

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA DELL'AUTOMAZIONE



IL SISTEMA DI CONTROLLO GLUCOSIO-INSULINA E PANCREAS ARTIFICIALE

Relatore

Chiar.mo Prof. Mauro Bisiacco

Laureando

Giovanni Minozzi

a.a. 2010-2011

Indice

1	Introduzione	3
1.1	Il diabete	3
1.2	Il Sistema di Controllo Glucosio-Insulina	4
1.3	Il Pancreas Artificiale	5
2	Modelli per il sistema Glucosio-Insulina	7
2.1	Modello per il sistema di regolazione Glucosio-Insulina	7
2.2	Simulazione del modello per un soggetto normale	11
2.3	Simulazione del modello per un soggetto diabetico	14
2.4	Modello per un soggetto diabetico in terapia intra-venosa	15
2.5	Modello per un soggetto diabetico in terapia insulinica sottocutanea	17
3	Controllo PID della glicemia di un soggetto diabetico	22
3.1	Il modello linearizzato nel dominio di Laplace	22
3.2	Implementazione in Simulink® del sistema con controllore PID	23
3.3	Il metodo di Ziegler-Nichols	25
3.4	Ultimate Sensitivity Method	27
3.5	Auto-tuning di Simulink®	29
4	Controllo della glicemia nelle 24 ore in un soggetto diabetico	32
4.1	Controllore PID con auto-tuning	33
4.2	Controllore PID di Steil-Rebrin	35
5	Conclusioni	37
A	Codice Matlab®	40
A.1	Soggetto sano	40
A.2	Soggetto diabetico	41

A.3	Soggetto diabetico in terapia intra-venosa	41
A.4	Soggetto diabetico in terapia sottocutanea	42

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Il diabete

Il diabete è un diffuso disturbo del sistema di regolazione glucosio-insulina che causa nel malato un' iperglicemia cronica, che a lungo termine comporta numerose complicazioni a livello micro e macro-vascolare come cecità, neuropatie, ischemia cardiaca e malattie renali. L'aumento di glucosio nel sangue del soggetto affetto da diabete è l'indice di una incapacità del sistema di mantenere la concentrazione entro limiti che, fisiologicamente, sono abbastanza contenuti. Esistono due tipi di diabete: il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2; entrambi sono causati da complesse interazioni tra fattori genetici e l'ambiente, ma la loro patogenesi è distinta. Il diabete di tipo 1 è caratterizzato da assoluta deficienza di insulina causata dalla distruzione delle β -cellule, le più numerose tra quelle presenti nel pancreas (circa il 60%), che occupano le zone più interne delle isole di Langerhans, il luogo della produzione e secrezione di insulina. Il diabete di tipo 2 è una condizione frequente nella popolazione anziana, spesso associata a sovrappeso e inattività, ed è causata da una ridotta secrezione di insulina e/o da un'insufficiente azione dell'insulina nei tessuti target. Al giorno d'oggi il diabete è una patologia molto diffusa: il numero stimato di soggetti affetti nel mondo è di circa 180 milioni e si prevede che questo numero raddoppi entro il 2030. Il 90% della popolazione diabetica mondiale è affetta da diabete di tipo 2, il 10% dal tipo 1. Il diabete di tipo 1 è la patologia più grave, colpisce spesso persone giovani, non esistono al momento terapie in grado di far regredire questa malattia, mentre il diabete di tipo 2 può regredire con una dieta appropriata e un corretto stile di vita. In entrambi i casi il rischio di morte per un soggetto diabetico è doppio rispetto a quello di un soggetto sano.

1.2 Il Sistema di Controllo Glucosio-Insulina

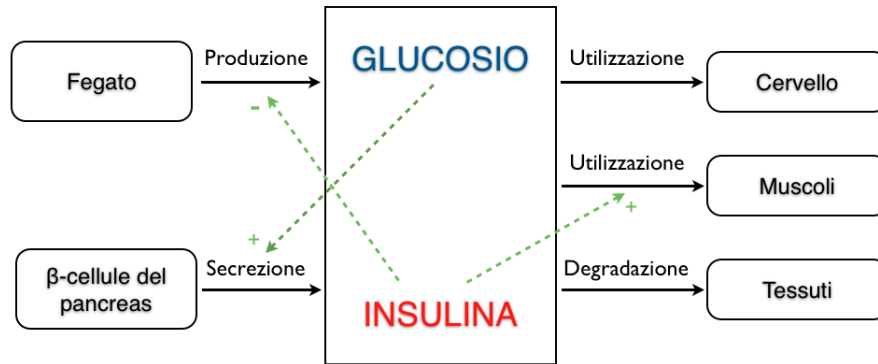


Figura 1.1: Il sistema Glucosio-Insulina

Scopo dei processi metabolici è il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo; in particolare per quanto riguarda il metabolismo del glucosio la concentrazione nel sangue di tale sostanza viene mantenuta prossima al valore basale che nei soggetti normali varia entro un intervallo di $70/110 \text{ mg/dl}$. Per sistema glucosio-insulina si intende l'insieme di organi, meccanismi, controlli metabolici e nervosi che concorrono a mantenere o riportare i valori glicemici all'interno del suddetto intervallo nell'arco delle 24 ore dopo le perturbazioni rappresentate dagli ingressi di glucosio dovuti ai pasti. Dallo schema riportato in figura (1.1) si vede come il glucosio sia prodotto dal fegato che assorbito in seguito a un pasto venga distribuito e utilizzato sia da tessuti insulino-dipendenti, muscoli e tessuto adiposo, sia da quelli insulino-indipendenti come il sistema nervoso centrale e i globuli rossi delle cellule. L'insulina è secreta dalle β -cellule pancreatiche in risposta ad uno stimolo di glucosio, passa al fegato dove viene per il 50% degradata, raggiunge il sistema circolatorio e i tessuti dove esercita la sua azione ipoglicemizzante, inibisce cioè la produzione endogena nel fegato e aumenta l'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti insulino-dipendenti. Viene infine smaltita principalmente dai reni. Glucosio e insulina interagiscono tra loro: se si verifica una perturbazione di glucosio, ad esempio dopo un pasto, le β -cellule secernono più insulina e una maggiore concentrazione di insulina favorisce l'utilizzo di glucosio da parte di alcuni tessuti (muscolo) e inibisce la produzione di glucosio da parte del fegato, per riportare velocemente la sua concentrazione nel plasma a livelli accettabili. Elevate concentrazioni di glucosio

nel plasma comportano seri danni a lungo termine con complicanze diabetiche come neuropatia, danni renali, retinopatia e cardiopatie.

1.3 Il Pancreas Artificiale

I pazienti affetti da diabete di tipo 1 vengono trattati con iniezioni di insulina: i tempi e le quantità di insulina somministrate vengono normalmente aggiustate sulla base di alcune misurazioni della glicemie prese durante il giorno da parte del paziente stesso con degli strumenti poco invasivi di misura della glicemia nel sangue. Al malato si presenta tutti i giorni un problema di ottimizzazione del controllo basato sul suo stile di vita: mantenere un livello glicemico preciso e ridurre l'iperglicemia senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Il fatto di poter disporre di un numero limitato di misure (2-3 al giorno) limita di molto l'efficacia di questa rudimentale azione di feedback in cui la variabile misurata è la glicemia (che si vorrebbe mantenere prossima al valore basale) e la variabile di controllo è l'ingresso di insulina. Pertanto fin dal 1960 sono stati studiati dei sistemi a catena chiusa che usano un monitoraggio a tempo continuo del glucosio per operare un controllo efficace della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 1. Sono disponibili vari lavori di review su questo argomento, ad esempio [?] e [2]. Dato che questi sistemi riproducono il funzionamento del pancreas in soggetti in cui tale funzionamento è compromesso vengono indicati con il termine pancreas artificiale, il cui schema generale è riportato in figura (1.2).

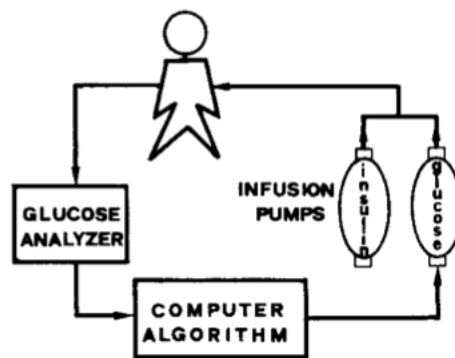


Figura 1.2: Schema generale del Pancreas Artificiale

Tre sono le componenti principali: il sensore per la misura della glicemia, l'algoritmo di controllo e la pompa di infusione di insulina: in base al valore della glicemia misurata

dal sensore un opportuno algoritmo di controllo determina la quantità di insulina da infondere nel paziente. È prevista la possibilità di infondere del glucosio per prevenire un eventuale ipoglicemia dovuta ad un'eccessiva infusione di insulina. Gli algoritmi di controllo implementati in varie realizzazioni del pancreas artificiale infondono insulina (direttamente in vena oppure nel sottocute) cercando di ripristinare il funzionamento del pancreas dei soggetti sani. Vari studi hanno evidenziato che la relazione tra secrezione di insulina da parte del pancreas e concentrazione di glucosio nel sangue è approssimabile con una legge del tipo:

$$SR(t) = aG(t) + b\frac{dG(t)}{dt} + c$$

dove:

- $SR(t)$ è la secrezione pancreatica di insulina
- $G(t)$ è la concentrazione di glucosio nel sangue
- a, b, c sono opportuni parametri

È infatti ben noto che la secrezione di insulina dipende non solo dal glucosio ma anche dalla sua velocità di variazione realizzando quindi un controllo di tipo proporzionale-derivativo. Il problema è settare opportunamente i parametri a, b, c . Nel seguito questo problema verrà risolto utilizzando un modello del sistema di regolazione glucosio-insulina e progettando per esso il controllore. Nel capitolo 2 verrà dapprima presentato un modello del sistema di regolazione glucosio-insulina per un soggetto normale, successivamente verrà modificato per simulare il comportamento di un soggetto diabetico. Adottando per i parametri del modello dei valori standard presi dalla letteratura[3] verranno riprodotti gli andamenti della concentrazione plasmatica di glucosio e insulina dopo un pasto standard. Nel capitolo 3 verrà progettato un controllore di tipo PID per il sistema. Nel capitolo 5 sarà esaminato il comportamento del sistema in catena chiusa durante le 24 ore.

Capitolo 2

Modelli per il sistema Glucosio-Insulina

2.1 Modello per il sistema di regolazione Glucosio-Insulina

Esistono in letteratura vari modelli a diversa complessità del sistema di regolazione glucosio-insulina. In questo lavoro si fa riferimento ad un modello proposto per lo studio del sistema in risposta ad un pasto [3] derivato da una descrizione del sistema di regolazione originariamente proposta in [4].

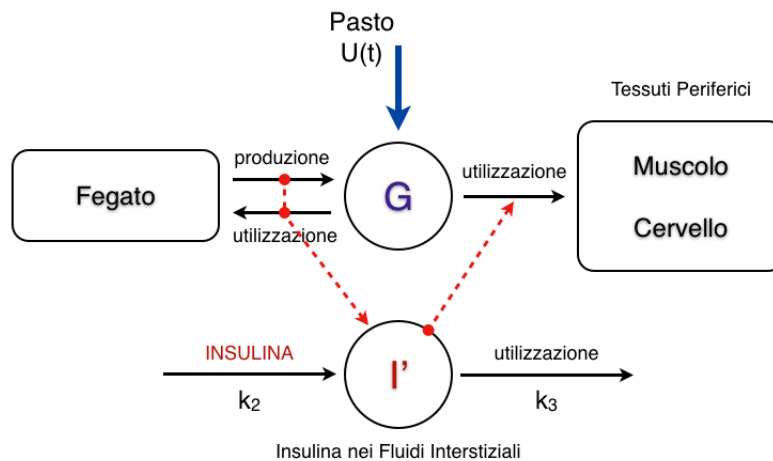


Figura 2.1: Schema per il modello del sistema glucosio-insulina

Indicando con G la concentrazione di glucosio nel plasma e con V_G il suo volume di distribuzione, si scrive l'equazione di bilancio di massa per il glucosio:

$$\frac{dG(t)}{dt} V_G = NHGB + PASTO - UTILIZZAZIONE \quad (2.1)$$

$NHGB$ (*Net Hepatic Glucose Balance*) è il bilancio netto tra i flussi di produzione e utilizzazione nel fegato. Tale bilancio viene descritto come somma tra un termine costante B_0 , un termine che scende linearmente con il glucosio $-k_5G(t)$ e un terzo termine che scende proporzionalmente al prodotto di $G(t)$ per la concentrazione di insulina nei fluidi interstiziali $I'(t)$ che circondano le cellule dei tessuti nei quali avvengono questi fenomeni.

$$NHGB = V_G \left[B_0 - \underset{\text{utilizzo di glucosio}}{k_6 I'(t) G(t)} - k_5 G(t) \right] \quad (2.2)$$

Analogamente l'utilizzazione di glucosio viene descritta come somma di due termini: il primo dipendente dal solo glucosio descrive l'utilizzazione nei tessuti insulino-indipendenti (cervello), il secondo che dipende dal prodotto tra glucosio e insulina nei fluidi interstiziali descrive l'utilizzazione di glucosio nei tessuti insulino-dipendenti (muscolo e tessuto adiposo):

$$UTILIZZ. = V_G \left[\underset{\text{tessuti insulino-indipendenti}}{k_1 G(t)} + \underset{\text{tessuti insulino-dipendenti}}{k_4 G(t) I'(t)} \right] \quad (2.3)$$

Sostituendo in (2.1) le equazioni (2.2) e (2.3) e indicando con $U(t)$ l'ingresso di glucosio dovuto al pasto si ottiene la seguente:

$$\Rightarrow \frac{dG(t)}{dt} = [B_0 - k_6 I'(t) G(t) - k_5 G(t)] - [k_1 G(t) + k_4 G(t) I'(t)] + \frac{U(t)}{V_G} \quad (2.4)$$

da cui, raccogliendo:

$$\frac{dG(t)}{dt} = B_0 - \left[\underset{Z(t): \text{insulina fluidi interstiziali}}{(k_6 + k_4) I'(t)} \cdot G(t) \right] - \left[\underset{S_G}{(k_5 + k_1) G(t)} \right] + \frac{U(t)}{V_G}$$

k_6 e k_4 sono due costanti che specificano in che misura l'insulina nei fluidi interstiziali I' influenzi rispettivamente il NHGB e l'utilizzazione

$$\Rightarrow \frac{dG(t)}{dt} = B_0 - G(t) [Z(t) + S_G] + \frac{U(t)}{V_G} \quad (2.5)$$

Dove si è posto $Z(t) = (k_6 + k_4)I'(t)$. È ora necessario associare un'equazione di bilancio di massa per l'insulina nei fluidi interstiziali. Si suppone che il legame tra l'insulina nel plasma $I(t)$ e l'insulina nei fluidi interstiziali $I'(t)$ possa essere descritta da un'equazione differenziale del primo ordine:

$$\frac{dI'(t)}{dt} = k_2[I(t) - I_b] - k_5I'(t)$$

Considerando dalle precedenti equazioni che $Z(t) = (k_6 + k_4)I'(t)$ si ottiene:

$$\frac{dZ(t)}{dt} = k_2(k_6 + k_4)[I(t) - I_b] - k_5Z(t)$$

Ponendo ora $k_2(k_6 + k_4) = p_3$ e $k_5 = p_2$ si ottiene la seguente equazione che descrive la variabile $Z(t)$ proporzionale all'insulina nei fluidi interstiziali.

$$\frac{dZ(t)}{dt} = p_3[I(t) - I_b] - p_2Z(t) \quad (2.6)$$

Ricapitolando, il modello è descritto dalle seguenti equazioni differenziali:

$$\frac{dG(t)}{dt} = B_0 - G(t) [Z(t) + S_G] + \frac{U(t)}{V_G} \quad (2.7)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = p_3[I(t) - I_b] - p_2Z(t) \quad (2.8)$$

Consideriamo ora le due equazioni (2.7) e (2.8) in condizioni di stato stazionario e in assenza di ingresso di glucosio dal pasto (condizioni basali). L'equazione (2.8) con $I = I_b \Rightarrow Z(t) = 0$ mentre l'equazione (2.7) con $G(t) = G_b$; $U(t) = 0$ e $B_0 - G_b S_G = 0 \Rightarrow B_0 = G_b S_G$.

Pertanto il sistema glucosio-insulina è descritto dalle seguenti equazioni differenziali non lineari del primo ordine:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[S_G + Z(t)]G(t) + S_G G_b + \frac{1}{V_G}U(t) \quad G(0) = G_b \quad (2.9)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -p_2 Z(t) + p_3 [I(t) - I_b] \quad Z(0) = 0 \quad (2.10)$$

dove:

- $G(t)$ è la concentrazione di glucosio nel plasma [mg/dl]
- $Z(t)$ è l'effetto sulla dinamica del glucosio da parte della concentrazione di insulina nei fluidi interstiziali
- $I(t)$ è la concentrazione di insulina nel plasma [μ U/ml]
- S_G descrive la velocità con cui il glucosio viene prodotto e scompare dal plasma in condizioni basali, quando $I(t) = I_b$ quindi $Z(t) = 0$
- V_G è il volume di distribuzione di glucosio nel plasma
- p_2 e p_3 sono due parametri che descrivono il legame tra l'insulina nel plasma e l'insulina nei fluidi interstiziali: in particolare p_2 è la costante di tempo e p_3 il guadagno
- G_b e I_b sono le concentrazioni basali di glucosio e insulina nel sangue

In figura (2.2) è riportato uno schema compartimentale del modello finora descritto.

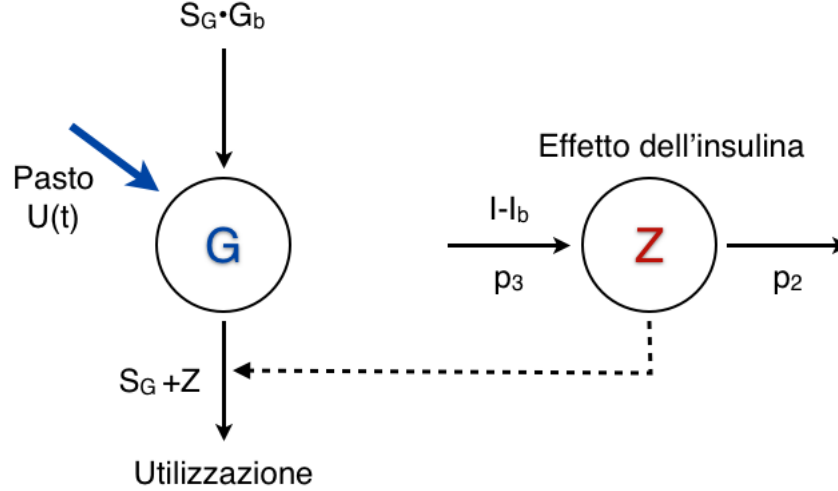


Figura 2.2: Schema compartimentale del modello

2.2 Simulazione del modello per un soggetto normale

Per simulare il comportamento del modello sono necessari dei valori numerici per i parametri che sono pertanto stati derivati dal lavoro [3] che riporta una media dei valori ottenuti da misurazioni su 88 soggetti normali dopo l'assunzione di un pasto standard contenuti 10 kcal/kg , 45% di carboidrati, 15% proteine e 40% grassi. In tali soggetti sono state misurate le concentrazioni di glucosio e insulina nel sangue e a partire da questi dati sono stati identificati i parametri del modello con tecniche ai minimi quadrati. Negli stessi soggetti è stata anche misurata la velocità di comparsa di glucosio derivata dall'assunzione del suddetto pasto con un complesso esperimento con traccianti multipli (radioattivi e stabili).

Parametro	Valore	Unità di misura
S_G	0.031	min^{-1}
V_G	1.45	dl/kg
p_2	0.012	min^{-1}
p_3	$8.56 \cdot 10^{-6}$	$\text{min}^{-2}/\mu\text{U/ml}$
G_b	80	mg/dl
I_b	10	$\mu\text{U/ml}$

La comparsa di glucosio nel plasma derivante dall'assunzione di un pasto, visibile in figura (2.3) viene descritta tramite una funzione lineare a tratti:

$$U(t) = \begin{cases} \alpha_{i-1} + \frac{\alpha_i - \alpha_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}(t - t_{i-1}) & t_{i-1} \leq t \leq t_i \quad i = 1, \dots, 8 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.11)$$

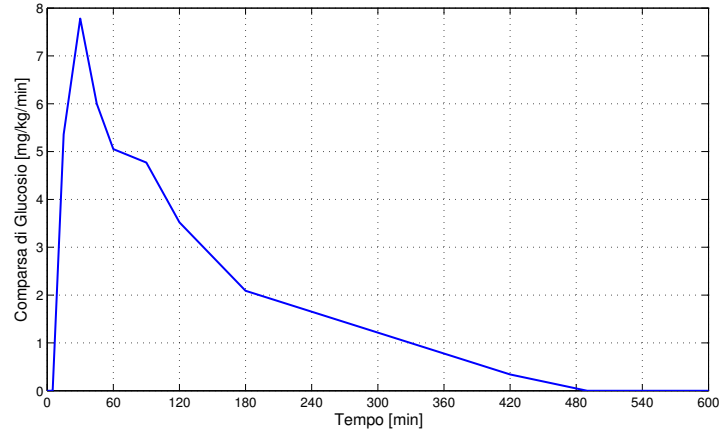


Figura 2.3: Comparsa di glucosio nel sangue dovuta ad un pasto

Nel soggetto normale il pancreas produce insulina in risposta ad uno stimolo di glucosio; l' andamento medio misurato nei soggetti sani rappresenta l' ingresso $I(t)$ nelle equazioni differenziali, ed è visibile in figura (2.4).

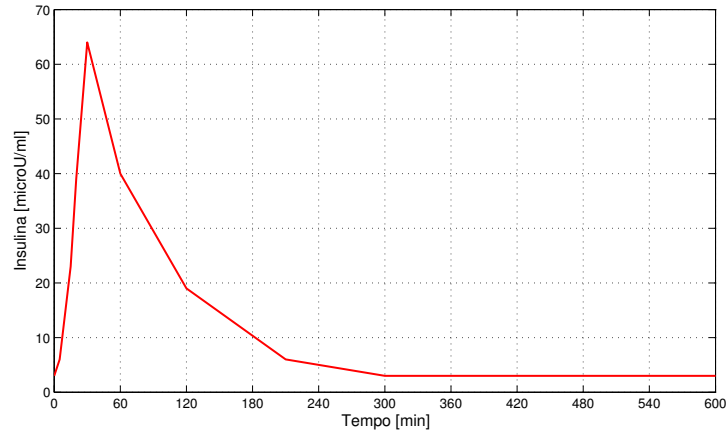


Figura 2.4: Concentrazione di insulina nel plasma

Integrando le equazioni differenziali del modello con il metodo ode45 in ambiente Matlab® (appendice A.1) si ottengono gli andamenti temporali delle due variabili:

glucosio $G(t)$ (figura 2.5) e $Z(t)$, effetto sulla scomparsa di glucosio da parte dell'insulina nei fluidi interstiziali, visibile in figura (2.6).

Il glucosio in un tempo di circa 30 minuti sale al valore massimo e dopo circa 120 min è molto prossimo al valore basale. $Z(t)$ parte da zero e raggiunge in un tempo di circa 100 minuti il valore massimo di 0.019 che è confrontabile con S_G (0.031), il che evidenzia un effetto rilevante dell'insulina nell'aumentare la velocità di scomparsa del glucosio.

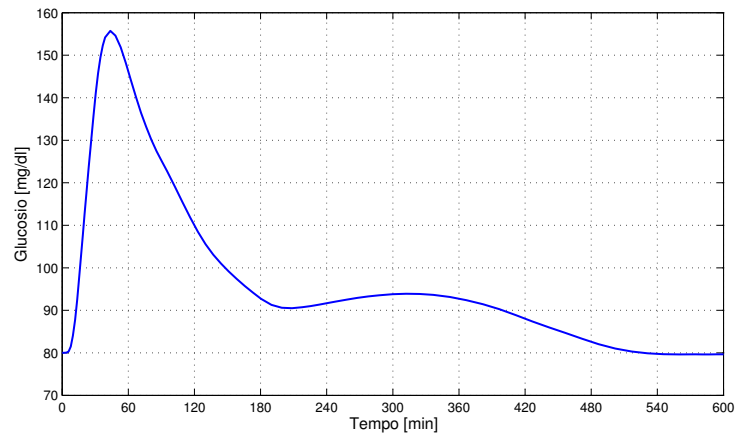


Figura 2.5: Concentrazione di glucosio nel plasma

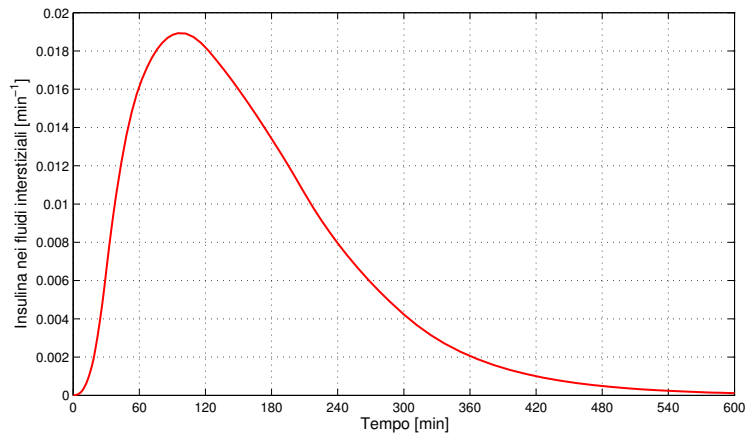


Figura 2.6: Insulina nei fluidi interstiziali

2.3 Simulazione del modello per un soggetto diabetico

In un soggetto diabetico di tipo 1 il pancreas non produce insulina, mentre gli altri processi (assorbimento di glucosio dal pasto e scomparsa insulino-indipendente S_G) rimangono simili a quelle di un soggetto normale. Per simulare tale comportamento tutti i parametri del modello sono mantenuti ai valori del soggetto normale, ma non compare risposta insulinica. Le equazioni del modello sono le stesse di un soggetto sano e uguale è l'ingresso $U(t)$ di glucosio dal pasto, ma ora $I(t) = I_b = 0$ quindi $Z(t) = 0$. Il modello si riduce alla sola equazione per il glucosio (eq. (2.9)) che viene per comodità riportata:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_G G(t) + S_G G_b + \frac{1}{V_G} U(t) \quad G(0) = G_b$$

Si assume una concentrazione basale di glucosio pari a 180 mg/dl, concentrazione normalmente misurata in un soggetto diabetico a digiuno. Integrando le equazioni differenziali del modello con il metodo `ode45` in ambiente Matlab® (Appendice A.2) si ottengono gli andamenti temporali della variabile glucosio $G(t)$ (figura (2.7)) mentre $Z(t)$ è sempre nulla.

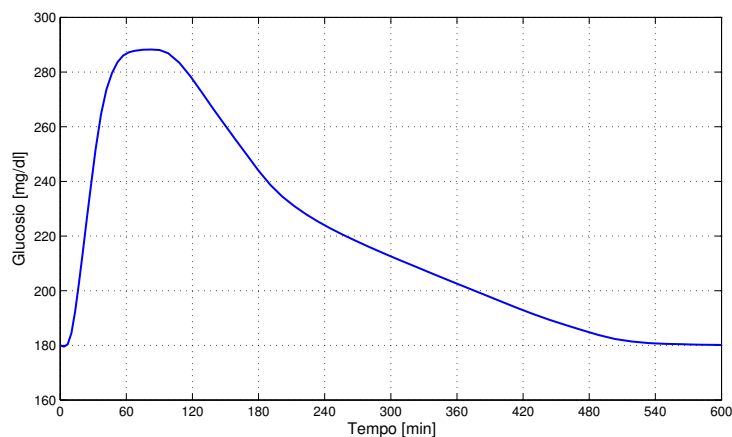


Figura 2.7: Concentrazione di glucosio nel plasma in un soggetto diabetico in assenza di insulina

Si nota dalla figura (2.7) come in risposta ad un pasto il livello del glucosio in un soggetto diabetico parta da un valore di 180 mg/dl (iperglicemia) e arrivi velocemente (in un tempo di circa 50 minuti) a un pericoloso picco di circa 290 mg/dl e impieghi

molto più tempo rispetto ad un soggetto normale per tornare al valore pre-pasto poiché è assente l'effetto dell'insulina.

2.4 Modello per un soggetto diabetico in terapia intravenosa

La condizione di iperglicemia è dannosa per l'organismo se mantenuta nel tempo: i soggetti diabetici di tipo 1 vengono trattati con iniezioni quotidiane di insulina prima dei pasti. Supponiamo quindi che il paziente diabetico si inietti in vena prima del pasto una quantità di insulina pari a 4.5 Unità . È necessario aggiungere alle due equazioni del modello del sistema glucosio-insulina una terza equazione che lega l'iniezione di insulina alla concentrazione di insulina nel plasma. Si assume un modello monocompartimentale per la cinetica dell'insulina. Complessivamente il modello complessivo del sistema in esame è il seguente:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[S_G + Z(t)]G(t) + S_G G_b + \frac{1}{V_G}U(t) \quad G(0) = G_b \quad (2.12)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -p_2 Z(t) + p_3 [I(t) - I_b] \quad Z(0) = 0 \quad (2.13)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -nI(t) + \frac{1}{V_I}ID(t) \quad I(0) = I_b \quad (2.14)$$

L'equazione (2.14) del modello collega l'infusione $ID(t)$ di insulina, che deve controllare il livello di glicemia nel sangue, alla concentrazione di insulina attraverso il parametro n di clearance. V_I è il volume di distribuzione di insulina nel plasma, mentre i valori dei parametri per l'equazione (2.14) sono: $n = 0.48 \text{ min}^{-1}$ e $V_I = 50 \text{ ml/kg}$.

L'iniezione di insulina viene modellizzata con un impulso applicato nell'origine di ampiezza pari a $4.5 \cdot 10^{-6} \mu\text{Unità}$ e nella definizione delle equazioni del modello viene inglobata nelle condizioni iniziali per la variabile I , che al tempo 0 assume il valore pari alla dose diviso il volume di distribuzione, quindi $1190 \mu\text{U/ml}$ assumendo che il soggetto pesi 70 kg . Integrando le equazioni differenziali del modello con il metodo `ode45` in ambiente Matlab® (Appendice A.3) si ottengono gli andamenti temporali delle due variabili $G(t)$ (figura (2.10)), $I(t)$, concentrazione di insulina nel plasma

(figura (2.8)) e $Z(t)$, effetto sulla scomparsa di glucosio da parte dell'insulina nei fluidi interstiziali, visibile in figura (2.9).

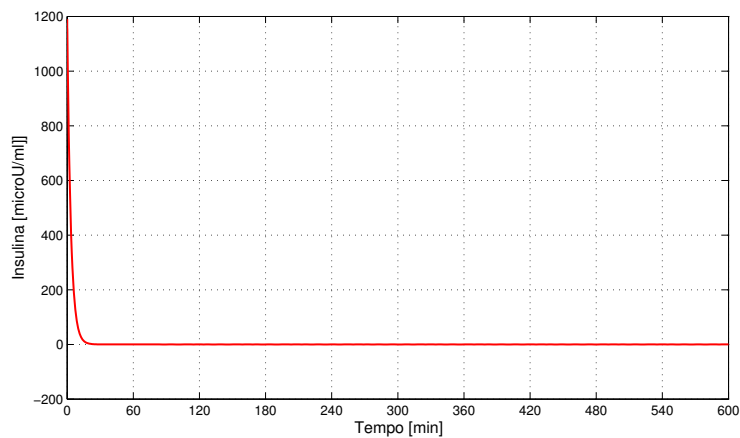


Figura 2.8: Concentrazione di insulina nel plasma dopo iniezione intra-venosa

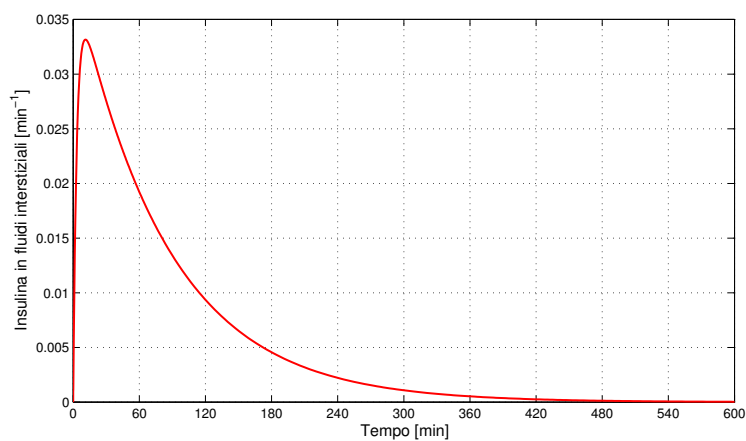


Figura 2.9: Insulina nei fluidi interstiziali

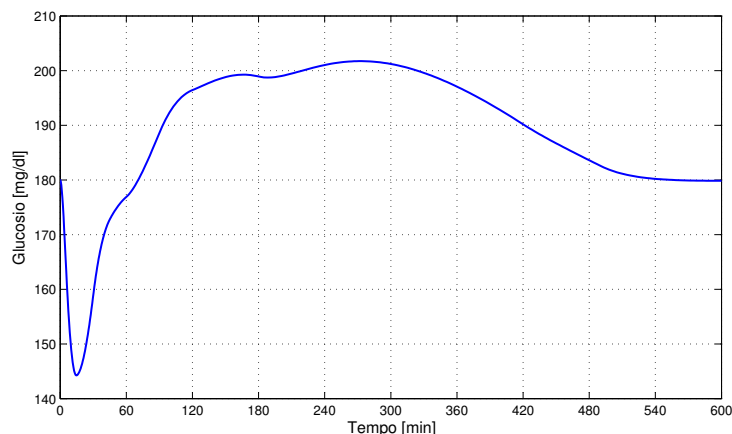


Figura 2.10: Andamento del glucosio in terapia intra-venosa

In seguito ad un iniezione intra-venosa di insulina, la concentrazione di insulina parte da un valore molto elevato ($1200 \mu U/ml$) e scende rapidamente a 0 . La variabile $Z(t)$ sale rapidamente ad un valore massimo molto più elevato che nel soggetto normale, di conseguenza il glucosio scende da $180 mg/dl$ ad un valore prossimo a $140 mg/dl$, ma poi si nota come tale terapia risulti incapace di ripristinare la situazione osservata nel soggetto normale.

2.5 Modello per un soggetto diabetico in terapia insulinica sottocutanea

La condizione di iperglicemia è dannosa per l'organismo se mantenuta nel tempo: i soggetti diabetici di tipo 1 vengono trattati con iniezioni quotidiane di insulina prima dei pasti: tali somministrazioni avvengono non per via intra-venosa bensì in modo molto meno invasivo per via sottocutanea. In presenza di insulina il modello di riferimento è quello del soggetto sano, a cui è però necessario aggiungere alle due equazioni del modello del sistema glucosio-insulina una descrizione del processo di assorbimento di insulina nella zona che va dal sottocute al sangue. Tale modello tricompartmentale (figura (2.11)) proposto in [5] descrive un processo che nell'organismo dura all'incirca 15 minuti.

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -k_1 I_1(t) + \frac{1}{V_I} ID(t) \quad I_1(0) = 0$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -k_1 I_2(t) + k_1 I_1(t) \quad I_2(0) = 0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n I(t) + k_1 k_2 I_2(t) \quad I(0) = 0$$

dove:

- $I(t)$ è la concentrazione di insulina nel plasma
- $I_1(t)$ è la concentrazione di insulina nel sito di infusione
- $I_2(t)$ è un compartimento di insulina più interno, utile per descrivere il processo di assorbimento da parte del plasma dell'insulina stessa

I valori dei parametri riportati nell'articolo sono:

Parametro	Valore	Unità di misura
k_1	0.0166	min^{-1}
n	0.3	min^{-1}
V_I	54	ml/kg

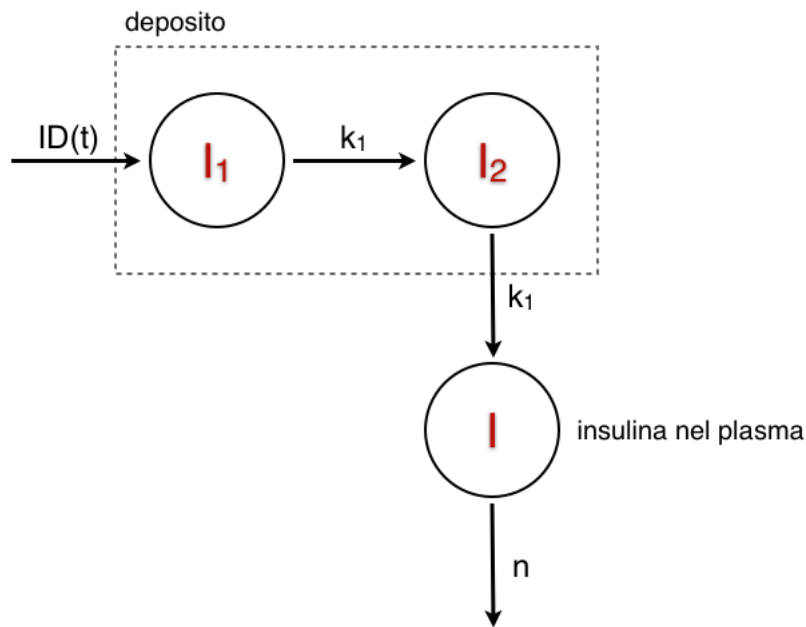


Figura 2.11: Modello per l'assorbimento di insulina dal sottocute

Integrando le 5 equazioni differenziali del modello con il metodo `ode45` in ambiente Matlab® (Appendice A.4) si ottengono gli andamenti temporali delle variabili: insulina nei tre compartimenti, glucosio $G(t)$ (figura (2.15)), $Z(t)$, effetto sulla scomparsa di glucosio da parte dell'insulina nei fluidi interstiziali, visibile in figura (2.16).

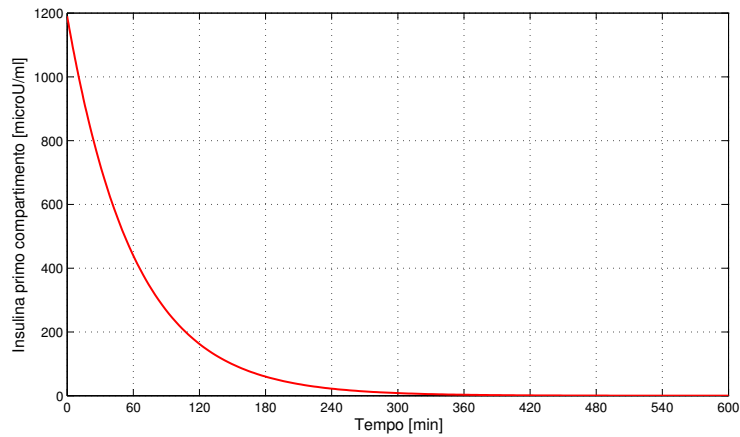


Figura 2.12: Insulina nel primo compartimento

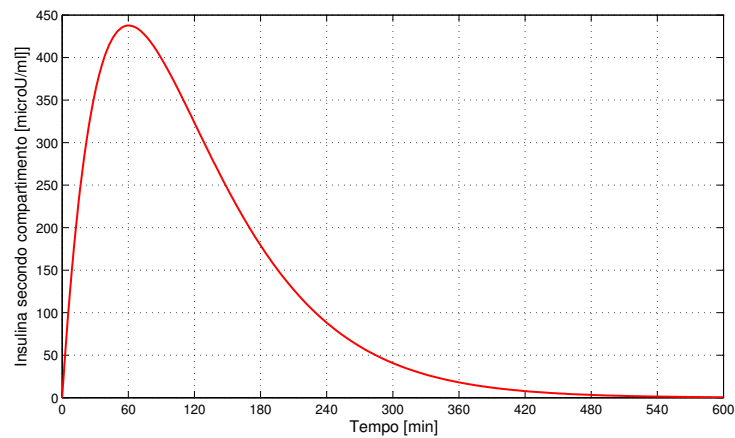


Figura 2.13: Insulina nel secondo compartimento

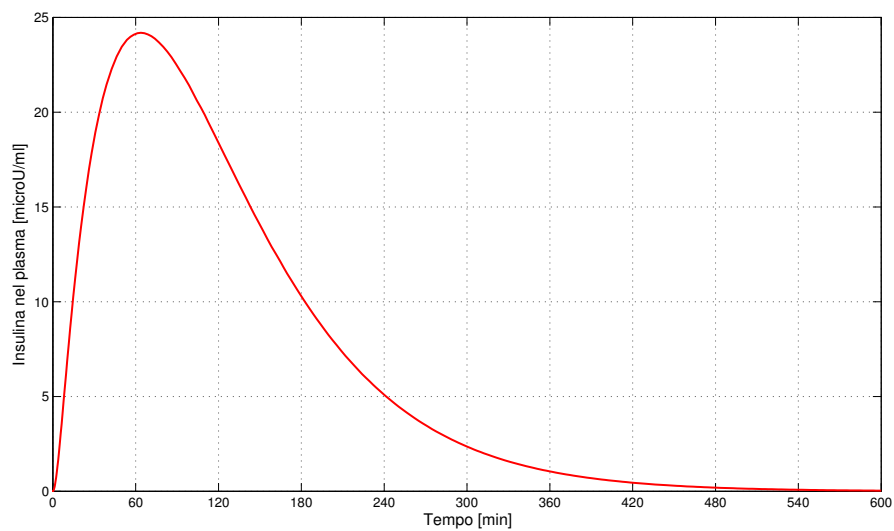


Figura 2.14: Concentrazione di insulina nel plasma

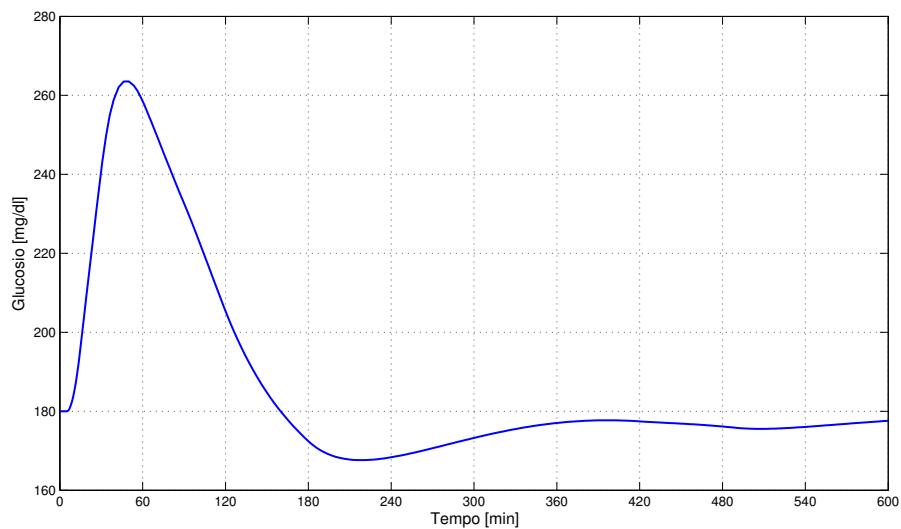


Figura 2.15: Concentrazione di glucosio nel plasma in un soggetto diabetico in terapia sottocutanea

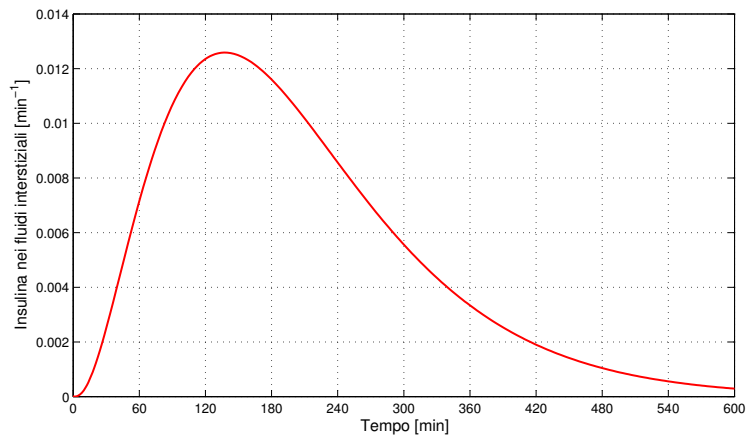


Figura 2.16: Insulina nei fluidi interstiziali

La via sottocutanea permette di ottenere un profilo più lento di insulina nel plasma, simile a quello che si nota nel soggetto normale. In ogni caso il glucosio parte da un valore di 180 mg/dl e raggiunge un valore pericoloso di circa 260 mg/dl sensibilmente più elevato di quello osservato nel soggetto normale. Confrontando quest'ultimo profilo del glucosio con quello in un soggetto diabetico in assenza di trattamento (figura (2.7)) si nota però che l'insulina è efficace nel riportare la concentrazione di glucosio più rapidamente a valori prossimi al valore basale.

Capitolo 3

Controllo PID della glicemia di un soggetto diabetico

3.1 Il modello linearizzato nel dominio di Laplace

Avendo a disposizione il modello che lega la velocità di somministrazione di insulina alla glicemia si può pensare di progettare un controllore di tipo PID che lavori a catena chiusa. Il sistema dovrebbe comprendere un dispositivo per la misura in linea del glucosio e un infusore in grado di modulare la somministrazione di insulina in base all'indicazione dell'algoritmo di controllo. Per progettare un controllore di questo tipo si può ricorrere all'ambiente di sviluppo Simulink del pacchetto Matlab. Per implementare le equazioni differenziali del modello nei classici schemi a blocchi di Simulink è necessario passare al dominio della Trasformata di Laplace. Essendo la prima equazione del modello considerato non lineare è necessario ricorrere ad una linearizzazione nell'intorno del punto di lavoro, pari al valore di glicemia desiderato (G_{target}).

Considerando l'equazione (2.9) del modello si può procedere alla linearizzazione nel modo seguente:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[S_G + Z(t)]G(t) + S_G G_b + \frac{1}{V_G}U(t) \quad G(0) = G_b$$

$$f(x, y) \simeq f(x_0, y_0) + \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{\substack{x = x_0 \\ y = y_0}} (x - x_0) + \left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_{\substack{x = x_0 \\ y = y_0}} (y - y_0)$$

$$\text{Punto di lavoro : } G_0 = G_{target} ; Z_0 = 0 \Rightarrow -Z(t)G(t) \simeq G_{target}Z(t)$$

Le equazioni complessive del modello linearizzato sono dunque le seguenti:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -S_G G(t) - G_{target} Z(t) + S_G G_b + \frac{1}{V_G} U(t) \quad G(0) = G_b$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -p_2 Z(t) + p_3 [I(t) - I_b] \quad Z(0) = 0$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -k_1 I_1(t) + \frac{1}{V_I} ID(t) \quad I_1(0) = 0$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -k_1 I_2(t) + k_1 I_1(t) \quad I_2(0) = 0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n I(t) + k_1 k_2 I_2(t) \quad I(0) = 0$$

Passando al dominio della Trasformata di Laplace risulta più semplice trovare il legame tra $\Delta G(s) = G(s) - G_b$ e i due ingressi $ID(s)$ e $U(s)$. In tale dominio si definisce:

$$\Delta G(s) = H_1(s) \cdot ID(s) + H_2(s) \cdot U(s)$$

$$H_1(s) = -\frac{G_{target} k_1^2 p_3}{V_i} \frac{1}{(s+k_1)^2 (s+n) (s+p_2) (s+S_G)}$$

$$H_2(s) = \frac{1}{V_G} \frac{1}{(s+S_G)}$$

Pertanto la funzione $H_1(s)$ descrive il legame tra la variabile di controllo infusione di insulina $ID(s)$ e la variabile controllata $\Delta G(s)$, mentre la funzione $H_2(s)$ è necessaria per descrivere l'effetto dell'ingresso di pasto sulla variabile controllata.

3.2 Implementazione in Simulink[®] del sistema con controllore PID

La figura (3.1) mostra l'implementazione in Simulink del sistema linearizzato nel dominio di Laplace. Si nota come per arrivare ad esprimere il glucosio totale viene aggiunta all'uscita una costante pari a G_b , valore del glucosio basale.

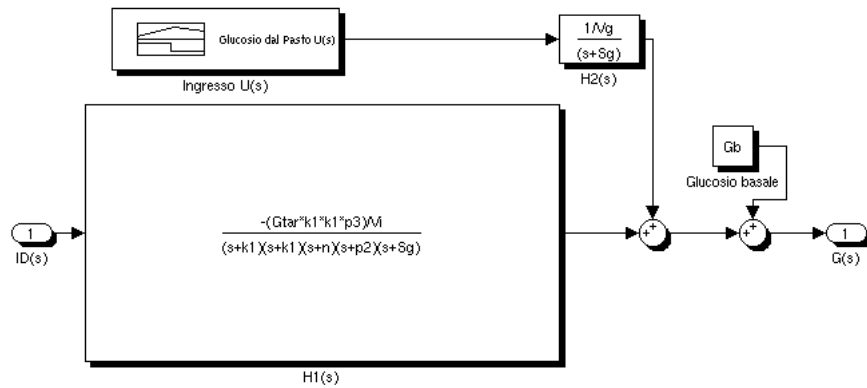


Figura 3.1: Modello simulink del sistema glucosio-insulina (sottosistema)

Il glucosio target G_{target} è fissato a 130 mg/dl che è il valore attorno al quale si cerca di stabilizzare la glicemia di un soggetto diabetico. Tale valore è più alto di quello normalmente misurato a digiuno in un soggetto sano per evitare di dover somministrare quantità troppo elevate di insulina al paziente, che potrebbero essere dannose alla salute. L'implementazione dello schema di figura (3.1) nel sistema di controllo a catena chiusa è evidenziato dal blocco denominato *Subsystem* in figura (3.2). Per il progetto dei parametri del controllore PID vengono adottate 3 procedure diverse descritte in seguito.

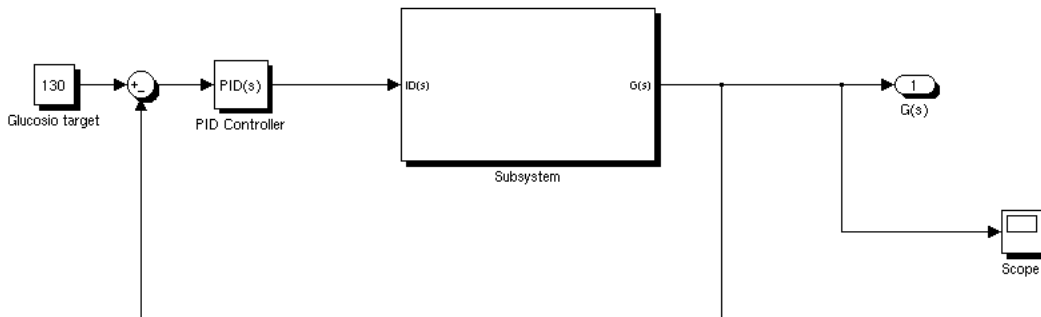


Figura 3.2: Schema generale del sistema di controllo

3.3 Il metodo di Ziegler-Nichols

Il metodo parte dalla determinazione di 2 parametri dall'analisi della risposta al gradino del sistema in catena aperta [7]. Per il sistema in esame la risposta a gradino di $H_1(s)$ è rappresentata in figura (3.3). Il grafico mostra che a seguito di un ingresso a gradino di insulina la concentrazione di glucosio scende e raggiunge una condizione di equilibrio in un tempo di circa 10 ore. Dalla risposta a gradino si stimano due parametri: la pendenza della tangente nel punto di flesso, pari in questo caso a $R = -9.96 \cdot 10^{-6}$ e il ritardo $L = 76 \text{ min}$. Applicando le formule di Ziegler-Nichols per un controllore PID si ottengono i seguenti:

Parametri del controllore
$K_p = \frac{1.2}{RL} = -1320$
$K_i = \frac{K_p}{2L} = -8.68$
$K_d = \frac{K_p L}{2} = -50160$

Ovvero $T_i = \frac{K_p}{K_i} = 152$ e $T_d = \frac{K_d}{K_p} = 38$

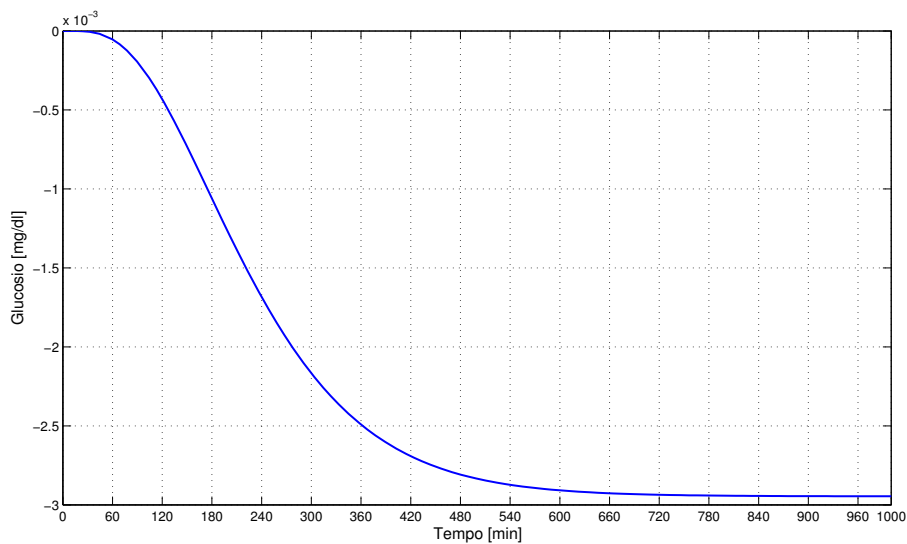


Figura 3.3: Concentrazione di glucosio in risposta ad un gradino unitario di insulina

Implementando il controllore con i parametri sopraelencati (in assenza di un ingresso di glucosio dal pasto) si ottiene l'andamento di figura (3.4). È stato impostato un

valore obiettivo per il glucosio di -50 mg/dl pari alla differenza tra il valore obiettivo del glucosio (130 mg/dl) e il valore basale (180 mg/dl). Come previsto dalla teoria tale metodo garantisce che nel secondo periodo di oscillazione l'ampiezza si riduce al 25% dell'ampiezza della prima oscillazione.

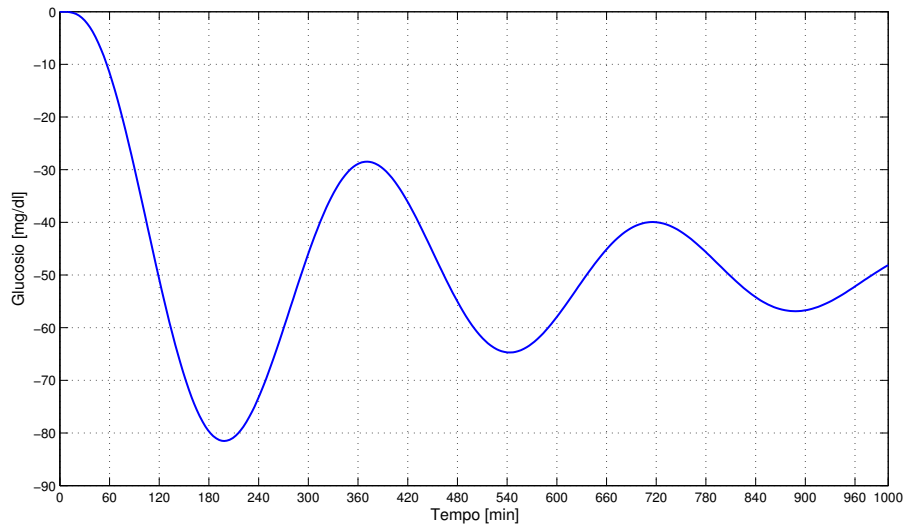


Figura 3.4: Andamento del glucosio (deviazione dal basale) a catena chiusa in assenza di pasto

Implementando il controllore con questi parametri durante un ingresso di glucosio dovuto ad un pasto, e impostando che il controllore cominci ad agire 8 ore prima del pasto si ottiene l'andamento di figura (3.5).

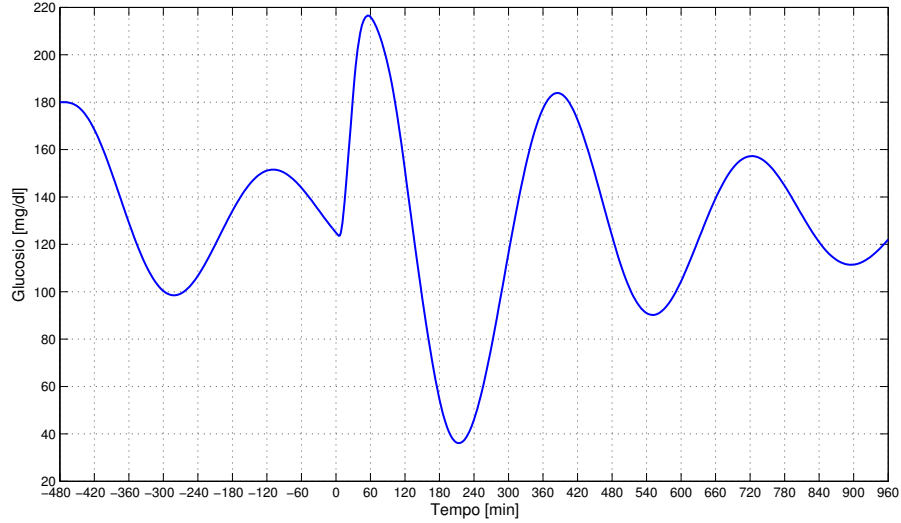


Figura 3.5: Andamento del glucosio dopo un pasto con controllore Ziegler-Nichols

Le prestazioni di questo controllore non sono soddisfacenti poiché le oscillazioni sono molto marcate: in particolare si raggiunge un pericoloso valore di ipoglicemia pari a 40 mg/dl dopo 3 ore dall'assunzione di un pasto che avviene al tempo $t=0$.

3.4 Ultimate Sensitivity Method

Il metodo si basa sulla valutazione di ampiezza e frequenza delle oscillazioni del sistema al limite di stabilità [7]. Aumentando il guadagno proporzionale ad un valore di $K_u = -1400$ le oscillazioni non sono smorzate, il sistema è marginalmente stabile e il periodo corrispondente è pari a $P_u = 360 \text{ min}$. Applicando le formule relative a *Ultimate Sensitivity Method (USM)* si ottengono i seguenti:

Parametri del controllore
$K_p = 0.6K_u = -840$
$K_i = \frac{K_p}{0.5P_u} = -4.61$
$K_d = \frac{K_p P_u}{8} = -37800$

Ovvero $T_i = \frac{K_p}{K_i} = 182$ e $T_d = \frac{K_d}{K_p} = 45$

Implementando il controllore con i parametri sopraelencati (in assenza di un ingresso di glucosio dal pasto) si ottiene l'andamento di figura (3.6). È stato impostato un

valore obiettivo per il glucosio di -50 mg/dl pari alla differenza tra il valore obiettivo del glucosio (130 mg/dl) e il valore basale (180 mg/dl).

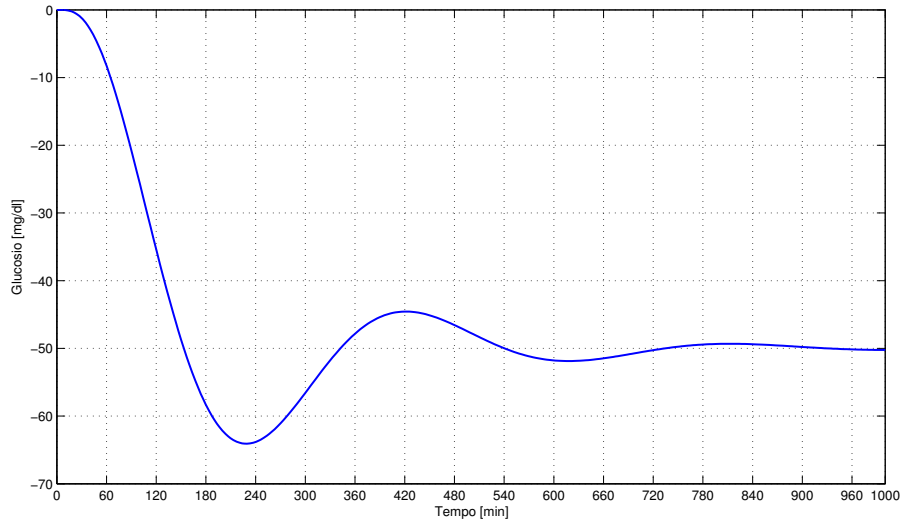


Figura 3.6: Andamento del glucosio (deviazione da basale) in risposta a un gradino di insulina

Implementando il controllore con questi parametri durante un ingresso di glucosio dovuto ad un pasto, e impostando che il controllore cominci ad agire 8 ore prima del pasto si ottiene l'andamento di figura (3.7). Sono ancora presenti delle oscillazioni che portano la glicemia ad un valore di circa 60 mg/dl , valore non propriamente pericoloso ma comunque critico.

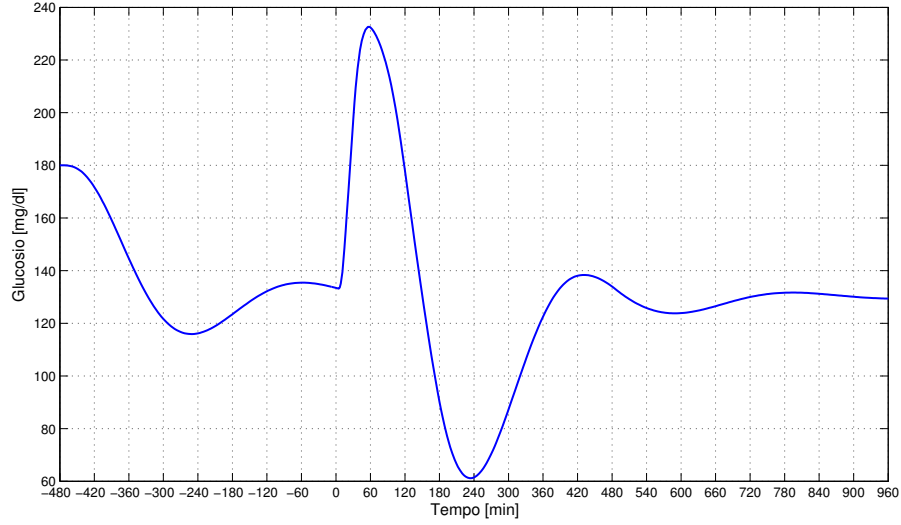


Figura 3.7: Andamento del glucosio con controllore USM

3.5 Auto-tuning di Simulink®

In base all'algoritmo di tuning dei parametri del controllore PID implementato da Simulink i valori proposti per le costanti K_p , K_i e K_d sono visibili in figura (3.8) e sono molto prossimi ai valori trovati in precedenza applicando *Ultimate Sensitivity Method*.

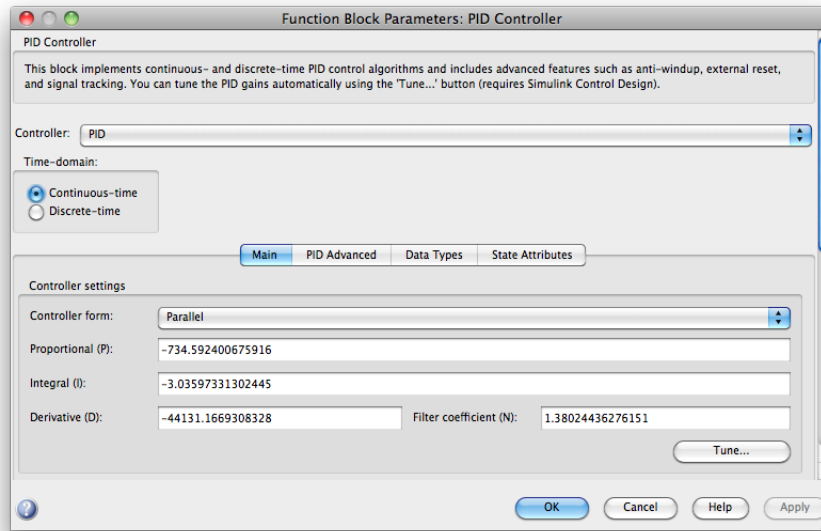


Figura 3.8: Finestra Matlab per la taratura dei parametri del controllore

In particolare $T_i = \frac{K_p}{K_i} = 244$ e $T_d = \frac{K_d}{K_p} = 60$

L'uscita controllata visibile in figura (3.9) evidenzia dunque il comportamento del glucosio nelle condizioni in cui il controllore PID sia implementato con i parametri specificati.

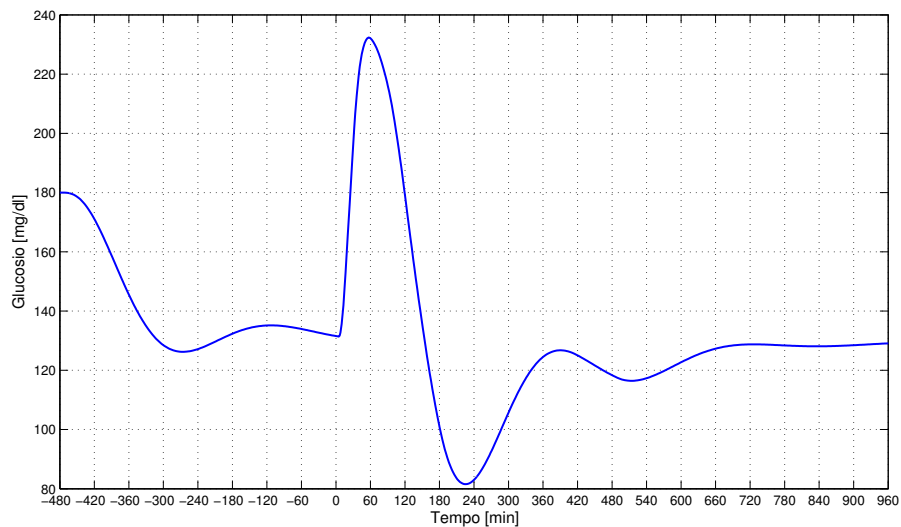


Figura 3.9: Andamento del glucosio con controllore di Simulink

Questi valori dei parametri sono abbastanza simili a quelli trovati in precedenza con il metodo *USM*, tuttavia l'andamento del glucosio più soddisfacente dato che la pericolosa oscillazione osservata in figura (3.7) che portava il glucosio ad un valore di 60 mg/dl risulta in questo caso diminuita in ampiezza per effetto di un valore minore in termini assoluti del parametro integrativo del controllore. Il picco minimo osservato in questo caso è 80 mg/dl che risulta essere pienamente accettabile; a seguito di queste considerazioni si sceglie quest'ultimo set di parametri nelle prove che seguiranno.

Capitolo 4

Controllo della glicemia nelle 24 ore in un soggetto diabetico

Fino ad ora è stato affrontato il problema del controllo della glicemia di un soggetto diabetico in risposta ad un singolo pasto. Si estende ora l'analisi al caso più realistico in cui nell'arco delle 24 ore si succedono i 3 pasti principali alle ore 8:00, 12:00 e 20:00. Tale situazione verrà simulata con un ingresso di glucosio dovuto al pasto descritto dall'equazione (2.11) per pranzo e da ingressi di entità minore per la colazione e cena, simulati moltiplicando l'equazione (2.11) per un fattore pari a 0.5 e 0.8 rispettivamente. L'ingresso risultante è mostrato in figura (4.1), mentre il modello Simulink per il sottosistema che descrive l'implementazione dei 3 pasti nell'arco delle 24 ore è visibile in figura (4.2).

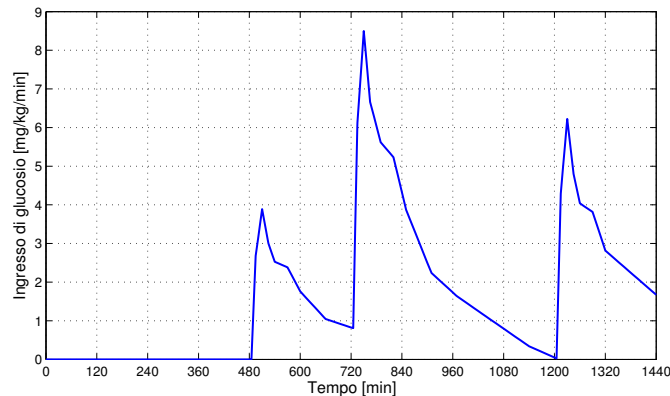


Figura 4.1: Ingresso di glucosio nell'arco di 24 ore

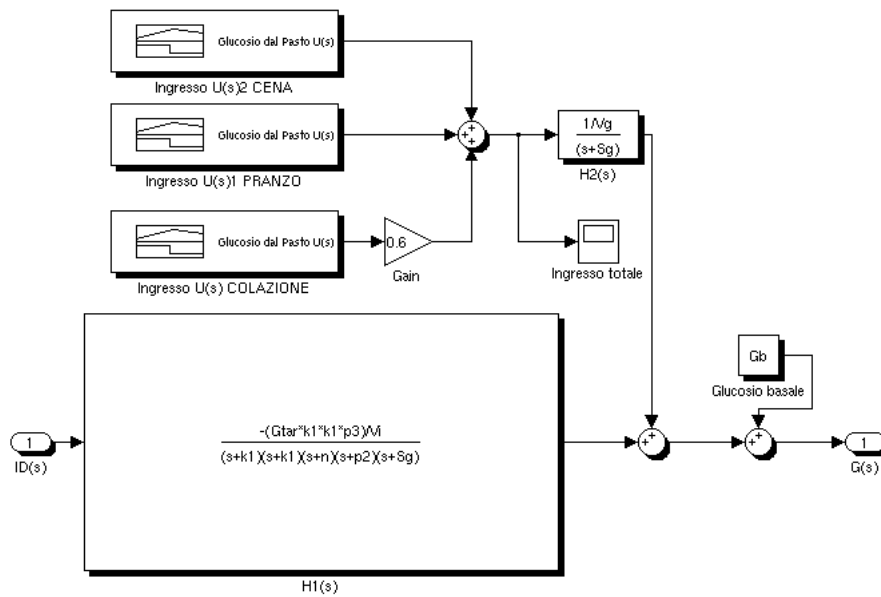


Figura 4.2: Schema Simulink per i 3 pasti

4.1 Controllore PID con auto-tuning

Si procede quindi alla simulazione del controllo del livello di glicemia utilizzando i parametri del controllore PID trovati in precedenza con l'auto-tuning di Simulink. In figura (4.3) viene evidenziato il comportamento del glucosio controllato paragonandolo a come si comporterebbe il sistema in assenza di un ingresso di insulina (soggetto diabetico non sottoposto ad alcun trattamento).

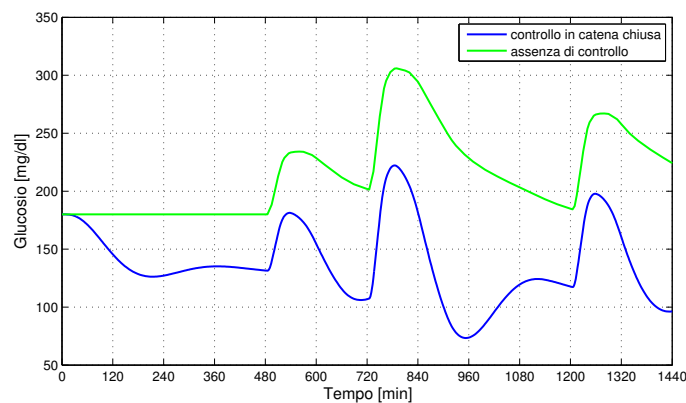


Figura 4.3: Concentrazione di glucosio nel plasma in presenza (blu) e assenza (verde) di controllo

L'ingresso di insulina previsto dal controllore è rappresentato in figura (4.4)

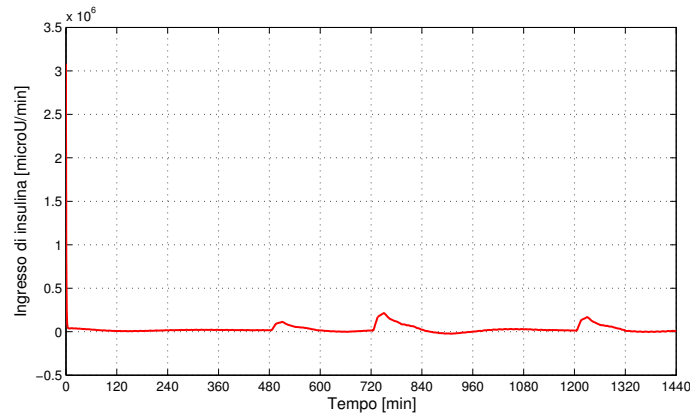


Figura 4.4: Ingresso di insulina nelle 24 ore

È di interesse valutare la quantità totale di insulina somministrata al paziente nell'arco delle 24 ore, a tal fine si è calcolato l'integrale dell'ingresso di insulina che è rappresentato in figura (4.5). Si vede come nell'arco delle 24 ore vengono somministrate 45 unità di insulina.

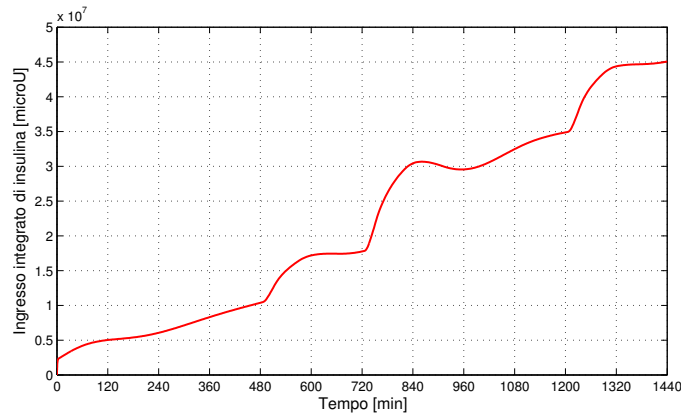


Figura 4.5: Integrale dell'ingresso di insulina

Per finire è interessante rappresentare l'andamento temporale della concentrazione di insulina nel plasma nell'arco delle 24 ore (figura (4.6)). L'insulina nel plasma raggiunge un valore massimo pari a circa $70 \mu U/ml$, valore molto simile a quello che si osserva nei soggetti sani.

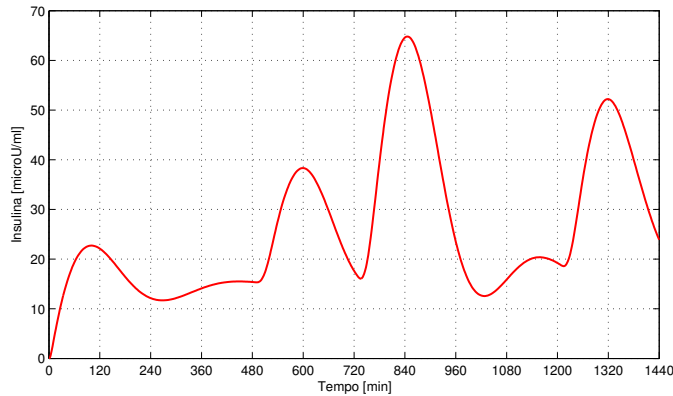


Figura 4.6: Concentrazione di insulina nel plasma

Il controllore è in grado di mantenere la glicemia di un soggetto diabetico, nell'arco delle 24 ore, all'interno di un intervallo di valori compreso tra 90 e 210 mg/dl , intervallo più elevato di quello osservato nei soggetti normali (dopo un pasto la glicemia del soggetto normale varia da 80 a 160 mg/dl) ma comunque ragionevole e molto più limitato rispetto all'intervallo $180 \div 300$ mg/dl in cui varia il soggetto diabetico in assenza di trattamento.

4.2 Controllore PID di Steil-Rebrin

In un articolo pubblicato nel 2006 [6] i parametri del controllore PID sono stati dimensionati osservando la risposta dell'insulina in un soggetto sano a seguito di una stimolazione di glucosio. I parametri del controllore proposti sono i seguenti:

Parametri del controllore
$K_p = -417$
$K_i = -278$
$K_d = -27522$

Ovvero $T_i = \frac{K_p}{K_i} = 150$ e $T_d = \frac{K_d}{K_p} = 66$. Questo controllore è stato implementato in un dispositivo automatico di somministrazione dell'insulina che è stato provato su alcuni soggetti diabetici con dei buoni risultati: la glicemia si manteneva nell'arco delle 24 ore limitata tra 80 e 230 mg/dl , con una somministrazione totale di insulina di 40 - 50 *Unità* al giorno. È di interesse applicare anche questo controllore al modello finora utilizzato. Il profilo ottenuto ha l'andamento visibile in figura (4.7).

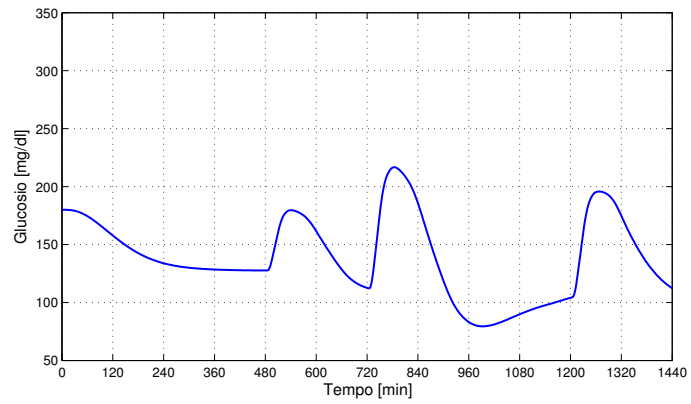


Figura 4.7: Concentrazione di glucosio nel plasma con il controllore di Steil-Rebrin

Il controllore proposto influisce sull'andamento del glucosio in modo simile al controllore del paragrafo 4.1 come si può prevedere confrontando i valori dei parametri che non sono drasticamente diversi.

Capitolo 5

Conclusioni

I pazienti diabetici devono risolvere un problema di ottimizzazione del controllo durante tutta la loro vita. L'aggiustamento della terapia in base a poche misure (2-3) nell'arco delle 24 ore è un modo molto rudimentale di affrontare il problema. Esistono dei sistemi a catena chiusa che si basano su misure frequenti della glicemia e che infondono per via sottocutanea in maniera più o meno continua l'insulina necessaria a mantenere controllato il livello di glicemia. Questi dispositivi realizzano generalmente dei controllori di tipo PID richiedendo pertanto di settare i parametri del controllore a valori prestabiliti. I modelli matematici possono essere utilizzati come strumento di simulazione di un soggetto diabetico al fine di progettare il controllore e di predire il suo comportamento. Pertanto in questo lavoro si è considerato un modello del sistema di regolazione glucosio-insulina, che sebbene semplice si è dimostrato in una serie di studi in grado di riprodurre in maniera soddisfacente le concentrazioni di glucosio e insulina misurati nel plasma in soggetti in varie condizioni fisiopatologiche e durante varie perturbazioni. Dapprima si è implementato con Matlab il modello del soggetto sano, ovvero in una condizione in cui il pancreas è in grado di fornire la giusta dose di insulina e si è considerato un ingresso che descrive al meglio l'assorbimento di glucosio dopo un pasto standard; successivamente è stata implementata la condizione del soggetto affetto da diabete di tipo 1 in cui il pancreas non è in grado di rispondere ad uno stimolo di glucosio. Dato che nel soggetto diabetico l'insulina viene normalmente somministrata per via sottocutanea si è aggiunto al modello la descrizione dell'assorbimento di insulina dal sottocute. Il modello completo che consiste di 5 equazioni differenziali, opportunamente linearizzato, ha fornito un comodo punto di partenza per l'individuazione dei parametri del controllore. Per comodità questa analisi è stata effettuata sfruttando i

comodi schemi a blocchi forniti da Simulink. Sono state implementate diverse strategie di ricerca dei parametri del controllore che è stato successivamente applicato estendendo il tempo di osservazione dal singolo pasto alle 24 ore in cui si succedono 3 pasti di entità diversa, riuscendo a simulare la condizione giornaliera di un paziente diabetico. I profili temporali, i parametri del controllore e la quantità di insulina somministrata sono in buon accordo con quanto pubblicato di recente; in particolare con il lavoro di Steil in cui lo studio a catena chiusa è stato applicato a 17 pazienti.

Bibliografia

- [1] R.Hovorka, “Continuous glucose monitoring and closed loop systems”, *Diabetic Medicine*, vol. 23, pp. 1-12, 2005
- [2] B.W. Bequette, “A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas”, *Diabetes Technol. Therapeutics*, 7, pp. 28-47, 2005
- [3] C. Dalla Man et al, “Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with tracer method”, *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 287: E637-E643, 2004
- [4] R.N. Bergman et al, “Quantitative estimation of insulin sensitivity”, *American Journal of Physiology*, 236(6): E667-E677, 1979
- [5] M.E. Willinska et al, “Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52:1, pp. 3-12, 2005
- [6] G. M. Steil et al, “Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes”, *Diabetes* 55, pp. 3344-3350, 2006
- [7] G.F. Franklin, J.D. Powell, A. Emami-Naeini, *Feedback Control of Dynamic Systems (fourth edition)*, Prentice Hall Pearson Education International, 2002

Appendice A

Codice Matlab®

A.1 Soggetto sano

```
function [ xpunto ] = modgluc( t,x )

% MODELLO DEL SISTEMA GLUCOSIO INSULINA PER UN
% SOGGETTO SANO

%definizione di U, ingresso di glucosio dal pasto
tu = [0 5 15 30 45 60 90 120 180 420 490 600];
yu = [0 0 5.36 7.78 6.00 5.05 4.77 3.52 2.09 0.34 0 0];
U = interp1(tu,yu,t,'linear');

% modello del glucosio soggetto normale
Sg = 0.031;
Vg = 1.45;
p2 = 0.012;
p3 = 0.00000956;
Gb = 80;
Ib = 3;

%definizione di I concentrazione di insulina
ti = [0 5 15 20 30 60 120 210 300 420 600];
yi = [Ib 6 23 39 64 40 19 6 3 Ib Ib];
```

```

I = interp1(ti ,yi ,t , 'linear ' );

xpunto = [ -(Sg+x(2))*x(1)+Sg*Gb+(1/Vg)*U; -p2*x(2)+p3*(I-Ib) ];

end

```

A.2 Soggetto diabetico

```

function [ xpunto ] = modglucdiabNOINS( t ,x )

% MODELLO DEL SISTEMA GLUCOSIO INSULINA PER UN
% SOGGETTO DIABETICO

% definizione di U, ingresso di glucosio dal pasto
tu = [0 5 15 30 45 60 90 120 180 420 490 600];
yu = [0 0 5.36 7.78 6.00 5.05 4.77 3.52 2.09 0.34 0 0];

U = interp1(tu ,yu ,t , 'linear ' );

% modello del glucosio soggetto diabetico SENZA INSULINA
Sg = 0.031;
Vg = 1.45;
p2 = 0.012;
p3 = 0.00000956;
Gb = 180;
Ib = 0;

xpunto = [ -Sg*x(1)+Sg*Gb+(1/Vg)*U ];

end

```

A.3 Soggetto diabetico in terapia intra-venosa

```

function [ xpunto ] = modglucdiabBOLO( t ,x )

```

```
% MODELLO DEL SISTEMA GLUCOSIO INSULINA PER UN
% SOGGETTO DIABETICO IN TERAPIA INTRAVENOSA
```

```
% definizione di U, ingresso di glucosio dal pasto
tu = [0 5 15 30 45 60 90 120 180 420 490 600];
yu = [0 0 5.36 7.78 6.00 5.05 4.77 3.52 2.09 0.34 0 0];
```

```
U = interp1(tu,yu,t,'linear');
```

```
% parametri del modello per un soggetto normale
```

```
Sg = 0.031; Vg = 1.45;
p2 = 0.012; p3 = 0.00000956;
Gb = 180;
Ib = 0;
n = 0.3;
%Vi = 54*70; %peso del soggetto 70 kg
```

```
xpunto = [-(Sg+x(2))*x(1)+Sg*Gb+(1/Vg)*U; -p2*x(2)+p3*x(3); -n*x(3)];
```

```
end
```

A.4 Soggetto diabetico in terapia sottocutanea

```
function [ xpunto ] = diabsottocuteBOLO( t,x )
```

```
% MODELLO DEL SISTEMA GLUCOSIO INSULINA PER UN
% SOGGETTO DIABETICO IN TERAPIA SOTTOCUTANEA
```

```
%definizione di U, ingresso di glucosio dal pasto
```

```
tu = [0 5 15 30 45 60 90 120 180 420 490 600];
yu = [0 0 5.36 7.78 6.00 5.05 4.77 3.52 2.09 0.34 0 0];
```

```
U = interp1(tu,yu,t,'linear');
```

```
% parametri del modello per un soggetto normale
```

```

Sg = 0.031;
Vg = 1.45;
p2 = 0.012;
p3 = 0.00000956;
Gb = 180;
n = 0.3;
k1=0.0166;
%Vi = 54*70; %peso del soggetto 70 kg

xpunto = [-(Sg+x(2))*x(1)+Sg*Gb+(1/Vg)*U;
-p2*x(2)+p3*x(5);
-k1*x(3);
-k1*x(4)+k1*x(3);
-n*x(5)+k1*x(4)];

end

```