



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

TESI DI LAUREA

Modellizzazione e analisi del meccanismo di regolazione della glicemia

Laureando:

Canderle Filippo

Relatore:

Chiar.mo Prof. Ferrante Augusto

A.A. 2021-2022

*Ai miei genitori e a Michele,
a Serena,
ai miei Amici.
Grazie.*

Indice

1	Fisiologia del sistema biologico	7
1.1	Introduzione	7
1.2	Azione dell'insulina	7
1.3	Azione delle cellule β	8
1.4	Azione del glucagone	8
1.5	Modifiche metaboliche indotte dal digiuno	9
2	Modellizzazione Matematica	11
2.1	Modelli lineari Stazionari	11
2.2	Modelli alle Equazioni differenziali	12
2.2.1	Modelli insulina-indipendenti	12
2.2.2	Modelli insulina-dipendenti	15
2.3	Alcune considerazioni	18
2.4	Modello Minimo del Glucosio	19
3	Linearizzazione del Modello Minimo	21
3.1	Alcune Definizioni	21
3.2	Linearizzazione del Modello	22
4	Analisi del Modello	25
4.1	Analisi dei dati clinici	26
4.2	Analisi di input insulinici artificiali	28
4.2.1	Ingressi Standard	29
4.2.2	Ingressi Ad-hoc	31
4.2.3	Ingressi con funzioni crescenti	33
5	Conclusioni	35
A	Dataset clinico	39
B	Funzioni impiegate nella sezione 4.2	41

Sommario

La teoria legata al controllo dei sistemi Biologici è un ambito disciplinare a cavallo tra l'ingegneria Biomedica, la Biologia e la teoria dei controlli che ha avuto un forte impulso negli ultimi 50 anni.

Questi progressi hanno permesso la modellizzazione e l'analisi con sguardo ingegneristico a problemi che potrebbero risultare di esclusivo carattere biologico, con il conseguente sviluppo di tecnologie ad essi associati.

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di dare una breve overview su uno dei meccanismi biologici più largamente studiati in questo settore di ricerca: il meccanismo di regolazione del livello glicemico nel sangue.

Si partirà con una descrizione sulla biochimica e la fisiologia alla base di questo meccanismo, per poi passare subito alla sua modellizzazione matematica e la sua linearizzazione nell'intorno dei punti di lavoro. Seguiranno alcune semplici simulazioni, con l'ausilio del software MATLAB®[®], da cui si potranno evincere e commentare alcune conclusioni.

Abstract

The theory of control for biological systems is an interdisciplinary field between Biomedical Engineering, Biology and the control theory that has had a strong development in the last 50 years.

These advances have allowed to apply an engineering point of view to modeling and analysis of biological problems.

This work aims to give a brief overview of one of the most widely studied biological mechanisms in this research area: The glucose regulation mechanism. We will start with a description of the biochemistry and physiology behind this mechanism, and then immediately move on to its mathematical modeling and its linearization around the working points. A few simple simulations will follow, with the help of MATLAB® software, from which we can draw some conclusions.

Capitolo 1

Fisiologia del sistema biologico

1.1 Introduzione

La concentrazione del glucosio disciolto nel sangue è sottoposta a un controllo costante da parte del fegato, in un range compreso tra i 60 e i 100 mg/100mL di sangue.

Quando questa concentrazione scende sotto i valori normali, si iniziano ad avvertire svariati sintomi:

- 50 mg/100 mL: fame, rilascio di glucagone, adrenalina e cortisolo, sudore e tremori.
- 30 mg/100 mL: letargia, convulsioni, coma.
- 10 mg/100mL: danni permanenti al cervello, cui segue la morte in mancanza di immediati trattamenti.

Per i motivi sovraelencati, mantenere costante la quantità di glucosio è una necessità fondamentale. Per perseguire lo scopo l'evoluzione ha predisposto una fine regolazione basata sull'azione degli ormoni insulina, glucagone, cortisolo e adrenalina. In particolare:

- L'insulina segnala che la quantità di glucosio è più *alta* della norma.
- Il glucagone segnala che la quantità di glucosio è più *bassa* della norma.

1.2 Azione dell'insulina

L'insulina agisce sui recettori di membrana, stimolando l'assorbimento di glucosio da parte del tessuto muscolare e adiposo. Nel tessuto adiposo il glucosio raccolto viene convertito in glucosio 6-fosfato.

Simultaneamente nel fegato viene attivata la glicogeno sintasi e inattivata la glicogeno fosforilasi per incanalare la nuova forma del glucosio verso la sintesi del glicogeno, riserva energetica successivamente depositata nel fegato e nel muscolo scheletrico.

In seguito, sempre nel fegato, il glucosio 6-fosfato viene ossidato a Piruvato, il quale viene nuovamente ossidato ad acetil-CoA, che viene parzialmente impiegata per la sintesi di acidi grassi, poi esportati nel tessuto adiposo come triacilgliceroli e immagazzinati come riserva energetica.[Figura 1]

In riepilogo, l'insulina segnala la presenza di glucosio in eccesso nel sangue e ne favorisce la conversione in glicogeno e triacilgliceroli.

1.3 Azione delle cellule β

Il rilascio degli ormoni insulina e glucagone è regolato dalla concentrazione del glucosio nel sangue trasportato al pancreas. In particolare, gli ormoni insulina, glucagone e somatostatina sono prodotti da cellule pancreatiche, le Isole di Langerhans, che si suddividono in almeno 5 tipi cellulari, tra cui i principali sono:

- cellule β per insulina.
- cellule α per glucagone.

Quando la concentrazione di glucosio aumenta, il suo trasportatore GLUT2 lo convoglia nelle cellule β che stimola, per effetto di una serie di passaggi intermedi¹, il rilascio di insulina. Il cervello, attraverso il sistema parasimpatico e simpatico regola rilascio e inibizione di questo ormone. In particolare, un meccanismo di inibizione retroattiva ne limita il rilascio e mantiene la concentrazione di glucosio praticamente costante nel tempo.

1.4 Azione del glucagone

Nel momento in cui dovesse verificarsi un abbassamento della concentrazione di glucosio, in azione antagonista all'insulina, agisce il glucagone. Questo determina un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue attraverso diverse strategie:

Stimola la demolizione del glicogeno accumulato nel fegato attivando l'enzima glicogeno fosforilasi e inattivando la glicogeno sintasi. Sempre nel fegato blocca inoltre la demolizione del glucosio e ne stimola la sua sintesi attraverso il processo di gluconeogenesi.

Il glucagone inibisce inoltre l'enzima piruvato chinasi, bloccando la conversione in piruvato² e favorendo per l'appunto la gluconeogenesi.

L'ormone agisce inoltre sul tessuto adiposo, favorendo la demolizione dei triacilgliceroli attraverso gli enzimi perilipina e lipasi. Questi liberano acidi grassi,

¹I passaggi tecnici sono omessi perchè esulano dagli scopi di questo lavoro.

²Processo presentato nel paragrafo 1.5

impiegabili in prima istanza al posto del glucosio come fonte energetica. Questi processi, lavorando sinergicamente tra loro, favoriscono il ripristino di una normale concentrazione di zucchero nel sangue. [Figura 2]

1.5 Modifiche metaboliche indotte dal digiuno

In caso di digiuni protratti nel tempo, il metabolismo del glucosio si modifica marcatamente e molte delle strategie precedentemente descritte vengono meno. In condizioni normali ciò che accade è che:

- *Due ore* dopo l'ultimo pasto la concentrazione di glucosio è mantenuta costante dal glicogeno epatico e l'azione dei triacilgliceroli è praticamente assente.
- *Quattro ore* dopo l'ultimo pasto l'azione dell'insulina è assente, ed è altamente stimolata l'azione del glucagone e la mobilizzazione dei trigliceridi³ che diventano la nuova fonte energetica per il corpo.

Durante un digiuno prolungato invece, per fornire glucosio, il fegato degrada le proteine presenti nei tessuti. Gli amminoacidi non essenziali contenuti in esse vengono deamminati o transamminati e utilizzati come fonte energetica.

Sempre nel fegato, gli scheletri carboniosi di questi amminoacidi vengono trasformati in piruvato o altri intermedi dell'Acetil-CoA e, assieme al glicerolo fornito dai trigliceridi, costituiscono il materiale di partenza per la produzione di glucosio nel fegato.

Gli acidi grassi sono quindi ossidati ad Acetil-CoA, ma quando la concentrazione di ossalacetato⁴ diminuisce, l'ingresso dell'Acetil-CoA nel ciclo di Krebs viene inibito e questa si accumula. L'accumulo favorisce la formazione di acetoacetil-CoA e di corpi chetonici, che dopo alcuni giorni di digiuno verranno utilizzati come fonte energetica nel corpo al posto del glucosio.

L'Acetil-CoA è dunque molto importante per la sua duplice funzione: impedisce la propria produzione dal piruvato e indirizza il piruvato a convertirsi in ossalacetato, prima tappa della gluconeogenesi.

I triacilgliceroli presenti nel tessuto adiposo di una persona normopeso sono convertibili in una quantità di Calorie tale da sostenere il metabolismo basale per circa 3 mesi a completo digiuno.

Un individuo molto obeso può invece sostenere il proprio metabolismo basale per oltre un anno completamente a digiuno.

Ovviamente queste assunzioni sono fatte nell'ipotesi di un corretto apporto di vitamine, minerali e amminoacidi glucogenici sufficienti a rimpiazzare quelli gluconeogenici.

³I termini Trigliceridi e Triacilgliceroli sono sinonimi.

⁴Intermedio del ciclo di Krebs, processo metabolico che permette di generare energia dall'ossidazione di Acetil-CoA.

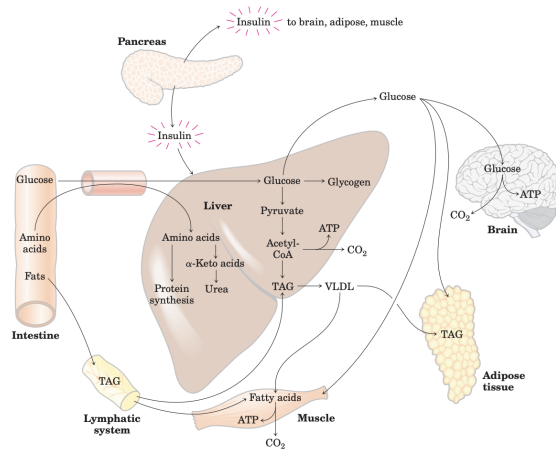


Figure 1: Metabolismo dell'insulina.

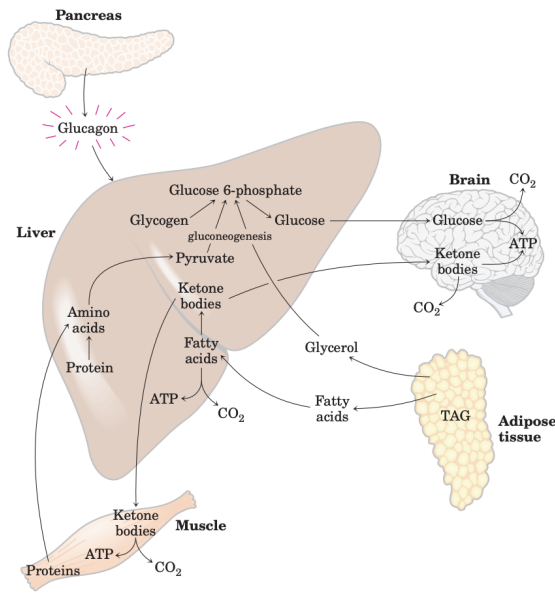


Figure 2: Metabolismo del glucagone.

Capitolo 2

Modellizzazione Matematica

Vogliamo ora ricavare delle equazioni in grado di descrivere il meccanismo di regolazione glicemica.

Nel procedere con la modellizzazione matematica si intende dare delle definizioni preliminari, utili a una chiara lettura di ciò che segue nel capitolo.

Definizione (Modello minimo):

Modello che descrive, su piccola scala, le componenti chiave di un sistema. Viene impiegato il numero minimo di parametri per dare una descrizione sufficientemente accurata della realtà.

Definizione (Modello compartimentale):

Tipologia di modello, spesso impiegato nell'analisi dei sistemi biologici, in cui l'organismo viene suddiviso in parti tra loro comunicanti dette compartimenti.

Nel seguito si esporranno alcuni approcci, di crescente precisione, alla modellizzazione del sistema di rilascio del glucosio.

Si concluderà il capitolo con un modello, il "Modello minimo del glucosio", proposto da Cobelli e Bergman, e ampiamente accettato dagli esperti del settore.

2.1 Modelli lineari Stazionari

La ricerca sui modelli in grado di descrivere le componenti chiave del sistema in esame è storicamente partita prendendo in considerazione dei sistemi in regime stazionario.

In particolare, lo studio di Insel et al.[3] fu il primo a dimostrare che un sistema tri-compartimentale era sufficiente per descrivere la cinetica di base del sistema glucosio attraverso equazioni lineari.

Studi incrociati di modelli allo stato stazionario potrebbero essere molto infor-

mativi, ma anche molto complessi in termini di protocolli e modelli richiesti. Per questo motivo, dopo pochi anni questi sono stati scartati per lasciare spazio ai sistemi dinamici.

Esiste infatti la possibilità di sfruttare il ricco contenuto informativo di una perturbazione dinamica del glucosio, facendo uso di due test molto impiegati in clinica:

-IVGTT : intravenous glucose tolerance test

-OGTT : oral glucose tolerance test

E introducendo conseguentemente dei sistemi dinamici alle equazioni differenziali.

È possibile così derivare una misura dei punti chiave di controllo del sistema di regolazione del glucosio, come la sensibilità all'insulina, ovvero la capacità dell'insulina di controllare la produzione e l'utilizzo del glucosio, semplicemente sfruttando il contenuto informativo del glucosio plasmatico misurato e le concentrazioni di insulina dopo la perturbazione indotta.

Dunque, anche se l'iniziale apporto dei modelli non dinamici ha dato un grosso contributo in questo *field* della ricerca, la descrizione lineare e steady state si è successivamente dimostrata non valida (o comunque poco efficace).

Ciò in un certo senso non sorprende poiché le concentrazioni di glucosio e insulina difficilmente mostrano una piccola variazione durante una perturbazione endovenosa o orale, violando così l'assunto che giustificerebbe la linearizzazione del modello, ovvero che le deviazioni dall'equilibrio di stato stazionario siano sufficientemente piccole.

2.2 Modelli alle Equazioni differenziali

Nell'esposizione dei modelli dinamici, in prima approssimazione sono introdotti alcuni schemi in cui la variazione del livello glicemico nel sangue dipende unicamente dal glucosio (*Modelli insulina-indipendenti*).

Successivamente si procederà con l'indicare alcuni modelli in cui la variazione del livello glicemico ematico dipende anche dall'insulina (*Modelli insulina-dipendenti*) in cui tale parametro, ai fini della modellizzazione, è visto come un ingresso aggiuntivo ai modelli compartimentali.

Nei modelli che seguono si assumerà il parametro p per la produzione di glucosio epatico. Si indicherà invece con $G(0)$ la concentrazione iniziale di glucosio.

2.2.1 Modelli insulina-indipendenti

Modello I

In questo modello si assume che la produzione di glucosio sia costante, e che si distribuisca in un'unica funzione lineare della concentrazione di glucosio pla-

smatico.

Il parametro k_1 in questo modello rappresenta il classico termine diagnostico di scomparsa del glucosio KG, ottenuto da un diagramma semilogaritmico della cinetica di scomparsa del glucosio.

Il successo di questo modello è quindi correlato all'accettabilità del KG come misura del tasso di scomparsa del glucosio, alla facile interpretabilità e semplicità della sua risoluzione.

Il modello monocompartimentale si basa sull'equazione:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_1 G(t) + p_2 \quad (2.1)$$

Posti ora i parametri e la condizione iniziale:

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

Si trova l'equazione:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_1 G(t) + p \quad (2.2)$$

Modello II

Questo modello è identico al modello I, tranne per il fatto che l'utilizzo del glucosio è un processo saturabile che obbedisce alla cinetica di Michaelis-Menten e dipende dalla concentrazione di glucosio plasmatico.

Si dunque hanno alcune piccole raffinazioni che ne migliorano l'aderenza alla realtà rispetto al precedente.

Il modello continua ad essere monocompartimentale, ed è descritto da:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \frac{p_1 G(t)}{p_2 + G(t)} + p_3 \quad (2.3)$$

Posti ora i parametri e la condizione iniziale:

$$\begin{aligned} p_1 &= -V_m/V \\ p_2 &= k_m \\ p_3 &= p \\ p_4 &= G(0) \end{aligned}$$

Si trova l'equazione:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \frac{-V_m G(t)}{k_m + G(t)} + p \quad (2.4)$$

Per completezza di esposizione si vuole fare un breve rimando all'equazione che esprime la cinetica di Michealis-Menten, regolata dalla relazione:

$$V = \frac{k_2 [E]_0 [S]}{k_m + [S]} \quad (2.5)$$

Si ponga l'attenzione sulla somiglianza tra la struttura delle due equazioni. In entrambe le relazioni il termine k_m rappresenta la Costante di Michealis-Menten, Il valore V_m la velocità massima di reazione secondo la cinetica M-M, mentre V la velocità di formazione del prodotto con la concentrazione del substrato $[S]$ (Che nel caso preso in esame nel presente lavoro sarà il glucosio).

Modello III

Il terzo modello presuppone una distribuzione del glucosio a due compartimenti. La scomparsa da entrambi i compartimenti dipende linearmente dalla concentrazione di glucosio in quel compartimento. La produzione di glucosio è costante. La distribuzione multicompartmentale del glucosio è suggerita perchè permette di gestire con un compartimento separato la produzione di glucosio epatico p come si vedrà nelle Figure a seguito di questo paragrafo. Le equazioni che regolano il modello sono:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_1 G(t) + p_2 X(t) + p_3 \quad (2.6)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = G(t) + p_4 X(t) \quad (2.7)$$

Posti ora i parametri e la condizione iniziale:

$$\begin{aligned} p_1 &= -(k_1 + k_3) \\ p_2 &= k_1 k_2 \\ p_3 &= p \\ p_4 &= -(k_2 + k_4) \\ p_5 &= G(0) \\ X &= G_2 / k_1 \end{aligned}$$

Si trovano:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(k_1 + k_3)G(t) + k_1 k_2 G_2(t) + p \quad (2.8)$$

$$\frac{d\left(\frac{G_2(t)}{k_1}\right)}{dt} = G(t) - (k_2 + k_4) \frac{G_2(t)}{k_1} \quad (2.9)$$

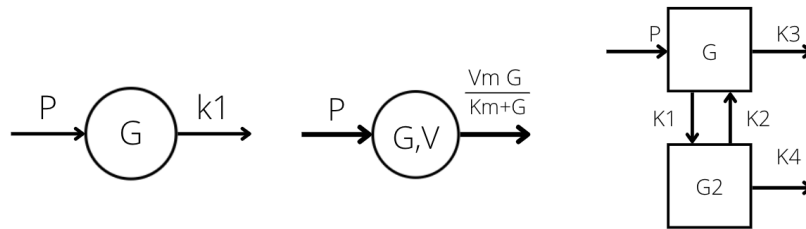


Figure 3: Struttura dei modelli insulina-indipendenti appena presentati. Nell'ordine di presentazione, da sinistra verso destra.

Nei modelli insulina indipendenti presi in analisi si osserva che:

-Il livello di complessità, in termini di numero di parametri impiegati, è crescente.

-I modelli I e III sono composti da equazioni differenziali lineari, mentre il modello II non è lineare.

-I valori di k rappresentano il tasso di ricambio (min^{-1}), Il valore di p rappresenta, come sottolineato prima, la produzione epatica di glucosio. La condizione iniziale posta nelle equazioni differenziali rappresenta la concentrazione iniziale di glucosio, assumendo l'assenza di dinamica di mescolamento.

2.2.2 Modelli insulina-dipendenti

Modello IV

La scomparsa del glucosio in questo modello dipende linearmente sia dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio che di insulina. Il glucosio si distribuisce in un unico compartimento e la produzione è assunta costante.

Da questo modello in poi l'azione dell'insulina $I(t)$ sarà modellizzata come un ingresso aggiuntivo al sistema.

L'equazione del modello è:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_1 G(t) + p_2 I(t) + p_3 \quad (2.10)$$

Ora, posti:

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

Si trova:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_1 G(t) - k_2 I(t) + p \quad (2.11)$$

Modello V

In questo modello la produzione di insulina e quella di glucosio epatico avvengono in due compartimenti separati tra loro. Successivamente l'azione del sistema "insulinico" agisce su quello "plasmatico" andando a modificare l'azione originale del glucosio epatico.

Il compartimento I' aumenta la scomparsa di glucosio in modo lineare e indipendente. Anche il glucosio accelera anche la propria scomparsa indipendentemente dall'insulina e la produzione di glucosio è costante.

Le equazioni del modello sono:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_1 G(t) + p_2 I(t) + p_3 \quad (2.12)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = p_4 X(t) + I(t) \quad (2.13)$$

Ove, posti:

$$\begin{aligned} p_1 &= -k_1 \\ p_2 &= -k_2 k_4 \\ p_3 &= p \\ p_4 &= -k_3 \\ p_5 &= G(0) \\ X &= I' / k_2 \end{aligned}$$

Ne risulta:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_1 G(t) - k_2 k_4 I(t) + p \quad (2.14)$$

$$\frac{d\left(\frac{I'(t)}{k_2}\right)}{dt} = -k_3 \frac{I'(t)}{k_2} + I(t) \quad (2.15)$$

Modello VI

La produzione epatica di glucosio e la sua inibizione da parte dell'insulina sono rappresentate in modo esplicito.

In questo sistema non lineare, le equazioni risultano:

$$\frac{dG(t)}{dt} = (p_1 + p_2 X(t))G(t) + \frac{p_3}{1 + p_4 X(t)} \quad (2.16)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = p_5 X(t) + I(t) \quad (2.17)$$

Introdotti i parametri:

$$\begin{aligned} p_1 &= -k_1 \\ p_2 &= -k_2 k_4 \\ p_3 &= p / k_5 \\ p_4 &= k_2 / k_5 \\ p_5 &= -k_3 \\ p_6 &= G(0) \\ X &= I' / k_2 \end{aligned}$$

Si trovano le relazioni:

$$\frac{dG(t)}{dt} = (-k_1 - k_4 I')G(t) + \frac{p/k_5}{1 + k_2/k_5 \frac{I'}{k_2}} \quad (2.18)$$

$$\frac{d\left(\frac{I'}{k_2}\right)}{dt} = -k_3 \frac{I'}{k_2} + I(t) \quad (2.19)$$

Modello VII

In questo modello, il tasso di variazione del glucosio è compreso tra il bilancio glicemico epatico netto, B (che può assumere valori positivi (produzione) o negativi (assorbimento)) e la scomparsa del glucosio solo nei tessuti periferici (U_p).

Si può dimostrare che l'equilibrio del glucosio epatico varia con una relazione del tipo:

$$B = B_0 - (k_5 + k_6 I')G \quad (2.20)$$

Mentre per il glucosio possiamo scrivere la simile relazione:

$$U_p = (k_1 + k_4 I')G \quad (2.21)$$

Dove l'insulina accresce la mobilitazione del glucosio plasmatico e di conseguenza la sua scomparsa.

Note queste ipotesi, si può descrivere il modello con le equazioni:

$$\frac{dG(t)}{dt} = (p_1 - X(t))G(t) + p_4 \quad (2.22)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = p_2 X(t) + p_3 I(t) \quad (2.23)$$

Introdotti i parametri:

$$\begin{aligned} p_1 &= -(k_1 + k_5) \\ p_2 &= -k_3 \\ p_3 &= k_2(k_4 + k_6) \\ p_4 &= B_0 \\ p_5 &= G(0) \\ X &= \Gamma(k_4 + k_6) \end{aligned}$$

Dove con $p_4 = B_0$ si intende la produzione di glucosio epatico quando la concentrazione del glucosio è zero.

Posti ora i parametri e l'assunto iniziale, si trovano le relazioni:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(k_1 + k_5 - X(t))G(t) + B_0 \quad (2.24)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -k_3 X(t) + k_2(k_4 + k_6)I(t) \quad (2.25)$$

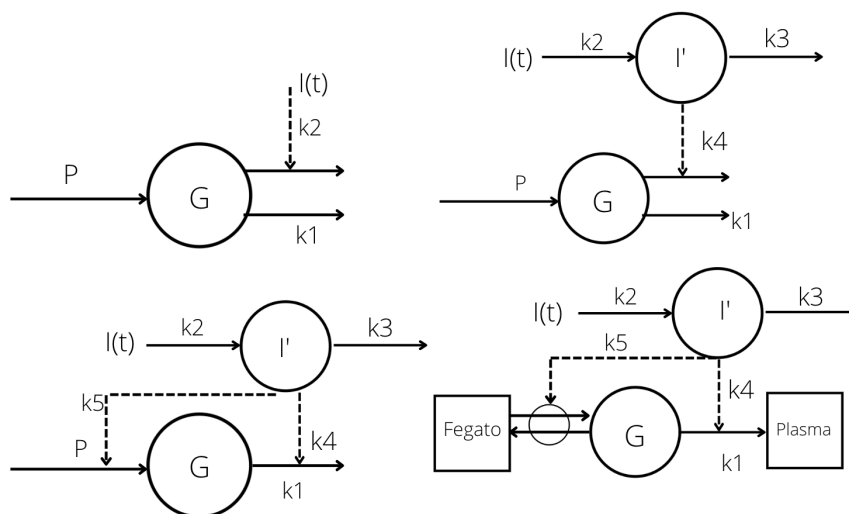


Figure 4: Schemi compartimentali insulino-dipendenti.

Nell'ordine di esposizione, da sinistra verso destra e dall'alto verso il basso.

2.3 Alcune considerazioni

Attraverso una serie di esperimenti lo studio di Bergman et Al.[5] ha cercato di incrociare i modelli e individuare quello maggiormente aderente al reale.

Nella selezione è stata valutata in prima istanza *l'identificabilità* del modello, ossia la possibilità di identificare in modo univoco tutti i parametri incogniti. Questa prima cernita ha permesso di scartare i modelli II e VII, giungendo al set di parametri numerici che segue:

Modello	P1	P2	P3	P4
I	-1.09	8.5		
III	1.87	-1.25	9.21	-1.97
IV	-1.44	9.15	11.30	
V	-6.50	-9.10	5.97	-1.01
VII	-4.90	-9.10	8.96	4.42

Figure 5: Valori dei parametri dei modelli identificabili.

Successivamente si è andati ad analizzare la bontà del fitting dei dati estrapolati dai vari modelli, andando a compararli con veri dati fisiologici. Questo ha permesso di trovare con il Modello VII quello in grado di descrivere meglio la cinetica del glucosio.

Il risultato individuato è in linea con quanto atteso, poichè il settimo sistema include l'inibizione da parte dell'insulina alla produzione di glucosio nel fegato

a differenza di altri modelli che presuppongono (erroneamente) una produzione costante a fronte di livelli elevati di insulina.

Un ulteriore e definitivo raffinamento si può tuttavia fare introducendo quello che rappresenta la naturale conclusione sull'exkursus di modelli appena visti. Si introduce dunque ora, in una sezione ad esso dedicata, il *Modello Minimo del Glucosio*, che sarà oggetto dell'analisi nei prossimi capitoli.

2.4 Modello Minimo del Glucosio

Il modello, insulino-dipendente, descrive la concentrazione plasmatica di glucosio $G(t)$ attraverso i due classici compartimenti già presentati.

Si terranno in considerazione i livelli basali di insulina e glucosio I_b e G_b e si introducono due nuovi parametri:

- Glucose effectiveness S_g che è proporzionale alla differenza tra livello di glucosio basale e glucosio effettivamente misurato. Al verificarsi di $G(t) \geq G_b$ il prodotto $S_g(G_b - G(t))$ diverrà una quantità negativa.
- Insulin Sensitivity S_i , proporzionale alla differenza tra concentrazione insulinica e livello basale di insulina. Il tasso sarà positivo al crescere di $I(t)$.

Il modello tiene chiaramente conto che il flusso di insulina dovrà raggiungere asintoticamente un plateau e che tale flusso servirà per la mobilitazione del glucosio e il suo assorbimento.

Il sistema è dato dalle equazioni:

$$\frac{dG(t)}{dt} = S_g(G_b - G(t)) + X(t)G(t) \quad (2.26)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = K(S_i(I(t) - I_b) - X(t)) \quad (2.27)$$

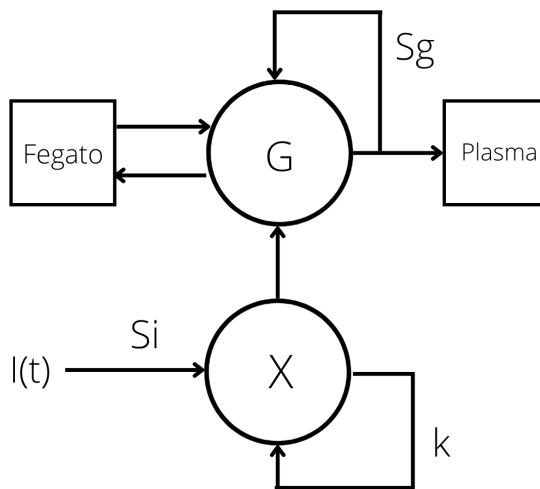


Figure 5: Schema del Modello Minimo.

Si osserva un feedback negativo sul secondo compartimento dipendente dalla concentrazione stessa di insulina efficace X e dal prodotto $S_i(I-I_b)$, moltiplicati entrambi per un parametro k .

Sul compartimento glucosio agisce il flusso epatico, un flusso insulinico dal compartimento remoto X e un feedback. L'azione di questi confluisce, secondo la relazione, nel plasma.

Per l'identificazione dei parametri del modello si possono estrarre i seguenti valori, presenti in letteratura:

$$\begin{aligned}
 G_0 &= 279 \\
 x_0 &= 0 \\
 G_b &= 98 \\
 I_b &= 11 \\
 S_g &= 2.6 \text{ E-}2 \\
 k &= 2.5 \text{ E-}2 \\
 S_i &= 5 \text{ E-}4
 \end{aligned}$$

Questi valori saranno utilizzati come riferimento nell'analisi e nelle simulazioni che seguiranno questo capitolo.

Capitolo 3

Linearizzazione del Modello Minimo

Si vuole ora riprendere le equazioni descrittive del modello minimo del glucosio¹ con i parametri individuati alla fine del capitolo precedente, manipolarle per giungere a una versione linearizzata di modello di stato attorno ai "punti di equilibrio".

3.1 Alcune Definizioni

Come nel capitolo precedente, si intende partire dando alcune definizioni preliminari utili a una chiara lettura e comprensione di quanto seguirà.

Definizione (Punto di Equilibrio):

"Supponiamo un sistema non per forza lineare formato da:

$$\dot{x} = f(x, u) \tag{3.1}$$

$$y = h(x, u) \tag{3.2}$$

Dove x è il vettore contenente le variabili di stato, u è l'ingresso al sistema e y ne è l'uscita.

Sia $u(t)=u_e$. x_e si dice stato di equilibrio del sistema corrispondente a u_e se quando $x(0)=x_e$ e $u(x)=u_e \forall t \geq 0$ si ha $x(t) =x_e \forall t \geq 0$.

La coppia (x_e, u_e) si dice punto di equilibrio per il sistema."

¹D'ora in poi si denoterà il modello minimo presentato nello scorso capitolo semplicemente con il termine "Modello".

Definizione (Linearizzata di un modello di stato):

”Si Consideri il sistema introdotto nella definizione precedente, con il rispettivo punto di equilibrio. Sia y_e la relazione di uscita di equilibrio.

Siano δ gli scostamenti infinitesimi di x , u e y rispetto ai loro valori di equilibrio. Allora sarà possibile sviluppare in serie di Taylor f e h attorno ai punti di equilibrio con le espressioni:

$$\dot{\delta}_x = f(x_e, u_e) + \frac{\partial f}{\partial x} \delta_x + \frac{\partial f}{\partial u} \delta_u + o(\delta_x, \delta_u) \quad (3.3)$$

$$\delta_y = \frac{\partial h}{\partial x} \delta_x + \frac{\partial h}{\partial u} \delta_u + o(\delta_x, \delta_u) \quad (3.4)$$

E definire un sistema ”scostamento” formato dalle (3.3) e (3.4), ove $\partial f/\partial x$ rappresenta una matrice Jacobiana $R^{n \times n}$, $\partial f/\partial u$ e $\partial h/\partial x$ rappresentano due vettori di dimensione R^n mentre $\partial h/\partial u$ rappresenta un valore scalare.

Tale sistema può essere riassunto da:

$$\dot{\delta}_x = A\delta_x + B\delta_u + o(\delta_x, \delta_u) \quad (3.5)$$

$$\delta_y = C\delta_x + D\delta_u + o(\delta_x, \delta_u) \quad (3.6)$$

3.2 Linearizzazione del Modello

Si vuole ora partire dalle equazioni (2.26) e (2.27) e costruire un modello di stato come quello introdotto nelle definizioni.

Successivamente, applicando pedissequamente la definizione di ”linearizzata di Modello di stato” si giungerà a una versione del Modello attorno ai valori di equilibrio.

Osservando le equazioni, risulta immediato constatare che l’ingresso $u(t)$ al sistema sarà l’insulina $I(t)$ mentre l’uscita $y(t)$ sarà la funzione di concentrazione di glucosio.

Come variabili di stato possiamo scegliere la funzione di insulina efficace $x(t)$ e la funzione $g(t)$. Queste infatti sono in una relazione nota con la propria derivata prima.

Riepilogando, porremo:

$$\begin{aligned} x_1 &= g(t) \\ x_2 &= x(t) \\ y &= g(t) = x_1 \\ u &= i(t) \end{aligned}$$

Dove (x_1, x_2) saranno le componenti di un vettore $x \in R^2$. y e u saranno invece funzioni scalari $\in R$

Per trovare la funzione vettoriale: $\dot{x} = f(x, u)$ risulta intuitivo riscrivere le equazioni differenziali (2.26) e (2.27) con il nuovo cambio di notazione.

Quindi:

$$\dot{x} = f(x, u) = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_g G_b - S_g x_1 - x_1 x_2 \\ k u - k S_i I_b - k x_2 \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

Per la funzione di uscita, invece:

$$y = h(x, u) = x_1 \quad (3.8)$$

Si è dunque costruito il Modello di stato in grado di descrivere il nostro modello. Come si può vedere nell'equazione (3.7), il sistema non è lineare per via del prodotto $x_1 x_2$.

Si procede con la linearizzazione calcolando la matrice A, i vettori B e C e lo scalare D.

$$A = \begin{pmatrix} \partial f_1 / \partial x_1 & \partial f_1 / \partial x_2 \\ \partial f_2 / \partial x_1 & \partial f_2 / \partial x_2 \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

Svolgendo i calcoli:

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_1} = -S_g - x_2$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_2} = -x_1$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_1} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_2} = -k$$

Segue il calcolo dei vettori B e C:

$$B = \begin{pmatrix} \partial f_1 / \partial u \\ \partial f_2 / \partial u \end{pmatrix} = (0, k) \quad (3.10)$$

$$C = \begin{pmatrix} \partial h / \partial x_1 \\ \partial h / \partial x_2 \end{pmatrix} = (1, 0) \quad (3.11)$$

Per lo scalare D, infine:

$$D = \frac{\partial h}{\partial u} = 0 \quad (3.12)$$

Con le matrici Jacobiane appena ricavate riusciamo a ottenere la miglior approssimazione lineare attorno al punto di equilibrio.

Ricordando che gli "scostamenti" dall'equilibrio sono in generale un'applicazione del tipo:

$$\delta_s(t) = s(t) - \bar{s}$$

Dove con \bar{s} si intende un generico punto di equilibrio. E' possibile scrivere in forma estesa il sistema linearizzato attorno ai punti di equilibrio e di scostamenti infinitesimi con le equazioni:

$$\dot{\delta}_x = \begin{pmatrix} -S_g - \bar{x}_2 & -\bar{x}_1 \\ 0 & -k \end{pmatrix} \delta_x + \begin{pmatrix} 0 \\ k \end{pmatrix} \delta_u \quad (3.13)$$

$$\delta_y = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \delta_x \quad (3.14)$$

Viene fatta l'ipotesi in cui δ_x e δ_u sono sufficientemente piccoli per fare l'approssimazione $o(\delta_x, \delta_u) \rightarrow 0$

Questo sistema presenta l'ovvio problema di non essere valido in tutto il tratto iniziale di una tipica curva di concentrazione glicemica. Infatti, nel post-pasto, la funzione esibisce variazioni significative e tende ad assestarsi tipicamente dopo qualche ora dall'assunzione del cibo.

Il sistema potrebbe tuttavia essere ritenuto valido da quando raggiunto il plateau della curva fino a quando si assume nuovamente del cibo (E si ha dunque una variazione sulla portata insulinica).

Il professionista in sede di progettazione potrebbe pertanto ritenerlo valido sotto le opportune condizioni al contorno.

Capitolo 4

Analisi del Modello

Questo capitolo, dedicato all'analisi del modello selezionato, si pone il semplice ma valido obiettivo di risolvere il sistema di equazioni differenziali con l'ausilio del Software MATLAB, per poi trarre alcune semplicissime conclusioni.

Avendo creato il modello come un compartimentale in cui l'input è il flusso di insulina $I(t)$ e tenendo a mente che:

- L'insulina ha il compito di assorbire il glucosio plasmatico ed evitarne il suo accumulo a livello plasmatico.
- I pazienti diabetici devono sempre assumere una dose intravenosa di insulina prima dei pasti.

Valuteremo come reagisce la concentrazione di glucosio plasmatico a diversi tipi di dosaggi di $I(t)$. Potremo vedere l'input come una dose pre-pasto considerata con diverse tipologie di rilascio controllato.

Per avere un riferimento clinicamente veritiero si utilizzeranno dei dati presenti in letteratura dallo studio di Pacini et Al.[7] (glucosio e insulina).

Dapprima si analizzeranno questi dati. Successivamente, si costruirà la funzione descrittiva di $I(t)$ attraverso un metodo di interpolazione lineare e si risolverà $g(t)$ utilizzando la funzione built-in di matlab *ode45()*, che implementa il metodo di Runge-Kutta per la risoluzione di equazioni differenziali.

Oltre ai dati di letteratura, si caricheranno altri vettori che simuleranno degli input artificiali di insulina. Seguirà una risoluzione analoga a quella presentata per il data-set, da cui si potrà valutare la reazione di $g(t)$ ai diversi input.

Per fornire alcune banalissime metriche su cui fare qualche considerazione obiettiva, infine, si valuterà l'aderenza tra le varie funzioni di $g(t)$ i dati relativi clinici di glucosio andando a valutarne l'errore percentuale e valutando la percentuale di valori per cui ogni curva si trova entro il range fisiologicamente accettabile.

4.1 Analisi dei dati clinici

Per iniziare, si procede caricando i dati e le costanti nel file *modello.m*:

```
% Load data
clear all
close all
load("dati_letteratura.mat")

%Valori da letteratura da Pacini et Al.
time=tgi(:,1);
glucosio=tgi(:,2);
insulina=tgi(:,3);

G0=279;
x0=0;
Gb=93;
Ib=11;
Sg=2.6E-2;
k=0.025;
Si=5.0E-4;

parametri=[Sg,Gb,k,Ib,Si];

Si forniscono ora i parametri e dati alla funzione ode45(), che in sinergia con la
funzione odefcn() (Consultabile in appendice a questo lavoro) risolverà g(t).
Segue il plot dell'insulina a livello plasmatico e del livello di glucosio.

[t,y] = ode45(@(t,y) odefcn(t,y,insulina,time,parametri), ...
.. [time(1), time(end)], [G0,x0]);

% plot dell'insulina
figure;
subplot(2,1,1);
time_interpolazione=linspace(time(1),time(end),length(time));
Insulina_interpolata=interp1(2*time,insulina,time_interpolazione);
plot(time,Insulina_interpolata,'-*')
hold on
plot(time,insulina,'or')
title('Plasmatic levels of insuline')
legend({'Interpolazione','dati'})
xlabel('Time [min]')
ylabel('Insulina [ $\mu$ U/ml]')

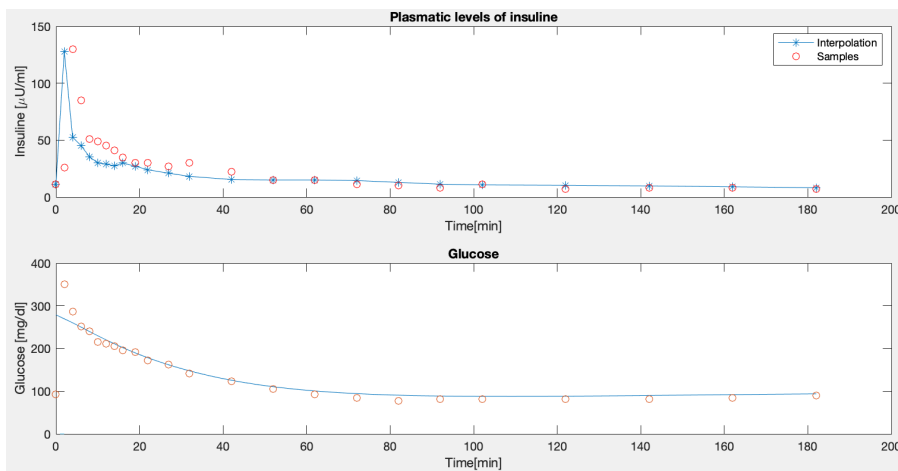
%plot livello di glucosio
subplot(2,1,2);
```

```

plot(t,y(:,1),'-')
hold on
plot(time,glucosio,'o')
title('Glucose')
xlabel('Time [min]')
ylabel('Glucose [mg/dl]')

```

Da cui si possono graficare le figure:



Ora, applicando gli algoritmi:

```

%Controllo la percentuale di valori al di fuori dei valori clinicamente
%normali
s=0;
for p=1:length(y)
    if y(p)<60 | y(p)>130
        s=s+1;
    end
end
p=s.*100/length(y);
disp(['Valori fuori dal fisiologico ',num2str(p),' %'])

%Valutazione rispetto ai dati clinici
sol= ode45(@(t,y) odefcn(t,y,insulina,time,parametri), [time(1), time(end)], [G0,x0]);
sol1=deval(sol,time);
errore=100*abs((glucosio-sol1(1,:))'./glucosio);
error_value=mean(errore(2:end));
disp(['Errore medio: ',num2str(error_value),' %'])

```

E' possibile trovare l'errore medio commesso dalla soluzione di $g(t)$ rispetto ai dati clinici (6.6012%) e la percentuale di valori di $g(t)$ al di fuori delle soglie fisio-

logicamente accettabili in condizioni normali (46.3768 %). Questo valore, anche se alto, non deve spaventare il lettore. Come sottolineato all'inizio di questo capitolo infatti, si stanno valutando situazioni in cui l'insulina viene rilasciata per assorbire l'afflusso di glucosio a seguito di un pasto. E' quindi del tutto normale che, in prima istanza, vi sia un picco iperglicemico che viene, al passare del tempo, contrastato dall'insulina e va via via stabilizzandosi.

Modificando l'algoritmo e valutando solo la seconda parte del grafico, si osserverà che il 100% dei campioni è entro i limiti fisiologici.

Si può infine fare un'interpolazione polinomiale (arrestata al 5° grado) per trovare l'equazione che rappresenti la risoluzione numerica dell'equazione differenziale¹ per individuare una legge valida nel continuo.

Tale equazione è:

$$y = -7.404e^{-9}x^5 + 3.902e^{-6}x^4 - 0.0007682x^3 + 0.0699x^2 - 2.972x + 61.99 \quad (4.1)$$

In grado di descrivere con alta precisione l'uscita al sistema per il particolare input in esame.

4.2 Analisi di input insulinici artificiali

Si vuole ora studiare la risposta del sistema glucosio ad alcuni ingressi senza alcuna valenza clinica e trarre alcune considerazioni.

Il metodo di analisi e risoluzione è del tutto analogo a quello visto nel paragrafo 4.1. Per buona etichetta di programmazione si implementano due funzioni, `odefnc()` e `valutazione()`, che verranno riutilizzate per ogni vettore $i(t)$ dato in input alle equazioni.

Tali funzioni matlab potranno essere consultate in Appendice a questo lavoro.

I dataset impiegati sono di tre tipi principali:

- Ingressi standard
- Ingressi costruiti ad-hoc per avere un errore molto basso
- Ingressi dati da funzioni monotone crescenti

Per tutti gli ingressi, presentati a seguito, viene implementata la linea di codice:

```
[t,y]=Valutazione(parameters,time,G0,x0,glucose,insuline);
```

Una volta effettuata la call alla funzione `valutazione()`, questa richiamerà in cascata `odefnc()` e `ode45()` per risolvere le equazioni. Seguiranno i plot e si terminerà con il calcolo dei parametri.

¹Si ricorda che matlab lavora sempre su vettori e matrici di dati, e mai su valori continui. Le soluzioni che fornisce sono perciò sempre di tipo numerico e non si hanno mai delle vere funzioni, ma al più un campionamento fittissimo di esse.

4.2.1 Ingressi Standard

Si impiegheranno ora degli ingressi standard, come l'impulso rettangolare, il gradino, una retta orizzontale costante a valori nulli (Nessun flusso) e a valori positivi (Flusso costante) e l'impulso delta di Dirac.

I vettori che simulano tali segnali in MatLab sono:

```
%Ingresso standard 1 - rect iniziale
insuline=100.*[1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0];

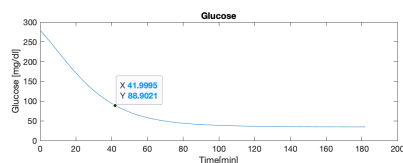
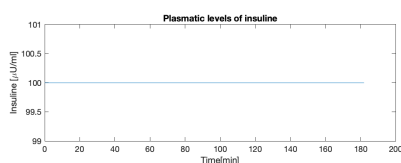
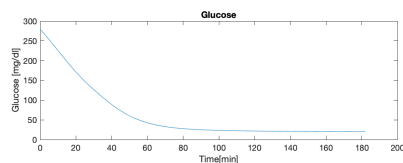
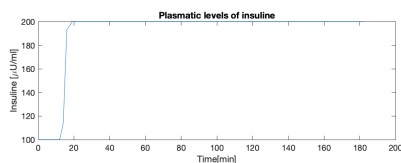
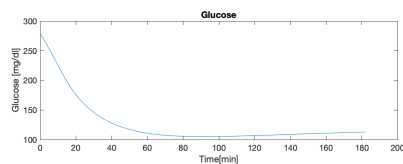
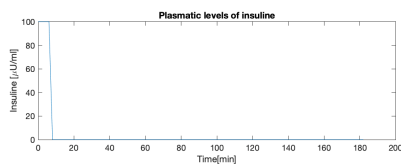
%Ingresso standard 2- doppio gradino
insuline=100.*[1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2];

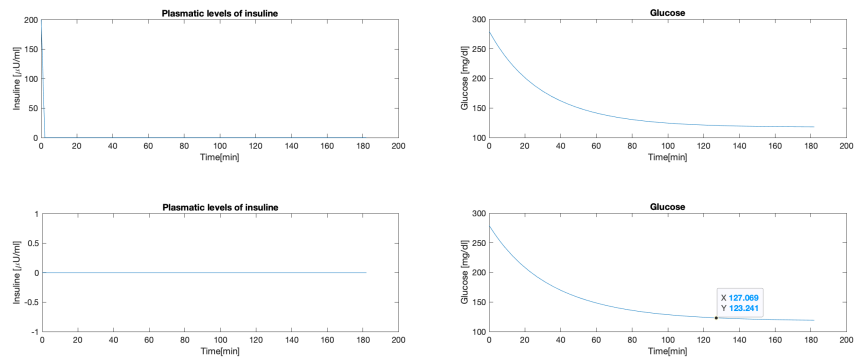
%Ingresso standard 3 - Flusso costante di insulina
insuline=100.*ones(24,1);

%Ingresso standard 4 - impulso secco di insulina
insuline=200.*[1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0];

%Ingresso standard 5 - nessun flusso di insulina
insuline=zeros(24,1);
```

Risolviendo in MatLab le equazioni potremmo graficare, con la funzione plot(), gli andamenti di glucosio (a destra) e insulina (a sinistra). Quest'ultimo è chiaramente l'andamento dell'interpolazione dei vettori appena presentati al variare del tempo.





I parametri precedentemente introdotti in questo caso saranno:

Ingresso	Percentuale valori fuori dal fisiologicamente accettabile	Errore medio rispetto ai dati clinici di Pacini et Al
Rect iniziale	45.9016 %	14.4072 %
Step	88.5246 %	34.6696 %
Flusso costante	88.6792 %	26.7865 %
Impulso	63.9344 %	27.8957 %
Nessun Flusso	57.1429 %	31.5441 %

Come si discuterà nel capitolo Conclusivo, avendo alcuni cenni di fisiologia è immediato escludere gli ingressi standard 2 e 3. Le altre tre simulazioni di rilascio possono essere considerate accettabili ma non ottimali, poichè si tratta di funzioni che tendono ad essere decrescenti nel tempo invece di inseguire un asintoto orizzontale che rappresenta il plateau fisiologico.

4.2.2 Ingressi Ad-hoc

In questa sezione si vogliono costruire dei vettori con valori insulinici ad hoc per cercare di avere un'aderenza ancora maggiore con i dati di glucosio offerti in Appendice A. Per ovvi motivi, l'andamento di tali valori sarà molto simile a quello trovato nella valutazione nella sezione 4.1.

Il tracciato di rilascio insulinico sarà molto simile a ciò che si può rilevare in un soggetto sano.

I vettori pensati per costruire questi input sono:

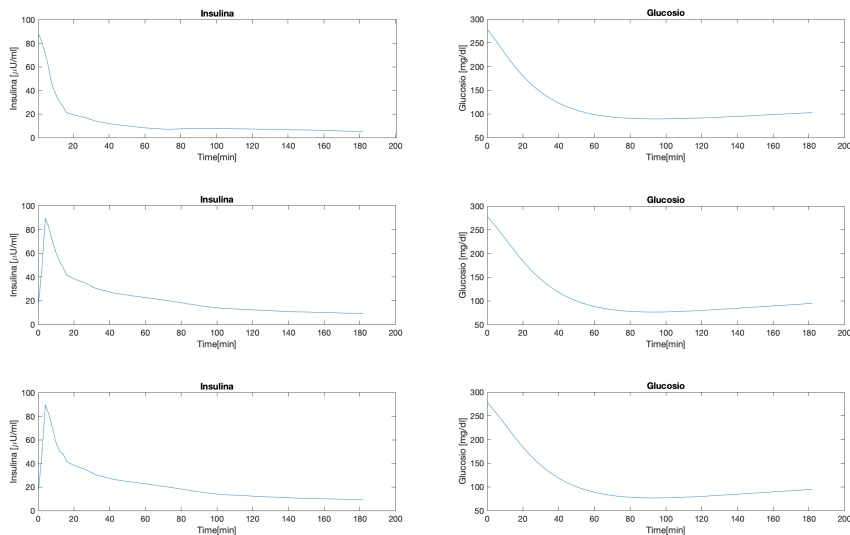
```
%Ingresso ad-hoc 1
insuline=[90 86 83 78 73 65 61 50 45 39 33 28 21 18 11...
...7 8 7 5 4 3 1 1 1 ];
```

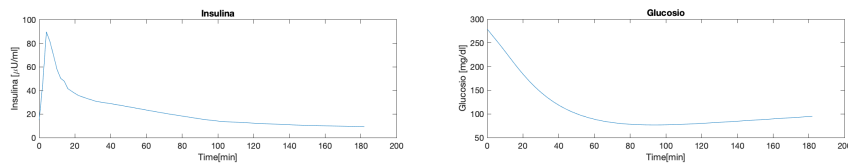
```
%Ingresso ad-hoc 2
insuline=[15 32 47 82 90 87 81 77 69 62 55 49 41 36...
...26 21 15 11 9 6 5 4 2 1 ];
```

```
%Ingresso ad-hoc 3
insuline=[15 32 47 82 90 87 81 77 69 60 51 49 41 36...
...26 21 15 11 9 6 5 4 2 1 ];
```

```
%Ingresso ad-hoc 4
insuline=[15 32 47 82 90 87 81 77 69 60 51 49 41 34...
...28 21 15 11 9 6 5 4 2 1 ];
```

I cui grafici in ordine di presentazione sono:





Con questo set di vettori si intendeva dimostrare l'ottimalità del comportamento fisiologico.

Osservando infatti i parametri:

Ingresso	Percentuale valori fuori dal fisiologicamente accettabile	Errore medio rispetto ai dati clinici di Pacini et Al
1	40.9836 %	7.4529 %
2	36.8421 %	5.1064 %
3	36.8421 %	5.0215 %
4	36.8421 %	5.0116 %

E concentrandosi in particolare sul valore che indica la percentuale di valori di glucosio "patologici"² si osserva come questa sia significativamente più bassa dei valori riscontrati in 4.2.1 e di quelli che si riscontreranno in 4.2.3.

Questo indica l'ottimalità del comportamento naturale, che tende a stabilizzarsi verso numeri accettabili.

Per minimizzare ancor di più l'errore si poteva sviluppare un algoritmo che generasse delle curve insuliniche in cui le due metriche fossero ottimizzate. Questo tuttavia non è stato fatto perchè esula dagli scopi del lavoro.

²In questa istanza sarebbe errato estrarre delle considerazioni sulla bontà della risposta da $g(t)$ dal parametro "Errore Medio", poichè questo risente di una chiara correlazione tra il dataset clinico e questi valori pensati ad-hoc (Basati su tale tabella) per avere tale valore basso.

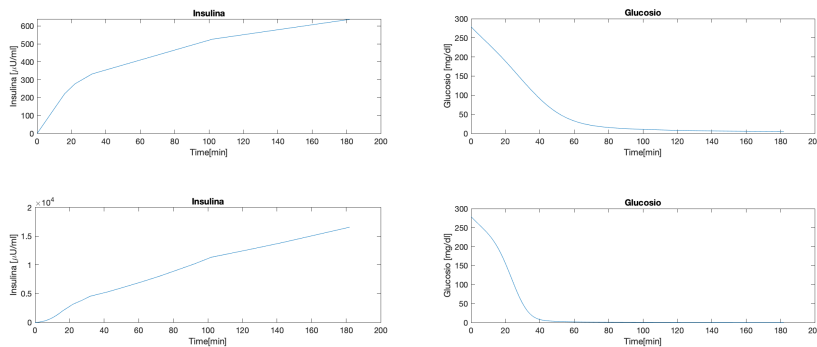
4.2.3 Ingressi con funzioni crescenti

Si vuole ora stressare il sistema con un paio di funzioni a derivata strettamente positiva in tutto l'insieme in cui sono valutate, per testare il buon comportamento delle equazioni e dimostrare quanto disastrosa sarebbe la scelta di progettare un dispositivo di rilascio dell'insulina secondo tali funzioni.

Si introducono dunque:

```
%Valutazione-Funzione lineare crescente
insuline=7.*time;
```

```
%Valutazione-Funzione quadratica
insuline=2.*(time).^2;
```



In questo caso le metriche della prima funzione indicano una percentuale di valori fuori dal fisiologico del 94.8454 % e un errore medio di 40.7399 %. Nella seconda funzione in esame (che si ricorda essere quadratica) la prima percentuale sale al 99.7277 % mentre la seconda al 56.4749 %. E immediato, confrontando i dati e osservando l'andamento di $g(t)$, constatare l'ovvio fallimento di tale famiglia di funzioni.

Capitolo 5

Conclusioni

Come accennato all'inizio nella sezione "Sommario", il *goal* del presente lavoro era dare un Overview delle tappe principali che hanno portato ai modelli oggi impiegati nelle simulazioni in silico, per poi provare a sollecitare tale sistema di equazioni con degli input insulinici e osservare la reazione del sistema stesso.

Per i limiti che questa breve analisi si era posta, non si è potuti andare oltre la riproduzione in MATLAB di un singolo modello con un numero molto limitato di ingressi.

Tale analisi non può dunque dirsi statisticamente attendibile.

Tuttavia, l'idea alla base degli ultimi capitoli di questa tesina può essere sviluppata con una mole elevata di data set e con un ampio spettro di modelli proposti in letteratura, con risultati certamente più soddisfacenti e scientificamente attendibili.

In linea generale, dopo aver seguito il percorso logico proposto in questa tesina, si può affermare che:

-I modelli matematici sono e saranno il primo passo attraverso cui il Bioingegnere può sviluppare strumenti di *Precision Medicine* e predire sempre con maggiore accuratezza fenomeni biologici, ad aiuto dei clinici e a vantaggio dei pazienti.

-Incrociare una mole crescente di dati, artificiali e reali, permette di valutare scenari patologici e dà la possibilità al medico di capire in anticipo come affrontarli e contrastarli.

Ora, entrando nel merito di quanto visto nel modello di regolazione glicemica, possiamo concludere che:

- Nel caso di *ingressi standard* si hanno comportamenti diversi in base alla natura del segnale $I(t)$ dato in input. Nel caso di ingressi a step o di un flusso insulinico costante non nullo si osserva che la concentrazione di glucosio scende dopo valori fisiologicamente buoni già dopo 45 minuti dall'inizio della secrezione insulinica. Nel caso di nessun flusso in input si osserva che i livelli di glucosio si mantengono tendenzialmente abbastanza elevati e dopo 180 minuti si riscontrano ancora valori attorno ai 120 mg/100mL. Nel caso di un impulso delta si ha un buon comportamento, anche se la concentrazione rimane abbastanza alta per oltre un ora dopo il rilascio(si ha dunque un leggero miglioramento rispetto al caso di nessuna secrezione). Il comportamento migliore, in questa classe di ingressi è tuttavia esibito dall'impulso rettangolare, che presenta dei valori discretamente bassi dei parametri e un buon andamento in grafico.
- Rilasci molto simili a quelli che si registrano durante i pasti, visti nella sezione "*Ingressi ad-hoc*" sono quelli che hanno il comportamento migliore. Generalmente la funzione che descrive $g(t)$ presenta una decrescita dal valore iniziale sino a 60-80 minuti dopo l'inizio del rilascio, dove incontra il punto di minimo di 70-80 mg/100mL. La funzione riprende quindi a crescere per assestarsi asintoticamente su un plateau ottimale.
- In casi di rilascio crescente di insulina nel tempo si nota che la concentrazione di glucosio scende a zero in meno di un ora dall'inizio del rilascio. Questa condizione porterebbe nell'arco di pochissimo tempo alla morte del paziente.

In tutti questi casi si può osservare che l'ottimalità di concentrazione di glucosio plasmatico si otteneva quando entrambi i parametri introdotti presentavano dei valori bassi.

Si è inoltre notata una correlazione tra l'andamento del parametro Valor Medio influenzato dai dati di letteratura e quello sulla percentuale di valori fuori dal fisiologicamente accettabile impiegata come "*doppio cieco*" per valutare la bontà del primo canone introdotto

Nel caso di progettazione di un dispositivo di rilascio controllato dell'insulina sarà quindi proficuo ideare profili di secrezione insulinica simili a quelli fisiologici, poichè risultano essere quelli ottimali.

Tanta ricerca è stata fatta in questo settore di ricerca. Come per molti altri campi della BioIngegneria, si stanno ancora muovendo i primi passi in una direzione che porterà sempre una maggiore interazione tra la medicina tradizionale e le nuove tecnologie offerte dall'ingegneria per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Bibliografia

- [1] **David L. Nelson, Michael M. Cox:** *I principi di biochimica di Lenninger.*
- [2] **Dee Unglaub Silverthorn:** *Fisiologica umana: Un approccio integrato*
- [3] **P.Insel, J.E. Liljenquist, J.D. Tobin et Al.:***Insulin Control of Glucose Metabolism in Man*
- [4] **C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B.P. Kovatchev:** *Diabetes: Models, Signals, and Control*
- [5] **R. Bergman, Y. Ziya Ider, C.R. Bowden, C. Cobelli:** *Quantitative estimation of insulin sensitivity*
- [6] **C. Cobelli, E.Carson:** *Introduction to modeling in Physiology and Medicine.*
- [7] **G. Pacini, R. N. Bergman:** “*MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test*”.
- [8] **M.Khoo:** “*Physiological Control Systems: Analysis, Simulation and Estimation*”
- [9] **Antonio Lepschy, Augusto Ferrante, Umberto Viaro:** “*Introduzione ai controlli automatici*”

Appendice A

Dataset clinico

Dall'articolo [7] citato in bibliografia.

Tempo	Glucosio	Insulina
0	92	11
2	350	26
4	287	130
6	251	85
8	240	51
10	216	49
12	211	45
14	205	41
16	196	35
19	192	30
22	172	30
27	163	27
32	142	30
42	124	22
52	105	15
62	92	15
72	84	11
82	77	10
92	82	8
102	81	11
122	82	7
142	82	8
162	85	8
182	90	7

Appendice B

Funzioni impiegate nella sezione 4.2

Seguono le funzioni:

-Odefcn(), impiegata per dare in input più equazioni differenziali alla funzione Ode45() e per eseguire l'interpolazione lineare di $i(t)$.

-Valutazione() che calcola la soluzione di $g(t)$ attraverso Ode45(), esegue il plot dei grafici e restituisce le metriche sui valori di glucosio.

```
function dydt=odefcn(t,y,insulina,time,parametri)

Sg=parametri(1);
Gb=parametri(2);
k=parametri(3);
Ib=parametri(4);
Si=parametri(5);

Insulina_interpolata=interp1(time,insuline,t);

%I(t)=Insulina_interpolata
dydt(1)=Sg*(Gb-y(1))-y(2)*y(1);
dydt(2)=k*(Si*(I_inter-Ib)-y(2));
end
```

```

function[t,y] =Valutazione(parameters,time,G0,x0,glucosio,insulina)

[t,y] = ode45(@(t,y) odefcn(t,y,insulina,time,parametri), ...
...[time(1), time(end)],[G0,x0]);

%plot plasmatic insuline
figure;
subplot(2,1,1);
time_interpolazione=linspace(time(1),time(end),length(time));
Insulina_interpolata=interp1(2*time,insulina,time_interpolazione);
plot(time,Insulina_interpolata,'-')
hold on
title('Plasmatic levels of insuline')
xlabel('Time[min]')
ylabel('Insulina [ $\mu$ U/ml]')

subplot(2,1,2);
plot(t,y(:,1),'-')
hold on
title('Glucose')
xlabel('Time[min]')
ylabel('Glucose [mg/dl]')

%Controllo la percentuale di valori al di fuori dei valori clinicamente
%normali
s=0;
for p=1:length(y)
    if y(p)<60 | y(p)>130
        s=s+1;
    end
end
p=s.*100/length(y);
disp(['Valori fuori dal fisiologico ',num2str(p),' %'])

%Valutazione dell'errore rispetto alle metriche cliniche in letteratura.
sol = ode45(@(t,y) odefcn(t,y,insulina,time,parametri), ...
...[time(1), time(end)],[G0,x0]);
sol1=deval(sol,time);
errore=100*abs((glucosio-sol1(1,:))'./glucosio);
error_value=mean(errore(2:end));
disp(['Errore medio: ',num2str(error_value),' %'])

end

```