

Sistemi di Controllo Fisiologici

Regolazione degli ormoni tiroidei

Francesco AMATO – framato@unina.it

Maria ROMANO – mariarom@unina.it

Rita Granata – rita.granata@unina.it

Outline

- Sistemi fisiologici con retroazione negativa
- Analisi nel dominio del tempo
- Sistemi a ciclo chiuso vs sistemi a ciclo aperto
- Un primo esempio di analisi nel dominio del tempo: arco riflesso
- Un secondo esempio di analisi nel dominio del tempo: regolazione del glucosio
- Un terzo esempio di analisi nel dominio del tempo: meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei



Introduzione

- La tiroide è una piccola ghiandola endocrina situata nella parte anteriore del collo; nonostante le sue dimensioni ridotte, esercita un'enorme influenza su quasi tutti i sistemi del nostro organismo.
- Produce principalmente due ormoni, **tiroxina (T4)** e **triiodotironina (T3)**, che regolano il metabolismo energetico, influenzano la funzione cardiovascolare, la crescita e lo sviluppo cerebrale, la funzione sessuale e persino il ritmo del sonno e le attività cognitive.
- Alterazioni anche minime dei livelli di questi ormoni possono provocare disturbi significativi:
 - **Ipotiroidismo:** ridotta produzione di ormoni tiroidei → rallentamento dei processi metabolici.
 - **Iperitiroidismo:** eccessiva produzione di ormoni tiroidei → accelerazione del metabolismo e iperstimolazione dei tessuti.

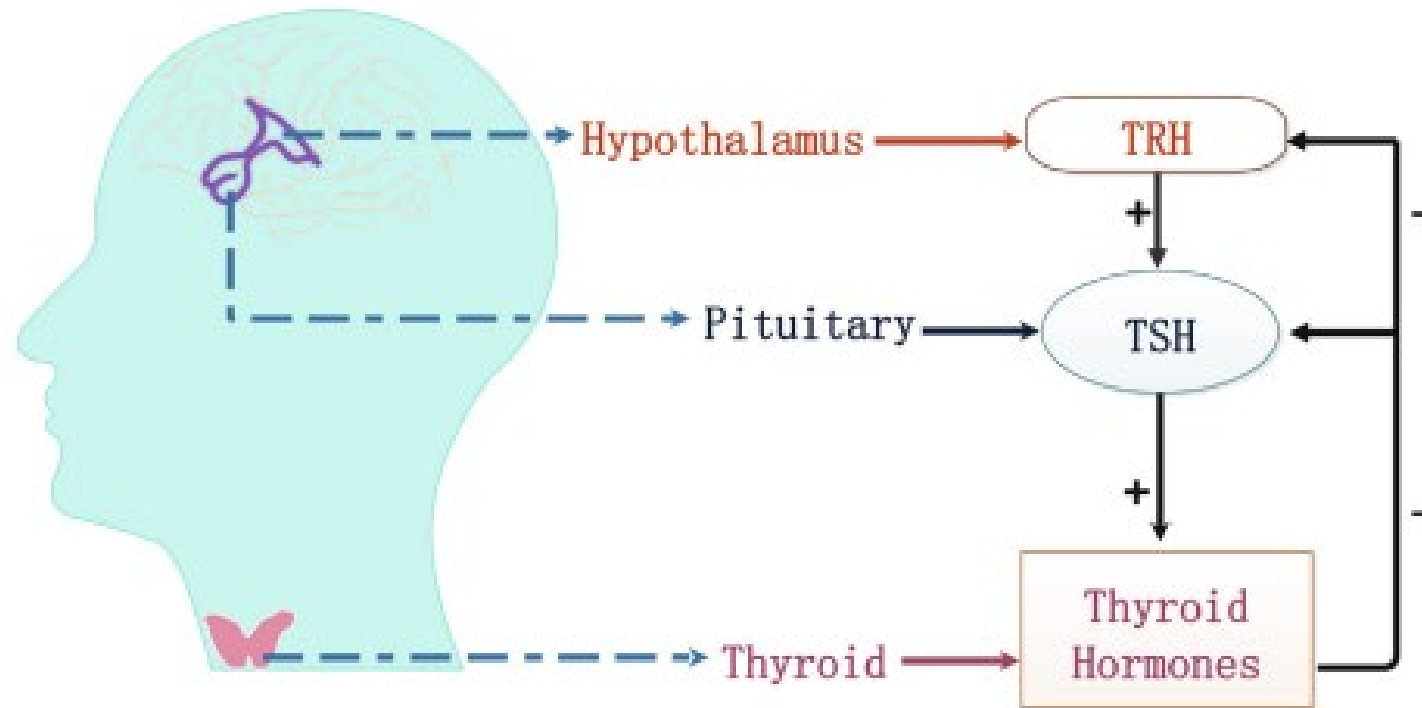
A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders - Boya Yang, Xi Tang , Michael J. Haller , Desmond A. Schatz , Libin Rong

Introduzione

- Il controllo della secrezione ormonale tiroidea avviene attraverso un sistema a **retroazione negativa** noto come **asse ipotalamo–ipofisi–tiroide (HPT)**.
- **Ipotalamo:** secreta il **TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone)**, che stimola l'ipofisi anteriore.
- **Ipofisi:** produce e rilascia il **TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)**, che agisce direttamente sulla tiroide.
- **Tiroide:** risponde al TSH producendo **T4** e **T3**.
- Quando i livelli plasmatici di T3 e T4 si riducono, l'ipotalamo e l'ipofisi aumentano la secrezione di TRH e TSH.
Viceversa, se T3 e T4 aumentano oltre la norma, la secrezione di TRH e TSH viene inibita, riducendo la stimolazione tiroidea.
- Questo sistema mantiene l' **omeostasi**, in cui la concentrazione di ormoni circolanti oscilla attorno a un valore "set point" tipico di ciascun individuo.

A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders - Boya Yang, Xi Tang , Michael J. Haller , Desmond A. Schatz , Libin Rong

Introduzione



HPT-axis negative feedback mechanism. When the free T3 and T4 concentrations become lower than their normal set point values, the hypothalamus responds by secreting TRH. This promotes the pituitary gland to produce and secrete TSH into the blood. As a result, thyroid follicle cells are stimulated to secrete T3 and T4. On the contrary, if the plasma levels of free T3 and T4 become higher than the normal range, then the hypothalamus and pituitary gland responds to the high levels of free T3 and T4 by reducing the secretion of TRH and TSH. Consequently, the production of T3 and T4 is slowed down.

Introduzione

- Come detto nelle lezioni precedenti, i sistemi di controllo a retroazione negativa vengono impiegati per mantenere l'uscita di processo ad un determinato set-point a fronte di possibili disturbi dovuti all'ambiente in cui opera il processo.
- Ogni individuo possiede un proprio equilibrio fisiologico tra TSH e FT4 (la **frazione libera** di T4), definito **set point tiroideo**.
Questo valore di equilibrio non è fisso, ma dipende da vari fattori genetici, metabolici e ambientali.
- Quando il sistema funziona correttamente (eutiroidismo), il corpo mantiene TSH e FT4 entro range di normalità:
 - **TSH**: circa 2,5–4,0 mU/L
 - **FT4**: circa 7–18 pg/mL
- Clinicamente, il **TSH** è considerato il miglior indicatore dello stato tiroideo, poiché risponde in modo amplificato anche a piccole variazioni della concentrazione di FT4.
Se l'asse ipotalamo–ipofisi è integro, non è necessario misurare il TRH.
- Questo equilibrio, tuttavia, può rompersi in presenza di malattie autoimmuni (come Hashimoto o Graves) o di trattamenti farmacologici che alterano la sintesi o la disponibilità degli ormoni.

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

- Tradizionalmente, i medici gestiscono i disturbi tiroidei in modo empirico, basandosi sull'esperienza e su tentativi progressivi di aggiustamento del dosaggio farmacologico.
Questo approccio, pur essendo efficace, può richiedere settimane o mesi per raggiungere un equilibrio stabile, esponendo il paziente a lunghi periodi di sintomi e disagio.
- La **modellizzazione matematica** offre un approccio alternativo: descrivere quantitativamente i meccanismi fisiologici di regolazione attraverso equazioni differenziali che catturano i rapporti causa-effetto tra TSH, T4 e le dinamiche di feedback.

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

- Consideriamo un modello basato su due equazioni differenziali ordinarie (ODE) che descrivono l'evoluzione temporale delle concentrazioni di **TSH** e **FT4** nel sangue.

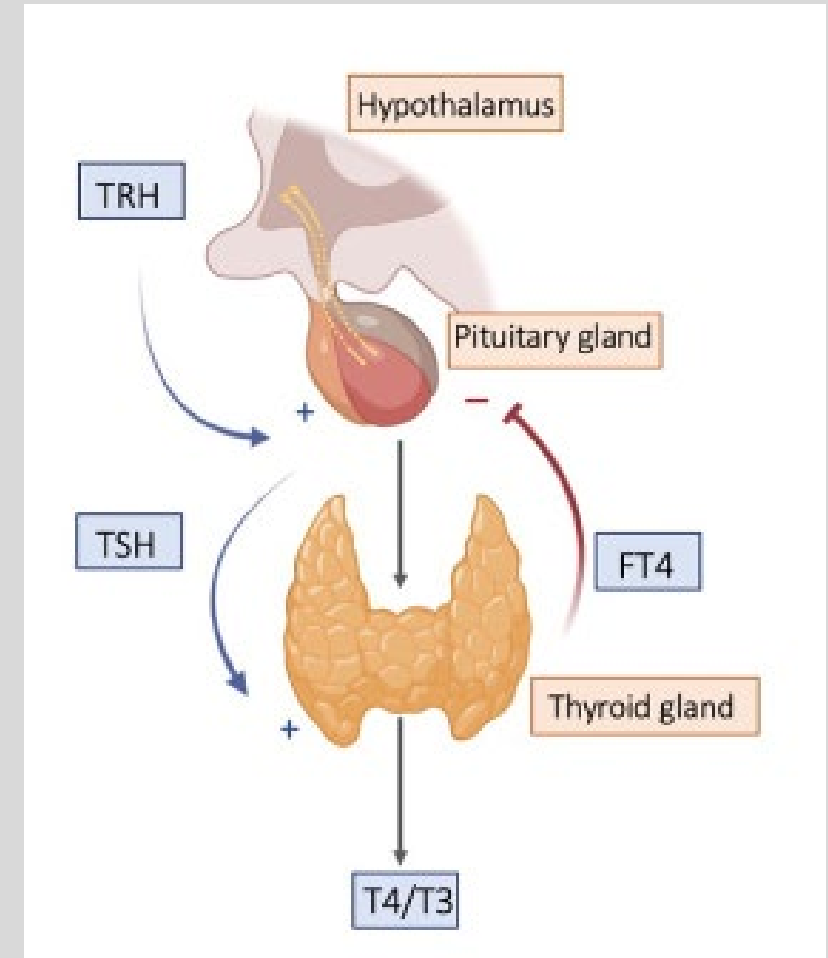
$$\begin{aligned} \dot{FT4} &= -d_1 FT4 + \frac{TSH}{s_1 + TSH} \left(d_1 U \left(1 + \frac{d_2 s_1}{p} \right) \right) \\ \dot{TSH} &= -d_2 TSH + \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + FT4}, \end{aligned}$$

- **U** = massima concentrazione di **FT4** (tiroxina libera) disponibile per il circuito di feedback ipofisi-tiroide;
- **d₁** , **d₂** = tasso di degradazione di FT4 e TSH, rispettivamente;
- **p** = velocità basale di produzione del TSH in assenza di stimoli;
- **s₁** = costante di sensibilità che descrive quanto il TSH stimola il rilascio di FT4 dalla tiroide;
- **s₂** = costante di sensibilità che quantifica la forza del feedback inibitorio esercitato dal FT4 sulla secrezione di TSH.

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

Il modello riproduce fedelmente la logica del feedback biologico:

- Se **FT4 diminuisce**, l'ipofisi aumenta la secrezione di **TSH**, stimolando la tiroide → FT4 cresce.
- Se **FT4 aumenta**, il TSH viene inibito → la produzione di FT4 rallenta.



Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

- Al fine di semplificare la notazione, poniamo

$$k = d_1 U \left(1 + \frac{d_2 s_1}{p} \right)$$

k = **velocità di produzione del FT4** negli individui eutiroidei; descrive l'equilibrio tra la stimolazione del TSH e i meccanismi di feedback negativo che regolano la secrezione ormonale.

- Sostituendo, le equazioni che descrivono il meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei assumono la seguente forma:

$$\begin{aligned} \dot{FT4} &= -d_1 FT4 + k \frac{TSH}{s_1 + TSH} \\ \dot{TSH} &= -d_2 TSH + \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + FT4} \end{aligned}$$

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

- Nel caso generale, il meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei può essere descritto dalla coppia di ODE

$$\dot{y}(t) = -\alpha y(t) + u_y + f(x(t))$$

$$\dot{x}(t) = -\beta x(t) + u_x + g(y(t))$$

dove \mathbf{x} e \mathbf{y} denotano le concentrazioni delle specie interagenti, \mathbf{u}_x e \mathbf{u}_y sono flussi di input costanti, α e β rappresentano rispettivamente i tassi di degradazione di x e y .

- La variabile x attiva y per la funzione $\mathbf{f}(\mathbf{x})$, mentre y inibisce x per la funzione $\mathbf{g}(\mathbf{y})$.
- Come nel caso dell'arco riflesso, f dipende solo dalla specie x , e g solo dalla specie y .

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

- Tenendo conto del modello unificato, il nostro sistema può essere riscritto nella seguente forma:

$$\dot{y} = -d_1 y + \frac{kx}{s_1 + x}$$
$$\dot{x} = -d_2 x + \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + y}$$

$$u_y = u_x = 0$$

$$\alpha = d_1$$

$$\beta = d_2$$

$$f(x) = \frac{kx}{s_1 + x}$$

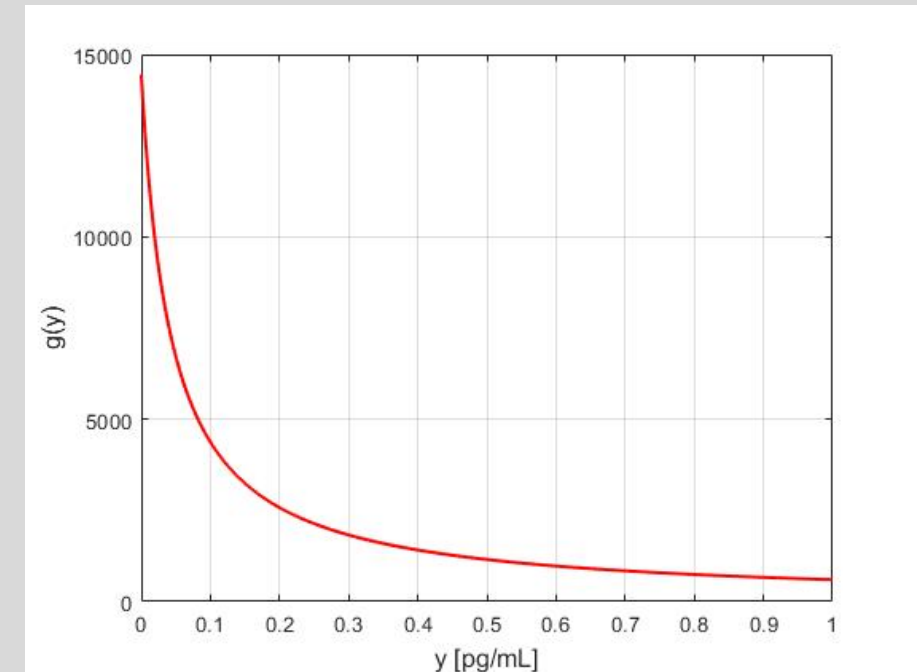
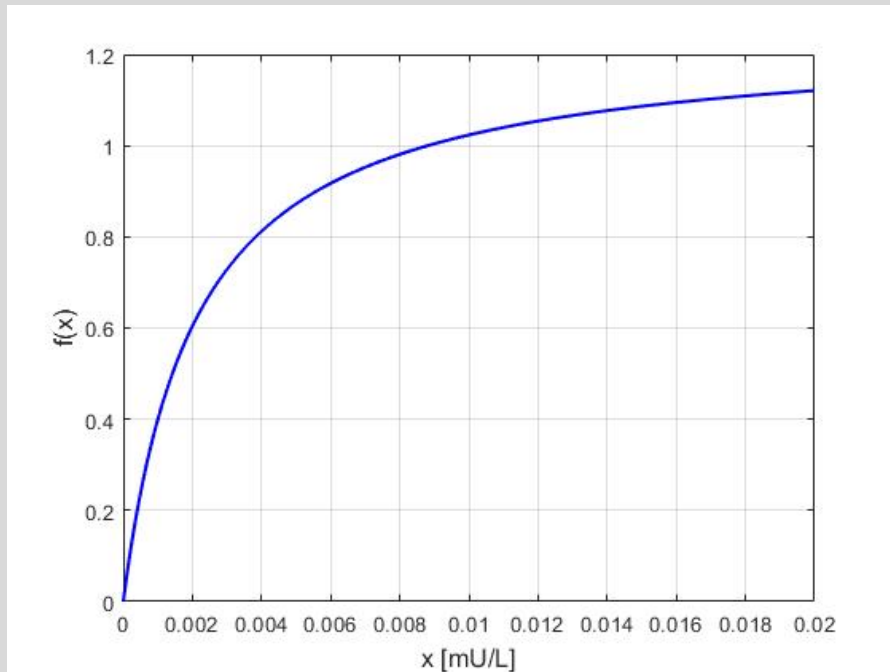
$$g(y) = \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + y}$$

Modello del meccanismo di regolazione degli ormoni tiroidei

Soffermiamoci sull'andamento delle funzioni f e g :

$$f(x) = \frac{kx}{s_1 + x} \longrightarrow \frac{df}{dx} = \frac{ks_1}{(s_1 + x)^2} > 0$$

$$g(y) = \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + y} \longrightarrow \frac{dg}{dy} = \frac{-p(s_2 + U)}{(s_2 + y)^2} < 0$$



Entrambe le funzioni soddisfano le assunzioni definite in fase di introduzione del modello unificato. Pertanto, ci aspettiamo l'esistenza di un unico punto di equilibrio, asintoticamente stabile.

Valori numerici

- Di seguito sono riportati i valori numerici dei parametri presenti nelle equazioni che descrivono il sistema:
 - $d_1 = 0.099 \text{ day}^{-1}$;
 - $d_2 = 16.63 \text{ day}^{-1}$;
 - $p = 50 \text{ mU} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$
 - $s_1 = 0.0021 \text{ mU/L}$
 - $s_2 = 0.0434 \text{ pg/mL}$
 - $U = 12.5 \text{ pg/mL}$
- Al fine di individuare il punto d'equilibrio, procediamo in primis con un'analisi statica del sistema.

Analisi statica

Ponendo a 0 le derivate otteniamo:

$$\dot{y} = 0$$

$$\dot{x} = 0$$

$$-d_1 y + \frac{kx}{s_1 + x} = 0$$

$$-d_2 x + \frac{p(s_2 + U)}{s_2 + y} = 0$$

$$y = \frac{1}{d_1} \cdot \frac{kx}{s_1 + x}$$

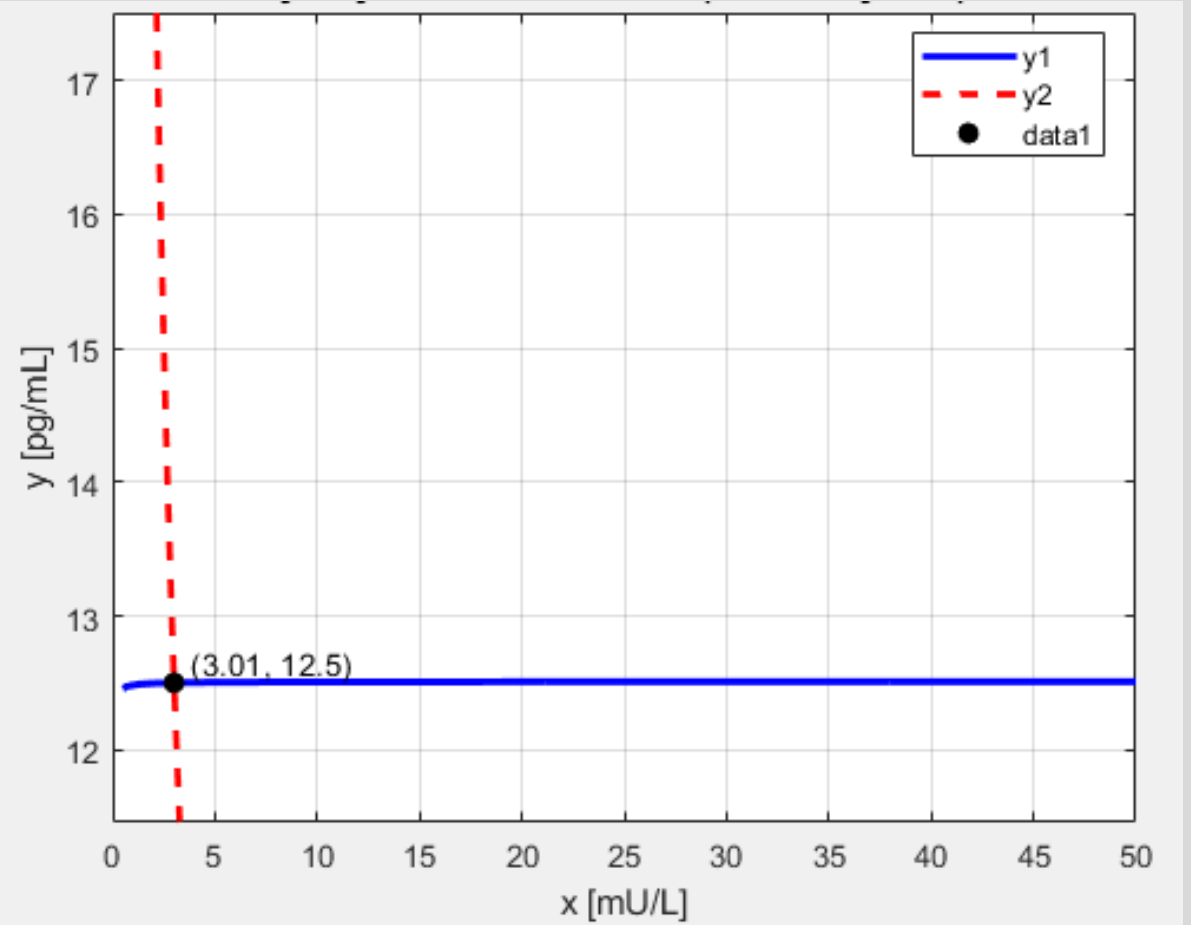
$$y = -s_2 + \frac{p(s_2 + U)}{d_2 x}$$

Il punto d'equilibrio sarà dato dall'intersezione delle due funzioni ottenute a regime.

Analisi statica

$$y_1 = \frac{1}{d_1} \cdot \frac{kx}{s_1 + x}$$

$$y_2 = -s_2 + \frac{p(s_2 + U)}{d_2 x}$$



Interpretazione dei risultati

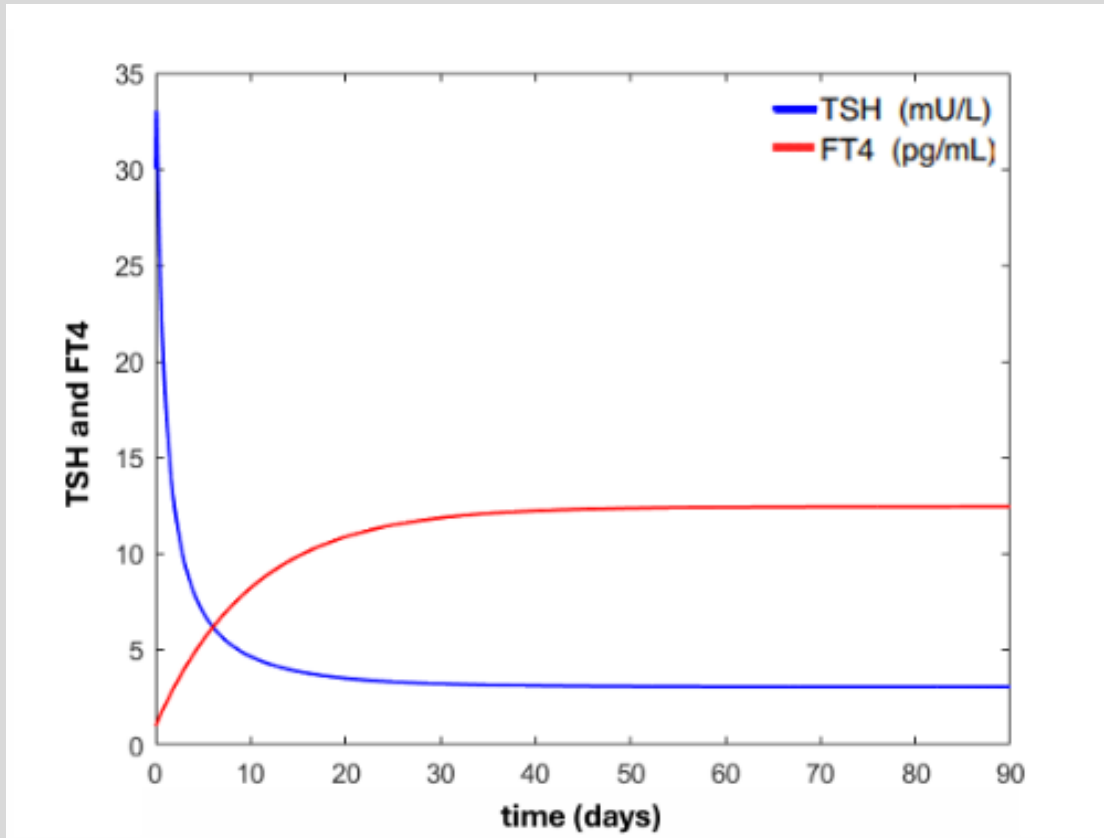
- Come ci aspettavamo, il sistema ammette un unico punto d'equilibrio:
 $(y_0, x_0) = (12.5 \text{ pg/mL}, 3 \text{ mU/L})$
- Indipendentemente dalle condizioni iniziali settate, il tempo impiegato per il raggiungimento dell'equilibrio risulta pari a 60-65 giorni.
- Si osservi che, in alternativa all'analisi statica, ai fini di individuare il punto d'equilibrio è possibile fare anche un'**analisi dinamica** del sistema.
- Per poter effettuare un'analisi dinamica implementiamo il sistema in Simulink.

Implementazione del modello Simulink

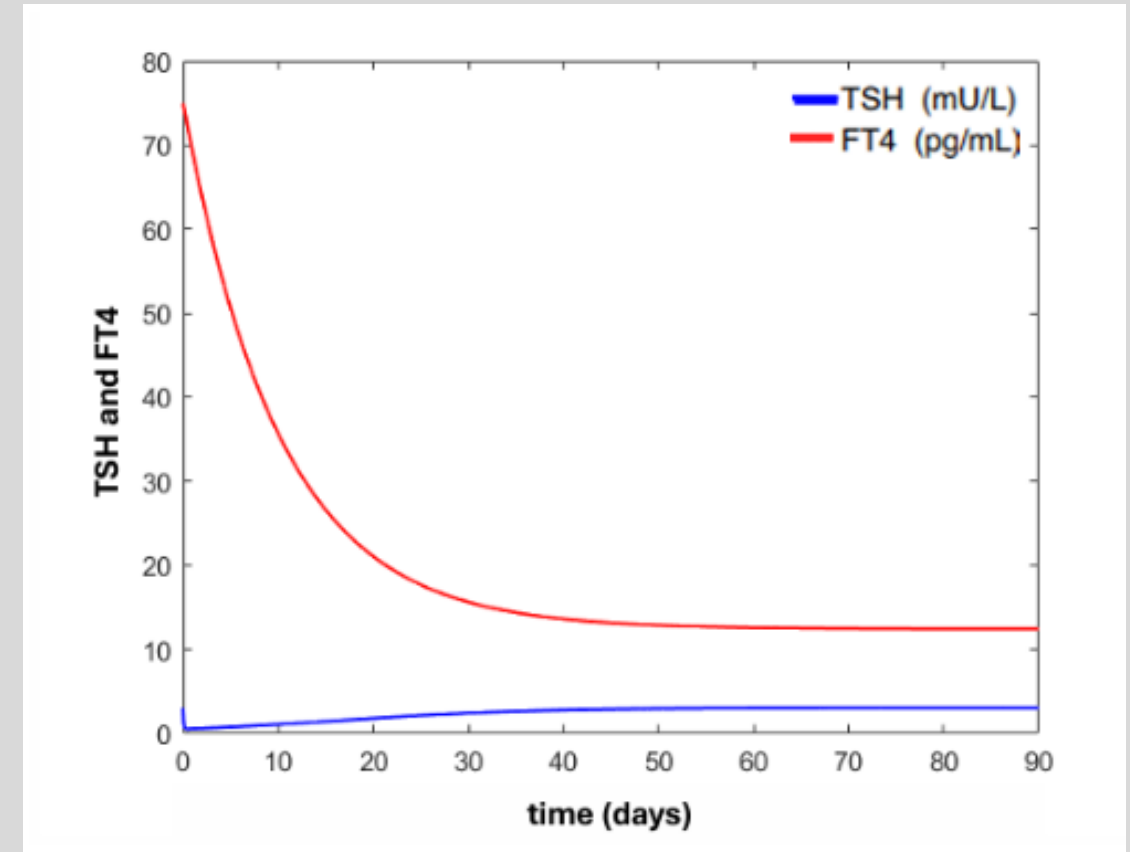
- In particolare, al fine di settare le condizioni iniziali, consideriamo due scenari opposti:
 1. FT4 al di sopra e TSH al di sotto dei ranges di normalità (es: $(y_i, x_i) = (1 \text{ pg/mL}, 30 \text{ mU/L})$);
 2. FT4 al di sotto e TSH al di sopra dei ranges di normalità (es: $(y_i, x_i) = (75 \text{ pg/mL}, 3 \text{ mU/L})$).
- Indipendentemente dalla condizione di partenza, in situazioni non patologiche il sistema sarà in grado di riportarsi alla sua condizione di equilibrio omeostatico (dalla letteratura emerge che il tempo necessario al raggiungimento dell'equilibrio è all'incirca pari a 65 giorni).
- Verifichiamo quanto detto osservando l'evoluzione nel tempo di FT4 e TSH grazie al modello Simulink.

Evoluzione nel tempo di TSH e FT4

Condizioni iniziali
(FT4,TSH) = (1 pg/mL,30 mU/L)



Condizioni iniziali
(FT4,TSH) = (75 pg/mL,3 mU/L)



Implementazione del modello Simulink

