

## Switching MPC per la regolazione di glucosio in pazienti diabetici di tipo 1

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia auto immune cronica, causata dalla produzione di autoanticorpi (anticorpi che distruggono tessuti ed organi propri non riconoscendoli come appartenenti al copro ma come organi esterni) che attaccano le cellule Beta che all'interno del pancreas sono deputate alla produzione di insulina. Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia.

Problematica chiave del T1D è la variabilità, non solo tra i diversi pazienti, ma anche all'interno dello stesso paziente nel corso del tempo (a causa di vari fattori quali lo stile di vita, la progressione della malattia o fattori ambientali che circondano l'individuo).

Dal punto di vista del controllo, si tratta di un problema di regolazione di un'uscita (la glicemia) attraverso la manipolazione di un ingresso (l'insulina) in presenza di disturbi (i pasti). Una delle tecniche proposte in letteratura per realizzare questa regolazione è il Controllo Predittivo basato nel Modello (MPC, dall'inglese Model Predictive Control), una tra le più diffuse tecniche di controllo avanzato. Il suo successo è dovuto principalmente alla possibilità di trattare in forma naturale sistemi multivariabili, considerando esplicitamente vincoli sulle variabili nel processo di scelta dell'azione di controllo ottima. Quest'ultimo di basa sulla soluzione di un problema di ottimizzazione dinamica a orizzonte finito di  $N$  passi.

Il risultato di questa ottimizzazione è una sequenza di possibili  $N$  azioni di controllo in anello aperto. Di esse, solo la prima viene applicata al sistema, e l'anello viene così chiuso con la misurazione del nuovo, secondo una policy conosciuta come Receding Horizon.

Il problema di controllo ottimo del MPC presuppone la conoscenza del modello dinamico che descrive il comportamento glicemico del paziente [1]. Tuttavia, la complessità del problema e la variabilità intrinseca della malattia porta a semplificare questi modelli che tendono ad essere rappresentativi di una certa popolazione ma poco precisi per un paziente specifico. In questo senso poter cambiare tra diversi modelli, più specifici rispetto alle diverse fasi della giornata, potrebbe essere una soluzione al problema.

L'obiettivo di questa tesi è proprio lo sviluppo di un controllo MPC sulla base di 3 modelli per ogni paziente, rispettivamente validi per la colazione, pranzo e cena. Il controllore dovrà essere in grado di fare uno switch tra i modelli nel corretto (e migliore) momento della giornata.

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.
2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.
3. Studio del modello proposto in [1]
4. Studio della tecnica di switching proposta in [2] e [3]
5. Combinazione delle due tecniche in un unico controllore
6. Implementazione e applicazione dello stesso a simulatori di pazienti diabetici.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

## **Bibliografia**

- [1] P. Abuin, P. S. Rivadeneira, A. Ferramosca, and A. H. González. Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020.
- [2] C. Toffanin, E. M. Aiello, S. Del Favero, C. Cobelli, and L. Magni. Multiple models for artificial pancreas predictions identified from free-living condition data: A proof of concept study. *Journal of Process Control*, 77:29–37, 2019.
- [3] Alejandro Anderson, Pablo Abuin, Antonio Ferramosca, Esteban Abelardo Hernandez Vargas, and Alejandro Gonzalez. Cyclic control equilibria for switched systems with applications to ecological systems. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 33, 12 2021.

## Switching MPC per la gestione dell'attività fisica in pazienti diabetici di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, responsabili della produzione di insulina.

La loro distruzione porta a una mancata produzione di insulina e, di conseguenza, a un'alterata capacità di assorbimento del glucosio da parte delle cellule, con conseguenti livelli elevati di glucosio nel sangue (BG) e conseguenti complicanze.

Per mantenere il glucosio all'interno del range euglicemico di sicurezza (BG tra 70 e 180 mg/dL), la terapia insulinica funzionale (FIT) è stata proposta come terapia sostitutiva dell'insulina endogena. La terapia sostitutiva della produzione endogena di insulina. Lo scopo è quello di imitare lo scenario di un paziente sano attraverso l'iniezione continua di insulina basale, durante i periodi di digiuno, e boli postprandiali per prevenire condizioni di iperglicemia.

La FIT rimane ad oggi una soluzione imperfetta a causa di numerosi fattori che portano a fluttuazioni della glicemia, come la sovrastima/sottostima dell'assunzione dei pasti, l'attività fisica (PA), lo stress, la malattia, tra gli altri.

Questo scenario variabile, insieme alla disponibilità di sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e di microinfusori per l'iniezione continua di insulina sottocutanea (CSII), ha portato allo sviluppo del pancreas artificiale (AP), ovvero un dispositivo medico per emulare la funzione pancreatiche. All'interno di questo sistema, un algoritmo di controllo è progettato per calcolare la quantità corretta di insulina in base alle misurazioni CGM.

Tra gli algoritmi di controllo dell'AP disponibili per calcolare la dose di insulina adatta da iniettare nel paziente, il Model Predictive Control (MPC) è il più promettente in termini di ricerca. Il problema di controllo presuppone la conoscenza del modello dinamico che descrive il comportamento glicemico del paziente [1]. Tuttavia, la complessità del problema e la variabilità intrinseca della malattia porta a semplificare questi modelli rendendoli di difficile utilizzo in contesti caratterizzati da altri disturbi, come l'attività fisica.

Molte persone con diabete attualmente evitano l'esercizio fisico a causa del suo impatto sulla sensibilità all'insulina, che aumenta il consumo di glucosio, rendendo così difficile il controllo della glicemia e portando a frequenti eventi ipoglicemici.

Tuttavia, è ben dimostrato che l'esercizio fisico ha numerosi effetti positivi anche per i pazienti con T1DM, come il miglioramento della forma fisica cardiovascolare, della composizione corporea e della qualità di vita complessiva; per questi motivi, le persone con T1DM di tutte le età sono incoraggiate a praticare esercizio.

Da una prospettiva orientata al controllo e alla modellazione, l'attività fisica può essere considerata un disturbo simile all'ingestione di un pasto; al contrario di quest'ultimo però l'esercizio induce il consumo di glucosio in base alla sua intensità e durata.

Lo scopo di questa tesi è dunque combinare un modello specifico per paziente funzionante durante il corso della giornata, ad un modello in grado di gestire e regolare l'attività fisica del paziente. Il controllore dovrà essere in grado di fare uno switch tra i modelli nel corretto (e migliore) momento della giornata.

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.
2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.

3. Studio del modello proposto in [1]
4. Studio della tecnica di switching proposta in [2] e [3]
5. Combinazione delle due tecniche in un unico controllore
6. Implementazione e applicazione dello stesso a simulatori di pazienti diabetici.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### **Bibliografia**

- [1] P Abuin, PS Rivadeneira, A Ferramosca, and AH González. Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020.
- [2] C. Toffanin, E.M. Aiello, S. Del Favero, C. Cobelli, and L. Magni. Multiple models for artificial pancreas predictions identified from free-living condition data: A proof of concept study. *Journal of Process Control*, 77:29–37, 2019.
- [3] Alejandro Anderson, Pablo Abuin, Antonio Ferramosca, Esteban Abelardo Hernandez Vargas, and Alejandro Gonzalez. Cyclic control equilibria for switched systems with applications to ecological systems. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 33, 12 2021.

## Hilo MPC- Applicazione per la regolazione di glucosio in pazienti diabetici di tipo 1

(TESI TRIENNALE)

L'obiettivo di questa tesi è di provare a replicare il lavoro effettuato in [1], per il controllo MPC del pancreas artificiale volto alla regolazione del glucosio in pazienti diabetici di tipo 1, utilizzando il nuovo toolbox open source Hilo MPC [2].

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.
2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.
3. Studio del nuovo toolbox Hilo MPC  
[https://www.ccps.tu-darmstadt.de/research\\_ccps/hilo\\_mpc/index.en.jsp](https://www.ccps.tu-darmstadt.de/research_ccps/hilo_mpc/index.en.jsp)
4. Implementazione e applicazione del controllore a simulatori di pazienti diabetici.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### **Bibliografia**

- [1] P. Abuin, P. S. Rivadeneira, A. Ferramosca, and A. H. González. Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020.
- [2] J. Pohlodek, B. Morabito, C. Schlauch, P. Zometa, R. Findeisen. Flexible development and evaluation of machine-learning-supported optimal control and estimation methods via HILO-MPC. *arXiv*. 2022.

## 14C – MPC per la regolazione della glicemia nei pazienti diabetici di tipo 1

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia auto immunitaria cronica, causata dalla produzione di autoanticorpi (anticorpi che distruggono tessuti ed organi propri non riconoscendoli come appartenenti al corpo ma come organi esterni), i quali attaccano le cellule Beta che all'interno del pancreas sono deputate alla produzione di insulina.

Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia.

Dal punto di vista del controllo, si tratta di un problema di regolazione di un'uscita (la glicemia) attraverso la manipolazione di un ingresso (l'insulina) in presenza di disturbi (come i pasti o l'attività fisica). Tra le tecniche di controllo proposte in letteratura per realizzare questa regolazione il Model Predictive Control (MPC) è tra le più promettenti.

Lo schema MPC risulta tuttavia adatto al controllo di sistemi multivariabili e soggetti a vincoli, basandosi sulla risoluzione di un problema di ottimizzazione vincolata a orizzonte finito di  $N$  passi. Il risultato di questa ottimizzazione è una sequenza di possibili  $N$  azioni di controllo in anello aperto. Di esse, solo la prima viene applicata al sistema, e l'anello viene così chiuso con la misurazione del nuovo, secondo una policy conosciuta come *Receding Horizon*.

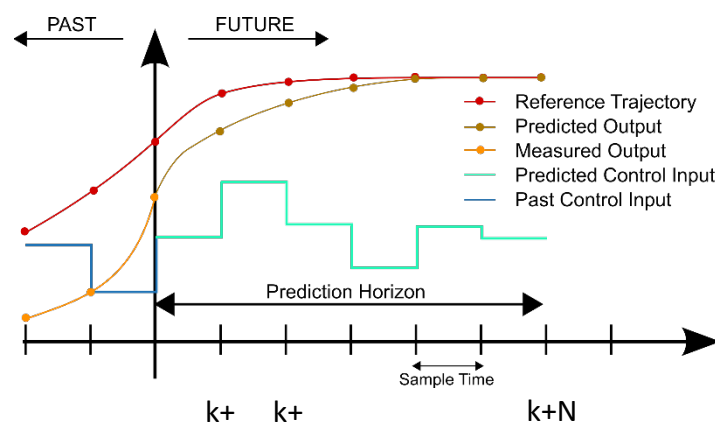


Figura 1: Idea base del Receding Horizon Control

Nel contesto della regolazione del glucosio, il problema di controllo ottimo del MPC presuppone la perfetta conoscenza del modello dinamico che descrive il comportamento glicemico del paziente [1]. Tuttavia, ciò non è sempre vero e i modelli tendono ad essere rappresentativi di una certa popolazione ma poco precisi per un paziente specifico.

Disponendo di dati di ingresso-uscita, è possibile ovviare all'assenza di un modello del comportamento glicemico di uno specifico paziente utilizzando algoritmi di MPC data-driven, i quali utilizzano i dati a disposizione direttamente per la previsione dell'evoluzione dello stato del sistema o per l'identificazione dei parametri di modelli black-box che verranno poi sfruttati per effettuare le previsioni.

L'obiettivo dell'identificazione black-box è quello di ottenere modelli caratterizzati da errori di previsione molto bassi. Tuttavia, il modello che garantisce errori di previsione minimi potrebbe non essere il miglior modello per il controllo. Infatti, nell'ambito del controllo il modello migliore è quello che porta ad avere performance migliori sul sistema vero regolato dal controllore basato sul modello

identificato. Le moderne tecniche di *Identification for control* hanno proprio l'obiettivo di identificare modelli che garantiscano ottime prestazioni in anello chiuso.

L'obiettivo di questa tesi è lo sviluppo di un controllore di tipo MPC che, a fronte di vincoli imposti su stati e ingresso, controllerà direttamente la quantità di insulina da fornire al paziente diabetico. Allo stesso tempo è vera l'ipotesi di non conoscere perfettamente il modello del sistema da controllare; attraverso l'uso di dati input-output si andrà a identificare il corretto modello applicabile al paziente diabetico virtuale coerentemente con l'approccio *identification for control*.

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.
2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.
3. Studio del metodo di controllo gerarchico data-driven basato su MPC proposto in [2].
4. Studio del metodo di ottimizzazione Black Box proposto in [3]
5. Implementazione del controllo gerarchico proposto in [2] (senza controllore PID) e applicazione dello stesso a simulatori di pazienti diabetici.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### **Bibliografia**

- [1] Abuin, P., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., & González, A. H. (2020). Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92, 246-260.
- [2] Piga, D., Forgione, M., Formentin, S., & Bemporad, A. (2019). Performance-oriented model learning for data-driven MPC design. *IEEE control systems letters*, 3(3), 577-582.
- [3] Previtali, D., Mazzoleni, M., Ferramosca, A. et al. GLISp-r: a preference-based optimization algorithm with convergence guarantees. *Comput Optim Appl* 86, 383–420 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10589-023-00491-2>

## MPC adattivo per la regolazione della glicemia nei pazienti diabetici di tipo 1

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia auto immunitaria cronica, causata dalla produzione di autoanticorpi (anticorpi che distruggono tessuti ed organi propri non riconoscendoli come appartenenti al corpo ma come organi esterni), i quali attaccano le cellule Beta che all'interno del pancreas sono deputate alla produzione di insulina.

Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia.

Dal punto di vista del controllo, si tratta di un problema di regolazione di un'uscita (la glicemia) attraverso la manipolazione di un ingresso (l'insulina) in presenza di disturbi (come i pasti o l'attività fisica). Tra le tecniche di controllo proposte in letteratura per realizzare questa regolazione il Model Predictive Control (MPC) è tra le più promettenti.

Lo schema MPC risulta tuttavia adatto al controllo di sistemi multivariabili e soggetti a vincoli, basandosi sulla risoluzione di un problema di ottimizzazione vincolata a orizzonte finito di  $N$  passi. Il risultato di questa ottimizzazione è una sequenza di possibili  $N$  azioni di controllo in anello aperto. Di esse, solo la prima viene applicata al sistema, e l'anello viene così chiuso con la misurazione del nuovo, secondo una policy conosciuta come *Receding Horizon*.

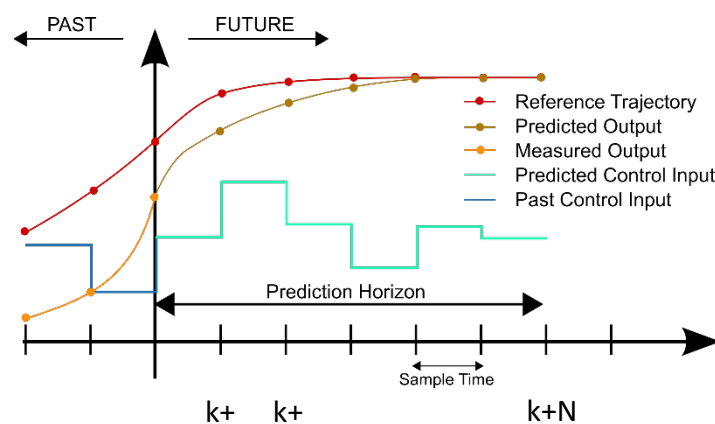


Figura 1: Idea base del Receding Horizon Control

Nel contesto della regolazione del glucosio, il problema di controllo ottimo del MPC presuppone la perfetta conoscenza del modello dinamico che descrive il comportamento glicemico del paziente [1]. Tuttavia, ciò non è sempre vero e i modelli tendono ad essere rappresentativi di una certa popolazione ma poco precisi per un paziente specifico. Perdi più, la dinamica del sistema endocrino di un diabetico cambia nel tempo, motivo per cui anche l'utilizzo di un modello specifico per il singolo paziente all'interno di un MPC può portare ad avere performance che degradano nel tempo. Proprio per questo motivo, l'obiettivo di questa tesi è quello di progettare un MPC adattivo per il controllo della glicemia di pazienti diabetici. In particolare, il modello utilizzato per effettuare le previsioni verrà periodicamente aggiornato sulla base dei dati raccolti in una determinata finestra temporale.

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.



2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.
3. Studio del modello e del controllore proposti in [1].
4. Stima di un modello di predizione tempo-variante e confronto delle sue capacità predittive con quelle di un modello tempo-invariante.
5. Implementazione di un MPC adattivo basato su un modello tempo-variante del sistema e confronto delle sue performance con quelle ottenute utilizzando un MPC basato su un modello tempo-invariante.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### **Bibliografia**

[1] Abuin, P., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., & González, A. H. (2020). Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92, 246-260.

## Insulin sensitivity – STAR

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia auto immune cronica, causata dalla produzione di autoanticorpi (anticorpi che distruggono tessuti ed organi propri non riconoscendoli come appartenenti al copro ma come organi esterni) che attaccano le cellule Beta che all'interno del pancreas sono deputate alla produzione di insulina. Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia.

Problematica chiave del T1D è la variabilità, non solo tra i diversi pazienti, ma anche all'interno dello stesso paziente nel corso del tempo, dovuta a vari fattori quali lo stile di vita, la progressione della malattia o fattori ambientali che circondano l'individuo. Questi vanno a variare la **sensibilità all'insulina** del paziente, ovvero la capacità delle cellule del corpo di rispondere all'insulina prodotta, consentendo loro di assorbire e utilizzare il glucosio in modo efficiente (quanto glucosio si riesce ad assorbire con a fronte della stessa quantità costante di insulina).

Per questo motivo una vera e propria sfida nell'ambito è riuscire a predire o modellare la dinamicità di questo parametro nel tempo, di modo da poter anticipare eventi di iperglicemia e ipoglicemia (ovvero valori di glucosio nel sangue al di sopra di 180 mg/dL o al di sotto di 70 mg/dL) che comportano notevoli complicanze per il paziente.

Lo scopo di questa tesi è dunque applicare uno di questi metodi, identificato come metodo STAR (*Stochastic TARgeted glycemc control*) [1] ed applicarlo a dati di pazienti reali. Se il funzionamento del metodo avrà successo, lo step successive sarà quello di combinare la predizione della sensibilità ad un modello specifico per il paziente (virtuale, in questo secondo step) funzionante durante il corso della giornata, in grado di controllare l'andamento glicemico del paziente virtuale stesso.

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di predizione della sensibilità dell'insulina (analisi della letteratura)
2. Studio del metodo proposto in [1] e [2]
3. Replica del metodo su popolazione di pazienti virtuali
4. Validazione del metodo su popolazione di pazienti reali

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### Bibliografia

[1] L. M. Fisk, A. J. Le Compte, G. M. Shaw, S. Penning, T. Desaive, e J. G. Chase, «STAR Development and Protocol Comparison», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, fasc. 12, pp. 3357–3364, dic. 2012, doi: [10.1109/TBME.2012.2214384](https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2214384).

[2] J. Lin *et al.*, «Stochastic modelling of insulin sensitivity and adaptive glycemc control for critical care», *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 89, fasc. 2, pp. 141–152, feb. 2008, doi: [10.1016/j.cmpb.2007.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2007.04.006).

[3] P Abuin, PS Rivadeneira, A Ferramosca, and AH González. Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020.

## Controllo MPC per la regolazione della glicemia nel paziente diabetico, con la gestione dell'attività fisica

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, responsabili della produzione di insulina.

La loro distruzione porta a una mancata produzione di insulina e, di conseguenza, a un'alterata capacità di assorbimento del glucosio da parte delle cellule, con conseguenti livelli elevati di glucosio nel sangue (BG) e conseguenti complicanze.

Per mantenere il glucosio all'interno del range euglicemico di sicurezza (BG tra 70 e 180 mg/dL), la terapia insulinica funzionale (FIT) è stata proposta come terapia sostitutiva dell'insulina endogena. La terapia sostitutiva della produzione endogena di insulina. Lo scopo è quello di imitare lo scenario di un paziente sano attraverso l'iniezione continua di insulina basale, durante i periodi di digiuno, e boli postprandiali per prevenire condizioni di iperglicemia.

La FIT rimane ad oggi una soluzione imperfetta a causa di numerosi fattori che portano a fluttuazioni della glicemia, come la sovrastima/sottostima dell'assunzione dei pasti, l'attività fisica (PA), lo stress, la malattia, tra gli altri.

Questo scenario variabile, insieme alla disponibilità di sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e di microinfusori per l'iniezione continua di insulina sottocutanea (CSII), ha portato allo sviluppo del pancreas artificiale (AP), ovvero un dispositivo medico per emulare la funzione pancreatica. All'interno di questo sistema, un algoritmo di controllo è progettato per calcolare la quantità corretta di insulina in base alle misurazioni CGM.

Tra gli algoritmi di controllo dell'AP disponibili per calcolare la dose di insulina adatta da iniettare nel paziente, il Model Predictive Control (MPC) è il più promettente in termini di ricerca. Il problema di controllo presuppone la conoscenza del modello dinamico che descrive il comportamento glicemico del paziente [1]. Tuttavia, la complessità del problema e la variabilità intrinseca della malattia porta a semplificare questi modelli rendendoli di difficile utilizzo in contesti caratterizzati da altri disturbi, come l'attività fisica.

Molte persone con diabete attualmente evitano l'esercizio fisico a causa del suo impatto sulla sensibilità all'insulina, che aumenta il consumo di glucosio, rendendo così difficile il controllo della glicemia e portando a frequenti eventi ipoglicemici.

Tuttavia, è ben dimostrato che la ha numerosi effetti positivi anche per i pazienti con T1DM, come il miglioramento della forma fisica cardiovascolare, della composizione corporea e della qualità di vita complessiva; per questi motivi, le persone con T1DM di tutte le età sono incoraggiate a praticare esercizio.

Da una prospettiva orientata al controllo e alla modellazione, l'attività fisica può essere considerata un disturbo simile all'ingestione di un pasto; al contrario di quest'ultimo però l'esercizio induce il consumo di glucosio in base alla sua intensità e durata.

Lo scopo di questa tesi è dunque implementare un modello in grado di gestire e regolare l'attività fisica del paziente, come proposto in [2].

La tesi prevede i seguenti passi:

1. Studio del problema di controllo associato al T1D.

2. Studio della tecnica di controllo nota come MPC.
3. Studio del modello proposto in [1]
4. Studio dei modelli proposti in [2]
5. Combinazione dei modelli proposti in [2] con il modello in [1]
6. Implementazione e applicazione dello stesso al controllo MPC
7. Applicazione del controllore al simulatore di pazienti diabetici.

È possibile avere maggiori dettagli contattando i docenti del CAL.

### **Bibliografia**

- [1] P Abuin, PS Rivadeneira, A Ferramosca, and AH González. Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: Improving the closed-loop performance. *Journal of Process Control*, 92:246–260, 2020.
- [2] D Romeres, M Schiavon, A Basu, C Cobelli, R Basu, C Dalla Man. Exercise effect on insulin-dependent and insulin-independent glucose utilization in healthy individuals and individuals with type 1 diabetes: a modeling study. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2021 321:1, E122-E129