



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

# **Modelli compartimentali per la dinamica glucosio insulina**

**Relatore**

Prof. Augusto Ferrante

**Laureando**

Giulia Manenti

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea 19/11/2024



# Abstract

Nella presente tesi vengono trattati diversi aspetti della modellazione della dinamica del sistema glucosio insulina. Viene inizialmente fatta una descrizione del sistema glucosio insulina dal punto di vista biologico e fisiologico, in cui sono descritti i principali elementi che lo compongono e le rispettive funzioni. Successivamente viene illustrata la tipologia di modelli analizzati ovvero modelli compartimentali minimi e viene presentato un primo esempio di modello che descrive la dinamica del sistema glucosio insulina. Infine dopo aver esplicitato le motivazioni per cui è indicata la scomposizione del sistema in due sottosistemi (quello del glucosio e quello dell'insulina), vengono illustrati degli esempi di modelli per i due sottosistemi. In particolare vengono illustrati i modelli utilizzati nei test di tolleranza al glucosio come IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test), OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) e MTT (Meal Tolerance Test).



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
1.1	L'importanza del pancreas . . . . .	1
1.2	Insulina . . . . .	2
1.3	Glucosio . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Tipologia dei modelli</b>	<b>5</b>
2.1	Cos'è un modello compartimentale . . . . .	5
2.2	Cos'è un modello minimo . . . . .	5
2.3	Primo esempio di modello per la dinamica glucosio insulina . . . . .	6
2.3.1	Azione dell'insulina in stato stazionario . . . . .	6
2.3.2	Azione dell'insulina in stato non stazionario . . . . .	6
2.4	Perché è appropriato scomporre il sistema . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Sottosistema del glucosio</b>	<b>9</b>
3.1	IVGTT Glucose Minimal Model . . . . .	9
3.2	OGTT Glucose Minimal Model . . . . .	11
3.3	Utilizzo del tracciante . . . . .	11
3.4	Muscolo scheletrico . . . . .	13
<b>4</b>	<b>Sottosistema dell'insulina</b>	<b>15</b>
4.1	Cinetica dell'insulina . . . . .	15
4.2	Secrezione di insulina . . . . .	15
4.3	Funzione delle cellule beta . . . . .	17
4.4	Indice di disposizione . . . . .	19
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>21</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>23</b>



# Elenco delle figure

1.1	Schematizzazione dei principali elementi che compongono il pancreas e in particolare delle isole di Langerhans. . . . .	1
1.2	Regolazione del livello di glucosio nel sangue. . . . .	3
2.1	Scomposizione del sistema glucosio insulina nei relativi sottosistemi. . . . .	7
3.1	In figura è rappresentato il modello compartimentale relativo a IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test). . . . .	10
3.2	In figura è illustrato il modello compartimentale relativo a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) e MTT (Meal Tolerance Test). . . . .	11
4.1	In figura sono rappresentati i percorsi dell'insulina e del C-peptide a seguito della secrezione pancreatica; in particolare si evidenzia il fatto che l'insulina, subisce estrazione da parte del fegato e quindi la sua concentrazione diminuisce, mentre la concentrazione di C-peptide rimane pressoché invariata. . . . .	16
4.2	In figura è rappresentato il modello del C-peptide per l'IVGTT. . . . .	18
4.3	Schematizzazione del modello minimo del C-peptide per l'OGTT e MTT proposto da Breda et al. . . . .	19



# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 L'importanza del pancreas

Il pancreas ha due funzioni principali: la secrezione esocrina e la secrezione endocrina. Il prodotto finale della secrezione esocrina è il succo pancreatico, un liquido al cui interno si trovano diversi enzimi indispensabili per la digestione (lipasi, amilasi, ecc). Il prodotto della secrezione endocrina sono diversi ormoni alcuni dei quali hanno un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio. La porzione endocrina del pancreas è organizzata in ammassi cellulari detti isole di Langerhans, rappresentate in figura 1.1, al cui interno sono presenti quattro tipi di cellule:

- 1) cellule  $\alpha$  che secernono glucagone, un ormone dall'azione iperglicemizzante;
- 2) cellule  $\beta$  che producono insulina, un ormone dall'azione ipoglicemizzante;
- 3) cellule  $\delta$  che secernono somatostatina, che inibisce la produzione di insulina e glucagone;
- 4) cellule C che sono prive di granuli.

Lo sviluppo della rete capillare assicura il pronto rilascio in circolo degli ormoni prodotti.

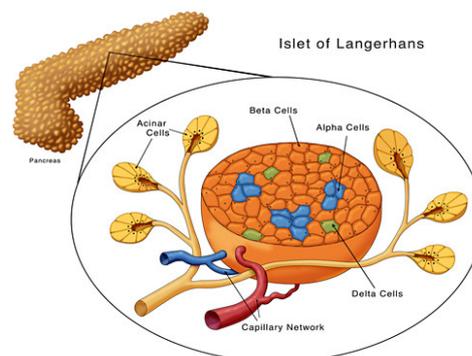


Figura 1.1: Schematizzazione dei principali elementi che compongono il pancreas e in particolare delle isole di Langerhans.

## 1.2 Insulina

L'insulina è un peptide, la cui sequenza amminoacidica è altamente conservata nei vertebrati: l'insulina isolata da una specie di mammifero mantiene la sua attività anche quando viene iniettata in un'altra specie. Ha effetto sul metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e sull'utilizzo di proteine e minerali. Lo stimolo primario per il rilascio di insulina è l'innalzamento dei livelli ematici di glucosio. A digiuno i livelli normali di glucosio nell'uomo e in molti mammiferi variano da 80 a 90 mg per 100 mL, associati a livelli di insulina molto bassi. All'innalzamento dei livelli plasmatici di glucosio, seguono due fasi di innalzamento dei livelli di insulina: un incremento rapido iniziale, dovuto al rilascio di insulina già sintetizzata e accumulata nei granuli secretori e una seconda ondata di rilascio, dovuta alla nuova sintesi di insulina. L'insulina facilita l'ingresso di glucosio nei muscoli e nel tessuto adiposo e stimola il fegato ad immagazzinarlo sotto forma di glicogeno. Esistono diverse patologie legate ad alterati livelli di insulina, la più conosciuta è il diabete mellito, se ne conoscono due forme:

1) di tipo I o insulino-dipendente ed è il risultato di una netta carenza di insulina. È dovuto alla distruzione dei distretti pancreatici contenenti le cellule  $\beta$ , prevalentemente a causa di sindromi autoimmuni; molti degli effetti acuti di questa patologia si possono controllare con la terapia sostitutiva dell'insulina;

2) di tipo II o non insulino-dipendente, si presenta come sindrome da insulino-resistenza, vale a dire che i tessuti normalmente bersaglio dell'insulina non rispondono più adeguatamente all'ormone. La natura della patologia rimane in parte oscura; poiché all'insorgere della malattia la secrezione di insulina è del tutto normale, il trattamento con insulina non è efficace, quindi si agisce con un controllo sulla dieta e con agenti ipoglicemizzanti diversi dall'insulina.

Sono circa 422 milioni le persone che nel mondo soffrono di diabete mellito, di cui il 90% è rappresentato da persone affette da diabete di tipo II.

L'iperinsulinemia o secrezione eccessiva di insulina è invece una patologia molto rara che causa una brusca riduzione dei livelli ematici di glucosio; può provocare una sindrome nota come shock da insulina.

## 1.3 Glucosio

Il glucosio è una piccola molecola idrofila che può circolare liberamente nel sangue, ma non può attraversare la membrana delle cellule. Viene prodotto principalmente dal fegato e utilizzato sia nei tessuti non insulino-dipendenti (come il sistema nervoso centrale) che in quelli insulino-dipendenti (muscoli e tessuti adiposi). I tessuti insulino-dipendenti sono tutti quei tessuti che sono sensibili all'attività dell'ormone insulina, in quanto all'interno delle loro cellule si trova una maggiore distribuzione dei trasportatori GLUT-4 che attivandosi in presenza di in-

ulina permettono l'ingresso del glucosio all'interno delle cellule stesse. I sistemi del glucosio e dell'insulina interagiscono attraverso segnali di controllo in retroazione; se per esempio, si verifica un aumento del glucosio nel sangue, le cellule  $\beta$  del pancreas secernono più insulina e, a sua volta, il segnale insulinico promuove l'utilizzo del glucosio (stimolandone l'assorbimento dal sangue) e ne inibisce la produzione (agevolando la formazione di molecole di glicogeno nel fegato), riportando rapidamente il glucosio plasmatico ai livelli pre-perturbazione, come schematizzato in figura 1.2. Queste interazioni di controllo sono generalmente indicate come sensibilità all'insulina e responsività delle cellule  $\beta$ .

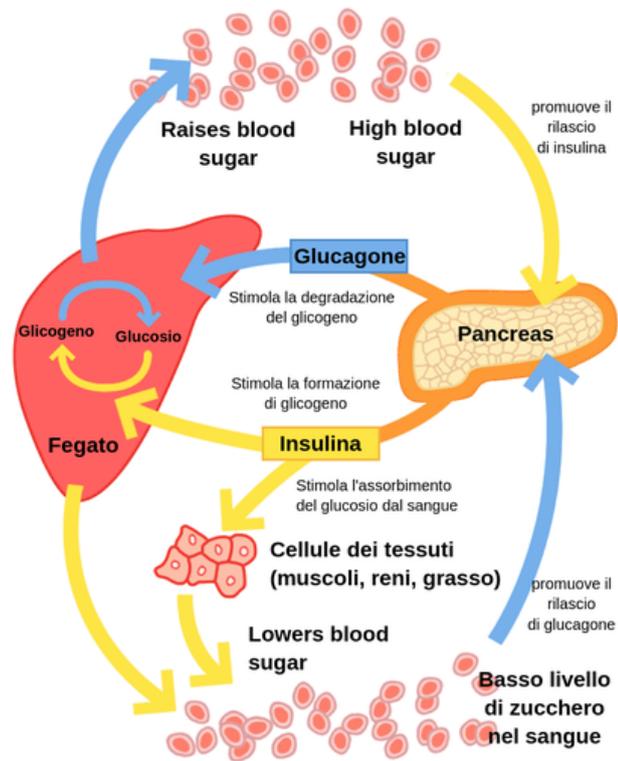


Figura 1.2: Regolazione del livello di glucosio nel sangue.



# Capitolo 2

## Tipologia dei modelli

I modelli che verranno presi in esame in questa tesi sono modelli minimi di tipo compartimentale.

### 2.1 Cos'è un modello compartimentale

I modelli compartimentali vengono utilizzati in molti ambiti, fra i quali lo studio della diffusione di malattie, della farmacocinetica e degli organismi biologici. La caratteristica peculiare dei modelli compartimentali è considerare il sistema in esame suddiviso in parti che comunicano fra loro, dette compartimenti, all'interno dei quali le grandezze di interesse possono essere considerate uniformi. La scelta del numero di compartimenti è fondamentale, bisogna tenere in considerazione che più compartimenti permettono un'accuratezza maggiore del modello, ma anche una maggiore complessità; è quindi importante cercare un compromesso fra l'aderenza del modello alla realtà e la semplicità dello stesso.

### 2.2 Cos'è un modello minimo

I modelli minimi vengono anche detti modelli parsimoniosi in quanto descrivono solo le componenti chiave del sistema; questo tipo di modello deve:

- 1) essere basato sulla fisiologia;
- 2) avere parametri che possono essere stimati con un'adeguata precisione da una singola risposta dinamica del sistema;
- 3) avere parametri che variano all'interno di range fisiologici;
- 4) essere in grado di descrivere le dinamiche del sistema con il minor numero possibile di parametri identificabili.

## 2.3 Primo esempio di modello per la dinamica glucosio insulina

### 2.3.1 Azione dell'insulina in stato stazionario

Per studiare la cinetica del glucosio in stato stazionario c'è bisogno di utilizzare un tracciante. Dai dati ricavati da questo tipo di analisi si può dedurre non solo l'effetto dell'insulina sulle masse di glucosio, sui flussi e sui parametri di velocità, ma anche sulla tempistica e l'entità del controllo insulinico. Dallo studio di un modello sulla cinetica dell'insulina con fissaggio del glucosio a livello basale, è stato dimostrato che non è l'insulina plasmatica, ma l'insulina in un grande compartimento a lento equilibrio a imitare l'andamento temporale dell'utilizzo del glucosio.

### 2.3.2 Azione dell'insulina in stato non stazionario

Esiste la possibilità di sfruttare il contenuto informativo di una perturbazione dinamica di glucosio. Come perturbazioni prenderemo in esame IVGTT ovvero Test di Tolleranza al Glucosio Intravenoso, OGTT ovvero Test Orale di Tolleranza al Glucosio o MTT ovvero un pasto. Il modello più semplice che descrive le risposte di glucosio plasmatico e insulina a una somministrazione intravenosa o orale di glucosio arrivò nel 1961 da uno studio di Boile:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -a_1G(t) - a_2I(t) + J(t) \\ \dot{I}(t) = a_3G(t) - a_4I(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

con  $G(t)$  glucosio plasmatico,  $I(t)$  insulina e  $J(t)$  immissione di glucosio e  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  e  $a_4$  costanti numeriche.

Il modello assumeva che la scomparsa del glucosio fosse una funzione lineare sia del glucosio che dell'insulina, assumeva inoltre che la secrezione di insulina fosse proporzionale al glucosio e che l'insulina scomparisse in proporzione alla concentrazione plasmatica di insulina. Dato che non tutte le assunzioni fatte hanno basi sperimentali e che il modello non tiene esplicitamente conto della complessa interazione di controllo fra la produzione epatica di glucosio e l'assorbimento di glucosio e l'insulina, si ritiene che sia un modello troppo semplicistico per essere un'adeguata rappresentazione del sistema glucosio insulina.

## 2.4 Perché è appropriato scomporre il sistema

Per descrivere i dati di glucosio plasmatico e insulina misurati in un organismo, bisogna modellare contemporaneamente sia il sistema del glucosio che quello dell'insulina e le loro interazioni. Questo significa che si deve modellare sia l'azione dell'insulina che la secrezione di insulina stimolata dal glucosio. Dato che i modelli per definizione sono inesatti, un errore nel modello della secrezione di insulina si rifletterebbe in un errore nel modello dell'azione dell'insulina e quindi in un'alterazione della sensibilità all'insulina. Per evitarlo si decompone il sistema glucosio insulina in due sottosistemi, come in figura 2.1, collegati da variabili misurabili: il sottosistema dell'insulina che rappresenta tutti i tessuti che sintetizzano, distribuiscono e degradano l'insulina e il sottosistema del glucosio che rappresenta tutti i tessuti che sintetizzano, distribuiscono e metabolizzano il glucosio. Quindi i modelli vengono proposti per ognuno dei due sottosistemi in modo indipendente, riducendone così anche la difficoltà.

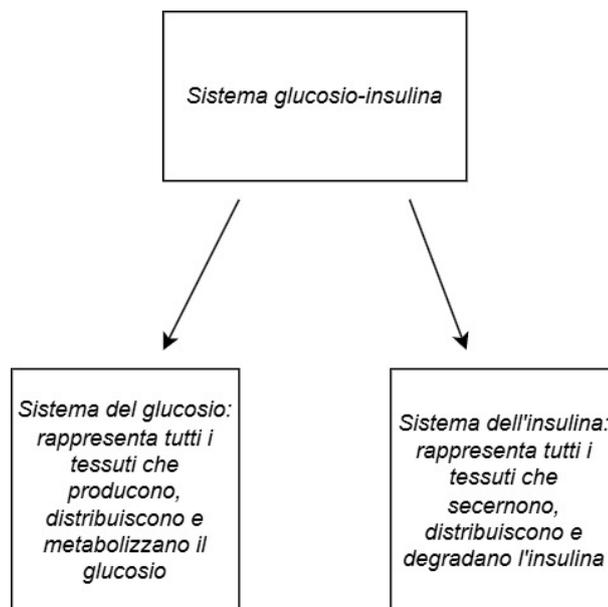


Figura 2.1: Scomposizione del sistema glucosio insulina nei relativi sottosistemi.



# Capitolo 3

## Sottosistema del glucosio

### 3.1 IVGTT Glucose Minimal Model

Sono stati proposti vari modelli per spiegare la concentrazione di glucosio plasmatico utilizzando l'insulina plasmatica come input noto. Il modello minimo qui proposto assume che la dinamica del glucosio possa essere descritta attraverso un unico compartimento (trascurando la parte iniziale dei dati relativi al glucosio) e che l'insulina remota (lontana dal plasma) controlli sia l'equilibrio netto del glucosio epatico che lo smaltimento periferico del glucosio:

$$\begin{cases} \dot{Q}_1(t) = NHGB(Q(t), I'(t)) - R_d(Q(t), I'(t)) + D \cdot \delta(t) & Q(0) = Q_b \\ \dot{I}'(t) = -k_3 \cdot I'(t) + k_2 \cdot [I(t) - I_b] & I'(0) = 0 \\ G(t) = \frac{Q(t)}{V} \end{cases} \quad (3.1)$$

dove  $Q$  è la massa di glucosio plasmatico,  $Q_b$  è il suo valore basale,  $I$  è la concentrazione di insulina plasmatica,  $I_b$  è il suo valore basale,  $I'(t)$  rappresenta l'insulina remota al di sopra del valore basale,  $D$  è la dose di glucosio,  $V$  è il volume di distribuzione del glucosio,  $k_2$  e  $k_3$  sono parametri di velocità.

$NHGB$  (Net Hepatic Glucose Balance) è l'equilibrio netto del glucosio epatico, dipende dal glucosio plasmatico e dall'insulina remota.

$R_d$  è la velocità di scomparsa del glucosio dai tessuti periferici, anch'essa è funzione del glucosio plasmatico e dell'insulina remota,  $I'(t)$ .

Questo modello è non lineare e richiede una riparametrizzazione.

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot Q(t) + p_1 \cdot Q_b + D \cdot \delta(t) & Q(0) = Q_b \\ \dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_3 \cdot [I(t) - I_b] & X(0) = 0 \\ G(t) = \frac{Q(t)}{V} \end{cases} \quad (3.2)$$

dove:

$$X(t) = (k_4 + k_6) \cdot I'(t) \quad p_1 = k_1 + k_5 \quad p_2 = k_3 \quad p_3 = k_2 \cdot (k_4 + k_6)$$

$X$  rappresenta l'azione dell'insulina,  $p_1$  è l'efficacia frazionaria (cioè per unità di volume di distribuzione) del glucosio, la quale misura la capacità del glucosio di promuovere lo smaltimento e inibire la produzione del glucosio stesso;  $p_2$  è la costante di velocità del compartimento dell'insulina remota da cui proviene l'azione dell'insulina;  $p_3$  è un fattore di scala che regola l'ampiezza dell'azione dell'insulina.

Il modello consente di stimare la sensibilità all'insulina come:

$$S_I^{IVGTT} = \frac{p_3}{p_2} \cdot V \quad (3.3)$$

La nuova caratteristica del modello rappresentato in figura 3.1 è che l'azione dell'insulina proviene da un compartimento remoto rispetto al plasma; l'esistenza di questo compartimento è stata sperimentalmente provata. La sensibilità all'insulina stimata tramite il modello è stata comparata con la tecnica più adatta alla misurazione diretta di questo parametro ed il risultato è stato una forte correlazione fra le misure sperimentali e quanto previsto dal modello.  $S_I^{IVGTT}$  non tiene conto della velocità a cui si svolge l'azione dell'insulina, quindi è stato introdotto un indice dinamico che fornisce una visione più completa della sensibilità all'insulina  $S_I^D IVGTT$ . Va ricordato che questo modello è comunque soggetto a errori, in quanto utilizza non due, ma un unico compartimento per la descrizione della cinetica del glucosio e inoltre l'IVGTT è un test non fisiologico quindi la perturbazione che si va a studiare non rappresenta a pieno quella reale.

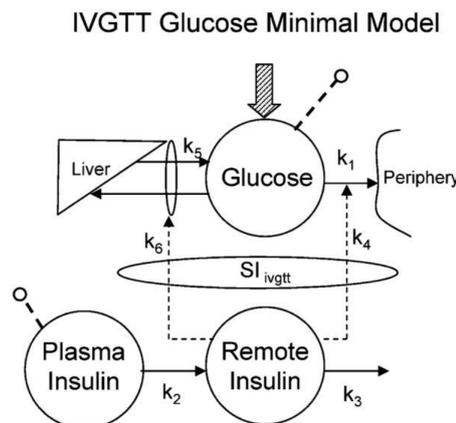


Figura 3.1: In figura è rappresentato il modello compartimentale relativo a IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test).

## 3.2 OGTT Glucose Minimal Model

Data l'importanza di misurare la sensibilità all'insulina in presenza di cambiamenti fisiologici nella concentrazione di glucosio e insulina (come durante un pasto), è necessario un approccio diverso per descrivere la cinetica del glucosio nel tratto gastrointestinale. Basandosi sul modello minimo dell'IVGTT e descrivendo parametricamente la velocità di comparsa del glucosio nel plasma ( $Ra$ ), si ottiene una nuova equazione di bilancio di massa:

$$\dot{Q}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot Q(t) + p_1 \cdot Q_b + Ra(t, \alpha) \quad Q(0) = Q_b \quad (3.4)$$

con  $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_N]$  il vettore dei parametri che descrive  $Ra$ .

La schematizzazione del modello compartimentale per il tratto gastrointestinale è rappresentato in figura 3.2. La sensibilità all'insulina  $S_I^{ORAL}$  può essere derivata dai parametri del modello come nell'equazione 3.3, anche in questo caso l'indice dinamico  $S_I^{D ORAL}$  fornisce risultati migliori.

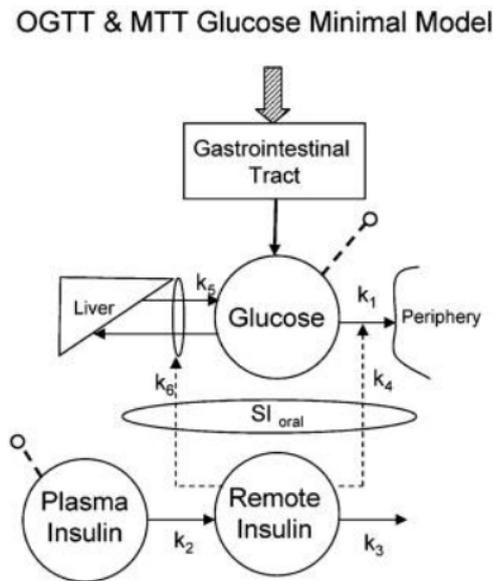


Figura 3.2: In figura è illustrato il modello compartimentale relativo a OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) e MTT (Meal Tolerance Test).

## 3.3 Utilizzo del tracciante

I modelli sopra descritti forniscono una misura dell'azione che l'insulina ha contemporaneamente su fegato e tessuti periferici. Tramite l'utilizzo di un tracciante del glucosio che ha la capacità di distinguere l'utilizzo del glucosio dalla sua produzione, si può misurare l'azione che

l'insulina ha singolarmente su fegato e tessuti periferici.

L'IVGTT con tracciante è stato interpretato con un modello a due compartimenti. Dai risultati si ipotizza che l'utilizzo del glucosio non insulino-dipendente avvenga nel compartimento accessibile, mentre l'utilizzo di quello insulino-dipendente sia controllato parametricamente dall'insulina in un compartimento remoto (dal plasma) e che consista di due componenti: una costante,  $R_{d0}$ , e l'altra proporzionale alla glicemia.

Dall'introduzione di tracciante in un test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) si può sviluppare un modello grazie al quale è possibile calcolare, dalla dose di tracciante orale e dalle misurazioni plasmatiche del tracciante di glucosio, la quantità di glucosio esogeno  $G_{exo}$  (ossia quello ingerito). Il modello è descritto dal seguente sistema:

$$\begin{cases} \dot{Q}^*(t) = -[p_1^* + X^*(t)] \cdot Q^*(t) + Ra(t, \alpha) & Q^*(0) = 0 \\ \dot{X}^*(t) = -p_2^* \cdot X^*(t) + p_3^* \cdot [I(t) - I_b] & X^*(0) = 0 \\ G_{exo}(t) = \frac{Q^*(t)}{V^*} \end{cases} \quad (3.5)$$

dove \* denota parametri e variabili del tracciante. L'indice di sensibilità all'insulina per l'eliminazione  $S_I^{ORAL}$ , ossia l'azione dell'insulina solo sull'eliminazione del glucosio è:

$$S_I^{ORAL} = \frac{p_3^*}{p_2^*} \cdot V^* \quad (3.6)$$

Il modello condivide lo stesso input  $Ra(t, \alpha)$  del modello minimo orale, pertanto possono essere contemporaneamente identificati dalle misurazioni di  $G$  e  $G_{exo}$  (ma è comunque necessario conoscere  $V^*$  e  $p_1^*$ ).

Uno dei risultati ottenuti dall'utilizzo di questi due modelli è che  $S_I^{ORAL}$  è molto simile o alle volte maggiore di  $S_I^{ORAL}$ , ciò significa che l'azione dell'insulina sul fegato è trascurabile o addirittura negativa dato che la sensibilità epatica all'insulina si calcola:

$$S_I^{L ORAL} = S_I^{ORAL} - S_I^{ORAL} \quad (3.7)$$

È stato ipotizzato che la causa fosse la descrizione meccanicistica della produzione endogena di glucosio (EGP) adottata nel modello minimo. Il test del modello sui dati EGP ha fallito, ovvero non è stato in grado di adattarsi ai dati e ha fornito stime dei parametri imprecise e fisiologicamente non verosimili. Questo risultato ha supportato l'ipotesi che la descrizione meccanicistica della produzione endogena di glucosio inclusa nel modello minimo sia errata e che ciò possa essere la causa della stima non verosimile (negativa) della sensibilità epatica all'insulina ottenuta. Una descrizione più adatta della produzione endogena di glucosio rispetto alla prima è stata trovata e presenta alcune differenze, una delle quali è che l'azione dell'insulina non è moltiplicata per la concentrazione di glucosio, vale a dire che insulina e glucosio agiscono in modo

indipendente sul fegato. In effetti sappiamo che l'insulina modula l'utilizzo del glucosio spostando il trasportatore di glucosio GLUT-4 sulla membrana cellulare, mentre l'inibizione della produzione di glucosio stimolata dall'insulina segue percorsi diversi.

La sensibilità epatica all'insulina è calcolabile come:

$$S_I^{L ORAL} = \frac{p_3^L}{p_2^L} \cdot \frac{1}{G_b} \quad (3.8)$$

dove  $G_b$  è la concentrazione basale di glucosio,  $p_2^L$  è una costante di velocità che descrive la dinamica dell'azione dell'insulina sulla produzione di glucosio e  $p_3^L$  è il fattore di scala che regola l'ampiezza dell'azione epatica dell'insulina.

Questo modello è stato accoppiato con il modello minimo orale con tracciante, quindi la sensibilità epatica all'insulina e la sensibilità all'insulina nel metabolismo possono essere misurate tramite un esperimento a singolo tracciante utilizzando le concentrazioni totali di glucosio, glucosio esogeno e insulina.

La sensibilità all'insulina dell'intero corpo è la somma di quella epatica e quella nel metabolismo:

$$S_I = S_I^{L ORAL} + S_I^{* ORAL} \quad (3.9)$$

Sia i modelli minimi senza tracciante che quelli con tracciante di tipo IVGTT e OGTT sono potenti strumenti per misurare diversi indici che caratterizzano il controllo che glucosio e insulina esercitano sul metabolismo del glucosio.

### 3.4 Muscolo scheletrico

È importante misurare in modo non invasivo i processi di trasporto e metabolismo del glucosio a livello dei singoli organi; analizziamo il caso del muscolo scheletrico, che ha un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio. La compromissione del trasporto dell'insulina all'interno del muscolo è una caratteristica di numerose malattie metaboliche tra cui il diabete di tipo II, comprenderne le cause è quindi fondamentale e a tale fine è necessario distinguere e misurare i principali passaggi del metabolismo del glucosio in situ. Si possono utilizzare due principali tecniche:

1) La prima si basa sulla diluizione di traccianti multipli, nella pratica viene fatta un'iniezione simultanea, a monte dell'organo, di più di un tracciante, in modo da poter monitorare separatamente i singoli passaggi del metabolismo del glucosio (i traccianti devono ovviamente essere distinguibili anche in uscita dall'organo).

2) La seconda prevede l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni PET (che è una tec-

nica di imaging non invasiva) e di appositi traccianti; la PET va applicata in modalità dinamica, in modo da ottenere immagini sequenziali del tessuto, per monitorare l'andamento temporale. In questo caso sono necessari dei modelli per interpretare i dati ricavati, si utilizzano sia modelli a parametri distribuiti lineari che modelli compartimentali degli organi.

Un modello compartimentale che descrive il trasporto transmembrana del glucosio ha permesso di studiare l'effetto di potenziamento che l'insulina ha sui parametri del trasporto del glucosio nei muscoli nei soggetti non diabetici e di identificare la presenza di un difetto localizzato nel controllo dell'insulina nei pazienti diabetici non insulino-dipendenti. Dall'estensione del modello appena descritto è stato possibile dimostrare che il controllo dell'insulina sia sul trasporto transmembrana sia sul flusso di fosforilazione nei soggetti affetti da diabete di tipo II è molto meno efficiente rispetto ai soggetti non diabetici. Il modello ha quindi dimostrato che il trasporto cellulare gioca un ruolo molto importante nella resistenza all'insulina associata al diabete di tipo II.

# Capitolo 4

## Sottosistema dell'insulina

### 4.1 Cinetica dell'insulina

Al fine di descrivere la cinetica dell'insulina l'utilizzo di traccianti non è ammissibile in quanto non sono soddisfatti tutti i prerequisiti necessari. Al contempo la somministrazione di una quantità di insulina non tracciante ha due effetti indesiderati: l'induzione di ipoglicemia e l'inibizione della secrezione di insulina; è possibile evitare questi effetti, tramite un'infusione variabile di glucosio che previene l'ipoglicemia e un'infusione di somatostatina che inibisce la secrezione endogena di insulina. Si utilizza un modello compartimentale lineare se ci si trova all'interno di range fisiologici di insulina (fino a 100-150  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) in quanto la dinamica della stessa è approssimativamente lineare; se siamo in un range diverso, è più appropriato fare uso di modelli non lineari o lineari variabili nel tempo.

### 4.2 Secrezione di insulina

Dai dati sulla concentrazione plasmatica di insulina è possibile dedurre solo la secrezione postepatica di insulina ( $SR^{post}$ ) (ossia il flusso di insulina che raggiunge il plasma dopo il primo passaggio attraverso il fegato) e non la secrezione pancreatico di insulina ( $SR$ ), in quanto il 50% di insulina prodotta viene rimossa dal fegato; per ovviare a ciò si ricorre alla misurazione della concentrazione di C-peptide. Il C-peptide è il prodotto della scissione enzimatica che trasforma la proinsulina in insulina; per ogni molecola di insulina prodotta e rilasciata dalle cellule  $\beta$ , viene messa in circolo anche una molecola di C-peptide (figura 4.1). Il C-peptide ha un'emivita più lunga rispetto all'insulina e non viene estratto dal fegato, dunque dalla sua concentrazione è possibile fare una stima della secrezione, che sappiamo coincidere con la secrezione di insulina.

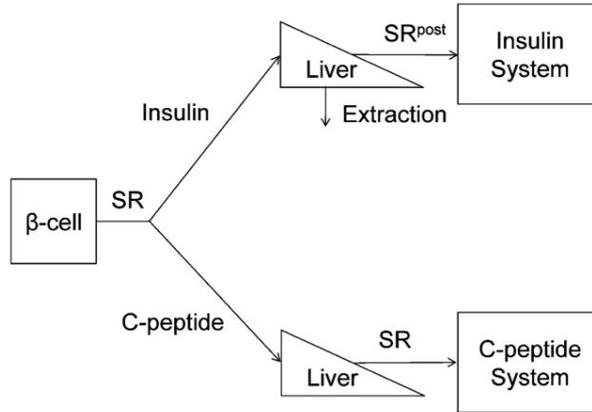


Figura 4.1: In figura sono rappresentati i percorsi dell'insulina e del C-peptide a seguito della secrezione pancreatica; in particolare si evidenzia il fatto che l'insulina, subisce estrazione da parte del fegato e quindi la sua concentrazione diminuisce, mentre la concentrazione di C-peptide rimane pressoché invariata.

È stato provato che la cinetica del C-peptide è lineare in un ampio intervallo di concentrazioni, quindi la relazione tra la secrezione al di sopra del valore basale ( $SR$ ) e le misurazioni della concentrazione di C-peptide al di sopra del basale ( $C$ ) è il seguente integrale di convoluzione:

$$C(t) = \int_0^t h(t - \tau) \cdot SR(\tau) \cdot d\tau \quad (4.1)$$

dove  $h$  è la risposta impulsiva del sistema.

Il profilo di  $SR$  durante una perturbazione può essere ricostruito risolvendo il problema inverso, cioè derivando  $SR$  tramite deconvoluzione, dati  $C$  e  $h$ . Anche la stima di  $SR^{post}$  si ottiene tramite deconvoluzione; è semplice se i livelli di insulina sono nel range fisiologico, poiché il modello cinetico, come detto prima, è lineare. Se invece i livelli di insulina sono soprafisiologici il legame tra  $SR^{post}$  e la concentrazione di insulina  $I$  è:

$$I(t) = \int_0^t g(t, \tau) \cdot SR^{post}(\tau) \cdot d\tau \quad (4.2)$$

con  $g(t, \tau)$  che rappresenta la risposta impulsiva del sistema cinetico dell'insulina lineare variabile nel tempo.

Dato che a priori è necessaria la conoscenza della risposta impulsiva, c'è bisogno di condurre un esperimento separato. In alternativa esiste un metodo che permette di stimare i parametri cinetici del C-peptide in un individuo basandosi unicamente sui dati riguardanti età, peso, altezza e sesso. Dal confronto dei risultati ottenuti con l'una e l'altra tecnica, si è visto che i valori della popolazione permettono una buona previsione dei profili di secrezione individuali. Dal tasso di secrezione pancreatica ( $SR$ ) ottenuto dai dati sul C-peptide e la secrezione postepatica ( $SR^{post}$ )

ottenuta dai dati sull'insulina, è possibile stimare l'estrazione epatica  $E$  come:

$$E(t) = \frac{SR(t) - SR^{post}(t)}{SR(t)} \quad (4.3)$$

### 4.3 Funzione delle cellule beta

Fornire un modello della secrezione pancreatica di insulina in funzione della concentrazione plasmatica di glucosio ha il vantaggio di offrire indici quantitativi della funzione delle cellule  $\beta$ . Il modello di secrezione deve essere integrato con un modello di cinetica del C-peptide a livello di corpo intero (figura 4.2).

Durante l'IVGTT, la secrezione di insulina al di sopra del basale è data da:

$$SR(t) = m \cdot F(t) \quad (4.4)$$

dove  $m$  è una costante e  $F$  è l'insulina pronta al rilascio che è descritta come segue:

$$\dot{F}(t) = -m \cdot F(t) + Y(G, t) \quad F(0) = F_0 \quad (4.5)$$

$F_0$  è la quantità di insulina rilasciata immediatamente dopo lo stimolo di glucosio e  $Y(G, t)$  è la fornitura di nuova insulina (che dipende dalla concentrazione di glucosio) che è descritta come:

$$\dot{Y}(G, t) = -\frac{1}{T} \cdot [Y(G, t) - Y(G, \infty)] \quad Y(0) = 0 \quad (4.6)$$

$$Y(G, \infty) = \begin{cases} 0 & \text{if } G(t) < h \\ \beta \cdot [G(t) - h] & \text{if } G(t) \geq h \end{cases} \quad (4.7)$$

dove  $\beta$  misura la capacità del glucosio di stimolare la secrezione di insulina e  $h$  è la soglia di glucosio oltre la quale si ha lo stimolo per la secrezione di nuovi granuli di insulina.

La secrezione di insulina è composta da due fasi:

1) la prima fase che è molto rapida (2 minuti) e esercita un controllo derivativo, in quanto è proporzionale alla velocità di aumento del glucosio tramite un parametro  $\Phi_1$  che definisce l'indice di responsività della prima fase:

$$\Phi_1 = \frac{F_0}{\Delta G} \quad (4.8)$$

con  $\Delta G$  differenza fra la concentrazione massima e basale di glucosio.

Presumibilmente questa fase rappresenta l'esocitosi dei granuli secretori di insulina precedentemente preparati, che vengono detti "pronti al rilascio".

2) La seconda fase si ritiene che rappresenti la fornitura e/o l'attracco di nuovi granuli secretori

di insulina, che si verifica in risposta a una determinata concentrazione di glucosio. La secrezione è proporzionale alla concentrazione di glucosio tramite un parametro  $\Phi_2$  che definisce l'indice di responsività della seconda fase:

$$\Phi_2 = \beta \quad (4.9)$$

T (equazione 4.6) possiamo quindi definirlo come tempo di ritardo, poiché rappresenta il tempo necessario affinché i nuovi granuli di insulina vengano preparati, attraccati ed esocitati.

Può essere calcolato anche un indice di responsività basale  $\Phi_b$ ; infine combinando  $\Phi_1$  e  $\Phi_2$  si può ottenere un indice totale di responsività delle cellule  $\beta$ :  $\Phi_{IVGTT}$ .

La funzione delle cellule  $\beta$  può essere valutata anche con un test orale di tolleranza al glucosio

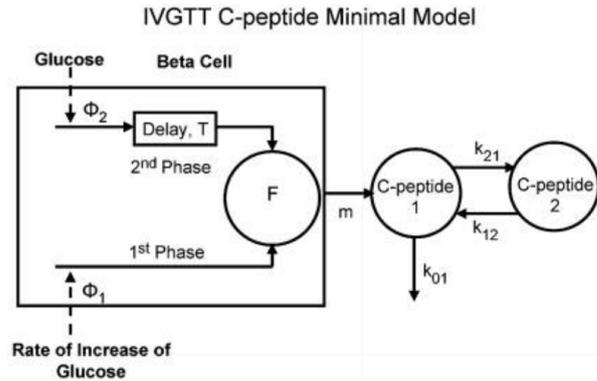


Figura 4.2: In figura è rappresentato il modello del C-peptide per l'IVGTT.

(come OGTT o MTT). Sono stati proposti vari modelli, tutti condividono il modello della cinetica del C-peptide descritto sopra (figura 4.2), ma differiscono sull'ipotesi che il glucosio controlli la secrezione. Il modello minimo orale del C-peptide proposto da Breda et al.[3], rappresentato in figura 4.3, mantiene quasi tutti gli elementi del modello 4.2, tranne per il compartimento che rappresenta l'insulina pronta al rilascio ( $F$ ). Le equazioni del modello sono:

$$SR(t) = Y(G, t) + SR_d(G, t) \quad (4.10)$$

con  $Y(G, t)$  descritta come in (4.6) e (4.7), detta componente statica della secrezione di insulina;  $SR_d(t)$  detta componente dinamica della secrezione di insulina, data da:

$$SR_d(G, t) = \begin{cases} K \cdot \frac{dG(t)}{dt} & \text{if } \frac{dG(t)}{dt} \geq 0 \\ 0 & \text{if } \frac{dG(t)}{dt} < 0 \end{cases} \quad (4.11)$$

dove  $K$  descrive il controllo dinamico che il glucosio esercita sulla secrezione di insulina. Questo modello presenta quindi una componente dinamica che rileva il tasso di variazione del-

la concentrazione di glucosio e una componente statica che rappresenta il rilascio di insulina che, dopo un certo ritardo, avviene in proporzione alla concentrazione di glucosio prevalente. Anche in questo caso possono essere derivati degli indici di responsività: dinamica  $\Phi_d = K$ , statica  $\Phi_s = \beta$ , basale  $\Phi_b$  e totale  $\Phi_{ORAL}$  (che combina  $\Phi_d$  e  $\Phi_s$ ). A differenza del modello per l'IVGTT, in cui il controllo proporzionale era attivo solo durante i primi minuti, quello orale presenta una componente di secrezione proporzionale al tasso di variazione del glucosio per i primi 60-90 minuti, che è dovuto all'andamento relativamente graduale di apparizione del glucosio (osservato nei test orali). È quindi probabile che  $\Phi_1$  e  $\Phi_d$  rappresentino aspetti diversi del percorso di secrezione dell'insulina, in particolare  $\Phi_d$  potrebbe riflettere il tasso di aggancio, di preparazione e di esocitosi dei granuli.

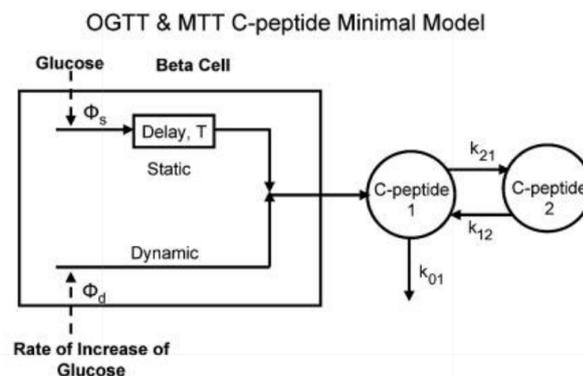


Figura 4.3: Schematizzazione del modello minimo del C-peptide per l'OGTT e MTT proposto da Breda et al.

Sono stati proposti altri modelli nei quali non è presente alcun ritardo fra lo stimolo del glucosio e la risposta delle cellule  $\beta$ .

## 4.4 Indice di disposizione

Dato che è importante capire il legame tra la funzionalità delle cellule  $\beta$  e la sensibilità insulinica si può normalizzare la funzione delle cellule  $\beta$  basandosi sul paradigma dell'indice di disposizione. In quest'ultimo la funzione delle cellule  $\beta$  è moltiplicata per la sensibilità insulinica e a questo prodotto è legata la tolleranza al glucosio di un individuo.

$$DI = \text{funzione delle cellule } \beta \times \text{sensibilità insulinica} = \text{costante}$$

Se le cellule  $\beta$  di un individuo rispondono a una diminuzione della sensibilità insulinica aumentando adeguatamente la secrezione di insulina, il prodotto della funzione delle cellule  $\beta$  e della sensibilità insulinica (ovvero l'indice di disposizione) rimane invariato, e la tolleranza al glucosio è conservata. Al contrario, se c'è un aumento inadeguato della funzione delle cellule  $\beta$  in risposta alla diminuita sensibilità insulinica, l'individuo sviluppa intolleranza al glucosio.

Gli indici di disposizione  $DI_1, DI_2, DI_{IVGTT}$  o  $DI_d, DI_s, DI_{ORAL}$  possono essere calcolati moltiplicando i corrispettivi indici di responsività per la sensibilità insulinica, al fine di determinare se la funzione delle cellule  $\beta$  è adeguata alla sensibilità insulinica prevalente. Un altro uso importante del paradigma dell'indice di disposizione è il monitoraggio nel tempo delle singole componenti della tolleranza al glucosio e la valutazione di diverse strategie di trattamento necessarie. Nella realtà il sistema è più complesso rispetto alla descrizione che ne viene fatta attraverso il paradigma: sperimentalmente si è visto che la relazione che permette di stimare più correttamente gli indici di disposizione in una popolazione è la seguente:

$$DI = \text{funzione delle cellule } \beta \times (\text{sensibilità insulinica})^\alpha = \text{costante}$$

con  $\alpha$  diverso da uno.

# Capitolo 5

## Conclusioni

Dallo sviluppo di un modello del sottosistema del glucosio per i test di tolleranza al glucosio IVGTT e OGTT è possibile stimare la sensibilità all'insulina; inoltre grazie all'aggiunta di traccianti è possibile ottenere una misura dell'azione dell'insulina sull'eliminazione del glucosio. Dalla combinazione dei risultati precedenti, si può stimare la sensibilità epatica all'insulina e quella di corpo intero. Dallo studio dei processi di trasporto e metabolismo del glucosio a livello dei singoli organi si possono ottenere informazioni utili; in particolare nel caso del muscolo scheletrico è stato dimostrato che nei pazienti con diabete di tipo II è presente un controllo meno efficiente dell'insulina sia sul trasporto transmembrana che sul flusso di fosforilazione. Passando ai risultati riguardanti il sottosistema dell'insulina si ha che: dai dati sulla concentrazione plasmatica di insulina si può ricavare una stima della secrezione postepatica di insulina e dalla stima dei parametri cinetici per il C-peptide si può risalire al valore della secrezione di insulina e dell'estrazione epatica. Attraverso lo sviluppo di modelli della secrezione pancreatica siamo in grado di ricavare informazioni riguardanti la funzione delle cellule  $\beta$  relative al rilascio di insulina a seguito di uno stimolo di glucosio (sia IVGTT che OGTT). Infine dal calcolo degli indici di disposizione si possono ricavare i valori di tolleranza al glucosio degli individui. Concludendo, i risultati che otteniamo dai modelli qui presentati ci permettono di ricavare informazioni utili non solo allo studio dei processi dell'omeostasi del glucosio e a come questi vengano alterati nei pazienti affetti da patologie metaboliche come il diabete, ma anche allo sviluppo di terapie.



# Bibliografia

- [1] V. Taglietti, *Fondamenti di Fisiologia generale e integrata*, Edises, 2019.
- [2] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao and B. P. Kovatchev, *Diabetes: Models, Signals, and Control*, in IEEE Reviews in Biomedical Engineering, vol. 2, pp. 54-96, 2009, <https://doi.org/10.1109/RBME.2009.2036073>.
- [3] E. Breda, M. K. Cavaghan, G. Toffolo, K. S. Polonsky and C. Cobelli, *Oral Glucose Tolerance Test Minimal Model Indexes of  $\beta$ -Cell Function and Insulin Sensitivity*, in Diabetes, vol. 50 (1), pp. 150-158, 2001, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00421.2006>.