

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE



INGEGNERIA BIOMEDICA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

STUDIO MATEMATICO DI UN
SISTEMA DI EQUAZIONI
DIFFERENZIALI ORDINARIE IN UN
MODELLO BIOLOGICO DI
REGOLAZIONE GLUCOSIO-INSULINA

MATHEMATICAL STUDY OF A SYSTEM OF ORDINARY DIFFERENTIALS EQUATION IN A

BIOLOGICAL MODEL OF GLUCOSE-INSULIN REGULATION

Relatore

Prof.ssa Cristina MARCELLI

Correlatore

Dott.ssa Micaela MORETTINI

Candidato

GIACOMO VESCOVO

S1106307

Anno Accademico 2023-2024

Indice

1	Introduzione	4
1.1	Sistema di regolazione glucosio-insulina e la nuova area dell'immunometabolismo	4
1.2	Interleuchina e ormone GLP-1	5
1.3	Scopo della tesi	6
2	Sistema di equazioni che descrivono il modello fisico	7
2.1	Obiettivi preposti del modello matematico utilizzato	7
2.2	Equazioni del modello	7
2.3	Sistema di equazioni differenziali	10
3	Trasformata di Laplace	11
3.1	Definizione e concetti principali	11
3.2	Proprietà principali della trasformata	12
3.3	Antitrasformata di Laplace	14
4	Risoluzione del sistema di equazioni con metodo di Laplace	16
4.1	Legenda con semplificazioni adottate	16
4.2	Soluzioni Sistema equazioni differenziali	17
5	Conclusioni	21

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Sistema di regolazione glucosio-insulina e la nuova area dell'immunometabolismo

Negli ultimi anni la relazione tra metabolismo e sistema immunitario è stata oggetto di studi approfonditi che hanno stabilito che alcuni tipi di cellule immunitarie aiutano a controllare l'immagazzinamento o il rilascio di energia da parte del tessuto adiposo. Inoltre, le cellule adipose producono varie molecole infiammatorie che possono alterare l'equilibrio in un sistema immunitario normale. A causa di ciò, alcuni esperti considerano l'obesità come un disturbo infiammatorio di origine autoimmunitaria. [1]

In particolare, l'importanza della salute intestinale per il mantenimento del benessere generale dell'organismo è una tematica di cui si sente spesso parlare e che sempre più è oggetto di studio. Meno nota è la motivazione alla base di questa relazione, che riguarda il forte legame esistente tra intestino e sistema immunitario. Il sistema immunitario e l'intestino, infatti, sono collegati tra loro e l'efficienza del sistema immunitario dipende da quella dell'intestino in maniera importante. [2] L'intestino è quindi uno dei principali responsabili delle difese dell'organismo.

Il sistema immunitario può indebolirsi per varie cause che hanno a che fare con alimentazione e stile di vita: dieta sbilanciata, terapie antibiotiche, stress intenso, carenza di sonno, **scarsa attività fisica**, che a lungo possono rendere le difese immunitarie meno efficienti.

Il sistema di regolazione glucosio-insulina è essenziale per mantenere equilibrati i livelli di glucosio nel sangue. Quando si verifica un aumento dei livelli di glucosio nel sangue, il pancreas rilascia insulina per aiutare le cellule ad assorbire il glucosio ed utilizzarlo per produrre energia. Se i livelli di glucosio nel sangue sono troppo bassi, il pancreas rilascia glucagone per stimolare il rilascio di glucosio dalla riserva di glicogeno nel fegato. Quindi il controllo principale della secrezione di insulina e glucagone è costituito in modalità a feedback negativo. [3]

L'immunometabolismo è il campo di studio che si occupa dell'interazione tra il metabolismo ed il sistema immunitario. I nutrienti e i metaboliti possono

influenzare l'attività del sistema immunitario e viceversa. Ad esempio, alcuni studi suggeriscono che l'obesità e le malattie metaboliche possono influenzare la risposta immunitaria, aumentando il rischio di infiammazione cronica e malattie autoimmuni.

Il sistema di regolazione glucosio-insulina e l'immunometabolismo sono strettamente collegati, poiché lo stato metabolico può influenzare la risposta immunitaria e viceversa. Mantenere un equilibrio tra glucosio-insulina e immunometabolismo è fondamentale per la salute generale e per prevenire patologie legate a disfunzioni metaboliche e immunitarie. [4]

L'attività fisica moderata stimola la circolazione del sangue e favorisce la circolazione delle cellule del sistema immunitario, come i linfociti, nei tessuti del corpo. Questo processo migliora la capacità del sistema immunitario di rilevare e combattere agenti patogeni. È importante sottolineare che l'eccessivo esercizio fisico può avere effetti negativi sul sistema immunitario. L'allenamento intensivo e prolungato può portare a uno stato di sovrallenamento, che si associa a una temporanea soppressione del sistema immunitario. Pertanto, è essenziale trovare un equilibrio tra attività fisica e il riposo per massimizzare i benefici del sistema immunitario. [5]

1.2 Interleuchina e ormone GLP-1

Il GLP-1 (glucagon-like peptide 1) è un ormone prodotto dall'intestino che stimola la secrezione di insulina e inibisce la secrezione di glucagone da parte del pancreas. Il suo rilascio avviene dopo il pasto, entrando quindi in azione solamente quando la glicemia sale per effetto dei carboidrati introdotti col cibo.

Il GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico, aumentando il senso di sazietà in risposta all'assunzione di cibo, e riduce l'appetito, agendo direttamente sui centri di regolazione della fame del sistema nervoso centrale. Sembrano anche avere altre azioni potenzialmente favorevoli fra i quali una protezione delle beta-cellule pancreatiche e una protezione del cuore.

Quindi l'ormone GLP-1 fa parte degli **ormoni incretinici**, secreti dopo i pasti per controllare la glicemia. Ma oltre al mangiare, ci sono altri stimoli che possono indurre alla secrezione di GLP-1, facendone aumentare il livello nel sangue, uno tra questi, è *l'esercizio fisico*. [6]

Per mediare tale ormone GLP-1 nel plasma interviene una proteina citochina, detta: **interleuchina 6** (che normalmente secreta dai Linfociti T e dai macrofagi per stimolare la risposta immunitaria, ad esempio durante un'infezione o un trauma), ma sorprendentemente è anche secreta dalla contrazione del muscolo scheletrico, evidenziando quindi come effettivamente ci sia una sorta di "canale di comunicazione" fra l'intestino ed il sistema muscolo scheletrico. [7] [8]

1.3 Scopo della tesi

Lo scopo del presente lavoro di tesi è la risoluzione del sistema di equazioni differenziali ordinarie, di un modello precedentemente proposto da altri ricercatori e che descrive l'interazione IL-6/GLP-1 durante l'attività fisica, al fine di determinare l'esistenza della soluzione. L'interesse per questo tipo di descrizione si basa sull'osservazione che in determinate condizioni la secrezione di GLP-1 subisce un aumento, innescato dalla stimolazione di IL-6 correlata all'esercizio fisico. Poiché il GLP-1 migliora la secrezione di insulina, la stimolazione del GLP-1 durante l'esercizio fisico può avere notevoli potenziali applicazioni cliniche. In effetti, può diventare un'opzione per il miglioramento della secrezione di insulina senza intervento farmacologico, nonostante sia attualmente considerato difficile da ottenere.

Capitolo 2

Sistema di equazioni che descrivono il modello fisico

Presentiamo in maniera sintetica il lavoro svolto dai ricercatori che hanno sviluppato il modello matematico e introduciamo in maniera dettagliata le equazioni che costituiranno il sistema di equazioni differenziali che affronteremo al **capitolo 4**.

2.1 Obiettivi preposti del modello matematico utilizzato

L'obiettivo dell'articolo, che si trova citato nella bibliografia infondo alla tesi [9], è stato quello di proporre un modello che descrivesse la secrezione dell'ormone **GPL-1** indotta dalla proteina **IL-6**, in risposta ad un esercizio fisico di moderata intensità e durata (30 minuti).

Inoltre un altro obiettivo prefissato da tale articolo era vedere come l'intestino interagisse direttamente con il sistema muscolo-scheletrico, il quale è cruciale per spiegare i benefici degli effetti dell'esercizio fisico sul metabolismo, nella nuova concezione del: "*Exercise Immunometabolism*".

I modelli fin'ora proposti si sono concentrati maggiormente sul tipo di alimentazione, su quali nutrienti venissero ingeriti e come essi stimolassero la secrezione dell'ormone GPL-1, tralasciando più l'aspetto legato all'esercizio fisico.

Quindi per colmare tali lacune, è stato proposto il seguente modello matematico di come IL-6 induce secrezione dell'ormone GPL-1 in risposta all'esercizio fisico.

2.2 Equazioni del modello

Il modello proposto include il sottosistema GLP-1, suddiviso in due parti (intestino e plasma sanguigno) e il sottosistema IL-6, scomposto anch'esso in due parti (muscolo scheletrico ed di nuovo plasma). La secrezione di IL-6 nel muscolo scheletrico si suppone sia guidata da cambiamenti nell'assorbimento di ossigeno. Nel plasma, IL-6 aumenta per i contributi del muscolo scheletrico e del tessuto

adiposo, mentre viene eliminata dal fegato. Si suppone che IL-6 nel muscolo scheletrico eserciti un controllo derivativo sulla secrezione di GLP-1 dall'intestino.

GLP-1 nel plasma sanguigno rappresenta la secrezione dall'intestino e il contributo parziale di altri organi. Bisogna anche tenere conto che GLP-1 subisce degradazione nell'intestino e eliminazione dal plasma.

La descrizione compartimentale del modello è mostrata nella Fig. 2.1

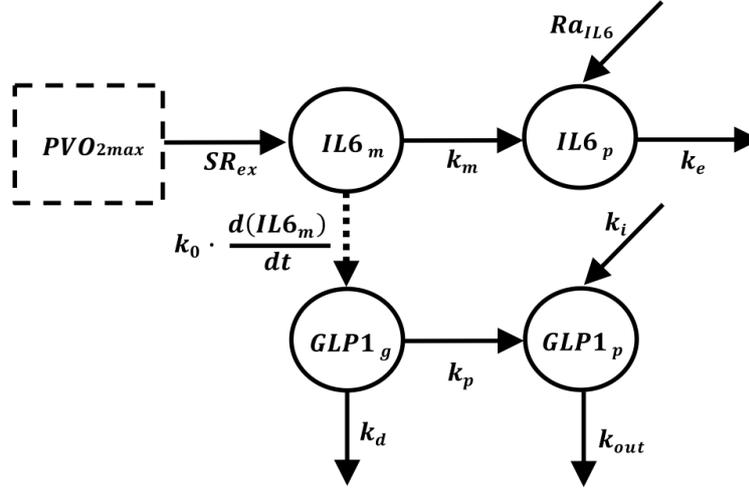


Figura 2.1: Schema modello biologico

9

Il modello si basa sull'ipotesi che durante una sessione di esercizio il GLP-1 venga secreto in modo dipendente dall'IL-6. Per modellare la secrezione e la cinetica dell'IL-6 durante l'esercizio fisico, abbiamo sfruttato il nostro modello precedentemente proposto in cui si suppone che la secrezione dell'IL-6 dipenda dalle caratteristiche della sessione di esercizio (ad esempio durata e intensità) espressi in relazione alla percentuale del massimo assorbimento di ossigeno dell'individuo e indicata come $\%VO_{2\max}$ con valori che vanno da 0 a 100%.

Nel modello, le variazioni della percentuale di assorbimento di ossigeno $PVO_{2\max}(t)$ che si verificano durante l'esercizio sono descritte secondo la seguente equazione:

$$\frac{dPVO_{2\max}(t)}{dt} = -0.8 \cdot PVO_{2\max}(t) + 0.8 \cdot u(t) \quad (2.1)$$

dove abbiamo che all'istante $t = 0$ sia $PVO_{2\max}(0) = 0$ (condizione al contorno di Dirichlet) e il gradino $u(t)$ è definito da:

$$u(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t < t_0 \\ T_v & t_0 \leq t \leq t_f \\ 0 & t > t_f \end{cases} \quad (2.2)$$

dove abbiamo (t_0, t_f) che rappresentano l'istante iniziale e finale (espresso in minuti) dell'esercizio svolto (si è scelto una durata di 30 minuti complessivi).

Il valore della costante T_v (valore costante dell'intensità per lo specifico esercizio preso in esame) dipende dell'ossigeno e il suo valore può variare da 0% – 92%. Una volta fissato il T_v nell'equazione [2.8](#) in relazione all'intensità dello specifico esercizio, si fissa il coefficiente $0.8min^{-1}$.

Diversamente, la secrezione della proteina **IL-6** è descritta nelle seguenti equazioni dove si distingue la IL-6 nel muscolo scheletrico $IL6_m(t)$ [2.9](#) e quella nel plasma sanguigno $IL6_p(t)$: [2.10](#)

$$\frac{dIL6_m(t)}{dt} = SR_{ex} \cdot PVO_{2max}(t) - k_m \cdot IL6_m(t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dIL6_p(t)}{dt} = k_m \cdot IL6_m(t) - k_e \cdot IL6_p(t) + \frac{Ra_{IL6}}{V} \quad (2.4)$$

definendo sempre le condizioni al contorno di entrambi i parametri, cioè $IL6_m(0) = 0$ e $IL6_p(0) = IL6_b$.

I cambiamenti di IL-6 nel plasma rispetto al suo valore basale ($IL6_b$) sono dovuti non solo al muscolo scheletrico (durante l'esercizio) ma anche ad altre fonti corporee, in particolare al tessuto adiposo. Tale contributo extra-muscolare (che non è nullo a riposo) è tenuto conto da $Ra_{IL6}(pg \cdot min^{-1})$. Tale fattore Ra_{IL6} può essere determinato imponendo la seguente condizione definita in stato stazionario nell'equazione [2.10](#):

$$Ra_{IL6} = k_e \cdot IL6_b \cdot V \quad (2.5)$$

Un discorso analogo lo si può fare per l'andamento e la secrezione dell'ormone GPL-1 che viene descritto da altre due equazioni differenziali, la prima per il GPL-1 nell'intestino, mentre la seconda per quello nel plasma:

$$\frac{dGLP1_g(t)}{dt} = k_0 \cdot \frac{dIL6_m(t)}{dt} - (k_p + k_d) \cdot GLP1_g(t) \quad (2.6)$$

$$\frac{dGLP1_p(t)}{dt} = k_p \cdot GLP1_g(t) - k_{out} \cdot GLP1_p(t) + k_i \quad (2.7)$$

con annesse ovviamente le due condizioni a riposo:

$GLP1_g(0) = 0$ e $GLP1_p(0) = GLP1_b$.

Osserviamo che il termine $k_0 \cdot \frac{dIL6_m(t)}{dt}$ rappresenta il controllo esercitato (attraverso k_0) dal IL6 nei muscoli scheletrici sulla produzione intestinale del ormone GPL-1. Il parametro (k_p) mi indica la porzione di GPL1 che lascia l'intestino e si dirige nel sangue, mentre il termine (k_d) rappresenta la porzione di GPL1 che viene degradata dalla proteina DPP-4 nell'intestino.

Tabella 2.1: Parametri costanti equazioni

Parametri	Valori	Unita di misura	Caratteristiche
SR_{ex}	0.0015	$pg \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$	tasso di secrezione
k_m	0.0119	min^{-1}	velocità frazionata
k_e	0.0277	min^{-1}	IL-6 uscita dal plasma
k_0	42.0010	$10^{-3} \cdot pmol/pg$	controllo secrezione GLP intestino
k_{out}	0.1	min^{-1}	GLP1 uscita dal plasma
k_p	0.015	min^{-1}	GLP1 intestino va in sangue
k_d	0.085	min^{-1}	degradazione GLP1 nel intestino
V	14	L	Volume assunto
k_i	0.795	$pg \cdot mL^{-1} \cdot min^{-1}$	prod GLP in riposo
Ra_{IL6}	0.5468	$pg \cdot min^{-1}$	contributo IL6 nel plasma

Per tutti gli altri parametri, si osservi la tabella sovrastante, che riporta nel dettaglio tutti i parametri del modello che compaiono nello schema [2.1](#).

2.3 Sistema di equazioni differenziali

Il sistema di equazioni è formato da equazioni differenziali ordinarie (ODE) di primo grado, e si può notare come ci sia una lineare dipendenza fra queste 5 equazioni. Il sistema studiato è il seguente:

$$\frac{dPVO_{2\max}(t)}{dt} = -0.8 \cdot PVO_{2\max}(t) + 0.8 \cdot u(t), \quad \text{con } PVO_{2\max}(0) = 0 \quad (2.8)$$

$$\frac{dIL6_m(t)}{dt} = SR_{ex} \cdot PVO_{2\max}(t) - k_m \cdot IL6_m(t), \quad \text{con } IL6_m(0) = 0 \quad (2.9)$$

$$\frac{dIL6_p(t)}{dt} = k_m \cdot IL6_m(t) - k_e \cdot IL6_p(t) + \frac{Ra_{IL6}}{V}, \quad \text{con } IL6_p(0) = IL6_b \quad (2.10)$$

$$\frac{dGLP1_g(t)}{dt} = k_0 \cdot \frac{dIL6_m(t)}{dt} - (k_p + k_d) \cdot GLP1_g(t), \quad \text{con } GLP1_g(0) = 0 \quad (2.11)$$

$$\frac{dGLP1_p(t)}{dt} = k_p \cdot GLP1_g(t) - k_{out} \cdot GLP1_p(t) + k_i, \quad \text{con } GLP1_p(0) = GLP1_b \quad (2.12)$$

Nel prossimo capitolo verrà proposto un metodo di risoluzione, con cui si è potuto constatare l'esistenza e l'unicità della soluzione del sistema.

Capitolo 3

Trasformata di Laplace

3.1 Definizione e concetti principali

Sia $f : I \rightarrow \mathbf{C}$, una funzione definita su $I \subset \mathbf{R}$. Diciamo che f è **trasformabile secondo Laplace** se esiste un $s \in \mathbf{C}$ tale che $f(x)e^{-sx}$ appartiene allo spazio delle funzioni sommabili. [\[10\]](#)

In tal caso chiamiamo **integrale di Laplace** di f l'integrale:

$$F(s) = \int_0^{\infty} e^{-sx} f(x) dx \quad (3.1)$$

La trasformata di Laplace consente di apportare semplificazioni nei calcoli matematici. In altre parole Laplace permette di estrarre da un certo sistema dinamico (descritto da una equazione differenziale) il contenuto **armonico** ed **esponenziale**. Se si vuole osservare in un altro modo, la trasformata di Laplace è una generalizzazione della trasformata di Fourier, che usiamo per le funzioni non periodiche, dove l'immagine 3-D di Laplace, la possiamo ottenere impilando tutte le immagini 2-D delle trasformate di Fourier, facendo variare la componente reale del numero complesso $s = \alpha + j\omega$.

In particolare Fourier funge da scanner di sinusoidi, mentre Laplace funge da scanner di sinusoidi e di esponenziali.

Nella figura [3.1](#) si può osservare che la sezione in giallo (ottenuta come restrizione lungo il piano immaginario) della funzione, rappresenta la Trasformata di Fourier. Inoltre la funzione $F(s)$ che otteniamo nel dominio di Laplace è una funzione complessa e soprattutto analitica (cioè sviluppabile in serie di potenze) nella sua **regione di convergenza**, delimitata da un limite inferiore.

Questo limite inferiore è definito dalla presenza di punti che annullano il denominatore dette **singolarità**.

Nel grafico [\(3.2\)](#) viene rappresentato in un piano 3-D una funzione nel dominio di Laplace, dove si cerca di far visualizzare proprio tale limite inferiore della regione di convergenza.

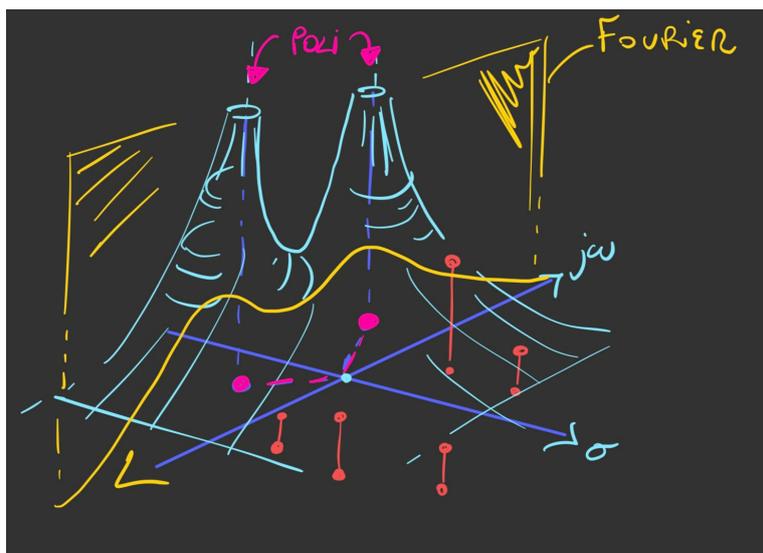


Figura 3.1: Grafico Laplace vs Fourier

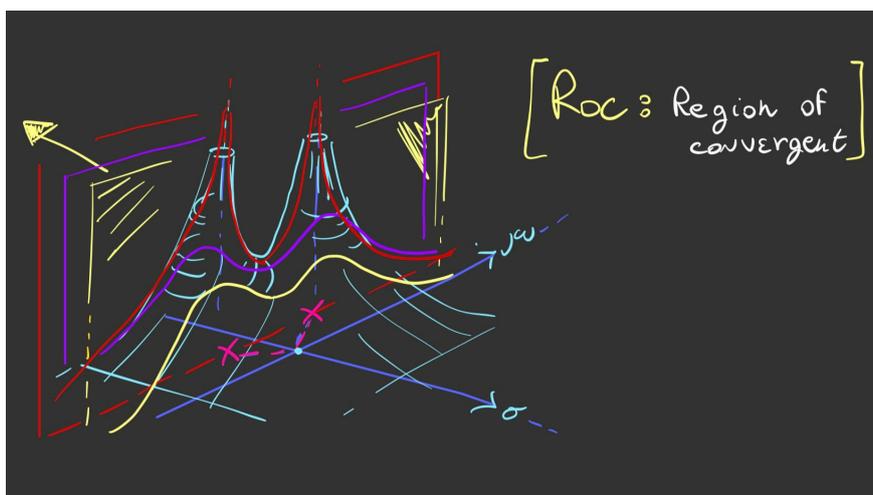


Figura 3.2: Grafico Regione di Convergenza

3.2 Proprietà principali della trasformata

Vediamo ora alcune proprietà principali della trasformata di Laplace che verranno usate per la risoluzione del sistema di equazioni: [11](#)

Linearità

Discende molto semplicemente dalla proprietà di linearità dell'integrale che definisce la trasformata:

$$\text{se } z(t) = ax(t) + by(t) \quad \text{allora} \quad Z(s) = aX(s) + bY(s)$$

che permette di catalogare la trasformata di Laplace come operatore lineare.

Derivazione

La trasformata della derivata di una funzione è uguale ad s volte la trasformata della funzione stessa meno il valore che assume la $f(t)$ all'istante $t = 0$:

$$L[f'(t)](s) = sF(s) - f(0)$$

con $F(s)$ trasformata di Laplace di $f(t)$.

Integrazione

La trasformata dell'integrale di una funzione è uguale alla trasformata della funzione stessa divisa per s :

$$L\left[\int_0^t f(t) dt\right](s) = \frac{F(s)}{s}$$

Traslazione

se $L[f(t)](s) = F(s)$ allora:

$$L[e^{-kt} \cdot f(t)] = F(s + k)$$

Ritardo temporale

Sia una funzione $f(t - t_0)$ dove t_0 è il ritardo temporale che viene applicato alla funzione, quindi la trasformata è:

$$L[f(t - t_0)](s) = e^{-t_0s} \cdot L[f(t)](s) = e^{-t_0s} \cdot F(s)$$

Trasformata di funzioni periodiche

Sia $g(t)$ una funzione periodica di periodo T , nulla per $t < 0$ ed $f(t)$ la funzione corrispondente al primo periodo T :

$$g(t) = \begin{cases} f(t) & 0 \leq t \leq T \\ 0 & t > T \end{cases}$$

Allora se $L[f(t)](s) = F(s)$, si ottiene:

$$L[g(t)] = \frac{F(s)}{1 - e^{-Ts}}$$

Abbiamo inoltre altre proprietà che prendono il nome di **proprietà analitiche della TL**.

Sia $F(s)$ la TL-trasformata di un segnale f con ascissa di convergenza σ_f . Allora:

- F è limitata in ogni semipiano chiuso definito da $Re(s) > \sigma_f$ e si ha

$$\lim_{Re(s) \rightarrow \infty} F(s) = 0$$

- (teorema del valore finale) - se esiste finito il limite

$$l = \lim_{t \rightarrow \infty} f(t)$$

e $\sigma_f < 0$, allora esiste anche $\lim_{s \rightarrow \infty} F(s) = l$

- (teorema del valore iniziale) - $\lim_{Re(s) \rightarrow \infty} sF(s) = f(0^+)$.

3.3 Antitrasformata di Laplace

Se f è un segnale continuo, allora:

$$f(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\alpha-i\infty}^{\alpha+i\infty} F(s)e^{st} ds \quad (3.2)$$

dove $\alpha > \sigma_f$, questo perchè altrimenti andremmo incontro a dei poli di $F(s)$ che fanno divergere l'integrale, mentre a destra dell'ascissa di convergenza non ci sono singolarità in quanto $F(s)$ è analitica e quindi è sempre **liscia**.

Affinchè si possa calcolare questo integrale, bisogna applicare il **Lemma di Jordan**, dove consideriamo gli integrali impropri, lungo cammini paralleli all'asse immaginario, tipici delle Antitrasformata di Laplace. Affinchè si possa applicare tale definizione per calcolare l'antitrasformata, la funzione $F(s)$ non deve presentare un esponenziale complesso al suo interno.

Altrimenti invece di usare la definizione, si possono utilizzare altri metodi di calcolo. La trasformata di Laplace infatti si mostra molto spesso come una funzione composta da un rapporto di polinomi in s , del tipo:

$$F(s) = \frac{P(s)}{Q(s)}$$

A seconda dei poli si usa un diverso metodo di calcolo dell'antitrasformata.

Possono esserci due casi possibili:

- **Poli semplici:** Tutti i poli sono di ordine 1. E' il caso più semplice e più frequente.

- **Poli multipli:** Alcuni poli sono di ordine maggiore di 1.

Si sviluppa l'antitrasformata in una somma di rapporti semplici:

$$F(s) = \frac{P(s)}{Q(s)} = \sum_{i=1}^n \frac{K_i}{s - p_i} \quad (3.3)$$

Abbiamo esplicitato i coefficienti al numeratore, osservando che coincidono con i coefficienti della parte singolare della **serie di Laurent**.

Le costanti K_i (residui dei poli) sono dei numeri reali determinati dalla seguente espressione:

$$Res(f, z_0) = \frac{1}{(n-1)!} \lim_{z \rightarrow z_0} \frac{d^{n-1}}{dz^{n-1}} [f(z)(z - z_0)^n]$$

dove n è l'ordine del polo, mentre $f(z)$ è la trasformata di Laplace scomposta in fratti semplici.

Una volta calcolati i residui si procede andando a moltiplicare ogni di essi per l'esponenziale $e^{p_i t}$, ottenendo la funzione nel dominio del tempo come:

$$f(t) = \sum_{i=1}^n K_i \cdot e^{p_i t} \quad (3.3)$$

Abbiamo ottenuto una funzione nel dominio del tempo, attraverso semplici passaggi analitici, senza il bisogno di applicare la definizione [3.2](#). Nella prossima pagina possiamo trovare una tabella che invece contiene tutte le trasformate principali che si possono eseguire con Laplace su funzioni non periodiche e periodiche.

Figura 3.3: tabella trasformate principali

$f(t) = 1$	$F(s) = \frac{1}{s} \quad (s > 0)$
$f(t) = e^{\alpha t}$	$F(s) = \frac{1}{s - \alpha} \quad (s > \alpha)$
$f(t) = \sin \omega t$	$F(s) = \frac{\omega}{s^2 + \omega^2} \quad (s > 0)$
$f(t) = \cos \omega t$	$F(s) = \frac{s}{s^2 + \omega^2} \quad (s > 0)$
$f(t) = \sinh \omega t$	$F(s) = \frac{\omega}{s^2 - \omega^2} \quad (s > \omega)$
$f(t) = \cosh \omega t$	$F(s) = \frac{s}{s^2 - \omega^2} \quad (s > \omega)$
$f(t) = e^{\alpha t} \sin \omega t$	$F(s) = \frac{\omega}{(s - \alpha)^2 + \omega^2} \quad (s > \alpha)$
$f(t) = e^{\alpha t} \cos \omega t$	$F(s) = \frac{s - \alpha}{(s - \alpha)^2 + \omega^2} \quad (s > \alpha)$
$f(t) = t^n$	$F(s) = \frac{n!}{s^{n+1}} \quad (s > 0)$
$f(t) = t^n e^{\alpha t}$	$F(s) = \frac{n!}{(s - \alpha)^{n+1}} \quad (s > \alpha)$
$f(t) = t \sin \omega t$	$F(s) = \frac{2s\omega}{(s^2 + \omega^2)^2} \quad (s > 0)$
$f(t) = t \cos \omega t$	$F(s) = \frac{s^2 - \omega^2}{(s^2 + \omega^2)^2} \quad (s > 0)$

Capitolo 4

Risoluzione del sistema di equazioni con metodo di Laplace

4.1 Legenda con semplificazioni adottate

Procediamo con la risoluzione vera e propria del sistema di equazioni proposto i capitoli precedenti, dove per facilitare la lettura del risultato abbiamo pensato ad una serie di sostituzioni alfanumeriche, con indici crescenti. Innanzitutto le prime sostituzioni adottate sono state effettuate per ottenere un'uniformità nella lettura dell'equazione, dove al posto dei parametri fisiologici estrapolati da [12], del modello matematico (vedi tabella 2.1) abbiamo posto:

$$\begin{array}{cccc} a_0 = SR_{ex} & b_0 = k_e & c_0 = k_0 & d_0 = k_{out} \\ a_1 = k_m & b_1 = \frac{R_{aLL6}}{V} & c_1 = k_p & d_1 = k_i \end{array}$$

Tabella 4.1: Legenda 1

La seconda semplificazione che adottiamo è per far sì che le equazioni siano ancora più comprensibili. Essa è legata ai risultati ottenuti dopo aver applicato Laplace, in particolare assumiamo che:

- $t_0 = 0$ e $t_f = 30\text{min}$

Le costanti che moltiplicano gli esponenziali le chiamiamo con $A_1 - A_5$:

- $k = A_1 = 0.8m^{-1}$

- $a_1 = A_2$

- $b_0 = A_3$

- $d_0 = A_4$

Tutte le restanti costanti moltiplicative sono indicate nelle soluzioni delle equazioni con $B_0 - B_{24}$. (vedi tabella 4.2)

$B_0 = T_v$	$B_1 = a_0 T_v a_1^{-1}$	$B_2 = \frac{a_1}{(a_1 - k)}$	$B_3 = \frac{k}{(k - a_1)}$
$B_4 = IL6_{baseline} k$	$B_5 = a_0 a_1 k T_v$	$B_6 = \frac{1}{k a_1 b_0}$	$B_7 = \frac{1}{b_0 (k - b_0) (a_1 - b_0)}$
$B_8 = \frac{1}{k (a_1 - k) (b_0 - k)}$	$B_9 = \frac{1}{a_1 (b_0 - a_1) (k - a_1)}$	$B_{10} = c_0 a_0 k T_v$	$B_{11} = \frac{1}{k (d_0 - k)}$
$B_{12} = \frac{1}{d_0 (k - d_0)}$	$B_{13} = \frac{a_1}{k (d_0 - k) (a_1 - k)}$	$B_{14} = \frac{a_1}{d_0 (k - d_0) (a_1 - d_0)}$	$B_{15} = \frac{1}{(d_0 - a_1) (k - a_1)}$
$B_{16} = (d_0 + x_5(0))$	$B_{17} = c_1 c_0 a_0 k T_v$	$B_{18} = \frac{1}{k (d_0 - k)^2}$	$B_{19} = \frac{(-2d_0 - k)}{d_0^2 (-d_0 + k)^2}$
$B_{20} = \frac{1}{d_0 (k - d_0)}$	$B_{21} = \frac{a_1}{k (d_0 - k)^2 (a_1 - k)}$	$B_{22} = \frac{[3d_0^2 - 2d_0(a_1 + k) + k a_1]}{d_0^2 (k - d_0)^2 (a_1 - d_0)^2}$	$B_{23} = \frac{1}{(d_0 - a_1)^2 (k - a_1)}$
$B_{24} = \frac{a_1}{d_0 (k - d_0) (a_1 - d_0)}$	$B_{4.1} = \frac{b_1}{b_0}$		

Tabella 4.2: Legenda n.2

4.2 Soluzioni Sistema equazioni differenziali

Per la risoluzione delle equazioni si è adottato il metodo della Trasformata di Laplace, che permette di risolvere equazioni differenziali lineari in un sistema di equazioni algebriche che nel dominio del tempo risulterebbero complicate da risolvere. Invece nel Dominio di Laplace, si hanno 5 equazioni linearmente dipendenti (da notare che con Laplace lavoriamo con dei segnali, per cui il dominio è da $[0, +\infty)$, quindi tutto ciò che succede a $t < 0$ non ci interessa).

- Equazione N.1:

$$\frac{dPVO_{2\max}(t)}{dt} = -0.8 \cdot PVO_{2\max}(t) + 0.8 \cdot u(t)$$

-La soluzione, scritta per casi diventa:

$$PVO_{2\max}(t) = \begin{cases} B_0(1 - e^{-A_1 t}) & 0 \leq t \leq 30min \\ B_0\{[1 - e^{-A_1 t}] - [1 - e^{-A_1(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (4.1)$$

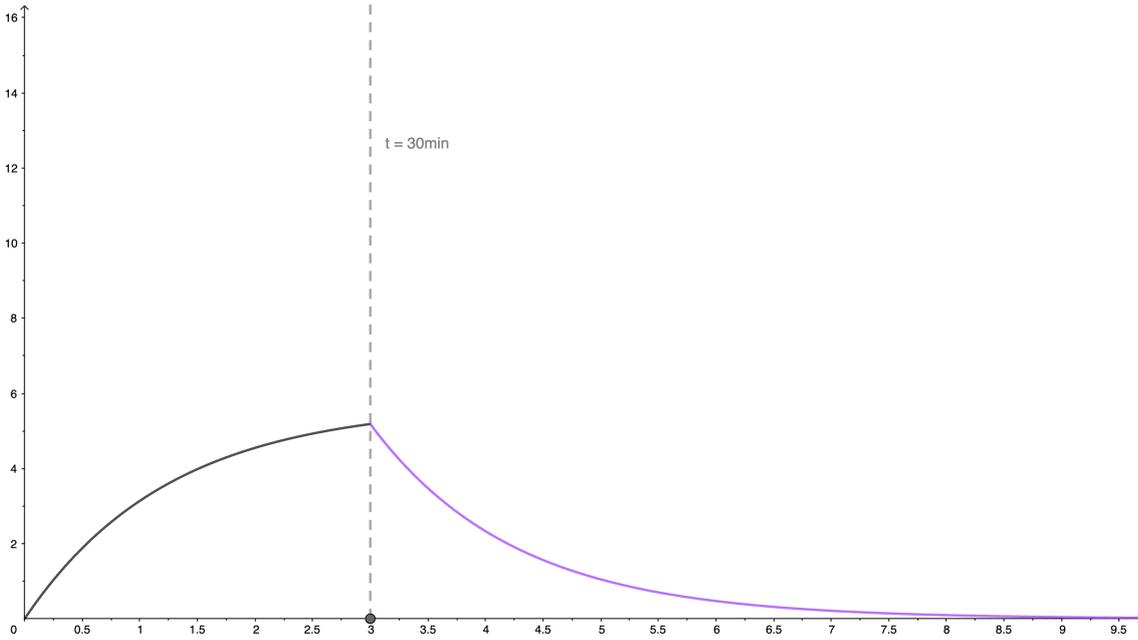


Figura 4.1: Grafico eq.1

- Equazione N.2:

$$\frac{dIL6_m(t)}{dt} = SR_{ex} \cdot PVO_{2\max}(t) - k_m \cdot IL6_m(t)$$

-La soluzione, scritta per casi diventa:

$$IL6_m(t) = \begin{cases} B_1(1 - B_2e^{-A_1t} - B_3e^{-A_2t}) & 0 \leq t \leq 30min \\ \{G_1(t) - [1 - B_2e^{-A_1(t-30)} - B_3e^{-A_2(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (4.2)$$

dove abbiamo posto: $G_2(t) = B_1[(1 - B_2e^{-A_1t} - B_3e^{-A_2t})]$

- Equazione N.3:

$$\frac{dIL6_p(t)}{dt} = k_m \cdot IL6_m(t) - k_e \cdot IL6_p(t) + \frac{Ra_{IL6}}{V}$$

-La soluzione, scritta per casi diventa:

$$IL6_p(t) = \begin{cases} [(B_4e^{-A_3t}) + B_{4.1}(1 - e^{-A_3t})] + B_5[(B_6 - B_7e^{-A_3t} - B_8e^{-A_1t} - B_9e^{-A_2t})] & 0 \leq t \leq 30 \\ B_5\left\{\frac{G_3(t)}{B_5} - (B_6 - B_7e^{-A_3(t-30)} - B_8e^{-A_1(t-30)} - B_9e^{-A_2(t-30)})\right\} & t > 30min \end{cases} \quad (4.3)$$

dove abbiamo posto:

$$G_3(t) = [(B_4 e^{-A_3 t}) + B_{4.1}(1 - e^{-A_3 t})] + B_5[(B_6 + (\frac{B_4}{B_5} - B_7)e^{-A_3 t} - B_8 e^{-A_1 t} - B_9 e^{-A_2 t})]$$

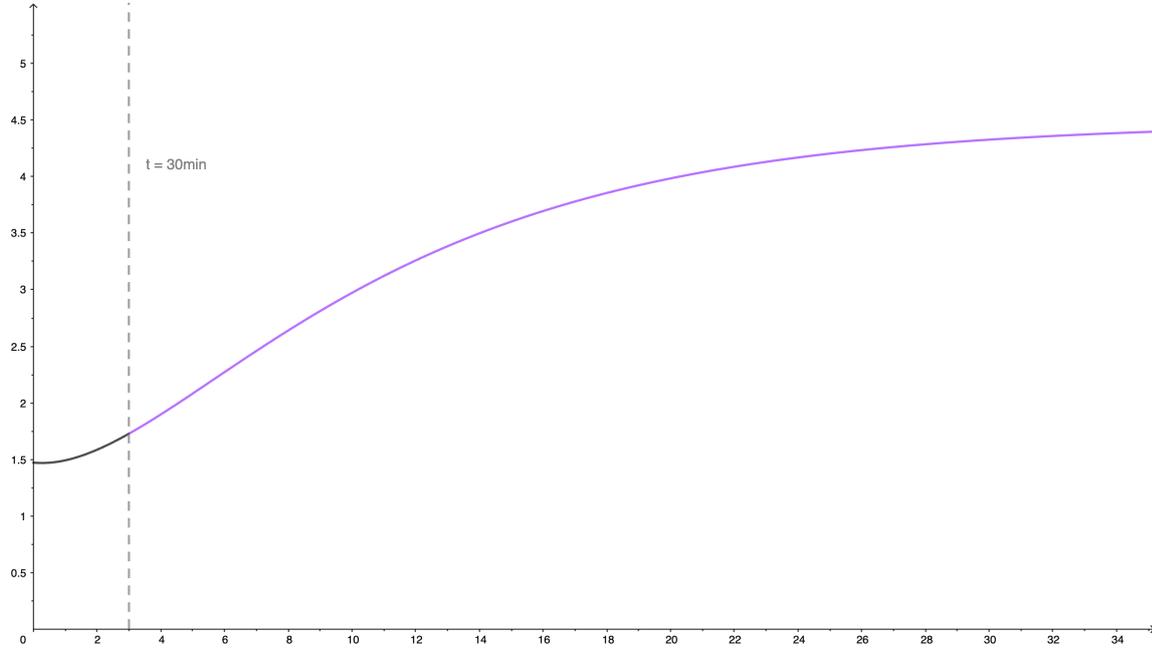


Figura 4.2: Grafico eq.3

- Equazione N.4:

$$\frac{dGLP1_g(t)}{dt} = k_0 \cdot \frac{dIL6_m(t)}{dt} - (k_p + k_d) \cdot GLP1_g(t)$$

-La soluzione, scritta per casi diventa:

$$GLP_g(t) = \begin{cases} -B_{10}[(B_{11} - B_{13})e^{-A_1 t} + (B_{12} - B_{14})e^{-A_4 t} - B_{15}e^{-A_2 t}] & 0 \leq t \leq 30 \\ B_{10}\{[(B_{11} - B_{13})e^{-A_1(t-30)} + (B_{12} - B_{14})e^{-A_4(t-30)} - B_{15}e^{-A_2(t-30)}] - G_4(t)\} & t > 30 \end{cases} \quad (4.4)$$

dove abbiamo posto:

$$G_4(t) = [(B_{11} - B_{13})e^{-A_1 t} + (B_{12} - B_{14})e^{-A_4 t} - B_{15}e^{-A_2 t}]$$

- Equazione N.5:

$$\frac{dGLP1_p(t)}{dt} = k_p \cdot GLP1_g(t) - k_{out} \cdot GLP1_p(t) + k_i$$

-La soluzione, scritta per casi diventa:

$$GLP_p(t) = \begin{cases} B_{17}[(B_{21} - B_{18})e^{-A_1 t} + (\frac{B_{16}}{B_{17}} + B_{19} - B_{22})e^{-A_4 t} + (B_{24} - B_{20})e^{-A_4 t} + B_{23}e^{-A_2 t}] & 0 \leq t \leq 30min \\ B_{17}\{G_5(t) - [(B_{21} - B_{18})e^{-A_1(t-30)} + (B_{19} + B_{22})e^{-A_4(t-30)} + \\ -(B_{24} - B_{20})e^{-A_4(t-30)} + B_{23}e^{-A_2(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (4.5)$$

dove abbiamo posto:

$$G_5(t) = [(B_{21} - B_{18})e^{-A_1 t} + (\frac{B_{16}}{B_{17}} + B_{19} + B_{22})e^{-A_4 t} + (B_{24} - B_{20})e^{-A_4 t} + B_{23}e^{-A_2 t}]$$

Capitolo 5

Conclusioni

L'obiettivo di questa tesi era la risoluzione del sistema di equazioni differenziali ordinarie che descrivono il comportamento biologico di regolazione glucosio-insulina, in particolare osservando l'andamento temporale dell'ormone GLP1, mediato dalla proteina IL-6 e rilasciata dalla contrazione muscolare dei muscoli scheletrici durante l'esercizio fisico.

Quindi fondamentalmente la ricerca si è concentrata su tale risoluzione di sistema di equazioni differenziali tramite il metodo della Trasformata di Laplace.

Il risultato ottenuto lo possiamo vedere di seguito dove sono riportati le soluzioni delle 5 equazioni linearmente dipendenti scritte per casi, e quindi osservando come effettivamente la quinta equazione è una combinazione di tutte le altre.

$$PV0_{2max}(t) = \begin{cases} B_o(1 - e^{-A_1t}) & 0 \leq t \leq 30min \\ B_o\{[1 - e^{-A_1t}] - [1 - e^{-A_1(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (5.1)$$

$$IL6_m(t) = \begin{cases} B_1(1 - B_2e^{-A_1t} - B_3e^{-A_2t}) & 0 \leq t \leq 30min \\ \{G_1(t) - [1 - B_2e^{-A_1(t-30)} - B_3e^{-A_2(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (5.2)$$

$$IL6_p(t) = \begin{cases} [(B_4e^{-A_3t}) + B_{4.1}(1 - e^{-A_3t})] + B_5[(B_6 - B_7e^{-A_3t} - B_8e^{-A_1t} - B_9e^{-A_2t})] & 0 \leq t \leq 30 \\ B_5\{\frac{G_3(t)}{B_5} - (B_6 - B_7e^{-A_3(t-30)} - B_8e^{-A_1(t-30)} - B_9e^{-A_2(t-30)})\} & t > 30min \end{cases} \quad (5.3)$$

$$GLP_g(t) = \begin{cases} -B_{10}[(B_{11} - B_{13})e^{-A_1t} + (B_{12} - B_{14})e^{-A_4t} - B_{15}e^{-A_2t}] & 0 \leq t \leq 30 \\ B_{10}\{[(B_{11} - B_{13})e^{-A_1(t-30)} + (B_{12} - B_{14})e^{-A_4(t-30)} - B_{15}e^{A_2(t-30)}] - G_4(t)\} & t > 30 \end{cases} \quad (5.4)$$

$$GLP_p(t) = \begin{cases} B_{17}[(B_{21} - B_{18})e^{-A_1 t} + (\frac{B_{16}}{B_{17}} + B_{19} - B_{22})e^{-A_4 t} + (B_{24} - B_{20})e^{-A_4 t} + B_{23}e^{-A_2 t}] & 0 \leq t \leq 30min \\ B_{17}\{G_5(t) - [(B_{21} - B_{18})e^{-A_1(t-30)} + (B_{19} + B_{22})e^{-A_4(t-30)} + \\ -(B_{24} - B_{20})e^{-A_4(t-30)} + B_{23}e^{-A_2(t-30)}]\} & t > 30min \end{cases} \quad (5.5)$$

Possiamo quindi affermare dai risultati ottenuti, che il modello descritto da tali equazioni differenziali, descrive con un'ottima approssimazione l'evoluzione dei parametri biologici considerati.

Prendendo come esempio il grafico che descrive la soluzione dell'equazione 3 presentato già nel capitolo 4 della tesi, e che riporteremo qua sotto, esso si avvicina di molto ai grafici presenti nell'articolo [9], ottenuti attraverso la combinazione di dati sperimentali (valori medi rappresentati con dei pallini e relativa standard deviation) e di una soluzione numerica del sistema di equazioni (linea continua):

[5.1](#)

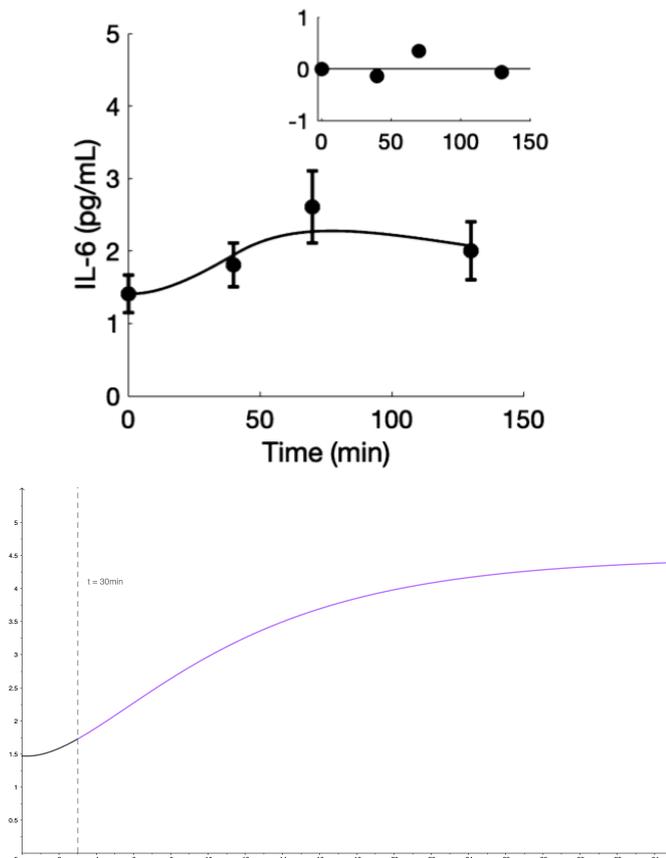


Figura 5.1: confronto fra grafici

Il passo seguente per un futuro studio su questa trattazione, potrebbe essere

quello di implementare graficamente anche le altre soluzioni dell'equazioni numericamente, per poi effettuare tale confronto diretto con i risultati dell'articolo. Inoltre gli studi futuri devono valutare meglio il potenziale del modello analizzando i dati individuali di persone con caratteristiche cliniche diverse.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare di cuore coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo lavoro di tesi. Un ringraziamento speciale va al mio relatore, la Prof.ssa Cristina Marcelli, e al correlatore, la Dott.ssa Micaela Morettini per la loro costante disponibilità, professionalità e per i loro consigli che mi hanno aiutato a completare questo percorso con successo.

Ringrazio i miei genitori per avermi permesso di realizzare tutto ciò, accompagnandomi con il loro sostegno incondizionato, e soprattutto insegnandomi che nella vita non è mai facile ottenere ciò che uno vuole. Un ringraziamento va anche a tutti coloro che mi hanno aiutato con il loro contributo, sia dal punto di vista pratico che umano durante questi lunghi ma emozionanti anni di Università, in primis la mia ragazza, Michelle, che più di tutti sa quanto può essere stata dura starmi vicino e sopportarmi (oltre che supportarmi...), scherzi a parte, lei più di tutti è stata fondamentale in questo percorso, e penso che è anche grazie a lei se sono riuscito a raggiungere questo traguardo.

Successivamente non posso che ringraziare i compagni di Università, che si sono dimostrati ottimi amici, con cui ho condiviso momenti divertenti e altri meno, ma sempre pronti e disponibili ad aiutare.

Poi vengono gli amici al di fuori dell'università, che come Klajdi, Giacomo, Veronica, e tanti altri, hanno reso la mia vita più leggera e divertente, cosa che a volte viene data un pò per scontata, ma che io reputo fondamentale, quindi un grazie a tutti voi.

Ringrazio inoltre mia sorella Margherita, i miei zii, i miei cugini, e mia nonna, da sempre un pò come una seconda madre per me.

Infine un saluto non può che andare ai miei nonni che ora non ci sono più, e che avrei voluto oggi qui insieme a noi, a voi dedico questo traguardo importante. Quindi, non posso che ringraziare ancora a tutti.

Il vostro Giacomo

Bibliografia

- [1] Le Scienze (edizione italiana di scientific american). Il rapporto tra obesità e disfunzioni del sistema immunitario(2015).
- [2] Fondazione Humanitas per la Ricerca ETS(2021). Lo sport fa bene anche al sistema immunitario).
- [3] Longato Laura, "Sistema di controllo glucosio-insulina nei pazienti diabetici". Tesi di dott.ssa Longato Laura, Università degli studi di Padova, (2022 – 2023).
- [4] Bakhti M, Böttcher A, Lickert H – Modelling the endocrine pancreas in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019 Mar;15(3):155-171.
- [5] Dr. Gianfranco Bonfili,(2023),L'Importanza dell'esercizio fisico nel potenziare il sistema immunitario,Associati FISIOMED.
- [6] Società Italiana di Diabetologia e delle Malattie del Metabolismo Ente del Terzo Settore(2024). Analoghi di GLP-1,Società italiana di Diabetologia.
- [7] Anne C. Ferguson-Smith, Yi-Feng Chen, Marilyn S. Newman, Lester T. May, Pravinkumar B. Sehgal, Frank H. Ruddle, Regional localization of the interferon-2B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21, in *Genomics*, vol. 2, n. 3, 1988, pp. 203–208, DOI:10.1016/0888-7543(88)90003-1.
- [8] J. Wolf, S. Rose-John; C. Garbers, Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system., in *Cytokine*, vol. 70, n. 1, novembre 2014, pp. 11-20.
- [9] Morettini, M., Palumbo, M. C., Bottiglione, A., Danieli, A., Del Giudice, S., Burattini, L., & Tura, A. (2024). Glucagon-like peptide-1 and interleukin-6 interaction in response to physical exercise: An in-silico model in the framework of immunometabolism. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 245, 108018.
- [10] G. C. Barozzi. *Matematica per l'Ingegneria dell'Informazione*. Zanichelli, 2001.
- [11] G. Gilardi. *Analisi tre*. Mc Graw Hill, 1994.
- [12] H. Islam, L.K. Townsend, G.L. McKie, P.J. Medeiros,B.J. Gurd, T.J. Hazell, Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout, in: Bethesda, Md., 1985,*J. Appl. Physiol.* 123(3) (2017) 614–623.