



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA

**SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UN MODELLO
MINIMO ORALE PER LA STIMA DEI FLUSSI
POSTPRANDIALI DI GLUCOSIO CON SINGOLO
TRACCIANTE**

Relatore: Prof. Chiara Dalla Man

Laureando: Roberto Visentin

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

INDICE

SOMMARIO	1
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	3
1.1 Il sistema di regolazione glucosio-insulina.....	3
1.2 Scopo della tesi	6
CAPITOLO 2: BASI DI DATI E PROTOCOLLI SPERIMENTALI	9
2.1 Database 1	9
2.2 Protocollo sperimentale 1	10
2.3 Database 2	11
2.4 Protocollo sperimentale 2.....	13
2.5 Stima dei flussi modello-indipendente.....	13
2.5.1 Tecnica triplo tracciante calcolata con un modello monocompartimentale	15
2.5.2 Tecnica triplo tracciante calcolata con un modello bicompartimentale	16
2.6 Misure medie.....	17
2.6.1 Database 1	17
2.6.2 Database 2	21
CAPITOLO 3: MODELLI MINIMI.....	25
3.1 Modello minimo orale del glucosio (OMM).....	25
3.2 Modello minimo orale del glucosio tracciante (OMM*).....	27
3.3 Modello della produzione endogena di glucosio	29
3.4 Un nuovo modello minimo orale della cinetica del glucosio e del tracciante	30
3.4.1 Implementazione del modello con $R_{a\ meal}$ nota.....	33
3.4.1.1 Modello monocompartimentale	34
3.4.1.2 Modello bicompartimentale	36
3.4.2 Implementazione del modello con $R_{a\ meal}$ incognita.....	37
CAPITOLO 4: IDENTIFICAZIONE	39

4.1	Identificazione e stima parametrica.....	39
4.2	Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ nota	42
4.2.1	EGP _b calcolata vs. EGP _b nota.....	42
4.2.2	Fit su 2 variabili vs. fit su 3 variabili.....	43
4.3	Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita	43
CAPITOLO 5: RISULTATI		45
5.1	Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ nota	45
5.1.1	Modello monocompartimentale – 20 soggetti.....	46
5.1.1.1	EGP _b calcolata e fit su G_{meal} , G_{end}	46
5.1.1.2	EGP _b calcolata e fit su G , G_{meal} , G_{end}	48
5.1.1.3	EGP _b nota e fit su G_{meal} , G_{end}	51
5.1.1.4	EGP _b nota e fit su G , G_{meal} , G_{end}	53
5.1.2	Modello bicompartimentale – 20 soggetti.....	56
5.1.2.1	EGP _b calcolata e fit su G_{meal} , G_{end}	56
5.1.2.2	EGP _b calcolata e fit su G , G_{meal} , G_{end}	58
5.1.2.3	EGP _b nota e fit su G_{meal} , G_{end}	61
5.1.2.4	EGP _b nota e fit su G , G_{meal} , G_{end}	63
5.1.3	Confronti e scelta della strategia	66
5.1.4	Modello bicompartimentale con EGP _b nota e fit su G , G_{meal} , G_{end} – risultati su 204 soggetti.....	67
5.2	Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita	69
5.2.1	Scelta dei parametri	69
5.2.2	Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita – risultati su 204 soggetti.....	72
5.3	Impiego del nuovo modello minimo: patogenesi del prediabete.....	76
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI.....		93
BIBLIOGRAFIA		97

SOMMARIO

L'insorgenza di patologie legate al metabolismo del glucosio è sempre più diffusa. Pertanto, si rende necessaria una sempre maggior conoscenza del sistema di regolazione glucosio-insulina, al fine di prevenire e curare eventuali alterazioni della tolleranza al glucosio, quali il diabete.

Ad oggi, è possibile stimare i flussi postprandiali di glucosio (produzione epatica e velocità di comparsa esogena) mediante test clinici che fanno uso di traccianti multipli (due nel caso si voglia stimare un solo flusso, tre nel caso se ne vogliano stimare due). Queste tecniche sono sperimentalmente complesse e molto costose.

In questa tesi viene proposto un modello per la stima dei flussi postprandiali di glucosio tramite l'impiego di un singolo tracciante. Questo modello integra le assunzioni del modello minimo orale del glucosio con quelle di un modello della produzione endogena di glucosio sviluppato recentemente. Per la validazione del modello si è impiegato un database di 204 soggetti non diabetici sottoposti a un mixed meal test con triplo tracciante. Le performance del nuovo modello sono state valutate in termini di fit dei dati, precisione delle stime dei parametri e aderenza alla fisiologia. I profili di produzione endogena e di velocità di comparsa ricostruiti sono soddisfacenti.

Successivamente il modello sviluppato è stato applicato anche in soggetti prediabetici (32 con glicemia a digiuno alterata, IFG, e 30 con glicemia a digiuno normale, NFG).

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Il sistema di regolazione glucosio-insulina

Lo studio del metabolismo del glucosio è di fondamentale importanza sia da un punto di vista fisiologico, in quanto tale fenomeno fornisce parte dell'energia necessaria ai diversi processi vitali dell'organismo, che patologico, poiché un mal funzionamento di questo sistema determina l'insorgenza di fenomeni di intolleranza al glucosio o, nei casi peggiori, di patologia diabetica.

La glicemia è il risultato di un processo di regolazione in cui intervengono sia il glucosio stesso sia, nei soggetti sani, l'ormone insulina, la cui azione da un lato promuove l'aumento del consumo e dell'immagazzinamento di glucosio nei muscoli e nel tessuto adiposo, dall'altro ne inibisce la produzione.

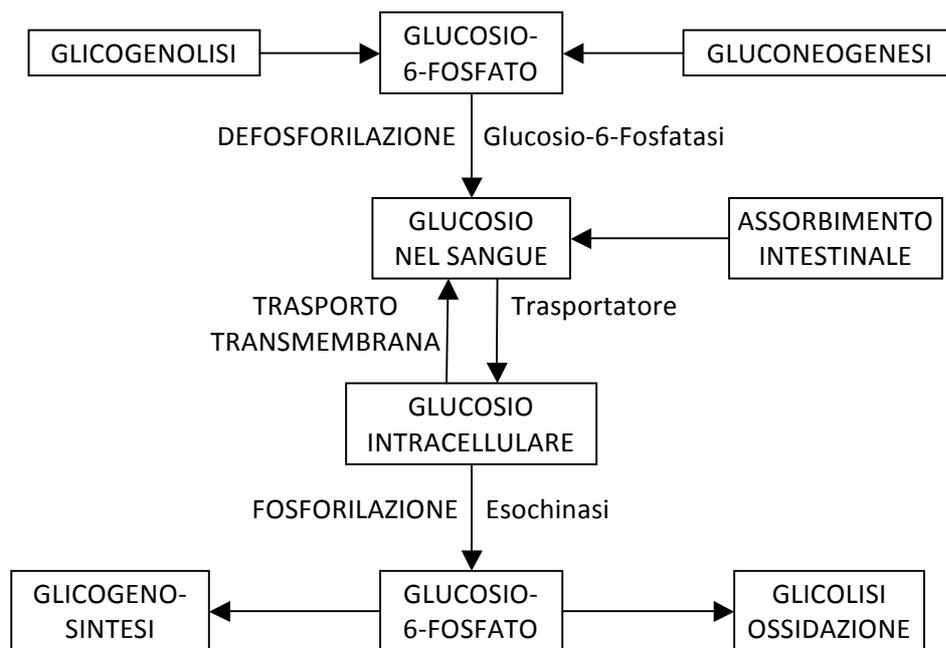


Figura 1.1: Schema delle reazioni biochimiche e delle vie metaboliche responsabili della produzione e dell'utilizzazione del glucosio

Gli organi principali che prendono parte al sistema di regolazione glucosio-insulina sono essenzialmente il fegato, il pancreas e, in maniera minore, i reni. Il fegato svolge una duplice funzione sul glucosio, in quanto è in grado sia di immagazzinarlo, mediante la conversione in glicogeno, sia di produrlo e rilasciarlo nella circolazione sanguigna. Regolando questi processi il fegato è capace di controllare la quantità di glucosio in circolo, soddisfacendo al fabbisogno quotidiano dei vari organi, principalmente cervello (insulino indipendente) e tessuti muscolari (insulino dipendenti). Il pancreas, invece, è responsabile della secrezione dell'insulina, la quale avviene per mezzo delle beta cellule, sensibili al livello di glucosio ematico: in seguito ad un aumento del livello glicemico, il pancreas promuove un incremento della secrezione insulinica, contribuendo quindi al controllo della concentrazione di glucosio plasmatico. L'insulina viene infine degradata dal fegato e dai reni.

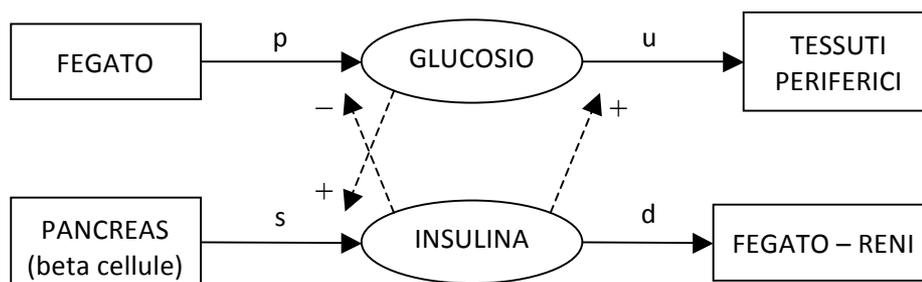


Figura 1.2: Schematizzazione del sistema glucosio insulina

In Figura 1.2 è riportato uno schema del sistema glucosio-insulina. La parte superiore rappresenta, da un lato, la produzione di glucosio, principalmente legata all'azione epatica, dall'altro la sua utilizzazione, che avviene essenzialmente nei tessuti periferici. La parte inferiore, invece, illustra la secrezione di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche e la sua degradazione per mezzo di fegato e reni. Le frecce tratteggiate mostrano i controlli tra glucosio e insulina: l'insulina promuove l'utilizzazione di glucosio e ne inibisce la produzione, mentre il glucosio provoca un aumento della secrezione insulinica.

È evidente quindi che il sistema in esame è del tipo ad anello chiuso (Figura 1.3), poiché il glucosio stimola la secrezione dell'insulina, e questa a sua volta agisce sulla produzione e sull'utilizzazione del glucosio stesso.

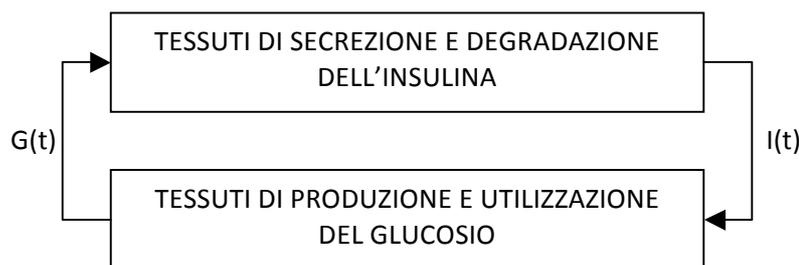


Figura 1.3: Sistema del controllo glucosio-insulina in catena chiusa

Per il sistema in esame l'unico sito accessibile alla misura è il plasma, e la misura dei parametri non accessibili richiede approcci indiretti. A tal fine si impiegano dei modelli detti “minimi” in grado di descrivere i dati con un numero minimo di parametri.

Tuttavia, implementare un modello di questo tipo è alquanto complesso, poiché occorre descrivere allo stesso tempo sia la relazione tra la concentrazione di glucosio plasmatico e la secrezione insulinica, sia l'influenza che l'insulina ha sul metabolismo del glucosio.

Per superare questo ostacolo si possono eseguire diversi test clinici in grado di fornire informazioni relative al sistema glucosio-insulina. Una categoria di test particolarmente efficaci è rappresentata dai test orali (test orale di tolleranza al glucosio OGTT e meal test¹). Rispetto ad altre tipologie, come ad esempio il test intravenoso di tolleranza al glucosio IVGTT o il clamp euglicemico iperinsulinemico, questo test ha il pregio di essere poco invasivo, ma soprattutto è in grado di riprodurre le condizioni fisiologiche, caratterizzate da dinamiche relativamente lente. Tale tecnica, infatti, consiste in una perturbazione del sistema di regolazione tramite una somministrazione di glucosio per via orale, e in una serie di prelievi di sangue nelle 6-7 ore successive per la misura delle concentrazioni plasmatiche di glucosio e insulina. A seconda della procedura adottata, il glucosio può essere contenuto in un pasto generico (nel caso di meal test), oppure somministrato in soluzione acquosa (nel caso di OGTT). Il test poi si può integrare con l'impiego di traccianti del glucosio che permettono di stimare i singoli processi (produzione, utilizzazione, ...).

¹ I dati relativi in questa tesi sono stati ottenuti da meal test.

Di per se, il test orale non permette di considerare il sistema ad anello aperto (come invece accade impiegando la tecnica del clamp). Tuttavia, è possibile impiegare delle funzioni forzanti come ingressi noti al sistema. In questo modo si può separare il sistema in due parti, alle quali corrispondono due modelli distinti: uno relativo alla produzione e utilizzazione del glucosio, controllato dall'insulina; l'altro relativo alla secrezione e degradazione dell'insulina, controllato dal glucosio.

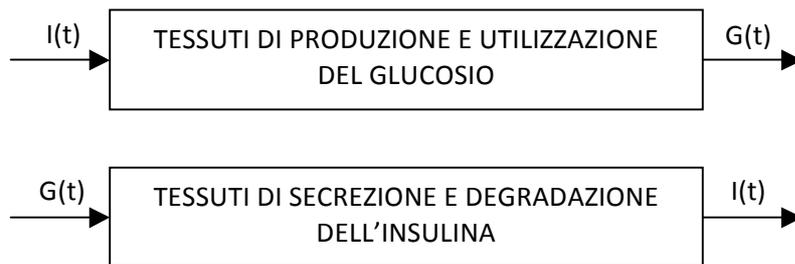


Figura 1.4: Sistema del controllo glucosio-insulina ad anello aperto

Com'è possibile osservare in Figura 1.4, nel sistema del glucosio la concentrazione di insulina misurata rappresenta l'ingresso, mentre l'uscita è costituita dal profilo di glucosio misurato, viceversa accade nel sistema dell'insulina.

1.2 Scopo della tesi

I modelli minimi del glucosio finora sviluppati, ossia il modello minimo orale del glucosio (OMM) ed il modello minimo orale del glucosio tracciante (OMM*), permettono una stima sia degli indici di efficacia del glucosio e di sensibilità insulinica totali (GE^{TOT} e S_I^{TOT}) che degli stessi relativi alla componente di utilizzazione, disposal, (GE^D) e degradazione (S_I^D) rispettivamente. Tuttavia i valori di S_I^{TOT} e di S_I^D che si ottengono da OMM e da OMM* risultano molto simili tra loro, di conseguenza il valore della componente epatica della sensibilità insulinica (S_I^L), derivabile come differenza tra l'indice totale e la sua componente di degradazione, è prossimo a zero. Per ovviare a tale problema, Dalla Man et al. [6] hanno messo a punto un modello in grado di

descrivere la produzione endogena di glucosio EGP a partire da dati di EGP ottenuti con la tecnica modello-indipendente del triplo tracciante [1], permettendo quindi una stima affidabile di S_I^L .

Lo scopo di questa tesi è quello di realizzare un nuovo modello minimo che integri il modello minimo del glucosio orale con la descrizione dell'EGP proposta da Dalla Man et al. [6], e capace di fornire una buona stima degli indici metabolici di efficacia del glucosio e sensibilità insulinica e dei flussi postprandiali di glucosio mediante l'impiego di un singolo tracciante.

CAPITOLO 2

BASI DI DATI E PROTOCOLLI SPERIMENTALI

In questa tesi sono stati utilizzati due database. Gli studi sono stati eseguiti presso il *Mayo General Clinic Research Center* di Rochester (Minnesota, USA), dalle dott.sse Rita Basu (database 1) e Gerlies Bock (database 2).

In entrambi gli studi i soggetti sono stati sottoposti a un mixed meal utilizzando un approccio con triplo tracciante [1]. Tale tecnica, illustrata nelle sezioni successive, è caratterizzata dall'impiego di tre traccianti (uno orale e due intravenosi) e ha permesso sostanzialmente di disporre di una stima modello indipendente sia della velocità di comparsa (rate of appearance, $R_{a \text{ meal}}$) del glucosio orale che della produzione endogena di glucosio (EGP).

2.1 Database 1

Il primo database analizzato consiste in un campione di 204 soggetti (87 uomini anziani, 59 donne anziane, 31 uomini giovani, 28 donne giovani). Le caratteristiche antropometriche medie (età, altezza, peso, BMI²) dei soggetti analizzati sono riportate in Tabella 2.1.

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	55.6	171.0	78.2	26.6
SD	21.6	10.1	13.5	3.4
SE	1.5	0.7	0.9	0.2

Tabella 2.1: Caratteristiche antropometriche del database-1: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

² $BMI = \frac{Weight}{Height^2} \cdot 10^4 \text{ [kg/m}^2\text{]}$

2.2 Protocollo sperimentale 1

Nei 3 giorni precedenti le analisi, tutti i soggetti sono stati sottoposti a una dieta fornita dal centro e composta come mostrato in Figura 2.1.

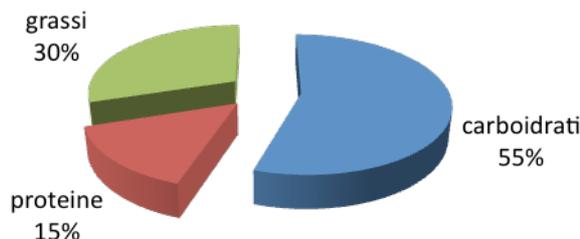


Figura 2.1: Composizione della dieta pre-test

Il disegno sperimentale ha poi seguito due fasi:

1) Ammissione in clinica

Tutti i soggetti sono stati ammessi in clinica alle ore 16.00 del giorno precedente il test; successivamente, tra le 17.00 e le 17.30 ognuno di essi ha consumato un pasto generico di 10 kcal/kg di massa corporea e di composizione analoga a quella di Figura 2.1. Non sono stati consumati ulteriori cibi fino al mattino seguente.

2) Mixed meal study

Alle ore 06.00 del giorno del test, è stata inserita per via retrograda una cannula 18-G in una vena dorsale della mano; la mano è stata quindi posta in un box di plexiglass riscaldato a $\sim 55^{\circ}\text{C}$ in modo da ottenere campioni di sangue venoso arterializzato, necessari alla determinazione della glicemia. Alle ore 09.00 ($t = 0$ min) ogni soggetto ha assunto un pasto misto (mixed meal) di 1 g/kg di glucosio, 10 kcal/kg di massa corporea e con la composizione riportata in Figura 2.2.

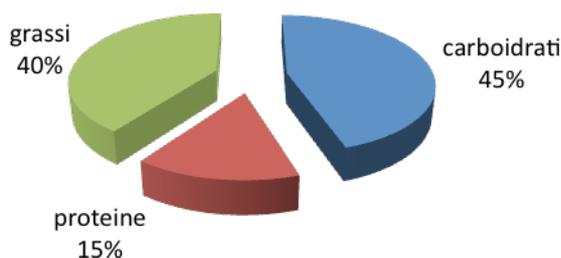


Figura 2.2: Composizione del pasto somministrato il giorno del test

Tale pasto è stato marcato con il tracciante orale $[1-^{13}\text{C}]$ glucosio, in modo da separare la componente esogena di glucosio (G_{meal}) da quella endogena (G_{end}). Precedentemente alla somministrazione del pasto misto, una seconda cannula 18-G è stata inserita nell'avambraccio opposto per l'infusione dei traccianti $[6,6\text{-D}_2]$ glucosio e $[6\text{-}^3\text{H}]$ glucosio, utili a mimare, rispettivamente, le dinamiche di EGP e della velocità di comparsa del tracciante $[1-^{13}\text{C}]$ glucosio nel plasma. I campioni di sangue sono stati poi prelevati a $t = -120, -30, -20, -10, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 260, 280, 300, 360, 420$ min.

2.3 Database 2

Il secondo database, impiegato nello studio della patogenesi del prediabete, consiste in un campione di 32 soggetti IFG (glicemia a digiuno alterata, tra 100 e 125 mg/dl) e 30 NFG (glicemia a digiuno normale, <93 mg/dl). Prima di essere sottoposti al meal test, questi individui sono stati ulteriormente classificati in base ai risultati ottenuti a seguito di un test OGTT. I criteri di classificazione sono i seguenti:

- individui NGT (tolleranza al glucosio normale): a 2 ore dall'inizio dell'esperimento la glicemia è < 140 mg/dl;
- individui IGT (tolleranza al glucosio alterata): a 2 ore dall'inizio dell'esperimento la glicemia è compresa tra 140 e 200 mg/dl;
- individui DM (diabete mellito): a 2 ore dall'inizio dell'esperimento la glicemia è > 200 mg/dl.

Le caratteristiche antropometriche medie (sia totali che divise per categoria) dei soggetti analizzati sono riportate nelle Tabelle 2.2-2.9.

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m^2)
media	52.7	170.7	86.7	29.7
SD	8.1	10.4	17.2	4.5
SE	1.0	1.3	2.2	0.6

Tabella 2.2: Caratteristiche antropometriche del database-2: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	56.7	165.3	86.7	31.7
SD	7.5	8.7	13.1	4.1
SE	2.5	2.9	4.4	1.4

Tabella 2.3: Caratteristiche antropometriche del database-2/IFG-DM: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	52.8	173.7	93.6	30.8
SD	7.5	10.3	21.9	5.5
SE	1.9	2.6	5.5	1.4

Tabella 2.4: Caratteristiche antropometriche del database-2/IFG-IGT: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	53.6	173.9	86.7	30.4
SD	8.0	13.5	21.3	4.9
SE	3.0	5.1	8.0	1.9

Tabella 2.5: Caratteristiche antropometriche del database-2/IFG-NGT: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	53.6	172.4	86.7	29.1
SD	8.5	12.4	17.2	4.5
SE	2.4	3.6	5.0	1.3

Tabella 2.6: Caratteristiche antropometriche del database-2/NFG-IGT: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	49.6	168.3	78.3	27.7
SD	8.2	7.6	8.8	3.1
SE	1.9	1.8	2.1	0.7

Tabella 2.7: Caratteristiche antropometriche del database-2/NFG-NGT: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	54.1	171.4	91.44	31.0
SD	7.6	11.0	19.3	4.9
SE	1.3	1.9	3.4	0.9

Tabella 2.8: Caratteristiche antropometriche del database-2/IFG: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
media	51.2	170.0	81.7	28.3
SD	8.4	9.9	13.3	3.7
SE	1.5	1.8	2.4	0.7

Tabella 2.9: Caratteristiche antropometriche del database-2/NFG: media, standard deviation (SD), standard error (SE)

2.4 Protocollo sperimentale 2

I soggetti del secondo database sono stati sottoposti a un protocollo costituito da due studi. Entrambi gli studi sono preceduti da una fase di ammissione in clinica alle ore 17.00 del giorno precedente e somministrazione, tra le 18.30 e le 19.00, di un pasto generico di 10 kcal/kg di massa corporea e di composizione analoga a quella di Figura 2.1.

1) Studio 1: test OGTT per la classificazione NGT/IGT/DM

Dopo 12 ore di digiuno tutti i soggetti hanno ingerito 75 g di glucosio.

2) Studio 2: mixed meal test

Tale studio è analogo alla seconda fase del protocollo seguito dai soggetti del database 1, eccezion fatta per la dose di glucosio ingerito il giorno del test, pari a 75 g per tutti i soggetti, e per i tempi di campionamento, fissati a $t = -30, -20, -10, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 280, 300, 360$ min.

2.5 Stima dei flussi modello-indipendente

Come accennato in precedenza, la tecnica del triplo tracciante permette di disporre di una stima modello indipendente di $R_{a\text{ meal}}$ e di EGP. L'idea che sta alla base è che l'adozione di un'infusione "intelligente" del tracciante possa rendere la stima della produzione di una sostanza relativamente indipendente dal modello assunto per il tracciante³. Nel caso in esame, le infusioni intelligenti da impiegare sono relative ai traccianti intravenosi [6,6-D₂]glucosio e [6-³H]glucosio (Figura 2.3).

³ tecnica del clamp del rapporto tracciante-tracciato

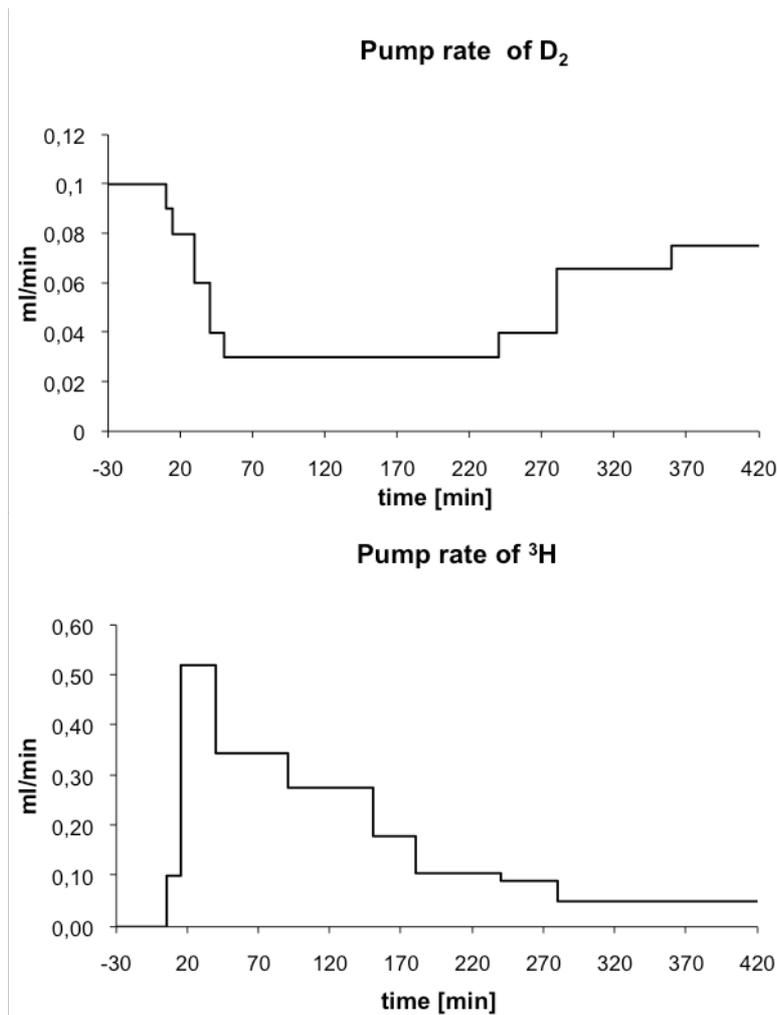


Figura 2.3: Disegno sperimentale. Infusioni di tracciante

Supponendo di infondere i due traccianti in maniera tale da mimare gli andamenti di EGP e di tracciante orale [1-¹³C]glucosio, e quindi mantenere costante il rapporto tracciante-tracciato, è possibile ricavare gli andamenti di $R_{a\ meal}$ e di EGP. Indicando con

- *tracciato*: frazione totale di glucosio, proveniente dal glucosio ingerito e da EGP;
- *tracciante*^I: frazione di tracciante [1-¹³C]glucosio;
- G_{nat} : concentrazione di tracciato nel plasma [mg/dl];
- $G_{^{13}C}$: concentrazione di tracciante [1-¹³C]glucosio nel plasma [mg/dl];
- G_{D_2H} : concentrazione di tracciante [6,6-D₂]glucosio nel plasma [mg/dl];
- $G_{^3H}$: concentrazione di tracciante [6-³H]glucosio nel plasma [mg/dl];
- F_{D_2H} : velocità di infusione di tracciante [6,6-D₂]glucosio [mg/min];

- F_{3H} : velocità di infusione di tracciante [$6\text{-}^3\text{H}$]glucosio [mg/min];

si ottiene

$$R_{a\text{ meal}} = R_{a\text{ }^{13}\text{C}} \cdot \left(\frac{\text{tracciato} + \text{tracciante}^I}{\text{tracciante}^I} \right)_{\text{meal}} \quad (2.1)$$

dove $R_{a\text{ }^{13}\text{C}}$ rappresenta la velocità di comparsa nel plasma del tracciante orale. Nel caso in cui l'esperimento di clamp risulti perfetto (rapporto tracciante-tracciato costante), $R_{a\text{ }^{13}\text{C}}$ è definita come

$$R_{a\text{ }^{13}\text{C}} = \frac{F_{3H}}{G_{3H}/G_{13C}} \quad (2.2)$$

e

$$EGP = \frac{F_{2H}}{G_{2H}/G_{\text{end}}} \quad (2.3)$$

dove G_{end} è la concentrazione plasmatica di glucosio endogeno

$$G_{\text{end}} = G_{\text{nat}} - G_{13C} / \text{ttr}_{\text{meal}} \quad (2.4)$$

con ttr_{meal} pari al rapporto tracciante^I-tracciato.

Poiché il rapporto tracciante-tracciato non è perfettamente costante, per compensare l'errore di stato non stazionario, risulta necessario l'utilizzo di modelli.

Come si potrà osservare in seguito, in questa tesi verrà impiegata sia una descrizione monocompartimentale sia una bicompartimentale; a seconda dei casi, le formule per ricavare $R_{a\text{ meal}}$ e EGP sono differenti.

2.5.1 Tecnica triplo tracciante calcolata con un modello monocompartimentale

Impiegando una descrizione monocompartimentale, è necessario esprimere il parametro che descrive la velocità di scomparsa del tracciante [$6\text{-}^3\text{H}$]glucosio

$$k_{01,3H} = -\frac{dG_{3H}/dt}{G_{3H}} + \frac{F_{3H}}{pVG_{3H}} \quad (2.5)$$

con V volume di distribuzione e p *pool fraction*. Considerando l'equazione (2.5) nel bilancio di massa del tracciante [$1\text{-}^{13}\text{C}$]glucosio, si ottiene

$$R_{a^{13}C} = \frac{F_{3H}}{G_{3H}/G_{13C}} - \frac{pVG_{13C}}{G_{3H}/G_{13C}} \cdot \frac{d(G_{3H}/G_{13C})}{dt} \quad (2.6)$$

$R_{a\text{ meal}}$ si ricava poi dall'equazione (2.1).

Allo stesso modo, occorre esprimere la velocità di scomparsa del tracciante [6,6-D₂]glucosio

$$k_{01,2H} = -\frac{dG_{2H}/dt}{G_{2H}} + \frac{F_{2H}}{pVG_{2H}} \quad (2.7)$$

e EGP viene definita come

$$EGP = \frac{F_{2H}}{G_{2H}/G_{end}} - \frac{pVG_{end}}{G_{2H}/G_{end}} \cdot \frac{d(G_{2H}/G_{end})}{dt} \quad (2.8)$$

2.5.2 Tecnica triplo tracciante calcolata con un modello bicompartimentale

Assumendo una descrizione bicompartimentale, occorre considerare, tramite i parametri k_{21} e k_{12} , gli scambi di materia tra il compartimento accessibile e quello non accessibile. La velocità di scomparsa del tracciante [6-³H]glucosio e $R_{a^{13}C}$ risultano rispettivamente

$$k_{01,3H} = -\frac{dG_{3H}/dt}{G_{3H}} + \frac{F_{3H}}{VG_{3H}} - k_{21} + \frac{k_{12}Q_{2,3H}}{VG_{3H}} \quad (2.9)$$

$$R_{a^{13}C} = \frac{F_{3H}}{G_{3H}/G_{13C}} - \frac{VG_{13C}}{G_{3H}/G_{13C}} \cdot \frac{d(G_{3H}/G_{13C})}{dt} + k_{12} \left(\frac{Q_{2,3H}}{G_{3H}/G_{13C}} - Q_{2,13C} \right) \quad (2.10)$$

Analogamente, la velocità di scomparsa del tracciante [6-³H]glucosio e EGP vengono espresse come

$$k_{01,2H} = -\frac{dG_{2H}/dt}{G_{2H}} + \frac{F_{2H}}{VG_{2H}} - k_{21} + \frac{k_{12}Q_{2,2H}}{VG_{2H}} \quad (2.11)$$

$$EGP = \frac{F_{2H}}{G_{2H}/G_{end}} - \frac{VG_{end}}{G_{2H}/G_{end}} \cdot \frac{d(G_{2H}/G_{end})}{dt} + k_{12} \left(\frac{Q_{2,2H}}{G_{2H}/G_{end}} - Q_{2,end} \right) \quad (2.12)$$

2.6 Misure medie

2.6.1 Database 1

Si riportano di seguito gli andamenti temporali di glucosio, insulina, tracciante $[1-^{13}\text{C}]$ glucosio, tracciante $[6,6\text{-D}_2]$ glucosio, glucosio endogeno, glucosio orale, nonché dei flussi di $R_{a\text{ meal}}$ e EGP, relativi al database 1.

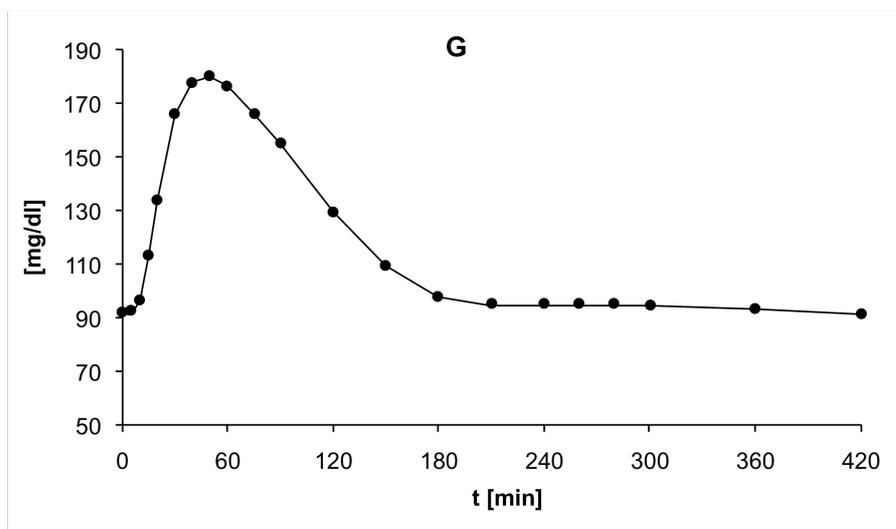


Figura 2.4: Andamento medio del glucosio

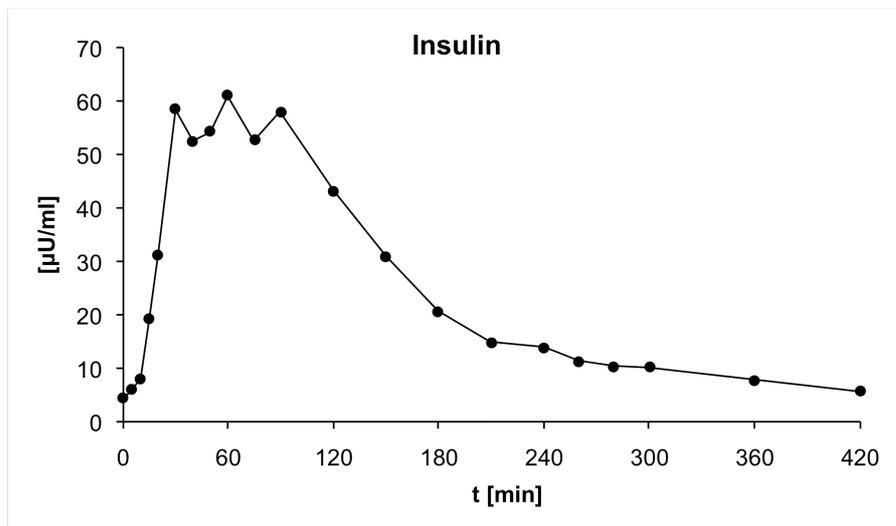


Figura 2.5: Andamento medio dell'insulina

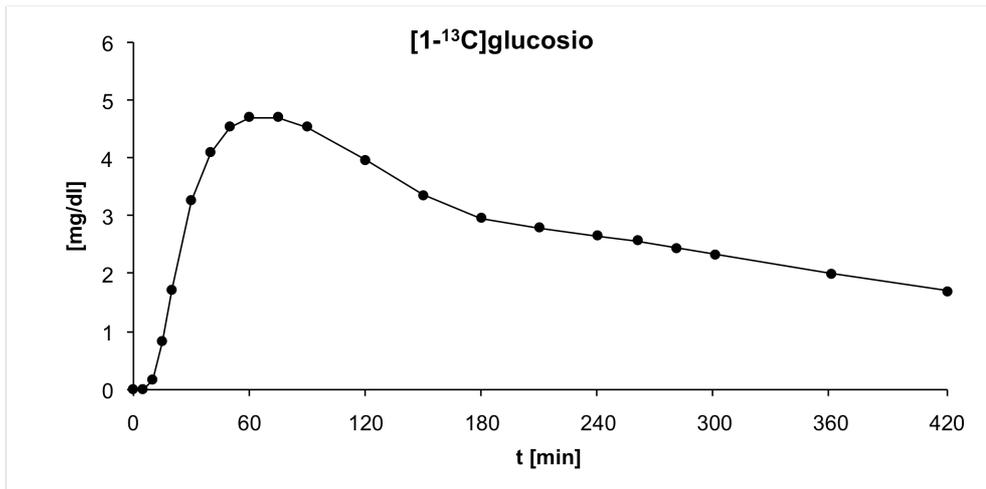


Figura 2.6: Andamento medio del tracciante [1-¹³C]glucosio

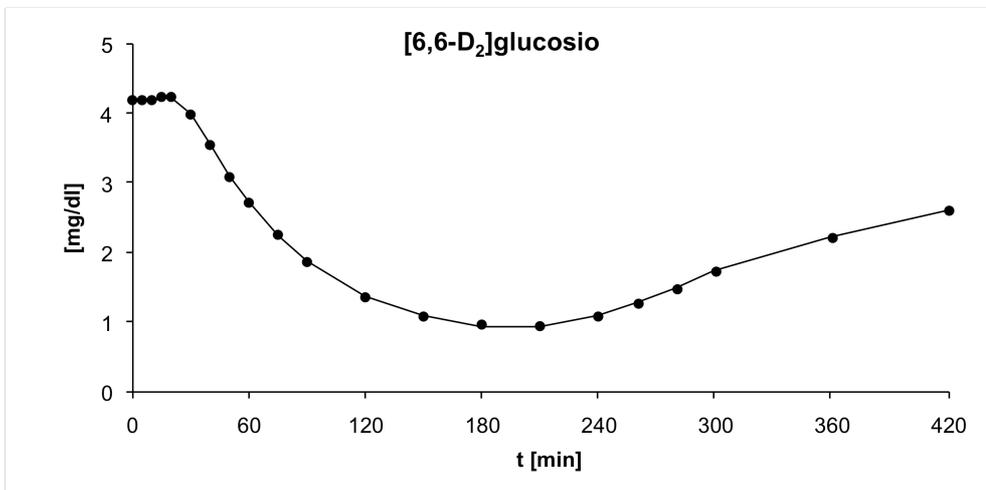


Figura 2.7: Andamento medio del tracciante [6,6-D₂]glucosio

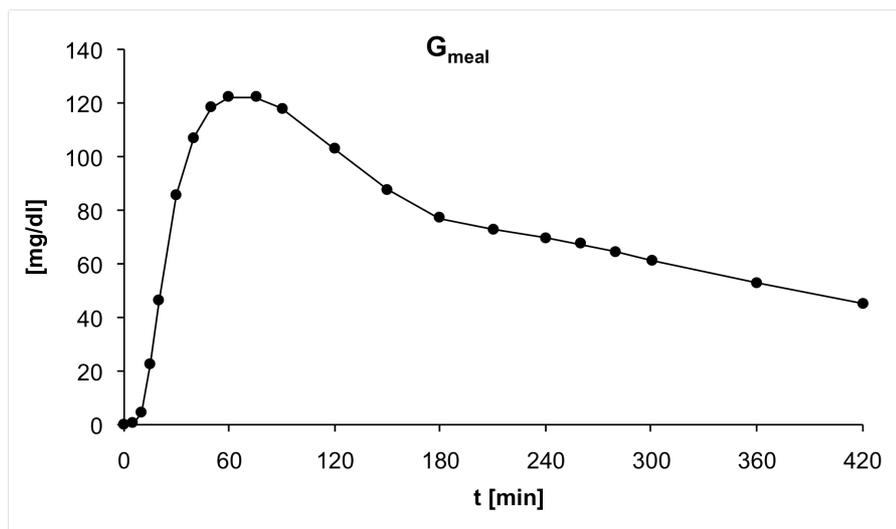


Figura 2.8: Andamento medio del glucosio orale

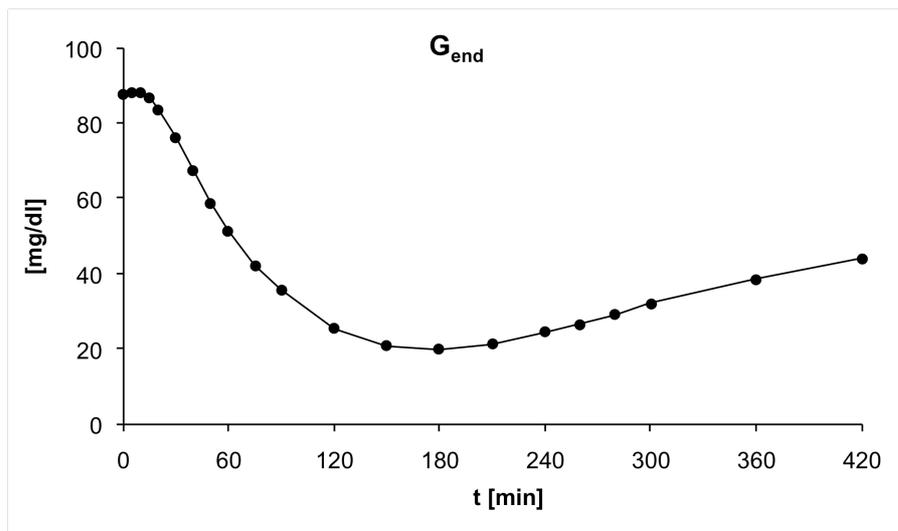


Figura 2.9: Andamento medio del glucosio endogeno

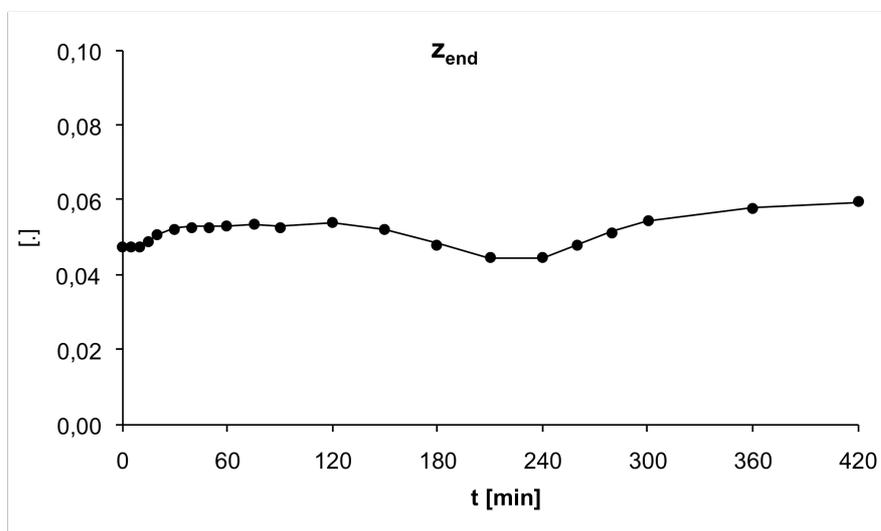


Figura 2.10: Andamento medio del clamp $z_{end}=[6,6-D_2]glucosio/G_{end}$

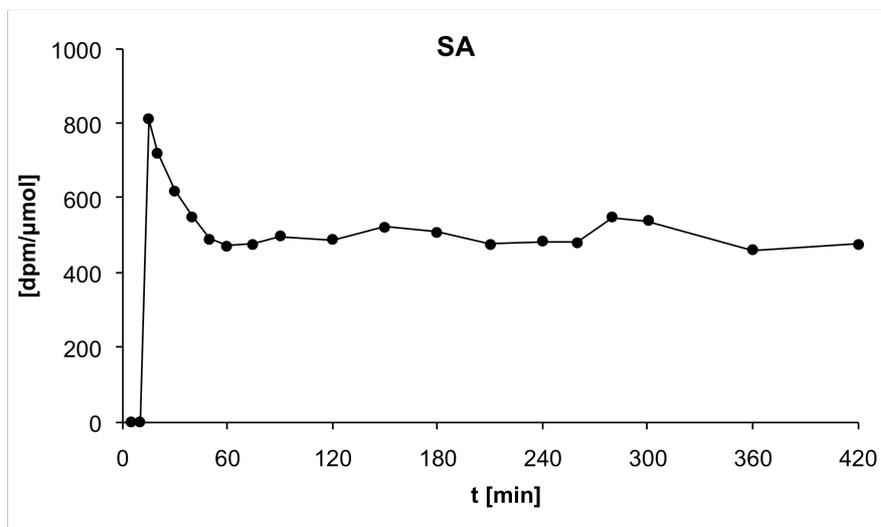


Figura 2.11: Andamento medio del clamp $SA=[6-^3H]glucosio/[1-^{13}C]glucosio$

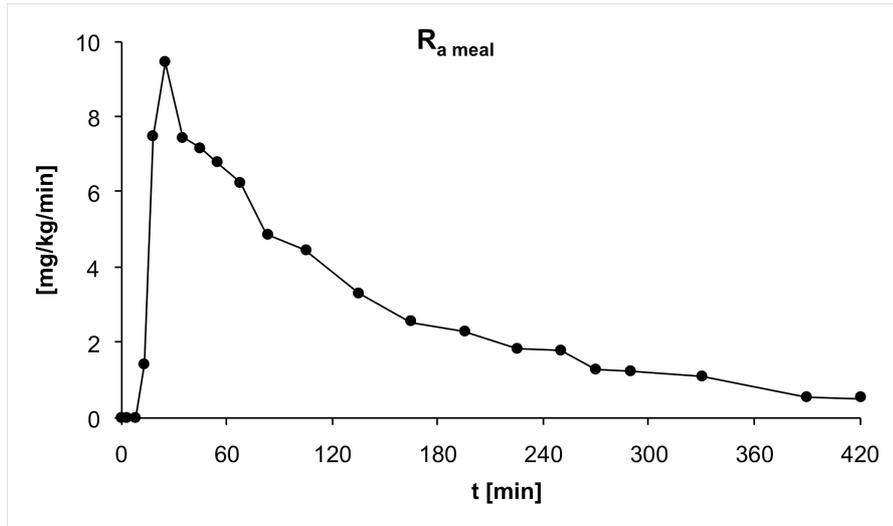


Figura 2.12: Andamento medio della $R_{a\ meal}$

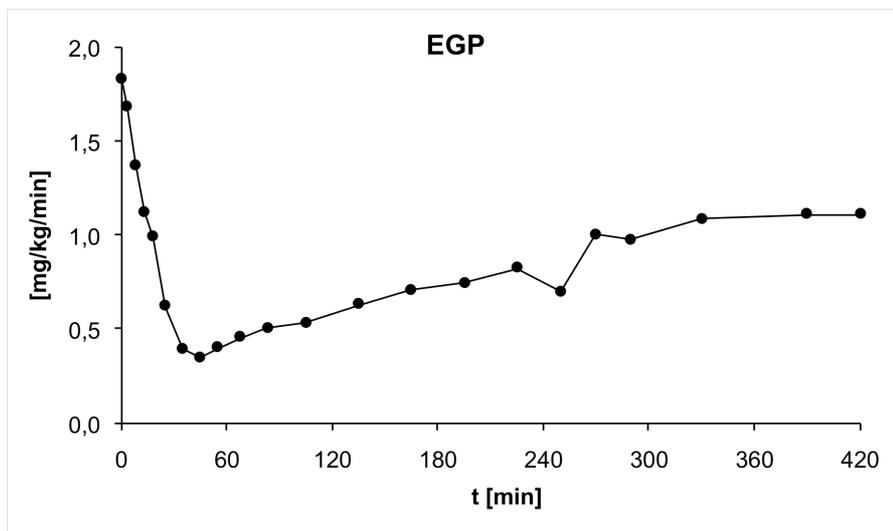


Figura 2.13: Andamento medio della EGP

2.6.2 Database 2

Si riportano di seguito gli andamenti temporali di glucosio, insulina, tracciante $[1-^{13}\text{C}]$ glucosio, tracciante $[6,6\text{-D}_2]$ glucosio, glucosio endogeno, glucosio orale, nonché dei flussi di $R_{a\text{ meal}}$ e EGP, relativi al database 2.

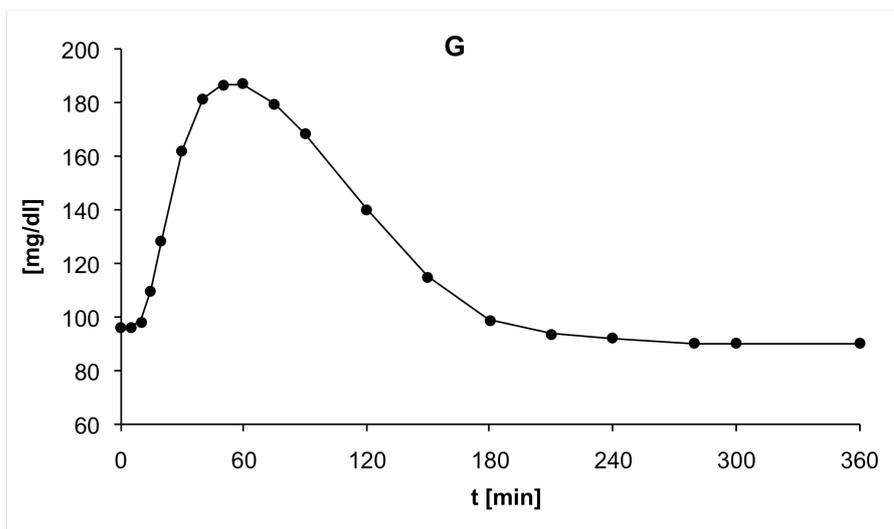


Figura 2.14: Andamento medio del glucosio

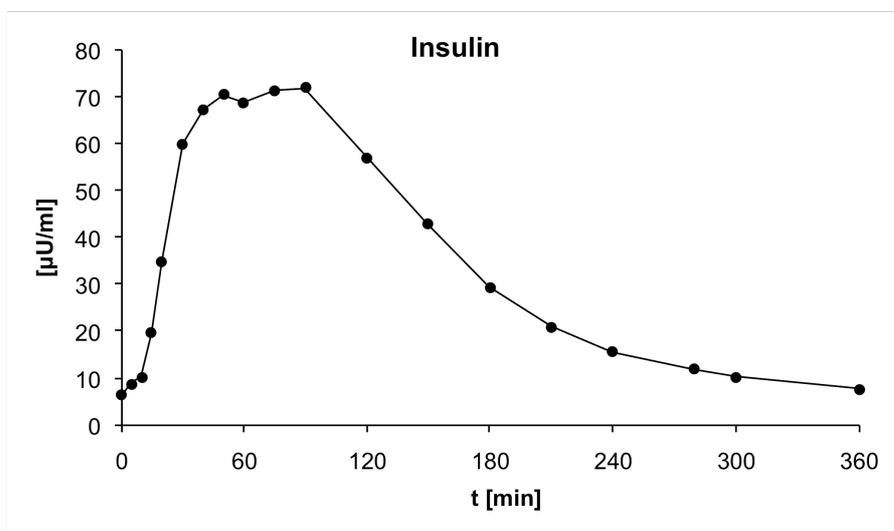


Figura 2.15: Andamento medio dell'insulina

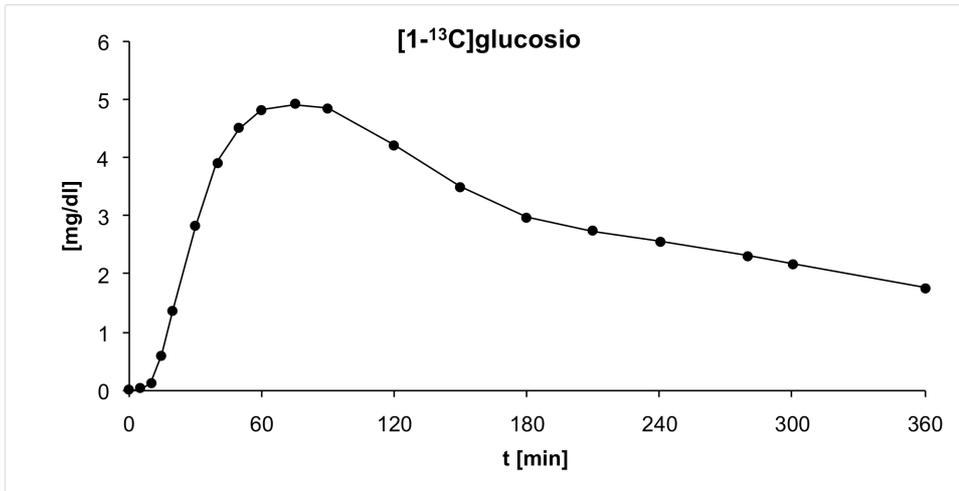


Figura 2.16: Andamento medio del tracciante [1-¹³C]glucosio

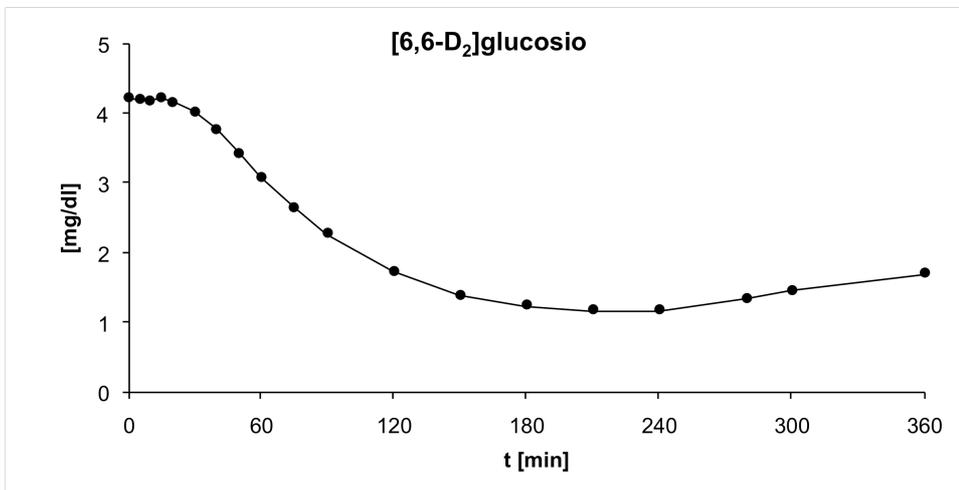


Figura 2.17: Andamento medio del tracciante [6,6-D₂]glucosio

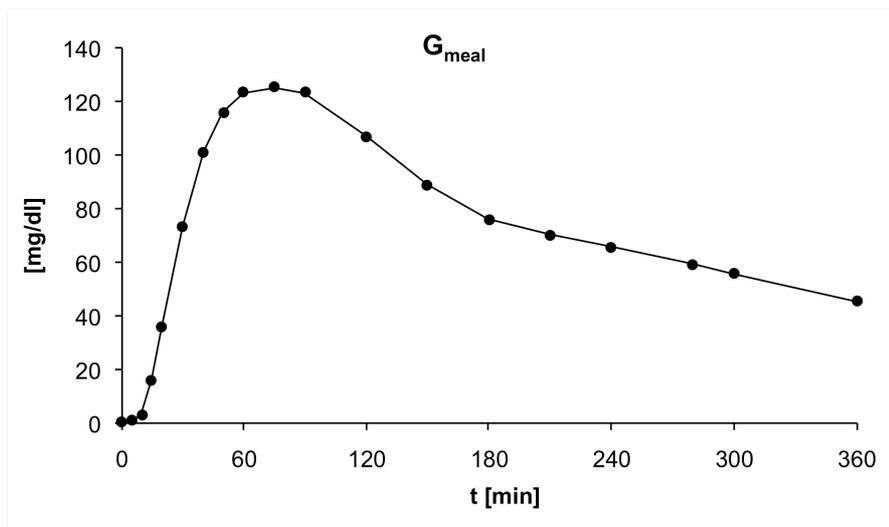


Figura 2.18: Andamento medio del glucosio orale

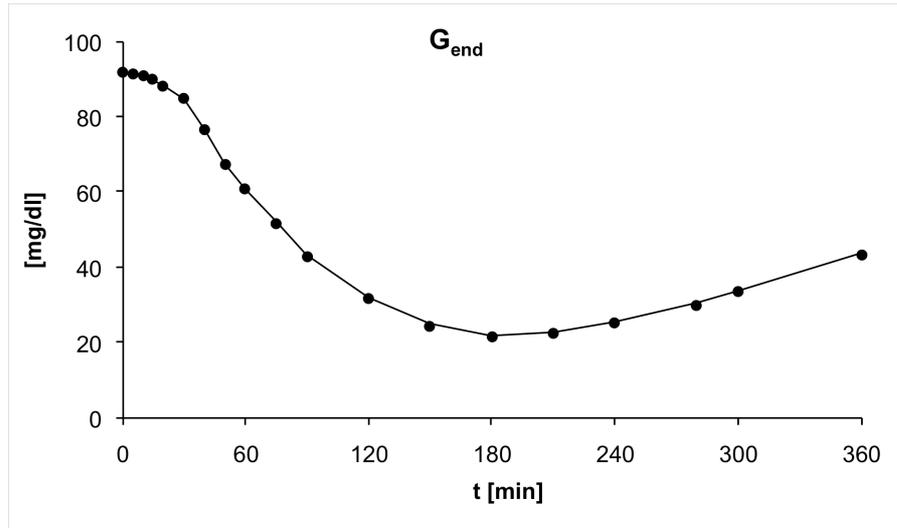


Figura 2.19: Andamento medio del glucosio endogeno

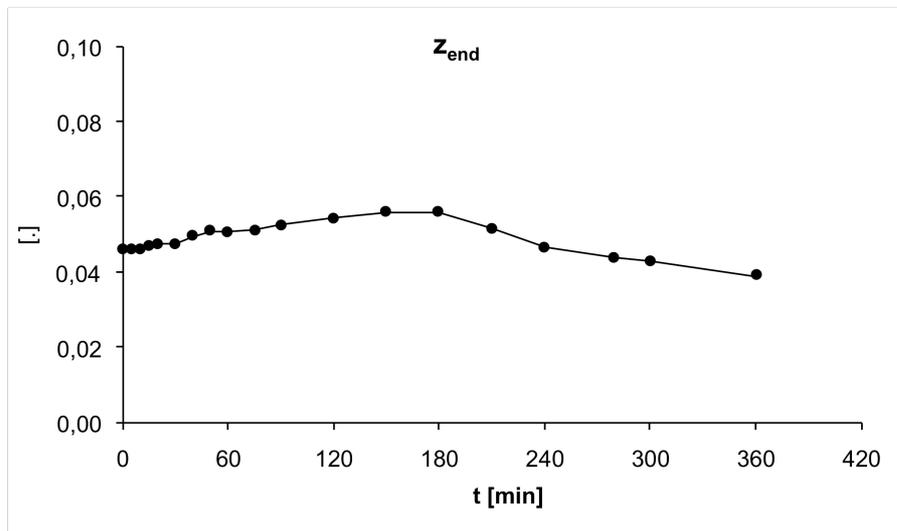


Figura 2.20: Andamento medio del clamp $z_{end}=[6,6-D_2]glucosio/G_{end}$

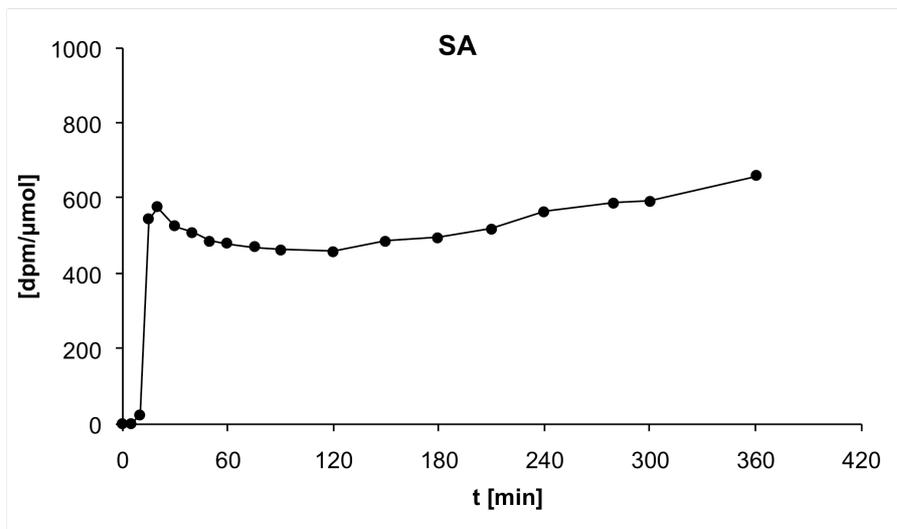


Figura 2.21: Andamento medio del clamp $SA=[6-^3H]glucosio/[1-^{13}C]glucosio$

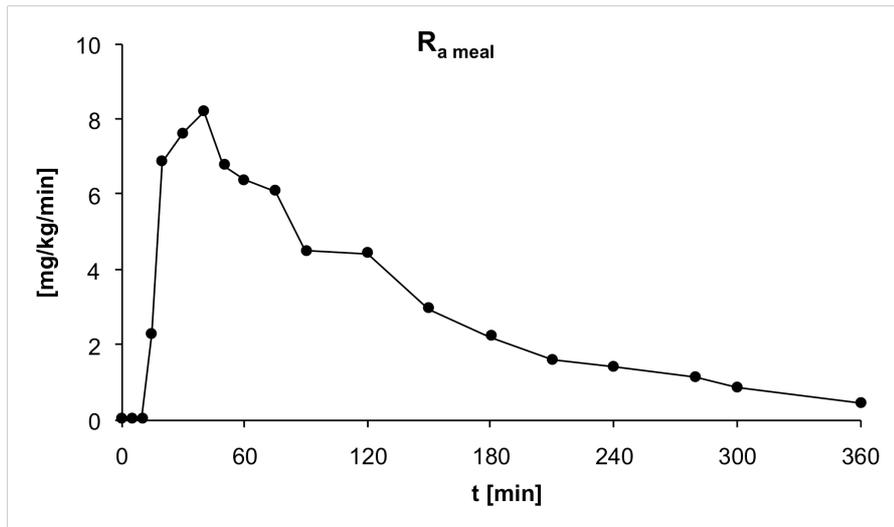


Figura 2.22: Andamento medio della $R_{a\text{ meal}}$

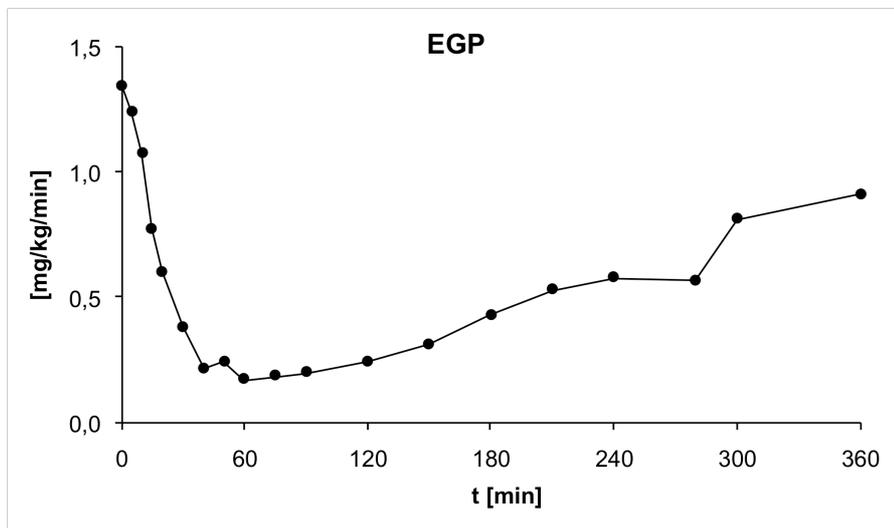


Figura 2.23: Andamento medio della EGP

CAPITOLO 3

MODELLI MINIMI

In questo capitolo verranno presentati i modelli minimi impiegati nella costruzione del modello finale. Successivamente si andrà ad analizzare il modello minimo complessivo.

3.1 Modello minimo orale del glucosio (OMM)

Il modello minimo che descrive i processi di produzione e utilizzazione del glucosio da un test orale (OGTT, Meal) è illustrato in Figura 3.1:

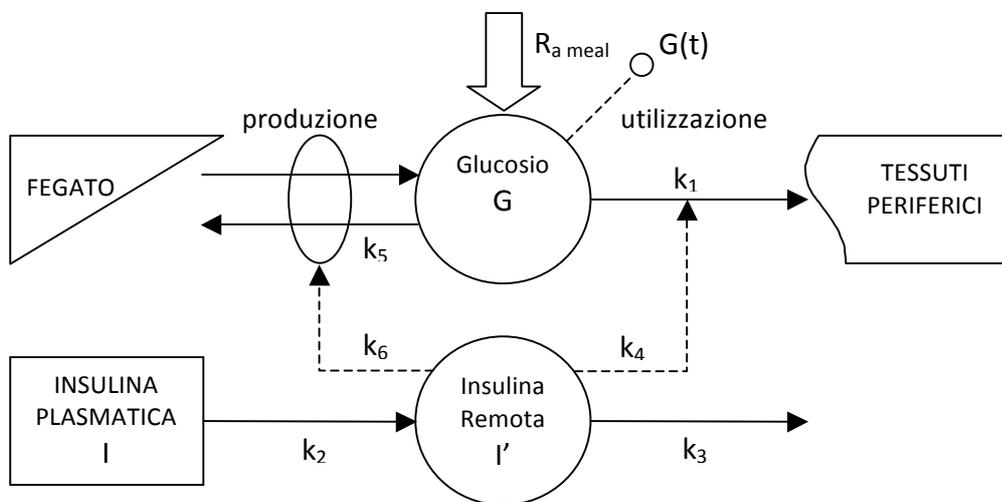


Figura 3.1: Modello minimo orale del glucosio

Come si può osservare, l'ingresso del sistema è rappresentato dalla velocità di comparsa $R_{a\ meal}$ (rate of appearance) del glucosio orale nel plasma. Tale ingresso è incognito, in quanto non si conosce la modalità con cui il glucosio ingerito raggiunge il plasma; di conseguenza risulta necessaria una modellizzazione del

tratto gastrointestinale, in modo da ottenere una descrizione dell'ingresso del sistema.

A tal proposito sono state proposte diverse descrizioni parametriche; tra queste, la descrizione piecewise-linear è risultata la migliore in termini di fit e residui. Secondo tale descrizione, $R_{a\ meal}$ viene descritta tramite una curva lineare a tratti, con tempi di spezzamento t_i noti e ampiezze α_i incognite:

$$R_{a\ meal}(\alpha, t) = \begin{cases} \alpha_{i-1} + \frac{\alpha_i - \alpha_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} \cdot (t - t_{i-1}) & \text{per } t_{i-1} \leq t \leq t_i, i = 1, \dots, 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3.1)$$

Le equazioni del modello sono le seguenti:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot G(t) + p_1 \cdot G_b + \frac{R_{a\ meal}(t)}{V} & G(0) = G_b \\ \dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_3 \cdot [I(t) - I_b] & X(0) = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

con:

- G : concentrazione plasmatica di glucosio [mg/dl];
- I : concentrazione plasmatica di insulina;
- X : azione insulinica;
- $R_{a\ meal}$: velocità di comparsa del glucosio esogeno nel plasma;
- V : volume di distribuzione [dl/kg];
- G_b e I_b : valori basali di glucosio e insulina.

La parametrizzazione adottata [5] è legata ai parametri del modello rappresentato in Figura 3.1 tramite le relazioni:

- $p_1 = k_1 + k_5$;
- $p_2 = k_3$;
- $p_3 = k_2 \cdot (k_4 + k_6)$;
- $X = (k_4 + k_6) \cdot I$.

In particolare, il parametro p_1 corrisponde all'indice di efficacia del glucosio GE normalizzato al volume di distribuzione, e indica la capacità del glucosio di agire sui propri processi di produzione e utilizzazione; p_2 è la costante di velocità dell'azione insulinica X promossa dal compartimento di insulina remota; il parametro p_3 , infine, rappresenta un fattore di scala che regola l'ampiezza dell'azione insulinica.

Dal modello in questione vengono estratti due indici che descrivono la funzionalità del sistema: l'efficacia del glucosio GE e la sensibilità insulinica S_I .

L'efficacia del glucosio, definita come:

$$GE = p_1 \cdot V \quad [\text{dl/kg/min}] \quad (3.3)$$

misura l'effetto del glucosio stesso sulla propria scomparsa in termini di inibizione della produzione e stimolazione dell'utilizzazione. Il parametro p_1 rappresenta l'efficacia del glucosio frazionaria (min^{-1}) e viene indicato equivalentemente con il simbolo S_G .

L'indice di sensibilità insulinica, invece, rappresenta la capacità dell'insulina di incrementare la velocità di scomparsa del glucosio, inibendone la produzione epatica e stimolandone l'utilizzazione; è dato da:

$$S_I = - \left. \frac{\partial^2 [dG(t)/dt]}{\partial G(t) \partial I(t)} \right|_{SS} = \frac{p_3}{p_2} \quad [\text{min}^{-1} \text{ per } \mu\text{U/ml}]^4 \quad (3.4)$$

È possibile derivare, inoltre, un terzo indice, denominato $GEZI$, definito come l'efficacia del glucosio a secrezione insulinica nulla:

$$GEZI = GE - S_I \cdot V \cdot I_b \quad [\text{dl/kg/min}] \quad (3.5)$$

Tale modello è a priori non identificabile; tuttavia, fissando V e S_G a valori di popolazione, i parametri S_I , p_2 e α_i risultano univocamente identificabili.

3.2 Modello minimo orale del glucosio tracciante (OMM*)

Il modello minimo orale del glucosio tracciante OMM^* ⁵, chiamato anche modello “caldo”, si differenzia dall'OMM (modello “freddo”), in quanto è in grado di isolare il processo di utilizzazione del glucosio, mediante l'impiego di un tracciante somministrato assieme al glucosio orale. Pertanto, la rappresentazione grafica che ne consegue risulta analoga a quella di Figura 3.1, eccezion fatta per l'assenza della produzione endogena:

⁴ L'indice di sensibilità insulinica impiegato nella pratica è $S_I \cdot V$ (dl/kg/min per $\mu\text{U/ml}$).

⁵ L'asterisco indica che i valori si riferiscono al tracciante

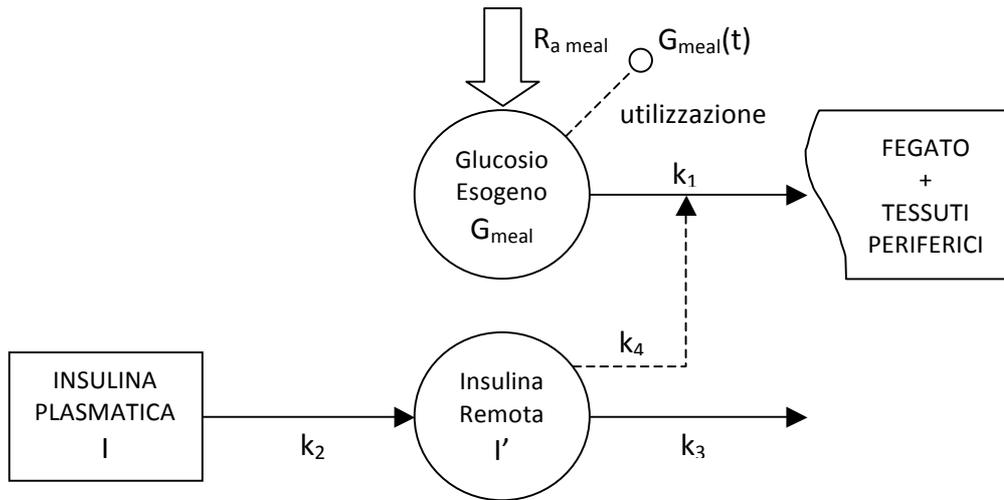


Figura 3.2: Modello minimo orale del glucosio tracciante

Adottando la medesima parametrizzazione vista per l'OMM, e assumendo per R_{a_meal} la descrizione parametrica di equazione (3.1), le equazioni del modello risultano:

$$\begin{cases} \dot{G}_{meal}(t) = -[S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{meal}(t) + \frac{R_{a_meal}(t)}{V^D} & G_{meal}(0) = 0 \\ \dot{X}^D(t) = -p_2^D \cdot X^D(t) + p_3^D \cdot [I(t) - I_b] & X^D(0) = 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

con:

- G_{meal} : concentrazione plasmatica di glucosio esogeno, proveniente dal pasto [mg/dl];
- I : concentrazione plasmatica di insulina;
- X^D : azione insulinica agente sull'utilizzazione di glucosio;
- R_{a_meal} : velocità di comparsa del glucosio esogeno nel plasma;
- V^D : volume di distribuzione [dl/kg];
- I_b : valore basale di insulina;
- S_G^D : efficacia del glucosio frazionaria sulla propria utilizzazione;
- p_2^D : costante di velocità dell'azione insulinica X^D ;
- p_3^D : fattore di scala che regola l'ampiezza di X^D .

Come per il modello minimo orale del glucosio, anche in questo caso è possibile definire gli indici di efficacia del glucosio, di sensibilità insulinica e di efficacia del glucosio a secrezione insulinica nulla relativi alla sola componente di utilizzazione del glucosio:

$$GE^D = S_G^D \cdot V \quad [\text{dl/kg/min}] \quad (3.7)$$

$$S_I^D = \frac{P_3^D}{P_2^D} \quad [\text{min}^{-1} \text{ per } \mu\text{U/ml}] \quad (3.8)$$

$$GEZI^D = GE^D - S_I^D \cdot V \cdot I_b \quad [\text{dl/kg/min}] \quad (3.9)$$

3.3 Modello della produzione endogena di glucosio

In un recente studio condotto da Dalla Man et al. [6] è stato proposto un modello in grado di descrivere la produzione endogena di glucosio a partire da dati di EGP modello-indipendente ottenuti con un protocollo meal con triplo-tracciante. Tale modello è in grado di distinguere i contributi di glucosio e di insulina sulla soppressione della produzione di glucosio. In particolare, nella soppressione dell'EGP intervengono tre segnali di controllo. Il primo di questi, indicato con X^L , corrisponde a un'azione insulinica ritardata (di ampiezza k_I); da un punto di vista fisiologico, tale segnale rappresenta la soppressione del livello di acidi grassi liberi (free fatty acids, FFA). Il secondo controllo, indicato con X^{Der} , descrive la secrezione insulinica proporzionale alla variazione del livello glicemico (attraverso un parametro k_{GR}). Il terzo controllo, infine, descrive la secrezione insulinica direttamente proporzionale alla concentrazione del glucosio plasmatico (attraverso un parametro k_G).

In base a queste considerazioni, le equazioni del modello che si ottengono sono le seguenti:

$$EGP(t) = EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) - X^{Der}(t) \quad EGP(0) = EGP_b \quad (3.10)$$

con EGP_b corrispondente al valore basale di EGP,

$$\begin{cases} \dot{X}^L(t) = -k_1 \cdot [X^L(t) - X_1(t)] & X^L(0) = 0 \\ \dot{X}_1(t) = -k_1 \cdot [X_1(t) - k_2 \cdot (I(t) - I_b)] & X_1(0) = 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

e

$$X^{Der}(t) = \begin{cases} k_{GR} \cdot \frac{dG(t)}{dt} & \text{se } \frac{dG(t)}{dt} \geq 0 \\ 0 & \text{se } \frac{dG(t)}{dt} < 0 \end{cases} \quad (3.12)$$

In questo caso è possibile ricavare gli indici epatici di efficacia del glucosio (GE^L) e di sensibilità insulinica (S_I^L) dai parametri del modello nel modo seguente:

$$GE^L = \left. \frac{\partial EGP}{\partial G} \right|_{ss} = k_G \quad [\text{dl/kg/min}] \quad (3.13)$$

$$S_I^L = \left. \frac{\partial EGP}{\partial I} \right|_{ss} \cdot \frac{1}{G_b} = \frac{k_2}{G_b} \quad [\text{dl/kg/min per } \mu\text{U/ml}] \quad (3.14)$$

3.4 Un nuovo modello minimo orale della cinetica del glucosio e del tracciante

Come accennato in precedenza, lo scopo di questa tesi è realizzare un modello che, inglobando le nozioni presentate finora, sia in grado di fornire una buona stima degli indici metabolici e dei profili di produzione endogena di glucosio e di meal rate of appearance, impiegando un unico tracciante. L'idea, quindi, è quella di mantenere la struttura del modello minimo orale del glucosio, esprimere la parte di utilizzazione tramite il modello minimo del glucosio tracciante, e descrivere la produzione epatica secondo il modello presentato nella sezione precedente.

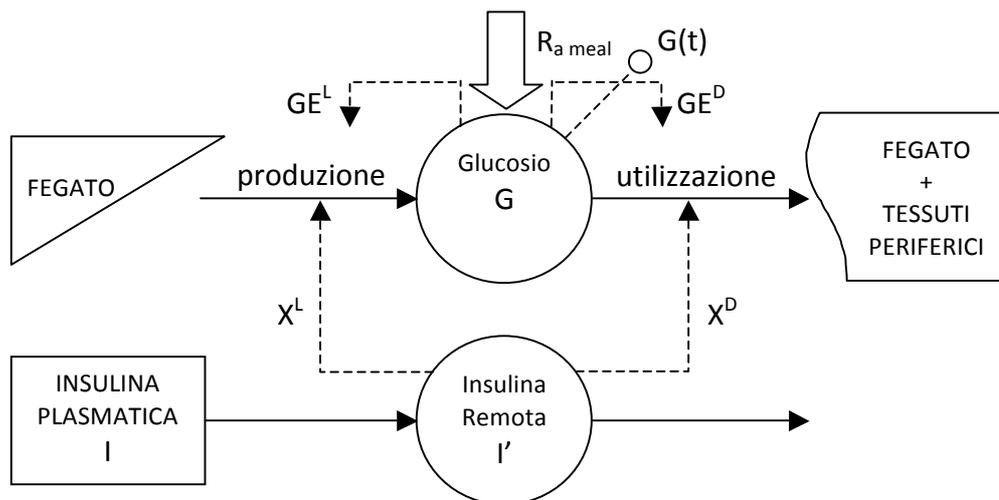


Figura 3.3: Modello minimo orale della cinetica del glucosio e del tracciante

Inserendo nelle equazioni (3.2) del OMM la descrizione dell'EGP proposta nella sezione precedente, e considerando ritardi differenti dell'azione insulinica

sulla produzione e sull'utilizzazione del glucosio, si ottengono le equazioni del modello complessivo

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{G}(t) = \frac{EGP(t) + R_{aD2}(t) + R_{a\ meal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G(t) \quad G(0) = G_b \\ \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{a\ meal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{eso}(t) \quad G_{eso}(0) = 0 \\ \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{end}(t) \quad G_{end}(0) = G_{endb} \\ \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] \quad X^L(0) = 0 \\ \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] \quad X_1(0) = 0 \\ \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] \quad X^D(0) = 0 \end{array} \right. \quad (3.15)$$

con $EGP(t)$ definita dalle equazioni (3.10)-(3.12), $R_{a\ meal}(t)$ descritta secondo l'equazione (3.1) e

- G : concentrazione plasmatica di glucosio globale [mg/dl];
- G_{meal} : concentrazione plasmatica di glucosio esogeno [mg/dl];
- G_{end} : concentrazione plasmatica di glucosio endogeno, prodotto dal fegato [mg/dl];
- I : concentrazione plasmatica di insulina;
- X^D : azione insulinica agente sull'utilizzazione di glucosio;
- X^L : azione insulinica agente sulla produzione epatica di glucosio;
- $R_{a\ meal}$: velocità di comparsa del glucosio esogeno nel plasma;
- $R_{a\ D2}$: velocità di comparsa del tracciante [6,6-D₂]glucosio nel plasma;
- V : volume di distribuzione [dl/kg];
- G_b, G_{endb}, I_b : valori basali di glucosio globale, glucosio endogeno, insulina;
- S_G^D : efficacia del glucosio frazionaria agente sull'utilizzazione;
- S_I^D : componente della sensibilità insulinica relativa all'utilizzazione;
- k_1^D : costante di velocità dell'azione insulinica X^D ;
- k_1^L : costante di velocità dell'azione insulinica X^L ;
- k_2^L : fattore di scala dell'azione insulinica X^L , legato a S_I^L tramite l'equazione (3.12).

Esplicitando la descrizione dell'EGP, si derivano le equazioni finali del modello:

$$\begin{cases}
 \dot{G}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) + R_{ad2}(t) + R_{ameal}(t) - V \cdot [S_G^D + X^D(t)] \cdot G(t)}{V + k_{GR}} & G(0) = G_b \\
 \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{ameal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{eso}(t) & G_{eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) - k_{GR} \cdot \dot{G}(t) - V \cdot [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{end}(t)}{V} & G_{end}(0) = G_{endb} \\
 \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] & X^L(0) = 0 \\
 \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] & X_1(0) = 0 \\
 \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] & X^D(0) = 0 \\
 & se \frac{dG(t)}{dt} \geq 0
 \end{cases}$$

$$\begin{cases}
 \dot{G}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) + R_{ad2}(t) + R_{ameal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G(t) & G(0) = G_b \\
 \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{ameal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{eso}(t) & G_{eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{end}(t) & G_{end}(0) = G_{endb} \\
 \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] & X^L(0) = 0 \\
 \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] & X_1(0) = 0 \\
 \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] & X^D(0) = 0 \\
 & se \frac{dG(t)}{dt} < 0
 \end{cases} \quad (3.16)$$

Volendo rendere la descrizione del sistema più fedele alla fisiologia, è possibile affiancare un secondo compartimento a quello accessibile, pervenendo quindi a un modello bicompartimentale di equazioni

$$\begin{cases}
 \dot{G}(t) = \frac{EGP(t) + R_{ad2}(t) + R_{ameal}(t)}{V} + k_{12} \cdot G_2(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G(t) & G(0) = G_b \\
 \dot{G}_2(t) = k_{21} \cdot G(t) - k_{12} \cdot G_2(t) & G_2(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_b \\
 \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{ameal}(t)}{V} + k_{12} \cdot G_{2eso}(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G_{eso}(t) & G_{eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{2eso}(t) = k_{21} \cdot G_{eso}(t) - k_{12} \cdot G_{2eso}(t) & G_{2eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP(t)}{V} + k_{12} \cdot G_{2end}(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G_{end}(t) & G_{end}(0) = G_{endb} \\
 \dot{G}_{2end}(t) = k_{21} \cdot G_{end}(t) - k_{12} \cdot G_{2end}(t) & G_{2end}(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_{endb} \\
 \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] & X^L(0) = 0 \\
 \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] & X_1(0) = 0 \\
 \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] & X^D(0) = 0
 \end{cases} \quad (3.17)$$

con k_{21} e k_{12} fissati a valori di popolazione.

In questo caso le equazioni finali del modello diventano

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \dot{G}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) + R_{ad2}(t) + R_{a\,meal}(t) + V \cdot k_{12} \cdot G_2(t) - V \cdot [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G(t)}{V + k_{GR}} \quad G(0) = G_b \\
 \dot{G}_2(t) = k_{21} \cdot G(t) - k_{12} \cdot G_2(t) \quad G_2(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_b \\
 \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{a\,meal}(t)}{V} - [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{eso}(t) \quad G_{eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{2eso}(t) = k_{21} \cdot G_{eso}(t) - k_{12} \cdot G_{2eso}(t) \quad G_{2eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) - k_{GR} \cdot \dot{G}(t) - V \cdot [S_G^D + X^D(t)] \cdot G_{end}(t)}{V} \quad G_{end}(0) = G_{endb} \\
 \dot{G}_{2end}(t) = k_{21} \cdot G_{end}(t) - k_{12} \cdot G_{2end}(t) \quad G_{2end}(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_{endb} \\
 \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] \quad X^L(0) = 0 \\
 \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] \quad X_1(0) = 0 \\
 \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] \quad X^D(0) = 0 \\
 \text{se } \frac{dG(t)}{dt} \geq 0
 \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \dot{G}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t) + R_{ad2}(t) + R_{a\,meal}(t)}{V} + k_{12} \cdot G_2(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G(t) \quad G(0) = G_b \\
 \dot{G}_2(t) = k_{21} \cdot G(t) - k_{12} \cdot G_2(t) \quad G_2(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_b \\
 \dot{G}_{eso}(t) = \frac{R_{a\,meal}(t)}{V} + k_{12} \cdot G_{2eso}(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G_{eso}(t) \quad G_{eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{2eso}(t) = k_{21} \cdot G_{eso}(t) - k_{12} \cdot G_{2eso}(t) \quad G_{2eso}(0) = 0 \\
 \dot{G}_{end}(t) = \frac{EGP_b - k_G \cdot [G(t) - G_b] - X^L(t)}{V} + k_{12} \cdot G_{2end}(t) - [S_G^D + X^D(t) + k_{21}] \cdot G_{end}(t) \quad G_{end}(0) = G_{endb} \\
 \dot{G}_{2end}(t) = k_{21} \cdot G_{end}(t) - k_{12} \cdot G_{2end}(t) \quad G_{2end}(0) = \frac{k_{21}}{k_{12}} G_{endb} \\
 \dot{X}^L(t) = -k_1^L \cdot [X^L(t) - X_1(t)] \quad X^L(0) = 0 \\
 \dot{X}_1(t) = -k_1^L \cdot [X_1(t) - k_2^L \cdot (I(t) - I_b)] \quad X_1(0) = 0 \\
 \dot{X}^D(t) = -k_1^D \cdot [X^D(t) - S_I^D \cdot (I(t) - I_b)] \quad X^D(0) = 0 \\
 \text{se } \frac{dG(t)}{dt} < 0
 \end{array} \right.$$

(3.18)

Come verrà chiarito nel capitolo successivo, per poter identificare il modello minimo in questione occorrerà inizialmente impiegare una configurazione del modello con $R_{a\,meal}$ nota. Successivamente verrà impiegato il modello che fa uso della descrizione parametrica di $R_{a\,meal}$.

3.4.1 Implementazione del modello con $R_{a\,meal}$ nota

Il modello è stato implementato nelle sue descrizioni mono e bi-compartimentale.

3.4.1.1 Modello monocompartimentale

Per l'identificazione mediante SAAM II⁶, il modello monocompartimentale è stato implementato come segue. Vengono impiegati nove compartimenti: cinque per descrivere l'azione insulinica (Figura 3.4), tre per la cinetica del glucosio totale, endogeno ed esogeno (Figura 3.5) e uno per la cinetica del tracciante [6,6-D₂]glucosio (Figura 3.6).

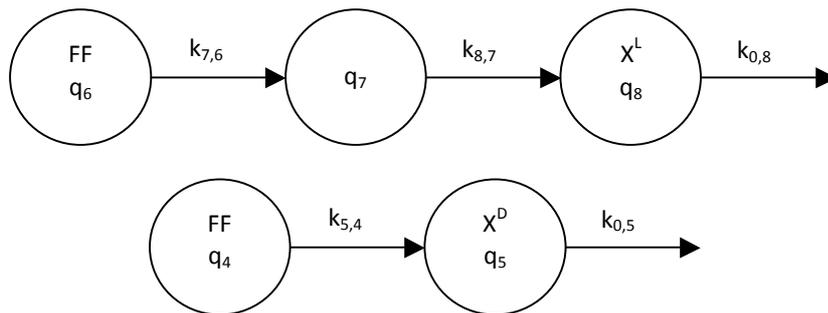


Figura 3.4: Implementazione modello monocompartimentale in SAAM II: azioni insuliniche

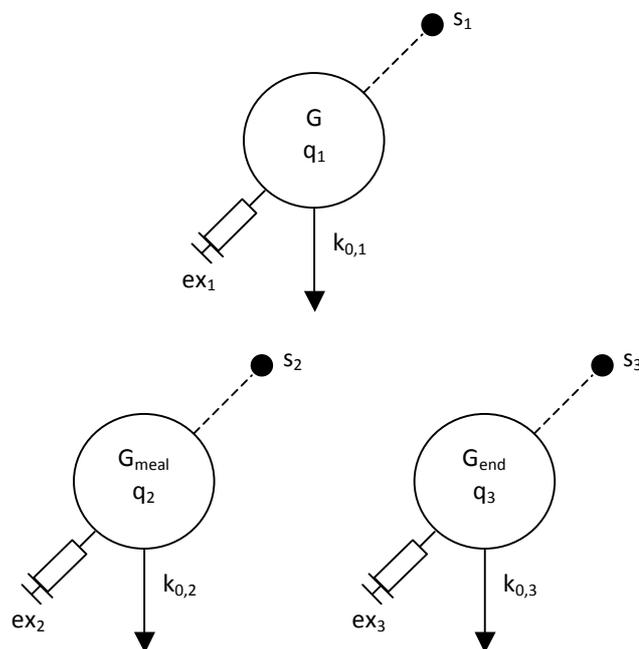


Figura 3.5: Implementazione modello monocompartimentale in SAAM II: compartimenti di glucosio

⁶ vd. Cap. 4

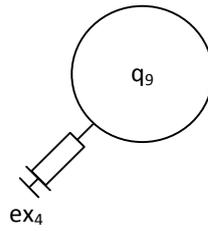


Figura 3.6: Implementazione modello monocompartimentale in SAAM II: velocità di comparsa (R_{aD2}) del tracciante [6,6-D₂]glucosio

Coefficienti frazionari di trasferimento:

$$\begin{aligned}
 k_{0,1} &= S_G^D + X^D(t) \\
 k_{0,2} &= S_G^D + X^D(t) \\
 k_{0,3} &= S_G^D + X^D(t) \\
 k_{5,4} &= k_1^D \cdot S_I^D \\
 k_{0,5} &= k_1^D \\
 k_{7,6} &= k_1^L \cdot k_2^L \\
 k_{8,7} &= k_1^L \\
 k_{0,8} &= k_1^L
 \end{aligned} \tag{3.19}$$

Ingressi forzanti:

$$\begin{aligned}
 q_4 \cdot FF &= I(t) - I_b \\
 q_6 \cdot FF &= I(t) - I_b
 \end{aligned} \tag{3.20}$$

Infusioni:

$$\begin{aligned}
 ex_1 &= EGP(t) + R_{a\,meal}(t) + R_{aD2}(t) \\
 ex_2 &= R_{a\,meal}(t) \\
 ex_3 &= EGP(t) \\
 ex_4 = R_{aD2}(t) &= \begin{cases} 0.1 \cdot Dtr2 & t = 0 : 5 \\ 0.09 \cdot Dtr2 & t = 5 : 10 \\ 0.08 \cdot Dtr2 & t = 10 : 20 \\ 0.06 \cdot Dtr2 & t = 20 : 30 \\ 0.04 \cdot Dtr2 & t = 30 : 40 \\ 0.03 \cdot Dtr2 & t = 40 : 210 \\ 0.04 \cdot Dtr2 & t = 210 : 260 \\ 0.066 \cdot Dtr2 & t = 260 : 300 \\ 0.075 \cdot Dtr2 & t = 300 : 420 \end{cases}
 \end{aligned} \tag{3.21}$$

dove $Dtr2$ indica la concentrazione di tracciante [6,6-D₂]glucosio infuso dalla pompa. Per differenziare i casi $dG(t)/dt \geq 0$ e $dG(t)/dt < 0$, $EGP(t)$ è stata definita nel modo seguente

$$EGP(t) = EGP_1(t) - k_{GR} \cdot dG$$

con

$$EGP_1(t) = EGP_b - k_G \cdot (s_1 - G_b) - X^L(t) - k_{GR} \cdot dG$$

$$dG = \frac{dG_1}{1 + k_{GR}/V} \cdot dG_{1pos} \quad (3.22)$$

$$dG_1 = \frac{(EGP_1(t) + R_{ameal}(t) + R_{aD2}(t) - (S_G^D + X^D(t)) \cdot G(t))}{V}$$

$$dG_{1pos} = \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \text{abs}(dG_1) \right) / (dG_1 + 0.0000001)$$

Nel caso di studio della patogenesi del prediabete, l'infusione di tracciante [6,6-D₂]glucosio è descritta nel modo seguente

$$ex_4 = R_{aD2}(t) = \begin{cases} 0.1 \cdot Dtr2 & t = 0 : 10 \\ 0.09 \cdot Dtr2 & t = 10 : 15 \\ 0.07 \cdot Dtr2 & t = 15 : 20 \\ 0.06 \cdot Dtr2 & t = 20 : 30 \\ 0.05 \cdot Dtr2 & t = 30 : 40 \\ 0.04 \cdot Dtr2 & t = 40 : 60 \\ 0.03 \cdot Dtr2 & t = 60 : 300 \\ 0.04 \cdot Dtr2 & t = 300 : 360 \end{cases}$$

Misure:

$$\begin{aligned} s_1 &= q_1/V \\ s_2 &= q_2/V \\ s_3 &= q_3/V \end{aligned} \quad (3.23)$$

3.4.1.2 Modello bicompartimentale

L'implementazione del modello bicompartimentale per l'identificazione in SAAM II è analoga a quella del modello monocompartimentale, fatta eccezione, naturalmente, per la descrizione della cinetica del glucosio, che impiega tre compartimenti aggiuntivi (Figura 3.7) rispetto alla modellizzazione precedente.

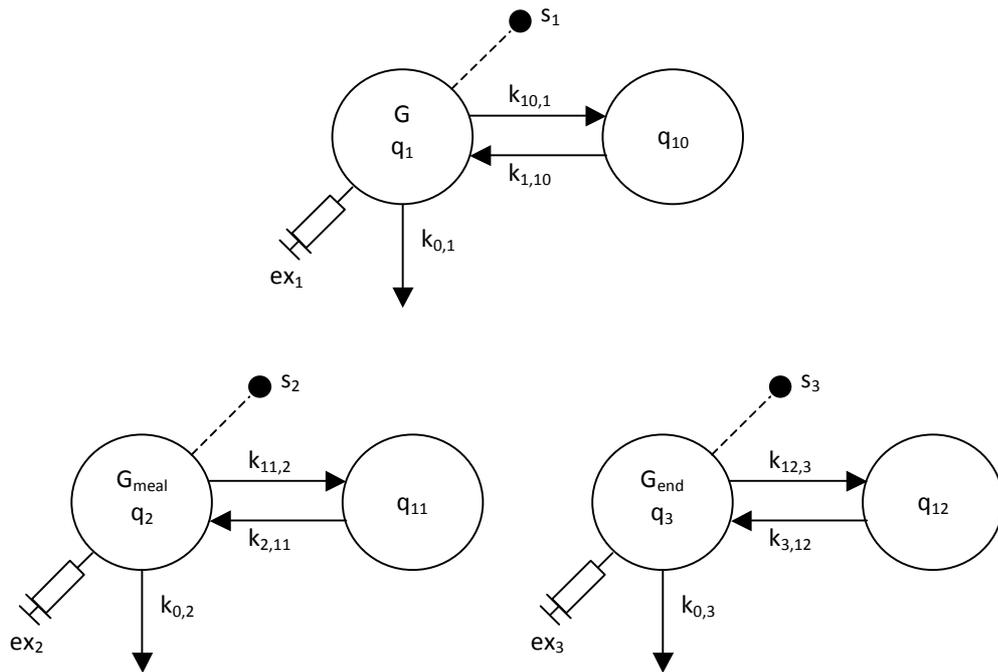


Figura 3.7: Implementazione modello bicompartimentale in SAAM II: compartimenti di glucosio

I coefficienti frazionari di interscambio con i compartimenti non accessibili sono fissati a valori di popolazione:

$$\begin{aligned} k_{10,1} = k_{11,2} = k_{12,3} &= 0.05 \\ k_{1,10} = k_{2,11} = k_{3,12} &= 0.07 \end{aligned} \quad (3.24)$$

Il resto dei coefficienti frazionari di trasferimento, gli ingressi forzanti le infusioni e le misure sono gli stessi, definiti in (3.19)-(3.23).

Il vantaggio di questa configurazione rispetto a quella monocompartimentale sta nel fatto che il modello, sebbene sia più complesso da identificare, è in grado di descrivere meglio il sistema.

3.4.2 Implementazione del modello con $R_{a \text{ meal}}$ incognita

Come sarà possibile vedere nei capitoli successivi, il modello scelto per l'identificazione con $R_{a \text{ meal}}$ parametrizzata è quello bicompartimentale. L'implementazione per l'identificazione in SAAM II è quindi analoga a quella del modello bicompartimentale con $R_{a \text{ meal}}$ nota, con in più un compartimento fittizio per la descrizione parametrica di $R_{a \text{ meal}}$:

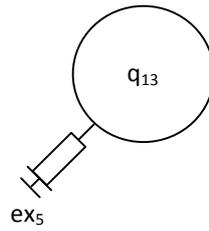


Figura 3.8: Implementazione modello bicompartimentale in SAAM II: velocità di comparsa ($R_{a\ meal}$) del glucosio esogeno

L'infusione ex_5 , corrispondente a $R_{a\ meal}$, è descritta dalla seguente equazione:

$$ex_5 = R_{a\ meal}(t) = \begin{cases} 0 & t = 0 : 5 \\ \frac{\alpha_1}{13-5} \cdot (t-5) & t = 5 : 13 \\ \alpha_1 + \frac{\alpha_2 - \alpha_1}{25-13} \cdot (t-13) & t = 13 : 25 \\ \alpha_2 + \frac{\alpha_3 - \alpha_2}{35-25} \cdot (t-25) & t = 25 : 35 \\ \alpha_3 + \frac{\alpha_4 - \alpha_3}{60-35} \cdot (t-35) & t = 35 : 60 \\ \alpha_4 + \frac{\alpha_5 - \alpha_4}{90-60} \cdot (t-60) & t = 60 : 90 \\ \alpha_5 + \frac{\alpha_6 - \alpha_5}{120-90} \cdot (t-90) & t = 90 : 120 \\ \alpha_6 + \frac{\alpha_7 - \alpha_6}{180-120} \cdot (t-120) & t = 120 : 180 \\ \alpha_7 + \frac{\alpha_8 - \alpha_7}{420-180} \cdot (t-180) & t = 180 : 420 \end{cases} \quad (3.25)$$

Nel caso di studio della patogenesi del prediabete, i tempi di spezzamento vengono impostati a $t = 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 360$ min.

CAPITOLO 4

IDENTIFICAZIONE

4.1 Identificazione e stima parametrica

Per l'identificazione dei modelli si è usato il software SAAM II ver.1.2.1, ossia un programma per la simulazione e l'identificazione di modelli compartimentali descritti da equazioni differenziali. Il programma permette di identificare i parametri del modello impiegando un algoritmo di stima maximum likelihood (ML). La funzione obiettivo da minimizzare è la seguente:

$$OF(p) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^N \left(\log(\hat{v} \cdot \sigma_i^2) + \frac{(y_i - s(\bar{p}, t_i))^2}{\hat{v} \cdot \sigma_i^2} \right) \quad (4.1)$$

Prima di avviare lo stimatore è necessario procedere ad alcune operazioni preliminari. Dato che l'algoritmo di stima è di tipo iterativo, è necessario fornire al programma una stima iniziale dei parametri. Il programma richiede inoltre i valori basali delle concentrazioni plasmatiche di glucosio, glucosio esogeno, glucosio endogeno e insulina. Questi vengono calcolati come media dei primi quattro campioni dell'esperimento, quindi ai tempi $t = -120, -30, -20, -10$ min.

Oltre a ciò, è necessario impostare opportunamente la descrizione statistica dell'errore di misura sui dati; ogni dato, definito come:

$$y_i = s(\bar{p}, t_i) + e_i \quad (4.2)$$

è affetto da errore e_i supposto scorrelato, a media nulla e varianza

$$Var(e_i) = v \cdot \sigma_i^2 \quad (4.3)$$

Il programma mette a disposizione diverse opzioni sulla varianza, ad esempio l'utilizzo di una FSD (Deviazione Standard Frazionaria) oppure di una varianza costante nota a meno di una costante stimata a posteriori dal programma (v).

Terminato il processo di stima, il programma fornisce come risultati i valori dei parametri stimati, la loro precisione in termini di SD e CV, l'intervallo di confidenza del 95%, e gli andamenti temporali delle variabili di interesse.

Per ogni modello implementato, si è cercato quindi di ottenere una buona stima dei parametri (valori nel range fisiologico) e delle loro precisioni (CV quanto più bassi) a partire da dati sperimentali, cercando di soddisfare i criteri di bontà del fit e bianchezza dei residui pesati.

Nel caso in cui un parametro venga stimato in modo poco preciso (CV alto) e/o assuma valori non fisiologici, è possibile ricorrere a una stima bayesiana. Si tratta di un approccio che, oltre ai dati dell'esperimento (informazione a posteriori), utilizza anche informazioni su media e deviazione standard (informazione a priori, derivabile dalla letteratura o da un'analisi di popolazione) del parametro in questione.

In questa tesi si è scelto di impiegare pesi assoluti⁷. Per i dati di glucosio si è scelta una FSD pari a 0.02, cioè un errore del 2% del valore misurato, mentre per i dati di glucosio endogeno e glucosio esogeno si è assunta una SD variabile descritta dalle seguenti leggi d'errore:

$$SD_{G_{end}}(t) = \left(\frac{dG_{end}(t)}{dG(t)} \right)^2 \cdot (0.02 \cdot G(t))^2 + \left(\frac{dG_{end}(t)}{d^{13}C_{MR}(t)} \right)^2 \cdot (-0.0062 \cdot {}^{13}C_{MR}(t) + 0.00042)^2 + \left(\frac{dG_{end}(t)}{dD_{2MR}(t)} \right)^2 \cdot (-0.0062 \cdot D_{2MR}(t) + 0.00042)^2 \quad (4.4)$$

con

$$\frac{dG_{end}(t)}{dG(t)} = 1 - \frac{G_{meal}(t)}{G(t)} - \frac{Tracer_2(t)}{G(t)} \quad (4.5)$$

$$\frac{dG_{end}(t)}{d^{13}C_{MR}(t)} = \left(1 + \frac{1}{z_{meal}} \right) \cdot G(t) \cdot \frac{1.011}{(1.011 + {}^{13}C_{MR}(t))^2} \quad (4.6)$$

$$\frac{dG_{end}(t)}{dD_{2MR}(t)} = \frac{0.92 \cdot G(t)}{(0.92 + D_{2MR}(t))^2} \quad (4.7)$$

e

⁷ Ciò significa che la matrice delle covarianze dell'errore di misura è completamente nota.

$$SD_{G_{meal}}(t) = \left(1 + \frac{1}{z_{meal}}\right) \cdot G(t) \cdot \frac{\left[\left(0.02 \cdot {}^{13}C_{MR}(t)\right)^2 + \left(-0.0062 \cdot {}^{13}C_{MR}(t) + 0.00042\right)^2\right]^{1/2}}{\left(1.011 + {}^{13}C_{MR}(t)\right)} \quad (4.8)$$

con:

- G: concentrazione plasmatica di glucosio globale [mg/dl];
- G_{meal} : concentrazione plasmatica di glucosio esogeno [mg/dl];
- G_{end} : concentrazione plasmatica di glucosio endogeno, prodotto dal fegato [mg/dl];
- $Tracer_2$: concentrazione plasmatica di tracciante
- z_{meal} : rapporto tracciante-tracciato orale;
- ${}^{13}C_{MR}$: molar ratio del tracciante [$1-{}^{13}C$]glucosio;
- D_{2MR} : molar ratio del tracciante [6,6- D_2]glucosio.

Com'è possibile osservare, nelle equazioni del modello (3.15) compaiono sedici parametri incogniti, ossia

- il volume di distribuzione (V);
- le componenti di utilizzazione di efficacia del glucosio frazionaria (S_G^D) e di sensibilità insulinica (S_I^D);
- i ritardi (k_1^L , k_1^D) delle azioni insuliniche su produzione e utilizzazione di glucosio;
- l'ampiezza (k_2^L) dell'azione insulinica epatica;
- i coefficienti di proporzionalità (k_G , k_{GR}) che legano la secrezione insulinica rispettivamente alla concentrazione di glucosio e alla sua derivata;
- i parametri α_i , $i=1, \dots, 8$ relativi alla descrizione di $R_{a\ meal}$.

Di conseguenza, l'identificazione del modello in esame risulta complicata. Inoltre, come per l'OMM e l'OMM*, anche in questo caso i parametri V e S_G^D risultano non identificabili a priori.

Secondo tali considerazioni, è ragionevole operare una prima identificazione del nuovo modello considerando la $R_{a\ meal}$ nota a partire dai dati ottenuti con la tecnica del clamp del rapporto tracciante tracciato⁸. In base ai risultati di tale analisi verranno selezionati i parametri da fissare, in modo da rendere possibile, in

⁸ vd. Cap. 2.5.

un secondo momento, l'identificazione del modello finale (con $R_{a\ meal}$ parametrizzata secondo la descrizione piecewise-linear).

4.2 Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ nota

Per quanto riguarda l'identificazione del modello minimo con $R_{a\ meal}$ nota, il numero di parametri si riduce a otto; le stime iniziali sono riportate in Tabella 4.1:

V [dl/kg]	S_G^D [min ⁻¹]	S_I^D [dl/kg/min per $\mu U/ml$]	k_1^D [min ⁻¹]	k_G [dl/kg/min]	k_{GR} [dl/kg]	k_1^L [min ⁻¹]	k_2^L [mg dl/kg ² /min per $\mu U/ml$]
1.60	0.0118	0.001334	0.043	0.013	0.148	0.021	0.046

Tabella 4.1: Stime iniziali dei parametri del modello

I valori di V, S_G^D e k_1^D sono stati estratti dai valori medi di V^* , S_G^* , p_2^* relativi all'OMM* dello studio [3], mentre i valori di k_G , k_{GR} , S_I^{D9} , k_1^L e k_2^L sono stati ricavati dalla letteratura [6], e considerando, per k_G e S_I^L , le relazioni (3.13) e (3.14).

Inizialmente, l'identificazione è stata effettuata sul sottoinsieme di 20 soggetti di riferimento, in modo da fornire risultati basati su dati di $R_{a\ meal}$ il più affidabili possibile (miglior clamp SA). Come sarà possibile osservare nel capitolo successivo, sono state impiegate 4 differenti modalità di identificazione, distinguibili tra loro in base al numero di variabili su cui fittare i dati e al fatto di fissare o meno l'EGP basale a un valore noto. Successivamente, l'identificazione del modello è stata estesa all'intera popolazione di 204 soggetti.

4.2.1 EGP_b calcolata vs. EGP_b nota

Il modello che fa uso dell'EGP_b calcolata, deriva il suo valore imponendo lo stato stazionario nelle equazioni (3.15) del modello. In particolare si ha che

$$\dot{G}(0) = \frac{EGP_b + R_{ad2}(0)}{V} - S_G^D \cdot G_b = 0 \quad (4.9)$$

⁹ Nell'identificazione dei vari modelli si è stimato il parametro $SIDV = S_I^D \cdot V$

e quindi

$$EGP_b = V \cdot S_G^D \cdot G_b - R_{ad2}(0) \quad (4.10)$$

Nel caso in cui si impieghi, invece, una EGP_b nota, ricavata come media individuale dei campioni ai tempi $t = -120, -30, -20, -10$ min, si ha una riduzione del numero di parametri incogniti, poiché è possibile derivare il valore dell'efficacia del glucosio frazionaria direttamente dall'equazione (4.10)

$$S_G^D = \frac{EGP_b + R_{ad2}(0)}{V \cdot G_b} \quad (4.11)$$

Come si potrà osservare dai risultati¹⁰, il fatto di considerare noto o meno il valore di EGP_b influisce molto sulla predizione del modello sui dati, soprattutto per quanto riguarda i primi minuti dell'esperimento.

4.2.2 Fit su 2 variabili vs. fit su 3 variabili

L'identificazione del modello è stata eseguita in due modi: sono stati effettuati sia fit su dati di glucosio, glucosio orale e glucosio endogeno (3 variabili), che fit su soli dati di glucosio orale ed endogeno (2 variabili). Questo allo scopo di stabilire se e quanto un incremento del numero di variabili su cui eseguire il fit possa portare a un miglioramento in termini di risultati ottenuti.

4.3 Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita

Come si potrà vedere nel capitolo successivo, per l'identificazione del modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita si è scelto di fissare a valori medi di popolazione i parametri V e $GEZI^D$. Di conseguenza, il valore di S_G^D , derivabile dall'equazione (3.9), è ricavato come segue:

$$S_G^D = \frac{GEZI^D + S_I^D \cdot V \cdot I_b}{V} \quad (4.12)$$

¹⁰ vd. Cap. 5.

e EGP_b è definita al solito secondo l'equazione (4.10). Le stime iniziali dei parametri sono riportate in Tabella 4.2:

S_1^D [dl/kg/min per $\mu U/ml$]	k_1^D [min ⁻¹]	k_G [dl/kg/min]	k_{GR} [dl/kg]	k_1^L [min ⁻¹]	k_2^L [mg·dl/kg ² /min per $\mu U/ml$]
0.000914	0.025	0.010	0.0725	0.017	0.053

α_1 [mg/kg/min]	α_3 [mg/kg/min]	α_4 [mg/kg/min]	α_5 [mg/kg/min]	α_6 [mg/kg/min]	α_7 [mg/kg/min]	α_8 [mg/kg/min]
3	5	2	3	4	2	1

Tabella 4.2: Stime iniziali dei parametri del modello con $R_{a\ meal}$ incognita

Si noti che il parametro α_2 non compare nelle stime in quanto è derivabile dai restanti α_i mediante la relazione

$$\alpha_2 = \frac{\left[2 \cdot \frac{D \cdot f}{BW} - \alpha_8 \cdot (t_8 - t_7) - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq 2}}^7 \alpha_i \cdot (t_{i+1} - t_{i-1}) \right]}{t_3 - t_1} \quad (4.13)$$

dove D rappresenta la dose di glucosio ingerito (in mg), BW il peso corporeo (in kg) e f la frazione plasmatica della dose D , fissata a valori di popolazione. Tale relazione deriva dal legame tra l'area sotto la curva di $R_{a\ meal}$ e D , BW , f ; in particolare si ha che

$$\int_0^\infty R_{a\ meal}(t) dt = \frac{D \cdot f}{BW} \quad (4.14)$$

con

$$\int_0^\infty R_{a\ meal}(t) dt = \sum_{i=1}^8 \frac{(\alpha_i + \alpha_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1})}{2} \quad (4.15)$$

Rispetto al caso con $R_{a\ meal}$ nota, in queste circostanze risulta quindi necessario fornire al programma anche i valori della dose ingerita e del peso corporeo.

CAPITOLO 5

RISULTATI

In questo capitolo vengono riportati i risultati dell'identificazione: i grafici di fit e residui pesati medi, misure delle capacità dei modelli di descrivere i dati. Vengono inoltre presentati i valori medi delle stime ottenute, in particolare degli indici metabolici (S_1^D , S_1^L , GE^D , GE^L), e i grafici del profilo di EGP, e di $R_{a\ meal}$, nel caso quest'ultima sia non nota. Si ricorda inoltre che la precisione delle stime verrà espressa in termini di CV%

$$CV\% = \text{Coefficiente di Variazione} = \frac{SD}{\text{valore}}\% \quad (5.1)$$

Nelle tabelle si riportano i valori medi, la standard deviation (SD) e lo standard error (SE) definito come

$$SE = \text{Standard Error} = \frac{SD}{\sqrt{n^\circ \text{ soggetti}}} \quad (5.2)$$

I paragrafi 5.1 e 5.2 presenteranno i risultati relativi al database 1; in un secondo momento si analizzeranno i risultati sullo studio del prediabete (database 2).

5.1 Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ nota

Vengono ora esposti i risultati dell'identificazione del modello con $R_{a\ meal}$ nota; dapprima si analizzeranno le performance di ogni variante del modello applicata ad un sottoinsieme di 20 soggetti, selezionati in base alla bontà del clamp del rapporto tracciante-tracciato z_{end} (Figura 5.1); in seguito, scelta la variante più efficace da applicare al resto dei soggetti, si esamineranno i risultati ottenuti sull'intero database 1.

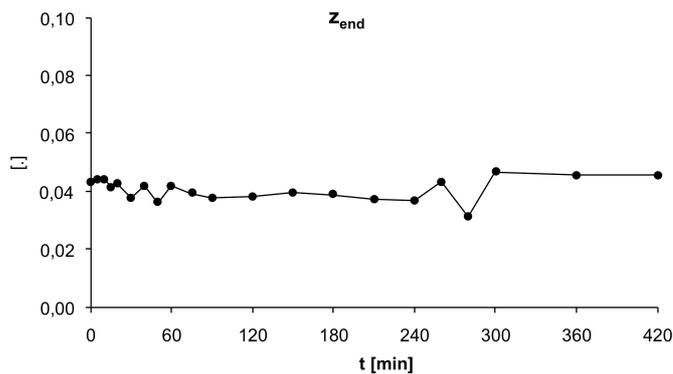


Figura 5.1: Rapporto tracciante-tracciato $z_{end}=[6,6-D_2]glucosio/G_{end}$ (media di 20 soggetti)

5.1.1 Modello monocompartimentale – 20 soggetti

5.1.1.1 EGP_b calcolata e fit su G_{meal} , G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.2:

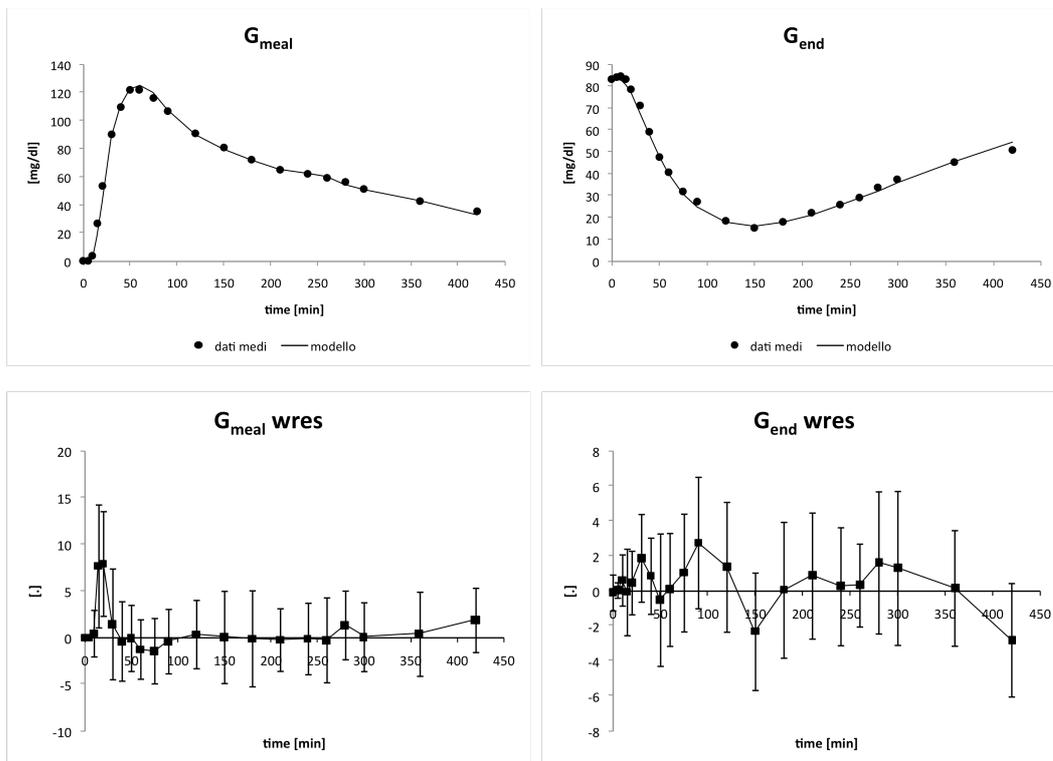


Figura 5.2: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Come si può notare, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.1.

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$SI^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.611	1.52	0.011445	3.21	0.001272	2.33	0.02753	4.15
SD	0.290	0.24	0.003123	1.14	0.000870	1.00	0.01334	2.08
SE	0.065	0.05	0.000698	0.26	0.000195	0.22	0.00298	0.46

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00453	31.27	0.1495	20.33	0.01898	6.73	0.02955	9.48
SD	0.00763	36.83	0.1730	14.74	0.00901	5.95	0.02286	11.39
SE	0.00171	8.23	0.0387	3.30	0.00201	1.33	0.00511	2.55

Tabella 5.1: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.2:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.007	15.85	0.018	4.95	2.06	10.08	8.04	2.50
SD	0.008	13.41	0.006	2.13	1.43	11.34	5.46	0.67
SE	0.002	3.00	0.001	0.48	0.32	2.53	1.22	0.15

Tabella 5.2: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

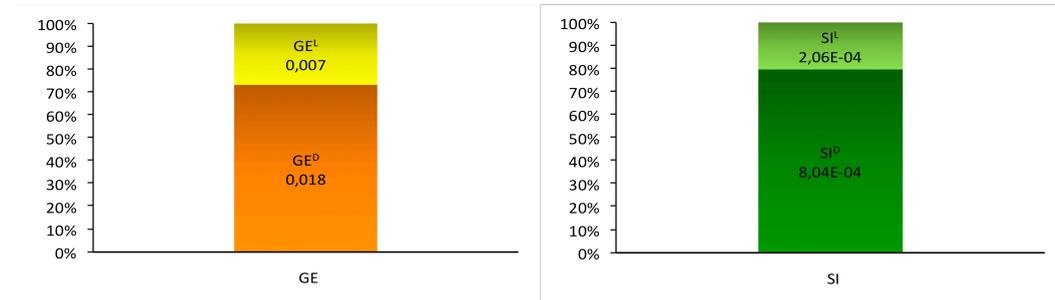


Figura 5.3: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente (Cap. 2.5) è riportato in Figura 5.4.

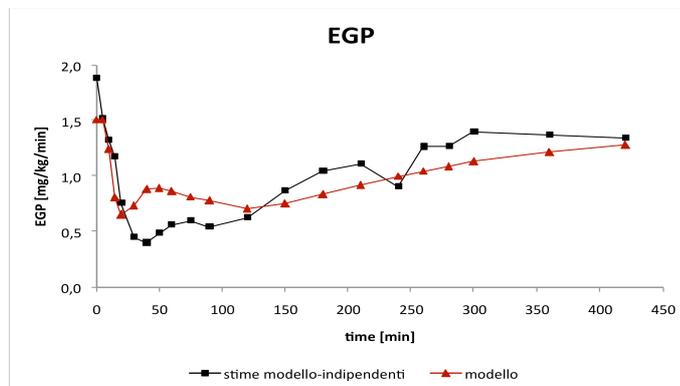


Figura 5.4: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

5.1.1.2 EGP_b calcolata e fit su G, G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.5:

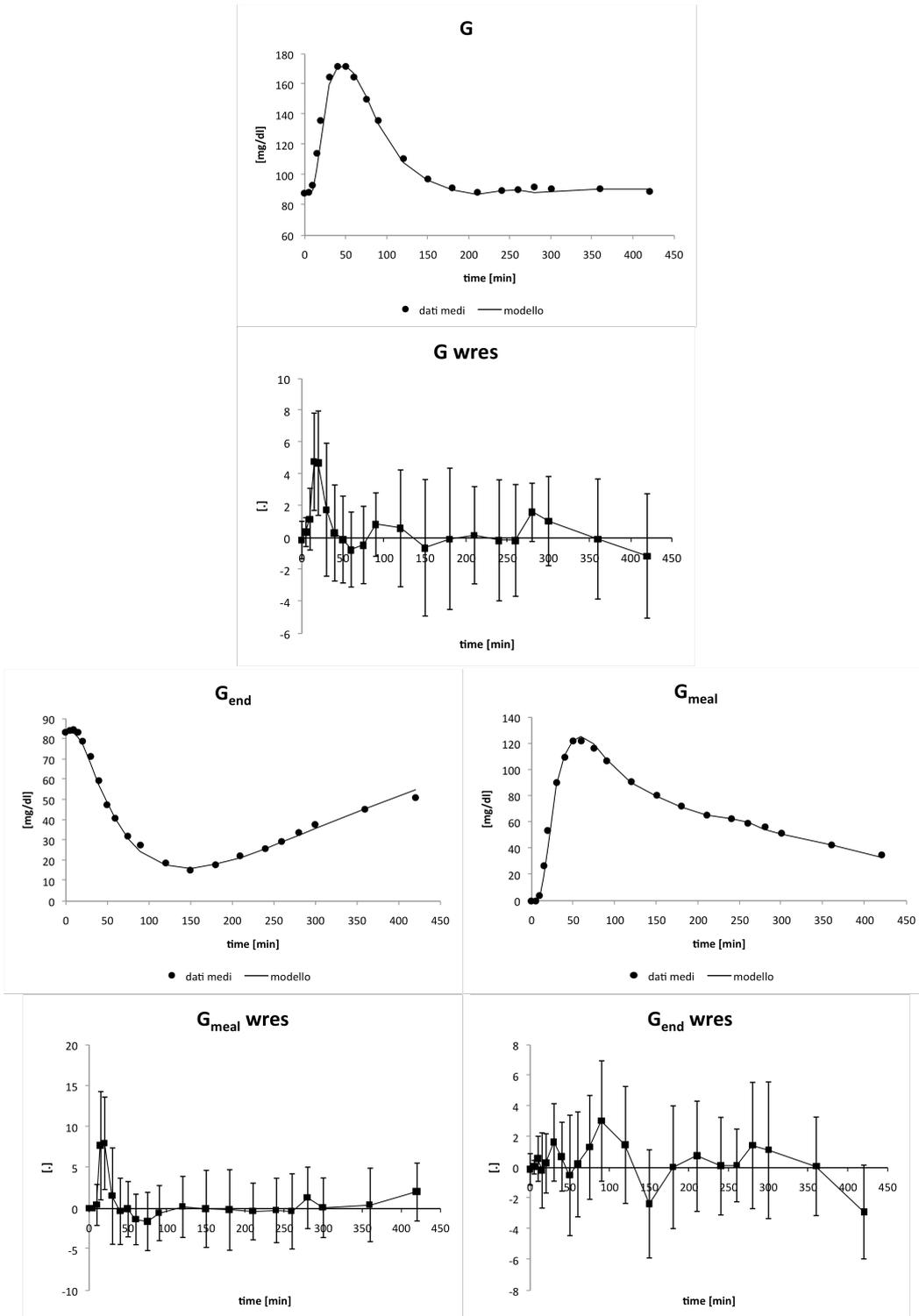


Figura 5.5: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Anche in questo caso, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.3:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$SI^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.612	1.32	0.011562	2.84	0.001263	2.03	0.02726	3.42
SD	0.296	0.20	0.003091	0.90	0.000873	0.91	0.01258	1.72
SE	0.066	0.04	0.000691	0.20	0.000195	0.20	0.00281	0.38

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00527	18.27	0.1332	34.29	0.01929	6.66	0.02998	8.84
SD	0.00844	14.92	0.1651	57.50	0.00888	7.27	0.02297	12.32
SE	0.00189	3.34	0.0369	12.86	0.00198	1.62	0.00514	2.75

Tabella 5.3: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.4:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.007	13.28	0.019	3.80	2.08	9.38	7.98	2.14
SD	0.009	12.08	0.006	1.49	1.44	12.26	5.49	0.60
SE	0.002	2.70	0.001	0.33	0.32	2.74	1.23	0.13

Tabella 5.4: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

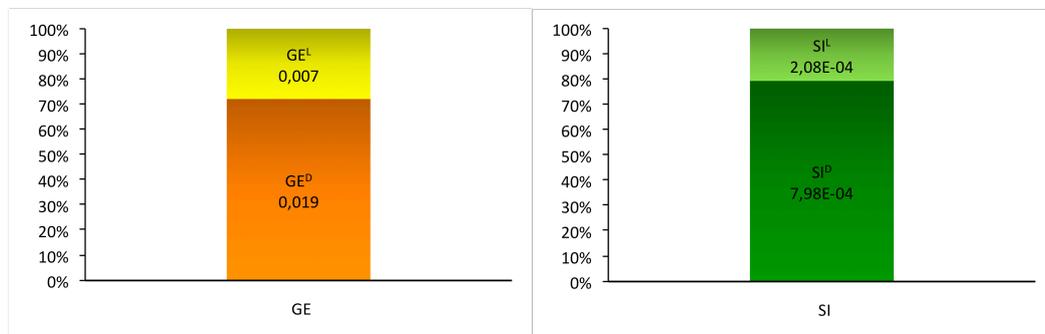


Figura 5.6: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.7.

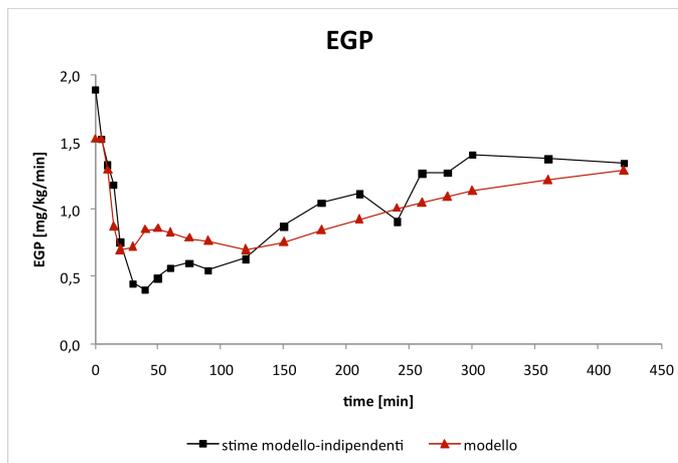


Figura 5.7: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

5.1.1.3 EGP_b nota e fit su G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.8:

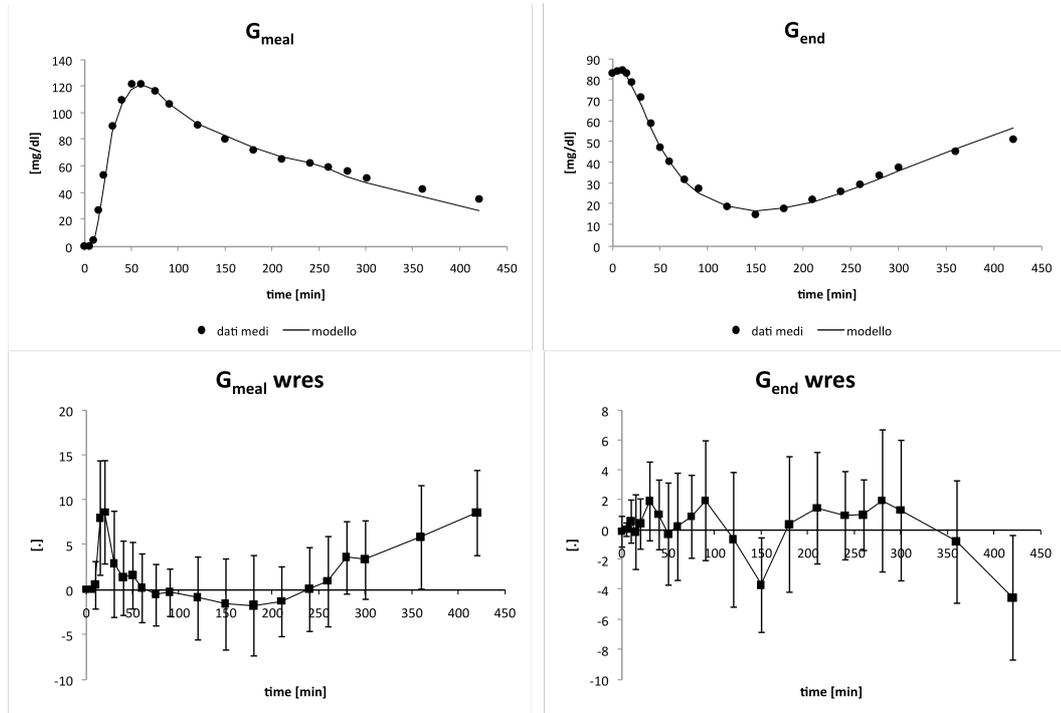


Figura 5.8: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Come si può notare, la descrizione del modello peggiora leggermente nella parte finale dell'esperimento, $t > 300$ min.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.5:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$S_I^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.628	1.63	0.014889	1.63	0.001037	1.43	0.03394	5.14
SD	0.306	0.27	0.002942	0.27	0.000837	0.32	0.01388	2.86
SE	0.068	0.06	0.000658	0.06	0.000187	0.07	0.00310	0.64

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00987	12.74	0.1572	31.06	0.01661	3.83	0.05044	2.16
SD	0.00909	10.75	0.2213	24.99	0.00885	1.90	0.02020	0.93
SE	0.00203	2.40	0.0495	5.59	0.00198	0.43	0.00452	0.21

Tabella 5.5: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.6:

	GE ^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE ^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI ^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)	SI ^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)
Mean	0.012	11.49	0.024	2.74	3.68	3.03	6.36	2.02
SD	0.010	12.08	0.003	0.93	1.66	0.73	4.91	0.41
SE	0.002	2.70	0.001	0.21	0.37	0.16	1.10	0.09

Tabella 5.6: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

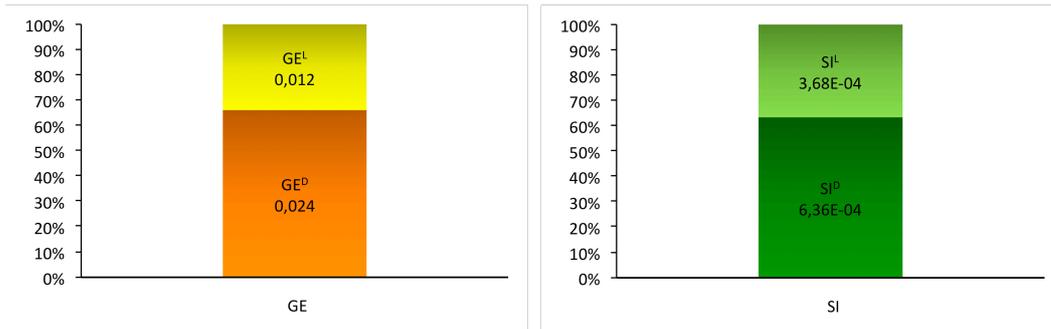


Figura 5.9: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.10.

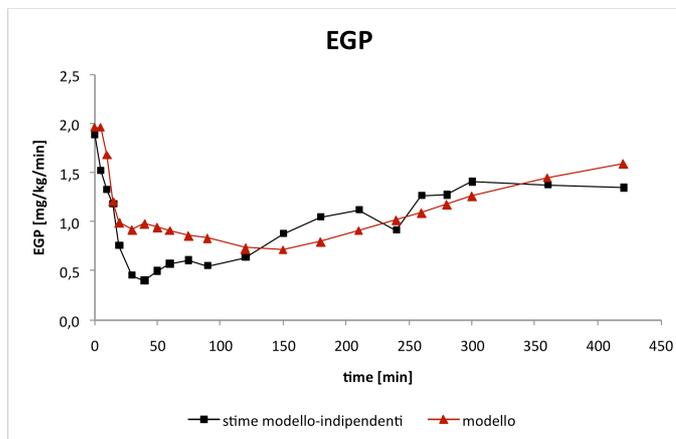


Figura 5.10: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Si può osservare come, rispetto ai risultati precedenti, in questo caso il fit peggiore un po' ma la predizione di EGP nei primi minuti sia migliore.

5.1.1.4 EGP_b nota e fit su G, G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.11:

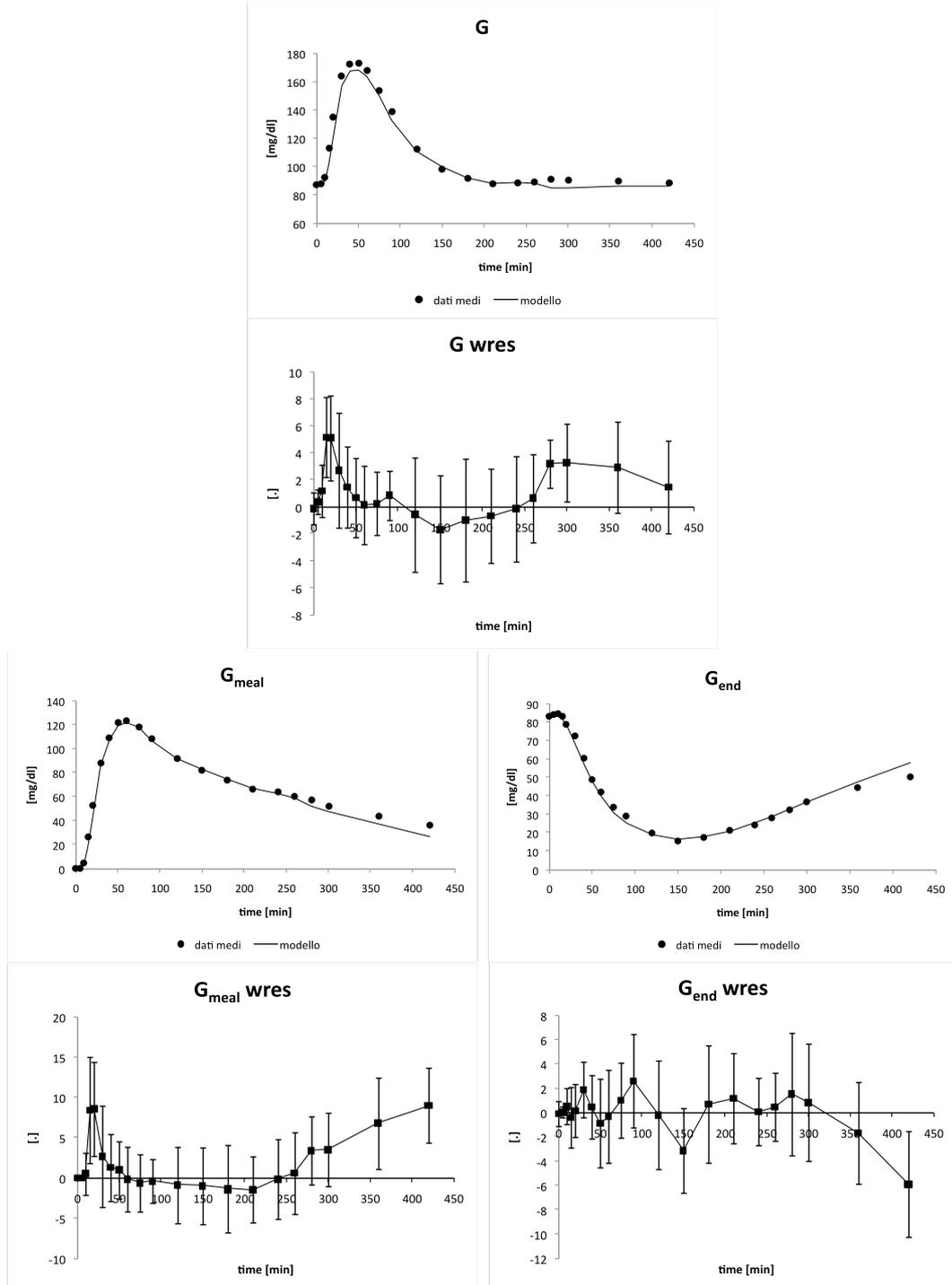


Figura 5.11: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Anche in questo caso, la descrizione del modello peggiora leggermente nella parte finale dell'esperimento, $t > 300$ min.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.7:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$SI^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.616	1.41	0.015033	1.41	0.001037	1.12	0.03377	4.14
SD	0.310	0.25	0.003062	0.25	0.000838	0.23	0.01392	2.46
SE	0.069	0.06	0.000685	0.06	0.000187	0.05	0.00311	0.55

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.01006	11.08	0.1062	22.49	0.01734	3.23	0.04899	1.78
SD	0.00946	8.84	0.1582	25.70	0.00839	1.55	0.01991	0.64
SE	0.00212	1.98	0.0354	5.75	0.00188	0.35	0.00445	0.14

Tabella 5.7: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.8:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.012	10.74	0.024	2.05	3.59	2.54	6.39	1.66
SD	0.010	11.31	0.003	0.74	1.64	0.55	4.92	0.35
SE	0.002	2.53	0.001	0.16	0.37	0.12	1.10	0.08

Tabella 5.8: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

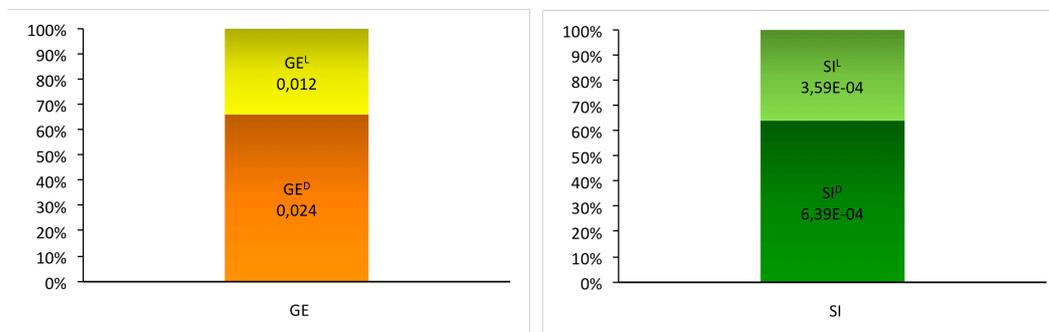


Figura 5.12: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.13.

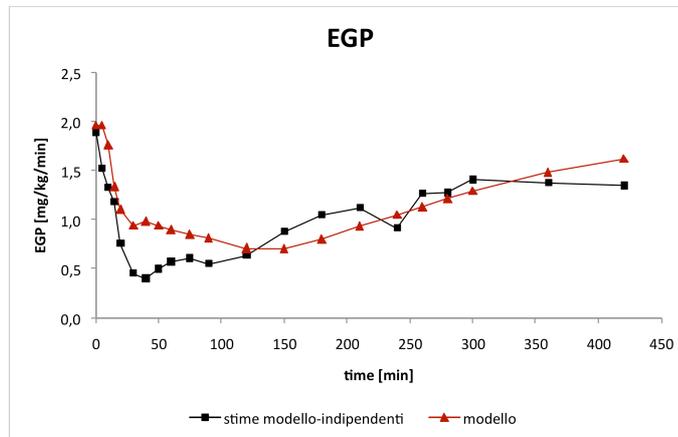


Figura 5.13: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Anche in questo caso si nota come la predizione risulti, rispetto al caso con EGP_b calcolata, migliore nei primi minuti.

5.1.2 Modello bicompartimentale – 20 soggetti

5.1.2.1 EGP_b calcolata e fit su G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.14:

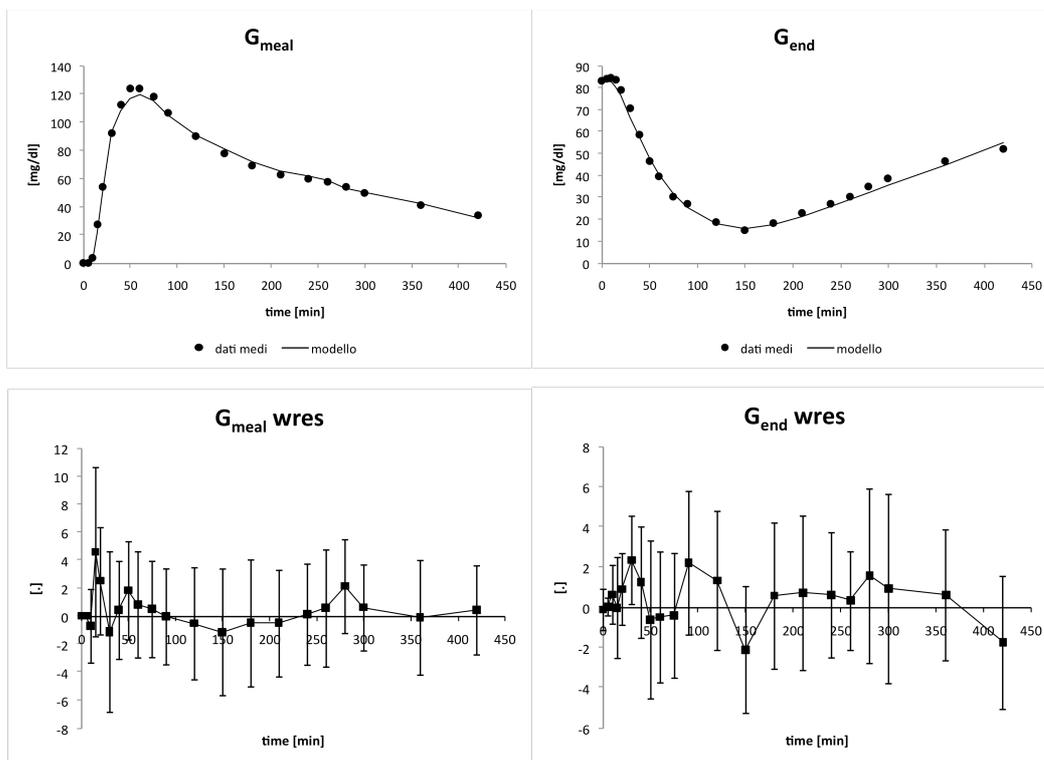


Figura 5.14: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Come si può osservare, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.9:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$S^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.118	1.57	0.016162	3.55	0.001287	2.47	0.02199	4.30
SD	0.199	0.29	0.005189	1.69	0.000835	1.00	0.00965	2.18
SE	0.045	0.06	0.001160	0.38	0.000187	0.22	0.00216	0.49

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00791	14.23	0.0878	37.38	0.02495	8.96	0.02943	8.97
SD	0.01040	8.94	0.1119	42.72	0.01245	5.15	0.02774	6.48
SE	0.00232	2.00	0.0250	9.55	0.00278	1.15	0.00620	1.45

Tabella 5.9: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.10:

	GE ^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE ^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI ^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)	SI ^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)
Mean	0.009	15.85	0.018	5.63	2.91	9.50	11.64	2.63
SD	0.010	14.08	0.007	3.05	2.48	6.63	7.39	0.67
SE	0.002	3.15	0.002	0.68	0.55	1.48	1.65	0.15

Tabella 5.10: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

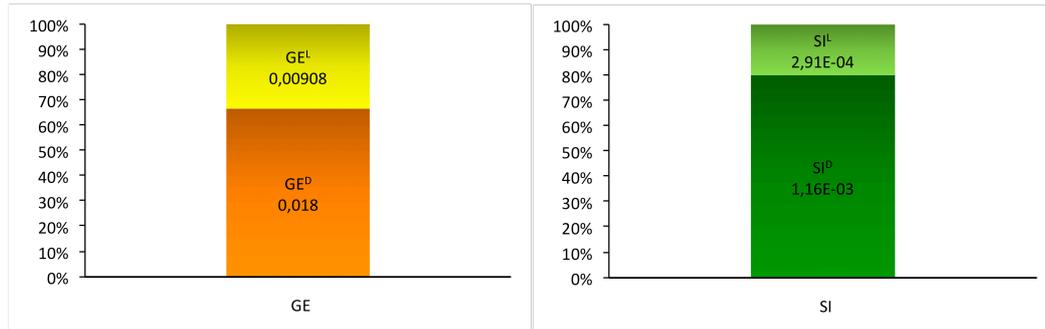


Figura 5.15: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.16.

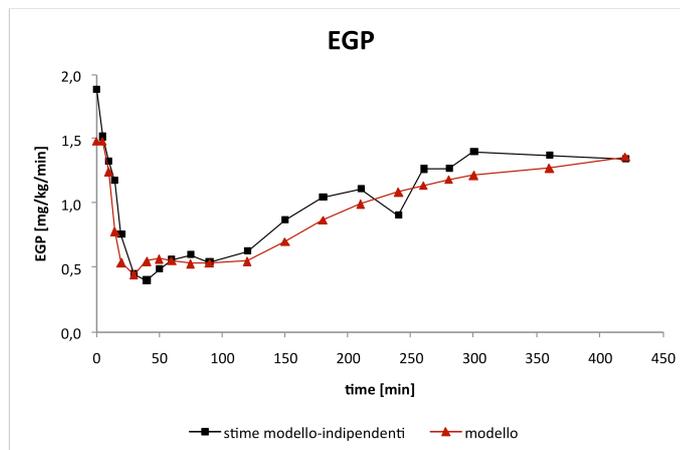


Figura 5.16: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

5.1.2.2 EGP_b calcolata e fit su G , G_{meal} , G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.17:

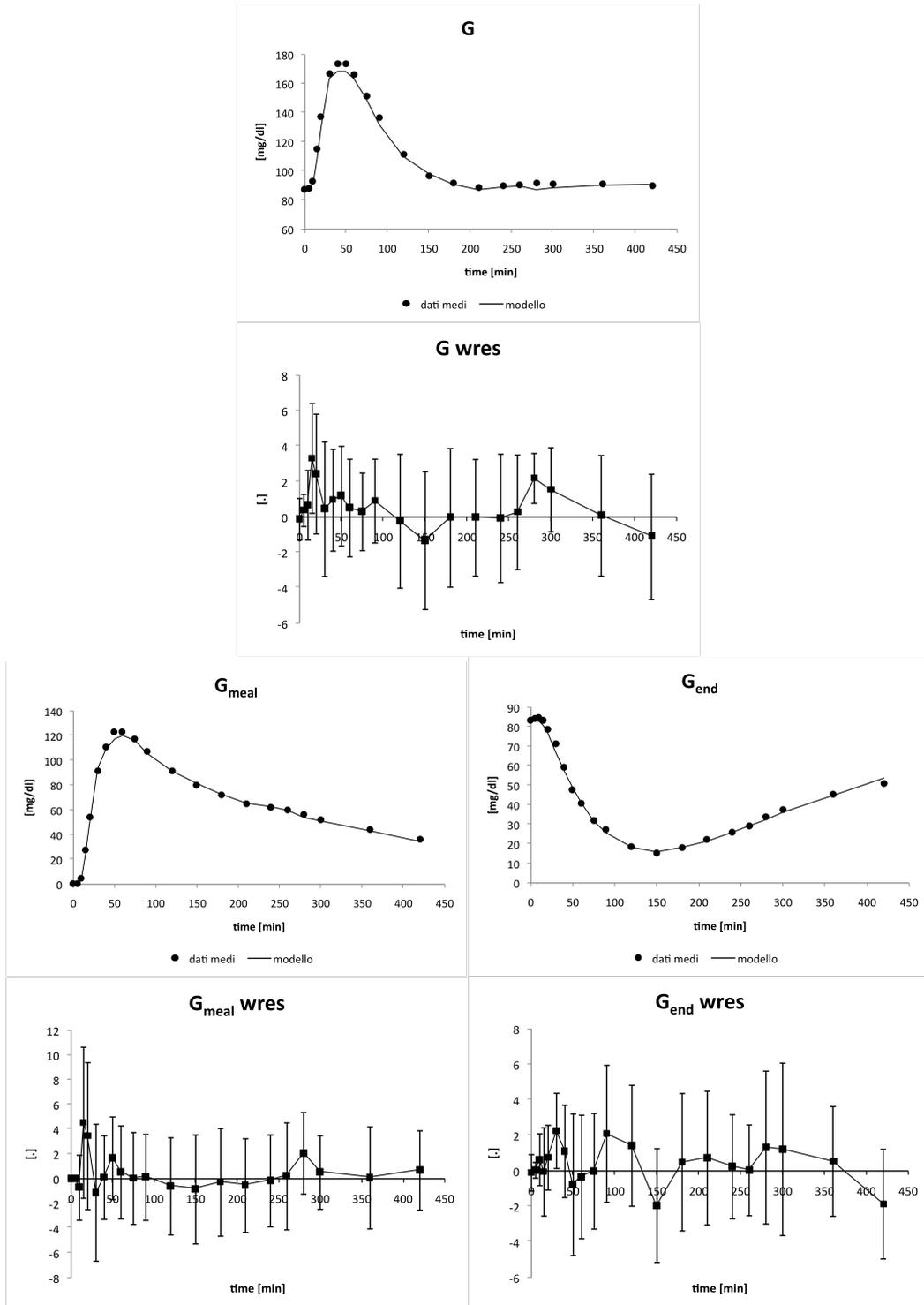


Figura 5.17: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Anche in questo caso, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.11:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	SI^{DV} (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.110	1.39	0.016492	3.36	0.001271	2.34	0.02186	3.66
SD	0.198	0.25	0.005028	1.54	0.000831	1.15	0.00894	1.92
SE	0.044	0.06	0.001124	0.34	0.000186	0.26	0.00200	0.43

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00815	18.55	0.0771	40.61	0.02394	7.25	0.03036	8.20
SD	0.01001	21.01	0.1071	47.73	0.01193	3.89	0.02749	5.92
SE	0.00224	4.70	0.0239	10.67	0.00267	0.87	0.00615	1.32

Tabella 5.11: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.12:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.009	18.67	0.018	4.74	3.02	8.76	11.61	2.39
SD	0.010	21.90	0.007	2.51	2.44	6.06	7.45	0.77
SE	0.002	4.90	0.002	0.56	0.55	1.35	1.67	0.17

Tabella 5.12: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

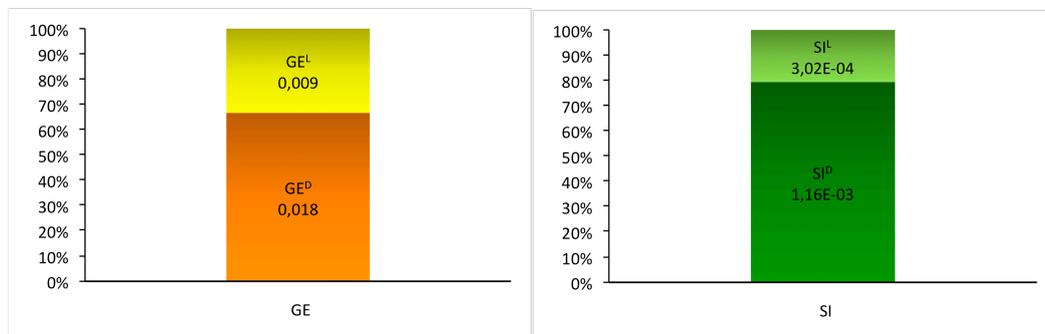


Figura 5.18: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.19.

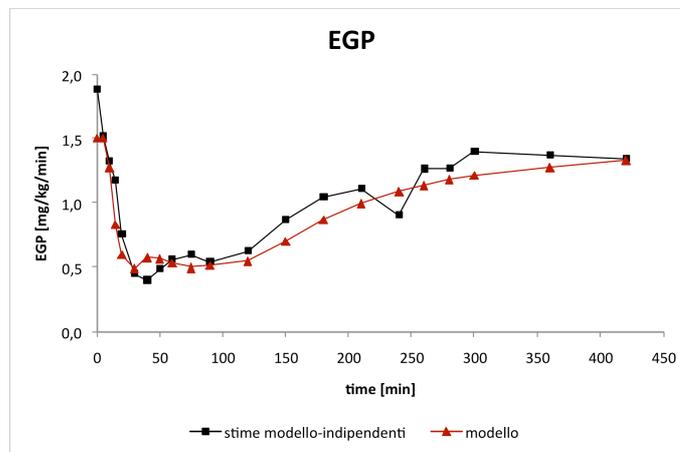


Figura 5.19: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

5.1.2.3 EGP_b nota e fit su G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.20:

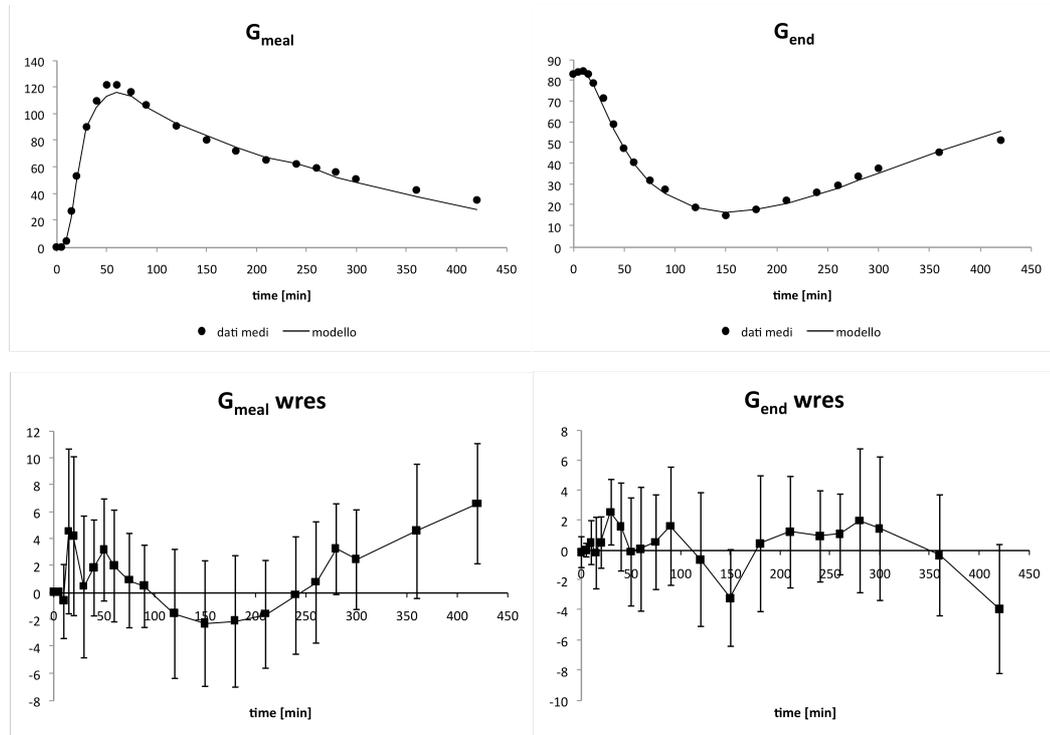


Figura 5.20: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Come si può notare, sebbene fit e residui pesati presentino dei problemi nella parte finale dell'esperimento, il modello descrive i dati complessivamente in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.13:

	V (dl/kg)	CV (%)	S _G ^D (min ⁻¹)	CV (%)	S ^{D,V} (dl ² /kg ² /min per μU/ml)	CV (%)	k ₁ ^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.120	1.66	0.021541	1.66	0.001043	1.53	0.02663	5.51
SD	0.197	0.29	0.003900	0.29	0.000865	0.43	0.01023	2.55
SE	0.044	0.07	0.000872	0.07	0.000193	0.10	0.00229	0.57

	k _G (dl/kg/min)	CV (%)	k _{GR} (dl/kg)	CV (%)	k ₁ ^L (min ⁻¹)	CV (%)	k ₂ ^L (mg dl/kg ² /min per μU/ml)	CV (%)
Mean	0.01651	17.36	0.0518	30.71	0.01835	5.00	0.04888	2.80
SD	0.01263	25.80	0.0779	22.83	0.01139	2.97	0.01927	1.51
SE	0.00282	5.77	0.0174	5.10	0.00255	0.66	0.00431	0.34

Tabella 5.13: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.14:

	GE ^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE ^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI ^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)	SI ^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μU/ml)	CV (%)
Mean	0.017	16.14	0.024	2.85	5.14	3.63	9.13	2.09
SD	0.013	25.79	0.003	1.02	2.25	1.21	6.98	0.46
SE	0.003	5.77	0.001	0.23	0.50	0.27	1.56	0.10

Tabella 5.14: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

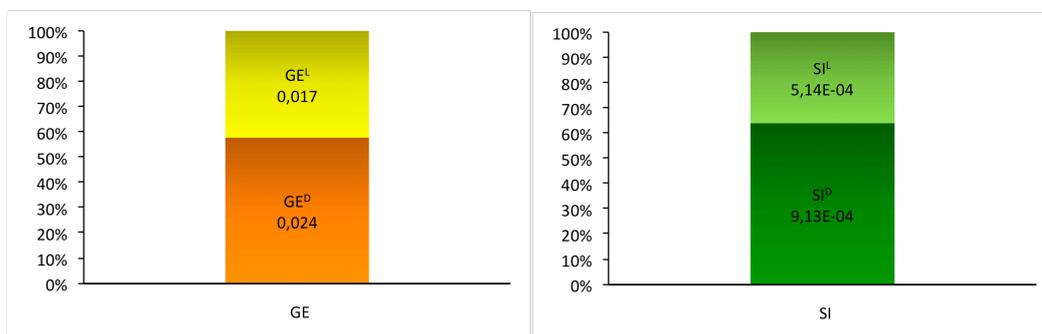


Figura 5.21: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in 5.22.

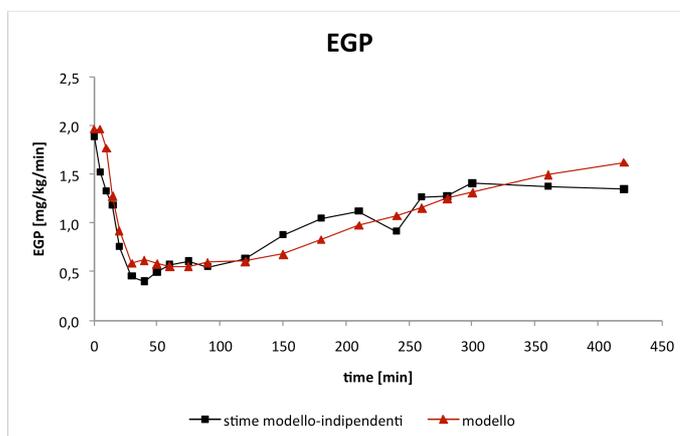


Figura 5.22: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Si osservi come, rispetto ai casi precedenti, la predizione risulti nettamente migliore.

5.1.2.4 EGP_b nota e fit su G, G_{meal}, G_{end}

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.23:

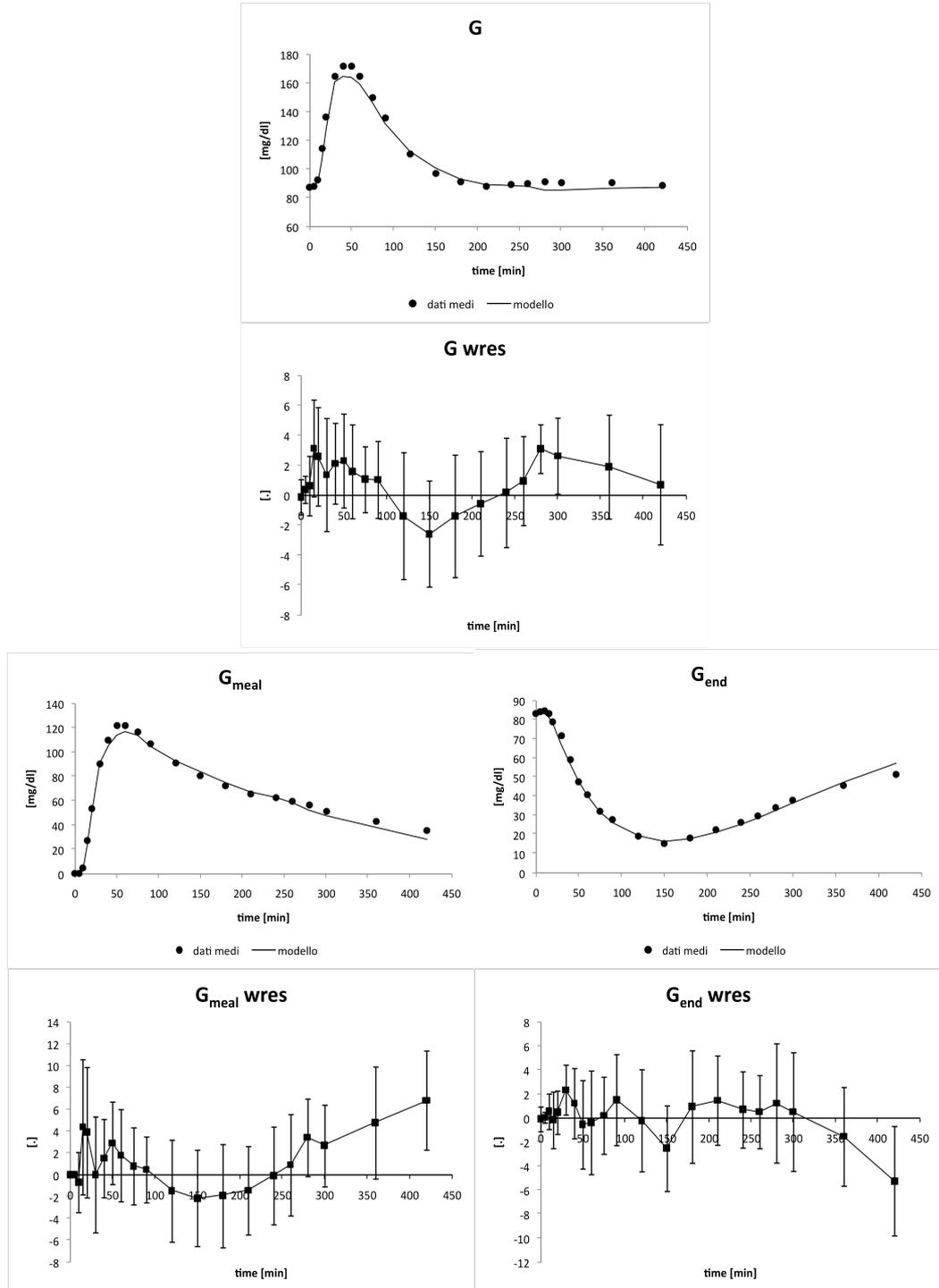


Figura 5.23: Andamenti medi di fit e residui pesati nei 20 soggetti

Anche in questo caso, la descrizione del modello peggiora leggermente nella parte finale dell'esperimento, nonostante ciò è comunque adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.15:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$SI^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	1.104	1.43	0.021885	1.43	0.001044	1.21	0.02672	4.47
SD	0.199	0.26	0.004018	0.26	0.000863	0.31	0.01036	2.26
SE	0.044	0.06	0.000899	0.06	0.000193	0.07	0.00232	0.50

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.01446	14.93	0.0508	17.70	0.01983	4.22	0.04769	2.10
SD	0.01162	19.06	0.0776	5.80	0.01086	2.69	0.01966	0.93
SE	0.00260	4.26	0.0174	1.30	0.00243	0.60	0.00440	0.21

Tabella 5.15: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.16:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.015	11.59	0.024	2.12	5.08	9.26	9.26	1.71
SD	0.012	12.41	0.003	0.79	2.30	7.03	7.03	0.39
SE	0.003	2.78	0.001	0.18	0.51	1.57	1.57	0.09

Tabella 5.16: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

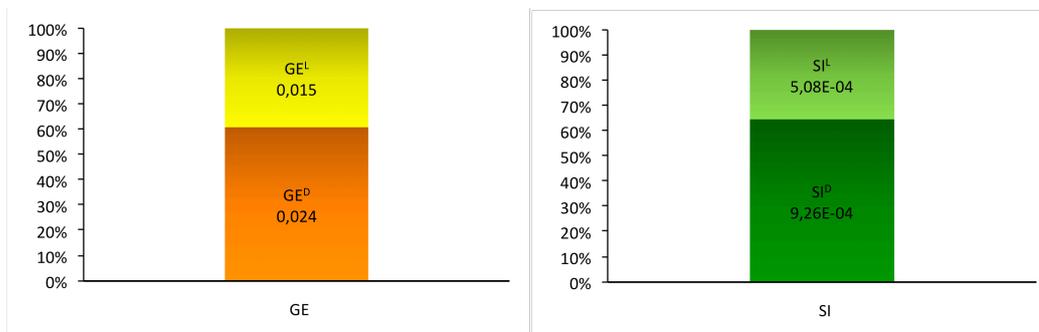


Figura 5.24: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.25.

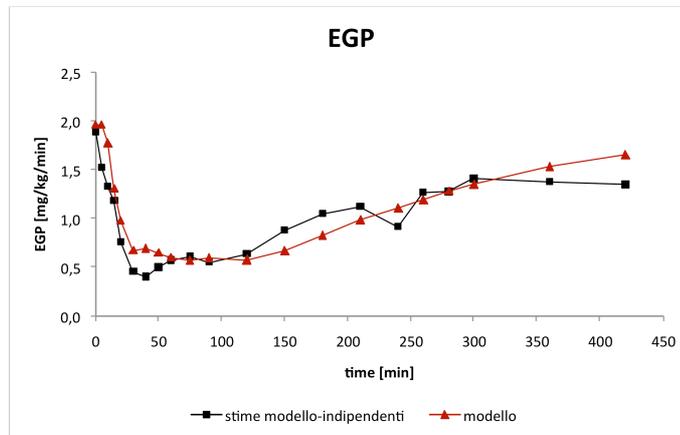


Figura 5.25: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Anche in questo caso, si nota come la predizione risulti migliorata rispetto al caso con EGP_b calcolata.

5.1.3 Confronti e scelta della strategia

Analizzando i risultati ottenuti sul sottoinsieme dei 20 soggetti, si possono fare le seguenti considerazioni:

1) Fit su G_{meal} , G_{end} vs. fit su G , G_{meal} , G_{end}

Dal confronto tra i risultati ottenuti con un fit su due o tre variabili, si può notare come non vi siano differenze sostanziali, sia in termini di fit e residui pesati, sia in termini di valori degli indici metabolici e predizione della produzione endogena di glucosio.

2) EGP_b nota vs. EGP_b calcolata

Confrontando i risultati ottenuti fissando o meno il valore basale di EGP a un valore noto, si può osservare come questo fattore peggiori leggermente la bontà dei fit e dei residui pesati, soprattutto per quanto riguarda la seconda metà dell'esperimento (si confrontino per esempio le Figure 5.2 e 5.20). Tuttavia, analizzando le predizioni dell'EGP, la scelta di fissare EGP_b a un valore noto sia vantaggiosa, in quanto determina a una migliore aderenza della predizione del modello ai dati, soprattutto nei primi minuti dell'esperimento. A titolo di esempio si confronti il grafico di Figura 5.4 con quello di Figura 5.10.

3) Modello monocompartimentale vs. modello bicompartimentale

Dal confronto tra modello monocompartimentale e modello bicompartimentale, si nota come i fit e i residui pesati ottenuti in un caso risultino simili a quelli ottenuti nell'altro. D'altra parte, confrontando i profili dell'EGP, si osserva che le predizioni del modello sui dati migliorano notevolmente qualora si impieghi un modello bicompartimentale (si confrontino per esempio le Figure 5.10 e 5.22, ma ciò vale per tutti i casi). Inoltre, anche gli indici metabolici (GE^D , GE^L , S_1^D , S_1^L) ottenuti nel caso bicompartimentale presentano valori più simili a quelli che si trovano in letteratura [6].

Sulla base di queste considerazioni, la variante bicompartimentale con EGP_b nota e fit su G , G_{meal} , G_{end} è stata scelta per l'identificazione del sull'intero database 1.

5.1.4 Modello bicompartimentale con EGP_b nota e fit su G , G_{meal} , G_{end} – risultati su 204 soggetti

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.26:

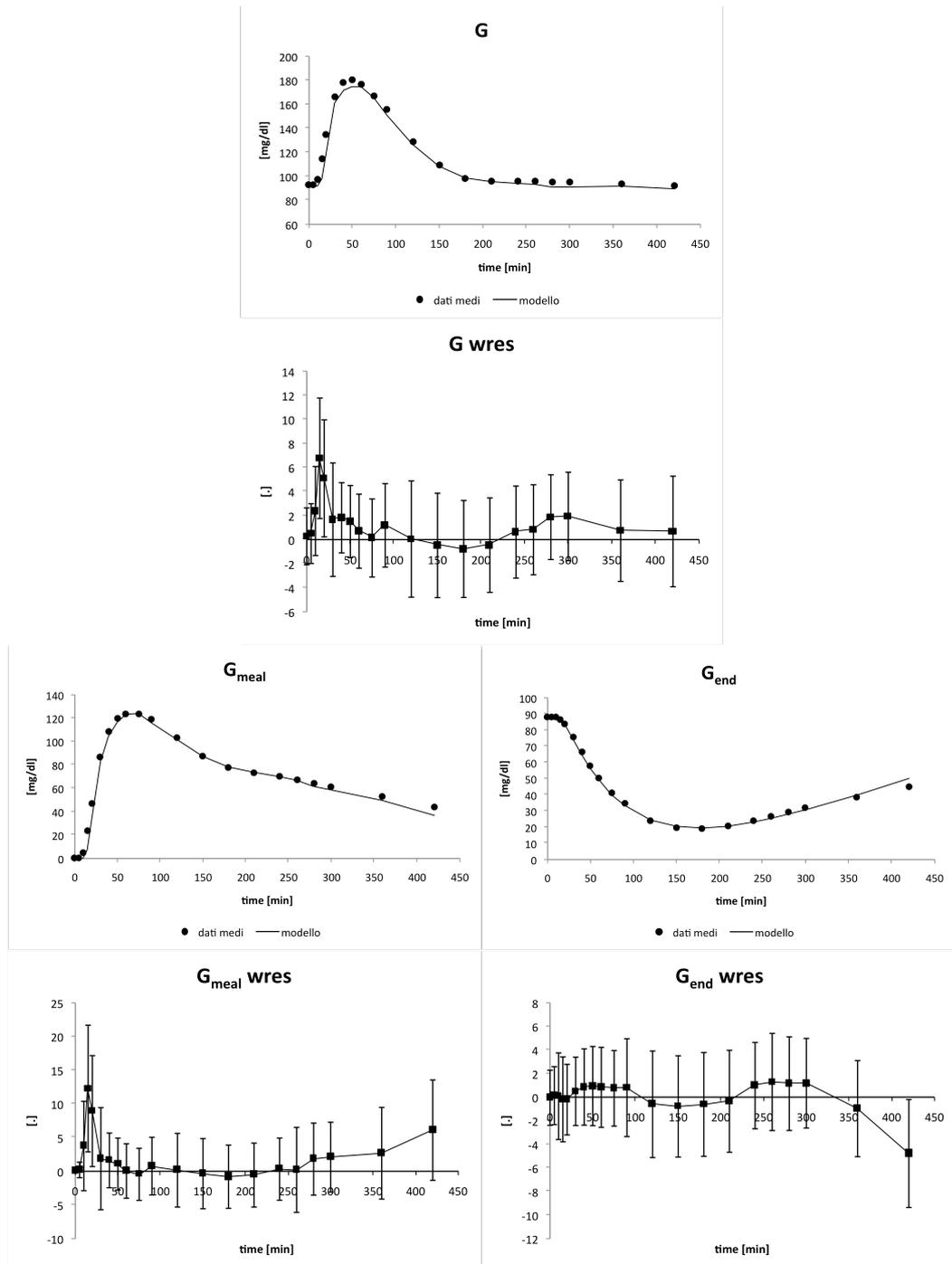


Figura 5.26: Andamenti medi di fit e residui pesati

Come si può notare, il modello descrive complessivamente i dati in maniera adeguata, sebbene negli ultimi minuti i residui sono leggermente polarizzati.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.17:

	V (dl/kg)	CV (%)	S_G^D (min ⁻¹)	CV (%)	$SI^D V$ (dl ² /kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)	k_1^D (min ⁻¹)	CV (%)
Mean	0.98	1.34	0.019943	1.34	0.000904	1.79	0.02305	5.57
SD	0.35	0.47	0.009849	0.47	0.000846	5.33	0.01644	8.48
SE	0.02	0.03	0.000690	0.03	0.000059	0.37	0.00115	0.59

	k_G (dl/kg/min)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min ⁻¹)	CV (%)	k_2^L (mg dl/kg ² /min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.00955	10.62	0.0646	30.08	0.01656	3.97	0.05099	2.32
SD	0.00967	13.46	0.1144	41.89	0.01405	3.46	0.03680	2.42
SE	0.00068	0.94	0.0080	2.93	0.00098	0.24	0.00258	0.17

Tabella 5.17: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.18:

	GE^L (dl/kg/min)	CV (%)	GE^D (dl/kg/min)	CV (%)	SI^L (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)	SI^D (10 ⁻⁴ dl/kg/min per μ U/ml)	CV (%)
Mean	0.010	9.61	0.020	2.02	5.69	2.97	8.67	2.25
SD	0.010	11.80	0.007	1.14	4.87	2.36	7.70	5.25
SE	0.001	0.83	0.0005	0.08	0.34	0.16	0.54	0.37

Tabella 5.18: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

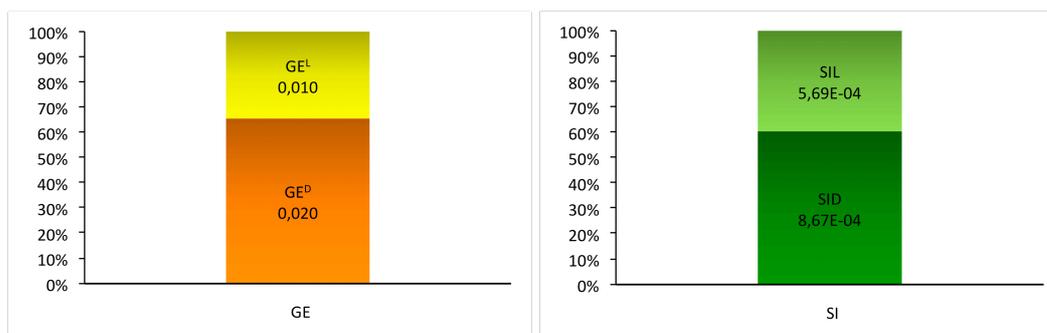


Figura 5.27: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Il profilo medio di EGP predetto dal modello è confrontato con la stima modello indipendente in Figura 5.28; com'è possibile osservare, la predizione del modello non segue bene i dati nell'intervallo sperimentale 30-100 min; ciò è dovuto al fatto che, in fase di identificazione, in molti soggetti le stime dei parametri k_G e, soprattutto, k_{GR} raggiungono il valore nullo; in questi casi, dunque, i valori di k_G

e/o k_{GR} sono stati fissati a zero, e questo si traduce in una soppressione iniziale della produzione endogena più lenta.

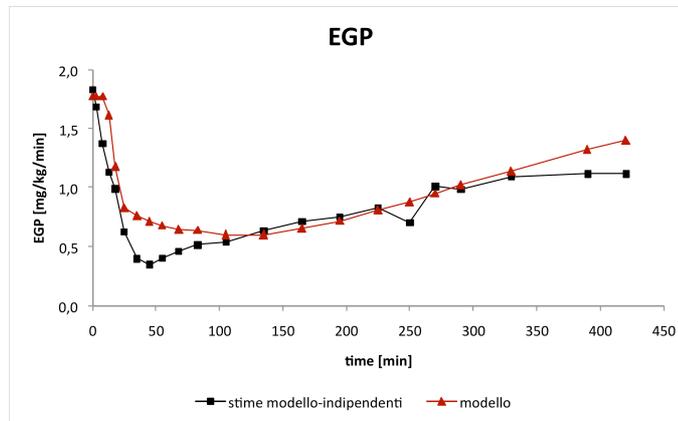


Figura 5.28: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

5.2 Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita

5.2.1 Scelta dei parametri da fissare

Come si è visto nel capitolo precedente, per poter identificare il nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita, è necessario ridurre il numero di parametri incogniti, fissandone alcuni a valori di media di popolazione. Considerando il fatto che il nuovo modello sviluppato ingloba anche conoscenze provenienti dall'OMM* (nonché dall'OMM), sarebbe ragionevole fissare il volume di distribuzione (V) e l'efficacia del glucosio frazionaria disposal (S_G^D). Tuttavia, volendo operare una scelta che non sia unicamente basata su analogie con altri modelli, è opportuno analizzare diverse combinazioni di parametri da fissare; i parametri più convenienti da fissare sono V , S_G^D (o alternativamente l'indice $GEZI^D$)¹¹ e EGP_b .

¹¹ È preferibile considerare $GEZI^D$ piuttosto che S_G^D poiché, nel caso si vada a fissare $GEZI^D$ si lascia comunque un certo grado di libertà a S_G^D .

Analizzando le distribuzioni dei valori di V, GEZI^D e EGP_b, si osserva come queste assumano andamenti di tipo gaussiano.

	V (dl/kg)	EGP _b (mg/kg/min)	GEZI ^D (dl/kg/min)
Mean	1.05	1.81	0.0174
Median	1.04	1.77	0.0170
SD	0.25	0.38	0.0058
CV=SD/Mean	24.0%	20.7%	33.2%
SE	0.02	0.03	0.0004

Tabella 5.19: Valori medi e mediani e relative variabilità dei parametri V, EGP_b e GEZI^D

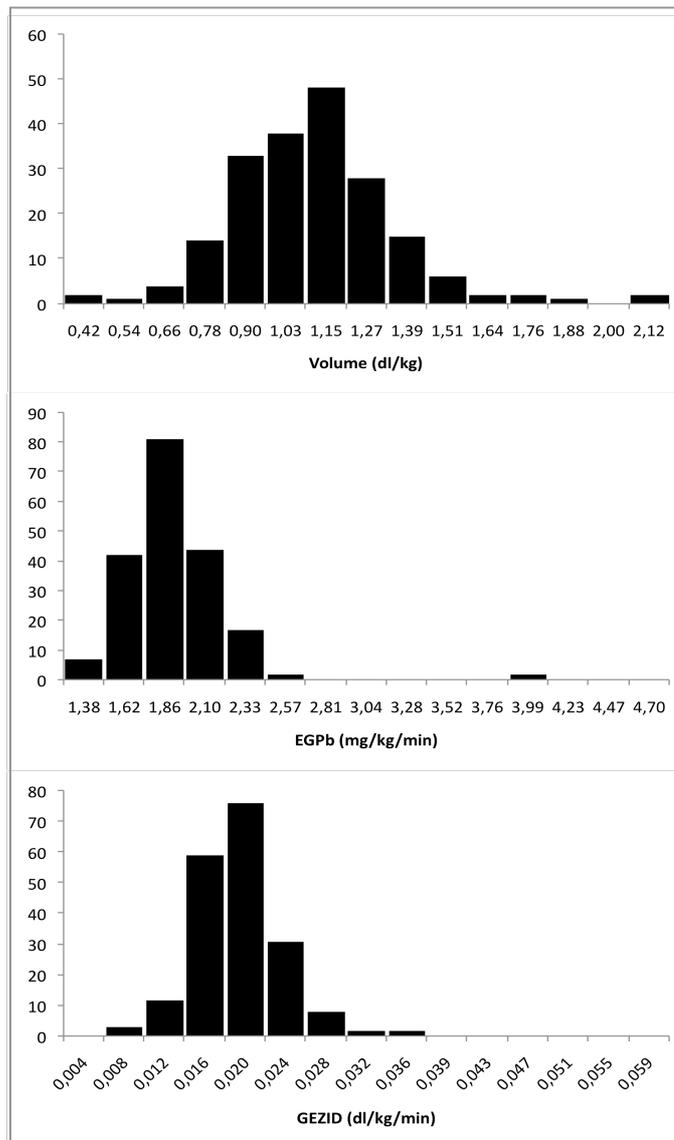


Figura 5.29: Istogrammi delle distribuzioni dei valori di V, EGP_b e GEZI^D

Dall'analisi delle distribuzioni e dall'analogia del nuovo modello con l'OMM e l'OMM*, il primo parametro che risulta conveniente fissare è il volume (V).

Per quanto riguarda la scelta tra EGP_b e $GEZI^D$ è stata adottata la seguente procedura: considerando i dati relativi al sottoinsieme di 20 soggetti, è stata effettuata l'identificazione del nuovo modello con $R_{a\ meal}$ incognita fissando, in un caso, EGP_b e, nell'altro, $GEZI^D$ ai valori medi indicati in Tabella 5.19. In seguito si sono confrontati i risultati, in termini di stime dei parametri e predizione del modello sui dati di EGP e $R_{a\ meal}$, ottenuti nelle due circostanze.

V = 1.05 dl/kg
 $EGP_b = 1.81\text{ mg/kg/min}$

parametro	valore medio	CV %
k_G	0.0128	10.09
k_{GR}	0.0494	72.27
S_G^D	0.0211	-
SIDV	0.00094	4.74
k_1^D	0.0275	19.29
k_1^L	0.0236	4.87
k_2^L	0.0428	2.14
GE^L	0.0135	11.19
SI^L	0.000477	2.14
SI^D	0.000896	4.74
$GEZI^D$	0.018902	0.99

Tabella 5.20: Stime dei parametri ottenute fissando V ed EGP_b

V = 1.05 dl/kg
 $GEZI^D = 0.017\text{ dl/kg/min}$

parametro	valore medio	CV %
k_G	0.0126	30.17
k_{GR}	0.0544	18.59
S_G^D	0.0205	1.20
SIDV	0.00124	7.23
k_1^D	0.0281	28.22
k_1^L	0.0277	5.10
k_2^L	0.0449	3.63
GE^L	0.0135	22.20
SI^L	0.000494	3.63
SI^D	0.001182	7.23
EGP_b	1.768160	1.27

Tabella 5.21: Stime dei parametri ottenute fissando V e $GEZI^D$

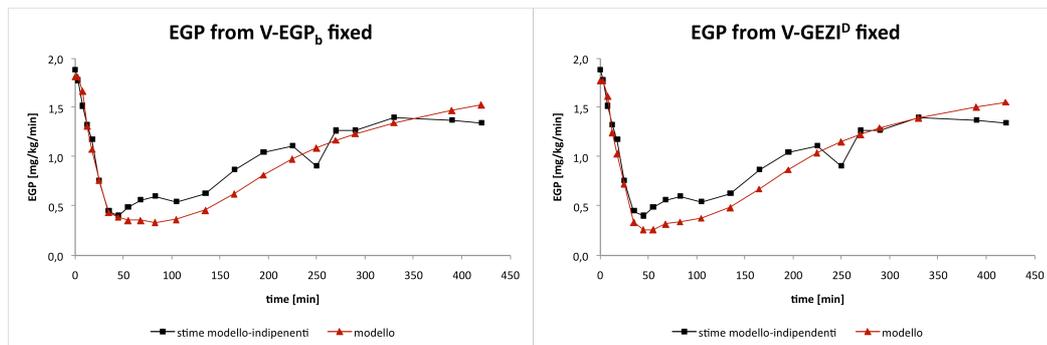


Figura 5.30: Profili di EGP: nuovo modello con V ed EGP_b fissati (sinistra), nuovo modello con V e $GEZI^D$ fissati (destra)

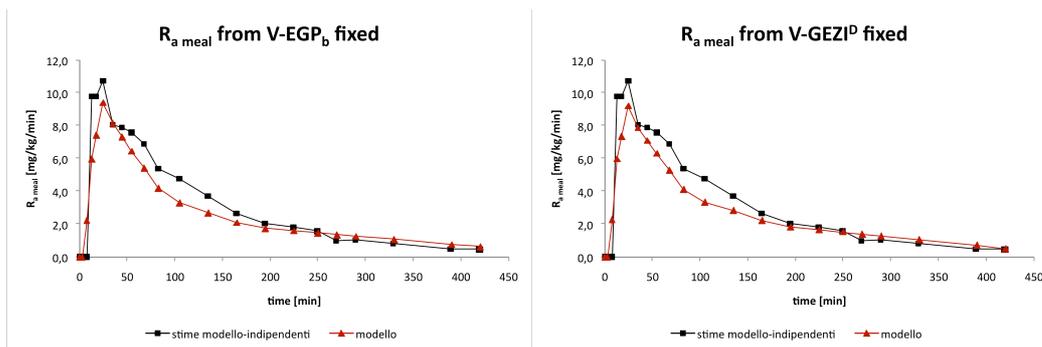


Figura 5.31: Profili di $R_{a\ meal}$: nuovo modello con V ed EGP_b fissati (sinistra), nuovo modello con V e $GEZI^D$ fissati (destra)

Come si può notare, i valori delle stime dei parametri e i profili di EGP e $R_{a\ meal}$ non variano sostanzialmente da un caso all'altro; in particolare, il profilo di EGP ottenuto dall'identificazione con V e $GEZI^D$ fissati appare leggermente migliore rispetto all'altro caso per quanto riguarda l'intervallo sperimentale ~50-200 min.

Nonostante queste similarità nelle performance si è comunque ritenuto più corretto fissare a valore noto, l'indice $GEZI^D$ (insieme a V). Ciò consente di individualizzare i valori di EGP_b .

5.2.2 Nuovo modello minimo con $R_{a\ meal}$ incognita – risultati su 204 soggetti

Di seguito vengono illustrati i risultati dell'identificazione del nuovo modello con $R_{a\ meal}$ incognita sull'intero database 1. Si ricorda che tale modello è di tipo bicompartimentale, impiega per il fit tre variabili (G , G_{meal} , G_{end}), e considera V e $GEZI^D$ fissati a valori medi di popolazione.

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.32:

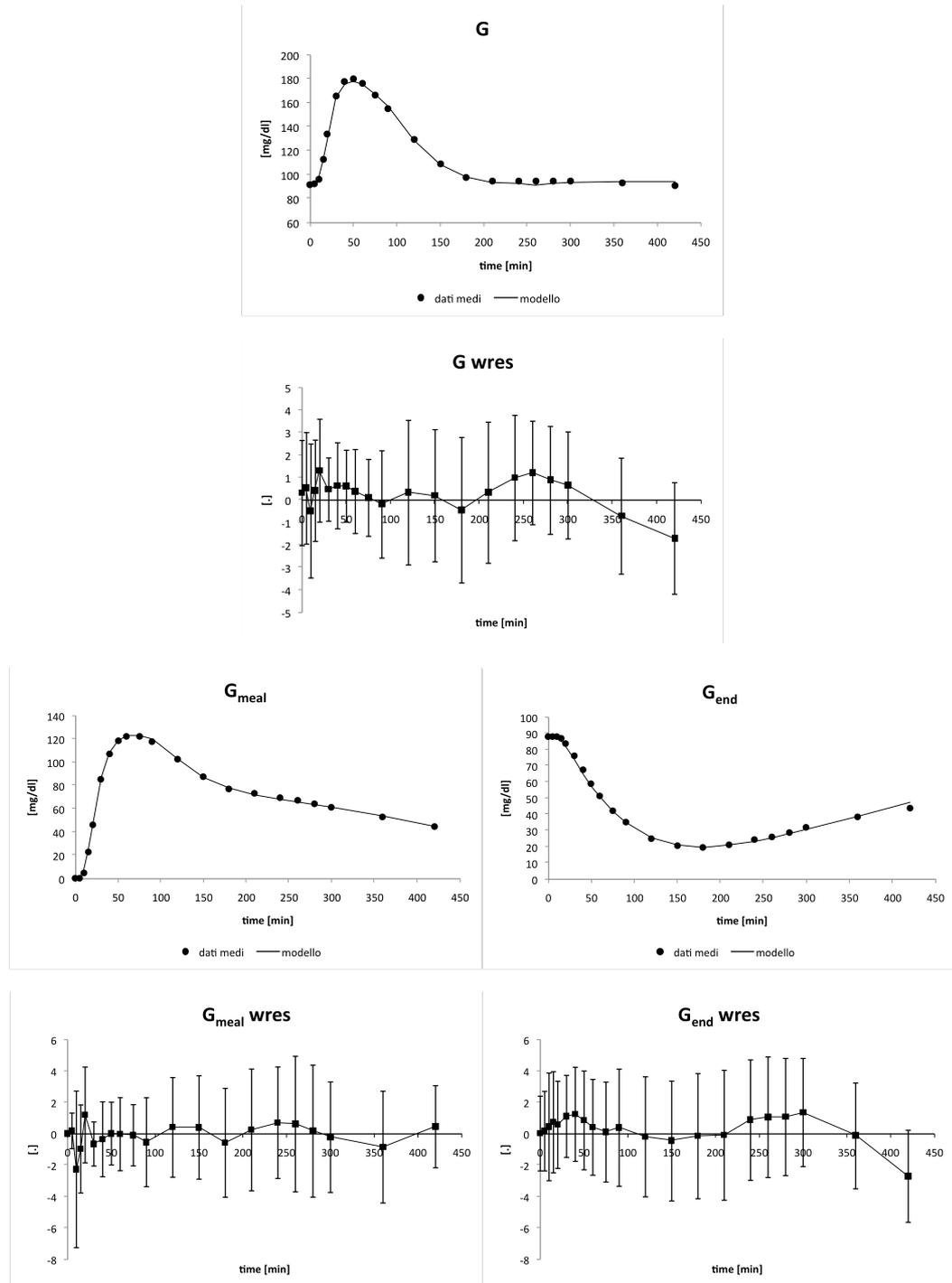


Figura 5.32: Andamenti medi di fit e residui pesati

Come si può notare il modello descrive i dati in maniera adeguata, in particolare si osserva un netto miglioramento, rispetto al caso di modello con R_a meal nota, dei residui pesati in termini di ampiezza (questo risultato era prevedibile, in quanto un numero maggiore di parametri da stimare determina un miglior fit sui dati).

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.22:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01943	1.42	0.000976	8.55	0.02420	34.71
SD	0.00376	2.25	0.000955	11.95	0.02452	25.32
SE	0.00026	0.16	0.000067	0.83	0.00171	1.77

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.01102	19.91	0.0795	31.07	0.02022	11.23	0.05511	4.65
SD	0.00887	27.62	0.1375	40.87	0.01536	55.16	0.03728	5.69
SE	0.00062	1.93	0.0096	2.85	0.00107	3.85	0.00260	0.40

Tabella 5.22: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.23:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.012	15.34	0.020	1.42	5.74	4.65	9.29	8.55
SD	0.009	17.45	0.004	2.25	3.81	5.69	9.09	11.95
SE	0.001	1.22	0.0003	0.16	0.27	0.40	0.64	0.83

Tabella 5.23: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

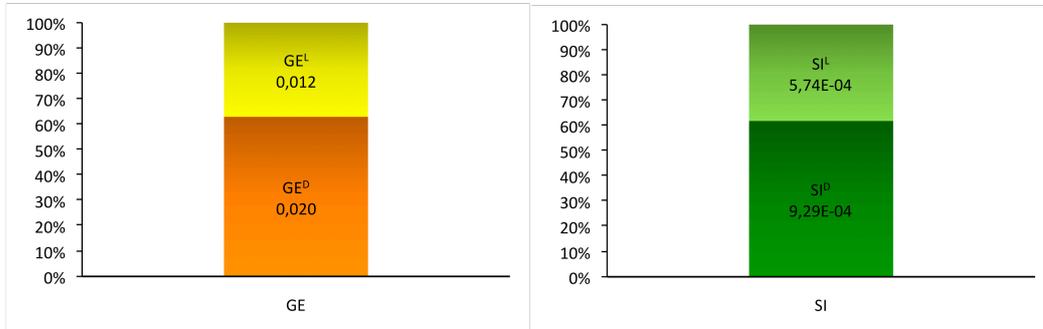


Figura 5.33: Istogrammi percentuali degli indici metabolici

Si può osservare come i valori assunti siano del tutto simili a quelli ottenuti nel caso di modello con $R_{a\text{ meal}}$ nota.

Il profilo medio di EGP predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.34.

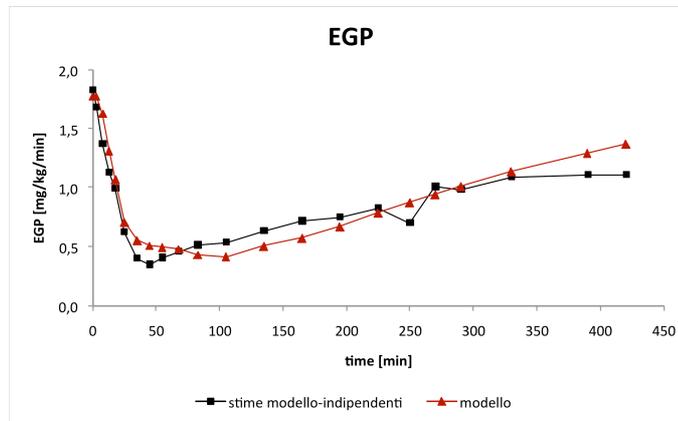


Figura 5.34: Confronto tra i profili medi di EGP ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Il profilo medio di $R_{a\ meal}$ predetto dal modello e confrontato con la stima modello indipendente è riportato in Figura 5.35.

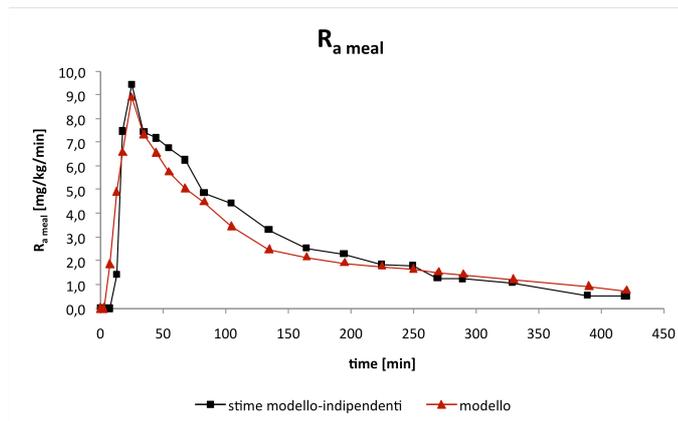


Figura 5.35: Confronto tra i profili medi di $R_{a\ meal}$ ottenuti con il modello (triangoli) e con il metodo modello-indipendente (quadrati)

Si noti come il profilo di EGP sia decisamente migliorato, soprattutto nella prima parte dell'esperimento, rispetto al caso di modello con $R_{a\ meal}$ nota. Anche la predizione della $R_{a\ meal}$ riproduce adeguatamente i dati.

5.3 Impiego del nuovo modello minimo: patogenesi del prediabeto

Vengono ora presentati i risultati relativi all'applicazione del nuovo modello al caso di studio della patogenesi del prediabeto [2].

NFG-NGT

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.36:

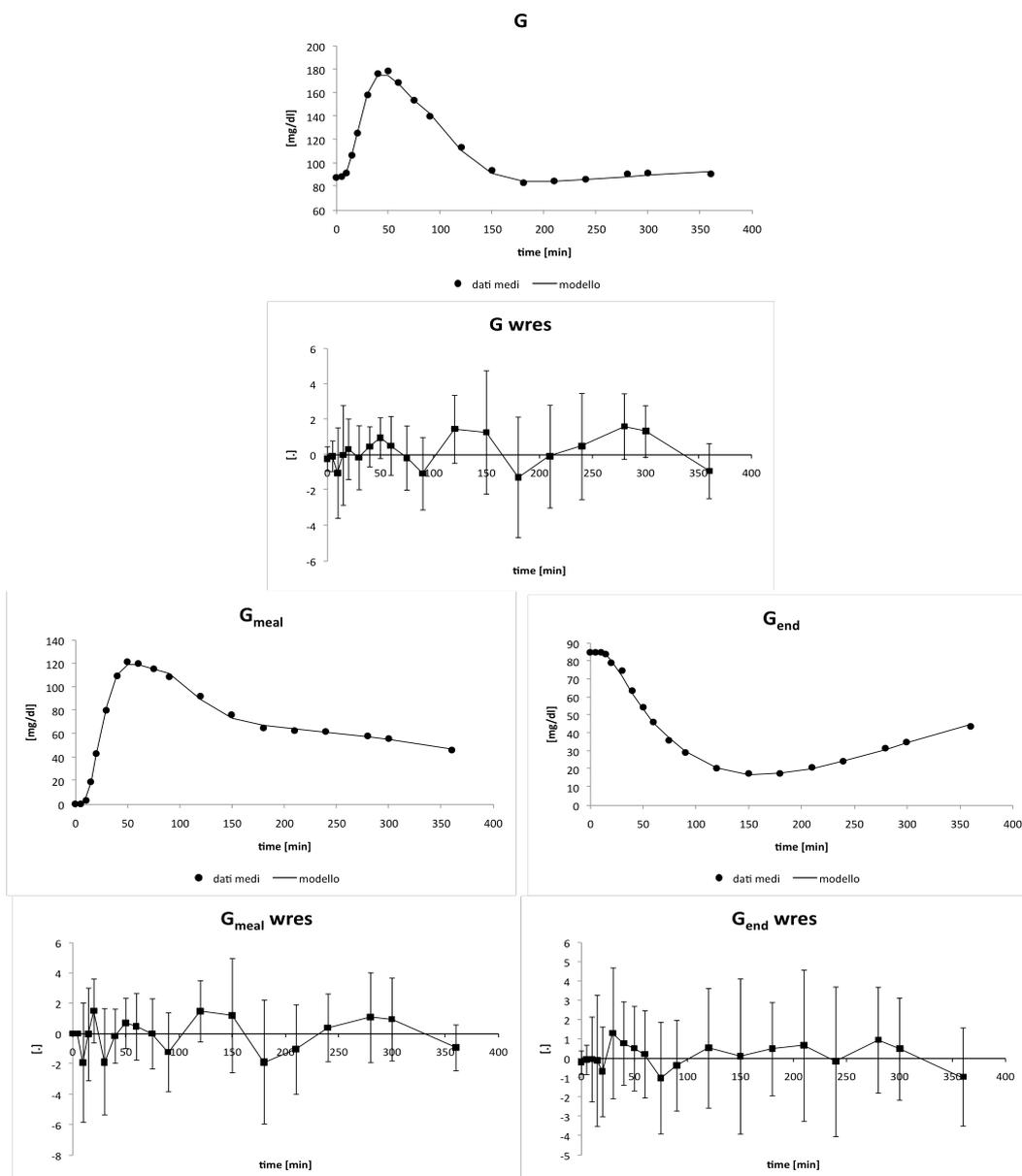


Figura 5.36: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti NFG-NGT)

Come si può notare, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.24:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01880	0.86	0.000793	5.21	0.02392	28.07
SD	0.00126	1.35	0.000476	5.51	0.01791	13.75
SE	0.00016	0.17	0.000060	0.70	0.00227	1.75

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.01065	20.03	0.0958	18.64	0.02025	5.32	0.06081	2.90
SD	0.00737	21.79	0.1206	8.24	0.00904	3.29	0.03742	2.89
SE	0.00094	2.77	0.0153	1.05	0.00115	0.42	0.00475	0.37

Tabella 5.24: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.25:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.012	14.83	0.020	0.86	6.49	2.90	7.56	5.21
SD	0.007	18.54	0.001	1.35	3.91	2.89	4.54	5.51
SE	0.001	2.35	0.0002	0.17	0.50	0.37	0.58	0.70

Tabella 5.25: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendenti sono riportati in Figura 5.37.

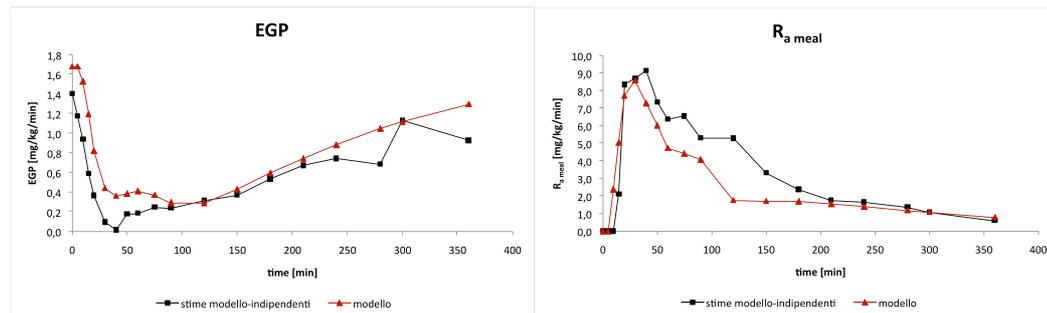


Figura 5.37: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti NFG-NGT)

IFG-total

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.38:

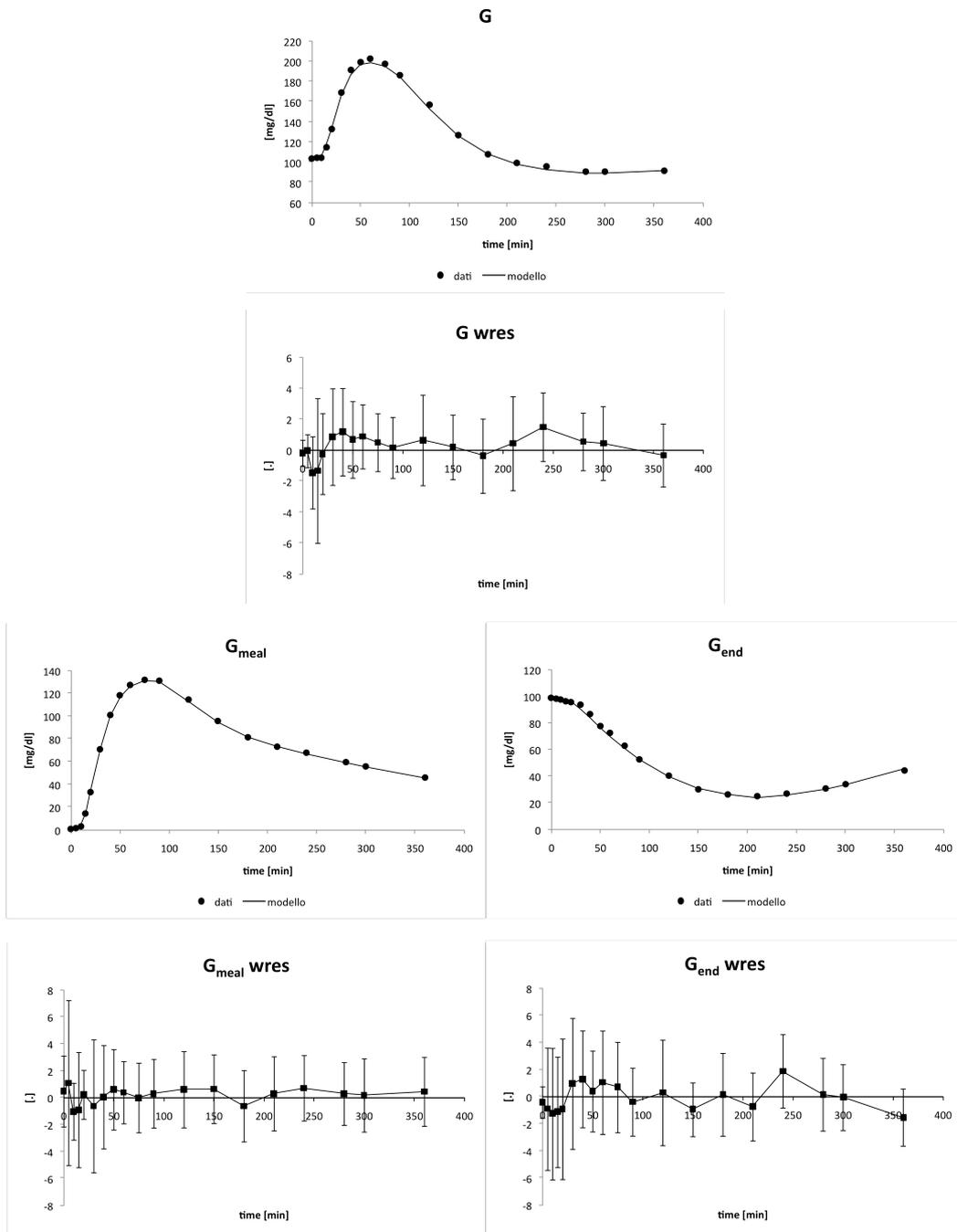


Figura 5.38: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti IFG)

Anche in questo, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.26:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01750	0.72	0.000280	9.56	0.02550	35.27
SD	0.00124	1.19	0.000378	8.99	0.01418	17.93
SE	0.00022	0.21	0.000067	1.59	0.00251	3.17

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.01129	11.86	0.1161	24.84	0.01853	4.36	0.04419	2.65
SD	0.00880	9.96	0.1953	15.85	0.00967	1.62	0.02519	1.63
SE	0.00156	1.76	0.0345	2.80	0.00171	0.29	0.00445	0.29

Tabella 5.26: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.27:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.014	9.54	0.018	0.72	4.06	2.65	2.67	9.56
SD	0.010	8.62	0.001	1.19	2.32	1.63	3.61	8.99
SE	0.002	1.52	0.000	0.21	0.41	0.29	0.64	1.59

Tabella 5.27: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendente sono riportati in Figura 5.39.

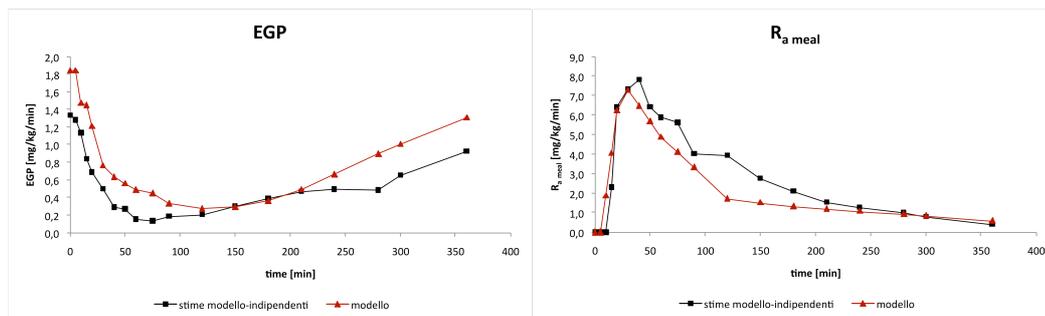


Figura 5.39: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti IFG)

IFG-NGT

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.40:

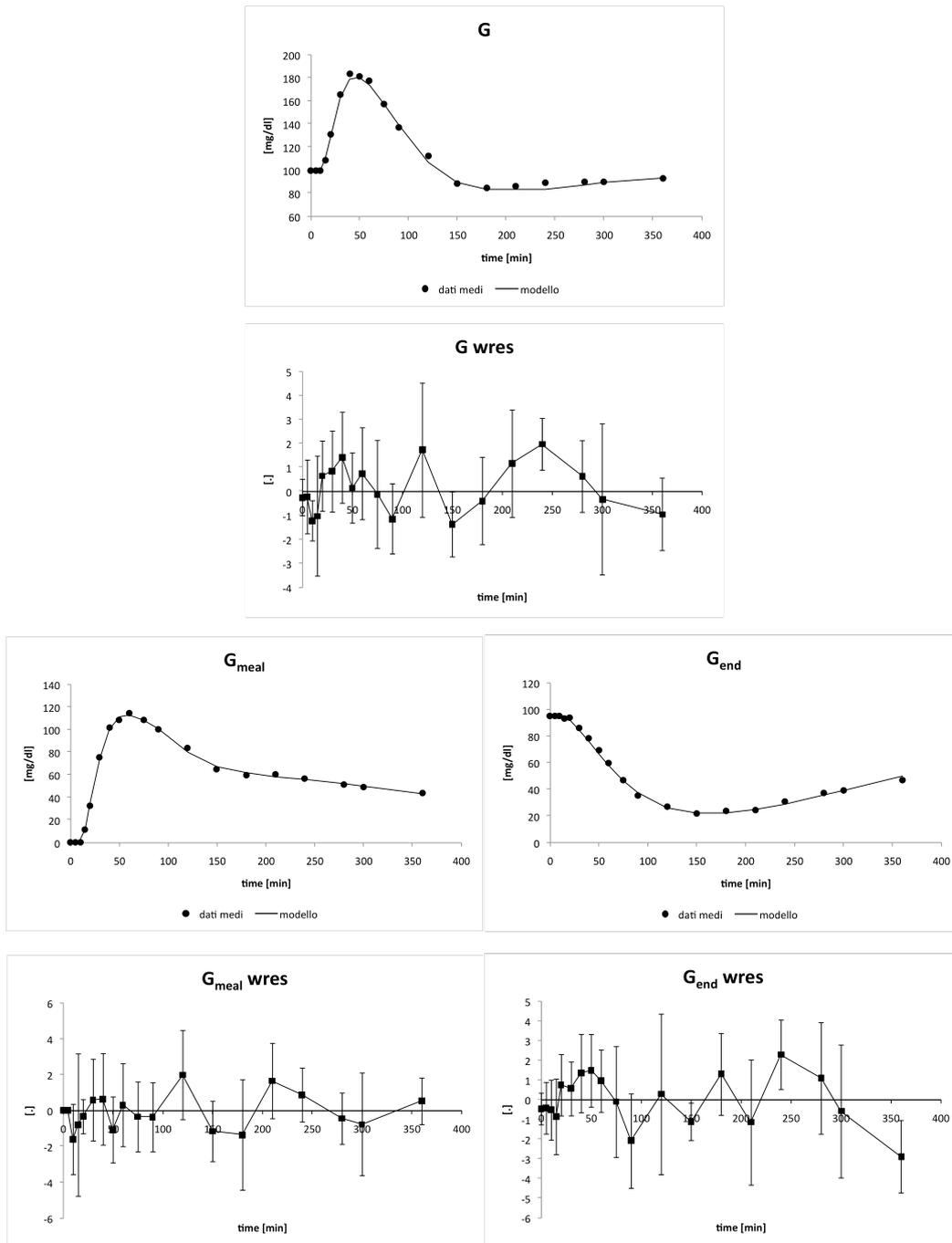


Figura 5.40: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti IFG-NGT)

Anche in questo caso, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.28:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01875	1.40	0.000623	9.89	0.02313	39.49
SD	0.00177	1.54	0.000623	5.61	0.02271	19.88
SE	0.00031	0.27	0.000110	0.99	0.00401	3.51

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.01753	18.22	0.0567	17.73	0.02124	4.97	0.06096	3.77
SD	0.01435	12.97	0.1119	7.63	0.01610	1.77	0.03096	1.91
SE	0.00254	2.29	0.0198	1.35	0.00285	0.31	0.00547	0.34

Tabella 5.28: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.29:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.020	15.21	0.020	1.40	5.81	3.77	5.95	9.89
SD	0.016	11.18	0.002	1.54	2.88	1.91	5.95	5.61
SE	0.003	1.98	0.000	0.27	0.51	0.34	1.05	0.99

Tabella 5.29: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a\text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendenti sono riportati in Figura 5.41.

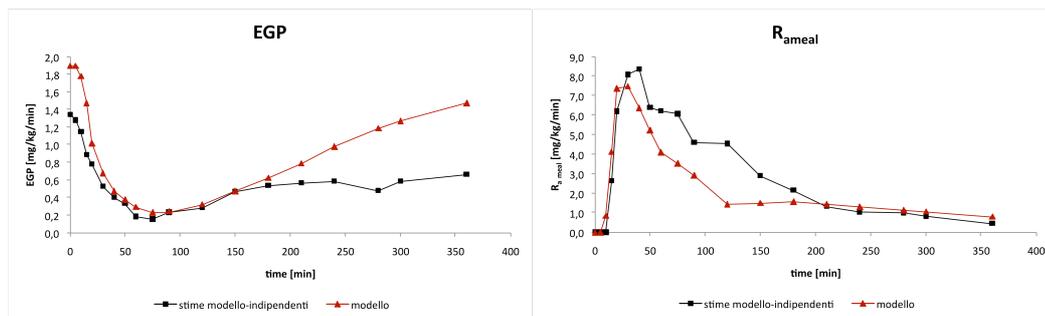


Figura 5.41: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a\text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti IFG-NGT)

NFG-IGT

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.42:

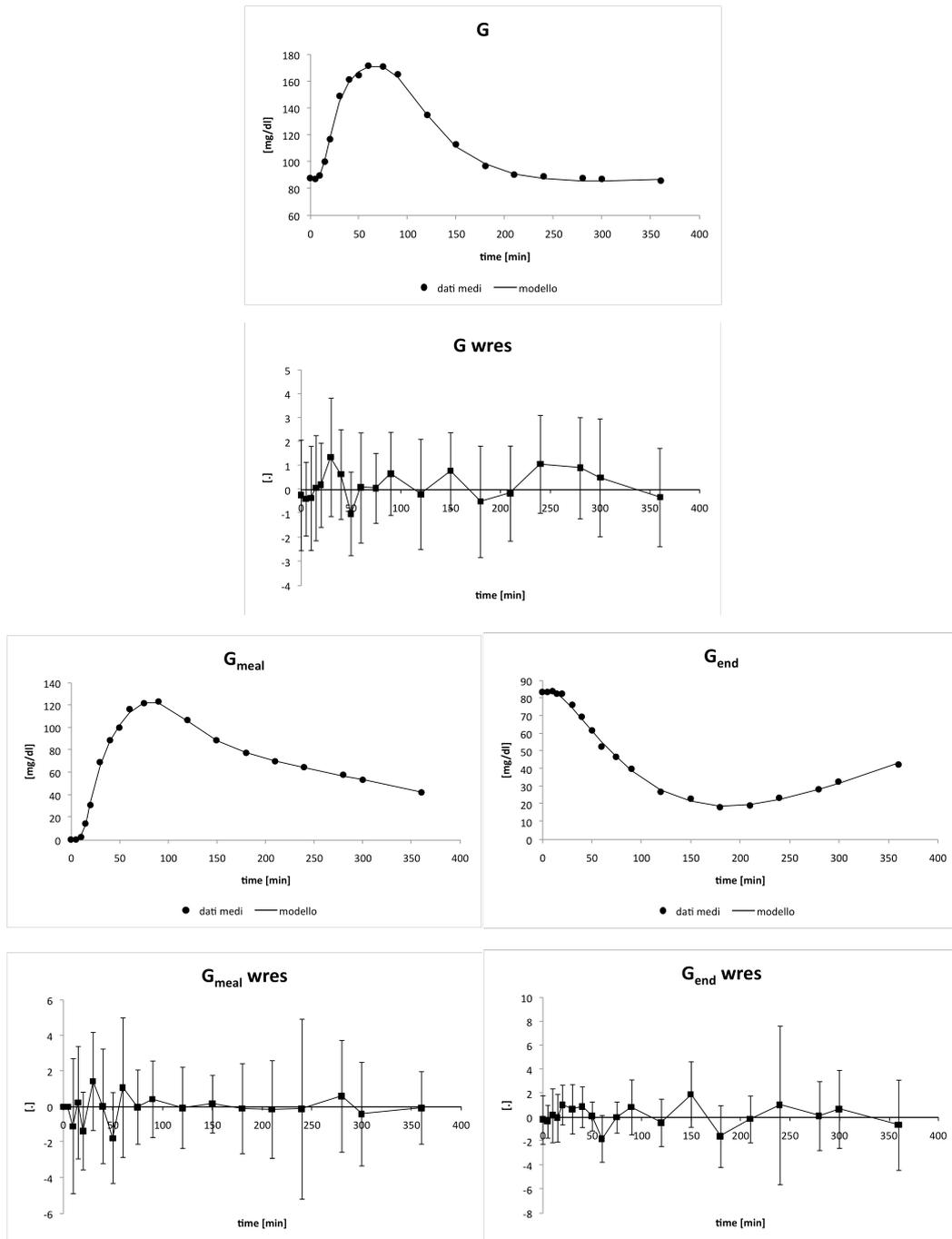


Figura 5.42: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti NFG-IGT)

Come si può notare, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.30:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01811	1.57	0.000441	11.12	0.02935	47.78
SD	0.00160	2.40	0.000344	13.91	0.03005	26.47
SE	0.00024	0.36	0.000052	2.10	0.00453	3.99

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.00886	15.62	0.0928	30.04	0.02108	5.19	0.03641	4.32
SD	0.00551	10.10	0.0987	24.51	0.01171	1.74	0.01570	3.42
SE	0.00083	1.52	0.0149	3.69	0.00177	0.26	0.00237	0.52

Tabella 5.30: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.31:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.010	13.14	0.019	1.57	3.97	4.32	4.20	11.12
SD	0.006	9.25	0.002	2.40	1.71	3.42	3.27	13.91
SE	0.001	1.40	0.000	0.36	0.26	0.52	0.49	2.10

Tabella 5.31: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendenti sono riportati in Figura 5.43.

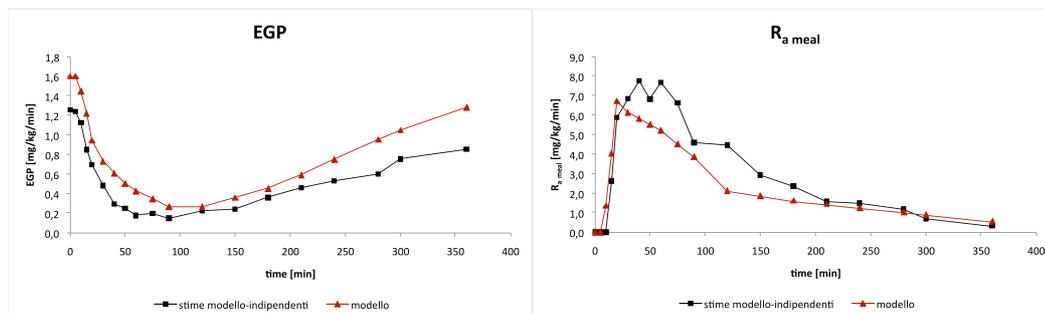


Figura 5.43: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti NFG-IGT)

IFG-IGT

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.44:

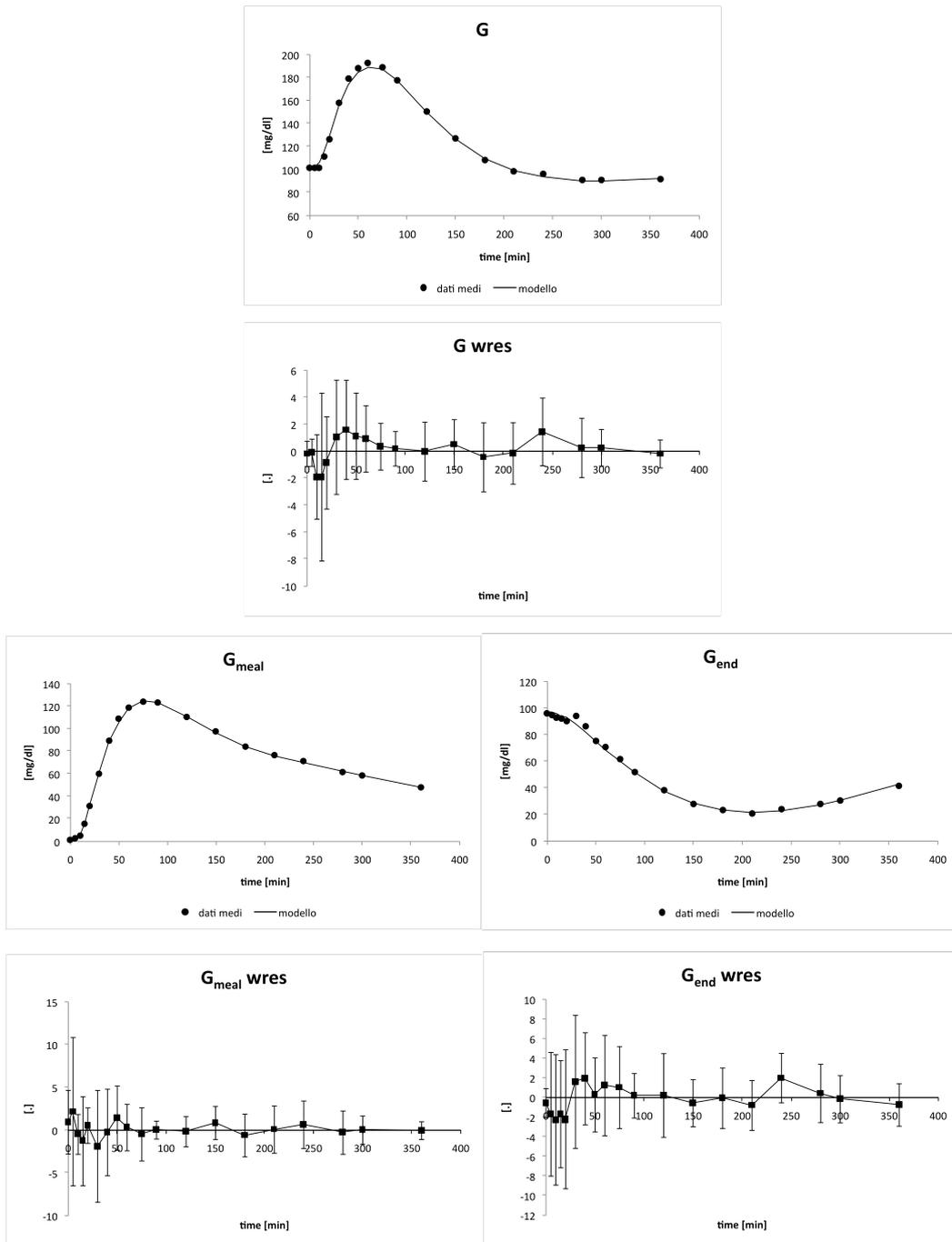


Figura 5.44: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti IFG-IGT)

Anche in questo caso, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.32:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01729	0.48	0.000215	7.63	0.02554	32.14
SD	0.00067	0.84	0.000204	8.61	0.01159	18.41
SE	0.00013	0.17	0.000041	1.72	0.00232	3.68

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.01070	8.97	0.1688	29.54	0.01758	4.24	0.04263	2.36
SD	0.00671	3.62	0.2533	17.49	0.00776	1.68	0.02597	1.28
SE	0.00134	0.72	0.0507	3.50	0.00155	0.34	0.00519	0.26

Tabella 5.32: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.33:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.014	8.67	0.018	0.48	3.94	2.36	2.04	7.63
SD	0.008	8.78	0.001	0.84	2.25	1.28	1.95	8.61
SE	0.002	1.76	0.000	0.17	0.45	0.26	0.39	1.72

Tabella 5.33: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendenti sono riportati in Figura 5.45.

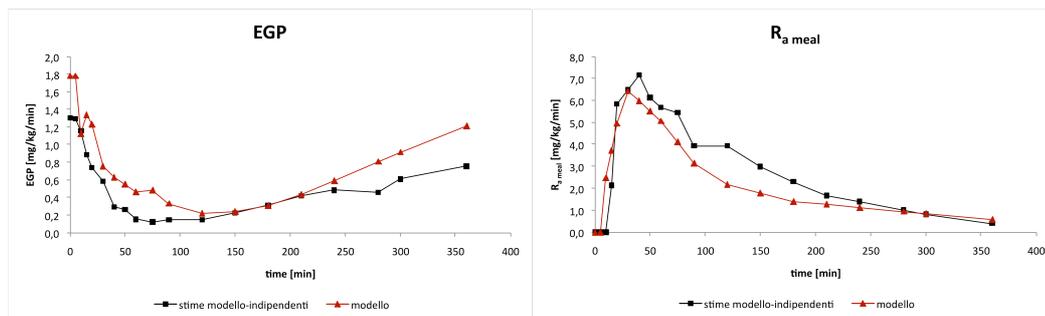


Figura 5.45: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti IFG-IGT)

IFG-DM

I grafici di fit e residui pesati medi sono riportati in Figura 5.46:

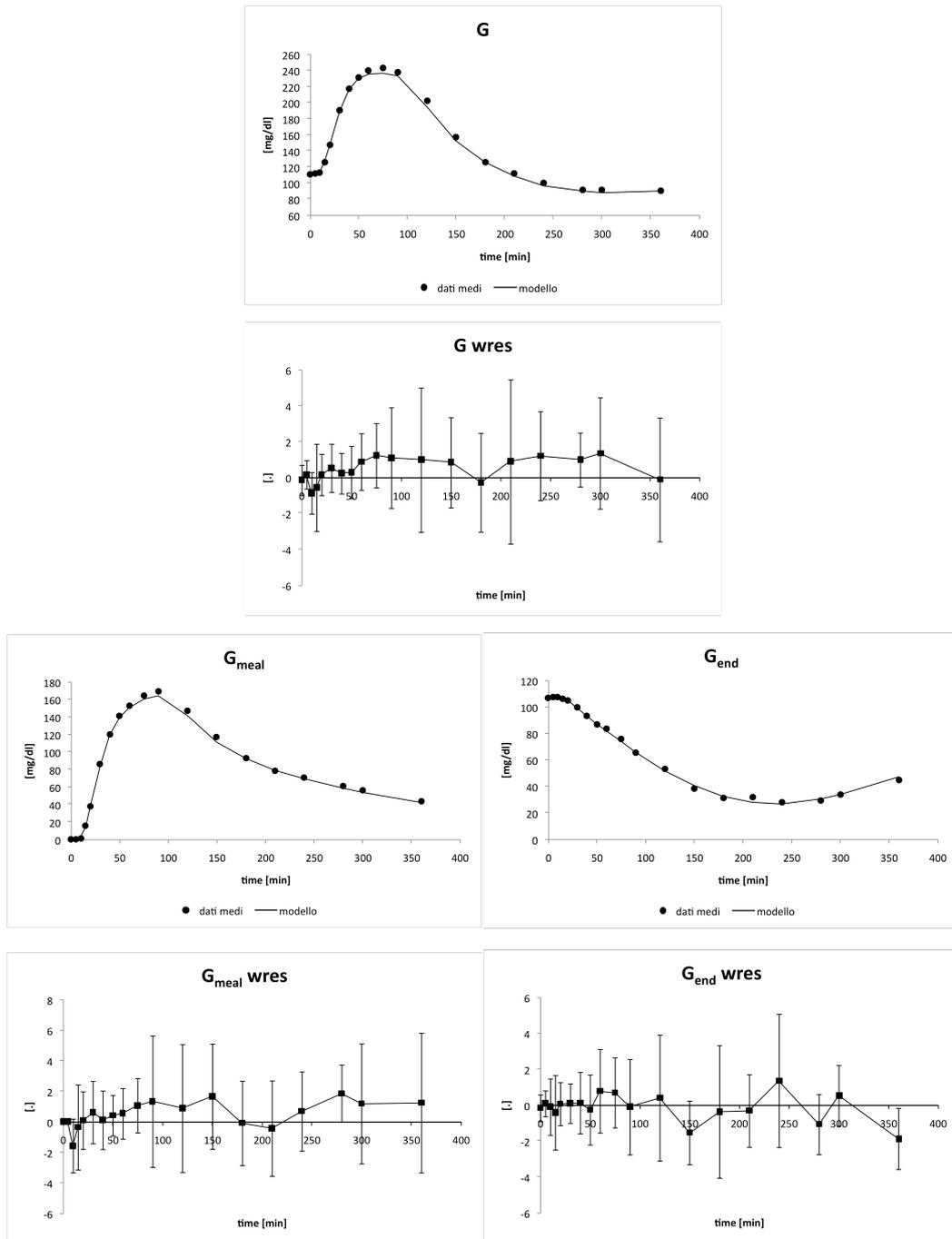


Figura 5.46: Andamenti medi di fit e residui pesati (database-2 soggetti IFG-DM)

Come si può notare, il modello descrive i dati in maniera adeguata.

I valori medi delle stime dei parametri sono riportati in Tabella 5.34:

	S_G^D (min^{-1})	CV (%)	$SI^D V$ ($\text{dl}^2/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	k_1^D (min^{-1})	CV (%)
Mean	0.01691	0.62	0.000131	13.14	0.02728	37.57
SD	0.00093	1.34	0.000219	11.73	0.01150	16.50
SE	0.00031	0.45	0.000073	3.91	0.00383	5.50

	k_G ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	k_{GR} (dl/kg)	CV (%)	k_1^L (min^{-1})	CV (%)	k_2^L ($\text{mg dl}/\text{kg}^2/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.00748	11.09	0.0688	14.30	0.01810	4.08	0.03392	2.30
SD	0.00317	12.33	0.0837	3.42	0.00679	1.44	0.01030	1.76
SE	0.00106	4.11	0.0279	1.14	0.00226	0.48	0.00343	0.59

Tabella 5.34: Valori medi e relative precisioni delle stime dei parametri

I valori medi degli indici metabolici sono riportati in Tabella 5.35:

	GE^L ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	GE^D ($\text{dl}/\text{kg}/\text{min}$)	CV (%)	SI^L ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)	SI^D ($10^{-4} \text{ dl}/\text{kg}/\text{min}$ per $\mu\text{U}/\text{ml}$)	CV (%)
Mean	0.009	6.66	0.018	0.62	2.93	2.30	1.25	13.14
SD	0.003	3.27	0.001	1.34	0.97	1.76	2.08	11.73
SE	0.001	1.09	0.000	0.45	0.32	0.59	0.69	3.91

Tabella 5.35: Valori medi e relative precisioni degli indici metabolici

I profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ predetti dal modello e confrontati con le stime modello indipendenti sono riportati in Figura 5.47.

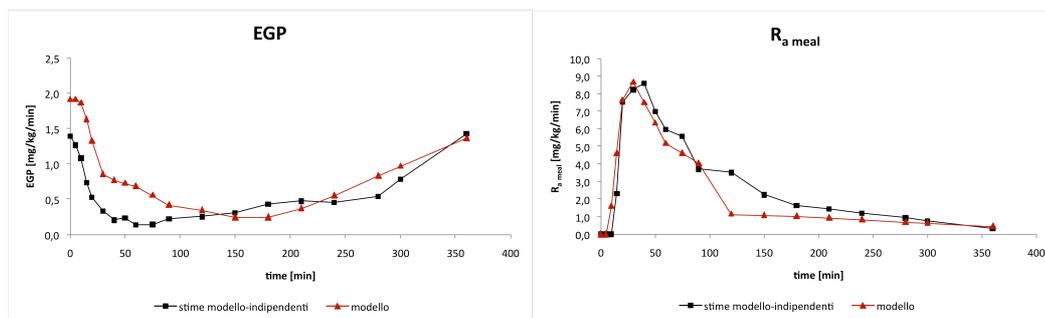


Figura 5.47: Confronto tra i profili medi di EGP e $R_{a \text{ meal}}$ ottenuti con il modello e con il metodo modello-indipendente (database-2 soggetti IFG-DM)

Dai risultati ottenuti, si può osservare come, in tutti i casi, i fit sui dati e, soprattutto, i residui pesati siano molto buoni. Gli indici metabolici presentano valori in accordo con quelli presenti in letteratura [2]; in particolare, in Figura 5.48 si sono riportati i valori delle componenti di produzione e di degradazione dell'indice di sensibilità insulinica:

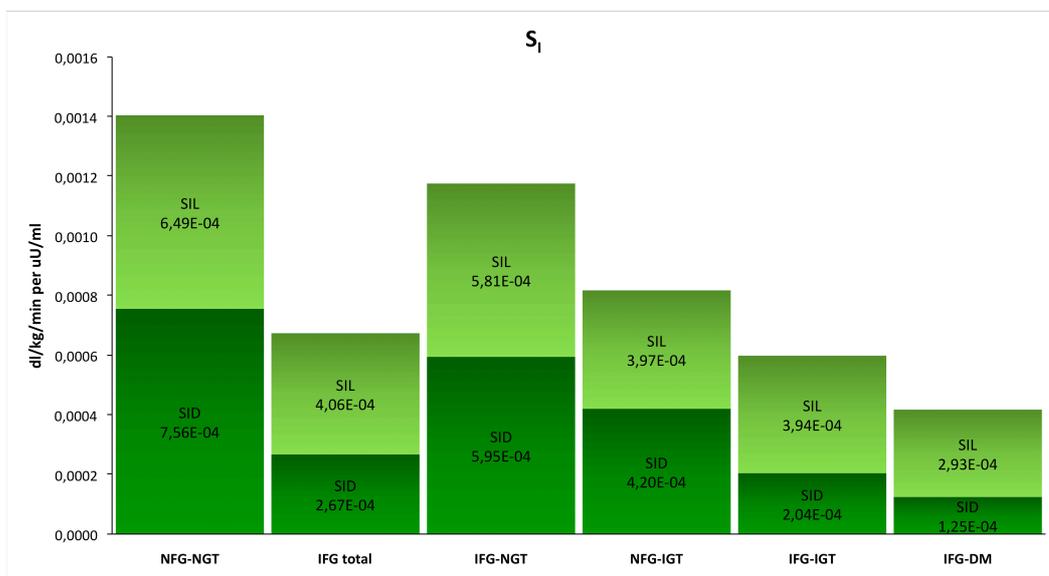


Figura 5.48: Componenti di sensibilità insulinica: valori medi per categoria

Come appare evidente, i valori di sensibilità insulinica epatica e disposal, e quindi anche l'indice totale, sono massimi per i soggetti normali, e diminuiscono man mano che il grado patologico aumenta.

Tuttavia, i profili di EGP e di $R_{a\ meal}$ predetti dal modello non seguono bene le stime modello-indipendenti; in particolare, si può osservare come la predizione di EGP risulti sovrastimata rispetto ai dati, viceversa per $R_{a\ meal}$.

È comunque da tener presente che i dati di EGP non sono delle vere e proprie misure, in quanto sono ricavati mediante le formule del clamp del rapporto tracciante-tracciato, quindi presentano un certo grado di errore; in particolare, molti soggetti presentano valori negativi di EGP che, di conseguenza, abbassano il profilo medio.

Nonostante tale considerazione, si è indagato sui possibili fattori legati al modello che causano queste incongruenze con i dati. Una prima causa può essere legata al fatto che il modello non tenga conto del fatto che i dati presentano una EGP_b media differente da quella del database 1. Per questa ragione, è stato

eseguito un confronto¹² tra i profili di EGP ottenuti dalla precedente identificazione e quelli ottenuti identificando il modello con EGP_b nota, fissata alla media di popolazione del database 2 (pari a 1.341 mg/kg/min). Come si può osservare in Figura 5.49, i risultati mostrano che la predizione ottenuta fissando EGP_b alla media di popolazione migliora rispetto al caso precedente, ma solamente per quanto riguarda la prima metà dell'esperimento.

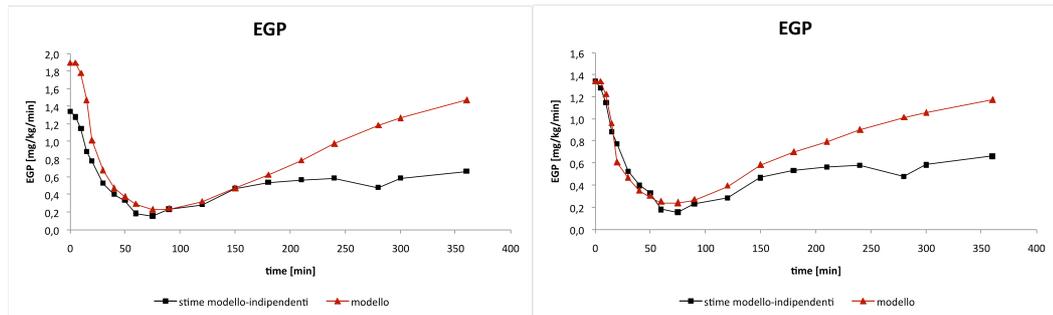


Figura 5.49: Confronto dei profili di EGP/soggetti IFG-NGT: identificazione con GEZI^D fissato (sinistra) vs. identificazione con EGP_b fissato (destra)

Un secondo fattore che può essere critico nella predizione dell'EGP è rappresentato da quei soggetti che presentano un cattivo clamp del rapporto tracciante-tracciato. Indagando in tale direzione, si è operato un confronto tra i risultati precedenti, ottenuti imponendo il valore di EGP_b , e quelli ottenuti escludendo dalle medie i soggetti con cattivo clamp del rapporto tracciante-tracciato.

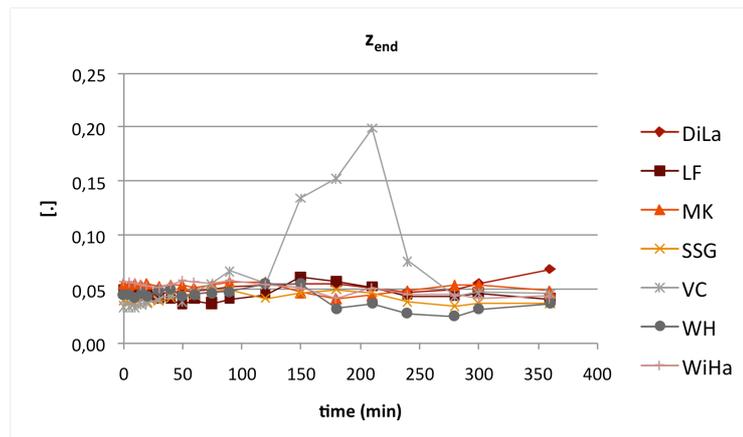


Figura 5.50: Clamp del rapporto tracciante-tracciato/soggetti IFG-NGT: il soggetto VC presenta un cattivo clamp del rapporto tracciante-tracciato

¹² I confronti proposti di seguito riguardano la sola categoria di soggetti IFG-NGT, per evitare inutili ripetizioni.

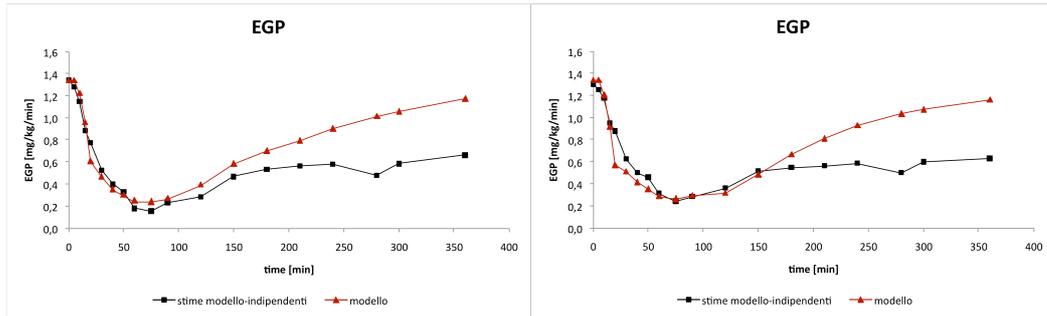


Figura 5.51: Confronto dei profili di EGP/soggetti IFG-NGT: dati medi e modello considerando tutti i soggetti (sinistra) vs. dati medi e modello escludendo il soggetto VC (destra)

Un'altra possibile causa dell'imprecisa predizione del modello sui dati di EGP è rappresentata dalla possibilità che la frazione plasmatica (f) abbia in realtà un valore differente rispetto a quello fissato. Per studiare quanto questo fattore possa influire sulla predizione del modello, il valore di f è stato ricavato dai dati di $R_{a\ meal}$ tramite l'equazione (4.14):

$$f = \int_0^{\infty} R_{a\ meal}(t)dt \cdot \frac{BW}{D} \quad (5.3)$$

In particolare, il valore di f ricavato è pari a 1.18 (si noti che tale valore è fisiologicamente errato, in quanto ciò corrisponderebbe ad assumere che la quantità di glucosio orale nel plasma è maggiore della dose ingerita). La predizione ottenuta considerando il nuovo valore di f è stata quindi confrontata con il profilo di EGP ottenuto imponendo il valore di EGP_b :

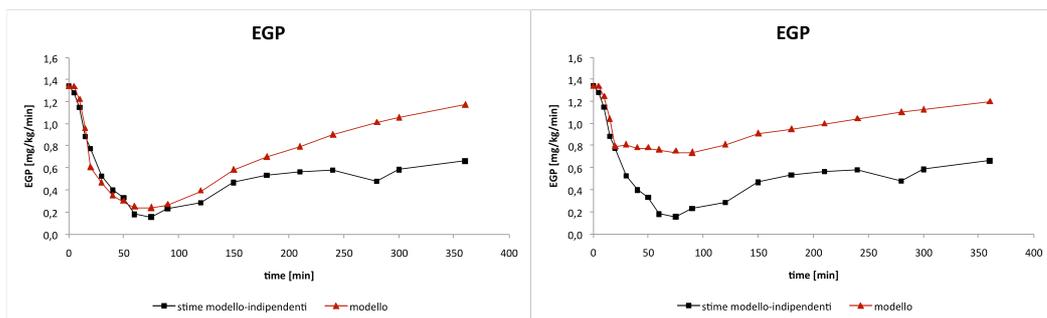


Figura 5.52: Confronto dei profili di EGP/soggetti IFG-NGT: identificazione con $f=0.9$ (sinistra) vs. identificazione con $f=1.18$ (destra)

In riferimento alla Figura 5.52, si può osservare come anche in questo caso la predizione del modello non migliori.

Tuttavia, se si considerano i profili di produzione endogena percentuale, definita come

$$EGP_{\%}(t) = \frac{EGP(t)}{EGP_b} \quad (5.4)$$

il confronto tra le previsioni del modello e le stime modello indipendenti migliora.

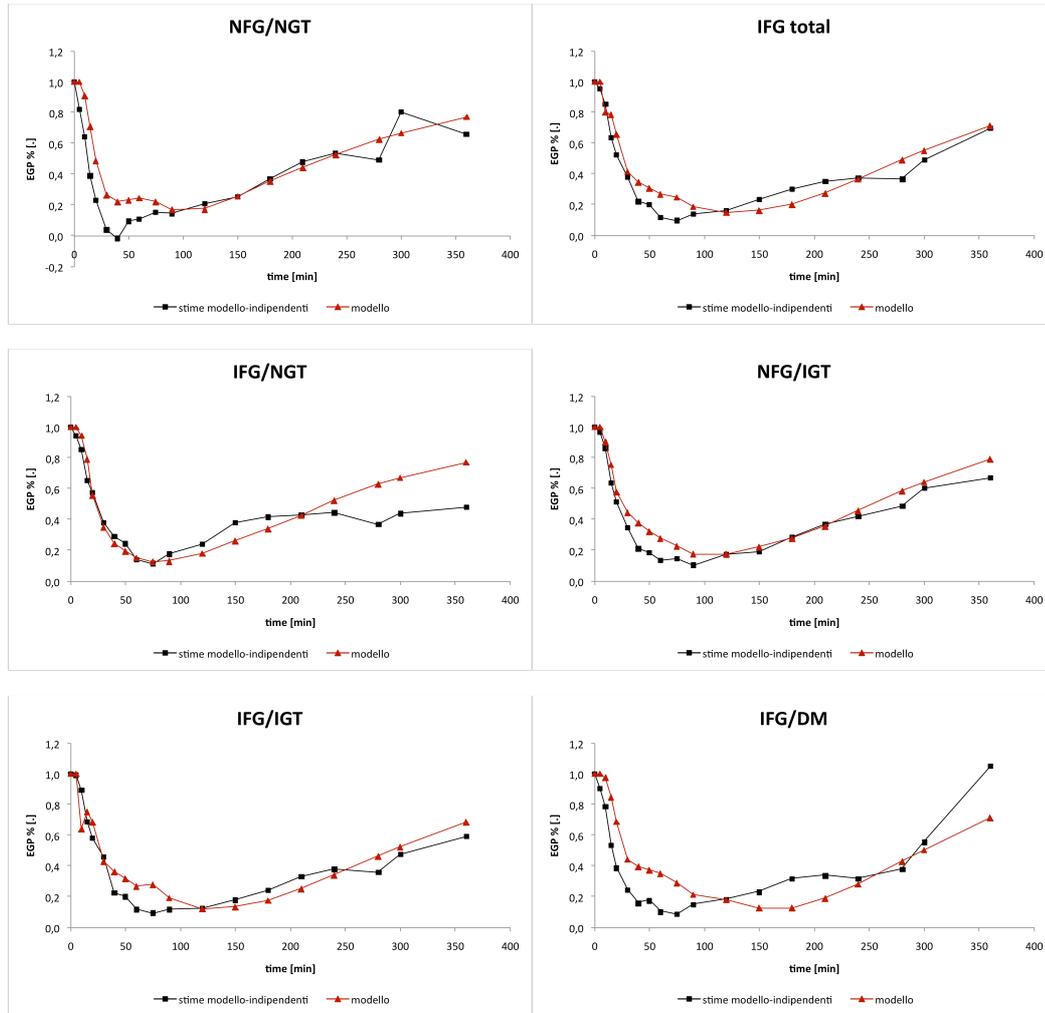


Figura 5.53: Profili medi di EGP%

Dai risultati ottenuti, si capisce che, qualora il valore di EGP_b non sia noto, non è possibile disporre di un profilo di EGP assoluto, ma solamente relativo.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

L'obiettivo della tesi consiste nello sviluppo di un nuovo modello minimo orale che integri il modello minimo orale del glucosio tracciante con la descrizione dell'EGP proposta da Dalla Man et al. [6], e in grado di fornire una stima affidabile degli indici metabolici e dei flussi postprandiali di glucosio mediante l'impiego di un singolo tracciante.

Per l'identificazione e la validazione del modello si è impiegato un database di 204 soggetti sani sottoposti a un mixed meal test utilizzando un approccio con triplo tracciante. Poiché non tutti i parametri incogniti del modello sono identificabili a priori, si è reso necessario, in un primo momento, identificare il modello considerando $R_{a\ meal}$ nota a partire dalle stime modello indipendenti, in modo da selezionare i parametri che è più conveniente fissare e permettendo dunque l'identificabilità del modello con $R_{a\ meal}$ incognita.

Identificando il modello sul sottoinsieme di 20 soggetti, caratterizzati da un buon clamp del rapporto tracciante-tracciato (z_{end}), si è osservato come i risultati migliori, in termini di fit, residui pesati e predizione dell'EGP, si ottengono impiegando la descrizione bicompartimentale del modello e considerando EGP_b nota e il fit su tre variabili (G , G_{meal} , G_{end}).

Estendendo l'identificazione del modello all'intera popolazione di dati, si sono ottenuti risultati soddisfacenti in termini di fit e residui pesati. Tuttavia, si è osservato che la predizione dell'EGP non seguiva bene le stime modello indipendenti nell'intervallo sperimentale 30-100 min; questo perché, in alcuni casi, le stime dei parametri k_G e/o k_{GR} raggiungevano valore nullo e di conseguenza vengono fissate a zero. Tale fatto non ha preoccupato, in quanto questa fase è occorsa solamente a disporre di valori iniziali delle stime il più coerente possibile con la fisiologia.

La scelta dei parametri da fissare per l'identificazione del modello con $R_{a\text{ meal}}$ incognita è stata operata inizialmente sia considerando le analogie del nuovo modello con l'OMM e l'OMM* (V e S_G^D non identificabili a priori) sia analizzando le distribuzioni dei valori di V , EGP_b , $GEZI^D$. Tale fase ha portato a scegliere, come primo parametro da fissare, il volume di distribuzione (V). Successivamente si sono confrontati i risultati dell'identificazione, sul sottoinsieme dei 20 soggetti, del modello con $R_{a\text{ meal}}$ incognita fissando rispettivamente EGP_b e $GEZI^D$ a valori noti. I risultati ottenuti nei due casi sono molto simili; tuttavia si è ritenuto più corretto fissare $GEZI^D$ in modo da consentire un'individualizzazione dei valori di EGP_b , per ottenere un profilo di EGP più fedele a quello modello-indipendente anche nei primi minuti dell'esperimento.

L'identificazione del nuovo modello sull'intero database ha prodotto risultati molto soddisfacenti sia in termini di bontà dei fit e dei residui pesati, sia in termini di predizione dei profili di EGP e $R_{a\text{ meal}}$.

Per quanto riguarda l'applicazione del nuovo modello al caso di studio della patogenesi del prediabete [2], si è osservato come i fit sui dati e i residui pesati forniscano risultati molto buoni. Anche i valori di sensibilità insulinica epatica e disposal sono in accordo con i valori presenti in letteratura. Tuttavia, i profili di EGP e di $R_{a\text{ meal}}$ appaiono, rispettivamente, sovrastimati e sottostimati rispetto alle stime modello indipendenti. Si è quindi cercato di indagare sulle possibili cause di tali anomalie, concentrandosi sui differenti valori di EGP_b , sulla bontà del clamp del rapporto tracciante-tracciato (z_{end}), e sull'affidabilità o meno del valore imposto della frazione plasmatica (f) relativa alla dose (D) di glucosio orale ingerito. È emerso che la conoscenza del valore di EGP_b è fondamentale per una buona ricostruzione del profilo di EGP. Ciò nonostante, considerando i profili di produzione endogena percentuale ($EGP_{\%} = EGP/EGP_b$), il confronto tra le predizioni del modello e le stime modello indipendenti è buono. In sostanza, qualora non si disponga del valore di EGP_b , è possibile ottenere una stima accurata solo di $EGP_{\%}$, non del profilo assoluto. Tuttavia, nella maggior parte degli studi, si è interessati a quantificare la soppressione relativa della produzione endogena. Nei casi in cui questa informazione non sia esaustiva, è possibile

stimare il profilo di EGP assoluto in due modi: 1) infondendo un secondo tracciante prima dell'inizio dell'esperimento, in modo da poter ricavare il valore individuale di EGP_b ; 2) impiegando modelli di regressione per predire EGP_b da altre misure sui pazienti (concentrazioni basali, caratteristiche antropometriche, etc.); quest'ultimo metodo, tuttavia, appare al momento di difficile applicazione.

In conclusione, in questa tesi si è sviluppato un nuovo modello che ingloba le conoscenze del modello minimo orale del glucosio tracciante (OMM*) [3] con la descrizione di EGP proposta recentemente [6]. Tale modello è in grado di fornire una stima affidabile dei flussi postprandiali di glucosio e degli indici metabolici di sensibilità insulinica ed efficacia di glucosio, impiegando un singolo tracciante.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BASU, R., DI CAMILLO, B., TOFFOLO, G., BASU, A., SHAH, P., VELLA, A., RIZZA, R., COBELLI, C., “Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism”, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E55–E69, 2003.
- [2] BOCK, G., DALLA MAN, C., CAMPIONI, M., CHITILAPILLY, E., BASU, R., TOFFOLO, G., COBELLI, C., RIZZA, R., “Pathogenesis of pre-diabetes. Mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance”, *Diabetes* 55:3536–3549, 2006.
- [3] DALLA MAN, C., CAUMO, A., BASU, R., RIZZA, R., TOFFOLO, G., COBELLI, C., “Measurement of selective effect of insulin on glucose disposal from labeled glucose oral test minimal model”, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E909–E914, 2005.
- [4] DALLA MAN, C., CAUMO, A., BASU, R., RIZZA, R., TOFFOLO, G., COBELLI, C., “Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method”, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E637–E643, 2004.
- [5] DALLA MAN, C., CAUMO, A., COBELLI, C., “The oral glucose minimal model: estimation of insulin sensitivity from a meal test”, *IEEE Trans Biomed Eng* 49: 419–429, 2002.
- [6] DALLA MAN, C., TOFFOLO, G., BASU, R., RIZZA, R., COBELLI, C., “Use of labeled oral minimal model to measure hepatic insulin sensitivity”, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E1152–E1159, 2008.