il professore Zorzi Mattia, che mi ha guidato in questi mesi, che ha sopportato le mie tante domande e corretto i miei errori. É grazie a lui se a breve potrò concludere il mio viaggio.

Sono notevolmente grato alla mia famiglia, in particolare ai miei genitori, Cristina e Michele, che mi hanno condotto fin qui portandomi sulla buona strada e non abbandonandomi mai nei momenti di difficoltà.

Ringrazio i miei compagni di studio senza i quali non avrei passato molti esami, sempre pronti ad aiutarmi.

Ringrazio i miei amici e tutte quelle persone con cui ho passato questi anni fantastici, con i quali ho vissuto dei periodi felici.

Desidero dedicare dei ringraziamenti particolari a quelle persone che mi hanno dato la forza di andare avanti: Nicola, il mio migliore amico, che mi ha sempre incoraggiato e che per me c'è sempre stato; Diego, Gianmarco, Alessandro e Giovanni, che da altre facoltà hanno condiviso il loro bagaglio culturale con me; Andrei Alex e Andrea che nei miei momenti migliori erano sempre presenti.

Infine c'è lei, la mia ragazza, Anita, che mi ha supportato con tanto affetto regalandomi tanti sorrisi.

A voi tutti dedico questo lavoro.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Diabete mellito: cos'è	1
1.2	L'infusione automatica	2
2	Il modello compartimentale di Roman Hovorka	3
2.1	Premessa: assunzioni e riferimenti	3
2.1.1	Il modello minimo	3
2.1.2	Assunzioni di riferimento	3
2.2	Il modello matematico	4
2.2.1	Descrizione del modello	4
2.2.2	La funzione di trasferimento in catena aperta	8
3	Controllo	13
3.1	Il controllo a retroazione negativa	13
3.2	La progettazione del controllore	16
3.2.1	I dati	16
3.2.2	La BIBO-stabilità	16
3.2.3	Il modello a blocchi	17
3.2.4	L'errore a regime	18
3.3	Casi di studio	19
3.3.1	Errore a regime nullo	19
3.3.2	Errore a regime finito	21
3.3.3	Effetto del disturbo sull'uscita	23
3.3.4	Altri controllori	27
4	Conclusioni	31

Sommario

Lo scopo della seguente tesi è quello di studiare un modello di stato per il controllo automatico della glicemia. Essa comincia con lo spiegare in maniera del tutto generale in cosa consiste il diabete. Ne tratta brevemente le cause e gli effetti negativi che esso produce sul corpo umano.

Viene quindi proposto il modello di Roman Hovorka [1]. Dopo un'attenta descrizione viene svolta un'analisi che porta alla funzione di trasferimento del sistema in catena aperta e successivamente viene progettato un controllore in catena chiusa per il controllo automatico tramite la variazione di ingresso di insulina.

Infine si procede con lo studio dell'effetto del disturbo che produce nel livello di glicemia in uscita. Ne vengono esposti diversi casi che ne trattano ampiezza, forma e da cui verranno poi tratte delle conclusioni.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Diabete mellito: cos'è

Il diabete mellito è una malattia non così rara che causa iperglicemia cronica. Esso può portare ad ulteriori complicanze: da meno gravi come polidipsia (aumento della sete), stanchezza, poliuria (aumento del volume delle urine), a più gravi come cecità, ischemia, perdita degli arti, malattie renali e molte altre se non curato a dovere [2],[3].

La causa scatenante di questa affezione è l'insufficienza di insulina, un ormone prodotto da gruppi di cellule pancreatiche, chiamate cellule β , in grado di abbassare il livello di glucosio nel sangue.

Esistono due tipi di diabete: diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2. Entrambi causano le stesse disfunzioni, ma si differenziano per la patogenesi:

- Il *diabete di tipo 1* è una malattia autoimmune per cui il corpo identifica le cellule pancreatiche come estranee ordinandone la distruzione da cui la mancata produzione dell'ormone;
- Il *diabete di tipo 2*, invece, è dovuto ad una produzione insufficiente di insulina.

Il primo dei due è chiamato anche diabete giovanile poiché si presenta spesso in età puerile od adolescenziale. Non si è ancora scoperta la causa scatenante di questa malattia, tutto ciò che si conosce è che fattori che ne influenzano la comparsa sono fattori genetici ed ambientali, il che ne rende quasi impossibile la prevenzione. Attualmente non è stata scoperta alcuna cura.

A differenza del tipo 1, il secondo è spesso causato da uno stile di vita inadeguato, con assunzioni elevate di zuccheri, minima attività fisica ed obesità. Di conseguenza l'uomo è artefice della sua comparsa. Esiste una fase di transizione chiamata "prediabete", fase in cui compaiono i primi sintomi, senza che la persona sia considerata ufficialmente diabetica: funge da stato di allerta. Ai primi sintomi bisogna prendere subito dei seri provvedimenti, prima che lo stadio della malattia avanzi.

I dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, dall'Istat e dall'OEC [4] riferiscono che in Italia ben 3,5 milioni di persone soffrono di diabete e nel mondo

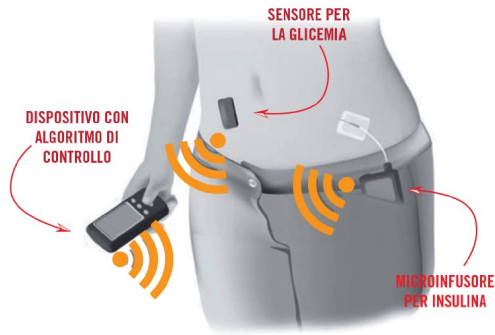


Figura 1.1: Esempio di pancreas artificiale.

addirittura 346. Tra queste il 90% di loro è affetto dal tipo 2 e il restante dal tipo 1. Questi dati rivelano che il numero di malati potrebbero anche raddoppiare nel giro di pochi anni.

Nonostante non esista ancora nessuna cura per guarire completamente dal diabete di tipo 1 e quindi per far produrre di nuovo insulina naturalmente dal pancreas, esiste un rimedio: un’iniezione periodica di una dose di insulina, per colmarne tale insufficienza.

1.2 L’infusione automatica

Nonostante l’infusione intravenerea di insulina sia un rimedio efficace contro l’iperglicemia da diabete, esso si rivela vincolato ad una somministrazione manuale dell’ormone, con i vari rischi legati a procedure standard che non sanno con precisione la quantità necessaria di insulina in ogni singolo momento della giornata. È chiaro quindi che una somministrazione automatica sia il metodo ideale che comporta il minimo numero di rischi.

Al giorno d’oggi questa soluzione è fornita dal *pancreas artificiale*. Il pancreas artificiale (PA), definito anche sistema di controllo della glicemia “ad ansa chiusa”, è “un insieme di unità elettromeccaniche miniaturizzate preposte alla somministrazione automatica di insulina sulla base della concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale misurata in continuo da un sensore”[5]. È dotato di microinfusori che sanno quando iniettare insulina sulla base dei dati glicemici ottenuti da dei sensori (Fig. 1.1).

A livello di controllo automatico si tratta di un processo molto difficile in cui le principali tecniche si basano su due algoritmi principali:

- l’algoritmo *Proporzionale-Integrativo-Derivativo (PID)* che insegue un target partendo dai dati rilevati;
- l’algoritmo *Model Predictive Control (MCP)* che invece si basa su previsioni e da dati rilevati. Esso è il più affidabile e utilizzato.

Questa tesi si focalizzerà sul primo, di cui studiamo un caso, il modello di Roman Hovorka.

Capitolo 2

Il modello compartimentale di Roman Hovorka

2.1 Premessa: assunzioni e riferimenti

2.1.1 Il modello minimo

Il modello matematico da cui vengono svolte tutte le analisi è un modello generico che prende in considerazione il maggior numero fattori interni possibili racchiusi nel minor numero di parametri. Nella realtà, la quantità di parametri che descrivono il fenomeno è incalcolabile e ciò rende necessaria questa semplificazione con l'unico scopo di creare una base logica da cui poi fare considerazioni e calcoli molto più elaborati. Tale modello semplificato prende il nome di *modello minimo*.

Il modello minimo deve quindi possedere delle caratteristiche tali da renderlo affidabile ed efficace [6]:

1. dev'essere basato sulla fisiologia dei soggetti;
2. i parametri possono essere stimati con buona precisione tramite una singola risposta dinamica del sistema;
3. i parametri possono variare entro un range limitato;
4. il sistema deve essere descritto col minimo numero di parametri possibile.

È chiaro che un buon modello minimo non sarà un modello a larga scala, ma coprirà esclusivamente le funzioni per il quale viene ideato. Questi modelli vengono scelti da un ampio database di modelli proposti e selezionati scrupolosamente dopo una lunga serie di esperimenti. Viene selezionato quello che maggiormente rispecchia i dati sperimentali.

2.1.2 Assunzioni di riferimento

La glicemia rappresenta la quantità di glucosio nel sangue. Si misura in mg/dL (milligrammi per decilitro) o $mmol/L$ (millimoli per litro) dove $1\text{ mmol/L} \approx 18\text{ mg/dL}$.

Tabella 2.1: Valori medi di soggetti sani e diabetici a digiuno e dopo due ore dal pasto. I valori sono espressi in mg/dL.

	Sani	Prediabetici	Diabetici
Digiuno	70-99	100-125	>126
Dopo pasto	<140	140-199	>200

Un soggetto sano possiede dei valori glicemici a digiuno compresi tra i 70 e i 99 mg/dL (3,9-5,5 mmol/L); un soggetto in prediabete ha i valori più alti, compresi tra i 100 e i 125 mg/dL (5,5-7 mmol/L); infine un soggetto diabetico a digiuno supera i 126 mg/dL (7 mmol/L).

Dopo i pasti il soggetto sano avrà dei valori che si aggirano lungo i 140 mg/dL (7,8 mmol/L), un paziente diabetico supera i 200 mg/dL (11,1 mmol/L), un prediabetico oscillerà tra i due valori precedenti (Tab. 2.1).

Infine un soggetto è considerato in stato di ipoglicemia quando i suoi valori scendono oltre i 60 mg/dL (3,3 mmol/L) [7].

Per i calcoli di questa tesi assumeremo costante l'ingresso di insulina su un soggetto diabetico di 70 Kg, in modo da ottenere un punto di equilibrio di 126 mg/dL. Studieremo infine la prontezza del sistema a raggiungere una condizione di normalità pari almeno a 100 mg/dL.

2.2 Il modello matematico

2.2.1 Descrizione del modello

Il modello matematico in Fig. 2.1 è quello proposto da Roman Hovorka nel 2004, [1]. La figura 2.1 mostra graficamente tre sottosistemi: il **sottosistema del glucosio**, il **sottosistema dell'insulina** e l'**azione dell'insulina sul glucosio**. Come si può notare, il glucosio si trova contemporaneamente in due compartimenti diversi, Q_1 e Q_2 . Questo perché si assume che Q_1 sia il compartimento in cui lo zucchero viene rilevato direttamente dai traccianti mentre Q_2 sia quello in cui l'azione dell'insulina agisce direttamente, attraverso il quale però i traccianti non possono passare.

Lo schema è quindi composto da:

- *SOTTOSISTEMA DELL'INSULINA:*

- **I** rappresenta la concentrazione di insulina nel plasma. È il rapporto tra la sua massa e il volume del suo compartimento;
- **S₁** e **S₂¹** corrispondono ai compartimenti di assorbimento di insulina rapida somministrata per via sottocutanea;

¹Non visibili nell'immagine, la loro azione è descritta da U_I in Fig.2.1

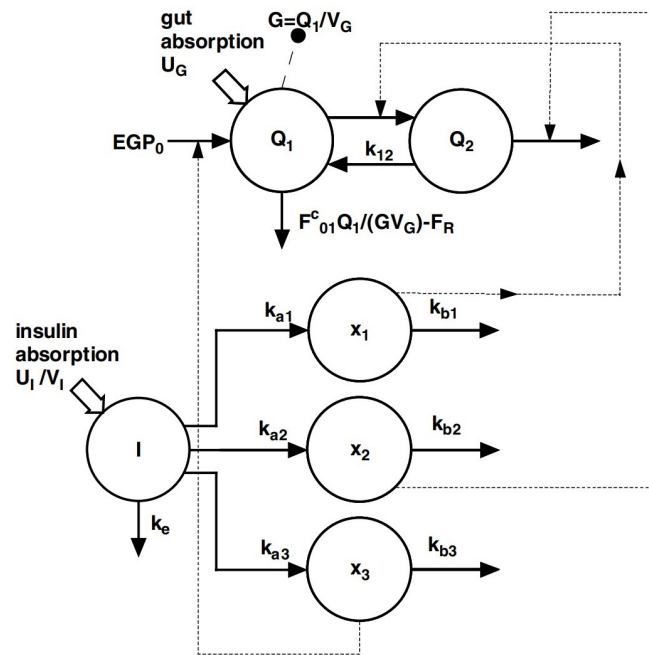


Figura 2.1: Questa immagine rappresenta il modello insulina-glucosio proposto da Hovorka. Q_1 e Q_2 rappresentano i compartimenti in cui risiede il glucosio, I il compartimento dell'insulina, mentre le x_i corrispondono all'azione dell'insulina sul trasporto, la disposizione e la produzione endogena di glucosio.

- *AZIONE DELL'INSULINA SUL GLUCOSIO:*

- x_1 , x_2 , x_3 sono rispettivamente l'effetto dell'insulina sul trasporto, sulla disposizione e sulla produzione endogena del glucosio;

- *SOTTOSISTEMA DEL GLUCOSIO:*

- Q_1 e Q_2 rappresentano il rispettivamente il compartimento raggiungibile dai traccianti e quello raggiungibile dall'azione dell'insulina;
- EGP_0 è la produzione endogena di glucosio;
- F_{01}^C descrive il flusso totale di glucosio non insulino-dipendente;
- F_R delinea la clearance renale del glucosio sopra un livello soglia²;
- U_G è il glucosio assorbito dall'intestino dopo un pasto.

Tutti i vari parametri e costanti di sistema sono descritti dalla tabella 2.2.³⁴

²Quantità di glucosio filtrato e rimosso tramite i reni

³La sensibilità insulinica corrisponde alla risposta del nostro corpo ad uno stimolo di insulina.

⁴Un altro modo di scrivere le successive formule è: $S_{IT}^f = k_{b1}/k_{a1}$, $S_{ID}^f = k_{b2}/k_{a2}$, $S_{IE}^f = k_{b3}/k_{a3}$.

Tabella 2.2: Elenco di tutti i parametri e costanti utilizzati nel modello.

Simboli	Contenuto	Valore	Fonte
Costanti			
k_{12}	Tasso di trasferimento	$0,066 \text{ min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
k_{a1}	Tasso di disattivazione	$0,006 \text{ min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
k_{a2}	Tasso di disattivazione	$0,06 \text{ min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
k_{a3}	Tasso di disattivazione	$0,03 \text{ min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
k_e	Eliminazione dell'insulina dal plasma	$0,138 \text{ min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
V_I	Volume compartimento dell'insulina	$0,12 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
V_G	Volume compartimento del glucosio	$0,16 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
A_G	Biodisponibilità di carboidrati (CHO)	0,8 (adimensionale)	Livesey et al. 1998
$t_{\max,G}$	Momento di massimo assorbimento di CHO	40 min	Livesey et al 1998
Parametri			
S_{IT}^f	Sensibilità insulinica di distribuzione/trasporto	$51,2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \text{ per mU}\cdot\text{L}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
S_{ID}^f	Sensibilità insulinica di disposizione	$8,2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \text{ per mU}\cdot\text{L}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
S_{IE}^f	Sensibilità insulinica di EGP	$520 \times 10^{-4} \text{ per mU}\cdot\text{L}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
EGP_0	EGP quando non è presente insulina	$0,0161 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
F_{0I}	Flusso di glucosio indipendente da insulina	$0,0097 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Hovorka et al. 2002
$t_{\max,I}$	Massimo assorbimento insulina infusa	55 min	Howey et al. 1994

Le equazioni dinamiche del sottosistema dell'insulina sono:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (2.1)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e \cdot I(t) \quad (2.3)$$

con $U_I = S_2(t)/t_{max,I}$ che rappresenta il tasso di apparenza di insulina nel plasma e $u(t)$ l'ingresso dell'ormone.

Per quanto riguarda le equazioni dinamiche dell'azione dell'insulina sul glucosio, esse sono:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{a1} \cdot x_1(t) + k_{b1} \cdot I(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{a2} \cdot x_2(t) + k_{b2} \cdot I(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{a3} \cdot x_3(t) + k_{b3} \cdot I(t) \quad (2.6)$$

mentre quelle del glucosio:

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \left[\frac{F_{01}^C}{V_G \cdot G(t)} + x_1(t) \right] \cdot Q_1(t) + k_{12} \cdot Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0 \cdot [1 - x_3(t)] \quad (2.7)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) \cdot Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] \cdot Q_2(t). \quad (2.8)$$

L'uscita y è data da:

$$y(t) = G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G}. \quad (2.9)$$

Definiamo infine ulteriori equazioni che definiscono i valori di F_{01}^C , F_R e U_G :

$$F_{01}^C = \begin{cases} F_{01}, & \text{se } G \geq 4,5 \text{ mmol} \cdot L^{-1} \\ F_{01} \cdot G/4,5, & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.10)$$

$$F_R = \begin{cases} 0,003 \cdot (G - 9) \cdot V_G, & \text{se } G \geq 9 \text{ mmol} \cdot L^{-1} \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.11)$$

$$U_G(t) = \frac{D_G \cdot A_G \cdot t \cdot e^{\frac{-t}{t_{max,G}}}}{t_{max,G}^2}. \quad (2.12)$$

2.2.2 La funzione di trasferimento in catena aperta

Il punto di equilibrio

Una volta definito il modello di stato con tanto di equazioni dinamiche per le variabili di stato e di equazione statica per l'uscita, vogliamo trovare la corrispondente funzione di trasferimento $G(s)$ nel dominio di Laplace.

L'intero sistema si può riassumere tramite uno schema fatto di operazioni di somma e prodotto tra matrici nel campo dell'algebra lineare. Lo schema si può scrivere così:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A(t)x(t) + b(t)u(t) \\ y(t) = c(t)x(t) + d(t)u(t) \end{cases} \quad (2.13)$$

dove $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $b \in \mathbb{R}^{n \times 1}$, $c \in \mathbb{R}^{1 \times n}$ e $d \in \mathbb{R}$.

$x(t)$ è un vettore che raccoglie tutte le variabili di stato, $\dot{x}(t)$ ne raccoglie le derivate, $u(t)$ corrisponde all'ingresso e infine $y(t)$ l'uscita. Nel nostro caso x è rappresentato da $Q_1, Q_2, I, S_1, S_2, x_1, x_2, x_3$; u è omonimo e y corrisponde a G .

La funzione di trasferimento si ottiene tramite la formula:

$$G(s) = c \cdot (s \cdot I - A)^{-1} \cdot b + d^5 \quad (2.14)$$

Questa formula, tuttavia è valida solamente per sistemi lineari e, come si può notare dalle formule delle equazioni, esse non sono lineari. Bisogna quindi trovare un punto di equilibrio tale per cui il sistema si possa definire linearizzato attorno ad esso.

Questo punto, definito *punto di equilibrio*, dalla coppia (\bar{x}, \bar{u}) , si trova ponendo uguale a 0 le funzioni di $\dot{x}(x, u)$ partendo da un ingresso arbitrario \bar{u} , [8].

Le equazioni linearizzate risultano essere:

$$\begin{cases} \bar{u} - \frac{\bar{S}_1}{t_{max,I}} = 0 \\ \frac{\bar{S}_1}{t_{max,I}} - \frac{\bar{S}_2}{t_{max,I}} = 0 \\ \frac{U_I}{V_I} - k_e \cdot \bar{I} = 0 \\ -ka1 \cdot \bar{x}_1 + k_{b1} \cdot \bar{I} = 0 \\ -ka2 \cdot \bar{x}_2 + k_{b2} \cdot \bar{I} = 0 \\ -ka3 \cdot \bar{x}_3 + k_{b3} \cdot \bar{I} = 0 \\ - \left[\frac{F_{01}^C}{V_G \cdot G} + \bar{x}_1 \right] \cdot \bar{Q}_1 + k_{12} \cdot \bar{Q}_2 - F_R + U_G(t) + EGP_0 \cdot [1 - \bar{x}_3] = 0 \\ \bar{x}_1 \cdot \bar{Q}_1 - [k_{12} + \bar{x}_2] = 0. \end{cases} \quad (2.15)$$

L'ingresso arbitrario è posto pari $u = 2,05 \times 10^{-4}U/(kg \cdot min)$ che, cambiando l'unità

⁵ I è la matrice identità.

di misura, risulta essere $u = 7,175 \cdot 10^{-12} \text{min}^{-1}$.⁶ U_1 sarà considerato per semplicità costante e pari a $0,17 \text{ g/min}^7$ e trasformato in $0,0135 \text{ mmol/kg}$.

Svolgendo i calcoli si ottengono quindi i seguenti stati di equilibrio:

$$\begin{cases} \bar{S}_1 = \bar{u} \cdot t_{max,I} & S_1 = 3,94 \cdot 10^{-10} \text{ (adimensionale)} \\ \bar{S}_2 = \bar{S}_1 & S_2 = 3,94 \cdot 10^{-10} \text{ (adimensionale)} \\ \bar{I} = \frac{\bar{S}_2}{t_{max,I} \cdot V_I \cdot k_e} & \bar{I} = 4,33 \cdot 10^{-10} \text{ kg/L} \\ \bar{x}_1 = \frac{S_{IT}^f \cdot \bar{I}}{0,035 \cdot 10^{-9}} & \bar{x}_1 = 0,0634 \text{ min}^{-1} \\ \bar{x}_1 = \frac{S_{ID}^f \cdot \bar{I}}{0,035 \cdot 10^{-9}} & \bar{x}_1 = 0,0102 \text{ min}^{-1} \\ \bar{x}_1 = \frac{S_{IE}^f \cdot \bar{I}}{0,035 \cdot 10^{-9}} & \bar{x}_1 = 0,6347 \text{ (adimensionale)}. \end{cases} \quad (2.16)$$

Per quanto riguarda \bar{Q}_1 e \bar{Q}_2 la questione si fa più complessa perché bisogna risolvere un'equazione trascendente in quanto entrano in gioco i fattori F_{01}^C ed F_R che influenzano i risultati in base al valore finale di G . Il modo più semplice per risolvere il problema è utilizzare il software *Matlab*[®] per fare i calcoli per ogni valore di \bar{Q}_1 ⁸ e scegliere quello che permette di risolvere la sua equazione. La figura 2.2 mostra \dot{Q}_1 in funzione di Q_1 e quindi \bar{Q}_1 viene scelto tramite metodo grafico.

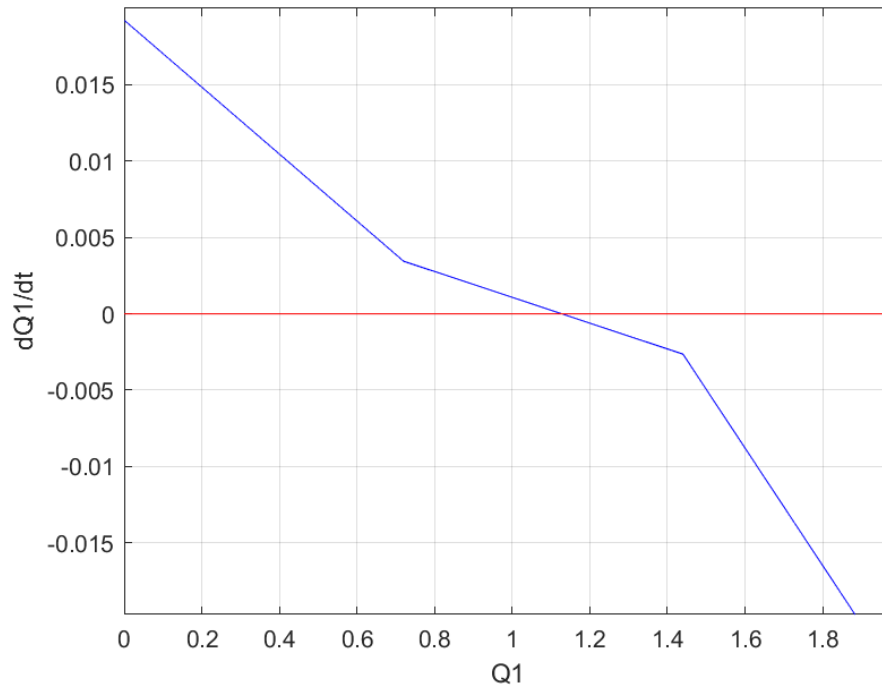


Figura 2.2: La figura mostra il risultato dell'equazione differenziale di \bar{Q}_1 in base al valore scelto di \bar{Q}_1 in un range tra 0 e 2. Il valore che, tramite metodo grafico, risolve l'equazione è circa 1.128 mmol/kg .

⁶U è l'*unità internazionale* e corrisponde a $0,035 \text{ mg}$ di insulina anidra. I calcoli puntano ad ottenere kg/kg/min .

⁷Per raggiungere 245 grammi al giorno, l'ideale per un uomo di 70 kg .^[9]

⁸ $G = Q_1/V_G$ perciò possiamo far dipendere l'intera equazione solo da Q_1

Ne deriva:

$$\begin{cases} \bar{Q}_1 = 1,128 \text{ mmol/kg} \\ \bar{Q}_2 = \frac{\bar{x}_1}{k_{12} + \bar{x}_2} \cdot \bar{Q}_1 \quad \bar{Q}_2 = 0,939 \text{ mmol/kg} \end{cases} \quad (2.17)$$

Trovate tutte le variabili di stato e il punto di equilibrio finale, si può calcolare il valore dell'uscita in quel punto:

$$\bar{y} = \frac{\bar{Q}_1}{V_G} \rightarrow \bar{y} = 7,05 \text{ mmol/L} = 126,9 \text{ mg/dL}. \quad (2.18)$$

Questo valore rivela che il paziente ha una glicemia tale da essere considerato diabetico.

Linearizzazione del sistema

Dato il sistema definito

$$\Sigma = \begin{cases} \dot{x} = f(x_i, u) \\ y = h(x_i, u) \end{cases} \quad (2.19)$$

il sistema linearizzato in un punto di equilibrio può essere approssimato nella forma

$$\begin{cases} \delta \dot{x} = \frac{\delta f}{\delta x} \cdot \delta x + \frac{\delta f}{\delta u} \cdot \delta u \\ \delta y = \frac{\delta h}{\delta x} \cdot \delta x + \frac{\delta h}{\delta u} \cdot \delta u \end{cases} \quad (2.20)$$

con $\frac{\delta f}{\delta x}$, $\frac{\delta f}{\delta u}$, $\frac{\delta h}{\delta x}$ e $\frac{\delta h}{\delta u}$ che possono essere ricondotti alle precedenti A , b , c e d e ogni elemento loro è una derivata parziale rispetto alla variabile di stato o all'ingresso calcolato nel punto di equilibrio.

$\delta x = x(t) - \bar{x}$ e $\delta u = u(t) - \bar{u}$ delineano dei piccoli scostamenti rispetto al punto di equilibrio. Considerando $\bar{x} = [\bar{Q}_1, \bar{Q}_2, \bar{S}_1, \bar{S}_2, \bar{I}, \bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{x}_3]^T$ e $\bar{u} = \bar{u}$, possiamo definire:

$$A = \begin{bmatrix} -\bar{x}_1 & k_{12} & 0 & 0 & 0 & -\bar{Q}_1 & 0 & -EGP_0 \\ \bar{x}_1 & -k_{12} - \bar{x}_2 & 0 & 0 & 0 & \bar{Q}_1 & -\bar{Q}_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{t_{max,I}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{t_{max,I}} & -\frac{1}{t_{max,I}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{t_{max,I} \cdot V_I} & -k_e & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{b1} & -k_{a1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{b2} & 0 & -k_{a2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{b3} & 0 & 0 & -k_{a3} \end{bmatrix} \quad (2.21)$$

$$b = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad c = \left[\frac{1}{v_G} \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \right] \quad d = [0]. \quad (2.22)$$

Ricavati i 4 parametri A , b , c e d siamo ora in grado di calcolare la funzione di trasferimento tramite la formula (2.14):

$$G(s) = c \cdot (s \cdot I - A)^{-1} \cdot b + d.$$

Tramite il software *Matlab*[®], si trova che la funzione di trasferimento in catena aperta è:

$$G(s) = \frac{-0,017 \cdot (s + 0,061) \cdot (s + 0,0315) \cdot (s + 0,0097)}{(s + 0,0048) \cdot (s + 0,006) \cdot (s + 0,0182)^2 \cdot (s + 0,03) \cdot (s + 0,06) \cdot (s + 0,1348) \cdot (s + 0,138)}. \quad (2.23)$$

I poli della funzione di trasferimento (2.23) corrispondono agli autovalori della matrice A . Infatti, la matrice è una matrice quadrata 8×8 e i poli della funzione di trasferimento sono 8, per cui possiamo affermare che non ci sono state cancellazioni al denominatore.

Ogni autovalore ha parte reale strettamente negativa: ciò implica che il sistema linearizzato attorno al punto di equilibrio è *asintoticamente stabile*, cioè ogni piccola perturbazione lo porterà di nuovo nel punto iniziale.

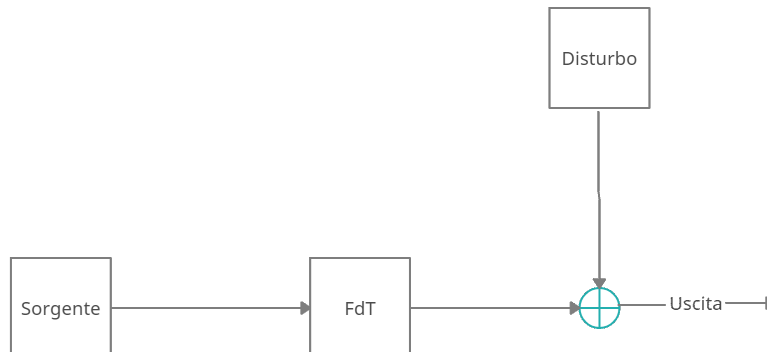
Capitolo 3

Controllo

3.1 Il controllo a retroazione negativa

Il sistema fin'ora descritto è un sistema *a catena aperta*. I sistemi a catena aperta sono quei sistemi in cui gli elementi che costituiscono il sistema possono essere collegati tra di loro per formare una catena di elementi con una ben definita “direzionalità” delle azioni di essi. Un esempio di catena aperta è dato dalla figura 3.1.

Figura 3.1: Sistema in catena aperta.



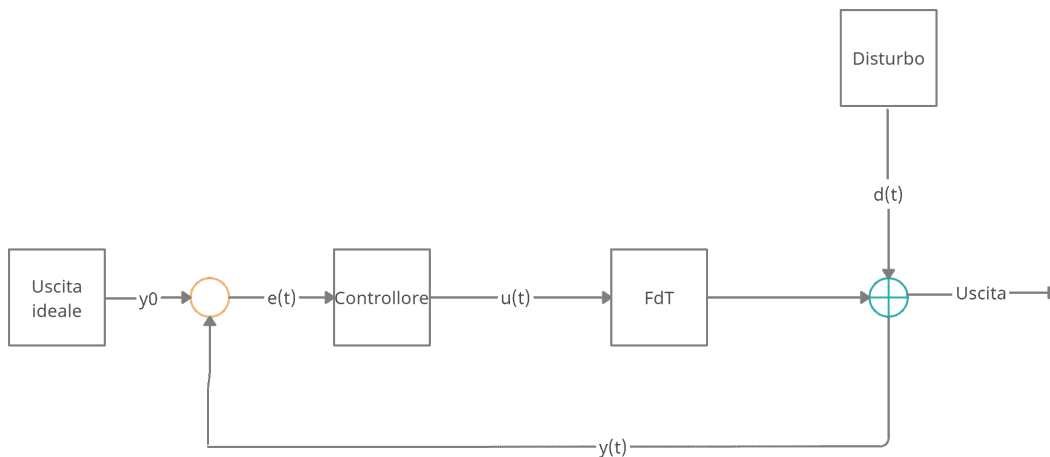
Il limite di questo tipo di sistema è che esso non permette un controllo automatico dell'uscita. L'idea è quella di andare a “modificare” l'ingresso del sistema in base al valore di y . Si procede quindi con la creazione di un **controllore** che ha lo scopo di “controllare” la divergenza dell'uscita rispetto ad un valore ideale y_0 . Il modello a blocchi del nuovo sistema è raffigurato dalla figura 3.2.

Un modello del genere è definito in “catena chiusa”, infatti si può notare come l'uscita y vada ad influire sul resto della catena.

Il ciclo è così determinato:

1. al tempo t_0 è presente un ingresso u_0 che produce un'uscita $\hat{y}(t_0)$;

Figura 3.2: Sistema in catena chiusa.



2. un potenziale disturbo si aggiunge al modello sommandosi direttamente ad $\hat{y}(t_0)$ e generando l'uscita $y(t_0)$;
3. il valore di uscita $y(t_0)$ generato viene confrontato con il valore desiderato y_0 e sottratto ad esso generando il segnale errore $e(t)$;
4. il segnale $e(t)$ passa attraverso il controllore C generando un nuovo segnale d'ingresso u_1 e così il ciclo si ripete...

Il processo attraverso cui l'uscita y viene confrontata con il valore ideale y_0 è definito a *retroazione* o in inglese a *feedback*. I segnali possono poi essere sommati tra loro o sottratti. Nel primo caso il procedimento è detto a *retroazione positiva*, nel secondo caso a *retroazione negativa*, che è esattamente ciò che avviene nel nostro esempio.

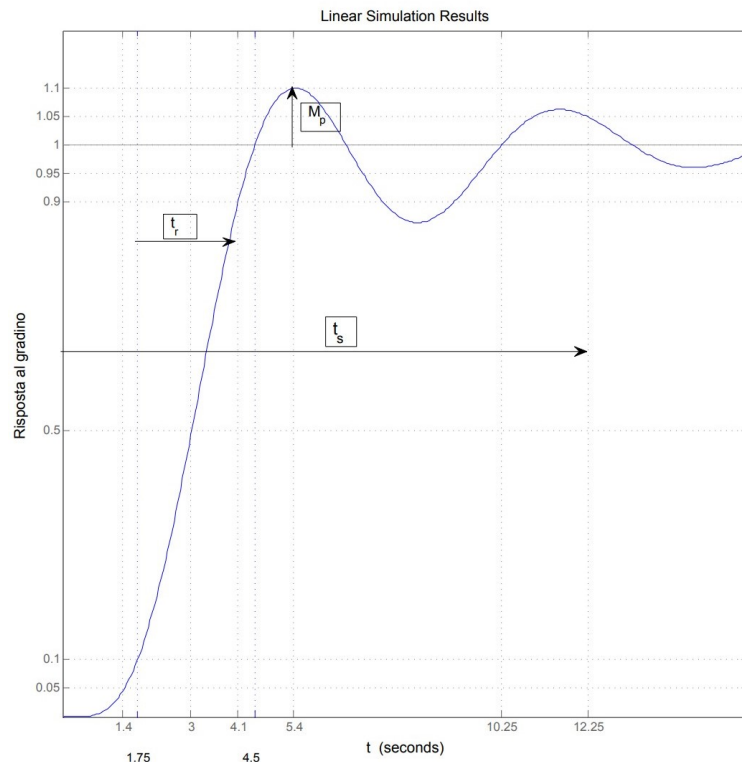
In base all'andamento di $e(t)$, l'uscita potrà seguire tre percorsi distinti:

- se $\lim_{t \rightarrow +\infty} e(t) = +\infty$ allora il sistema divergerà dal valore cercato, soluzione da evitare;
- se $\lim_{t \rightarrow +\infty} e(t) = cost$, il sistema oscillerà attorno ad un valore che dipende dal valore di $cost$ rispetto ad y_0 , soluzione da valutare;
- se $\lim_{t \rightarrow +\infty} e(t) = 0$ il valore finale di y raggiungerà il valore ideale y_0 , soluzione ideale.

È evidente che la soluzione ideale con $e(t) \rightarrow 0$ sia la soluzione migliore da seguire, tuttavia non sempre è possibile seguirla. Essa dipende innanzitutto dalla funzione di trasferimento, con i limiti fisici di realizzazione, ma discende pure da altri parametri di sistema ricercati.

Questi parametri sono (fig. 3.3):

Figura 3.3: L'immagine mostra graficamente i tre parametri t_r , t_s e M_p in risposta ad un gradino.



- il **tempo di salita**, t_r (dall'inglese *rise time*), ossia il tempo che impiega il sistema a passare dal 10% al 90% del valore di regime;
- il **tempo di assestamento**, t_s (dall'inglese *settling time*), ossia il tempo necessario al raggiungimento di un valore sufficientemente vicino al valore desiderato (di solito scostamenti inferiori al 5%);
- la **sovraelongazione**, M_p (in inglese *overshoot*), che rappresenta il valore più distante dal valore di regime dell'uscita in rapporto ad essa.

Il primo di essi dà un'idea della "prontezza", cioè quanto impiega il sistema ad attivarsi. Nonostante sia preferibile un t_r basso, se troppo basso si rischia una sovraelongazione troppo alta. La formula per ricavarla è:

$$t_r = \frac{1,8}{\omega_n}. \quad (3.1)$$

Il tempo di assestamento invece, spiega quanto impiega ad essere pronto, a raggiungere il valore finale. Più piccolo è t_s , prima abbiamo il risultato stabilito. La formula è:

$$t_s = \frac{\ln \frac{100}{5}}{\sigma}. \quad (3.2)$$

Infine, la sovraelongazione è il valore più elevato dell'uscita rispetto al valore di regime. Bisogna stare attenti a questo valore: se troppo alto può causare seri problemi all'intero meccanismo. È calcolata tramite:

$$M_p = e^{-\frac{\sigma \cdot \pi}{\omega_d}}. \quad (3.3)$$

I valori ω_n , σ e ω_d delle formule (3.1), (3.2) e (3.3) sono rispettivamente il modulo, la parte reale e la parte immaginaria dei poli $s = -\sigma \pm j\omega_d$, dove $\omega_n = \sqrt{\sigma^2 + \omega_d^2}$. Questa coppia di poli dovrebbe corrispondere ai poli dominanti del sistema in catena chiusa.

3.2 La progettazione del controllore

3.2.1 I dati

Il paziente di cui stiamo studiando la glicemia ha un valore di base di 126,9 mg/mL (7,05 mmol/L). Inoltre, nel momento in cui assume del cibo, come a pranzo o a cena, essa aumenta ad oltre 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Vogliamo che il suo tasso di glucosio nel sangue ritorni a valori standard, con un valore medio di 85 mg/dL (4,72 mmol/L). Il tempo di assestamento non deve superare i 1000 minuti, circa 16 ore, mentre il range di valori accettabili ha come limite inferiore i 60 mg/dL (3,3 mmol/L) e superiore i 225 mg/dL (12,5 mmol/L).

Voglio quindi progettare un controllore che abbassi il punto di equilibrio di 2,3 mmol/L e che funzioni anche in presenza di un disturbo tale da alzare la glicemia a 11,1 mmol/L.

Verranno studiati diversi casi in cui verrà diminuito il t_s a scapito della sovraelongazione, casi in cui il disturbo cominci ad agire in momenti diversi rispetto al primo ingresso di insulina. Inoltre, verrà confrontato il caso in cui l'errore a regime è nullo rispetto al caso in cui l'errore a regime è finito

3.2.2 La BIBO-stabilità

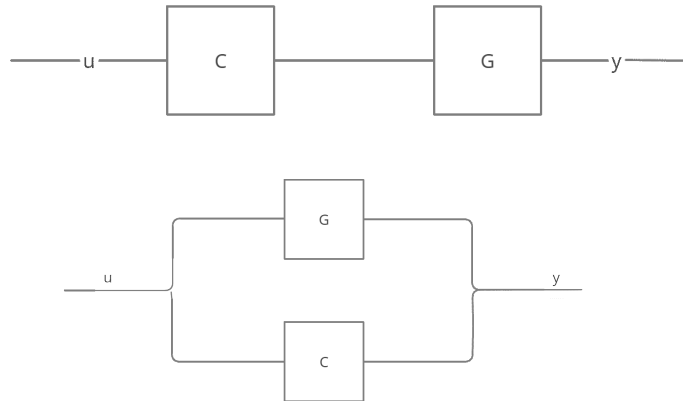
L'equazione da cui svilupperemo le analisi successive è la (2.23):

$$G(s) = \frac{-0,017 \cdot (s + 0,061) \cdot (s + 0,0315) \cdot (s + 0,0097)}{(s + 0,0048) \cdot (s + 0,006) \cdot (s + 0,0182)^2 \cdot (s + 0,03) \cdot (s + 0,06) \cdot (s + 0,1348) \cdot (s + 0,138)}.$$

Si osserva innanzitutto che tutti i suoi poli hanno parte reale negativa. Quando questa condizione è soddisfatta, il sistema lineare tempo-invariante è detto *BIBO-stabile*. La definizione di BIBO-stabilità (dall'inglese *bounded input - bounded output*) implica che il sistema, all'ingresso di un segnale limitato, come un gradino, fornisca all'uscita una funzione a sua volta limitata.

Questa circostanza è un requisito necessario allo studio, in quanto il valore che a noi interessa è il valore (finito) a regime, ossia il valore che si ottiene una volta che la perturbazione è cessata e si vuole calcolare il punto di equilibrio finale. Un sistema non

Figura 3.4: La figura in alto rappresenta un ramo con sistemi in cascata. L'uscita è $Y = U \cdot C \cdot G$. Nel sistema in basso sono presenti due rami in parallelo. L'uscita è $Y = U \cdot C + U \cdot G$.



BIBO-stabile genererebbe un'uscita con valori finali elevatissimi che porterebbero al decesso del paziente per iperglicemia.

La BIBO-stabilità discende dalla condizione di asintotica stabilità [8]. Essendo il sistema linearizzato stabile asintoticamente (cfr. 2.2.2 a pagina 11), possiamo confermare la proprietà appena descritta.

3.2.3 Il modello a blocchi

In un modello a blocchi, come quelli in Fig. 3.1 e 3.2, un ingresso u che entra in un sistema con FdT g e produce l'uscita y si esprime tramite la formula $u * g = y$. Nel dominio di Laplace la convoluzione si esprime tramite prodotto delle rispettive trasformate. Con questa regola si può esprimere la successione di diverse trasformate tramite un semplice prodotto tra esse,[10].

Due catene di blocchi sono definiti in parallelo se la testa e la coda sono legate ad uno stesso ingresso e ad una stessa uscita. In questo caso la trasformata dell'uscita si ottiene sommando i due contributi delle catene. La figura 3.4 fornisce un esempio grafico dei modelli a cascata e in parallelo.

Nel nostro caso, il modello a blocchi è rappresentato dalla figura 3.2. La relazione ingresso-uscita¹ è definita da:

$$\begin{cases} Y(s) = E(s) \cdot C(s) \cdot G(s) + D(s) \\ E(s) = Y_0 - Y(s) \end{cases} \quad (3.4)$$

Dalla (3.4) possiamo ricavare l'uscita in funzione del valore ideale e del disturbo, andando a sostituire $E(s)$ della seconda equazione nella prima. Si ottiene:

¹Nel dominio di Laplace.

$$Y(s) = \frac{G(s) \cdot C(s)}{1 + G(s) \cdot C(s)} \cdot Y_0 + \frac{1}{1 + G(s) \cdot C(s)} \cdot D(s) \quad (3.5)$$

e definiamo

$$W(s) = \frac{G(s) \cdot C(s)}{1 + G(s) \cdot C(s)} \quad W_d(s) = \frac{1}{1 + G(s) \cdot C(s)}$$

che rappresentano rispettivamente il solo contributo di $Y_0(s)$ e di $D(s)$ all'uscita $Y(s)$.

Y_0 è la variazione ideale dal punto di equilibrio e vale $-2,3$ mmol/L. Infine $C(s)$ è il controllore che dobbiamo progettare per raggiungere l'obiettivo sperato.

3.2.4 L'errore a regime

L'errore a regime è la differenza tra l'uscita ideale e l'uscita del sistema una volta che si è concluso l'effetto della perturbazione causata da un ingresso. Maggiore esso sarà, più lontani saremo dall'obiettivo.

Il valore di $e(t)$ è dato dalla formula:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s \cdot E(s). \quad (3.6)$$

Ricordandosi che $E(s) = Y_0 - Y(s)$, combinandola con la (3.5) si ottiene:

$$E(s) = \frac{1}{1 + G(s) \cdot C(s)} \cdot Y_0 - \frac{1}{1 + G(s) \cdot C(s)} \cdot D(s) \quad (3.7)$$

e infine

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s \cdot \frac{1}{1 + G(s) \cdot C(s)} \cdot [Y_0 - D(s)] \quad (3.8)$$

È interessante notare come l'errore dipenda dall'uscita ideale esattamente come dal disturbo in quanto la funzione di trasferimento è per entrambe W_d .

Nel nostro caso sia $y_0(t)$ che $d(t)$ sono segnali limitati, in particolare $y_0(t)$ è un gradino, il disturbo è un segnale ad onda quadra perché rappresenta un ingresso "di cibo" per un periodo limitato, come in un pranzo.

La trasformata di Laplace dell'onda quadra è $D(s) = \frac{1}{s} \cdot (e^{-s \cdot t_a} - e^{-s \cdot t_b})$ che per $s \rightarrow 0$ si annulla.²

Quella del segnale a gradino è $Y_0(s) = -2,3 \cdot \frac{1}{s}$ e si semplifica con l' s che moltiplica $E(s)$.

$G(s)$ è una funzione strettamente propria con zero poli nell'origine e per $s \rightarrow 0$ fornisce un numero finito non nullo.

Rimane quindi da stabilire come progettare C . Possiamo andare incontro a due casi:

1. C è un controllore integrativo che contiene un polo all'origine: errore a regime nullo;

²Come è lecito aspettarsi da ogni segnale limitato nel tempo su ogni transitorio.

2. C è un controllore puramente proporzionale: l'errore può essere piccolo, ma non nullo.

3.3 Casi di studio

3.3.1 Errore a regime nullo

Se si volesse raggiungere il target stabilito senza nemmeno un margine di errore, è necessario che il controllore sia tale da annullare $s \cdot E(s)$ per $s \rightarrow 0$.

Inserendo la (2.23) nella (3.7) si scopre che

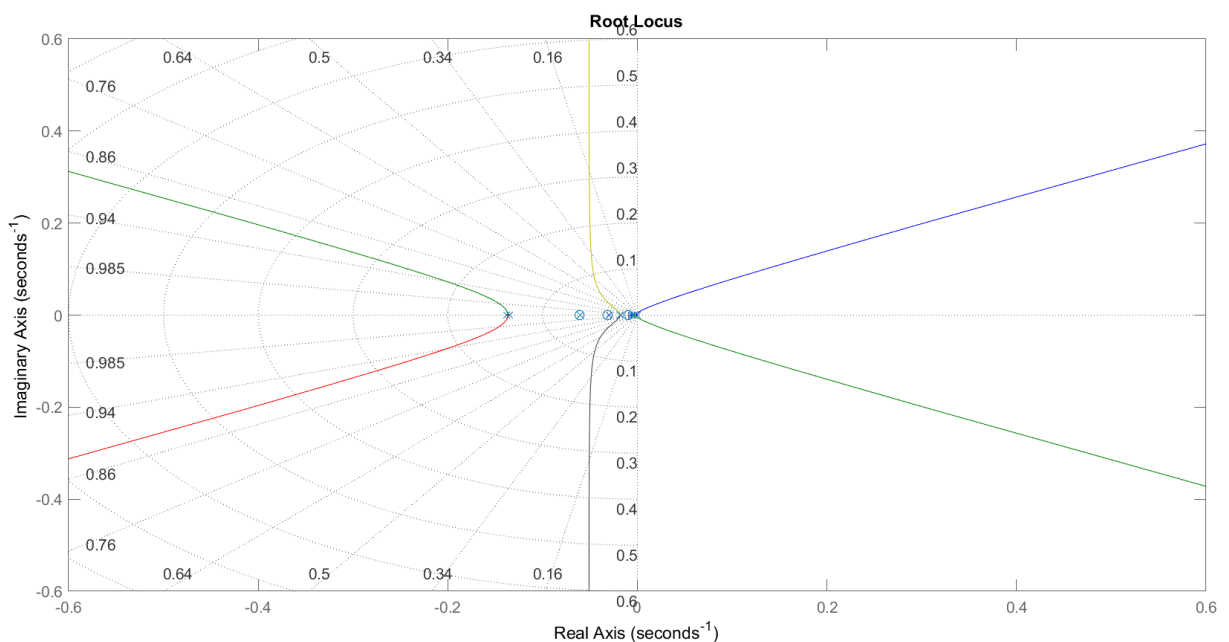
$$\lim_{s \rightarrow 0} s \cdot E(s) = \frac{1}{1 - 9,95 \times 10^5 \cdot C(0)} \cdot (-2, 3) \quad (3.9)$$

Il controllore integrale $C(s)$ si può definire come $\frac{K}{s}$ dove K è una costante. Sostituendolo all'equazione precedente si ricava un numeratore che tende a zero per ogni valore di K :

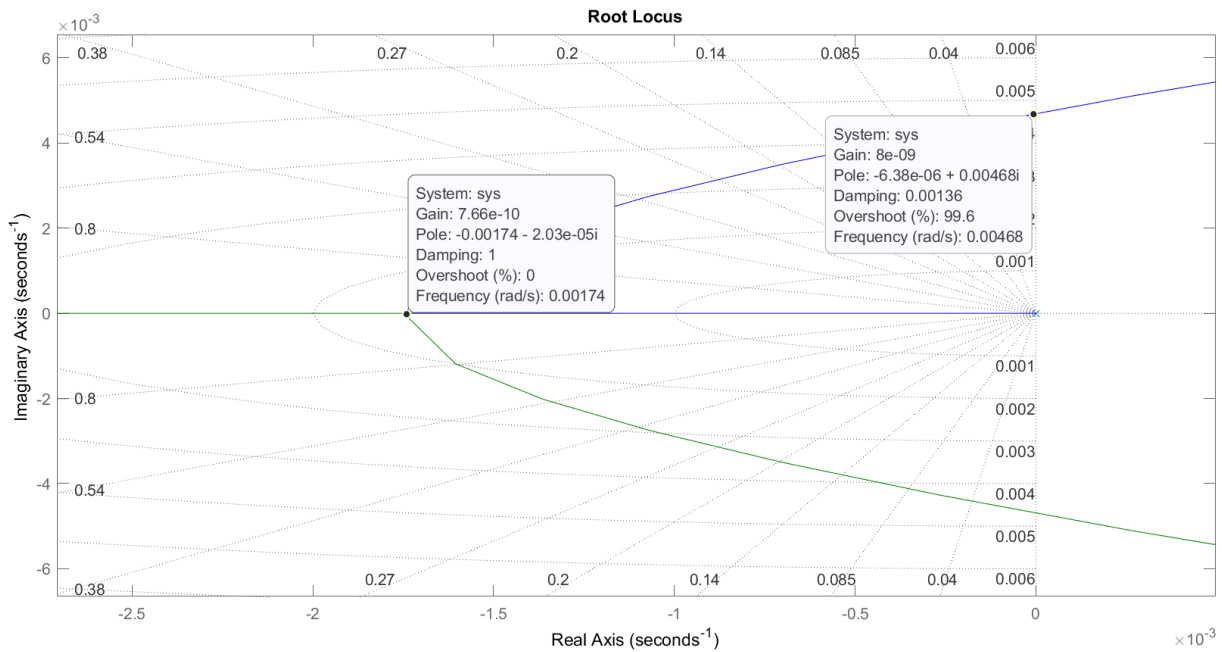
$$\lim_{s \rightarrow 0} s \cdot E(s) = \frac{(s \rightarrow 0)}{(s \rightarrow 0) + 9,95 \times 10^5 \cdot K} \cdot (-2, 3) = 0^3 \quad (3.10)$$

K deve essere scelto in modo da rendere la catena chiusa BIBO-stabile. Per soddisfare questa richiesta si procede con il **luogo delle radici**. Il luogo delle radici è un metodo di studio dei poli di una funzione di trasferimento in funzione di un controllore proporzionale. Nonostante il nostro $C(s)$ non sia proporzionale, per ricorrere a questo metodo è sufficiente considerare ogni polo del controllore come un polo di $G(s)$ e immaginare K come un controllore puramente proporzionale.

Servendosi della funzione `rlocus` di Matlab[®] ricaviamo il valore limite di K tale da rendere BIBO-stabile il sistema: 8×10^{-9} .

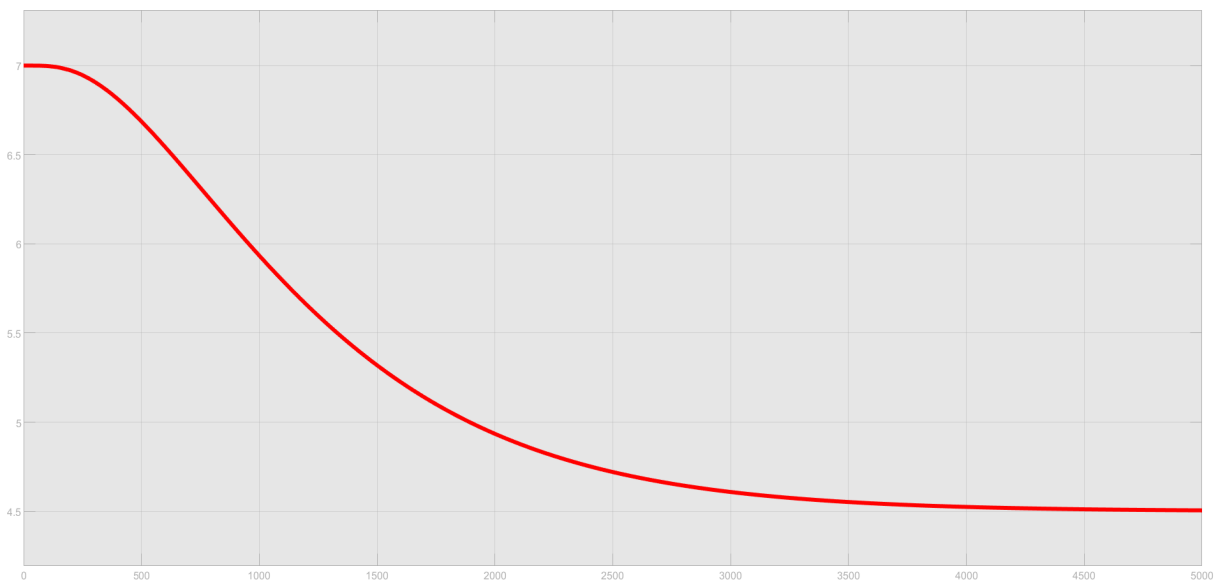


³ K è preso negativo, quindi $-K$ in risposta ad un ingresso Y_0 negativo.



Il tempo di assestamento, ottenuto dalla formula (3.2), deve essere inferiore ai 1000 minuti e il range accettabile è 100 mg/dL a partire dall'ideale 85 mg/dL. Si ha un errore del 17%. Inserendo questi dati nella formula menzionata si ottiene un $\sigma \geq 0,0018$. Questo significa che bisogna scegliere un K tale che i poli del sistema in catena chiusa abbiano parte reale minore di $-0,0018$.

Attraverso l'ispezione del luogo delle radici si scopre che non esiste un guadagno tale da soddisfare contemporaneamente queste richieste. Il valore con $K \leq 8 \times 10^{-9}$ ha come σ più grande 0,0017. Il relativo K vale $7,66 \times 10^{-10}$. La figura ne mostra la simulazione con questo guadagno.



Come si può notare, non solo non vengono rispettate le specifiche e il range minimo accettabile venga raggiunto dopo un eccessivo numero di ore, ma il valore di traguardo viene raggiunto dopo un numero di minuti troppo grande.

La simulazione con errore a regime nullo non va bene. È quindi necessario studiare il caso con un piccolo errore accettabile.

3.3.2 Errore a regime finito

Poiché un sistema con valore di regime perfetto senza range di errore non soddisfa le richieste del problema, si può rimediare studiando il caso in cui la glicemia rientri in un intervallo di valori comunque soddisfacente.

Innanzitutto imponiamo che l'errore a regime sia inferiore a 0,35 mmol/L (7.5%).

$$\lim_{s \rightarrow 0} s \cdot E(s) = \frac{1}{1 - 9,95 \times 10^5 \cdot C(s)} \cdot (-2, 3) \leq |0,35| \quad (3.11)$$

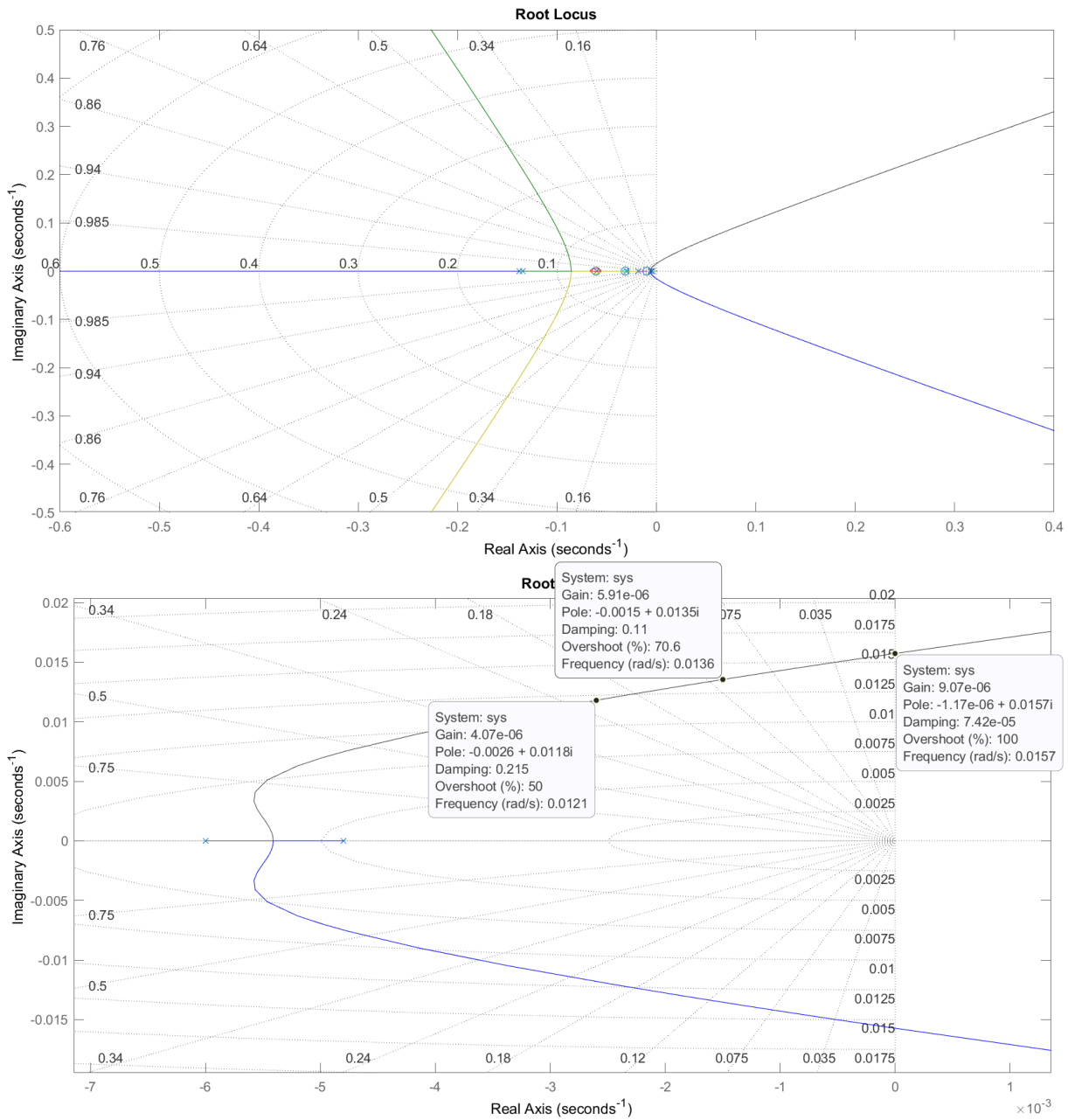
Se il controllore non avesse poli nell'origine, ma fosse puramente proporzionale, l'errore a regime risulterebbe finito. Inoltre un ingresso Y_0 negativo richiede un K negativo.⁴ Svolgendo i calcoli si ottiene

$$\begin{aligned} -0,35 \leq \frac{1}{1 + 9,95 \times 10^5 \cdot K} \cdot (-2, 3) \leq 0,35 \\ \left\{ \begin{array}{l} K \leq -1 \times 10^{-6} \vee K \geq 5,9 \times 10^{-6} \\ K \leq -8 \times 10^{-6} \vee K \geq -1 \times 10^{-6} \end{array} \right. \rightarrow K \geq 5,9 \times 10^{-6} \quad (3.12) \end{aligned}$$

Ora, bisogna verificare che questo K rientri tra i valori che permettono la BIBO-stabilità del sistema. Inoltre, poiché un errore a regime più grande rende la glicemia in uscita più alta, nel nostro caso a 5,05 mmol/L, avremo che l'oscillazione accettabile del sistema debba avvenire in un intervallo più ristretto, cioè se prima essa poteva oscillare fino a 5,5 mmol/L con valore medio di 4,7, ora quest'ultimo è più alto rendendo lo scarto tra esso e il valore limite più piccolo. Questo valore è di 0,45 mmol/L, cioè circa dell'8% rispetto a 5,05. Volendo che lo scarto massimo dell'oscillazione rispetto al nuovo valore medio avvenga entro i primi mille minuti, scopriamo, attraverso la formula (3.2) che dobbiamo prendere in considerazione solo quei poli che hanno parte reale minore di -0,0026, e quindi che σ sia maggiore o uguale a 0,0026.

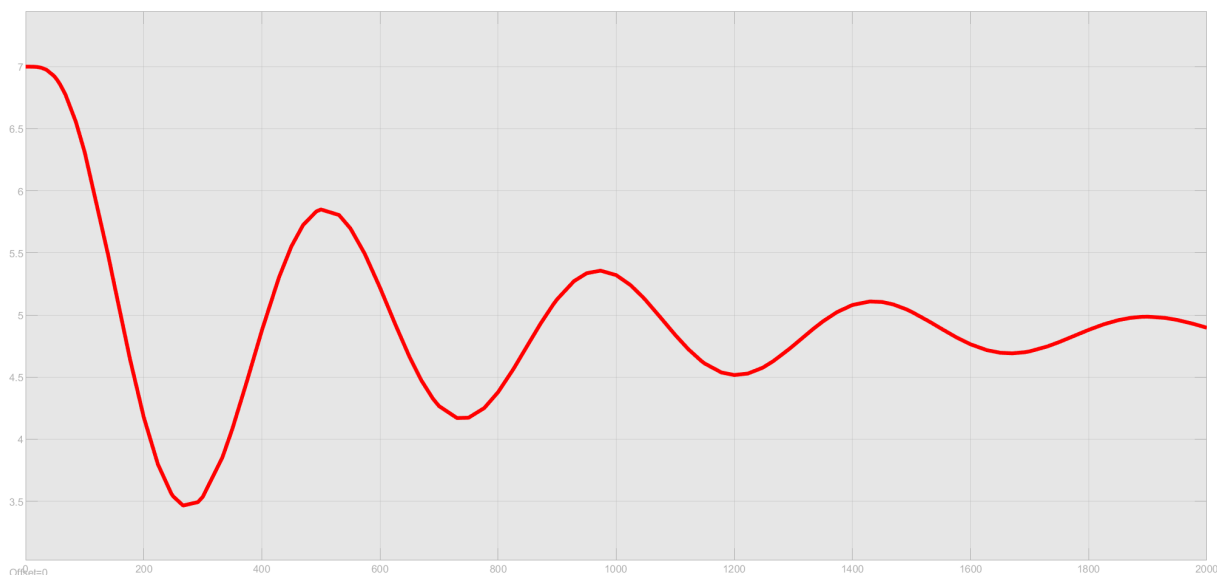
Ci serviremo nuovamente del luogo delle radici:

⁴ $C(s) = -K$.



Dall'immagine si capisce che il valore di K trovato rientra tra i valori accettabili per la stabilità fino a $K \leq 9,07 \times 10^{-6}$. Sempre secondo il luogo delle radici è possibile notare come il K trovato non sia compatibile con la nuova condizione di assestamento, tuttavia bisogna fare una considerazione: il t_s richiede un'oscillazione limitata entro una certa percentuale sia in positivo, sia in negativo della stessa quantità. Nel nostro caso abbiamo come valore di regime circa 5,05 mentre i limiti superiore e inferiore sono 5,5 e 3.9 che sono distanti in quantità diversa da 5,05.

Questo ci permette di poter accettare tutti quei valori di K superiori a $5,9 \times 10^{-6}$ che stiano entro il range appena esposto. L'immagine qui sotto ne dimostra la veridicità.



Il grafico della glicemia in uscita mostra che il picco limite massimo è raggiunto attorno al minuto 600 e nonostante l'oscillazione continui oltre la percentuale richiesta rispetto al regime, essa non si abbassa mai sotto il 3,8 mmol/L.

Possiamo quindi accettare questo compromesso e prendere in considerazione questo metodo con errore finito e ora studiare l'effetto del disturbo sull'uscita.

3.3.3 Effetto del disturbo sull'uscita

Il disturbo è un ingresso indesiderato che causa un'uscita diversa da quella preferibile. Nel nostro caso esso corrisponde ad un ingresso di zuccheri dovuto ad un pasto, perciò avrà una durata limitata, di circa 40-50 minuti. L'essere attivo per un periodo limitato ha delle conseguenze positive sul regime: non influenza il valore finale dell'uscita a transitorio finito. Ciò su cui influisce è il tempo di assestamento, la massima sovraelongazione e la risposta del sistema ad esso.

Il primo tipo di disturbo che andiamo a vedere è quello ad onda quadra, ossia un disturbo che ha un valore costante entro un certo intervallo di tempo, i 50 minuti che andiamo a studiare, e vale 0 fuori da quel range. Un esempio di onda quadra è dato dalla figura a destra 3.5: va da 0 a 100, ha come valore costante 4 nell'intervallo 100-150 e di nuovo 0 successivamente.

Questo tipo di segnale va a sommarsi direttamente all'uscita rendendone poco utile la trattazione.

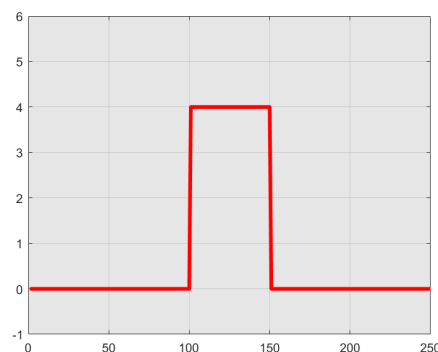
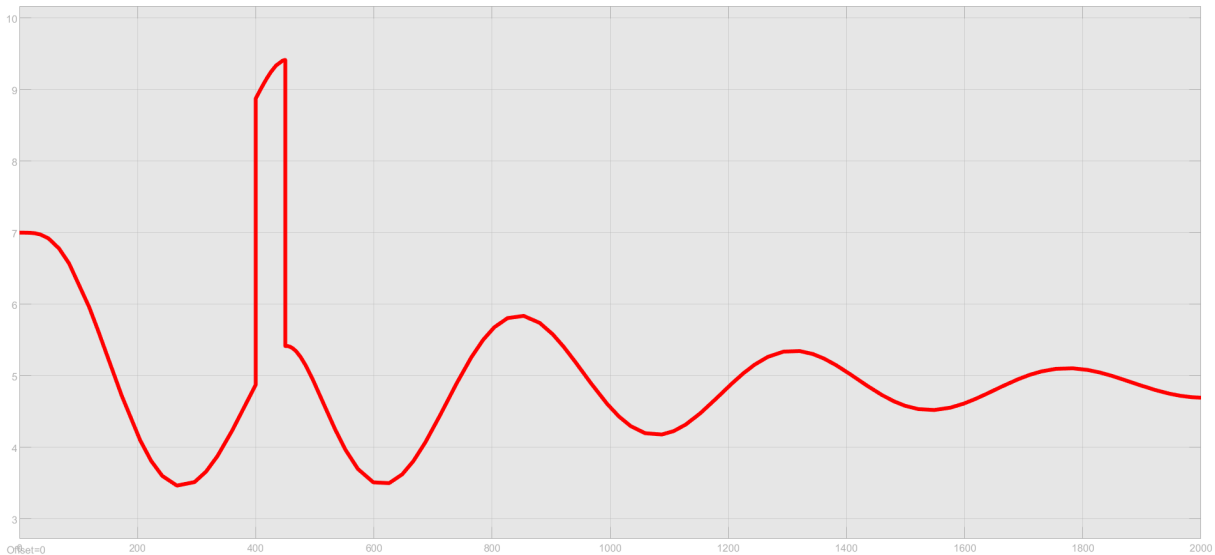


Figura 3.5: Esempio di onda quadra

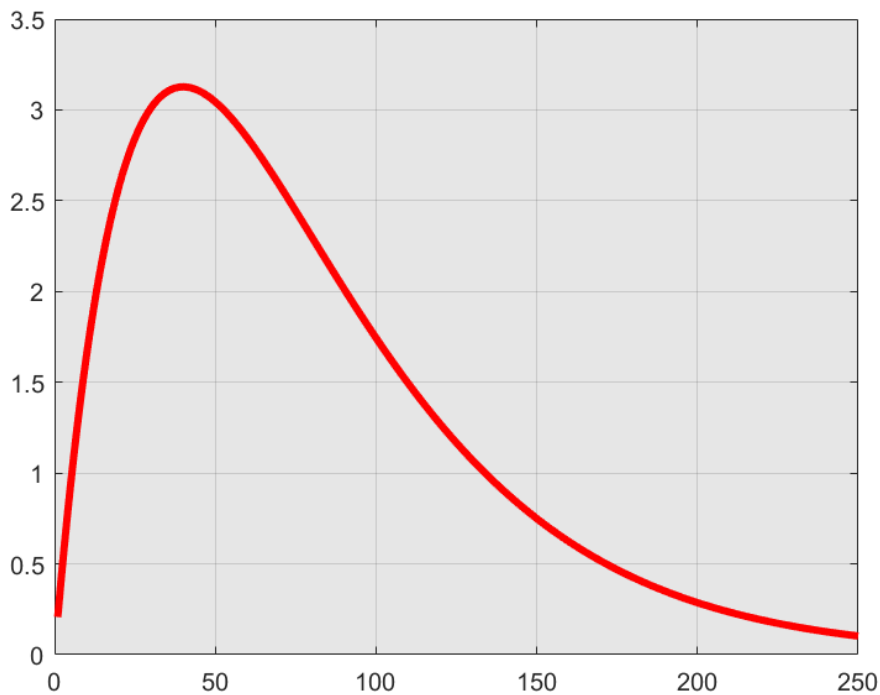


Come si nota dalla figura sopra esposta, il segnale ad onda quadra non genera turbolenze particolarmente elevate (si vede particolarmente dalla terza “onda”). Il grafico è molto simile a quello senza disturbo perciò passeremo a studiare un disturbo che modifichi in maniera significativa l’uscita.

A questo proposito utilizzeremo come interferenza il disturbo con equazione

$$d(t) = \frac{4 \cdot A_G \cdot t \cdot e^{\frac{-t}{t_{max,G}}}}{t_{max,G}^2}. \quad (3.13)$$

Il corrispondente grafico è



A differenza del segnale ad onda quadra, questo rispecchia maggiormente l’assorbimento degli zuccheri da parte dell’intestino. Non ha un valore costante che ha la durata di un pasto, ma ha un valore che inizialmente sale fino a raggiungere il picco di assorbimento

attorno al quarantesimo minuto dal pasto per poi riscendere man mano che la digestione avviene e il pasto viene metabolizzato.

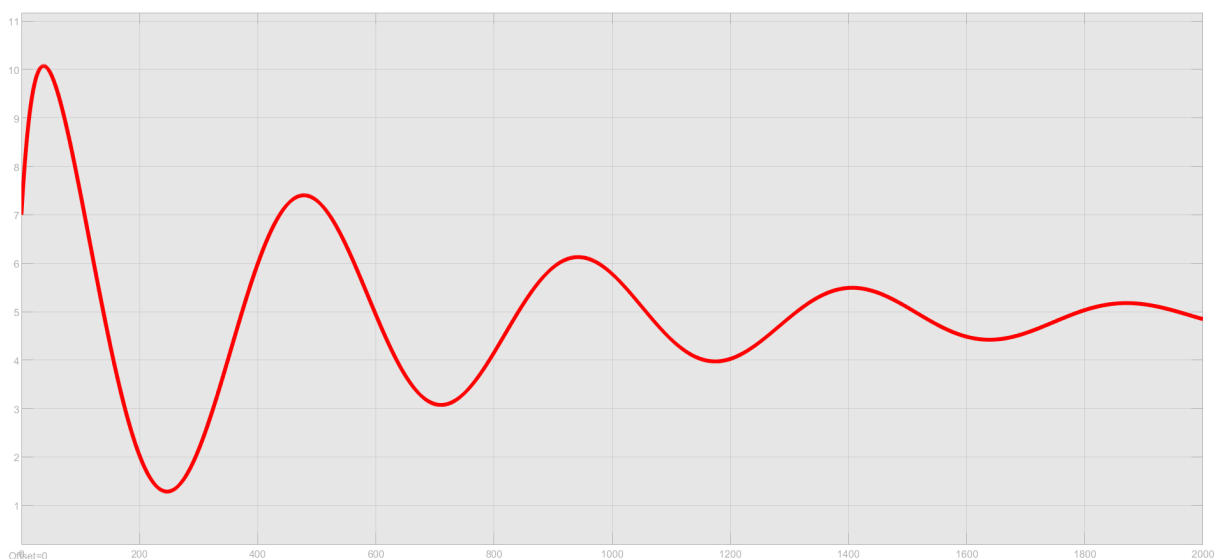
Un'altra grande differenza rispetto al segnale precedente sta nel suo valore nullo. Se prima esisteva un minuto preciso in cui il segnale si annullava del tutto, ora non ne esiste uno in cui il suo valore è 0, ma decresce pian piano fino a tenderci.

Ciò che ora è necessario studiare è il tempismo migliore tra l'inizio della terapia insulinica e l'assunzione del pasto.

Intervallo nullo tra i due avvii

Il primo caso di studio di questo disturbo è il caso in cui la terapia inizia esattamente nello stesso momento in cui il paziente assume il pasto.

La seguente figura ne mostra gli effetti:

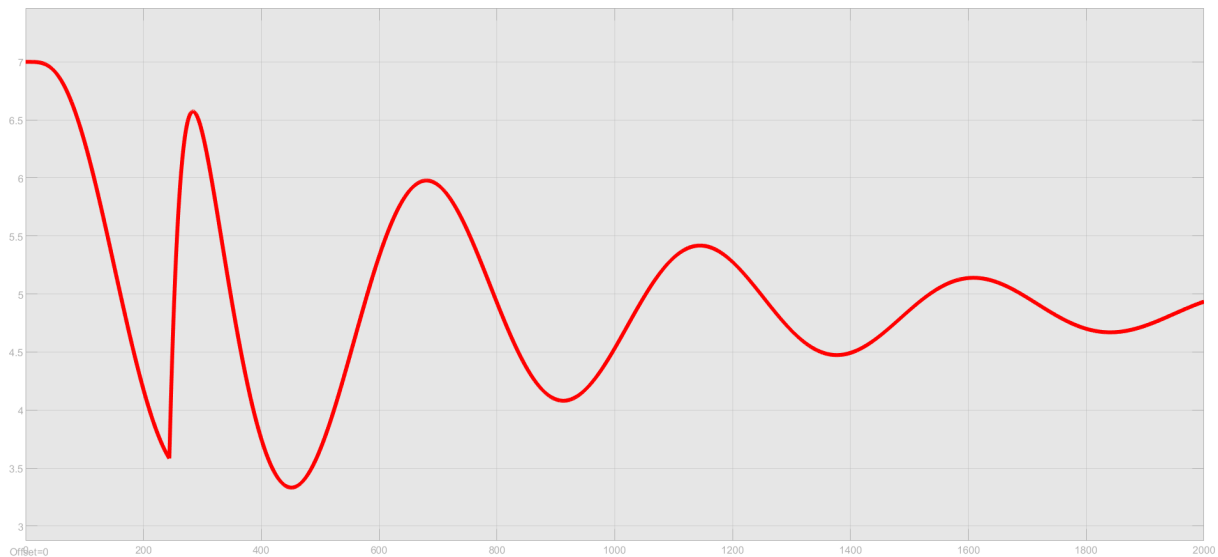


Si rileva chiaramente come la turbolenza generata sia troppo elevata. Il picco è il più elevato possibile, ben 10,1 mmol/L che causano un successivo picco verso il basso con limite inferiore di 1,3 mmol/L. I successivi picchi non raggiungono valori particolarmente alti, tuttavia continuano a superare la soglia accettabile di glucosio nel sangue non rispettando il tempo di assestamento richiesto.

Questa soluzione, oltre ad essere insufficiente è anche molto pericolosa per il paziente poiché i picchi raggiunti causano un'ipoglicemia che può essere letale.

Picco di disturbo nel punto più basso

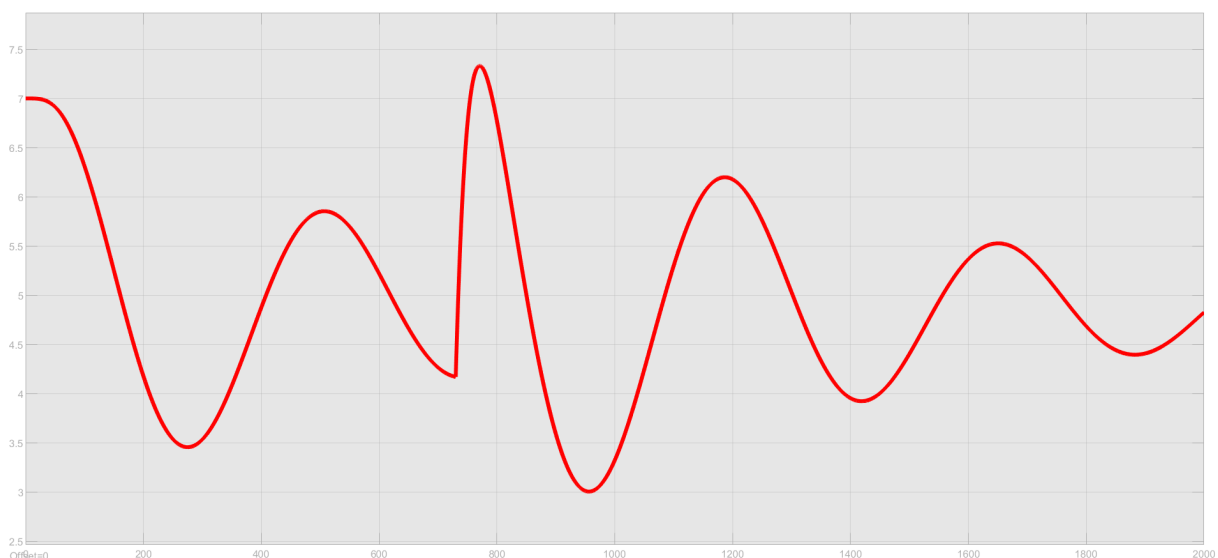
Il secondo caso che andiamo a studiare è quello in cui il momento di massimo assorbimento di glucosio avviene quando si ha la glicemia più bassa possibile nella simulazione senza disturbo.



A differenza dell'esempio precedente, qui non si supera mai il valore soglia dell'ipoglicemia e quindi non si va mai a mettere a repentaglio la vita del paziente. La glicemia più alta viene raggiunta all'inizio, prima di ingerire il cibo, cioè si tratta del valore a digiuno. Il numero più alto dopo la perturbazione è 6,6 mmol/L che è pur sempre più basso del valore iniziale. Il tempo di assestamento si aggira verso i 750 minuti.

Altri intervalli

Facendo partire il disturbo in un qualsiasi altro punto del grafico, ad esempio al minuto 730 si ottiene:



esso ha picchi in 7,4 e 3 mmol/L. Possiamo dedurre che, in linea generale, più è bassa la glicemia al momento del disturbo, meno acuti sono i picchi. Perciò il momento migliore per mangiare carboidrati risulta alla prima valle del grafico.

3.3.4 Altri controllori

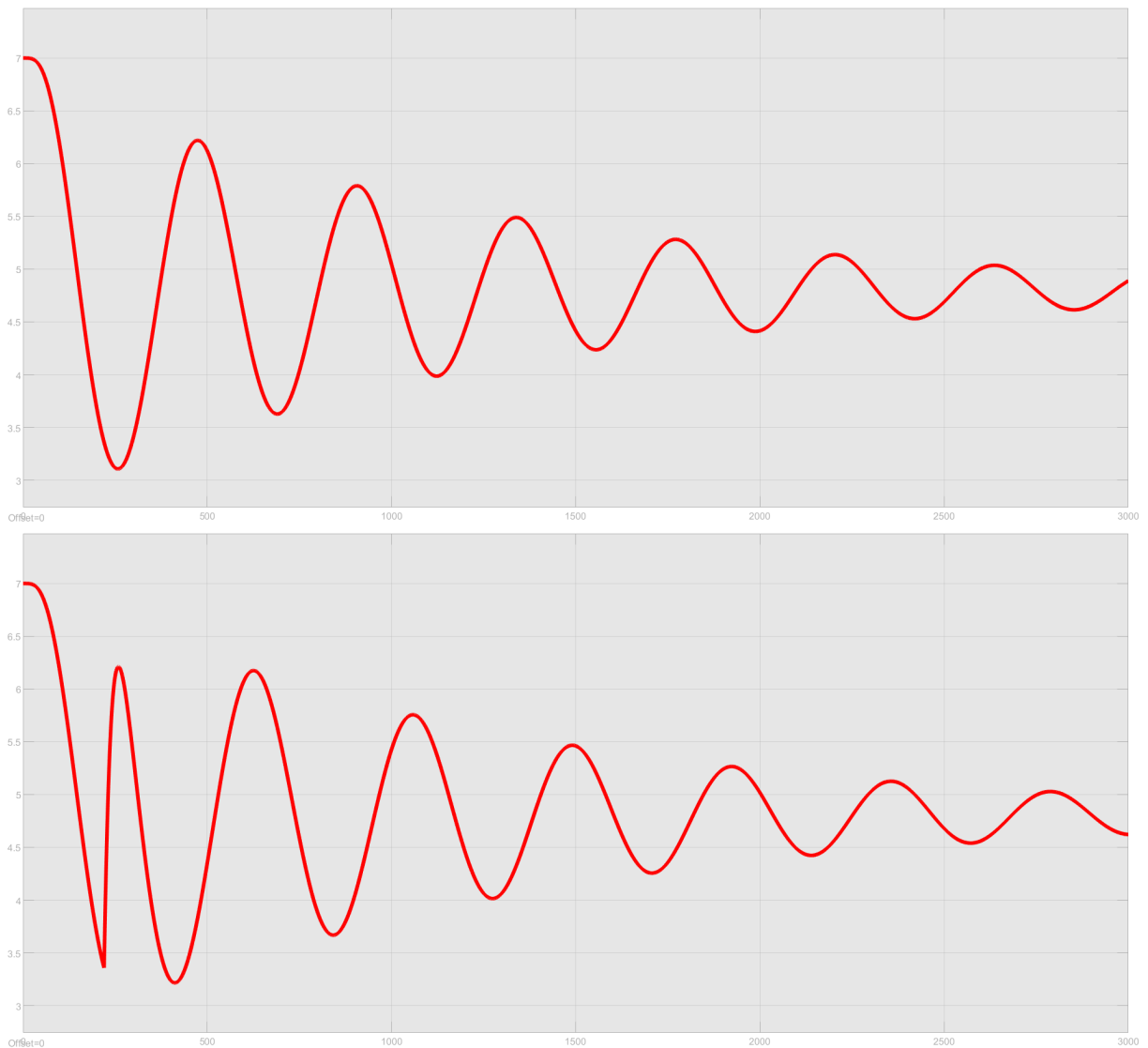
Vogliamo ora modificare il controllore precedente per vedere se, a discapito dell'errore a regime si possano ottenere un tempo di assestamento migliore e viceversa.

In particolare, diminuendo la differenza si ricava un numero più vicino al risultato ideale, ma ci si avvicina al limite di stabilità che potrebbe generare non pochi problemi.

Viceversa più ci allontaniamo dalla zona instabile, meno irrequieto sarà il sistema, ma l'errore a regime potrebbe risultare troppo alto.

Minor stabilità

Consideriamo un K superiore a 5.9×10^{-6} , ma inferiore a 9.07×10^{-6} . Una buona via di mezzo potrebbe essere 7.2×10^{-6} .



Il grafico della figura in alto mostra l'andamento della glicemia senza la presenza del disturbo. Si può notare come l'andamento oscillatorio raggiunga l'ultimo valore accettabile entro i primi mille minuti e che l'uscita a transitorio finito sia prossima a 4.7 mmol/L, che è la migliore uscita a regime accettabile.

Tuttavia bisogna dire che quel risultato verrebbe raggiunto dopo una quantità spropositata di minuti (il grafico si ferma a 3000 e non l'ha ancora raggiunta), vale a dire diversi giorni dopo l'inizio della cura, ciò non è chiaramente accettabile.

Si potrebbe dire che l'importante sia il raggiungimento del range stabile, ma uno sguardo attento può scorgere che attorno al minuto 220 si supera la soglia limite di 3,3 mmol/L creando una condizione di ipoglicemia pericolosa.

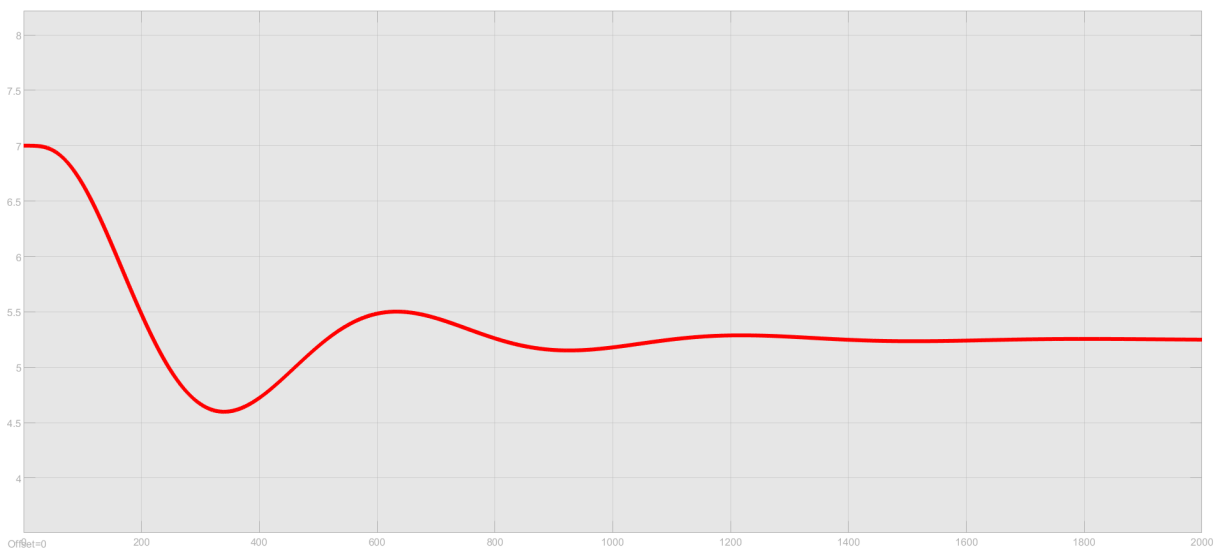
La figura in basso presenta il caso con il disturbo. I casi precedenti hanno dimostrato che si può fronteggiare questo problema inserendolo al minutaggio di minore glicemia, ma risolto questo se ne creano altri: oltre i mille minuti viene superato il limite superiore di 5,5 mmol/L rendendo troppo lunga la terapia per il paziente.

Maggiore stabilità

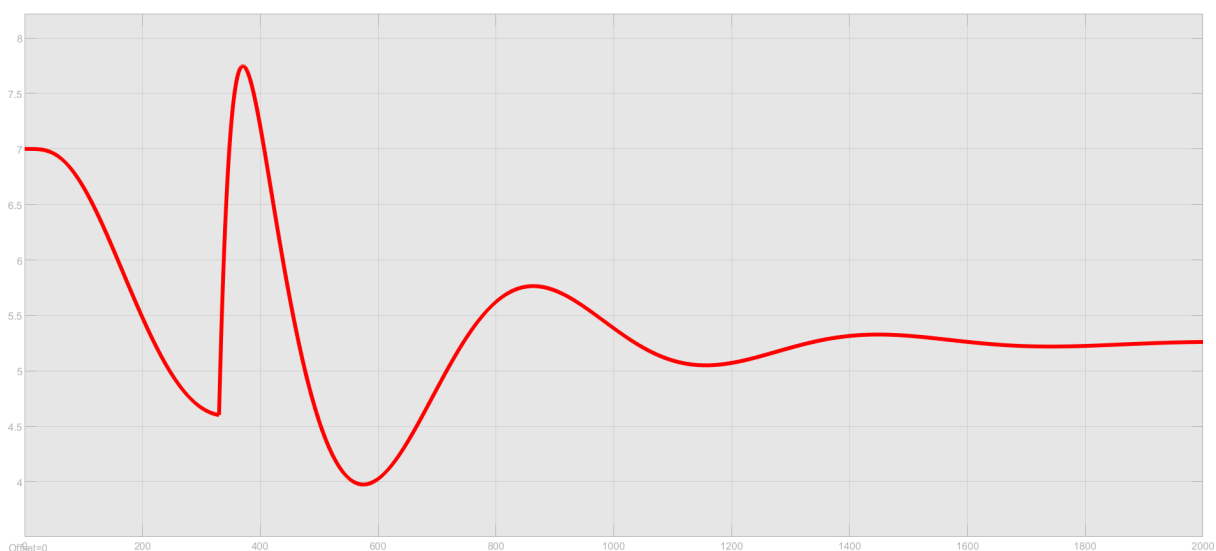
Studiamo ora il caso in cui si utilizzi un controllore che renda più stabile il sistema, cioè inferiore a 5.9×10^{-6} .

Diminuendo K , l'errore a regime aumenta e dobbiamo prenderne uno che non renda l'uscita di regime superiore a 5,5 mmol/L, cioè dev'essere maggiore di 2×10^{-6} .⁵

Scegliamo $K = 3.2 \times 10^{-6}$.



⁵Questo valore si trova imponendo che $\lim_{s \rightarrow 0} E(s) \leq 0,83$.



Dal primo grafico si appura un'ottima stabilità, le oscillazioni sono minime e si rientra tra i valori accettabili già entro i primi 200 minuti. Sembrerebbe la soluzione ideale, ma si ricordi che a regime abbiamo un valore più alto di glicemia, cioè 5,25 mmol/L.

Resta solo da studiare il grafico con la presenza del disturbo.

Dalla seconda immagine si nota come al minuto 380 venga generata una turbolenza non di poco conto che alza il tempo di assestamento fino a quasi 1000 minuti, che è il valore limite. Questo perché un regime più alto alza il punto più alto della sovra-elongazione rendendo più "agitate" le onde successive.

Capitolo 4

Conclusioni

L'obiettivo di questa trattazione è stato quello di analizzare un modello per ottenere un'infusione di insulina controllata automaticamente in modo da risolvere, almeno in parte, il problema del diabete.

Partendo dalle equazioni ricavate dal modello di stato ideato da Roman Hovorka si è giunti ad una funzione di trasferimento che relaziona nel tempo il rapporto ingresso-uscita tra quantità di insulina iniettata e glicemia.

Essa, seppure regoli tale legame, non permette una variazione automatica di ingresso tale da inseguire un valore ideale. È stato necessario progettare un controllore che ne concedesse un confronto, un controllo del valore d'uscita e di quello obiettivo in modo da generare un *feedback*, una risposta a retroazione che regolasse l'infusione.

La progettazione di questo controllore è stata quindi una parte fondamentale per il compimento di questo processo.

Innanzitutto è stato richiesto uno studio per capire se fosse possibile ottenere un'uscita che col tempo tendesse a coincidere con il valore medio che ci siamo imposti. Per far ciò il controllore è stato progettato con un polo nell'origine. Esso, tuttavia, non soddisfa i parametri di progetto, ossia non è stato possibile che il sistema raggiungesse un range di valori accettabili entro i primi 1000 minuti e contemporaneamente fosse BIBO-stabile. Perciò questa idea è stata scartata e si è proseguito con la ricerca di un altro controllore.

Il nuovo controllore, semplicemente proporzionale, può ammettere un valore di regime che non coincide esattamente con quello ideale, ma che ci rimane vicino entro un certo scarto. Questo controllore riesce a far fronte ad un disturbo indesiderato, come ad esempio un pranzo o una cena.

La forma del disturbo è essenziale perché può influire sull'uscita in maniera significativa o meno. In particolare è stato osservato come un ingresso indesiderato ad onda quadra traslasse semplicemente verso l'alto la glicemia senza variare minimamente altri parametri come le oscillazioni. Un disturbo del genere è puramente ideale e data la sua poca rilevanza su ciò che generasse in uscita è stato sostituito con un altro tipo di disturbo con forma a campana che col tempo tende a zero.

Lo step successivo è stato quello di studiare il momento ideale per assumere il pasto rispetto all'inizio della terapia automatica.

Attraverso lo studio di più casi per mezzo di una simulazione in Matlab[®] (*Simulink*[®]), si è notato che il momento migliore per aumentare la glicemia durante il processo è a ridosso della prima valle della glicemia, cioè al primo abbassamento dell'uscita. Se inseriti in altri momenti in cui il valore di uscita è più alto, si genererà un picco più elevato che causerà turbolenze superiori. In particolare se l'inizio della terapia e l'inizio del disturbo vengono fatti coincidere, si genererà una turbolenza molto pericolosa che potrebbe creare effetti particolarmente negativi sul paziente, poiché in quel momento la glicemia si ritroverebbe nel punto più alto e se l'assunzione di carboidrati è troppo elevata si rischia uno stato di iperglicemia critica che a sua volta ne causerebbe uno di ipoglicemia.

Infine sono state svolte ulteriori simulazioni modificando il guadagno del controllore provando a trovare altri compromessi per ricavare risposte più stabili.

Cercando di ottenere un valore di regime più vicino al valore ideale non solo si ritarda il tempo di raggiungimento di quest'ultimo, ma in presenza di un disturbo non si riesce neppure a conseguire questo valore entro i tempi prestabiliti. Questa scelta è quindi l'ultima da seguire.

L'ultimo caso studiato è quello in cui diminuisce la precisione all'uscita aumentando la stabilità. La simulazione mostra che in assenza di disturbi esterni, questa risulti la migliore soluzione da attuare perché raggiunge nel minore tempo possibile il traguardo, tuttavia in presenza di fattori esterni, l'effetto del disturbo si fa sentire maggiormente a causa di un livello più elevato di glicemia all'inizio di esso.

Si può concludere quindi che la migliore via da intraprendere dipende da diversi fattori come la grandezza, la forma e la durata del disturbo, ma anche dall'obiettivo imposto da raggiungere. Nel nostro caso è meglio scegliere un controllore che permetta un lieve errore a regime e che il disturbo inizi circa nel livello glicemico più basso. Il guadagno del controllore dipende dai parametri sopra descritti, in particolare se il disturbo fosse contenuto, è preferibile un basso guadagno perché garantisce un tempo di assestamento basso e una turbolenza piuttosto relativamente calma, a sfavore di un risultato meno preciso. In caso di ingressi indesiderati più alti, è meglio scegliere un guadagno intermedio che produca un buon compromesso tra tempo di assestamento ed errore a regime.

Bibliografia

- [1] Roman Hovorka et al. «Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes». In: *Institute of Physics Publishing* (2004).
- [2] VitalAire, cur. *Diabete mellito: cos'è?* 2021. URL: <https://www.vitalaire.it/aree-terapeutiche-diabete/diabete#:~:text=%3A%20cos%27%C3%A8%3F-,Il%20diabete%20mellito%20%C3%A8%20una%20malattia%20cronica%20caratterizzata%20da%20un,livello%20di%20glucosio%20nell%27organismo..>
- [3] Antonio Griguolo. *Complicanze del diabete a lungo termine*. A cura di My Personal Trainer. 2020. URL: <https://www.my-personaltrainer.it/salute/complicanze-croniche-diabete.html>.
- [4] Istituto Superiore di Sanità, cur. *Diabete - Aspetti Epidemiologici*. 2016.
- [5] Agostino Consoli et al. «Qual è la differenza fra microinfusore e pancreas artificiale?» In: *Il Diabete Online* (2019).
- [6] Claudio Cobelli et al. «Diabetes: Models, Signals, and Control». In: *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* (2009).
- [7] Roberto Gindro. *Glicemia alta o bassa: hai il diabete?* A cura di ValoriNormali. 2021. URL: <https://www.valorinormali.com/sangue/glicemia/>.
- [8] Augusto Ferrante. *Note di teoria dei sistemi*. 2018.
- [9] Debora Cantarutti. «Quanti carboidrati dovresti mangiare al giorno per perdere peso?» In: *BON, cibo che fa bene* (2018).
- [10] Lorenzo Finesso. *Segnali e sistemi*. A cura di Edizioni Libreria Progetto. 2019.