UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

Progettazione e simulazione di un controllore predittivo non lineare per la regolazione della glicemia

Design and Simulation of a Non-linear Model Predictive Controller for Blood Glucose Regulation

Relatore: Chiar.mo

Prof. Francesco FERRACUTI

Tesi di Laurea di:

Caterina BALDINI

A.A. 2025/2026

"Alle volte uno si crede incompleto ed è soltanto giovane."

– *Italo Calvino*

A coloro che hanno saputo scorgere il mio potenziale,

quando la mia mente percepiva soltanto limiti.

Abstract

La gestione clinica del diabete mellito di tipo 1 richiede l'apporto continuo di insulina esogena. Il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale è tuttavia ostacolato dalla cinetica di assorbimento sottocutaneo, caratterizzata da una latenza temporale significativa tra la somministrazione dell'ormone e il manifestarsi del suo effetto terapeutico. La tesi analizza la fattibilità di un sistema di controllo automatico della glicemia, delineando la progettazione e la simulazione, in ambiente MATLAB, di un controllore predittivo non lineare (NMPC) in configurazione *hybrid closed-loop*. Il sistema ha origine dall'integrazione del modello glucoregolatorio di Hovorka et al. [1], con la cinetica dell'insulina sottocutanea di Wilinska et al. [2] (Modello 10), completato dai modelli dinamici del sensore CGM e del microinfusore. La strategia adottata nel controllo è la linearizzazione adattiva, su un orizzonte di predizione di tre ore, con l'obiettivo di mantenere la glicemia attorno al valore nominale di 110 mg/dL. L'ausilio di tre livelli di supervisione consente al controllore di modulare la dose di insulina sulla base della glicemia predetta e di sospendere l'erogazione al superamento di una soglia minima di sicurezza. Le prestazioni del sistema sono state valutate in uno scenario di circa 24 ore, caratterizzato da pasti dichiarati con margine di errore, spuntino non annunciato e rumore di misura. In tali condizioni, non sono emersi episodi di ipoglicemia e la curva glicemica è rientrata verso il valore di riferimento a seguito di ciascun picco postprandiale. Alcune simulazioni successive mostrano la coerenza dell'azione del controllore, persino in relazione ad un'escursione glicemica di circa 520 mg/dL, nel caso più severo. I risultati evidenziano la forte dipendenza dell'efficacia algoritmica dall'accuratezza nella segnalazione dei pasti, eseguita dall'utente. La coincidenza del paziente virtuale con il modello predittivo limita la portata dei dati ottenuti alla sola dimostrazione di fattibilità teorica (*proof of concept*), rimandando a studi successivi la validazione di carattere clinico.

Indice

INTRODUZIONE **1**

CAPITOLO 1 ..... **3**

FISIOLOGIA E LATENZE DEL SISTEMA GLUCOSIO-INSULINA **3**

1.1 Omeostasi del glucosio 3
1.1.1 Fegato *3*
1.1.2 Pancreas *4*
1.1.3 Ruolo degli ormoni antagonisti *4*
1.2 Impatto del diabete mellito a livello globale 4
1.3 Diabete mellito di tipo 1 5
1.4 Pancreas artificiale 6
1.4.1 CGM *6*
1.4.2 Microinfusore di insulina *7*
1.4.3 Algoritmo di controllo *7*
1.5 Sfide della sincronia metabolica 8
1.5.1 Ritardo cinetico del glucosio interstiziale *8*
1.5.2 Inerzia dell'assorbimento sottocutaneo *8*
1.5.3 Mancata selettività dell'azione epatica *9*

CAPITOLO 2 ..... **10**

MODELLAZIONE DELLA CINETICA INSULINICA **10**

2.1 Analoghi dell'insulina 10
2.2 Dinamica e vantaggi della lispro 11
2.3 Terapia insulinica 11
2.4 Approccio modellistico di Wilinska et al. (2005) 12
2.4.1 Modello 1 ..... *13*
2.4.2 Modello 2 ..... *13*
2.4.3 Modello 3 ..... *13*
2.4.4 Modello 4 ..... *13*
2.4.5 Modello 5 ..... *13*
2.4.6 Modello 6 ..... *14*
2.4.7 Modello 7 ..... *14*
2.4.8 Modello 8 ..... *15*
2.4.9 Modello 9 ..... *15*
2.4.10 Modello 10 ..... *15*
2.4.11 Modello 11 ..... *15*
2.5 Stima dei parametri 16
2.6 Selezione del modello 16

CAPITOLO 3 ..... **20**

CONTROLLO LINEARE E NON LINEARE **20**

3.1 Algoritmi di controllo 20
3.2 Controllore PID 21
3.2.1 Analisi critica delle prestazioni del PID nella regolazione glicemica *22*
3.3 PID *scheduling* 23

3.4 Controllore MPC 24
3.5 Strategia a orizzonte scorrevole 25
3.6 MPC lineare e NMPC 26
3.6.1 Linear Model Predictive Control 26
3.6.2 Non-linear Model Predictive Control 27
3.7 Sistema ad anello chiuso e gestione dei pasti 29
3.7.1 Hybrid closed-loop 29
3.7.2 Fully closed-loop 29

CAPITOLO 4 31

MODELLO MATEMATICO DEL SISTEMA GLUCOSIO-INSULINA 31

4.1 Modello di Hovorka et al. (2004) 31
4.2 Sottosistema del glucosio 32
4.2.1 Smaltimento non insulinodipendente 33
4.2.2 Escrezione renale 33
4.2.3 Assorbimento del glucosio 33
4.3 Sottosistema dell'insulina 34
4.4 Sottosistema dell'azione insulinica 35
4.5 Non linearità del modello 35
4.6 Modello del sensore CGM 37
4.7 Modello dell'attuatore 37
4.8 Definizione del modello a stato aumentato 38

CAPITOLO 5 40

PROGETTAZIONE DEL CONTROLLORE NMPC 40

5.1 Controllore baseline 40
5.1.1 Ottimizzatore dei parametri 40
5.1.2 Controllo a target mobile 41
5.1.3 Ottimizzazione della dose 41
5.1.4 Schemi di sicurezza 42
5.2 Principali differenze progettuali 42
5.3 Architettura implementata 44
5.4 Struttura del controllore 45

CAPITOLO 6 49

RISULTATI 49

6.1 Prestazioni del sistema 50
6.1.1 Risposta glicemica e filtraggio del segnale CGM 50
6.1.2 Azione di controllo del microinfusore 50
6.1.3 Profilo dei carboidrati 51
6.2 Considerazioni 51
6.3 Prestazioni del sistema di controllo 53
6.3.1 Prima simulazione 53
6.3.2 Seconda simulazione 54
6.3.3 Terza simulazione 55
6.3.4 Quarta simulazione 56
6.3.5 Quinta simulazione 57
6.4 Analisi complessiva 58

CAPITOLO 7 ..... **59**

RICERCA E SVILUPPI FUTURI **59**

7.1 ADATTAMENTO DEI PARAMETRI E STIMA DELLO STATO 59
7.2 POPOLAZIONI VIRTUALI E CONFRONTO CON ALTRE STRATEGIE 60
7.3 GESTIONE DEI PASTI E ARCHITETTURA *FULLY CLOSED-LOOP* 61
7.4 ESERCIZIO FISICO E TECNOLOGIA INDOSSABILE 61
7.5 SENSORE E SICUREZZA 62
7.6 ASPETTI COMPUTAZIONALI E IMPLEMENTAZIONE IN TEMPO REALE 63
7.7 SISTEMI A DOPPIO ORMONE 63
7.8 VALIDAZIONE CLINICA E TELEMEDICINA 63

CONCLUSIONI **65**

BIBLIOGRAFIA **66**

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 1 (DM1) è una patologia cronica di origine autoimmune, caratterizzata dalla progressiva distruzione delle cellule β pancreatiche e dalla conseguente perdita della capacità di produrre insulina. I soggetti affetti necessitano di una terapia insulinica sostitutiva permanente. La gestione del DM1 è complessa, in quanto la glicemia dipende dall'interazione tra variabili terapeutiche, comportamentali e biologiche. Nella terapia convenzionale è il paziente ad eseguire il monitoraggio, stimare i carboidrati dei pasti, calcolare le dosi di insulina e applicare le correzioni. L'impegno continuo è aggravato da un'inevitabile componente di errore umano.

Per ridurre il carico e migliorare la qualità di vita dei pazienti, sono state sviluppate le tecnologie di erogazione automatizzata di insulina (Automated Insulin Delivery, AID). Gli AID integrano un sensore per il monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM), un microinfusore e un algoritmo di controllo, il cui compito è elaborare i dati del sensore al fine di determinare la dose da erogare. Il problema di controllo è ostacolato dai ritardi e dalle non linearità della dinamica glucosio-insulina. La soluzione prevede l'utilizzo di controllori predittivi basati su modello (Model Predictive Control, MPC), capaci di prevedere l'evoluzione della glicemia e di ottimizzare la sequenza di infusioni.

L'obiettivo della tesi è valutare la fattibilità di un controllore di tipo Non-linear Model Predictive Control (NMPC) per un pancreas artificiale simulato in configurazione *hybrid closed-loop*. Il riferimento adottato è il modello glucoregolatorio di Hovorka et al. [1], sostituito nella cinetica dell'insulina sottocutanea dalla configurazione messa a punto da Wilinska et al. [2]. Il controllore ottenuto è implementato in ambiente MATLAB, utilizzando il Model Predictive Control Toolbox [3]. Le simulazioni eseguite ne valutano il comportamento e ne individuano i limiti.

L'elaborato si compone di sette capitoli. Il Capitolo 1 descrive l'omeostasi del glucosio, il fegato, il pancreas e il ruolo degli ormoni antagonisti. Vi è poi la definizione del diabete di tipo 1 e la presentazione dei componenti del pancreas artificiale, con una parentesi finale sul tema fondamentale dei ritardi fisiologici responsabili della latenza critica per il controllo glicemico. Il Capitolo 2 analizza la cinetica dell'insulina lispro, ripercorrendo i risultati salienti dello studio di Wilinska et al., fino alla selezione del Modello 10, di interesse per il sistema di controllo realizzato. Il Capitolo 3 confronta alcune rilevanti

strategie di controllo, dal PID al PID *scheduling*, per concludere con l'MPC lineare e non lineare. A chiusura del capitolo vi è la distinzione tra le architetture *hybrid closed-loop* e *fully closed-loop*. Il Capitolo 4 formula la struttura matematica, prestando particolare attenzione alle non linearità. Nel capitolo sono inclusi i modelli del sensore e del microinfusore, così da ottenere il quadro completo per la rappresentazione a stato aumentato usata dal controllore. Il Capitolo 5 descrive il sistema nel dettaglio, discutendone le differenze rispetto a quello di riferimento, l'architettura e lo scenario di simulazione. Il Capitolo 6 presenta i risultati ottenuti e le cinque simulazioni con scenari modificati, per evidenziare non solo le potenzialità, ma anche i limiti del modello ibrido. Infine, il Capitolo 7 indica gli sviluppi futuri, seguito dalle Conclusioni che esprimono una riflessione sul lavoro svolto.

Capitolo 1

Fisiologia e latenze del sistema glucosio-insulina

Questo capitolo descrive i meccanismi fisiologici che regolano la glicemia e le conseguenze della loro alterazione nel diabete di tipo 1. In seguito ad una breve presentazione sull'omeostasi del glucosio e sul ruolo di fegato, pancreas, insulina e glucagone, si illustrano le caratteristiche e la diffusione della malattia. Vengono introdotti i componenti del pancreas artificiale (CGM, microinfusore e algoritmo di controllo) e le principali limitazioni fisiologiche, in particolare i ritardi del monitoraggio interstiziale e dell'assorbimento sottocutaneo, che rendono complessa la progettazione del controllore.

1.1 Omeostasi del glucosio

L'omeostasi del glucosio è l'insieme dei processi fisiologici e biochimici che mantengono la glicemia, cioè la concentrazione di glucosio nel sangue, entro un intervallo fisiologico ristretto. Il sostenimento di un livello di glicemia adeguato è fondamentale per garantire un costante apporto di glucosio ai tessuti, in particolare al cervello, per il quale rappresenta la principale fonte energetica.

1.1.1 Fegato

Il fegato svolge un ruolo cruciale nella regolazione della glicemia. Nel periodo successivo al pasto, quando la concentrazione di glucosio nel sangue aumenta, è compito di quest'organo raccoglierlo e immagazzinarlo sotto forma di glicogeno attraverso il processo di glicogenesi. Durante il digiuno, contribuisce a mantenere la glicemia entro valori

accettabili, rilasciando glucosio attraverso la glicogenolisi e producendone dell'altro mediante la gluconeogenesi. Quest'ultima utilizza substrati non glucidici, tra cui lattato, glicerolo e amminoacidi glucogenici, come l'alanina.

1.1.2 Pancreas

Il pancreas è un organo vitale dotato di una duplice funzione, esocrina ed endocrina. La seconda ricopre un ruolo centrale nella regolazione dell'omeostasi del glucosio. All'interno del tessuto pancreatico endocrino si trovano delle microstrutture chiamate isole di Langerhans, che agiscono come veri e propri "sensori" metabolici. Presentano due tipi di cellule fondamentali: le cellule beta (β), che producono e secernono l'ormone insulina in risposta a un aumento della glicemia, e le cellule alfa (α), che rilasciano l'ormone glucagone quando la glicemia si abbassa.

1.1.3 Ruolo degli ormoni antagonisti

L'insulina agisce come una chiave, permettendo al glucosio presente nel sangue di entrare nelle cellule di muscoli, fegato e tessuto adiposo, dove viene usato come energia o immagazzinato. Nel fegato favorisce la glicogenesi e inibisce la produzione epatica di glucosio. Il glucagone, in risposta, quando la glicemia diminuisce, stimola soprattutto a livello epatico la glicogenolisi e la gluconeogenesi, favorendo così il rilascio di glucosio nel sangue.

L'azione coordinata di insulina e glucagone costituisce un importante sistema di regolazione e feedback. Ciò permette di mantenere la glicemia entro i limiti fisiologici, garantendo un adeguato rifornimento di glucosio ai tessuti. Tale condizione prende il nome di euglicemia.

1.2 Impatto del diabete mellito a livello globale

La precisione del sistema metabolico descritto evidenzia il ruolo cruciale dell'omeostasi glicemica nella fisiologia dell'organismo. Qualora questo delicato equilibrio venga alterato, si assiste all'insorgenza del diabete mellito, una patologia cronica che rappresenta oggi una delle principali sfide per la sanità pubblica globale. Le severe complicanze a lungo termine, sia cardiovascolari che microvascolari, in particolare renali, ne determinano un impatto drammatico in termini di morbilità[1] e mortalità. Secondo l'International Diabetes Federation (IDF) [4], nel 2024 circa 589 milioni di adulti di età compresa tra i

[1] Morbilità: frequenza con cui una malattia si presenta in una popolazione.

20 e i 79 anni vivevano con il diabete, cioè circa 1 adulto su 9. Inoltre, le stime epidemiologiche indicano che, nello stesso anno, la malattia è stata responsabile di circa 3,4 milioni di decessi. Le proiezioni dell'IDF delineano uno scenario epidemiologico in forte crescita, con una stima di circa 853 milioni di adulti con diabete entro il 2050. Il carico della malattia è rilevante nei paesi a basso e medio reddito, dove la limitata disponibilità di presidi medici e l'impossibilità di adottare regimi nutrizionali adeguati ne aggravano il decorso clinico. Tuttavia, è previsto un incremento anche nei paesi che presentano un reddito più alto. Ciò conferma il diabete come una priorità sanitaria globale.

1.3 Diabete mellito di tipo 1

In questo quadro di rilevanza globale, il panorama clinico si articola in differenti varianti eziologiche, tra le quali il diabete mellito di tipo 1 copre un ruolo di primario interesse. Noto anche come "diabete giovanile", rappresenta circa il 5-10% di tutti i casi di diabete a livello mondiale. Sebbene possa insorgere a qualsiasi età, nella maggior parte dei casi si manifesta durante l'infanzia e l'adolescenza, motivo per cui è stato associato all'età giovanile. La patologia ha origine dal riconoscimento errato, da parte del sistema immunitario, delle cellule β pancreatiche come corpo estraneo all'organismo. A seguito della loro progressiva distruzione, il pancreas riduce la secrezione insulinica fino a determinarne un deficit quasi assoluto. In assenza dell'ormone protagonista, la capacità da parte dei tessuti insulinodipendenti di captare il glucosio si riduce, mentre aumenta la produzione epatica di quest'ultimo. Il glucosio tende ad accumularsi nel sangue, determinando una condizione di iperglicemia. La carenza di insulina favorisce la lipolisi e la produzione di corpi chetonici, fonte energetica alternativa per l'organismo, qualora la disponibilità di glucosio sia ridotta. Nei casi più gravi questo fenomeno può portare alla chetoacidosi diabetica, una complicanza acuta caratteristica del DM1.

L'organismo affetto dalla patologia di interesse necessita di una terapia insulinica sostitutiva per tutta la durata della vita, il cui obiettivo è imitare il più possibile la normale secrezione fisiologica dell'ormone. Il rischio è di indurre nel paziente l'effetto opposto, cioè l'ipoglicemia, caratterizzata da una riduzione eccessiva della concentrazione di glucosio nel sangue. Tale condizione può manifestarsi con tremori, sudorazione eccessiva, fame, palpitazioni, difficoltà di concentrazione e alterazioni dello stato di coscienza. Nei casi più gravi può essere la causa di convulsioni e perdita di coscienza.

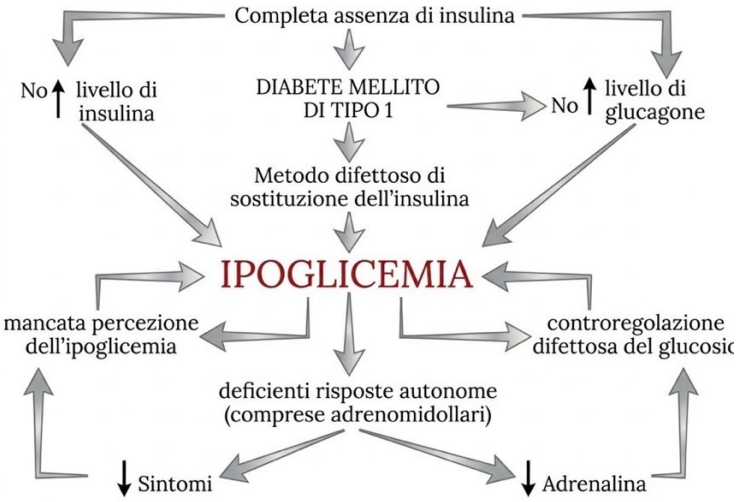

Figura 1.3: Difetto di controregolazione.

1.4 Pancreas artificiale

La gestione del DM1 è stata soggetta ad una significativa evoluzione, grazie allo sviluppo di sistemi tecnologici sempre più avanzati. A partire dalla semplice somministrazione manuale dell'insulina, si è giunti a sistemi automatizzati in grado di adattare la terapia alle variazioni della glicemia. In questo contesto si inseriscono il monitoraggio continuo di glucosio (CGM), il microinfusore di insulina e l'algoritmo di controllo, i quali, nel complesso, rappresentano la base per la realizzazione del cosiddetto "pancreas artificiale".

Il compito del pancreas artificiale è adattare l'erogazione di insulina ai dati rilevati dal sensore. In condizioni di ipoglicemia (glicemia inferiore a 70 mg/dL), il sistema sospende automaticamente l'erogazione per prevenire ulteriori cali. In contesti standard o vicini al target (solitamente tra 80 mg/dL e 120 mg/dL), viene mantenuta una normale erogazione basale. Infine, nel caso di valori superiori al target (iperglicemia), l'algoritmo modula l'infusione aumentando il profilo basale o tramite microboli correttivi, per riportare la glicemia nell'intervallo desiderato.

1.4.1 CGM

Il CGM (Continuous Glucose Monitoring) è un sensore che permette di monitorare in modo continuo l'andamento della concentrazione di glucosio. A differenza dei tradizionali sistemi di misurazione mediante prelievo di sangue capillare, il sensore CGM misura il glucosio presente nel liquido interstiziale, tramite un piccolo dispositivo connesso al tessuto sottocutaneo. Il sensore effettua misurazioni a intervalli regolari e trasmette i dati

a un dispositivo ricevitore, che può essere uno smartphone o direttamente il sistema di controllo. In questo modo è possibile ottenere, oltre al valore attuale della glicemia, informazioni relative alla sua tendenza, cioè se la concentrazione sta aumentando o diminuendo e con quale velocità.

1.4.2 Microinfusore di insulina

Il microinfusore è un dispositivo che permette di somministrare l'insulina in modo continuo attraverso un piccolo catetere inserito nel tessuto sottocutaneo, secondo due modalità principali. La prima è l'erogazione basale, che consiste in piccole quantità continue durante l'arco della giornata, incluso il periodo notturno, per coprire il fabbisogno di base. La seconda è l'erogazione in bolo, caratterizzata da quantità maggiori in corrispondenza dei pasti o a correzione di un aumento improvviso della glicemia. Tuttavia, nel meccanismo tradizionale è richiesto l'intervento umano per effettuare il calcolo e la conferma della dose, sulla base dei valori glicemici, dell'apporto glucidico, dell'attività fisica e di altre variabili.

1.4.3 Algoritmo di controllo

L'algoritmo di controllo riceve i dati dal CGM e li utilizza per apportare le modifiche necessarie all'erogazione di insulina, con l'obiettivo di mantenere la glicemia il più possibile all'interno dell'intervallo ottimale. La difficoltà principale è attribuibile ai ritardi tipici sia della misura che dell'azione dell'insulina erogata per via sottocutanea.

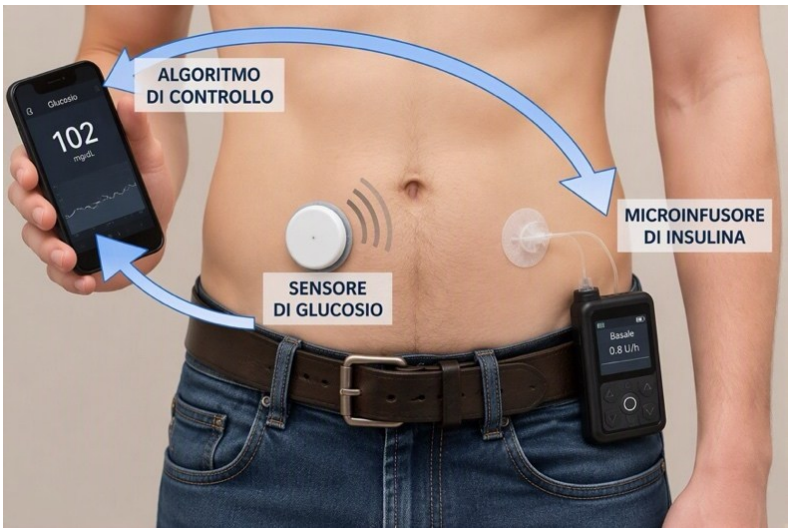

Figura 1.4: Sistema a ciclo chiuso per la somministrazione automatizzata di insulina.

1.5 Sfide della sincronia metabolica

La traduzione della funzione endocrina del pancreas in un sistema tecnologico presenta importanti limitazioni di natura fisiologica e farmacocinetica. In particolare, il controllo glicemico non può essere considerato un processo istantaneo, in quanto tra la variazione della glicemia, la sua rilevazione e la conseguente azione dell'insulina sono presenti diversi ritardi temporali. A ciò si aggiunge una significativa variabilità interindividuale, ma anche intraindividuale nel corso della giornata, propria della risposta dell'insulina. Per questa ragione, gli algoritmi AID (Automated Insulin Delivery), che costituiscono la realizzazione concreta del concetto generale di pancreas artificiale, mirano ad adattarsi alle caratteristiche e alle continue oscillazioni del fabbisogno individuale.

1.5.1 Ritardo cinetico del glucosio interstiziale

Il sensore CGM misura la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, anziché nel sangue. Il glucosio passa dal compartimento ematico a quello interstiziale, introducendo un ritardo non trascurabile in presenza di variazioni rapide. Di conseguenza, l'algoritmo dispone spesso non del valore istantaneo della glicemia, bensì di una sua stima riferita a una condizione metabolica di alcuni minuti antecedenti. Il ritardo deve essere considerato dall'algoritmo, al fine di evitare che la risposta insulinica si basi su informazioni non rappresentative dello stato corrente.

1.5.2 Inerzia dell'assorbimento sottocutaneo

Un altro limite deriva dalla modalità di somministrazione dell'insulina. In un soggetto sano l'insulina, secreta dalle cellule β, raggiunge in poco tempo la circolazione. Nei sistemi AID, invece, l'ormone viene erogato nel tessuto sottocutaneo e deve essere assorbito prima di raggiungere la circolazione sistemica. Ciò introduce un ulteriore ritardo rispetto al momento in cui l'algoritmo modifica l'erogazione. In caso di interruzione dell'infusione, la risposta non è istantanea, poiché l'insulina già presente nell'organismo continua a esercitare la propria azione. Questa caratteristica definisce una forma di inerzia farmacocinetica nel sistema, in quanto la decisione dell'algoritmo e la risposta fisiologica dell'organismo non avvengono nello stesso momento. Il sistema deve quindi anticipare, per quanto possibile, l'evoluzione futura della glicemia, anziché limitarsi a reagire al valore osservato di volta in volta. Quest'ultimo è un requisito che, come si vedrà nel Capitolo 3, motiva l'adozione di strategie di controllo predittivo.

1.5.3 Mancata selettività dell’azione epatica

Un'ulteriore differenza riguarda la via di somministrazione e il relativo sito di azione dell'insulina. In condizioni normali, l'ormone raggiunge il fegato in alte concentrazioni attraverso il circolo portale, permettendo la regolazione tempestiva dell'omeostasi glucidica epatica. Nei sistemi AID, l'erogazione per via sistemica non permette di replicare tale cinetica. L’assenza di questo primo passaggio portale epatico spiega perché il controllo automatico riscontra le maggiori difficoltà proprio nella gestione dei rapidi incrementi glicemici associati ai pasti.

Capitolo 2

Modellazione della cinetica insulinica

Il seguente capitolo descrive la cinetica dell'insulina lispro somministrata con l'ausilio di un microinfusore, sia in bolo che in infusione continua, nell'ottica dello sviluppo di un pancreas artificiale indossabile (Wearable Artificial Pancreas, WAP). Introdotti i concetti salienti relativi all'insulina e la terapia insulinica, il testo analizza lo studio di Wilinska et al. [2], riportando gli undici modelli farmacocinetici alternativi. Infine, si discutono la procedura di stima e di selezione del modello, dettagliandone la struttura.

2.1 Analoghi dell'insulina

L'insulina è l'ormone principale nella regolazione glicemica. La sua scoperta, avvenuta nel 1921, ha rappresentato una svolta nella cura del diabete mellito, rendendo possibile la terapia sostitutiva nei pazienti con deficit insulinico. Lo sviluppo delle tecniche di produzione mediante DNA ricombinante ha consentito di ottenere un'insulina caratterizzata dalla stessa sequenza amminoacidica dell'ormone endogeno umano. Nonostante la maggiore purezza e sicurezza rispetto alle precedenti preparazioni di origine animale, essa presenta una limitazione farmacocinetica specifica. A seguito della somministrazione sottocutanea, tende ad associarsi in esameri, rallentando la dissociazione in monomeri e, di conseguenza, il processo di assorbimento. Ciò si aggiunge ai ritardi descritti nel Capitolo 1 e contribuisce sia all'iperglicemia postprandiale precoce, sia all'ipoglicemia postprandiale tardiva. La ricerca ha portato alla sintesi di analoghi dell'insulina ad azione rapida,

ottenuti mediante modifiche selettive della struttura dell'insulina umana finalizzate a ridurre la tendenza all'associazione e a favorirne un più rapido assorbimento.

2.2 Dinamica e vantaggi della lispro

L'insulina lispro è il primo analogo ad azione rapida, sviluppato a metà degli anni Novanta. A differenza della variante regolare, è caratterizzata da un picco d'azione anticipato e da un profilo temporale ridotto. Il comportamento farmacocinetico si avvicina alla dinamica della secrezione prandiale fisiologica e consente una maggiore flessibilità nella somministrazione, in relazione ai pasti. Un assorbimento più rapido permette di ridurre il ritardo tra la decisione del controllore e il reale effetto dell'insulina, con benefici per la Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) e più in generale per i sistemi AID.

Il presente contributo si focalizza sulla definizione dettagliata della cinetica dell'insulina lispro. L'obiettivo è quello di caratterizzarne il comportamento in condizioni rilevanti per lo sviluppo di un Wearable Artificial Pancreas (WAP). Un farmaco a base di insulina lispro attualmente in commercio è Humalog, utilizzato anche nei microinfusori.

2.3 Terapia insulinica

La terapia insulinica fa uso sia dell'infusione sottocutanea continua (CSII), tramite microinfusore che eroga una quantità basale individualmente titolata (paragrafo 1.4.2), che dei boli prandiali. L'assorbimento dell'insulina sottocutanea non è un processo costante, in quanto dipende da diversi fattori, tra cui lo stato di associazione dell'insulina, la concentrazione, il volume somministrato, la profondità d'infusione, il flusso sanguigno locale e le caratteristiche del tessuto. Un ruolo rilevante è proprio della modalità di erogazione. Mentre il bolo costituisce una quantità elevata depositata in un intervallo di tempo breve, l'infusione continua si riferisce ad un apporto progressivo. I sistemi AID devono tenere conto delle differenze, poiché il controllore prevede l'evoluzione della concentrazione insulinica sulla base dell'insulina già somministrata.

Dal punto di vista della modellistica farmacocinetica, i processi possono essere rappresentati mediante compartimenti, ciascuno dei quali descrive una specifica fase del percorso dell'insulina (assorbimento, distribuzione, clearance). In questo modo si tratta

implicitamente il ritardo tra la somministrazione e la comparsa dell'insulina nel plasma, aspetto fondamentale per lo sviluppo predittivo di un sistema di pancreas artificiale.

2.4 Approccio modellistico di Wilinska et al. (2005)

Al fine di ottenere una descrizione completa della cinetica dell'insulina lispro, sono stati postulati e confrontati undici modelli farmacocinetici alternativi. Ciascuno di essi si distingue per la caratterizzazione dell'assorbimento dal tessuto sottocutaneo, per la via di somministrazione adottata, nonché per la distribuzione dell'insulina e dei processi di degradazione del farmaco. La complessità aumenta in corrispondenza dell'introduzione di differenti ipotesi sulla cinetica dell'assorbimento e dell'eliminazione. In particolare, alcuni modelli assumono processi lineari, discostandosi da altri che utilizzano dinamiche di Michaelis-Menten[2]. Altri ancora distinguono vie di assorbimento diverse o considerano una differente biodisponibilità[3] in funzione della modalità di somministrazione. Ciascun modello è stato valutato sulla base della plausibilità fisiologica dei parametri, dell'identificabilità a posteriori e della distribuzione dei residui. Tra i modelli analizzati, il Modello 10 ha mostrato il miglior compromesso tra complessità e capacità di descrivere i dati sperimentali ed è stato pertanto selezionato per lo sviluppo successivo.

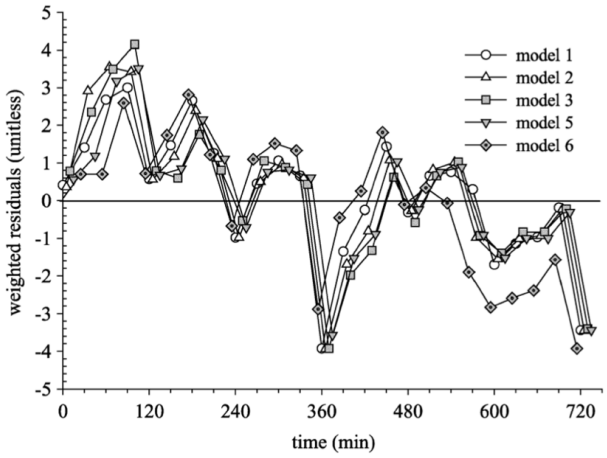

Figura 2.4.1: Andamento temporale dei residui ponderati per i modelli 1, 2, 3, 5 e 6. Fonte: [2]

[2] Relazione di Michaelis-Menten: equazione matematica che descrive la cinetica di un processo biologico saturabile, la cui velocità aumenta all'aumentare della concentrazione del substrato (o della dose) fino a raggiungere un valore massimo costante.

[3] Biodisponibilità: indica quanta parte dell'insulina iniettata entra effettivamente in circolo nel sangue e in quanto tempo è pronta per essere usata dal corpo.

2.4.1 Modello 1

Il Modello 1 è basato su una struttura lineare a tre compartimenti, in cui sia la velocità di assorbimento insulinico, che la velocità di scomparsa dell'insulina vengono assunte non influenzate da altri fattori. Inoltre, è risultato identificabile a posteriori, con stime dei parametri fisiologici plausibili.

2.4.2 Modello 2

Il Modello 2 è definito da una relazione lineare semplificata, tra la velocità di assorbimento insulinico e la quantità di insulina infusa. La semplificazione è applicata alla rappresentazione della dipendenza della velocità di assorbimento, dalla concentrazione o dose. La precisione delle stime è soltanto accettabile, in quanto i coefficienti di variazione sono critici per il volume di distribuzione V e per la velocità di scomparsa k_e. Nonostante ciò, i residui hanno superato il test dei Runs nel 100% dei casi e i parametri sono fisiologicamente plausibili.

2.4.3 Modello 3

Il Modello 3 assume una velocità di assorbimento insulinico di tipo saturabile e crescente con la dose, implementata come relazione completa di Michaelis–Menten tra la velocità di assorbimento e la dose di insulina. Le due modalità di somministrazione, infusione continua e bolo, non vengono discriminate da questo modello. Pur presentando una precisione delle stime al limite, risulta identificabile a posteriori e mantiene una forte plausibilità fisiologica.

2.4.4 Modello 4

Il Modello 4 adotta una velocità di scomparsa dell'insulina saturabile e dose-dipendente, formalizzato mediante la cinetica di Michaelis–Menten. La velocità di assorbimento, invece, viene considerata lineare e indipendente dalla modalità di somministrazione. Il modello è risultato non identificabile a posteriori, in quanto i coefficienti di variazione superano il 150%. La scarsa precisione dei parametri implementati suggerisce che nell'esperimento non siano stati raggiunti livelli saturabili di concentrazione insulinica plasmatica e che la scomparsa dell'insulina sia probabilmente lineare nell'intervallo fisiologico.

2.4.5 Modello 5

Il Modello 5 separa l'infusione continua dal bolo, assumendo che la velocità di assorbimento insulinico dipenda dalla modalità di erogazione. L'obiettivo è valutare se l'insulina

immessa in forma di bolo viene assorbita più lentamente rispetto a quella somministrata come infusione continua. Gli input di bolo e infusione sono instradati attraverso canali di assorbimento separati. Le costanti di velocità stimate per i due canali non sono risultate significativamente diverse (p = 0,34), per cui l'ipotesi di partenza non è supportata. Il modello è risultato identificabile a posteriori, con plausibilità fisiologica.

2.4.6 Modello 6

Nel Modello 6, si assume che una certa quantità di insulina monomerica iniettata si associ per formare dimeri, con uno stato di equilibrio raggiunto tra le due forme. Si ipotizza, inoltre, che monomeri e dimeri abbiano velocità di assorbimento diverse. In questa rappresentazione non sono state incluse situazioni di non linearità. Il modello è risultato identificabile a posteriori con buona precisione. Si è stimato che circa il 41% dell'insulina iniettata si trova in forma dimerica, caratterizzata da una velocità di assorbimento più lenta. Tuttavia, la differenza tra le due velocità di assorbimento non è risultata statisticamente significativa (p = 0,11).

2.4.7 Modello 7

Il Modello 7 esamina l'effetto dell'insulina remota sul proprio volume di distribuzione, assumendo che la relazione tra l'insulina plasmatica e il volume di distribuzione segua una forma di Michaelis–Menten. Il modello è risultato non identificabile a posteriori.

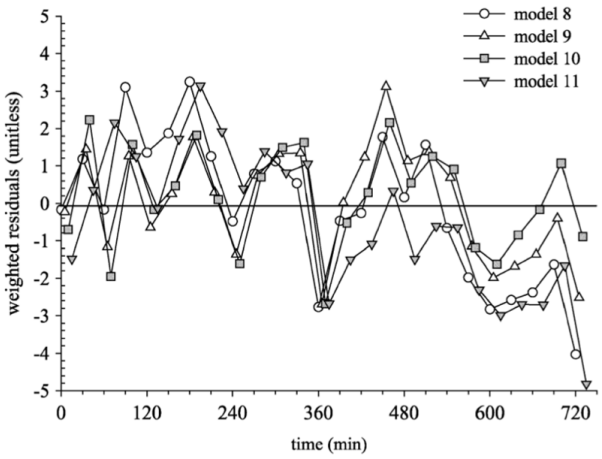

Figura 2.4.2: Andamento temporale dei residui ponderati per i modelli 8, 9, 10 e 11. Fonte: [2]

2.4.8 Modello 8

Il Modello 8 considera due vie distinte di assorbimento insulinico, una costituita da due compartimenti, come nei modelli precedenti, e l'altra da un'unica sezione, la via più rapida. La proporzione di insulina incanalata attraverso le due vie è la medesima per entrambe le modalità di somministrazione, infusione continua e bolo. Il presente sistema e i seguenti sono stati formulati per superare una sottostima del picco di insulina plasmatica postprandiale, riscontrata nelle rappresentazioni precedenti. Il modello è risultato identificabile a posteriori con plausibilità fisiologica e con un netto miglioramento dell'adattamento.

2.4.9 Modello 9

Il Modello 9 introduce la biodisponibilità del bolo insulinico rispetto a quella dell'infusione continua, mantenendo le due vie di assorbimento insulinico definite dal Modello 8. Questa accessibilità relativa viene indicata in letteratura come "fattore di efficacia" e riflette diversi livelli di degradazione locale dell'insulina tra le modalità di erogazione. Il modello è risultato identificabile, ma con adattamento ai dati inferiore rispetto al successivo. I residui pesati hanno superato il test dei Runs nel 100% dei casi. Il volume di distribuzione e la velocità di eliminazione plasmatica non sono risultati fisiologicamente plausibili, mentre lo è la velocità di clearance metabolica (MCR).

2.4.10 Modello 10

Il Modello 10 considera la degradazione locale dell'insulina nel sito di iniezione, mantenendo le due vie di assorbimento del Modello 8. Il processo di degradazione è assunto saturabile ed è stato implementato come relazione di Michaelis–Menten. È il modello con il miglior adattamento complessivo.

2.4.11 Modello 11

Infine, il Modello 11 si basa su una struttura già presente in letteratura [5] e descrive l'assorbimento insulinico mediante una formulazione non compartimentale, derivata da studi pubblicati. Lo schema è risultato identificabile, ma con valori dei parametri al limite della plausibilità fisiologica. Inoltre, non fornisce il miglior adattamento ai dati sperimentali.

2.5 Stima dei parametri

Per garantire la non negatività dei parametri e riflettere la loro distribuzione asimmetrica, questi sono stati sottoposti a trasformazione logaritmica, prima di procedere alla stima. Quest'ultima è stata condotta attraverso un'analisi cinetica di popolazione iterativa a due stadi (ITS). Ad ogni iterazione, i parametri sono stati stimati tramite un algoritmo non lineare di minimi quadrati pesati, secondo un approccio bayesiano empirico[4]. L'accuratezza delle stime ottenute è stata ricavata a partire dalla matrice di informazione di Fisher, la cui inversa fornisce la matrice di covarianza dei parametri stimati, permettendo così di valutarne l'incertezza. Il criterio di convergenza, applicato a media, varianza di popolazione e stime individuali, è fissato ad una variazione inferiore all'1% rispetto alla precedente. Al raggiungimento di tale condizione, la stima si arresta, mentre in caso contrario il processo prosegue iterativamente. Infine, le stime sono state verificate per plausibilità fisiologica e validate mediante due criteri aggiuntivi. Il primo è l'identificazione a posteriori, valutata sulla precisione delle stime, considerando non identificabili i parametri con un coefficiente di variazione (CV) superiore al 150%. Il secondo è la distribuzione dei residui, analizzata statisticamente mediante il test dei Runs, per verificarne la casualità.

2.6 Selezione del modello

Il modello ottimale, capace di descrivere i dati sperimentali con il minor numero di parametri, è stato selezionato secondo il principio di parsimonia. Tale selezione è stata guidata dal criterio di Akaike[5](AIC), sebbene l'adozione del criterio di informazione bayesiano (BIC, o di Schwarz) avrebbe fornito risultati simili. Su queste basi, il Modello 10 è risultato il migliore nel rappresentare i dati sperimentali. Questo modello supera il test dei Runs nel 100% dei casi e presenta l'intervallo più ristretto dei residui pesati, tra i modelli identificabili. Sebbene le stime dei parametri per k_e e V ricadano al di fuori dei limiti fisiologici di riferimento, il loro prodotto, cioè la velocità di clearance metabolica (MCR), mantiene una plausibilità fisiologica.

[4] Approccio bayesiano empirico: metodologia statistica in cui la distribuzione a priori non viene definita in modo soggettivo o basandosi su studi esterni come nell'approccio classico, ma viene stimata direttamente a partire dai dati sperimentali osservati.

[5] Criterio di informazione di Akaike: metrica statistica utilizzata per confrontare e selezionare modelli matematici diversi a partire dagli stessi dati.

Per quanto riguarda i parametri cinetici, ne vediamo di seguito i risultati ottenuti mediante studio che ha coinvolto sette pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1[2]. La precisione media della stima di $V_{MAX,LD}$ si è attestata al 47 ± 58% (media ± deviazione standard), ad eccezione di un singolo soggetto che ha presentato un coefficiente di variazione del 150%. Il valore stimato è pari a 1,93 (0,62–6,03) mU/min [mediana (intervallo interquartile)]. Le stime di $K_{M,LD}$, sono risultate pressoché convergenti in tutti i soggetti, con un valore di 62,6 (62,6–62,6) mU. In generale, la precisione media di ciascun parametro nel modello si è mantenuta al di sotto del 50%. Per quanto concerne la ripartizione tra le due vie di assorbimento, il modello stima che il 67% (53–82%) dell'insulina venga assorbito tramite il canale lento, con una costante cinetica di 0,011 (0,004–0,029) min^{-1}. Il restante 33% viene veicolato dal canale rapido, con velocità di 0,021 (0,011–0,040) min^{-1}. Si specifica che quest'ultima distinzione tra le due vie di assorbimento risponde a un'esigenza di ottimizzazione matematica, priva di un'immediata controparte o interpretazione fisiologica.

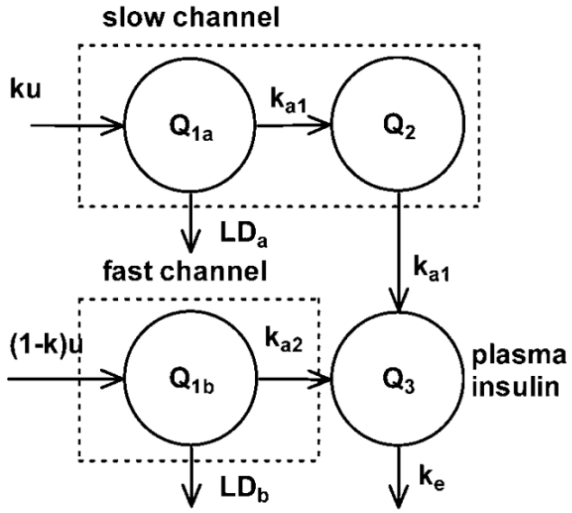

Figura 2.6: Struttura compartimentale della cinetica dell'insulina (Modello 10). Fonte: [2]

Il comportamento cinetico dell'insulina introdotta tramite via sottocutanea viene rappresentato mediante modelli compartimentali orientati a riprodurre i ritardi di assorbimento e l'inerzia del farmaco. Come illustrato nella Figura 2.6, il Modello 10 si articola in due vie parallele definite "canale lento" (*slow channel*) e "canale rapido" (*fast channel*). Il flusso totale di infusione dell'insulina, indicato con u, viene suddiviso in due frazioni: una frazione ku alimenta il canale lento, mentre la restante $(1 - k)u$ quello rapido. Nel canale lento, l'ormone entra nel compartimento sottocutaneo iniziale Q_{1a}, dove è soggetto

ad una parziale degradazione locale (LD_a), per poi essere trasferito al compartimento successivo Q_2 con una costante di velocità k_{a1}, prima di confluire nel circolo ematico. Al contempo, il canale rapido prevede l'ingresso nel compartimento Q_{1b}, seguito dalla degradazione locale LD_b e un passaggio accelerato verso il plasma, regolato dalla costante k_{a2}. Infine, entrambi i canali convergono nel compartimento plasmatico (Q_3), che rappresenta la quota di insulina disponibile nella circolazione sistemica, la quale viene eliminata in seguito, secondo la costante di eliminazione k_e. La struttura descritta consente di cogliere con accuratezza la complessità della farmacocinetica dell'insulina sottocutanea, fornendo una base essenziale per la progettazione degli algoritmi di controllo dei sistemi AID. Il modello è definito dalle seguenti equazioni:

- Canale lento

$$\frac{\mathrm{dQ_{1a}}}{dt} = k \cdot u - k_{a1} \cdot Q_{1a} - LD_a \tag{2.1}$$

con

$$LD_a = \frac{V_{MAX,LD} \cdot \mathrm{Q_{1a}}}{k_{M,LD} + \mathrm{Q_{1a}}} \tag{2.2}$$

- Canale rapido

$$\frac{dQ_{1b}}{dt} = (1-k) \cdot u - k_{a2} \cdot Q_{1b} - LD_b \tag{2.3}$$

con

$$LD_b = \frac{V_{MAX,LD} \cdot Q_{1b}}{k_{M,LD} + Q_{1b}} \tag{2.4}$$

- Trasferimento dal canale lento

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{a1} \cdot Q_{1a} - k_{a1} \cdot Q_2 \tag{2.5}$$

- Compartimento dell'insulina plasmatica

$$\frac{dQ_3}{dt} = k_{a1} \cdot Q_2 + k_{a2} \cdot Q_{1b} - k_e \cdot Q_3 \tag{2.6}$$

Capitolo 3

Controllo lineare e non lineare

Dopo aver delineato il contesto fisiologico e aver analizzato il comportamento dell'insulina, principale ostacolo nella realizzazione del pancreas artificiale, questo capitolo entra nel dettaglio tecnologico. Si presentano le principali strategie di controllo sviluppate per automatizzare l'infusione di insulina: il controllore Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID), di grande rilevanza storica e applicativa, e il più sofisticato Controllo Predittivo basato su Modello (MPC), nelle formulazioni lineare e non lineare. Il capitolo si chiude con le architetture hybrid closed-loop e fully closed-loop e con le loro implicazioni sulla gestione dei pasti.

3.1 Algoritmi di controllo

Il nucleo operativo di un sistema di pancreas artificiale (Artificial Pancreas, AP) è costituito dall'algoritmo di controllo, il cui obiettivo primario è modulare l'infusione di insulina in base all'andamento in tempo reale della glicemia. I sistemi AID presentano in genere una struttura a retroazione (feedback control), in cui il livello di glucosio ematico rilevato dal sensore CGM viene costantemente confrontato con un valore di riferimento o con un intervallo target prestabilito. La differenza tra lo stato desiderato e quello misurato definisce il segnale di errore, formalizzato come segue:

$$e(t) = r(t) - y(t) \tag{3.1}$$

dove $r(t)$ è il valore di riferimento, $y(t)$ la glicemia misurata al tempo t e $e(t)$ l'errore di controllo. Il controllore elabora tale informazione e determina il comando $u(t)$, corrispondente alla velocità di infusione basale di insulina (espressa in U/h) o all'erogazione di boli discreti di correzione (espressi in U). L'azione correttiva viene aggiornata a ogni misurazione, realizzando un ciclo chiuso in grado di compensare in automatico le deviazioni glicemiche dal target biologico. Tuttavia, come approfondito nel Capitolo 1, la dinamica del sistema glucosio-insulina è caratterizzata da ritardi temporali, ai quali si sommano dinamiche non lineari, elementi che nel loro insieme rendono la progettazione del controllore una sfida non banale.

Tra le strategie algoritmiche sviluppate per far fronte alle criticità, il controllore PID rappresenta una delle architetture in retroazione più consolidate e costituisce un punto di riferimento nella teoria dei sistemi di controllo. La sua semplicità, unita alla possibilità di regolarne il comportamento tramite un numero limitato di parametri, ne ha favorito l'impiego in numerose applicazioni ingegneristiche.

3.2 Controllore PID

Il controllore PID determina il segnale di controllo combinando tre termini, che dipendono rispettivamente dal valore istantaneo dell'errore, dal suo accumulo nel tempo e dalla velocità con cui varia. In forma continua:

$$u(t) = K_P \cdot e(t) + K_I \cdot \int_0^t e(\tau)d\tau + K_D \cdot \frac{de(t)}{dt} \tag{3.2}$$

dove K_P, K_I e K_D sono il guadagno proporzionale, integrale e derivativo.

Il termine proporzionale, $u_P(t) = K_P \cdot e(t)$, produce un'azione correttiva che dipende linearmente dall'errore calcolato all'istante corrente, in cui il guadagno proporzionale determina la prontezza della risposta del sistema. Di conseguenza, maggiore è lo scostamento della glicemia rispetto al riferimento, più consistente sarà, a parità degli altri contributi, la correzione. L'azione proporzionale consente quindi di reagire alle variazioni della glicemia in breve tempo. Tuttavia, da sola non consente l'eliminazione definitiva di un errore persistente.

Il termine integrale, $u_I(t) = K_I \cdot \int_0^t e(\tau)d\tau$, tiene conto dell'accumulo dell'errore nel tempo e ne corregge la componente residua. Se l'errore rimane costante, il contributo integrale cresce, compensando deviazioni che il solo termine proporzionale non eliminerebbe. Nel sistema glucosio-insulina, questo accumulo va gestito con attenzione, poiché l'effetto dell'insulina non è istantaneo. Un'azione integrale eccessiva potrebbe causare un sovraccarico di insulina prima che l'effetto delle dosi precedenti si sia manifestato a pieno.

Il termine derivativo, $u_D(t) = K_D \cdot \frac{de(t)}{dt}$, è proporzionale alla velocità di variazione dell'errore e permette di anticipare, almeno in parte, l'evoluzione immediata del sistema. Una rapida variazione della glicemia può produrre un'azione correttiva anche prima di raggiungere un'ampiezza elevata. Il termine derivativo tende ad essere particolarmente sensibile al rumore di misura, poiché la derivazione amplifica le componenti ad alta frequenza. Nel CGM questo aspetto non è trascurabile, per cui è necessario filtrare il segnale prima di applicare l'azione derivativa.

3.2.1 Analisi critica delle prestazioni del PID nella regolazione glicemica

L'architettura PID presenta vantaggi significativi, a partire dal fatto che la legge di controllo può essere sintetizzata anche in assenza di un modello matematico esplicito della dinamica del paziente. Inoltre, la presenza simultanea dei tre contributi combina una risposta immediata all'errore, una correzione degli scostamenti persistenti e una valutazione della tendenza del segnale.

Nonostante tali prerogative, l'applicazione di un PID al sistema glucosio-insulina manifesta alcune limitazioni. Nella sua formulazione classica, il controllore agisce esclusivamente in modo reattivo, sulla base dell'errore misurato e della sua evoluzione. Ciò che manca è un modello fisiologico in grado di prevedere l'effetto futuro dell'insulina, uno svantaggio consistente in presenza di lunghi ritardi. Questo sfasamento temporale aumenta il rischio di ipercorrezioni e di conseguenti ipoglicemie iatrogene.

Il PID standard non sfrutta in modo diretto informazioni come l'insulina ancora attiva nell'organismo (Insulin on Board, IOB) o il carico di carboidrati dei pasti, a meno di opportune modifiche dell'algoritmo. Per questo motivo, il sistema è esposto al fenomeno della sovrapposizione delle dosi (*insulin stacking*). Si aggiungono la vulnerabilità del termine derivativo al rumore di misura del sensore e il rischio di *integral windup*. L'ultima criticità citata si verifica a causa della saturazione dell'attuatore, che non può

erogare dosi negative. Di conseguenza, l'errore accumulato durante l'iperglicemia prolunga l'infusione eccessiva anche quando la glicemia inizia a scendere.

Infine, un unico set di guadagni fissi si dimostra inadeguato a fronteggiare l'elevata variabilità metabolica del paziente, influenzata da ritmi circadiani[6], stress e attività fisica. Pertanto, è necessaria l'introduzione di logiche euristiche[7]o di strategie a guadagno programmato (*gain scheduling*).

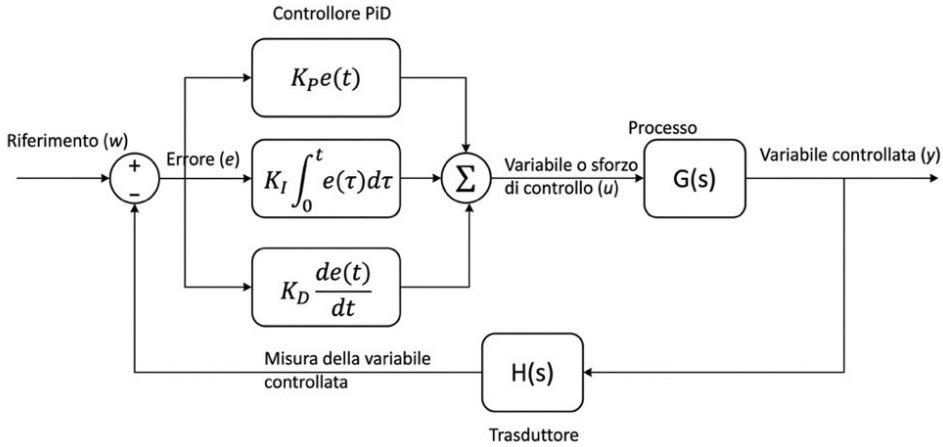

Figura 3.2: Schema a blocchi di un sistema di controllo PID retroazionato.

3.3 PID *scheduling*

In risposta alla variabilità della risposta insulinica, viene spesso adottata una strategia di PID *scheduling*. La tecnica consiste nel modificare i parametri del controllore in modo dinamico, sulla base dello stato del sistema o di specifiche condizioni operative. Le variabili di *scheduling* possono includere il livello e la tendenza della glicemia, la sensibilità insulinica del paziente o le variazioni circadiane della risposta metabolica nel corso della giornata. Un valore glicemico elevato e stabile richiede infatti un'azione correttiva diversa rispetto a una situazione in cui la glicemia è prossima al target ma in rapida diminuzione. In termini generali, i guadagni del controllore vengono formalizzati come funzioni dello stato del sistema:

$$K_P = K_P(x), \qquad K_I = K_I(x), \qquad K_D = K_D(x) \tag{3.3}$$

[6] Circadiani: processi biologici, fisiologici e comportamentali che si ripetono ciclicamente ogni 24 ore, sintonizzandosi sul ritmo del giorno e della notte.

[7] Regole euristiche: regole pratiche, formule empiriche o algoritmi basati sull'esperienza clinica, non su modelli matematici rigorosi, che vengono aggiunti al PID classico per correggerne i limiti fisiologici.

dove x rappresenta il vettore delle variabili che caratterizzano la condizione operativa del paziente.

Questo approccio mantiene la semplicità strutturale del PID nella sua formulazione base, con l'introduzione di una forma di adattamento dinamico ai cambiamenti fisiologici. Tuttavia, la strategia presenta ancora alcune criticità. La selezione delle variabili di *scheduling*, con le relative regole di adattamento, richiede una progettazione accurata. Variazioni repentine o troppo aggressive dei guadagni possono compromettere la stabilità del ciclo chiuso. Al contrario, un adattamento troppo conservativo ne vanifica i benefici prestazionali. Inoltre, l'approccio resta confinato ad un'azione di tipo reattivo, poiché basato esclusivamente sull'elaborazione delle informazioni correnti. Il superamento dei limiti esposti è reso possibile dallo sviluppo di tecniche di controllo fondate su modelli matematici espliciti del sistema glucosio-insulina. Tra queste, il Controllo Predittivo basato su Modello (Model Predictive Control, MPC), si distingue per la capacità di stimare l'evoluzione futura della glicemia ed ottimizzare l'infusione insulinica, tenendo conto degli effetti metabolici attesi lungo un preciso orizzonte di predizione.

3.4 Controllore MPC

Il controllo predittivo basato su modello, o Model Predictive Control (MPC), è una strategia adatta alla gestione di sistemi caratterizzati da dinamiche lente, ritardi e perturbazioni. A differenza di un controllore PID, l'algoritmo MPC sfrutta un modello matematico del sistema per stimare l'evoluzione futura delle variabili controllate. La previsione si basa sullo stato corrente del sistema, sulla dose di insulina somministrata e, qualora disponibili, sulle informazioni relative alle perturbazioni, come l'assunzione di carboidrati. La soluzione considerata può essere paragonata a un navigatore, il quale anziché limitarsi a reagire a ogni curva della strada (la glicemia), prevede il percorso futuro e suggerisce con anticipo le manovre (le dosi di insulina) necessarie a seguire la traiettoria ideale. La struttura del controllore MPC si articola su tre pilastri fondamentali: un modello matematico, una funzione obiettivo (o di costo) e una strategia a orizzonte mobile (*receding horizon*).

Il modello matematico consente di anticipare l'evoluzione futura delle variabili di uscita in funzione dello stato corrente e di una sequenza ipotetica di ingressi di controllo. Il controllore determina la sequenza ottimale di input, minimizzando una funzione

obiettivo. Quest'ultima è strutturata per penalizzare sia lo scostamento delle uscite rispetto al valore di riferimento, che l'entità dello sforzo di controllo, in modo da evitare variazioni improvvise. La funzione di costo può essere espressa come segue:

$$\min_{u(t)} \sum_{i=1}^{N} \left[CG(t+i) - C_{target}\right]^2 + \lambda \cdot \Delta u\,(t+i)^2 \tag{3.4}$$

dove $CG(t+i)$ è la glicemia prevista al tempo $t+i$, C_{target}, il valore desiderato, $\Delta u(t+i) = u(t+i) - u(t+i-1)$ la variazione dell'ingresso di controllo e λ il peso associato a tale variazione. Il primo termine penalizza lo scostamento della glicemia prevista dal riferimento e favorisce il raggiungimento della traiettoria desiderata. Il secondo, invece, le variazioni troppo rapide dell'erogazione di insulina, favorendo un'azione di controllo più regolare. Infine, il parametro λ regola il compromesso tra l'accuratezza dell'inseguimento del riferimento e la rapidità della risposta.

3.5 Strategia a orizzonte scorrevole

Il principio cardine dell'MPC è quello dell'orizzonte scorrevole. Ad ogni istante di campionamento k (tipicamente ogni 5 minuti nel pancreas artificiale) il controllore risolve un problema di ottimizzazione sull'orizzonte di predizione, ma applica solo il primo elemento della sequenza ottima di ingressi (la dose per i 5 minuti successivi). All'istante di campionamento successivo, l'acquisizione di una nuova misura della glicemia permette di aggiornare lo stato del sistema, per eseguire con una nuova risoluzione del problema di ottimizzazione. Tale procedura iterativa consente al controllore di calibrare dinamicamente la strategia d'azione in funzione delle nuove informazioni disponibili. Inoltre, l'inclusione di un modello matematico consente di integrare nel controllo ritardi temporali, vincoli sulle variabili manipolate e, a seconda della formulazione adottata, strutture multivariabili (Multiple Input Multiple Output, MIMO). L'MPC, pertanto, risulta idoneo alla regolazione del sistema glucidico, in cui una logica di controllo puramente reattiva non è sufficiente a gestire la complessa dinamica del processo.

L'equazione (3.4) rappresenta una versione semplificata del problema di controllo. Le implementazioni avanzate, in particolare nel contesto del controllo predittivo non lineare (Non-linear Model Predictive Control, NMPC), introducono un modello dinamico

esplicito, orizzonti distinti di previsione e di controllo, matrici di peso per la funzione di costo e vincoli sulle variabili di stato, di ingresso e sulle rispettive variazioni temporali.

3.6 MPC lineare e NMPC

Il controllo predittivo può essere sviluppato tramite modelli lineari oppure modelli non lineari. La scelta tra le due impostazioni dipende dalla complessità delle dinamiche da rappresentare e dal compromesso richiesto tra accuratezza del modello e costo computazionale.

3.6.1 Linear Model Predictive Control

Nell'MPC lineare, il modello dinamico in forma discreta è il seguente:

$$x_{k+1} = Ax_k + Bu_k \tag{3.5}$$

$$y_k = Cx_k + Du_k \tag{3.6}$$

dove x_k è il vettore di stato, u_k il vettore degli ingressi, y_k è il vettore delle uscite; A e B sono le matrici che descrivono rispettivamente la dinamica dello stato e l'effetto degli ingressi, mentre C e D descrivono l'effetto dello stato e quello diretto degli ingressi, sull'uscita (trasmissione diretta).

In presenza di un modello lineare e di una funzione di costo quadratica con vincoli lineari, il problema di ottimizzazione assume la forma di un programma quadratico (Quadratic Programming, QP). In questo modo si ottengono procedure efficienti e adatte all'esecuzione ripetuta richiesta dal principio dell'orizzonte scorrevole. L'MPC lineare ha il vantaggio di una relativa semplicità computazionale, se paragonato all'NMPC. Il limite emerge in presenza di marcate non linearità, quali le complesse interazioni metaboliche tra la cinetica del glucosio, l'infusione insulinica e l'assorbimento dei carboidrati (paragrafo 4.5), poiché ne viene limitata l'efficacia. In tali scenari, una strategia di controllo lineare fornisce un'approssimazione delle dinamiche reali, valida soltanto in un intorno del punto di lavoro, non su tutto il dominio operativo.

3.6.2 Non-linear Model Predictive Control

Al fine di ottenere una rappresentazione fedele delle dinamiche non lineari del sistema, si utilizza l'NMPC. In questo caso il modello di predizione assume, in forma generale, la seguente struttura:

$$x_{k+1} = f(x_k, u_k) \tag{3.7}$$

dove $f(\cdot)$ rappresenta una funzione non lineare che descrive l'evoluzione dello stato del sistema.

La funzione di costo e i vincoli possono a loro volta essere non lineari, dando luogo a un problema di ottimizzazione non lineare vincolata (Non-linear Programming, NLP). Il modello di predizione può essere scritto con le seguenti equazioni:

$$x(k+i+1|k) = f(x(k+i|k), u(k+i|k), p) \tag{3.8}$$

$$y(k+i|k) = g(x(k+i|k)) \tag{3.9}$$

dove $x(k+i+1|k)$ è lo stato previsto all'istante $k+i+1$ sulla base delle informazioni disponibili all'istante k, $u(k+i|k)$ la sequenza degli ingressi e p un vettore di parametri noti durante la predizione. La funzione $g(\cdot)$ descrive invece il legame tra lo stato e le uscite osservabili.

Il problema può essere formulato introducendo un orizzonte di predizione H_p e un orizzonte di controllo H_c, con $H_c \leq H_p$. Il primo definisce l'intervallo temporale sul quale viene valutata l'evoluzione futura del sistema, mentre il secondo, l'intervallo su cui vengono effettivamente ottimizzate le variabili di ingresso. Un orizzonte di controllo più corto, rispetto a quello di predizione, riduce il numero di variabili coinvolte nell'ottimizzazione, mantenendo una previsione estesa del comportamento futuro. Una formulazione generale della funzione di costo è così definita:

$$J = \sum_{i=1}^{Hp} \left\{ ||\hat{y}(k+i|k) - r(k+i)|| \right\}_Q^2 + \sum_{i=0}^{Hc-1} \left\{ ||\Delta u(k+i|k)|| \right\}_R^2 + \rho_\varepsilon \cdot \varepsilon^2 \tag{3.10}$$

dove $\hat{y}(k+i|k)$ è l'uscita prevista, $r(k+i)$ la traiettoria di riferimento, non necessariamente costante, ma variabile nel tempo. Q e R sono matrici di peso che determinano rispettivamente l'importanza attribuita all'errore di inseguimento e alla variazione dell'azione di controllo. Il termine $\rho_\varepsilon \cdot \varepsilon^2$ introduce una variabile di rilassamento, o *slack variable*, la quale ammorbidisce alcuni vincoli sull'uscita.

La variabile di rilassamento ε garantisce la fattibilità matematica del problema anche a fronte di perturbazioni significative, che precluderebbero il rispetto rigoroso di ciascun vincolo in simultanea. La violazione delle condizioni imposte non determina l'infattibilità del problema di ottimizzazione, ma viene opportunamente penalizzata all'interno della funzione di costo (*soft constraints*). Il modello integra vincoli stringenti (*hard constraints*) sulle variabili di ingresso e sulle loro variazioni temporali. Questi ultimi e quelli morbidi sull'uscita sono espressi formalmente come:

$$u_{min} \leq u(k+i \mid k) \leq u_{max} \tag{3.11}$$

$$\Delta u_{min} \leq \Delta u(k+i \mid k) \leq \Delta u_{max} \tag{3.12}$$

$$y_{min} - \varepsilon \leq y(k+i \mid k) \leq y_{max} + \varepsilon, \quad \varepsilon \geq 0 \tag{3.13}$$

Nel contesto specifico della somministrazione insulinica, le formulazioni matematiche delle restrizioni acquisiscono un preciso significato operativo. I limiti sulla variabile di ingresso u delineano la quantità minima e massima di insulina erogabile dal dispositivo. Quelli sulla variazione temporale Δu definiscono la velocità massima con cui il flusso di insulina può essere variato, sulla base dei vincoli fisici del microinfusore e della sicurezza del paziente. Infine, i vincoli sulle uscite y delimitano i livelli di glicemia attesi, dove la slack variable ε permette la gestione di eventuali violazioni temporanee, per garantire la fattibilità matematica dell'ottimizzazione.

L'adozione del metodo NMPC si rivela particolarmente vantaggiosa nel momento in cui l'accuratezza nel descrivere le non linearità del sistema biologico migliora la qualità delle previsioni. L'elevato costo computazionale rappresenta un fattore critico non trascurabile nel contesto del pancreas artificiale, poiché l'algoritmo di ottimizzazione deve essere eseguito in tempo reale e su dispositivi hardware con capacità di calcolo limitate.

3.7 Sistema ad anello chiuso e gestione dei pasti

Le architetture pensate per la realizzazione del concetto di pancreas artificiale si distinguono principalmente in *hybrid closed-loop* e *fully closed-loop*, a seconda del ruolo dell'utente nella gestione dei pasti.

3.7.1 Hybrid closed-loop

Nel sistema *hybrid closed-loop*, il paziente stima e comunica il contenuto di carboidrati del pasto imminente. Questa informazione costituisce un dato anticipatorio (*feedforward*), integrato dall'MPC nel proprio modello di predizione. Ciò consente di prevedere l'effetto dei carboidrati sulla glicemia, prima che l'incremento postprandiale sia rilevato dal sensore. L'approccio in questione offre il vantaggio di consentire un'azione anticipatoria sulla strategia di somministrazione insulinica. Ad ogni modo, l'efficacia della regolazione rimane strettamente subordinata alla precisione della stima fornita dall'utente. Una sottostima comporta una risposta insulinica insufficiente, mentre una sovrastima espone al rischio di un'erogazione eccessiva e di conseguente ipoglicemia. La configurazione *hybrid closed-loop* rappresenta pertanto una sinergia cooperativa tra il controllore automatico e l'utente, in cui quest'ultimo fornisce informazioni che migliorano la capacità predittiva del sistema.

3.7.2 Fully closed-loop

L'approccio *fully closed-loop* si pone l'obiettivo di una regolazione glicemica del tutto automatizzata, eliminando la necessità dell'annuncio predittivo dei pasti da parte dell'utente. In questa forma, il controllore si affida esclusivamente ai dati in memoria uniti a quelli in tempo reale del CGM e al modello fisiologico, per stimare lo stato interno del sistema. Nonostante la capacità di gestione senza il supporto del paziente svincoli l'algoritmo dall'approssimazione delle stime umane, in tal modo il meccanismo accentua la complessità nel contrastare rapide escursioni glicemiche postprandiali. In assenza di preavviso, il controllore può rilevare la perturbazione solo a posteriori, deducendola dall'evoluzione della dinamica stessa della glicemia. Il processo richiesto introduce inevitabilmente un ritardo nella risposta rispetto a uno scenario con disturbo preannunciato.

La selezione del prototipo di controllo ideale dipende, dunque, dal compromesso tra il grado di autonomia del sistema, la disponibilità di informazioni anticipatorie e la prontezza dell'algoritmo nel mitigare perturbazioni non dichiarate. L'algoritmo di controllo proposto adotta un'architettura *hybrid closed-loop*, nella quale il pasto può essere

annunciato e l'informazione sul contenuto di carboidrati è utilizzata dal controllore come dato noto nella previsione dell'andamento glicemico. Tale configurazione permette di studiare il comportamento dell'MPC in presenza di una perturbazione per la quale è disponibile un'informazione anticipatoria.

Capitolo 4

Modello matematico del sistema glucosio-insulina

Il capitolo formula il modello matematico utilizzato per la simulazione e per la predizione del controllore. Si analizza il modello glucoregolatorio di Hovorka et al. [1], composto dai sottosistemi del glucosio, dell'insulina e delle azioni insuliniche, avvalendosi del Modello 10 di Wilinska et al. [2] per descrivere accuratamente l'assorbimento sottocutaneo. Successivamente, si discutono le sorgenti di non linearità e si aggiungono i modelli dinamici del sensore CGM e del microinfusore, ottenendo così il modello di stato aumentato su cui opera il controllore.

4.1 Modello di Hovorka et al. (2004)

Per la descrizione della dinamica del sistema glucosio-insulina è stato adottato il modello fisiologico compartimentale proposto da Hovorka et al. [1]. Nel presente lavoro, la struttura teorica viene integrata con il modello di assorbimento dell'insulina descritto nel Capitolo 2, nonché con i modelli dinamici del sensore CGM e dell'attuatore insulinico. Il modello di Hovorka consente di descrivere analiticamente l'interazione dinamica tra l'infusione sottocutanea di insulina, l'apporto di carboidrati e la concentrazione di glucosio ematico. Da un punto di vista matematico, lo stato del sistema viene scomposto in tre sottosistemi fondamentali: la dinamica del glucosio, la cinetica dell'insulina e le azioni remote esercitate dall'ormone sul metabolismo glucidico. Il modello è sollecitato da due ingressi esogeni, costituiti dalla funzione $u(t)$, che descrive la portata di insulina infusa

dal microinfusore per unità di tempo, e dall'ingresso alimentare, rappresentato dalla quantità di glucosio che compare nel sistema circolatorio in seguito alla digestione dei carboidrati.

4.2 Sottosistema del glucosio

La dinamica del glucosio è descritta mediante due compartimenti. Il primo, indicato con Q_1, rappresenta il compartimento accessibile, associato alla concentrazione plasmatica di glucosio. Il secondo, Q_2, è relativo al compartimento non accessibile direttamente alla misura. Le equazioni differenziali che descrivono la dinamica dei due compartimenti sono qui riportate:

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = U_G(t) + EGP_0 \cdot \big(1 - x_3(t)\big) - F_{01}^c(G) - FR(G) + \\ -x_1(t) \cdot Q_1(t) + k_{12} \cdot Q_2(t) \tag{4.1}$$

e

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) \cdot Q_1(t) - \big(k_{12} + x_2(t)\big) \cdot Q_2(t) \tag{4.2}$$

Il termine EGP_0 rappresenta la produzione endogena di glucosio in assenza dell'azione inibitoria dell'insulina, modulata dalla variabile $x_3(t)$, che indica l'effetto remoto di tale ormone. Il termine $k_{12} \cdot Q_2(t)$ descrive il trasferimento del glucosio dal compartimento non accessibile a quello accessibile, mentre $x_1(t) \cdot Q_1(t)$ ha direzione opposta, in quanto è associato all'azione insulinica. La concentrazione di glucosio nel compartimento accessibile è così ottenuta:

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \tag{4.3}$$

dove V_G è il volume di distribuzione del glucosio. Nel modello la concentrazione di glucosio G è espressa in mmol/L, in accordo con le unità dei parametri originali [1]. Nel

presente lavoro, per coerenza con il segnale CGM, la glicemia è riportata in mg/dL, con il fattore di conversione 1 mmol/L = 18 mg/dL.

4.2.1 Smaltimento non insulinodipendente

Il flusso totale di glucosio non insulinodipendente è indicato con F_{01}^{c}, corretto in funzione della concentrazione di glucosio secondo:

$$F_{01}^{c} = \begin{cases} F_{01}, & se\ G \geq 4{,}5\dfrac{mmol}{L} \\ F_{01} \cdot \dfrac{G}{4{,}5}, & se\ G < 4{,}5\dfrac{mmol}{L} \end{cases} \tag{4.4}$$

Il sistema di equazioni introduce una dipendenza non lineare dello smaltimento del glucosio rispetto alla concentrazione glicemica, visibile soprattutto sotto la soglia di 4,5 mmol/L (81 mg/dL).

4.2.2 Escrezione renale

Nel caso in cui la concentrazione di glucosio supera la soglia renale, una parte del glucosio viene eliminata attraverso le urine. Il flusso di escrezione renale è descritto da:

$$FR = \begin{cases} 0{,}003 \cdot (G - 9) \cdot V_G, & se\ G \geq 9\dfrac{mmol}{L} \\ 0, & se\ G < 9\dfrac{mmol}{L} \end{cases} \tag{4.5}$$

Il termine FR è quindi nullo al di sotto della soglia 9 mmol/L (162 mg/dL) e aumenta, con andamento lineare, al di sopra di essa.

4.2.3 Assorbimento del glucosio

L'ingresso alimentare $U_G(t)$ descrive la comparsa del glucosio nel compartimento accessibile, in seguito alla digestione e all'assorbimento dei carboidrati. Nel modello di Hovorka il processo di assorbimento viene rappresentato mediante una catena a due

compartimenti, con costanti di trasferimento identiche $\frac{1}{t_{max,G}}$. La velocità di comparsa del glucosio nel compartimento accessibile è espressa come segue:

$$U_G(t) = \frac{D_G \cdot A_G \cdot t \cdot e^{-\left(\frac{t}{t_{max,G}}\right)}}{t_{max,G}^2} \tag{4.6}$$

dove $t_{max,G}$ è il tempo di massima velocità di comparsa del glucosio nel compartimento accessibile, D_G è la quantità di carboidrati digeriti e A_G è la biodisponibilità dei carboidrati.

L'espressione (4.6) permette di trasformare l'assunzione di carboidrati in un ingresso dinamico del modello glicemico. A differenza di un ingresso impulsivo o istantaneo, il pasto produce una risposta distribuita nel tempo, coerentemente con i tempi fisiologici della digestione e dell'assorbimento intestinale. Nel modello utilizzato dal controllore, la dinamica del pasto costituisce pertanto un ingresso noto o stimato che agisce direttamente sull'equazione (4.1).

4.3 Sottosistema dell'insulina

La dinamica dell'insulina viene descritta distinguendo il processo di comparsa dell'insulina nel plasma dalla sua successiva eliminazione. L'assorbimento sottocutaneo è definito dal Modello 10 di Wilinska et al. [2] (equazioni 2.1–2.5), comprensivo della degradazione locale nel sito di infusione. Il compartimento di trasferimento dell'insulina, indicato con Q_2 nel Capitolo 2, è qui denotato con Q_2^I , per distinguerlo dal compartimento non accessibile del glucosio. Inoltre, si assume l'uguaglianza $Q_3 = V_I \cdot I$. La velocità di comparsa dell'insulina plasmatica è espressa come:

$$U_I(t) = k_{a1} \cdot Q_2^I(t) + k_{a2} \cdot Q_{1b}(t) \tag{4.7}$$

dove Q_{1b} e Q_2^I rappresentano gli stati associati all'assorbimento (insieme a Q_{1a}) e k_{a1}, k_{a2} sono le costanti di assorbimento. La concentrazione plasmatica di insulina *I(t)* è descritta dall'equazione:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e \cdot I(t) \tag{4.8}$$

dove V_I indica il volume di distribuzione dell'insulina e k_e la costante frazionaria di eliminazione. La relazione (4.8) sottolinea la presenza di due contributi. Il primo determina l'incremento della concentrazione plasmatica dovuto alla comparsa dell'insulina, mentre il secondo rappresenta la sua eliminazione dal plasma.

Dunque, l'infusione insulinica *u(t)*, applicata alla pompa non agisce in modo istantaneo sulla concentrazione plasmatica. Essa viene prima trasformata dalla dinamica di assorbimento in $U_I(t)$, che a sua volta determina la variazione della concentrazione *I(t)*.

4.4 Sottosistema dell'azione insulinica

L'azione insulinica sulla dinamica del glucosio non è istantanea, ma è mediata da tre variabili di stato remote, x_1, x_2 e x_3. La dinamica è descritta dalle seguenti equazioni:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{d1} \cdot x_1(t) + k_{b1} \cdot I(t) \tag{4.9}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{d2} \cdot x_2(t) + k_{b2} \cdot I(t) \tag{4.10}$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{d3} \cdot x_3(t) + k_{b3} \cdot I(t) \tag{4.11}$$

dove le tre variabili rappresentano gli effetti dell'insulina rispettivamente sulla distribuzione/trasporto, sullo smaltimento e sulla produzione endogena di glucosio [6]. Nel complesso, puntualizzano i diversi ritardi temporali associati all'azione biologica dell'insulina. I parametri k_{di} (con $i = 1,\ldots,3$), indicati con k_{ai} in [1], descrivono la velocità di disattivazione dei rispettivi effetti, mentre i coefficienti k_{bi} determinano quella con cui la concentrazione plasmatica di insulina attiva ciascun meccanismo.

4.5 Non linearità del modello

La non linearità del modello deriva sia dalla descrizione delle dinamiche fisiologiche, che dalla struttura matematica delle equazioni differenziali.

Una prima sorgente riguarda l'azione dell'insulina sui diversi processi coinvolti nella regolazione glicemica (paragrafo 4.4). L'importanza relativa di questi meccanismi

varia con le condizioni fisiologiche. A digiuno, l'azione insulinica sullo smaltimento del glucosio rappresenta una frazione limitata del processo complessivo. Di conseguenza, una variazione della concentrazione dell'ormone può produrre una modifica significativa della componente insulinodipendente, senza determinare una perturbazione della stessa entità nello smaltimento totale. Dopo un pasto, l'aumento della concentrazione insulinica amplifica la componente insulinodipendente dello smaltimento. Il comportamento complessivo del sistema è determinato, pertanto, dal punto di funzionamento.

Una seconda sorgente di non linearità è associata alle differenti dinamiche temporali delle tre azioni insuliniche. I meccanismi che regolano la produzione epatica e lo smaltimento periferico presentano dinamiche differenti, rispetto al trasporto e alla distribuzione del glucosio. La risposta complessiva del sistema dipende quindi dalla combinazione di più processi caratterizzati da costanti temporali diverse.

Infine, una fonte strutturale è costituita dal termine bilineare $x_1(t) \cdot Q_1(t)$, presente nelle equazioni (4.1) e (4.2). Il prodotto tra le due variabili di stato impedisce di rappresentare il modello completo, come un sistema lineare a coefficienti costanti.

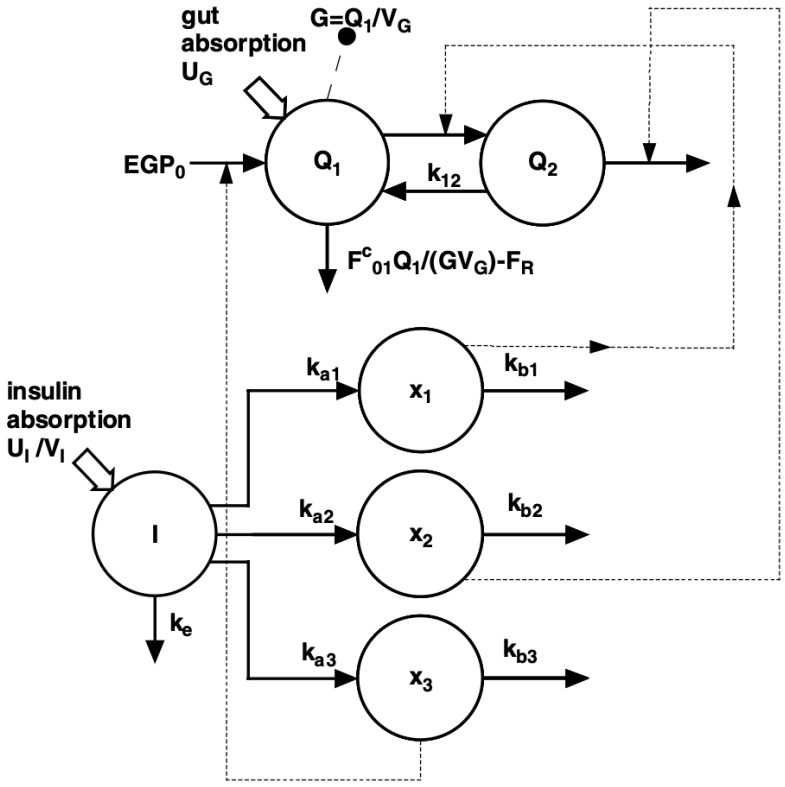

Figura 4.4: Modello metabolico di Hovorka per la cinetica del glucosio e dell'insulina. Fonte: [1]

4.6 Modello del sensore CGM

La concentrazione glicemica ematica $G(t)$, stimata dal modello fisiologico, non corrisponde direttamente al segnale campionato dal dispositivo di monitoraggio continuo della glicemia (CGM). La discrepanza emersa è legata al principio di funzionamento del sensore, che rileva la concentrazione di glucosio all'interno del compartimento interstiziale, anziché in quello vascolare (paragrafo 1.5.1). Nel presente lavoro, il fenomeno di trasporto e sfasamento temporale è descritto da un sistema del primo ordine:

$$\frac{dG_{CGM}(t)}{dt} = \frac{G(t) - G_{CGM}(t)}{\tau_{CGM}} \tag{4.12}$$

dove $G_{CGM}(t)$ rappresenta il segnale glicemico restituito dal sensore e τ_{CGM} definisce la costante di tempo caratteristica del dispositivo.

L'approccio modellistico fornito dalla (4.12) introduce un ritardo dinamico, senza rappresentare l'azione del sensore come un semplice ritardo puro. Dal punto di vista del dominio delle frequenze, il comportamento descritto agisce come un filtro passa-basso, in cui la variabile $G_{CGM}(t)$ segue le variazioni della concentrazione ematica $G(t)$, attenuando e ritardando le variazioni glicemiche più rapide.

L'inclusione esplicita della dinamica del CGM ha un ruolo essenziale nella sintesi di un NMPC. Esso computa l'azione di controllo basandosi esclusivamente sulle informazioni accessibili e misurabili dal sistema, non sulla concentrazione ematica teorica istantanea. Omettere tale dinamica comprometterebbe l'accuratezza delle predizioni.

4.7 Modello dell'attuatore

In aggiunta al ritardo associato alla misura, nel modello complessivo, viene considerata la dinamica dell'attuatore insulinico. La pompa per l'insulina non è considerata come un elemento statico che converte il comando $u(t)$ in una somministrazione istantanea. Indicando con $I_{pump}(t)$ lo stato associato all'insulina erogata dal microinfusore, la dinamica di quest'ultimo viene rappresentata nella forma:

$$\frac{dI_{pump}(t)}{dt} = f_{pump}(I_{pump}(t), u(t)) \tag{4.13}$$

dove $f_{pump}(\cdot)$ descrive la dinamica utilizzata per rappresentare la risposta dell'attuatore al comando di infusione. Nel caso di un modello del primo ordine, tale relazione può essere espressa come:

$$\frac{dI_{pump}(t)}{dt} = \frac{u(t) - I_{pump}(t)}{\tau_{pump}} \tag{4.14}$$

dove τ_{pump} è la costante di tempo associata alla dinamica dell'attuatore.
L'introduzione dello stato I_{pump} permette di distinguere il comando calcolato dal controllore, dalla quantità erogata dalla pompa nel concreto. Questo aspetto è utile nella formulazione del modello utilizzato dall'NMPC, poiché consente di tenere conto della dinamica dell'attuatore nella previsione futura del sistema.

4.8 Definizione del modello a stato aumentato

Integrando i sottosistemi descritti nelle sezioni precedenti, il modello utilizzato per la simulazione e per il controllo è definito tramite un vettore di stato aumentato a 12 componenti:

$$x = \left[x_1 \;\; x_2 \;\; x_3 \;\; Q_1 \;\; Q_2 \;\; Q_{1a} \;\; Q_{1b} \;\; Q_2^I \;\; I \;\; I_{pump} \;\; G_{CGM} \;\; t\right]^T \tag{4.15}$$

I primi nove elementi coincidono con il vettore di stato del modello fisiologico. In particolare, x_1, x_2 e x_3 descrivono rispettivamente l'azione remota dell'insulina sul trasporto e sulla distribuzione del glucosio, sul suo smaltimento e sulla produzione endogena. Gli stati Q_1 e Q_2 rappresentano le quantità di glucosio nei compartimenti accessibile e non accessibile, mentre Q_{1a}, Q_{1b} e Q_2^I sono gli stati associati all'assorbimento sottocutaneo dell'insulina. Lo stato I rappresenta la concentrazione plasmatica di insulina. A questi nove stati fisiologici vengono aggiunti tre stati necessari all'NMPC, per rappresentare le dinamiche dei dispositivi e la gestione temporale dell'informazione sui pasti. Lo stato I_{pump} descrive la velocità di infusione effettiva caratteristica della pompa e introduce nel modello una dinamica del primo ordine con costante di tempo pari a 60 s. Lo stato G_{CGM}

indica la concentrazione di glucosio fornita dal sensore CGM e introduce il ritardo di misura mediante una dinamica del primo ordine, con costante di tempo pari a 600 s. Ad ogni passo di controllo, il valore iniziale è sostituito dalla misura filtrata mediante filtro EMA. Infine, l'ultimo stato, t, è il tempo assoluto della simulazione, utilizzato dal modello predittivo per individuare i pasti annunciati che ricadono all'interno dell'orizzonte di predizione. In forma compatta, il modello continuo può essere scritto nel seguente modo:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t), u(t), D_G(t), \theta) \tag{4.16}$$

dove $u(t)$ rappresenta il comando di infusione insulinica, $D_G(t)$ l'ingresso associato all'assunzione di carboidrati e θ il vettore dei parametri fisiologici e di quelli relativi alle dinamiche della pompa e del sensore.

L'uscita del modello utilizzata dal controllore è costituita dalla concentrazione di glucosio fornita dal sensore:

$$y(t) = G_{CGM}(t) \tag{4.17}$$

Dunque, sebbene la dinamica interna del modello comprenda dodici stati, l'NMPC dispone di una sola uscita controllata, corrispondente al segnale CGM espresso in mg/dL.

Capitolo 5

Progettazione del controllore NMPC

Questo capitolo descrive il controllore NMPC realmente implementato. Dopo aver richiamato l'architettura di riferimento di Hovorka et al., si indicano le principali differenze progettuali adottate. Inoltre, si presentano la struttura complessiva del sistema e lo scenario di simulazione, comprendenti il modello predittivo, la funzione di costo, i vincoli, la gestione dei pasti e i livelli di sicurezza.

5.1 Controllore baseline

Il controllore di Hovorka et al. [1] adotta il principio dell'orizzonte scorrevole con un modello non lineare. La traiettoria di uscita $\hat{y}(t+k|t)$ con $k = 1, \dots, N$, viene stimata per una data sequenza di controllo $u(t+k|t)$ su un orizzonte di predizione N. La sequenza scelta è quella che minimizza lo scostamento da una traiettoria di riferimento. Lo schema comprende un ottimizzatore dei parametri, un proiettore del riferimento, un ottimizzatore della dose e quattro schemi di sicurezza.

5.1.1 Ottimizzatore dei parametri

L'elemento distintivo dell'architettura, rispetto a un NMPC a parametri fissi, è la stima dei parametri stessi ad ogni passo di controllo. Il processo utilizza le misure di glucosio raccolte in una finestra di apprendimento precedente. La scelta è motivata dalla variabilità delle variabili del sistema glucoregolatore, documentata in letteratura, sia tra soggetti diversi, che nello stesso soggetto durante la giornata [1]. La stima degli indici del modello

è effettuata mediante un approccio bayesiano. Le grandezze di sensibilità insulinica e del metabolismo del glucosio sono le stesse definite da Hovorka et al. (2002) [6], mentre $t_{max,I}$, tempo massimo di assorbimento dell'insulina deriva da Howey et al. (1994) [7] e quello di comparsa di glucosio da Livesey et al. (1998) [8]. Ciò permette di stimare i parametri anche con dati scarsi o raccolti in tempi brevi. Le finestre di apprendimento sono 2, 4 e 12 ore e la lunghezza è selezionata in modo automatico sulla base dell'accuratezza delle previsioni. In questo modo, si ottiene una certa flessibilità nel seguire le variazioni rapide, senza perdere stabilità statistica quando i parametri variano lentamente.

5.1.2 Controllo a target mobile

Ad ogni passo, il controllore genera una traiettoria a target mobile, partendo dalla glicemia corrente, misurata o stimata dal modello. Nel caso in cui la glicemia superi il valore di riferimento (6 mmol/L, circa 108 mg/dL), la traiettoria decresce linearmente con pendenza massima di 2 mmol/L (circa 36 mg/dL) all'ora, per ridurre il rischio di *undershoot* e di ipoglicemia da sovracorrezione. Se è inferiore, viene specificata una normalizzazione esponenziale più rapida, riflettendo l'esigenza clinica di un recupero veloce dall'ipoglicemia.

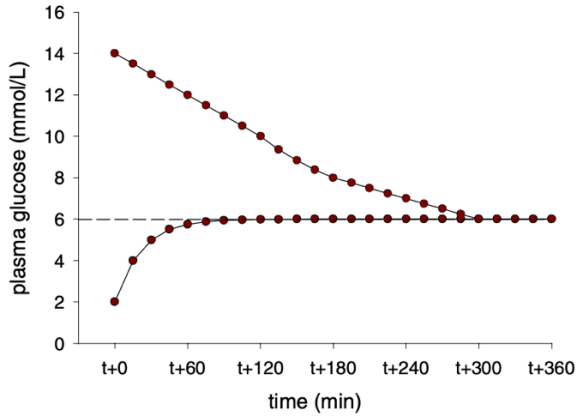

Figura 5.1.1: Traiettorie di riferimento mobili in presenza di scostamenti glicemici significativi, sia in eccesso che in difetto. Fonte: [1]

5.1.3 Ottimizzazione della dose

L'azione di controllo applicata corrisponde al primo elemento, $u(t+1)$, di una sequenza $u(t+1)...u(t+N)$, ottenuta minimizzando una funzione obiettivo composta da due termini. Da un lato, l'aderenza del glucosio previsto alla traiettoria di riferimento e dall'altro, la variazione della sequenza di controllo, bilanciati da una costante di aggressività k_{agr}.

Tale costante è stata determinata da Hovorka et al. (2004) [1] attraverso test di simulazione, selezionando il valore che limitasse gli eventi di ipoglicemia (glucosio < 3,3 mmol/L, circa 59 mg/dL) a meno del 5% dei casi simulati, mantenendo al contempo una glicemia media a digiuno prossima al valore di riferimento. L'orizzonte di previsione N è stato fissato a 4 ore, in relazione alla durata d'azione dell'insulina lispro somministrata per via sottocutanea. Sulla velocità di infusione insulinica è imposto il vincolo esplicito $u(t) \leq 4$ U/h, a causa delle limitazioni tecniche dei microinfusori dell'epoca.

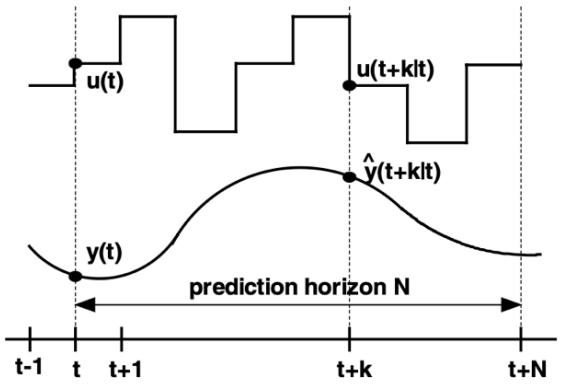

Figura 5.1.2: Orizzonte di previsione N e sequenza di controllo in un sistema MPC. Fonte: [1]

5.1.4 Schemi di sicurezza

Il controllore integra quattro schemi di sicurezza che sovrascrivono, in circostanze eccezionali, il calcolo della velocità di infusione basato sul modello. L'obiettivo è quello di minimizzare il rischio di sovradosaggio insulinico e della conseguente ipoglicemia, condizione pericolosa per la vita, la cui incidenza aumenta proprio durante la terapia insulinica intensificata.

5.2 Principali differenze progettuali

L'architettura implementata in questo lavoro non costituisce una replica integrale del controllore originale, ma ne eredita i principi cardine, adattandoli alle finalità e alla struttura del modello utilizzato. Le principali differenze riguardano la rielaborazione dei parametri del modello, la definizione del riferimento glicemico, la scelta degli orizzonti di ottimizzazione, i limiti sull'infusione insulinica, la gestione della sicurezza e la disponibilità dello stato del sistema.

Nel controllore sviluppato, il meccanismo di aggiornamento in tempo reale basato sulla procedura di stima bayesiana non è stato implementato. I parametri del modello sono mantenuti costanti durante l'intera simulazione. Tale semplificazione consente di focalizzare l'analisi sulle caratteristiche del problema di controllo e sulla risposta dell'NMPC alle diverse condizioni sperimentali, isolandola dagli effetti di un ulteriore livello di adattamento parametrico.

Una seconda differenza sostanziale riguarda la definizione del riferimento glicemico. Il meccanismo della traiettoria obiettivo mobile (*moving target trajectory*) è sostituito da un riferimento costante pari a 110 mg/dL, valore desiderato per la concentrazione di glucosio. Di conseguenza, il problema di ottimizzazione è formulato come un problema di inseguimento fisso, anziché di una traiettoria variabile nel tempo.

Anche la formulazione dell'ottimizzazione della dose insulinica presenta alcune differenze. Nell'implementazione eseguita, il problema di controllo è risolto mediante l'oggetto nlmpc del Model Predictive Control Toolbox di MATLAB [3]. Il periodo di campionamento è pari a 300 s, l'orizzonte di predizione è costituito da 36 passi (= 3 h) e l'orizzonte di controllo presenta 6 passi (= 30 min). La strategia adottata è specifica dell'implementazione sviluppata e non coincide con quella caratteristica del controllore originale. Inoltre, la velocità di infusione insulinica è limitata a un massimo di 6 U/h, anziché 4 U/h. I moderni microinfusori presenti in commercio consentono un margine di gran lunga superiore. La durata dei periodi ad alta velocità di somministrazione è limitata dal tetto sull'insulina attiva descritto nel paragrafo 5.4.

La gestione della sicurezza segue un metodo che si discosta da quello visto per il controllore originale. La protezione dell'algoritmo proposto è affidata a una combinazione di meccanismi differenti, costituiti dai vincoli dichiarati del problema di ottimizzazione, dalla variabile di rilassamento dei vincoli, dal limite massimo sulla velocità di infusione e dalle logiche di supervisione.

In ultima analisi, è importante sottolineare che le due architetture differiscono per quanto riguarda la disponibilità dello stato del sistema. Nel controllore originale lo stato fisiologico viene stimato a partire dalle informazioni disponibili, mentre in questo caso gli stati del paziente simulato sono assunti disponibili al controllore. L'unica misura soggetta a rumore è la concentrazione di glucosio fornita dal modello del CGM. Questa assunzione, resa possibile dal contesto simulativo, consente di isolare il comportamento del controllore rispetto alle dinamiche del sistema e agli scenari sperimentali considerati, senza introdurre nel problema l'incertezza associata a un osservatore dello stato.

In conclusione, l'articolo di riferimento fornisce il principio generale dell'orizzonte scorrevole e della previsione della dinamica glicemica, mentre le scelte relative alla struttura dell'ottimizzazione, al riferimento, ai vincoli, agli orizzonti e alla gestione della sicurezza sono specifiche di questo studio.

5.3 Architettura implementata

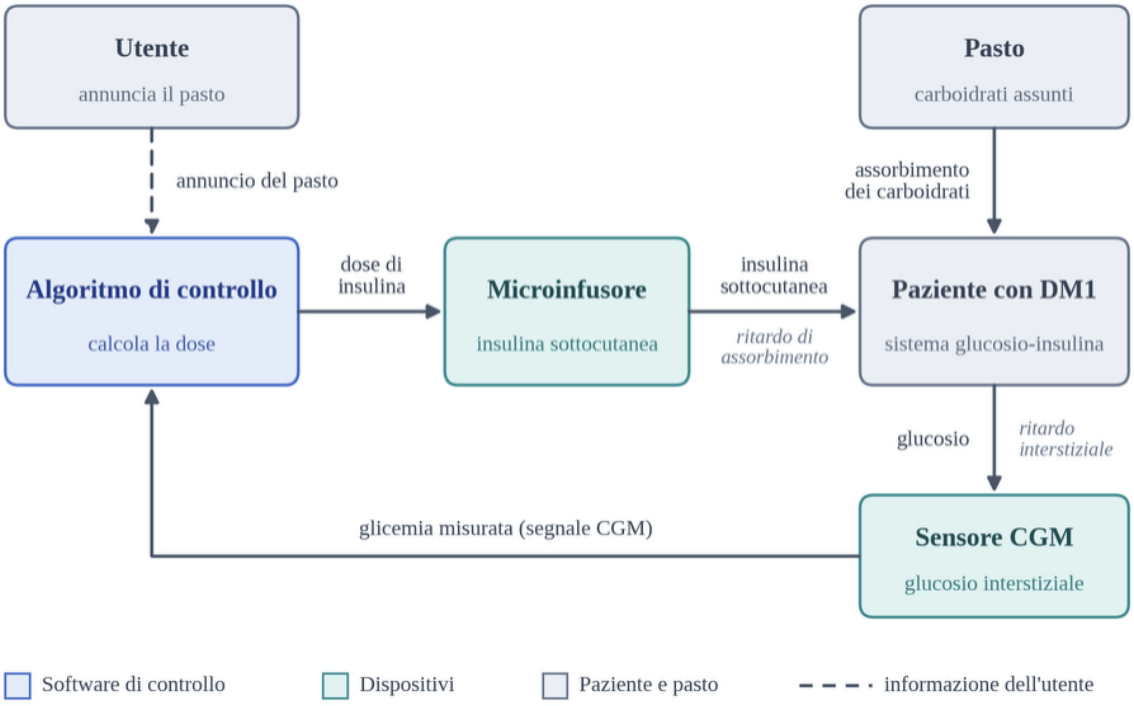

Figura 5.3: Schema generale di un pancreas artificiale ibrido ad anello chiuso.

La Figura 5.3 mostra la struttura di un sistema di erogazione automatizzata dell'insulina in configurazione *hybrid closed-loop*. Il sensore CGM misura il glucosio nel liquido interstiziale e invia il segnale all'algoritmo di controllo, addetto al calcolo della dose da somministrare. La dose erogata dal microinfusore nel tessuto sottocutaneo, in seguito all'assorbimento, esercita la sua azione sul metabolismo del paziente, con conseguente modifica del valore glicemico. Il sensore rileva la nuova misura e procede in maniera ciclica.

Nello schema sono marcati i due ritardi che penalizzano la stabilità del sistema e ne rendono critico il controllo (Capitolo 1). Il pasto agisce nel sistema come perturbazione, a

causa dell'introduzione di carboidrati. Infine, la linea tratteggiata è l'unica informazione fornita dall'utente, cioè l'annuncio del pasto, limite del sistema ibrido rispetto a quello completamente automatico.

5.4 Struttura del controllore

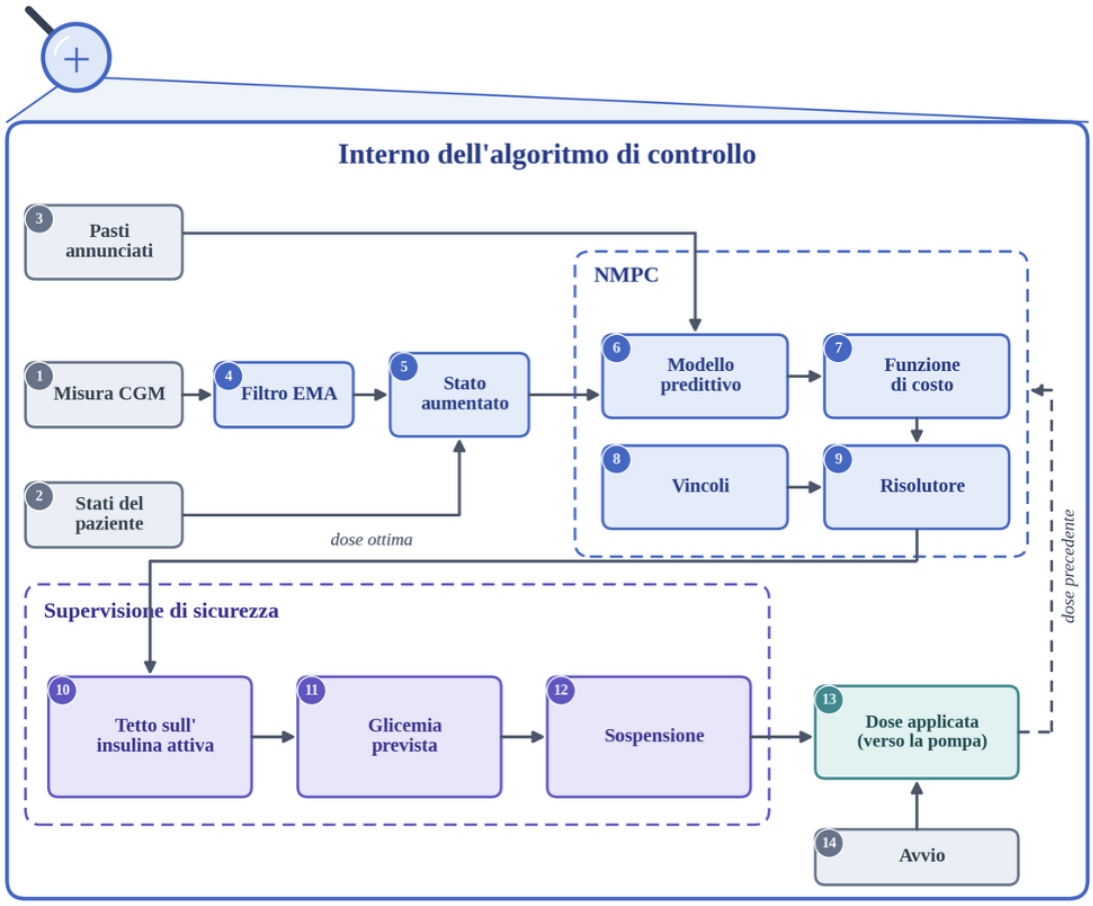

Figura 5.4: Controllore NMPC nel dettaglio con supervisione di sicurezza.

La Figura 5.4 permette una visualizzazione dettagliata dell'architettura interna al blocco "Algoritmo di controllo" presente nella Figura 5.3. Il diagramma è sviluppato secondo un flusso logico da sinistra verso destra e dall'alto verso il basso. Il sistema acquisisce tre segnali in ingresso (blocchi 1,2 e 3) e gestisce la fase di avvio iniziale tramite il blocco 14, in cui l'algoritmo NMPC risulta inattivo. I blocchi 4 e 5, invece, elaborano il segnale del sensore per definire lo stato di partenza della predizione. La determinazione del profilo di infusione ottimale è demandata all'NMPC (blocchi 6-9), la cui uscita viene validata

e corretta dal modulo di supervisione della sicurezza (blocchi 10-12). Infine, il valore definitivo della dose applicata (blocco 13) viene inviato alla pompa e, al contempo, reintrodotto nell'algoritmo NMPC come informazione sulla dose precedente per il passo di calcolo successivo. A seguire, una breve spiegazione di ciascun blocco presente nella Figura 5.4, con valori attinenti al modello implementato:

1. **Misura CGM:** segnale G_{CGM} generato dal modello del sensore tramite una dinamica del primo ordine, caratterizzata da una costante di tempo pari a 600 s. Ad ogni campionamento, alla misura viene addizionato un rumore bianco gaussiano, con deviazione standard di 8 mg/dL. L'entità del disturbo è stabilita impostando un seme fisso[8] (pari a 2026), per rendere le simulazioni riproducibili. Il segnale risultante costituisce l'unica informazione sulla glicemia accessibile al controllore.
2. **Stati del paziente:** i 9 stati del modello fisiologico, basato sulla formulazione di Hovorka con cinetica di assorbimento sottocutaneo definita da Wilinska, e lo stato della pompa insulinica sono assunti noti al controllore. La configurazione esclude la necessità di implementare un osservatore dello stato (come un filtro di Kalman[9]), semplificazione resa lecita dal contesto puramente *in silico*.
3. **Pasti annunciati:** tre pasti comunicati preventivamente al sistema: 50 g alle 08:00, 70 g alle 13:00 e 80 g alle 20:00. Il modello predittivo li elabora come perturbazioni note, assumendo un tempo massimo di assorbimento di 40 min e una frazione di biodisponibilità pari a 0,8 (80%) [1]. La quantità annunciata è inserita in forma fissa e non viene aggiornata durante la simulazione. I carboidrati effettivamente consumati differiscono da quelli nominali per un errore sull'orario (+5, -8 e +5 minuti) e sulla quantità di carboidrati (+15%, -10% e +10%), cioè 57,5 g alle 08:05, 63 g alle 12:52 e 88 g alle 20:05. A questi si aggiunge uno spuntino non annunciato di 40 g alle 17:00, volto a testare la capacità di risposta.
4. **Filtro EMA:** filtro esponenziale a media mobile del primo ordine $\hat{g}_k = 0{,}4 \cdot m_k + 0{,}6 \cdot \hat{g}_{k-1}$, dove m_k è il segnale grezzo, utilizzato per mitigare le componenti ad alta frequenza del rumore di misura. Il filtro è responsabile della riduzione

[8] Seme fisso: valore numerico utilizzato per inizializzare un generatore di numeri pseudocasuali, la cui impostazione garantisce che l'algoritmo generi la stessa identica sequenza di valori a ogni avvio.

[9] Filtro di Kalman: algoritmo matematico ricorsivo che stima lo stato di un sistema dinamico lineare partendo da misurazioni incerte e disturbate da rumore.

dell'ampiezza del disturbo, a scapito di un ritardo aggiuntivo di circa 7,5 minuti (per $\alpha = 0{,}4$ il ritardo medio è $(1-\alpha)/\alpha \cdot Ts = 1{,}5 \cdot 5 = 7{,}5$), che si somma alla latenza caratteristica del sensore.

5. **Stato aumentato:** vettore di 12 componenti, di cui 9 sono gli stati fisiologici, ai quali si aggiungono lo stato della pompa insulinica, il segnale CGM filtrato e la variabile del tempo assoluto. Il segnale filtrato sostituisce lo stato associato al sensore, mentre il tempo permette di mappare temporalmente i pasti annunciati che ricadono all'interno dell'orizzonte di predizione.
6. **Modello predittivo:** modello glucosio-insulina di Hovorka con la cinetica insulinica di Wilinska, a cui si aggiungono una pompa insulinica (costante di tempo 60 s) e il sensore CGM (600 s). L'integrazione numerica delle equazioni differenziali non lineari è affidata a un algoritmo di Runge-Kutta del quarto ordine (RK4) con passo di campionamento interno di 60 s, applicato su un intervallo di controllo macroscopico pari a 5 minuti.
7. **Funzione di costo:** strutturata come somma di tre termini quadratici e di un termine di rilassamento sui vincoli di uscita, associato a un peso di 10^4. Nello specifico, i contributi quadratici penalizzano lo scostamento della glicemia predetta, rispetto al valore di riferimento costante di 110 mg/dL (peso 300), la dose (peso 1) e la variazione della dose tra due azioni di controllo consecutive (peso 20). I pesi vengono applicati dopo la normalizzazione delle variabili, mediante i rispettivi valori di scala.
8. **Vincoli:** definiti per ragioni di sicurezza fisiologica. La limitazione imposta sulla dose definisce un range tra 0 U/h e 6 U/h (da 0 mU/s a 1,67 mU/s). Per quanto concerne la variazione della dose tra due campionamenti successivi, essa è vincolata a +12% del valore massimo (0,72 U/h) e -8% (0,48 U/h). Infine, la concentrazione ematica di glucosio è limitata tra 70 mg/dL e 180 mg/dL (vincolo morbido). Le violazioni sono regolate tramite una penalizzazione asimmetrica, definita dai parametri ECR[10](Equal Concern for Relaxation), in cui un valore più alto rende il vincolo più morbido. Dunque, il limite superiore (ECR = 5) è più tollerante, rispetto a quello inferiore (ECR = 1). Ciò consente una moderata tolleranza

[10] ECR: coefficiente che, per ciascun vincolo morbido, scala la variabile di rilassamento condivisa dal problema di ottimizzazione; un valore nullo identifica un vincolo rigido, mentre valori maggiori corrispondono a vincoli più facilmente violabili [3].

per le iperglicemie postprandiali, ma penalizza severamente le derive verso l'ipoglicemia.

9. **Risolutore:** sfrutta la linearizzazione adattiva. Ciò implica che ad ogni campionamento, il modello non lineare viene linearizzato attorno allo stato corrente, calcolando numericamente le matrici Jacobiane. In questo modo, il problema viene ricondotto ad una formulazione quadratica vincolata (QP). L'orizzonte di predizione è di 36 passi (3 ore), quello di controllo di 6 passi (30 minuti), il periodo di campionamento di 300 s. Sulla base del principio dell'orizzonte mobile, solo il primo elemento della sequenza ottima (la dose ottima) passa al blocco successivo.
10. **Tetto sull'insulina attiva:** l'insulina ancora attiva (IOB) è calcolata come convoluzione delle dosi precedentemente somministrate, con una curva di attività esponenziale (durata complessiva di 300 min e picco a 75 min). La massima velocità di infusione è $(IOB_{max} - IOB)/0{,}5\ h$, con il limite IOB_{max} che varia linearmente in funzione dello stato metabolico. Il parametro assume un valore di 6 U per glicemie fino a 110 mg/dL e cresce fino a 8,5 U, a fronte di valori pari a 200 mg/dL, consentendo correzioni più energiche esclusivamente in condizioni di iperglicemia evidente.
11. **Glicemia prevista:** una stima a breve termine della glicemia a 20 minuti ($\hat{G}$) viene ottenuta mediante estrapolazione lineare basata sull'andamento riscontrato negli ultimi 30 minuti: $\hat{G} = G + (20/30) \cdot (G - G_{k-6})$. La quantità di dose eccedente la basale di riferimento (1,7 U/h) viene ridotta solo quando la glicemia è in discesa, scalandola linearmente a zero tra $\hat{G}$ = 170 mg/dL e $\hat{G}$ = 110 mg/dL. L'intera dose, invece, è scalata linearmente a zero tra Ĝ = 95 mg/dL e Ĝ = 70 mg/dL.
12. **Sospensione:** se il segnale CGM filtrato è inferiore a 80 mg/dL, la dose è posta a zero. Questo blocco rappresenta l'ultima barriera contro l'ipoglicemia.
13. **Dose applicata:** dose finale, compresa tra 0 U/h e 6 U/h, inviata alla pompa. Memorizzata come dose precedente (retroazione tratteggiata), è utilizzata dal vincolo di variazione al passo successivo e memorizzata nel registro storico delle dosi, su cui è eseguito il calcolo dell'insulina attiva.
14. **Avvio:** nei primi 15 minuti della simulazione (tre campionamenti), l'NMPC è escluso e la dose è fissata a 0,9 U/h, valore iniziale.

Capitolo 6

Risultati

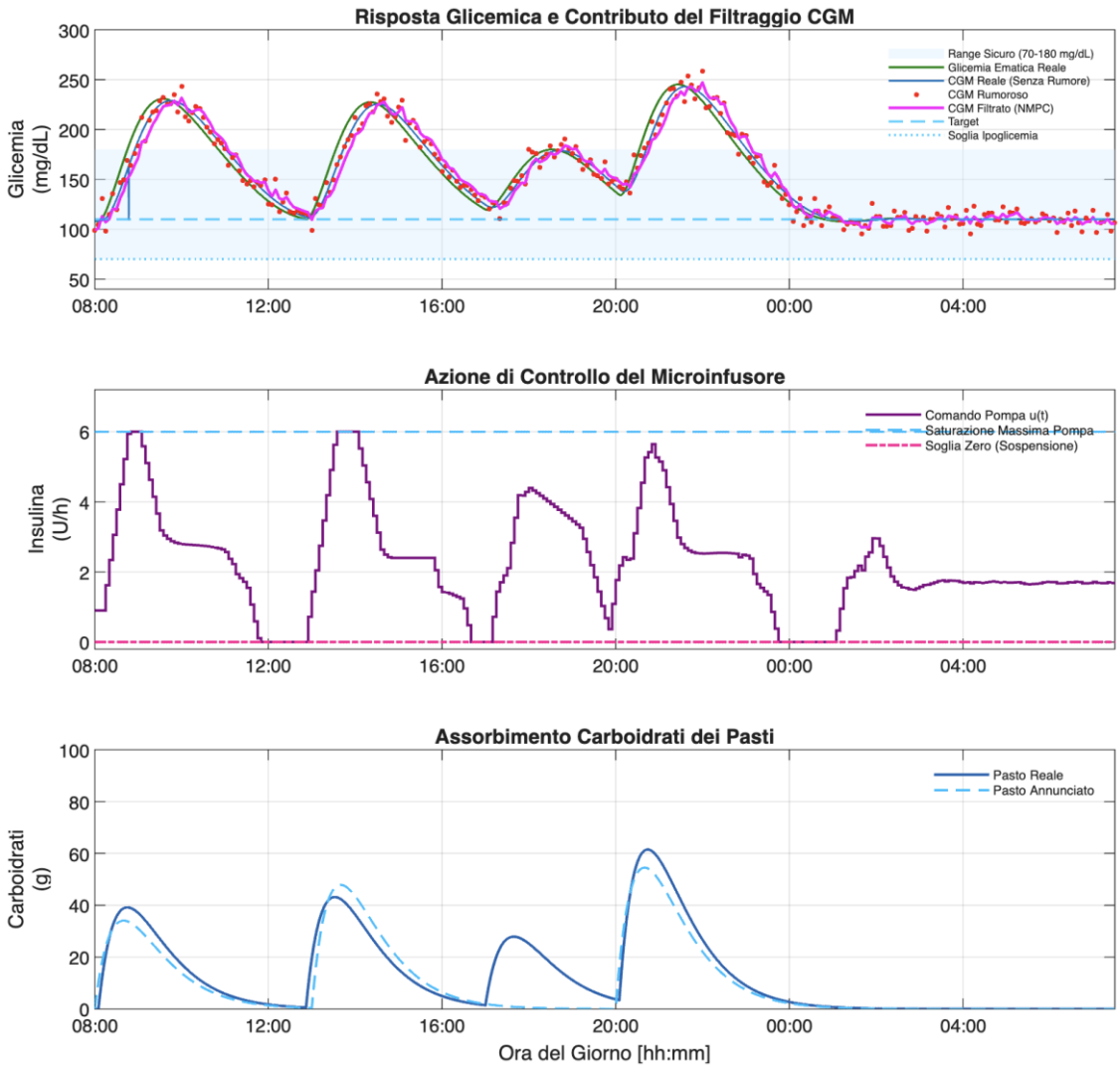

Figura 6.1: Andamento della glicemia, comando di infusione e carboidrati assunti.

6.1 Prestazioni del sistema

Con l'intento di valutare l'efficacia dell'NMPC, è stata condotta una simulazione della durata di circa 24 ore, dalle 08:00 alle 08:00 del giorno seguente. I risultati sono strutturati in un grafico a tre pannelli complementari.

6.1.1 Risposta glicemica e filtraggio del segnale CGM

Il pannello superiore mostra la dinamica della concentrazione di glucosio nel sangue [mg/dL]. Il profilo della glicemia ematica reale (linea verde) è posto a paragone con la traccia ideale del sensore glicemico continuo senza rumore (linea blu), con le misurazioni affette da rumore stocastico (punti rossi) e con l'output filtrato dal controllore NMPC (linea fucsia). L'area in azzurro chiaro delimita l'intervallo glicemico sicuro (70-180 mg/dL), allo scopo di evidenziare a livello visivo il mantenimento della variabile controllata, rispetto al valore target e alla soglia critica di ipoglicemia.

In tutti i pasti la glicemia mostra un picco postprandiale, seguito dal rientro verso il riferimento, senza undershoot. Si registrano picchi di circa 230 mg/dL in corrispondenza della fase postprandiale della colazione (intorno alle 09:45) e del pranzo (circa le 14:15). Valori inferiori, pari a 180 mg/dL, si osservano dopo lo spuntino non annunciato, mentre il picco massimo di 245 mg/dL si manifesta a valle della cena (intorno alle 21:45). La glicemia non scende mai sotto i 105 mg/dL, per cui non si verificano episodi di ipoglicemia. Infine, nelle ore notturne dopo circa le 02:00, la curva si stabilizza attorno al riferimento di 110 mg/dL.

Per quanto riguarda la misura, i campioni rumorosi del CGM si disperdono intorno al segnale reale fino a circa ±20 mg/dL, in accordo con la deviazione standard di 8 mg/dL imposta, mentre il segnale filtrato risulta più regolare. Il confronto tra la glicemia ematica e il segnale del sensore evidenzia un ritardo di circa 10-15 minuti, dovuto alla dinamica interstiziale, al quale il filtro aggiunge circa 7,5 minuti.

6.1.2 Azione di controllo del microinfusore

Il pannello centrale rappresenta la variabile manipolata dal controllore, cioè la velocità di infusione della pompa di insulina espressa in unità all'ora (U/h, linea viola). Nel grafico sono marcati i vincoli fisici e operativi del sistema, come il limite inferiore di spegnimento dell'erogazione (soglia zero) e la soglia di saturazione massima del dispositivo.

L’azione di controllo segue un andamento ricorrente, sincronizzato con la somministrazione dei pasti. In corrispondenza di ciascun pasto annunciato, la velocità di infusione cresce, con andamento progressivo, a partire dal valore basale. Nello specifico, il profilo temporale della variabile di controllo mostra come l’algoritmo eroga una velocità di infusione massima pari a 6 U/h nella fase postprandiale della colazione e del pranzo, mentre si attesta su un picco inferiore, pari a 5,6 U/h, in risposta alla cena. In seguito al picco ematico l’infusione decresce, fino a raggiungere un livello intermedio compreso tra 2,4 U/h e 2,8 U/h. Nel momento in cui la glicemia si approssima al valore di riferimento, il controllore riduce ulteriormente l’erogazione, fino alla completa sospensione dell’infusione. Il comportamento delineato determina quattro intervalli di sospensione totale del farmaco, localizzati rispettivamente nelle fasi preprandiale, prespuntino, precena e nella tarda serata. Infine, durante il periodo notturno, la velocità di infusione si stabilizza intorno a un valore medio di 1,7 U/h, che coincide con la velocità basale nominale impostata nei vincoli di sicurezza del sistema.

6.1.3 Profilo dei carboidrati

Il pannello inferiore delinea il disturbo esterno introdotto dall’assorbimento dei carboidrati espressi in grammi. Il grafico distingue il profilo reale dei carboidrati consumati (quattro pasti totali, linea continua), che include lo spuntino non dichiarato delle ore 17:00, da quello dei pasti annunciati all’algoritmo (tre pasti totali, linea tratteggiata). I pasti reali differiscono da quelli forniti per un errore sull'orario (+5, -8 e +5 minuti rispettivamente per colazione, pranzo e cena) e sulla quantità di carboidrati (+15%, -10% e +10%), così da riprodurre le imprecisioni tipiche della stima da parte del paziente.

Lo spuntino non annunciato produce una risposta diversa. Il controllore non dispone di alcuna informazione anticipatoria, per cui si limita a reagire quando il sensore rileva l’aumento della glicemia. L'infusione raggiunge un massimo di circa 4,4 U/h, senza saturazione, e la glicemia resta entro circa 180 mg/dL, un valore inferiore a quello dei pasti annunciati, conseguenza diretta della minore quantità di carboidrati (40 g).

6.2 Considerazioni

L’analisi dei risultati è coerente con la fattibilità della strategia NMPC nello scenario presentato. Il controllore riesce a gestire il rumore di misura, gli errori sull’entità e sull’orario

dei pasti, incluso uno spuntino non dichiarato, mantenendo come priorità clinica l'assenza di eventi ipoglicemici. Questo comportamento prudente è legato alle caratteristiche dell'algoritmo predittivo, ma comporta alcuni compromessi nella risposta dinamica del sistema.

Il vantaggio atteso di un approccio predittivo rispetto a un controllore puramente reattivo (Capitolo 3) risiede nella capacità di anticipare gli effetti dell'insulina precedentemente somministrata, riducendo il rischio di ipoglicemia. Il sistema monitora la curva glicemica e la riconduce tempestivamente verso il setpoint, avvalendosi anche della sospensione totale dell'infusione nei momenti di transizione più critici. Con l'ausilio della conoscenza dell'inerzia dell'insulina già somministrata, l'algoritmo riduce o interrompe l'erogazione prima che la curva raggiunga il valore target, evitando pericolose sovracorrezioni. Un esempio della capacità di memoria si osserva nella risposta al pasto serale. Nonostante il carico di carboidrati sia maggiore, il picco di infusione (5,6 U/h) è inferiore a quello di colazione e pranzo (6 U/h). Ciò è coerente con la presenza di insulina residua dopo lo spuntino delle 17:00, di cui il controllore tiene conto attraverso la predizione e il tetto sull'insulina attiva, evitando un accumulo non desiderato.

Il compromesso necessario a garantire la sicurezza del paziente contro gli eventi ipoglicemici è l'accettazione di un'iperglicemia transitoria nella fase postprandiale. Tale fenomeno non indica un malfunzionamento, ma l'effetto combinato di tre determinanti fisiche e algoritmiche. In primo luogo, la latenza fisiologica, cioè il ritardo con cui l'insulina somministrata per via sottocutanea raggiunge il plasma, che impedisce di annullare completamente la velocità di incremento iniziale della glicemia. In secondo luogo, i limiti fisici del microinfusore sulla massima velocità di variazione del flusso (*slew rate*) e quella di erogazione saturano l'azione di controllo, rallentando la risposta rispetto a un bolo tradizionale. Infine, la logica di barriera dell'algoritmo, cioè le funzioni di costo e i vincoli di sicurezza, penalizza in modo asimmetrico e severo ogni traiettoria predetta che si avvicini alla soglia minima di glucosio. L'attenuazione del picco iperglicemico è subordinata alla riduzione del rischio di ipoglicemia. Un ulteriore abbattimento di tale picco richiederebbe di restringere i margini di sicurezza, aumentando la vulnerabilità del paziente.

Dal punto di vista dell'implementazione digitale, l'azione di controllo calcolata dall'NMPC non è applicata come segnale continuo, ma è discretizzata in una sequenza di microinfusioni periodiche che generano un profilo di erogazione a gradini. Questa scelta

è compatibile, in linea di principio, con le modalità di erogazione dei microinfusori commerciali, aspetto importante per un eventuale trasferimento tecnologico.

6.3 Prestazioni del sistema di controllo

Per valutare la capacità del controllore di adattarsi a condizioni diverse da quella nominale sono state eseguite cinque ulteriori simulazioni di circa 24 ore. In ciascuna delle prime quattro, la modifica riguarda una sola condizione rispetto allo scenario di riferimento, mentre nella quinta tutte le modifiche sono applicate insieme. Le impostazioni del controllore, il rumore di misura e il modello usato per la predizione restano invariati. Gli scenari variano gli ingressi (pasti) e il peso del paziente, ma non introducono incertezza sul modello, che costituirebbe un ulteriore sviluppo (paragrafo 7.2).

6.3.1 Prima simulazione

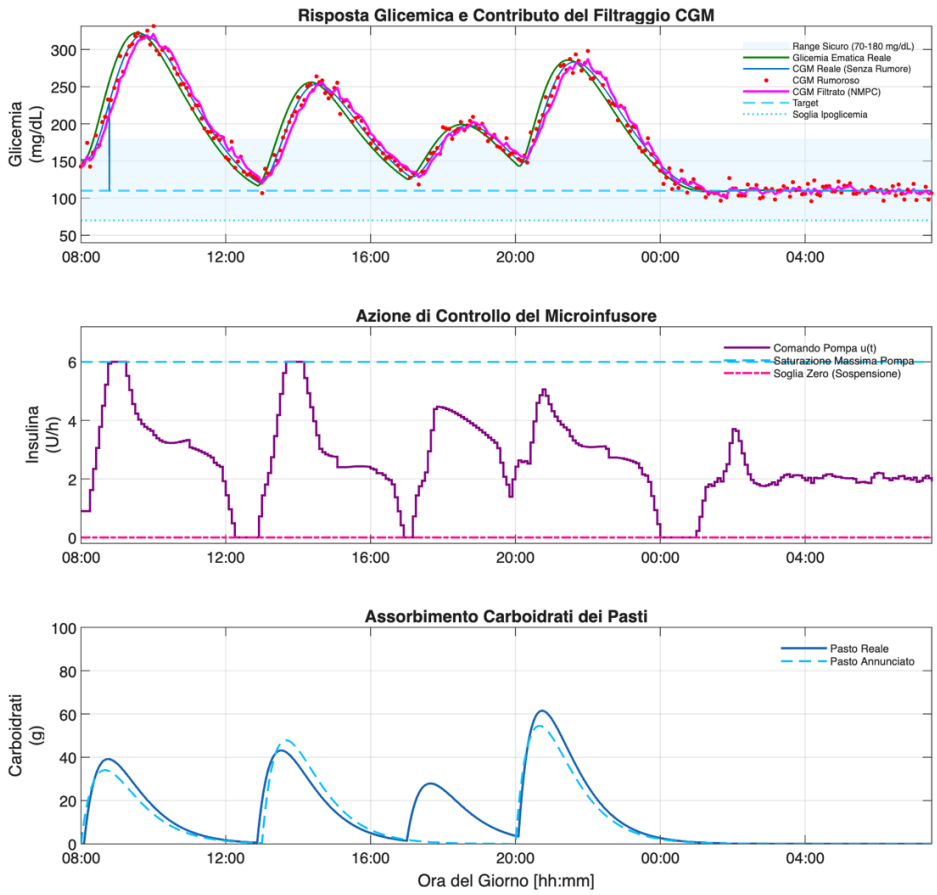

Figura 6.3.1: Paziente di 50 kg.

Descrizione. Il peso corporeo del paziente simulato è ridotto da 70 kg a 50 kg, con conseguente riduzione del volume di distribuzione del glucosio ($V_G = 0{,}16 \cdot$ peso, cioè 8 L

invece di 11,2 L). Le quantità di carboidrati e le impostazioni del controllore restano invariate.

Osservazioni. A parità di carboidrati, trattandosi di un minor volume di distribuzione, le escursioni glicemiche sono amplificate. I picchi raggiungono il valore di circa 320 mg/dL dopo la colazione, 255 mg/dL dopo il pranzo, 200 mg/dL dopo lo spuntino e 285 mg/dL dopo la cena, contro i 230, 230, 180 mg/dL e 245 mg/dL dello scenario di riferimento. La dose erogata si attesta al massimo consentito di 6 U/h, a seguito della colazione e del pranzo. Il controllore sospende l'erogazione quando la glicemia si avvicina al riferimento, al fine di evitare episodi di ipoglicemia (minimo di circa 105 mg/dL). Nelle ore notturne la glicemia si stabilizza attorno a 110 mg/dL. Il risultato mostra la capacità del sistema di regolare in sicurezza pazienti caratterizzati da una differente risposta metabolica, correlata al peso di ciascuno, integrando le misurazioni del sensore nella legge di controllo dell'infusione.

6.3.2 Seconda simulazione

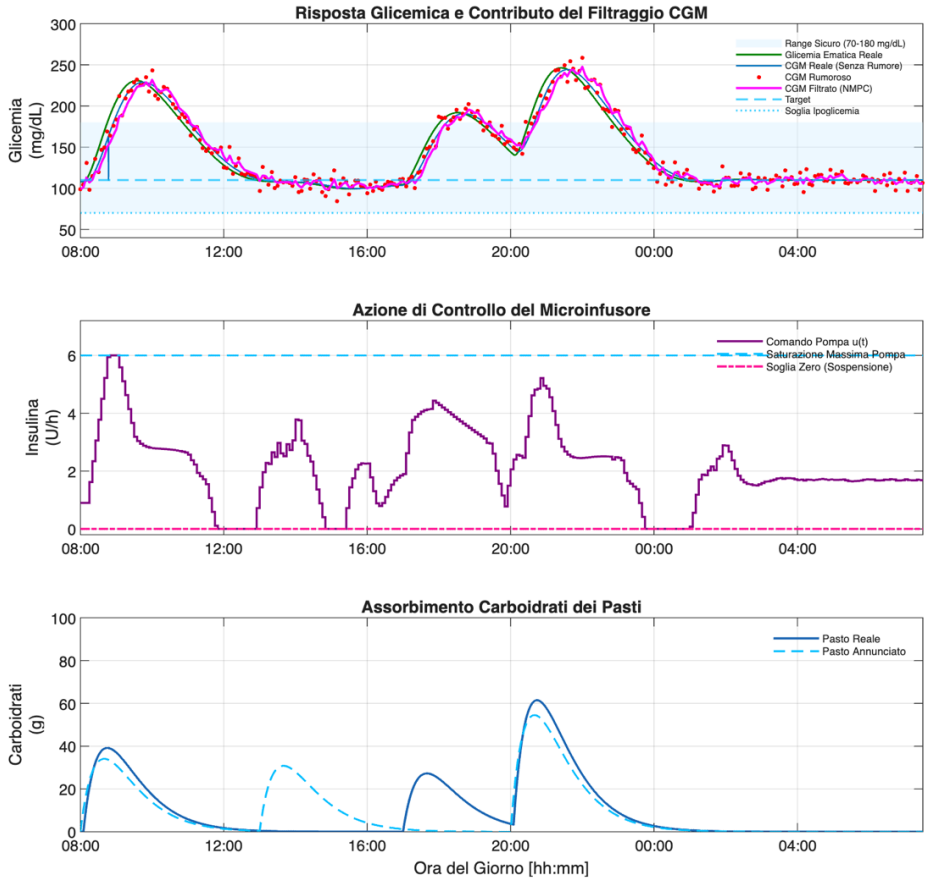

Figura 6.3.2: Pranzo annunciato ma non effettuato.

Descrizione. Il sistema riceve l'annuncio di un carico di carboidrati corrispondenti al pranzo delle ore 13:00, ma il paziente non assume questo tipo di nutrienti.

Osservazioni. In assenza dell'apporto glucidico atteso, la glicemia non aumenta dopo le 13:00, bensì permane nell'intervallo definito tra 105 mg/dL e 115 mg/dL, fino allo spuntino delle 17:00. Sulla base della segnalazione ricevuta, il controllore incrementa gradualmente la velocità di infusione, fino a raggiungere circa 2,4 U/h, contro l'erogazione a 6 U/h propria del pranzo, nel caso in cui quest'ultimo venga realmente consumato. Gli eventuali fenomeni di calo glicemico vengono contrastati, grazie al supporto di algoritmi di predizione glicemica e di protocolli di sicurezza dedicati, i quali operano in sinergia per limitarne l'entità e la gravità. Tuttavia, lo scenario evidenzia una criticità tipica dei sistemi ibridi, in quanto un annuncio errato induce l'erogazione non necessaria, aumentando l'insulina attiva rispetto ai carboidrati effettivamente assunti.

6.3.3 Terza simulazione

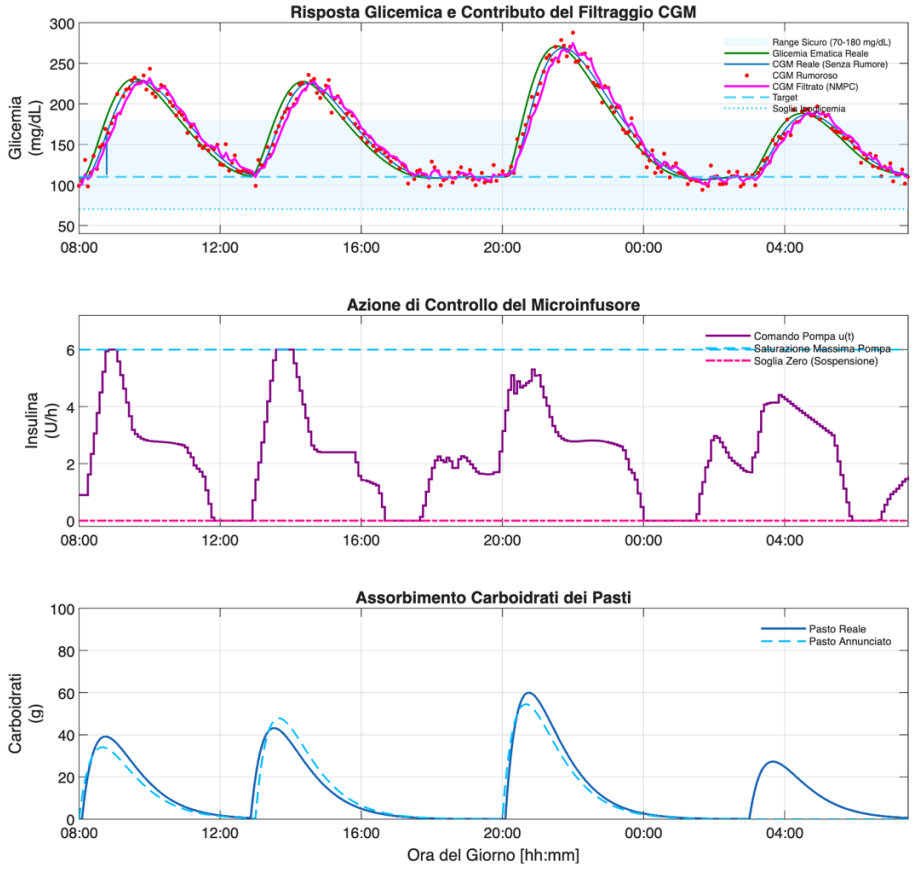

Figura 6.3.3: Spuntino non annunciato alle ore 03:00.

Descrizione. Lo spuntino non annunciato, 40 g di carboidrati, è traslato dalle 17:00 alle 03:00 del mattino seguente, mentre gli altri pasti restano invariati.

Osservazioni. Il controllore, privo di informazioni anticipatorie, reagisce all'incremento rilevato dal sensore. L'infusione aumenta fino a circa 4,4 U/h e la glicemia raggiunge un picco di circa 190 mg/dL intorno alle 04:30, per poi riavvicinarsi al riferimento entro la fine della simulazione, evitando crisi ipoglicemiche. L'evento è gestito in modo efficace anche nelle ore notturne, mantenendo una condizione di glicemia stabile, tramite un'infusione basale. Inoltre, l'assenza dello spuntino pomeridiano causa la necessità di un'infusione serale più consistente. Il picco glicemico scaturito dalla cena sale a circa 270 mg/dL, contro i 245 mg/dL dello scenario originale.

6.3.4 Quarta simulazione

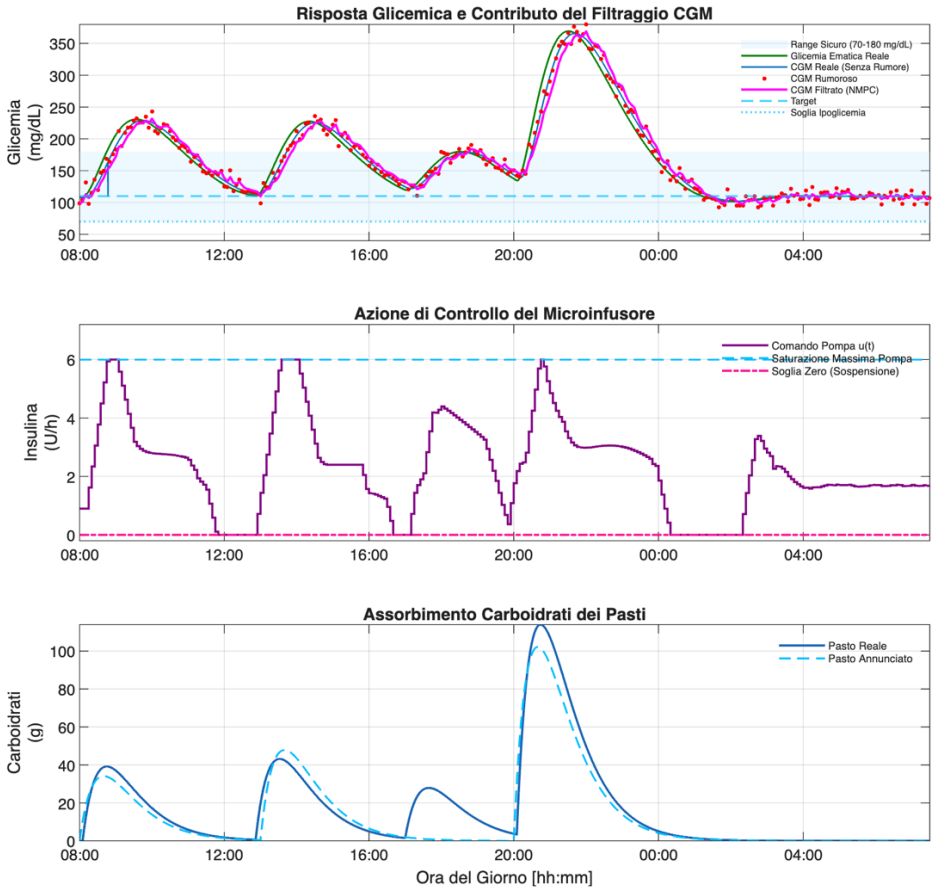

Figura 6.3.4: Aumento drastico dei carboidrati a cena.

Descrizione. La quantità di carboidrati dell'ultimo pasto è circa raddoppiata rispetto allo scenario di riferimento. L'errore del 10%, che discosta la quantità assunta da quella dichiarata, è mantenuto. La situazione delineata è tra le più estreme.

Osservazioni. La glicemia raggiunge un picco di circa 365 mg/dL intorno alle 22:00. In questo caso, il microinfusore satura anche in risposta al pasto serale. La glicemia si

riassesta sul valore di riferimento entro circa le 02:00 e si mantiene stabile fino alla fine della simulazione. La fase acuta, molto superiore a quella dello scenario di riferimento, si genera a seguito delle priorità di sicurezza e del limite di 6 U/h, proprio della pompa insulinica.

6.3.5 Quinta simulazione

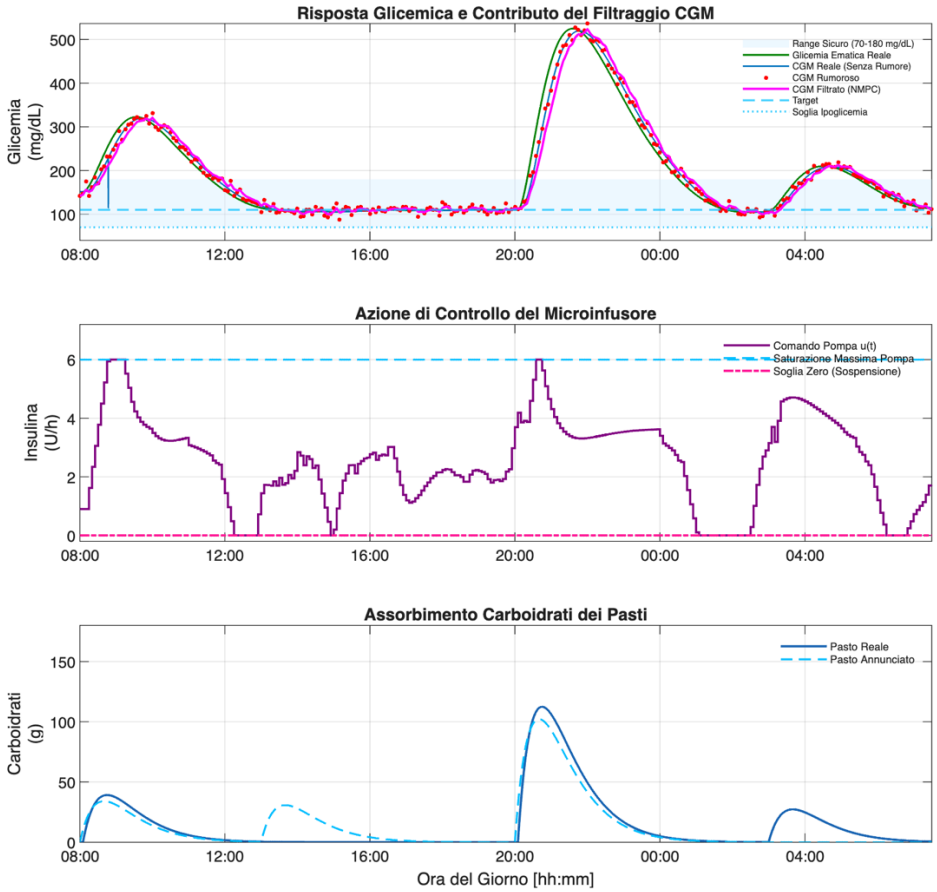

Figura 6.3.5: Combinazione delle modifiche apportate in precedenza.

Descrizione. La simulazione considera nel complesso le variazioni precedenti: paziente di 50 kg, pranzo annunciato ma non consumato, spuntino notturno non annunciato alle 3:00 e cena molto abbondante.

Osservazioni. Si configura come lo scenario a maggior grado di complessità. Dopo una colazione con picco di circa 320 mg/dL, la glicemia si presenta contenuta attorno a 110 mg/dL dal primo pomeriggio fino alla cena, nonostante l'annuncio del pranzo non consumato. A seguito della cena, la curva glicemica raggiunge circa i 520 mg/dL intorno alle 22:00, con l'infusione che satura a 6 U/h, e converge verso il riferimento in circa 4-5 ore. L'ultimo evento è lo spuntino delle 03:00, il quale produce un ulteriore picco di circa 210

mg/dL, riassorbito prima del pasto successivo. Non sono presenti ipoglicemie, mentre l'iperglicemia marcata e prolungata, conseguenza diretta della cena, non sarebbe clinicamente accettabile. Lo scenario rappresenta una situazione limite in cui, sotto stress multipli e simultanei, la sicurezza è privilegiata rispetto al contenimento dei picchi, essendo l'ipoglicemia più pericolosa nell'immediato.

6.4 Analisi complessiva

Nel complesso, le simulazioni mostrano che il controllore NMPC mantiene un comportamento sicuro al variare delle condizioni. Nei cinque scenari simulati non si registrano episodi di ipoglicemia e la glicemia rientra verso il riferimento dopo i disturbi, anche nel caso di sovrapposizione di questi ultimi. Le differenze riguardano l'entità dei picchi postprandiali, da circa 230 mg/dL nello scenario di riferimento, fino a circa 520 mg/dL nella combinazione più severa. Il divario dipende dalla quantità di carboidrati, dal volume di distribuzione e dai limiti del microinfusore, nonché dalla supervisione. Inoltre, dato che il modello del controllore coincide con quello del paziente, i risultati mostrano l'adattabilità alle perturbazioni degli ingressi e non la robustezza all'incertezza sul modello (paragrafo 7.2).

La risposta grafica alla modifica del pranzo annunciato ma non consumato evidenzia, come accennato, un limite strutturale dei sistemi ibridi. L'efficacia della predizione dipende dalla correttezza dell'informazione fornita dall'utente, infatti un annuncio errato può indurre l'erogazione di insulina non necessaria, che il controllore riesce a contenere solo grazie alla componente reattiva e alle logiche di sicurezza. Il fattore umano è dunque una delle principali fonti di disturbo nei sistemi ibridi. I sistemi *fully closed-loop*, escludendo la necessità dell'annuncio (paragrafi 3.7.2 e 7.3), mirano a superare questa dipendenza.

Capitolo 7

Ricerca e sviluppi futuri

I risultati del Capitolo 6 si riferiscono a un paziente simulato descritto tramite lo stesso modello usato dal controllore, con parametri costanti e stato noto. Scenari come la variazione del peso o dei pasti non introducono incertezza sul modello. Questo capitolo vuole fornire una panoramica degli sviluppi che permetterebbero di superare le semplificazioni del paragrafo 5.2 e di estendere il lavoro. Gli ambiti trattati includono l'adattamento dei parametri, affiancato dalla stima dello stato, le popolazioni virtuali, la gestione dei pasti e dell'esercizio fisico, nonché l'analisi del sensore, supportata dal tema fondamentale della sicurezza. Trovano spazio l'implementazione in tempo reale, i sistemi a doppio ormone e, per finire, la validazione clinica.

7.1 Adattamento dei parametri e stima dello stato

Nella pratica la risposta all'insulina varia sia tra soggetti diversi, che nello stesso soggetto. Tramite un'analisi accurata dei dati raccolti durante il controllo a circuito chiuso, Kanderian et al. [9] hanno identificato i profili metabolici diurni, a dimostrazione del fatto che la sensibilità insulinica non è costante nel corso della giornata. Un modello a parametri fissi tende a peggiorare le proprie previsioni, dal momento in cui la condizione del paziente si allontana da quella di taratura.

Una prima direzione consiste nel reintrodurre l'adattamento dei parametri ad ogni passo, come nel controllore di riferimento (paragrafo 5.1.1) [1]. In alternativa, è possibile

ricorrere a strategie di identificazione ricorsiva del modello a partire dai dati del sensore, ad esempio quelle proposte da Eren-Oruklu et al. [10]. La verifica consisterebbe nel misurare quanto l'adattamento riduce l'errore di predizione, in scenari con sensibilità insulinica variabile durante la giornata.

In parallelo, l'ipotesi di stato noto andrebbe sostituita da un osservatore. A tal fine, è possibile adottare il filtro di Kalman esteso ai sistemi dinamici non lineari e la stima a orizzonte mobile (*moving horizon estimation*). Tramite queste tecniche si ricostruiscono gli stati non misurabili, come l'insulina nei compartimenti sottocutanei e le azioni insuliniche remote, a partire dal solo segnale del sensore. Infine, il confronto con il caso a stato noto permetterebbe di identificare il degrado dovuto all'incertezza, conseguenza diretta dell'approssimazione.

7.2 Popolazioni virtuali e confronto con altre strategie

Nelle simulazioni svolte, è noto che il paziente e il modello del controllore condividono equazioni e parametri. Di conseguenza, il controllore conosce il sistema che regola, per cui la robustezza all'incertezza sul modello non è valutabile. In letteratura, il problema viene affrontato mediante l'uso di simulatori che rappresentano popolazioni di soggetti virtuali con parametri distribuiti. La piattaforma più diffusa è l'ambiente virtuale UVA/Padova [11], accettata dall'autorità regolatoria statunitense (FDA) come alternativa valida ad alcune sperimentazioni precliniche effettuate su animali. Magni et al. [12] si sono serviti di questo strumento per valutare un controllore MPC su modelli biologici digitali. Un primo approccio, più accessibile, consiste nel perturbare i parametri del paziente simulato, quali la sensibilità insulinica, il tempo di assorbimento e il volume di distribuzione. Il modello del controllore permane e la simulazione viene ripetuta su un numero elevato di soggetti.

Su tali coorti, a parità di condizioni cliniche, le prestazioni del controllore possono essere poste a confronto sia con la terapia convenzionale in boli, sia con un controllore di tipo PID (Capitolo 3). Steil et al. [13] hanno verificato la fattibilità dell'automazione dell'insulina con un PID, mentre Pinsker et al. [14], in uno studio clinico incrociato, hanno messo a paragone direttamente un algoritmo MPC e uno PID. Il confronto andrebbe condotto con le metriche indicate dal consenso internazionale sull'interpretazione dei dati

CGM [15]: tempo nell'intervallo 70-180 mg/dL, tempo sotto 70 e sotto 54 mg/dL, tempo sopra 180 e sopra 250 mg/dL e coefficiente di variazione.
Infine, un'analisi di sensibilità su orizzonti, pesi e vincolo sulla salita della dose permetterebbe di individuare il miglior compromesso tra contenimento dei picchi postprandiali e sicurezza (paragrafo 6.2). Nel medesimo studio, si dovrebbe sostituire il riferimento costante di 110 mg/dL con la traiettoria a target mobile del controllore originale (paragrafo 5.1.2), per verificare se, nel concreto, il rischio di sovracorrezione viene ridotto.

7.3 Gestione dei pasti e architettura *fully closed-loop*

L'implementazione sviluppata prevede la pianificazione di pasti statici all'interno del modello predittivo. Tali annunci non vengono aggiornati dinamicamente nel corso della simulazione. Di conseguenza, eventuali pasti non dichiarati vengono gestiti solo per retroazione (paragrafo 6.3). Un primo sviluppo consiste nel rendere l'annuncio un ingresso in tempo reale, con la possibilità di inserire, correggere o annullare un pasto, e nel valutare l'effetto di errori sistematici crescenti sulla quantità di carboidrati e sull'orario.

Sul versante opposto si colloca il sistema *fully closed-loop*, che non richiede alcun annuncio. Weinzimer et al. [16] hanno confrontato, in pazienti pediatrici, un controllo completamente automatico con uno semiautomatico, caratterizzato dal bolo prepasto. Nel primo caso i picchi glicemici postprandiali sono risultati più elevati, a conferma del costo in termini di prestazioni dell'assenza di informazione anticipatoria. Al fine di ridurre il ritardo di reazione sono stati proposti algoritmi di rilevamento del pasto, a partire dal solo segnale del sensore [17], e controllori adattativi multivariabili che non richiedono l'annuncio di pasti o attività [18]. Rimuovere i pasti dal modello predittivo, permetterebbe di confrontare direttamente le due architetture nello stesso scenario.

7.4 Esercizio fisico e tecnologia indossabile

L'esercizio fisico è una delle perturbazioni più difficili da gestire. Il consenso sulla gestione dell'esercizio nel diabete di tipo 1 [19] evidenzia come tipo, intensità e durata dell'attività, influenzino in modo diverso la glicemia, con un rischio di ipoglicemia durante e dopo lo sforzo. Nel modello utilizzato l'attività fisica non è rappresentata. Una possibile estensione consiste nell'introdurre un ingresso relativo alle attività, che aumenti

la sensibilità insulinica e lo smaltimento periferico del glucosio. Il fine è di studiare il comportamento dei livelli di sicurezza, in particolare della sospensione, in condizioni di rischio. Dal punto di vista della misura, l'integrazione di dati provenienti dalla tecnologia indossabile, come i parametri cardiaci e quelli accelerometrici, può consentire di rilevare l'esercizio e di adattare l'erogazione. In questo ambito, Jacobs et al. [20] propongono, per mezzo di un algoritmo di rilevamento, la classificazione dell'intensità e il dosaggio degli ormoni.

7.5 Sensore e sicurezza

Il rumore di misura è ipotizzato di tipo bianco gaussiano[11], mentre l'errore effettivo presenta una natura più complessa, caratterizzata da autocorrelazione temporale, fenomeni di deriva[12] e bias[13] di calibrazione. Il modello presentato da Facchinetti et al. [21] descrive l'errore del sensore in modo più realistico. Il suo impiego consentirebbe di valutare la robustezza del controllore e del filtro esponenziale in condizioni più vicine a quelle reali. Inoltre, permetterebbe di produrre scenari di perdita temporanea del segnale, compressione del sensore e occlusione della pompa d'infusione.

I tre livelli di supervisione (paragrafo 5.4) sono stati tarati manualmente. Ellingsen et al. [22] hanno inserito in un MPC vincoli basati sull'insulina attiva e Patek et al. [23] hanno proposto un'architettura modulare, in cui un modulo di supervisione della sicurezza agisce sul comando del controllore. Uno sviluppo naturale è valutare il contributo di ciascun livello, attivandoli separatamente e tarandone le soglie per ottimizzazione su una popolazione virtuale, sostituendo i valori empirici con valori giustificati.

[11] Errore bianco gaussiano: segnale casuale ideale caratterizzato da una densità spettrale di potenza costante a tutte le frequenze (bianco) e da valori che seguono una distribuzione di probabilità normale (gaussiana) a media nulla.

[12] Fenomeni di deriva (o Drift): errori a lungo termine che causano una variazione graduale e progressiva delle letture del sensore nel tempo, indipendentemente dal valore misurato, spesso dovuti all'invecchiamento dei componenti o a variazioni termiche.

[13] Bias di calibrazione: errore sistematico e costante che causa uno scostamento fisso (offset) tra il valore misurato dal sensore e il valore reale della grandezza fisica, persistente fino a una nuova calibrazione.

7.6 Aspetti computazionali e implementazione in tempo reale

La linearizzazione adattiva (paragrafo 5.4) riduce il costo di calcolo rispetto alla soluzione del problema non lineare completo, ma introduce un'approssimazione. Sarebbe utile misurare il tempo di calcolo a ogni passo, confrontare tale soluzione con un MPC lineare a modello fisso e verificare il comportamento in caso di soluzione subottima. Se l'algoritmo fosse eseguito nel microinfusore o in un dispositivo separato, come uno smartphone, con comunicazione wireless, i vincoli di memoria, di consumo energetico e di affidabilità del collegamento diventerebbero parte integrante del problema.

7.7 Sistemi a doppio ormone

Nei sistemi a doppio ormone il glucagone viene infuso in presenza di ipoglicemia imminente, in aggiunta all'insulina. Russell et al. [24] hanno valutato un pancreas bionico biormonale in condizioni ambulatoriali, riportando un miglior controllo glicemico e un minor rischio di ipoglicemia, rispetto alla terapia abituale. La rassegna di Haidar [25] discute vantaggi e ostacoli di questi sistemi, tra cui la stabilità limitata del glucagone in soluzione. Nel controllore proposto, l'estensione richiederebbe un secondo ingresso di controllo e un modello della cinetica e dell'azione del glucagone, con conseguente aumento della complessità del problema di ottimizzazione.

7.8 Validazione clinica e telemedicina

Il percorso di validazione procede dalla simulazione su popolazioni virtuali a studi clinici di complessità crescente. La ricerca sui sistemi a circuito chiuso ha registrato una transizione significativa. Dalle prime validazioni cliniche supervisionate a breve termine si è passati a studi non supervisionati condotti in contesti reali (*free-living conditions*). Tauschmann et al. [26] hanno condotto uno studio randomizzato multicentrico di dodici settimane, Brown et al. [27] uno studio di sei mesi, Breton et al. [28] uno studio in bambini, e una metanalisi [29] ha raccolto le evidenze sui pazienti ambulatoriali. Un controllore come quello sviluppato dovrebbe seguire un percorso analogo prima di qualsiasi applicazione clinica.

Infine, l'integrazione con la telemedicina può rendere più efficace l’uso di questi sistemi. Lo scambio rapido di informazioni tra paziente e medico, la revisione a distanza

dei parametri e il supporto decisionale in tempo reale contribuiscono a prevenire eventi critici e a migliorare la qualità di vita. Ciò richiede l'adeguata formazione del paziente e del personale sanitario al corretto utilizzo dei dispositivi e alla gestione della grande mole di dati prodotta.

Conclusioni

L’obiettivo primario di questo studio è stato valutare la fattibilità e il comportamento, in termini di sicurezza, di un algoritmo predittivo deputato all’automazione parziale del processo decisionale nella gestione quotidiana del diabete di tipo 1. I risultati ottenuti sono coerenti con la fattibilità dell’approccio proposto. Nei cinque scenari simulati il controllore non ha prodotto episodi di ipoglicemia, anche in presenza di perturbazioni marcate, come l’errore sui pasti, lo spuntino non annunciato e la cena molto abbondante.

Il contributo più significativo non risiede nei singoli valori dei picchi glicemici, bensì nel criterio algoritmico con cui il controllore gestisce tali variazioni. Le funzioni di previsione e supervisione cooperano per ottenere una scelta costante, cioè tollerare un'iperglicemia transitoria pur di evitare l'ipoglicemia, poiché i due errori non hanno lo stesso costo clinico. L'equilibrio tra penalizzazioni asimmetriche e livelli di sicurezza definisce l'identità del progetto. Questo legame rappresenta il vincolo principale per i futuri miglioramenti, poiché la riduzione dei picchi implica una compressione dei margini di sicurezza.

La seconda evidenza emersa riguarda la centralità del ruolo del paziente all’interno del loop di controllo. Il caso del pranzo annunciato e non consumato ha mostrato che un sistema ibrido è affidabile quanto l'informazione che riceve. Finché è richiesto l'annuncio dei pasti, la persona resta parte dell'anello di controllo, mantenendo la responsabilità diretta di azioni correttive per la tutela della propria salute. La ricerca scientifica si sta attualmente direzionando verso lo sviluppo di sistemi completamente automatici (*fully closed-loop*), con l'obiettivo fondamentale di superare tale limitazione e rendere superflua la partecipazione attiva dell'utente.

In ultima analisi, va ricordato che il paziente simulato è descritto mediante il medesimo modello matematico usato dal controllore. Tale condizione approssimativa rende i risultati una verifica di fattibilità, non una dimostrazione di robustezza o di efficacia clinica. Gli sviluppi indicati nel Capitolo 7 tracciano il percorso per colmare questo divario.

In conclusione, sebbene il pancreas artificiale non rappresenti ancora una cura definitiva per il diabete, esso costituisce una promessa concreta nel panorama tecnologico biomedico. Il presente lavoro di tesi ha inteso offrire, attraverso gli strumenti metodologici propri dell'ingegneria dei sistemi, un contributo al progressivo avanzamento del percorso di ricerca.

Bibliografia

[1] R. Hovorka, V. Canonico, L.J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Orsini Federici, T.R. Pieber, H.C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, M.E. Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiological Measurement*, vol. 25, no. 4, pp. 905-920, 2004.

[2] M.E. Wilinska, L.J. Chassin, H.C. Schaller, L. Schaupp, T.R. Pieber, R. Hovorka, "Insulin kinetics in type-1 diabetes: Continuous and bolus delivery of rapid acting insulin", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 1, pp. 3-12, 2005.

[3] The MathWorks, Inc., "Model Predictive Control Toolbox". [Online]. Available: https://www.mathworks.com/help/mpc/

[4] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*, 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025. [Online]. Available: https://diabetesatlas.org

[5] M. Berger and D. Rodbard, "Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection", *Diabetes Care*, vol. 12, pp. 725-736, 1989.

[6] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P.V. Carroll, L.J. Chassin, I.J. Gowrie, N.C. Jackson, R.S. Tudor, A.M. Umpleby, R.H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT", *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 282, no. 5, pp. E992-E1007, 2002.

[7] D.C. Howey, R.R. Bowsher, R.L. Brunelle, J.R. Woodworth, "[Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: A rapidly absorbed analogue of human insulin", *Diabetes*, vol. 43, no. 3, pp. 396-402, 1994.

[8] G. Livesey, P. Wilson, J.R. Dainty, J. Brown, R. Faulks, M. Roe, T. Newman, J. Eagles, F. Mellon, R. Greenwood, "Simultaneous time-varying systemic appearance of oral and hepatic glucose in adults monitored with stable isotopes", *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 275, no. 4, pp. E717-E728, 1998.

[9] S.S. Kanderian, S. Weinzimer, G. Voskanyan, G.M. Steil, "Identification of intraday metabolic profiles during closed-loop glucose control in individuals with

type 1 diabetes", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, no. 5, pp. 1047-1057, 2009.

[10] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, D. Smith, "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes", *Journal of Process Control*, vol. 19, no. 8, pp. 1333-1346, 2009.

[11] B.P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, C. Cobelli, "In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, no. 1, pp. 44-55, 2009.

[12] L. Magni, D.M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli, "Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, no. 6, pp. 804-812, 2007.

[13] G.M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, M.F. Saad, "Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes", *Diabetes*, vol. 55, no. 12, pp. 3344-3350, 2006.

[14] J.E. Pinsker, J.B. Lee, E. Dassau, et al., "Randomized crossover comparison of personalized MPC and PID control algorithms for the artificial pancreas", *Diabetes Care*, vol. 39, no. 7, pp. 1135-1142, 2016.

[15] T. Battelino, T. Danne, R.M. Bergenstal, et al., "Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range", *Diabetes Care*, vol. 42, no. 8, pp. 1593-1603, 2019.

[16] S.A. Weinzimer, G.M. Steil, K.L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, W.V. Tamborlane, "Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas", *Diabetes Care*, vol. 31, no. 5, pp. 934-939, 2008.

[17] E. Dassau, B.W. Bequette, B.A. Buckingham, F.J. Doyle III, "Detection of a meal using continuous glucose monitoring: Implications for an artificial β-cell", *Diabetes Care*, vol. 31, no. 2, pp. 295-300, 2008.

[18] K. Turksoy, E.S. Bayrak, L. Quinn, E. Littlejohn, A. Cinar, "Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activity announcement", *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 15, no. 5, pp. 386-400, 2013.

[19] M.C. Riddell, I.W. Gallen, C.E. Smart, et al., "Exercise management in type 1 diabetes: A consensus statement", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 5, no. 5, pp. 377-390, 2017.

[20] P.G. Jacobs, N. Resalat, J. El Youssef, et al., "Incorporating an exercise detection, grading, and hormone dosing algorithm into the artificial pancreas using accelerometry and heart rate", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 9, no. 6, pp. 1175-1184, 2015.

[21] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, J.R. Castle, W.K. Ward, C. Cobelli, "Modeling the glucose sensor error", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 3, pp. 620-629, 2014.

[22] C. Ellingsen, E. Dassau, H. Zisser, et al., "Safety constraints in an artificial β-cell: An implementation of model predictive control with insulin on board", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, no. 3, pp. 536-544, 2009.

[23] S.D. Patek, L. Magni, E. Dassau, et al., "Modular closed-loop control of diabetes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 11, pp. 2986-2999, 2012.

[24] S.J. Russell, F.H. El-Khatib, M. Sinha, et al., "Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 4, pp. 313-325, 2014.

[25] A. Haidar, "The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes", *IEEE Control Systems Magazine*, vol. 36, no. 5, pp. 28-47, 2016.

[26] M. Tauschmann, H. Thabit, L. Bally, et al., "Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: A multicentre, 12-week randomised trial", *The Lancet*, vol. 392, no. 10155, pp. 1321-1329, 2018.

[27] S.A. Brown, B.P. Kovatchev, D. Raghinaru, et al., "Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes", *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 18, pp. 1707-1717, 2019.

[28] M.D. Breton, L.G. Kanapka, R.W. Beck, et al., "A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes", *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 9, pp. 836-845, 2020.

[29] E. Bekiari, K. Kitsios, H. Thabit, et al., "Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis", *BMJ*, vol. 361, p. k1310, 2018.