03/09/2021

La Regolazione del Glucosio: MODELLISTICA E SIMULAZIONE

Primo esempio di come costruire un modello matematico mediante un modello fisiologico.

DIABETE MELLITO → MELLITO ⇒ escrezioni del corpo sono dolci

Estremamente diffuse poiché questa patologia colpisce 1/11 persone e non colpisce solo le persone più anziane.

Il paese più colpito dal diabete sono gli U.S.A (sopratt. Nord-America)

Alcune definizioni importanti:

PREVALENZA ≜ misura quanti sono gli individui che hanno una certa patologia in un determinato momento.

INCIDENZA ≜ ci dice in tempo breve quanto è stato l'aumento di questa determinata patologia

Cos'è il Diabete?

È una malattia cronica che è dovuta a varie cause (nel modello matem. bisogna tenere conto delle cause perché in base a queste abbiamo più tipologie di diabete)

1) Diabete tipo 1) → il pancreas non produce insulina utile in maniera sufficiente (colpisce persone adolescenti).

2) Diabete tipo 2) → il pancreas produce un insulina ma "depotenziata" per cui non riesce più a svolgere la sua funzione di mantenere sotto controllo la concentrazione di zucchero nel sangue.

Insulina ⇒ ormone che ci aiuta nella regolazione della concentrazione di zucchero nel sangue.

Problema da affrontare ⇒ Hyperglicemia (concentrazione ↑ zucchero nel sangue)

Azione di controllo per il diabete 1) ⇒ iniezione di insulina (in maniera automatica).

3) Diabete Gestazionale ⇒ diabete transitorio che dopo il parto sparisce ma comporta una futura predisposizione per il diabete di tipo 2).

(situazione di pericolo)

a) IGT e IFG ⇒ sono persone con valori sul confine tra lo stato di salute e di diabete (potrebbero diventare facilmente diabetici)

Il diabete è il fattore che crea delle patologie di organi nell'individuo, fino a portarlo alla morte.

Principale protagonista del diabete: lo zucchero in eccessive quantità

Lo zucchero è l'unica sostanza direttamente metabolizzabile dalle cellule del sistema nervoso.

La concentrazione di zucchero nel sangue è di 70-110 mg/dl (meglio (70-90)
(questo è un range di SET-POINT).

Chi sono gli ingressi del nostro sistema matematico?

ingresso nel sangue mediante pasti e il glucosio circolante nel sangue proviene principalmente dall'intestino.

Quando siamo in una situazione di digiuno, abbiamo degli altri ingressi prodotti dal fegato e in minor misura dai reni.

(immagazziniamo il glucosio nel caso di risparmio)

Il glicogeno è la forma dello zucchero in cui viene immagazzinato nel fegato (il 6-7% del fegato è glicogeno).

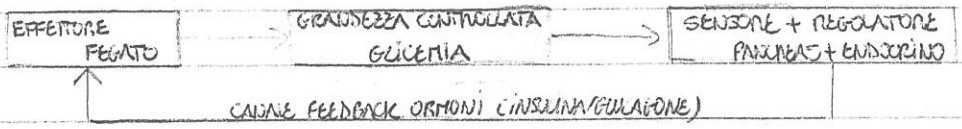
Il sistema dinamico con cui noi abbiamo a che fare, è un sistema molto più complesso (risparmio selezionare i fattori più importanti)

Alcuni fattori in più vengono formulati dall'interazione tra Glucagone e l'Insulina (entrambi ormoni secreti dal pancreas)

1) Condizione di società → prevale insulina; ANABOLICA (facilità immagaz. dello zucchero)
2) Condizione di digiuno → prevale glucagone (inibisce produz. insulina) CATABOLICA



Devo arrivare in condizione di OMEOSTASI ovvero di equilibrio per un buon funzionamento del nostro corpo (varia da soggetto a soggetto)



Il sistema reale è un poco più complesso e interagente rispetto a questo schema. (i fenomeni fisiologici sono come dei cicli limiti) → ma noi consideriamo nel tempo e quindi si ha una complicazione notevole del modello

Altri fattori in gioco:

A) AMILINA ⇒ è prodotta dal Pancreas e inibisce la secrezione del glucagone e stimola la sazietà

B) GLP-1 ⇒ aumenta la secrezione di insulina, diminuisce la secrezione di glucagone e diminuisce l'appetito

Scambio tra gli organi di glucosio

Possiamo fare la seguente divisione degli organi:

1) TESSUTI INSULINO DIPENDENTI = hanno bisogno di insulina per assorbire nel circolo ematico il glucosio;

2) TESSUTI GLUCOSIO DIPENDENTI (INSULINO INDIPENDENTI) = non dipendono direttamente dall'insulina per assorbire glucosio nel circolo ematico.

Il nostro organismo ha un controllore salva-vita per quanto riguarda i limiti superiori e inferiori della concentrazione di glicemia (65 ÷ 72-99 mg/dl)

Il controllore di questo sistema salva vita è situato nell'IPOTALAMO VENTRO-MEDIALE. che ci protegge degli effetti di IPOGLICEMIA (troppo basso livello glicemico)

Fattori che generano lo squilibrio dell'omeostasi glucidica

A) difetto secrezione dell'insulina;

B) mancata soppressione della produzione epatica di glucosio;

C) un'esagerata gluconeogenesi;

D) i tessuti insulino-dipendenti non usano correttamente il glucosio.

Fattori per combattere il diabete (terapie)

A) Correzione secrezione insulina somministrando insulina esogena;

B) Terapia dietetica;

C) Correzione produzione epatica (intervenendo sul fegato);

D) Correzione escrezione renale;

E) Riduzione assorbimento zuccheri nel transito intestinale.

(*) ν = TIENE CONTO DELL'AUMENTARE DELLO ZUCCHERO E DEL DIMINUIRE DELL'INSULINA

Condizione omeostatica del modello

A regime abbiamo: **quantità glucosio prodotto = quantità glucosio assorbito**

Modello di Stolwijk e Hardy (1971)

Stati: $x_1(t)$ = concentrazione di glucosio nel sangue;

$x_2(t)$ = concentrazione plasmatica di insulina.

oss: in questo modello non consideriamo gli altri ormoni come il glucagone.

Ingressi: $u_1(t)$ = cibo ingerito per unità di tempo

$u_2(t)$ = insulina esogena nell'unità di tempo (origine mero somministrato dall'esterno)

ingresso endogeno → produzione endogena nel fegato:

PRODUZ. ENDOG. $\begin{cases} \gamma(c-x_1) & x_1 < c \quad \text{(fegato libera glucosio)} \\ 0 & x_1 \geq c \quad \text{(legge soglia lineare con segno +)} \end{cases}$ → (glicemia sotto liv. limite e livello matematico è una soglia/saturazione)

ingresso esogeno → immissione cibo nell'organismo con assorbimento nel tratto gastro-intestinale

INGRESSO ESOGENO = $b_1 u_1(t)$ con b_1 = fattore dipendente dal tipo di dieta usata.

quantità di glucosio in eccesso → escrezione via renale

supponiamo che x_1 superi una certa soglia ammissibile θ e quindi intervenga un controllo salvavita fornito dall'escrezione per via renale:

VELOCITÀ ESCREZIONE RENALE = $\begin{cases} \mu(x_1-\theta) & x_1 > \theta \\ 0 & x_1 \leq \theta \end{cases}$

(legge a soglia lineare con segno −)

il glucosio si diffonde ed è metabolizzato nei tessuti con legge proporzionale λx_1

La presenza di insulina porta a una riduzione della concentrazione dello zucchero in base a:

1) Alla quantità di insulina;
2) Alla quantità di zucchero presente.

} si usa la legge più lineare prodotto:

(*) $\nu x_1 \cdot x_2$ (INTER. INSULINA-ZUCCHERO)

Ora siamo capaci di scrivere la DINAMICA DIFFERENZIALE DELLA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO NEL SANGUE:

$$\dot{x}_1(t) = \begin{cases} -\lambda x_1 - \mu(x_1-\theta) - \nu x_1 x_2 + b_1 u_1(t) & \text{se } x_1 > \theta \quad (\to \text{ESCREZIONE RENALE}) \\ -\lambda x_1 - \nu x_1 x_2 + b_1 u_1(t) & \text{se } c < x_1 \leq \theta \quad (\to \text{CONSUMO TESSUTI E RENI}) \\ -\lambda x_1 - \nu x_1 x_2 + b_1 u_1(t) + \gamma(c-x_1) & \text{se } x_1 < c \quad (\to \text{CONTRIBUTO FEGATO}) \end{cases}$$

DINAMICA DIFFERENZIALE DELLA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO NEL SANGUE

Noi abbiamo trattato una variabile di stato, ovvero lo zucchero ma nel nostro modello ci sono 2 variabili di stato → l'altra da considerare è l'insulina

Ipotesi sull'insulina

Se un individuo digiuna a lungo $u_1 = u_2 = 0$ e si raggiunge una condizione per cui non c'è insulina nel sangue $(x_2(t) = 0)$, la quantità di glucosio è circa costante $x_1(t) = C_0$ (C_0 = glicemia di omeostasi)

Se c'è troppo zucchero e si supera una soglia K, il pancreas secerne insulina in quantità proporzionale ad $x_1(t) - K$. Se $x_1(t) < K$, il pancreas non secerne insulina per cui la dinamica dell'insulina risulta:

VELOCITÀ PRODUZIONE INSULINA = $\begin{cases} 0 & \text{se } x_1(t) \le K \\ a_{21}(x_1 - K) & \text{se } x_1(t) > K \end{cases}$

OSS: $K \neq 0$ ovvero dall'esercizio variabile.

La concentrazione di insulina diminuisce nel tempo secondo il fattore:

DEGRADAZIONE PLASMATICA = $a_{22} \cdot x_2$

La concentrazione di insulina cresce se è somministrata dall'esterno:

INGRESSO ESOGENO INSULINA = $b_2 u_2(t)$

Con queste ulteriori osservazioni è possibile scrivere la DINAMICA DIFFERENZIALE PER QUANTO RIGUARDA L'INSULINA NEL SANGUE:

(INGRESSO ESOGENO INSULINA)

$$\dot{x}_2(t) = \begin{cases} a_{21}(x_1 - K) - a_{22}x_2 + b_2 u_2(t) & \text{se } x_1 > K \\ -a_{22}x_2 + b_2 u_2(t) & \text{se } x_1 < K \end{cases}$$

(in $x_1 < K$ quest'ultimo può essere considerato nullo)

DINAMICA DIFFERENZIALE DELLA QUANTITÀ DI INSULINA NEL SANGUE

