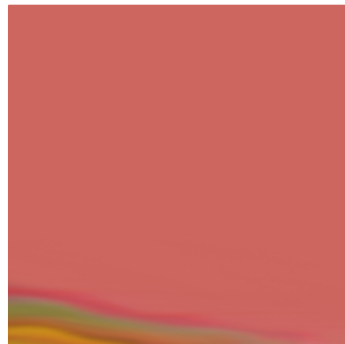
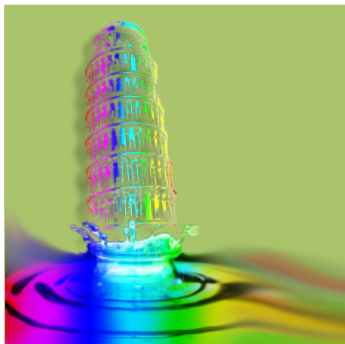
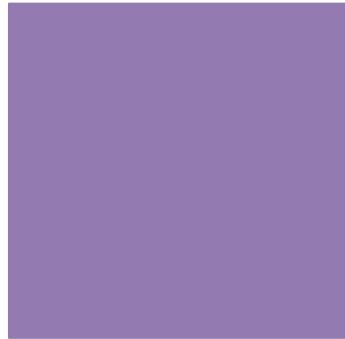




CENTRO E. PIAGGIO

Bioengineering and Robotics Research Center



Modelli compartimentali e farmacocinetica

carmelo.demaria@centropiaggio.unipi.it

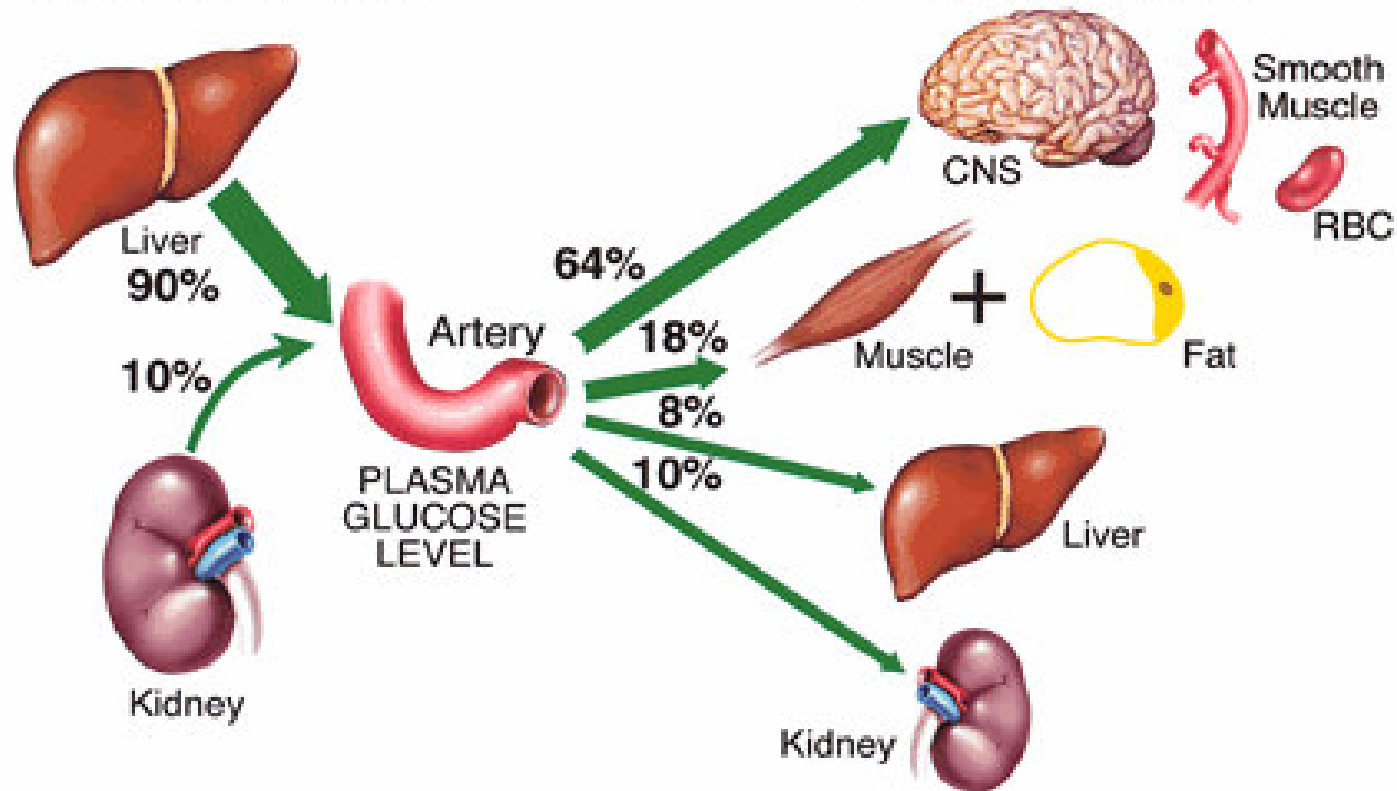
MODELLO MULTI-COMPARTIMENTALE DEL GLUCOSIO

+ Modello del metabolismo del glucosio a digiuno

GLUCOSE HOMEOSTASIS AFTER AN 18 HOUR FAST

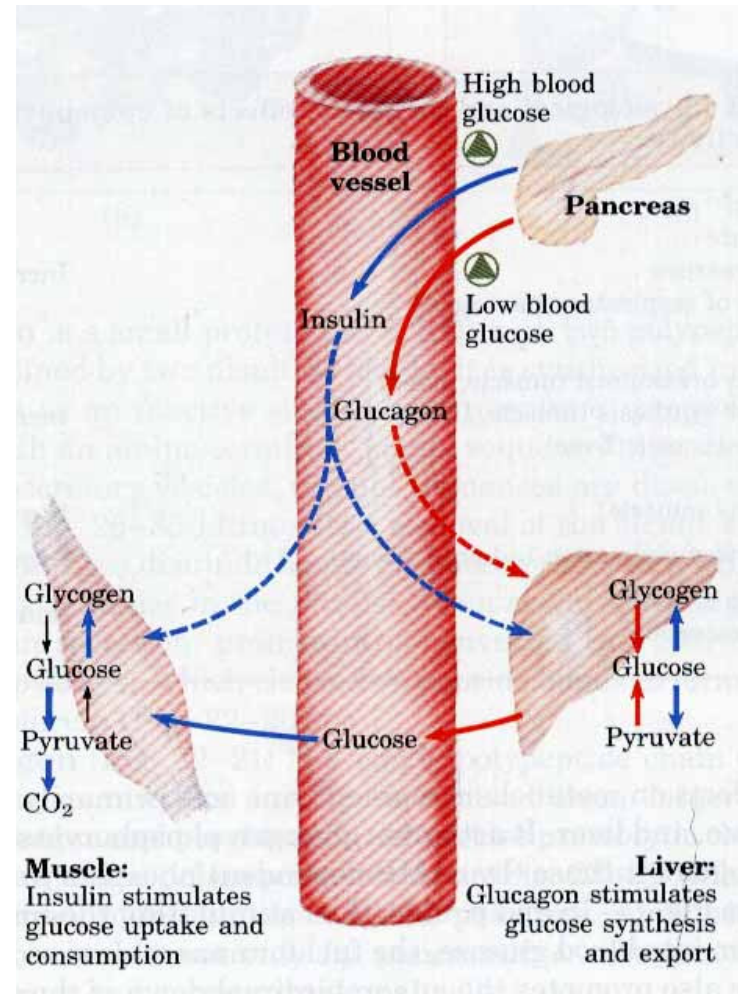
GLUCOSE PRODUCTION

GLUCOSE UTILIZATION

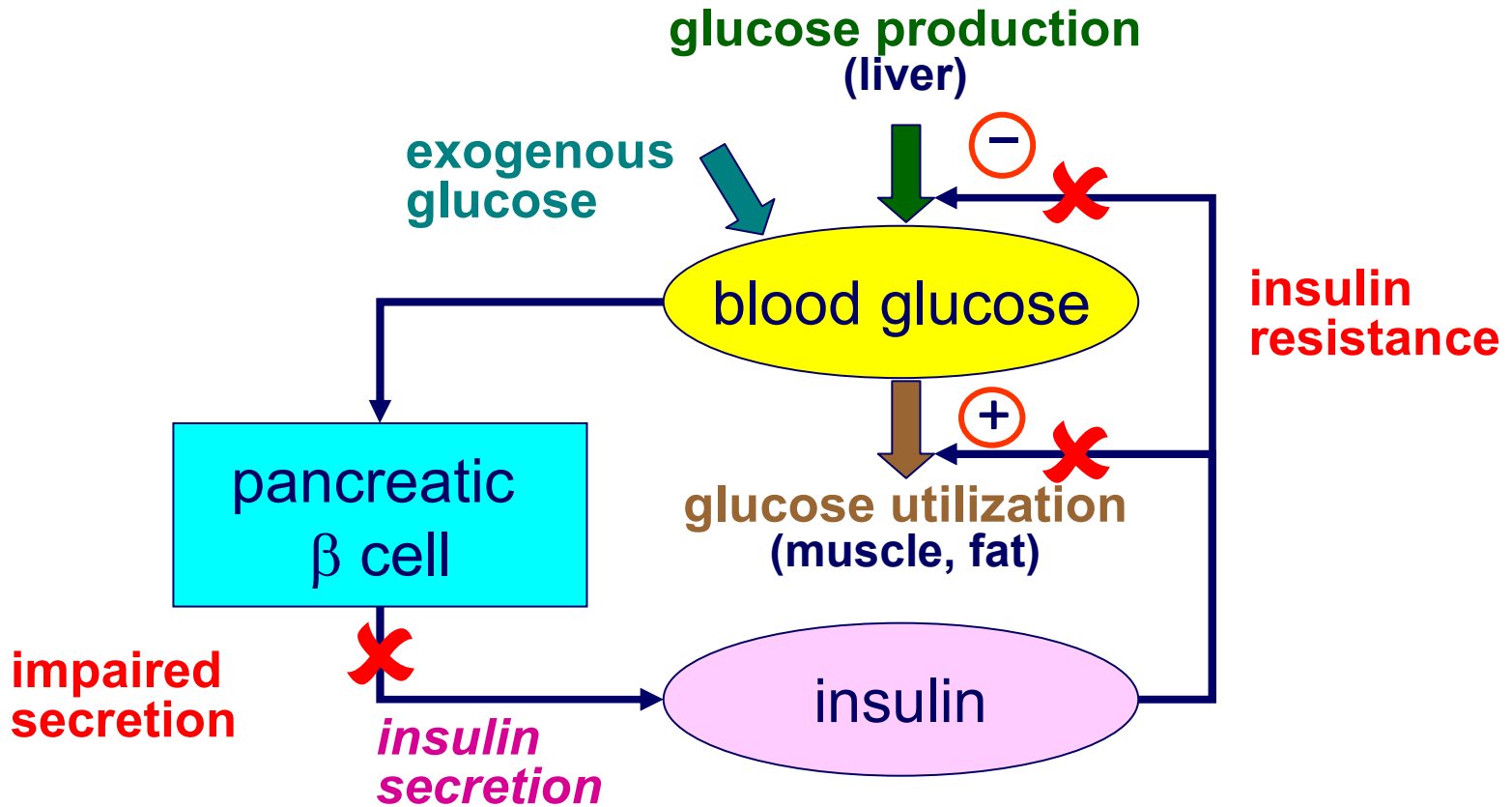


+ Attenzione: Regolazione del glucosio

- Il glucosio viene regolato dagli ormoni **insulina** e **glucagone**. All'aumentare del glucosio il pancreas aumenta la secrezione di insulina, quando invece il glucosio scende sotto i valori normali l'ormone predominante è il glucagone.



+ Modello di regolazione del glucosio nel diabete mellito di tipo II

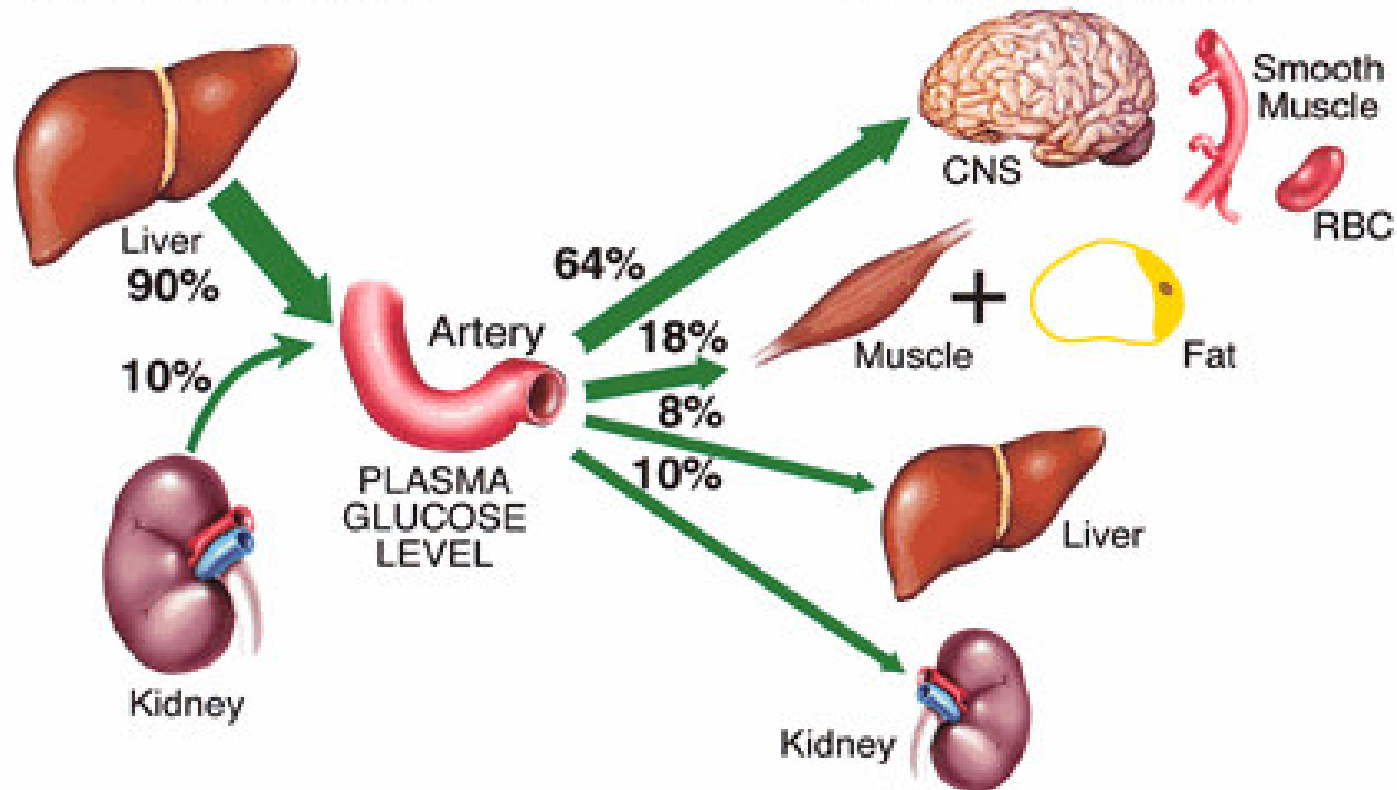


+ Modello del metabolismo del glucosio a digiuno

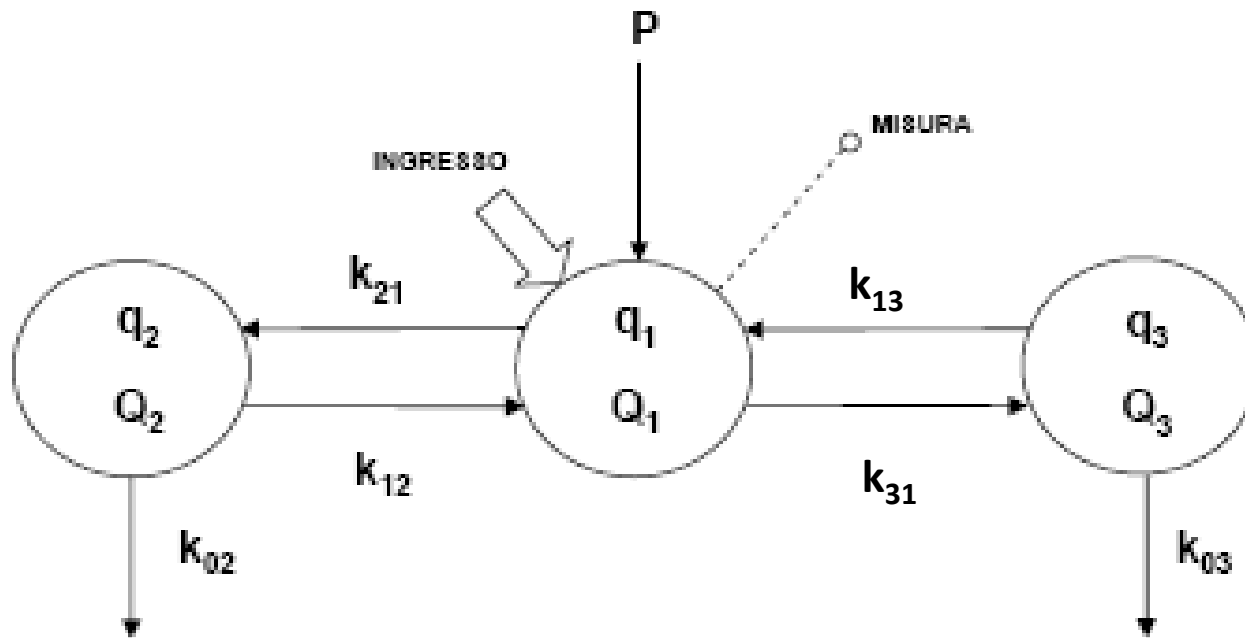
GLUCOSE HOMEOSTASIS AFTER AN 18 HOUR FAST

GLUCOSE PRODUCTION

GLUCOSE UTILIZATION

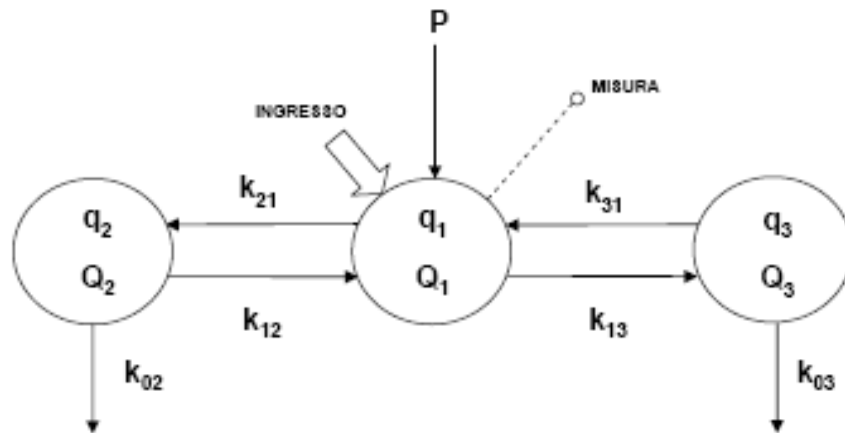


+ Modello in stato stazionario (a digiuno) del glucosio



- In stato stazionario a digiuno il modello è ben descritto da 3 pool con struttura mamillare

+ Modello in stato stazionario (a digiuno) del glucosio



$$\dot{q}_1(t) = -(k_{21} + k_{31})q_1(t) + k_{12}q_2(t) + k_{13}q_3(t) + d\delta(t) \quad q_1(0) = 0$$

$$\dot{q}_2(t) = k_{21}q_1(t) - (k_{12} + k_{02})q_2(t) \quad q_2(0) = 0$$

$$\dot{q}_3(t) = k_{31}q_1(t) - (k_{13} + k_{03})q_3(t) \quad q_3(0) = 0$$

$$c_1(t) = q_1(t)/V_1$$

- $V_1 \equiv \text{plasma} \Rightarrow k_{01} \equiv 0$
- "2" = tessuti a scambio rapido e "3" = tessuti a scambio lento

+ Modello in stato stazionario (a digiuno) del glucosio

- Esercizio:
- Verificare l'identificabilità a priori del modello
 - Funzione di trasferimento
 - Sommario esaustivo
 - Matrice della funzione di trasferimento



+ Modello in stato stazionario (a digiuno) del glucosio

- Modello non identificabile a priori
 - Vincolo da conoscenze sul sistema tracciato
 - “2”: tessuti a scambio rapido (cervello, organi splanchnici, rene) → tessuti insulino-indipendenti
 - “3”: tessuti a scambio lento (muscolo, tessuto adiposo) → tessuti insulino-dipendenti
 - Stato basale: il consumo di glucosio dei tessuti insulino-indipendenti è 3 volte quello dei tessuti insulino-dipendenti → $F_{02} = 3F_{03}$

+ Equazioni del tracciato

- Equazioni del tracciato:

$$\dot{Q}_1(t) = -(k_{21} + k_{31})Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) + k_{13}Q_3(t) + P = 0$$

$$\dot{Q}_2(t) = k_{21}Q_1(t) - (k_{12} + k_{02})Q_2(t) = 0$$

$$\dot{Q}_3(t) = k_{31}Q_1(t) - (k_{13} + k_{03})Q_3(t) = 0$$

$$C_1(t) = Q_1(t) / V_1$$

- $F_{02} = 3F_{03} \quad \rightarrow \quad k_{02}Q_2 = 3k_{03}Q_3$

- $$Q_2 = \frac{k_{21}}{k_{12} + k_{02}} Q_1$$

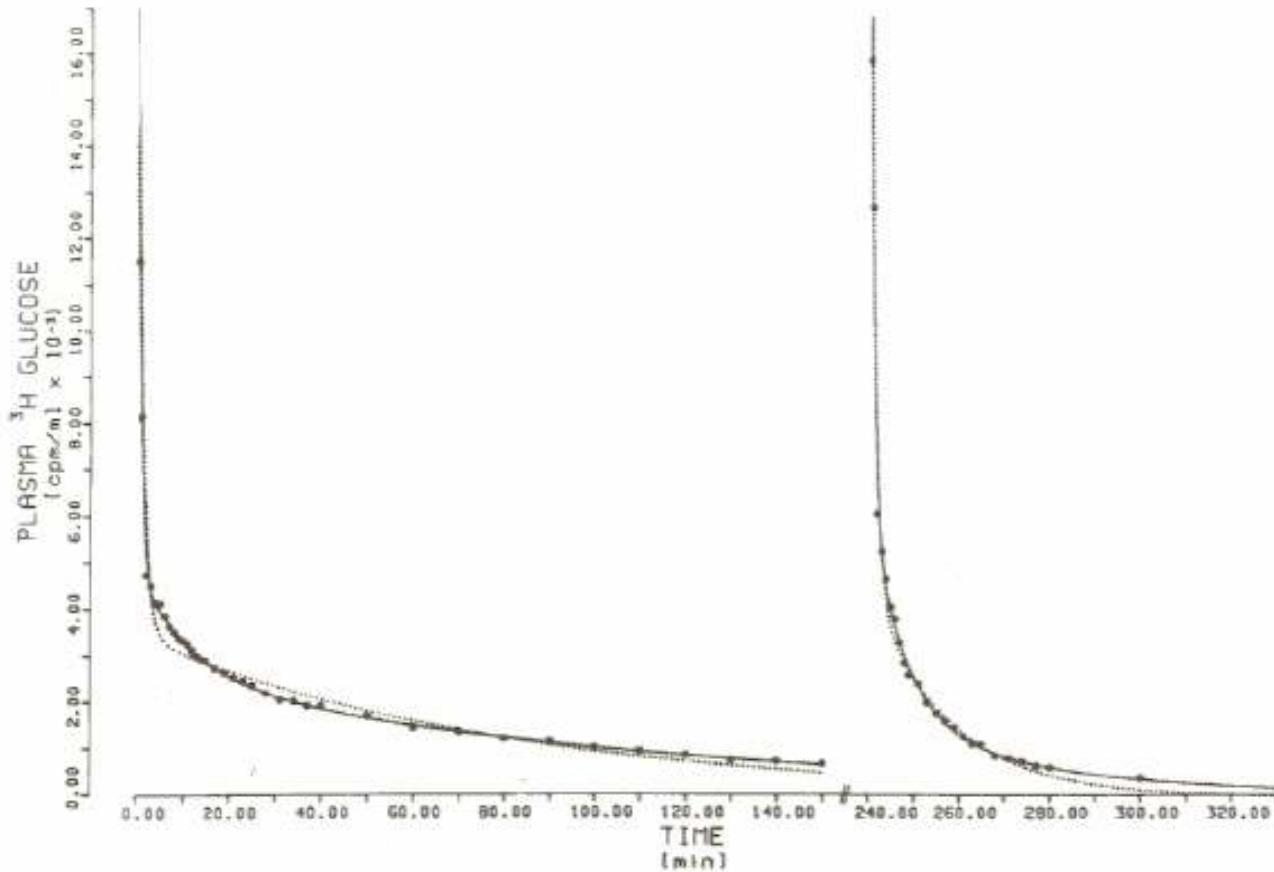
$$Q_3 = \frac{k_{31}}{k_{13} + k_{03}} Q_1$$

quindi:
$$\frac{k_{21}k_{02}}{k_{12} + k_{02}} = 3 \frac{k_{31}k_{03}}{k_{13} + k_{03}}$$

- Identificazione del modello del tracciante con:

$$k_{02} = f(k_{21}, k_{12}, k_{31}, k_{13}, k_{03})$$

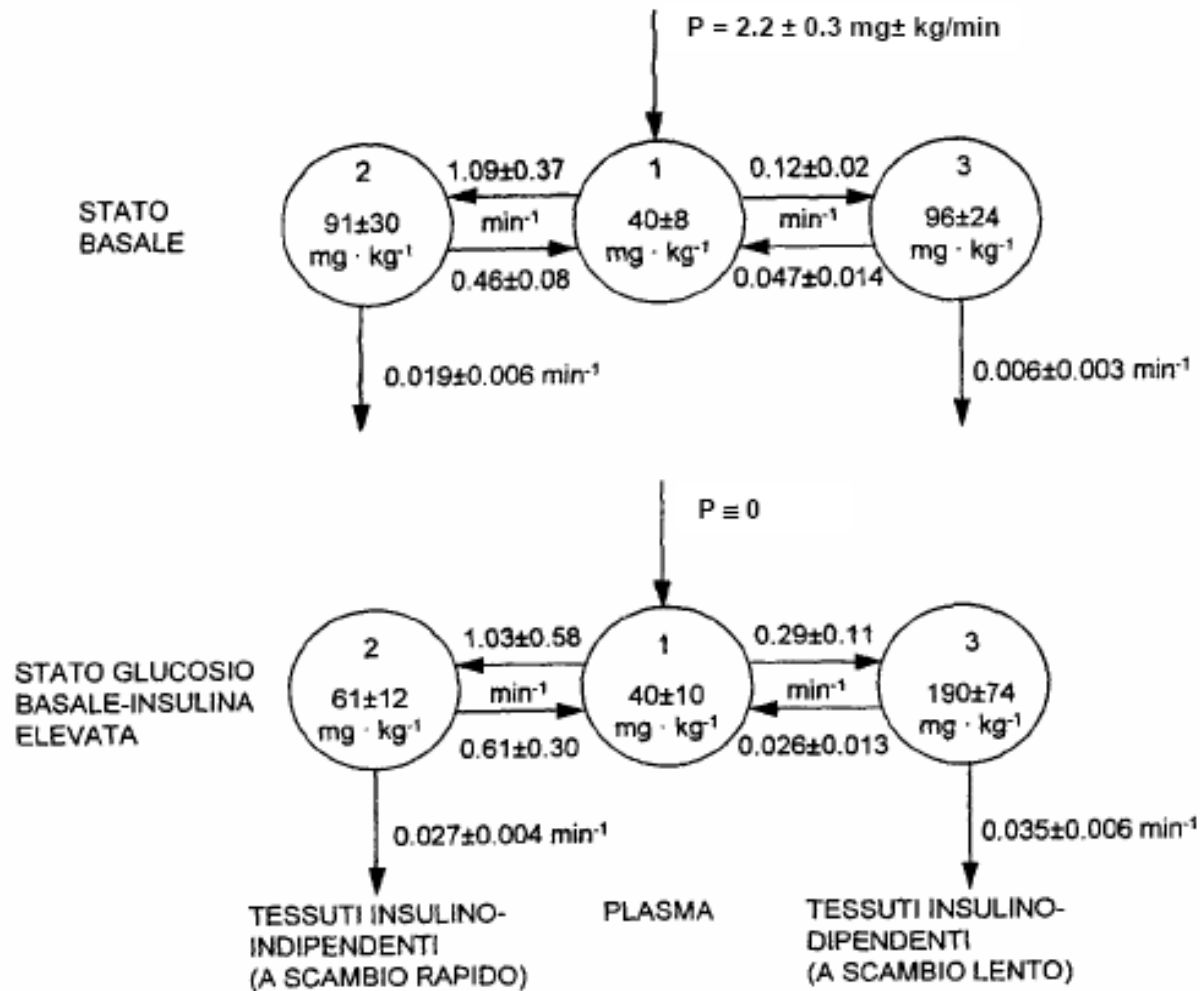
+ Esperimento: bolo di tracciante a digiuno e durante infusione di insulina



Digiuno

insulina

+ Effetto dell'insulina sul metabolismo del glucosio: mod. mamillare



+ Vincoli per l'identificabilità

- Stato "glucosio basale e insulina elevata": vincolo

$$k_{02}Q_2 = (k_{02}Q_2)_{\text{stato basale}}$$

da cui:

$$\frac{k_{21}k_{02}}{k_{12} + k_{02}} Q_1 = \alpha$$

- Identificazione del modello del tracciante con:

$$k_{02} = f(k_{21}, k_{12}, V_1, C_1, \alpha)$$