

# Modelli di Sistemi Biologici a.a. 2020/21

Paolo Magni

## 6 - Stima di un modello di regressione multipla

Il C-peptide è co-secreto con l'insulina su base equimolare. Ha una cinetica lineare su un buon intervallo di concentrazioni e a differenza dell'insulina non è estratto dal fegato prima della sua immissione nel torrente circolatorio. Pertanto il C-peptide e la sua cinetica giocano un ruolo fondamentale nello studio della secrezione insulinica. La cinetica è solitamente descritta dal modello a due compartimenti in figura 1.

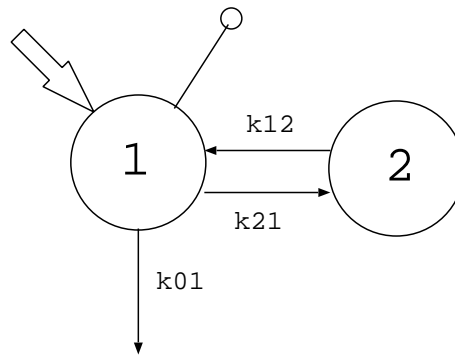


Figura 1: Modello a due compartimenti. Risposta impulsiva  $A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$

Per stimare i parametri di questo modello negli anni '80 si effettuavano esperimenti ingresso-uscita (risposto ad un bolo di C-peptide sintetico, vedi esercitazione 3 e 4). Per evitare costosi esperimenti, negli anni 90 è stato proposto da Van Cauter e coautori un nuovo approccio che sfrutta la “limitata” variabilità della cinetica nei diversi soggetti, noti alcuni parametri antropometrici (covariate) quali sesso, stato di salute, dimensione corporea, età, ecc. Per definire tale modello è stato quindi condotto uno studio su oltre 200 soggetti di cui sono state raccolte alcune informazioni e di cui è stata determinata la cinetica del C-peptide a seguito degli esperimenti ingresso-uscita precedentemente menzionati.

L'analisi ha portato alla definizione di un modello di regressione lineare tra le covariate (regressori) e i parametri della cinetica (variabili dipendenti). In particolare, le potenziali covariate considerate sono:

- stato di salute (normali, obesi, diabetici)
- sesso
- Età
- Altezza
- Peso

Dalle ultime due sono stati calcolati il BMI (body mass index) la BSA (body surface area) rispettivamente come

$$BSA(m^2) = 0.20247 * Height(m)^{0.725} * Weight(kg)^{0.425}$$

$$BMI = Peso(kg)/Altezza(m)^2$$

Invece di considerare direttamente i parametri della cinetica precedentemente citati ( $k_{ij}$  e  $V$  o  $A_i$  e  $\alpha_i$ ) sono stati considerati parametri derivati in modo da migliorare la relazione lineare tra covariate e parametri in questione. In particolare, sono stati considerati:

- volume di distribuzione
  - tempo di emivita corto
  - tempo di emivita lungo
  - fraction (rapporto tra i due esponenziali della risposta impulsiva  $A_1/A_1 + A_2$  dove  $A_1$  e  $A_2$  sono i coefficienti degli esponenziali relativi rispettivamente alle costanti di tempo corta e lunga).
1. Effettuare dapprima un'analisi monovariata: graficare i dati raccolti in funzione delle singole covariate.
  2. Successivamente sulla base dei dati disponibili, trovare il miglior modello di regressione, determinare i coefficienti della regressione di tale modello con i loro CV e gli intervalli di confidenza. Verificare la significatività statistica dei regressori inclusi nel modello.
  3. Fare la predizione di vostri parametri della cinetica del CP usando i vostri dati (sesso, peso, altezza,...). In particolare, fate la predizione puntuale e determinate intervalli di confidenza dei parametri della cinetica (nelle 3 possibili parametrizzazioni).