



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BERGAMO

Dipartimento
di Ingegneria Gestionale,
dell'Informazione e della Produzione

Artificial Pancreas: approccio basato su MPC non lineare per la regolazione automatica della glicemia in pazienti diabetici Tipo 1

Gabriele Morè
1058401



RELATORE

Prof. Antonio Ferramosca

CORRELATORE

Dott. Nicola Licini

SEDE

Università degli Studi di Bergamo

DATA

28-03-2025

Outline

- Introduzione
- Problema analizzato
- Soluzione proposta
- Risultati
- Conclusioni

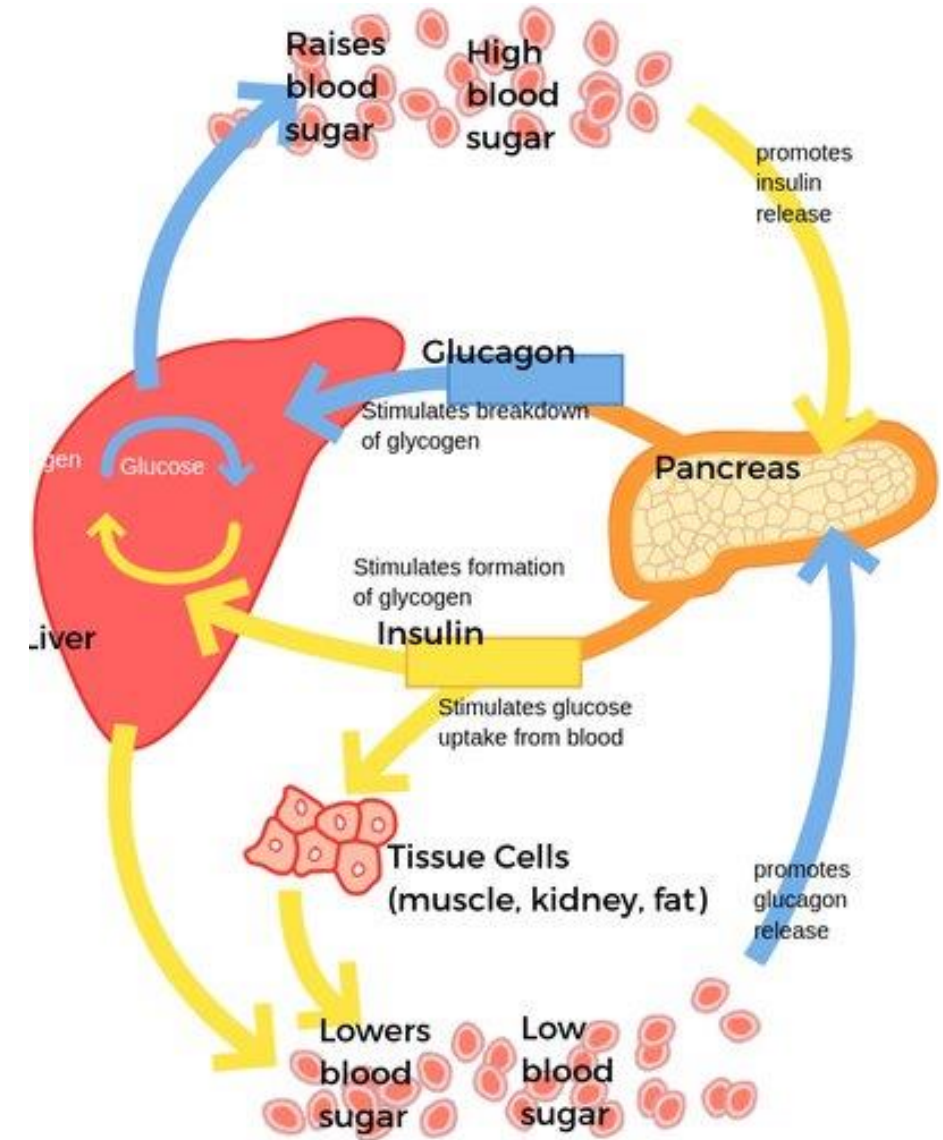
Outline

- **Introduzione**
- Problema analizzato
- Soluzione proposta
- Risultati
- Conclusioni



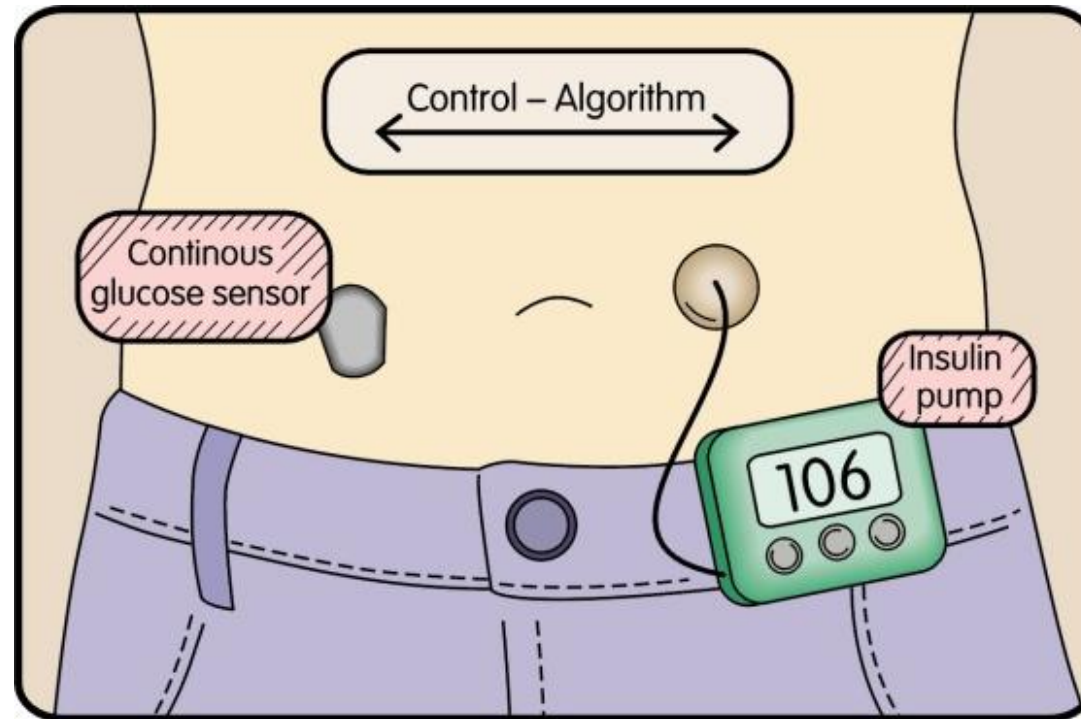
Diabete di tipo 1 (T1DM)

- Patologia che si manifesta quando il pancreas non produce una quantità adeguata di **insulina**
- E' causata dalla distruzione delle **cellule β** pancreatiche
- Le principali conseguenze sono l'**ipoglicemia** e l'**iperglicemia**
 $G < 70\text{mg/dL}$ **$G > 180\text{mg/dL}$**



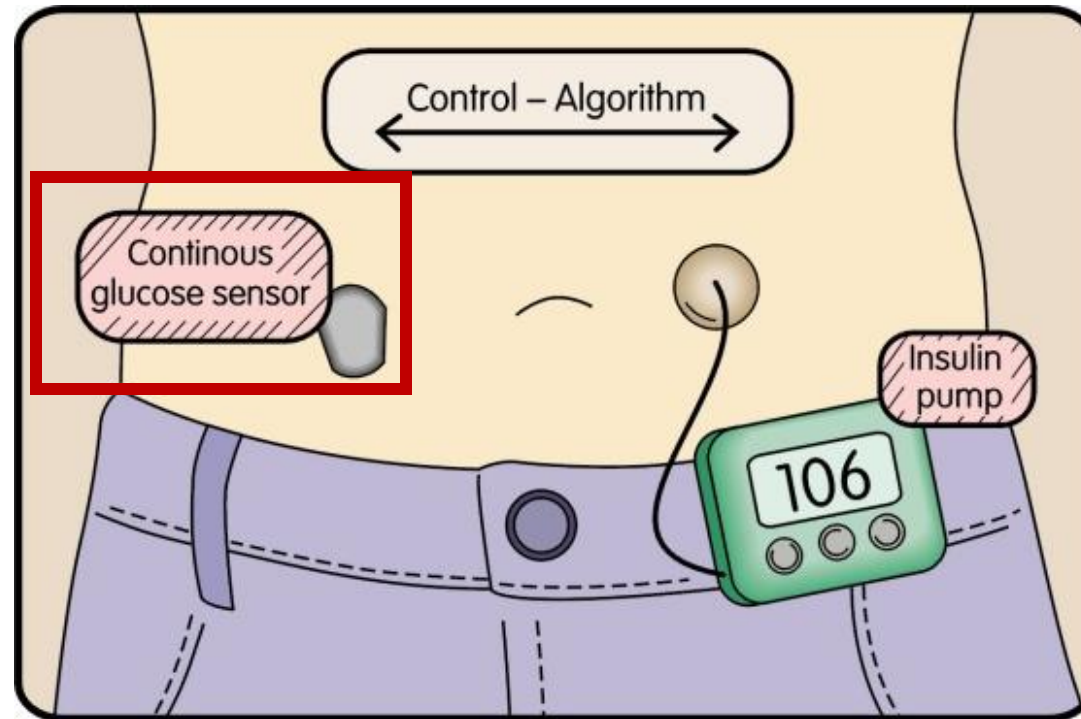
Pancreas Artificiale (AP)

- Sistema **ibrido** in anello chiuso utilizzato per il trattamento di pazienti diabetici



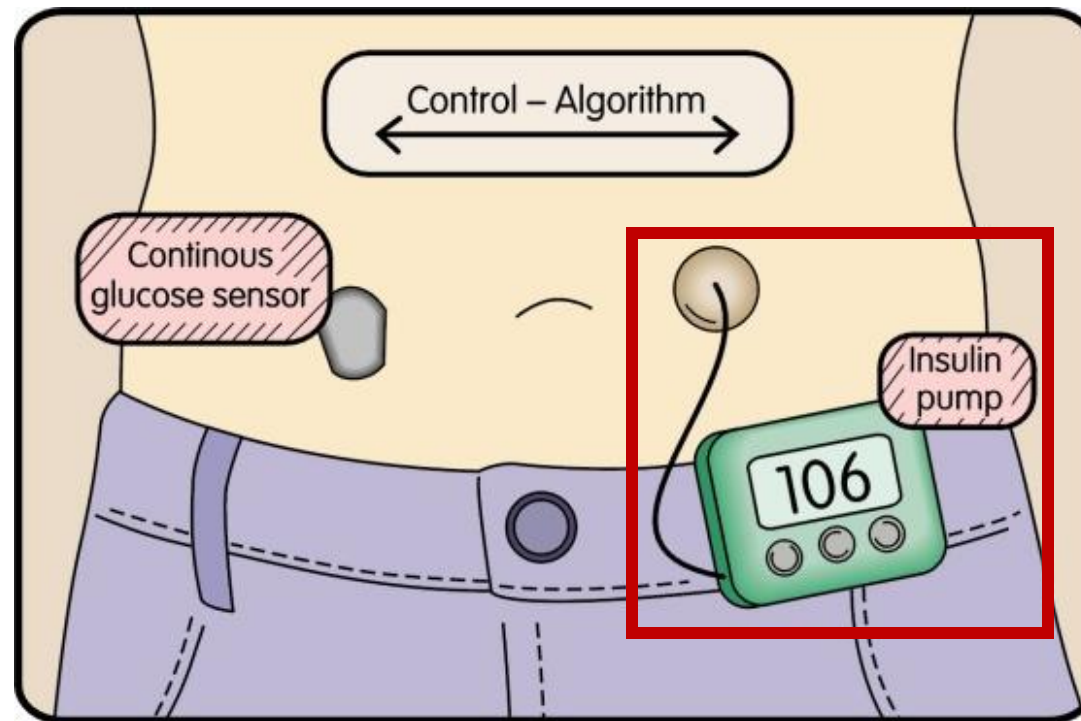
Pancreas Artificiale (AP)

- Sistema **ibrido** in anello chiuso utilizzato per il trattamento di pazienti diabetici



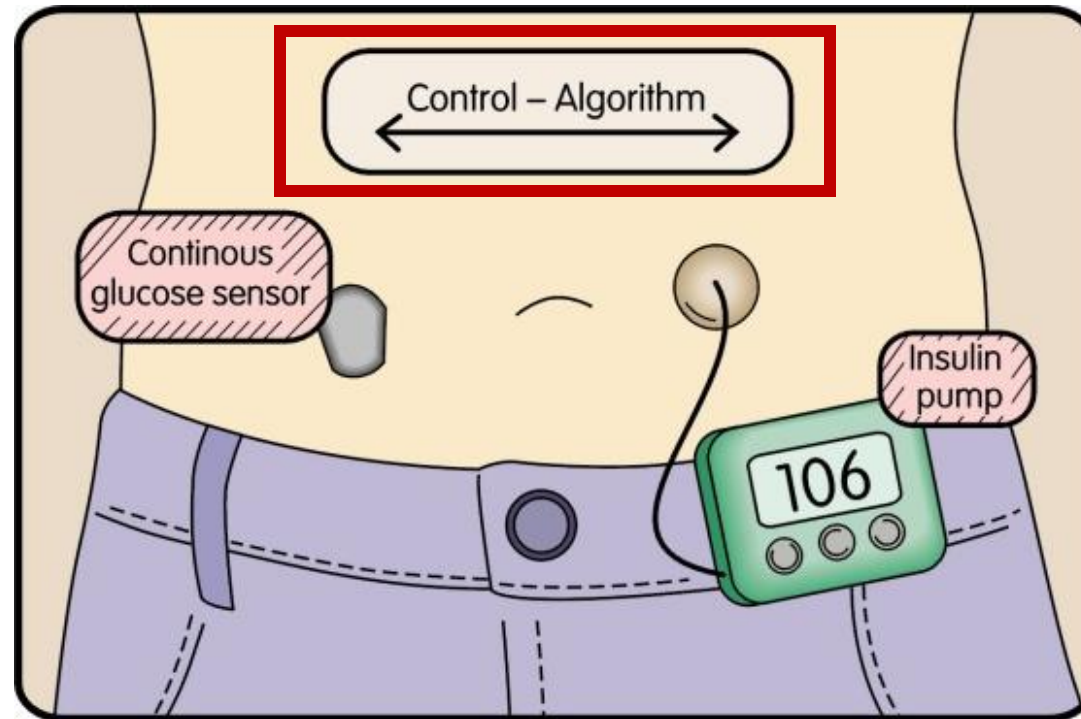
Pancreas Artificiale (AP)

- Sistema **ibrido** in anello chiuso utilizzato per il trattamento di pazienti diabetici



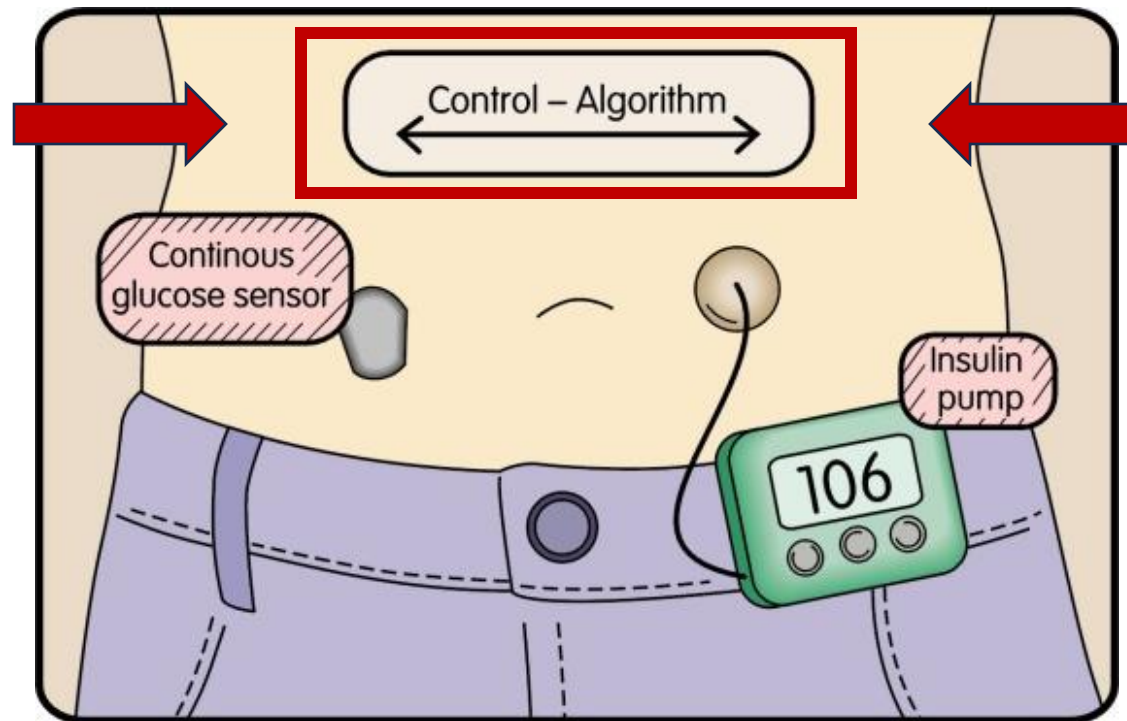
Pancreas Artificiale (AP)

- Sistema **ibrido** in anello chiuso utilizzato per il trattamento di pazienti diabetici



Pancreas Artificiale (AP)

- Sistema **ibrido** in anello chiuso utilizzato per il trattamento di pazienti diabetici

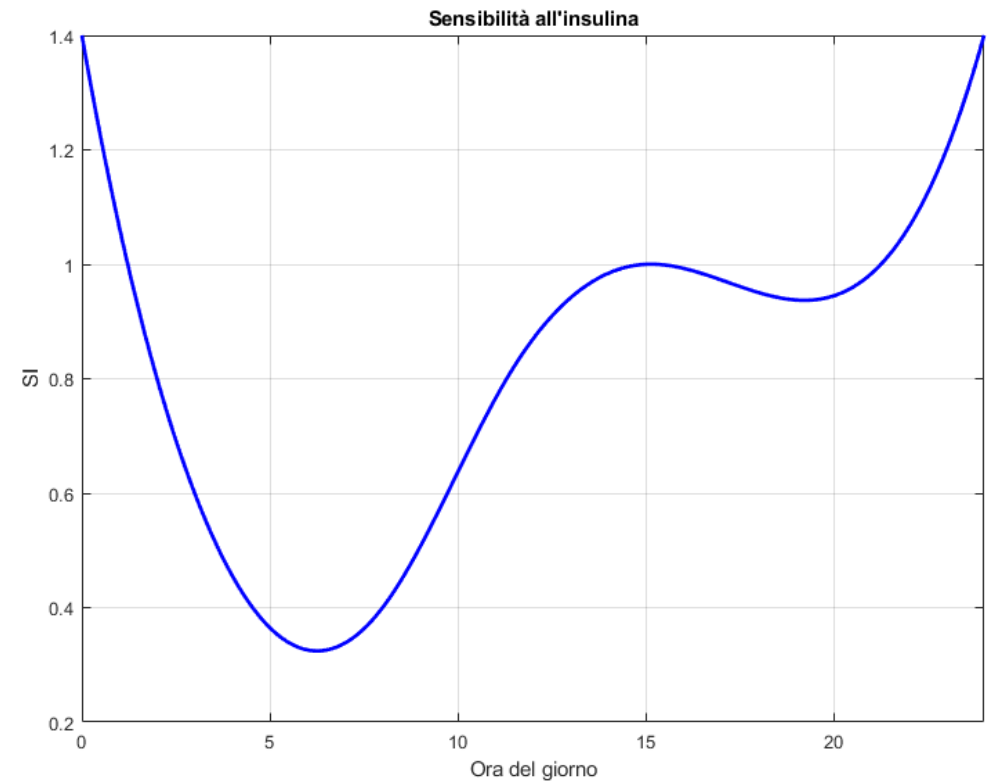


Outline

- Introduzione
- **Problema analizzato**
- Soluzione proposta
- Risultati
- Conclusioni

Sensibilità insulinica

- La **sensibilità all'insulina** in un paziente diabetico varia seguendo un **ritmo circadiano**
- La sensibilità all'insulina presenta una **notevole variabilità interindividuale** difficile da modellare in modo uniforme oltre che influenzabile da **fattori esterni**



Outline

- Introduzione
- Problema analizzato
- **Soluzione proposta**
- Risultati
- Conclusioni



Model Predictive Control (MPC)

Obiettivo: trovare la miglior sequenza di N azioni di controllo all'istante k

$$\min_u \sum_{j=0}^{N-1} \|x_j - r(k)\|_Q^2 + \|u_j - u_r(j)\|_R^2$$

$$\text{s. t.} \quad \begin{aligned} x(j+1) &= f(x(j), u(j)) \\ y(j) &= g(x(j)) \end{aligned}$$

Modello matematico

$$u_{\min} \leq u_j \leq u_{\max}$$

$$x_{\min} \leq x_j \leq x_{\max}$$

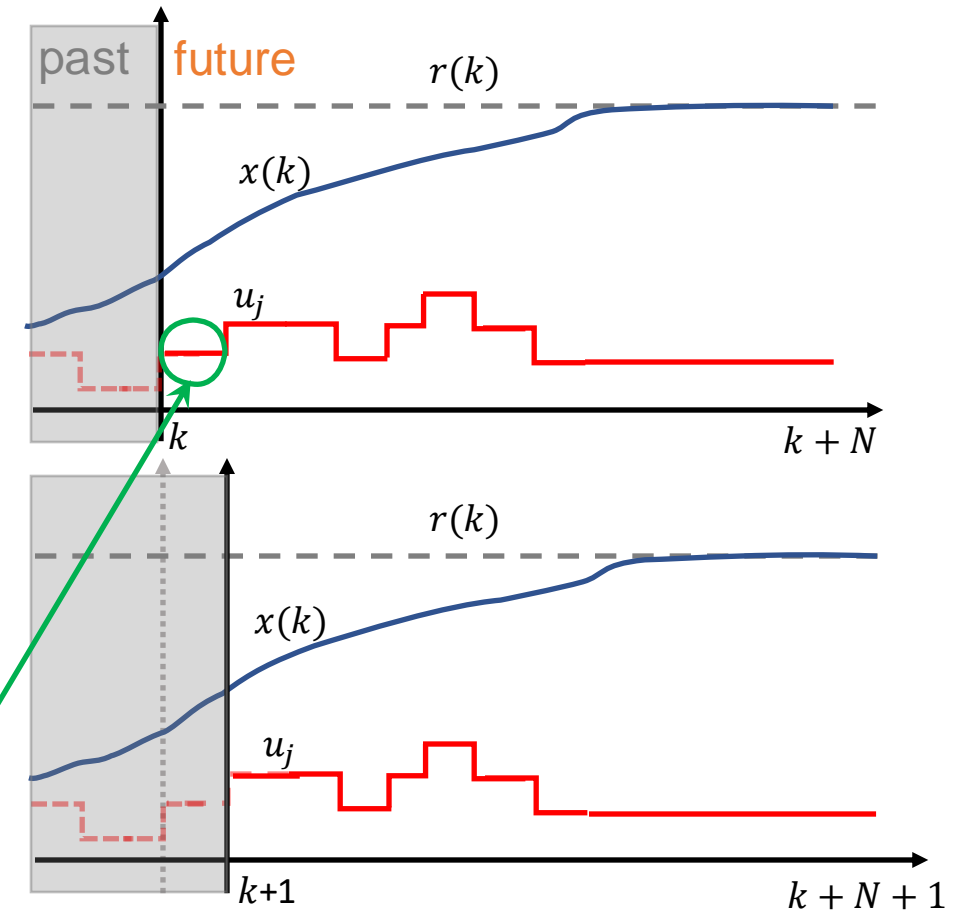
Vincoli

$$x_0 = x(k)$$

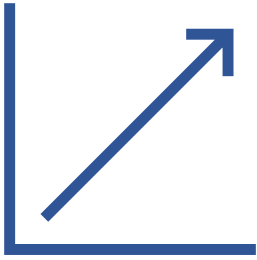
Feedback di stato

Ad ogni istante di tempo k:

1. Si misura lo stato attuale del sistema $x(k)$
2. Si risolve un problema di minimizzazione per ottenere la sequenza ottima $\mathbf{u} = \{u(j), \dots, u(N-1)\}$
3. Si applica al sistema solo il primo elemento della sequenza ottenuta, $u(k) = u_0^*$



Modello matematico



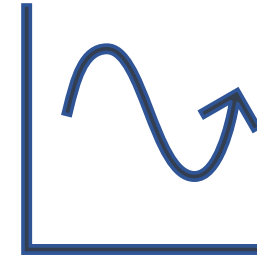
Modello base **lineare**
(Abuin et. Al.)



La sensibilità all'insulina è
considerata un **parametro**
fisso



Estensione



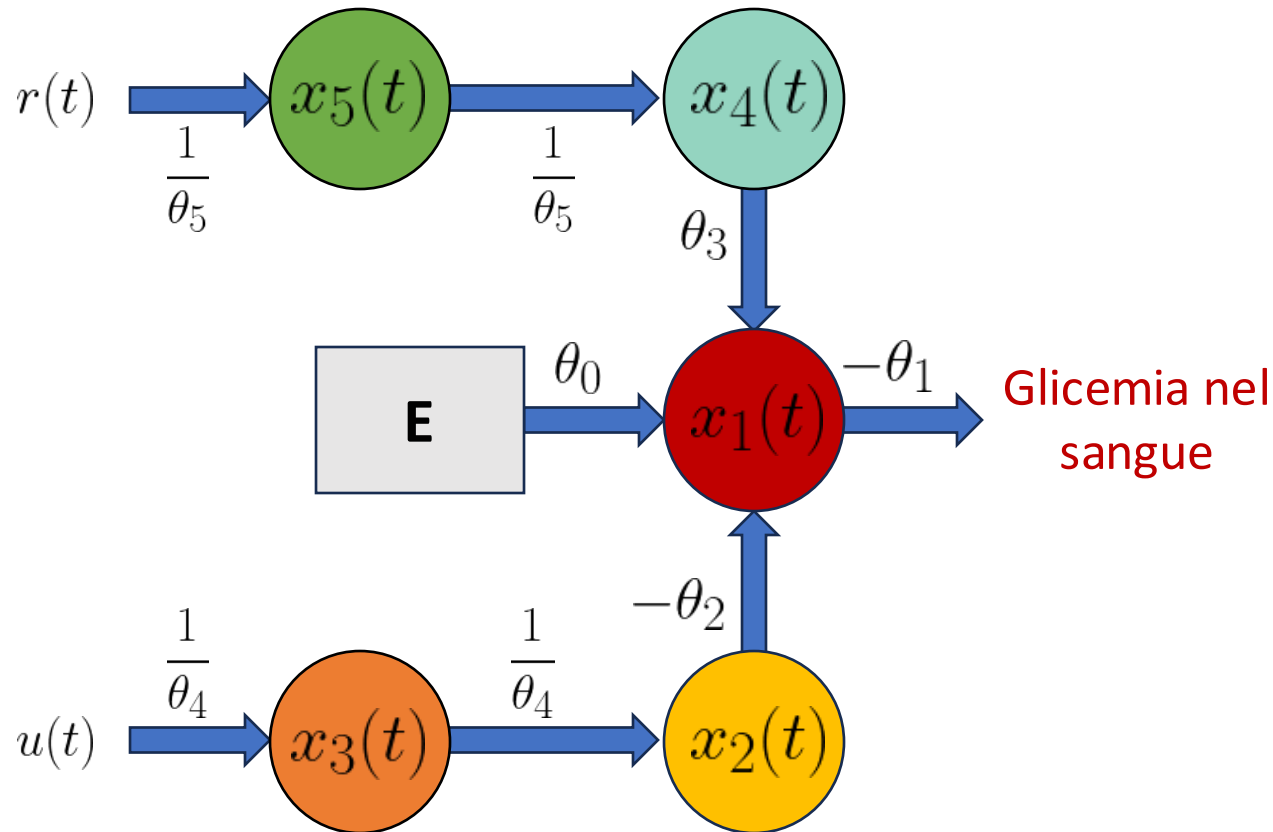
Modello **non lineare**
(Licini et. Al.)



La sensibilità all'insulina è
considerata un nuovo **stato**
variabile

Modello AP lineare

Dinamica di assorbimento dei carboidrati



Dinamica di assorbimento dell'insulina

$$\begin{aligned}\frac{dQ_g(t)}{dt} &= -\frac{1}{\theta_5} Q_g(t) + \frac{1}{\theta_5} Q_{sto}(t) \\ \frac{dQ_{sto}(t)}{dt} &= -\frac{1}{\theta_5} Q_{sto}(t) + \frac{1}{\theta_5} r(t)\end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}\frac{dQ_i(t)}{dt} &= -\frac{1}{\theta_4} Q_i(t) + \frac{1}{\theta_4} Q_{isub}(t) \\ \frac{dQ_{isub}(t)}{dt} &= -\frac{1}{\theta_4} Q_{isub}(t) + \frac{1}{\theta_4} u(t)\end{aligned}$$

Modello AP non lineare

- **Estensione** del modello lineare
- Aggiungiamo un **nuovo stato** che descrive la variabilità della **sensibilità insulinica**

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

Dinamica della glicemia

Modello AP non lineare

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

Dinamica della sensibilità insulinica

Modello AP non lineare

Deviazioni dal livello basale

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

Dinamica della sensibilità insulinica

Modello AP non lineare

Deviazioni dal livello basale

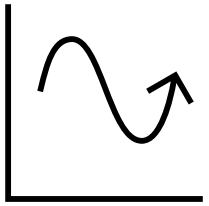
$$\frac{dS_I(t)}{dt} = -\frac{1}{\theta_5} S_I(t) - \frac{\theta_1}{\theta_6} \Delta G(t) - \frac{1}{\theta_7} \Delta IOB(t) + \frac{1}{\theta_5} S_{I_{Tar}}(t)$$

Dinamica della sensibilità insulinica

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

Modulazione circadiana

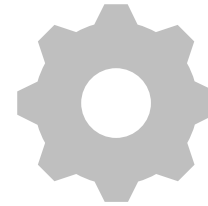
Identificazione dei parametri



Simulazione di **7 giorni**



10 pazienti in silico
affetti da diabete
di Tipo 1



4 giorni dedicati
all'**addestramento**



3 giorni dedicati
alla **validazione**

Identificazione dei parametri

$$GoF = 100 \left(1 - \frac{\|y(k) - \hat{y}(k)\|}{\|y(k) - \bar{y}\|} \right)$$

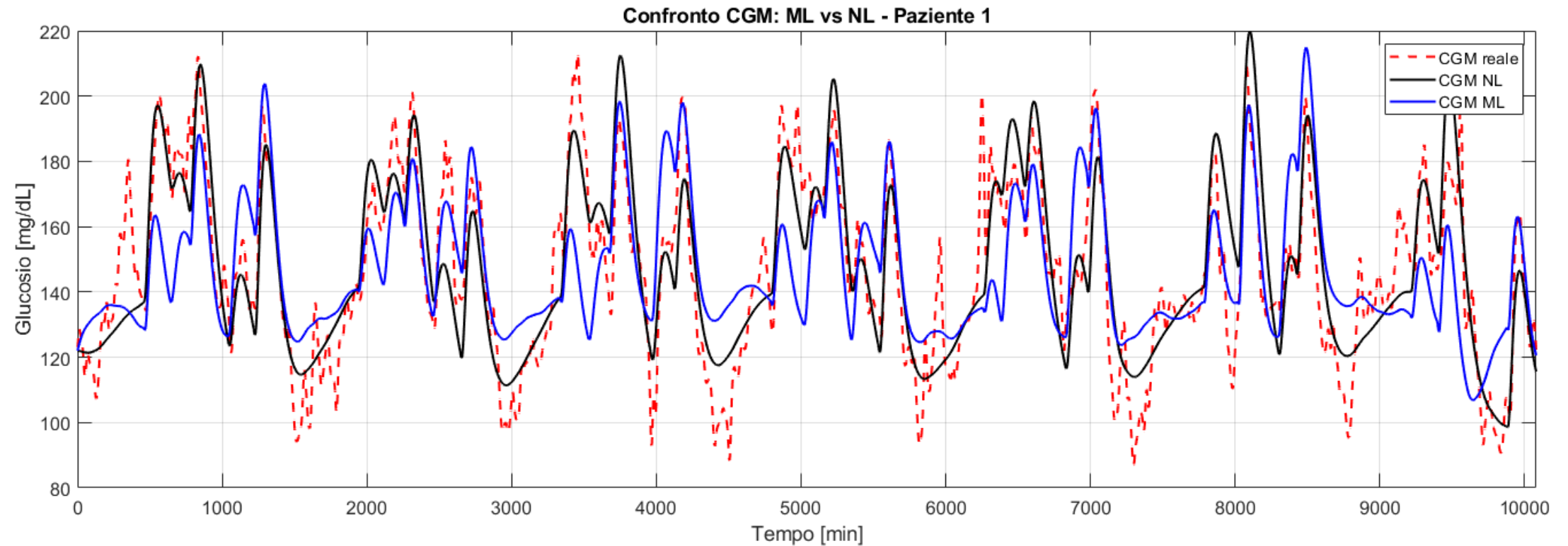
Modello lineare

- GoF addestramento
34.70[26.42, 37.72]
- GoF validazione
32.56[24.52, 37.88]
- GoF dataset indipendente
25.29[16.63, 28.08]

Modello non lineare

- GoF addestramento
55.97[52.16, 58.12]
- GoF validazione
50.47[40.21, 55.07]
- GoF dataset indipendente
39.10[35.07, 47.59]

Identificazione dei parametri



Formulazione problema MPC lineare

$$\begin{aligned}
 & \min_{u, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}} V_N(\hat{x}, \hat{r}, \mathcal{Y}_s^{Tar}; \mathbf{u}, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \\
 & \quad = V_{dyn}(\hat{x}, \hat{r}; \mathbf{u}, u_a, y_a) + V_s(\mathcal{Y}_s^{Tar}; \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \\
 \text{s.t. } & x(0) = \hat{x}, \quad r(0) = \hat{r} \\
 & x(j+1) = A^d x(j) + B_u^d u(j) + B_r^d r(j) + E^d \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \\
 & u(j) \in \mathcal{U} \quad j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]} \\
 & \tilde{C} x(j) \in \tilde{C} \mathcal{X}(k) \quad j \in \mathbb{I}_{[1, N]} \\
 & r(j) = 0 \quad j \in \mathbb{I}_{[1, N-1]} \\
 & \tilde{C} x(N) = x_a \\
 & y_a = x_{1,a} \\
 & x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d \\
 & y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper} \\
 & \delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0
 \end{aligned}$$

Formulazione problema MPC lineare

$\min_{u, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}}$

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

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

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

$$x(j+1) = A^d x(j) + B_u^d u(j) + B_r^d r(j) + E^d$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$u(j) \in \mathcal{U}$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$\tilde{C} x(j) \in \tilde{C} \mathcal{X}(k)$$

$$j \in \mathbb{I}_{[1, N]}$$

$$r(j) = 0$$

$$j \in \mathbb{I}_{[1, N-1]}$$

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

$$y_a = x_{1,a}$$

$$x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d$$

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper}$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0$$

Funzionale
di costo



Formulazione problema MPC lineare

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

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

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

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

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

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

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

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

$$y_a = x_{1,a}$$

$$x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d$$

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper}$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0$$

Condizioni
iniziali e
pasti

Formulazione problema MPC lineare

$$\begin{aligned} \min_{u, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}} \quad & V_N(\hat{x}, \hat{r}, \mathcal{Y}_s^{Tar}; \mathbf{u}, u_a, y_a, \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \\ & = V_{dyn}(\hat{x}, \hat{r}; \mathbf{u}, u_a, y_a) + V_s(\mathcal{Y}_s^{Tar}; \delta_{hyper}, \delta_{hypo}) \\ \text{s.t.} \quad & x(0) = \hat{x}, \quad r(0) = \hat{r} \end{aligned}$$

$$x(j+1) = A^d x(j) + B_u^d u(j) + B_r^d r(j) + E^d$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$u(j) \in \mathcal{U}$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$\tilde{C} x(j) \in \tilde{C} \mathcal{X}(k)$$

$$j \in \mathbb{I}_{[1, N]}$$

$$r(j) = 0$$

$$j \in \mathbb{I}_{[1, N-1]}$$

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

$$y_a = x_{1,a}$$

$$x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d$$

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper}$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0$$

Modello matematico

Vincoli su stati e ingressi

Formulazione problema MPC lineare

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

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

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

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

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

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

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

$$\begin{aligned} \tilde{C} x(N) &= x_a \\ y_a &= x_{1,a} \\ x_a &= \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d \end{aligned}$$

Equilibrio/Stato
finale

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper}$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0$$

Formulazione problema MPC lineare

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

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

Costo terminale

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

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

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

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

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

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

$$y_a = x_{1,a}$$

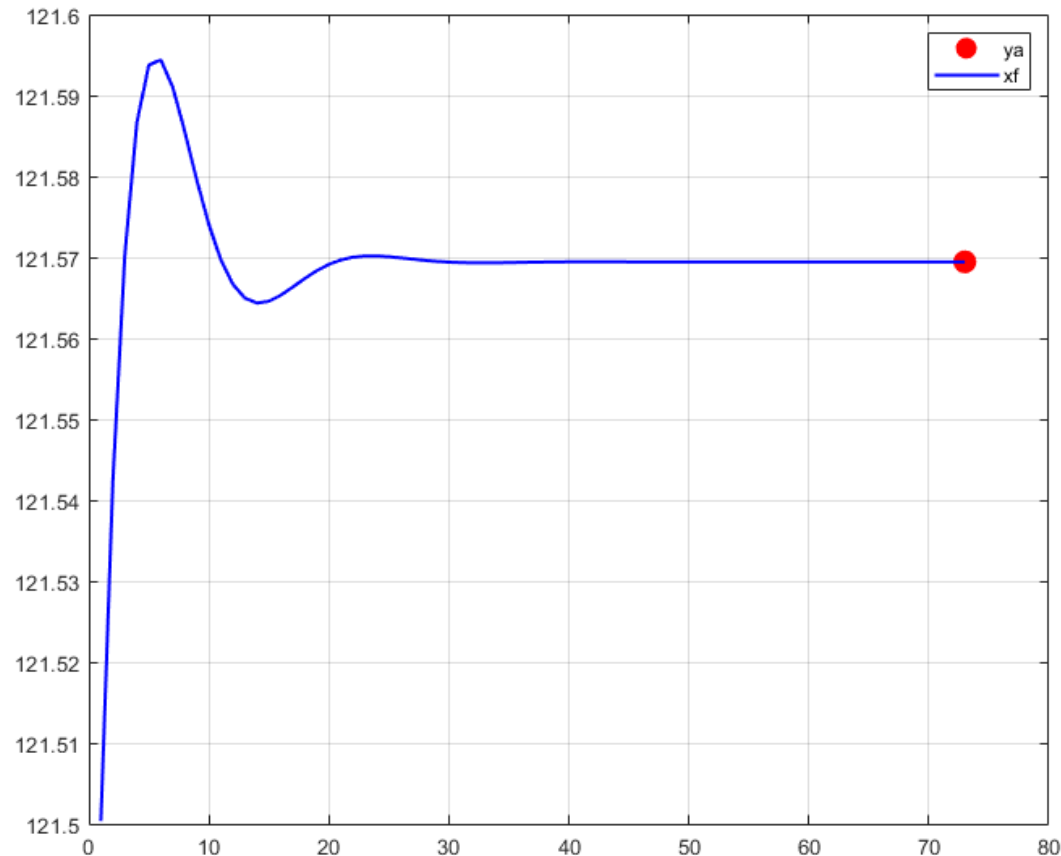
$$x_a = \tilde{A}_d x_a + \tilde{B}_d u_a + \tilde{E}_d$$

$$y_s^{min} - \delta_{hypo} \leq y_a \leq y_s^{max} + \delta_{hyper}$$

$$\delta_{hypo} \geq 0, \quad \delta_{hyper} \geq 0$$

Variabili Slack

Formulazione problema MPC lineare



$$V_{\text{dyn}} = \sum_{j=0}^{N-1} \left(\|C x(j) - y_a\|_Q^2 + \|u(j) - u_a\|_R^2 \right)$$

Costo dinamico

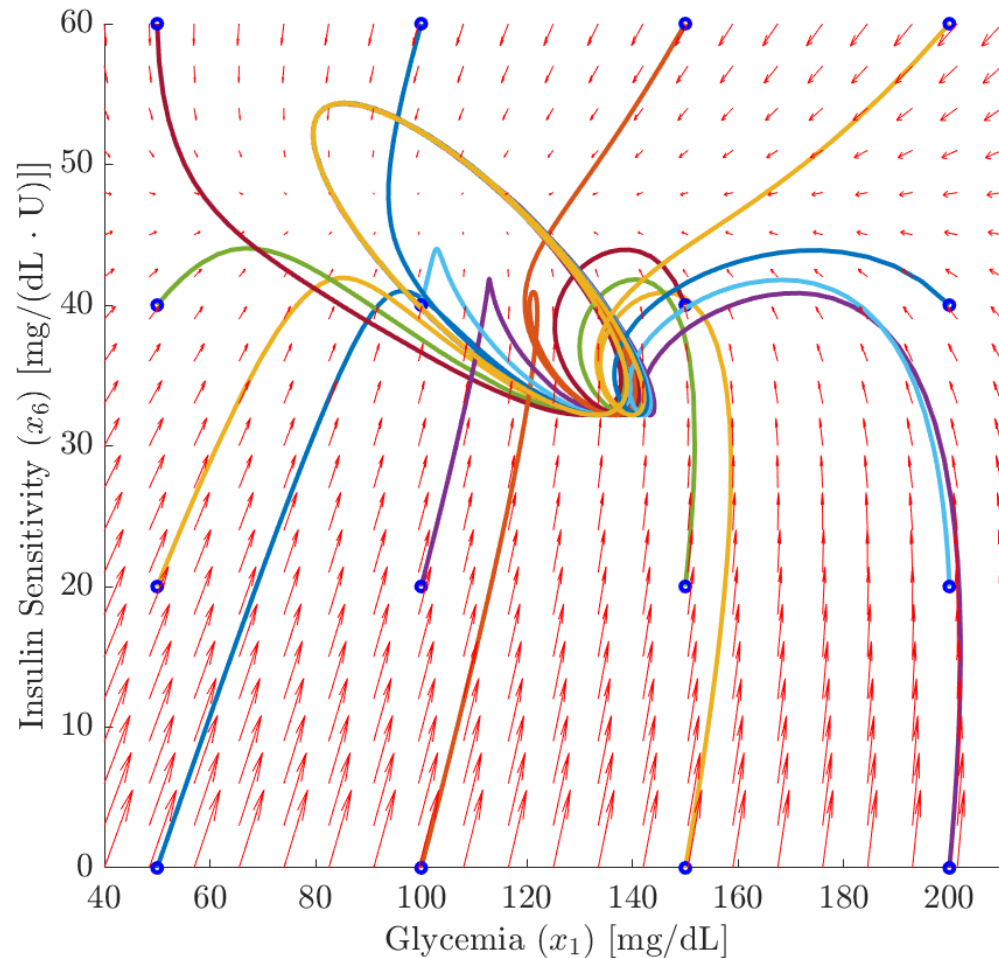
$$V_s = \hat{p} \delta_{\text{hyper}}^2 + \check{p} \delta_{\text{hypo}}^2$$
$$y_s^{\min} - \delta_{\text{hypo}} \leq y_a \leq y_s^{\max} + \delta_{\text{hyper}}$$

Costo terminale

$$(y_a, u_a)$$

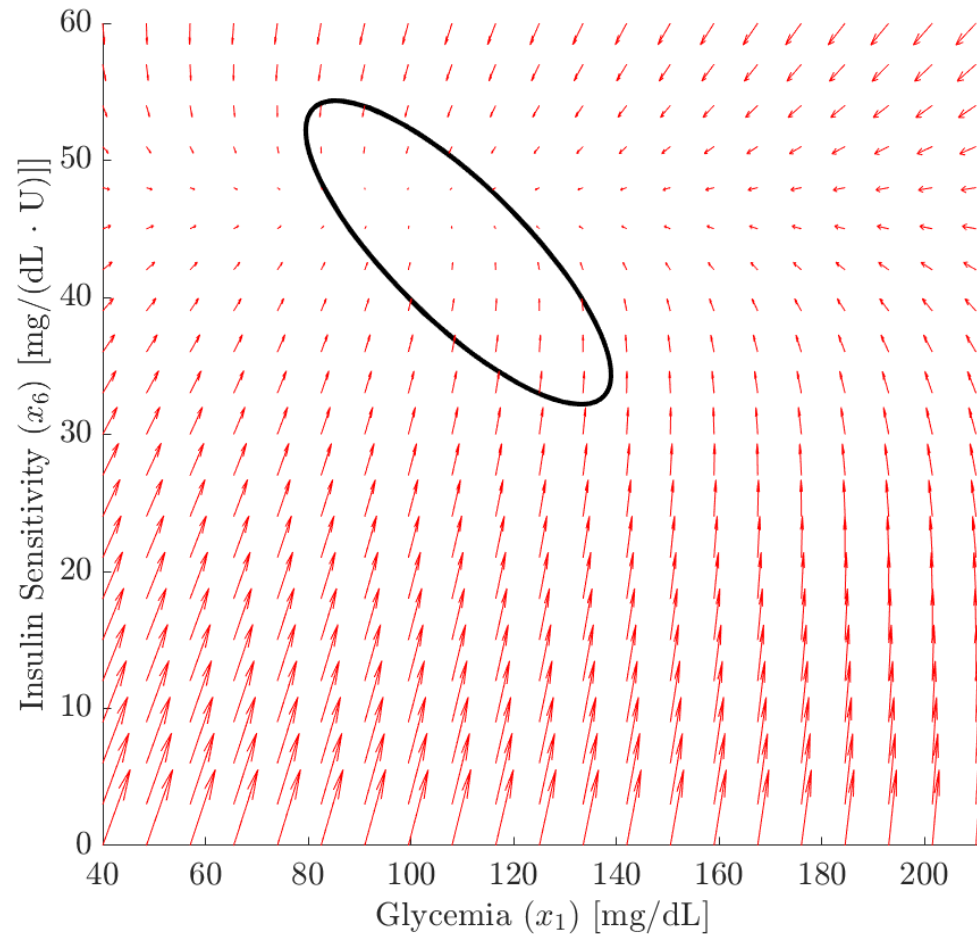
Equilibrio artificiale

Ipotesi di equilibrio nel modello non lineare



- La **variabilità circadiana** non permette di ottenere un **singolo punto di equilibrio**
- In **condizioni basali** l'equilibrio del sistema è rappresentato da una **traiettoria periodica**

Ipotesi di equilibrio nel modello non lineare



La **traiettoria periodica di equilibrio** si può ottenere considerando:

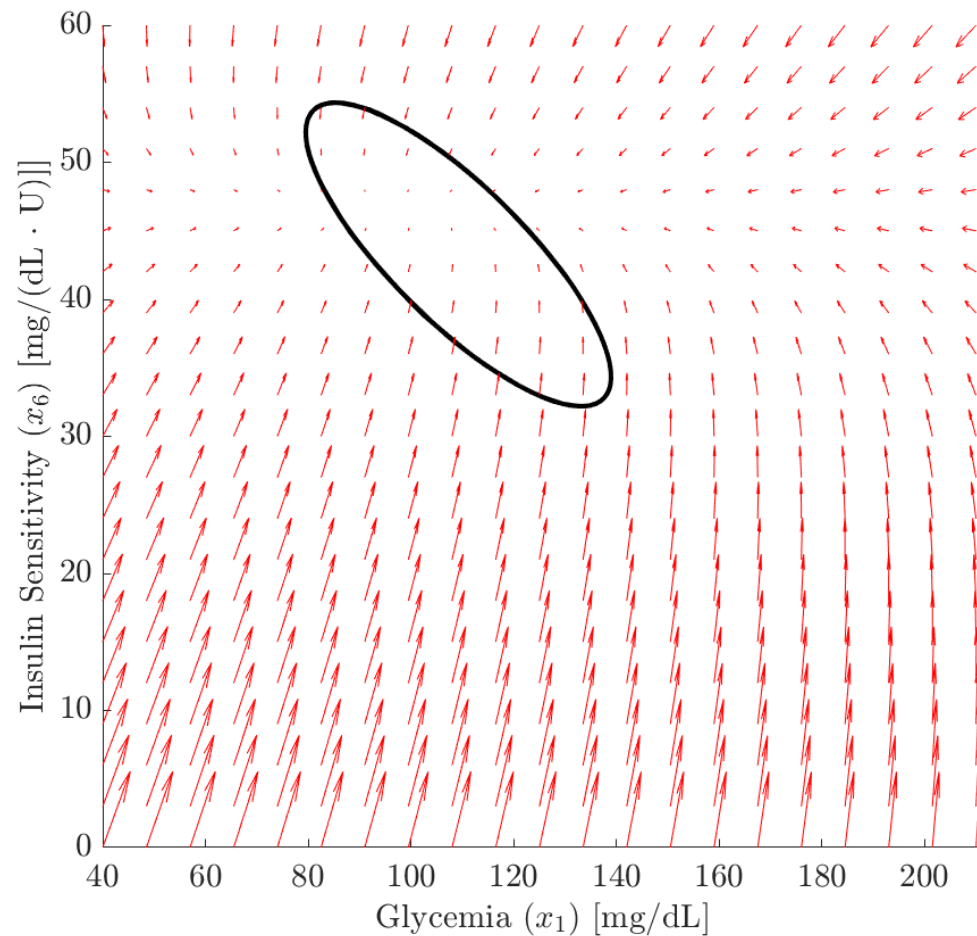
Un valore di riferimento basale della **glicemia** costante

Insulina basale periodica

Un valore di riferimento basale dell'**insulina** costante

Glicemia basale periodica

Ipotesi di equilibrio nel modello non lineare



La **traiettoria periodica di equilibrio** si può ottenere considerando:

Un valore di riferimento basale della **glicemia** costante

Insulina basale periodica

Un valore di riferimento basale dell'**insulina** costante

Glicemia basale periodica

Formulazione problema MPC non lineare

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

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

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

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

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

$$x(N) = x_a(N)$$

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

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

$$x_a(0) = F(x_a(T-1), u_a(T-1), 0, S_{I_{Tar}}(T-1))$$

Formulazione problema MPC non lineare

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

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

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

$$x(j+1) = F(x(j), u(j), r(j), S_{I_{Tar}}(j), k+j)$$

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

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, N-1]}$$

$$x(N) = x_a(N)$$

$$x_a(j+1) = F(x_a(j), u_a(j), 0, S_{I_{Tar}}(j), k+j)$$

$$u_a(j) \in \mathcal{U}, \quad x_a(j) \in \mathcal{X}(k+j)$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, T-1]}$$

$$j \in \mathbb{I}_{[0, T-1]}$$

$$x_a(0) = F(x_a(T-1), u_a(T-1), 0, S_{I_{Tar}}(T-1))$$

Modello di
predizione e vincoli

Traiettoria di
equilibrio artificiale
e vincoli

Formulazione problema MPC non lineare

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

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

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

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

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

$$x(N) = x_a(N)$$

Vincolo di
convergenza

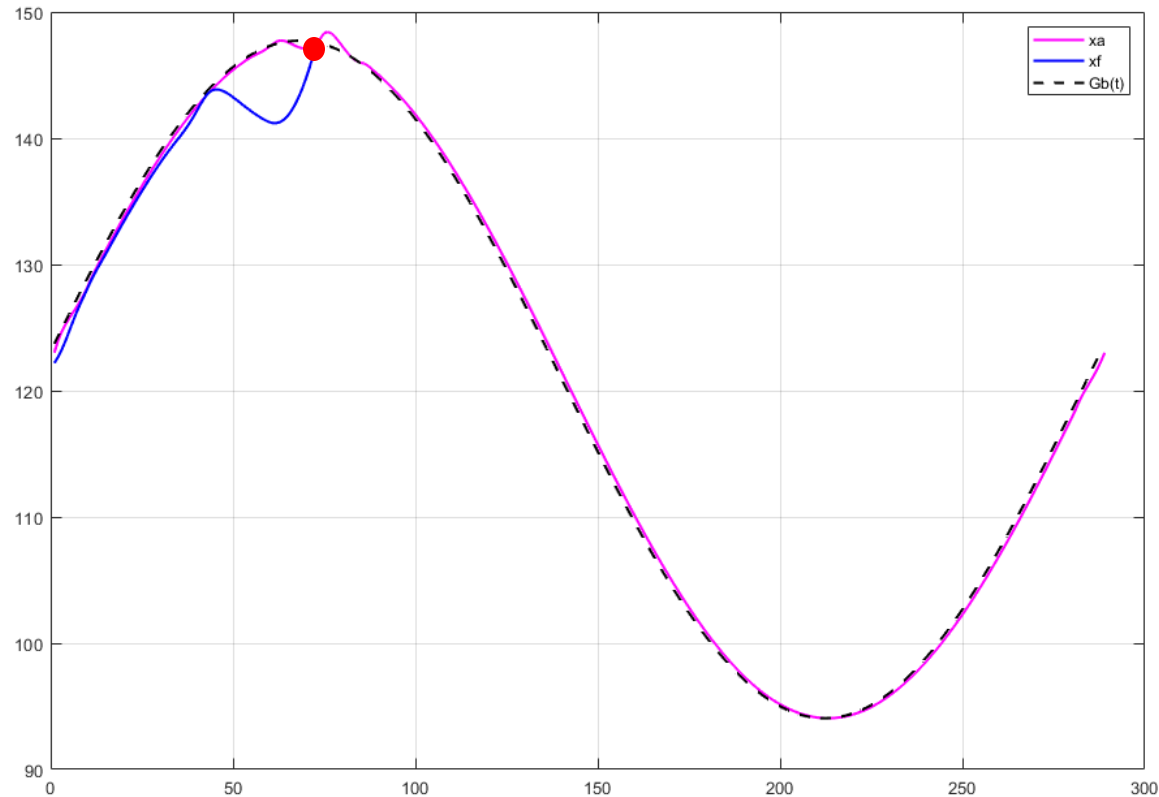
$$x_a(j+1) = F(x_a(j), u_a(j), 0, S_{I_{Tar}}(j), k+j) \quad j \in \mathbb{I}_{[0, T-1]}$$

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

$$x_a(0) = F(x_a(T-1), u_a(T-1), 0, S_{I_{Tar}}(T-1))$$

Vincolo di
periodicità

Formulazione problema MPC non lineare



$$V_{\text{dyn}} = \sum_{j=0}^{N-1} \left(\|x_1(j) - x_{1,a}(j)\|_Q^2 + \|u(j) - u_a(j)\|_R^2 \right)$$

Costo dinamico

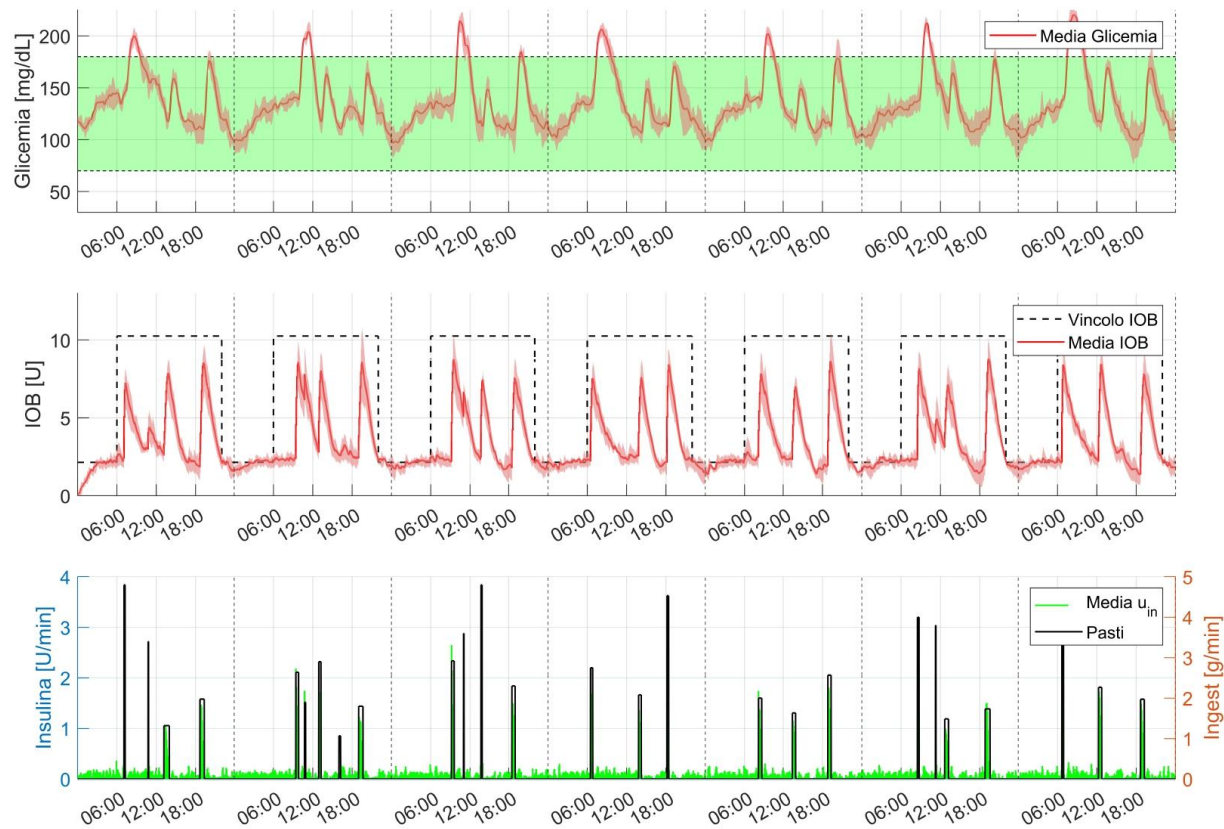
$$V_{\text{traj}} = \sum_{j=0}^{T-1} \left(\|x_{1,a}(j) - G_b^{\text{ref}}(k+j)\|_S^2 \right)$$

Costo di traiettoria

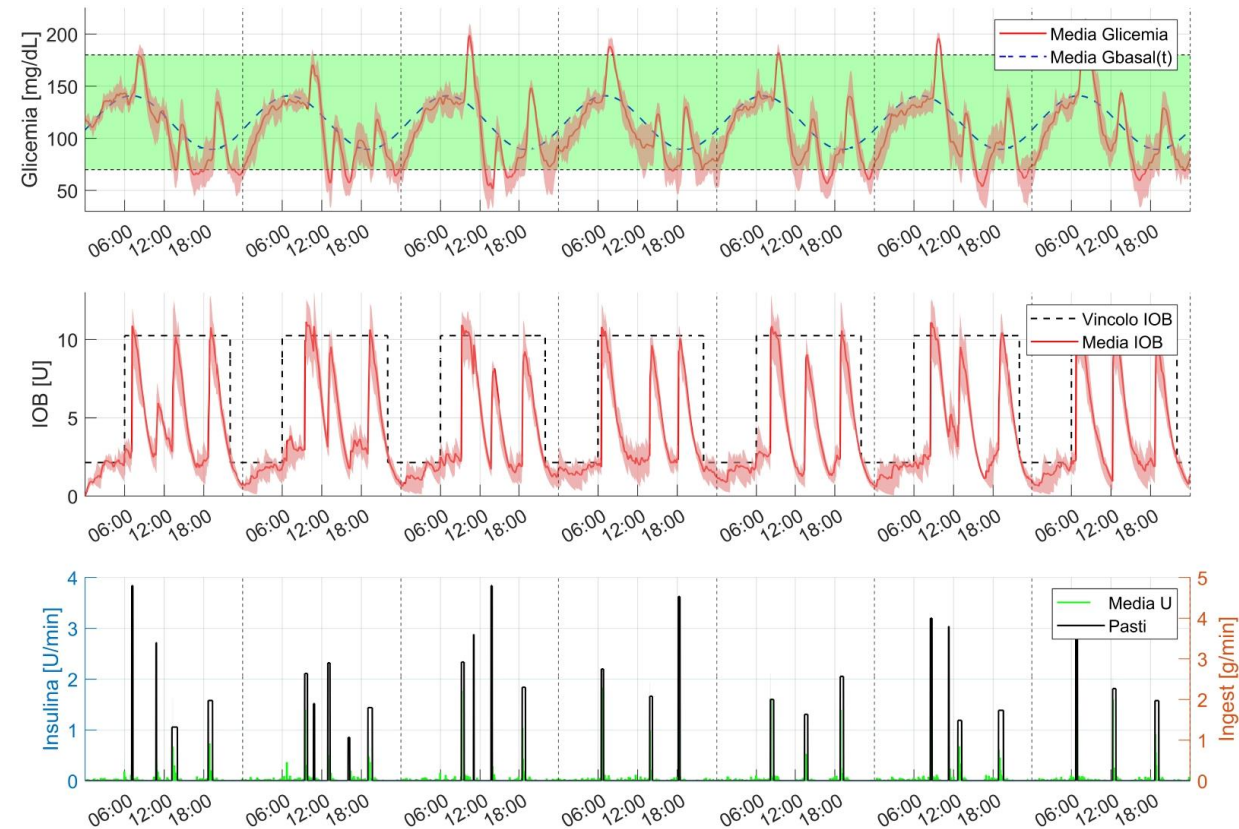
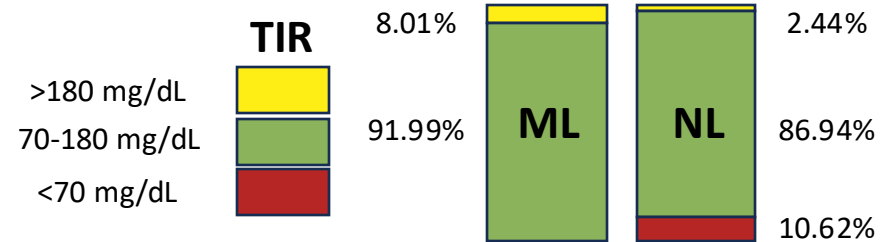
Outline

- Introduzione
- Problema analizzato
- Soluzione proposta
- **Risultati**
- Conclusioni

Simulazione modelli

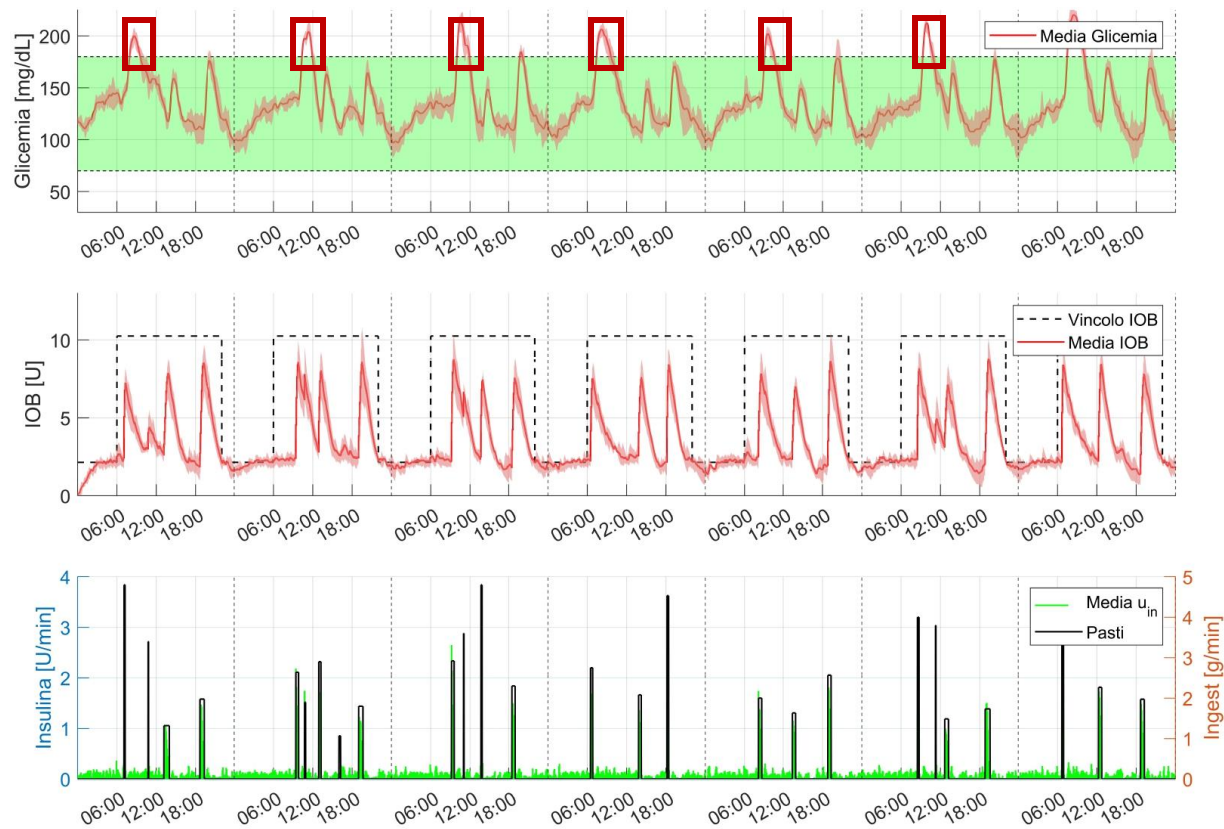


Modello lineare

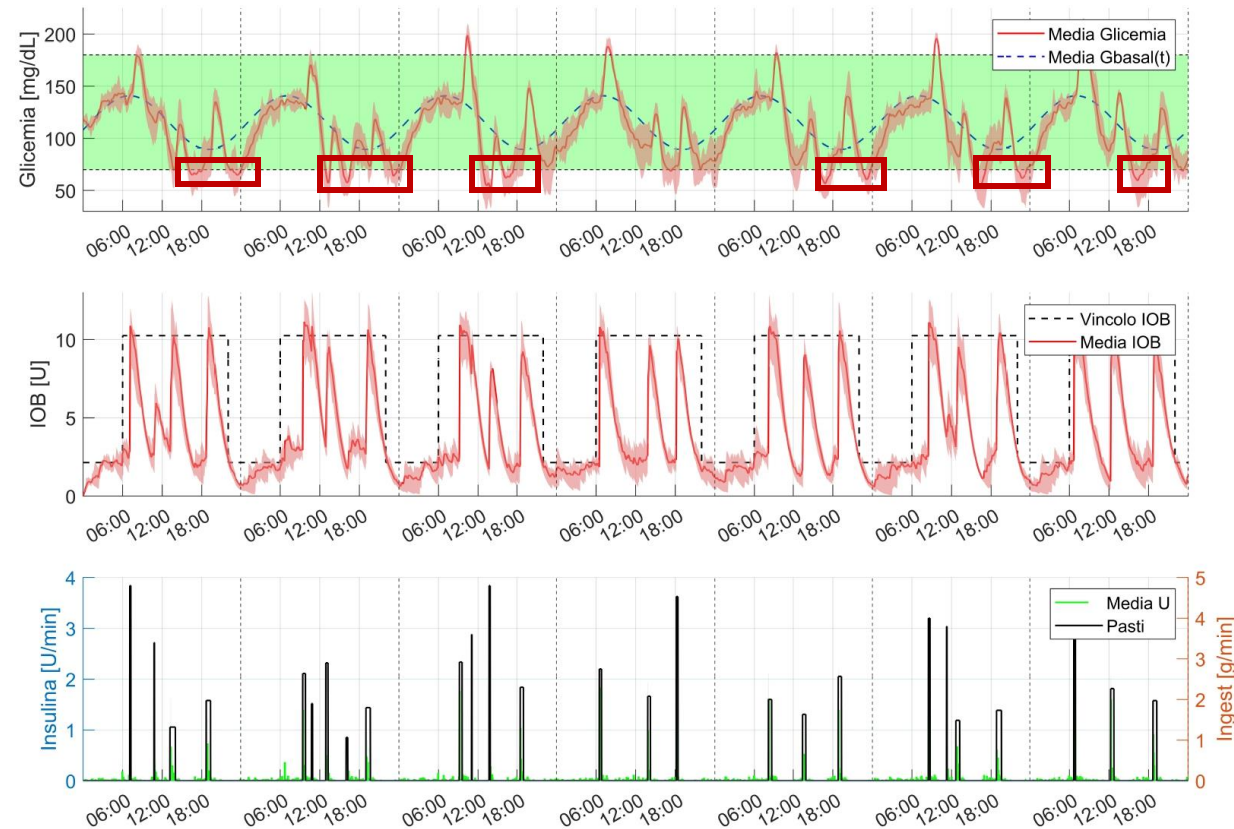
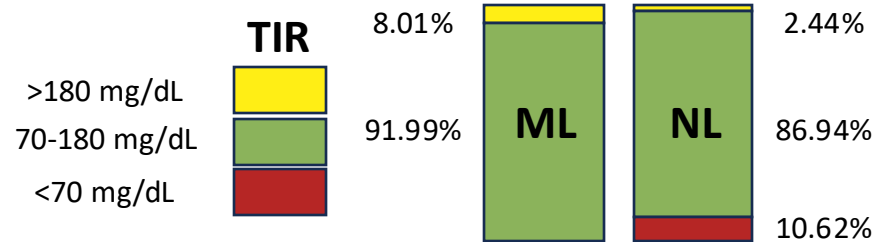


Modello non lineare

Simulazione modelli

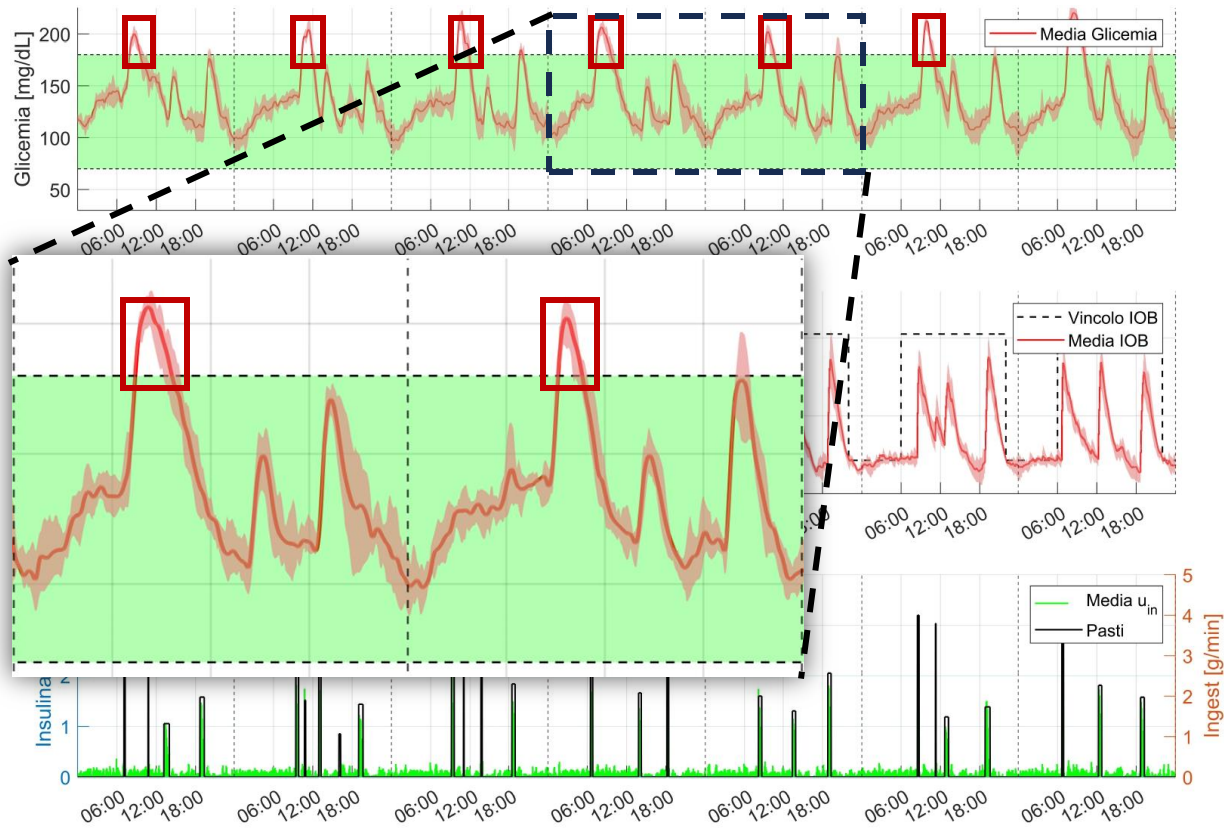


Modello lineare

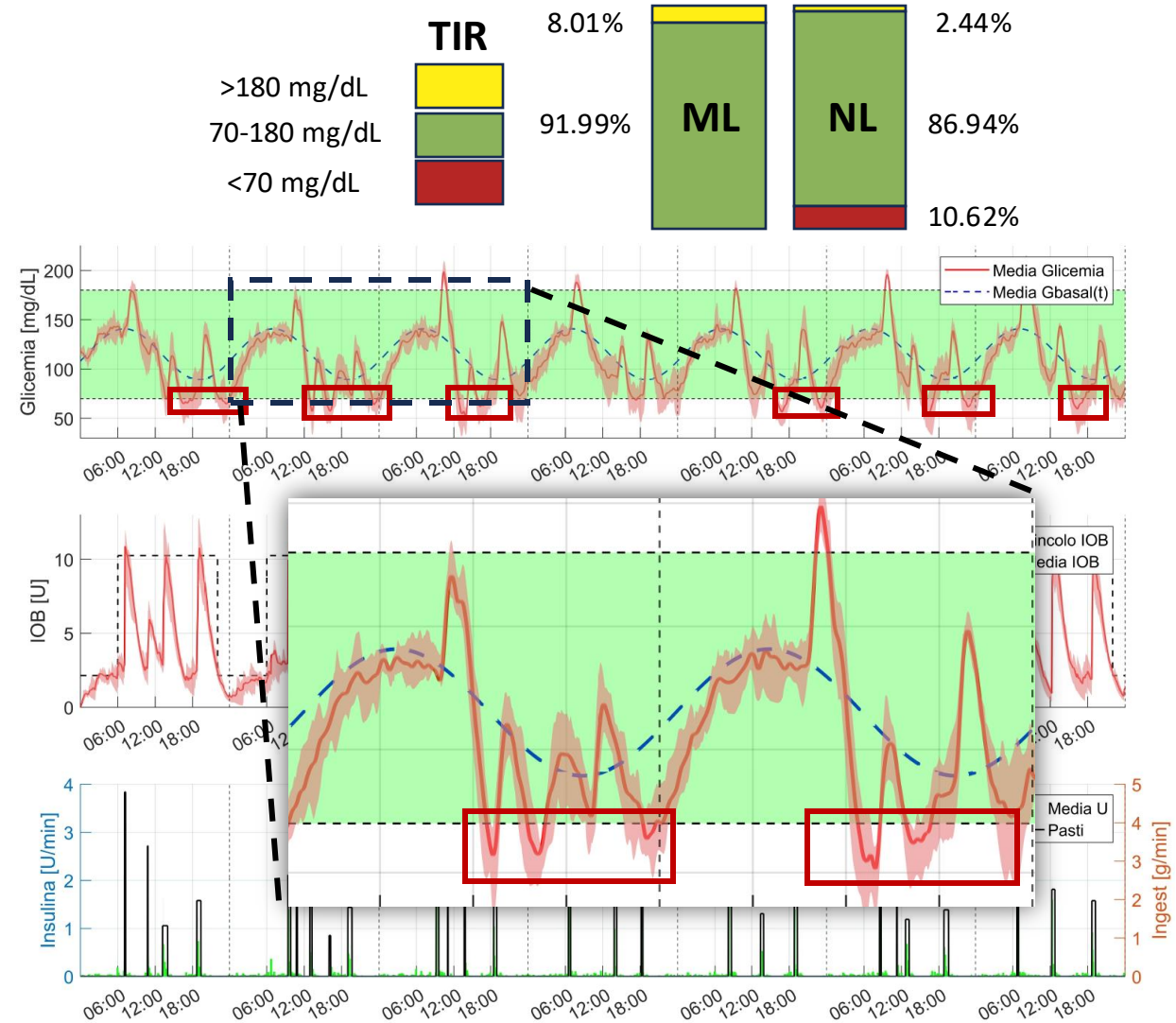


Modello non lineare

Simulazione modelli



Modello lineare

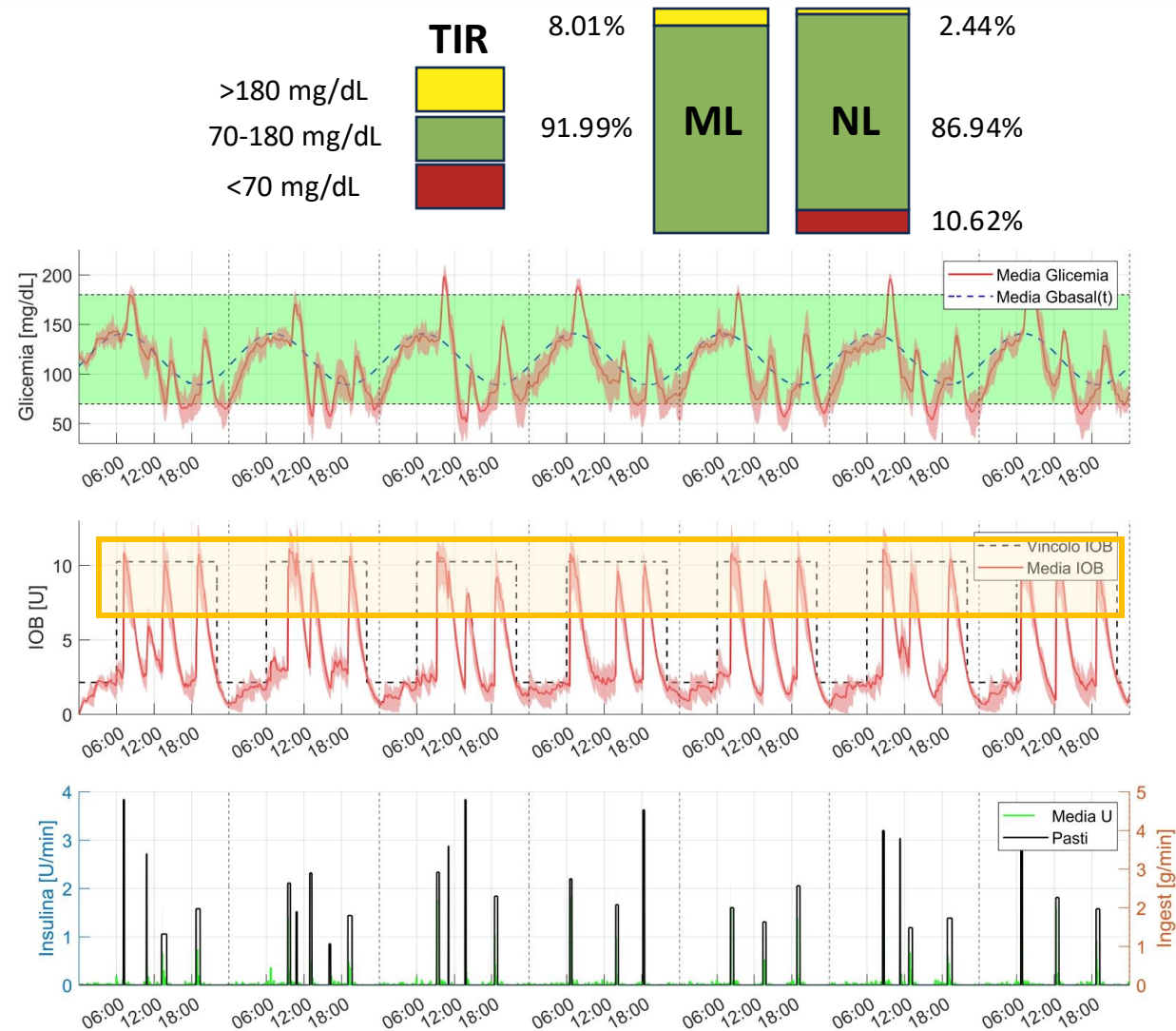


Modello non lineare

Simulazione modelli



Modello lineare



Modello non lineare

Outline

- Introduzione
- Problema analizzato
- Soluzione proposta
- Risultati
- **Conclusioni**



Conclusioni

L'**ipotesi** della **traiettoria periodica di equilibrio** fatta porta il controllo del sistema non lineare a presentare episodi **ipoglicemici**



Cambiare l'**ipotesi di equilibrio** nel modello non lineare potrebbe avere come conseguenza una **migliore gestione glicemica** per il paziente

Grazie per l'attenzione!

