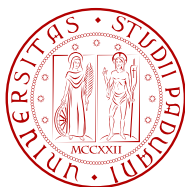


Maria Rubega

Analisi e implementazione della cinetica del modello minimo del glucosio da esperimenti IVGTT



Tesina di laurea triennale

Relatore: Dott. Alessandra Bertoldo

Università degli Studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Luglio 2011

Sommario

L'assunto di questa tesina è di ripercorrere un successo della modellistica applicata alla biologia, ossia i passaggi che hanno portato alla teorizzazione del modello compartimentale del glucosio.

Questo modello pubblicato in *Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C.: Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am. J. Physiol. 236: E667-E677, 1979* riesce a riprodurre il controllo che glucosio e insulina esercitano sul metabolismo glicemico.

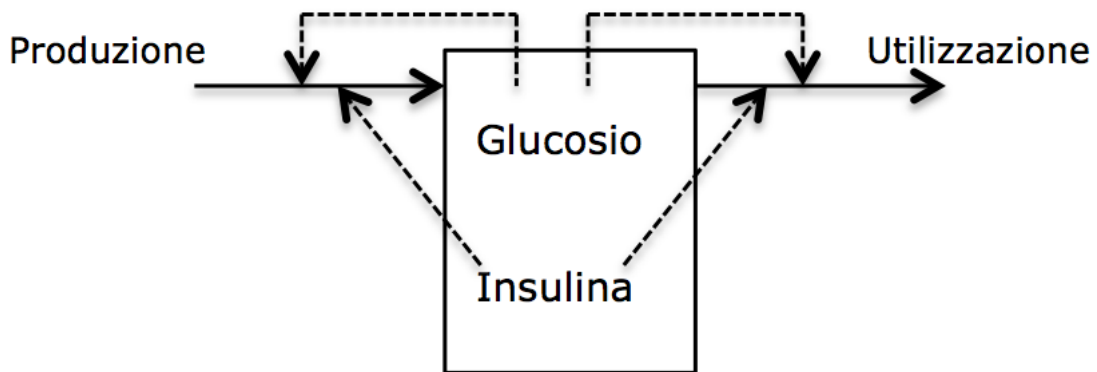


Figura 1: Rappresentazione schematica del sottosistema del glucosio.[3]

Dopo una breve introduzione sull'importanza del glucosio per il metabolismo umano, nel secondo capitolo, sono introdotti i concetti basilari per la comprensione dei modelli proposti.

I modelli presentati nel corso degli anni per la descrizione della cinetica del glucosio sono descritti nel terzo capitolo.

Il quarto capitolo confronta i sette modelli, giungendo alla scelta del più adatto, analizzato nel dettaglio nel quinto capitolo.

Nel sesto e ultimo capitolo, infine, si utilizza il modello scelto (modello VI) per ricavare sperimentalmente la stima dei parametri fondamentali per l'analisi clinica di pazienti diabetici.

Tale analisi è eseguita con SAAM II.

Abstract

The aim of this work is to describe the comparison between different mathematical models to characterize the most capable of simulating glucose kinetics.

Chapter 1 introduces some physiological terms, such as glucose, glycaemia and diabetes mellitus.

Chapter 2 starts the detailed examination of fundamental concepts to understand the modelling process of glucose kinetics.

Chapter 3 focuses on seven mathematical models that try simulating glucose kinetics.

Chapter 4 is about the comparison between the models.

In Chapter 5 the features of the best model are analysed.

In the last chapter, Chapter 6, thanks to SAAM II, the unknown parameters of the model are estimated in order to measure glucose effectiveness and insulin sensitivity.

Indice

1	Introduzione	1
2	Parole chiave	3
3	Excursus sui modelli proposti	7
3.1	Modelli indipendenti dall'insulina	7
3.1.1	Modello I	7
3.1.2	Modello II	8
3.1.3	Modello III	8
3.2	Modelli insulino-dipendenti	9
3.2.1	Modello IV	9
3.2.2	Modello V	10
3.2.3	Modello VI	11
3.2.4	Modello VII	12
4	Confronto dei modelli proposti	15
5	Modello VI	19
5.1	Sensibilità all'insulina per il modello VI	19
6	Implementazione del modello con SAAM II	21
6.1	Soggetto I	23
6.2	Soggetto II	24
6.3	Soggetto III	25
6.4	Soggetto IV	26
6.5	Soggetto V	27
	Bibliografia	29

Elenco delle figure

1	Sottosistema del glucosio	iii
2.1	Modello compartimentale	4
3.1	Modello compartimentale I	8
3.2	Modello compartimentale II	8
3.3	Modello compartimentale III	9
3.4	Modello compartimentale IV	9
3.5	Modello compartimentale V	10
3.6	Modello compartimentale VI	11
3.7	NHGB e Rd	12
3.8	Modello compartimentale VII	13
4.1	Bontà del fit dei modelli. [5]	18
6.1	Implementazione in SAAM II	21
6.2	Soggetto I	23
6.3	Soggetto II	24
6.4	Soggetto III	25
6.5	Soggetto IV	26
6.6	Soggetto V	27

Elenco delle tabelle

3.1	Proprietà dei modelli	13
3.2	Equazioni dei modelli	14
4.1	SD dei parametri dei modelli	16
4.2	Parametri dei modelli identificabili	16
4.3	Confronto in base al criterio di Akaike. [5]	17

Capitolo 1

Introduzione

Il Glucosio [1] Il glucosio è un carboidrato semplice, è lo zucchero maggiormente diffuso in natura, allo stato libero o combinato. Nell'organismo, il glucosio è il prodotto terminale del metabolismo dei carboidrati. Insieme con alcuni polimeri, è tra i principali composti da cui gli esseri viventi traggono energia per attivare tutti i processi vitali.

La sua presenza nel sangue è controllata essenzialmente dall'insulina e le eventuali quantità in eccesso vengono trasformate in glicogeno e quindi immagazzinate nel fegato e nei muscoli, per essere sfruttati nei casi di necessità (per esempio a digiuno, sforzi prolungati).

Il glucosio può anche essere trasformato in grassi e depositato nel tessuto adiposo. Il tasso ematico di glucosio o glicemia, nell'uomo viene mantenuto costante, in condizioni normali, al valore di circa:

$$0.9g/1000ml, \quad (1.1)$$

grazie a un complesso meccanismo ormonale ed enzimatico.

La Glicemia [1] La glicemia, come sopra introdotto, è quindi la concentrazione di glucosio nel sangue umano.

Il valore medio nell'uomo, a digiuno da almeno 12 ore, può variare tra 70 e 110 mg/dl.

Si parla di iperglicemia – e di ipoglicemia – quando il livello di glucosio è inferiore o superiore a questo intervallo.

La glicemia è regolata da alcuni ormoni come insulina, glucagone e adrenalina; il suo valore non è mai fisso in quanto legato ad una serie di fattori, connessi per esempio all'alimentazione (aumenta infatti dopo un pasto), oppure di tipo emotivo. Un'iperglicemia segnalata a digiuno, può essere indice di diabete mellito.

Regolazione della concentrazione di glucosio nel sangue [1] Nel soggetto normale la glicemia è regolata entro limiti molto stretti; solitamente, al mattino a digiuno, entro valori compresi tra 80 e 90 mg/dl di sangue (valore basale fisiologico).

Questa concentrazione aumenta a 120-140 mg/dl durante la prima ora dopo l'assunzione di un pasto, grazie ai meccanismi di feedback che regolano la glicemia, essa torna molto rapidamente ai livelli iniziali, di solito entro due ore dalla fine dell'assorbimento dei carboidrati.

Il fegato ha una funzione molto importante come sistema tampone della glicemia: nel digiuno la funzione gluconeogenica del fegato consente di avere a disposizione il glucosio che serve a mantenere la glicemia al suo valore basale fisiologico.

Esistono due distinti sistemi di controllo a feedback per il mantenimento della glicemia nei limiti della norma, uno è mediato dall'insulina, l'altro dal glucagone:

- le cellule α del pancreas secernono insulina quando la concentrazione del glucosio ematico sale a un valore eccessivo, facendo ritornare la concentrazione del glucosio a valori normali;
- le cellule β secernono glucagone quando si verifica una diminuzione del glucosio del sangue, facendo aumentare la glicemia e riportandola ai valori basali.

In condizioni normali, il meccanismo a feedback basato sull'azione dell'insulina è generalmente molto più importante di quello del glucagone.

Il diabete mellito [1] Nella patologia del diabete mellito (nei pazienti affetti da tale malattia, sono rintracciabili tracce di glucosio nell'urina - glicosuria), a causa di una carenza di secrezione insulinica o di una diminuita sensibilità dei tessuti all'insulina stessa, si manifestano turbe nel metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine.

Il diabete mellito insulino-dipendente (diabete di tipo I) è dovuto alla mancanza di secrezione di insulina, mentre il diabete mellito non insulino-dipendente (diabete di tipo II) è causato da una minore sensibilità dei tessuti agli effetti dell'insulina, indicata come resistenza all'insulina.

Capitolo 2

Parole chiave

Il modello [4] In senso intuitivo, il termine modello matematico indica la rappresentazione matematica di sistemi fisici, chimici, biologici e economici.

Esso riproduce solo le proprietà “emergenti”, cioè quelle che interessa considerare del sistema o delle situazioni reali.

Primo passo: riconoscere le proprietà del sistema, escludendo gli aspetti marginali.

Secondo passo: riproduzione delle caratteristiche del sistema tramite un set di equazioni differenziali, le cui variabili di stato sono le proprietà del sistema.

Terzo passo: ottenuto il modello, studiarne il comportamento per affinare la descrizione o per prevedere come evolverà il sistema considerato.

Una classe importante di modelli sono i cosiddetti modelli compartimentali.

Il modello compartimentale Il modello compartimentale, sopra citato, è un insieme di n compartimenti interconnessi. Le connessioni tra compartimenti rappresentano flussi di materia (linea continua) e segnali di controllo (linea tratteggiata). Ciascun compartimento o “pool” è una quantità di materia che per il sistema si comporta in maniera omogenea e non corrisponde necessariamente a uno spazio fisico, anzi è spesso un costrutto teorico comprendente punti diversi dell’organismo. La Figura 2.1 rappresenta il compartimento i -esimo di un modello di n compartimenti, in cui Q_i rappresenta la quantità di materia omogenea (la massa) del compartimento, V_i il volume del compartimento e le frecce denotano i flussi entranti e uscenti. I flussi dall’esterno del sistema al compartimento sono rappresentati da U_i , ingresso esogeno, e P_i , ingresso endogeno. Il flusso dal compartimento all’ambiente è dato da F_{0i} , il flusso dal compartimento i -esimo al compartimento j -esimo da F_{ji} e il flusso dal compartimento j -esimo al compartimento i -esimo da F_{ij} . Infine C_i misura la concentrazione del compartimento.

La formalizzazione matematica del modello compartimentale si ottiene scrivendo le equazioni generali del sistema rispettando i bilanci di massa istantanei per ogni compartimento:

$$\dot{Q}(t) = \sum_{j=1}^n \sum_{j \neq i} F_{ij}(t) - \sum_{j=1}^n \sum_{j \neq i} F_{ji}(t) - F_{0i}(t) + P_i(t) + U_i(t) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.1)$$

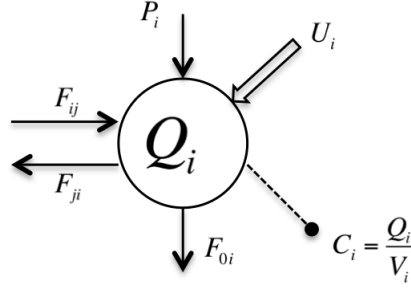


Figura 2.1: Rappresentazione del modello compartimentale.

$$Q_i(0) = Q_{i0} \quad Q_i, F_{ij}, P_i, U_i \geq 0$$

Q_{0i} denota la massa nel compartimento i -esimo al tempo 0.

I flussi generalmente sono funzione delle masse di tutti i compartimenti e a volte del tempo:

$$F_{ij}(t) = F_{ij}[Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)] = k_{ij}[Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)]Q_j(t)$$

dove $k_{ij}[Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)] \geq 0$ sono i coefficienti di trasferimento dal compartimento j al compartimento i .

Glucose Effectiveness e Insulin Sensitivity [3] I due indici chiave del metabolismo del glucosio, la cui misurabilità ha applicazioni cliniche nell'individuazione di soggetti diabetici, sono:

l'efficacia del glucosio (glucose effectiveness GE) e la sensibilità all'insulina (insulin sensitivity IS).

L'efficacia del glucosio misura l'effetto del glucosio medesimo sulla riduzione di glucosio (Rd) dal pool accessibile, cioè il plasma, e sulla produzione del glucosio stesso (EGP) da parte degli organi preposti. Tale indice dovrebbe essere misurato in completa assenza di insulina.

Essendo questa condizione irrealizzabile, la misurazione avviene alla concentrazione basale di insulina.

Il GE è definito come segue:

$$GE = \frac{\partial[Rd(t) - EGP(t)]}{\partial G(t)} \Big|_{ss} \quad (2.2)$$

Il segno negativo che precede l'EGP giustifica il fatto che il glucosio ha un effetto inibitorio sulla produzione di glucosio. La componente di GE che misura il solo effetto di Rd è definita come segue:

$$GE^* = \frac{\partial Rd(t)}{\partial G(t)} \Big|_{ss} \quad (2.3)$$

La sensibilità all'insulina misura l'azione che l'insulina esercita sugli indici Rd ed EGP, ossia la capacità dell'insulina di aumentare la GE:

$$IS = \frac{\partial^2[Rd(t) - EGP(t)]}{\partial G(t) \partial I(t)} \Big|_{ss} \quad (2.4)$$

$I(t)$ denota l'insulinaemia, $IS^* = \frac{\partial^2 Rd(t)}{\partial G(t) \partial I(t)}|_{SS}$ la componente che misura il solo effetto su Rd.

Misurare GE e IS durante l'assunzione di un pasto è più difficile da modellizzare quindi a volte si preferisce la somministrazione di una dose di glucosio per via endovenosa. In questo caso si parla di test intravenoso di tolleranza al glucosio o IVGTT.

IVGTT Questo test consiste in una rapida iniezione per via endovenosa di una dose standard di glucosio (300 mg/kg) e nell'identificazione negli andamenti della concentrazione plasmatica dello stesso parametro nelle successive tre ore.

Dai dati ricavati dall'IVGTT è possibile stimare GE e IS tramite il modello minimo del glucosio riportato nella pubblicazione Bergman et al, 1979, sufficientemente semplice per essere identificato con precisione dai dati dell'IVGTT e allo stesso tempo sufficientemente complesso per descrivere il sistema in modo adeguato.

Il modello minimo Un'importante caratteristica di un modello, il cui obiettivo principale sia l'uso clinico, è la sua parsimonia. Il modello deve essere semplice permettendo di stimare tutti i suoi parametri con una precisione accettabile dai dati di un soggetto individuale. Semplice, non significa semplicistico. Infatti si richiede ad un modello di dare una realistica descrizione di processi fisiologici rilevanti. Un modello con tali attributi è il modello minimo.

Capitolo 3

Excursus sui modelli proposti

Il modello ricercato deve includere la descrizione della cinetica del glucosio, l'azione dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio e la descrizione funzionale del controllo del glucosio e dell'insulina sulla produzione del glucosio.

Per permettere di descrivere entrambi i processi di cinetica e produzione del glucosio, separandoli, si amministra un tracciante con la dose di glucosio e si misura la curva di scomparsa del tracciante, oltre che le concentrazioni di glucosio e insulina. I dati ottenuti grazie all'utilizzo del tracciante sono usati per sviluppare un modello minimo della sola cinetica del glucosio.

Sono proposti sette modelli matematici a complessità minima, la cui scelta sarà effettuata in base all'identificabilità a priori, la capacità di stimare adeguatamente i parametri e la plausibilità del valore dei parametri.

3.1 Modelli indipendenti dall'insulina

Per valutare l'importanza dell'insulina nella regolazione del glucosio nei primi tre modelli la scomparsa del glucosio è solo dipendente dalla concentrazione di glucosio (G).

3.1.1 Modello I

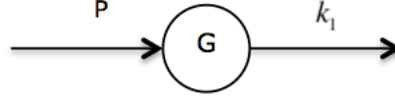
Si presenta il modello mono-compartimentale proposto da Steele (1956) e Raddziuk et al. (1978) per la descrizione della cinetica del glucosio nello stato non stazionario. La sua semplicità e la sua facilità nell'essere risolto l'hanno reso alquanto popolare.

In questo modello si assume la produzione di glucosio costante (P) e la sua utilizzazione funzione lineare della concentrazione plasmatica.

Il parametro k_1 rappresenta il termine di scomparsa del glucosio (KG).

Equazioni del modello

$$\dot{G}(t) = -k_1 G(t) + P$$

**Figura 3.1:** Rappresentazione del modello compartimentale I.

Ponendo

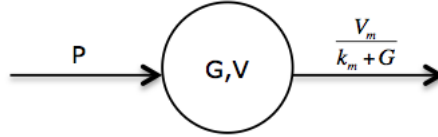
$$\begin{cases} p_1 &= -k_1 \\ p_2 &= P \\ p_3 &= G(0) \end{cases}$$

si ottiene

$$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2 \quad (3.1)$$

3.1.2 Modello II

Il modello II è identico al modello I, ma l'utilizzazione di glucosio è un processo saturabile che obbedisce ad una dinamica alla Michaelis Menten e dipende dalla concentrazione plasmatica di glucosio (G).

**Figura 3.2:** Rappresentazione del modello compartimentale II.

Equazioni del modello

$$\dot{G}(t) = -\frac{V_m}{k_m + G(t)} G(t) + P$$

Ponendo

$$\begin{cases} p_1 &= -V_m \\ p_2 &= k_m \\ p_3 &= P \\ p_4 &= G(0) \end{cases}$$

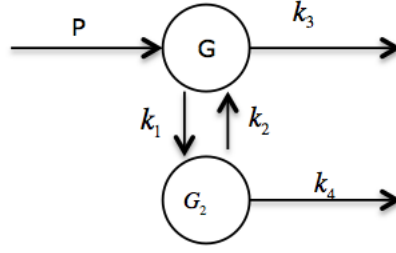
si ottiene

$$\dot{G}(t) = \frac{p_1}{p_2 + G(t)} G(t) + p_3 \quad (3.2)$$

3.1.3 Modello III

In questo modello bi-compartimentale la scomparsa di glucosio da ciascun compartimento è linearmente dipendente dalla concentrazione di glucosio in quel compartimento.

La produzione di glucosio è sempre assunta costante.

**Figura 3.3:** Rappresentazione del modello compartimentale III.**Equazioni del modello**

$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= -(k_1 + k_3)G(t) + k_2G_2(t) + P \\ \dot{G}_2(t) &= k_1G(t) - (k_2 + k_4)G_2(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= -(k_1 + k_3)G(t) + k_2G_2(t) + P \\ \frac{\dot{G}_2(t)}{k_1} &= \frac{k_1}{k_1}G(t) - (k_2 + k_4)\frac{G_2(t)}{k_1} \end{cases}$$

Ponendo

$$\begin{cases} X(t) &= \frac{G_2(t)}{k_1} \\ p_1 &= -(k_1 + k_3) \\ p_2 &= k_1k_2 \\ p_3 &= P \\ p_4 &= -(k_2 + k_4) \\ p_5 &= G(0) \end{cases}$$

si ottiene

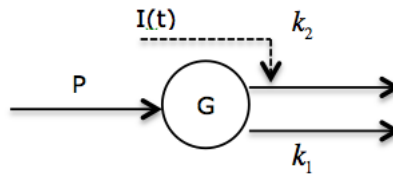
$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= p_1G(t) + p_2X(t) + p_3 \\ \dot{X}(t) &= G(t) + p_4X(t) \end{cases} \quad (3.3)$$

3.2 Modelli insulino-dipendenti

Nei restanti modelli si considera la dipendenza della scomparsa del glucosio anche dall'insulina che è applicata come se fosse un ingresso del modello.

3.2.1 Modello IV

Il glucosio è distribuito in un unico compartimento e la sua produzione (P) è ancora assunta costante. La scomparsa del glucosio è linearmente dipendente dalla concentrazione plasmatica di insulina ($I(t)$) e dalla concentrazione di glucosio (G).

**Figura 3.4:** Rappresentazione del modello compartimentale IV.

Equazioni del modello

$$\dot{G}(t) = -k_1 G(t) - k_2 I(t) + P$$

Ponendo

$$\begin{cases} p_1 &= -k_1 \\ p_2 &= -k_2 \\ p_3 &= P \\ p_4 &= G(0) \end{cases}$$

si ottiene

$$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2 I(t) + p_3 \quad (3.4)$$

3.2.2 Modello V

In questo modello l'utilizzazione di glucosio dipende, oltre che dal glucosio stesso, dalla distribuzione di insulina in un secondo compartimento remoto al plasma. La produzione di glucosio è assunta costante.

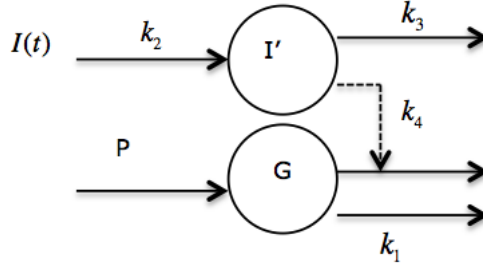


Figura 3.5: Rappresentazione del modello compartimentale V.

Equazioni del modello

$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= -k_1 G(t) - k_4 I'(t) + P \\ \dot{I}'(t) &= -k_3 I'(t) + k_2 I(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= -k_1 G(t) - k_4 k_2 \frac{I'(t)}{k_2} + P \\ \frac{\dot{I}'(t)}{k_2} &= -k_3 \frac{I'(t)}{k_2} - \frac{k_2}{k_2} I'(t) \end{cases}$$

Ponendo

$$\begin{cases} X(t) &= \frac{I'(t)}{k_2} \\ p_1 &= -k_1 \\ p_2 &= -k_2 k_4 \\ p_3 &= P \\ p_4 &= -k_3 \\ p_5 &= G(0) \end{cases}$$

si ottiene

$$\begin{cases} \dot{G}(t) &= p_1 G(t) + p_2 X(t) + p_3 \\ \dot{X}(t) &= p_4 X(t) + I(t) \end{cases} \quad (3.5)$$

3.2.3 Modello VI

La cinetica del glucosio è descritta da un modello di un singolo compartimento. L'inibizione alla produzione del glucosio e la stimolazione all'utilizzo è proporzionale alla concentrazione plasmatica del glucosio (G) e alla concentrazione di insulina (I') in un compartimento remoto al plasma.

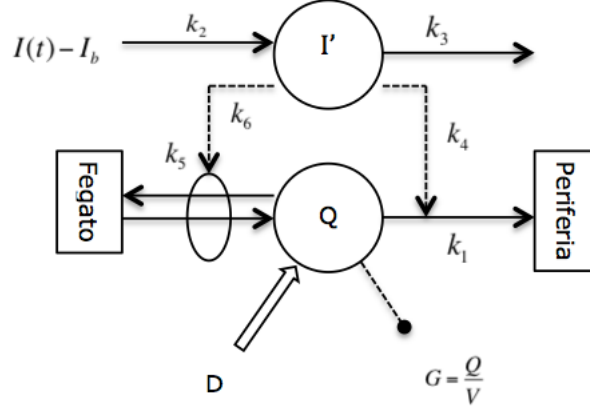


Figura 3.6: Rappresentazione del modello compartimentale VI.

Matematicamente si ottiene

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) &= R_a(Q(t), I'(t)) - R_d(Q(t), I'(t)) + D\delta(t) \\ \dot{I}'(t) &= -k_3 I' + k_2(I(t) - I_b) \\ G(t) &= \frac{Q(t)}{V} \end{cases}$$

In particolare $\dot{Q}(t) = NHGB(Q(t), I'(t)) - R_d(Q(t), I'(t)) + D\delta(t)$.

Q è la massa di glucosio, Q_b il suo valore basale; D è la dose di glucosio iniettata; R_a è la frequenza di comparsa del glucosio nel plasma coincidente con $NHGB$, bilancio del glucosio epatico netto (net hepatic glucose balance); R_d è la frequenza di scomparsa di glucosio nel plasma; $I(t)$ è la concentrazione dell'insulina nel plasma, I_b il suo valore basale.

NHGB e R_d [2]

$$NHGB = NHGB_0 - (k_5 + k_6 I')Q(t)$$

dove $NHGB_0$ è il valore del bilancio del glucosio endogeno netto (net endogenous glucose balance) con glucosio nullo.

$$R_d = (k_1 + k_4 I')Q(t) + R_{d_0}$$

dove R_{d_0} è la frequenza di scomparsa del glucosio, posto il glucosio nullo.

Sarebbero più realistici degli andamenti sinusoidali di tali funzioni, ma dato che il test dell'IVGTT è solitamente compreso nell'intervallo [90,350] mg/dl ragionevolmente si sono approximate tali funzioni a funzioni lineari.

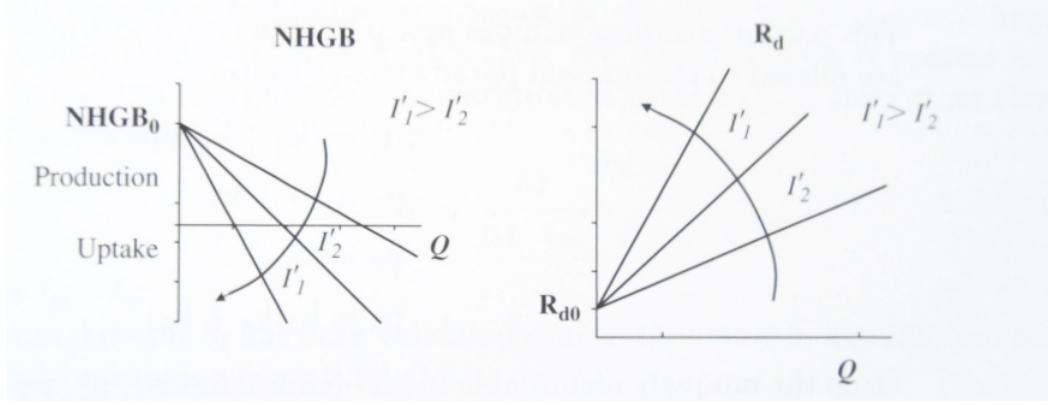


Figura 3.7: Descrizione grafica del bilancio del glucosio epatico netto (NHGB) e della frequenza di scomparsa del glucosio (R_d). [2]

Incorporando queste ultime funzioni alla prima equazione del sistema si ottiene

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) &= -[(k_1 + k_5) + (k_4 + k_6)I']Q(t) + (NHGB_0 - R_{d0}) + D\delta(t) \\ \dot{I}'(t) &= -k_3I'(t) + k_2(I(t) - I_b) \\ G(t) &= \frac{Q(t)}{V} \end{cases}$$

Dallo stato stazionario $\dot{Q}(t) = 0$ si determina $NHGB_0 - R_{d0}$

$$0 = -(k_1 + k_5)Q_b + (NHGB_0 - R_{d0}); \quad (NHGB_0 - R_{d0}) = (k_1 + k_5)Q_b;$$

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) &= -(k_1 + k_5)Q(t) - (k_4 + k_6)I'(t)Q(t) + (k_1 + k_5)Q_b + D\delta(t) \\ (k_4 + k_6)\dot{I}'(t) &= -k_3(k_4 + k_6)I'(t) + k_2(k_4 + k_6)(I(t) - I_b) \\ G(t) &= \frac{Q(t)}{V} \end{cases}$$

Posti i parametri

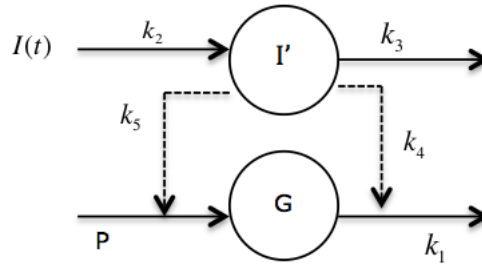
$$\begin{cases} X(t) &= (k_4 + k_6)I'(t) \\ p_1 &= k_1 + k_5 \\ p_2 &= k_3 \\ p_3 &= k_2(k_4 + k_6) \\ p_4 &= (k_1 + k_5)Q_b \\ p_5 &= Q(0) \end{cases}$$

si ottiene la parametrizzazione del modello univocamente identificabile

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) &= -(p_1 + X(t))Q(t) + p_4 + D\delta(t) \\ \dot{X}(t) &= -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \\ G(t) &= \frac{Q(t)}{V} \end{cases} \quad \begin{cases} Q(0) &= Q_b \\ X(0) &= 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

3.2.4 Modello VII

La produzione epatica di glucosio e la sua inibizione da parte dell'insulina sono rappresentate in modo esplicito. L'utilizzazione, sia epatica sia periferica, è descritta da una funzione non lineare simile a quello del modello VI.

**Figura 3.8:** Rappresentazione del modello compartimentale VII.

Modello	Dip. insulina	# comp. glucosio	# comp. insulina	Linearità	# parametri
I	NO	1	0	SI	3
II	NO	1	0	NO	4
III	NO	2	0	SI	5
IV	SI	1	1	SI	4
V	SI	1	2	SI	5
VI	SI	1	2	NO	5
VII	SI	1	2	NO	6

Tabella 3.1: Tabella riassuntiva delle proprietà dei modelli [5]

Equazioni del modello Posti i parametri

$$\left\{ \begin{array}{l} X(t) = \frac{I'(t)}{k_2} \\ p_1 = -k_1 \\ p_2 = -k_2 k_4 \\ p_3 = \frac{P}{k_5} \\ p_4 = \frac{k_2}{k_5} \\ p_5 = -k_3 \\ p_6 = G(0) \end{array} \right.$$

l'equazioni risultano

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{G}(t) = (p_1 + p_2 X(t))G(t) + \frac{p_3}{1+p_4 X(t)} \\ \dot{X}(t) = p_5 X(t) + I(t) \end{array} \right. \quad (3.7)$$

Nella Tabella 3.1 e nella Tabella 3.2 si riassume la struttura dei sette modelli presentati.

Modello	Equazione	Parametri
I	$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2$	$p_1 = -k_1$ $p_2 = P$ $p_3 = G(0)$
II	$\dot{G}(t) = \frac{p_1}{p_2 + G(t)} G(t) + p_3$	$p_1 = -V_m$ $p_2 = k_m$ $p_3 = P$ $p_4 = G(0)$
III	$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2 X(t) + p_3$ $\dot{X}(t) = G(t) + p_4 X(t)$	$p_1 = -(k_1 + k_3)$ $p_2 = k_1 k_2$ $p_3 = P$ $p_4 = -(k_2 + k_4)$ $p_5 = G(0)$
IV	$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2 I(t) + p_3$	$p_1 = -k_1$ $p_2 = -k_2$ $p_3 = P$ $p_4 = G(0)$
V	$\dot{G}(t) = p_1 G(t) + p_2 X(t) + p_3$ $\dot{X}(t) = p_4 X(t) + I(t)$	$p_1 = -k_1$ $p_2 = -k_2 k_4$ $p_3 = P$ $p_4 = -k_3$ $p_5 = G(0)$
VI	$\dot{Q}(t) = -(p_1 + X(t))Q(t) + p_4 + D\delta(t)$ $\dot{X}(t) = -p_2 X(t) + k_3(I(t) - I_b)$ $G(t) = \frac{Q(t)}{V}$	$p_1 = k_1 + k_5$ $p_2 = k_3$ $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$ $p_4 = (k_1 + k_5)Q_b$ $p_5 = Q(0)$
VII	$\dot{G}(t) = (p_1 + p_2 X(t))G(t) + \frac{p_3}{1 + p_4 X(t)}$ $\dot{X}(t) = p_5 X(t) + I(t)$	$p_1 = -k_1$ $p_2 = -k_2 k_4$ $p_3 = \frac{P}{k_5}$ $p_4 = \frac{k_2}{k_5}$ $p_5 = -k_3$ $p_6 = G(0)$

Tabella 3.2: Tabella riassuntiva dei modelli

Capitolo 4

Confronto dei modelli proposti

Valutiamo e mettiamo a confronto i sette modelli sopra proposti. Analizziamo i dati ottenuti da dei test di tolleranza al glucosio per via endovenosa somministrato a cinque cani di peso compreso tra i 20 e i 29.8 kg. Gli esperimenti, descritti nell'articolo "Quantitative estimation of insulin sensitivity" di Richard N. Bergman e al. (1979), consistono in una singola iniezione di una dose di glucosio bassa (100 mg/kg), intermedia (200 mg/kg) o alta (300 mg/kg), seguiti dalla raccolta di campioni di sangue dopo 1.5 minuti, a intervalli di 1 minuto o più per un'ora. Dopodiché i campioni centrifugati, per separare il plasma, sono stati congelati per le successive misurazioni di insulina e glucosio. Gli errori nella misurazione del glucosio sono assunti indipendenti e Gaussiani con media nulla e con un totale errore di misura del 2.0%; mentre gli errori nella misurazione dell'insulina non sono presi in considerazione. (Successivamente il contributo stimato dell'errore nella misura del glucosio sarà indicato con la sigla SS_M).

La Tabella 4.1 riporta la standard deviation delle stime dei parametri dei sette modelli sopra presentati.

La deviazione standard misura la dispersione dei dati intorno al valore atteso, indicando la precisione dei dati stessi. Ha la stessa unità di misura dei valori osservati ed è definita come la radice della varianza

$$var(p_j) = E[(p_{ji} - E(p_{ji}))^2]$$

dove $E(p_{ji})$ indica la media statistica;
j il parametro j-esimo;
i l'esperimento i-esimo.

Si è scelto di considerare un parametro identificabile se la sua SD non supera il 100%.

Come si nota dalla Tabella 4.1 i parametri del modello II e del modello VII sono palesemente non identificabili, per quanto riguarda il modello III solo un parametro, p_1 , è non identificabile, perciò si preferisce non escludere tale modello a questo step. I soli modelli II e VII sono esclusi dalle prossime considerazioni.

Come assunto nella presentazione del modello compartimentale, i coefficienti di trasferimento devono assumere valori positivi, perciò un altro vincolo nella scelta è

Modello	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	Identificabilità
I	6	7	3				SI
II	203	306	213	3			NO
III	367	63	22	43	5		?
IV	34	22	27	4			SI
V	32	54	32	48	4		SI
VI	73	58	65	67	5		SI
VII	35	233	36	343	156	16	NO

Tabella 4.1: Standard deviation delle stime dei parametri dei sette modelli. [5]

Modello	p_1	p_2	p_3	p_4
I	$-1.09 \pm 0.11(10^{-1})$	8.5 ± 1.10		
III	$1.87 \pm 4.6(10^{-2})$	$-1.25 \pm 0.44(10^{-2})$	9.21 ± 1.06	$-1.97 \pm 0.71(10^{-1})$
IV	$-1.44 \pm 0.35(10^{-1})$	$9.15 \pm 4.0(10^{-2})$	11.3 ± 3.1	
V	$-6.50 \pm 0.73(10^{-2})$	$-9.10 \pm 1.73(10^{-3})$	5.97 ± 0.70	$-1.01 \pm 0.16(10^{-1})$
VI	$-4.90 \pm 0.97(10^{-2})$	$-9.10 \pm 1.20(10^{-2})$	$8.96 \pm 1.88(10^{-5})$	4.42 ± 0.74

Tabella 4.2: Parametri dei modelli identificabili. I parametri finali di ogni modello non sono riportati perché rappresentano le dosi iniziali della concentrazione del glucosio e perciò variano insieme alle dosi[5]

stabilito dal fatto che tutte le costanti devono essere positive, affinché i parametri abbiano significato fisiologico.

Come si nota dalla Tabella 4.2 nel modello III il valore di p_2 ($p_2 = k_1 k_2$), nei nove esperimenti condotti da Bergman et al., risulta sempre significativamente minore di zero, comportando che alla crescita di glucosio nel compartimento remoto il valore del flusso da G_2 a G decresce, violando la legge di azione di massa. Non stupisce l'esclusione di tale modello, poiché appartiene ai tre modelli in cui non è stato considerato il ruolo dell'insulina.

Per confrontare i modelli lineari rimasti (I IV V) usiamo il criterio di Akaike.

Si osserva che al crescere dell'ordine del modello (numero di parametri) migliorano i residui (la differenza tra il valore del dato e la predizione del modello), ma peggiorano le precisioni delle stime; allora per scegliere tra modelli in competizione, si usano i criteri basati sul principio di parsimonia, tra cui il criterio di Akaike.

Il criterio di Akaike è definito come

$$\frac{1}{2}AIC = \frac{N}{2} \ln SS_R + n$$

dove SS_R è la somma dei residui al quadrato, N è il numero di dati, n il numero dei parametri stimati, AIC è la variabile di Akaike.

La Tabella 4.3 riporta i valori di Akaike per i modelli rimasti.

Modello	Numero Parametri	$\frac{1}{2}AIC \pm SE$
I	3	93.8 ± 3.2
IV	4	88.3 ± 3.5
V	5	84.0 ± 2.2

Tabella 4.3: Confronto in base al criterio di Akaike. [5]

Dove SE nella Tabella 4.3 è lo standard error ed è definito come: $SE = \frac{SD}{\sqrt{\#dati}}$. Secondo questo criterio il modello V risulta il migliore.

I primi tre modelli hanno fallito, come si poteva prevedere, per l'errata considerazione dell'indipendenza della dinamica del glucosio dall'insulina.

Ora per confrontare i modelli rimanenti, analizziamo i dati sperimentali considerando la somma dei residui quadrati SS_R e il contributo stimato dell'errore nella misura del glucosio SS_M .

Come si nota dalla Tabella 4.1 il modello VI ha circa lo stesso valore di $\sqrt{\frac{SS_R}{SS_M}}$ e lo stesso numero di parametri del modello V, quindi solo i modelli V e VI sembrano accettabili dal punto di vista della stima parametrica.

Comparandoli da un punto di vista fisiologico risulta vincente il modello VI perché meglio rappresenta la nota fisiologia del metabolismo del glucosio. Risulta il più realistico.

Il modello compartimentale più appropriato tra quelli proposti è quindi il modello VI perché:

- predice la cinetica del glucosio dopo una sua iniezione;
- ha parametri che possono essere stimati con precisione.

TABLE 5. *Goodness-of-fit of reasonable models*

Expt	SS _M	SS _R and $\sqrt{\text{SS}_R/\text{SS}_M}$			
		<i>I</i> (3)	<i>IV</i> (4)	<i>V</i> (5)	<i>VI</i> (5)
High dose					
4	152	1,382	770	426	561
		3.01	2.25	1.67	1.92
5	182	1,163	694	309	398
		2.53	1.90	1.30	1.48
6	157	770	631	336	377
		2.21	2.00	1.46	1.55
10	165	688	418	435	451
		2.04	1.59	1.62	1.65
Intermediate dose					
7	156	361	238	160	159
		1.52	1.24	1.01	1.01
14	119	417	255	146	156
		1.87	1.46	1.11	1.14
Low dose					
8	108	248	139	152	164
		1.52	1.13	1.19	1.23
9	119	196	101	170	167
		1.28	0.92	1.20	1.18
12	88	491	454	166	168
		2.36	2.27	1.37	1.38
Mean		2.04	1.6	1.33	1.39
$\sqrt{\text{SS}_R/\text{SS}_M}$		± 0.18	± 0.16	$\pm 0.08^*$	$\pm 0.10^*$
$\pm \text{SE}$					

Measurement error, SS_M, was computed by assuming an individual coefficient of variation of 2%. This estimate exceeded assay measurements alone (1.5%) because of possible variations due to sampling time, contamination between samples, and system noise. Numbers in parentheses are numbers of experiments. * Significantly better (lower) than for *models I* and *IV* (paired *t* test; see text).

Figura 4.1: Bontà del fit dei modelli. [5]

Capitolo 5

Modello VI

5.1 Sensibilità all'insulina per il modello VI

Ora si può definire, utilizzando i parametri del modello VI, la sensibilità all'insulina.

Definiamo $GE = S_G V$ [dl/kg/min] e $IS = S_I V$ [dl/kg/min] e ricordiamo le equazioni del modello:

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) = -(p_1 + X(t))Q(t) + p_4 + D\delta(t) \\ \dot{X}(t) = -p_2 X(t) + k_3(I(t) - I_b) \\ G(t) = \frac{Q(t)}{V} \end{cases} \quad \begin{cases} Q(0) = Q_b \\ X(0) = 0 \end{cases}$$

Dalla definizione si ricava

$$S_G = -\frac{\partial \dot{Q}}{\partial Q}|_{ss} = -[-(p_1 + X(t))]|_{ss} = p_1 = k_1 + k_5 \quad [min^{-1}]$$

$$S_I = -\frac{\partial^2 \dot{Q}}{\partial Q \partial I}|_{ss} = \frac{\partial [p_1 + X(t)]}{\partial I}|_{ss} = \frac{\partial X(t)}{\partial I}|_{ss} \quad [pmol/lt/min]$$

Imponendo le condizioni di stato stazionario alla seconda equazione del sistema si ricava

$$0 = -p_2 X_{ss} + p_3 [I(t) - I_b] \quad X_{ss} = \frac{p_3}{p_2} [I(t) - I_b]$$

da cui si ottiene

$$S_I = \frac{\partial X}{\partial I}|_{ss} = \frac{p_3}{p_2} = \frac{k_2(k_4 + k_6)}{k_3} \quad (5.1)$$

La sensibilità all'insulina risulta indipendente dalla concentrazione di glucosio nel plasma ed è basata su un modello in cui la cinetica del glucosio è funzione della concentrazione dell'insulina.

Dati sperimentali [3] stimano che i due indici, S_G e S_I , sono rispettivamente sovrastimati del 60% e sottostimato del 35%.

Definite la sensibilità all'insulina (S_I) e al glucosio (S_G), il modello VI è preferibilmente definito come segue:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -[S_G + X(t)]G(t) + S_G G_b + \frac{D\delta(t)}{V} \\ \dot{X}(t) = -p_2 X(t) + p_2 S_I [I(t) - I_b] \end{cases} \quad \begin{cases} G(0) = G_b \\ X(0) = 0 \end{cases} \quad (5.2)$$

Capitolo 6

Implementazione del modello con SAAM II

Scelto il modello minimo VI per la descrizione della cinetica del glucosio, esso viene implementato con SAAM II.

Si utilizzano i dati ottenuti da un esperimento IVGTT in cinque pazienti. Ad ognuno di essi è stata somministrata una rapida iniezione per via endovenosa di una dose standard di glucosio (330 mg/dl) e sono stati identificati gli andamenti della concentrazione plasmatica del glucosio e dell'insulina nei successivi 240 minuti (tre ore).

Dai campioni di dati di glucosio e insulina ricavati dall'IVGTT è possibile stimare risolvendo il modello minimo del glucosio (il modello VI) S_I , S_G e p_2 .

Sono stati forniti i dati dell'esperimento IVGTT sui cinque soggetti.

Per ogni paziente è stato calcolato il valore del glucosio basale G_b (una media dei primi valori, considerando che l'iniezione di glucosio impiega una quindicina di minuti per entrare in circolazione) e l'insulina basale I_b .

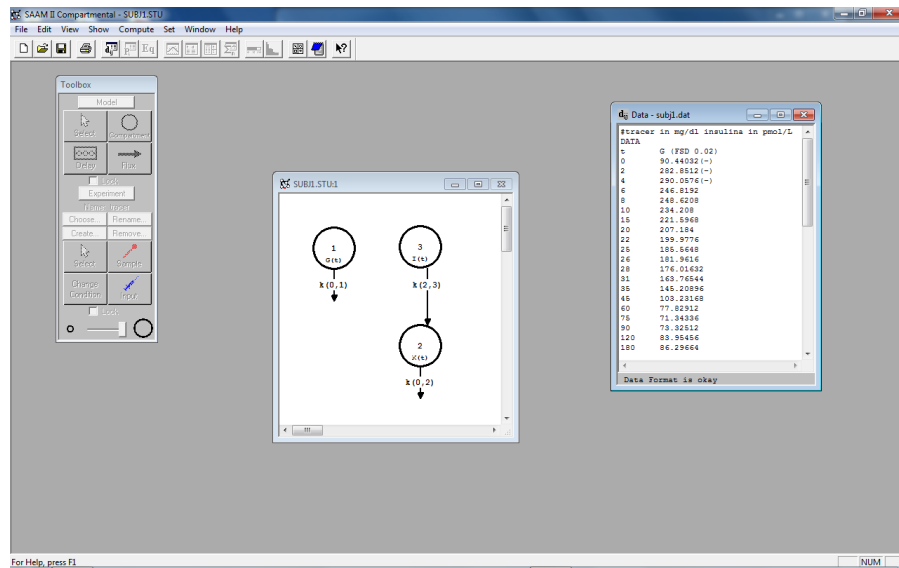


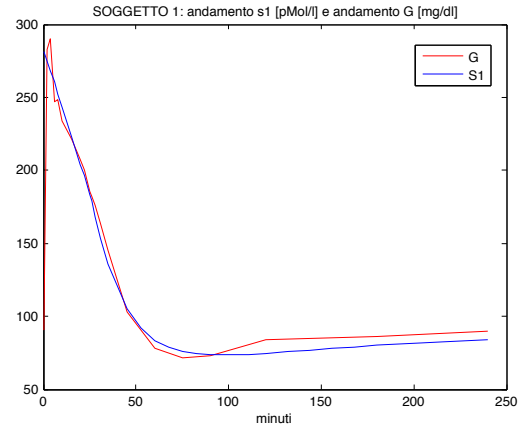
Figura 6.1: Modello VI implementato in SAAM II

Dopodiché, grazie all'implementazione del modello in SAAM II, sono stati calcolati, per ciascun soggetto, il valore dei parametri ignoti e plottati in funzione del tempo la sensibilità all'insulina e l'efficacia del glucosio per unità di volume. Inoltre per avere un'idea sulla bontà del fit sono stati plottati i residui pesati.

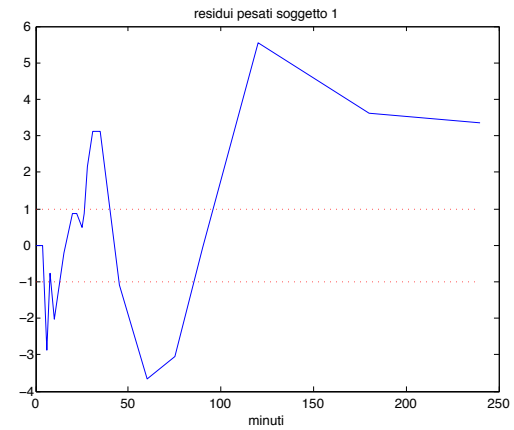
6.1 Soggetto I

t	G [mg/dl]	I [pmol/l]
0	90,44032	24
2	282,8512	24
4	290,0576	298,2
6	246,8192	280,8
8	248,6208	178,2
10	234,208	130,8
15	221,5968	105
20	207,184	78,6
22	199,9776	409,2
25	185,5648	750
26	181,9616	478,2
28	176,01632	337,2
31	163,76544	260,4
35	145,20896	187,2
45	103,23168	97,2
60	77,82912	45,6
75	71,34336	39,6
90	73,32512	29,4
120	83,95456	24
180	86,29664	18,6
240	89,89984	15

(a) Dati esperimenti IVGTT del soggetto I



(b) Fit del soggetto I



(c) Residui pesati del soggetto I

Parametro	Valore medio stimato	CV [$\frac{SD}{valorestimato}100$]
G_{ss} [mg/dl]	86	
I_{ss} [pmol/l]	18	
S_G [min^{-1}]	0.01620	16.33%
S_I [pmol/l/min]	1.0476310^{-4}	2.73%
p_2 [min^{-1}]	0.05837	16.58%
V [dl/kg]	1.69156	2.78%

(d) Valore glucosio ed insulina basale del soggetto I

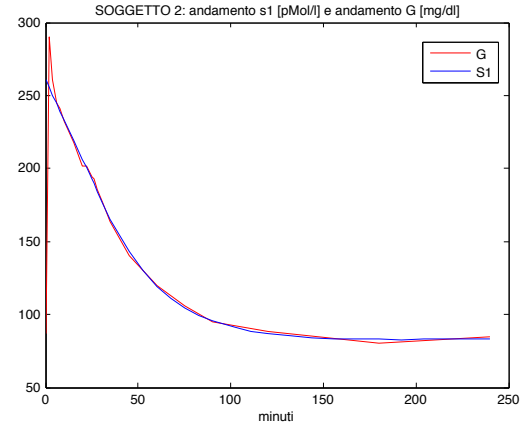
(e) Stime dei parametri del soggetto I

Figura 6.2: Soggetto I

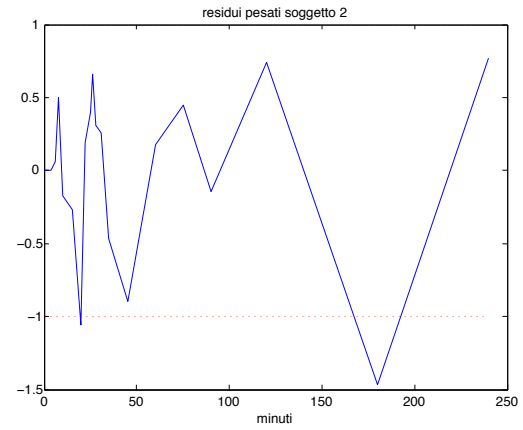
6.2 Soggetto II

t	G [mg/dl]	I [pmol/l]
0	87,19744	24
2	290,0576	75
4	261,232	342,6
6	245,0176	205,2
8	241,4144	162
10	232,4064	124,2
15	217,9936	91,2
20	201,7792	65,4
22	201,7792	354
25	194,5728	440,4
26	192,712	376,2
28	185,5648	264
31	176,73696	157,8
35	163,58528	105
45	140,34464	93
60	119,8064	55,2
75	105,57376	39,6
90	95,30464	30
120	88,09824	25,8
180	80,53152	19,8
240	84,6752	19,8

(a) Dati esperimenti IVGTT del soggetto II



(b) Fit del soggetto II



(c) Residui pesati del soggetto II

	Parametro	Valore medio stimato	CV [$\frac{SD}{valorestimato}100$]
(d) Valore glucosio ed insulina basale del soggetto II	G_{ss} [mg/dl]	84	
	I_{ss} [pmol/l]	21	
	S_G [min^{-1}]	0.01462	19.20%
	S_I [pmol/l/min]	7.0975310^{-5}	14.80%
	p_2 [min^{-1}]	0.03207	20.22%
	V [dl/kg]	1.86909	32.64%

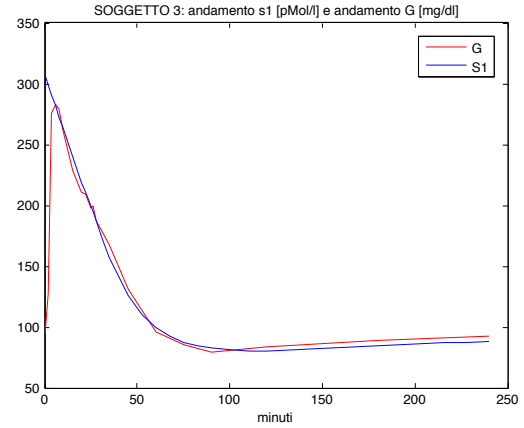
(e) Stime dei parametri del soggetto II

Figura 6.3: Soggetto II

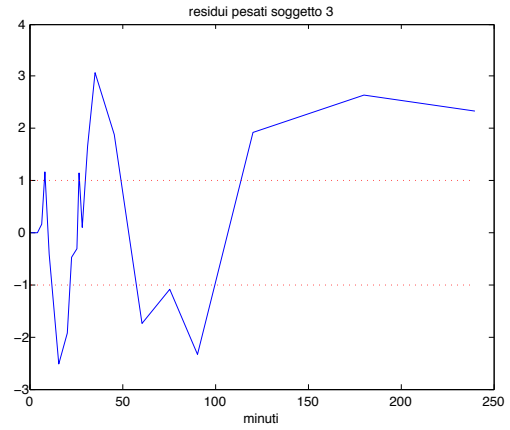
6.3 Soggetto III

t	G [mg/dl]	I [pmol/l]
0	87,19744	24
2	290,0576	75
4	261,232	342,6
6	245,0176	205,2
8	241,4144	162
10	232,4064	124,2
15	217,9936	91,2
20	201,7792	65,4
22	201,7792	354
25	194,5728	440,4
26	192,712	376,2
28	185,5648	264
31	176,73696	157,8
35	163,58528	105
45	140,34464	93
60	119,8064	55,2
75	105,57376	39,6
90	95,30464	30
120	88,09824	25,8
180	80,53152	19,8
240	84,6752	19,8

(a) Dati esperimenti IVGTT del soggetto III



(b) Fit del soggetto III



(c) Residui pesati del soggetto III

Parametro	Valore medio stimato	CV [$\frac{SD}{valorestimato}100$]
G_{ss} [mg/dl]	90	
I_{ss} [pmol/l]	12	
S_G [min^{-1}]	0.02013	13.44%
S_I [pmol/l/min]	6.8615610^{-5}	4.26%
p_2 [min^{-1}]	0.03452	19.48%
V [dl/kg]	1.51699	3.19%

(d) Valore glucosio ed insulina basale del soggetto III

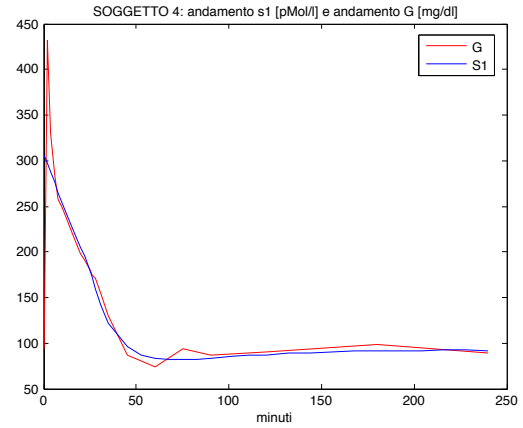
(e) Stime dei parametri del soggetto III

Figura 6.4: Soggetto III

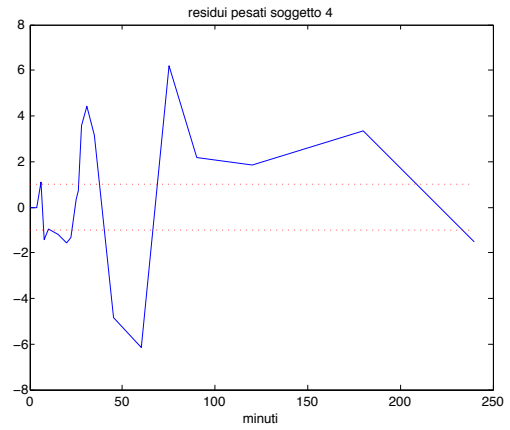
6.4 Soggetto IV

t	G [mg/dl]	I [pmol/l]
0	93,86336	21,6
2	432,384	157,2
4	329,6928	335,4
6	282,8512	245,4
8	257,6288	182,4
10	248,6208	145,2
15	221,5968	104,4
20	198,176	81,6
22	190,9696	786
25	180,16	870
26	174,93536	571,8
28	171,51232	468
31	154,9376	265,2
35	130,616	151,8
45	87,19744	49,8
60	74,04576	17,4
75	93,50304	13,2
90	87,3776	13,2
120	90,80064	10,8
180	98,00704	12
240	89,35936	16,2

(a) Dati esperimenti IVGTT del soggetto IV



(b) Fit del soggetto IV



(c) Residui pesati del soggetto IV

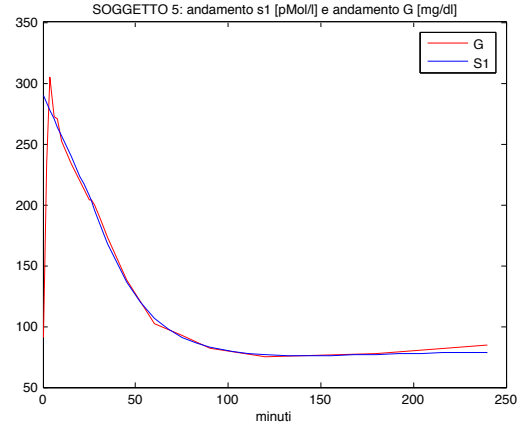
		Parametro	Valore medio stimato	CV [$\frac{SD}{valorestimato} 100$]
(d) Valore glucosio ed insulina basale del soggetto IV	Gss [mg/dl]	S_G [min^{-1}]	0.02013	13.44%
	Iss [pmol/l]	S_I [pmol/l/min]	6.8615610^{-5}	4.26%
		p_2 [min^{-1}]	0.03452	19.48%
		V [dl/kg]	1.51699	3.19%
(e) Stime dei parametri del soggetto IV				

Figura 6.5: Soggetto IV

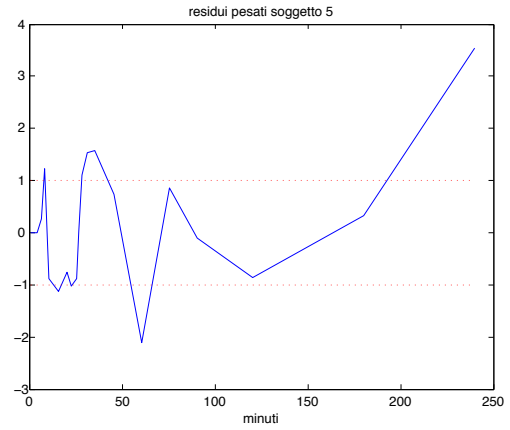
6.5 Soggetto V

t	G [mg/dl]	I [pmol/l]
0	91,16096	27,6
2	234,208	22,2
4	304,4704	344,4
6	272,0416	252
8	270,24	164,4
10	252,224	144,6
15	234,208	154,2
20	219,7952	112,2
22	212,5888	231,6
25	203,5808	852
26	203,5808	864
28	199,9776	583,8
31	189,168	361,2
35	173,31392	241,2
45	138,54304	158,4
60	102,51104	81
75	92,42208	55,2
90	82,33312	36
120	75,30688	27
180	77,4688	22,2
240	84,6752	25,8

(a) Dati esperimenti IVGTT del soggetto V



(b) Fit del soggetto V



(c) Residui pesati del soggetto V

Parametro	Valore medio stimato	CV [$\frac{SD}{valorestimato} 100$]
G_{ss} [mg/dl]	80	
I_{ss} [pmol/l]	24	
S_G [min^{-1}]	0.01538	13.34%
S_I [pmol/l/min]	6.0681310^{-5}	6.21%
p_2 [min^{-1}]	0.03852	14.66%
V [dl/kg]	1.57153	2.80%

(d) Valore glucosio ed insulina basale del soggetto V

(e) Stime dei parametri del soggetto V

Figura 6.6: Soggetto V

Bibliografia

- [1] John E. Hall Arthur C. Guyton. *Fisiologia medica*. XI. MASSON, 2006. (Cit. alle pp. 1, 2).
- [2] Carson Ewart Claudio Cobelli. *Introduction to modeling in physiology and medicine*. Academic Press, 2007. (Cit. alle pp. 11, 12).
- [3] Claudio Cobelli Ewart Carson. *Modeling methodology for physiology and medicine*. Academic Press, 2000. (Cit. alle pp. iii, 4, 19).
- [4] *Pensare per modelli*. Mondadori, 1979. (Cit. a p. 3).
- [5] Charles R.Bowden Claudio Cobelli Richard N.Bergman Y.Ziya Ider. “Quantitative estimation of insulin sensitivity”. In: *The American Physiological Society* (1979). (Cit. alle pp. vii, ix, 13, 16–18).
- [6] Claudio Cobelli Richard N.Bergman Lawrence S.Phillips. “Physiological Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man”. In: *The American Society for Clinical Investigation* (1980).