

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BERGAMO

Dipartimento di Ingegneria Gestionale, dell'Informazione e della Produzione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Informatica

Classe n. LM - 32

**Artificial Pancreas: approccio basato su MPC non lineare per
la regolazione automatica della glicemia in pazienti diabetici**

Tipo 1

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Ferramosca

Correlatore:

Dott. Nicola Licini

Tesi di Laurea Magistrale

Gabriele MORÈ

Matricola n. 1058401

Abstract

L'obiettivo della seguente tesi consiste nello sviluppo di un algoritmo di controllo basato sul *Model Predictive Control* (MPC) non lineare per la regolazione automatica della glicemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. Il lavoro che segue intende estendere il modello proposto da Abuin et al. [1], integrando un nuovo comportamento che descriva la dinamica della sensibilità insulinica presentata da Licini et al. [19].

Per validare l'approccio proposto è stato utilizzato il simulatore UVA/Padova, che consente di simulare l'evoluzione del sistema glucosio–insulina utilizzando diversi profili di pazienti diabetici. La strategia di controllo è stata testata su un campione di 10 pazienti virtuali, confrontando i risultati ottenuti con un controllo MPC lineare.

I risultati ottenuti indicano che l'MPC non lineare implementato consente di ridurre le escursioni iperglicemiche rispetto al controllo MPC lineare. Tuttavia, la soluzione non lineare presenta numerosi episodi di ipoglicemia, al contrario del controllo MPC lineare, che non mostra tali problematiche. Pertanto, il controllo MPC lineare si è rivelato più efficace nel contesto esaminato.

Ciononostante, questo studio conferma il potenziale del modello non lineare nel migliorare l'adattamento dell'azione di controllo in relazione alla sensibilità insulinica e fornisce una base per possibili sviluppi futuri.

Indice

Abstract	1
Indice	3
1 Introduzione	7
1.1 Diabete di tipo 1	9
1.1.1 Complicanze	10
1.1.2 Terapia	11
1.2 Pancreas artificiale	12
1.2.1 Struttura ad anello chiuso	13
1.2.2 Sensore della glicemia	14
1.2.3 Attuatori per il rilascio di insulina	14
1.2.4 Tipologie di controllo pancreas artificiale	15
1.3 Sensibilità insulinica	16
1.4 Simulatore UVA/Padova	17
1.4.1 Modello matematico	17
1.4.2 Software	20
1.5 Obiettivi	21
2 Riferimenti teorici	23
2.1 MPC	23
2.1.1 Formulazione generale	23
2.1.2 Analisi della stabilità	25
2.1.3 MPC lineare	27
2.1.4 MPC non lineare	29
2.1.5 Formulazione alternativa	31
2.2 Osservatore	32
2.2.1 Filtro di Kalman per sistemi lineari	32

2.2.2	Filtro di Kalman Esteso	34
3	Metodi	37
3.1	Modello AP lineare	37
3.1.1	Dinamica della glicemia	38
3.1.2	Dinamica di assorbimento dell’insulina	38
3.1.3	Dinamica di assorbimento dei carboidrati	39
3.1.4	Rappresentazione in spazio di stato	40
3.1.5	Vincoli	41
3.1.6	Discretizzazione del sistema lineare	42
3.1.7	Problema di ottimizzazione MPC lineare	44
3.2	Modello AP non lineare	45
3.2.1	Dinamica della glicemia	45
3.2.2	Dinamica di assorbimento dell’insulina	46
3.2.3	Dinamica di assorbimento dei carboidrati	46
3.2.4	Dinamica della sensibilità insulinica	47
3.2.5	Rappresentazione del sistema non lineare	48
3.2.6	Discretizzazione del sistema non lineare	48
3.2.7	Problema di ottimizzazione MPC non lineare	49
3.3	Implementazione problema di controllo MPC	50
3.3.1	Identificazione dei Parametri	50
3.3.2	Variabili slack	56
3.3.3	Osservatore ODO	57
4	Risultati	61
4.1	Scenari di simulazione	61
4.1.1	Confronto dei risultati	62
5	Conclusioni e sviluppi futuri	69
Bibliografia		73
A Appendice		77

A.1	Paziente 001	77
A.2	Paziente 002	79
A.3	Paziente 003	81
A.4	Paziente 004	83
A.5	Paziente 005	85
A.6	Paziente 006	87
A.7	Paziente 007	89
A.8	Paziente 008	91
A.9	Paziente 009	93
A.10	Paziente 010	95
	Elenco delle figure	97
	Elenco delle tabelle	101

1 | Introduzione

Il diabete è una patologia che si manifesta quando il pancreas non produce una quantità adeguata di insulina, l'ormone che consente l'ingresso del glucosio nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte di energia, o quando l'organismo non è in grado di utilizzarla in modo efficiente. La conseguenza principale del diabete è l'iperglicemia, ovvero un aumento dei livelli di glucosio nel sangue il quale, se non adeguatamente trattato, può portare a danni significativi a diversi sistemi corporei, in particolare ai nervi e ai vasi sanguigni. In termini generali, le persone affette da diabete presentano un rischio elevato di sviluppare complicazioni di salute, tra cui infarto, ictus e insufficienza renale. Inoltre, sperimentano una ridotta aspettativa di vita indipendentemente dall'età di insorgenza della malattia rispetto alla popolazione sana.

Il diabete si distingue in due principali categorie: il diabete di tipo 1 (T1DM) e il diabete di tipo 2 (T2DM). Il diabete di tipo 1 colpisce prevalentemente individui in età giovanile (< 20 anni) e non è prevenibile, a differenza del diabete di tipo 2, che affligge più spesso gli adulti (> 40 anni) ed è principalmente attribuibile a uno stile di vita non sano. Il trattamento principale, specialmente per il diabete di tipo 1, consiste nel monitoraggio della glicemia attraverso glucometri tradizionali o sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e nella somministrazione esogena di insulina artificiale tramite iniezioni.

Secondo la *International Diabetes Federation* (IDF), nel 2021 il 10,5% della popolazione mondiale di età compresa tra i 20 e i 79 anni, pari a circa 1 adulto su 10, era affetto da diabete, con proiezioni future in costante aumento. Entro il 2045, secondo le previsioni, si raggiungerà un totale approssimativo di 783 milioni di individui affetti da diabete, il che rappresenta un incremento del 46% rispetto al dato del 2021 [14]. Il diabete di tipo 1 (T1DM) costituisce circa il 10% dei casi di diabete, con un'incidenza particolarmente elevata tra i pazienti giovani. Secondo la *IDF*, nel 2022 si stimano circa 8,75 milioni di individui affetti da T1DM a livello globale, di cui 1,52 milioni di età compresa tra 0 e 19 anni [13]. Nel 2021, il numero di decessi tra le persone di età compresa tra i 20 e i 79 anni causati dal diabete a livello mondiale è stato di 6,7 milioni, il 32,6% dei quali

riguardava individui di età inferiore ai 60 anni. La spesa sanitaria globale per il diabete nel 2021 è stata di 966 miliardi di dollari, corrispondenti a 1.840 dollari pro capite [15]. Nonostante la sua incidenza minore, il diabete di tipo 1 rappresenta in ogni caso una grave patologia cronica; insorge tipicamente in età più giovane rispetto al diabete di tipo 2, ma condivide conseguenze significative sia a breve che a lungo termine.

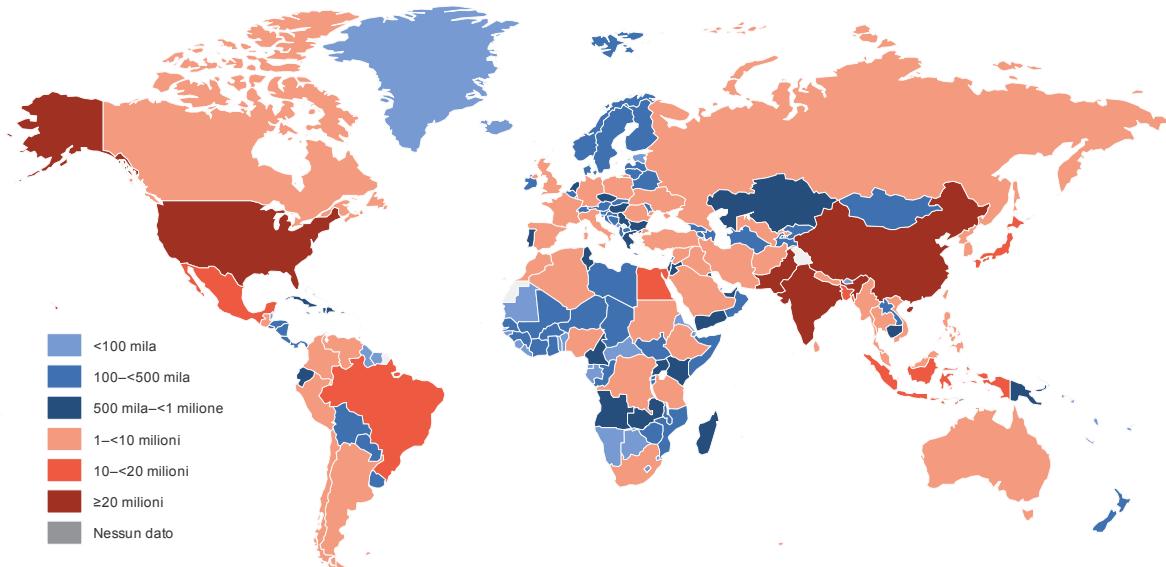


Figura 1.1: Diffusione per paese di persone affette da diabete di tipo 1 o 2 di età compresa tra i 20 e i 79 anni nel 2021 [15].

La presenza del diabete di tipo 1 nei pazienti, specialmente tra bambini e adolescenti, è associata a diversi aspetti psicosociali. I bambini provenienti da famiglie monoparentali o con un basso livello socioeconomico mostrano una maggiore propensione a ridurre la frequenza delle visite di controllo e a una gestione meno efficace della glicemia rispetto ai loro coetanei provenienti da famiglie con due genitori o con condizioni economiche più favorevoli. Inoltre, oltre il 40% degli adolescenti sperimenta un periodo di allontanamento verso il monitoraggio e il controllo della propria condizione, con un aumento della probabilità di sviluppare gravi disturbi psicologici in età adulta, come la depressione, nonché disturbi alimentari [5].

In Italia, circa 300.000 individui sono affetti da diabete di tipo 1. Ogni anno, a 12,26 bambini su 100.000 viene diagnosticato il T1DM. Attualmente, questa patologia risulta essere la malattia cronica più prevalente nell'infanzia, configurandosi come un problema emergente per la salute pubblica [16]. È stimato che la spesa pubblica per il diabete

in Italia ammonti a 20,3 miliardi di euro all'anno, considerando sia costi diretti sia indiretti [21].

Oltre alle terapie già menzionate, l'innovazione tecnologica ha introdotto nuove soluzioni sul mercato. Una di queste consiste in sistemi di infusione sottocutanea di insulina (con microinfusori e/o pompe) in combinazione con sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale e algoritmi decisionali terapeutici. La miniaturizzazione e il miglioramento delle pompe di insulina, nonché il potenziamento del monitoraggio continuo dei livelli di glucosio, hanno condotto negli anni allo sviluppo di un sistema avanzato di infusione automatico che prende il nome di *pancreas artificiale (AP)* (sez. 1.2).

1.1. Diabete di tipo 1

Il diabete di tipo 1 (T1DM) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue dovuti a una carenza di insulina, l'ormone responsabile della regolazione dei livelli di glucosio e del suo assorbimento nelle cellule come fonte di energia, dovuta alla distruzione delle cellule β pancreatiche. Nella maggior parte dei casi (70-90%), questa condizione è determinata da un'alterazione del sistema immunitario, che identifica le cellule β come estranee e genera anticorpi che le attaccano, causandone la distruzione. In una ristretta frazione di pazienti affetti dal diabete di tipo 1, non si riscontra alcuna risposta autoimmune e le cause della distruzione delle cellule β rimangono ignote. Si ipotizza che fattori genetici o ambientali, inclusi virus, possano influenzare la funzione immunitaria e innescare una risposta autoimmune contro il pancreas [17]. Attualmente, il diabete di tipo 1 non è prevenibile in senso stretto (la prevenzione in Italia consiste nella diagnosi precoce [6]) e non esiste una cura per tale patologia. L'unico intervento terapeutico disponibile consiste in somministrazioni giornaliere di insulina.

Nei bambini, i sintomi del diabete possono manifestarsi in maniera repentina e significativa, a differenza degli adolescenti e degli adulti nei quali l'insorgenza della patologia tende ad essere più graduale. In quest'ultima categoria di pazienti, l'inizio del diabete di tipo 1 è spesso erroneamente identificato come diabete di tipo 2.

I principali sintomi delle patologie includono:

- Sete intensa

- Perdita di peso rapida nonostante un aumento del senso della fame
- Stanchezza
- Dolori addominali
- Nausea e vomito
- Offuscamento della vista

La principale conseguenza della carenza di insulina è l'incapacità di regolare efficacemente i livelli di glucosio nel sangue, la quale può condurre a diverse complicanze sia a breve sia a lungo termine se non adeguatamente trattate. I valori considerati normali per la glicemia nel sangue negli adulti sono i seguenti:

- Glicemia a digiuno (pre-prandiale): 70-140 mg/dL
- Glicemia 2 ore dopo i pasti (post-prandiale): <180 mg/dL

Questi periodi formano il cosiddetto intervallo euglicemico (70-180 mg/dL).

1.1.1. Complicanze

Le principali conseguenze del diabete sono rappresentate dall'ipoglicemia e dall'iperglycemia. L'ipoglicemia si manifesta quando i livelli di glucosio nel sangue scendono al di sotto della soglia di 70 mg/dL, risultante prevalentemente da una dose eccessiva di insulina assunta erroneamente o da un'attività fisica intensa non accompagnata da un adeguato reintegro di zuccheri. In tali circostanze, se non trattata tempestivamente mediante l'assunzione di carboidrati, il paziente può subire perdita di coscienza, convulsioni e, nei casi più gravi, coma. L'iperglycemia, al contrario, si verifica quando i livelli di glucosio nel sangue eccedono i livelli massimi, principalmente a causa di una dose inadeguata di insulina assunta.

Nel breve termine, l'ipoglicemia è considerata più pericolosa rispetto all'iperglycemia, poiché comporta rischi immediati e acuti, al contrario dell'iperglycemia, la quale assume maggiore pericolosità nel lungo periodo; infatti, a causa dell'esposizione cronica a elevati livelli di glucosio, essa provoca complicanze macrovascolari e microvascolari che si sviluppano gradualmente, portando a rischi significativi e progressivi nel lungo termine.

Tra le complicanze dell'iperglycemia si include la chetoacidosi diabetica. In assenza dell'insulina necessaria, le cellule del paziente risultano incapaci di utilizzare il gluco-

sio come fonte di energia, ricorrendo quindi ai grassi, con conseguente produzione di sostanze tossiche (chetoni), inducendo il paziente in uno stato di chetoacidosi diabetica. Altri esempi di complicanze a lungo termine comprendono la retinopatia diabetica, che costituisce una delle principali cause di cecità negli adulti, la nefropatia diabetica, riconosciuta come la principale causa di insufficienza renale cronica e della necessità di dialisi, neuropatia, amputazioni e decadimento cognitivo accelerato a causa di uno stato prolungato di iperglicemia. I pazienti con diabete dimostrano un rischio elevato di sviluppo di diverse condizioni cardiovascolari, con le complicanze macrovascolari che rappresentano una delle principali cause di mortalità associata al diabete. Tra le condizioni cardiovascolari che possono emergere nei pazienti diabetici si includono aterosclerosi, insufficienza cardiaca e ipertensione.

Generalmente, lo sviluppo del diabete in giovane età (circa 20 anni) comporta una riduzione dell'aspettativa di vita di circa 12 anni [17].

1.1.2. Terapia

Il trattamento dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 si basa su iniezioni di insulina, abbinate a regimi alimentari e programmi di attività fisica che il paziente deve seguire. Per replicare la secrezione fisiologica nelle persone con diabete di tipo 1, si distinguono due tipologie di iniezione: basale e bolo. L'insulina basale è progettata per fornire una copertura insulinica costante e di fondo durante l'intera giornata e la notte, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Questo tipo di iniezione aiuta a mantenere stabili i livelli di glucosio nel sangue tra i pasti e durante il sonno. Il bolo di insulina, invece, è una dose di insulina a rapida azione utilizzata per gestire l'aumento dei livelli di glucosio nel sangue dopo i pasti. Viene generalmente somministrato prima del pasto per aiutare il corpo a metabolizzare i carboidrati contenuti nel cibo e per prevenire i picchi glicemici.

Sono disponibili diverse tipologie di insulina sul mercato, ciascuna con differente durata di azione. Le insuline ad azione rapida, come l'insulina *lispro*, l'*aspert* e l'insulina *glulisina*, iniziano a fare effetto entro circa 15 minuti, raggiungono il picco entro 1-2 ore e hanno una durata d'azione di circa 4 ore. Queste tipologie di insulina vengono utilizzate come boli prima di ogni pasto. Per quanto riguarda le insuline a rilascio lento, le insuline *glargine*, *detemir* e *degludec* rappresentano esempi di insuline con una durata d'azione più prolungata, da 20-24 ore fino a 24-42 ore nel caso dell'insulina *degludec*.

Queste ultime sono tradizionalmente impiegate come basali.

Esistono principalmente due approcci terapeutici per l'iniezione di insulina nei pazienti diabetici che possono essere riassunti in:

- *Iniezioni sottocutanee*: Attraverso l'uso di una penna intelligente contenente una cartuccia di insulina o siringhe da iniettare nel paziente.
- *Microinfusori (pompe insuliniche)*: Consistono in dispositivi indossabili per l'infusione sottocutanea continua di insulina.

Il paziente utilizza dispositivi quali il glucometro o il reflettometro per monitorare i livelli di glicemia, ponendo una goccia di sangue prelevata dal dito. In alternativa, esistono sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) che, mediante sensori sottocutanei, rilevano automaticamente i valori glicemici nel sangue. La dose di insulina necessaria viene calcolata in base ai valori glicemici rilevati e a una stima dei carboidrati consumati durante i pasti. L'integrazione di vari approcci consente una migliore mitigazione del rischio di ipoglicemia; ad esempio, l'uso congiunto di micropompe ad infusione sottocutanea con monitoraggio continuo della glicemia e algoritmi decisionali risulta più efficace rispetto agli approcci tradizionali. Questa strategia, conosciuta come controllo in anello chiuso della glicemia nei pazienti diabetici, è implementata attraverso un pancreas artificiale.

1.2. Pancreas artificiale

Il pancreas artificiale costituisce un sistema ibrido, dato che richiede l'intervento del paziente per segnalare eventuali pasti consumati, in anello chiuso composto da tre elementi principali: un dispositivo per il monitoraggio della glicemia, un algoritmo di controllo e un sistema di infusione di insulina. Questo sistema mira a replicare la funzione di un pancreas sano, rilasciando insulina automaticamente in funzione dei livelli di glucosio nel sangue e consentendo così ai pazienti con diabete di tipo 1 di ridurre, o eliminare in parte, la necessità di monitorare e regolare manualmente l'insulina. I pancreas artificiali offrono svariati vantaggi, tra cui un miglioramento del controllo glicemico, un aumento del tempo trascorso nell'intervallo euglicemico (70-180 mg/dL), una riduzione del rischio di ipoglicemia, una maggiore adattabilità alla fisiologia e al modo di vivere dei pazienti, nonché un miglioramento del benessere psicosociale. Per quest'ultimo aspetto, si osservano atteggiamenti positivi e di interesse tra i pazienti con diabete di tipo 1

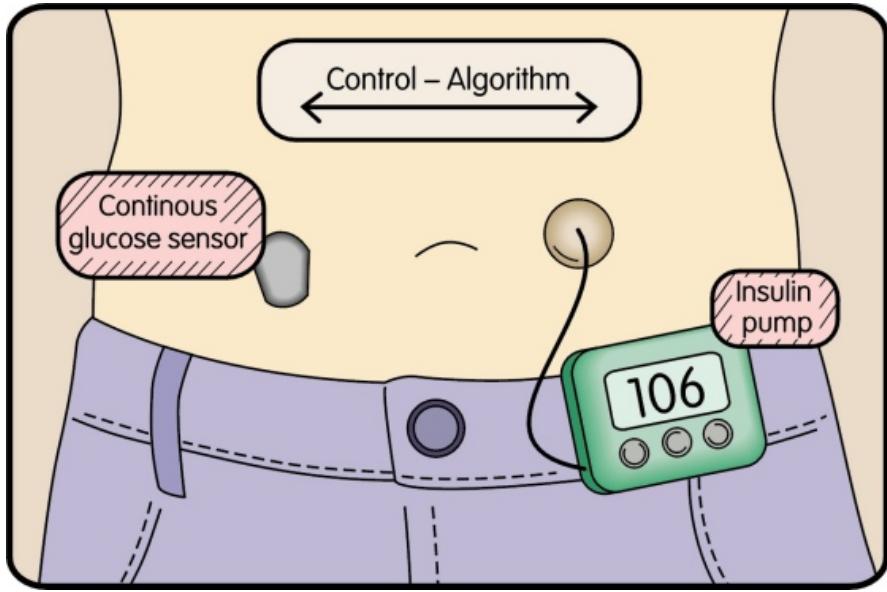


Figura 1.2: Illustrazione esemplificativa del funzionamento di un pancreas artificiale. Il sensore del glucosio (CGM) misura i livelli di glucosio nel liquido interstiziale ogni 1-5 minuti. Trasmette questi dati al dispositivo di controllo che implementa l'algoritmo per regolare la somministrazione di insulina, tramite la pompa, sulla base dei valori misurati [28].

verso l'uso di questo dispositivo, mostrando una riduzione della paura dell'ipoglicemia. Tuttavia, tra i principali limiti di questa soluzione figura la variabilità nell'assorbimento dell'insulina da parte dei pazienti. Le necessità insuliniche possono variare notevolmente all'interno dello stesso individuo con diabete di tipo 1 a seconda del momento della giornata, a causa delle variazioni nella *sensibilità insulinica* (sez. 1.3). Tale questione è particolarmente critica durante l'attività fisica e in condizioni postprandiali, quando si verificano rapide fluttuazioni dei livelli glicemici. Questo aspetto va considerato per un'efficace gestione del sistema in anello chiuso.

1.2.1. Struttura ad anello chiuso

Il sistema opera attraverso un ciclo continuo, nel quale il sensore rileva i livelli di glucosio, l'algoritmo determina la dose di insulina necessaria tenendo conto della deviazione tra misurazioni attuali e valori di riferimento, e la pompa somministra l'insulina. Questo ciclo si ripete ciclicamente al fine di regolare costantemente i livelli di glucosio, garantendone il mantenimento all'interno dell'intervallo desiderato. Esistono diverse

strutture ad anello chiuso impiegate nei pancreas artificiali:

- *Hybrid closed-loop*: richiede un’interazione da parte dell’utente come l’iniezione manuale di boli prandiali o una stima ed indicazione dei carboidrati assunti con i pasti (CHO).
- *Fully closed-loop*: sistemi che automatizzano completamente l’erogazione di insulina senza richieder alcun intervento da parte dell’utente. Risultano tuttavia ancora in fase sperimentale, risultando poco efficaci nella somministrazione di insulina durante i pasti [3].
- *Dual hormone closed-loop*: sono sistemi in cui viene somministrata insulina in combinazione con un secondo ormone, quale glucagone o pramlintide. Tali ormoni agiscono aumentando i livelli di glucosio nel sangue, in risposta alla condizione di ipoglicemia. Questi sistemi sono ancora in fase sperimentale, in particolare per l’elevata complessità di questi dispositivi e per la necessità di un secondo sistema di infusione per l’ormone aggiuntivo. Inoltre, l’instabilità del glucagone impone la sostituzione della cartuccia ogni 24 ore, indipendentemente dal suo esaurimento [31].

1.2.2. Sensore della glicemia

L’attuale generazione di dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio consiste in un metodo minimamente invasivo per la misurazione in tempo reale dei livelli di glucosio nel liquido interstiziale. I dispositivi commerciali utilizzano un elettrodo enzimatico amperometrico di forma aghiforme, impiantato sottocutaneamente, per determinare la concentrazione di glucosio interstiziale. Il glucosio, attraverso una reazione chimica, subisce una trasformazione che genera una piccola corrente elettrica, le cui variazioni vengono misurate per stimarne il livello nel sangue [31]. Generalmente, il rilevamento dei valori di glucosio avviene ogni 1-5 minuti.

1.2.3. Attuatori per il rilascio di insulina

Le moderne pompe per insulina sono composte da un serbatoio di insulina, un piccolo motore alimentato a batteria (o un altro meccanismo di somministrazione) collegato a un sistema di controllo computerizzato, e da un set di infusione sottocutanea (comprendente cannula e sistema di tubi). Un ulteriore dispositivo per l’erogazione dell’insulina

è costituito dalle *patch pump*, ovvero un sistema di somministrazione di insulina concepito per aderire direttamente al paziente, integrando al suo interno un serbatoio di insulina e pertanto eliminando la necessità di tubazioni.

1.2.4. Tipologie di controllo pancreas artificiale

Nel pancreas artificiale vengono principalmente implementate tre diverse tipologie di algoritmi di controllo:

- *Model predictive control (MPC)*: impiega un modello matematico del sistema metabolico del paziente per prevedere l'andamento futuro della glicemia. Sulla base di queste previsioni, determina l'infusione ottimale di insulina per mantenere la glicemia all'interno dell'intervallo desiderato. Questo approccio consente una gestione più efficace di eventi imprevisti, come variazioni nella velocità di assorbimento dell'insulina o l'effetto prolungato dei pasti sulla glicemia. MPC pianifica la strategia di infusione, implementando solo il primo passo, rivalutandola a ogni nuova misurazione della glicemia. Inoltre, è in grado di gestire eventuali vincoli.
- *Controllore proporzionale-integrale-derivativo (PID)*: regola l'infusione di insulina in funzione della deviazione della glicemia dal valore target (componente proporzionale), dell'errore accumulato nel tempo (componente integrale) e della velocità di variazione della glicemia (componente derivativa). Si tratta di un controllore puramente reattivo, che risponde ai cambiamenti glicemici solo dopo che si sono verificati ed è sensibile ai ritardi dovuti all'assorbimento dell'insulina e alla misurazione della glicemia.
- *Fuzzy Logic*: approssima il processo decisionale dei diabetologi, utilizzando regole linguistiche del tipo "se... allora..." per modulare l'erogazione di insulina sulla base di conoscenze empiriche.

Ad oggi MPC sembra essere l'approccio più promettente per la gestione del diabete di tipo 1 grazie alla sua capacità di prevedere e prevenire sbalzi glicemici, anche se richiede una maggiore complessità computazionale.

1.3. Sensibilità insulinica

La sensibilità insulinica si riferisce alla capacità dei tessuti del nostro organismo di reagire all'azione dell'insulina. Questa sensibilità subisce variazioni circadiane, ovvero fluttua durante il giorno, generalmente risultando inferiore al mattino rispetto che alla sera nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 [12]. Una sensibilità ridotta implica una maggiore resistenza all'insulina, condizione che compromette l'assorbimento del glucosio nel sangue. Un'elevata sensibilità insulinica migliora l'efficacia con cui il corpo utilizza l'insulina per regolare i livelli di zucchero nel sangue e convertire i carboidrati in energia. Pertanto, è evidente che, in generale, a parità di livelli di glucosio, si renda necessario somministrare una dose di insulina più elevata al mattino rispetto che alla sera. D'altra parte, una stessa dose di insulina, calcolata per un determinato livello di glucosio al mattino, se somministrata alla sera per la medesima concentrazione di glucosio, potrebbe indurre uno stato di ipoglicemia a causa della maggiore sensibilità insulinica nelle ore serali.

La variazione giornaliera della sensibilità all'insulina nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 presenta una notevole variabilità interindividuale. Di conseguenza, non è possibile definire un profilo diurno applicabile uniformemente all'intera popolazione diabetica. Oltre ai parametri fisiologici specifici di ciascun individuo, come la concentrazione dei livelli di ormoni quali cortisolo e melatonina, noti per la loro influenza sulla sensibilità insulinica [12], anche fattori esterni, quali il livello di attività fisica e le caratteristiche dei pasti consumati (in termini di contenuto, composizione e apporto calorico), esercitano un'influenza sulla sensibilità all'insulina [33].

Per ottimizzare le proprie prestazioni, gli algoritmi dei pancreas artificiali dovrebbero integrare la variabilità della sensibilità all'insulina. Tuttavia, tale variabilità risulta complessa da modellare in modo generale, poiché altamente specifica per ciascun individuo. Di conseguenza, emerge la necessità di sviluppare sistemi di pancreas artificiale personalizzati, in grado di adattarsi alle caratteristiche fisiologiche del singolo paziente [12].

1.4. Simulatore UVA/Padova

Il simulatore UVA/Padova per il diabete di tipo 1 è uno strumento in silico progettato per replicare in modo realistico la dinamica del sistema glucosio–insulina. È stato sviluppato per supportare la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie per il diabete di tipo 1 consentendo lo studio e la validazione di algoritmi di controllo a circuito chiuso. Permette di generare soggetti virtuali, ciascuno caratterizzato da specifici parametri fisiologici, rappresentando la variabilità fisiologica osservata nei pazienti reali. La *Food and Drug Administration (FDA)* ha approvato questo strumento come sostituto per determinate sperimentazioni precliniche relative ai trattamenti insulinici, compresi gli algoritmi di controllo in *closed-loop*. Il database del simulatore include una popolazione virtuale composta da 100 adulti, 100 adolescenti e 100 bambini con diabete di tipo 1, ciascuno modellato attraverso un approccio statistico che rappresenta la variabilità della popolazione reale. Nella versione destinata alla ricerca, la popolazione virtuale è ridotta a 10 adulti, 10 adolescenti e 10 bambini [32].

1.4.1. Modello matematico

Il modello su cui si basa il simulatore segue iterativamente l’evoluzione dell’insulina all’interno dell’organismo e calcola, a ogni intervallo temporale, il livello glicemico del soggetto virtuale. In aggiunta ai soggetti virtuali, il simulatore include i seguenti elementi:

- *Sensori*: forniscono un riscontro sullo stato glicemico del soggetto, simulando il funzionamento di un sensore reale (o ideale).
- *Elementi di Controllo*: implementano la logica del sistema in anello chiuso, definendo la strategia di controllo calcolando le dosi terapeutiche sulla base dei segnali provenienti dai sensori o di eventi temporali (pasti, attività fisica).
- *Elementi di Erogazione*: simulano i dispositivi che forniscono fisicamente gli input previsti, come pompe per insulina o altri dispositivi.

Il simulatore si basa su un modello matematico a compartimenti che integra diversi processi fisiologici del sistema glucosio–insulina nell’organismo umano [4]. Di seguito sono presentati i principali compartimenti, rilevanti per gli aspetti trattati in questa tesi.

Sotto-compartimento del glucosio

In questo sotto-compartimento il modello descrive la dinamica del glucosio all'interno dell'organismo, distinguendo il compartimento plasmatico da quello tessutale.

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \\ G_p(0) = G_{pb} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \\ G_t(0) = G_{tb} \\ G(t) = \frac{G_p}{V_G} \\ G(0) = G_b \end{cases} \quad (1.1)$$

dove

- $G_p(t)$: Quantità (o concentrazione) di glucosio nel compartimento plasmatico.
- $G_t(t)$: Quantità (o concentrazione) di glucosio nel compartimento tessutale.
- $EGP(t)$: *Endogenous Glucose Production*, ovvero la produzione endogena di glucosio (principalmente epatica).
- $Ra(t)$: *Rate of Appearance* del glucosio, derivante dall'assorbimento intestinale post-prandiale.
- $U_{ii}(t)$: Utilizzo di glucosio indipendente dall'insulina.
- $U_{id}(t)$: Utilizzo di glucosio dipendente dall'insulina.
- $E(t)$: Escrezione renale di glucosio.
- k_1, k_2 : Parametri di trasferimento che regolano lo scambio di glucosio tra il plasma e i tessuti.
- G_b, G_{pb}, G_{tb} : Valori iniziali/basali di glucosio nei rispettivi compartimenti.
- $G(t)$: Concentrazione di glucosio “normalizzata” nel plasma.
- V_G : Volume del glucosio.

Sotto-compartimento dell'insulina

Questo sotto-compartimento modella la cinetica dell'insulina, suddividendo il sistema in due compartimenti distinti: quello plasmatico e un compartimento l , associato al fegato.

$$\begin{cases} \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) I_p(t) + m_1 I_l(t) + R_{ai}(t), \\ I_p(0) = I_{pb}, \\ \dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3) I_l(t) + m_2 I_p(t), \\ I_{pl}(0) = I_{lb}, \\ I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \end{cases} \quad (1.2)$$

dove

- $I_p(t)$: Concentrazione di insulina nel compartimento plasmatico.
- $I_l(t)$: Concentrazione di insulina nel compartimento l .
- I_{pb} e I_{lb} : Condizioni iniziali dell'insulina nei compartimenti p e l .
- $I(t)$: Concentrazione “normalizzata” di insulina.
- V_I : Volume dell'insulina.

Tasso di comparsa del glucosio

Questo sotto-compartimento descrive il transito dei carboidrati ingeriti dallo stomaco all'intestino, che porta alla comparsa del glucosio nel plasma.

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t), \\ Q_{sto}(0) = 0, \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + D \delta(t), \\ Q_{sto1}(0) = 0, \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) Q_{sto2}(t) + k_{gri} Q_{sto1}(t), \\ Q_{sto2}(0) = 0, \\ \dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) Q_{sto2}(t), \\ Q_{gut}(0) = 0, \\ Ra(t) = \frac{f k_{abs} Q_{gut}(t)}{BW}, \\ Ra(0) = 0 \end{cases} \quad (1.3)$$

dove

- $Q_{sto}(t)$: Quantità totale di carboidrati (CHO) presente nello stomaco, suddivisa in Q_{sto1} e Q_{sto2} .
- $Q_{sto1}(t)$ e $Q_{sto2}(t)$: Compartimenti gastrici che descrivono, rispettivamente, la fase di “macinazione” (*grinding*) e la fase di svuotamento verso l’intestino.
- k_{gri} : Tasso di grinding gastrico, con cui il cibo passa da Q_{sto1} a Q_{sto2} .
- k_{empt} : Tasso di svuotamento gastrico; regola il trasferimento verso l’intestino.
- $Q_{gut}(t)$: Quantità di CHO presente nell’intestino al tempo t.
- k_{abs} : Tasso di assorbimento.
- BW : *Body Weight*, peso corporeo del soggetto.
- $Ra(t)$: *Rate of Appearance* del glucosio nel plasma, calcolato in base ai tassi di svuotamento gastrico e assorbimento intestinale.

1.4.2. Software

Il simulatore è implementato in MATLAB® e fornisce un’interfaccia utente per l’analisi di scenari clinici. Le principali funzionalità del software includono:

- *Definizione dello scenario*: l'utente può impostare piani alimentari specificando orari e quantità dei carboidrati assunti dal paziente.
- *Selezione dei soggetti virtuali*: è possibile scegliere tra una popolazione di 10 adulti, adolescenti e bambini affetti da diabete di tipo 1 o tipo 2.
- *Configurazione dei dispositivi fisici simulati*: l'utente può selezionare il tipo di sensore per il glucosio e la pompa per l'insulina.
- *Configurazione dispositivo di controllo*: l'utente può selezionare il tipo di controllo da applicare al paziente. E' possibile implementare il controllo in MATLAB® .
- *Analisi dei risultati*: il software fornisce diverse metriche di uscita e visualizzazioni grafiche per l'interpretazione dei dati.

1.5. Obiettivi

Lo scopo della presente tesi è lo sviluppo di una strategia di controllo per la gestione della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 1, tenendo in considerazione la non linearità dovuta alla sensibilità insulinica, nel contesto del *Model Predictive Control (MPC)*. In particolare, la tesi mira ad estendere il modello proposto da Abuin et al. [1] considerando una componente non lineare nel modello matematico, come proposto da Licini et al. [19], e a simulare, mediante il simulatore UVA/Padova, l'applicazione del controllo MPC. Tale simulazione verrà eseguita su un campione di 10 pazienti diabetici di tipo 1, per i quali sarà attivata la variabilità circadiana (non contemplata nel modello originale), al fine di confrontare i risultati ottenuti con quelli del controllo MPC lineare, implementato nello stesso contesto, e considerando la variabilità circadiana dovuta alla sensibilità insulinica.

Segue una breve panoramica del contenuto della tesi suddivisa per capitoli:

- **Capitolo 2:** In questo capitolo viene illustrata la teoria del controllo MPC. Si presenta l'enunciato generale del metodo, si analizza la stabilità del controllo in anello chiuso e vengono esaminati, in dettaglio, il caso lineare e il caso non lineare. Inoltre, viene introdotto il concetto di osservatore e, in particolare, si espone il filtro di Kalman per sistemi lineari e il filtro di Kalman esteso per sistemi non lineari.

- **Capitolo 3:** In questo capitolo vengono descritti i modelli matematici utilizzati per il pancreas artificiale, sia nella formulazione lineare che in quella non lineare. Si presentano, inoltre, i risultati dell'identificazione dei parametri per ogni paziente.
- **Capitolo 4:** In questo capitolo viene presentato il caso studio, si presentano i risultati delle simulazioni e se ne analizzano le metriche.
- **Capitolo 5:** Consiste nel capitolo conclusivo e si occupa della discussione e del commento dei risultati ottenuti.

2 | Riferimenti teorici

2.1. MPC

Il *Model Predictive Control (MPC)* rappresenta una strategia di controllo avanzata che sfrutta un modello matematico del sistema per anticiparne l’evoluzione futura e ottimizzare l’azione di controllo istante per istante. In particolare, *MPC* affronta un problema di controllo ottimale su un orizzonte temporale finito in modalità open-loop; sfruttando il modello, l’algoritmo effettua delle predizioni vincolate per N passi in avanti nel futuro, con l’obiettivo di minimizzare una funzione di costo, utilizzando lo stato attuale del sistema come condizione iniziale. Il risultato dell’ottimizzazione è una sequenza di controlli ottimali, di cui solo il primo è effettivamente applicato al sistema, ripetendo il processo a ogni passo temporale. Uno dei principali vantaggi di *MPC* risiede nella sua capacità di gestire in modo esplicito i vincoli sugli stati e sulle variabili di controllo.

Negli ultimi decenni, *MPC* ha trovato applicazione in una vasta gamma di settori, evolvendosi dal controllo predittivo lineare a quello non lineare (*NMPC*). L’esigenza di gestire sistemi complessi ha reso necessaria la capacità di affrontare le non linearità nei modelli di controllo. *NMPC* rappresenta un’estensione del controllo predittivo lineare.

Nonostante le numerose potenzialità, *MPC* presenta ancora alcune sfide, in particolare quelle relative all’elevato carico computazionale richiesto per la risoluzione in tempo reale dei problemi di ottimizzazione.

2.1.1. Formulazione generale

Il *Model Predictive Control (MPC)* è un metodo di controllo avanzato che utilizza esplicitamente un modello matematico per prevedere il comportamento futuro di un sistema. Sfruttando tale previsione, l’*MPC* determina una sequenza di ingressi ottimale \mathbf{u} risolvendo un problema di ottimizzazione vincolata, considerando esplicitamente i vincoli, ad ogni istante k , su un orizzonte temporale di predizione N , utilizzando lo

stato attuale $x(k)$ come condizione iniziale. La sequenza ottima di ingressi calcolata all'istante k

$$\mathbf{u}_k^0(x) = \{u_k^0(0; x), u_k^0(1; x), \dots, u_k^0(N-1; x)\} \quad (2.1)$$

viene utilizzata applicando solo il primo elemento $u_k^0(0; x)$ al sistema per ottenere $x(k+1)$. Ad ogni istante successivo, il procedimento viene ripetuto con lo stato attuale aggiornato. Questa tecnica, denominata *receding horizon*, permette al controllore di respingere i disturbi che possono presentarsi all'interno del sistema soggetto a controllo (ad esempio, nel contesto del pancreas artificiale, essa conferisce al controllo una robustezza nei confronti dell'assunzione di pasti).

Un problema di *Model Predictive Control (MPC)* è composto dai seguenti elementi fondamentali:

- Un **modello** del sistema che descriva la sua dinamica, utilizzato per prevedere il comportamento futuro.
- **Vincoli** sul controllo, sugli stati e sugli output, che rappresentano limitazioni fisiche o di sicurezza e definiscono i limiti operativi entro i quali il sistema deve operare.
- Un **funzionale di costo** che definisce l'obiettivo di controllo da soddisfare ad ogni istante k , definito su un orizzonte di predizione di lunghezza finita N .

La seguente analisi considera un generico sistema a tempo discreto con stato misurabile:

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)) \quad (2.2)$$

con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ vettore degli stati, $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$ vettore degli ingressi, e $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ funzione continua e derivabile che descrive la dinamica del sistema (con $f(0, 0) = 0$).

Gli stati e gli ingressi devono soddisfare i vincoli

$$x(k) \in \mathcal{X}, \quad u(k) \in \mathcal{U}, \quad (2.3)$$

dove solitamente \mathcal{U} è un sottoinsieme convesso e compatto di \mathbb{R}^m e \mathcal{X} un sottoinsieme convesso e chiuso di \mathbb{R}^n , entrambi contenenti l'origine.

Il problema di ottimizzazione, il cui obiettivo è portare gli stati all'origine (oppure, me-

diane opportune trasformazioni, a un diverso equilibrio o a una traiettoria), è formulato minimizzando una funzione di costo J definita dall'utente:

$$\min_{u(\cdot)} J(x(k), u(\cdot)) = \sum_{j=0}^{N-1} \ell(x(j), u(j)) + V_f(x(N)) \quad (2.4)$$

$$\text{s.t. } x(0) = x(k) \quad (2.5)$$

$$x(j+1) = f(x(j), u(j)) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (2.6)$$

$$x(j) \in \mathcal{X} \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (2.7)$$

$$u(j) \in \mathcal{U} \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (2.8)$$

$$x(N) \in \mathcal{X}_f \quad (2.9)$$

dove $\ell(x, u)$ e $V_f(x)$ sono funzioni definite positive, con $\ell(0, 0) = 0$ e $V_f(0) = 0$.

Ad ogni iterazione k , viene scelta la sequenza ottima $\mathbf{u}_k^0(x)$ che minimizza J , garantendo che sia gli ingressi che gli stati rispettino i vincoli 2.7 e 2.8 e che gli stati predetti seguano la dinamica 2.6. Il vincolo 2.9, con $\mathcal{X}_f \subseteq \mathcal{X}$, garantisce in generale la proprietà di *recursive feasibility* e la stabilità in anello chiuso.

Tipicamente, la funzione di costo penalizza la deviazione dello stato da un valore di riferimento e/o l'entità dell'azione di controllo. Una scelta comune è la funzione di costo quadratica per via delle sue proprietà che tornano utili nel provare la stabilità del controllore (sez. 2.1.2), nonché per la sua maggiore semplicità di computazione [11]:

$$J(x(k), u(\cdot)) = \sum_{j=0}^{N-1} (x(j)^T Q x(j) + u(j)^T R u(j)) + x(N)^T Q_f x(N) \quad (2.10)$$

dove $Q \succeq 0$, $R \succ 0$ e $Q_f \succeq 0$ sono matrici definite dall'utente (tipicamente scelte diagonali). Un valore maggiore di Q rispetto a R porta a un controllo più aggressivo, mentre un valore maggiore di R comporta un controllo meno aggressivo.

2.1.2. Analisi della stabilità

In ogni strategia di controllo si desidera che il sistema in anello chiuso sia asintoticamente stabile. Per garantire la stabilità, la funzione di costo J deve fungere da *funzione di Lyapunov*. In particolare, una funzione $V(x)$ è detta *funzione di Lyapunov* se soddisfa le seguenti condizioni:

1. $V(0) = 0,$
2. $V(x) > 0 \quad \forall x \neq 0,$
3. $\Delta V(x) = V(f(x)) - V(x) \leq 0.$

Le prime due condizioni sono soddisfatte dalla scelta della funzione di costo quadratica.

Per soddisfare la terza condizione supponiamo di risolvere il problema di ottimizzazione all'istante k , ottenendo la sequenza ottima

$$\mathbf{u}_k^0(x) = \{u_k^0(0; x), u_k^0(1; x), \dots, u_k^0(N-1; x)\} \quad (2.11)$$

Questa sequenza genera la predizione ottima degli stati

$$\mathbf{x}_k^0(x) = \{x_k^0(0; x), x_k^0(1; x), \dots, x_k^0(N; x)\} \quad (2.12)$$

Il costo ottimo al tempo k è quindi:

$$J^0(x(k)) = J(x(k), \mathbf{u}_k^0(x)) = \sum_{j=0}^{N-1} \ell(x_k^0(j; x), u_k^0(j; x)) + V_f(x_k^0(N; x)) \quad (2.13)$$

Per dimostrare che

$$\Delta J(x) = J^0(x(k+1)) - J^0(x(k)) \leq 0$$

sarebbe necessario calcolare il costo ottimo all'istante k successivo. Tuttavia, all'istante k , questo costo non è ancora noto. Si può però considerare la sequenza subottima ottenuta traslando quella ottima, in quanto è ragionevole pensare rimanga in un intorno vicino della sequenza ottima:

$$\tilde{\mathbf{u}}_{k+1} = \{u_k^0(1; x), u_k^0(2; x), \dots, u_k^0(N-1; x), \kappa_f(x)\}, \quad (2.14)$$

dove $\kappa_f(x) \in \mathcal{U}$ è una legge di controllo locale tale che ¹

$$\begin{aligned} \forall x \in \mathcal{X}_f, \quad f(x, \kappa_f(x)) &\in \mathcal{X}_f \\ \ell(x, \kappa_f(x)) + V_f(f(x, \kappa_f(x))) - V_f(x) &\leq 0 \end{aligned} \quad (2.15)$$

¹Ipotesi base di stabilità. \mathcal{X}_f è definito *control invariant set*. $V_f(x)$ è definita *funzione di controllo di Lyapunov locale* (CLF locale).

La sequenza 2.14 produce la seguente predizione non ottima (che, per ipotesi, rispetta i vincoli):

$$\tilde{\mathbf{x}}_{k+1} = \{x_k^0(1; x), x_k^0(2; x), \dots, x_k^0(N; x), f(x_k^0(N; x), \kappa_f(x))\} \quad (2.16)$$

Essendo questa soluzione subottima, si ha:

$$\Delta J(x) = J^0(x(k+1)) - J^0(x(k)) \leq J(x(k+1), \tilde{\mathbf{u}}_{k+1}) - J(x(k), \mathbf{u}_k^0(x)) \quad (2.17)$$

Esplicitando i costi, si ottiene:

$$\begin{aligned} J^0(x(k)) &= \ell(x_k^0(0; x), u_k^0(0; x)) + \sum_{j=1}^{N-1} \ell(x_k^0(j; x), u_k^0(j; x)) \\ &\quad + V_f(x_k^0(N; x)) \end{aligned} \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} J(x(k+1), \tilde{\mathbf{u}}_{k+1}) &= \sum_{j=1}^{N-1} \ell(x_k^0(j; x), u_k^0(j; x)) + \ell(x_k^0(N; x), \kappa_f(x)) \\ &\quad + V_f(f(x_k^0(N; x), \kappa_f(x))) \end{aligned} \quad (2.19)$$

La differenza tra i due costi equivale a:

$$\begin{aligned} J(x(k+1), \tilde{\mathbf{u}}_{k+1}) - J^0(x(k)) &= -\ell(x_k^0(0; x), u_k^0(0; x)) + \ell(x_k^0(N; x), \kappa_f(x)) \\ &\quad + V_f(f(x_k^0(N; x), \kappa_f(x))) - V_f(x_k^0(N; x)) \end{aligned} \quad (2.20)$$

Poiché il termine $-\ell(x_k^0(0; x), u_k^0(0; x))$ è negativo per costruzione e noto, si ottiene $\Delta J(x) \leq 0$ se esiste una legge $\kappa_f(x)$ tale che 2.15 sia verificata. Ciò garantisce l'asintotica stabilità del sistema in anello chiuso:

$$\Delta J(x) = J^0(x(k+1)) - J^0(x(k)) \leq -\ell(x_k^0(0; x), u_k^0(0; x)) \leq 0 \quad (2.21)$$

2.1.3. MPC lineare

Consideriamo il caso di un sistema lineare a tempo discreto:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(k+1) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(k) + \mathbf{B}\mathbf{u}(k) \\ \mathbf{y}(k) &= \mathbf{C}\mathbf{x}(k) \end{aligned} \quad (2.22)$$

con $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$, e matrici di stato $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ e $\mathbf{B} \in \mathbb{R}^{n \times m}$.

Controlliamo il sistema con MPC, con l'obiettivo di portarlo all'origine, utilizzando la funzione di costo quadratica 2.10 e il problema di ottimizzazione descritto in 2.1.1. In questo caso la dinamica del sistema 2.6 diventa:

$$\mathbf{x}(j+1) = \mathbf{A}\mathbf{x}(j) + \mathbf{B}\mathbf{u}(j), \quad j \in \mathbb{I}_{[0,N-1]} \quad (2.23)$$

Per garantire la stabilità in anello chiuso è necessario individuare una legge di controllo locale stabilizzante $\kappa_f(x)$. Nei sistemi lineari tale legge può essere scelta come la legge LQR a orizzonte infinito ²:

$$\kappa_f(x) = -Kx \quad (2.24)$$

con

$$K = (B^T P B + R)^{-1} B^T P A \quad (2.25)$$

dove P è l'unica soluzione costante dell'*equazione stazionaria di Riccati*.

Definiamo il costo terminale come:

$$V_f(x) = \|x\|_P^2 = x^T P x \quad (2.26)$$

Con questa scelta, l'ipotesi base di stabilità viene soddisfatta con uguaglianza:

$$V_f((A - BK)x) - V_f(x) = -\ell(x, -Kx) \quad (2.27)$$

$$(A - BK)^T P (A - BK) - P = -(Q + K^T R K) \quad (2.28)$$

con

$$P = A^T P A + Q - A^T P B (R + B^T P B)^{-1} B^T P A$$

che è equivalente all'*equazione di Riccati stazionaria*. Con questa scelta di costo terminale viene così soddisfatta l'ipotesi base di stabilità.

²*Linear Quadratic Regulator* (LQR). E' una tecnica di controllo ottimo ad orizzonte infinito, senza vincoli, la quale minimizza una cifra di merito quadratica.

2.1.4. MPC non lineare

Consideriamo il caso di un sistema non lineare a tempo discreto, per il quale si cerca una legge di controllo $\kappa_f(x)$ e una funzione $V_f(x)$ che soddisfino l'ipotesi base di stabilità, con l'obiettivo di portare la traiettoria del sistema all'origine. La formulazione generale del problema MPC è quella esposta in 2.1.1. Consideriamo il sistema

$$x(k+1) = f(x(k), u(k)) \quad (2.29)$$

con $f(\cdot)$ linearizzabile all'origine e $f(0, 0) = 0$.

Attraverso uno sviluppo di Taylor per (x, u) piccoli si ottiene la linearizzazione:

$$f(x(k), u(k)) = Ax(k) + Bu(k) + \phi(x(k), u(k)) \quad (2.30)$$

dove

$$A = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{(0,0)}, \quad B = \left. \frac{\partial f}{\partial u} \right|_{(0,0)} \quad (2.31)$$

e $\phi(x(k), u(k))$ rappresenta i termini di ordine superiore, tali che

$$\lim_{(x,u) \rightarrow (0,0)} \frac{\|\phi(x, u)\|}{\|(x, u)\|} = 0 \quad (2.32)$$

Per il sistema linearizzato 2.30 si può utilizzare la legge di controllo LQR, ottenendo:

$$\kappa_f(x) = -Kx, \quad (2.33)$$

come descritto in 2.1.3. Applicando tale legge al sistema non lineare, si ha:

$$\begin{aligned} x(k+1) &= f(x(k), -Kx(k)) \\ &= (A - BK)x(k) + \phi(x(k), -Kx(k)) \end{aligned} \quad (2.34)$$

Con

$$\lim_{(x) \rightarrow (0)} \frac{\|\phi(x, -Kx)\|}{\|(x, u)\|} = 0 \quad (2.35)$$

Consideriamo il costo terminale come:

$$V_f(x) = x^T P x \quad (2.36)$$

con P soluzione della seguente equazione di Lyapunov ³:

$$(A - BK)^T P (A - BK) - P = -\beta (Q + K^T R K), \quad \beta > 1 \quad (2.37)$$

Calcoliamo la differenza:

$$V_f(f(x, -Kx)) - V_f(x) = V_f((A - BK)x + \phi(x, -Kx)) - x^T P x \quad (2.38)$$

Espandendo $V_f((A - BK)x + \phi(x, -Kx))$, si ottiene:

$$\begin{aligned} V_f(f(x, -Kx)) &= ((A - BK)x + \phi(x, -Kx))^T P ((A - BK)x + \phi(x, -Kx)) \\ &= x^T (A - BK)^T P (A - BK)x + 2x^T (A - BK)^T P \phi(x, -Kx) \\ &\quad + \phi(x, -Kx)^T P \phi(x, -Kx). \end{aligned} \quad (2.39)$$

Per verificare l'ipotesi base di stabilità si richiede che

$$V_f(f(x, -Kx)) - V_f(x) \leq -(\|x\|_Q^2 + \|Kx\|_R^2) \quad (2.40)$$

Possiamo riscrivere 2.40 come la somma di due termini $a + b \leq 0$, con:

$$\begin{aligned} a &= x^T [(A - BK)^T P (A - BK) - P + (Q + K^T R K)] x \\ &= x^T [(1 - \beta)(Q + K^T R K)] x \\ b &= 2x^T (A - BK)^T P \phi(x, -Kx) + \phi(x, -Kx)^T P \phi(x, -Kx) \end{aligned} \quad (2.41)$$

Nel caso lineare, per $\beta = 1$, il termine a si annulla; se invece $\beta > 1$ allora $a < 0$, fornendo una riduzione più significativa.

³Nota che, nel caso non lineare, con $\beta = 1$, questa equazione equivale al caso lineare e si risolve con uguaglianza con P equivalente all'equazione di Riccati stazionaria

Per analizzare il termine b definiamo:

$$L := \sup_{x \neq 0} \frac{\|\phi(x)\|}{\|x\|} \quad (2.42)$$

Per x sufficientemente piccolo si ha:

$$\|\phi(x)\| \leq L \|x\| \quad (2.43)$$

Pertanto, per il termine misto all'interno di b ⁴:

$$2 x^T (A - BK)^T P \phi(x, -Kx) \leq 2 \|P\| L \|x\|^2 \quad (2.44)$$

mentre per il termine quadratico⁵:

$$\phi(x, -Kx)^T P \phi(x, -Kx) \leq \|P\| L^2 \|x\|^2 \quad (2.45)$$

Poiché $L \rightarrow 0$ per $\|x\| \rightarrow 0$, i termini contenenti $\phi(x)$ diventano arbitrariamente piccoli e, di conseguenza,

$$a + b \leq 0 \quad (2.46)$$

Ciò implica che, localmente,

$$V_f(f(x, -Kx)) - V_f(x) \leq -\left(\|x\|_Q^2 + \|Kx\|_R^2\right) \quad (2.47)$$

con $V_f(x)$ che funge da CLF locale valida nell'intorno dell'origine.

2.1.5. Formulazione alternativa

Non risulta sempre fattibile trovare una CLF, anche locale, o un control invariant set per il vincolo terminale. È possibile, in questo caso, formulare il problema imponendo come vincolo terminale $x(N) = 0$. In tal modo non è necessario individuare una CLF, poiché con $x(N) = 0$ si ha $V_f(x(N)) = 0$. Questo significa definire il control invariant set come un unico punto, ovvero l'origine $\mathcal{X}_f = \{0\}$. La dimostrazione della stabilità è analoga a quanto esposto in 2.21, scegliendo la seguente sequenza di controllo fattibile

⁴ $2 x^T P \phi(x) \leq 2 \|x^T P \phi(x)\| \leq 2 \|x\| \|P \phi(x)\| \leq 2 \|x\| \|P\| \|\phi(x)\| \leq 2 \|P\| L \|x\|^2$

⁵ $\phi(x)^T P \phi(x) \leq \|P\| \|\phi(x)\|^2 \leq \|P\| L^2 \|x\|^2$.

(ma non ottima):

$$\tilde{\mathbf{u}}_{k+1} = \{u_k^0(1; x), u_k^0(2; x), \dots, u_k^0(N-1; x), 0\} \quad (2.48)$$

2.2. Osservatore

L'osservatore è una componente che stima lo stato interno di un sistema basandosi sulle misure delle sue uscite quando lo stato non è direttamente misurabile. Un esempio di osservatore è il filtro di Kalman, un algoritmo ricorsivo che stima lo stato di un sistema dinamico in presenza di rumore. Utilizza un meccanismo di feedback: prima effettua una previsione dello stato del sistema (fase di *previsione*) e, ricevuta una nuova misurazione, corregge questa previsione (fase di *aggiornamento*).

2.2.1. Filtro di Kalman per sistemi lineari

Consideriamo il seguente modello del sistema:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= A x_k + B u_k + w_k \\ y_k &= C x_k + v_k \end{aligned} \quad (2.49)$$

dove:

- x_k è il vettore di stato al tempo k
- u_k rappresenta l'ingresso al tempo k
- y_k è la misura (o uscita) al tempo k
- A , B e C sono matrici note che descrivono la dinamica del sistema
- w_k è il rumore di processo
- v_k è il rumore di misura.

Si assume che i rumori siano gaussiani a media zero con le seguenti covarianze:

$$\begin{aligned} p(w_k) &\sim \mathcal{N}(0, Q) \\ p(v_k) &\sim \mathcal{N}(0, R) \end{aligned} \quad (2.50)$$

È inoltre necessaria una stima iniziale dello stato, $\hat{x}_{0|0}$, e una inizializzazione della matrice di covarianza dell'errore, $P_{0|0}$.

Il filtro di Kalman opera in due fasi principali:

Fase di predizione

In questa fase si sfrutta il modello del sistema per calcolare una stima a priori (predetta) dello stato e dell'incertezza associata:

$$\begin{aligned}\hat{x}_{k|k-1} &= A \hat{x}_{k-1|k-1} + B u_{k-1} \\ P_{k|k-1} &= A P_{k-1|k-1} A^T + Q\end{aligned}\tag{2.51}$$

$\hat{x}_{k|k-1}$ è la stima dello stato al tempo k basata sulla stima aggiornata al tempo precedente, mentre $P_{k|k-1}$ rappresenta la covarianza dell'errore associato a questa stima.

Fase di aggiornamento

Quando arriva la nuova misura y_k , si procede con la correzione della stima predetta:

$$\begin{aligned}K_k &= P_{k|k-1} C^T (C P_{k|k-1} C^T + R)^{-1} \\ \hat{x}_{k|k} &= \hat{x}_{k|k-1} + K_k (y_k - C \hat{x}_{k|k-1}) \\ P_{k|k} &= (I - K_k C) P_{k|k-1}\end{aligned}\tag{2.52}$$

In queste equazioni:

- K_k è il guadagno di Kalman, che determina il peso da assegnare alla nuova misura rispetto alla predizione.
- La differenza $y_k - C \hat{x}_{k|k-1}$ è definita *innovazione* ed esprime l'errore tra la misura effettiva e quella prevista.
- $\hat{x}_{k|k}$ è la stima aggiornata dello stato, che integra l'informazione data dalla misura effettuata tramite l'aggiunta dell'innovazione alla precedente predizione.
- $P_{k|k}$ è la covarianza dell'errore aggiornata (*a posteriori*).

Il processo di predizione e aggiornamento viene ripetuto ad ogni istante k .

2.2.2. Filtro di Kalman Esteso

Il filtro di Kalman esteso (EKF) è un'estensione del filtro di Kalman per sistemi non lineari. L'idea è di linearizzare il sistema attorno alla stima corrente, utilizzando le derivate parziali (*Jacobiane*), e applicare successivamente il procedimento standard di predizione e aggiornamento.

Modello del sistema non lineare

Consideriamo il sistema non lineare descritto da:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= f(x_k, u_k) + w_k \\ y_k &= h(x_k) + v_k \end{aligned} \tag{2.53}$$

dove:

- x_k è il vettore di stato al tempo k
- u_k rappresenta l'ingresso al tempo k
- y_k è la misura al tempo k
- $f(\cdot)$ e $h(\cdot)$ sono funzioni non lineari che descrivono rispettivamente la dinamica del sistema e il modello di misura
- w_k e v_k sono i rumori di processo e di misura, rispettivamente, assunti gaussiani a media zero con covarianze Q e R .

Linearizzazione tramite Jacobiana

Per applicare il filtro di Kalman al sistema non lineare, è necessario linearizzare le funzioni f e h attorno alla stima corrente. Questo viene fatto calcolando le matrici *jacobiane*:

$$F_k = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=\hat{x}_{k-1|k-1}, u=u_{k-1}}, \quad H_k = \left. \frac{\partial h}{\partial x} \right|_{x=\hat{x}_{k|k-1}} \tag{2.54}$$

Queste matrici rappresentano le approssimazioni lineari delle variazioni di f e h rispetto allo stato.

Fase di Predizione

La fase di predizione utilizza il modello non lineare e le sue derivate per prevedere lo stato a priori e la relativa covarianza:

$$\hat{x}_{k|k-1} = f(\hat{x}_{k-1|k-1}, u_{k-1}) \quad (2.55)$$

$$P_{k|k-1} = F_{k-1} P_{k-1|k-1} F_{k-1}^T + Q \quad (2.56)$$

Dove, $\hat{x}_{k|k-1}$ è la stima a priori dello stato, mentre $P_{k|k-1}$ rappresenta l'incertezza associata alla predizione *a priori*.

Fase di Aggiornamento

Quando arriva la nuova misura y_k , la stima a priori viene corretta:

$$\begin{aligned} K_k &= P_{k|k-1} H_k^T (H_k P_{k|k-1} H_k^T + R)^{-1} \\ \hat{x}_{k|k} &= \hat{x}_{k|k-1} + K_k (y_k - h(\hat{x}_{k|k-1})) \\ P_{k|k} &= (I - K_k H_k) P_{k|k-1} \end{aligned} \quad (2.57)$$

In questo aggiornamento:

- K_k è il guadagno di Kalman esteso
- $y_k - h(\hat{x}_{k|k-1})$ è l'*innovazione*, ovvero la differenza tra la misura reale e quella predetta dal modello non lineare
- $\hat{x}_{k|k}$ è la stima aggiornata dello stato, mentre $P_{k|k}$ rappresenta l'incertezza *a posteriori*.

Il processo di predizione e aggiornamento viene iterato ad ogni istante k .

3 | Metodi

Nel seguente capitolo viene illustrata la modellazione matematica del sistema del *Pancreas Artificiale (AP)*, con una descrizione della cinematica del sistema glicemico-insulinico. In particolare, viene fornita una rappresentazione nello spazio di stato, definendo stati e uscite, e si presentano i vincoli relativi agli ingressi e agli stati. Successivamente, viene illustrato il processo di discretizzazione del modello continuo e non continuo e viene formalizzato il problema di controllo basato sul *Model Predictive Control (MPC)*. Infine, vengono descritte l'implementazione dei modelli, l'identificazione dei parametri specifici per ciascun paziente e la definizione dell'osservatore dello stato, nel caso di pasti annunciati.

3.1. Modello AP lineare

Il modello lineare di riferimento si basa sul lavoro di Abuin et al. [1], il quale analizza il modello glicemico–insulinico dal punto di vista fisiologico, attraverso una rappresentazione a compartimenti interconnessi. Ogni compartimento rappresenta una componente distinta del sistema biologico in cui sono presenti e interagiscono il glucosio e/o l'insulina. Il trasferimento di glucosio e insulina tra questi compartimenti è descritto da equazioni matematiche che tengono conto di processi fisiologici quali l'assorbimento, la distribuzione, l'utilizzo e l'eliminazione. Questo modello si basa sulla rappresentazione delle componenti biologiche e dei relativi processi, consentendo di associare ai parametri significati fisiologici concreti.

Il modello presentato è un modello lineare parametrico tempo invariante, il quale non tiene conto della variabilità della sensibilità insulinica, che viene invece modellata come un parametro fisso (θ_2).

Nel seguito viene esposto il modello del sistema lineare.

3.1.1. Dinamica della glicemia

La dinamica del glucosio nel sangue $G(t)$ è rappresentata da un modello a compartimento singolo, che considera l'apporto di glucosio derivante dai pasti, la produzione endogena e la sua rimozione, regolata sia dall'effetto autoregolatore sia dall'azione dell'insulina.

L'evoluzione della glicemia è descritta dalla seguente equazione:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \theta_0 - \theta_1 G(t) - \theta_2 Q_i(t) + \theta_3 Q_g(t) \quad (3.1)$$

dove:

- θ_0 rappresenta la produzione endogena di glucosio a livello basale [mg/(dL · min)], ovvero la produzione epatica di glucosio (EGP).
- θ_1 è il coefficiente relativo all'effetto autoregolatore del glucosio [/min]
- $G(t)$ rappresenta la concentrazione del glucosio nel sangue [mg/dL]
- θ_2 indica la sensibilità all'insulina [mg/(dL · U)]
- $Q_i(t)$ è il tasso di rilascio dell'insulina nel plasma [U/min]
- θ_3 rappresenta il fattore di conversione dei carboidrati dei pasti [mg/(dL · g)]
- $Q_g(t)$ indica il tasso di assorbimento dei carboidrati dall'intestino [g/min]

3.1.2. Dinamica di assorbimento dell'insulina

Il sottosistema dell'insulina è modellato attraverso una struttura a doppio compartimento che descrive le diverse fasi di assorbimento dell'insulina, considerando il ritardo tra l'iniezione sottocutanea e la sua comparsa nel flusso sanguigno (plasma), attraverso il passaggio nel liquido interstiziale.

Il trasferimento dell'insulina dal compartimento sottocutaneo a quello plasmatico è modellato mediante:

$$\frac{dQ_i(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_4} Q_i(t) + \frac{1}{\theta_4} Q_{isub}(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dQ_{isub}(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_4} Q_{isub}(t) + \frac{1}{\theta_4} u(t) \quad (3.3)$$

dove:

- θ_4 è il tempo di massimo effetto dell'insulina [min]
- $Q_i(t)$ è il tasso di rilascio dell'insulina nel plasma [U/min]
- $Q_{isub}(t)$ rappresenta il tasso di rilascio dell'insulina nel compartimento sottocutaneo [U/min]
- $u(t)$ è il tasso di infusione dell'insulina (sia basale che bolus) [U/min]

Definiamo, inoltre, l'*Insulin On Board (IOB)*, ovvero una metrica medica che indica la quantità di insulina residua nel corpo derivata dalle iniezioni precedenti, come:

$$\text{IOB}(t) = \theta_4(Q_i(t) + Q_{isub}(t)) \quad (3.4)$$

3.1.3. Dinamica di assorbimento dei carboidrati

Il sottosistema di assorbimento dei pasti è modellato mediante una struttura a doppio compartimento che descrive il passaggio sequenziale del glucosio dallo stomaco all'intestino, prima della sua assimilazione nel flusso sanguigno e del conseguente effetto sui livelli di glucosio.

L'assorbimento dei carboidrati dallo stomaco all'intestino è modellato mediante:

$$\frac{dQ_g(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_5} Q_g(t) + \frac{1}{\theta_5} Q_{sto}(t) \quad (3.5)$$

$$\frac{dQ_{sto}(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_5} Q_{sto}(t) + \frac{1}{\theta_5} r(t) \quad (3.6)$$

con:

- θ_5 il tempo relativo al massimo tasso di apparizione del glucosio nell'intestino [min]
- $Q_g(t)$: tasso di assorbimento dei carboidrati dall'intestino [g/min]
- $Q_{sto}(t)$: tasso di rilascio del glucosio dallo stomaco [g/min]
- $r(t)$ il tasso di ingestione dei carboidrati [g/min]

Definiamo, inoltre, il *Rate of Glucose Appearance* (Ra), ovvero la velocità con cui il glucosio entra nel flusso sanguigno a seguito di un pasto, come:

$$Ra(t) = \theta_3 Q_g(t) \quad (3.7)$$

3.1.4. Rappresentazione in spazio di stato

Le dinamiche esposte possono essere riassunte nel seguente sistema in spazio di stato:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + B_u u(t) + B_r r(t) + E, \quad x(0) = x_0 \quad (3.8)$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (3.9)$$

dove lo stato è definito come:

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G(t) \\ Q_i(t) \\ Q_{isub}(t) \\ Q_g(t) \\ Q_{sto}(t) \end{pmatrix}$$

L'uscita del sistema è data dalla componente x_1 , ovvero la glicemia che intendiamo controllare, pertanto:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Le matrici del sistema sono:

$$A = \begin{pmatrix} -\theta_1 & -\theta_2 & 0 & \theta_3 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_4} & \frac{1}{\theta_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_4} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix}, \quad B_u = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_4} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (3.10)$$

$$B_r = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix}, \quad E = \begin{pmatrix} \theta_0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

3.1.5. Vincoli

Nel problema di controllo vengono imposti dei vincoli sia sull'ingresso che sugli stati. I vincoli sull'ingresso derivano dai limiti fisici degli attuatori, in particolare, nel caso del pancreas artificiale, dalla capacità della pompa di insulina, la quale non può erogare più di 15 U/min:

$$u \in \mathcal{U} = \{u \in \mathbb{R}_{\geq 0} \mid u \leq U_{\max}\}, \quad U_{\max} \approx 15 \text{ U/min}$$

I vincoli sugli stati, che rappresentano le condizioni desiderate per il controllo, sono definiti al fine di garantire condizioni di sicurezza per il paziente:

$$x \in \mathcal{X}(t) = \left\{ x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^5 \mid \begin{array}{l} G_{\text{hypo}} \leq x_1(t) \leq G_{\text{hyper}} \\ \theta_4(x_2(t) + x_3(t)) \leq \overline{IOB}(t) \end{array} \right\}$$

con

$$G_{\text{hypo}} = 60 \text{ mg/dL} \quad \text{e} \quad G_{\text{hyper}} = 300 \text{ mg/dL}$$

valori scelti per prevenire condizioni di ipoglicemia e iperglicemia severe.

La variabile $\overline{IOB}(t)$ assume due valori distinti a seconda del momento della giornata. Dato che l'*Insulin on Board* (IOB) viene utilizzato per determinare la quantità di insulina da somministrare, la sua definizione tiene conto della ridotta necessità di

insulina nelle ore notturne, in cui non si verificano assunzioni di cibo, e dell'aumento del fabbisogno insulinico durante il giorno:

$$\overline{IOB}(t) = \begin{cases} IOB_s + \left(\frac{CHO_{ub}}{CR} + \tau U_b \right) & t \in [6, 22) \text{ h} \\ IOB_s & t \in [22, 6) \text{ h} \end{cases}$$

dove

- $IOB_s = \theta_4 \cdot 2U_b$ rappresenta il valore del vincolo nelle ore notturne
- $\frac{CHO_{ub}}{CR}$ è un termine che consente di rilassare il vincolo in funzione del valore medio di un bolo di insulina (con $CHO_{ub} = 90$ [g])
- τU_b è un ulteriore fattore di rilassamento per aumentare la libertà del controllore (con $\tau = 120$ [min])

Gli stati x_4 e x_5 non sono vincolati, essendo non controllabili, poiché rappresentano la dinamica dell'assorbimento dei pasti.

Infine, si stabilisce l'insieme obiettivo. Tale insieme definisce l'obiettivo del controllo e si distingue dall'insieme \mathcal{X} dato che i vincoli dell'insieme obiettivo devono essere rispettati solo a regime e possono non essere garantiti durante la fase transitoria, a differenza dei vincoli imposti sugli stati di transizione.

$$\mathcal{Y}^{tar} = \{y \in \mathbb{R} \mid G_{\min} \leq y \leq G_{\max}\}$$

con $G_{\min} = 70$ mg/dL e $G_{\max} = 180$ mg/dL, intervallo entro cui si desidera mantenere la glicemia del paziente per garantire la condizione euglicemica.

3.1.6. Discretizzazione del sistema lineare

Per la definizione del problema di controllo, il sistema continuo viene discretizzato attraverso l'adozione di un ingresso di tipo pulsatile. Come descritto in Abuin et al. [1], l'utilizzo di un ingresso pulsatile nella somministrazione di insulina per un pancreas artificiale consente un controllo più efficace della glicemia, grazie ad azioni insuliniche di breve durata che rappresentano in modo più accurato le dinamiche del paziente. Inoltre, la secrezione endogena di insulina in un pancreas sano avviene in maniera pulsatile, e replicare questo modello fisiologico può offrire diversi benefici. In generale, un ingresso

pulsatile migliora l'efficacia del controllo glicemico e consente una gestione più flessibile e reattiva della somministrazione di insulina, sia basale che in bolo. Con un tempo di campionamento T e una durata dell'impulso ΔT , l'ingresso è definito come:

$$u(t) = \begin{cases} u(kT) & t \in [kT, kT + \Delta T) \\ 0 & t \in [kT + \Delta T, (k+1)T) \end{cases} \quad (3.12)$$

Discretizzando il sistema (3.8) tramite ZOH^1 (assumendo $\theta_1 \neq 0$ affinché A sia invertibile) si ottiene:

$$x((k+1)T) = A^d x(kT) + B_u^d u(kT) + B_r^d r(kT) + E^d \quad (3.13)$$

con

$$\begin{aligned} A^d &= e^{AT}, \quad B_u^d = e^{A(T-\Delta T)} A^{-1} \left(e^{A\Delta T} - I_5 \right) B_u \\ B_r^d &= A^{-1} \left(e^{AT} - I_5 \right) B_r, \quad E^d = A^{-1} \left(e^{AT} - I_5 \right) E \end{aligned}$$

¹*Zero-Order Hold*, è una tecnica utilizzata nei sistemi di controllo digitale nella quale si assume che l'ingresso sia mantenuto costante nell'intervallo tra due istanti di campionamento successivi [1].

3.1.7. Problema di ottimizzazione MPC lineare

Il problema di ottimizzazione viene formulato come:

$$\min_{u, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}} V_N(\hat{x}, \hat{r}, \mathcal{Y}_s^{Tar}; \mathbf{u}, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \quad (3.14)$$

$$= V_{dyn}(\hat{x}, \hat{r}; \mathbf{u}, u_a, y_a) + V_s(\mathcal{Y}_s^{Tar}; \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \quad (3.15)$$

$$\text{s.t. } x(0) = \hat{x}, \quad r(0) = \hat{r} \quad (3.16)$$

$$x(j+1) = A^d x(j) + B_u^d u(j) + B_r^d r(j) + E^d \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (3.17)$$

$$u(j) \in \mathcal{U} \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (3.18)$$

$$\tilde{C} x(j) \in \tilde{C} \mathcal{X}(k) \quad j \in \mathbb{I}_{[1, N]} \quad (3.19)$$

$$r(j) = 0 \quad j \in \mathbb{I}_{[1, N-1]} \quad (3.20)$$

$$\tilde{C} x(N) = x_a \quad (3.21)$$

$$y_a = x_{1,a} \quad (3.22)$$

$$x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d \quad (3.23)$$

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper} \quad (3.24)$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0 \quad (3.25)$$

Con il funzionale di costo V_{dyn} definito come

$$V_{dyn} = \sum_{j=0}^{N-1} \left[(C x(j) - y_a)^T Q (C x(j) - y_a) + (u(j) - u_a)^T R (u(j) - u_a) \right] \quad (3.26)$$

e il costo terminale definito da:

$$V_s = \hat{p} \delta_{hyper}^2 + \check{p} \delta_{hypo}^2 \quad (3.27)$$

che penalizza in maniera asimmetrica (con $\hat{p} \ll \check{p}$) le deviazioni dall'intervallo target, assegnando un peso maggiore alle ipoglicemie, considerate più pericolose.

Il problema è definito in modo da portare lo stato del sistema verso l'equilibrio artificiale (y_a, u_a). Queste variabili, definite come parametri di ottimizzazione, vengono aggiornate a ogni iterazione in base alla soluzione corrente del problema ottimale, con l'obiettivo di minimizzare il costo e soddisfare i vincoli imposti. Inoltre, affinché rappresentino uno stato di equilibrio ammissibile, devono soddisfare le equazioni dinamiche del sistema e

rispettare i vincoli obiettivo sullo stato terminale. L'introduzione di variabili artificiali consente di ampliare il *dominio di attrazione*² del controllore, rispetto a un approccio che non ne preveda l'impiego [8].

L'azione di controllo applicata è data dalla prima componente della soluzione ottimale ad ogni iterazione (strategia *receding horizon*), come descritto nel Capitolo 2.

3.2. Modello AP non lineare

Nel modello non lineare, la variabilità della sensibilità insulinica del paziente viene considerata uno stato variabile, utilizzando la modellazione proposta da Licini et al. [19], in sostituzione del parametro fisso θ_2 del modello lineare precedentemente esposto. Gli altri parametri vengono traslati e si introducono ulteriori elementi per modellare il nuovo stato. I vincoli del problema restano identici a quelli esposti nella sez. 3.1.

3.2.1. Dinamica della glicemia

In questa equazione la concentrazione del glucosio nel sangue, $G(t)$, è determinata dinamicamente dalla sensibilità insulinica $S_I(t)$, considerata come uno stato variabile, anziché come un parametro fisso. Il comportamento singolo della glicemia è descritto come:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \theta_0 - \theta_1 G(t) - S_I(t) Q_i(t) + \theta_2 Q_g(t) \quad (3.28)$$

dove:

- θ_0 rappresenta la produzione endogena di glucosio [$\text{mg}/(\text{dL} \cdot \text{min})$]
- θ_1 è il coefficiente di autoregolazione del glucosio [/ min]
- $G(t)$ rappresenta la concentrazione del glucosio nel sangue [mg/dL]
- $S_I(t)$ è la sensibilità insulinica [$\text{mg}/(\text{dL} \cdot \text{U})$]
- $Q_i(t)$ è il tasso di rilascio dell'insulina nel plasma [U/min]
- θ_2 rappresenta il fattore di conversione dei carboidrati [$\text{mg}/(\text{dL} \cdot \text{g})$]
- $Q_g(t)$ è il tasso di assorbimento dei carboidrati dall'intestino [g/min]

²Il *dominio di attrazione* di un MPC corrisponde all'insieme degli stati ammissibili dai quali è possibile guidare il sistema alla convergenza in N passi [8].

3.2.2. Dinamica di assorbimento dell'insulina

Il trasferimento dell'insulina dai compartimenti sottocutaneo e plasmatico è modellato come segue:

$$\frac{dQ_i(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_3} Q_i(t) + \frac{1}{\theta_3} Q_{isub}(t) \quad (3.29)$$

$$\frac{dQ_{isub}(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_3} Q_{isub}(t) + \frac{1}{\theta_3} u(t) \quad (3.30)$$

dove:

- θ_3 è il tempo di massimo effetto dell'insulina [min]
- $Q_i(t)$ è il tasso di rilascio dell'insulina nel plasma [U/min]
- $Q_{isub}(t)$ rappresenta il tasso di rilascio dell'insulina nel compartimento sottocutaneo [U/min]
- $u(t)$ è il tasso di infusione dell'insulina (bolus e basale) [U/min]

3.2.3. Dinamica di assorbimento dei carboidrati

L'assorbimento dei carboidrati è descritto tramite il seguente doppio compartimento:

$$\frac{dQ_g(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_4} Q_g(t) + \frac{1}{\theta_4} Q_{sto}(t) \quad (3.31)$$

$$\frac{dQ_{sto}(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_4} Q_{sto}(t) + \frac{1}{\theta_4} r(t) \quad (3.32)$$

con:

- θ_4 il tempo relativo al massimo tasso di apparizione del glucosio derivante dall'ingestione [min]
- $Q_g(t)$ è il tasso di assorbimento dei carboidrati dall'intestino [g/min]
- $Q_{sto}(t)$ rappresenta il tasso di rilascio del glucosio dallo stomaco [g/min]
- $r(t)$ il tasso di ingestione dei carboidrati [g/min]

3.2.4. Dinamica della sensibilità insulinica

La dinamica della sensibilità insulinica, $S_I(t)$, è modellata mediante un singolo compartimento definito come:

$$\frac{dS_I(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_5} S_I(t) - \frac{\theta_1}{\theta_6} \Delta G(t) - \frac{1}{\theta_7} \Delta IOB(t) + \frac{1}{\theta_5} S_{I_{tar}}(t) \quad (3.33)$$

con

$$\Delta G(t) = G(t) - \tilde{G}_b, \quad \Delta IOB(t) = IOB(t) - IOB_b$$

dove:

- \tilde{G}_b rappresenta la glicemia basale a digiuno [mg/dL]
- IOB_b rappresenta la quantità di insulina basale [U], definita come $IOB_b = 2\tilde{U}_b \theta_3$.
- $\Delta G(t)$ e $\Delta IOB(t)$ rappresentano rispettivamente le deviazioni di glucosio e *insulin on board* dal proprio livello basale
- θ_5 , θ_6 e θ_7 sono costanti di tempo che regolano il tasso di variazione di S_I [min]
- θ_1 è il coefficiente di autoregolazione del glucosio [/min]

Il termine \tilde{G}_b viene calcolato considerando il sistema all'equilibrio. Nel contesto di un sistema non lineare per il controllo della glicemia, la condizione di equilibrio non può essere espressa come un singolo punto fisso, come avviene nei modelli lineari, ma come una traiettoria periodica. In assenza di assunzione di pasti ($r(t) = 0$), assumendo un valore fisso dell'infusione basale di insulina $u(t) = \tilde{U}_b$, il livello di glicemia di equilibrio, indicato come $\tilde{G}_b(t)$, segue una traiettoria determinata dalla seguente equazione:

$$\tilde{G}_b(t) = \frac{\theta_0 - S_{I_{tar}}(t)U_b}{\theta_1} \quad (3.34)$$

Questa formulazione implica che, se il valore dell'infusione insulinica basale rimane costante, il livello glicemico oscilla nel tempo, seguendo la variabilità circadiana della sensibilità all'insulina. Viceversa, per mantenere la glicemia a un valore costante, sarebbe necessario modulare periodicamente l'infusione di insulina. Di conseguenza, nel caso di un sistema non lineare, la condizione di equilibrio deve essere interpretata non come uno stato stazionario, ma come una traiettoria di equilibrio che dipende dalla variabilità di $S_{I_{tar}}(t)$.

Il termine $S_{I_{tar}}(t)$, che introduce la modulazione circadiana della sensibilità insulinica, è definito da:

$$S_{I_{tar}}(t) = CF \cdot \left(1 + \theta_8 \cdot 10^{-2} \sin\left(\frac{2\pi t}{60 \cdot 24} - 2\pi \theta_9 \cdot 10^{-2}\right) \right) \quad (3.35)$$

dove:

- CF è il fattore di correzione [$\text{mg}/(\text{dL} \cdot \text{U})$], ovvero il valore medio intorno al quale oscilla la sensibilità insulinica
- θ_8 e θ_9 sono parametri che rappresentano, rispettivamente, l'ampiezza e lo sfasamento della modulazione circadiana.

3.2.5. Rappresentazione del sistema non lineare

Definiamo il vettore degli stati esteso come:

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \\ x_6(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G(t) \\ Q_i(t) \\ Q_{isub}(t) \\ Q_g(t) \\ Q_{sto}(t) \\ S_I(t) \end{pmatrix}$$

L'evoluzione del sistema si scrive in forma compatta come:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), r(t), S_{I_{tar}}(t), t) \quad (3.36)$$

3.2.6. Discretizzazione del sistema non lineare

Per il sistema non lineare discretizziamo il sistema utilizzando il metodo di *Eulero in avanti*, con un passo di campionamento T_s . Per ogni stato $x(t)$ si ha:

$$x(t + T_s) \approx x(t) + T_s \dot{x}(t)$$

Questo tipo di discretizzazione, diversamente dal caso lineare, porta ad avere un ingresso costante per tutta la durata di T_s .

3.2.7. Problema di ottimizzazione MPC non lineare

Il problema di controllo viene formulato minimizzando un funzionale di costo V che tiene conto:

- del costo dinamico, che penalizza la deviazione della traiettoria predetta $x(j)$ dalla traiettoria di equilibrio $x_a(j)$ e la differenza tra l'azione di controllo predetta $u(j)$ e quella di equilibrio $u_a(j)$
- di un termine addizionale che penalizza la deviazione della traiettoria di equilibrio $x_a(j)$ dalla glicemia basale $G_b^{ref}(k+j)$.

La formulazione completa del problema MPC non lineare è:

$$\min_{u, u_a, x_a} V_N(\hat{x}, \hat{r}, \mathbf{G}_b^{ref}, k; \mathbf{u}, \mathbf{u}_a, \mathbf{x}_a) \quad (3.37)$$

$$= V_{dyn}(\hat{x}, \hat{r}; \mathbf{u}, \mathbf{u}_a, \mathbf{x}_a) + V_{traj}(G_b^{ref}, k; \mathbf{u}_a, \mathbf{x}_a) \quad (3.38)$$

$$\text{s.t. } x(0) = \hat{x}, \quad r(0) = \hat{r} \quad (3.39)$$

$$x(j+1) = F(x(j), u(j), r(j), S_{I_{tar}}(j), k+j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (3.40)$$

$$u(j) \in \mathcal{U}, \quad x(j) \in \mathcal{X}(k+j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \quad (3.41)$$

$$x(N) = x_a(N) \quad (3.42)$$

$$x_a(j+1) = F(x_a(j), u_a(j), 0, S_{I_{tar}}(j), k+j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, T-1]} \quad (3.43)$$

$$u_a(j) \in \mathcal{U}, \quad x_a(j) \in \mathcal{X}(k+j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, T-1]} \quad (3.44)$$

$$x_a(0) = F(x_a(T-1), u_a(T-1), 0, S_{I_{tar}}(T-1)) \quad (3.45)$$

Con il funzionale di costo V_{dyn} definito come

$$V_{dyn} = \sum_{j=0}^{N-1} \left[(x_1(j) - x_{1,a}(j))^T Q (x_1(j) - x_{1,a}(j)) + (u(j) - u_a(j))^T R (u(j) - u_a(j)) \right]$$

e il termine V_{traj} che penalizza la deviazione della traiettoria di equilibrio dalla glicemia basale:

$$V_{traj} = \sum_{j=0}^{T-1} \left[(x_{1,a}(j) - G_b^{ref}(k+j))^T S (x_{1,a}(j) - G_b^{ref}(k+j)) \right] \quad (3.46)$$

con k che rappresenta l'istante temporale in cui viene risolto il problema di minimizzazione.

3.3. Implementazione problema di controllo MPC

Una volta definiti i modelli insulino-glicemici e formulati i corrispondenti problemi di ottimizzazione, la fase di implementazione consiste nella loro configurazione e applicazione. I modelli sopra esposti presentano parametri che devono essere identificati individualmente per ciascun paziente. Solo dopo questa fase di identificazione è possibile specificare i modelli matematici personalizzati e applicare una legge di controllo che segua la dinamica del sistema.

Per l'applicazione del controllo, è necessario conoscere lo stato attuale del sistema a ogni iterazione. Tuttavia, nel modello di pancreas artificiale, l'unico stato direttamente osservabile è x_1 , corrispondente alla concentrazione di glucosio nel sangue. Gli altri stati devono essere stimati mediante un osservatore dello stato. Per stimare gli stati del sistema, verrà implementato un osservatore che, con un periodo di campionamento di 5 minuti ($T_s = 5$), fornisce una stima dello stato del sistema.

Utilizzando lo stato stimato, il problema di ottimizzazione viene risolto a ogni iterazione per determinare la sequenza ottima di controllo su un orizzonte finito ($N = 72$). Come visto nel capitolo 2, solo il primo elemento della sequenza ottima viene poi applicato al sistema (strategia *receding horizon*).

Nel caso del modello lineare, l'ingresso di controllo viene applicato per un solo minuto ($\Delta T = 1$) e successivamente posto a zero fino alla successiva risoluzione del problema di ottimizzazione. Per il modello non lineare, invece, il controllo ottimo calcolato ogni 5 minuti viene mantenuto costante per l'intero intervallo di campionamento.

3.3.1. Identificazione dei Parametri

L'adattamento del modello a ciascun paziente viene effettuato attraverso un metodo di identificazione dei parametri basato sui minimi quadrati regolarizzati (RLS). L'obiettivo del processo di identificazione è minimizzare la seguente funzione di costo:

$$V_N(\theta) = \frac{\|y(k) - \hat{y}(k)\|^2}{\|y(k) - \bar{y}\|^2} + \theta_0 \alpha \theta'_0 \quad (3.47)$$

dove:

- $y(k)$ rappresenta la glicemia misurata dal simulatore

- $\hat{y}(k)$ è l'uscita predetta dal modello
- \bar{y} è il valore medio di $y(k)$
- θ_0 è definito, nel caso lineare, come:

$$\theta_0 = \begin{pmatrix} (\theta_2 - CR_0 \theta_3) & (\theta_4 - \theta_4^0) & (\theta_5 - \theta_5^0) \end{pmatrix}$$

mentre, nel caso non lineare, assume la forma:

$$\theta_0 = \begin{pmatrix} (\theta_2 - \theta_2^0) & (\theta_3 - \theta_3^0) & (\theta_4 - \theta_4^0) \end{pmatrix}$$

- $\alpha = \text{diag}\left(1, 1, \frac{1}{(\theta_5^0)^2}\right)$ è la matrice di pesi per la regolarizzazione.

Il termine di regolarizzazione $\theta_0 \alpha \theta'_0$ consente di ottenere parametri fisiologicamente plausibili, poiché, come descritto nella Sezione 3.1, i parametri del sistema sono legati a grandezze fisiologiche concrete. Pertanto, l'obiettivo non è ottimizzare la funzione di costo esclusivamente da un punto di vista matematico. Il termine di regolarizzazione ha infatti la funzione di penalizzare deviazioni eccessive rispetto alla stima iniziale dei parametri.

I parametri iniziali vengono scelti secondo le seguenti condizioni:

$$\theta^0(0) = \theta_1(0)G_b + \theta_2(0)U_b, \quad \theta_1(0) = \theta_1^0, \quad \theta_2(0) = \text{CF}, \quad \theta_3(0) = \text{RF},$$

$$\theta_4(0) = \theta_4^0, \quad \theta_5(0) = \theta_5^0$$

dove, nel caso lineare, θ_1^0 è fissato a 0.004 min, il valore iniziale di glicemia è $G_b = y(1)$, mentre θ_5^0 è impostato a 40 minuti per tutti i pazienti.

Per l'identificazione dei parametri nel modello non lineare, i valori iniziali sono: $\theta_5^0 = 50$, $\theta_6^0 = 25$, $\theta_7^0 = 45$, e infine $\theta_8^0 = \theta_9^0 = 1$. La minimizzazione della funzione di costo (3.47) viene effettuata utilizzando la routine `fmincon` di MATLAB®.

L'identificazione dei parametri è stata eseguita a partire da un dataset generato mediante il simulatore UVA/Padova. Sono stati costruiti due dataset distinti: uno con la variabilità circadiana attiva e uno con la variabilità circadiana disattivata. Ciascun dataset rappresenta una simulazione di 7 giorni in cui sono stati simulati i pasti assunti per una popolazione di 10 pazienti affetti da diabete di tipo 1. Il dataset senza

variabilità circadiana è stato utilizzato per stimare i parametri del modello lineare, che sono stati successivamente impiegati come valori iniziali per la stima dei parametri del modello non lineare.

Parametri del sistema lineare

In questa sezione vengono presentati i valori iniziali dei parametri del modello e i valori stimati a posteriori, ottenuti mediante il processo di ottimizzazione basato sul dataset con variabilità circadiana attiva. Il dataset è stato suddiviso in due parti: quattro giorni su sette sono stati impiegati per la stima dei parametri, mentre i restanti tre giorni sono stati riservati alla fase di validazione del modello.

Paziente	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
θ_4^0 [min]	56	40	52.5	59.5	45.5	52.5	47.5	50	47.5	50
θ_5^0 [min]	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
CR [g/U]	19.161	22.484	14.552	19.703	13.469	8.995	18.145	8.793	19.763	13.773
CF [mg/(dLU)]	43.854	42.101	35.151	53.204	48.019	25.890	42.604	37.062	53.445	39.503

Tabella 3.1: Parametri iniziali per i pazienti nel caso lineare con variabilità circadiana attiva

Paziente	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
θ_0 [mg/(dL min)]	3.921	3.609	3.506	2.55	1.842	2.876	4.579	2.099	2.428	3.020
θ_1 [/min]	0.0126	0.0094	0.0102	0.0073	0.0051	0.0094	0.0066	0.0082	0.0065	0.013
θ_2 [mg/(dL U)]	107.552	106.921	82.348	100.923	74.532	53.081	171.759	51.650	103.149	66.902
θ_3 [mg/(dL g)]	5.613	4.755	5.659	5.122	5.534	5.901	9.466	5.875	5.219	4.858
θ_4 [min]	56.004	40.01	52.504	59.505	45.507	52.507	47.506	50.005	47.508	50.005
θ_5 [min]	35.640	27.145	35.149	35.848	33.701	32.225	34.086	36.423	31.974	33.924

Tabella 3.2: Parametri finali ottenuti per i pazienti nel caso lineare con variabilità circadiana attiva

L'accuratezza della stima dei parametri è stata valutata utilizzando la *GoF*³. Per il dataset di addestramento, la mediana [25th, 75th] della GoF è risultata pari a 34.70 [26.42, 37.72]. Per il dataset di validazione, la GoF ha assunto un valore mediano di 32.56 [24.52, 37.88], calcolato sui 10 pazienti simulati.

³Goodness of Fit, calcolata come $GoF = 100 \left(1 - \frac{\|y(k) - \hat{y}(k)\|}{\|y(k) - \bar{y}\|} \right)$.

E' stata effettuata una valutazione aggiuntiva considerando un dataset indipendente [23], derivato da una simulazione differente. In questo caso, i valori di GoF ottenuti sono stati pari a 25.29 [16.63, 28.08], indicando una ridotta capacità del modello di adattarsi a questo scenario alternativo.

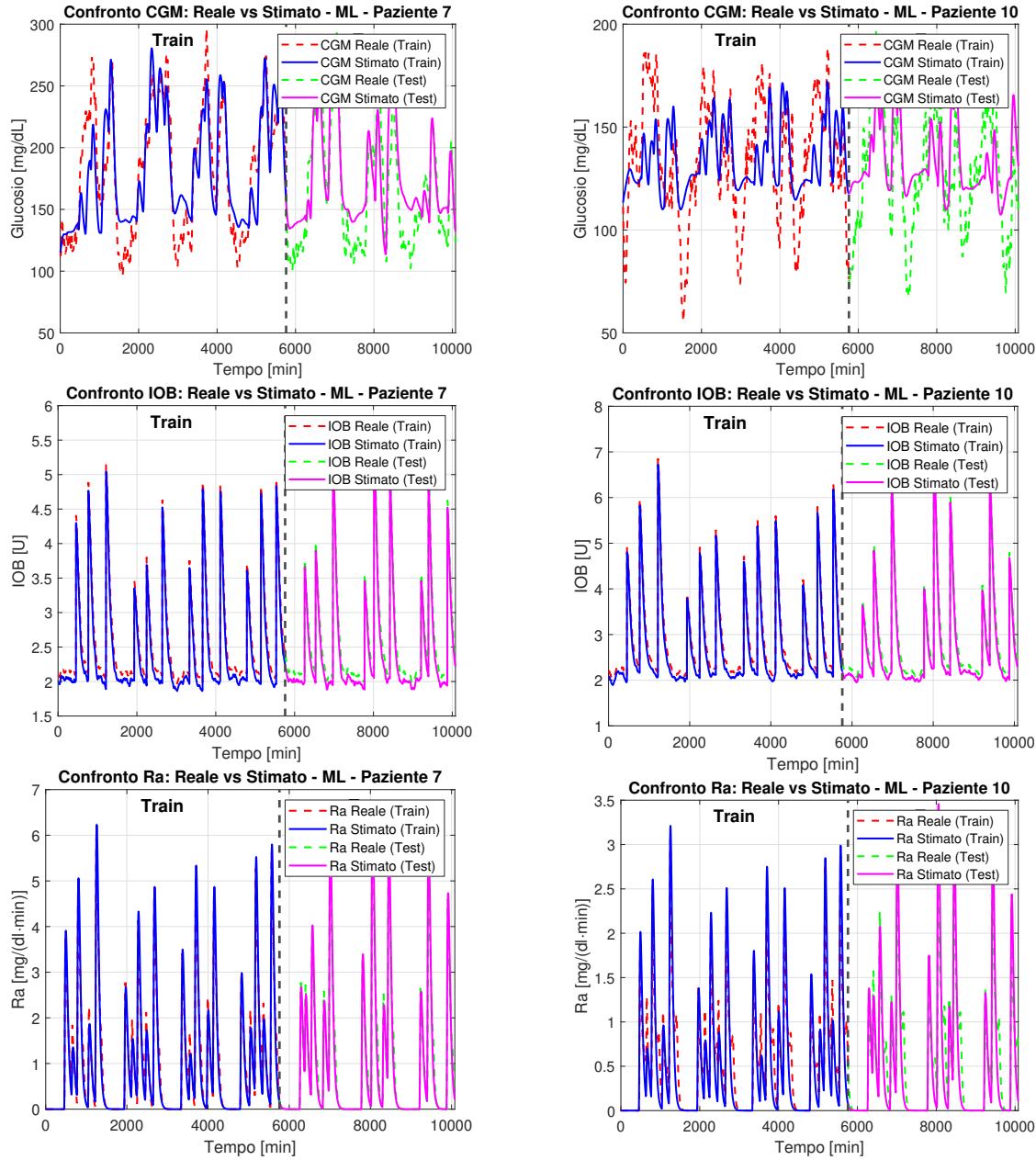


Figura 3.1: Simulazione del sistema lineare con parametri ottenuti dall'identificazione. Si confrontano il modello con la migliore GoF (a sinistra) e quello con la peggiore GoF (a destra) nella fase di validazione, utilizzando lo stesso dataset.

Parametri del sistema non lineare

In questa sezione vengono riportati i valori iniziali e quelli stimati a posteriori dei parametri del modello non lineare, ottenuti tramite ottimizzazione sul dataset con variabilità circadiana attiva. I valori iniziali dei parametri (per il modello non lineare) sono stati determinati in modo analogo ai parametri finali ottenuti nel modello lineare, descritti nella sezione precedente, ma utilizzando un dataset in cui la variabilità circadiana era disattivata. Il dataset è stato suddiviso in due parti: quattro giorni su sette sono stati impiegati per la stima dei parametri, mentre i restanti tre giorni sono stati utilizzati per la fase di validazione del modello.

Paziente	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
θ_0 [mg/(dL min)]	2.482	2.606	1.879	1.622	1.172	2.060	2.900	1.332	1.761	1.649
θ_1 [/min]	0.00691	0.00647	0.00428	0.00411	0.00273	0.00608	0.00379	0.00490	0.00421	0.00642
θ_2 [mg/(dL U)]	80.454	81.858	54.205	72.169	55.516	42.195	116.297	38.968	81.577	45.246
θ_3 [mg/(dL g)]	4.199	3.641	3.725	3.663	4.122	4.691	6.410	4.433	4.128	3.286
θ_4 [min]	56.003	40.010	52.502	59.503	45.507	52.505	47.505	50.004	47.509	50.005
θ_5 [min]	36.107	26.615	36.714	35.539	33.799	32.168	33.986	36.453	31.677	34.142

Tabella 3.3: Parametri iniziali per i pazienti nel caso non lienare. Valori ottenuti tramite identificazione dei parametri sul dataset lineare con variabilità circadiana disattivata.

Paziente	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010
θ_0 [mg/(dL min)]	2.103	2.114	2.116	1.222	0.916	1.956	2.198	1.115	1.223	1.311
θ_1 [/min]	0.0100	0.0100	0.00927	0.00370	0.00215	0.0100	0.0100	0.00390	0.00418	0.00451
θ_2 [mg/(dL g)]	4.186	3.626	3.715	3.651	4.135	4.690	6.398	4.439	4.140	3.287
θ_3 [min]	56.003	40.010	52.503	59.504	45.508	52.506	47.505	50.005	47.510	50.006
θ_4 [min]	34.482	24.927	34.031	33.500	32.674	30.085	33.226	35.655	30.136	31.860
θ_5 [min]	150.122	20.004	20.004	20.007	28.089	20.019	20.001	20.112	43.197	20.022
θ_6 [min]	239.997	239.691	239.672	238.636	166.319	238.468	239.987	228.548	230.464	46.887
θ_7 [min]	299.99	299.856	299.927	299.847	15.192	299.581	299.991	15.794	288.497	46.328
θ_8	29.999	26.541	17.977	15.590	17.050	17.384	19.867	18.533	20.135	22.620
θ_9	49.874	44.688	38.076	46.444	47.880	43.761	24.807	46.085	49.343	48.774

Tabella 3.4: Parametri finali ottenuti per i pazienti nel caso non lineare

Per il dataset di addestramento, la mediana [25th, 75th] della GoF, è risultata pari a 55.97 [52.16, 58.12]. Per il dataset di validazione, la GoF ha raggiunto un valore mediano di 50.47 [40.21, 55.07] per i 10 pazienti simulati, mostrando un miglioramento rispetto al modello lineare.

Nella valutazione effettuata sul dataset indipendente [23], i valori di GoF ottenuti sono stati pari a 39.10 [35.07, 47.59], migliori del caso lineare.

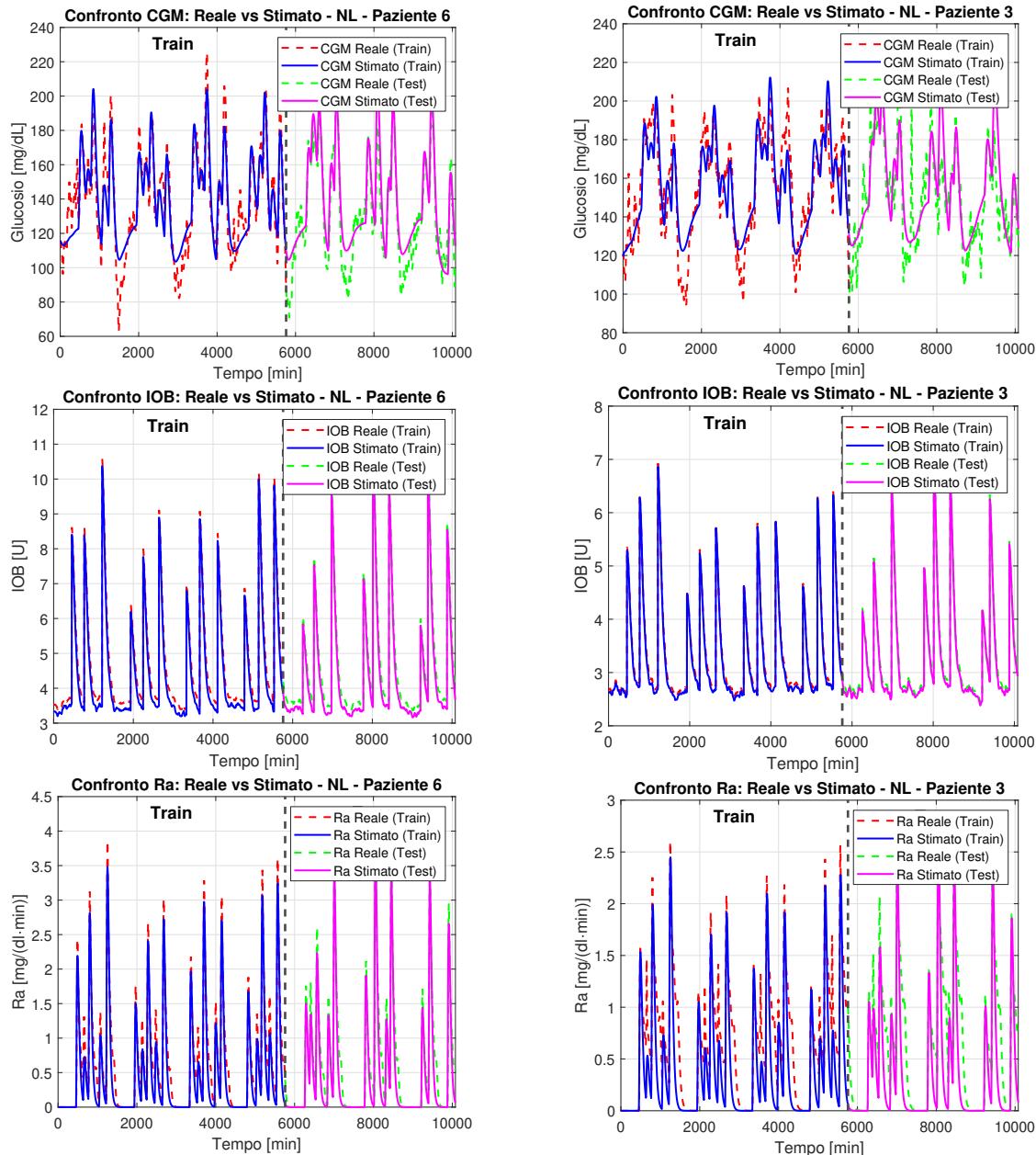


Figura 3.2: Simulazione del sistema non lineare con parametri ottenuti dall’identificazione. Si confrontano il modello con la migliore GoF (a sinistra) e quello con la peggiore GoF (a destra) nella fase di validazione, utilizzando lo stesso dataset.

Si mostra infine un confronto grafico di uno stesso paziente confrontando il modello lineare con il modello non lineare simulati su un dataset con variabilità circadiana attiva.

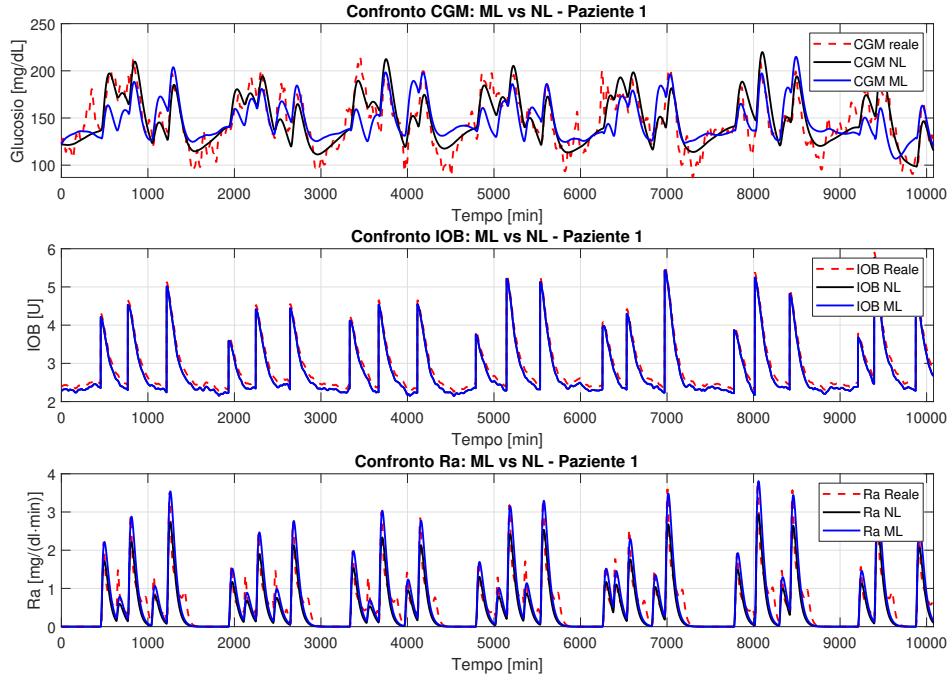


Figura 3.3: Confronto modello lineare e non lineare con dati reali per il paziente 1

3.3.2. Variabili slack

Per garantire la fattibilità del problema di ottimizzazione, per i problemi di ottimizzazione descritti precedentemente, risulta necessario rilassare i vincoli sugli stati mediante l'introduzione di *variabili slack*. Queste variabili decisionali consentono di gestire eventuali situazioni in cui i vincoli non potrebbero essere soddisfatti esattamente, evitando che il problema diventi infattibile. In particolare, vengono introdotte variabili decisionali per i vincoli relativi alla concentrazione di glucosio nel sangue x_1 e all'*Insulin On Board (IOB)*.

In generale, i vincoli rilassati sugli stati assumono la forma:

$$F(x(j)) \leq f + \epsilon(j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0,N-1]} \quad (3.48)$$

con l'ulteriore condizione

$$\epsilon(j) \geq 0 \quad j \in \mathbb{I}_{[0,N-1]} \quad (3.49)$$

dove $\epsilon(j)$ rappresenta una variabile decisionale che viene ottimizzata in modo tale da minimizzare la funzione di costo.

L'effetto delle variabili slack sulla funzione obiettivo viene regolato mediante un termine addizionale nel costo totale. La funzione di costo V_N assume quindi la seguente forma:

$$V_N = V_{dyn} + V_s + V_{slack} \quad (3.50)$$

dove il termine V_{slack} è espresso, in generale, come:

$$V_{slack} = \sum_{j=0}^{N-1} p_{slack} \cdot \epsilon^2(j) \quad (3.51)$$

L'aggiunta di questo termine garantisce che i vincoli sugli stati non rendano il problema di controllo infattibile, pur mantenendo al minimo la loro violazione. Infatti, la penalizzazione sulla variabile slack nella funzione di costo induce il sistema a soddisfare i vincoli il più possibile.

Nei modelli di pancreas artificiale utilizzati, le variabili slack sono state introdotte per tutti i vincoli di disuguaglianza sugli stati e, nel caso non lineare, sui vincoli relativi al vincolo di periodicità e al vincolo di convergenza della traiettoria predetta del sistema con quella di equilibrio artificiale.

3.3.3. Osservatore ODO

Dato che l'unica uscita direttamente misurabile è $y(k) = x_1(k)$, per ottenere una stima dello stato del sistema si adotta un osservatore. L'osservatore adottato assume che tale uscita sia soggetta a perturbazioni dovute a un processo di rumore bi-integrato $w(k)$, con $w(k) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$.

Si definisce lo stato aumentato:

$$x_{aug}(k) = \begin{bmatrix} x(k) \\ d_1(k) \\ d_2(k) \end{bmatrix}$$

dove $d_1(k)$ e $d_2(k)$ modellano dei disturbi.

L'evoluzione del sistema aumentato è descritta dall'equazione:

$$x_{aug}(k) = \underbrace{\begin{bmatrix} A_d & B_o & 0 \\ 0 & 1 & T \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}}_{A_{aug}} x_{aug}(k-1) + \underbrace{\begin{bmatrix} B_d \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}}_{B_{aug}} \begin{bmatrix} u(k-1) \\ r(k-1) \\ 1 \end{bmatrix} + G w(k-1) \quad (3.52)$$

dove:

- A_d è ottenuta dalla discretizzazione del sistema continuo e, nel caso non lineare, dalla *jacobiana* della matrice A discretizzata
- $B^d = [B_u^d \ B_r^d \ E^d]$ rappresenta le matrici discretizzate del sistema continuo
- $B_o = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ collega lo stato x_1 alla perturbazione
- T_s indica il tempo di campionamento
- G è il vettore di distribuzione del rumore, definito come $G = [0 \ k_i \ k_i \ 0 \ 0 \ 0 \ k_d]^T$.

La misura del sistema è data da:

$$y(k) = [C \ 0 \ 0] x_{aug}(k) + v(k) \quad (3.53)$$

dove $v(k)$ rappresenta il rumore di misura, con $v(k) \sim \mathcal{N}(0, R_{KF})$.

Per la stima dello stato si adotta un filtro di Kalman, le cui equazioni sono le seguenti:

$$\begin{aligned} \hat{x}_{aug}(k|k) &= A_{aug} \hat{x}_{aug}(k|k-1) + B_{aug} u_{aug}(k-1) \\ &\quad + K(k) \left(y(k) - C_{FK} (A_{aug} \hat{x}_{aug}(k|k-1) + B_{aug} u_{aug}(k-1)) \right) \end{aligned} \quad (3.54)$$

$$P(k|k-1) = A_{aug} P(k-1|k-1) A_{aug}^T + Q_{KF} \quad (3.55)$$

$$K(k) = P(k|k-1) C_{FK}^T \left(C_{FK} P(k|k-1) C_{FK}^T + R_{KF} \right)^{-1} \quad (3.56)$$

$$P(k|k) = \left(I - K(k) C_{FK} \right) P(k|k-1) \quad (3.57)$$

con $Q_{KF} = G \sigma^2 G^T$ e $C_{FK} = [C \ 0 \ 0]$

L'inizializzazione del filtro di Kalman è definita come segue:

$$\hat{x}_{aug}(0) = \begin{bmatrix} \hat{x}(0) \\ \hat{d}_1(0) \\ \hat{d}_2(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [G_b \ U_b \ U_b \ 0 \ 0]^T \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$P(0|0) = P(\infty|\infty),$$

dove $P(\infty|\infty)$ rappresenta la soluzione algebrica discreta dell'equazione di Riccati.

4 | Risultati

4.1. Scenari di simulazione

I risultati illustrati di seguito sono stati ottenuti attraverso simulazioni eseguite con il simulatore UVA/Padova, applicando i controlli descritti nel Capitolo 3 e considerando la variabilità circadiana attiva in tutte le simulazioni.

La somministrazione dei pasti per tutti i pazienti, sia nel modello lineare che in quello non lineare, è stata definita come descritto di seguito. L'assunzione dei pasti è stata generata in modo casuale, garantendo sempre la presenza dei tre pasti principali (colazione, pranzo e cena) e introducendo due spuntini opzionali, il cui consumo effettivo è stato determinato in modo casuale per la mattina e il pomeriggio. La quantità di carboidrati per i pasti principali è stata campionata da un intervallo casuale compreso tra 40 e 80 grammi, mentre per gli spuntini l'intervallo è stato stabilito tra 10 e 20 grammi. Gli orari di inizio dei pasti principali sono stati selezionati in maniera casuale all'interno di specifici intervalli temporali: per la colazione tra le 6:00 e le 9:30, per il pranzo tra le 11:30 e le 14:00, e per la cena tra le 18:00 e le 19:00. Analogamente, l'orario di inizio degli spuntini è stato scelto in modo casuale all'interno degli intervalli 10:45-11:15 per lo spuntino mattutino e 15:30-16:30 per quello pomeridiano. La durata dei pasti principali è stata scelta casualmente tra 10 e 50 minuti per i pasti principali (con un intervallo ridotto a 10-30 minuti per la colazione), mentre la durata degli spuntini è stata fissata tra 5 e 10 minuti per quello mattutino e tra 10 e 20 minuti per quello pomeridiano.

I risultati della simulazione vengono presentati confrontando le prestazioni del controllo nei modelli lineare e non lineare attraverso diverse metriche di valutazione. In particolare, vengono analizzati i seguenti indicatori: glucosio medio (\bar{G}_m), deviazione standard del glucosio (SD), coefficiente di variazione (CV), tempo trascorso con una concentrazione di glucosio tra 70-180 mg/dL¹ e tra 70-140 mg/dL², tempo al di sopra delle

¹Range euglicemico (normoglicemia) -TIR (Time in Range)

²Range euglicemico stretto - TITR (Time in tight Range)

soglie di 180 e 250 mg/dL, tempo trascorso al di sotto delle soglie di 70 e 54 mg/dL, numero di episodi di ipoglicemia L_1 ($G_m < 70$ mg/dL) e L_2 ($G_m < 54$ mg/dL), quantità totale di insulina somministrata giornalmente (TDI), e infine l'indicatore di gestione del glucosio (*Glucose Management Indicator*, *GMI*).

4.1.1. Confronto dei risultati

Nel seguito si presentano i risultati relativi ai modelli lineare e non lineare. Per ciascun modello, vengono riportate le metriche medie calcolate per nove pazienti³, accompagnate dai grafici relativi all'andamento della glicemia, dell'*Insulin on-Board* (IOB), dell'assunzione dei pasti e delle iniezioni di insulina. Inoltre, per il caso non lineare, si mostra l'andamento di $S_{I_{tar}}$ e della sua stima ottenuta tramite l'osservatore. Per un'analisi più dettagliata, in Appendice A sono riportati i risultati e le metriche relativi ai singoli pazienti ottenuti dalle simulazioni effettuate.

Confronto grafico

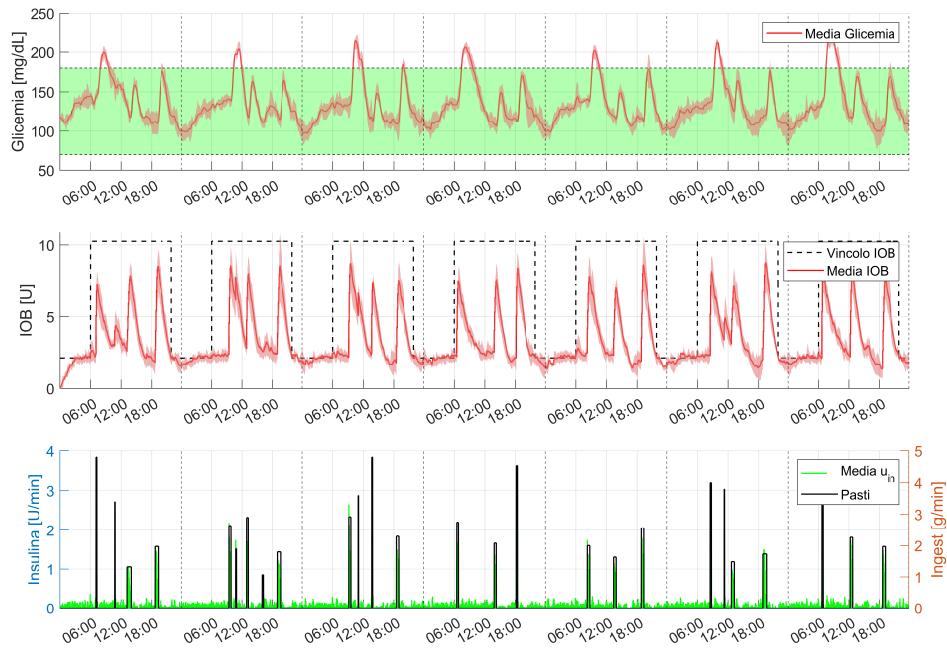


Figura 4.1: Media dei 9 pazienti analizzati nel caso del modello lineare

³Nelle simulazioni, per il caso non lineare, il paziente 005 non è sopravvissuto alla simulazione. Di conseguenza è stato escluso dal calcolo delle medie sia per il caso lineare sia per quello non lineare.

Nel grafico, oltre alle medie calcolate sui nove pazienti, sono riportati anche i percentili 25° e 75°. La simulazione copre un periodo di sette giorni. Per il modello lineare, l'andamento della glicemia si mantiene prevalentemente all'interno dell'intervallo euglicemico (70-180 mg/dL), rappresentato dalla fascia verde. È interessante notare che, nel modello lineare, si verificano picchi glicemici superiori a 180 mg/dL in prossimità dei pasti del mattino, ovvero a ridosso della colazione, momento in cui la sensibilità all'insulina risulta essere più bassa. In questi casi si manifestano episodi di iperglicemia, mostrando una possibile problematica del controllore lineare che non considera, nel suo modello di predizione, la variabilità circadiana.

Dal grafico della glicemia emerge inoltre come il controllore tenda a penalizzare maggiormente gli episodi di ipoglicemia, ritenuti più critici. Di conseguenza, l'andamento glicemico risulta maggiormente orientato verso livelli di iperglicemia piuttosto che livelli ipoglicemici, in linea con le aspettative progettuali del sistema di controllo a causa della penalizzazione asimmetrica nel funzionale di costo del modello lineare, come discusso nel capitolo 3.

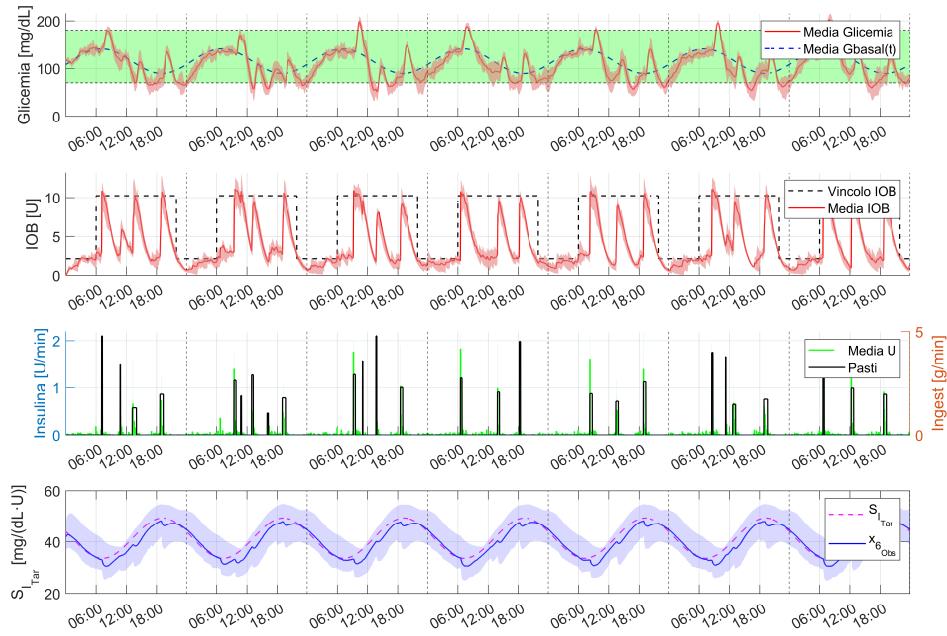


Figura 4.2: Media dei 9 pazienti analizzati nel caso del modello non lineare

Nel grafico relativo al modello non lineare della glicemia si osservano minori picchi di iperglicemia rispetto al modello lineare; tuttavia, la simulazione evidenzia una maggiore presenza di valori glicemici inferiori a 70 mg/dL (fenomeni di ipoglicemia). È possibile

notare come l’andamento della glicemia tenda a seguire l’andamento basale impostato come riferimento nel problema di controllo non lineare e rappresentato, nel grafico, dalla linea tratteggiata. Tuttavia, tale andamento risulta significativamente influenzato da disturbi, in particolare in prossimità dei pasti.

Dall’analisi dei grafici relativi all’insulina e, in particolare, all’*Insulin On-Board* (IOB), si nota come la quantità di insulina iniettata nel modello non lineare sia generalmente superiore rispetto al caso lineare. Inoltre, nel modello non lineare, il valore di IOB tende a raggiungere i limiti imposti in maniera più marcata rispetto al modello lineare.

In entrambi i grafici si osserva che, in corrispondenza dei pasti principali, il controllo calcolato dal *Model Predictive Control* (MPC) si traduce in iniezioni di boli. Lontano dai pasti, invece, le iniezioni di insulina assumono un valore più basso, vicino al valore dell’insulina basale del paziente.

Infine, si riporta l’andamento medio della sensibilità all’insulina modellata per i nove pazienti, insieme alla relativa stima ottenuta a partire dalle misurazioni della glicemia, che risulta seguire adeguatamente l’andamento teorico ipotizzato.

Confronto metriche

L’analisi delle metriche relative alle due simulazioni conferma le osservazioni preliminari derivanti dall’analisi grafica (Tabella 4.1).

Il primo dato che notiamo è che nel caso del modello lineare non si verificano episodi di ipoglicemia L_1 e L_2 , a differenza del modello non lineare, in cui tali episodi sono presenti in modo consistente, con alcuni casi, seppur meno frequenti, di ipoglicemie severe (L_2). Questa significativa presenza di episodi di ipoglicemia costituisce un limite significativo per il modello non lineare, evidenziando la necessità di ulteriori interventi per risolvere questa problematica.

Le metriche confermano inoltre quanto già osservato nei grafici riguardo al livello medio della glicemia. Nel modello lineare, si registra una tendenza verso valori glicemici più elevati, con una media di 134.30 mg/dL, rimanendo pienamente all’interno dell’intervallo di riferimento. Al contrario, nel modello non lineare, la glicemia media risulta significativamente inferiore, attestandosi a 107.78 mg/dL. La deviazione standard del modello lineare è inferiore rispetto a quella del modello non lineare, sugge-

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	134.30[115.30,144.37]	107.78[81.04,131.57]
SD Gm	26.16	31.17
CV Gm (%)	19.48	28.92
Tempo 70-140 (%)	70.76	77.61
Tempo 70-180 (%)	91.99	86.94
Tempo >180 (%)	8.01	2.44
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	10.92
Tempo <54 (%)	0.00	0.21
Num. L1 (<70)	0.00	1101.00
Num. L2 (<54)	0.00	21.00
TDI [25,75]	46.21[45.06,46.75]	53.01[51.27,54.57]
GMI stimato (%)	6.52	5.89

Tabella 4.1: Media delle metriche per i 9 pazienti analizzati nel caso del modello lineare e non lineare

rendo una maggiore stabilità e uniformità nei valori glicemici, sebbene non in maniera particolarmente marcata.

Un ulteriore aspetto di rilievo è la minore incidenza di episodi iperglicemici nel modello non lineare rispetto a quello lineare, suggerendo una migliore capacità del sistema di adattarsi alla minore sensibilità insulinica del mattino e di gestire con maggiore efficacia i picchi glicemici post-colazione. Inoltre, il tempo trascorso all'interno dell'intervallo più ristretto di euglicemia (TIR) è maggiore per il modello non lineare rispetto a quello lineare. Tuttavia, considerando l'intervallo più ampio (TITR), il modello lineare risulta più performante.

Come ipotizzato dall'analisi grafica, la quantità totale di insulina somministrata giornalmente risulta superiore nel modello non lineare rispetto a quello lineare. Ciò potrebbe derivare dalla capacità del controllore di prevedere una dose maggiore di insulina, tenendo conto della variabilità della sensibilità insulinica, in corrispondenza della colazione. A dimostrazione di quanto detto, dall'analisi dei grafici (Figura 4.2), si osserva un bolo di insulina più marcato in prossimità dei pasti mattutini, con un valore che supera, in termini grafici, l'assunzione di carboidrati. Questo fenomeno si verifica con minore frequenza nel modello lineare. Tuttavia, la dose media giornaliera dovrebbe riflettere la variazione della sensibilità insulinica anche nei pasti successivi, come il pranzo e la

cena, riducendo così il quantitativo di insulina rispetto al modello lineare in questi due frangenti e bilanciando il totale giornaliero, cosa che però non si verifica. Tale meccanismo potrebbe essere nascosto dalla modalità di rilascio dell'insulina implementata nel modello non lineare, in cui la somministrazione avviene in modo continuo ogni cinque minuti prima della successiva osservazione aumentando la quantità di insulina iniettata nel paziente.

In conclusione, il modello lineare si dimostra più stabile, con una minore, sebbene lieve, variabilità glicemica e un'assenza totale di episodi ipoglicemici. Il modello non lineare, nonostante offra un controllo che tiene conto delle non linearità intrinseche del problema e mostri una riduzione degli episodi di iperglicemia, è penalizzato da un'elevata incidenza di ipoglicemia. I risultati suggeriscono che, sebbene il modello non lineare possa rappresentare un'opzione promettente per il controllo glicemico, siano necessari ulteriori miglioramenti per ridurre il rischio ipoglicemico.

Confronto CVGA

Infine, si presentano i grafici CVGA⁴ (Figure 4.3 e 4.4), che visualizzano dei punti rappresentativi dei pazienti sulla base dei valori massimi e minimi di glucosio ottenuti dalla simulazione per ciascun paziente. L'obiettivo principale è che i punti si trovino all'interno delle zone verdi (A-B), indicate come regioni di controllo ottimale o accettabile.

Risulta evidente come, nel caso del modello non lineare, si abbia un netto peggioramento, con tutti i pazienti posizionati al di fuori delle zone verdi. Questo conferma quanto già analizzato nei grafici e nelle metriche sopra: nel modello non lineare si verificano episodi di ipoglicemia, anche severe, mentre nel modello lineare ciò non avviene, come confermato dal relativo CVGA.

Nel modello lineare, la maggior parte dei pazienti si trova all'interno dell'area verde, in particolare raggruppati nella zona denominata *Upper B*. Questo risulta coerente con le osservazioni precedenti, che evidenziavano brevi episodi di iperglicemia, in particolare al mattino, e la totale assenza di episodi di ipoglicemia severe.

È interessante notare che, anche nel caso lineare, un paziente si trovi nella zona gialla a causa di un livello minimo di glicemia inferiore a 70 mg/dL. Inoltre, altri due pazienti,

⁴Control Variability Grid Analysis

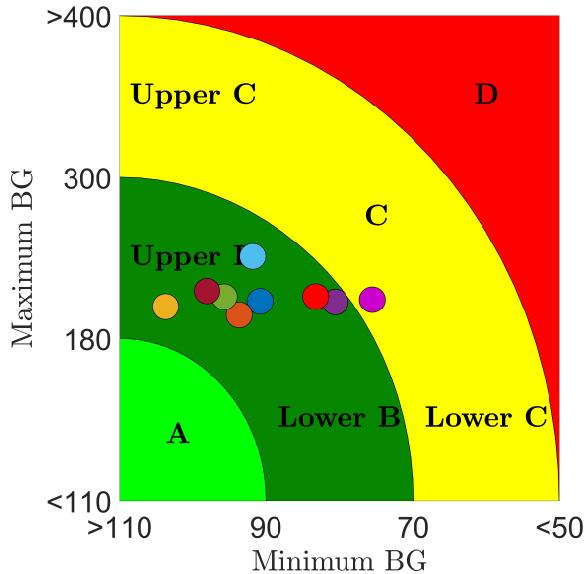


Figura 4.3: CVGA modello lineare

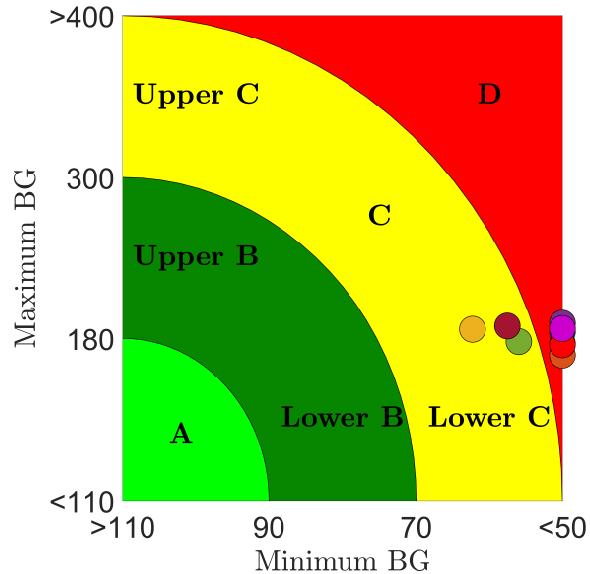


Figura 4.4: CVGA modello non lineare

pur rimanendo all'interno della zona verde, si avvicinano significativamente al bordo di quest'ultima indicando che, seppure i risultati ottenuti siano considerabili accettabili, con scenari di simulazione diversi il controllo lineare potrebbe non risultare altrettanto efficace come nella simulazione in analisi.

Osservando il CVGA del modello non lineare, si nota un leggero abbassamento rispetto all'asse verticale indicando una minore presenza di episodi iperglicemici. Ciononostante, risulta drastico l'allontanamento dalla zona verde dovuto a valori di glicemia inferiori a 70 mg/dL, che causano episodi di ipoglicemia non accettabili.

5 | Conclusioni e sviluppi futuri

La realizzazione del lavoro presentato in questa tesi ha richiesto un impegno complessivo di circa sei mesi. Nelle fasi iniziali è stato approfondito il contesto teorico di riferimento, con particolare attenzione all'ambito di applicazione delle tecniche di controllo, già affrontate nei corsi del percorso di studio, e ai modelli proposti per descrivere il sistema glicemico–insulinico dell'organismo umano. Successivamente, è stato esaminato il contesto applicativo medico, in particolare le condizioni patologiche legate al diabete.

In una fase successiva si è proceduto all'identificazione del modello lineare, per la quale si è utilizzato MATLAB® come strumento di sviluppo e Git per una gestione efficiente del codice e delle sue versioni. In seguito, l'identificazione del modello è stata estesa al caso non lineare, introducendo il comportamento che modella la sensibilità all'insulina. Ottenuti i parametri dei modelli per i diversi pazienti, al fine di validare i risultati ottenuti, sono state calcolate delle metriche di validazione, utilizzando anche un dataset di validazione esterno [23].

Una volta ottenuti i parametri dei modelli si è sviluppata localmente la parte di controllo basata su simulazioni del sistema. In questa fase non erano presenti differenze tra il modello e il sistema simulato (*model-plant matching*). L'implementazione del controllo è stata sviluppata sia per il caso lineare sia per il caso non lineare. Mentre il controllo lineare non ha presentato particolari criticità, essendo già stato implementato in precedenti studi [1], il controllo non lineare ha richiesto un'analisi più approfondita. In particolare, sono emerse numerose problematiche di infattibilità. L'aumento dei vincoli e della complessità del problema, unito al numero maggiore di elementi che influenzano la funzione di costo nel modello non lineare, ha determinato un significativo incremento del carico computazionale necessario per risolvere il problema di controllo, portando a soluzioni non fattibili.

Considerando la novità dell'approccio non lineare e l'assenza di implementazioni precedenti con il modello proposto, si è resa necessaria una fase di verifica approfondita per individuare le cause delle infattibilità. Questa analisi è stata condotta mediante la

rimozione progressiva dei vincoli del problema, seguita dall'esecuzione di nuove simulazioni. Occorre sottolineare che ciascuna simulazione richiedeva un tempo significativo per essere completata, durante il quale era necessario attendere lo sviluppo dell'elaborazione, rallentando così sia l'ottenimento dei risultati sia il progresso complessivo del lavoro presentato in questa tesi. L'analisi ha permesso di individuare il vincolo di periodicità della traiettoria di equilibrio come vincolo responsabile dell'infattibilità delle soluzioni. Tali verifiche sono state eseguite su un singolo paziente e per un periodo di simulazione limitato a un solo giorno. Pertanto, non era possibile escludere che, per altri pazienti o per periodi di simulazione maggiori, la rimozione di tale vincolo potesse non risolvere il problema.

Prima di procedere con l'eliminazione del vincolo, si è tentato di rilassarlo introducendo variabili slack in modo similare alle slack già presenti sugli altri vincoli, ma ciò ha generato infattibilità. Nonostante l'assenza del vincolo, è stato comunque possibile osservare un certo grado di periodicità accettabile della traiettoria x_a dovuta alla penalizzazione della stessa nella funzione di costo.

Si è quindi passati alla fase di test con il simulatore. Per il modello lineare è stato rilevato che, qualora i pasti avvengano in orari non previsti nell'intervallo di riferimento indicato nel *paper* del modello [1], alcune iterazioni delle simulazioni possono risultare non fattibili per alcuni pazienti. In particolare, è stato riscontrato che un orario della cena troppo prossimo alle 22:00 (orario nel quale il vincolo *IOB* assume il suo valore minimo) potrebbe causare infattibilità. Di conseguenza, si è proceduto con una nuova simulazione modificando la distribuzione casuale degli orari dei pasti, anticipando la cena in modo da rimanere coerenti con gli orari utilizzati nel *paper* di riferimento.

Per il sistema non lineare, l'eliminazione del vincolo di periodicità non ha garantito la risoluzione delle problematiche per tutti i pazienti. In particolare, nei test condotti su tre pazienti (001, 002 e 003), gli ultimi due hanno manifestato infattibilità dovute a valori negativi assegnati ad alcuni parametri da parte del controllore. Il problema è stato risolto imponendo esplicitamente la positività delle variabili coinvolte, sebbene ciò abbia ulteriormente aumentato il tempo necessario per la computazione della soluzione.

Per il caso non lineare è stato sperimentato un ulteriore approccio che prevedeva il rilassamento del vincolo di periodicità e del vincolo di convergenza della traiettoria predetta con quella di equilibrio artificiale, riducendo notevolmente il peso delle variabili

slack nella funzione di costo ¹. Questa strategia non solo ha migliorato la periodicità della traiettoria x_a e reso le soluzioni fattibili, ma ha anche ridotto significativamente il tempo di computazione della simulazione. Risulta plausibile ipotizzare che il funzionale di costo potesse raggiungere valori tali da rendere le iterazioni computazionalmente onerose portando a problemi di infattibilità. In particolare, abbassando i pesi associati alle slack, una simulazione su dieci pazienti per sette giorni ha richiesto meno di 24 ore, mentre una simulazione su dieci pazienti per tre giorni, senza vincolo di periodicità e con valore dei pesi associati alle slack non modificati, ha impiegato più del doppio del tempo. Pertanto, si è deciso di implementare questa soluzione. Rispetto al caso lineare, per il modello non lineare si è quindi resa necessaria una calibrazione dei pesi per mantenere tempi computazionali ragionevoli ed evitare problemi di infattibilità.

Come accennato nel capitolo precedente (Capitolo 4), uno dei pazienti (paziente 005) non è sopravvissuto alla simulazione nel caso del controllo non lineare. La causa di quanto avvenuto per questo paziente sembra derivare principalmente dall'andamento specifico dei suoi valori fisiologici, in particolare dal valore G_b del paziente, risultato troppo basso, piuttosto che da problematiche computazionali o di infattibilità del problema.

Più in generale, considerando come equilibrio, nel caso non lineare, la traiettoria con ingresso fisso e glicemia variabile, alcune traiettorie di equilibrio di alcuni pazienti risultano al di fuori dell'intervallo euglicemico. In particolare si verificano episodi di ipoglicemia lungo le traiettorie di riferimento. Quanto detto è possibile osservarlo in Appendice A in cui vengono mostrati i dati dei singoli pazienti. Tra queste, la traiettoria più bassa è proprio quella del paziente 005, che raggiunge un valore minimo di circa 25 mg/dL.

In conclusione, il modello non lineare definito nella presente tesi non risulta un adeguato strumento di controllo per il trattamento di pazienti diabetici di tipo 1 a causa dei numerosi episodi di ipoglicemie che si sono verificate in simulazione ed esposti nel Capitolo 4. Il controllo lineare, pur non modellando la sensibilità insulinica, nelle simulazioni effettuate risulta più efficace del controllo non lineare proposto.

Una possibile problematica del modello non lineare rispetto al modello lineare riguarda la modalità di somministrazione dell'insulina. Nel modello non lineare, l'ingresso del-

¹Nota bene: nel primo tentativo di rilassamento dei vincoli non fu preso in considerazione l'abbassamento dei pesi

l'insulina rimane costante per tutti i cinque minuti di campionamento. Una possibile modifica per migliorarne il controllo potrebbe essere quella di passare da un ingresso costante (*Zero-Order Hold*, ZOH) a un ingresso pulsatile ZOH, possibilmente riducendo il rischio di raggiungere valori critici troppo rapidamente prima di poter ricalcolare l'azione di controllo.

Un ulteriore possibile sviluppo futuro potrebbe consistere nell'ipotesi di considerare l'equilibrio del sistema non lineare con un ingresso variabile e un valore fisso della glicemia. Questo approccio richiederebbe di procedere nuovamente al processo di identificazione dei parametri tenendo conto di questa nuova ipotesi, e la conseguente modifica del problema di minimizzazione del controllo non lineare, imponendo G_b al valore basale del paziente e modellando il sistema con i nuovi parametri ottenuti.

Bibliografia

- [1] P. Abuin, P. Rivadeneira, A. Ferramosca, and A. González. Artificial pancreas under stable pulsatile mpc: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020. doi: 10.1016/j.jprocont.2020.06.009.
- [2] P. Abuin, A. Ferramosca, C. Toffanin, L. Magni, and A. H. Gonzalez. Artificial pancreas under periodic mpc for trajectory tracking: handling circadian variability of insulin sensitivity. *IFAC PapersOnLine*, 55-16:196–201, 2022. doi: 10.1016/j.ifacol.2022.09.023.
- [3] C. Cobelli, E. Renard, and B. Kovatchev. Artificial pancreas: Past, present, future. *Diabetes*, 60:2672–2682, 2011. doi: 10.2337/db11-0654. URL <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/60/11/2672/401737/2672.pdf>.
- [4] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(1):26–34, 2014.
- [5] D. Daneman. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513):847–858, 2006.
- [6] Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio 8. Ministero della Salute. Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito, 2022. URL https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3365_allegato.pdf.
- [7] A. Ferramosca. Corso di controllo avanzato e multivariabile. Lecture slides, 2024. Materiale didattico del corso.
- [8] A. Ferramosca, D. Limon, A. González, D. Odloak, and E. Camacho. Mpc for tracking zone regions. *Journal of Process Control*, 20(5):506–516, 2010. doi: 10.1016/j.jprocont.2010.02.005.
- [9] E. Ferrannini and A. Mari. How to measure insulin sensitivity. *Journal of Hypertension*, 16(7):895–906, 1998.

- [10] R. Findeisen and Z. K. Nagy. Nonlinear model predictive control: From theory to application. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers*, 35(3):299–315, 2004.
- [11] M. Fink. Implementation of linear model predictive control - tutorial, 2021. URL <https://arxiv.org/abs/2109.11986>.
- [12] L. Hinshaw, C. Dalla Man, D. K. Nandy, A. Saad, A. E. Bharucha, J. A. Levine, R. A. Rizza, R. Basu, R. E. Carter, C. Cobelli, Y. C. Kudva, and A. Basu. Diurnal pattern of insulin action in type 1 diabetes: Implications for a closed-loop system. *Diabetes*, 62(7):2223–2229, 2013. doi: 10.2337/db12-1759.
- [13] International Diabetes Federation (IDF). Type 1 diabetes, . URL <https://idff.org/about-diabetes/types-of-diabetes/type-1-diabetes/>.
- [14] International Diabetes Federation (IDF). Facts & figures, . URL <https://idff.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
- [15] International Diabetes Federation (IDF Atlas). IDF Diabetes Atlas - 10th edition, 2021. URL <https://diabetesatlas.org/data/en/>.
- [16] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Comunicato stampa n°21/2024 - diabete di tipo 1 e celiachia: al via in italia gli screening pediatrici, i primi al mondo organizzati da una legge dello stato, 2024. URL <https://www.iss.it/-/comunicato-stampa-n-21/2024-diabete-di-tipo-1-e-celiachia-al-via-in-italia-gli-screening-pediatrici-i-primi-al-mondo-organizzati-da-una-legge-dello-stato>.
- [17] A. Katsarou, S. Gudbjörnsdóttir, A. Rawshani, D. Dabelea, E. Bonifacio, B. J. Anderson, L. M. Jacobsen, D. A. Schatz, and Å. Lernmark. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1):17016, 2017.
- [18] Labster. Regolazione della glicemia, 2024. URL <https://theory.labster.com/it/regulation-blood-glucose/>.
- [19] N. Licini, B. Sonzogni, P. Abuin, F. Previdi, A. H. González, and A. Ferramosca. A novel dynamic modeling of insulin sensitivity in the blood glucose minimal model. 2025.

- [20] Loke, A. (WHO). Diabetes, 2024. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [21] A. Marcellusi, R. Viti, A. Mecozzi, and F. Saverio Mennini. Direct and indirect cost of diabetes in italy: a prevalence probabilistic approach. *CEIS Tor Vergata*, 12(321), 2014.
- [22] D. Q. Mayne, J. B. Rawlings, C. V. Rao, and P. O. M. Scokaert. Constrained model predictive control: Stability and optimality. *Automatica*, 36:789–814, 2000.
- [23] M. Messori, C. Toffanin, S. Del Favero, G. De Nicolao, C. Cobelli, and L. Magni. Model individualization for artificial pancreas. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 171:133–140, 2019.
- [24] Ministero della Salute. Diabete mellito tipo 1, 2024. URL <https://www.salute.gov.it/portale/diabete/detttaglioContenutiDiabete.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=diabete&menu=vuoto>.
- [25] W. Muse, K. Bowden, and R. Liu. *DMMS.R User Manual*. ARDx Informatics, Inc., <https://www.abbott.com>, 2023. Version 1.3.0, 12/11/2023. All rights reserved.
- [26] M. Nwokolo and R. Hovorka. The artificial pancreas and type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 108(7):1614–1623, 2023. doi: 10.1210/clinem/dgad068. URL <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad068>.
- [27] J. B. Rawlings, D. Q. Mayne, and M. M. Diehl. *Model Predictive Control: Theory, Computation, and Design*. Nob Hill Publishing, LLC, Santa Barbara, California, USA, 2nd edition, 2020.
- [28] Riabilimed. Pancreas artificiale: Jama promuove l’organo sperimentale, 2024. URL <https://www.riabilimed.it/pancreas-artificiale-jama-promuove-organo-sperimentale/>.
- [29] R. Scattolini. Stability of model predictive control. Lecture slides. Available upon request or internal course material.
- [30] M. Schwenzer, M. Ay, T. Bergs, and D. Abel. Review on model predictive control: an engineering perspective. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 117:1327–1349, 2021. doi: 10.1007/s00170-021-07682-3.

- [31] H. Thabit and R. Hovorka. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 59:1795–1805, 2016. doi: 10.1007/s00125-016-4022-4. URL <http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1007/s00125-016-4022-4&domain=pdf>.
- [32] The Epsilon Group. The epsilon group, 2025. URL <https://tegvirginia.com/>.
- [33] R. Visentin, C. Dalla Man, Y. C. Kudva, A. Basu, and C. Cobelli. Circadian variability of insulin sensitivity: Physiological input for in silico artificial pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(1):1–8, 2015. doi: 10.1089/dia.2014.0192.
- [34] G. Welch and G. Bishop. An introduction to the kalman filter. SIGGRAPH 2001 Course 8, Department of Computer Science, University of North Carolina at Chapel Hill, 2001. © Copyright 2001 by ACM, Inc.

A | Appendice

Nella presente appendice vengono presentati i grafici e le metriche relative alle simulazioni dei dieci pazienti utilizzati nel corso delle simulazioni, analizzate separatamente per i casi di controllo lineare e non lineare.

In particolare, sono illustrati l'andamento della glicemia, della metrica IOB (*Insulin On Board*), i pasti assunti, l'insulina iniettata e, infine, per il caso di controllo non lineare, l'andamento della sensibilità insulinica del paziente e la sua stima tramite filtro di Kalman.

A.1. Paziente 001

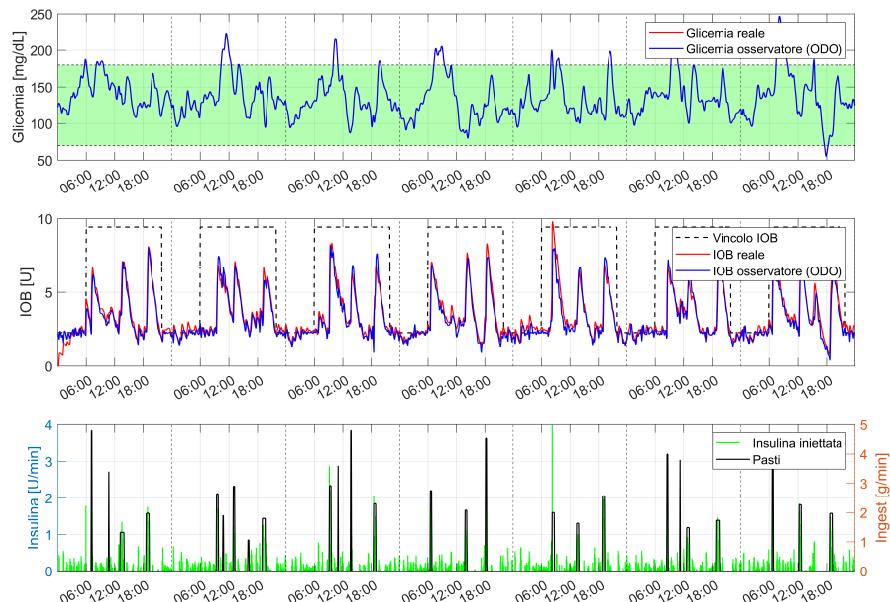


Figura A.1: Grafico della simulazione del paziente 001 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

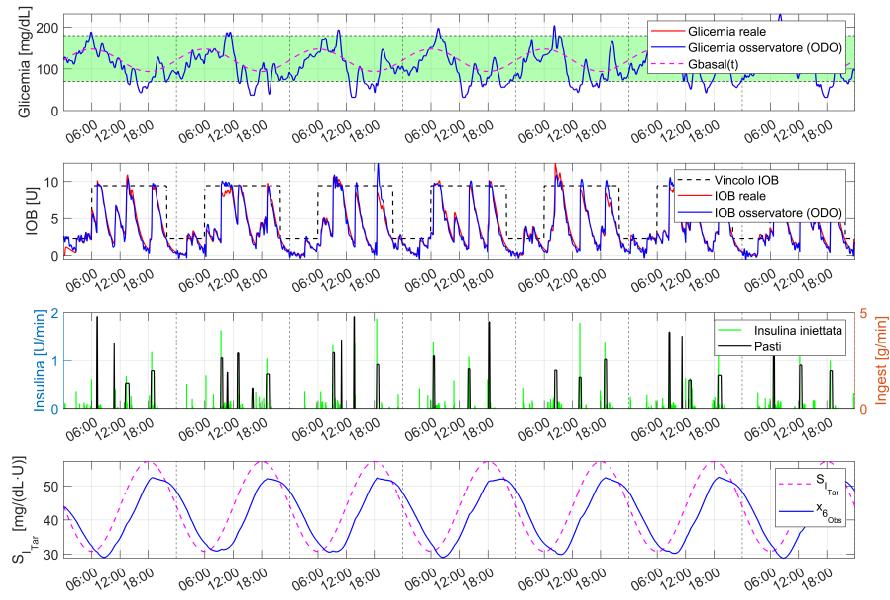


Figura A.2: Grafico della simulazione del paziente 001 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	135.76[117.77,149.31]	106.36[77.18,134.80]
SD Gm	28.09	37.81
CV Gm (%)	20.69	35.55
Tempo 70-140 (%)	63.33	60.26
Tempo 70-180 (%)	91.21	77.70
Tempo >180 (%)	8.34	3.29
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.45	19.01
Tempo <54 (%)	0.00	6.28
Num. L1 (<70)	45.00	1916.00
Num. L2 (<54)	0.00	633.00
TDI [25,75]	42.02[41.28,42.54]	47.39[46.96,49.04]
GMI stimato (%)	6.56	5.85

Tabella A.1: Metriche per il Paziente 001 analizzate nel caso del modello lineare e non lineare

A.2. Paziente 002

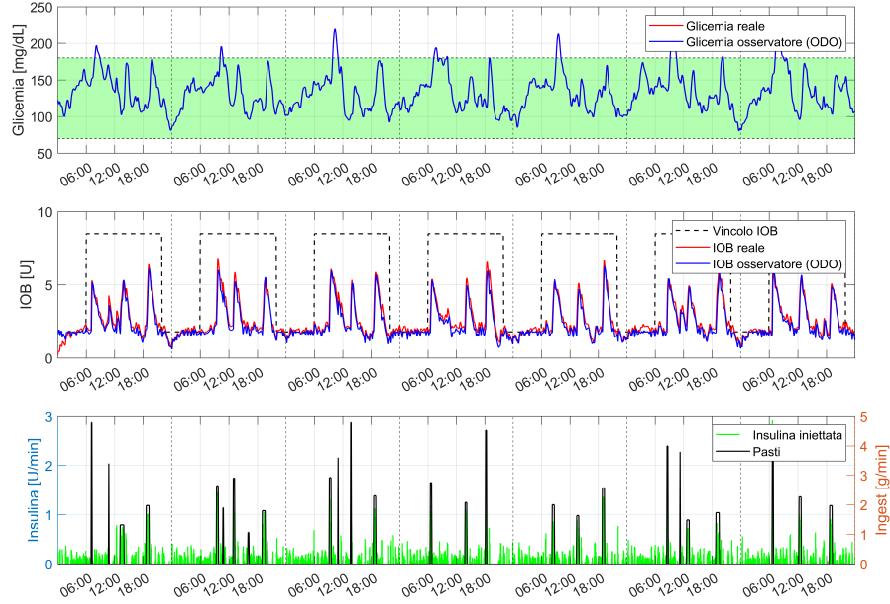


Figura A.3: Grafico della simulazione del paziente 002 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

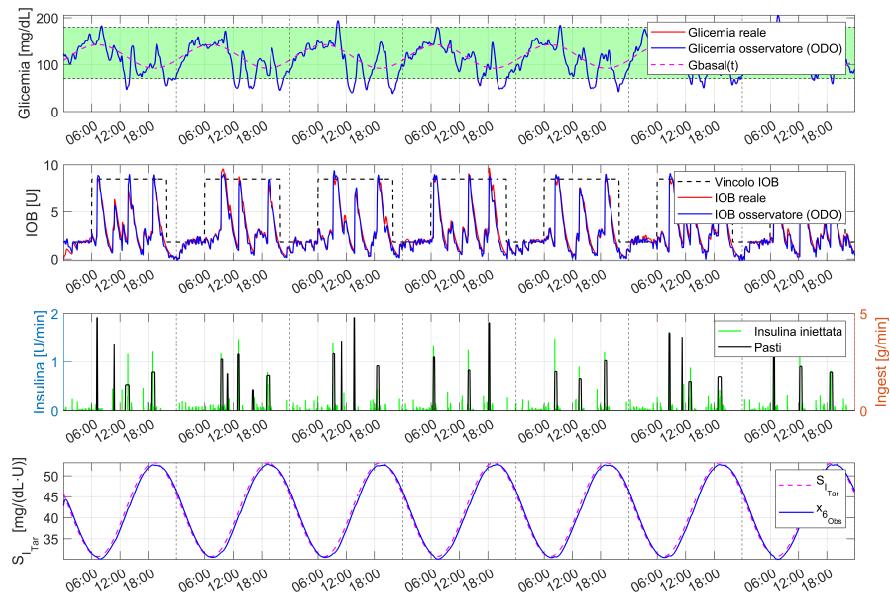


Figura A.4: Grafico della simulazione del paziente 002 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	132.71[113.02,146.67]	110.72[85.05,137.82]
SD Gm	25.71	33.33
CV Gm (%)	19.37	30.10
Tempo 70-140 (%)	63.96	64.26
Tempo 70-180 (%)	95.10	84.87
Tempo >180 (%)	4.90	1.51
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	13.62
Tempo <54 (%)	0.00	5.38
Num. L1 (<70)	0.00	1373.00
Num. L2 (<54)	0.00	542.00
TDI [25,75]	42.79[41.76,43.76]	48.92[47.72,49.96]
GMI stimato (%)	6.48	5.96

Tabella A.2: Metriche per il Paziente 002 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.3. Paziente 003

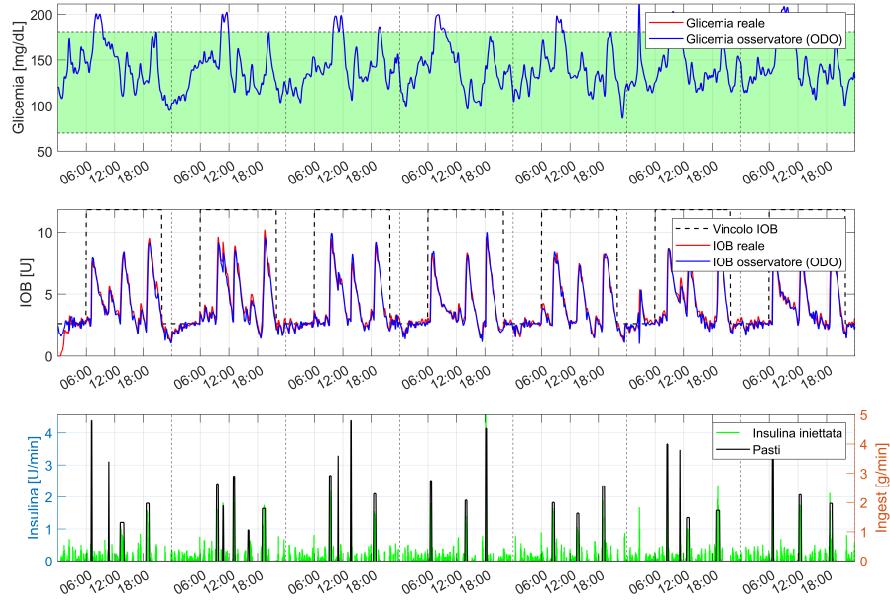


Figura A.5: Grafico della simulazione del paziente 003 nel caso lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti

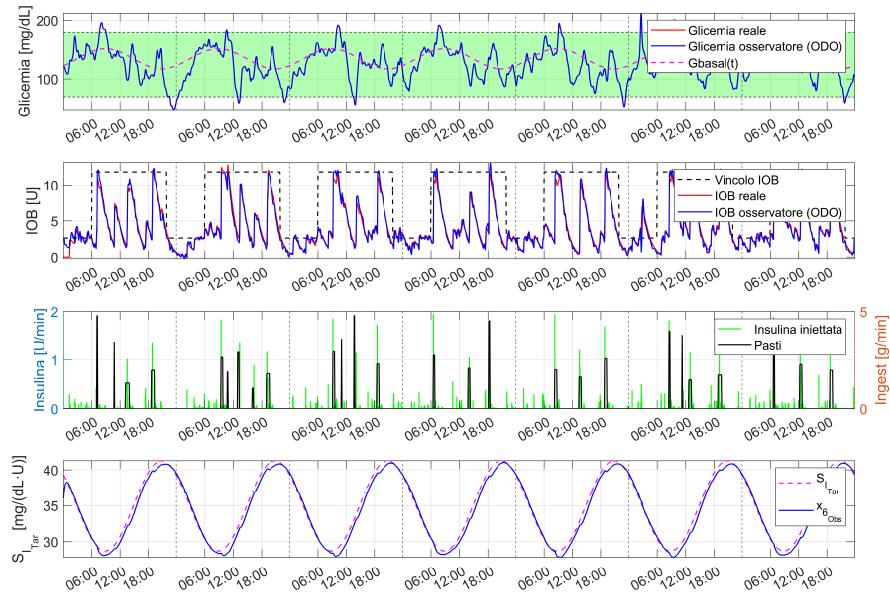


Figura A.6: Grafico della simulazione del paziente 003 nel caso non lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti e l’andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	140.82[123.65,152.86]	125.17[105.68,144.60]
SD Gm	24.41	28.41
CV Gm (%)	17.34	22.70
Tempo 70-140 (%)	55.90	64.65
Tempo 70-180 (%)	90.82	93.22
Tempo >180 (%)	9.18	3.77
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	3.01
Tempo <54 (%)	0.00	0.45
Num. L1 (<70)	0.00	303.00
Num. L2 (<54)	0.00	45.00
TDI [25,75]	53.37[51.79,54.35]	57.06[54.35,59.12]
GMI stimato (%)	6.68	6.30

Tabella A.3: Metriche per il Paziente 003 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.4. Paziente 004

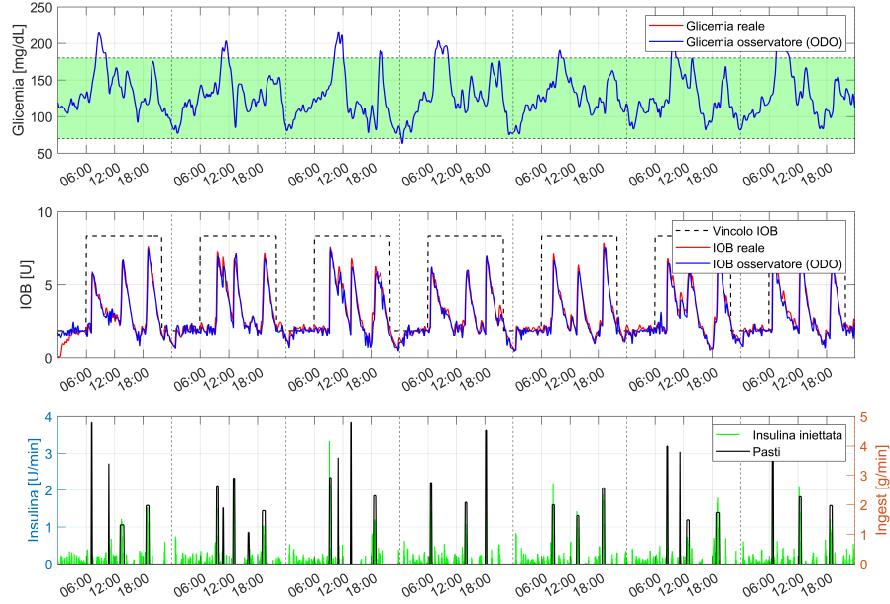


Figura A.7: Grafico della simulazione del paziente 004 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

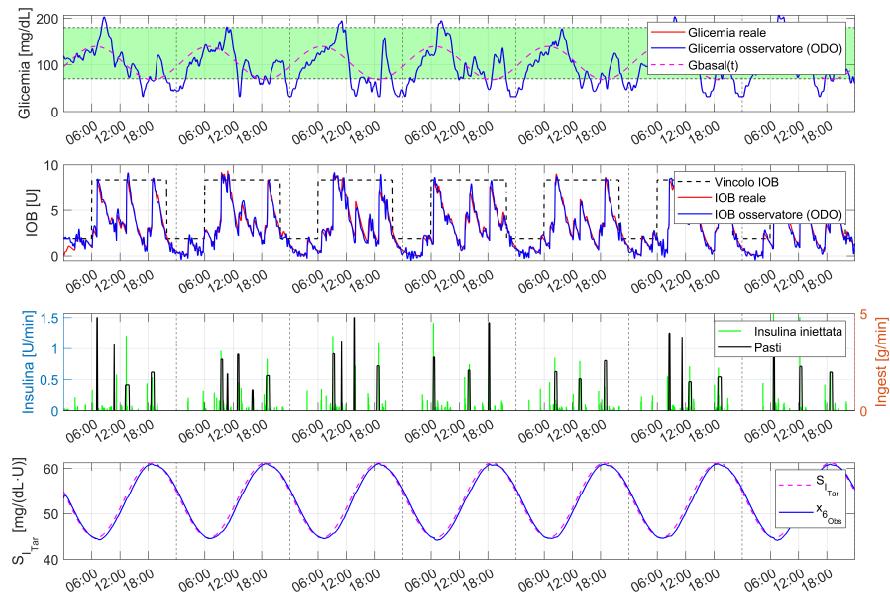


Figura A.8: Grafico della simulazione del paziente 004 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	128.22[107.92,144.76]	97.56[67.17,121.66]
SD Gm	30.34	39.50
CV Gm (%)	23.67	40.49
Tempo 70-140 (%)	70.68	59.46
Tempo 70-180 (%)	91.31	69.00
Tempo >180 (%)	8.45	3.62
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.24	27.38
Tempo <54 (%)	0.00	15.50
Num. L1 (<70)	24.00	2760.00
Num. L2 (<54)	0.00	1562.00
TDI [25,75]	34.36[33.62,35.17]	37.31[36.27,38.38]
GMI stimato (%)	6.38	5.64

Tabella A.4: Metriche per il Paziente 004 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.5. Paziente 005

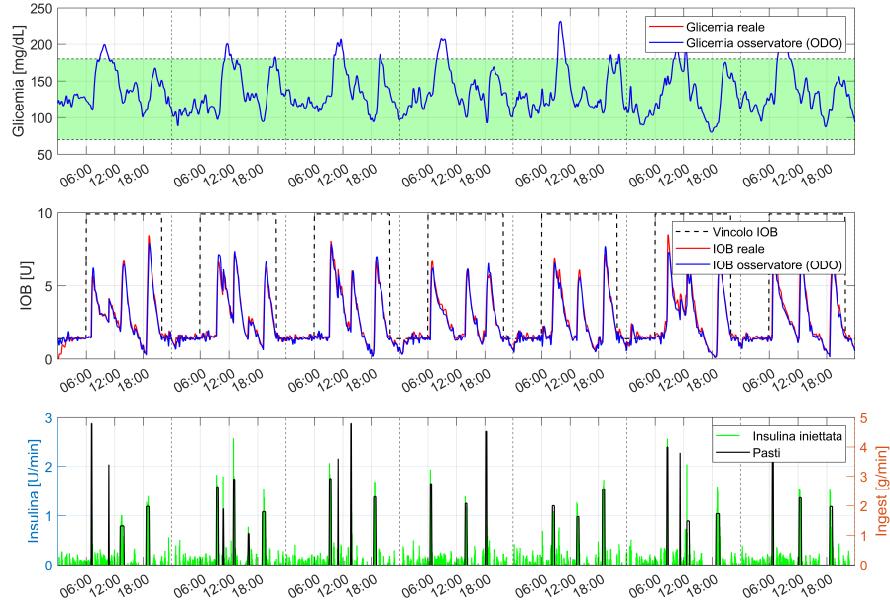


Figura A.9: Grafico della simulazione del paziente 005 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

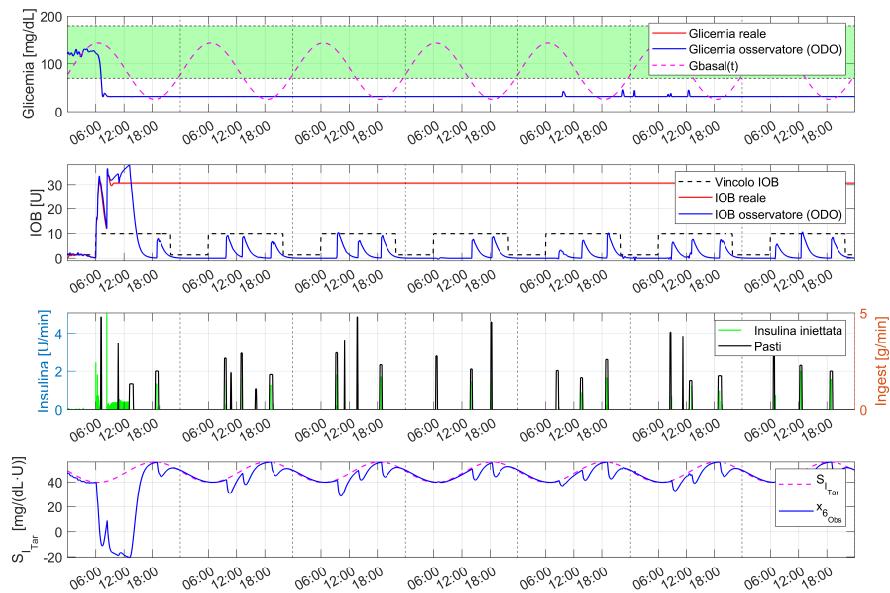


Figura A.10: Grafico della simulazione del paziente 005 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	134.96[115.02,150.65]	35.96[32.00,32.00]
SD Gm	28.46	18.13
CV Gm (%)	21.09	50.41
Tempo 70-140 (%)	66.48	4.25
Tempo 70-180 (%)	91.02	4.25
Tempo >180 (%)	8.98	0.00
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	95.75
Tempo <54 (%)	0.00	95.69
Num. L1 (<70)	0.00	9652.00
Num. L2 (<54)	0.00	9646.00
TDI [25,75]	39.71[38.97,40.83]	45.30[20.54,25.58]
GMI stimato (%)	6.54	4.17

Tabella A.5: Metriche per il Paziente 005 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.6. Paziente 006

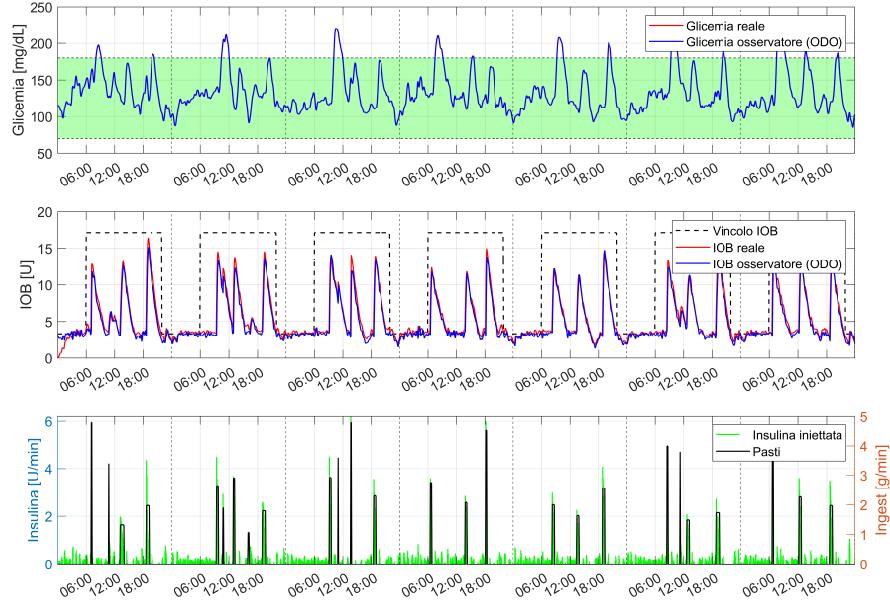


Figura A.11: Grafico della simulazione del paziente 006 nel caso lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti

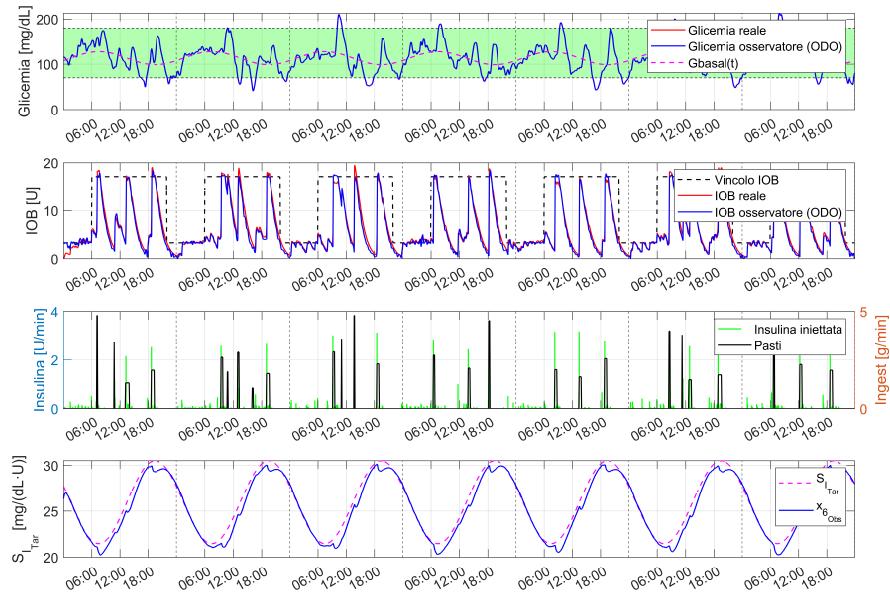


Figura A.12: Grafico della simulazione del paziente 006 nel caso non lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti e l’andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	132.98[113.91,144.60]	112.44[91.01,130.64]
SD Gm	27.86	31.13
CV Gm (%)	20.95	27.68
Tempo 70-140 (%)	71.00	75.12
Tempo 70-180 (%)	91.46	88.09
Tempo >180 (%)	8.54	2.79
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	9.13
Tempo <54 (%)	0.00	1.86
Num. L1 (<70)	0.00	920.00
Num. L2 (<54)	0.00	187.00
TDI [25,75]	68.95[66.77,70.19]	80.15[78.68,82.58]
GMI stimato (%)	6.49	6.00

Tabella A.6: Metriche per il Paziente 006 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.7. Paziente 007

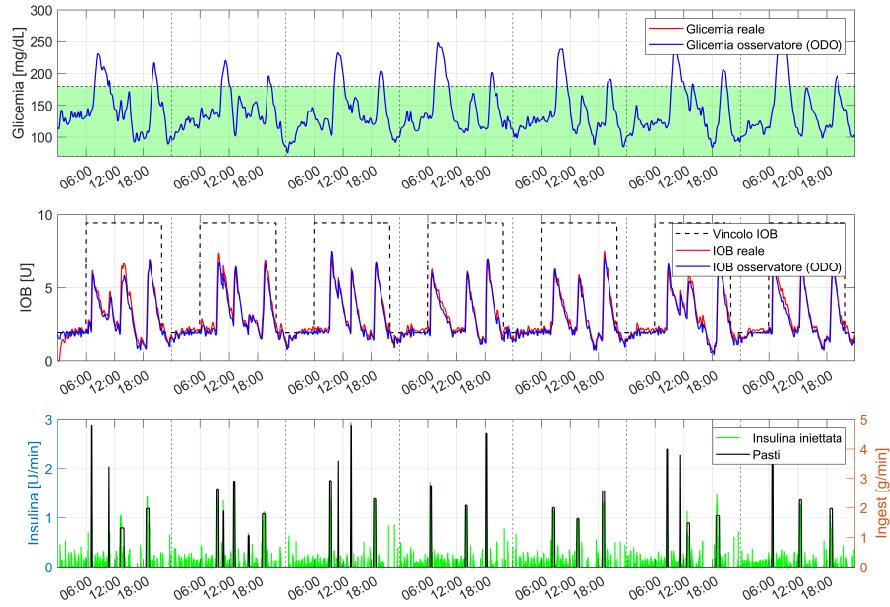


Figura A.13: Grafico della simulazione del paziente 007 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

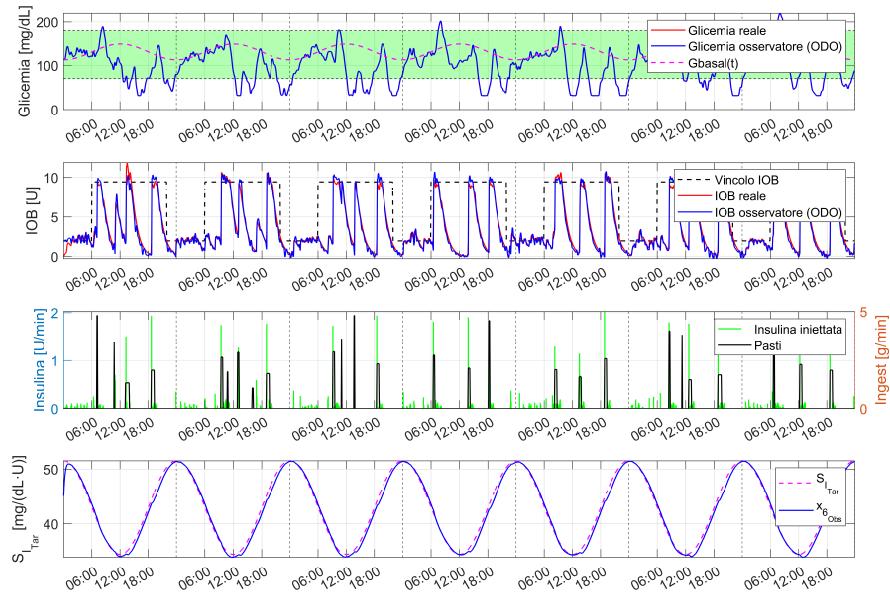


Figura A.14: Grafico della simulazione del paziente 007 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	139.81[115.69,154.90]	98.47[66.07,125.15]
SD Gm	36.43	39.26
CV Gm (%)	26.06	39.87
Tempo 70-140 (%)	63.81	63.11
Tempo 70-180 (%)	84.73	70.39
Tempo >180 (%)	15.27	2.67
Tempo >250 (%)	0.67	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	26.94
Tempo <54 (%)	0.00	17.83
Num. L1 (<70)	0.00	2716.00
Num. L2 (<54)	0.00	1797.00
TDI [25,75]	43.22[42.81,43.70]	52.21[50.86,53.50]
GMI stimato (%)	6.65	5.67

Tabella A.7: Metriche per il Paziente 007 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.8. Paziente 008

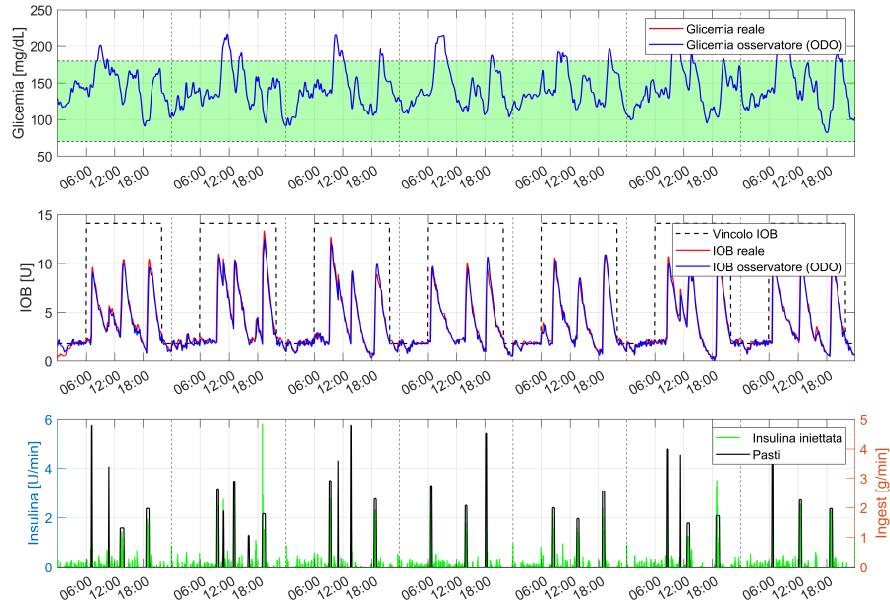


Figura A.15: Grafico della simulazione del paziente 008 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

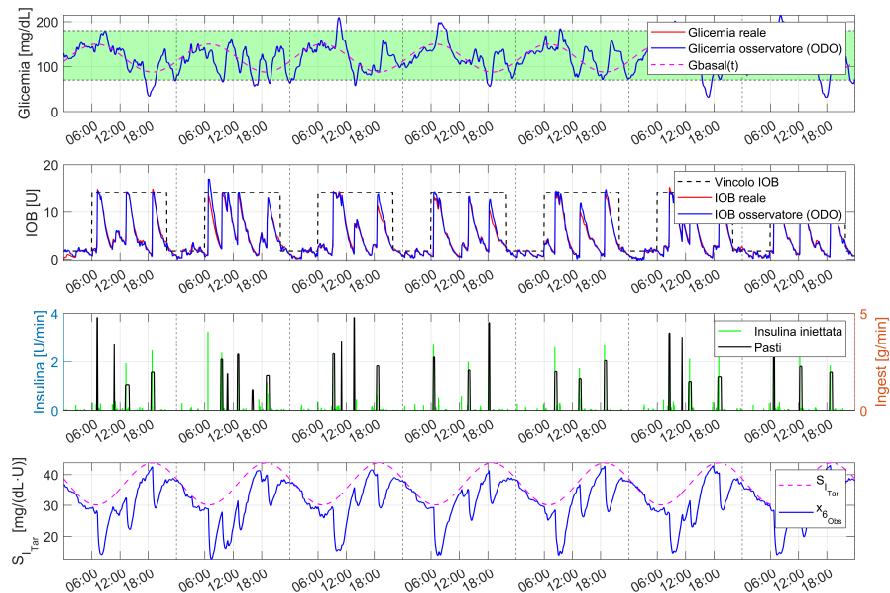


Figura A.16: Grafico della simulazione del paziente 008 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{T_{ar}}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	142.77[122.24,158.91]	119.02[98.42,139.37]
SD Gm	28.13	32.27
CV Gm (%)	19.70	27.12
Tempo 70-140 (%)	53.13	69.03
Tempo 70-180 (%)	87.73	89.37
Tempo >180 (%)	12.27	3.44
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.00	7.19
Tempo <54 (%)	0.00	2.64
Num. L1 (<70)	0.00	725.00
Num. L2 (<54)	0.00	266.00
TDI [25,75]	53.19[51.40,54.28]	64.17[61.04,64.74]
GMI stimato (%)	6.73	6.16

Tabella A.8: Metriche per il Paziente 008 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.9. Paziente 009

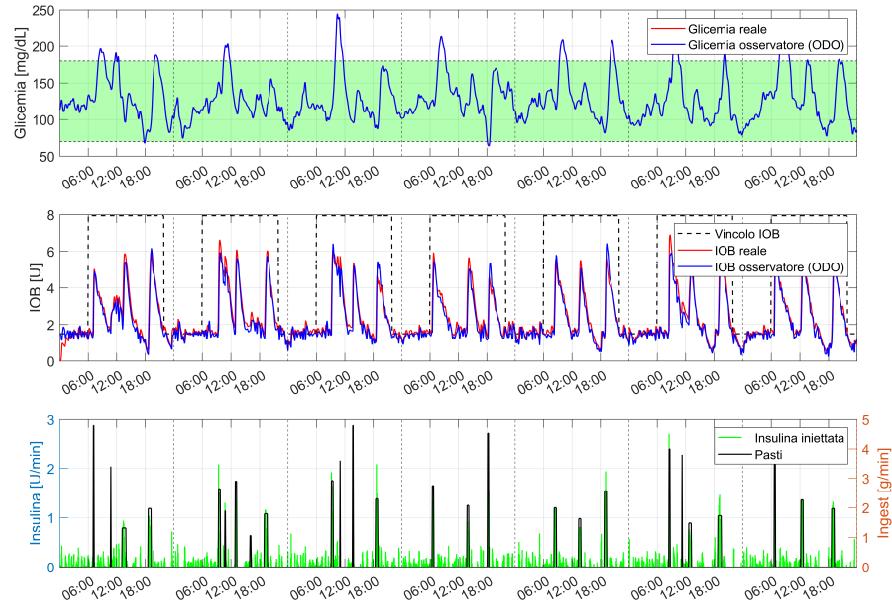


Figura A.17: Grafico della simulazione del paziente 009 nel caso lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti

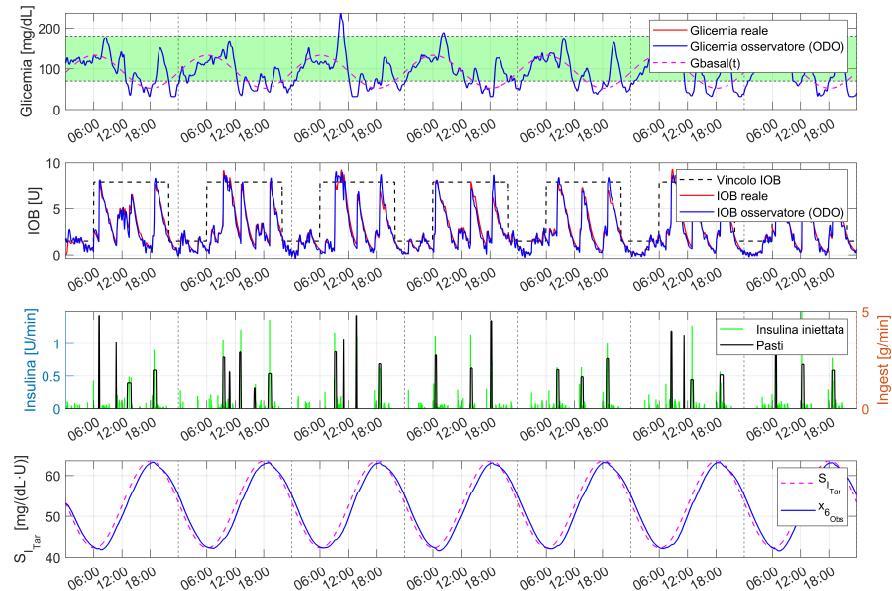


Figura A.18: Grafico della simulazione del paziente 009 nel caso non lineare nel quale si mostra l’andamento della glicemia, della metrica IOB, l’insulina e i pasti assunti e l’andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	127.78[106.87,139.76]	94.75[63.01,123.09]
SD Gm	31.12	38.63
CV Gm (%)	24.35	40.77
Tempo 70-140 (%)	74.91	58.43
Tempo 70-180 (%)	90.84	66.53
Tempo >180 (%)	8.75	2.15
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.41	31.32
Tempo <54 (%)	0.00	18.35
Num. L1 (<70)	41.00	3157.00
Num. L2 (<54)	0.00	1850.00
TDI [25,75]	34.16[33.55,35.12]	39.75[38.87,40.72]
GMI stimato (%)	6.37	5.58

Tabella A.9: Metriche per il Paziente 009 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

A.10. Paziente 010

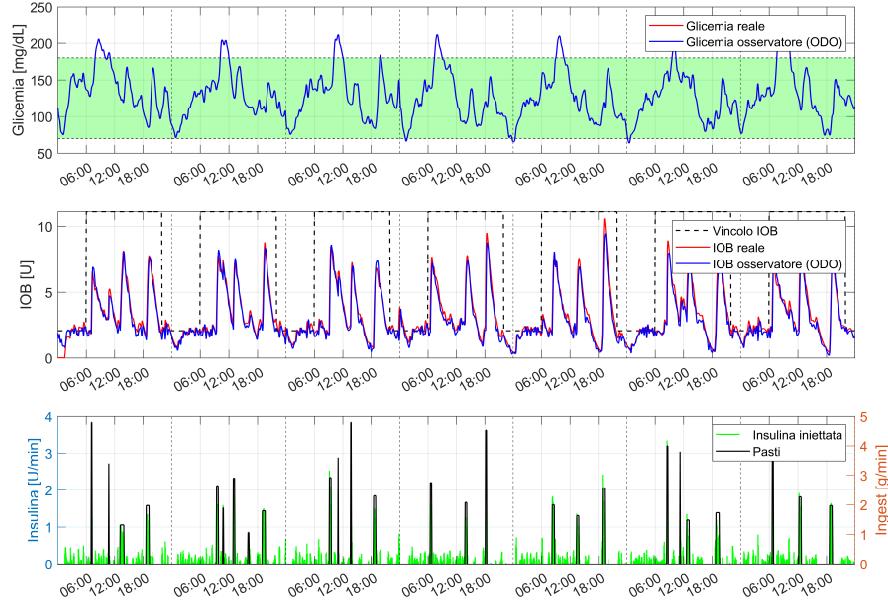


Figura A.19: Grafico della simulazione del paziente 010 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti

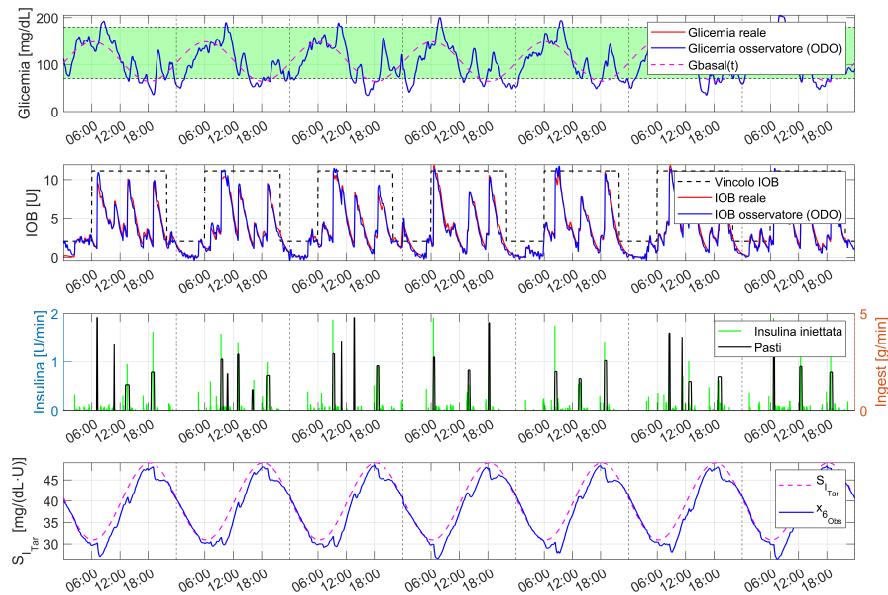


Figura A.20: Grafico della simulazione del paziente 010 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{T_{ar}}}$ confrontata con la sua predizione.

Metrica	Modello lineare	Modello non lineare
Media Gm [25,75]	127.86[103.98,146.26]	105.52[72.48,134.52]
SD Gm	32.37	38.23
CV Gm (%)	25.32	36.23
Tempo 70-140 (%)	68.10	56.73
Tempo 70-180 (%)	90.82	73.80
Tempo >180 (%)	8.24	3.80
Tempo >250 (%)	0.00	0.00
Tempo <70 (%)	0.93	22.40
Tempo <54 (%)	0.00	7.10
Num. L1 (<70)	94.00	2258.00
Num. L2 (<54)	0.00	716.00
TDI [25,75]	43.79[42.86,45.27]	50.17[48.01,53.63]
GMI stimato (%)	6.37	5.83

Tabella A.10: Metriche per il Paziente 010 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.

Elenco delle figure

1.1	Diffusione per paese di persone affette da diabete di tipo 1 o 2 di età compresa tra i 20 e i 79 anni nel 2021 [15].	8
1.2	Illustrazione esemplificativa del funzionamento di un pancreas artificiale. Il sensore del glucosio (CGM) misura i livelli di glucosio nel liquido interstiziale ogni 1-5 minuti. Trasmette questi dati al dispositivo di controllo che implementa l'algoritmo per regolare la somministrazione di insulina, tramite la pompa, sulla base dei valori misurati [28].	13
3.1	Simulazione del sistema lineare con parametri ottenuti dall'identificazione. Si confrontano il modello con la migliore GoF (a sinistra) e quello con la peggiore GoF (a destra) nella fase di validazione, utilizzando lo stesso dataset.	53
3.2	Simulazione del sistema non lineare con parametri ottenuti dall'identificazione. Si confrontano il modello con la migliore GoF (a sinistra) e quello con la peggiore GoF (a destra) nella fase di validazione, utilizzando lo stesso dataset.	55
3.3	Confronto modello lineare e non lineare con dati reali per il paziente 1 .	56
4.1	Media dei 9 pazienti analizzati nel caso del modello lineare	62
4.2	Media dei 9 pazienti analizzati nel caso del modello non lineare	63
4.3	CVGA modello lineare	67
4.4	CVGA modello non lineare	67
A.1	Grafico della simulazione del paziente 001 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	77
A.2	Grafico della simulazione del paziente 001 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione. .	78

A.3 Grafico della simulazione del paziente 002 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	79
A.4 Grafico della simulazione del paziente 002 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	79
A.5 Grafico della simulazione del paziente 003 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	81
A.6 Grafico della simulazione del paziente 003 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	81
A.7 Grafico della simulazione del paziente 004 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	83
A.8 Grafico della simulazione del paziente 004 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	83
A.9 Grafico della simulazione del paziente 005 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	85
A.10 Grafico della simulazione del paziente 005 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	85
A.11 Grafico della simulazione del paziente 006 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	87
A.12 Grafico della simulazione del paziente 006 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	87
A.13 Grafico della simulazione del paziente 007 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	89

A.14 Grafico della simulazione del paziente 007 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	89
A.15 Grafico della simulazione del paziente 008 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	91
A.16 Grafico della simulazione del paziente 008 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	91
A.17 Grafico della simulazione del paziente 009 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	93
A.18 Grafico della simulazione del paziente 009 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	93
A.19 Grafico della simulazione del paziente 010 nel caso lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti	95
A.20 Grafico della simulazione del paziente 010 nel caso non lineare nel quale si mostra l'andamento della glicemia, della metrica IOB, l'insulina e i pasti assunti e l'andamento di $S_{I_{tar}}$ confrontata con la sua predizione.	95

Elenco delle tabelle

3.1	Parametri iniziali per i pazienti nel caso lineare con variabilità circadiana attiva	52
3.2	Parametri finali ottenuti per i pazienti nel caso lineare con variabilità circadiana attiva	52
3.3	Parametri iniziali per i pazienti nel caso non lineare. Valori ottenuti tramite identificazione dei parametri sul dataset lineare con variabilità circadiana disattivata.	54
3.4	Parametri finali ottenuti per i pazienti nel caso non lineare	54
4.1	Media delle metriche per i 9 pazienti analizzati nel caso del modello lineare e non lineare	65
A.1	Metriche per il Paziente 001 analizzate nel caso del modello lineare e non lineare	78
A.2	Metriche per il Paziente 002 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	80
A.3	Metriche per il Paziente 003 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	82
A.4	Metriche per il Paziente 004 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	84
A.5	Metriche per il Paziente 005 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	86
A.6	Metriche per il Paziente 006 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	88
A.7	Metriche per il Paziente 007 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	90
A.8	Metriche per il Paziente 008 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	92

A.9 Metriche per il Paziente 009 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	94
A.10 Metriche per il Paziente 010 analizzate nei casi del modello lineare e non lineare.	96