



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“STIMA DEGLI INDICI DI RESPONSIVITÀ BETA-CELLULARE IN  
SOGGETTI OBESI PREDIABETICI SOTTOPOSTI A DIETA”**

**Relatrice: Prof.ssa Chiara Dalla Man**

**Laureando: Aldo Casellato**

**Correlatore: Dott. Michele Schiavon**

**ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024**

**Data di laurea: 15 luglio 2024**



# INDICE

CAPITOLO 1:.....	1
Introduzione.....	1
1.1 Obesità .....	1
1.2 La regolazione della glicemia.....	3
1.3 Obiettivo e contenuti della tesi.....	6
CAPITOLO 2:.....	8
Soggetti e protocollo sperimentale .....	8
2.1 Soggetti .....	8
2.2 Protocollo sperimentale.....	9
CAPITOLO 3:.....	11
Metodi .....	11
3.1 Modellistica compartimentale .....	11
3.2 Modello minimo orale .....	13
3.3 Stima parametrica.....	16
3.4 Selezione del modello .....	19
3.5 Analisi statistica .....	20
CAPITOLO 4:.....	21
Risultati .....	21
4.1 Selezione del modello .....	21
4.2 Valutazione delle diete .....	26
CAPITOLO 5:.....	33
Conclusioni.....	33
BIBLIOGRAFIA .....	34



## Abstract

La glicemia è una variabile di fondamentale rilevanza clinica al cui controllo sono adibiti diversi organi e tessuti. Tra le numerose patologie che interessano il sistema di regolazione del glucosio, la più nota è il diabete mellito. Si tratta di un disturbo metabolico caratterizzato da iperglicemia e ridotta tolleranza al glucosio come conseguenza di alterazioni della normale risposta insulinica, azione insulinica o di entrambe. Uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 è rappresentato dall'obesità, condizione in cui versano sempre più persone ogni anno. Il crescere dei numeri associati all'obesità a livello globale ha indotto l'Organizzazione Mondiale di Sanità a presentare il dilagare della patologia come un fenomeno di proporzioni epidemiche.

La modellizzazione matematica dei processi fisiologici che regolano il metabolismo del glucosio è un prezioso strumento per trarre informazioni relative allo stato di salute dell'organismo. In questa tesi viene illustrato il Modello Minimo Orale del C-peptide e dell'Insulina (*C-peptide-Insulin Oral Minimal Model*), un modello matematico che permette di stimare la secrezione e la cinetica di C-peptide ed insulina, oltre che l'estrazione dell'insulina da parte del fegato, da un *mixed meal tolerance test* (MTT) o un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). I parametri di maggiore interesse che è possibile stimare grazie al modello sono la responsività delle cellule  $\beta$  delle isole di Langerhans. La tesi presenta l'applicazione del modello a dati reali, provenienti da un database di pazienti obesi prediabetici sottoposti a terapie dietetiche in previsione di un intervento di chirurgia bariatrica. Venti soggetti hanno seguito due diete di differente composizione: una dieta standard e una dieta povera di carboidrati. Il protocollo sperimentale, per entrambi i gruppi di soggetti, si è costituito di un OGTT effettuato in una visita pre-intervento dietetico e un OGTT effettuato in una visita post-intervento dietetico. I dati raccolti sono le concentrazioni plasmatiche di glucosio, insulina e C-peptide, di ciascun soggetto. Per ciascun soggetto sono stati stimati parametri della secrezione del C-peptide e della cinetica dell'insulina e calcolati gli indici di responsività beta-cellulare. Infine, si è eseguita un'analisi statistica per confrontare i parametri ottenuti per i due gruppi e valutare l'impatto delle diete.

# CAPITOLO 1

## Introduzione

### 1.1 Obesità

Si definisce obesità la patologia cronica contraddistinta dall'eccessivo accumulo di grasso nell'individuo. Per diagnosticare la condizione di obesità si fa riferimento all'Indice di Massa Corporea o BMI (*Body Mass Index*), parametro che mette in relazione le due misure antropometriche di altezza e peso. L'indice è facilmente determinabile come rapporto tra il peso del soggetto, espresso in chilogrammi, e il quadrato della sua statura, espressa in metri.

$$BMI = \frac{weight (kg)}{(height)^2 (m^2)} \quad (1.1)$$

La formula per il calcolo del BMI è la medesima per maschi e femmine e fornisce informazioni rilevanti quando utilizzata per individui adulti, dal momento che le fasi dello sviluppo sono caratterizzate da una notevole variabilità dei parametri in ingresso.

A seconda del valore del BMI, l'Organizzazione Mondiale di Sanità (WHO) distingue l'individuo nelle seguenti classi:

- Sottopeso (BMI < 18.5)
- Normale (18.5 < BMI < 25.0)
- Sovrappeso (25.0 < BMI < 30.0)
- Obeso (BMI > 30.0)

Viene operata un'ulteriore distinzione degli individui obesi in tre classi per crescente gravità della condizione [1].

L'indice non è in grado di descrivere la distribuzione del grasso corporeo né tantomeno di valutare la reale composizione corporea (per esempio, sportivi con elevata massa muscolare potrebbero avere BMI che definiscono la condizione di sovrappeso o addirittura di obesità), ciò nonostante risulta un indicatore molto utile per studi epidemiologici e come primo controllo del proprio stato di salute [2].

L'Organizzazione Mondiale di Sanità (WHO) attesta oggi con preoccupazione il dilagare della piaga dell'obesità, che ha raggiunto oramai proporzioni epidemiche [2]. Il numero di persone affette da obesità è difatti spaventosamente in crescita. Con questo numero cresce anche quello relativo ai decessi associati alla patologia. Nel 2017 tale valore si attestava oltre i 4 milioni, in base al rapporto del *Global Burden of Disease* [3]. I disturbi e le patologie correlate all'obesità

sono infatti molteplici e di particolare gravità. L'obesità può essere accompagnata dallo sviluppo di ipertensione, cardiopatia coronarica, dislipidemia, osteoartrosi, disturbi respiratori, malattie della cistifellea, alcuni tipi di cancro e, non ultimo per importanza, diabete mellito non insulino-dipendente [4]. Di notevole rilevanza sono in aggiunta le conseguenze psico-sociali che gli individui affetti da una tale condizione devono affrontare. La stigmatizzazione dell'obesità ha al suo centro il cosiddetto *weight bias*, ossia il pregiudizio sul peso: si tratta di una forma di pregiudizio nei confronti delle persone obese sempre più diffusa e che può condurre ad atti discriminatori. In ambito medico, questo atteggiamento può rappresentare una minaccia per la salute del paziente. Alcuni studi hanno dimostrato come i pazienti con un più alto BMI (*Body Mass Index*, Indice di Massa Corporea) siano meno rispettati e come il desiderio di intervento da parte del personale medico diminuisca all'aumentare del BMI [5].

Con il fine di impedire che l'obesità continui a mietere milioni di vittime ogni anno, ingenti sforzi sono certamente da riservare alla prevenzione, promuovendo uno stile di vita sano e informando su quali siano i fattori di rischio e gli atteggiamenti da non adottare. L'istruzione non può che essere alla base di questo processo.

Per coloro, invece, la cui condizione di obesità è ormai conclamata, sono necessari trattamenti medici, talvolta chirurgici, con l'obiettivo, mediante la perdita di peso, di prevenire la comparsa di serie problematiche di salute e migliorare il tenore di vita. Uno dei principali trattamenti a cui viene fatto ricorso con queste finalità è il bypass gastrico, un intervento che prevede la creazione di una piccola tasca gastrica collegata direttamente all'intestino tenue e non comunicante con la restante parte dello stomaco. L'operazione viene oggi eseguita con tecniche di chirurgia laparoscopica e prende il nome di *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB). La procedura è stata implementata negli anni Sessanta del Novecento per sostituire l'approccio tradizionale 'a cielo aperto' a cui seguivano con un alto tasso complicazioni dovute al processo di cicatrizzazione [6].

Sebbene coinvolga diversi organi, l'intervento si concentra sullo stomaco e sulla prima porzione dell'intestino tenue, modificando di fatto sia l'anatomia che la fisiologia gastrointestinale. Lo stomaco infatti viene ridotto di dimensioni, dal momento che la nuova tasca gastrica avrà un volume di circa 20-30 millilitri, e l'intestino viene accorciato, con l'esclusione dei primi 150-200 centimetri. La ridotta capacità gastrica permette al paziente di raggiungere la sensazione di sazietà più rapidamente e ingerendo porzioni più contenute di cibo. D'altro lato, l'esclusione dello stomaco distale e di altri segmenti del canale digerente permette una diminuzione

dell'assorbimento delle sostanze nutritive. In condizioni ottimali, l'operazione conduce alla perdita approssimativamente del 60% del peso in eccesso.

Affinché il trattamento chirurgico sia efficace, esso deve essere affiancato da piani alimentari personali e diversificati, oltre che da esercizi fisici.

## **1.2 La regolazione della glicemia**

Il glucosio è un substrato imprescindibile per la vita umana, in quanto costituisce una fonte energetica fondamentale per il nostro organismo. È un monosaccaride della famiglia degli aldosesi contenuto in una grande varietà di alimenti ed è riconosciuto come il più diffuso fra gli zuccheri naturali. Assunto tramite l'alimentazione, il glucosio entra successivamente nel circolo ematico da cui raggiunge tutti i distretti corporei e le cellule che necessitano energia. Infatti, attraverso il processo della glicolisi, il glucosio è coinvolto nella produzione di ATP, la 'moneta energetica' dell'organismo. Una parte di glucosio è indirizzato direttamente al cervello, il quale può arrivare a consumare fino a 120 grammi di glucosio al giorno.

La concentrazione di glucosio nel sangue, o glicemia, è dunque un parametro di evidente importanza e al cui controllo sono adibiti diversi organi e tessuti, tra i quali il fegato, il pancreas e lo stesso sistema nervoso. In particolare, i due messaggeri chimici maggiormente noti coinvolti nel metabolismo del glucosio sono gli antagonisti insulina e glucagone.

L'insulina è un ormone peptidico secreto da gruppi di cellule pancreatiche, dette cellule  $\beta$  delle isole del Langerhans [7]. Tra le sue molteplici funzioni, la più importante riguarda la regolazione dei livelli di glucosio nel sangue: si tratta dell'unico ormone del corpo umano che possiede un effetto ipoglicemizzante. L'insulina agisce sui tessuti bersaglio, come il fegato, i muscoli e il tessuto adiposo, aumentando l'assorbimento di glucosio e promuovendo la sua conversione in glicogeno nel fegato e nei muscoli, oltre a stimolare l'*uptake* di glucosio nelle cellule adipose per la sintesi di trigliceridi.

L'insulina è costituita da due catene polipeptidiche, denominate catena A e catena B e legate da due ponti disolfuro ad altezza delle cisteine 7 e 20 della catena A e 7 e 19 della catena B. Il gene che codifica per l'insulina si trova nel braccio corto del cromosoma 11. Il prodotto della traduzione è un polipeptide di 110 amminoacidi, detto pre-proinsulina o peptide leader. Le ulteriori sequenze contenute in questa catena sono:

- una sequenza 'pre' aminotermine, costituita da 24 amminoacidi e che permette la secrezione della proteina;

- una sequenza 'pro' centrale di 35 amminoacidi che consente il corretto ripiegamento del filamento.

La rimozione della prima sequenza segnale, indispensabile per il trasporto all'interno delle vescicole del reticolo endoplasmatico, porta alla formazione della proinsulina. In seguito, per mezzo di ulteriori tagli proteolitici ad opera di un enzima della famiglia degli endopeptidasi, dalla proinsulina viene rimossa la porzione centrale, nota anche come C-peptide, portando alla formazione dell'insulina matura. Questo ultimo passaggio avviene all'interno delle vescicole dell'apparato del Golgi.

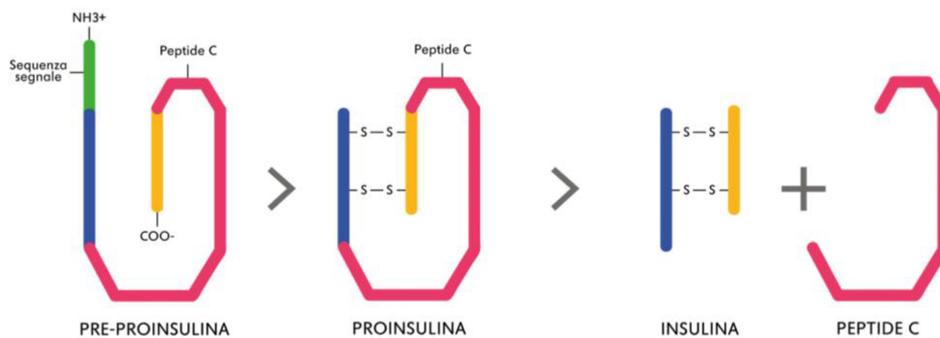


Figura 1.1 – Sintesi di insulina e C-peptide, adattata da [8]

Dunque, quando l'insulina viene rilasciata nel flusso sanguigno per favorire il trasporto di glucosio nelle cellule del corpo che necessitano di energia, una quantità equimolare di C-peptide è rilasciata contemporaneamente. Ne consegue che la molecola di C-peptide risulta essere un marker molto utile per valutare il processo di produzione dell'insulina, spesso più dell'insulina stessa, i cui valori nel sangue sono influenzati, non solo dalla secrezione, ma anche dall'estrazione da parte del fegato. Ecco dunque che la concentrazione di C-peptide può essere un importante parametro diagnostico rilevabile tramite analisi del sangue: dalle sue concentrazioni si ricavano informazioni sulla quantità di insulina prodotta dalle  $\beta$ -cellule pancreatiche che permettono di distinguere le tipologie di diabete. Inoltre, per i pazienti diabetici il monitoraggio del C-peptide può risultare determinante per identificare se e quando siano necessarie iniezioni di insulina [9].

Il meccanismo che permette il rilascio dell'insulina non è ancora del tutto noto, sebbene ne siano stati identificati alcuni passaggi chiave e i protagonisti. Come già anticipato, il rilascio di insulina avviene quando le concentrazioni di glucosio nel sangue si fanno più alte. In questa condizione, le molecole di glucosio fanno il loro ingresso, mediate dal trasportatore GLUT2, all'interno delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Qui lo zucchero, come nelle altre cellule, è utilizzato

mediante la glicolisi e la respirazione cellulare per la sintesi di ATP, il cui aumento determina la chiusura dei canali del potassio della membrana cellulare. Ne risulta una complessiva depolarizzazione della membrana, che comporta a sua volta l'apertura dei canali ionici voltaggio dipendenti del calcio. L'aumento della concentrazione intracellulare di calcio, dovuta anche al suo rilascio nel citoplasma dal reticolo endoplasmatico, induce la fusione delle vescicole contenenti l'insulina con la membrana plasmatica nel processo di esocitosi della molecola. In aggiunta, è stimolata la trascrizione del gene che codifica per l'insulina e la conseguente traduzione dell'mRNA: l'insulina, oltre che essere riversata all'esterno, viene ulteriormente sintetizzata [7].

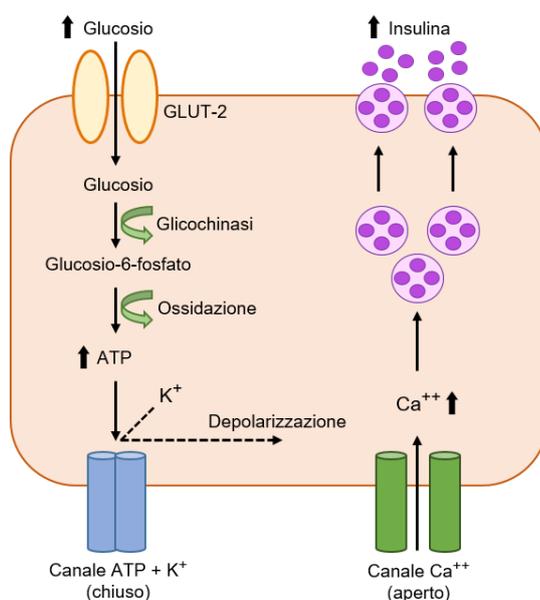


Figura 1.2 – Meccanismi cellulari alla base della secrezione di insulina, adattata da [7].

La secrezione dell'insulina è dipendente, oltre che dalle fluttuazioni di  $Ca^{2+}$  extracellulare, da alcuni ormoni prodotti dall'intestino a seguito dell'ingestione dei nutrienti: il *Glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) e il *Glucose-like peptide-1* (GLP-1). La presenza di tali ormoni intestinali è responsabile del cosiddetto 'effetto incretina', fenomeno per il quale l'assunzione di glucosio per via orale suscita una risposta insulinica maggiore rispetto a quella che si avrebbe tramite assunzione per via endovenosa. Si stima che la secrezione insulinica sia determinata per il 60% dal GIP e dal GLP-1.

La scoperta del GLP-1 come prodotto del gene del proglucagone risale agli anni Ottanta. Il GLP-1 esercita effetti diretti sulle cellule delle isole di Langerhans, influenzando la secrezione sia delle cellule  $\beta$  sia di quelle  $\alpha$  e  $\delta$ . Tra i suoi effetti più significativi c'è la promozione della secrezione insulinica. Tuttavia, questa promozione dipende dalla presenza di glucosio e viene

completamente interrotta in condizioni di concentrazioni di glucosio inferiori a quelle normali. Il GLP-1 regola anche la secrezione di glucagone, sopprimendola; ciò avviene in parte attraverso un effetto diretto sulle cellule  $\alpha$  e in parte stimolando la secrezione di somatostatina, che a sua volta inibisce la secrezione di glucagone [10].

Il ruolo del glucagone, rilasciato in condizioni di ipoglicemia dalle cellule  $\alpha$  delle isole di Langherans, è diametralmente opposto a quello dell'insulina. L'ormone determina infatti un aumento dei livelli glicemici e una diminuzione del glicogeno epatico. Svolge inoltre un'azione inibitoria verso la sintesi di proteine e trigliceridi, in antagonismo con l'insulina, la quale invece stimola tali processi [7].

Il fegato svolge una funzione cruciale nel determinare i livelli circolanti di insulina. Una significativa frazione (circa la metà) dell'insulina, una volta prodotta dalle cellule  $\beta$  e immessa nella vena porta addominale, viene estratta dagli epatociti prima di raggiungere la circolazione extraepatica. Questa capacità dell'organo di smaltire l'insulina prende il nome di *clearance* ed è un fenomeno di cui è necessario tenere conto per derivare una visione complessiva della salute del sistema regolatore del glucosio. Per quanto quella dovuta al fegato sia la più rilevante, la *clearance* insulinica ha anche una componente extraepatica, consistente nell'eliminazione dell'insulina da parte degli altri tessuti [11].

I valori di glicemia dell'individuo sono un importante parametro di controllo dello stato di salute dell'organismo. La glicemia rilevata a digiuno per un soggetto sano assume valori tra i 80 e i 90 mg/dl. Valori molto superiori a quelli standard attestano condizioni patologiche [7].

Sono numerose le patologie che interessano il sistema di regolazione della glicemia e gli ormoni che esso coinvolge, ma la più nota e discussa è certamente il diabete mellito. Si tratta di un disturbo metabolico caratterizzato da iperglicemia e ridotta tolleranza al glucosio come conseguenza di alterazioni della normale risposta insulinica, azione insulinica o di entrambe [12]. Si distinguono due principali forme di diabete mellito:

- diabete di tipo 1 o insulino-dipendente, una malattia autoimmune che si manifesta prevalentemente in età infantile;
- diabete di tipo 2 o non insulino-dipendente, la forma più comune caratterizzata da insulino-resistenza e nel cui sviluppo, seppur si riconosca una predisposizione genetica, lo stile di vita dell'individuo gioca un ruolo determinante.

Si parla invece di stato di prediabete quando i livelli di glucosio nel sangue sono superiori alla norma, ma non ancora tali da definire la condizione di diabete conclamato.

### **1.3 Obiettivo e contenuti della tesi**

La tesi ha lo scopo di presentare il modello matematico, cosiddetto “minimo” che descrive la cinetica e al secrezione di insulina e C-peptide a seguito di un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) e vederne l’applicazione a dati reali. Sono utilizzati dati provenienti da un database di pazienti obesi prediabetici sottoposti a terapie dietistiche in previsione di un intervento di chirurgia bariatrica.

Il secondo capitolo fornisce una caratterizzazione dei soggetti coinvolti e approfondisce il protocollo sperimentale adottato. Sono in questa sede riportati i dati a disposizione.

Il capitolo terzo, riguardante i metodi, si apre con un’introduzione alla modellistica compartimentale, chiarendone le assunzioni di base e fornendo alcune definizioni fondamentali. Successivamente viene trattato nel dettaglio il Modello Minimo Orale di C-peptide e Insulina, utilizzato per la stima degli indici metabolici a partire dai dati. Si prosegue con i metodi di stima parametrica a cui viene fatto ricorso e con la descrizione delle metodologie utilizzate per la selezione fra cinque possibili versioni del modello, in cui sono stati impiegati differenti metodi di stima dei parametri . Il capitolo termina presentando i test effettuati per l’analisi statistica.

Il quarto capitolo mostra un confronto fra le previsioni e i parametri stimati dei cinque modelli. Scelto il modello ottimale, sono mostrati i risultati dei test statistici relativi a quest’ultimo.

Il capitolo finale è dedicato alla discussione dei risultati e alle considerazioni conclusive.

## CAPITOLO 2

### Soggetti e protocollo sperimentale

#### 2.1 Soggetti

Il presente elaborato prende in esame i dati raccolti dallo studio dal titolo “*Metabolic effects of a low carbohydrate versus energy-matched standard diet in morbidly obese individuals with prediabetes (CaPrO)*” al fine di valutare, utilizzando opportuni modelli matematici, l’impatto di due diete di differente composizione per pazienti prediabetici che saranno sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica. La tesi che lo studio si prepone di validare è che fra le due diete, aventi equivalente apporto energetico, quella povera di carboidrati permetta una maggiore riduzione del grasso epatico. In aggiunta, tra le finalità dello studio vi è il valutare l’impatto della dieta sulle misure antropometriche, quali le dimensioni del fegato e la secrezione e sensibilità insulinica.

I 20 soggetti coinvolti, di cui 10 uomini e 10 donne, sono stati scelti nel rispetto dei criteri di inclusione riportati di seguito:

- individui di sesso maschile e femminile di età superiore ai 18 anni;
- individui obesi aventi indice di massa corporea BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> in lista per interventi di chirurgia bariatrica;
- individui pre-diabetici secondo il criterio dell’American Diabetes Association (ADA);
- individui in grado di fornire il consenso informato e l’adesione alle procedure dello studio.

	Dieta standard	Dieta povera di carboidrati
<b>Età (anni)</b>	49 ± 11,24	48,8 ± 12,94
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	42,7 ± 6,44	43,08 ± 7,13
<b>Peso (kg)</b>	120,5 ± 25,31	120,69 ± 21,54
<b>Altezza (m)</b>	1,67 ± 0,065	1,674 ± 0,083
<b>Massa grassa (%)</b>	47,92 ± 4,5	47,65 ± 4,27
<b>Massa grassa (kg)</b>	57,95 ± 14,14	57,61 ± 12,32
<b>Massa magra (kg)</b>	59,25 ± 13,17	60,08 ± 11,71

Tabella 2 – Dati antropometrici e demografici dei soggetti riportati come media ± deviazione standard.

## 2.1 Protocollo sperimentale

Sono ora presentate le differenti fasi in cui lo studio si è svolto e le metodologie adottate.

Durante la visita di screening (V1), i soggetti hanno fornito il consenso alle procedure e presentato la propria storia clinica. Oltre a ciò, è stata svolta un'esaminazione fisica dei soggetti per valutarne l'idoneità allo studio. È stata necessaria una seconda visita (V2) per ricavare una valutazione metabolica di base. Tramite risonanza magnetica sono stati caratterizzati il contenuto lipidico epatico, le dimensioni del fegato e il tessuto adiposo viscerale. Sono stati svolti una misurazione della composizione corporea totale e un campionamento a digiuno, oltre che una raccolta di campioni fecali e un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT), che sarà approfondito a nel prossimo paragrafo. Sono state fornite ai soggetti le istruzioni sulla dieta da seguire, scelta per il paziente in modo randomico fra la dieta standard e la dieta povera di carboidrati. Una terza visita (V3) è occorsa a seguito dell'intervento dietetico. Sono state nuovamente effettuate le valutazioni metaboliche svolte nella visita precedente. Dopo due settimane dall'intervento chirurgico, una visita di chiusura (V4) ha permesso di valutare eventuali complicanze ed eventi avversi. A 12 mesi dall'intervento, è stata effettuata una visita facoltativa (V5) per il campionamento di sangue post-chirurgia.

Il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*) è un test clinico consistente nella somministrazione per via orale di una dose di glucosio e nella successiva misurazione delle concentrazioni di glucosio, insulina e C-peptide su campioni di sangue collezionati a tempi diversi. Per quanto riguarda lo studio analizzato, ai soggetti sono stati prelevati 9 campioni di sangue nell'arco di 195 minuti (a -15, 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 minuti, con 0 istante in cui è iniziata l'ingestione del glucosio). I dati rilevati sono riportati in tabelle in cui ad ogni colonna corrisponde un diverso soggetto e ad ogni riga corrisponde un determinato istante di tempo. Complessivamente, per tutti e 20 i soggetti, è possibile valutare l'evoluzione delle tre concentrazioni ad ogni istante di campionamento. Poiché l'OGTT è stato eseguito in due occasioni, ossia nella visita effettuata prima della dieta (V2) e in quella effettuata una volta conclusa (V3), si hanno globalmente a disposizione due tabelle di dati da confrontare per ogni parametro misurato (pre- e post-trattamento dietetico). Ciò permette di valutare in prima analisi l'impatto della dieta sulla sensibilità insulinica dei diversi soggetti.

I dati raccolti a seguito dell'OGTT nelle due visite pre- e post-trattamento dietetico (V2 e V3) sono le concentrazioni plasmatiche di glucosio, insulina, C-peptide, GLP-1 e lattato dei 20 soggetti. Vengono di seguito riportati i grafici relativi alle concentrazioni di interesse (glucosio,

insulina e C-peptide), distinguendo il gruppo dei soggetti sottoposti alla dieta standard dal gruppo dei soggetti sottoposti alla dieta povera di carboidrati (Figura 2.1).

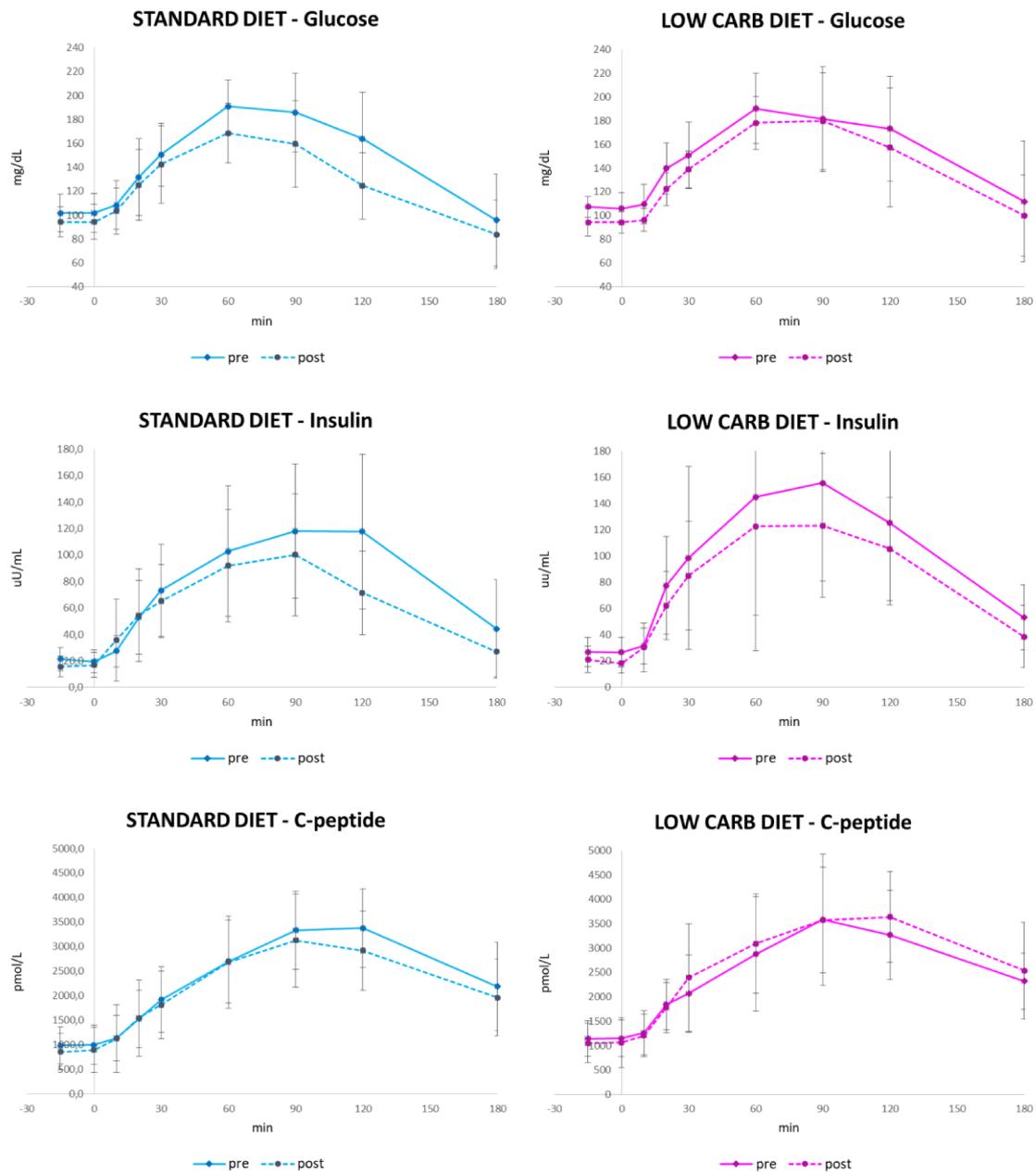


Figura 2.1 – Pannelli superiori: concentrazioni plasmatiche medie di glucosio pre-trattamento (linea continua) e post-trattamento (linea tratteggiata) per soggetti sottoposti a dieta standard (linea azzurra) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (linea rosa). Pannelli intermedi: concentrazioni plasmatiche medie di insulina pre-trattamento (linea continua) e post-trattamento (linea tratteggiata) per soggetti sottoposti a dieta standard (linea azzurra) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (linea rosa). Pannelli inferiori: concentrazioni plasmatiche medie di C-peptide pre-trattamento (linea continua) e post-trattamento (linea tratteggiata) per soggetti sottoposti a dieta standard (linea azzurra) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (linea rosa). Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

## CAPITOLO 3

### Metodi

#### 3.1 Modellistica compartimentale

I modelli compartimentali sono uno dei principali strumenti della matematica per la descrizione della cinetica di sostanze all'interno dell'organismo. La loro applicazione è divenuta sempre più preponderante nei più diversi ambiti, dall'economia all'epidemiologia, dalla farmacocinetica alle scienze sociali. La loro importanza risulta evidente nel campo della fisiologia, in cui sono utilizzati per la descrizione delle complesse dinamiche che regolano le produzioni delle molecole fondamentali per il nostro organismo e la loro interazione con gli organi e i distretti corporei. Ne consegue che i modelli compartimentali, se ben caratterizzati, sono un importante strumento per trarre dai dati raccolti preziose informazioni relative allo stato di salute dell'organismo. Tipicamente i modelli compartimentali, specie quelli impiegati in fisiologia, si basano su considerazioni di bilancio di massa.

Un modello compartimentale tratta la descrizione di un sistema, ossia una regione finita di universo, suddivisa in una o più porzioni distinte, che prendono il nome di compartimenti. Un compartimento è definito come la quantità di materiale che si comporta dal punto di vista cinetico come omogeneo e 'ben miscelato' (*well-mixed*). Il concetto di cineticamente omogeneo rimanda all'ipotesi che la probabilità di abbandonare il compartimento sia la stessa per ogni particella in esso contenuta, mentre con il termine 'ben miscelato' si intende affermare che più campioni prelevati allo stesso istante restituiscano lo stesso valore di concentrazione del componente nel compartimento di interesse. I compartimenti di un sistema sono in relazione gli uni con gli altri attraverso interconnessioni, rappresentanti flussi di materiale, siano essi trasporti da una posizione a un'altra o trasformazioni chimiche. I flussi possono essere controllati da uno dei due compartimenti interconnessi, da entrambi o da altri compartimenti del sistema. I compartimenti si possono distinguere in accessibili e non accessibili, a seconda se sia possibile o meno effettuare la misura della sostanza in esso contenuta. Spesso tale misura corrisponde alla concentrazione della specie nel compartimento, avente un proprio volume. Le equazioni che caratterizzano in modello sono quelle di bilancio di massa. Prendendo come riferimento il compartimento  $i$ -esimo di un modello di  $n$  compartimenti, nel caso più generico si potrà scrivere:

$$\begin{cases} \dot{Q}_i(t) = \sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ij}(t) - \sum_{j=1, j \neq i}^n F_{ji}(t) - F_{0i}(t) + P_i(t) + U_i(t) \\ Q_i(0) = Q_{i0} \end{cases} \quad (3.1)$$

Si distinguono due tipi di materia entrante nel compartimento: esogena  $U_i$  ed endogena  $P_i$ ; con  $Q_{i0}$  si indica la massa del compartimento all'istante iniziale;  $F_{ij}$  e  $F_{ji}$  sono i flussi di materia tra i due compartimenti mentre  $F_{0i}$  è il flusso di materia uscente dal sistema in modo irreversibile. Il generico flusso  $F_{ij}$  può essere descritto come segue:

$$F_{ij} = k_{ij}[Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)] Q_j(t) \quad (3.2)$$

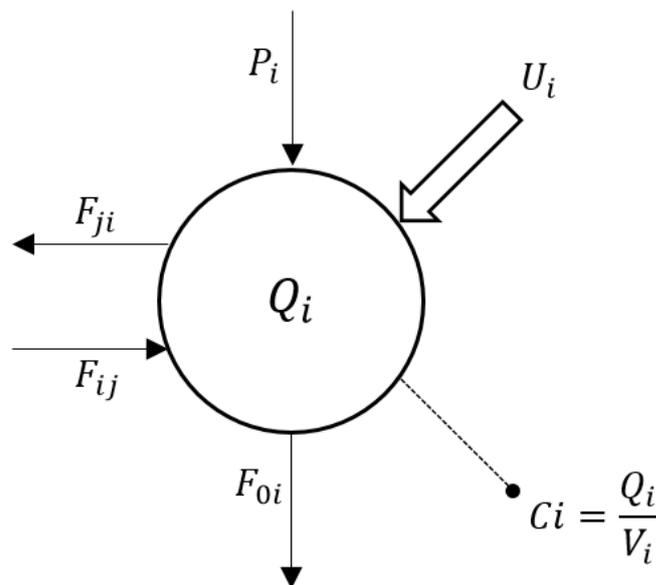
dove  $k_{ij}[Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)]$  prende il nome di coefficiente di trasferimento frazionario ed è sempre definito positivo o al massimo nullo. Similmente può essere descritto il flusso di materia endogena  $P_i$ .

Definiamo la misura effettuata, assunto il compartimento come accessibile, attraverso la formula:

$$C_i = \frac{Q_i}{V_i} \quad (3.3)$$

dove  $Q_i$  è la massa di materia misurata e  $V_i$  è il volume del compartimento.

La seguente rappresentazione grafica aiuta a comprendere meglio le direzioni dei flussi di materia:



*Figura 3.1 – Rappresentazione di un generico compartimento i-esimo di un modello compartimentale*

### 3.2 Modello minimo orale

Il Modello Minimo Orale (*Oral Minimal Model*) è un modello matematico che consente la stima della sensibilità insulinica, della responsività delle cellule  $\beta$  delle isole di Langherhans del pancreas e dell'estrazione epatica dell'insulina da un *mixed meal tolerance test* (MTT) o un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Il modello, descritto da Cobelli et al. nel 2014, condensa in sé tre modelli minimi: il Modello Minimo Orale del Glucosio, il Modello Minimo Orale del C-peptide e il Modello Minimo Orale dell'Insulina [13].

Il Modello Minimo Orale permette di valutare l'azione insulinica, la secrezione e la cinetica di C-peptide ed insulina, oltre che l'estrazione dell'insulina da parte del fegato.

Il modello nasce dall'esigenza di stimare indici metabolici accurati a partire da dati ottenuti tramite somministrazione orale di glucosio. Non si rende più necessario, dunque, effettuare un test di tolleranza al glucosio endovenoso (IVGTT) per ricavare i medesimi indici, ma è possibile eseguire un test meno invasivo e di più semplice realizzazione, quale l'OGTT o il MTT.

In questa tesi si farà uso del modello Minimo Orale del C-peptide e dell'Insulina.

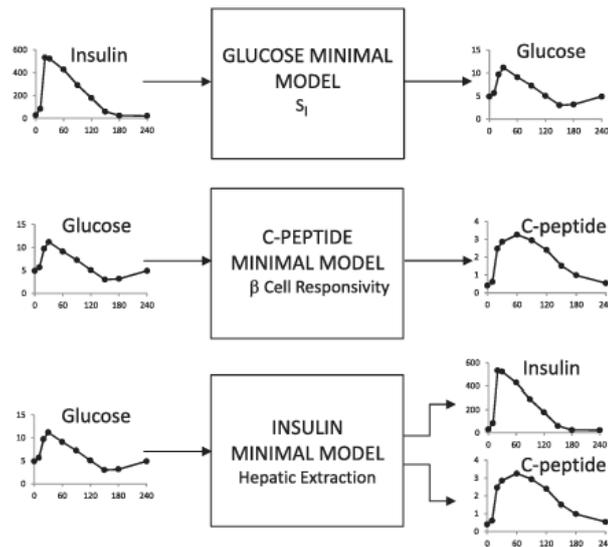


Figura 3.2 – Analisi delle partizioni del sistema che permette di stimare separatamente  $S_1$ , la responsività delle cellule beta e l'estrazione epatica, adattata da [13].

Il Modello Minimo Orale del C-peptide descrive la cinetica del C-peptide, la cui importanza nella determinazione della secrezione insulinica è già stata discussa. Si tratta di un modello bicompartimentale, proposto in origine da Eaton et al. nel 1980, come mostrato in figura:



$$\Phi_s = \beta \quad (3.5)$$

La sensibilità o responsività dinamica è invece definita come la quantità di insulina rilasciata come risposta alle variazioni positive della concentrazione di glucosio. Il significato fisiologico di  $\Phi_d$  è in relazione al fenomeno dell'esocitosi dell'insulina da parte delle vescicole secretorie della membrana.

$$\Phi_d = \frac{\int_{G_b}^{G_{max}} k(G)dG}{G_{max} - G_b} \quad (3.6)$$

L'indice globale della sensibilità delle  $\beta$ -cellule al glucosio si definisce come segue:

$$\Phi = \frac{\int_0^{\infty} SR(t)dt}{\int_0^{\infty} [G(t) - h]dt} = \Phi_s + \frac{\Phi_d \cdot (G_{max} - G_b)}{\int_0^{\infty} [G(t) - h]dt} \quad (3.7)$$

L'accoppiamento del Modello Minimo Orale del C-peptide con il Modello Minimo Orale dell'Insulina permette la stima dell'estrazione epatica dell'insulina. Per determinare l'evoluzione temporale dell'estrazione epatica dell'insulina  $HE$  si fa ricorso alla secrezione pancreatica  $ISR$  valutata tramite il modello del C-peptide e al tasso di somministrazione post-epatico di insulina  $IDR$ .

$$HE(t) = \frac{ISR(t) - IDR(t)}{ISR(t)} = 1 - \frac{IDR(t)}{ISR(t)} \quad (3.8)$$

Denominando  $T$  la durata dell'esperimento, è possibile ricavare un unico indice che quantifica l'entità dell'estrazione:

$$HE = \frac{\int_0^T ISR(t) - \int_0^T IDR(t)}{\int_0^T ISR(t)} = 1 - \frac{\int_0^T IDR(t)}{\int_0^T ISR(t)} \quad (3.9)$$

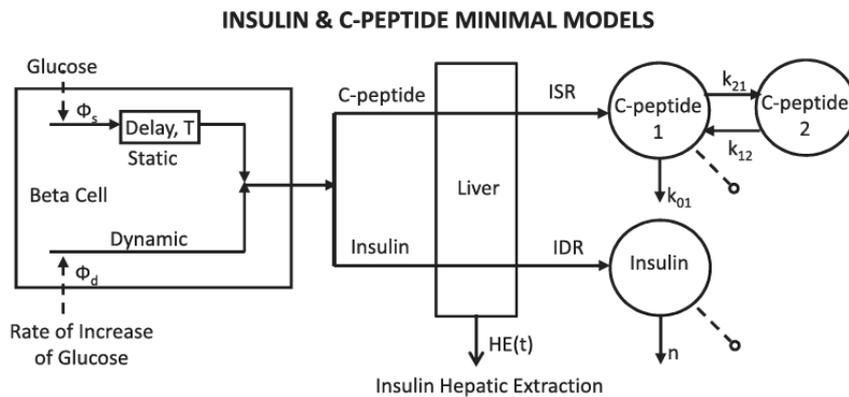


Figura 3.4 – Modelli Minimi dell'Insulina e del C-peptide per la stima dell'estrazione epatica di insulina, adattata da [13].

### 3.3 Stima parametrica

L'identificazione del modello, una volta nota la sua struttura, prevede la determinazione dei valori numerici dei suoi parametri [14]. Ciò è possibile grazie alla realizzazione di esperimenti input-output, ovvero sfruttando la disponibilità di segnali di misura della risposta di un sistema in seguito a sue perturbazioni con un ingresso noto. Nel caso di un modello ideale, e dunque privo di errore, vale la relazione che esprime l'uguaglianza tra il segnale misurato  $y(t)$  e la predizione del modello  $g(t, \mathbf{p})$ :

$$y(t) = g(t, \mathbf{p}) \quad (3.10)$$

in cui  $\mathbf{p}$  è il vettore degli  $M$  parametri:

$$\mathbf{p} = [p_1, p_2, \dots, p_M]^T \quad (3.11)$$

Il segnale misurato è a tempo discreto dal momento che ne si conoscono solamente i valori in corrispondenza dei tempi in cui sono state effettuate le misurazioni. In tutta generalità, si considerino  $N$  campioni disponibili, rilevati ai tempi  $\{t_1, t_2, \dots, t_N\}$ . In aggiunta, tali campioni sono affetti da errori ed artefatti, che ne alterano il valore rispetto al segnale reale. Si deve dunque definire il dato della  $k$ -esima misura  $z_k$  come il risultato dell'addizione al segnale reale  $y(t_k)$  in tale istante di un errore  $v_k$ :

$$z_k = y(t_k) + v_k = g(t_k, \mathbf{p}) + v_k \quad (3.12)$$

L'errore  $v_k$  è sconosciuto, ma modellabile solitamente come una variabile aleatoria con media nulla, escludendo dunque la possibilità di errori sistematici. Oltre a ciò, spesso si assume che gli errori siano indipendenti e che la varianza sia nota. Si riassumono come segue le assunzioni sull'errore:

$$E[v_i] = 0 \quad (3.13)$$

$$Cov[v_i, v_j] = 0 \quad \text{per } i \neq j \quad (3.14)$$

$$Var[v_i] = \sigma_i^2 \quad (3.15)$$

Si può inoltre considerare come misura standardizzata dell'errore il coefficiente di variazione:

$$CV[v_i] = \frac{SD[v_i]}{z_i} = \frac{\sqrt{\sigma_i^2}}{z_i} \quad (3.16)$$

In forma matriciale, l'equazione (3.12) si riscrive come:

$$\mathbf{z} = \mathbf{y} + \mathbf{v} = \mathbf{G}(\mathbf{p}) + \mathbf{v} \quad (3.17)$$

dove:

$$\mathbf{z} = [z_1, z_2, \dots, z_N]^T \quad (3.18)$$

$$\mathbf{G}(\mathbf{p}) = [G(t_1, \mathbf{p}), G(t_2, \mathbf{p}), \dots, G(t_N, \mathbf{p})]^T \quad (3.19)$$

$$\mathbf{v} = [v_1, v_2, \dots, v_N]^T \quad (3.20)$$

Si definisce la matrice di covarianza dell'errore  $\mathbf{v}$ :

$$\Sigma_v = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & \dots & 0 \\ 0 & \dots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \sigma_N^2 \end{bmatrix} = \sigma^2 \mathbf{B} \quad (3.21)$$

in cui la matrice  $\mathbf{B}$  di dimensione  $N$  e  $\sigma^2$  un parametro scalare opportuno. Nel caso in cui la deviazione standard sia costante,  $\mathbf{B}$  è una matrice identità e  $\sigma$  corrisponde alla deviazione standard. Se invece è costante il coefficiente di variazione,  $\mathbf{B} = \text{diag}(z_1, z_2, \dots, z_N)$  e  $\sigma$  è pari al coefficiente di variazione.

Si annoverano in letteratura molteplici metodi per adempiere al compito di stima parametrica, tra i quali si ricordano il metodo dei minimi quadrati ponderati, tecniche di stima Bayesiana e il metodo della massima verosimiglianza. Dal momento che i modelli presentati sono non lineari nei parametri, l'approccio che si adotta per la stima parametrica è quello dei minimi quadrati ponderati non lineari. Si tratta di una funzione di regressione che permette di ottenere una soluzione solamente approssimata dei parametri attraverso il metodo iterativo di Gauss-Newton.

Il metodo dei minimi quadrati ponderati consiste nel determinare il vettore  $\mathbf{p}$  che permette di minimizzare la somma ponderata dei quadrati dei residui. Si definisce residuo  $i$ -esimo la differenza tra il dato all'istante  $t_i$  e la predizione del modello per lo stesso istante:

$$r_i = z(t_i) - y(t_i) \quad (3.22)$$

Il peso corrispondente a tale residuo, invece, si può calcolare come l'inverso della varianza dell'errore associato all' $i$ -esima misurazione, se essa è nota:

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2} \quad (3.23)$$

La funzione che si intende minimizzare è nota come funzione costo o funzione obiettivo e si denota come  $J(\mathbf{p})$ .

$$J(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N w_i \cdot r_i^2 \quad (3.24)$$

Per un modello non lineare nei parametri, nell'equazione (3.17)  $\mathbf{G}(\mathbf{p})$  è una funzione non lineare di  $\mathbf{p}$ . La funzione obiettivo può essere espressa come segue:

$$J(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma_i^2} \cdot r_i^2 = \mathbf{r}^T \Sigma_v^{-1} \mathbf{r} = (\mathbf{z} - \mathbf{G}(\mathbf{p}))^T \Sigma_v^{-1} (\mathbf{z} - \mathbf{G}(\mathbf{p})) \quad (3.25)$$

Il valore ottimale di  $\mathbf{p}$  che è possibile stimare con il metodo dei minimi quadrati ponderati non lineari è dunque:

$$\hat{\mathbf{p}}_{NLWLS} = \underset{\mathbf{p}}{\operatorname{argmin}} (\mathbf{z} - \mathbf{G}(\mathbf{p}))^T \Sigma_v^{-1} (\mathbf{z} - \mathbf{G}(\mathbf{p})) \quad (3.26)$$

Dal momento che l'espressione non ha una soluzione analitica, si deve ricorrere, come anticipato, ad un approccio iterativo, che si serve della linearizzazione del modello tramite espansioni in serie di Taylor intorno a valori sempre più accurati di  $\hat{\mathbf{p}}$ . Ad ogni iterazione, il modello linearizzato possiede una soluzione analiticamente determinabile, che è la seguente:

$$\Delta \hat{\mathbf{p}} = (\mathbf{S}^T \mathbf{B}^{-1} \mathbf{S})^{-1} \mathbf{S}^T \mathbf{B}^{-1} \Delta \mathbf{z} \quad (3.27)$$

dove  $\mathbf{S}$  è la matrice di sensibilità definita come:

$$S_{ij} = \frac{\partial g(t_i, \mathbf{p})}{\partial p_j} \Big|_{\mathbf{p}=\hat{\mathbf{p}}^{(k)}} \quad (3.28)$$

Risolvendo, si ricava il valore  $\Delta \hat{\mathbf{p}}$  da sommare al punto intorno al quale è stata effettuata la linearizzazione  $\hat{\mathbf{p}}^{(k)}$  per ottenere il successivo punto per la linearizzazione  $\hat{\mathbf{p}}^{(k+1)}$ . Il procedimento si ripete fino a quando la funzione costo cessa di avere variazioni significative, momento in cui si assume che il vettore  $\hat{\mathbf{p}}$  determinato sia una buona approssimazione di quello ottimale.

Sussiste tuttavia il rischio di essere in presenza di un minimo locale, anziché di uno globale. Quando ciò si verifica, il modello stimato non si adatta bene ai dati ottenuti e dunque non è adeguato. Per evitare che questo accada, è necessario innanzitutto definire correttamente il punto di partenza  $\hat{\mathbf{p}}^{(0)}$ . In secondo luogo, risulta fondamentale valutare la qualità dei risultati dell'identificazione tramite l'analisi dei residui e la precisione delle stime. Un metodo efficace consiste nella visualizzazione dei residui pesati. Si definisce il residuo pesato  $i$ -esimo come:

$$wr_i = \frac{r_i}{\sigma_i^2} \quad (3.29)$$

I residui pesati ottenuti dovrebbero essere per la maggior parte scorrelati e la loro ampiezza dovrebbe giacere prevalentemente nell'intervallo  $[-1, +1]$ .

Un ulteriore criterio è la precisione dei parametri stimati. Si assume come errore delle stime  $\tilde{p}$  la differenza fra il vettore dei parametri veri  $\mathbf{p}$  e il vettore dei parametri stimati  $\hat{\mathbf{p}}$ :

$$\tilde{p} = \mathbf{p} - \hat{\mathbf{p}} \quad (3.30)$$

Si determina la matrice di covarianza dell'errore delle stime, che quantifica la variabilità dell'errore delle stime.

$$\Sigma_{\tilde{p}} = Cov(\tilde{p}) = E[\tilde{p}\tilde{p}^T] \cong (\mathbf{S}^T \Sigma_v^{-1} \mathbf{S})^{-1} \quad (3.31)$$

La relazione evidenzia la propagazione dell'errore sui dati al vettore dei parametri: maggiore è l'imprecisione sui dati, più imprecisi saranno i parametri stimati. Ciascun parametro viene accompagnato dalla deviazione standard o dal coefficiente di variazione.

$$SD(\hat{p}_i) = \sqrt{Var(\hat{p}_i)} \quad (3.32)$$

$$CV(\hat{p}_i) = 100 \cdot \frac{SD(\hat{p}_i)}{\hat{p}_i} \quad (3.33)$$

### 3.4 Selezione del modello

Sono stati stimati i parametri della secrezione del C-peptide ( $K$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ), mentre i parametri della cinetica del C-peptide ( $k_{01}$ ,  $k_{21}$  e  $k_{12}$ ) e il volume del compartimento del C-peptide  $V_c$  sono stati fissati, sfruttando l'informazione a priori dal modello di popolazione Van Cauter. A partire dai parametri del modello, sono stati poi calcolati gli indici di responsività beta-cellulare.

Al fine di ottenere il modello più performante, sono state testate cinque diverse modalità di stima dei parametri  $CL$  e  $V_i$ , rappresentanti rispettivamente la clearance insulinica e il volume del compartimento dell'insulina. Sono elencate le modalità di stima a cui si è fatto ricorso:

- Modello 1:  $CL$  e  $V_i$  fissati
- Modello 2:  $CL$  e  $V_i$  stimati con stimatore ai minimi quadrati pesati
- Modello 3:  $CL$  e  $V_i$  stimati attraverso uno stimatore Bayesiano
- Modello 4:  $CL$  stimato con stimatore ai minimi quadrati pesati e  $V_i$  fissato
- Modello 5:  $CL$  stimato attraverso uno stimatore Bayesiano e  $V_i$  fissato

La selezione del modello ottimale prevede la valutazione di tre aspetti: l'aderenza delle previsioni del modello ai dati, i coefficienti di variazione CV e il criterio di parsimonia. In primo luogo, il modello deve garantire una buona descrizione dei dati. Tale requisito può essere dedotto dall'osservazione del profilo temporale dei residui pesati. Secondariamente, è indispensabile la valutazione dei CV dei parametri stimati, che esprimono la precisione della stima. Quanto più grandi sono i CV, tanto peggio il modello sta stimando i parametri. Infine, nelle occasioni di confronto fra più modelli che presentano aderenza ai dati e CV accettabili, è necessario operare un bilancio fra le necessità di una buona aderenza ai dati e di una buona precisione. Il principio di valutazione è il criterio di parsimonia, consistente nella scelta del

modello che meglio aderisce ai dati utilizzando il minor numero di parametri. Si fa uso, in questa tesi, del Criterio d'Informazione di Akaike (AIC):

$$AIC = WRSS + 2P \quad (3.34)$$

Dove  $P$  è il numero di parametri stimati dal modello. Nella scelta del modello ottimale utilizzando il criterio di Akaike, si deve preferire il modello per il quale si ottiene il più basso valore di  $AIC$ .

### 3.5 Analisi statistica

Al fine di apprezzare differenze significative nei parametri stimati nei gruppi in esame, è stata eseguita un'analisi statistica consistente in un t-test di Student a doppia coda. Sono stati operati quattro confronti dei parametri tramite t-test:

- tra soggetti sottoposti a dieta standard e soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati nella visita iniziale pre-dieta;
- tra soggetti sottoposti a dieta standard e soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati nella visita finale post-dieta;
- tra fase pre-dieta e fase post-dieta dei soggetti sottoposti a dieta standard;
- tra fase pre-dieta e fase post-dieta dei soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati.

Per i primi due confronti si è adottata la procedura di t-test per campioni non accoppiati. Per gli ultimi due, invece, si fa ricorso al t-test per campioni accoppiati, dal momento che le stime prodotte riguardano gli stessi soggetti. Il p-value critico per stabilire se vi siano differenze statisticamente significative fra parametri dei gruppi in esame è fissato a 0,05.

## CAPITOLO 4

### Risultati

#### 4.1 Selezione del modello

Per ciascun modello, si riportano in una tabella le medie e le deviazioni standard (SD) dei parametri stimati, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti; per i parametri stimati, si riporta anche la precisione della stima, espressa come coefficiente di variazione, CV. Inoltre, sono presentati i grafici medi relativi al confronto tra la predizione di ciascun modello e le concentrazioni plasmatiche misurate di C-peptide e insulina ed i relativi residui pesati.

##### Modello 1

Il modello prevede  $CL$  e  $V_i$  fissati, sfruttando l'informazione a priori dal modello di popolazione Van Cauter. Nonostante la buona aderenza delle predizioni del modello ai dati di C-peptide, la Figura 4.1 evidenzia un'incapacità del modello a descrivere adeguatamente le concentrazioni plasmatiche di insulina. Ciò è confermato ulteriormente dal profilo temporale dei residui pesati che non rispecchia quello atteso per una sequenza di rumore bianco e gaussiano. Il modello 1 è stato di conseguenza scartato.

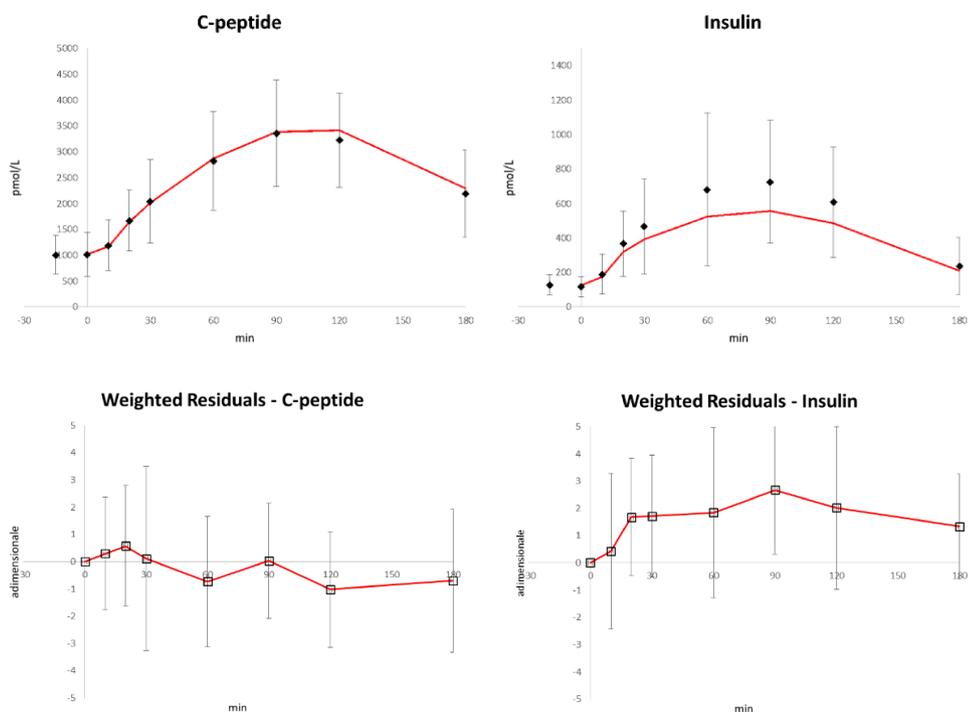


Figura 4.1 – Pannelli superiori: predizione del modello 1 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra). Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 1. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

	PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE	Dieta standard POST	Dieta povera di carboidrati POST
<b>PARAMETRI FISSI</b>	$k_{01}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,060 \pm 0,0018$	$0,060 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$	$0,061 \pm 0,0021$
	$k_{21}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$
	$k_{12}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,049 \pm 0,0007$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0006$	$0,049 \pm 0,0008$
	$V_c$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$
	$V_i$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$
	CL [L/min]	$1,91 \pm 0,20$	$1,91 \pm 0,18$	$1,91 \pm 0,20$	$1,91 \pm 0,18$
<b>PARAMETRI STIMATI</b>	K [pmol/L/min per g/dL/min]	$33,83 \pm 18,92$ (13,65 %)	$46,61 \pm 44,51$ (10,94 %)	$47,80 \pm 22,44$ (8,45 %)	$58,34 \pm 39,41$ (8,04 %)
	$\alpha$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,081 \pm 0,065$ (15,54 %)	$0,068 \pm 0,060$ (18,58 %)	$0,049 \pm 0,025$ (12,92 %)	$0,075 \pm 0,044$ (17,46 %)
	$\beta$ [pmol/L/min per mg/dL]	$2,22 \pm 0,60$ (3,78 %)	$2,70 \pm 1,55$ (6,06 %)	$2,92 \pm 1,05$ (3,96 %)	$2,72 \pm 1,36$ (3,66 %)
<b>PARAMETRI CALCOLATI</b>	$\Phi_b$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$10,63 \pm 3,76$	$11,86 \pm 4,01$	$10,23 \pm 4,97$	$11,98 \pm 4,10$
	$\Phi_d$ [ $10^{-9}$ ]	$609,45 \pm 340,8$	$839,73 \pm 801,8$	$861,04 \pm 404,20$	$1050,94 \pm 710$
	$\Phi_s$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$40,05 \pm 10,80$	$48,70 \pm 27,93$	$52,56 \pm 18,91$	$49,09 \pm 24,5$
	$\Phi_{\text{tot}}$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$18,86 \pm 4,39$	$19,80 \pm 6,51$	$19,01 \pm 5,64$	$22,16 \pm 6,41$

Tabella 4.1 – Media  $\pm$  deviazione standard (CV %) dei parametri ottenuti con il modello 1, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti.

### Modello 2

Il modello prevede la stima di  $CL$  e  $V_i$ . Per quanto l'aderenza delle predizioni del modello ai dati dell'insulina si sia rivelata migliore rispetto all'approccio precedente, come evidenziato dalla Figura 4.2, il modello è stato scartato a causa dell'inadeguatezza dei CV dei parametri stimati, decisamente elevati. Tali valori, insieme alle stime, sono riportati nella Tabella 4.2.

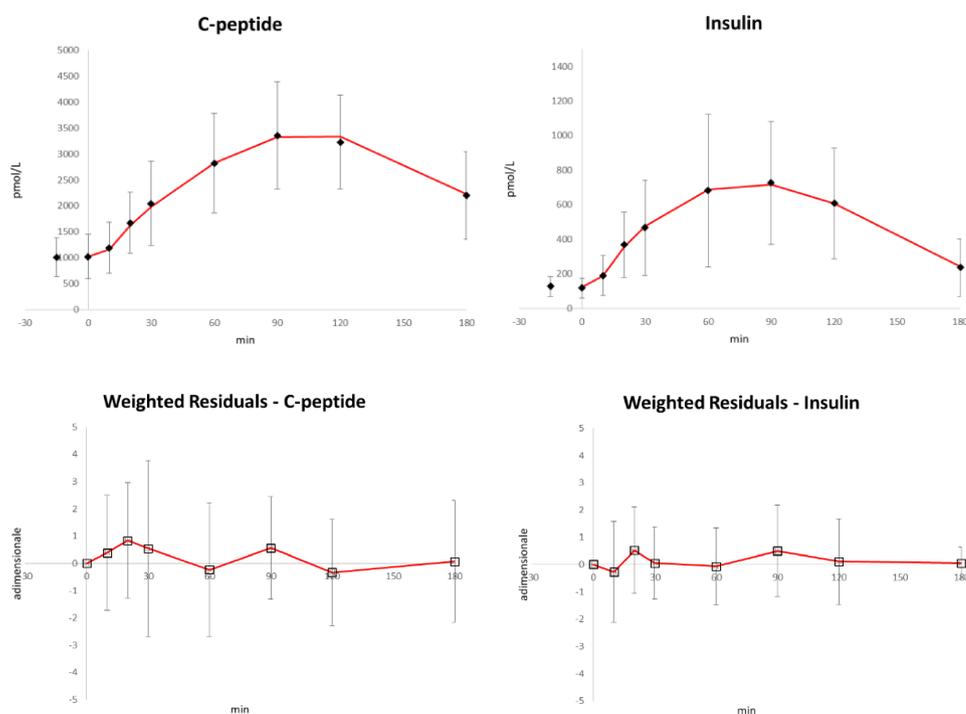


Figura 4.2 – Pannelli superiori: predizione del modello 2 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra). Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 2. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

	PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE	Dieta standard POST	Dieta povera di carboidrati POST
<b>PARAMETRI FISSI</b>	$k_{01}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,060 \pm 0,0018$	$0,060 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$	$0,061 \pm 0,0021$
	$k_{21}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$
	$k_{12}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,049 \pm 0,0007$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0006$	$0,049 \pm 0,0008$
	$V_c$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$
<b>PARAMETRI STIMATI</b>	$K$ [ $\text{pmol/L/min per g/dL/min}$ ]	$31,61 \pm 17,24$ (16,21 %)	$43,71 \pm 40,89$ (11,57 %)	$45,42 \pm 21,01$ (9,41 %)	$56,06 \pm 35,77$ (8,86 %)
	$\alpha$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,086 \pm 0,064$ (16,89 %)	$0,071 \pm 0,059$ (22,20 %)	$0,055 \pm 0,034$ (13,76 %)	$0,0074 \pm 0,042$ (18,72 %)
	$\beta$ [ $\text{pmol/L/min per mg/dL}$ ]	$2,16 \pm 0,63$ (4,20 %)	$2,56 \pm 1,41$ (8,54 %)	$2,94 \pm 1,17$ (4,58 %)	$2,63 \pm 1,28$ (4,10 %)
	$CL$ [ $\text{L/min}$ ]	$0,79 \pm 0,83$ (264283595 %)	$0,94 \pm 0,54$ (84837282 %)	$1,13 \pm 0,53$ (165294838 %)	$0,88 \pm 0,46$ (181891758 %)
	$V_i$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$10,45 \pm 5,56$ (264283606 %)	$9,61 \pm 5,16$ (84837260 %)	$8,71 \pm 5,35$ (165294856 %)	$10,41 \pm 4,71$ (181891804 %)
<b>PARAMETRI CALCOLATI</b>	$\Phi_b$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$10,63 \pm 3,78$	$11,86 \pm 4,01$	$10,23 \pm 4,97$	$11,98 \pm 4,10$
	$\Phi_d$ [ $10^{-9}$ ]	$569,51 \pm 310,62$	$787,39 \pm 736,68$	$818,19 \pm 378,49$	$1009,88 \pm 644,4$
	$\Phi_s$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$38,97 \pm 11,40$	$46,20 \pm 25,41$	$52,98 \pm 21,08$	$47,35 \pm 22,98$
	$\Phi_{\text{tot}}$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$18,42 \pm 4,44$	$19,18 \pm 6,13$	$18,84 \pm 5,57$	$21,79 \pm 6,24$

Tabella 4.2 – Media  $\pm$  deviazione standard (CV %) dei parametri ottenuti con il modello 2, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti.

### Modello 3

Il modello prevede la stima con l'utilizzo di uno stimatore Bayesiano di  $CL$  e  $V_i$ .

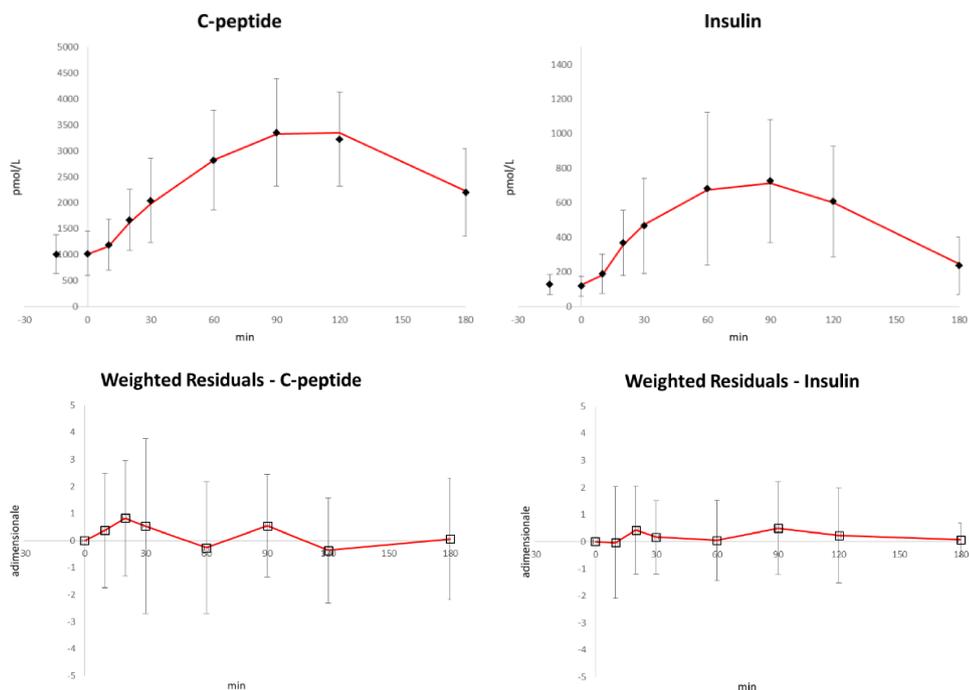


Figura 4.3 – Pannelli superiori: predizione del modello 3 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra). Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 3. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

	PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE	Dieta standard POST	Dieta povera di carboidrati POST
<b>PARAMETRI FISSI</b>	$k_{01}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,060 \pm 0,0018$	$0,060 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$	$0,061 \pm 0,0021$
	$k_{21}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$
	$k_{12}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,049 \pm 0,0007$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0006$	$0,049 \pm 0,0008$
	$V_c$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$
<b>PARAMETRI STIMATI</b>	K [ $\text{pmol/L/min per g/dL/min}$ ]	$31,86 \pm 17,46$ (15,36 %)	$43,65 \pm 41,24$ (11,46 %)	$46,14 \pm 21,89$ (9,08 %)	$56,44 \pm 38,23$ (8,36 %)
	$\alpha$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,085 \pm 0,061$ (16,62 %)	$0,071 \pm 0,059$ (20,49 %)	$0,053 \pm 0,030$ (13,63 %)	$0,075 \pm 0,042$ (17,7 %)
	$\beta$ [ $\text{pmol/L/min per mg/dL}$ ]	$2,16 \pm 0,63$ (3,88 %)	$2,56 \pm 1,42$ (7,25 %)	$2,93 \pm 1,15$ (4,12 %)	$2,63 \pm 1,27$ (3,71 %)
	CL [ $\text{L/min}$ ]	$1,24 \pm 0,60$ (34,61 %)	$1,06 \pm 0,48$ (42,04 %)	$1,31 \pm 0,57$ (33,17 %)	$1,30 \pm 0,30$ (28,58 %)
	$V_i$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$10,36 \pm 3,82$ (25,54 %)	$10,30 \pm 3,95$ (28,07 %)	$10,69 \pm 3,20$ (23,89 %)	$10,56 \pm 2,41$ (23,66 %)
<b>PARAMETRI CALCOLATI</b>	$\Phi_b$ [ $10^{-9} \text{ min}^{-1}$ ]	$10,63 \pm 3,78$	$11,86 \pm 4,01$	$10,23 \pm 4,97$	$11,98 \pm 4,10$
	$\Phi_d$ [ $10^{-9}$ ]	$573,96 \pm 314,61$	$786,42 \pm 742,99$	$831,15 \pm 394,35$	$1016,70 \pm 688,7$
	$\Phi_s$ [ $10^{-9} \text{ min}^{-1}$ ]	$50,44 \pm 11,38$	$46,20 \pm 25,58$	$52,75 \pm 20,71$	$47,34 \pm 22,95$
	$\Phi_{\text{tot}}$ [ $10^{-9} \text{ min}^{-1}$ ]	$18,43 \pm 4,43$	$19,18 \pm 6,14$	$18,86 \pm 5,62$	$21,79 \pm 6,24$

Tabella 4.3 – Media  $\pm$  deviazione standard (CV %) dei parametri ottenuti con il modello 3, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti.

#### Modello 4

Il modello prevede la stima di  $CL$  e  $V_i$  fissato, sfruttando l'informazione a priori dal modello di popolazione Van Cauter. Il modello ha descritto bene i dati, come dimostrato dalla buona aderenza delle predizioni del modello ai dati in Figura 4.4, ma la bassa precisione delle stime ne ha comportato l'esclusione.

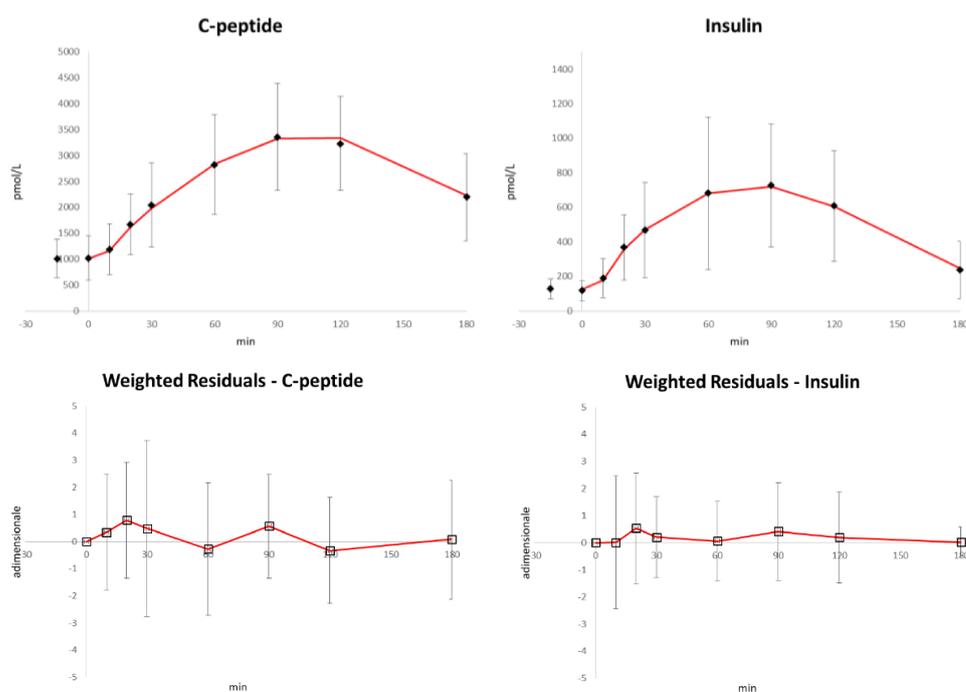


Figura 4.4 – Pannelli superiori: predizione del modello 4 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra). Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 4. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

	PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE	Dieta standard POST	Dieta povera di carboidrati POST
<b>PARAMETRI FISSI</b>	$k_{01}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,060 \pm 0,0018$	$0,060 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$	$0,061 \pm 0,0021$
	$k_{21}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$
	$k_{12}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,049 \pm 0,0007$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0006$	$0,049 \pm 0,0008$
	$V_c$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$
	$V_i$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$
<b>PARAMETRI STIMATI</b>	K [pmol/L/min per g/dL/min]	$31,88 \pm 17,46$ (16,10 %)	$43,86 \pm 41,01$ (11,59 %)	$46,92 \pm 22,77$ (9,00 %)	$57,39 \pm 40,39$ (8,30 %)
	$\alpha$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0,085 \pm 0,060$ (17,01 %)	$0,071 \pm 0,058$ (21,13 %)	$0,051 \pm 0,027$ (13,63 %)	$0,072 \pm 0,039$ (18,08 %)
	$\beta$ [pmol/L/min per mg/dL]	$2,16 \pm 0,63$ (3,91 %)	$2,56 \pm 1,41$ (7,56 %)	$2,93 \pm 1,16$ (4,19 %)	$2,62 \pm 1,27$ (3,75 %)
	CL [L/min]	$0,83 \pm 0,86$ (161,45 %)	$0,88 \pm 0,53$ (178,32 %)	$1,16 \pm 0,60$ (68,50 %)	$0,84 \pm 0,52$ (120,46 %)
<b>PARAMETRI CALCOLATI</b>	$\Phi_b$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$10,63 \pm 3,78$	$11,86 \pm 4,01$	$10,23 \pm 4,97$	$11,98 \pm 4,10$
	$\Phi_d$ [ $10^{-9}$ ]	$574,38 \pm 314,48$	$790,06 \pm 738,72$	$845,29 \pm 410,13$	$1033,83 \pm 727,7$
	$\Phi_s$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$38,94 \pm 11,44$	$46,14 \pm 25,44$	$52,82 \pm 20,94$	$47,18 \pm 22,84$
	$\Phi_{\text{tot}}$ [ $10^{-9} \text{min}^{-1}$ ]	$18,43 \pm 4,44$	$19,16 \pm 6,14$	$18,90 \pm 5,67$	$21,79 \pm 6,24$

Tabella 4.4 – Media  $\pm$  deviazione standard (CV %) dei parametri ottenuti con il modello 4, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti.

### Modello 5

Il modello prevede la stima con l'utilizzo di uno stimatore Bayesiano di  $CL$  e  $V_i$  fissato, sfruttando l'informazione a priori dal modello di popolazione Van Cauter.

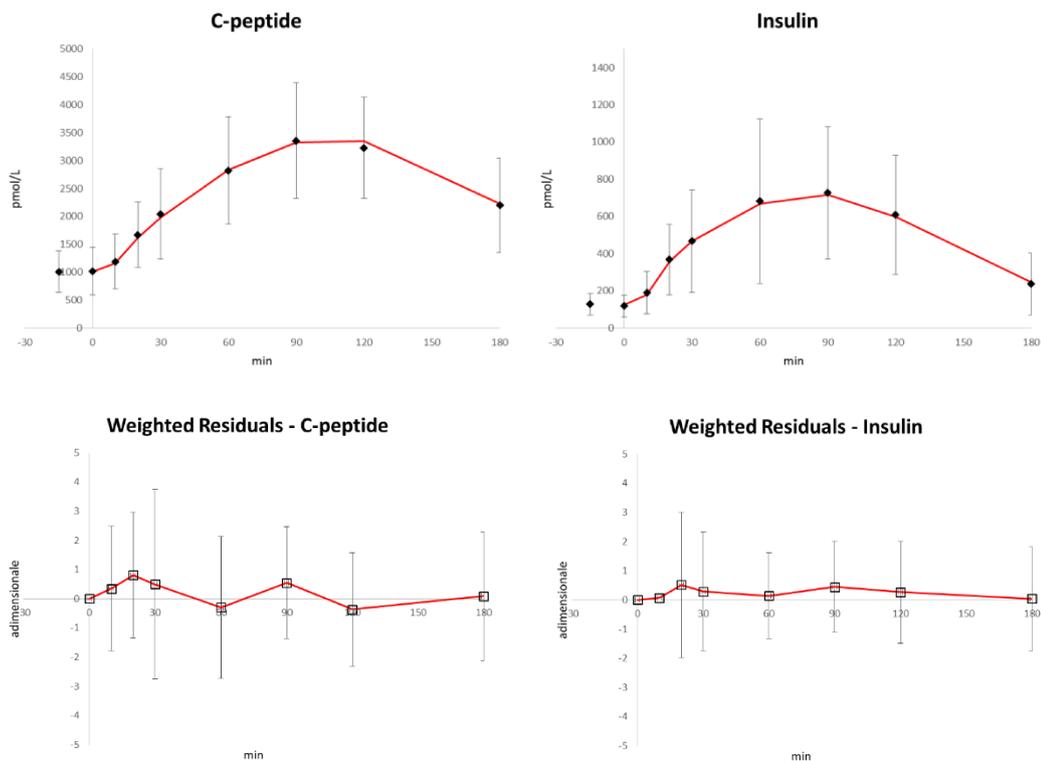


Figura 4.5 – Pannelli superiori: predizione del modello 5 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra). Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 5. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

	PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE	Dieta standard POST	Dieta povera di carboidrati POST
<b>PARAMETRI FISSI</b>	$0,060 \pm 0,0018$	$0,060 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$	$0,061 \pm 0,0021$	$0,060 \pm 0,0018$
	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$	$0,063 \pm 0,0019$	$0,063 \pm 0,0016$
	$0,049 \pm 0,0007$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0006$	$0,049 \pm 0,0008$	$0,049 \pm 0,0007$
	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$	$4,66 \pm 0,48$	$4,72 \pm 0,55$
	$V_i [\text{min}^{-1}]$	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$	$11,94 \pm 2,32$	$11,93 \pm 2,14$
<b>PARAMETRI STIMATI</b>	K [pmol/L/min per g/dL/min]	$31,80 \pm 17,64$ (15,57 %)	$43,82 \pm 41,47$ (11,55 %)	$46,89 \pm 22,72$ (8,97 %)	$57,27 \pm 40,91$ (8,33 %)
	$\alpha [\text{min}^{-1}]$	$0,085 \pm 0,060$ (16,86 %)	$0,072 \pm 0,059$ (20,54 %)	$0,051 \pm 0,027$ (13,51 %)	$0,074 \pm 0,040$ (17,94 %)
	$\beta$ [pmol/L/min per mg/dL]	$2,16 \pm 0,63$ (3,89 %)	$2,56 \pm 1,42$ (7,07 %)	$2,92 \pm 1,14$ (4,15 %)	$2,62 \pm 1,27$ (3,72 %)
	CL [L/min]	$1,29 \pm 0,65$ (31,68 %)	$1,01 \pm 0,45$ (43,44 %)	$1,30 \pm 0,58$ (32,47 %)	$1,28 \pm 0,31$ (27,56 %)
<b>PARAMETRI CALCOLATI</b>	$\Phi_b [10^{-9} \text{min}^{-1}]$	$10,63 \pm 3,78$	$11,86 \pm 4,01$	$10,23 \pm 4,97$	$11,98 \pm 4,10$
	$\Phi_d [10^{-9}]$	$572,83 \pm 317,81$	$789,46 \pm 747,02$	$844,77 \pm 409,21$	$1031,76 \pm 736,1$
	$\Phi_s [10^{-9} \text{min}^{-1}]$	$38,94 \pm 11,43$	$46,09 \pm 25,63$	$52,69 \pm 20,56$	$47,23 \pm 22,85$
	$\Phi_{\text{tot}} [10^{-9} \text{min}^{-1}]$	$18,61 \pm 4,41$	$19,81 \pm 6,23$	$19,57 \pm 5,83$	$21,91 \pm 6,24$

Tabella 4.5 – Media  $\pm$  deviazione standard (CV %) dei parametri ottenuti con il modello 5, distinti per pre- e post- ciascuno dei due trattamenti.

### Selezione

A seguito di una prima analisi, i modelli 3 e 5 sono risultati i più adeguati in quanto descrivono bene i dati e forniscono stime precise dei parametri. Si è ricorso quindi al Criterio d'Informazione di Akaike per confrontare i due modelli in maniera oggettiva e decretarne il migliore.

	MODELLO 3	MODELLO 5
Numero di parametri	5	4
WRSS	2,135	2,188
AIC	12,135	10,188

Tabella 4.6 – Confronto degli AIC tra modello 3 e modello 5.

Si può concludere che il modello ottimo è il modello 5, essendo contraddistinto da un coefficiente AIC più basso.

### 4.3 Valutazione delle diete

Selezionato il modello 5, si presentano i grafici di confronto tra le predizioni del modello e le concentrazioni di C-peptide e insulina medie nei due gruppi con differente dieta. Sono stati distinti gli andamenti nelle due fasi, pre-dieta e post-dieta. Seguono i grafici relativi ai residui pesati.

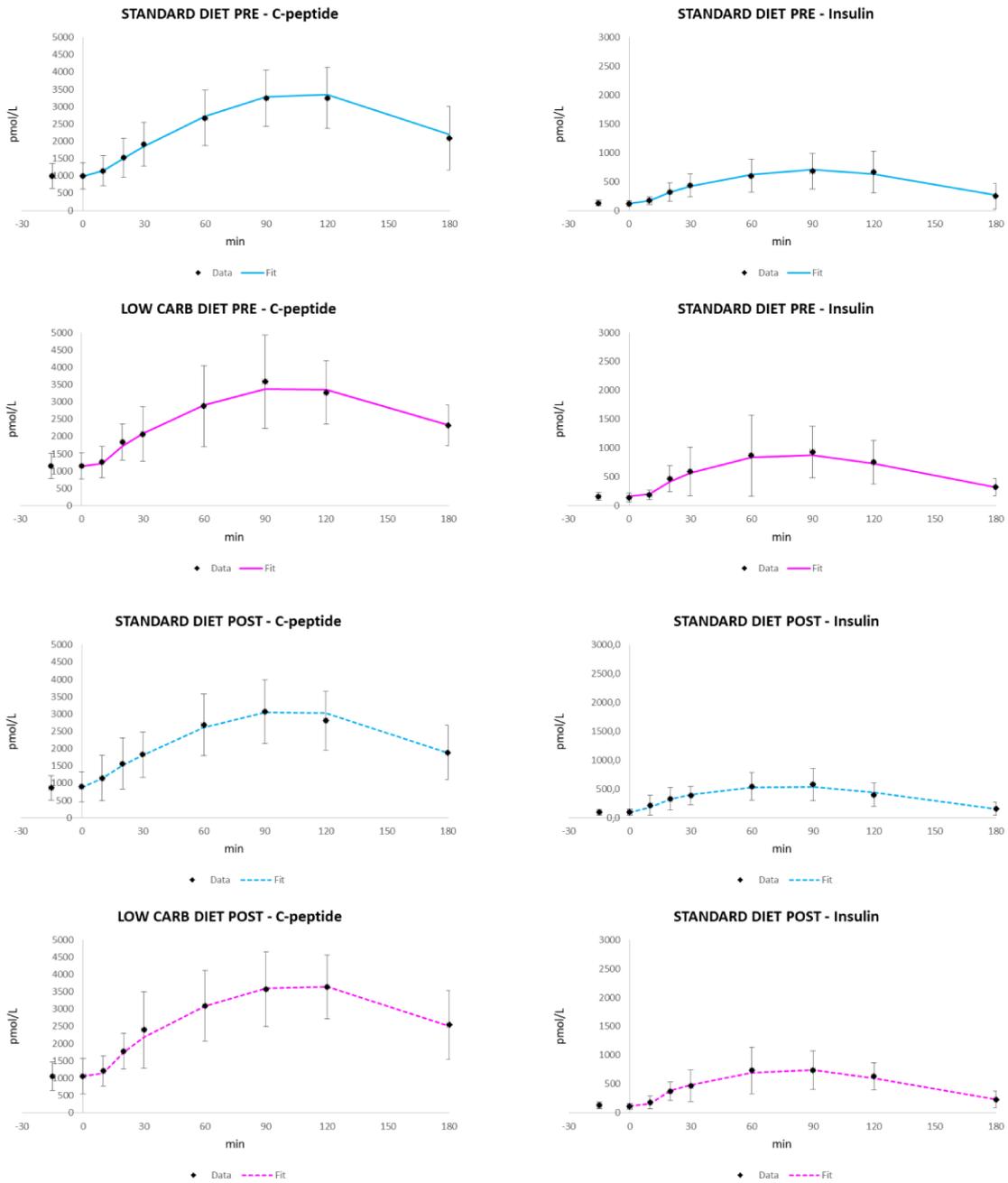


Figura 4.6 – Pannelli superiori: predizione del modello 5 (linea continua) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra) per soggetti sottoposti a dieta standard (linea azzurra) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (linea rosa) pre-trattamento. Pannelli inferiori: predizione del modello 5 (linea tratteggiata) vs dati (rombi neri) di C-peptide (sinistra) e insulina (destra) per soggetti sottoposti a dieta standard (linea azzurra) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (linea rosa) post-trattamento. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

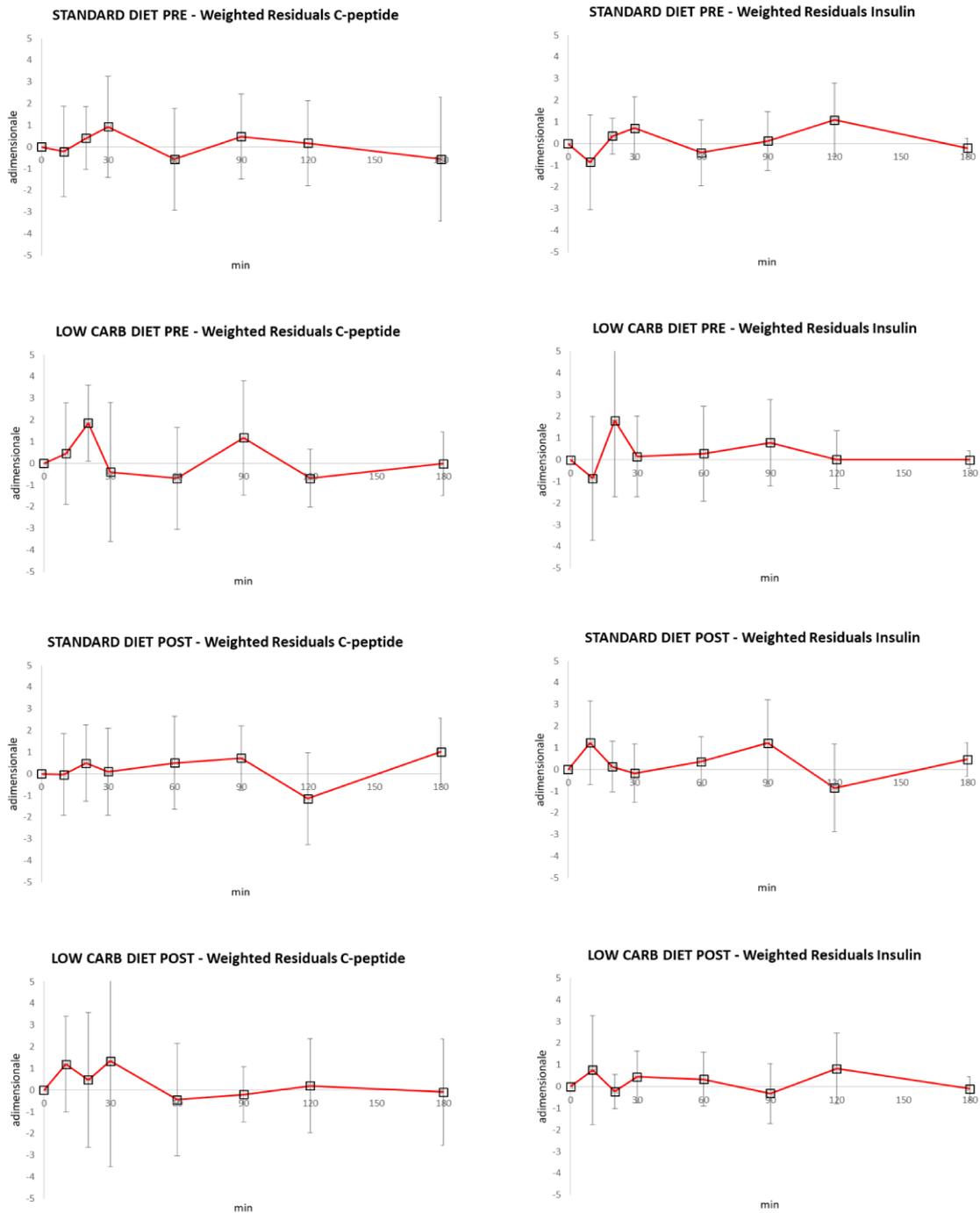


Figura 4.7 – Pannelli superiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 5 per soggetti sottoposti a dieta standard (primo e secondo pannello) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (terzo e quarto pannello) pre-trattamento. Pannelli inferiori: residui pesati relativi a C-peptide (sinistra) e insulina (destra) ottenuti con il modello 5 per soggetti sottoposti a dieta standard (primo e secondo pannello) e per soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati (terzo e quarto pannello) post-trattamento. Le barre verticali rappresentano la deviazione standard.

Sono stati effettuati dei t-test per confrontare i parametri dei gruppi sotto esame ed evidenziarne le differenze. In particolare, è stato eseguito il t-test fra soggetti sottoposti a dieta standard e soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati per la fase pre-dieta e post-dieta e, all'interno degli stessi gruppi dieta standard e dieta povera di carboidrati, confrontando i parametri della fase pre-dieta e quelli della fase post-dieta. I risultati sono riportati in tabella 4.7

T-TEST				
PARAMETRI	Dieta standard PRE	Dieta standard POST	Dieta standard PRE	Dieta povera di carboidrati PRE
	vs Dieta povera di carboidrati PRE	vs Dieta povera di carboidrati POST	vs Dieta standard POST	vs Dieta povera di carboidrati POST
K	0,451	0,492	<b>0,002</b>	<b>0,037</b>
$\alpha$	<b>0,049</b>	0,147	0,095	0,914
$\beta$	0,347	0,581	<b>0,046</b>	0,849
CL	0,283	0,934	0,968	0,174
$\Phi_b$	0,490	0,399	0,538	0,808
$\Phi_d$	0,410	0,492	<b>0,002</b>	<b>0,037</b>
$\Phi_s$	0,431	0,582	<b>0,046</b>	0,849
$\Phi_{tot}$	0,624	0,397	0,296	0,088

Tabella 4.7 – P-values ottenuti con il T-test effettuato sui parametri del modello 5.

Dalla tabella si evince che il parametro K e il corrispondente indice di responsività dinamica ( $\Phi_d$ ) sono aumentati significativamente dopo entrambe le diete, mentre il parametro  $\beta$  e il corrispondente indice di responsività statica ( $\Phi_s$ ) sono aumentati significativamente solo dopo la dieta standard; si registra inoltre una differenza significativa (vicina alla soglia standard di 0,05) nel parametro  $\alpha$  tra soggetti assegnati alla dieta standard e i soggetti assegnati alla dieta povera di carboidrati prima dell'inizio del trattamento.

Non emergono ulteriori differenze significative dal confronto degli altri parametri CL,  $\Phi_b$ ,  $\Phi_{tot}$ . Si sottolinea, in aggiunta, che nessuna differenza significativa è emersa tra i parametri dei soggetti sottoposti a dieta standard e quelli sottoposti a dieta povera di carboidrati al termine della dieta. Da ciò si può dedurre che, per quanto di differente composizione, entrambe le diete si sono rivelate similmente efficaci nell'aumentare la sensibilità beta-cellulare.

Questi risultati sono anche illustrati graficamente nelle figure 4.7 – 4.14.

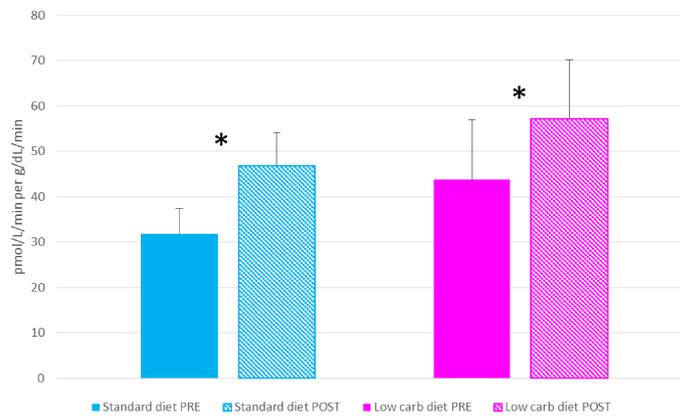


Figura 4.7 – Parametro  $K$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE). \*  $p < 0.05$  pre- vs post-trattamento.

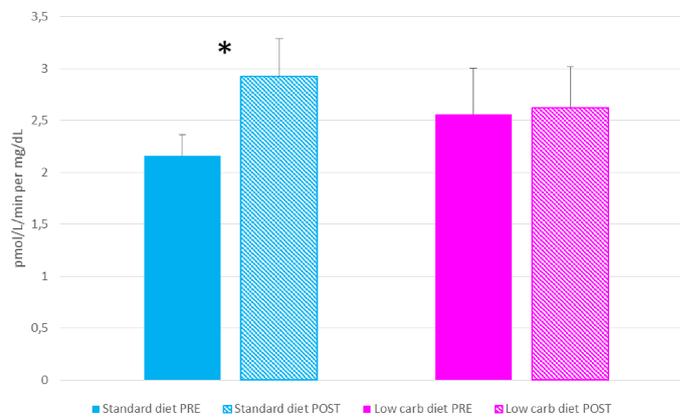


Figura 4.8 – Parametro  $\beta$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE). \*  $p < 0.05$  pre- vs post-trattamento.

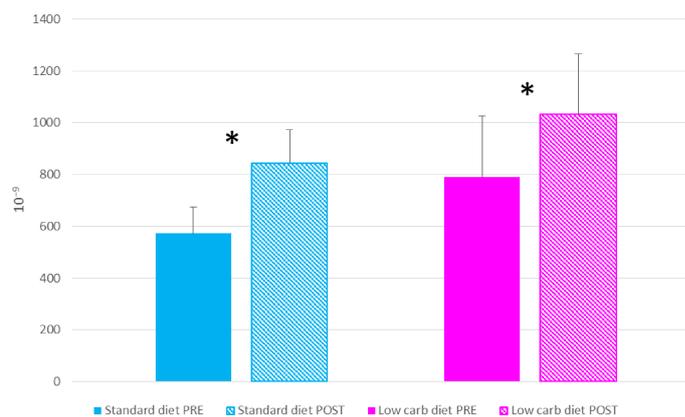


Figura 4.9 – Parametro  $\phi_d$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE). \*  $p < 0.05$  pre- vs post-trattamento.

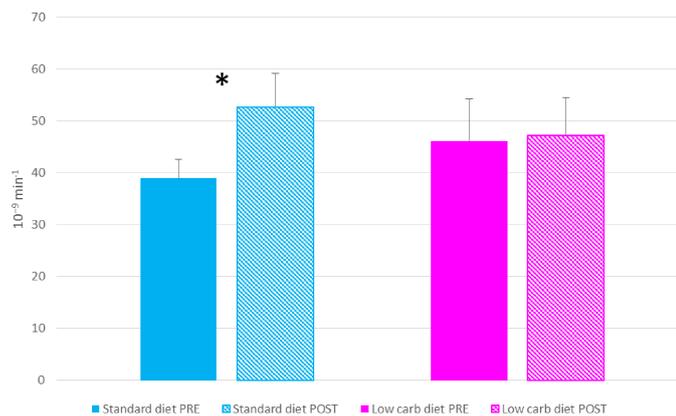


Figura 4.10 – Parametro  $\Phi_s$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE). \*  $p < 0.05$  pre- vs post-trattamento.

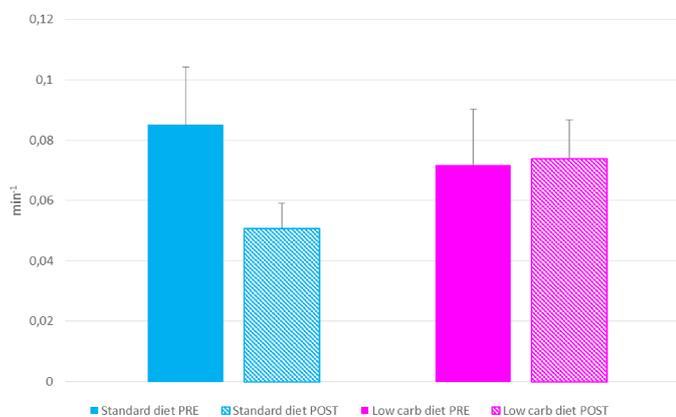


Figura 4.11 – Parametro  $\alpha$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE).

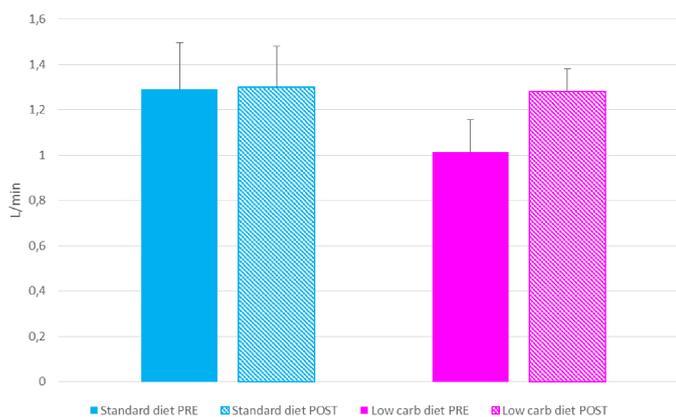


Figura 4.12 – Parametro CL nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE).

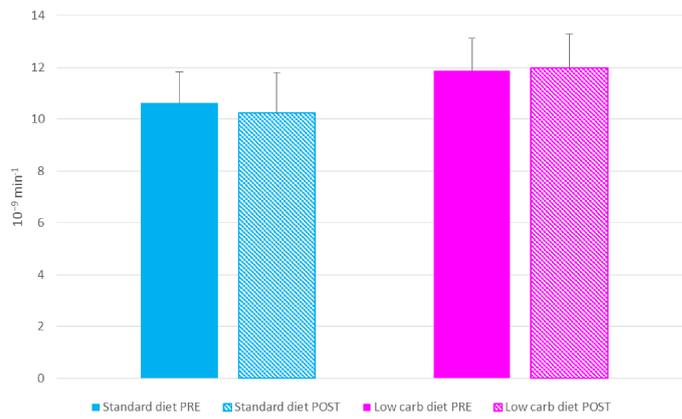


Figura 4.13 – Parametro  $\Phi_b$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE).

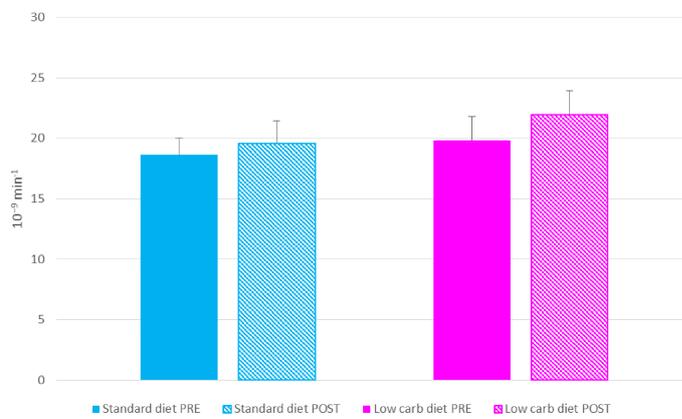


Figura 4.14 – Parametro  $\Phi_{tot}$  nel gruppo assegnato a dieta standard (azzurro) e dieta povera di carboidrati (rosa) pre- (barra a tinta unita) e post-trattamento (barra tratteggiata). Le barre verticali indicano lo standard error (SE).

## CAPITOLO 5

### Conclusioni

La tesi presenta la stima della responsività beta-cellulare in soggetti obesi prediabetici sottoposti a intervento dietetico mediante l'uso del Modello Minimo Orale. Il database è costituito di venti soggetti, ripartiti in due gruppi in base alla differente dieta seguita: soggetti sottoposti a dieta standard e soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati. La stima è stata effettuata grazie all'implementazione del modello in Matlab e utilizzando i dati delle concentrazioni di glucosio, insulina e C-peptide raccolti in due visite, una precedente e l'altra successiva al trattamento dietetico. Sono state implementate e confrontate cinque diverse modalità di stima dei parametri  $CL$  e  $V_i$ , con l'obiettivo di identificare il modello più performante. Il confronto fra i modelli ha coinvolto la bontà dell'aderenza delle predizioni ai dati e la precisione delle stime. Selezionati due modelli che meglio soddisfacevano tali requisiti, è stata eseguita una comparazione finale ricorrendo al Criterio d'Informazione di Akaike, da cui è emerso il modello ottimale.

I parametri ottenuti dal modello identificato nei diversi gruppi sono stati confrontati attraverso il T-test di Student a doppia coda, con p-value critico fissato a 0,05.

Le maggiori differenze si sono riscontrate per  $K$  e  $\Phi_d$  tra le fasi pre-dieta e post-dieta in entrambi i gruppi di soggetti. L'analisi statistica rende infatti evidente come i valori dei parametri siano significativamente aumentati al termine della dieta sia per i soggetti sottoposti a dieta standard che per i soggetti sottoposti a dieta povera di carboidrati. In modo analogo, ma esclusivamente per quanto riguarda i soggetti che hanno seguito la dieta standard, si è evidenziata una differenza tra inizio e termine del trattamento dietetico nei parametri  $\beta$  e  $\Phi_s$ . Dal confronto fra i due gruppi per la sola fase post-dieta non emergono differenze degne di nota, a prova del fatto che le diete hanno mostrato una simile efficacia. Questa stessa circostanza, tuttavia, può essere conseguenza della scarsa potenza statistica dovuta al limitato numero di soggetti a disposizione.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] A Healthy Lifestyle - Who Recommendations. WHO, World Health Organization, 6 Maggio 2010, [www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations](http://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations).
- [2] Obesity and Overweight. WHO, World Health Organization, 1 Marzo 2024, [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)
- [3] H. Dai, T. A. Alsalhe, N. Chalghaf, M. Riccò, N. L. Bragazzi, J. Wu. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. PLoS Med. 28 Luglio 2020.
- [4] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). World Health Organization technical report series, 894, i-253.
- [5] E. Ewing. Weight bias and stigmatisation: what is it and what can we do about it? Br J Gen Pract. Luglio 2019; 69(684):349.
- [6] K. Seeras, K. Philip, D. Baldwin, et al. Laparoscopic Gastric Bypass, StatPearls Publishing, Gennaio 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518968/>
- [7] A. C. Guyton, J. E. Hall. *Fisiologia medica*. Elsevier, 2006.
- [8] L. Montesi. Peptide C: che cos'è e cosa misura. *Diabete.com*, 2017, [www.diabete.com/peptide-c-che-cose-e-che-cosa-misura/](http://www.diabete.com/peptide-c-che-cose-e-che-cosa-misura/)
- [9] W. F. Gannong. *Fisiologia medica*. Piccin Nuova Libreria, 2008.
- [10] G. Formoso, A. Consoli. Incretine e trattamento del diabete mellito tipo 2. *Il Diabete*, vol. 18 n. 4:201-211, Dicembre 2006.
- [11] F. Piccinini, R. N. Bergman. The Measurement of Insulin Clearance. *Diabetes Care*, 1 Settembre 2020; 43 (9): 2296-2302.
- [12] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Gennaio 2011.
- [13] C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Toffolo, R. Basu, A. Vella, and R. Rizza. The oral minimal model method. *Diabetes*, 63:1203-1213, 2014.
- [14] C. Cobelli, E. Carson. *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*. Elsevier, 2008.