



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**SISTEMA DI CONTROLLO GLUCOSIO-INSULINA
NEI PAZIENTI DIABETICI**

Relatore: Prof. Ferrante Augusto

Laureando/a: Longato Laura

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 16 marzo 2023

Indice

CAPITOLO 1	4
1.1 DIABETE MELLITO.....	4
1.1.1 <i>Diabete mellito di tipo 1</i>	4
1.1.2 <i>Diabete mellito di tipo 2</i>	4
1.2 CONTROLLO DEL METABOLISMO ENERGETICO	4
CAPITOLO 2	6
2.1 SOMMINISTRAZIONE DELL'INSULINA	6
2.1.1 <i>Penne di insulina</i>	6
2.1.2 <i>Pompe di insulina</i>	7
2.1.3 <i>Confronto tra penna e pompa di insulina</i>	7
2.2 MONITORAGGIO DEL GLUCOSIO	8
2.2.1 <i>Monitoraggio capillare del glucosio ematico</i>	8
2.2.2 <i>Monitoraggio continuo del glucosio</i>	8
2.3 CONSIDERAZIONI	9
CAPITOLO 3	11
3.1 CONTROLLO A CATENA CHIUSA.....	11
3.2 ALGORITMI DI CONTROLLO.....	12
3.2.1 <i>Controllori PID</i>	12
3.2.2 <i>Modelli compartimentali</i>	13
3.2.3 <i>Model Predictive Control (MPC)</i>	14
CAPITOLO 4	18
4.1 TERAPIA CONVENZIONALE.....	18
4.2 PANCREAS ARTIFICIALE	19
4.3 CONSIDERAZIONI	20
CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA	22

Capitolo 1

1.1 Diabete mellito

Il diabete mellito è il più frequente disturbo endocrino e i suoi principali sintomi sono dovuti ad un'azione inadeguata dell'insulina e, dal momento che l'insulina è l'unico ormone in grado di abbassare i livelli ematici di glucosio, la sua principale manifestazione è l'elevata concentrazione di glucosio nel sangue, condizione definita iperglicemia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che circa 422 milioni di persone nel mondo soffrano di diabete mellito e che siano 1,5 milioni i decessi direttamente collegati al diabete ogni anno: il diabete è diventato una delle principali cause di morte nel mondo. Questi numeri sono destinati a salire nei prossimi anni, dato il trend in continuo aumento degli ultimi decenni, dovuto principalmente all'invecchiamento generale della popolazione e ad una scorretta alimentazione e sedentarietà che portano a condizioni quali sovrappeso e obesità.

A causa di alcune differenze quali, per esempio, età di insorgenza del disturbo e causa dell'iperglicemia, sono state individuate delle sottocategorie di diabete. Le più diffuse sono il diabete mellito di tipo 1 e diabete mellito di tipo 2.

1.1.1 Diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1 è una patologia autoimmune caratterizzata da una totale assenza della secrezione di insulina in quanto il sistema immunitario attacca erroneamente le cellule β del pancreas, le quali sono responsabili della sua produzione. Per questo motivo i pazienti necessitano di un trattamento che prevede l'assunzione quotidiana di insulina esogena per sopravvivere. Il diabete di tipo 1 rappresenta circa il 10% dei casi di diabete e viene definito anche diabete giovanile perché spesso insorge in giovane età, persino neonati, e dura per tutta la vita.

1.1.2 Diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi di diabete e tipicamente insorge in età adulta. In questo caso, la secrezione di insulina può essere normale o perfino aumentata ma sono le cellule bersaglio ad avere una ridotta sensibilità all'ormone e questo provoca un livello di glucosio ematico elevato. Le cause di questa insulino-resistenza sono ancora oggetto di studio, ma si è a conoscenza di fattori di rischio che aumentano la probabilità dell'insorgenza della patologia, quali sovrappeso e obesità, scorretta alimentazione e sedentarietà. Per cui è in parte prevenibile, specie nei soggetti a rischio, modificando il proprio stile di vita prestando maggiore attenzione all'alimentazione e all'attività fisica.

1.2 Controllo del metabolismo energetico

Gli ormoni pancreatici insulina e glucagone sono i principali responsabili della regolazione della concentrazione ematica di glucosio. L'effetto generale dell'insulina è quello di abbassare il glucosio nel sangue promuovendo la conversione dei nutrienti nelle loro forme di riserva (glicogeno, trigliceridi e proteine). A differenza dell'insulina, il glucagone viene prodotto dalle cellule α del pancreas e il suo effetto è quello di aumentare la

concentrazione di glucosio andando a degradare le riserve energetiche. Poiché è necessario che il livello di glucosio ematico sia mantenuto costante, i due ormoni lavorano insieme per mantenere la sua concentrazione entro i valori 70 e 100 mg/100ml. Il controllo principale della secrezione di insulina e glucagone è costituito da una modalità a feedback negativo in base al livello di glucosio nel sangue, quindi ad alte concentrazioni corrisponderà la secrezione di insulina, mentre a basse concentrazioni corrisponderà la secrezione di glucagone.

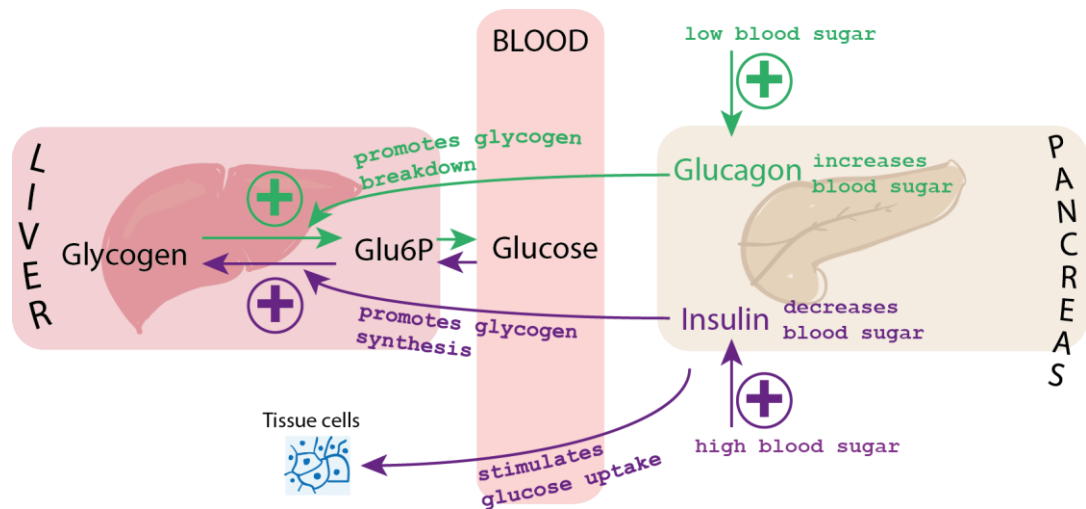


Figura 1- Controllo del glucosio nel sangue [Google Images]

Dal momento che l'insulina è l'unico ormone in grado di abbassare la concentrazione di glucosio, se questa è assente si va incontro all'iperglicemia. Questa condizione, se non viene controllata, comporta complicanze anche a lungo termine come insufficienza renale, disordini del sistema cardiocircolatorio, patologie cardiache, lesioni alla retina che possono causare cecità e acidosi metabolica, che può portare al coma diabetico, se particolarmente severa.

Altra condizione da considerare quando si parla di diabete è l'ipoglicemia, che corrisponde a bassi livelli di glucosio nel sangue. Evenienza che deve essere tenuta in considerazione perché può essere causata da un eccesso di insulina che può accadere quando viene iniettata troppa insulina rispetto all'assunzione calorica o all'esercizio fisico in atto. Le conseguenze dell'ipoglicemia risultano in una depressione delle attività cerebrali, che possono portare all'incoscienza e alla morte, a causa di un livello di glucosio talmente basso che non è in grado di soddisfare il fabbisogno energetico cerebrale. Date le notevoli sfide quotidiane che il diabete comporta, questo lavoro si propone di analizzare principalmente lo studio e lo sviluppo delle tecnologie che sono in grado di sopperire alla mancanza di insulina, per migliorare le condizioni e le aspettative di vita dei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1.

Capitolo 2

2.1 Somministrazione dell'insulina

Il diabete di tipo 1 è associato alla mancata produzione di insulina endogena, quindi la terapia si basa sulla somministrazione di insulina esterna in modo da sopperire al fabbisogno fisiologico del paziente. Questo significa fornire un rapido aumento di insulina, per esempio, quando viene consumato un pasto e mantenere il livello di insulina basale negli altri momenti del giorno. L'insulina viene introdotta attraverso iniezioni multiple o viene infusa con una pompa d'insulina.

2.1.1 Penne di insulina

Le penne di insulina sono dei dispositivi riutilizzabili che contengono al loro interno una cartuccia di insulina a cui è incorporato esternamente un ago sottile rimovibile attraverso il quale viene somministrata la dose con una piccola iniezione. In commercio esistono penne che hanno anche una memoria e che sono in grado di tener traccia delle dosi passate. Esistono inoltre penne che hanno la possibilità di essere connesse tramite Bluetooth allo smartphone, trasferendo così direttamente i dati ad apposite applicazioni, le quali aiutano l'utente e il personale medico nella gestione della patologia.

La terapia attuata attraverso questa tecnologia viene definita iniezioni multiple giornaliere (Multiple Daily Injection o MDI) e si basa su più iniezioni quotidiane utilizzando sia insulina ad azione prolungata per andare incontro al fabbisogno basale, sia insulina a rapida azione in concomitanza dei pasti e per correggere le situazioni di iperglicemia che possono occorrere.



Figura 2 (sinistra)- InPen™ Smart Insulin Pen, Medtronic [www.medtronicdiabetes.com]

Figura 3 (destra)- Applicazione per l'uso di InPen™ [www.medtronicdiabetes.com]

2.1.2 Pompe di insulina

La maggior parte delle pompe di insulina è costituita da un canale che permette il collegamento tra il serbatoio in cui è contenuta l'insulina e il catetere di Teflon o di acciaio, il quale è solitamente inserito nel tessuto sottocutaneo, procedimento che può essere svolto dal paziente stesso. Esistono principalmente due tipi di pompe, le prime sono quelle tradizionali e sono caratterizzate dal sito di iniezione separato dal contenitore di insulina, infatti le due componenti sono collegate attraverso un catetere di 35 cm di lunghezza circa e la pompa viene portata all'interno di apposite tasche. La seconda tipologia di pompa vede un unico dispositivo che può essere attaccato direttamente alla pelle dell'utilizzatore, per questo vengono anche chiamate pompe a cerotto (patch pumps). Bisogna prestare particolare attenzione al sito di infusione e all'occlusione dei cateteri causata dall'aggregazione dell'insulina, in quanto possono essere sede di infiammazioni e potenziali infezioni, per questo motivo i cateteri per l'infusione vengono cambiati con una certa frequenza.

Queste pompe presentano parecchie funzionalità, come la capacità di programmare diverse velocità di infusione basale dell'insulina durante il giorno e la notte e di erogare quantità precise di insulina durante i pasti. Inoltre le pompe più moderne sono in grado di caricare i dati su cloud o su un'applicazione per facilitare la gestione della patologia all'utente finale e al personale medico.

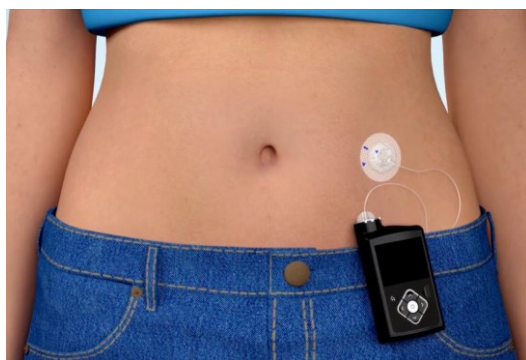


Figura 4 (sinistra)- Pompa di insulina tradizionale [Google Images]



Figura 5 (destra)- Patch pump [Google Images]

2.1.3 Confronto tra penna e pompa di insulina

La maggior efficacia della pompa di insulina rispetto alla penna (e di conseguenza al trattamento attraverso MDI) è stata dibattuta per molto tempo e molti studi affermavano che le due terapie avevano esiti analoghi, tuttavia non risultarono affidabili poiché i test duravano troppo poco, venivano usate pompe con tecnologie obsolete e i partecipanti non avevano frequente ipoglicemia o elevata emoglobina glicata (HbA_{1c} , parametro utilizzato per identificare la concentrazione di glucosio nel sangue). Studi più robusti dimostrano che la terapia attuata attraverso le pompe di insulina riducono la concentrazione di HbA_{1c} , soprattutto in pazienti che soffrono di frequenti e severi casi di ipoglicemia o in cui solitamente il valore di HbA_{1c} è particolarmente elevato. Nel caso dell'indagine condotta seguendo le linee guida del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) in tre cliniche del Regno Unito, viene mostrata una riduzione di HbA_{1c} dopo 2 anni dal cambio di trattamento, passando da multiple iniezioni giornaliere alla terapia con le pompe di insulina. Inoltre è stato notato come sia migliorata l' HbA_{1c} e si sia abbassato il rischio di severa ipoglicemia nei successivi 5 anni dall'inizio dell'uso delle pompe di insulina. A questo primo studio sono succeduti altri che hanno continuato

a confermare la riduzione della frequenza di ipoglicemie severe oltre ad aggiungere una maggiore soddisfazione e migliore qualità di vita, non solo da parte dei pazienti stessi ma anche da parte di genitori di bambini affetti da diabete di tipo 1.

2.2 Monitoraggio del glucosio

L'introduzione di strumenti per l'auto-monitoraggio del glucosio da parte dell'utente finale è il passo fondamentale che cambia l'approccio al trattamento del diabete di tipo 1 poiché questi mezzi danno la possibilità al paziente di gestire al meglio la quantità d'insulina iniettata.

2.2.1 Monitoraggio capillare del glucosio ematico

La misurazione capillare del glucosio nel sangue viene effettuata soprattutto con misuratori portatili che consistono in strisce reattive per il glucosio e una lancetta. Ovviamente misurazioni frequenti aiutano a migliorare il livello di HbA_{1c} ma questo metodo presenta dei notevoli svantaggi: il prelievo intermittente fornisce delle istantanee delle concentrazioni di glucosio e questo comporta che episodi di iper- e ipoglicemia possano sfuggire e non essere presi in considerazione nella terapia.



Figura 6- Misuratore portatile per il monitoraggio capillare del glucosio [Google Images]

2.2.2 Monitoraggio continuo del glucosio

Il sistema di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring o CGM) è diventato lo standard per la cura dei pazienti di diabete di tipo 1. Include un sensore poco invasivo, la cui durata è di circa 14 giorni, che misura la concentrazione di glucosio interstiziale ogni 1-5 minuti e un trasmettitore, che può conservare i valori di concentrazione rilevati o può inviarli, ogni 5-15 minuti, ad un ricevitore o uno smartphone e perfino sul cloud. Nel caso dei dispositivi che inviano i dati relativi al glucosio sul cloud, questi possono essere potenzialmente condivisi con altre persone, quali genitori, assistenti di pazienti diabetici e anche personale medico, diventando così un utile strumento per il monitoraggio e il trattamento della patologia.

Va prestata attenzione al fatto che la misurazione della concentrazione di glucosio avviene nel fluido interstiziale e quindi non corrisponde alla reale concentrazione ematica di glucosio, sebbene le due quantità siano molto vicine. In particolar modo quando le concentrazioni di glucosio sono stabili, generalmente si ha un ritardo stimato di circa 4 minuti, mentre in condizioni di rapide variazioni di concentrazioni il ritardo può essere maggiore.

I sistemi CGM in tempo reale visualizzano automaticamente le letture del glucosio a intervalli regolari e utilizzano allarmi quando i livelli di glucosio raggiungono soglie predefinite per l'ipo- e l'iperglicemia, nonché allarmi per le escursioni glicemiche rapide. Recentemente è stato introdotto il monitoraggio flash del glucosio che consiste nella visualizzazione dei livelli di HbA_{1c} solo quando l'utente scansiona con lo smartphone il sensore. Questo tipo di monitoraggio può essere definito come una sottocategoria del CGM perché non dà una visualizzazione in tempo reale ma è comunque in grado di riportare l'andamento del glucosio nell'arco della giornata e soprattutto la precisione delle misure e la semplicità d'uso è comparabile con quella dei sensori tradizionali.

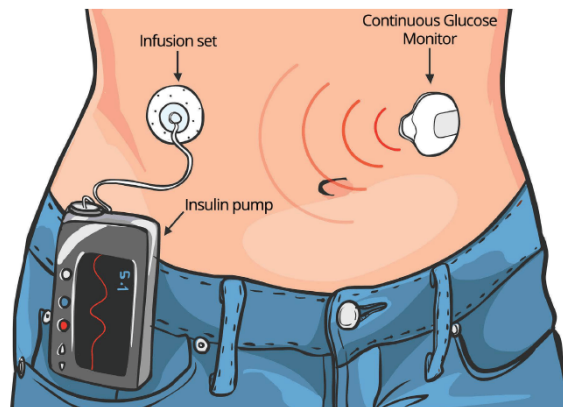


Figura 7- CGM [Google Images]

2.3 Considerazioni

Grazie alla facilità d'uso, ai continui miglioramenti nella precisione delle misurazioni e la ridotta frequenza della calibrazione dei sensori (per alcuni non è persino necessaria), il monitoraggio continuo di glucosio si è diffuso largamente tra i pazienti diabetici ed è diventato la maggiore forma di terapia utilizzata.

I primi studi sul CGM risalgono al 2008 (poiché i primi sistemi di CGM sono disponibili dai primi anni 2000) e dimostrano che l'utilizzo del controllo continuo di glucosio riduce la concentrazione di HbA_{1c} e i casi di ipo- e iperglicemia in adulti e bambini, risultati che continuano ad essere confermati anche da studi successivi.

Altri studi sul CGM sono stati fatti su persone che accompagnavano la somministrazione dell'insulina attraverso le pompe d'insulina con il controllo continuo del glucosio e ci si è domandati se risultati simili potessero essere ottenuti anche attraverso la terapia MDI. Le evidenze riscontrate sono state il miglioramento della qualità del controllo glicemico da parte di entrambe le metodologie di infusione di insulina oltre a riscontrarne la stessa efficacia. Fino al 2017 però, il CGM veniva usato come guida ma doveva essere usato in comunione con un misuratore di glucosio capillare nel momento in cui bisognava dosare l'insulina ad azione rapida ai pasti e per correggere le situazioni di iperglicemia. Studi successivi hanno mostrato che il dosaggio di insulina basato sui valori

registrati dal CGM sono totalmente affidabili e sicuri come quelli ottenuti con la misurazione capillare.

Per quanto riguarda invece il monitoraggio flash, ulteriori studi hanno dimostrato che persone con diabete di tipo 1 che hanno utilizzato questo tipo di monitoraggio passano, nel tempo, da 15 scansioni giornaliere a ridurne la frequenza sempre più. Questa riduzione però non comporta alcun peggioramento nelle condizioni dei pazienti, anzi, lo studio porta risultati positivi: dopo sei mesi dall'inizio dell'uso del monitoraggio flash il tempo medio passato in condizione di ipoglicemia si è ridotto del 38% e si sono ridotti anche i casi e la durata di iperglicemie.

Si può concludere che, indipendentemente dalla scelta della tipologia di somministrazione di insulina, è importante che questa venga accompagnata dal controllo del glucosio, sia esso attraverso CGM o il monitoraggio flash, poiché è la chiave per il miglioramento della la terapia e della qualità di vita delle persone affette da diabete di tipo 1.

Capitolo 3

Come è stato visto sin' ora, è di vitale importanza che il livello di glucosio nel sangue venga mantenuto entro dei limiti piuttosto stretti (tra 70 e 100 mg/100ml). Tutte le metodologie analizzate precedentemente sono necessarie e fondamentali per questo obiettivo ma il passo successivo è rendere il controllo e il successivo dosaggio di insulina automatici, sfida tutt'ora oggetto di studio e sviluppo tecnologico e ingegneristico. Sistemi che automatizzano la somministrazione di insulina vengono chiamati pancreas artificiale (AP). Questi dispositivi sono costituiti da un sensore per il CGM, una pompa di insulina e da un algoritmo che utilizza la concentrazione di glucosio e i dati relativi alle precedenti somministrazioni di insulina per regolarne le somministrazioni successive.

Questo capitolo si pone l'obiettivo di descrivere i concetti di base su cui si basa il pancreas artificiale e le sue componenti.

3.1 Controllo a catena chiusa

Fin ora le metodologie di trattamento viste si basano su una strategia di controllo senza un algoritmo che sia in grado di controllare automaticamente che l'insulina somministrata abbia un effetto corretto e che la glicemia rientri entro i limiti fisiologici. Per cui questo controllo deve essere fatto sempre dal paziente.

Il pancreas artificiale, invece, si basa sul controllo a catena chiusa (o controllo a feedback) perché si pone l'obbiettivo di automatizzare sia la somministrazione, sia il controllo della glicemia. Questo è possibile perché attraverso la misurazione della glicemia, tramite CGM e la pompa di insulina, il pancreas artificiale è in grado di modificare la glicemia stessa, portandola a rientrare entro i valori desiderati.

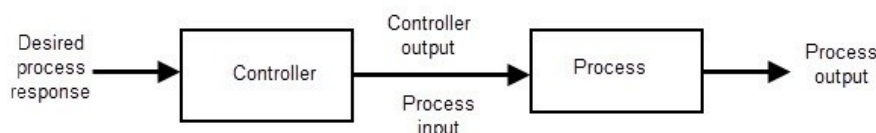
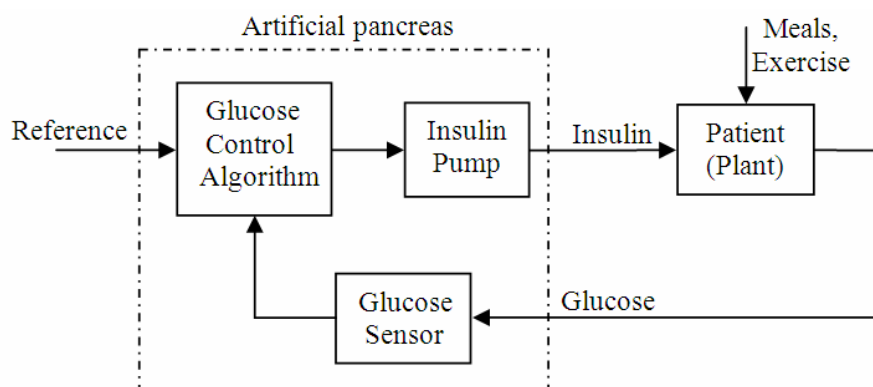


Figura 8 (sopra) – Diagramma a blocchi del sistema di controllo a catena chiusa del pancreas artificiale [Google Images]

Figura 9 (sotto) – Diagramma a blocchi di un sistema di controllo a catena aperta [Google Images]

3.2 Algoritmi di controllo

3.2.1 Controllori PID

I controllori PID sono il sistema di controllo più semplice. Ad ogni istante di tempo, il controllore stima il divario tra il valore di glucosio corrente e quello desiderato.

La funzione di trasferimento di questi controllori è del tipo:

$$C(s) = K_P + \frac{K_I}{s} + K_D s$$

La dose di insulina da somministrare si basa sulla differenza tra l'istante di tempo corrente (termine proporzionale, P), la velocità di variazione nel tempo (termine derivativo, D) e la deviazione totale al di sopra o sotto il valore target (termine integrale, I). Inoltre ognuno di questi termini viene pesato attraverso un moltiplicatore (K_P , K_I , K_D).

Nel controllo a catena chiusa della somministrazione di insulina i termini corrispondono alle seguenti quantità:

- Termine proporzionale: la differenza tra il valore di glucosio corrente e il valore desiderato
- Termine integrale: l'area sotto la curva del termine proporzionale, fornendo così la memoria dell'azione di controllo precedente
- Termine derivativo: il tasso di variazione nell'errore di anticipazione della traiettoria corrente

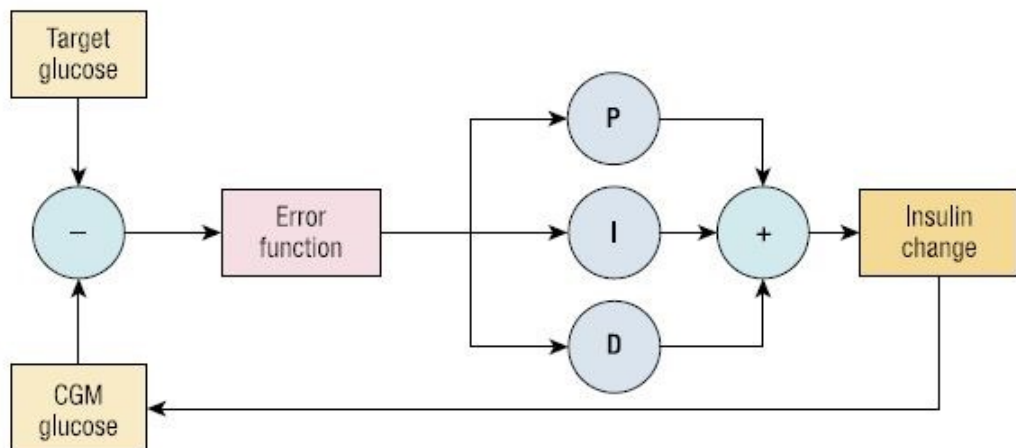


Figura 10 – Diagramma a blocchi di un controllore PID [Advances in technology for management of type 1 diabetes, Beck R., Bergenstal R., Laffwl L., Pickup J. , Lancet, 2019]

3.2.2 Modelli compartimentali

Si può descrivere un sistema tramite modelli compartimentali, cioè attraverso la suddivisione del sistema in compartimenti che possono mandare segnali di controllo agli altri compartimenti, in cui le variabili di interesse sono considerate uniformi. Questo è un approccio che viene utilizzato specialmente nell'ambito della farmacoterapia.

I modelli compartimentali vengono descritti con una rappresentazione del modello di stato in cui le quantità di materiale in ogni compartimento rappresentano gli stati del sistema. Un esempio di modello compartimentale con due compartimenti è il seguente:

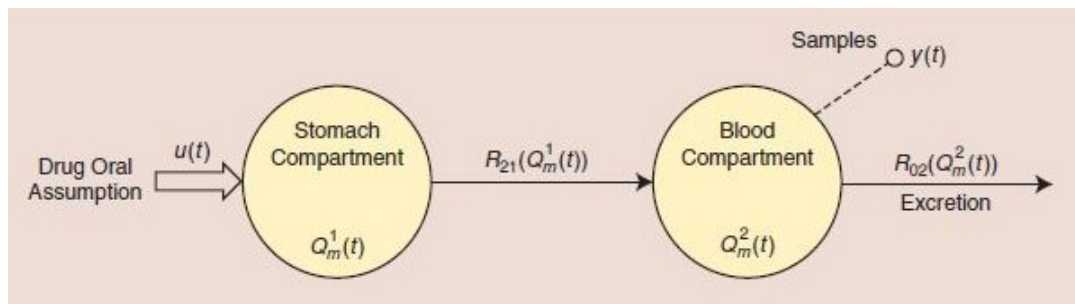


Figura 11 – Modello compartimentale con due compartimenti [Individualized model predictive control for the artificial pancreas Messori M., Incremona G. P., Cobelli C., Magni L., IEEE Control System Magazine, 2018,]

in cui il primo compartimento è lo stomaco e il secondo è il sangue. L'ingresso del sistema $u(t)$ è dato dall'assunzione per via orale del farmaco mentre l'uscita del sistema $y(t)$ è il campione prelevato dal sangue. Gli altri valori sono definiti come:

- $Q_m^1(t)$: quantità di farmaco nello stomaco
- $Q_m^2(t)$: quantità di farmaco nel sangue
- $R_{21}(Q_m^1(t))$: quantità di farmaco trasferita dal compartimento 1 al compartimento 2
- $R_{02}(Q_m^2(t))$: quantità di farmaco secreta dal compartimento 2

Questo modello compartimentale è descritto dal seguente modello di stato:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -R_{21}(x_1(t)) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) = R_{21}(x_1(t)) - R_{02}(x_2(t)) \\ y(t) = \frac{x_2(t)}{V_2} \end{cases}$$

dove:

- $x_1(t) = Q_m^1(t)$
- $x_2(t) = Q_m^2(t)$
- $u(t)$

sono gli ingressi del sistema, cioè l'assunzione del farmaco

- $y(t)$ è l'uscita del sistema, ossia la concentrazione di farmaco misurata nel sangue
- V_2 è il volume del compartimento del sangue

3.2.3 Model Predictive Control (MPC)

Poiché i controllori PID sono puramente reattivi, risponderanno alle variazioni di concentrazioni di glucosio dopo che queste si sono verificate, andando incontro così a dei ritardi nella somministrazione di insulina (specie in occorrenza dei pasti), risultando in temporanee condizioni di iperglicemia.

Viene quindi introdotto il controllo model predictive, o MPC, che si basa sulla previsione delle dinamiche del glucosio, usando un modello compartimentale del sistema metabolico del paziente. Il MPC è in grado di sopperire ai ritardi dovuti al rilevamento del glucosio sottocutaneo e all'infusione di insulina, al contrario dei PID. Inoltre possono essere incorporati la previsione degli effetti dei pasti e i vincoli sulla velocità di erogazione dell'insulina e sui valori di glucosio che salvaguardano il paziente dalle fluttuazioni estreme della glicemia.

L'affidabilità delle previsioni fatte dal MPC sono direttamente correlate all'efficacia del controllore, il quale comanda la pompa per l'infusione della giusta dose di insulina. Per cui il modello che deve prevedere la glicemia del paziente, deve essere in grado di aggiustare il comportamento del controllore per mantenere la glicemia entro i valori fisiologici, minimizzando il rischio di episodi di iper- e ipoglicemia.

La sfida principale nella creazione del modello è causata dalla variabilità intersoggettiva, ossia una differenza della dinamica glucosio-insulina tra paziente e paziente. Questo è dovuto alle diverse caratteristiche biologiche tipiche di ogni persona.

Dal momento che il MPC determina le azioni di controllo del pancreas artificiale, è necessario creare un algoritmo di controllo abbastanza robusto in modo che il controllo del glucosio sia sicuro e affidabile per ogni paziente, senza compromettere la sua performance.

Parecchi gruppi di ricerca hanno sviluppato modelli glucosio-insulina, ma è di particolare interesse quello sviluppato dalla collaborazione tra University of Virginia e Università di Padova (UVA/Padova).

Grazie all'utilizzo di un set di parametri metabolici che caratterizzano il soggetto, questo modello è in grado di descrivere la variabilità intersoggettiva della popolazione di pazienti affetti da diabete di tipo 1. La rappresentazione completa del modello di stato è ottenuta tramite un modello compartimentale non lineare e tempo variante definito da un set di 16 equazioni di stato.

È definito inoltre dai segnali d'ingresso $i(t)$ e $d(t)$, che rappresentano rispettivamente la somministrazione sottocutanea di insulina e il pasto assunto. Mentre il segnale d'uscita $y(t)$ corrisponde alla concentrazione di glucosio sottocutanea.

Il modello non lineare non verrà riportato in quanto esula dagli scopi di questa trattazione ma vengono riportate nelle seguenti tabelle i parametri e le variabili di stato per informazione generale.

TABLE 1 State variables associated with the state-space system (1).

State	Meaning	Unit
x_1	Stomach first compartment	mg
x_2	Stomach second compartment	mg
x_3	Intestine	mg
x_4	Plasma glucose and insulin-independent tissues	mg/kg
x_5	Insulin-dependent tissues	mg/kg
x_6	Plasma insulin	pmol/kg
x_7	Insulin action	pmol/l
x_8	Delay compartment for insulin action on glucose production	pmol/l
x_9	Insulin action on glucose production	pmol/l
x_{10}	Insulin in the liver	pmol/kg
x_{11}	First compartment of subcutaneous insulin	pmol/kg
x_{12}	Second compartment of subcutaneous insulin	pmol/kg
x_{13}	Subcutaneous glucose	mg/kg
x_{14}	Plasma glucagon	ng/dl
x_{15}	Glucagon action	ng/dl
x_{16}	Delayed static glucagon secretion	ng/dl/min

TABLE 2 Inputs, output, and key metabolic parameters associated with the state-space system (1).

	Symbol	Meaning	Unit	
Model inputs	$i(t)$	Exogenous insulin infusion rate	pmol/kg/min	
	$d(t)$	Ingested meal	mg/min	
Model output	$\frac{x_{13}(t)}{V_G}$	Subcutaneous glucose concentration	mg/dl	
Constant parameters	k_{gr}, k_{abs}	Rate parameters	min^{-1}	
	k_1, k_2, k_{a1}, k_{a2}			
	m_1, m_2, m_4, p_{2U}			
	$k_i, k_d, k_{sc}, k_H, n_G$			
	V_i	Distribution volume of insulin	l/kg	
	V_G	Distribution volume of glucose	dl/kg	
	I_b	Model basal insulin	pmol/l	
	H_b	Model basal glucagon	ng/dl	
	Time-varying parameters	$k_{empt}(t)$	Gastric emptying coefficient	min^{-1}
		$Ra(t)$	Glucose rate of appearance	mg/kg/min
$EGP(t)$		Endogenous glucose production	mg/kg/min	
$E(t)$		Renal excretion	mg/kg/min	
$U_i(t)$		Insulin-independent utilization	mg/kg/min	
$U_{id}(t)$		Insulin-dependent utilization	mg/kg/min	
$m_3(t)$		Linear degradation coefficient	min^{-1}	
$SR_H(t)$		Glucagon secretion	ng/dl/min	
$SR_H^d(t)$	Delayed static glucagon secretion	ng/dl		

Figura 12 (sopra) – Variabili di stato associate al modello non lineare [Individualized model predictive control for the artificial pancreas]

Figura 13 (sotto) – Input, output e parametri metabolici associati al modello non lineare [Individualized model predictive control for the artificial pancreas]

Poiché il modello UVA/Padova è altamente non lineare e tempo-variante, il dispositivo AP non sarà in grado di reggere le necessità computazionali di cui avrebbe bisogno, quindi è necessario realizzare una linearizzazione del modello. Viene così realizzato un modello tempo-invariante medio che rappresenta la dinamica media di un paziente diabetico. Questo viene fatto attraverso i seguenti passaggi:

- Sostituzione dei parametri tempo-varianti con i rispettivi valori medi e, successivamente, viene fatta la media di tutti i set di parametri metabolici chiave disponibili
- I parametri medi vengono poi inseriti nel modello non lineare, che viene linearizzato attorno al punto di equilibrio corrispondente al valore di glucosio basale G_b . Quest'ultima è una condizione di equilibrio raggiunta durante il periodo di digiuno con l'infusione di insulina basale i_b
- Vengono imposte le seguenti condizioni agli ingressi: $i(t) = i_b$ e $d(t) = 0$

Così facendo il modello raggiunge uno stato stazionario di equilibrio e viene successivamente linearizzato ottenendo il modello lineare definito come:

$$\begin{cases} x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + Md(k) \\ y(k) = Cx(k) \end{cases}$$

dove:

- $u(k)$ è la differenza tra insulina somministrata e insulina basale
- $d(k)$ è la variazione tra insulina somministrata e quantità di cibo assunto
- $y(k)$ è la variazione tra la concentrazione di glucosio e il valore di glucosio basale a digiuno G_b
- A è la matrice di stato, matrice quadrata di dimensione $n \times n$, con $n=13$

Il modello è scritto in forma discreta perché l'algoritmo MCP gira in un dispositivo di controllo caratterizzato da un tempo di campionamento t_s . Inoltre, è da tenere in considerazione che questo modello linearizzato medio sintetizza un MPC non individualizzato, con dinamiche medie di glucosio e insulina.

Il MPC non individualizzato è penalizzato in modo sostanziale dalla variabilità intersoggettiva dei pazienti con diabete di tipo 1, risulta quindi necessario adattare il modello sul paziente specifico, per migliorare le performance di controllo. Lo studio UVA/Padova presenta tre tipologie di customizzazione del MPC ma ne verrà descritta solo una poiché gli altri due modelli applicano conoscenze matematiche che esulano dagli scopi di questa trattazione.

Il modello CR-Based Model si basa sulla suddivisione dell'intera popolazione in sottogruppi in base al valore del rapporto insulina-carboidrati (insuline-to-carbohydrate ratio, CR). Il CR è un parametro tipico della terapia convenzionale ed è definito tramite la seguente relazione:

$$i_B^{CR}(k) = \frac{d^g(k)}{CR(k)}$$

dove:

- $i_B^{CR}(k)$ rappresenta i boli di insulina da somministrare per compensare la quantità di carboidrati inclusi nel pasto stimata
- $d^g(k)$ rappresenta il pasto

- $CR(k)$ è il valore del rapporto insulina-carboidrati al tempo k , ottenuto dall'andamento giornaliero del CR del paziente.

La suddivisione della popolazione adulta è in 4 sottogruppi definiti da:

$$\left\{ \begin{array}{l} 1^{st} \text{ Group : } \overline{CR} \leq 12 \\ 2^{nd} \text{ Group : } 12 < \overline{CR} \leq 15 \\ 3^{rd} \text{ Group : } 15 < \overline{CR} \leq 19 \\ 4^{th} \text{ Group : } \overline{CR} > 19 \end{array} \right.$$

con \overline{CR} che rappresenta il valore medio dell'andamento giornaliero del CR del paziente e dove 12, 15 e 19 indicano l'approssimazione intera del 25°, 50° e 75° percentile associato alla distribuzione del CR della popolazione adulta.

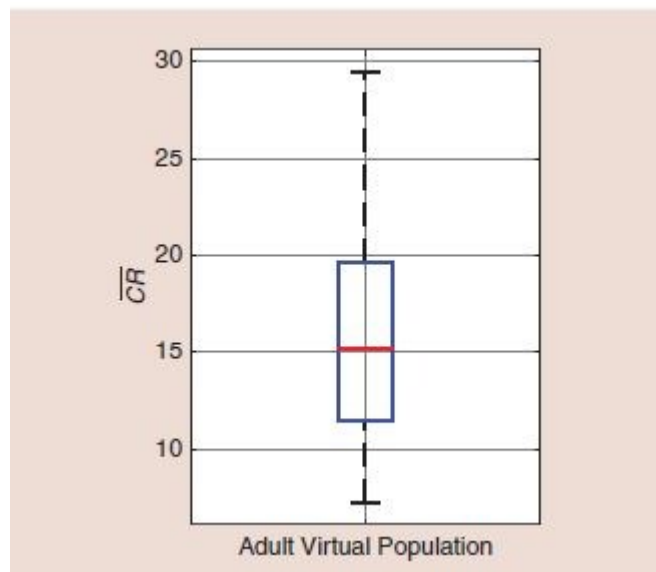


Figura 14 – Distribuzione del CR medio della popolazione adulta e le approssimazioni intere del 25°, 50° e 75° percentile [Individualized model predictive control for the artificial pancreas]

Per ogni sottogruppo viene calcolato un modello medio e poi linearizzato intorno all'equilibrio basale, ottenendo così quattro modelli lineari che possono essere usati per generare il MPC.

La personalizzazione consiste nella sintesi del MPC selezionando il modello più appropriato per il generico paziente, considerando il suo valore di CR medio, identificando così a quale gruppo appartiene.

Capitolo 4

Verranno ora discusse le tipologie di trattamento del diabete mostrando come i dispositivi, metodologie di monitoraggio e sistemi di controllo precedentemente descritti vengono utilizzati.

4.1 Terapia convenzionale

La terapia convenzionale si basa sulla somministrazione di insulina basale e di boli di insulina, cioè, rispettivamente, l'insulina necessaria per il mantenimento della glicemia durante i periodi di digiuno e quella per compensare l'aumento di glicemia dovuto ai pasti. Solitamente questa terapia viene adattata sul paziente dal medico utilizzando:

$$i(k) = i_b(k) + i_b^U(k)$$

dove:

- $i_b(k)$ è il bolo di insulina associato al pasto consumato al tempo k
- $i_b^U(k)$ è l'insulina basale

Il bolo di insulina i_b è strettamente correlato con la quantità di carboidrati assunti durante il pasto dal paziente e può essere rappresentato da un picco di insulina significativamente più alto rispetto al valore basale. Il calcolo del bolo avviene tramite la seguente formula:

$$i_B(k) = i_B^{CR}(k) + \frac{BG(k) - y_{CF}}{CF(k)} - i_{IOB}^h(k)$$

dove:

- $i_B^{CR}(k)$ è definito come sopra, seguendo il modello CR-Based
- CF è un fattore di correzione
- BG è il valore di glucosio nel sangue, misurato manualmente con il misuratore convenzionale o tramite CGM
- y_{CF} è la concentrazione di glucosio desiderata
- i_{IOB}^h è l'insulina residua che ha ancora effetto. Questa quantità viene stimata tramite le curve di decadenza dell'insulina:

$$\begin{cases} i_{IOB}^h(k) = 100 \cdot \left(1 - k_a^h \frac{f_{IOB}^h(k)}{k^{den, k}}\right) \\ f_{IOB}^h(k) = \frac{a_3}{a_1(a_1 - a_2)} \cdot \left(e^{\left(\frac{-a_1 \cdot k}{k_a^h}\right)} - 1\right) - \frac{a_3}{a_2(a_1 - a_2)} \cdot \left(e^{\left(\frac{-a_2 \cdot k}{k_a^h}\right)} - 1\right) \end{cases}$$

in cui tutte le costanti vengono scelte sulla base del tempo di decadenza h . L'andamento temporale delle curve di decadenza dell'insulina è rappresentato nel seguente grafico:



Figura 15 – Curve di decadenza dell'insulina [Individualized model predictive control for the artificial pancreas]

Nel caso di pazienti adulti viene considerata come curva di decadenza quella che corrisponde ad $h=4$ h.

4.2 Pancreas artificiale

La seguente rappresentazione schematica del pancreas artificiale mette in luce le sue principali componenti e mostra come l'algoritmo MPC sia il cuore dello strumento e che deve comandare correttamente la pompa di insulina sulla base delle misurazioni sottocutanee di glucosio ottenute tramite CGM.

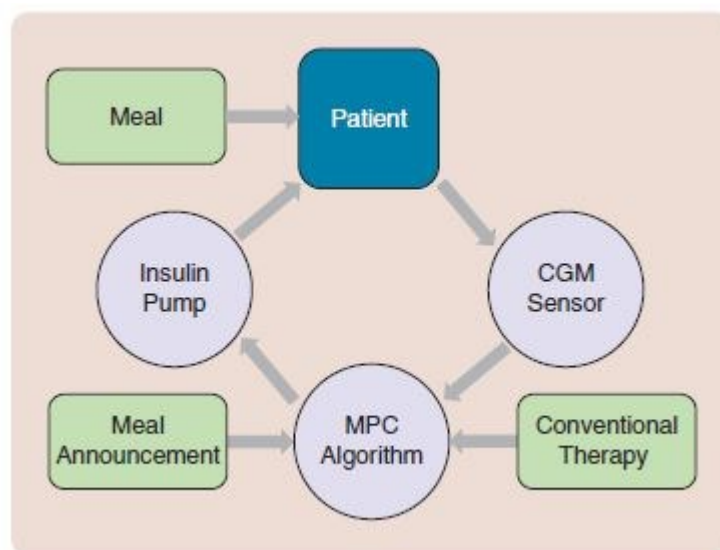


Figura 16 – Rappresentazione schematica di un pancreas artificiale [Individualized model predictive control for the artificial pancreas]

Uno degli aspetti più impegnativi nella creazione di un sistema AP è la presenza inevitabile di ritardi e imprecisioni sia nella misurazione del glucosio, sia nella somministrazione dell'insulina. Superare queste problematiche è particolarmente complesso quando si presentano dei disturbi sul sistema, come un pasto che innesca una rapida salita del glucosio che non riesce ad essere mitigata dall'azione dell'insulina. Per ridurre questi ritardi si può aumentare la prontezza del sistema a catena chiusa, ma questo inevitabilmente risulta in un comportamento instabile da parte del sistema. Sebbene una risposta lenta possa essere accettabile nelle condizioni di infusione di insulina basale, questa condizione non può essere tollerabile quando è necessario un intervento sui picchi glicemici.

Per ovviare a quest'ultima condizione, il pancreas artificiale usa l'algoritmo MPC per prevedere la dinamica glucosio-insulina e viene arricchito con informazioni come l'annuncio del pasto e dati della terapia tradizionale da parte del paziente stesso. Questo approccio feedforward, specialmente attraverso l'anticipazione del pasto, permette al controllore di essere informato che a breve si presenterà una rapida salita glicemica e quindi sarà in grado di agire preventivamente, diminuendo così i ritardi nell'azione dell'insulina.

La presenza di un'azione feedforward rende il pancreas artificiale un sistema non ancora totalmente automatico ma, essendo l'annuncio del pasto un'informazione disponibile al paziente e una risorsa indispensabile per ridurre i ritardi intrinseci, questa viene sfruttata per migliorare il controllo del glucosio post-prandiale.

4.3 Considerazioni

La terapia convenzionale è un ottimo alleato nel trattamento del diabete, specie con l'introduzione dei sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, poiché permette di diminuire notevolmente il tempo passato dal paziente in iper- e ipoglicemia. Ma la creazione di un sistema che sia in grado di somministrare l'insulina autonomamente è il passo decisivo verso il miglioramento dell'efficacia della terapia e delle condizioni di vita del paziente poiché ne semplifica notevolmente le azioni quotidiane.

Grazie al sistema di controllo a catena chiusa di cui sono dotati i controllori come i PID e il pancreas artificiale, sono stati dimostrati notevoli miglioramenti nel controllo del glucosio durante i periodi postprandiale e notturno. Sebbene i PID e il sistema AP si comportino entrambi bene nel mantenimento dell'equilibrio basale, ci sono grandi differenze quando si tratta di mitigare la glicemia a seguito di un pasto. Questo perché i PID hanno dei ritardi importanti dovuti al fatto che sono dei controllori puramente reattivi e questo si tramuta in un ritardo anche nell'azione dell'insulina. Ogni tentativo di aumentare la prontezza di questi controllori risulta però in un sistema instabile. Per questo motivo entra in gioco il pancreas artificiale, che con il suo algoritmo MPC che tiene conto della dinamica insulina-glucosio del paziente specifico, è in grado di prevedere i picchi glicemici dovuti ai pasti, previo avviso del paziente, ed agire di conseguenza, senza ritardi intrinseci. Studi su questo approccio ibrido, poiché non è un controllo totalmente automatizzato, dimostrano come questa dia una strategia vincente nella terapia del diabete, specialmente grazie alla personalizzazione dell'algoritmo MPC.

Conclusioni

Questo lavoro si è focalizzato sul trattamento del diabete di tipo 1, partendo dalla descrizione della malattia e del meccanismo di controllo della glicemia attuato dall'organismo. Si è fatta poi un'esposizione dei metodi di monitoraggio del glucosio e dei sistemi di somministrazione dell'insulina. Si è visto come l'utilizzo di entrambi abbia permesso ai pazienti diabetici di essere in grado di gestire autonomamente la propria terapia, ottenendo inoltre ottimi risultati per quanto riguarda il mantenimento della glicemia entro i limiti anche se con sporadici eventi di iperglicemia e ipoglicemia.

È stato inoltre presentato l'ultimo approccio alla cura del diabete, il pancreas artificiale. Questa soluzione ha reso il controllo del glucosio e la somministrazione dell'insulina delle azioni quasi del tutto automatiche, agevolando così i pazienti e i genitori nella terapia. I primi risultati sono molto incoraggianti in quanto l'algoritmo MPC è altamente personalizzato sull'utente e questo consente un maggior controllo della terapia, specie in concomitanza dei pasti, che sono le situazioni più difficili da gestire. Sebbene i risultati siano molto positivi, c'è ancora largo spazio nella ricerca per migliorarne l'automazione della somministrazione di insulina poiché viene ancora richiesto l'intervento del paziente per annunciare i pasti.

Bibliografia

1. Beck R., Bergenstal R., Laffwl L., Pickup J., *Advances in technology for management of type 1 diabetes*, Lancet, 2019
2. Cobelli C., Renard E., Kovatchev B., *Artificial pancreas: past, present, future*, PubMed Central, 2011
3. Lal R, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B, *Realizing a clodes-loop (Artificial Pancreas) system for the treatment of type 1 diabetes*, Endocrine Society, 2019
4. Messori M., Incremona G. P., Cobelli C., Magni L., *Individualized model predictive control for the artificial pancreas*, IEEE Control System Magazine, 2018
5. Rodbard D., *Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes*, Diabetes Technology & Therapeutics, 2017
6. Sherwood L., *Fondamenti di Fisiologia Umana*, s.l., Piccin, s.d., Quarta Edizione
7. Tauschmann M., Hovorka R., *Technology in the management of type 1 diabetes – present status and future prospect*, PubMed, 2018