



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea magistrale in Bioingegneria

**MODELLI DELLA CINETICA DEL GLUCOSIO DURANTE
L'ATTIVITÀ FISICA**

**Relatore:
Prof. Claudio Cobelli**

**Laureanda:
Carlotta Tecchio**

**Correlatori:
Prof.ssa Chiara Dalla Man
Ing. Michele Schiavon**

Anno Accademico 2015/2016

A nonna Ines

Indice

1	Introduzione	9
1.1	La glicemia	9
1.2	L'omeostasi del glucosio	10
1.3	Cinetica e regolazione del glucosio	11
1.4	Il diabete	16
1.5	Obiettivo della tesi	20
2	Il diabete e l'attività fisica	21
2.1	La regolazione del glucosio durante l'attività fisica	21
2.2	L'effetto dell'esercizio fisico sulla sensibilità insulinica e sul trasporto del glucosio	24
2.3	Esercizio fisico e diabete	26
3	Data base e protocolli	31
3.1	Soggetti	31
3.2	Protocollo sperimentale	31
3.3	Flussi	33
4	Modelli della cinetica del glucosio durante l'attività fisica	37
4.1	Introduzione	37
4.2	Modelli della cinetica del glucosio	38
4.2.1	Vicini et al.	38
4.2.2	Dalla Man et al.	42
4.3	Modelli dell'effetto dell'esercizio fisico	46
4.4	Identificazione e selezione del modello	55

4.4.1	Identificazione	55
4.5	Risultati	57
4.5.1	Vicini et al.	58
4.5.2	Dalla Man et al.	62
5	Conclusioni	67

Sommario

In questa tesi verrà proposto un modello che approssima la descrizione dell'effetto dell'attività fisica sulla dinamica del glucosio nei soggetti sani. Per l'identificazione del modello sono stati utilizzati dati provenienti da 12 soggetti sani sottoposti a un mixed meal test con triplo tracciante ed una sessione di esercizio fisico di moderata intensità, 2 ore dopo il pasto, della durata di 75 minuti. Il protocollo sperimentale permette di stimare i principali flussi del glucosio, ossia la comparsa di glucosio ingerito dal pasto, la produzione endogena e l'utilizzazione di glucosio, fondamentali nel processo di identificazione del modello. Con l'obiettivo di caratterizzare l'effetto dell'esercizio fisico sull'utilizzazione insulino-dipendente ed insulino-indipendente del glucosio è stato dapprima studiato un modello recentemente sviluppato, che fornisce un'interpretazione fisiologica dei parametri su cui agisce l'effetto dell'esercizio, successivamente reinterpretato in un modello della cinetica del glucosio più complesso, ma al contempo applicabile in un contesto più ampio comprendente anche soggetti diabetici. Questo modello è stato identificato negli stessi dati del precedente e il modello ottimo è stato selezionato secondo i criteri standard di selezione del modello: precisione nella stima dei parametri, aderenza ai dati, bianchezza dei residui pesati, parsimonia del modello. Il modello ottenuto descrive correttamente i dati e i parametri sono stimati con precisione, tale modello inoltre può essere facilmente applicato in un contesto di pazienti diabetici di tipo 1 al fine di descrivere gli effetti dell'esercizio fisico in questa popolazione ed inserire queste conoscenze negli algoritmi di controllo del pancreas artificiale per l'ottimizzazione della terapia insulinica in contesto d'esercizio fisico.

Glossario

<i>T1D</i>	Type 1 Diabetes
<i>T2D</i>	Type 2 Diabetes
<i>EGP</i>	Endogenous glucose production
R_a	Rate of total glucose appearance
R_d	Rate of glucose disposal
<i>AP</i>	Artificial pancreas
<i>IGT</i>	Impaired Glucose Tolerance
<i>CSII</i>	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
<i>CRU</i>	Clinical Research Unit
MR_a	Rate of meal glucose appearance
<i>OGTT</i>	Oral Glucose Tolerance Test
<i>IVGTT</i>	Intravenous Glucose Tolerance Test
<i>SMBG</i>	Self Monitor Blood Glucose

1. Introduzione

In questa sezione sono descritte le basi riguardanti i meccanismi di regolazione di glucosio nel sangue. Tali concetti sono necessari per la comprensione dei modelli atti a descrivere i meccanismi di regolazione del glucosio di seguito proposti in questa tesi.

1.1 La glicemia

La glicemia è il valore della concentrazione di glucosio nel sangue, ed è regolata da complessi meccanismi neurormonali e metabolici che ne mantengono i valori entro i limiti della normalità.

Il glucosio è uno dei prodotti derivanti dalla digestione e dall'assorbimento dei carboidrati e rappresenta una fonte di energia primaria per le cellule e per il sistema nervoso centrale.

Nelle persone sane la glicemia a digiuno è in genere un valore compreso tra gli 80 e i 110 mg/dl, il picco si presenta solitamente dopo i pasti ed è considerato fisiologico un valore intorno a 140 mg/dl che può variare con la dieta e con la quantità di carboidrati assunti. In condizioni di digiuno prolungato o di attività fisica la glicemia può scendere fino a 55-60 mg/dl.

Qualora la glicemia scendesse in modo rilevabile al di sotto di tale valore si parla di *ipoglicemia*, questa condizione genera un senso di debolezza dovuto alla sofferenza del sistema nervoso centrale accompagnata da sintomi come palpitazioni, tremori e convulsioni. Se non viene trattata in tempo l'ipoglicemia può condurre al coma ipoglicemico.

Si parla invece di *iperglicemia* quando il tasso di glucosio supera i 160-180 mg/dl, sintomi di tale condizione clinica sono: aumento della quantità di urina emessa (*poliuria*), aumento della fame (*polifagia*), aumento della sete (*polidipsia*). Un organismo non presenta tali condizioni grazie all'aumento del rilascio di insulina e inibendo la secrezione di ormoni

iperglicemizzanti.

In figura 3.1 si può vedere come varia la concentrazione sanguigna di glucosio durante l'intera giornata

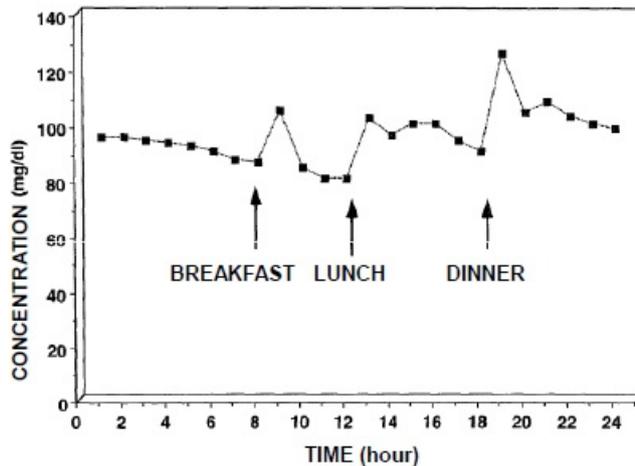


Figura 1.1: Profilo diurno della glicemia in un gruppo di soggetti sani. Dati tratti da Reaven et al.1987.[9]

1.2 L'omeostasi del glucosio

La concentrazione di glucosio ematico rappresenta l'equilibrio tra la sua utilizzazione a livello dei tessuti periferici e la sua produzione epatica. D'altra parte numerosi fattori nutritivi ed ormonali giocano ruoli fondamentali nel condizionare la quantità di glucosio circolante. In condizioni di riposo, nel soggetto normale a digiuno da 14 ore, i tessuti periferici utilizzano circa 4g/ora di glucosio mentre il fegato ne produce circa 10 g/ora [34]. Prolungandosi il digiuno, si crea una condizione di carenza energetica cui l'organismo fa fronte con un nuovo aggiustamento metabolico: si riduce l'utilizzazione periferica del glucosio mentre aumenta la produzione epatica con conseguente mantenimento di valori fisiologici di glucosio circolante. Al contrario, nella fase postprandiale l'assorbimento alimentare di consistenti quantità di glucosio (circa 50 g/ora) determina un aumento della quantità di glucosio circolante. Questa peraltro viene mantenuta entro limiti fisiologici (120-140 mg/dl) grazie all'aumento dell'utilizzazione periferica del glucosio (circa 40-50

g/ora) e alla messa soppressione della produzione epatica. Il mantenimento dell'omeostasi del glucosio nelle diverse condizioni di maggior richiesta energetica è assicurato dal controllo esercitato dai due ormoni pancreatici, insulina e glucagone, a loro volta modulati dal sistema nervoso centrale. L'insulina agisce prevalentemente a livello periferico favorendo l'utilizzazione del glucosio mentre il glucagone esercita il suo ruolo principale potenziando la produzione epatica di glucosio stimolando sia la glicogenolisi che la gluconeogenesi. Altri ormoni entrano in gioco nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio, come il cortisolo e l'adrenalina, aventi effetto di stimolo sulla produzione epatica di glucosio; la somatostatina, che inibisce direttamente l'assorbimento intestinale del glucosio e che a sua volta inibisce la secrezione di insulina e glucagone, e infine gli ormoni gastrointestinali, che entrano in gioco durante la fase postprandiale, svolgendo un ruolo messaggero sulla produzione di insulina. La fine regolazione di questi ormoni fa sì che l'organismo abbia sempre a disposizione una sufficiente disponibilità di glucosio, ricavabile dalle scorte di glicogeno epatico e dalla neoformazione a partire da altri metaboliti.

1.3 Cinetica e regolazione del glucosio

Il meccanismo di regolazione della glicemia è basato sul controllo di due ormoni antagonisti: l'insulina e il glucagone, tuttavia un aumento della concentrazione glicemica può essere influenzato anche da situazioni di stress che inducono le ghiandole del surrene a liberare adrenalina e nor-adrenalina.

Da un punto di vista biochimico, il metabolismo del glucosio può essere schematizzato come in figura 1.2.

Il glucosio nel sangue è il risultato dell'equilibrio dinamico fra la reazione di defosforilazione del glucosio-6-fosfato a glucosio negli organi produttori di glucosio (fegato, rene), l'assorbimento intestinale e la reazione di fosforilazione del glucosio a glucosio-6-fosfato nelle cellule utilizzatrici di glucosio (tutte le cellule dell'organismo)

Alla generazione di glucosio-6-fosfato sono preposte due vie metaboliche, la glicogenolisi e la gluconeogenesi; all'utilizzazione di glucosio-6-fosfato concorrono altre due vie metaboliche, la glicogeno-sintesi e la glicolisi.

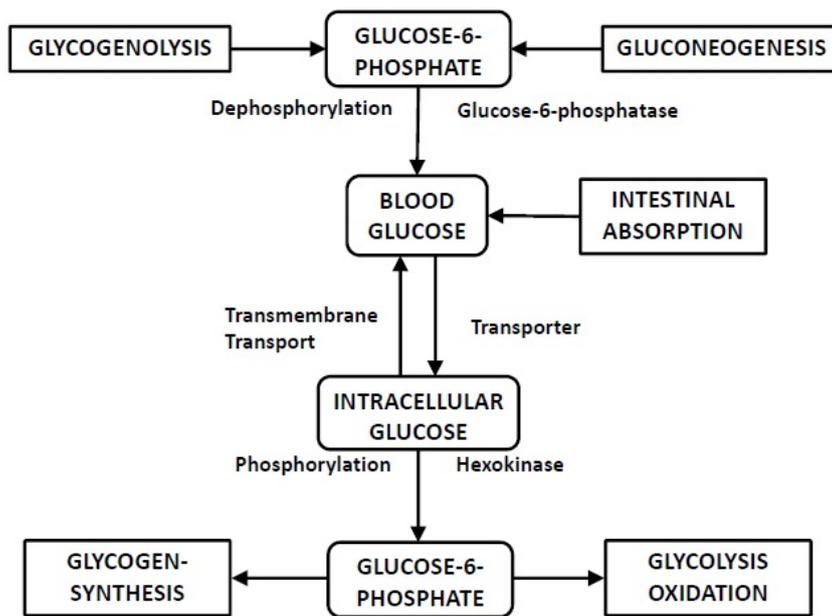


Figura 1.2: Schema delle reazioni e vie metaboliche responsabili dell'immissione e dell'utilizzazione del glucosio [9]

Vediamo nel dettaglio tali processi metabolici:

- **Glicogenolisi:** scomposizione della molecola complessa di glicogeno in glucosio ad opera del fegato. Il glucosio viene subito immesso in circolo in modo da aumentare la glicemia.
- **Gluconeogenesi:** glucosio che deriva dal metabolismo di lipidi e proteine, la gluconeogenesi può essere attivata quando le scorte di glicogeno sono insufficienti o inibita quando nel sangue è già presente una quantità sufficiente di glucosio.
- **Glicogeno-sintesi:** glucosio in eccesso trasformato in glicogeno e utilizzato come riserva per fegato e muscoli.
- **Glicolisi:** scissione del glucosio per l'utilizzo istantaneo.
- **Assorbimento intestinale**

Come sopra accennato, gli organi produttori di glucosio sono il *fegato* con un ruolo quantitativamente preponderante, in cui la produzione di glucosio deriva sia da glicogenolisi sia da gluconeogenesi ed il *rene* con un ruolo in genere minimo esclusi i periodi di digiuno prolungato, la produzione di glucosio deriva quasi esclusivamente da gluconeogenesi.

L'organo fondamentale che prende parte a questo sistema di regolazione è il *pancreas*, responsabile della secrezione dell'insulina per mezzo delle β -cellule, e del glucagone, la cui secrezione avviene per mezzo delle α -cellule.

L'insulina ha effetti sul metabolismo glucidico, lipidico e proteico di molti organi, viene secreta sia in condizioni basali che in risposta ad un pasto (Figura 3.3), e regola il metabolismo di tutti i nutrienti.

In particolare l'effetto dell'insulina è ipoglicemizzante, in quanto riduce la produzione endogena di glucosio nel fegato e stimola l'utilizzazione del glucosio negli organi insulino-dipendenti, il glucagone ha invece effetto iperglicemizzante: quando i livelli di glucosio scendono al di sotto di un valore soglia il glucagone viene secreto andando a stimolare la produzione epatica di glucosio.

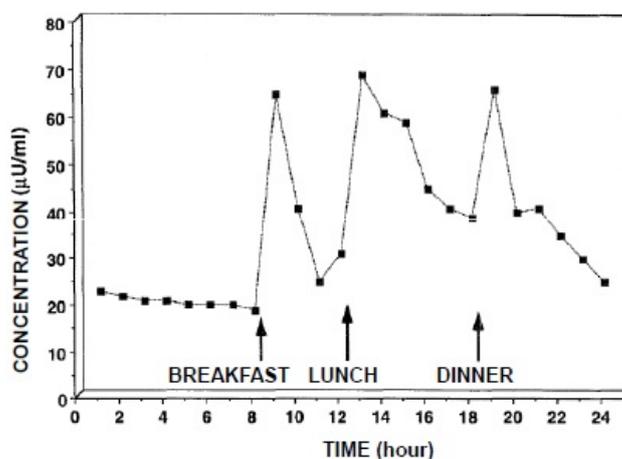


Figura 1.3: Profilo diurno dell'insulinemia in un gruppo di soggetti sani. Dati tratti da Reaven et.al 1987. [9]

Sebbene tutte le cellule dell'organismo utilizzino glucosio, è possibile classificare i tes-

suti secondo le caratteristiche funzionali del loro metabolismo del glucosio. Nella tabella seguente è riportata una classificazione degli organi coinvolti nell'omeostasi del glucosio (Tabella 1.1).

Organo	Classe
Cervello	Glucosio-dipendente
Globuli rossi	Glucosio-dipendente
Tessuto muscolare	Insulino-dipendente
Tessuto adiposo	Insulino-dipendente
Pancreas endocrino	Gluco-sensore
Fegato	Gluco-sensore
Ipotalamo ventro-mediale	Gluco-sensore
Intestino	Glucovoro
Rene	Glucovoro

Tabella 1.1: Classificazione degli organi coinvolti nell'omeostasi del glucosio in base alle loro funzioni.

Nell'ambito di questa classificazione, il cervello e i globuli rossi sono definiti "glucosio-dipendenti", ovvero sono gli organi che hanno la priorità nel ricevere glucosio e lo utilizzano con una velocità costante di circa 100 mg/min. Muscolo, cuore e tessuto adiposo sono invece organi "insulino-dipendenti", ovvero utilizzano in modo fasico il glucosio e l'utilizzazione di esso dipende dall'insulina. Di fondamentale importanza per la sensibilità all'insulina è la presenza al loro interno dei trasportatori di glucosio di tipo 4 (GLUT4). I trasportatori del glucosio (GLUT) sono una famiglia di proteine transmembrana presenti nella maggior parte delle cellule mammifere. Si occupano del trasferimento del glucosio dal citoplasma al liquido interstiziale e, in seguito, nel torrente sanguigno; sono presenti in numerose isoforme e sono convenzionalmente indicati con un numero progressivo dopo la sigla. Al momento si conoscono 5 isoforme di trasportatori GLUT con diversa affinità per il glucosio. Con l'eccezione di GLUT5 che trasporta principalmente fruttosio, tutte le altre isoforme trasportano glucosio e sono distribuite eterogeneamente nei vari tessuti.

- **GLUT1:** Questi trasportatori sono distribuiti all'interno di tessuti di tutto il

corpo, e sono responsabili, assieme ad altri GLUT, dell'assorbimento di glucosio insulino-indipendente. Per questo motivo sono indispensabili per cervello e globuli rossi. Anche i GLUT1 sono presenti in quantità minore nel tessuto muscolare scheletrico, muscolo cardiaco e tessuto adiposo, dove riescono a fornire una minima parte di glucosio senza l'intervento dell'insulina.

- **GLUT2:** Non sono mediati dall'insulina e sono presenti nei seguenti tessuti: fegato, rene, intestino tenue, cellule β del pancreas. Fanno in modo che l'ingresso del glucosio nelle cellule in cui sono distribuiti sia proporzionale al valore della glicemia, se nei limiti fisiologici. Si suppone che questo meccanismo serva a modificare la conseguente secrezione di insulina e adattarla ai livelli di glucosio ematico.
- **GLUT3:** presente nella placenta e nei neuroni, è particolarmente sensibile a basse concentrazioni di zucchero, probabilmente è l'unico trasportatore neuronale del glucosio
- **GLUT4:** è modulato dall'ormone insulina ed è molto studiato. In condizioni normali si trova in sede citoplasmatica e la sua traslocazione sulla membrana cellulare viene stimolata dal legame dell'insulina con il recettore di membrana. Questo processo favorisce lo spostamento del glucosio dal liquido interstiziale all'interno della cellula. Quando la concentrazione ematica di glucosio si normalizza e l'insulina viene eliminata, le molecole di GLUT4 vengono rimosse dalla membrana plasmatica. Questo trasportatore è presente soprattutto nel muscolo scheletrico, nel cuore e nel tessuto adiposo. A livello muscolare la traslocazione dei trasportatori GLUT4 dai siti intracellulari alla membrana plasmatica è favorita anche dalla contrazione, dall'aumento del flusso ematico e dai bassi livelli di glicogeno che caratterizzano l'esercizio fisico.
- **GLUT5:** Il fruttosio viene assorbito dagli enterociti per diffusione facilitata da un trasportatore specifico, GLUT5, che si trova sulla membrana apicale ed è indipendente dall'insulina.

1.4 Il diabete

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da livelli di glucosio nel sangue più elevati rispetto alla norma, a causa di una insufficiente o assente produzione di insulina da parte del pancreas (Diabete di tipo 1) o di una scarsa capacità dei tessuti di utilizzare l'insulina stessa (Diabete di tipo 2).

I differenti processi metabolici sotto il controllo dell'insulina presentano una diversa sensibilità ai livelli di insulina circolanti: sono sufficienti piccole concentrazioni di insulina per inibire la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la lipolisi mentre solo concentrazioni notevolmente superiori permettono una normale utilizzazione tissutale del glucosio. Un più marcato deficit di insulina comporta non solo un'alterazione dei processi di sintesi nelle fasi postprandiali ma anche, nelle condizioni di digiuno, una riduzione dell'utilizzazione di glucosio e un aumento degli acidi grassi liberi. Nella situazione di carenza assoluta di insulina si assiste ad una marcata accelerazione dei processi catabolici, come lipolisi e proteolisi, e ad una produzione eccessiva di glucosio e di corpi chetonici che non vengono utilizzati dai tessuti. Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio, l'assenza, relativa o assoluta, di insulina influenza l'utilizzazione tissutale del glucosio a livello dei muscoli, fegato ed adipe ad in minor misura la sua produzione endogena.

Il diabete è patologia tanto comune da essere considerata una patologia sociale. La Federazione Internazionale del Diabete (FID) ha reso pubblici nuovi dati concernenti la gravità dell'epidemia del diabete: infatti è lecito parlare di epidemia tenuto conto della rapida accelerazione della diffusione che il diabete sta conoscendo a livello mondiale. I dati indicano che la malattia colpisce ormai 246 milioni di persone nel mondo, e che il 46% delle persone colpite hanno un'età oscillante tra 40 e 60 anni. Nuovi dati prevedono che nel 2025 il numero delle persone diabetiche raggiungerà 380 milioni. Di questi, quasi l'80% abita nei paesi in via di sviluppo. I pazienti affetti da diabete mellito presentano, rispetto alla popolazione generale una mortalità pressoché doppia, legata ad un rischio di malattia cardiovascolare 3-4 volte maggiore rispetto ad un soggetto non diabetico. Ma il diabete non solo comporta un interessamento del sistema cardiovascolare ma tipicamente provoca alterazioni ai vasi di piccolo calibro che si esplicano con danni selettivi a carico della retina, del rene e dei nervi. E' chiaro dunque che questa patologia rappresenta un vero e proprio problema sociale ed implica un notevole investimento di denaro da parte del sistema sanitario. Per questo è fondamentale lo studio e la ricerca in questo ambito,

se non tanto per debellare la malattia, quanto meno per migliorare lo stile di vita dei pazienti che ne sono affetti.

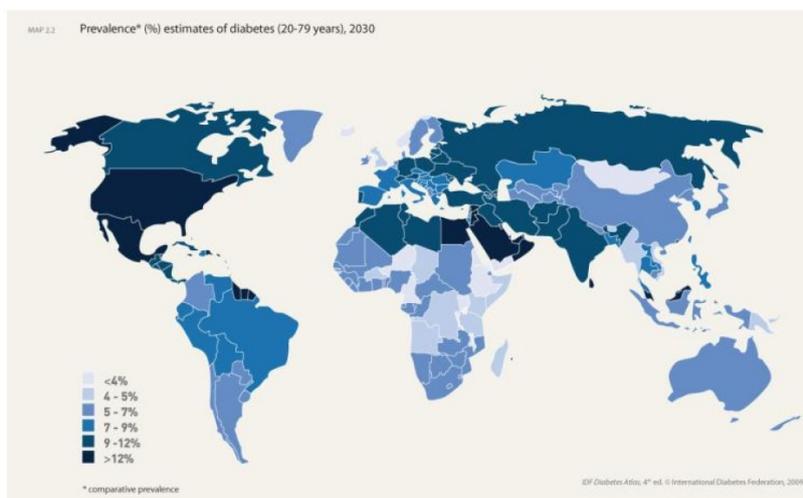


Figura 1.4: Diffusione mondiale stimata del diabete nel 2030 [8]

Di diabete se ne distinguono due forme:

- Diabete mellito di tipo 1 (5-10% del totale):** E' una patologia cronica, autoimmune in cui il pancreas non è più in grado di produrre insulina. Al soggetto colpito da questo tipo di diabete, l'insulina deve essere somministrata dall'esterno, da ciò deriva la denominazione di diabete insulino-dipendente. La sua insorgenza avviene solitamente in modo brusco ed a causa della carenza di insulina si viene a determinare un notevole aumento di glucosio nel sangue, che, non potendo più essere trattenuto dai reni, passa nelle urine assieme ad una grande quantità di liquidi. Tutto ciò porta a un rapido dimagrimento, emissioni di grandi quantità di urina, sete intensa e diminuzione della forza muscolare; nei casi più gravi per fronteggiare la mancanza di glucosio, l'organismo ricorre agli acidi grassi che provocano un aumento dannoso dell'acidità del sangue. La malattia diabetica può avere inizio a seguito di una infezione virale in soggetti geneticamente suscettibili, colpisce soprattutto bambini, adolescenti, giovani adulti, ma in un numero non frequente di casi può insorgere anche in tarda età.

- **Diabete mellito di tipo 2 (90-95% del totale):** E' caratterizzato da un fenomeno di resistenza insulinica che consiste nell'incapacità da parte delle cellule dell'organismo di utilizzare l'insulina. Affinché quest'ultima funzioni, sono necessari dei recettori sulla superficie delle cellule. Nei soggetti affetti da questo tipo di diabete si osserva una riduzione del numero di recettori per l'insulina; come conseguenza di questa incapacità di utilizzare l'insulina, il glucosio tende ad accumularsi nel sangue.

La modificazione della dieta, infatti, rappresenta uno dei cardini della terapia del diabete di tipo 2. Spesso questi pazienti sono in sovrappeso quindi l'obiettivo principale della terapia dietetica è il raggiungimento ed il mantenimento di un peso corporeo ragionevole. In questi casi, alla restrizione dietetica va affiancata una attività fisica regolare. L'attività fisica svolge un effetto favorevole sul controllo glicemico nel diabete di tipo 2 in quanto determina un miglioramento della sensibilità insulinica; comporta una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare; determina, nei pazienti che fossero in trattamento farmacologico, una riduzione del fabbisogno di insulina e/o antidiabetici orali; garantisce un miglioramento dello stato di benessere soggettivo del paziente.

Anche se gli obiettivi del trattamento antidiabetico sono comuni a tutte le forme di diabete, la strategia e i mezzi terapeutici usati si diversificano nelle due forme di diabete (tipo 1 e tipo 2). Qualsiasi sia la modalità terapeutica, l'obiettivo finale sarà quello di normalizzare la glicemia durante i vari momenti della giornata grazie alla continua disponibilità di una quantità adeguata di insulina endogena o esogena. Mentre per il diabetico di tipo 1 l'attività fisica è affiancata alla terapia insulinica, per il diabetico di tipo 2 in alcuni casi l'attività fisica è associata ad una terapia di antidiabetici orali e in altri casi solamente al rispetto di una dieta sana. L'attività fisica è quindi cardine della terapia, migliora il controllo glicemico e riduce il rischio di malattie cardiovascolari; aumenta inoltre il senso di benessere e di sicurezza, accresce la fiducia in sé stessi e riduce i livelli di ansia e depressione.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico sarà indispensabile razionalizzare la dieta e l'attività fisica a seconda dell'esistenza o meno di un sovrappeso. Il raggiungimento del peso ideale sarà il presupposto indispensabile per qualsiasi successiva terapia antidiabetica. L'esercizio muscolare costituirà un fattore determinante sull'efficacia del

trattamento prescelto. Nella cura della patologia diabetica riveste un'importanza fondamentale il monitoraggio quotidiano della glicemia ovvero l'autocontrollo glicemico (SMBG). Questo termine fa riferimento alla misurazione strutturata della glicemia capillare, all'interpretazione dei risultati glicemici ottenuti e ai conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli. Nella gestione della malattia diabetica di tipo 1 l'autocontrollo quotidiano è indispensabile, sia per ottenere un buon controllo glicometabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemia. E' fondamentale fare una distinzione tra ruolo del SMBG nel diabete di tipo 1 piuttosto che nel diabete di tipo 2:

- nel diabete mellito tipo 1, l'autocontrollo, come verificato da molti studi clinici, assume un ruolo centrale nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. Il monitoraggio glicemico domiciliare nel paziente diabetico di tipo 1 deve essere eseguito prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne eventualmente il dosaggio, sia in base al valore della glicemia, sia al contenuto di carboidrati nel pasto. In questi pazienti l'automonitoraggio glicemico rappresenta uno strumento fondamentale finalizzato ad adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica e a ridurre il rischio di ipoglicemia.
- Anche nel paziente diabetico di tipo 2 in trattamento insulinico intensivo sono trasferibili le evidenze inerenti l'automonitoraggio glicemico valide per i diabetici di tipo 1. Inoltre l'automonitoraggio a digiuno si è dimostrato essenziale anche per il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabetico di tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali associati a un'insulina a lunga durata d'azione.

Il paziente diabetico può sviluppare una serie di complicanze che causano morbilità e mortalità premature. Mentre alcuni pazienti possono non presentare mai questi problemi e in altri possono invece insorgere precocemente, in media i sintomi compaiono 15-20 anni dopo il riscontro della malattia. In alcuni pazienti si possono sviluppare contemporaneamente diversi tipi di complicanze, mentre in altri la situazione può essere dominata da un singolo problema. Tali complicanze sono alterazioni circolatorie, retinopatia, nefropatia diabetica, neuropatia diabetica e ulcere diabetiche del piede.

Con l'obiettivo di sviluppare un modello che descriva l'effetto dell'esercizio fisico nei diabetici di tipo 1, è importante conoscere gli effetti sul metabolismo del glucosio per ottimizzare la terapia insulinica di questi pazienti. In caso di diabete tipo 1, l'insulina non

viene più prodotta dal pancreas ma somministrata dall'esterno, per tale motivo la sua quantità in circolo non diminuisce automaticamente durante l'attività sportiva e la dose iniettata continua ad agire bloccando la produzione di glucosio da parte del fegato. Per tale motivo, se la dose di insulina somministrata prima dell'attività fisica è eccessiva, si corre il rischio di ipoglicemia, poiché il fegato non è in grado di liberare lo zucchero in esso presente sotto forma di glicogeno. D'altra parte, se il diabete non è ben controllato, la glicemia è molto alta (superiore a 250 mg/dl) e l'insulina in circolo non è sufficiente a garantire l'impiego dello zucchero a scopo energetico, i muscoli che stanno lavorando impiegheranno come fonte di energia i grassi e questo potrà provocare la comparsa di chetoni. È per questo motivo che è sconsigliato iniziare l'attività fisica con la glicemia elevata (superiore a 250 mg/dl).

1.5 Obiettivo della tesi

Scopo di questa tesi è lo sviluppo di un modello dell'effetto dell'attività fisica sul complesso metabolismo del glucosio nei soggetti sani. A tal fine sono stati sviluppati e implementati diversi modelli matematici, per poi selezionare il modello ottimo sulla base di confronti tra le varie performance dei modelli in termini di fit dei dati, bianchezza dei residui e precisione delle stime dei parametri. I dati utilizzati provengono da un database, 12 soggetti sani sono stati sottoposti ad un protocollo di triplo tracciante con un pasto misto ed una sessione di esercizio fisico di moderata intensità, 2 ore dopo il pasto, della durata di 75 minuti.

Nel capitolo 2 viene descritto il meccanismo di regolazione del glucosio in relazione all'attività fisica, nella prima parte del capitolo valutando aspetti fisiologici generali e successivamente discutendo dei possibili effetti dell'esercizio nei pazienti affetti da diabete.

Nel capitolo 3 è illustrato il database a disposizione e il protocollo sperimentale utilizzato.

Nel capitolo 4 sono stati sviluppati una serie di modelli per descrivere l'effetto dell'esercizio fisico in soggetti sani. A questo fine è stato utilizzato dapprima un modello della cinetica del glucosio identificato in soggetti sani [32] e successivamente un modello più complesso validato in soggetti sani e diabetici [12].

Nel capitolo 5 vengono riassunte le conclusioni principali di questo lavoro di tesi.

2. Il diabete e l'attività fisica

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'inattività fisica è identificata a livello mondiale come il quarto più importante fattore di rischio per la mortalità.

In questo capitolo vengono descritti gli effetti benefici che ha praticare regolarmente attività fisica, sia per i soggetti diabetici che non, focalizzandosi sul fatto di come l'attività fisica sia parte integrante del piano di trattamento del diabete.

2.1 La regolazione del glucosio durante l'attività fisica

La concentrazione di glucosio nel sangue, in ogni momento, è il bilancio netto tra la comparsa (R_a) e la scomparsa (R_d) di glucosio dalla circolazione. Quando il glucosio nel sangue aumenta, per definizione, R_a ovvero il glucosio, dovuto al pasto e alla produzione endogena da parte del fegato (EGP), deve superare R_d (glucosio utilizzato dai tessuti). Allo stesso modo, quando la concentrazione di glucosio scende, per definizione, R_d supera R_a . E' bene stabilire che l'esercizio aumenta l'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli attraverso meccanismi insulino-dipendenti e indipendenti mentre l'EGP aumenta per andare incontro alla richiesta crescente del glucosio da parte dei muscoli e prevenire l'ipoglicemia. Questi scambi tra flussi di glucosio sono governati da mediatori chimici rilasciati dal sistema nervoso autonomo e dal sistema ormonale per mantenere un adeguato livello di glucosio nel sangue (diminuzione dell'insulina e aumento del glucagone e catecolamine). Ad ogni modo, all'inizio dell'esercizio e durante un'attività moderata e intensa, un meccanismo a "catena chiusa" opera per mantenere o aumentare la concentrazione di glucosio nel sangue. Al contrario, se la concentrazione sanguigna di glucosio diminuisce, durante esercizi prolungati, potenti meccanismi di feedback sono richiamati a mantenere il livello di glucosio nel sangue entro range di sicurezza. Tutti questi meccanismi sono governati da un sistema di controllo ridondante (Figura .1).

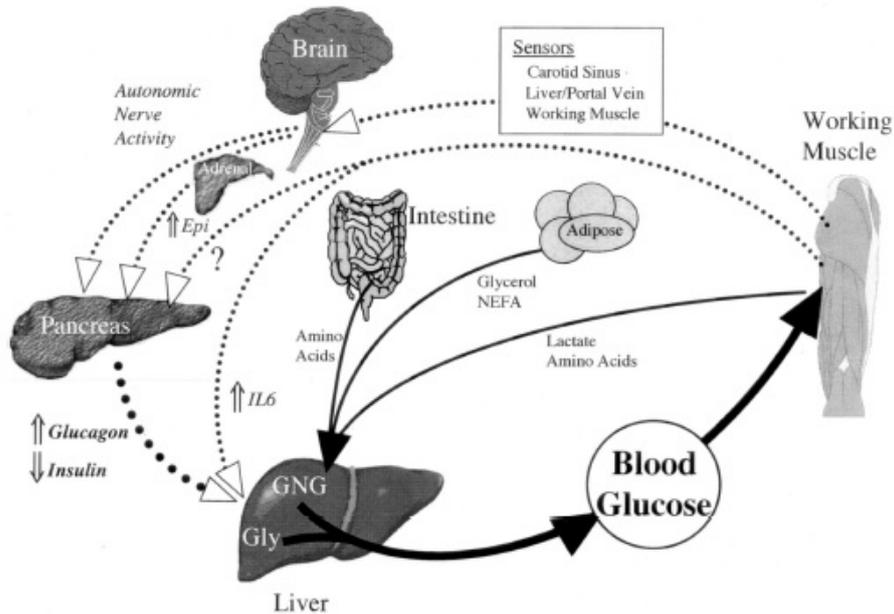


Figura 2.1: Substrati e segnali implicati nel controllo dei flussi di glucosio durante l'attività fisica. Questo schema illustra il complesso meccanismo metabolico, neuronale ed endocrino di risposta che normalmente previene l'ipoglicemia [6]

L'insulina è tra gli ormoni glucoregolatori più importanti, in quanto stimola l'utilizzazione di glucosio e ne inibisce la produzione, questa azione durante l'attività fisica è fondamentale per prevenire episodi di ipoglicemia. L'intensità dell'azione insulinica è collegata alla concentrazione che essa raggiunge in prossimità delle cellule insulino-sensibili, concentrazione che dipende essenzialmente da tre processi: secrezione pancreatica-estrazione epatica- cinetica (Figura 4.2). L'insulina viene infatti secreta dalle cellule β del pancreas nella vena porta, attraverso questa vena l'insulina raggiunge direttamente il fegato dove una frazione consistente, circa il 50%, viene eliminata. La quota residua viene immessa nella circolazione periferica e si distribuisce nell'organismo, raggiungendo i vari tessuti/organi dove esercita la sua azione. Viene poi eliminata nel fegato, nei suoi successivi passaggi, e in altri organi, principalmente nel rene.

Mentre l'insulina è secreta quando il livello di glucosio nel sangue è alto, il glucagone è secreto quando il livello è basso aumentando la glicogenolisi e la gluconeogenesi. In termini di effetti antagonisti tra insulina e glucagone, il modo migliore per concepire i diversi effetti è focalizzarsi sul loro rapporto (I/G): durante un esercizio prolungato, il

rapporto I/G è basso a causa di un incremento di glucagone nel sangue e un abbassamento del livello di insulina per stimolare la produzione di glucosio.

Ci sono inoltre altri importanti ormoni che esercitano la loro azione di mantenimento sul livello di glucosio, come il cortisolo che aiuta il glucagone nella funzione gluconeogenica di stimolazione della proteolisi nei muscoli, e l'ormone della crescita che stimola il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo utilizzati come carburante alternativo e posticipa il momento critico di accumulo per glucosio e glicogeno.

Il fegato è il mezzo principale attraverso il quale il glucosio è rilasciato nel sangue a fronte di un costante utilizzo da parte dei tessuti. Il glucagone è il controllore primario di produzione epatica di glucosio nello stato sedentario. La secrezione di glucagone dalle cellule pancreatiche α aumenta durante l'esercizio fisico, mentre la secrezione di insulina dalle cellule β diminuisce. Alcuni studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'aumento del glucagone è lo stimolatore principale nella produzione epatica di glucosio durante l'esercizio fisico. Il flusso di sangue nei muscoli è il fattore, oltre la concentrazione di glucosio, che determina il rilascio di glucosio nel sangue, ed aumenta notevolmente con l'esercizio. Un tratto distintivo della risposta fisiologica all'esercizio è una marcata iperemia e un aumento del flusso sanguigno capillare. L'effetto complessivo di tale fenomeno sull'afflusso di glucosio è che più glucosio viene trasportato al muscolo, più la superficie di scambio di glucosio viene aumentata. Questo effetto emodinamico aumenta non solo il rilascio di glucosio ma anche di tutti gli altri costituenti del sangue.



Figura 2.2: I tre principali processi del sistema insulina: secrezione, estrazione epatica e cinetica

2.2 L'effetto dell'esercizio fisico sulla sensibilità insulinica e sul trasporto del glucosio

La sensibilità insulinica è definita come l'abilità dell'insulina di stimolare l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti (fegato, muscoli, tessuto adiposo). Sebbene alcuni studi suggeriscano che l'insulina ha un effetto sull'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli durante e dopo l'esercizio fisico, altri studi hanno dimostrato che l'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli durante e dopo l'attività fisica avviene anche in assenza di insulina. E' stato successivamente verificato che la contrazione muscolare di per se induce l'utilizzo di glucosio anche in assenza di insulina.

La tabella sottostante riassume come alcuni adattamenti fisiologici all'esercizio siano relazionati al metabolismo dei carboidrati.

	<i>Result</i>	<i>Mechanism</i>
During exercise		
Muscle contraction	Insulin-independent translocation of GLUT4, resulting in increased glucose uptake	<ul style="list-style-type: none"> • Ca^{2+}/CaMK activation • AMPK activation • PKC activation
Muscle energetic demands	Increases glucose disposal	<ul style="list-style-type: none"> • Increased glycolytic flux
Endogenous glucose production	Increases blood glucose availability	<ul style="list-style-type: none"> • Increased glucagon concentration • Increased catecholamine concentration
Muscle blood flow	Increases glucose delivery	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated cardiac output • Increased capillary blood flow • Skeletal muscle vasodilation
After exercise		
Insulin sensitivity	Leftward shift of insulin response curve for 24–48 h after cessation of exercise	<ul style="list-style-type: none"> • Currently unknown, possibly involving phosphorylation by AMPK of TBC1D1 and AS160

Tabella 2.1: Sommario di alcuni adattamenti fisiologici all'esercizio, relazionati al metabolismo dei carboidrati [5].

L'esercizio e l'insulina sono i principali mediatori dell'attività di trasporto del glucosio nei muscoli: in molti articoli è illustrato come l'esercizio fisico e l'insulina aumentino il trasporto di glucosio attraverso un aumento della velocità massima (V_{max}) senza modificare sensibilmente la concentrazione nel substrato alla quale il trasporto di glucosio è pari a metà del valore massimo (K_m).

In una serie di eleganti esperimenti è stato dimostrato che sia la contrazione dei muscoli che l'insulina separatamente stimolano l'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli, probabilmente a causa di un trasportatore comune, ovvero il trasportatore di glucosio di tipo 4 (GLUT4). Per verificare l'ipotesi che la traslocazione dei trasportatori del glucosio

sia un meccanismo importante per l'assorbimento del glucosio durante l'attività fisica, sono stati condotti inizialmente degli esperimenti studiando muscoli scheletrici di ratti esercitati tramite tapis roulant motorizzato. In tutti gli studi, tranne uno ([25]), è stato riportato che l'esercizio aumenta il numero di trasportatori di glucosio nella membrana plasmatica; inoltre la stimolazione del nervo sciatico causa la contrazione di muscoli scheletrici in situ con conseguente aumento del numero di trasportatori di glucosio nel ratto. Anche l'insulina ha un effetto simile a quello dell'esercizio fisico provocando la traslocazione di GLUT4 nei muscoli scheletrici.

Un singolo esercizio intenso aumenta l'azione insulinica sui muscoli scheletrici a causa di un incremento di proteine in GLUT4; consecutive sessioni di esercizio aumentano significativamente il contenuto di GLUT4 nei muscoli, e l'aumento è proporzionale all'incremento della sensibilità insulinica del muscolo. L'esercizio fisico aumenta la quantità di GLUT4 che si sposta sulla superficie dei muscoli scheletrici in risposta ad una data dose di insulina. Sebbene non studiata singolarmente, la combinazione di esercizio e insulina comporta un sostanziale incremento di GLUT4 nelle membrane plasmatiche. Questi studi evidenziano con schiacciante evidenza come l'esercizio fisico sia un meccanismo importante nella stimolazione della captazione di glucosio nei muscoli scheletrici tramite reclutamento di trasportatori nella membrana plasmatica. Inoltre la contrazione in assenza di insulina, così come sola insulina, può autonomamente provocare il movimento dei trasportatori di glucosio alla membrana plasmatica (Figura 2.3).

Questo risultato indotto dall'esercizio fisico si può notare sia nelle persone sane, che sedentarie.

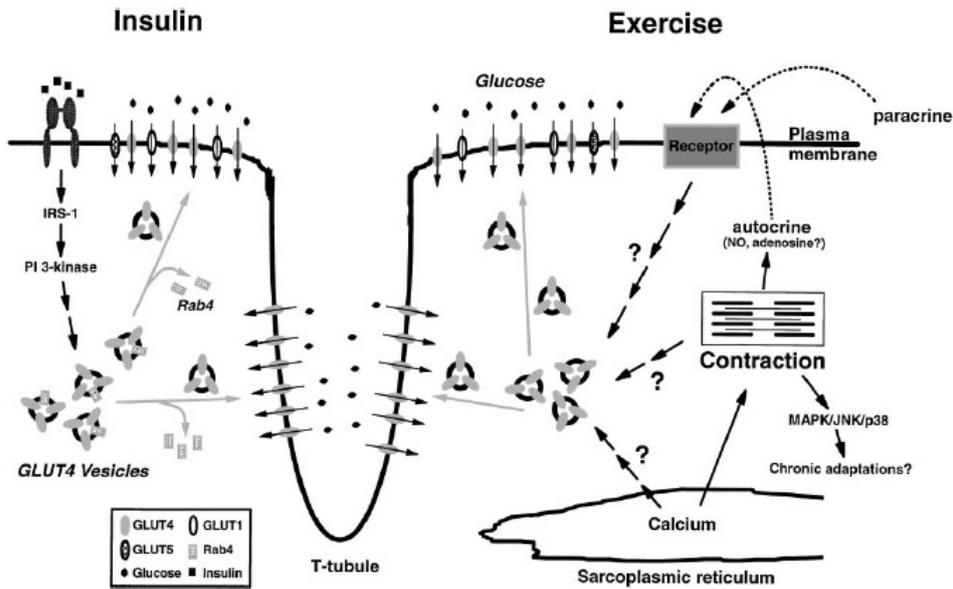


Figura 2.3: Traslocazione di GLUT-4 nel muscolo scheletrico. La contrazione muscolare e l'insulina causano la traslocazione dei trasportatori di glucosio GLUT4 alla membrana plasmatica. GLUT1 e GLUT5 sono presenti nella membrana plasmatica. L'origine subcellulare di GLUT-4 contenente vescicole non è chiara, ma l'esercizio e l'insulina sembrano reclutare GLUT-4 contenenti vescicole [17].

I modulatori intracellulari di GLUT4 nei muscoli scheletrici contratti includono chinasi e Rab GTPase che attivano le proteine TBC1D1 e AS106. Questi mediatori sono anche coinvolti nell'aumentati scambi insulino-indipendenti di glucosio post-esercizio che viene assorbito 24-48h dopo una sessione di esercizio. Il flusso di sangue nei muscoli aumenta notevolmente durante l'attività fisica, per esercizi leggeri e moderati, il flusso nei muscoli scheletrici contratti arriva a 6-10 L/min in soggetti sani. Quando l'attività diventa vigorosa la richiesta arriva a 12 L/min.

2.3 Esercizio fisico e diabete

E' risaputo che svolgere attività fisica in modo regolare ha diversi benefici sia per soggetti diabetici che non diabetici. Oltre a ridurre la quantità di glucosio nel sangue a causa dell'assorbimento indotto dall'esercizio e aumentare la sensibilità insulinica, l'esercizio fisico riduce diversi fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Benefici psicologici dovuti

all'esercizio, come ad esempio un maggior senso di benessere, migliorano l'autostima e la qualità di vita e possono essere importanti anche per chi è affetto da diabete di tipo 1 e di tipo 2. L'esercizio fisico è uno dei cardini principali della terapia del diabete di tipo 2, praticare regolare attività fisica migliora la glicemia, il profilo lipidico, la pressione arteriosa e la qualità di vita; previene la malattia cardiovascolare, produce una perdita di peso modesta e aumenta la forza muscolare. E' dimostrato che gli effetti relativi a una singola sessione o dopo un periodo di allenamento migliorano l'insulino-sensibilità con un aumento del trasporto del glucosio all'interno della cellula muscolare e una riduzione dei fattori di rischio come ipertensione e obesità. Anche se le persone con diabete possono derivare molti benefici dal praticare una regolare attività fisica, ci sono anche una serie di pericoli che rendono l'esercizio difficile da gestire se non adeguatamente affrontati. Infatti la gestione dei T1D durante e dopo l'esercizio, invece, continua ad essere una sfida da parte di operatori e pazienti in termini di approccio sia alla terapia insulinica che alla prevenzione dell'ipoglicemia. In questo tipo di pazienti l'insulina non viene più prodotta dal pancreas ma somministrata dall'esterno, e se la dose iniettata non è correttamente bilanciata si rischiano due fenomeni: l'ipoglicemia, e l'iperglicemia nel caso contrario. Questi temi pongono significative limitazioni anche dal punto di vista dei pazienti che sono alla ricerca di un livello ottimale di fitness per migliorare il loro benessere cardiovascolare e metabolico.

L'esercizio fisico nel T1D

Poco dopo l'introduzione di insulina, è stato dimostrato che l'esercizio rafforza l'effetto ipoglicemico dell'insulina iniettata portando così alla diminuzione del fabbisogno di insulina per superare l'aumentato rischio di ipoglicemia nei pazienti T1D [22]. Uno dei problemi principali per il paziente diabetico di tipo 1 è che le concentrazioni plasmatiche di insulina non diminuiscono durante l'esercizio fisico come nei soggetti normali ma addirittura può aumentare quando l'insulina viene somministrata in un breve intervallo di tempo dall'insorgenza dell'esercizio, in particolare se il sito di iniezione è una parte del corpo coinvolta nell'esercizio [20]. L'effetto principale del livello sostenuto di insulina riguarda l'inibizione della glicogenolisi e della gluconeogenesi che causano una diminuzione di glucosio nel sangue. La diminuzione della concentrazione di glucosio nel sangue può essere considerata un effetto benefico durante un moderato esercizio di breve durata, ma

se l'esercizio diventa vigoroso e più prolungato, e il dosaggio di insulina non viene ridotto o non vengono assunti carboidrati, c'è il rischio che sopraggiunga l'ipoglicemia. L'alto rischio di ipoglicemia può essere imputato a due fattori: una diminuzione di produzione endogena di glucosio, un aumento di utilizzazione di glucosio, o una combinazione di entrambi.

E' bene sapere che l'attività fisica influenza la concentrazione di glucosio nei pazienti con T1D non solo durante l'esercizio, ma fino a 15 ore dopo, causando ipoglicemie notturne. Diversi studi hanno però dimostrato che differenti tipi di esercizi (resistenza vs aerobica) hanno effetti contrastanti sulla durata e severità di ipoglicemie acute post-esercizio.

La *American Diabetes Association* raccomanda agli adulti con diabete di prendere alcune precauzioni, se la concentrazione di glucosio nel sangue è maggiore di 250 mg/dL e sono presenti corpi chetonici nelle urine o nel sangue, l'esercizio deve essere posticipato e l'individuo deve prendere una dose supplementare di insulina per ristabilire un buon controllo metabolico; se invece il livello di glucosio pre-esercizio è inferiore a 100 mg/dL è necessaria l'ingestione di carboidrati aggiuntivi. Tuttavia recentemente la ricerca è stata focalizzata sugli approcci terapeutici per mitigare l'ipoglicemia durante e dopo l'attività fisica nel diabete di tipo 1.

L'esercizio fisico nel T2D

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato da resistenza all'insulina e ridotta secrezione, quindi l'obiettivo principale della terapia del diabete di tipo 2 è quella di compensare questi stati attraverso un uso appropriato di farmaci, dieta ed esercizio fisico. L'esercizio è stato a lungo sostenuto come benefico del diabete di tipo 2, in parte perché a fronte dell'insulino resistenza può stimolare l'assorbimento del glucosio traducendosi in minore concentrazione di emoglobina glicosilata e forse un miglioramento della sensibilità all'insulina. Infatti, con l'insorgenza dell'esercizio, l'utilizzazione di glucosio periferico aumenta, mentre la concentrazione plasmatica di insulina scende per indurre un abbassamento di glucosio nel sangue per tornare verso la normalità [24]. Pertanto il rischio di ipoglicemia indotta dall'esercizio viene impedito durante un lieve a moderato esercizio fisico nei diabetici di tipo 2 che non vengono trattati con insulina. In generale, nei soggetti allenati un'attività fisica regolare comporta una miglior risposta pressoria dei vasi sanguigni, conseguente ad una migliore elasticità. L'esercizio fisico, soprattutto se di

tipo aerobico, è legato ad un miglioramento del profilo lipidico ematico che può diminuire il rischio di arteriosclerosi (molto più frequente nel diabetico) e il tasso di mortalità correlata. L'attività fisica regolare svolge un importante ruolo nel mantenimento e nella perdita di peso, prevenendo e contrastando un altro fattore di rischio molto importante per il diabete di tipo 2, l'obesità.

3. Data base e protocolli

In questo capitolo viene illustrato il protocollo sperimentale usato per stimare il turnover di glucosio post-prandiale durante una sessione di moderata attività fisica nei soggetti sani. È stata utilizzata la tecnica del triplo tracciante in grado di minimizzare le fluttuazioni nel rapporto tracciante-tracciato, consentendo una misurazione accurata del turnover del glucosio [30].

3.1 Soggetti

La coorte di studio è composta da 12 individui sani, 5 uomini e 7 donne, di età 37.1 ± 3.1 anni, indice di massa corporea $24.1 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$, massa magra $50.9 \pm 3.9 \text{ kg}$ con normale glicemia a digiuno, standard OGTT di 75 grammi e svuotamento gastrico di solidi e liquidi normale. I criteri di esclusione erano significativi sintomi e disordini gastrointestinali, gravidanza o allattamento al seno o altre comorbidità precludono la partecipazione. Farmaci (tranne terapia ormonale sostitutiva o ormone tiroideo stabilizzante) che potrebbero influenzare la tolleranza al glucosio, o storie familiari di diabete vengono esclusi. I soggetti non si impegnano in vigorosa attività fisica per le 72 ore che precedono le visite di screening e di studio. Ogni soggetto viene sottoposto a due visite.

3.2 Protocollo sperimentale

Visita di studio

Tutti i soggetti passano circa 40 ore in CRU.

Giorno 1

Ai soggetti è stato fornito un pasto standard 10 kcal/kg. Nessun alimento supplementare

è stato fornito fino al mattino seguente. Un monitor è stato collegato per misurare la frequenza cardiaca durante lo studio. Un ago cannula è stato inserito nell'avambraccio alle ore 20:00 per l'infusione del tracciante e per periodici prelievi di sangue nel corso della giornata di studio e la mattina seguente.

Giorno 2

L'infusione di glucosio $[6, 6 -^2 H_2]$ inizia alle ore 4:00 e alle ore 6:00 un ago cannula viene inserito in una vena del dorso della mano per periodici prelievi di sangue. La mano viene posta in una teca di plastica riscaldata (55°C) per consentire un prelievo venoso arterializzato di sangue per il glucosio, tracciante di glucosio e analisi ormonali. Alle 7:00 viene eseguita la tecnica triplo-tracciante con pasto misto. Brevemente, un pasto misto contenente 75 g di glucosio arricchito con glucosio $[6 -^3 H]$ è stato consumato entro 15 min insieme al resto del pasto misto. Contemporaneamente, inizia una infusione endovenosa di glucosio $[6 -^3 H]$ che continua per le successive 6 ore per imitare il tasso previsto di comparsa del glucosio $[1 -^{13} C]$ ingerito con il pasto. Allo stesso tempo la velocità di infusione di glucosio $[6, 6 -^2 H_2]$ è stata variata per simulare la produzione endogena di glucosio (EGP). Due ore dopo il pasto i soggetti camminano sul tapis roulant per esercitare una attività fisica di moderata intensità (50% di V_{O2max}) ovvero: quattro periodi di camminata a 3-4 miglia/h per 15 minuti, con 5 minuti di pausa tra ogni sessione, per una durata totale di 75 min. La velocità di infusione di glucosio $[6, 6 -^2 H_2]$ viene modificata all'inizio dell'attività fisica, $t=120$ min, per le successive 3 ore al fine di imitare i cambiamenti di EGP durante l'esercizio. Per determinare l'infusione ottima di glucosio $[6, 6 -^2 H_2]$ necessaria per ridurre al minimo gli scambi tracciato/tracciante per determinare EGP post-prandiale, vengono analizzati i dati dei primi 2 soggetti e modificate le velocità di infusione del tracciante. Questa procedura è stata utilizzata anche per ottimizzare la velocità di infusione di $[6 -^3 H]$ per ridurre al minimo gli scambi in $[6 -^3 H]/[1 -^{13} C]$ e consentire una stima precisa della comparsa di glucosio nel pasto. Campioni di sangue vengono prelevati ad intervalli periodici per la misurazione di glucosio, insulina, glucagone e C-peptide (Figura 5.3) e traccianti (Figura 5.4); mentre le concentrazioni tracciato/tracciante sono calcolate dal rapporto $[6 -^3 H]/[1 -^{13} C]$ e $[6, 6 -^2 H_2]/\text{glucosio endogeno}$ rispettivamente. Le registrazioni di CGM e accelerometro sono state raccolte durante il periodo di studio per monitorare il livello di glucosio interstiziale e quantificare il livello di attività fisica, rispettivamente, come parte di un altro studio. Dopo l'ultimo prelievo, tutte le infusioni di tracciante sono state fermate e l'ago cannula

nella vena rimosso e lo studio è completato.

3.3 Flussi

Glucosio, Insulina, C-Peptide e Glucagone

La concentrazione di glucosio nel plasma sale dal valore basale di 5.0 ± 0.18 mM al picco di $9.1 \pm$ mM a $t=60$ min, poi cade a 6.3 ± 0.6 mM a $t=120$ min (inizio dell'esercizio) e raggiunge un valore di 4.0 ± 0.3 mM a $t=140$ min. Dopodiché la concentrazione plasmatica di glucosio gradualmente aumenta fino a 4.3 ± 0.2 mM a $t=195$ min (fine dell'esercizio) prima di tornare al valore basale 5.0 ± 0.16 mM a $t=250$ min, rimanendo costante fino a $t=360$ min (Figura 3.1).

La concentrazione di insulina plasmatica sale dal valore basale di 25.9 ± 4.2 pM al picco di 375.6 ± 47.4 pM a $t=60$ min, poi scende a 228.0 ± 47.1 pM a $t=120$ min (inizio dell'esercizio), e raggiunge un valore di 33.8 ± 7.9 pM a $t=195$ min (fine dell'esercizio) prima di scendere gradualmente a 31.4 ± 9.8 pM a $t=360$ min.

La concentrazione di C-peptide nel plasma sale dal valore basale di 0.55 ± 0.05 nM ad un picco di 3.46 ± 0.3 nM a $t=90$ min, poi scende a 2.9 ± 0.4 nM a $t=120$ min (inizio dell'esercizio) e raggiunge 0.9 ± 0.1 nM a $t=195$ min (fine dell'esercizio) prima di scendere gradualmente a 0.6 ± 0.08 nM a $t=360$ min.

In contrasto, il valore basale della concentrazione di glucagone nel plasma è di 59.3 ± 4.5 pg/ml, poi aumenta leggermente durante l'ingestione del pasto e successivamente scende a 54.3 ± 4.2 pg/ml a $t=60$ min, poi sale a 64.0 ± 7.4 pg/ml a $t=120$ min (inizio dell'esercizio) aumentando poi rapidamente fino al picco di 135.0 ± 18.9 pg/ml a $t=180$ min. Successivamente la concentrazione di glucagone gradualmente scende a 70.9 ± 6.9 pg/ml a $t=360$ min.

Rapporto tracciante-tracciato

Per ridurre gli errori di stato non stazionario nel turnover di glucosio post-prandiale, è importante minimizzare gli scambi nel rapporto tracciato-tracciante. L'infusione sistematica di glucosio [$6 -^3 H$] utilizzato per tracciare la comparsa di glucosio [$1 -^{13} C$] contenuto nel pasto e in grado di misurare la comparsa di glucosio del pasto (MR_a). Come si vede in Figura 3.2, in alto, l'attività specifica, concentrazione del rapporto glucosio [$6 -^3 H$]/glucosio [$1 -^{13} C$], rimane costante per quasi tutta la durata dello studio (10-360 min) a parte la perturbazione iniziale che è inevitabile quando il tracciante infuso

e ingerito entrano nella circolazione sistemica. In contrasto, l'attività fisica che inizia al minuto 120 non altera l'attività specifica, dimostrando che la concentrazione plasmatica di tracciato e tracciante cambia in parallelo per tutto lo studio. Simultaneamente, glucosio [$6,6 -^2 H_2$] usato come tracciante mentre la concentrazione di glucosio endogena è il tracciato per calcolare EGP. Come si vede in Figura 3.2, in basso, il rapporto glucosio [$6,6 -^2 H_2$]/glucosio endogeno (tracciato) rimane costante a parte una piccola discesa a $t=120$ min all'inizio dell'esercizio.

Ra, EGP e Rd

MR_a nella circolazione sistemica raggiunge un picco di $76.1 \pm 9.1 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=60$ min. L' MR_a gradualmente scende a $57.8 \pm 9.8 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=120$ min (inizio dell'esercizio) e poi scende rapidamente a $29.5 \pm 5.0 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=180$ min. EGP cala rapidamente in risposta al pasto dal valore basale a $13.4 \pm 1.1 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=0$ min a $0.3 \pm 0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=60$ min. A $t=120$ min (inizio dell'esercizio) è a $2.4 \pm 0.4 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e velocemente aumenta in risposta all'esercizio fino a $18.2 \pm 2.6 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=180$ min. Dopodiché EGP gradualmente scende a basale, raggiunge il valore $10.6 \pm 0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=360$ min.

R_d aumenta e raggiunge il picco di $89.1 \pm 11.6 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=120$ min (inizio dell'esercizio) e poi declina a $26.4 \pm 3.3 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a $t=195$ min (fine dell'esercizio) dopo aver raggiunto un plateau durante l'esercizio. Dopodiché, R_d ritorna al valore basale a $t=360$ min.

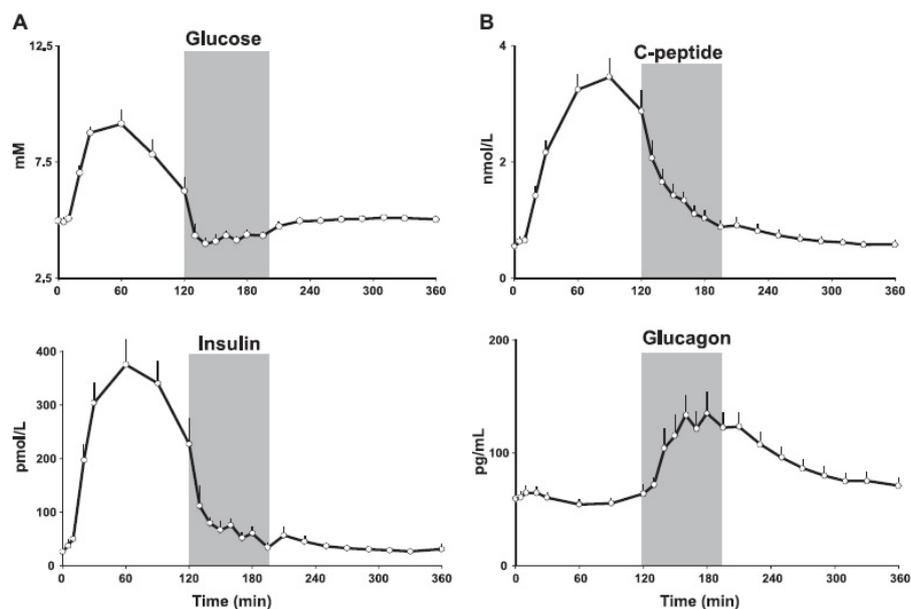


Figura 3.1: Concentrazioni di: Glucosio (in alto a sinistra), C-peptide (in alto a destra), Glucagone (in basso a sinistra), Insulina (in basso a destra) ottenute dal tempo $t=0$ a $t=360$ min. La sezione grigia tra $t=120$ e $t=195$ min rappresenta il periodo di attività fisica a $50\% V_{O2max}$.

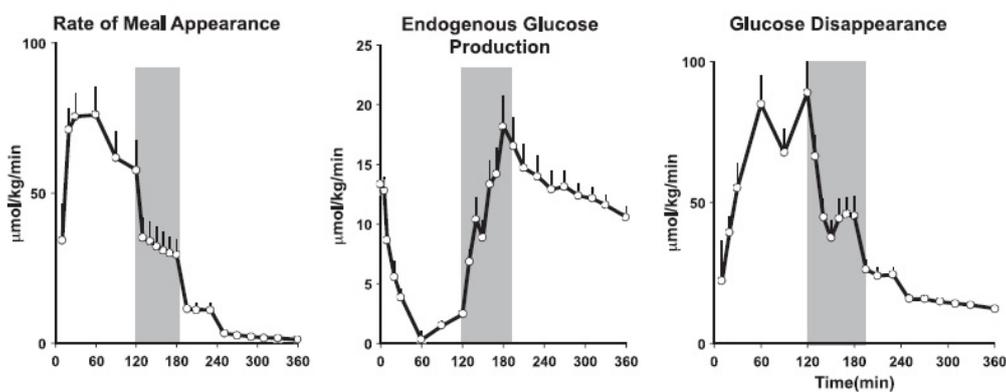


Figura 3.2: Concentrazioni di: R_a (sinistra), produzione endogena di glucosio (centro), R_d (in destra), ottenute dal tempo $t=0$ a $t=360$ min. La sezione grigia tra $t=120$ e $t=195$ min rappresenta il periodo di attività fisica a $50\% V_{O2max}$.

4. Modelli della cinetica del glucosio durante l'attività fisica

4.1 Introduzione

E' ben noto che l'attività fisica aumenta il tasso di utilizzazione del glucosio (R_d) e numerosi fattori determinano questo effetto durante e dopo l'esercizio fisico. Una delle più importanti risposte fisiologiche è l'aumento del flusso sanguigno nei muscoli scheletrici contratti. Inoltre si è riscontrato che l'esercizio aumenta l'assorbimento del glucosio nel muscolo scheletrico attraverso la traslocazione di GLUT4 da una compartimento intracellulare alla superficie cellulare, e questo effetto è stato dimostrato essere indipendente dall'insulina [15]. Il periodo post-esercizio è caratterizzato da un muscolo più sensibile all'azione dell'insulina, anche se tali meccanismi sono ancora sotto indagine [16]. L'effetto dell'attività fisica sulla cinetica del glucosio, sebbene sia qualitativamente consolidato dal punto di vista fisiologico, è difficile da quantificare. In letteratura sono stati sviluppati modelli che illustrano l'effetto dell'attività fisica sulla crescente utilizzazione di glucosio e sull'aumento della sensibilità insulinica. Tuttavia, come riportato in [13], alcune importanti dinamiche dell'effetto dell'esercizio sulla cinetica del glucosio non sono state affrontate a causa della mancanza di dati sperimentali. Per questo motivo, non era ancora stato sviluppato un modello che descrive quantitativamente l'effetto dell'attività fisica sulla cinetica del glucosio post prandiale nonostante molte persone sane e diabetiche, siano solite praticare attività fisica poche ore dopo i pasti.

In questo capitolo vengono presentati una serie di modelli per la descrizione dell'effetto dell'attività fisica sulla cinetica del glucosio utilizzando le conoscenze fisiologiche dell'esercizio presentate nel capitolo 2.

4.2 Modelli della cinetica del glucosio

Per sviluppare un modello dell'effetto dell'attività fisica sulla cinetica del glucosio è necessario prima descrivere un modello del sistema glucosio-insulina a riposo. Grazie alla disponibilità della stima di R_{ameal} e EGP modello-indipendenti ottenuti a partire dalla tecnica di triplo tracciante, possiamo concentrarci specificatamente sulla modellazione dell'effetto dell'attività fisica sull'utilizzazione di glucosio senza descrivere la sua eventuale azione su R_{ameal} ed EGP .

A questo scopo sono stati utilizzati due modelli della cinetica del glucosio:

- **Vicini et al. [32]**: modello bicompartimentale, identificato a partire da dati di IVGTT con singolo tracciante, validato solo in soggetti sani.
- **Dalla Man et al. [12]**: modello bicompartimentale dotato di un modello di utilizzazione del glucosio più complesso rispetto a Vicini et al, identificato a partire da dati di glucosio plasmatico e flusso di utilizzazione ottenuto mediante la tecnica del triplo tracciante, impiegato per simulazioni di soggetti sani e opportunamente adattato anche per soggetti diabetici.

Sono stati selezionati due modelli della cinetica del glucosio bicompartimentali, poichè un modello monocompartimentale non sarebbe stato sufficiente a descrivere le rapide dinamiche in gioco in presenza dell'esercizio fisico.

4.2.1 Vicini et al.

Il primo proposto è un modello a due compartimenti, utilizzato per descrivere la cinetica del glucosio durante IVGTT con tracciante.

Il modello riportato in (Figura 4.1)

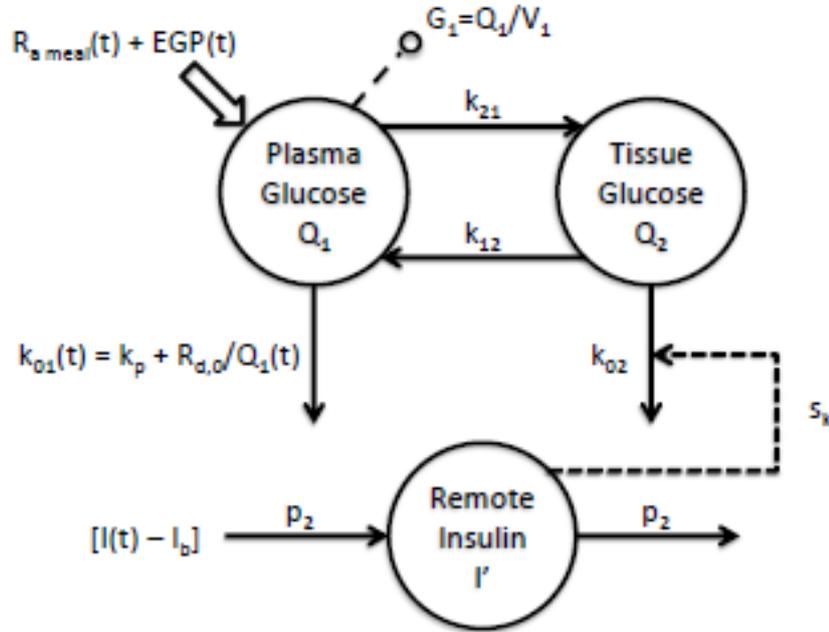


Figura 4.1: Q_1 e Q_2 rappresentano le masse di glucosio nel primo e secondo compartimento; I' è la concentrazione di insulina remota del plasma; G è la concentrazione di glucosio nel sangue, R_{ameal} rappresenta la comparsa del glucosio del pasto e EGP la produzione endogena di glucosio; V_1 il volume del primo compartimento; $R_{d,0}$ la componente costante di utilizzazione di glucosio; k_p costante di proporzionalità; k_{12} k_{02} e k_{21} parametri della cinetica del glucosio; p_2 e s_k parametri dell'azione insulinica.

è univocamente identificabile con la seguente parametrizzazione:

$$\begin{cases} \dot{Q}_1(t) = -[k_p + \frac{R_{d0}}{Q_1}(t) + k_{21}]Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) + EGP(t) + R_{ameal}(t), & Q_1(0) = G_b V_1 \\ \dot{Q}_2(t) = k_{21}Q_1(t) - [k_{02} + X(t) + k_{12}]Q_2(t), & Q_2(0) = \frac{k_{21}}{k_{02} + k_{12}} G_b V_1 \\ \dot{X}(t) = -p_2\{X(t) + s_k[I(t) - I_b]\}, & X(0) = 0 \\ G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_1} \end{cases} \quad (4.1)$$

Dove $Q_1(t)$ e $Q_2(t)$ denotano la massa di glucosio nel primo compartimento (insulino-indipendente) e nel secondo compartimento (insulino-dipendente) rispettivamente (mg/kg); G_b è la concentrazione basale di glucosio (mg/dL); $X(t) = s_k I'(t)$ è l'azione dell'insulina (min^{-1}); dove $I'(t)$ è la concentrazione di insulina remota nel plasma ($\mu U/mL$);

$I(t)$ e I_b rappresentano la concentrazione di insulina nel plasma e basale, rispettivamente ($\mu U/mL$); $G(t)$ è la concentrazione di glucosio nel plasma (mg/dL); R_{ameal} e EGP rappresentano la comparsa di glucosio del pasto e la produzione endogena di glucosio, rispettivamente (mg/kg/min); V_1 è il volume del compartimento accessibile (dL/kg); R_{d0} è la componente costante di utilizzazione di glucosio (mg/kg/min) mentre k_p (min^{-1}) è la costante di proporzionalità tra l'utilizzazione di glucosio del compartimento accessibile e la massa di glucosio nello stesso compartimento; k_{12} (min^{-1}) k_{02} (min^{-1}) e k_{21} (min^{-1}) sono i parametri che descrivono la cinetica del glucosio; e p_2 e s_k sono i parametri dell'azione insulinica.

L'utilizzazione di glucosio del primo compartimento, Q_1 , è la somma di due componenti, una costante (R_{d0}) e un'altra proporzionale alla massa di glucosio Q_1 (k_p). L'utilizzazione di glucosio del secondo compartimento, Q_2 , è la somma di due componenti, k_{02} e X rispettivamente indipendente e controllata dall'insulina overbasal.

Identificabilità a priori con Glucosio

L'univoca identificabilità a priori del modello richiede due assunzioni [32]: da informazioni a priori in soggetti sani, si assume che nello stato basale il consumo di glucosio nei tessuti insulino-indipendente sia tre volte rispetto a quello nei tessuti insulino-dipendenti. Questo porta ad una nuova relazione tra i parametri del modello:

$$kp + \frac{R_{d0}}{V_1 G_b} = \frac{3k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}} \quad (4.2)$$

La seconda assunzione è che R_{d0} è fissato a 1 mg/kg/min.

Però, queste assunzioni di modello, non garantiscono la positività del parametro k_p in tutte le circostanze, infatti è la differenza tra due termini:

$$kp = 3 \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}} - \frac{R_{d0}}{V_1 G_b} \quad (4.3)$$

e assume valori positivi solo quando

$$R_{d0} < 3 \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}} V_1 G_b \quad (4.4)$$

Quindi, per assicurare la positività di k_p , è necessario porre un vincolo a R_{d0} in maniera alternativa, ovvero come spiegato in [31], viene messo in relazione con il glucosio totale disponibile in stato stazionario: $R_{d0} = \alpha R_d^{ss}$, dove α è una costante fissata. Valori di R_{d0} e R_d^{ss} misurati in un gruppo di soggetti sani suggeriscono di fissare $\alpha = 0.465$. La nuova assunzione su R_{d0} assicura l'identificabilità a priori del modello e inoltre garantisce la positività di k_p ottenuto come:

$$k_p = \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}}(3 - 4\alpha) \quad (4.5)$$

Nell'articolo [31], viene descritto come l'uso del modello minimo a 2 compartimenti, possa essere utilizzato anche con dati provenienti da soggetti diabetici richiedendo però una modifica delle assunzioni di modello. Per esempio, R_{d0} e R_{dss} hanno un valore diverso nei soggetti con diabete e la proporzione tra il consumo di glucosio nei tessuti insulino-indipendenti e insulino-dipendenti, non potrebbe non essere più quello precedentemente fissato per il soggetto sano (3:1). L'equazione che garantisce la positività di k_p diventa:

$$k_p = \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}}[\beta - (\beta + 1)\alpha]$$

Sfortunatamente, tali valori di α e β non sono momentaneamente disponibili per T1D e quindi per poter applicare il modello che descrive l'effetto dell'esercizio fisico anche su questi soggetti è necessario eliminare i vincoli imposti dalla letteratura.

Infine il modello permette di stimare:

- *Glucose effectiveness* (GE^* , dL/kg/min) che quantifica la capacità del glucosio di promuovere la sua utilizzazione.

$$GE^* = \left. \frac{\delta R_d(t)}{\delta G(t)} \right|_{ss} = \left(k_p + \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}} \right) V_1$$

- *Plasma clearance rate* (PCR, dL/kg/min) misura l'utilizzazione totale di glucosio a regime basale.

$$PCR = \frac{R_d^{ss}}{G_b} = \left(k_p + \frac{R_{d0}}{V_1 G_b} + \frac{k_{21}k_{02}}{k_{02} + k_{12}} \right) V_1$$

- *Insulin sensitivity* (S_I^* , dL/kg/min per μ U/mL) quantifica l'abilità dell'insulina di promuovere l'utilizzazione di glucosio.

$$S_I^* = \left. \frac{\delta^2 R_d(t)}{\delta G(t) \delta I(t)} \right|_{ss} = s_k \frac{k_{21} k_{12}}{(k_{02} + k_{12})^2} V_1$$

Identificabilità a priori con Glucosio ed Rd

Al fine di rendere il modello indipendente dai vincoli per l'identificabilità e sfruttando l'informazione contenuta nel segnale R_d a nostra disposizione, ottenuta grazie al protocollo con triplo tracciante, è stato possibile stimare il parametro k_p e ottenere il parametro R_{d0} mediante condizioni di stato stazionario su $R_d(0)$.

Dalla condizione di stato stazionario:

$$0 = -\left[k_p + \frac{R_{d0}}{V_1 G_b} + k_{21}\right] V_1 G_b + \frac{k_{12} k_{21}}{k_{02} + k_{12}} V_1 G_b + EGP_b$$

si può ricavare R_{d0}

$$R_{d0} = EGP_b - \left(k_p + \frac{k_{21} k_{02}}{k_{12} + k_{02}}\right) V_1 G_b \quad (4.6)$$

4.2.2 Dalla Man et al.

Il secondo modello proposto, illustrato in [12], è capace di descrivere gli eventi fisiologici che avvengono nei soggetti normali durante un pasto standard.

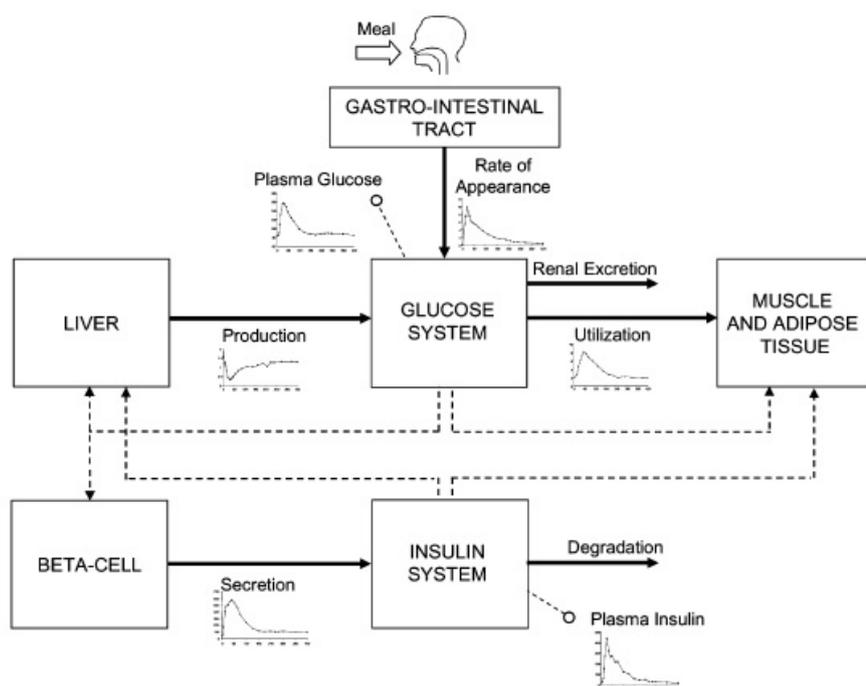


Figura 4.2: Schema del sistema di controllo glucosio-insulina che mette in relazione le concentrazioni plasmatiche misurate: glucosio G e insulina I , ai flussi di glucosio: R_a , EGP , utilizzazione U , estrazione renale E e ai flussi di insulina: secrezione S e degradazione D .

Data la complessità del sistema, Figura 4.2, la sola disponibilità di glucosio plasmatico e insulina rende impossibile costruire un affidabile modello di simulazione, per esempio si può ottenere una buona descrizione delle concentrazioni di glucosio plasmatico e insulina con differenti descrizioni di R_a , EGP e U . E' la disponibilità dei flussi di glucosio che consente un passo in avanti nella modellazione. Infatti, utilizzando la strategia della funzione forzante si possono identificare i singoli sottomodelli separatamente.

I singoli processi del sistema di regolazione glucosio-insulina sono mostrati in Figura 4.3.

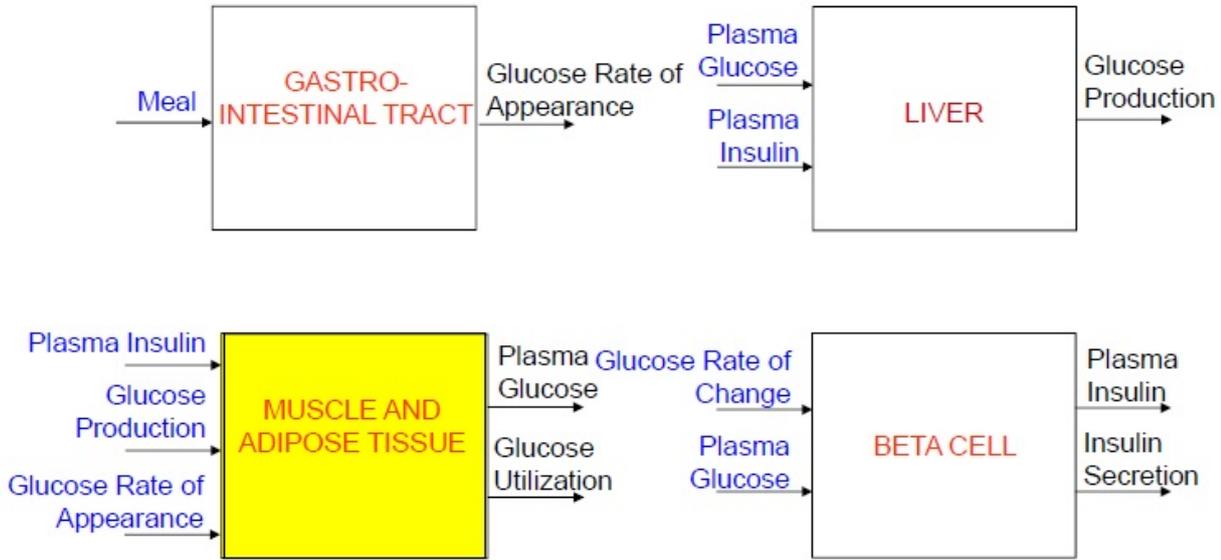


Figura 4.3: Singoli processi del sistema di regolazione glucosio-insulina del modello e strategia di funzione forzante: produzione endogena di glucosio (in alto a destra); tasso di comparsa del glucosio del pasto (in alto a sinistra); utilizzazione del glucosio (in basso a sinistra); secrezione di insulina (in basso a destra). Le frecce che entrano rappresentano le funzioni forzanti, le frecce in uscita sono la produzione del modello.

Il modello del sottosistema del glucosio, Figura 4.4, è descritto con la seguente parametrizzazione:

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = -k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) + EGP(t) + R_a(t) - E(t) - U_{ii}(t), & G_p(0) = G_{pb} \\ \dot{G}_t(t) = k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) - U_{id}(t), & G_t(0) = G_{tb} \\ \dot{X}(t) = -p_{2u} X(t) + p_{2u} [I(t) - I_b], & X(0) = 0 \\ G(t) = \frac{G_p(t)}{V_g} \end{cases} \quad (4.7)$$

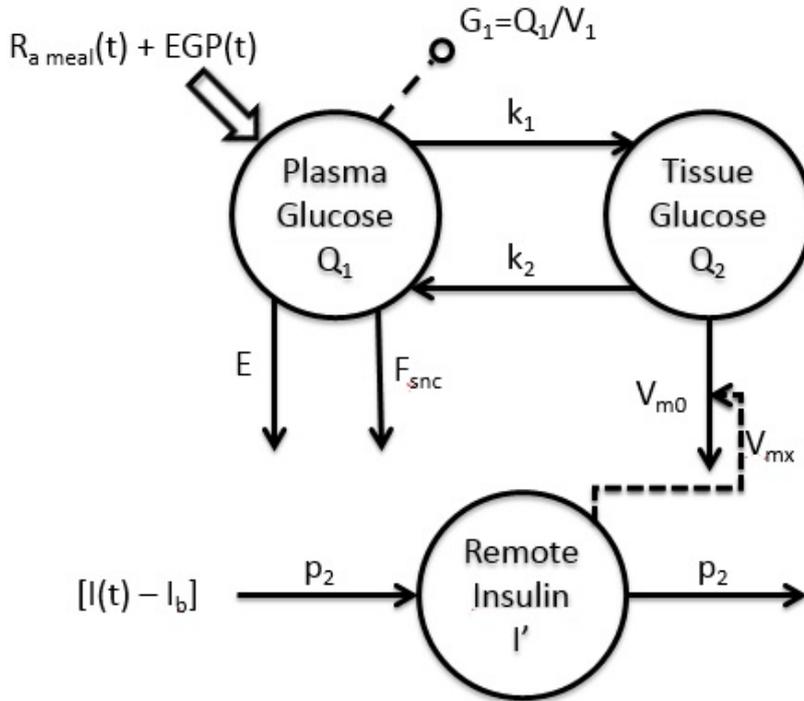


Figura 4.4: Rappresentazione grafica del sottosistema del glucosio

Per descrivere *l'utilizzazione del glucosio* da parte dei tessuti durante un pasto (sia insulino-indipendente che dipendente) ci si basa su risultati presenti in letteratura [28]-[26]. L'utilizzazione del glucosio viene assunto che sia costituita da due componenti. L'utilizzazione insulino-indipendente che avviene nel primo compartimento, è costante, e rappresenta l'utilizzazione del glucosio da parte del cervello e degli eritrociti (F_{snc}):

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (4.8)$$

L'utilizzazione insulino-dipendente avviene nel compartimento remoto e dipende in modo non lineare (cinetica Michaelis Menten) dal glucosio nei tessuti:

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t))G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (4.9)$$

dove $V_m(X(t))$ e $K_m(X(t))$ sono assunte essere linearmente dipendenti dall'insulina

remota $X(t)$:

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (4.10)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (4.11)$$

Si nota che durante il fitting, K_{mx} crolla a zero, e quindi K_m non è più dipendente da $X(t)$.

L'utilizzazione del glucosio totale è quindi:

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \quad (4.12)$$

L'*escrezione* di glucosio da parte dei reni si verifica quando il glucosio plasmatico supera una certa soglia e può essere modellato da una relazione lineare con il glucosio plasmatico

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}], & \text{se } G_p(t) > k_{e2} \\ 0, & \text{se } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (4.13)$$

Dove k_{e1} (min^{-1}) è la velocità di filtrazione glomerulare e k_{e2} (mg/kg) è la soglia renale del glucosio. Il modello è identificato da dati di Glucosio e R_d .

4.3 Modelli dell'effetto dell'esercizio fisico

In questa sezione vengono presentati una serie di modelli che incorporano l'effetto dell'attività fisica nei modelli della cinetica presentati nella sezione 4.2. Per quanto riguarda l'interpretazione fisiologica dei modelli bi-compartimentali, il primo compartimento rappresenta i tessuti a scambio rapido (cervello, organi splanchnici, rene), il secondo compartimento rappresenta i tessuti a scambio lento (muscolo, tessuto adiposo) e quindi l'effetto dell'attività fisica è stato incorporato nel secondo compartimento. L'utilizzazione del glucosio durante e dopo l'attività fisica è dovuto a numerosi fattori, come l'aumento del flusso sanguigno per la contrazione dei muscoli scheletrici, traslocazione insulino-indipendente di GLUT4, e l'aumento della sensibilità insulinica nel periodo post-esercizio.

Dieci sono i modelli che incorporano, sulla base di queste conoscenze, l'effetto dell'attività fisica, e sono stati testati supponendo che l'attività fisica possa agire su:

- Flusso di glucosio dal primo al secondo compartimento.

- Utilizzazione del secondo compartimento non dipendente dall'insulina remota.

- Utilizzazione del secondo compartimento dipendente dall'insulina remota.

L'attività fisica (PA) è stata rappresentata come un'onda quadra di ampiezza unitaria e il suo effetto sui parametri della cinetica del glucosio è stato assunto istantaneo o ritardato di un parametro d (min^{-1}).

Nei modelli illustrati in seguito l'effetto dell'attività fisica è stato inserito sia nel modello di Vicini et al. sia nel modello di Dalla Man et al.

Modello 1: Azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio del glucosio dal primo al secondo compartimento.

$$k_{21}^{PA} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.14)$$

$$k_1^{PA} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.15)$$

dove (4.14) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.15) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; α è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica nel passaggio dal primo al secondo compartimento.

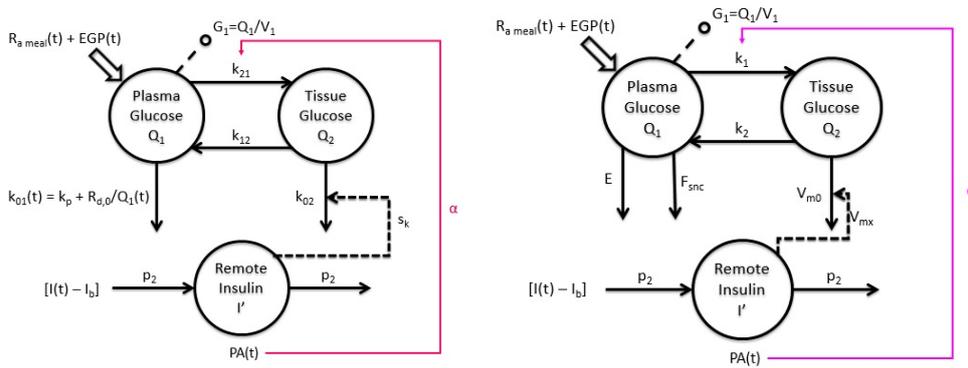


Figura 4.5: Vicini et al. (sinistra) e Dalla Man et al. (destra)

Modello 2: Azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta l'effetto dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio.

$$s_k^{PA} = s_k \cdot [1 + \beta \cdot PA(t)] \tag{4.16}$$

$$V_{mx}^{PA} = V_{mx} \cdot [1 + \beta \cdot PA(t)] \tag{4.17}$$

dove (4.16) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.17) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; β è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica sul parametro che rappresenta l'effetto dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio.

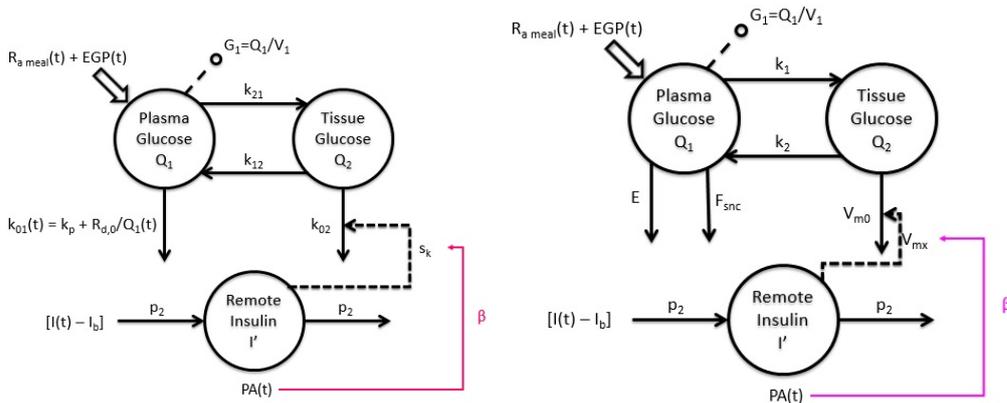


Figura 4.6: Vicini et al. (sinistra) e Dalla Man et al. (destra)

Modello 3: Azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta

l'utilizzazione del glucosio non dipendente dall'insulina overbasal.

$$k_{02}^{PA} = k_{02} \cdot [1 + \gamma \cdot PA(t)] \quad (4.18)$$

$$V_{m0}^{PA} = V_{m=} \cdot [1 + \gamma \cdot PA(t)] \quad (4.19)$$

dove (4.18) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.19) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; γ è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica sull'utilizzazione del glucosio non dipendente dall'insulina overbasal.

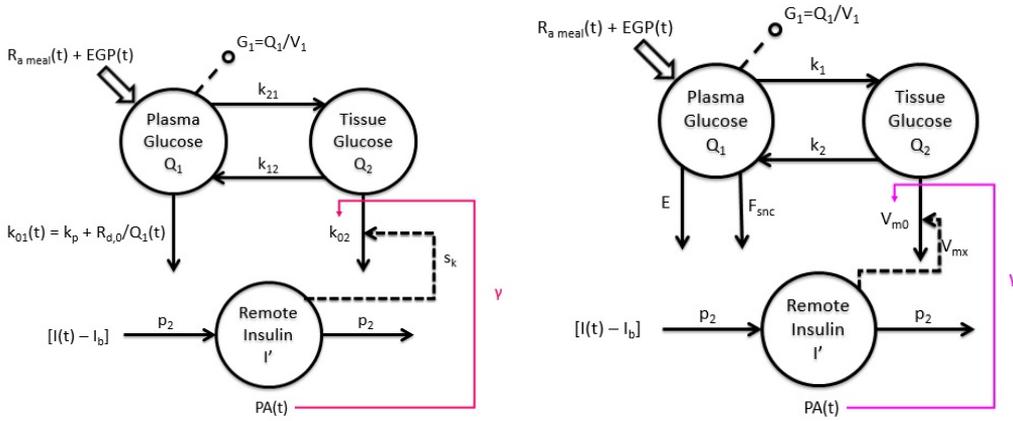


Figura 4.7: Vicini et al. (sinistra) e Dalla Man et al. (destra)

Modello 4: Combinazione dei modelli 1 e 2, assumendo un'azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio di glucosio dal primo al secondo compartimento e sul parametro che rappresenta l'effetto dell'insulina sull'utilizzazione di glucosio.

$$k_{21}^{PA} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.20)$$

$$s_k^{PA} = s_k \cdot [1 + \beta \cdot PA(t)] \quad (4.21)$$

$$k_1^{PA} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.22)$$

$$V_{mx}^{PA} = V_{mx} \cdot [1 + \beta \cdot PA(t)] \quad (4.23)$$

dove (4.20) e (4.21) sono gli effetti implementati nel modello Vicini et al e (4.22) e (4.23) sono gli effetti implementati nel modello Dalla Man et al; α e β sono i parametri che

modulano l'effetto dell'attività fisica.

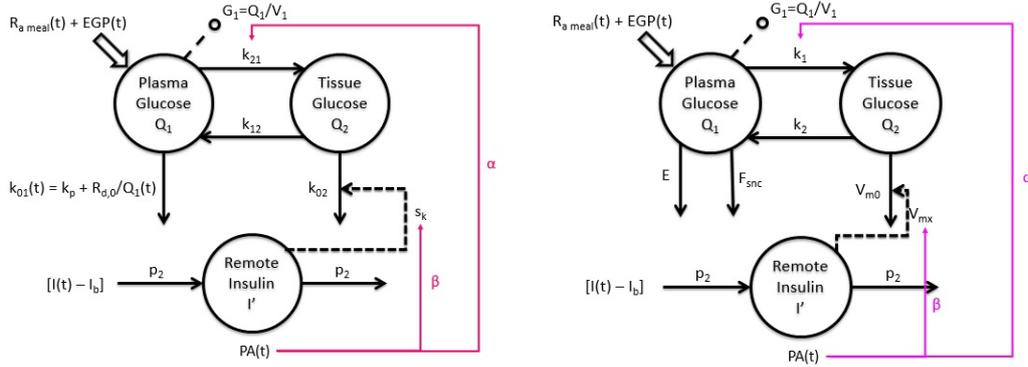


Figura 4.8: Vicini et al. (sinistra) e Dalla Man et al. (destra)

Modello 5: Combinazione dei modelli 1 e 3, assumendo un'azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio di glucosio dal primo al secondo compartimento e sul parametro che rappresenta l'utilizzazione del glucosio non dipendente dall'insulina overbasal.

$$k_{21}^{PA} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.24)$$

$$k_{02}^{PA} = k_{02} \cdot [1 + \gamma \cdot PA(t)] \quad (4.25)$$

$$k_1^{PA} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.26)$$

$$V_{m0}^{PA} = V_{m0} \cdot [1 + \gamma \cdot PA(t)] \quad (4.27)$$

dove (4.24) e (4.25) sono gli effetti implementati nel modello Vicini et al e (4.26) e (4.27) sono gli effetti implementati nel modello Dalla Man et al; α e γ sono i parametri che modulano l'effetto dell'attività fisica.

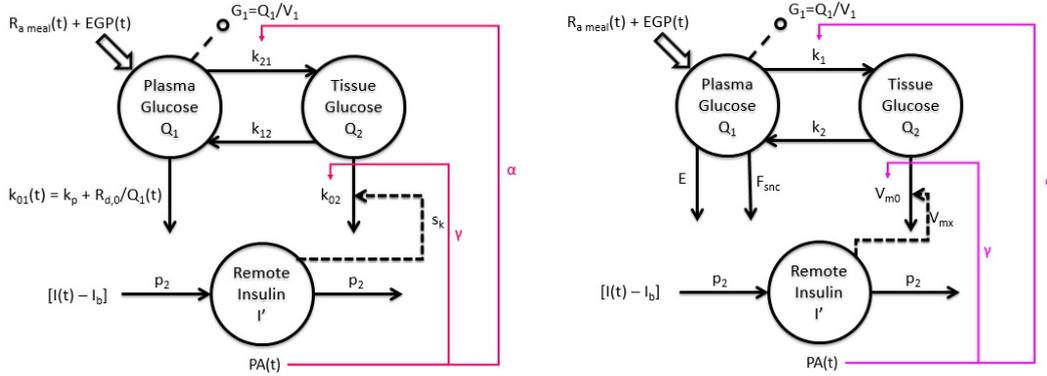


Figura 4.9: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

Modello 6: Azione ritardata dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio di glucosio dal primo al secondo compartimento.

$$k_{21}^{PA'} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA'(t)] \quad (4.28)$$

$$k_1^{PA'} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA'(t)] \quad (4.29)$$

dove (4.28) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.29) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; α è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica.

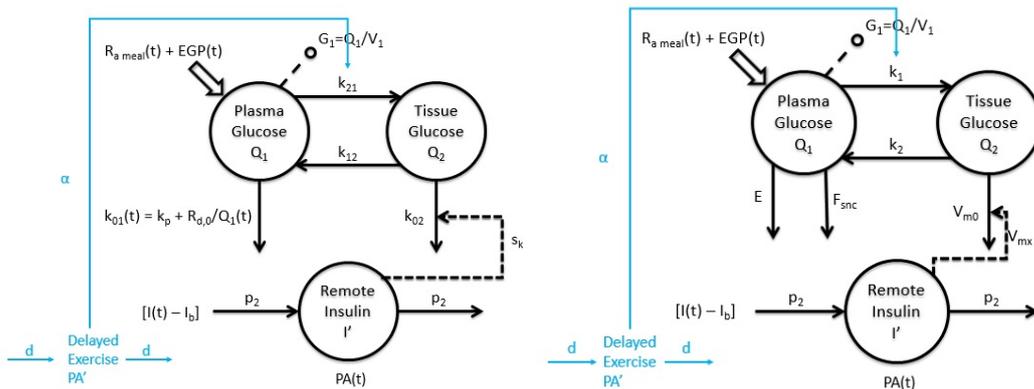


Figura 4.10: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

Modello 7: Azione ritardata dell'attività fisica sul parametro che rappresenta l'effetto dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio.

$$s_k^{PA'} = s_k \cdot [1 + \beta \cdot PA'(t)] \quad (4.30)$$

$$V_{mx}^{PA'} = V_{mx} \cdot [1 + \beta \cdot PA'(t)] \quad (4.31)$$

dove (4.30) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.31) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; β è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica.

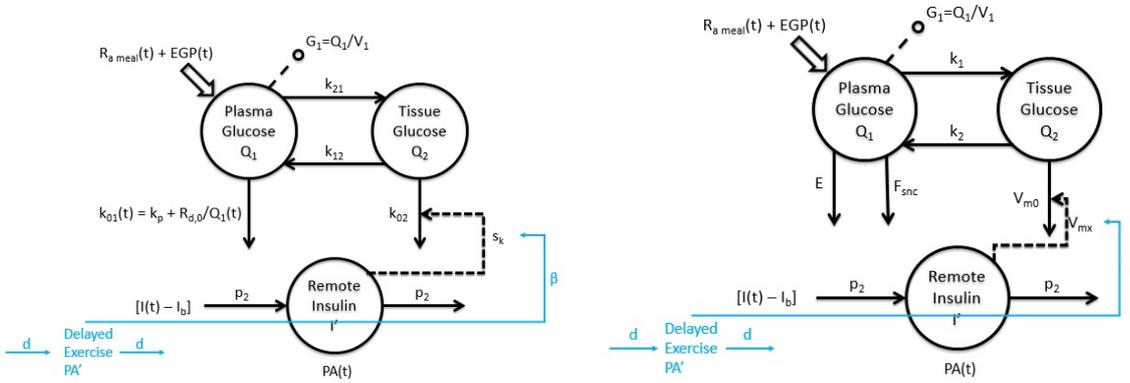


Figura 4.11: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

Modello 8: Azione ritardata dell'attività fisica sul parametro che rappresenta l'utilizzazione del glucosio non dipendente dall'insulina overbasal .

$$k_{02}^{PA'} = k_{02} \cdot [1 + \gamma \cdot PA'(t)] \quad (4.32)$$

$$V_{m0}^{PA'} = V_{m0} \cdot [1 + \gamma \cdot PA'(t)] \quad (4.33)$$

dove (4.32) è l'effetto implementato nel modello Vicini et al e (4.33) è l'effetto implementato nel modello Dalla Man et al; γ è il parametro che modula l'effetto dell'attività fisica.

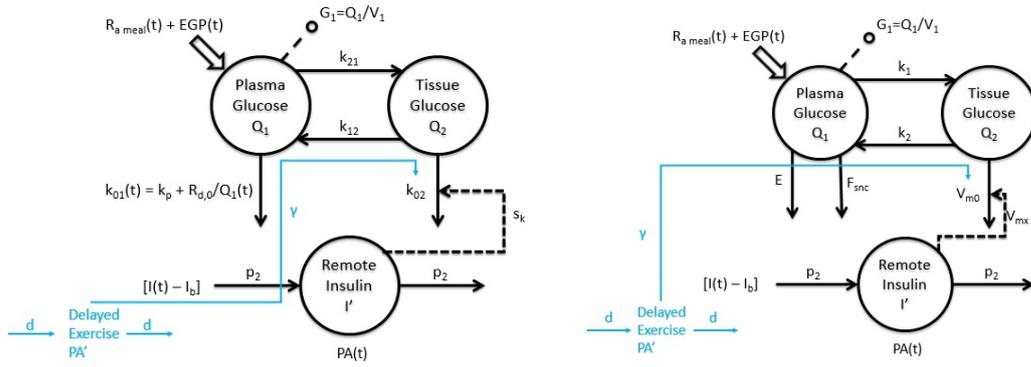


Figura 4.12: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

Modello 9: Combinazione dei modelli 1 e 7, assumendo un'azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio del glucosio dal primo al secondo compartimento e ritarda sul parametro che rappresenta l'effetto dell'insulina sull'utilizzazione del glucosio.

$$k_{21}^{PA} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.34)$$

$$s_k^{PA'} = s_k \cdot [1 + \beta \cdot PA'(t)] \quad (4.35)$$

$$k_1^{PA} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.36)$$

$$V_{mx}^{PA'} = V_{mx} \cdot [1 + \beta \cdot PA'(t)] \quad (4.37)$$

dove (4.34) e (4.35) sono gli effetti implementati nel modello Vicini et al e (4.36) e (4.37) sono gli effetti implementati nel modello Dalla Man et al; α e β sono i parametri che modulano l'effetto dell'attività fisica.

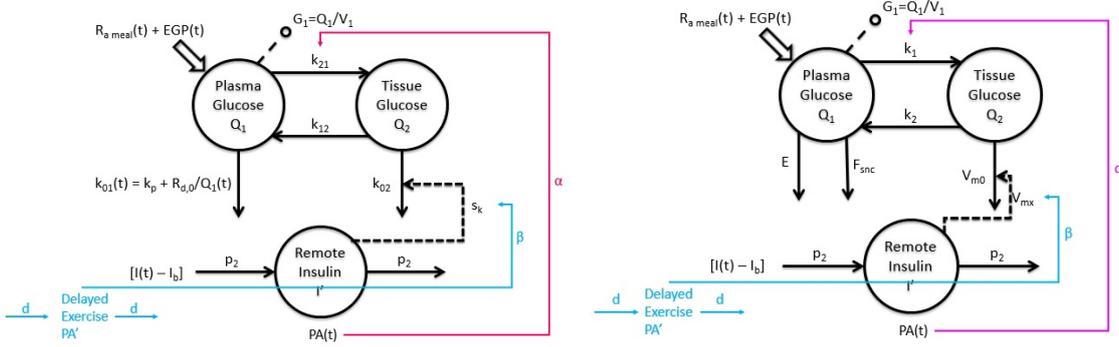


Figura 4.13: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

Modello 10: Combinazione dei modelli 1 e 8, assumendo un'azione istantanea dell'attività fisica sul parametro che rappresenta il passaggio del glucosio dal primo al secondo compartimento e ritardata sul parametro che rappresenta l'utilizzazione del glucosio non dipendente dall'insulina overbasal.

$$k_{21}^{PA} = k_{21} \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.38)$$

$$k_{02}^{PA'} = k_{02} \cdot [1 + \gamma \cdot PA'(t)] \quad (4.39)$$

$$k_1^{PA} = k_1 \cdot [1 + \alpha \cdot PA(t)] \quad (4.40)$$

$$V_{m0}^{PA'} = V_{m0} \cdot [1 + \gamma \cdot PA'(t)] \quad (4.41)$$

dove (4.34) e (4.35) sono gli effetti implementati nel modello Vicini et al e (4.36) e (4.37) sono gli effetti implementati nel modello Dalla Man et al; α e γ sono i parametri che modulano l'effetto dell'attività fisica. (Figura 4.5)

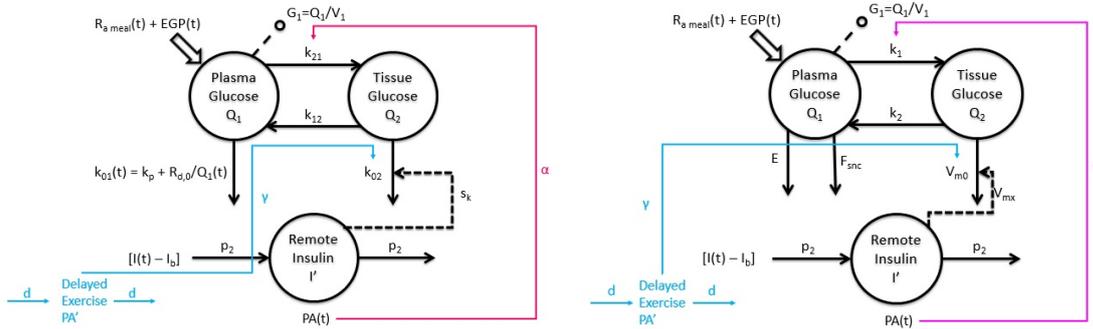


Figura 4.14: Vicini et al (sinistra), Dalla Man et al (destra)

4.4 Identificazione e selezione del modello

4.4.1 Identificazione

L'approccio di identificazione usato è di tipo Bayesiano, in cui la stima del vettore dei parametri è funzione non solo del vettore dei dati, detto informazione a posteriori perchè legato all'esperimento, ma anche di una informazione a priori sui parametri dati da informazioni di popolazione ottenuti da altri esperimenti. Il vettore dei parametri incogniti è considerato aleatorio ed ha una densità di probabilità a priori data da:

$$f_p(p) = f_{p_1 p_2 \dots p_M}(p_1, p_2, \dots, p_M) \quad (4.42)$$

E' possibile definire la densità di probabilità a posteriori del vettore p dei parametri data da:

$$f_{p|z} = f_{p_1 p_2 \dots p_M | z_1 z_2 \dots z_M}(p_1, p_2, \dots, p_M | z_1, z_2, \dots, z_M) \quad (4.43)$$

dove z rappresenta il vettore aleatorio delle misure. Uno stimatore molto diffuso in ambito Bayesiano, è quello Maximum a Posteriori (MAP), definito come quello per cui, fissato il valore z dei dati, la (4.24) è massima:

$$\hat{p}_{MAP} = argmax f_{p|z}(p|z) \quad (4.44)$$

In entrambi i modelli descritti nel paragrafo 4.2 sono stati utilizzati due approcci di stima: uno basato su dati di glucosio e un altro basato su dati di glucosio e di R_d ,

quest'ultimo ottenuto grazie alla tecnica del triplo tracciante.

- *Identificazione da dati di glucosio.* La funzione obiettivo da minimizzare è:

$$R(p) = \frac{1}{M} \left\{ \sum_{i=1}^{N_j} \frac{(y_{i,j} - s(\hat{p}, t_{i,j}))^2}{V_{i,j}(s(\hat{p}, t_{i,j}), y_{i,j}, \hat{v}_j)} + \sum_{k=1}^{N_b} \frac{(p_k - m_{p,k})^2}{\sigma_{p,k^2}} \right\} \quad (4.45)$$

- *Identificazione da dati di glucosio e R_d .* La funzione obiettivo da minimizzare è:

$$R(p) = \frac{1}{M} \left\{ \sum_{j=1}^J \sum_{i=1}^{N_j} (\log[V_{i,j}(s(\hat{p}, t_{i,j}), y_{i,j}, \hat{v}_j)] + \frac{(y_{i,j} - s(\hat{p}, t_{i,j}))^2}{V_{i,j}(s(\hat{p}, t_{i,j}), y_{i,j}, \hat{v}_j)}) \right. \\ \left. + \sum_{k=1}^{N_b} \frac{(p_k - m_{p,k})^2}{\sigma_{p,k^2}} + \log(\sigma_{p,k^2}) \right\} \quad (4.46)$$

Dove:

$y_{i,j}$ rappresenta i dati reali

$s(p, t_{i,j})$ rappresenta la predizione del modello

v_j rappresenta la legge d'errore dei dati con v_j varianza stimata a posteriori

$V_{i,j}(s(p, t_{i,j}), y_{i,j}, v_j)$ rappresenta la varianza del modello.

La funzione obiettivo (4.45) consta di due addendi: il primo dei quali rappresenta l'aderenza ai dati, il secondo l'informazione a priori sui parametri.

La funzione obiettivo (4.46) permette di identificare contemporaneamente il modello su più dati, nel nostro caso glucosio e R_d i primi due addendi pesano l'aderenza del modello ai dati e la varianza sui dati, mentre i secondi due addendi pesano l'aderenza dei parametri stimati al prior e la varianza del prior stesso.

I dati di glucosio sono pesati con l'inverso della varianza dell'errore di misura del glucosio, che è stato assunto essere indipendente gaussiano con media nulla e coefficiente di variazione noto e pari al 2%. La legge di errore usata per R_d è con SD nota e pari a 1 $mg/kg/min^{-1}$.

L'insulina plasmatica e l'attività fisica (PA) sono considerate funzioni forzanti del modello, assunte note e prive di errore. In particolare l'attività fisica è stata assunta essere un segnale onda quadra di ampiezza unitaria tra $t = 120 - 195$ e zero altrove.

A seconda del modello della cinetica del glucosio impiegato valgono diverse informazioni a priori applicate alla cinetica del glucosio:

- **Vicini et al.:** è stato applicato un prior del 20% sui parametri V_1 , k_{21} , k_{12} , k_{02} e del 40% su p_2 e s_k . La scelta è stata effettuata sulla base delle variabili a priori note sui parametri [32] .
- **Dalla Man et al.:** matrice di covarianza del simulatore [12].

Selezione del modello

Tutti i modelli indicati nel paragrafo 4.3 sono stati identificati secondo i dati e comparati secondo i seguenti criteri:

- *precisione nella stima dei parametri (CV):* un criterio importante al fine di giudicare la precisione del modello in funzione dei dati. I dati da cui si ottiene la stima del vettore dei parametri sono infatti incerti a causa dell'errore di misura e insieme alla complessità del modello e al numero di campioni, ciò si ripercorre nel vettore delle stime dei parametri.
- *aderenza ai dati:* aderenza del profilo identificato ai dati veri.
- *bianchezza dei residui pesati (WRSS):* il vettore dei residui dovrebbe ricostruire la stima del vettore degli errori di misura. I residui dovrebbero essere bianchi e ciò viene valutato attraverso test statistici. Inoltre essi dovrebbero essere compresi tra -1 e +1.
- *parsimonia del modello (BIC):* utilizzato per trovare quale tra più modelli in competizione e di ordine diverso meglio bilancino le due esigenze di aderenza ai dati e complessità.

4.5 Risultati

In questo paragrafo sono riportati i risultati di alcune delle identificazioni dei modelli precedentemente descritti, in particolare i grafici dei fit e dei residui pesati medi attraverso cui è possibile valutare l'adeguatezza dei modelli usati per descrivere i dati a disposizione.

4.5.1 Vicini et al.

Identificazione su Glucosio

In figura 4.15, sono rappresentati fit e residui dei modelli 1,5 e 10 i quali hanno dimostrato significativamente di migliorare la predizione del glucosio durante l'attività fisica. Nella seguente figure, la sezione ombreggiata tra $t=120$ e $t=195$ rappresenta il periodo di esercizio al $50\%VO_{2max}$.

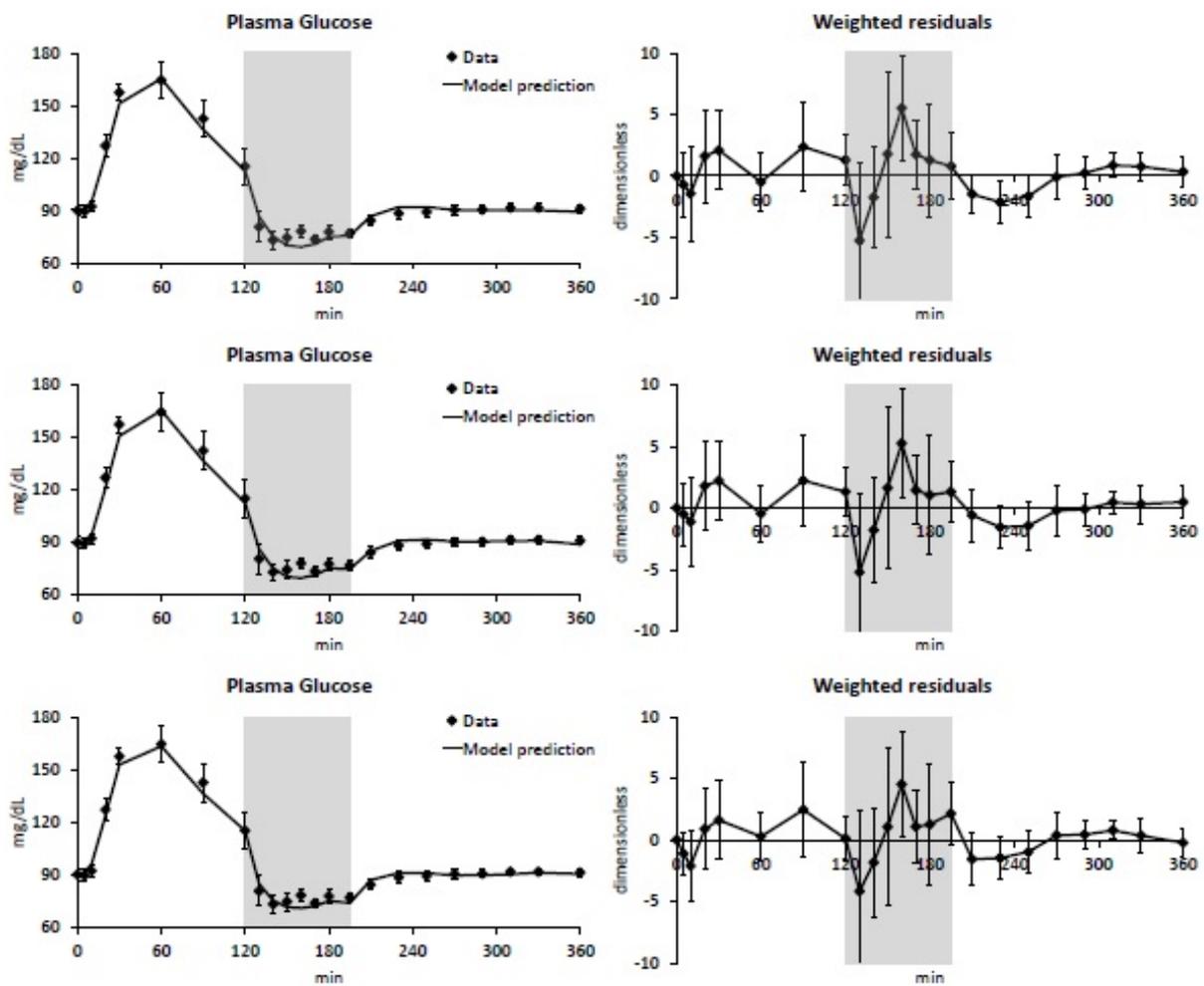


Figura 4.15: Average data vs model prediction (sinistra) e residui pesati (destra). Modello 1 in alto, Modello 5 al centro, Modello 10 in basso.

Model	MODEL PARAMETERS										Rd0 ($\frac{\text{mg}}{\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}}$)
	V_1 (dL/kg)	k_{21} (min^{-1})	k_{12} (min^{-1})	k_{02} (min^{-1})	$p2$ (min^{-1})	s_k ($\frac{\mu\text{M}}{\text{mL}}$)	k_p (min^{-1})	$p3$ (min^{-1})	PA_k0 2	PA_k21	
PRIOR	1.38 5	0.07	0.08	0.004	0.114 8	0.001 24	0.004 1	0.2			
10	1.269 \pm 0.442	0.109 \pm 0.029	0.1117 \pm 0.0251	0.0032 \pm 0.0016	0.0853 \pm 0.0492	0.0026 \pm 0.0018	0.0034 \pm 0.0019	0.112 \pm 0.296	13.189 \pm 7.894	0.5632 \pm 0.2207	0.6125 \pm 0.2605
CV (%)	5	11	13	18	18	9		39	41	12	

Tabella 4.1: Valori medi dei parametri e precisione della stima (CV): modello 10

Tra i modelli il parametro α è sempre stimato con una buona precisione e la sua identificazione garantisce la bianchezza dei residui. Tuttavia confrontando il modello 1 e il modello 6, la presenza del ritardo sull'effetto dell'attività fisica riduce la capacità del modello di stimare l'effetto dell'esercizio rispetto al modello 1. Per questa ragione tutti i modelli che includono l'effetto su k_{21} lo assumono istantaneo. Al contrario il modello 2 e il modello 7 forniscono le peggiori predizioni del modello rispetto agli altri candidati, con scarsa precisione nella stima dei parametri. L'aumento della complessità del modello, modello 4, modello 5, modello 9 e modello 10 permette di descrivere meglio i dati, mantenere la bianchezza dei residui in tutti i soggetti, riducendo WRSS grazie anche all'aumento dei gradi di libertà. Tuttavia il modello 4 collassa nel modello 1 in quattro soggetti, e il modello 2 in un soggetto; il modello 5 collassa nel modello 1 in sei soggetti e il modello 9 collassa nel modello 1 in tre soggetti. In generale, i criteri di parsimonia indicano il modello 10 come più parsimonioso, pur avendo più gradi di libertà, descrive bene i dati (WRSS basso) continuando a fornire una buona precisione delle stime dei parametri (Tabella 4.1).

I modelli che soddisfano la maggior parte dei criteri di selezione e che hanno dimostrato di migliorare significativamente la predizione dei dati di glucosio durante l'attività fisica sono il modello 1, il modello 5 e il modello 10. Tutti i modelli proposti sono stati sviluppati sulla base di conoscenze fisiologiche riguardanti l'attività fisica consentendo così una interpretazione fisiologica diretta dei parametri stimati. I migliori modelli proposti condividono l'ipotesi che l'esercizio ha effetti sul parametro k_{21} , da un punto di vista fisiologico questo effetto può essere interpretato come l'aumento di flusso sanguigno nei

muscoli, in accordo con l'utilizzazione di glucosio da parte dei muscoli.

Inoltre, il modello 10 e il modello 5 assumono anche che l'attività fisica stimoli l'utilizzazione di glucosio non direttamente dipendente dall'insulina del secondo compartimento k_{02} . Da un punto di vista fisiologico questo effetto può essere interpretato come un aumento insulino-indipendente dell'assorbimento di glucosio per esempio un aumento della traslocazione e trascrizione di GLUT4 e/o ossidazione di glucosio. Con i dati a disposizione non si riesce a modellare l'aumento noto della sensibilità insulinica nella fase post-esercizio. Questo è dovuto al fatto che nei soggetti sani l'insulina è marcatamente soppressa durante l'attività fisica. Vale la pena notare che l'insulina in questa fase torna al suo valore basale, l'effetto dell'esercizio sull'utilizzazione insulino-dipendente può essere incluso in un aumento della stima di k_{02} comprendendo così sia l'effetto insulino-dipendente che insulino-indipendente. Un'altra possibile spiegazione, come riportato in [18], può essere dovuto alle tempistiche in cui questo variare della sensibilità insulinica si verifica rispetto alla durata del protocollo sperimentale.

Il modello è quindi capace di predire i dati con i vincoli, noti da letteratura, per i soggetti sani. Il nostro obiettivo ora è quello di identificare i dati rendendo tale modello indipendente dai vincoli al fine di rendere il modello applicabile sia nei soggetti sani che nei diabetici. A tale scopo si utilizza l'identificazione su Glucosio e R_d per liberare il modello dai vincoli di identificabilità a priori.

Identificazione su Glucosio ed R_d

Ricollegandosi al paragrafo 4.2.1, con l'obiettivo di voler applicare tale modello anche ai soggetti diabetici, è necessario riuscire a svincolarsi dai vincoli presenti in letteratura che fissano un valore per R_{d0} e stimano k_p assumendo che che l'utilizzazione insulino-indipendente sia 3 volte quella insulino-dipendente.

Quindi come riportato nell'equazione (4.6) si utilizza oltre al segnale di glucosio anche R_d , al fine di stimare oltre ai parametri precedentemente stimati, anche i parametri k_p e R_{d0} , quest'ultimo ottenuto da condizioni di stato stazionario.

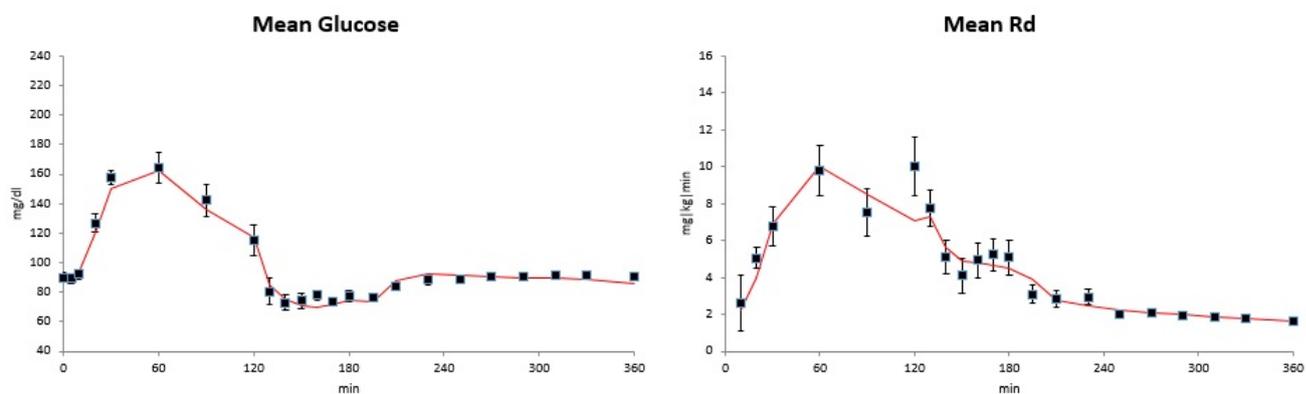


Figura 4.16: Modello 10: profilo medio di glucosio (sinistra) e di R_d (destra)

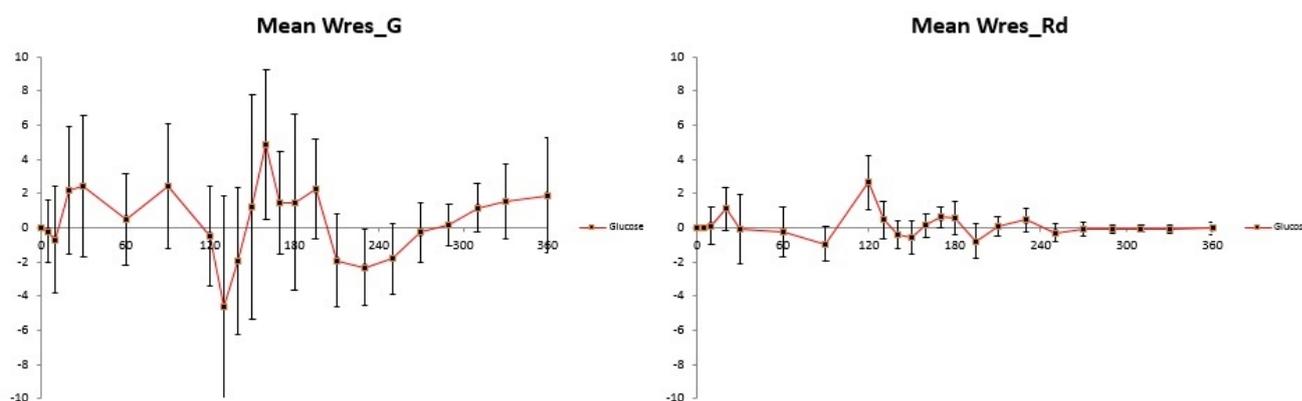


Figura 4.17: Modello 10: Residui pesati medi di glucosio (sinistra) e di R_d (destra)

Il modello selezionato permette di descrivere correttamente i profili di glucosio ed R_d tuttavia, in alcuni soggetti k_p non viene stimato sempre con precisione. In considerazione dell'obiettivo preposto di sviluppare un modello capace di descrivere l'effetto dell'esercizio fisico nei soggetti sani e di estenderlo poi a soggetti diabetici di tipo 1, si è provato ad identificare un modello più complesso identificato su soggetti sani e poi opportunamente adattato e validato su soggetti diabetici di tipo 1.

4.5.2 Dalla Man et al.

In questo paragrafo viene descritto il nuovo approccio di simulazione incorporando l'effetto dell'attività fisica nel modello Dalla Man et al.

La stessa procedura utilizzata per il modello Vicini et al. è stata applicata al modello Dalla Man et al. Sono stati dapprima identificati tutti i modelli elencati nel paragrafo 4.3 identificando come nel lavoro originale, sul segnale di glucosio e R_d . Inoltre per assumere l'identificabilità del modello è stato ultimato uno stimatore bayesiano sfruttando come informazione a priori le matrici di covarianza ottenute dall'identificazione di 204 soggetti sani [12].

Identificando su glucosio ed R_d sono state effettuate alcune prove ottenendo come modello ottimo il 10:

- profilo di glucosio è predetto correttamente dal modello, sebbene dopo un'attenta visione si può osservare che rimane leggermente sottostimato nella prima parte (Figura 4.19), ovvero quella in assenza di esercizio fisico.
- profilo di R_d è ben predetto
- stima dei parametri è precisa
- residui sufficientemente bianchi, in particolare quelli di R_d sono per lo più compresi tra -1 e +1

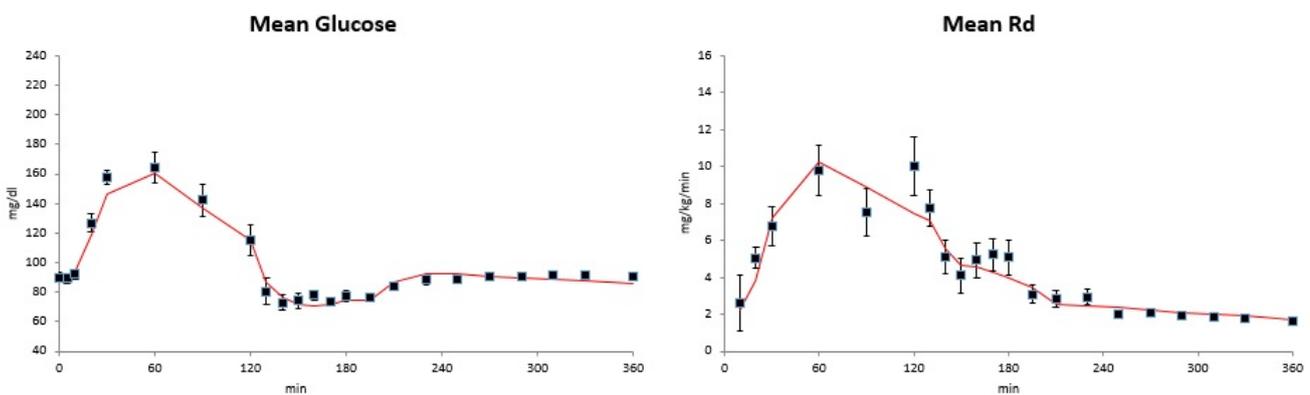


Figura 4.18: Modello 10: profilo medio di glucosio e di R_d

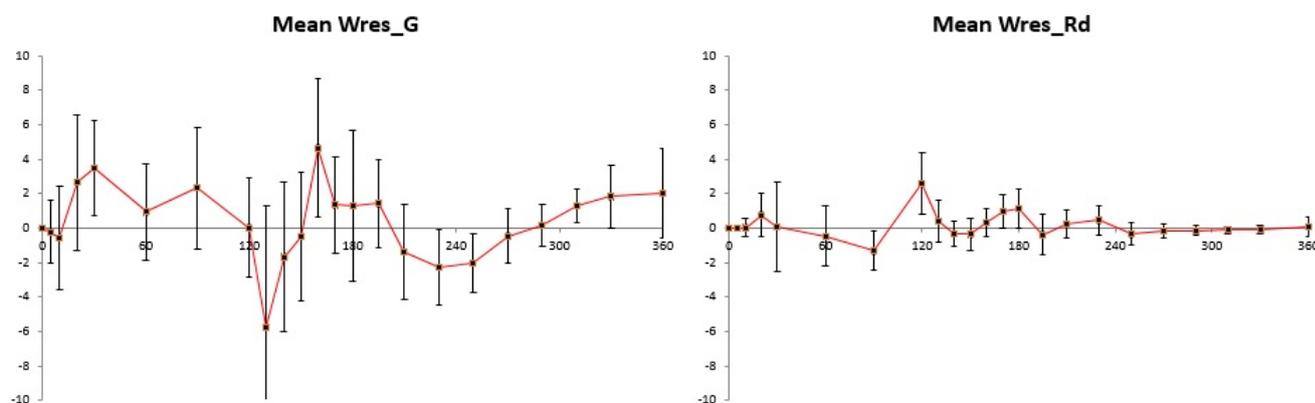


Figura 4.19: Valori medi dei parametri e precisione della stima(CV): Modello 10

	Model	MODEL PARAMETERS							PA_V m0	PA_k1
		V_g (dL/ kg)	V_{mx} (mg/k g/min)	K_{m0} (mg/k g)	k_2 (min ⁻¹)	k_1 (min ⁻¹)	p_{2u} (min ⁻¹)	p_3 (min ⁻¹)		
	PRIOR	1.82 4	0.056	230.9	0.100 7	0.068 78	0.040 1			
	10	1.018 ± 0.847	0.105 ± 0.106	210.73 ± 12.834	0.1229 ± 0.1428	0.188 ± 0.123	0.1013 ± 0.0592	0.092 ± 0.193	2.598 ± 2.358	0.495 ± 0.348
	CV(%)	8	12	8	21	15	16	54	19	21

Figura 4.20: Modello 10: residui pesati medi di glucosio (sinistra) e di R_d (destra)

A causa della sottostima della predizione del modello nella prima parte dell'esperimento, prima dell'effetto dell'esercizio fisico, grazie alla disponibilità di R_{ameal} e EGP noti dalla tecnica di triplo tracciante, si è ridotta l'informazione a priori liberando il parametro V_g (a priori identificabile). E' evidente (figure 4.21 e 4.22) come questa modifica influisca migliorando il fit di glucosio e R_d :

- profilo di glucosio e relativi residui soddisfacenti
- profilo di R_d risulta paragonabile al precedente
- stima precisa dei parametri (Figura 4.23)

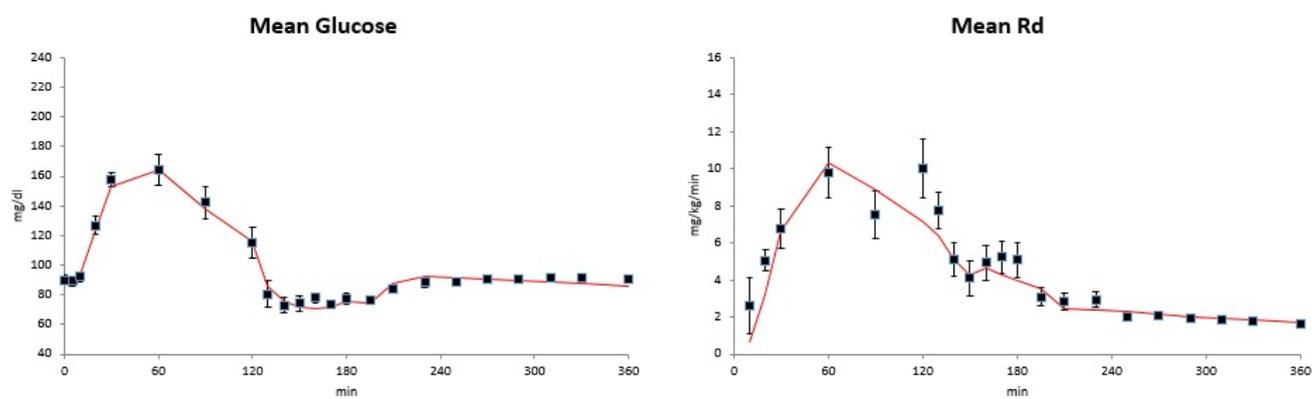


Figura 4.21: Modello 10: profilo medio di glucosio e di R_d

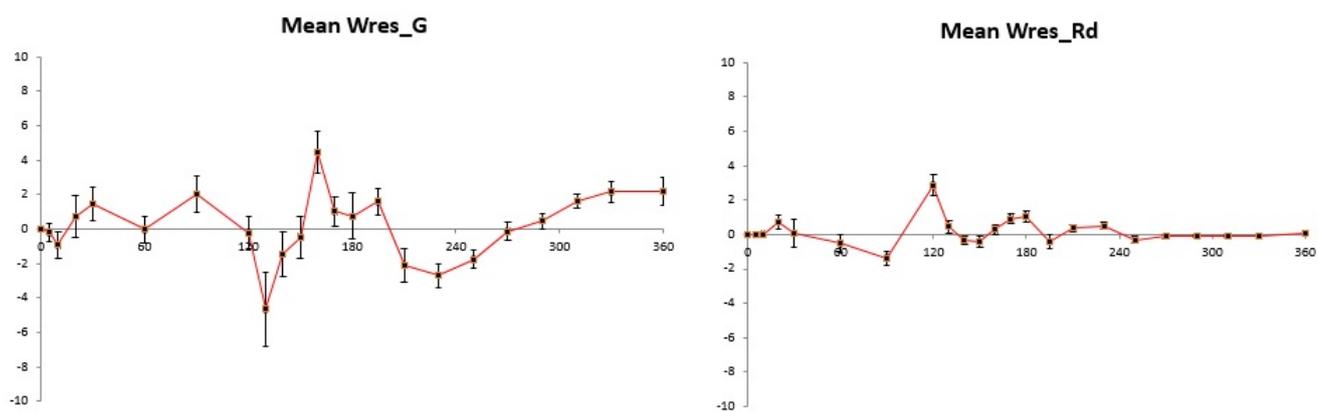


Figura 4.22: Modello 10: residui pesati medi di glucosio (sinistra) e di R_d (destra)

Model	MODEL PARAMETERS							PA_V m0	PA_k1
	V_g (dL/kg)	V_{mx} (mg/kg/min)	k_{m0} (mg/kg)	k_2 (min ⁻¹)	k_1 (min ⁻¹)	p_{2u} (min ⁻¹)	p_3 (min ⁻¹)		
PRIOR	1.82 4	0.056	230.9 6	0.100 7	0.068 78	0.040 1			
10	1.01 ± 0.763	0.095 ± 0.075	214.27 ± 10.89	0.0815 ± 0.0595	0.138 ± 0.063	0.0026 ± 0.0018	0.138 ± 0.237	3.223 ± 2.56	0.45 ± 0.72
CV (%)	5	9	4	15	8	10	42	19	35

Figura 4.23: Valori medi dei parametri e precisione della stima(CV): Modello 10

Si evince quindi che i risultati ottenuti in quest'ultima prova sono soddisfacenti e consentono di accettare, anche in questo caso, il modello 10 come ottimo. Tale modello incorpora l'attività fisica che va ad agire sui parametri k_1 e V_{m0} con una accettabile significatività fisiologica. L'effetto su k_1 è fondamentale per descrivere la cinetica del glucosio durante l'attività fisica e può essere interpretato come un aumento del flusso ematico. L'effetto su V_{m0} può essere interpretato come un'aumento insulino-indipendente dell'utilizzazione del glucosio cioè nella traslocazione di GLUT4 dovuta all'attività fisica.

In conclusione il modello di Dalla Man et al. comparato al modello di Vicini et al. risulta essere migliore per una serie di motivi: 1. Descrive bene glucosio e R_d e stima i parametri sempre con precisione 2. E' un modello modulare ossia privo di vincoli per l'identificazione sia in sani che diabetici.

5. Conclusioni

In soggetti sani, la regolazione del glucosio si basa su un complesso sistema di regolazione che mantiene la glicemia in un intervallo ristretto attorno al suo valore basale. Una importante componente della vita di tutti i giorni che sfida questo complesso meccanismo è l'attività fisica. Sempre maggiore attenzione è rivolta a questa componente della vita di tutti i giorni in seguito alle proprietà benefiche. Numerosi sono i benefici dell'attività fisica sul benessere del corpo e della mente e sulla prevenzione di contrarre malattie croniche. I benefici dell'essere fisicamente attivi sono molti e comprendono: minore rischio di obesità e di malattie cardiache, miglioramento nella salute dei muscoli e delle ossa, ed è molto importante nella terapia diabetica perché contribuisce al controllo dei livelli di zucchero nel sangue. Sebbene le persone con diabete possono derivare molti benefici da una regolare attività fisica, ci sono anche una serie di pericoli che rendono l'esercizio difficile da gestire. Numerosi studi hanno dimostrato l'aumento del tasso di scomparsa del glucosio (Rd) e la produzione di glucosio endogena (EGP) durante l'attività fisica in individui con e senza diabete nello stato di post-assorbimento, mentre molto pochi hanno esaminato gli effetti dell'esercizio nello stato post-prandiale in individui con e senza diabete di tipo 1 e 2, anche se molte persone, con e senza diabete, sono solite esercitare un paio d'ore dopo un pasto. E' importante quindi descrivere, attraverso l'impiego di modelli, il turnover del glucosio post-prandiale durante una sessione di attività fisica, soprattutto per i soggetti affetti da diabete di tipo 1 in quanto queste informazioni potrebbero essere incorporate nell'algoritmo di controllo del pancreas artificiale per l'ottimizzazione della terapia insulinica. Tuttavia tali strumenti devono prima essere testati e convalidati in soggetti sani. Lo scopo di questa tesi è di quantificare l'effetto di una moderata attività fisica nello stato post-prandiale in soggetti sani. Sono stati utilizzati dati provenienti da 12 soggetti sani, sottoposti a un pasto misto con triplo tracciante e una sessione di esercizio fisico di intensità moderata 2 ore dopo il pasto della durata di

75 minuti. Molteplici modelli che descrivono l'effetto dell'esercizio fisico sono stati sviluppati e identificati a partire da dati ed informazioni a priori, sulla cinetica del glucosio, per favorire l'identificabilità. Il migliore modello selezionato assume che l'esercizio abbia effetto sull'aumento del flusso ematico dal plasma ai tessuti periferici e, in aggiunta, il modello assume che l'esercizio stimoli l'utilizzazione di glucosio insulino-indipendente del glucosio nei tessuti periferici. In conclusione, in questo studio, è stato sviluppato e identificato un modello capace di quantificare con precisione l'effetto dell'attività fisica sulla glicemia post-prandiale nei soggetti sani. Tra gli sviluppi futuri vi è l'applicabilità di tale modello nei soggetti T1D al fine di validare le tecniche proposte e per espandere la conoscenza dell'effetto dell'attività fisica sulla regolazione del sistema glucosio-insulina.

Bibliografia

- [1] URL: <http://www.diabeteclicktocare.it>.
- [2] URL: <https://www.biologiawiki.it>.
- [3] URL: www.glunews.net.
- [4] A. Basu et al. «Impaired basal glucose effectiveness in NIDMM: contribution of defects in glucosedisappearance and production, measured using an optimized minimal model independent protocol». In: *Diabetes* (1997).
- [5] Rita Basu et al. «Exercise, Hypoglycemia, and Type 1 Diabetes». In: *Diabetes technology & therapeutics* (2014).
- [6] R.C. Camacho, P. Galassetti e S.N Davis. «Glucoregulation during and after exercise in health and insulindependent diabetes». In: *Exerc Sport Sci Rev* (2005).
- [7] A. Caumo e C. Cobelli. «Hepatic glucose production during labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model». In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* (1993).
- [8] Claudio Cobelli. *Dispense del corso di modelli e controllo di sistemi biologici*. 2015.
- [9] Claudio Cobelli e Riccardo Bonadonna. *Bioingegneria dei sistemi metabolici*. A cura di Patròn Editore. 1998.
- [10] G. Crepaldi, G. Enzi e A. Tiengo. *Malattie metaboliche*. A cura di UTET. 1985.
- [11] Chiara Dalla Man, Marc D. Breton e Claudio Cobelli. «Physical Activity into the Meal Glucose-Insuline Model of Type 1 Diabetes: In Silico Studies». In: *Journal of Diabetes Science and Technology* (2009).

- [12] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza e Claudio Cobelli. «Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System». In: *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING* (2007).
- [13] M. Derouich e A. Boutayeb. «The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin». In: *Journal of Biomechanics* (2002).
- [14] Graziano Di Cianni e Emilia Lacaria. In: *Rivistamedia* (2015). A cura di Pacini Editore.
- [15] L. Dohm. «Invited review: regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise». In: *J App Physiol* (2002).
- [16] J.S. Greiwe et al. «Effects of endurance exercise training on muscle glycogen accumulation in humans». In: *J Appl Physiol* (1999).
- [17] Tatsuya Hayashi e other. «Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle». In: *Am.J. Physiol* (1997).
- [18] J.O. Holloszy. «Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity». In: *J Appl Physiology* (2005), pp. 338–343.
- [19] A. Klip e M.R. Paquet. «Glucose transport and glucose transporters muscle and their metabolic regulation». In: *Diabetes Care* (1990).
- [20] V. Koivisto e P. Felig. «Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients». In: *N Eng J Med* (1978).
- [21] R.M. Lampman e D.E. Scheingart. «title». In: *Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism, and insulin sensitivity in hypertriglyceridemia and noninsulin dependent diabetes mellitus* ().
- [22] R.H. Lawrence. «The effects of exercise on insulin action in diabetes». In: *Br Med J* ().
- [23] Ashwini Mallad et al. «Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach». In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2015).
- [24] H.L. Minuk et al. «Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese non-insulin-dependent diabetes». In: *Am J Physiol* (1981).
- [25] R. Neshler, I.E. Karl e D.M. Kipnis. «Dissociation of effects of insulin and contraction on glucose transport in rat muscle». In: *Am J Physiol* (1985).

- [26] M.F. Nielsen et al. «Normal glucose-induced suppression of glucose production but impaired stimulation of glucose disposal in type 2 diabetes: Evidence for a concentration-dependent defect in uptake». In: *Diabetes* 47 (1998), pp. 1735–1747.
- [27] Robert E. Rakel e Edward T. Bope. *Conn's Current Therapy*. A cura di malesci. 2006.
- [28] R.A. Rizza, L.J. Mandarino e J.E. Gerich. «Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man». In: *Amer. J. Physiol.* 240 (1981), E630–E630.
- [29] Michele Schiavon. «Modeling the effect of physical activity on postprandial glucose turnover». PhD. Università degli Studi di Padova, 2014.
- [30] Michele Schiavon et al. «Postprandial glucose fluxes and insulin sensitivity during exercise: A study in healthy individuals». In: *AJP - Endocrinology and Metabolism* (2013).
- [31] Gianna Toffolo e Claudio Cobelli. «The hot IVGTT two-compartment minimal model: an improved version». In: *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* (2002).
- [32] Paolo Vicini, Andrea Caumo e Claudio Cobelli. «The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity». In: *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* (2012).
- [33] David H. Wasserman et al. «The physiological regulation of glucose flux into muscle in vivo». In: *The Journal of Experimental Biology* (2010).
- [34] Jean D. Wilson et al. *Principi di medicina interna*. A cura di McGrawHill. 1992.

Ringraziamenti

Un primo doveroso ringraziamento va ai miei genitori senza il cui costante supporto, dimostratomi principalmente nei momenti di difficoltà, non sarei mai riuscita a completare i miei studi universitari.

Ringrazio Antonio per essermi sempre stato vicino e per non avermi mai fatto mancare il sostegno nei periodi più intensi di questo percorso.

Ringrazio il prof. Cobelli per avermi dato l'opportunità di sviluppare questo progetto nell'interessante ambito della modellistica.

Ringrazio l'Ing. Michele Schiavon per la competenza con cui mi ha indirizzata nelle occasioni di dubbio e la pazienza che ha dimostrato nei miei confronti.

Infine un ringraziamento speciale a Carlo, mio mentore, per i suoi preziosi consigli ed insegnamenti.