

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMA
ZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ MODELLI MATEMATICI DELL'AZIONE DELL'ATTIVITA' FISICA
SULLA REGOLAZIONE DEL GLUCOSIO ”**

Relatore: Prof. / Dott Chiara Dalla Man

Laureando/a: Guindani Gaia

Correlatore: Prof./ Dott Roberto Lot

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Data di laurea 27 Settembre 2023

INDICE:

SOMMARIO:

1. INTRODUZIONE

- 1.1 Il sistema di regolazione della glicemia
- 1.2 Il diabete
- 1.3 La terapia diabetica
 - 1.3.1 Tecnologie per il trattamento del diabete
 - 1.3.1 Controllo in catena aperta
 - 1.3.2 Controllo in catena chiusa (il pancreas artificiale)
- 1.4 Scopo della ricerca
- 1.5 Contenuto della tesi

2. FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO

- 2.1 fisiologia generale dell'esercizio
- 2.2 studio su pazienti malati
- 2.3 differenze tra i due soggetti

3. MODELLI MATEMATICI DEL CONTROLLO DELLA GLICEMIA A RIPOSO

- 3.1 Il modello di Bergman (modello minimo)
- 3.2 Il modello del simulatore Uva/Padova del diabete di tipo 1
 - 3.2.1 Modello S2008
 - 3.2.2 Modello S2013

4. MODELLI MATEMATICI DEL CONTROLLO GLICEMICO SOTTO SFORZO

- 4.1 Modello di Breton
 - 4.1.1 Dati
 - 4.1.2 Modello
 - 4.1.3 Risultati
- 4.2 Modello Romeres
 - 4.2.1 Dati
 - 4.2.2 Modello
 - 4.2.2.1 sviluppo del modello
 - 4.2.2.2 identificazione del modello
 - 4.2.2.3 selezione del modello

4.2.2.4 validazione del modello

4.2.3 Risultati

5. CONCLUSIONI

6. BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Il diabete è definito patologia cronica, in quanto comporta sintomi che non si risolvono nel tempo portando ad un lento declino delle normali funzioni fisiologiche. Lo scopo della terapia a cui si sottopongono i pazienti non è dunque la guarigione completa, bensì il trattamento dei sintomi e la ricerca di migliorare la qualità di vita. In Italia nel 2020 le persone affette da diabete erano 3,5 milioni, circa il 5.9% della popolazione, e nel mondo circa 537 milioni di persone (un adulto su dieci), ma il trend è in aumento negli ultimi anni [1]. I decessi collegati alla malattia e alle sue complicanze nel 2021 a livello globale sono stati stimati a 6,7 milioni, mentre la spesa sanitaria globale per il diabete si attesta intorno ai 966 miliardi di dollari USA nel 2021. Il trend è in costante crescita (figura 1.1) ed è per questo motivo che si è sempre alla ricerca di nuove tecniche per migliorare la vita delle persone affette da diabete.

Di seguito viene riportato lo scenario disegnato dalla nuova edizione, la decima, dell'[Atlante del diabete](#) a cura dell'International Diabetes Federation (IDF)[7].

Questi dati quantificano la diffusione della patologia e spiegano l'importanza di sviluppare nuove tecniche per migliorare la qualità della vita dei soggetti affetti da diabete.

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)

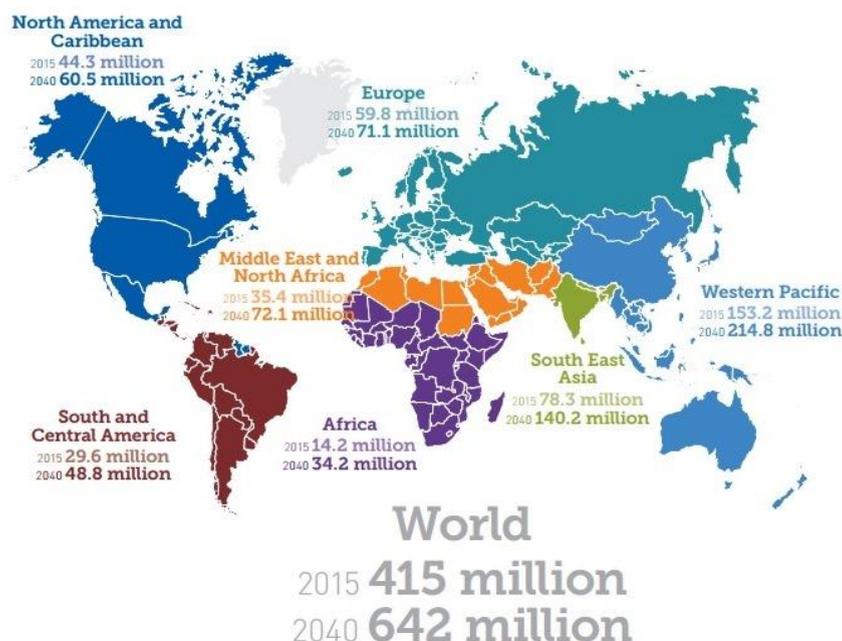


figura 1.1: numero stimato di persone con diabete in tutto il mondo e per regione nel 2015 e 2040

1.1 Il sistema di regolazione della glicemia

Poiché il glucosio è la fonte primaria di energia e di svolgere le sue funzioni in modo utile e regolare il nostro organismo ne ha costante necessità. È di fondamentale importanza quindi che la glicemia resti ad un livello sufficientemente alto da assicurare il necessario nutrimento a tutti gli organi e tessuti. La raccomandazione più prudente è quella di mantenere il più basso livello di glucosio possibile senza incorrere in eventi avversi acuti gravi (ipoglicemie severe ripetute). I range glicemici che vengono consigliati, ma che possono essere personalizzati secondo le caratteristiche individuali dei pazienti, sono tra gli 80 e i 90 mg/dl di glucosio nel sangue a digiuno e tra i 120 e 140 mg/dl nella prima ora dopo un pasto. I livelli glicemici variano molto velocemente nel tempo grazie ai meccanismi a feedback che sono in grado in un soggetto sano di riportare la concentrazione di glucosio ai livelli iniziali in poche ore dopo l'assunzione del pasto.

Gli ormoni che mediano questo importante sistema di controllo a feedback sono insulina e glucagone e vengono prodotti nel pancreas. Se il livello di concentrazione del glucosio sale fino a raggiungere livelli troppo elevati, viene prodotta insulina che riesce ad abbassare la concentrazione di glucosio fino a raggiungere il livello normale. Nel caso in cui i livelli di glucosio diminuiscano, il pancreas produce il glucagone che al contrario aumenta la glicemia riportandola a livelli fisiologici.[2].

A seconda dei diversi fabbisogni e ruoli nel processo di regolazione della glicemia è possibile classificare i tessuti in:

- glucosio- dipendenti ovvero organi che utilizzano il glucosio in modo costante per la loro sopravvivenza.
- insulino- dipendenti: organi (muscolo, cuore, tessuto adiposo) che sono sensibili all'azione anabolica dell'insulina. Essi sono definiti dipendenti poiché l'insulina viene utilizzata per l'assorbimento del glucosio dal circolo ematico necessario al metabolismo cellulare.

- gluco-sensori: organi (betacellule pancreatiche, fegato e ipotalamo) in grado di rilevare la concentrazione di glucosio circolante e di organizzare un'appropriata risposta secretoria [3]

1.2 Il Diabete

Il diabete mellito è una sindrome appartenente alle malattie metaboliche caratterizzata da iperglicemia. È causato dal deficit di secrezione o di azione dell'insulina, o da entrambi [4].

Quando il meccanismo di regolazione del glucosio illustrato in precedenza viene alterato, generalmente a seguito di un'inadeguata (o assente nel caso del diabete di tipo 1) produzione dell'insulina, il glucosio si accumula nel circolo ematico provocando complesse alterazioni nel metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine.

Se la condizione di iperglicemia non viene tenuta sotto controllo, il diabete progredisce e nel lungo termine può creare serie complicanze a tutti gli organi: cuore, cervello e vasi, nervi periferici, reni, occhi, piede[5].

Il diabete si differenzia in diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Il diabete di tipo 1, detto anche insulino-dipendente, è il meno diffuso, infatti riguarda solo il 10% delle persone affette da diabete e solitamente compare nelle persone con età inferiore ai 35 anni[6]. Questo tipo di diabete è una malattia "autoimmune" in quanto deriva dalla reazione immunitaria diretta da parte dell'organismo contro l'organismo stesso. Esso è caratterizzato dall'assenza totale della produzione dell'insulina. Il problema risiede infatti nel pancreas dove nei soggetti malati si può rilevare la distruzione delle cellule β responsabili della produzione dell'ormone. Le persone affette da diabete di tipo 1 sono costrette a sottoporsi a iniezioni di insulina esogena tutti i giorni, anche più volte al giorno. Il diabete di tipo 2 colpisce il 90% dei pazienti diabetici ed è una malattia che si manifesta generalmente dopo i 30-40 anni [6]. In questo caso il pancreas riesce a produrre insulina necessaria, ma le cellule dell'organismo non sono in grado di utilizzarla. A differenza del diabete di tipo 1, le cui cause scatenanti sono ancora sconosciute e non sono conosciuti neanche i fattori di rischio, ad oggi più variabili sono state associate alla comparsa del diabete

di tipo 2. Tra queste spiccano la familiarità per il diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. La diagnosi risulta comunque tuttora non immediata poiché l'iperglicemia si sviluppa in modo graduale e, soprattutto allo stadio iniziale, non causa sintomi tipici del diabete.

1.3 La terapia diabetica

La terapia diabetica ha come prime indicazioni una dieta bilanciata, attività fisica e automonitoraggio glicemico. La dieta del soggetto con diabete (definita negli USA: Medical Nutrition Therapy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze glicemiche e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio, lipidi plasmatici e della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità[6].

La terapia cambia in base al tipo di diabete.

Per soggetti affetti da diabete di tipo 2 gli obiettivi della terapia includono sia la normalizzazione della glicemia postprandiale che delle relative escursioni glicemiche. In alcuni casi è possibile che l'unica cura necessaria sia una dieta ben bilanciata e ipocalorica associata ad attività fisica.

Al contrario il trattamento associato al diabete di tipo 1 è detto terapia insulinica e prevede periodiche iniezioni sottocutanea di insulina rapida. Il caso ideale sarebbe quello di riuscire a realizzare ed impiantare un pancreas artificiale in grado di sostituire l'organo nella regolazione del metabolismo del glucosio mediante l'infusione di insulina esogena.

1.3.1 Tecnologie per il trattamento del diabete

Ogni anno nascono nuovi progetti e nuove scoperte che permettono di migliorare le tecniche con le quali si tratta il diabete. La terapia più utilizzata negli ultimi anni è quella insulinica che consiste in iniezioni multiple durante il giorno. Le terapie insuliniche più efficaci per l'autocontrollo glicemico utilizzano i sistemi di controllo sottocutaneo continuo della glicemia e i sistemi di controllo flash del glucosio[8].

1.3.2 Controllo in catena aperta

Un controllore in catena aperta prende parte ad un sistema in cui è possibile collegare tra di loro vari elementi a formare una catena con una direzione ben definita e senza feedback, detta catena aperta (figura 1.2). In questa particolare architettura, in caso di uscita indesiderata, il controllore non è in grado né di cogliere l'errore né di modificare l'ingresso per ottenere un'uscita migliore. In questo sistema, il risultato finale è legato alle impostazioni iniziali e all'assenza di disturbi; il controllore infatti non ha accesso ad informazioni sull'evoluzione della variabile di uscita nel tempo. Il controllo in catena aperta ha pertanto una buona efficienza solo se si utilizza un modello matematico sufficientemente preciso ed accurato e se il processo da analizzare è isolato e suscettibile solo a molto limitate alterazioni stocastiche.

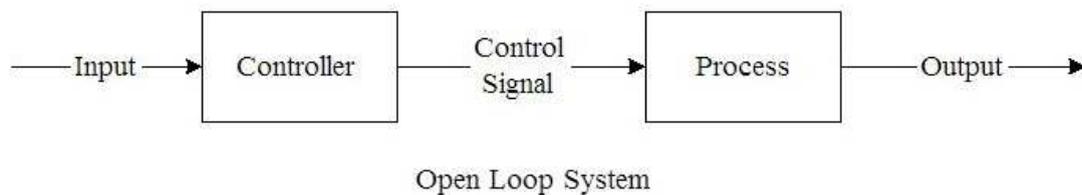


figura 1.2: controllo in catena aperta

1.3.3 Controllo in catena chiusa (il pancreas artificiale)

Per riuscire a eliminare o migliorare le problematiche del sistema di controllo a catena aperta

viene utilizzato un controllore a catena chiusa (figura 1.3)

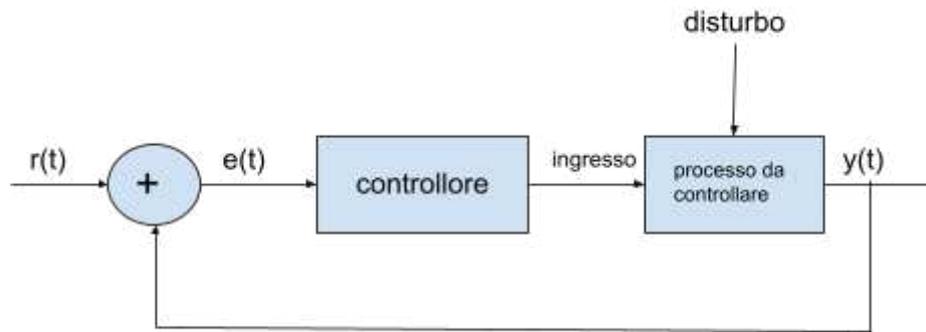


figura 1.3: sistema di controllo in catena chiusa

Il sistema di controllo in catena chiusa utilizza la tecnica della retroazione. Attraverso una funzione di trasferimento posta all'ingresso del controllore, è possibile riportare i valori assunti dalla variabili uscita $y(t)$ per ogni istante di tempo e confrontarli con quelli dei segnali di ingresso $r(t)$. La tecnica di retroazione può essere di tipo positivo o negativo.

In caso di retroazione negativa viene calcolata la differenza tra il segnale di uscita $y(t)$ ed il segnale di ingresso $r(t)$; il segnale risultante $e(t)$ è detto errore e viene applicato come ingresso al blocco del controllore.

La retroazione positiva prevede la somma dei segnali di ingresso $r(t)$ e di uscita $y(t)$; il segnale di output tenderà a divergere rispetto al segnale di riferimento producendo un effetto destabilizzante sul sistema.

La tecnica della retroazione negativa è la tecnica più utilizzata nei controllori in quanto applica un'azione correttiva che porta il valore di uscita a tendere al valore desiderato nel caso in cui si verifichi un'alterazione tra il segnale d'uscita e il segnale di riferimento. Inoltre, per applicazioni in cui il controllo si basa sulla conoscenza del modello input-output, nel processo di identificazione dello stesso è sufficiente un minor grado di accuratezza se viene applicata la tecnica della retroazione.

Il controllo in catena chiusa è dunque molto importante nelle applicazioni biomedicali, in particolare viene utilizzato nella realizzazione del pancreas artificiale.

Le variabili utilizzate nella descrizione dei processi sono numerose e tra esse risultano: l'infusione di insulina sottocutanea come ingresso; l'esercizio fisico, i pasti ed altri elementi che potrebbero far variare o interagire con il sistema glucosio-insulina come variabili di disturbo ed infine la concentrazione di glucosio come variabile d'uscita. Per effettuare le misurazioni necessarie al feedback su quest'ultima vengono adoperati sensori CGM (monitoraggio continuo del glucosio)

(figura 1.4). L'attuale modello di pancreas artificiale è composto da tre componenti fisiche: il dispositivo per il monitoraggio continuo della glicemia, il sistema per infondere insulina e una componente elettronica per far girare l'algoritmo di controllo che regola la dose da somministrare[8].

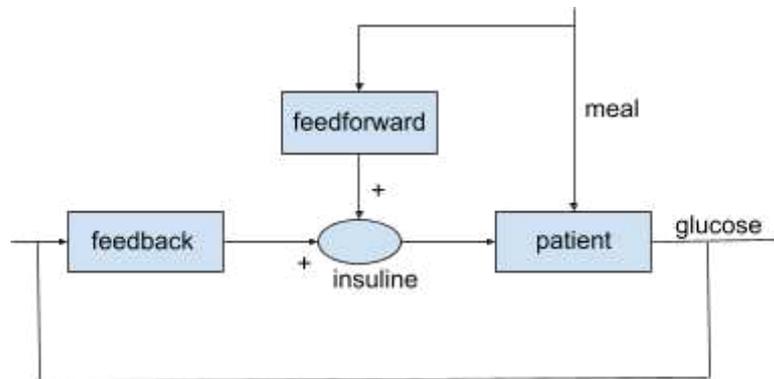


figure 1.4 : schema a blocchi di un sistema di controllo del glucosio in catena chiusa

1.4 Scopo della ricerca

La tesi ha lo scopo di studiare i modelli matematici che regolano il glucosio durante l'attività fisica. Verranno messi a confronto più modelli matematici differenti tra di loro. Per comprendere al meglio l'utilizzo di questi modelli viene studiato la fisiologia dell'esercizio fisico, sottolineando le differenze tra i soggetti ND e i soggetti TD1. Alla base di questo studio troviamo il modello minimo di Bergamn che descrive la cinetica del glucosio in stato stazionario, da qui poi si studierà la cinetica durante i pasti e durante l'esercizio fisico. In particolare verranno messe a confronto più modelli matematici studiati nei diversi anni, mettendo in risalto le differenze riscontrate durante l'attività svolta.

1.5 Contenuto della tesi

Nel capitolo introduttivo viene fatta una veloce panoramica su cos'è il diabete. In particolare ci si sofferma sul comprendere la gravità e il veloce sviluppo che esso sta avendo nel mondo. Essendo il diabete una patologia cronica, non esistono terapie che portano alla guarigione completa. Nel primo capitolo quindi vengono trattate le

terapie diabetiche che hanno lo scopo di migliorare la qualità della vita ponendo l'attenzione sulle terapie che si basano sull'utilizzo di controllori in catena aperta e in catena chiusa.

Il capitolo seguente spiega la fisiologia dell'esercizio, ovvero cosa avviene al corpo umano durante l'attività fisica. Inizialmente nel capitolo viene descritta la fisiologia generale per poi andare ad analizzare la fisiologia di una persona affetta da diabete. Il capitolo terzo tratta dei modelli matematici glucosio-insulina, partendo dal modello più semplice ovvero il modello Bergam, arrivando a descrivere la cinetica del glucosio. In questo capitolo troviamo lo studio svolto a Padova per creare un modello matematico che spiega la non linearità dell'azione dell'insulina nell'intervallo ipoglicemico e sulla cinetica del glucagone in relazione alla risposta ipoglicemica. Il quarto capitolo è incentrato sulle ricerche svolte sui pazienti diabetici durante l'attività fisica, studiando due modelli matematici differenti tra di loro; il modello Breton e Romeres.

Il capitolo finale è il capitolo dedicato alle conclusioni, in cui si va ad analizzare il contenuto della tesi ed alle discussioni che ne seguono.

CAPITOLO 2

FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce attività fisica «qualsiasi movimento corporeo prodotto dall'apparato muscolo-scheletrico che richiede dispendio energetico» includendo le attività che vengono praticate nella vita di ogni giorno, durante il lavoro, nel tempo libero, dai lavori domestici agli spostamenti abituali a piedi o in bicicletta (mobilità attiva)[9]. L'esercizio fisico è uno dei trattamenti consigliati alle persone affette da diabete per migliorare il proprio stile di vita. Esso aumenta il consumo di glucosio e attiva il metabolismo del glucosio stimolando l'azione insulinica dell'organismo. Da un punto di vista fisiologico il controllo del consumo del glucosio a livello del muscolo dipende da tre siti:

- L'interstizio extracellulare nel quale si ha il trasferimento di glucosio dal torrente ematico alla membrana muscolare.
- Il sarcolemma plasmatico (membrana) responsabile del trasporto dall'esterno all'interno della cellula
- Il compartimento intracellulare in cui avviene la fosforilazione del glucosio.

2.1 Fisiologia generale dell'esercizio

Con l'esercizio fisico aumenta la quantità di energia richiesta. Di conseguenza aumenta il flusso del sangue verso i muscoli. L'energia necessaria ai muscoli per funzionare nel modo corretto è fornita dall'ATP, molecola che trasforma l'energia chimica, presente nei substrati, in energia meccanica. Il cibo, dopo essere stato ingerito dal singolo individuo, viene decomposto in molecole semplici costituite da glucosio e trigliceridi che vengono trasportati ai muscoli dove i mitocondri trasformano i grassi in ATP. Le molecole di glucosio possono legarsi tra di loro a formare una lunga catena di migliaia di molecole detta glicogeno che l'organismo utilizza come fonte di energia. La produzione di ATP può avvenire in modo aerobico, quando la produzione avviene in presenza di ossigeno, o anaerobico, quando

avviene in assenza di ossigeno. I due meccanismi avvengono contemporaneamente. A seconda del tipo di sforzo un meccanismo prevale sull'altro. L'esercizio aerobico è il sistema più efficiente di produzione di energia[10]. L'ossigeno, che viene utilizzato dal corpo durante l'esercizio fisico, brucia il glucosio assimilato in precedenza per produrre energia necessaria alle cellule muscolari per contrarsi e consentire il movimento. Il meccanismo anaerobico prevale quando l'ossigeno è insufficiente per la scomposizione del glucosio necessaria a fornire la quantità corretta di energia richiesta dal corpo. Tramite la respirazione anaerobica i muscoli scompongono il glucosio anche in assenza di ossigeno. Questo meccanismo è efficace per sforzi intensi e brevi, ma genera un eccesso di acido lattico nei muscoli. Alla fine di questo processo, quando l'esercizio fisico termina, l'ossigeno non viene utilizzato a bruciare il glucosio bensì a convertire l'acido lattico in zucchero utilizzato in seguito come riserva energetica.

2.2 Studio sui pazienti diabetici

L'attività fisica, uno dei trattamenti consigliati per migliorare la vita di una persona malata da diabete, ha delle complicanze. Tra le più importanti abbiamo la comparsa di una crisi ipoglicemica durante o alcune ore dopo l'esercizio. Nel caso in cui non si arrivi ad una fase di ipoglicemia non è necessario modificare la dose di insulina iniettata né la dieta. Durante l'attività fisica però la gluco-regolazione varia, in quanto c'è un aumento dell'utilizzo di glucosio da parte della muscolatura[4]. Un regolare svolgimento dell'attività fisica porta ad avere un miglioramento nella gluco-regolazione mediante l'aumento dei recettori dell'insulina.

Prima dell'inizio di una qualsiasi attività fisica una persona malata assume una quota di carboidrati e di zucchero (glucosio) che le permettano di non arrivare ad uno stato di ipoglicemia. Con l'esperienza e varie ricerche si è riusciti ad arrivare a conoscere e stabilire la giusta regolazione di glucosio per permettere ad una persona diabetica di svolgere attività fisica senza la paura di andare in ipoglicemia (figura 2.1). L'esercizio fisico prolungato, così come una lunga corsa, possono richiedere addirittura la riduzione del 50% o più della solita insulina iniettata.



figura 2.1: Livello glicemico durante una giornata in una persona affetta da diabete.

2.3 Differenza tra i due soggetti

Come visto in precedenza l'attività fisica sta alla base di una vita salutare, sia di persone affette dal diabete che da persone sane. In entrambi i casi il glucosio è utilizzato come fonte di energia primaria durante un qualsiasi sforzo motorio e bisogna prestare attenzione alla giusta assunzione di grassi e di carboidrati. Nel caso di una persona affetta da diabete ci deve però essere una particolare cura nella regolazione del livello di glucosio, durante l'attività, in quanto il rischio di entrare in uno stato di ipoglicemia è elevato.

In ogni età e in ogni fase della vita, svolgere attività fisica con regolarità porta a enormi benefici al nostro organismo. Aiuta la riduzione della pressione arteriosa e il controllo del livello di glicemia e colesterolo nel sangue, aiuta a prevenire malattie metaboliche, cardiovascolari e neoplastiche e artrosi e contribuisce a ridurre il tessuto adiposo in eccesso perché facilita il raggiungimento del bilancio energetico [9].

CAPITOLO 3

MODELLI MATEMATICI DEL CONTROLLO DELLA GLICEMIA A RIPOSO

Esistono in letteratura vari modelli aventi diversi gradi di complessità per descrivere il sistema di regolazione glucosio-insulina. La disponibilità e l'utilizzo di quest'ultimi nello studio e nella simulazione della fisiopatologia del diabete è fondamentale. I modelli matematici risultano essenziali soprattutto per la descrizione dei sistemi endocrino-metabolici. A tale scopo l'unico compartimento accessibile alla misura delle concentrazioni è il plasma e, grazie apposite relazioni matematiche, è possibile creare un collegamento tra la porzione accessibile del sistema e quella non accessibile. Essendo spesso complicato svolgere delle prove direttamente sui pazienti i modelli di simulazione sono utili anche per sintetizzare un controllore.

3.1 Il modello di Bergman (modello minimo)

I modelli matematici minimi descrivono le componenti chiave della funzionalità di un sistema. Nel panorama dello sviluppo matematico questi modelli rappresentano la base per tutti gli sviluppi e le implementazioni che sono state prodotte in seguito. Essi infatti includono i concetti fisiologici basilari che, assieme ai parametri fisiologici, permettono di descrivere le dinamiche del sistema stesso. Tali parametri non sono misurabili direttamente ma se ne conosce solo un intervallo plausibile, per questa ragione necessitano di essere stimati attraverso la misura della risposta dinamica del sistema ad alterazioni controllate.

Un primo esempio di modello minimo è il modello Bergman che descrive il controllo della glicemia da parte dell'insulina e utilizza le seguenti equazioni:

$$\dot{G}(t) = - (p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_b \quad (3.1)$$

$$\dot{X}(t) = - p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b) \quad (3.2)$$

I termini $G(t)$, $I(t)$ e $X(t)$ rappresentano le concentrazioni aventi valori dinamici, rispettivamente: glucosio plasmatico, insulina plasmatica e l'insulina interstiziale. Al

contrario i termini G_b e I_b indicano le concentrazioni basali (costanti) di glucosio ed insulina nel plasma. Le costanti p_i , $i = 1, 2, 3$ sono i parametri del modello[11].

3.2 Il modello del simulatore Uva/Padova del diabete di tipo 1

Il modello S2008, ed in seguito S2013 hanno delle novità rispetto al modello Bergman studiato in precedenza. In particolare il modello Bergman è un modello più semplice e storico, che viene utilizzato principalmente per studiare il diabete di tipo 2 e valutare la sensibilità insulina. Il modello Uva/Padova è un modello più flessibile e moderno, utilizzato per una varietà di applicazioni, inclusi studi sul controllo glicemico in diabete di tipo 1 e scenari di simulazione più complessa, ad esempio l'assunzione dei pasti.

Il modello del simulatore di diabete di tipo 1 Uva/Padova S2008 si basa sugli studi che hanno portato ad approfondite informazioni inerenti la non linearità dell'azione dell'insulina nell'intervallo ipoglicemico. Le stesse ricerche hanno oltretutto gettato luce sulla cinetica del glucagone in relazione alla risposta ipoglicemia. In particolar modo è stato scoperto che in queste condizioni, sotto una determinata soglia glicemica l'utilizzo insulino-dipendente dell'idrocarburo aumenta in modo non lineare. Nel 2013 alla FDA (S2013) venne presentata l'evoluzione del primo prototipo. Alle dinamiche già descritte da S2008, in questa nuova versione vennero aggiunti parametri per tradurre in formule matematiche le nuove scoperte riguardanti la cinetica e i modelli di secrezione e azione del glucagone.

La secrezione del glucano, in questa nuova versione, è controllata dalla glicemia e dalla velocità di variazione dell'insulina plasmatica. Per quanto concerne il meccanismo di azione del glucagone, invece, le migliorie apportate prevedono un ritardo caratteristico nello stimolo della produzione endogena di glucosio. Oltre a questo, rispetto a S2008, sono state implementate nuove regole per determinare il rapporto insulina/carboidrati (CR) e il fattore di correzione (CF) dei pazienti virtuali per conformarsi meglio alle definizioni cliniche.

Forte delle proprie migliorie S2013 mostra così una performance migliore nella descrizione degli eventi ipoglicemici e, in aggiunta, i nuovi soggetti virtuali simulano con buona accuratezza la popolazione reale di diabete mellito di tipo 1. Come

conseguenza la distribuzione reale e quella simulata dei parametri specifici del paziente, come CR e CF, presentano un ottimo accordo.

Come ultimo vantaggio, dalle nuove implementazioni scaturisce una più affidabile creazione di un quadro per le prove in silico; esse sono infatti essenziali per testare sia i sensori di glucosio, sia i metodi automatici di infusione di insulina mediante infusore sottocutaneo, che per la progettazione, il test e la validazione del controller ormonali a circuito chiuso singolo o doppio [12].

3.2.1 Il modello del simulatore Uva/Padova S2008

Grazie ai grandi passi avanti nello sviluppo di nuove tecnologie informatiche che permettono simulazioni numeriche al computer più avanzate, è possibile testare algoritmi per il pancreas artificiale in silico.

Il modello matematico incluso nel simulatore Uva/Padova 2008 il primo modello di simulazione al computer approvato dalla FDA come sostituto agli studi preclinici su alcuni trattamenti insulinici. Esso infatti è in grado di simulare l'evoluzione temporale della curva glicemia durante il pasto di una popolazione di 300 soggetti in silico (100 adulti, 100 adolescenti e 100 bambini). Ogni soggetto virtuale è stato rappresentato da un vettore di parametri del modello.

Le fondamenta da cui si è poi evoluto S2008 sono quelle del modello Dalla Mann(figura 3.1). In tale studio viene descritto il sistema glucosio-insulina durante i pasti creando una relazione tra le concentrazioni plasmatiche e i flussi uscenti ed entranti di glucosio e dell'ormone insulina. Il primo può aumentare tramite la produzione endogena e il tasso di comparsa (R_a) mentre diminuisce per via dell'utilizzo (U) o dell'estrazione renale (E). I flussi di insulina, d'altro canto sono determinati in questo modello dalla velocità di comparsa dal tessuto sottocutaneo (SC) e da quella di degradazione (D)[12].

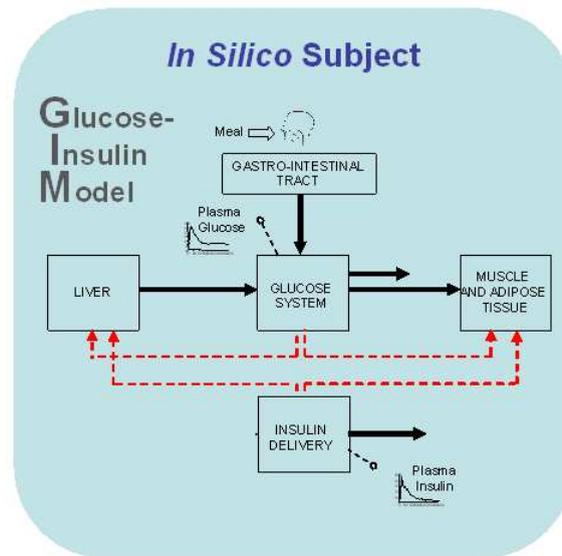


Figura 3.1: modello glucosio- insulina Dalla Man

Per via dell'esistenza di questi diversi tipi di afflussi e deflussi di sostanze nel modello possono essere individuati due sottoinsiemi.

Il sottosistema del glucosio è descritto attraverso un modello a due compartimenti: il primo compartimento (insulino-indipendente) si arriva ad una situazione di quiete in modo rapido, mentre nel secondo (insulino-dipendente) rappresenta il plasma e tessuti a scambio rapido con esso, il secondo rappresenta i tessuti a scambio lento con il plasma.

Anche il sottosistema dell'insulina viene descritto attraverso due compartimenti, rispettivamente fegato e plasma.

L'afflusso di glucosio in S2008 può avvenire tramite produzione endogena o attraverso la digestione. In questo modello la produzione endogena del glucosio viene assunta linearmente dipendente dalla concentrazione plasmatica del glucosio e dal segnale insulinico ritardato.

L'utilizzazione del glucosio durante i pasti è descritta attraverso un modello a due componenti:

- Utilizzazione costante da parte di tessuti insulino-indipendenti come cervello e degli eritrociti (U_{ii}), avviene nel primo compartimento.
- Utilizzazione fasica da parte di tessuti insulino-dipendenti (U_{id}), avviene nel compartimento remoto e dipende dal glucosio nei tessuti.

Il sistema di equazioni che descrive la cinematica del glucosio risulta quindi:

$$\dot{G}_p = EGP - U_{ii} - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad G(0) = G_{pb} \quad (3.3.1)$$

$$\dot{G}_t = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad G_t(0) = G_{pb} \frac{k_1}{k_2} \quad (3.3.2)$$

Dove $G_p(t)$ e $G_t(t)$ indicano rispettivamente le quantità di glucosio nel plasma e nel tessuto,

EGP esprime la produzione endogena mentre k_1 e k_2 sono parametri di velocità.

Ulteriormente $U_{id}(t)$, descritta dalla relazione di Michaelis- Menten:

$$U_{id} = \frac{[V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t)] \cdot G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \quad (3.4)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U} \cdot [I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \quad (3.5)$$

Nella seconda equazione il parametro $X(t)$ rappresenta l'azione dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio.

Per la creazione del modello S2008, ci si basa su una popolazione di 300 soggetti virtuali (100 adulti, 100 adolescenti e 100 bambini) tutti affetti da diabete di tipo 1. I soggetti sono stati generati in modo randomico estraendo dalla distribuzione congiunta dei parametri diverse configurazioni del vettore utilizzato per caratterizzare ogni singolo individuo. Nel 2008 erano disponibili distribuzioni affidabili solo per una popolazione adulta di soggetti non malati di diabete, per questo motivo per produrre parametri attendibili anche per soggetti malati è stato necessario ricavarli dalla stessa distribuzione con alcune modifiche. Nella fattispecie è stata ipotizzata una varianza uguale le due distribuzioni mentre sono state apportate modifiche al vettore dei parametri medi (ad esempio aumentando la produzione endogena basale di glucosio delle persone affette da TD1). Allo stesso modo le distribuzioni dei parametri per gli adolescenti ed i bambini sono state ottenute da quella degli adulti malati modificando qualche parametro, tra questi la sensibilità dell'insulina, assunta più alta nei bambini e più bassa negli adolescenti rispetto agli adulti.

In questa relazione il termine $H(t)$ rappresenta la concentrazione di glucagone nel plasma, $SR_H(t)$ ne quantifica la secrezione, mentre n il tasso di liquidazione.

La secrezione dell'ormone e viene descritta tramite la somma di due componenti:

$$SR_H(t) = SR_H^s(t) + SR_H^d(t) \quad (3.7)$$

con SR_H^s componente statica e SR_H^d componente dinamica che si evolvono secondo:

$$\dot{SR}_H^s(t) = \begin{cases} -\rho \cdot [SR_H^s(t) - \max(\sigma_2 \cdot [G_{th} - G(t)] + SR_H^b, 0)] & \text{if } G(t) \geq G_b \\ -\rho \cdot [SR_H^s(t) - \max(\frac{\sigma \cdot [G_{th} - G(t)]}{I(t)+1} + SR_H^b, 0)] & \text{if } G(t) < G_b \end{cases}$$

$$SR_H^d(t) = \delta \cdot \max\left(-\frac{dG(t)}{dt}, 0\right) \quad (3.8)$$

Come si può notare la secrezione statica viene inibita quando la concentrazione di glucosio G si attesta a valori superiore a quelli della soglia G_b (suo valore basale) mentre viene stimolata in condizioni di ipoglicemia. Da notare che l'insulina agisce da fattore modulante sono nel secondo caso. Sempre per quanto riguarda il primo termine di secrezione, σ e σ_2 quantificano la reattività delle cellule alpha a variazioni dei livelli di glucosio e $1/\rho$ misura il ritardo che caratterizza il processo statico.

La seconda componente di secrezione, quella dinamica, è proporzionale al tasso di variazione della concentrazione di glucosio secondo la costante δ .

Nel modello utilizzato σ e δ hanno valori variabili in funzione dell'età dei soggetti e riflettono la diminuzione della risposta del glucagone con l'aumentare degli anni. Tuttavia, nella vita reale, a differenza di quanto si simuli, la secrezione di glucagone è legata al livello di insulina nelle cellule alfa (effetto paracrino) e non alla concentrazione dell'ormone nella circolazione come invece viene ipotizzato; tale dinamica risulta però molto complessa da descrivere matematicamente con i dati a disposizione e non è stata quindi inclusa nel modello.

Il modello di azione del glucagone si inserisce nel meccanismo di produzione endogena del glucosio (EGP) già utilizzato in S2008 attraverso il termine $X^H(t)$:

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot X^L(t) + \xi \cdot X^H(t) \quad (3.9)$$

$$\dot{I}(t) = -k_i \cdot [I'(t) - I(t)] \quad I'(0) = I_b \quad (3.10)$$

$$\dot{X}^L(t) = -k_i \cdot [X^L(t) - I'(t)] \quad X^L(0) = I_b \quad (3.11)$$

$$\dot{X}^H(t) = -k_H \cdot X^H(t) + k_H \cdot \max[(H(t) - H_b), 0] \quad X^H(0) = 0 \quad (3.12)$$

L'ultimo termine aggiunto quantifica l'azione ritardata del glucagone sulla produzione endogena, ξ indica la reattività epatica al glucagone e $1/k_H$ il ritardo tra la concentrazione e l'azione del glucagone.

Tra le altre migliorie apportate spicca la nuova modellizzazione dell'utilizzazione del glucosio in condizione di ipoglicemia. Rispetto a quanto studiato in precedenza è stato infatti dimostrato che, paradossalmente, l'azione dell'insulina in questi casi aumenta quando la glicemia cala sotto una soglia specifica. Il nuovo modello sviluppato tiene conto di tale fenomeno e fa sì che, a seguito di un calo di G sotto la soglia G_{th} settata a 60 mg/dl, consegua un aumento dell'utilizzo insulino-dipendente

U_{id} :

$$U_{id} = \frac{[V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \cdot (1 + r_1 + risk)] \cdot G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \quad (3.13)$$

dove

$$risk = \begin{cases} 0 & \text{if } G \geq G_b \\ 10 \cdot [f(G)]^2 & \text{if } G_{th} \leq G < G_b \\ 10 \cdot [f(G_{th})]^2 & \text{if } G < G_{th} \end{cases} \quad f(G) = \log\left(\frac{G}{G_b}\right)^{r_2}$$

r_1 e r_2 sono parametri di modello

Per via della sempre maggior attenzione verso terapie che prevedono la somministrazione di glucagone sottocutaneo il team di ricerca ha aggiunto anche un

modello bicompartimentale per descriverne la sua cinematica con le seguenti equazioni:

$$\dot{H}_{sc1}(t) = -(k_{h1} + k_{h2}) \cdot H_{sc1}(t) + H_{inf} \quad H_{sc1}(0) = H_{sc1b} \quad (3.15)$$

$$\dot{H}_{sc2}(t) = k_{h1} \cdot H_{sc1}(t) - k_{h3} \cdot H_{sc2}(t) \quad H_{sc2}(0) = H_{sc2b} \quad (3.16)$$

$$Ra_H(t) = k_{h3} \cdot H_{sc2}(t)$$

Dall'equazione 3.15 si può notare come il tasso di infusione H_{inf} agisca in modo diretto nella cinetica del solo primo compartimento sottocutaneo descritto dalla concentrazione di glucagone H_{sc1} . I parametri k_{hi} sono da determinare e Ra_H è il termine che compare nelle cinetiche descritte in precedenza.

Lo studio condotto dal team di ricerca che ha portato a determinare il comportamento del glucagone nel tessuto sottocutaneo ha coinvolto 11 persone monitorate ciascuna per 27 ore (periodo nel quale hanno effettuato tre pasti). Le difficoltà principali incontrate nell'esperienza risiedono nella difficoltà nell'isolare l'effetto dell'insulina, in quanto l'ormone presenta una cinetica molto rapida e variabile, e nel fatto che una somministrazione ripetuta di glucagone potrebbe incorrere in risposte diverse in funzione del momento di infusione. Nonostante ciò la pubblicazione conclude che i dati rilevati sono sufficienti a produrre un modello quantitativo.

L'ultima considerazione da fare risiede nella quantificazione e nella selezione di tutti i parametri precedentemente elencati per effettuare la verifica del modello in silico. Come riportato alcuni di essi ($G_b, r_1, r_2, H_b, k_h, \xi, n, \rho$) sono stati scelti in modo casuale da una appropriata distribuzione mentre altri, soprattutto quelli legati alla secrezione del glucagone (δ o σ), sono stati definiti secondo alcuni dati precedenti in funzione della durata del diabete nell'individuo. Per evitare la generazione di soggetti in silico aventi parametri insensati fisiologicamente sono stati poi inclusi negli studi solo quelli che rientrano in categorie caratterizzate da parametri misurabili come il rapporto insulina-carboidrati (carb-ratio-CR) e il fattore di correzione (correction factor, CF). Il CF rappresenta quanto la glicemia di un paziente diminuisce in risposta all'insulina assunta dopo il pasto, mentre il CR è correlato a quanta insulina è necessaria per bilanciare un pasto con una determinata dose di carboidrati.

$$CR = \frac{CHO \text{ ingerita}}{\text{bolo ottimale}} \quad (3.17)$$

$$CF = \frac{17000}{TDI} \quad (3.18)$$

TDI è la dose giornaliera di insulina.

CAPITOLO 4

MODELLI MATEMATICI DEL CONTROLLO DELLA GLICEMIA SOTTO SFORZO

I modelli fino ad ora trattati descrivono con buone ed ottime prestazioni situazioni di ipo- ed iper-glicemia durante i pasti o a riposo ma non funzionano con altrettanta accuratezza se si aggiunge ad essi il disturbo dovuto allo svolgimento di attività fisica. In queste situazioni la dinamica dell'omeostasi del glucosio viene alterata e, per tale motivo, si rendono necessari delle modifiche al modello matematico.

Il primo studio che pone l'attenzione sull'influenza dell'esercizio fisico nel metabolismo del glucosio è quello a cura di Breton et al., nel quale il tentativo è quello di cercare di individuare la relazione che lega le variazioni di battito cardiaco ad alterazioni matematiche dei modelli fino ad allora descritti.

4.1 Modello di Breton

Durante un protocollo di clamp iperinsulinemico, il modello matematico di Breton è stato adattato con successo a 21 soggetti affetti da diabete di tipo 1.

Le prestazioni ottenute sono state confrontate con il modello minimo standard della cinetica del glucosio dal quale è stato derivato, ottenendo notevoli miglioramenti.

Durante l'assunzione dei pasti il problema principale è legato alla determinazione della quantità corretta di insulina da iniettare in funzione dell'assunzione di glucosio ingerita; questo per fare in modo di evitare condizioni di ipoglicemia. Durante l'esercizio fisico, al contrario, si verifica un cambiamento continuo dei parametri descrittivi della dinamica del glucosio, ed in casi estremi, si possono verificare eventi ipoglicemici gravi.

L'ipotesi sulla quale sono poste le fondamenta del lavoro di Breton tiene conto del fatto che i cambiamenti delle interazioni tra glucosio ed insulina siano legati alla disponibilità al trasporto del carboidrato attraverso la membrana cellulare.

È importante ricordare che durante l'attività fisica si verifica generalmente un aumento della sensibilità dell'insulina e dell'utilizzazione del glucosio insulino-indipendente.

4.1.1 Dati

I dati utilizzati per l'identificazione del modello di Breton sono stati estrapolati da un protocollo di clamp iperinsulinemico. Tale procedura consiste nel somministrare per via endovenosa una dose di insulina in maniera continua e, in contemporanea, una soluzione di glucosio tale da garantire la stabilizzazione dell'euglicemia e discesa/recupero dell'ipoglicemia durante un periodo di esercizio fisico [11]. Durante l'attività fisica la concentrazione sanguigna di glucosio è stata misurata ogni 5 minuti. Ventuno soggetti con T1DM sono stati sottoposti a un protocollo di clamp euglicemico (a 100 mg/dl), compreso un periodo iniziale di stato stazionario di 1,5 ore, seguito da un periodo di esercizio moderato di 15 minuti a metà VO₂max e 30 minuti di rilassamento.

4.1.2 Modello

A livello matematico il modello di Breton deriva dal modello minimo di cinetica del glucosio. L'equazione è stata modificata tenendo conto sia dell'aumento dell'assorbimento di glucosio dovuto all'aumento del consumo di energia (Y), sia dei cambiamenti più duraturi nell'azione dell'insulina(Z).

$$\dot{G} = -p_1(G - G_b) - (1 + \alpha Z)X \cdot G - \beta \cdot Y \cdot G + \frac{D}{V_g} \quad (4.1)$$

$$\dot{X} = -p_2 + p_3(I - I_b) \quad (4.2)$$

$$\dot{Y} = -\frac{1}{\tau_{HR}}Y + \frac{1}{\tau_{HR}}(HR - HR_b) \quad (4.3)$$

$$\dot{Z} = -\left(f(y) + \frac{1}{\tau}\right) \cdot Z + f(Y) \quad (4.4)$$

$$\text{dove } f(Y) = \frac{\left(\frac{Y}{aHR_b}\right)}{1 + \left(\frac{Y}{aHR_b}\right)^*}$$

L'equazione 4.4 descrive la variazione dell'insulina durante l'attività fisica. Si noti come la frequenza cardiaca (indicata con V) aumenti rapidamente durante l'esercizio (velocità, $f(Y) + 1/\tau$) in base all'intensità dell'attività, e come diminuisca più lentamente dopo l'esercizio. La variabile Y (equazione 4.3), è stata creata per riflettere come la spesa energetica si rapporta alla frequenza cardiaca, in modo da tener conto dell'intensità e della durata dell'esercizio. In stato stazionario la frequenza cardiaca è legata strettamente al volume di ossigeno consumato che a sua volta è correlato al dispendio energetico, dunque in questo modello l'intensità e la durata dell'esercizio sono state valutate e quantificate in funzione della frequenza cardiaca.

Alcuni parametri del modello non potevano essere stimati direttamente dai dati dello studio e sono stati quindi fissati a valori di popolazione per tutti i soggetti:

- τ_{HR} è stato impostato a 5 minuti per tener conto delle variazioni nella spesa energetica e nel tasso cardiaco durante l'attività.
- τ e n sono stati fissati per consentire il rilevamento di più picchi superiori del 10% alla frequenza cardiaca basale.(figura 4.1)

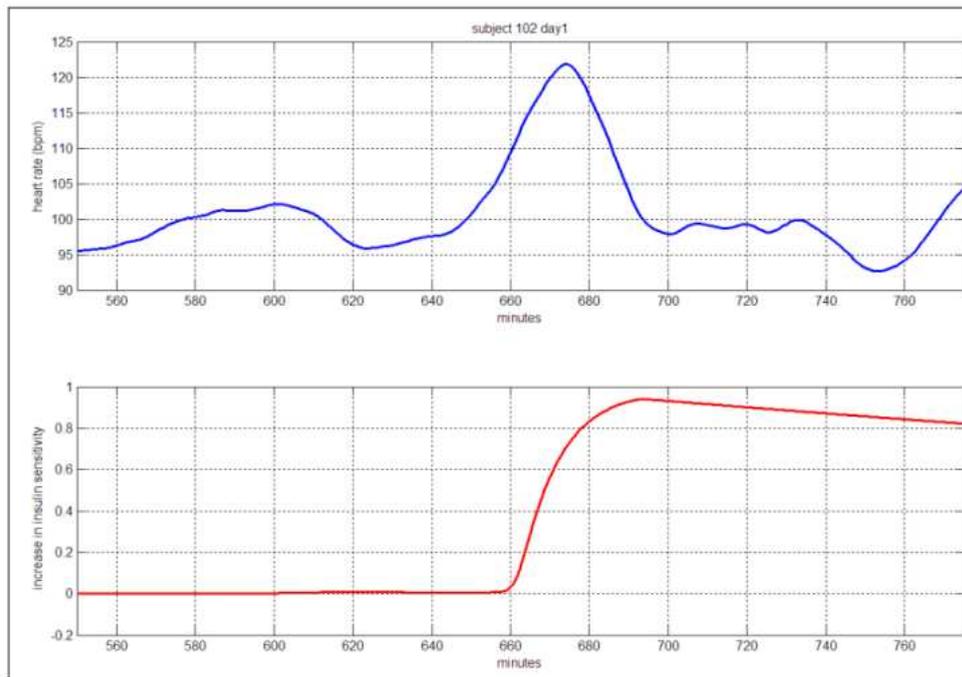


figura 4.1 : Relazione tra il picco della frequenza cardiaca (battiti al minuto, bpm) e la sensibilità all'insulina del modello (adattata da [ref])

Durante l'esperimento, a causa della mancanza di dati sull'insulina, sono stati utilizzati parametri di popolazione per stimare la sua concentrazione che viene quindi derivata dalla quantità di insulina iniettata; I_b viene misurata prima dell'inizio del protocollo clamp e rappresenta lo stato stazionario dell'iniezione basale dell'insulina. Per riuscire a calcolare i parametri rimanenti sono stati utilizzati i dati dello studio e alcuni vincoli bayesiani per cercare di adattare i parametri in modo che il modello riflettesse i dati sperimentali. Sono stati inoltre imposti dei limiti ai parametri per assicurarsi che i valori rimanessero all'interno di range fisiologicamente plausibili.

Il valore medio è stato scelto come misura iniziale del glucosio, mentre è stato fissato alla media della popolazione (1.88 dl/kg)[11]. Entrambi questi parametri sono stati vincolati attorno ai valori medi con valori di varianza fissati rispettivamente a 50% e 20%.

4.1.2 Risultati

Gli errori quadratici medi ponderati (WMSE) sono risultati essere 7.77 ± 0.82 ; le medie dei parametri stimati sono riportate nella Tabella 4.1. Dalle misure acquisite si può notare come, al variare dei singoli soggetti, i parametri variano pur rimanendo approssimativamente nello stesso ordine di grandezza.

A	Parametri	Parametri
	Mean	SE
G_b	172	6.2
p_1	4.10E-03	1.10E-03
p_2	1.55E-02	1.70E-03
SI	4.46E-04	3.21E-05
α	0.974	0.107
β	3.39E-04	5.58E-05
V_g	2.028	0.0346

Tabella 4.1 : Medie e standard error (SE) dei parametri e modello minimo modificato

Si è notato come il modello minimo dell'esercizio sia stato in grado di seguire la dinamica del glucosio sia dopo che durante l'esercizio, producendo dei parametri verosimili, ma di ancor maggior rilevanza è la capacità di inseguimento della discesa ipoglicemica (figura 4.2).

Nel modello standard MMGK è vicino a 0.001, questo indica che lo stato stazionario dell'insulina non viene raggiunto prima di 24-48 ore dall'inizio della procedura clamp (Tabella 4.2).

A differenza di un modello standard, il modello minimo richiede molto meno tempo per raggiungere uno stato stazionario dell'insulina.

B	WMSE
----------	-------------

	$EMGK^a$	MMGK $p_2 > 0.01$	MMGK
Mean	7.7	17.7	18.6
SE	0.82	0.74	0.76

K^a modello minimo dell'esercizio della cinetica del glucosio

Tabella 4.2 : risultati del modello minimo dell'esercizio

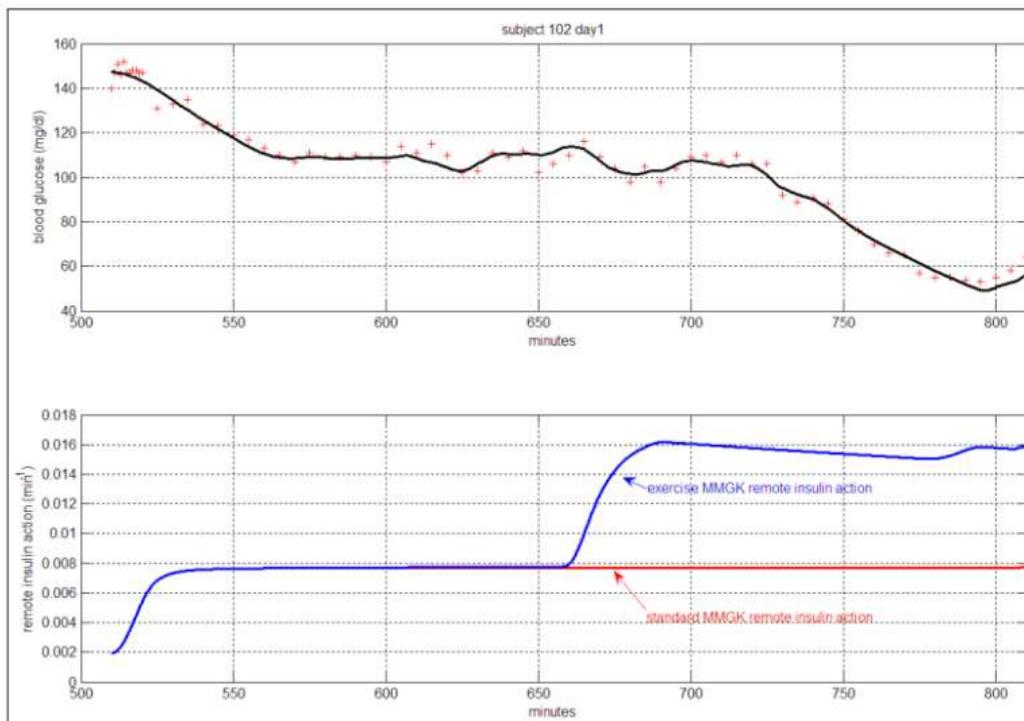


Figura 4.2 : Esempio di fit del modello (pannello superiore) e andamento dell'azione insulinica remota (pannello inferiore) stimata dal modello standard e dal modello dell'esercizio proposto (adattata da [ref]).

La conclusione tratta dal gruppo di ricerca che ha prodotto il modello matematico e lo ha testato sui pazienti individua nella frequenza cardiaca un ottimo parametro surrogato per quantificare l'effetto dell'affaticamento sul metabolismo del glucosio. Questa scoperta ha aperto una nuova strada agli algoritmi di controllo in catena chiusa per permettere di mantenere uno stato euglicemico più stabile durante i pasti, il riposo notturno e durante l'esercizio fisico, riuscendo in tal modo a risolvere i principali problemi legati ai disturbi metabolici che si verificano in vivo.

4.2 Modello Romeres

Come esposto nel capitolo introduttivo, gli effetti dell'esercizio fisico sul tasso di scomparsa del glucosio (R_d) nel corpo si manifestano sia attraverso processi insulino-indipendenti (IIRd) che insulino-dipendenti (IDRd). Riuscire a quantificare tali meccanismi permetterebbe un miglioramento della qualità di vita e della comprensione fisiologica della regolazione del glucosio. importante ricordare che il percorso l'insulino-dipendente di smaltimento del glucosio rimane attivo durante l'esercizio.

L'obiettivo di recenti ricerche è la creazione di un modello matematico che sia in grado di separare e quantificare gli effetti dell'esercizio fisico sull'utilizzo del glucosio insulino-dipendente e indipendente. Proprio a questo scopo il gruppo di ricerca guidato da Romeres utilizzò tre viste in cui sono state mantenute costanti le concentrazioni di glucosio e insulina a livelli normali o elevati. L'uso di un tracciante isotopico del glucosio durante il clamp, ha reso possibile una stima della velocità di scomparsa della molecola in maniera indipendente dal modello.

4.2.1 Dati

I dati sono stati registrati su sei pazienti affetti da T1DM (età media 28.7 ± 7.1 , massa magra: 56.2 ± 7.9 , bmi (body mass index): 28.3 ± 4.8 , V_{O2max} : 28.7 ± 10.4 means \pm SD) e da sei pazienti senza diabete (età: 28.2 ± 10.4 yr, massa magra: 55.0 ± 10.8 , BDI (body mass index): 23.6 ± 2.3 , V_{O2max} : 36.6 ± 7.0 means \pm SD).

Il protocollo utilizzato prevedeva l'uso della tecnica del clamp del glucosio, a diversi livelli di glucosio, diverse velocità di infusione dell'insulina (figura 4.3) ed in tre momenti diversi della giornata, ripetendo le prove seguendo un ordine casuale.

La prima visita (V_1) utilizza un clamp euglicemico (100 mg/dL) con infusione a basso contenuto di insulina (0,25 mU/kg/min).

La seconda visita (V_2) utilizza un clamp euglicemico (100 mg/dL) con infusione ad alto contenuto di insulina (0,75 mU/kg/min).

La terza visita (V_3) utilizza un clamp iperglicemico (180 mg/dl) con infusione a basso contenuto di insulina (0,25 mU/kg/min).

Le concentrazioni di insulina nella visita V_3 e nella V_2 erano paragonabili. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla mancanza di infusione di somatostatina, la quale assenza, durante la fase iperglicemica, potrebbe aver stimolato la secrezione di insulina endogena negli individui sani. Per fare in modo di rilevare dati non contaminati da attività precedenti a quelle desiderate, l'inizio della procedura di clamp avviene due ore prima dell'inizio della sessione di esercizio aerobico della durata di 60 minuti.

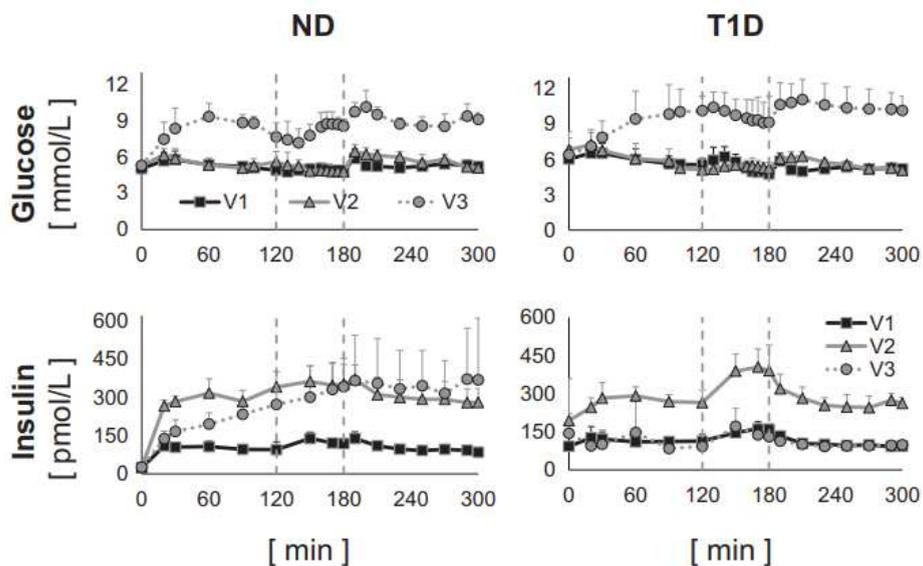


Figura 4.3: concentrazioni di glucosio plasmatico (in alto) e insulina (in basso) misurate durante visita 1 (V_1 , linea continua nera con quadrati), visita 2 (V_2 , linea continua grigia con triangoli) e visita 3 (V_3 , grigio tratteggiato linea con cerchi) nei soggetti non diabetici (ND, a sinistra) e affetti da diabete di tipo 1 (T1D, a destra), media \pm deviazione standard dei sei soggetti ND. (adattata da [ref])

Grazie ai dati raccolti è stato possibile effettuare una stima virtuale indipendente dal modello del tasso totale di comparsa del glucosio, $R_{a,tot}$, evitando quindi di tenere conto di entrambe le componenti esogene ed endogene nel processo. E' stato comunque possibile calcolare i due contributi separatamente sottraendo la velocità

di infusione di glucosio esogeno (GIR) da $R_{a,tot}$ per ottenere la produzione endogena; il tasso di scomparsa del glucosio R_d è stato ottenuto dall'equazione del bilancio di massa.

4.2.2 Modelli

Per descrivere attraverso un modello matematico la variazione e la scomparsa del glucosio durante l'attività fisica bisogna studiare il modello minimo della cinetica del glucosio tracciante. Essendo le variazioni del glucosio, misurate durante il clamp, limitate è possibile approssimare la cinetica ad una descrizione a compartimento singolo.

$$\dot{Q}(t) = - (p_1 \cdot X(t)) \cdot Q(t) + EGP(t) + GIR(t) \quad Q(0) = G_b V_g \quad (4.5)$$

$$\dot{X}(t) = - (p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_I(t) \cdot I(t)) \quad X(0) = X_0 \quad (4.6)$$

$$G_{tot} = Q(t)/V_g \quad (4.7)$$

A differenza dei modelli precedentemente esposti, quello Romeres non lavora sulla concentrazione glucidica ma sulla massa totale di glucosio individuata dal termine $Q(t)$. $G_{tot}(t)$ indica la concentrazione plasmatica totale di glucosio, G_b il suo valore basale, mentre $X(t)$ l'azione dell'insulina sullo smaltimento del glucosio e X_0 il suo valore a $t = 0$. $I(t)$, come in precedenza, si riferisce alla concentrazione di insulina e S_I è la sensibilità all'insulina nella rimozione del glucosio. V_b il volume di distribuzione, ovvero com'è distribuito il glucosio nel corpo, del glucosio, è l'efficacia del glucosio in assenza di insulina e normalizzata la volume di distribuzione, è la costante di velocità dell'azione dell'insulina su .

EGP, I e GIR sono considerate funzioni forzanti, ovvero parametri noti e non soggetti a errore nel contesto del modello.

In contrasto con quanto studiato da Avogaro [13], il quale non era in grado di ricavare il valore della produzione endogena di glucosio basale () dai dati del modello, ora questa informazione è disponibile grazie a stime indipendenti.

Negli individui non diabetici il parametro, potrebbe essere calcolato dal vincolo di stato stazionario, riducendo così il numero di parametri non noti e da stimare R_d :

$$p_1 = \frac{EGP_b}{G_b \cdot V_g} - S_I \cdot I_b \quad (4.8)$$

4.2.2.1 sviluppo del modello

Per ottenere il modello più performante sono stati testati sei diversi tipi di modelli caratterizzati da una complessità crescente. Il fattore comune è la descrizione di R_d nella fase pre-esercizio, ovvero i primi 120 minuti.

$$R_d(t) = (p_1 + X(t)) \cdot Q(t) \quad (4.9)$$

I parametri p_1 , $X(t)$ e $Q(t)$ vengono definiti in modo appropriato per ogni modello specifico utilizzato nella ricerca. Inoltre, i modelli possono suddividere la previsione della velocità di smaltimento del glucosio (R_d) in due componenti: uno che è indipendente dall'insulina (IIRd) e uno che dipende dall'insulina (IDRd). Questa suddivisione aiuta a comprendere meglio come l'insulina e l'esercizio fisico contribuiscano al controllo del glucosio nel sangue.

Modello uno: mira a determinare se l'esercizio fisico ha un effetto sul tasso di scomparsa del glucosio che non dipende dall'insulina (IIRd). Questa verifica permette di supporre che l'effetto, se presente, sia immediato e proporzionale all'intensità dell'esercizio. Il parametro p_1 , calcolato come indicato in precedenza, si evolve con la seguente legge:

$$p_{1ext} = p_1 \cdot (1 + p_5 \cdot E(t)) \quad (4.10)$$

in questa nuova relazione p_5 quantifica l'effetto insulino-indipendente ed $E(t)$ descrive un segnale ad onda quadra pari ad 1 solamente durante lo svolgimento

dell'esercizio, mentre risulta nullo altrove. Grazie a tale accorgimento è possibile individuare l'inizio e la durata dell'esercizio.

L'andamento temporale dell'effetto dell'esercizio (indicato come $E(t)$) è stato modellato in due modi:

- utilizzando un segnale a onda quadra, il quale vale 1 durante l'esercizio e 0 al di fuori di esso. Per ottenere un segnale continuo, è stato poi applicato un filtro passa-basso del primo ordine con una costante di tempo di 1 minuto. Questo significa che il cambiamento nell'effetto dell'esercizio è rappresentato in modo graduale nel tempo.
- $E(t)$ aumenta linearmente dall'inizio dell'esercizio ($t = 120$ minuti) fino ad un istante successivo specifico: $120 \text{ minuti} + p_7$. Con p_7 scelto appositamente per valutare il tempo necessario per raggiungere l'intensità desiderata dell'esercizio. Dopo aver raggiunto questo livello, l'effetto dell'esercizio rimane costante ed è uguale ad 1 fino alla fine dell'attività.

Modello due : verifica l'esistenza di un effetto dell'esercizio fisico sulla modulazione della velocità di scomparsa del glucosio dovuta al processo insulina dipendente IDRd. Si ipotizza che l'esercizio fisico possa avere un effetto immediato e che questo effetto dipenda dalla quantità di esercizio svolto. Come ipotizzato nel modello uno, anche questo modello suppone che l'effetto sia immediato e proporzionale all'entità dell'esercizio. Le modifiche al modello base iniziano dall'equazione (1), dove il parametro S_I viene sostituito con la variabile $S_{I_{ext}}$ e $X(t)$ con $X_{ext}(t)$ che si evolvono secondo le leggi :

$$S_{I_{ext}} = S_I(1 + p_6 \cdot E(t)) \quad (4.11)$$

$$\dot{X}_{ex}(t) = -p_2 \cdot X_{ex}(t) + p_2 \cdot S_{I_{ext}} \cdot I(t), \quad X(0) = S_{I_{ext}} I_b \quad (4.12)$$

In questo frangente p_6 quantifica l'effetto insulino-dipendente dell'attività fisica sulla velocità di scomparsa del glucosio.

Modello tre : come il modello due valuta l'esistenza dell'effetto insulino-dipendente dell'esercizio sul tasso di scomparsa del glucosio (IDRd), modulando S_I , ma con l'introduzione di un termine di ritardo:

$$S_{I_{ext}} = S_I(1 + p_6 \cdot E_a(t)) \quad (4.13)$$

con $E_a(t)$ segnale ritardato rispetto a $E(t)$ per effetto di una costante di velocità dell'azione insulino-dipendente (p_4) :

$$\dot{E}_a(t) = -p_4 \cdot E_a(t) + p_4 \cdot E(t) \quad (4.14)$$

Modello quattro : unisce l'effetto insulino-indipendente del modello uno con l'azione immediata dell'esercizio sull' IDRd del modello 2.

Modello cinque : presuppone che l'attività fisica abbia un effetto immediato sull'IIRd e ritardato sull'IDRd.

Modello sei : suppone che l'attività fisica abbia un effetto ritardato sull'IIRd e immediato sull'IDRd. In questo caso si ha:

$$p_{1_{ext}} = p_1 \cdot (1 + p_5 \cdot E(t)) \quad (4.15.1)$$

$$S_{I_{ext}} = S_I \cdot (1 + p_6 \cdot E(t)) \quad (4.15.2)$$

4.2.2.2 identificazione del modello

I modelli appena descritti, utili per analizzare la concentrazione di glucosio nel plasma, sono stati identificati utilizzando un metodo chiamato MAP (Maximum a Posteriori) per migliorare la precisione della stima dei parametri. Prima di condurre l'analisi si è verificato che ciascun modello poteva essere identificato in modo univoco dai dati disponibili.

La concentrazione di insulina, EGP , GIR e $E(t)$ sono funzioni forzanti note e per tale ragione vengono considerate prive di errori. Gli errori di misura, invece, sono trattati come indipendenti, gaussiani, di media zero e coefficiente di variazione costante ed uguale al 2%.

Il procedimento di determinazione dei parametri dei modelli avviene in due passaggi. Inizialmente si effettua la stima dei parametri V_g , p_2 e S_I (anche p_1 nei pazienti TD1) nella fase di pre-esercizio ($t \in [0, 120]$). Da tali stime risulta che V_g e p_2 sono simili tra di loro nelle tre (V_1, V_2, V_3) mentre S_I (e p_1 nei TD1) risultano diversi. Pertanto l'identificazione è stata ripetuta simultaneamente sui dati delle tre viste, mantenendo V_g e p_2 costanti, ma considerando la possibilità di variazione su S_I (e p_1 nei TD1).

Nel secondo passaggio si applica il metodo MAP per stimare l'intero set di parametri. I dati vengono misurati prima, durante e dopo l'esercizio. A questi dati vengono aggiunte le stime del soggetto e la matrice di covarianza dei parametri ottenuti nel primo passaggio.

Inoltre è stato stabilito che p_5 e p_6 potessero variare nelle tre viste per riuscire a tener conto della variazione metabolica.

4.2.2.3 selezione del modello

Le prestazioni del modello sono state confrontate sulla base di criteri standard:

- la capacità di descrivere i dati (attraverso WRRS, somma dei quadrati dei residui pesati).
- la precisione delle stime dei parametri (coefficiente di variazione CV), una buona precisione è data dal $CV < 50\%$
- la plausibilità fisiologica dei parametri del modello

Dopo aver valutato i modelli in base a questi criteri, è stato selezionato il modello che meglio si adatta ai dati e che fornisce stime precise. Per selezionare il miglior modello è stato utilizzato il criterio di informazione Bayesiana (BIC). Il BIC è un indicatore che tiene conto sia della capacità del modello di adattarsi ai dati che della

sua complessità. Il modello con il valore più basso di BIC è stato considerato il migliore.

4.2.2.4 validazione del modello

Il profilo di R_d può essere derivato dai modelli menzionati in precedenza come:

$$Rd(t) = (p_{1ex} + X_{ex}(t)) \cdot Q(t) \quad (4.16)$$

dove p_{1ex} indica l'efficacia dello smaltimento del glucosio modulato dall'esercizio fisico e X_{ex} l'azione dell'insulina. I modelli possono separare la predizione di $R_d(t)$ nelle sue due componenti IIRd e IDRd:

$$IIRd(t) = p_{1ex} \cdot Q(t) \quad (4.17)$$

$$IDRd(t) = X_{ex}(t) \cdot Q(t) \quad (4.18)$$

Da questa equazione si deduce che se il livello di insulina fosse zero, anche X_{ex} sarebbe zero e $R_d(t)$ si ridurrebbe all'equazione 4.17. Attraverso questo modello è possibile valutare e stimare il tasso di scomparsa insulino- dipendente ed indipendente mantenendo costanti la GIR (tasso di infusione di glucosio) e la concentrazione di glucosio e insulina. L'effetto dell'esercizio fisico (EE) su IIRd e IDRd è stato calcolato dal seguente rapporto:

$$EE_{IIRd} = \frac{AUC[IIRd - IIRd_{rest}]}{AUC[IIRd_{rest}]} \% \quad (4.19)$$

$$EE_{IDRd} = \frac{AUC[IDRd - IDRd_{rest}]}{AUC[IDRd_{rest}]} \% \quad (4.20)$$

dove AUC è una funzione che misura l'area sotto la curva.

4.2.3 Risultati

I modelli uno, due e tre sono risultati i peggiori per quanto riguarda la capacità di fit dei dati, mostrando i valori più elevati di WRSS e residui non casuali, (risultati che implicano una minore capacità di adattamento ai dati). Da questi risultati si conclude che l'ipotesi che l'esercizio fisico abbia un effetto solo su uno dei due componenti

della R_d non è supportata dai dati. Questa considerazione ha portato a pensare che l'esercizio aumenti contemporaneamente i tassi di scomparsa sia insulino dipendenti che indipendenti.

A conferma di questa conclusione è stato rilevato un miglior fit da parte del modello numero quattro che considerando sia l'effetto sull'IIRd che sull>IDRd, permette di individuare miglioramenti del WRSS e migliori CV maggiore rispetto ai primi tre modelli. Esiste tuttavia anche per questo modello un margine di miglioramento, dovuto all'assenza della considerazione dell'effetto prolungato dell'esercizio anche dopo la fine dell'attività fisica.

Il modello sei non migliora rispetto al 4, sia nei soggetti sani che nei soggetti TD1.

Utilizzando il criterio BIC si seleziona come miglior modello in numero 5; la scelta è giustificata dal fatto che quest'ultimo possiede il WRSS più basso tra i sei, con $P < 0.05$, e con un $CV < 50\%$, indicatori di una precisione più elevata. I residui pesati ottenuti con il modello cinque nei pazienti TD1 sono riportati in figura 4.4.

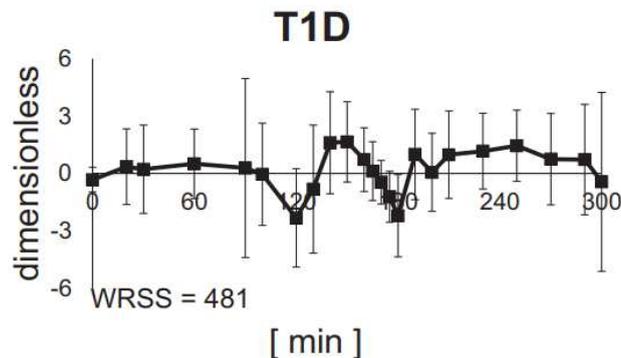


Figura 4.4 : Residui pesati medi ottenuti con il modello cinque. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard (adattata da [ref]).

I parametri utilizzati per selezionare il miglior modello sono riportati nella tabella 4.4 seguente:

Model No.	Residual Randomness	WRSS (Means \pm SD)	Mean CV, %	BIC (Means \pm SD)	No. of Parameters
1	no	1,088 \pm 582	13	1,129 \pm 589	11
2	no	1,063 \pm 644	16	1,104 \pm 649	11
3	no	1,124 \pm 667	14	1,169 \pm 673	12
4	yes	593 \pm 477	31	645 \pm 483	14
5	yes	481 \pm 376	29	541 \pm 382	16
6	yes	591 \pm 472	27	647 \pm 478	15

Tabella 4.4: Confronto dei modelli nel diabete di tipo 1 (T1D).

Gli andamenti temporali del tasso di scomparsa predetti dal modello cinque erano anche in ottimo accordo con le stime modello-indipendenti (Figura 4.5)

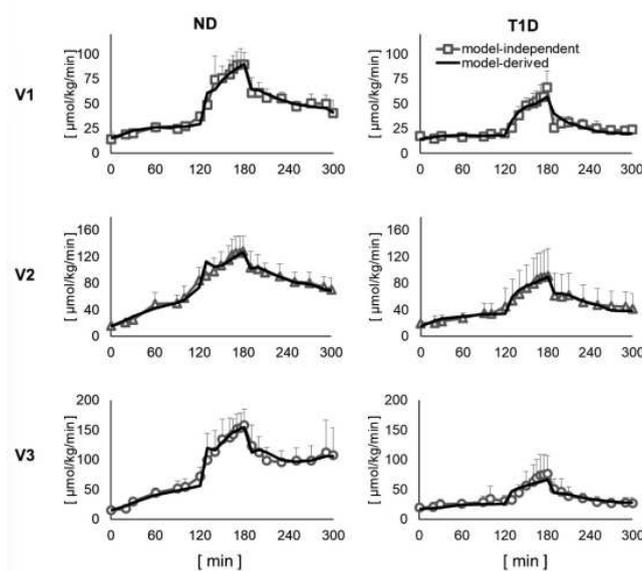


Figura 4.5 : Confronto tra il tasso di scomparsa del glucosio indipendente dal modello e derivato dal modello nelle tre viste nei soggetti ND a sx e nei soggetti TD1 a destra. (adattata da [ref])

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Come è noto l'esercizio fisico risulta molto importante per il miglioramento del tenore di vita di una persona, entrando a far parte della quotidianità di una porzione ingente della popolazione. Riuscire a sviluppare controllori matematici per i futuri pancreas artificiali capaci di tutelare la salute dei soggetti affetti da diabete, anche in condizioni di sforzo fisico, rappresenta certamente una sfida molto importante.

La presente tesi si è interessata di studiare nei dettagli i modelli matematici che simulano e replicano l'influenza dell'attività fisica sulla regolazione del glucosio.

Entrando nel particolare viene gettata luce sulle alterazioni metaboliche che avvengono durante sessioni di attività prolungata e che determinano l'aumento dell'insulino-sensibilità. Inoltre, questa ricerca ha sottolineato l'importanza dell'adattamento dei modelli matematici alle specifiche condizioni e alle caratteristiche individuali dei pazienti.

Grazie a questi studi è stato possibile creare dei modelli che permettessero alle persone diabetiche di svolgere una vita senza complicazioni, limitando i rischi anche in situazioni di stress fisico, come l'esercizio o l'assunzione di cibo.

Infine, i modelli studiati offrono una solida base per futuri studi e future ricerche in questo campo. L'unione di studi fisici e matematici uniti alle conoscenze mediche possono contribuire al miglioramento della comprensione dei processi di regolazione del glucosio e portare a progressi significativi nella gestione del diabete.

In conclusione la ricerca in questo campo rimane fondamentale per il benessere delle persone affette da questa malattia e per la promozione di uno stile di vita sano attraverso l'attività fisica.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia#:~:text=In%20Italia%2C%20in%20base%20ai,lento%20aumento%20negli%20ultimi%20anni.>
- [2] A. Guyton, J. Hall, “Fisiologia Medica”, EdiSES, Napoli, 2002.
- [3] C.Cobelli, R. Bonadonna, “Bioingegneria dei sistemi metabolici” Pàtron editore, Bologna, 1998.
- [4] M. Giovanni, Nelson, “trattato di pediatria”, XVI edizione
- [5] <https://www.diabete.com/che-cosa-e-il-diabete/>
- [6] <https://www.epicentro.iss.it/igea/diabete>
- [7] Alessandro Visca, medico e paziente, “Diabete nel mondo, uno scenario in evoluzione”, 2021
- [8] Daniela Bruttomesso, Simone Del Favero, Federico Boscari, Silvia Galasso, Angelo Avogaro, Claudio Cobelli, “il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova”, <https://www.ildiabeteonline.it/il-pancreas-artificiale-una-grande-idea-messa-all-a-prova#:~:text=L'attuale%20modello%20di%20pancreas,che%20decide%20la%20d%20ose%20da>
- [9] Attività fisica, informazioni generali, Istituto Superiore di Sanità, https://www.epicentro.iss.it/attivita_fisica
- [10] Gribaudo, “come funziona il corpo umano”
- [11] Richard N. Bergman, “origins and history of the minimal Model of Glucose Regulation”
- [12] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev e Claudio Cobelli, “The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator”
- [13] Avogaro A, Vicini P, Valerio A, Caumo A, Cobelli C. The hot but not the cold minimal model allows precise assessment of insulin sensitivity in NIDDM subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab 270: E532– E540, 1996
- [14] Exercise effect on insulin-dependent and insulin-independent glucose utilization in healthy individuals and individuals with type 1 diabetes: a modeling study Davide Romeres,¹ Michele Schiavon,¹ Ananda Basu,² Claudio Cobelli,³ Rita Basu,² and Chiara Dalla Man¹