

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Master Thesis in Biomedical Engineering –

Biomechanics and Biomaterials



**STUDIO E ANALISI DELLA TERAPIA DIALITICA IN SOGGETTI, DIABETICI E
NON, TRAMITE APPROCCIO MODELLISTICO PAZIENTE-DIPENDENTE**

Relatore: Prof. Maria Laura Costantino

Correlatore: Dott. Ing. Giustina Casagrande

Tesisti:
Marco Padovan 915095
Riccardo Monti 914831

Anno Accademico 2019/2020

*La scienza ci dice ciò che possiamo sapere, ma ciò che possiamo sapere è poco,
se dimentichiamo quanto non possiamo sapere diventiamo insensibili
a molte cose di grandissima importanza
(Bertrand Russell)*

Sommario

La terapia più utilizzata per il trattamento di pazienti con malattia renale allo stato terminale è l'emodialisi (HD). Sebbene il miglioramento della tecnologia abbia portato a notevoli miglioramenti che permettono una prospettiva di cura a lungo termine per i pazienti uremici, l'HD porta con sé alcune complicazioni, dettate, anche, dalle specifiche caratteristiche del paziente. Per questo motivo è sempre più necessario ricorrere ad una personalizzazione ad hoc della terapia. Lo sviluppo di modelli paziente-dipendenti, in questo senso, può essere una valida soluzione, garantendo il miglioramento dell'efficacia terapeutica.

Tramite il progetto Interreg DialysisIS, è stato possibile realizzare uno studio preliminare che ha portato all'implementazione di un modello per l'ottimizzazione dei parametri specifici del paziente dialitico.

In questo lavoro di tesi si propone un approfondimento sulle caratteristiche dei soggetti diabetici e non. Si studierà la variabilità dei parametri del modello paziente-dipendente nei due sottogruppi di pazienti identificati. Gli obiettivi prefissati verranno raggiunti tramite un approccio a step come mostrato nel diagramma sottostante.

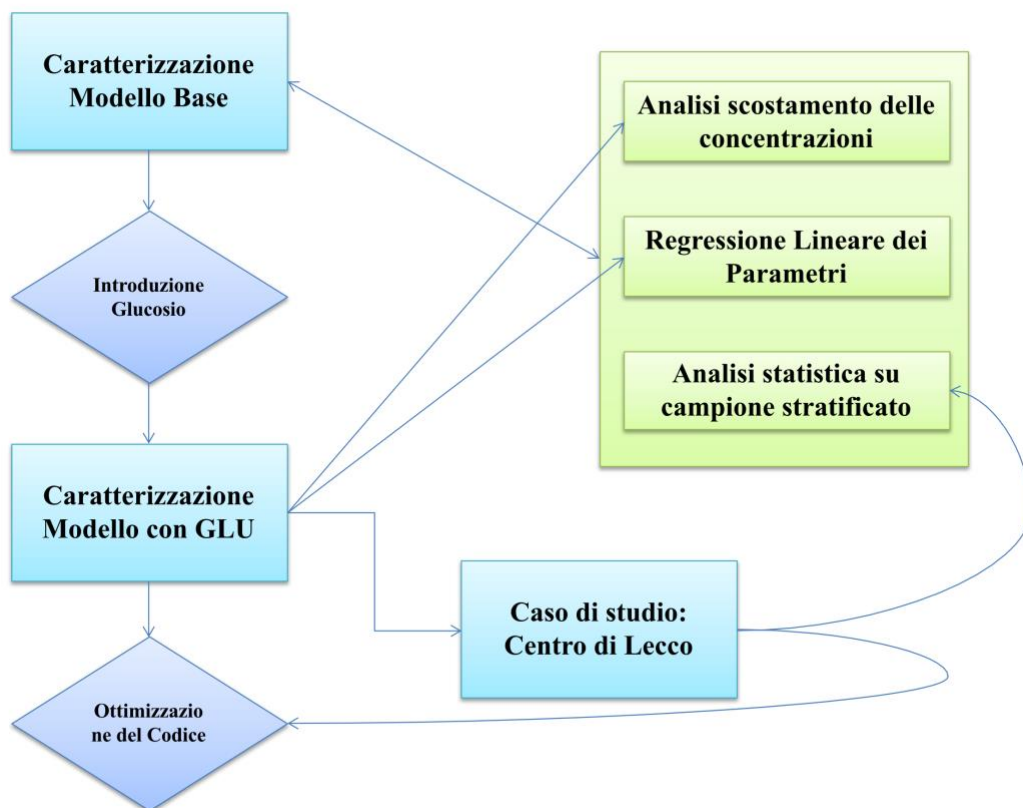


Diagramma di flusso degli obiettivi prefissati e dei vari step di questa tesi

La prima parte del lavoro prevede lo studio del modello e dei parametri caratterizzanti i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Sulla base di queste prime analisi, sono state individuate, tramite lo studio di una regressione lineare multipla, le variabili maggiormente correlate alla patologia d'interesse. In figura vengono mostrati i risultati di tale regressione, evidenziando la relazione esistente tra il parametro paziente-specifico ρ e diverse variabili. Una variabile altamente correlata risulta essere la concentrazione di Glucosio ad inizio terapia (Glu.attacco). Ciò ha permesso di porre le basi per lo sviluppo di una nuova configurazione del modello.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete +
  Insulina + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti +
  Peso.pre + Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq + Delta.Vpl +
  Pn...Peq + Max.Pn + Tp.Attacco + Tp.attacco...Tp.stacco +
  GLU.attacco + GLU.attacco...Glu.stacco, data = regressione)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.2005 -2.3004 -0.3616  2.1370 10.1934

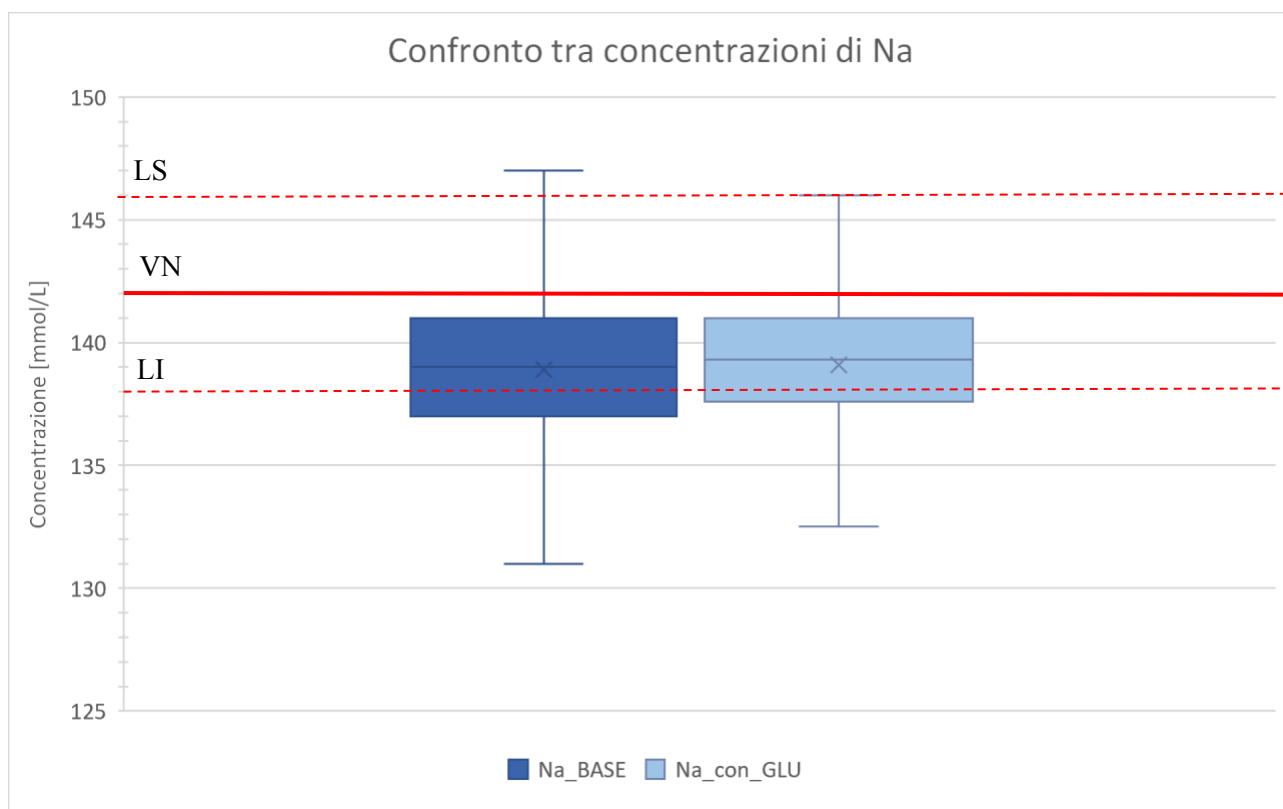
Coefficients:
                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    -12.718844   8.249659  -1.542 0.124150
Sesso           0.455146   0.419092   1.086 0.278304
Filtro          0.301537   0.239917   1.257 0.209753
Eta             0.029538   0.014050   2.102 0.036329 *
Eta.dialitica  0.001545   0.002497   0.619 0.536588
Diabete        -1.092269   0.631168  -1.731 0.084520 .
Insulina        0.654107   0.697616   0.938 0.349159
Cardiopatia     1.187957   0.465060   2.554 0.011111 *
Ipertensione.Arteriosa -1.395788   0.432772  -3.225 0.001392 **
Betabloccanti  -0.472059   0.439569  -1.074 0.283692
Peso.pre        0.894479   0.277883   3.219 0.001422 **
Peso.post      -0.813211   0.272732  -2.982 0.003092 **
Max.Vpl        20.141416  31.187535   0.646 0.518873
Min.Vpl       -32.435625  31.658832  -1.025 0.306376
Min.Vpl_eq     10.398347   1.135996   9.154 < 2e-16 ***
Delta.Vpl     -27.833311  31.503872  -0.883 0.377653
Pn...Peq       -0.055356   0.015786  -3.507 0.000521 ***
Max.Pn         0.214650   0.219619   0.977 0.329140
Tp.Attacco     1.753514   0.871857   2.011 0.045160 *
Tp.attacco...Tp.stacco -0.444099   0.162167  -2.739 0.006526 **
GLU.attacco    0.256099   0.076491   3.348 0.000913 ***
GLU.attacco...Glu.stacco -0.158089   0.095979  -1.647 0.100542
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.948 on 312 degrees of freedom
(292 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.4957, Adjusted R-squared:  0.4617
F-statistic: 14.6 on 21 and 312 DF,  p-value: < 2.2e-16
```

Regressione lineare multipla del parametro specifico di permeabilità capillare, ρ , con le variabili di maggior interesse.

Per questo motivo, si è esplorata la possibilità di inserire il Glucosio come variabile addizionale, da utilizzarsi sia nella descrizione modellistica che all'interno del processo di ottimizzazione.

Successivamente, sono stati confrontati i valori assunti dai parametri specifici del paziente, qualora ottenuti dal modello base o dal modello ottimizzato. Si sono anche confrontate le performance descrittive del modello e le differenze osservate durante questi confronti sono state discusse alla luce della letteratura esistente. Sono stati evidenziati dei miglioramenti nel trend temporale delle concentrazioni dei soluti, di seguito viene riportato l'esempio del Sodio (Na).



Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Na tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore

Essendo la maggior parte dei pazienti diabetici stata arruolata presso il Centro Ospedaliero di Lecco, si è scelto di prenderlo come caso di studio per ulteriori approfondimenti. Scopo di questa scelta è stata la volontà di meglio indagare la correlazione tra le variazioni del parametro ρ durante il processo di ottimizzazione e le peculiarità fisiopatologiche dei processi coinvolti. I risultati di queste osservazioni hanno permesso una successiva modifica del codice ottenendone una versione ulteriormente ottimizzata nelle performance come mostrato nella tabella alla pagina successiva.

SHD	t1(s)	t2(s)	t3(s)	t4(s)
Media	54,19016	47,09326	74,8456	54,11606
Mediana	53,9	46,9	73,9	54,1
Deviazione Standard	2,490803	1,186498	7,887334	3,131935

Media, mediana, dev. std. degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per SHD

Con:

t	impostazioni di ottimizzazione SHD
t1(s)	ρ di default = 1 e intervallo di ottimizzazione = [1,6]
t2(s)	ρ di default = 1 intervallo di ottimizzazione = [0,10]
t3(s)	ρ di default = 0,000648 e intervallo di ottimizzazione = [0,10]
t4(s)	ρ di default = 3,02587 e intervallo di ottimizzazione = [0,10]

Impostazioni di ottimizzazione per pazienti trattati con SHD

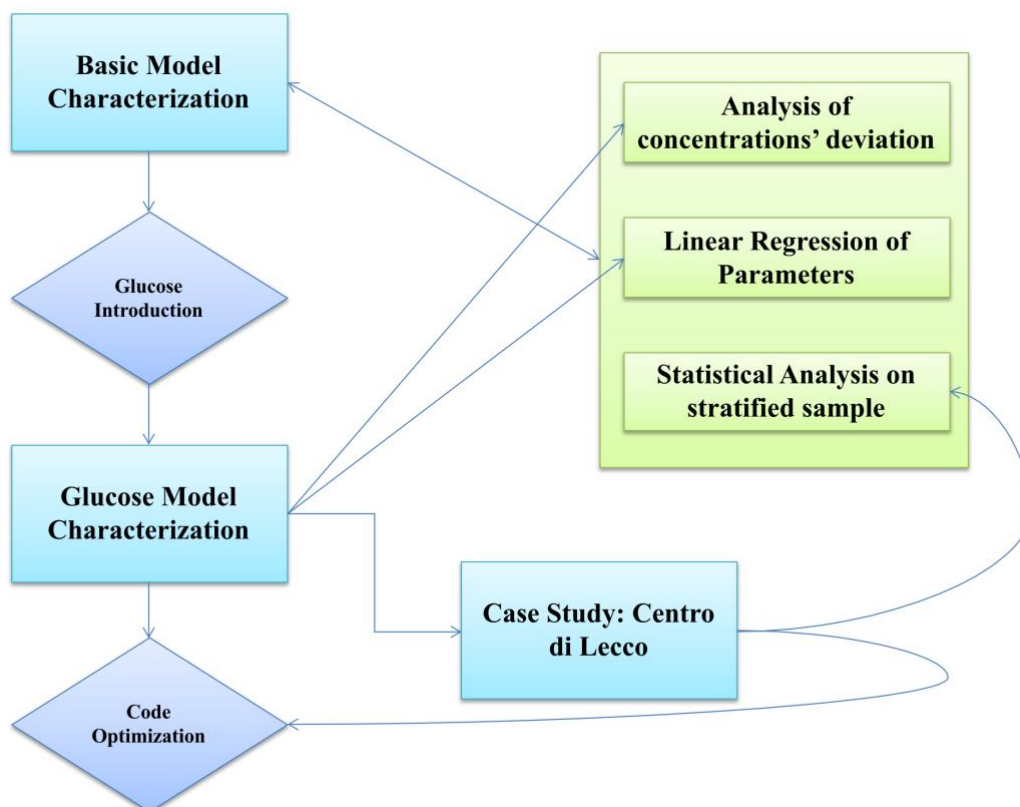
Questo lavoro rappresenta, quindi, un ulteriore passo per ottenere strumenti di progettazione della terapia secondo un approccio sempre più paziente-specifico.

Abstract

The most used therapy for the treatment of patients with end stage renal disease (ESRD) is hemodialysis (HD). Although the improvement of technology has led to significant improvements that allow a long-term care perspective for uremic patients, HD brings with it some complications, also dictated by the specific characteristics of the patient. For this reason, it is increasingly necessary to adopt ad hoc strategy for the therapy. The development of patient-dependent models, in this sense, can be a valid solution, ensuring the improvement of therapeutic effectiveness.

The data collecting during the Interreg Dialysis project, allowed to carry out a preliminary study that led to the implementation of a model for the optimization of the specific parameters of the dialysis patient.

In this thesis we propose a study on the characteristics of diabetic and non-diabetic subjects. Variability of patient-dependent model parameters in the two identified subgroups of patients will be investigated. The aims will be achieved through a step approach as shown in the diagram below.



Flow diagram of the set objectives and of the various steps of this thesis

The first part of the work involves the study of the model and parameters characterizing diabetic patients compared to non-diabetic patients. On the basis of these first analyses, the variables most related to the pathology of interest have been identified through the study of a multiple linear regression. The results of this regression are shown in the figure, highlighting the relationship between the patient-specific parameter rho and different variables. A highly correlated variable turns out to be the concentration of glucose at the beginning of therapy (Glu.attacco). This has suggested new development of the model.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete +
    Insulina + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti +
    Peso.pre + Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq + Delta.Vpl +
    Pn...Peq + Max.Pn + Tp.Attacco + Tp.attacco...Tp.stacco +
    GLU.attacco + GLU.attacco...Glu.stacco, data = regressione)
```

```
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.2005 -2.3004 -0.3616  2.1370 10.1934
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-12.718844	8.249659	-1.542	0.124150
Sesso	0.455146	0.419092	1.086	0.278304
Filtro	0.301537	0.239917	1.257	0.209753
Eta	0.029538	0.014050	2.102	0.036329 *
Eta.dialitica	0.001545	0.002497	0.619	0.536588
Diabete	-1.092269	0.631168	-1.731	0.084520 .
Insulina	0.654107	0.697616	0.938	0.349159
Cardiopatia	1.187957	0.465060	2.554	0.011111 *
Ipertensione.Arteriosa	-1.395788	0.432772	-3.225	0.001392 **
Betabloccanti	-0.472059	0.439569	-1.074	0.283692
Peso.pre	0.894479	0.277883	3.219	0.001422 **
Peso.post	-0.813211	0.272732	-2.982	0.003092 **
Max.Vpl	20.141416	31.187535	0.646	0.518873
Min.Vpl	-32.435625	31.658832	-1.025	0.306376
Min.Vpl_eq	10.398347	1.135996	9.154	< 2e-16 ***
Delta.Vpl	-27.833311	31.503872	-0.883	0.377653
Pn...Peq	-0.055356	0.015786	-3.507	0.000521 ***
Max.Pn	0.214650	0.219619	0.977	0.329140
Tp.Attacco	1.753514	0.871857	2.011	0.045160 *
Tp.attacco...Tp.stacco	-0.444099	0.162167	-2.739	0.006526 **
GLU.attacco	0.256099	0.076491	3.348	0.000913 ***
GLU.attacco...Glu.stacco	-0.158089	0.095979	-1.647	0.100542

```
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
Residual standard error: 2.948 on 312 degrees of freedom
(292 observations deleted due to missingness)
```

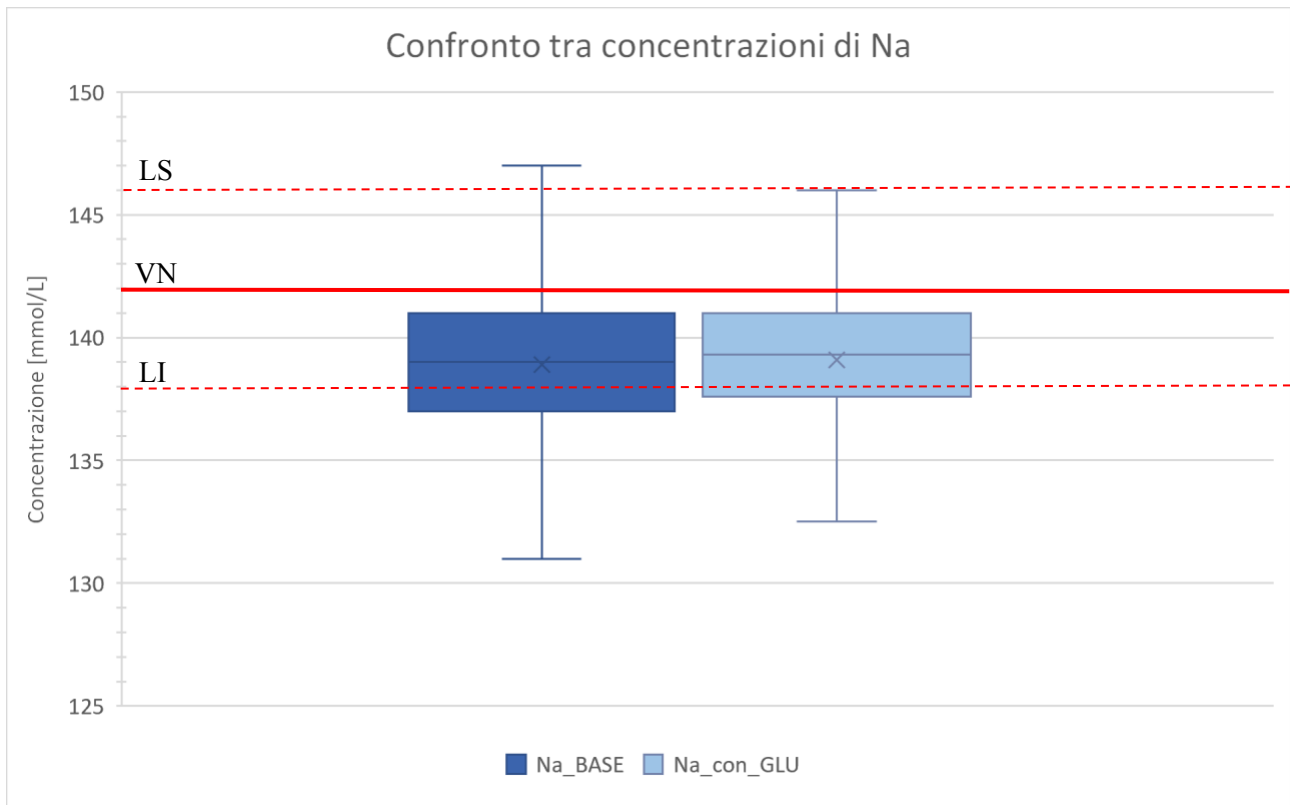
```
Multiple R-squared:  0.4957, Adjusted R-squared:  0.4617
```

```
F-statistic: 14.6 on 21 and 312 DF, p-value: < 2.2e-16
```

Multiple linear regression of the specific parameter of capillary permeability, ρ , with the variables of greatest interest.

The possibility to insert glucose as an additional variable, both in the modeling description and in the optimization process, has been explored. The values of the patient-specific parameters, obtained from the basic model or from the optimized one, have been compared.

The differences observed in the descriptive performances of the two version of the model were also discussed in the light of existing literature. Improvements in the time trend of solute concentrations has been observed, here following an example for the Sodium (Na).



Comparison of mean and standard deviation of Na concentration between base model and modified one with respect to clinically accepted variability; LS upper limit of physiological range, LI lower limit of physiological range and VN value

Since the majority of diabetic patients were enrolled at the Dialysis Unit of the Lecco Hospital, it was chosen to take it as a case study for further study. The aim of this choice was to better investigate the correlation between the variations of the parameter ρ during the optimization process and the pathophysiological peculiarities of the processes involved. The results of these observations allowed a later modification of the code obtaining a further optimized version in term of computational performance, as shown in the table on the next page.

SHD	t1(s)	t2(s)	t3(s)	t4(s)
Average	54,19016	47,09326	74,8456	54,11606
Median	53,9	46,9	73,9	54,1
Standard Deviation	2,490803	1,186498	7,887334	3,131935

Average, median, dev. std. of the time intervals used by Matlab for SHD

With:

t	Optimization settings on SHD
t1(s)	Default $\rho = 1$ and optimization range = [1,6]
t2(s)	default $\rho = 1$ and optimization range = [0,10]
t3(s)	default $\rho = 0,000648$ and optimization range = [0,10]
t4(s)	default $\rho = 3,02587$ and optimization range = [0,10]

Optimization settings for SHD treated patients

This work represents, therefore, a further step to obtain therapy design tools according to a patient-specific approach.

Indice

Sommario

Abstract

1. Scopo della tesi	3
2. Introduzione	5
2.1 Patologie Renali - CKD e ESRD	5
2.2 Emodialisi	7
2.2.1 Tipologie di Dialisi.....	8
2.3 Complicazioni del trattamento dialitico	10
2.3.1 Alterazioni Equilibri Elettrolitici	10
2.3.2 Ipotensione Intradialitica - IDH	10
2.3.3 Patologie Cardiovascolari e Ipertensione Interdialitica.....	11
2.4 Modellazione paziente-specifica di trattamenti di HD	11
2.4.1 Raccolta Dati e Database.....	12
2.4.2 Modelli multi-compartmentali	15
2.4.3 Parametri paziente-dipendenti da ottimizzare	18
2.5 Diabete Mellito	19
2.5.1 Diabete Mellito e Dialisi	21
2.5.2 Terapia Insulinica	22
2.6 Complicazioni della patologia Diabetica	23
2.6.1. Neuropatia	23
2.6.2 Malattie Cardiovascolari	25
2.6.3 Nefropatia.....	26
2.6.4 Iperglicemia e Ipoglicemia.....	28
2.6.5 Ipertensione	30
3. Caratterizzazione del modello base	32
3.1 Materiali e Metodi	32
3.1.1 Analisi Scostamenti Percentuali.....	32
3.1.2 Analisi Statistica dei dati.....	36
3.1.3 Regressione Lineare Multipla dei dati	37
3.2 Risultati	40
3.2.1 Analisi Scostamenti Percentuali.....	40
3.2.2 Analisi Statistica dei dati.....	45
3.2.3 Regressione Lineare	104

3.3 Discussione	108
3.3.1 Discussioni sull'Analisi degli Scostamenti Percentuali	108
3.3.2 Discussioni sull'Analisi Statistica dei dati	119
3.3.3 Discussioni sulla Regressione Lineare Multipla	119
4. Introduzione del glucosio (GLU) nel Modello	121
4.1 Materiali e Metodi	123
4.1.1 Analisi Scostamento delle Concentrazioni	123
4.1.2 Regressione Lineare dei Parametri	126
4.2 Risultati	129
4.2.1 Analisi Scostamento delle Concentrazioni	129
4.2.2 Regressione Lineare dei Parametri	134
4.3 Discussione	139
4.3.1 Discussioni sull'Analisi Scostamento delle Concentrazioni	139
4.3.2 Discussioni sulla Regressione Lineare dei Parametri	160
5. Caso di Studio: il centro dialisi di Lecco	161
5.1 Materiali e Metodi	162
5.2 Risultati	163
5.3 Discussione	171
6 Miglioramento delle Prestazioni del Codice	172
6.1 Materiali e Metodi	172
6.2 Risultati	172
6.3 Discussione	174
7. Conclusioni	175
8. Sviluppi Futuri	178
9. Bibliografia	179
Lista delle figure	185
Lista delle tabelle	189
Appendice	191
Caratterizzazione Modello Base	191
Analisi Statistica	200
Caratterizzazione Modello con Glucosio	231
Ringraziamenti	241

1. Scopo della tesi

Lo studio della cinetica del trattamento dialitico può essere affrontata tramite lo sviluppo di modelli matematici. La dialisi risulta essere associata ad un tasso di comorbidità elevato, questo richiede un livello di personalizzazione della terapia. Per questo motivo è fondamentale lo sviluppo di modelli matematici multicompartimentali che possano essere resi paziente-dipendenti.

Già Ursino et al. si erano approcciati alla modellizzazione del trattamento dialitico, descrivendo i vari compartimenti corporei. Avevano quindi proposto un modello bicompartimentale per lo scambio di massa dei soluti (compartimenti intracellulare ed extracellulare) e tricompartimentale per lo scambio di fluidi (compartimento plasmatico, interstiziale ed intracellulare) (Ursino et al., 2000). Successivamente altri ricercatori si sono occupati di modellizzazione multicompartimentale in ambito dialitico. Presso il laboratorio LaBS del Politecnico di Milano Casagrande et al hanno sviluppato un modello multicompartimentale parametrico paziente-dipendente (Casagrande et al., 2016). Tale modello è stato sviluppato in Matlab e permette di valutare l'andamento nel tempo del volume ematico, e l'andamento temporale delle concentrazioni ematiche di diversi soluti, in particolare di Sodio, Potassio, Cloro, Calcio, Magnesio, Bicarbonato, Creatinina, Urea e Proteine, il cui equilibrio risulta essere fondamentale per evitare complicazioni della terapia dialitica a breve e a lungo termine. Il modello si adatta alle caratteristiche di ogni paziente tramite la stima di tre parametri che permettono di modulare, rispettivamente, l'efficienza degli scambi di massa attraverso la membrana cellulare (κ), l'efficienza del trasferimento di fluido attraverso la membrana cellulare (ρ) e l'efficienza della membrana del dializzatore in termini di filtrazione (η)

Grazie agli studi di Camilla Bianchi et al, è stato possibile stimare quantitativamente questi parametri chimici ed emodinamici a fronte di misure effettuate direttamente sul paziente durante il trattamento. Un lavoro di tesi successivo (Panchakumar, 2019), ha permesso anche di analizzare la correlazione tra le alterazioni del parametro η del modello in pazienti diabetici insulino dipendenti e non. Si è evidenziato come la terapia insulinica in pazienti affetti da DM alteri il processo di HD in funzione della composizione chimica delle membrane.

Alla luce dello stato dell'arte, lo scopo di questo elaborato è quello di caratterizzare in maniera più approfondita le differenze tra pazienti diabetici e non, focalizzando l'analisi sul parametro di permeabilità capillare ρ , ed inoltre, evidenziando le dipendenze di questo parametro dalle metodologie dialitiche, il tutto cercando di migliorare le performance del modello anche in termini di velocità di calcolo.

Gli obiettivi prefissati verranno raggiunti tramite un approccio a step. La prima parte sarà basata sulla caratterizzazione del modello esistente, nell'ottica di individuare le peculiarità e i punti di forza per meglio caratterizzare i pazienti diabetici, e poi, una modifica di questo modello, tramite l'inserimento di un ulteriore soluto, il glucosio. Il passo successivo è stata l'analisi delle performance del modello dopo le modifiche.

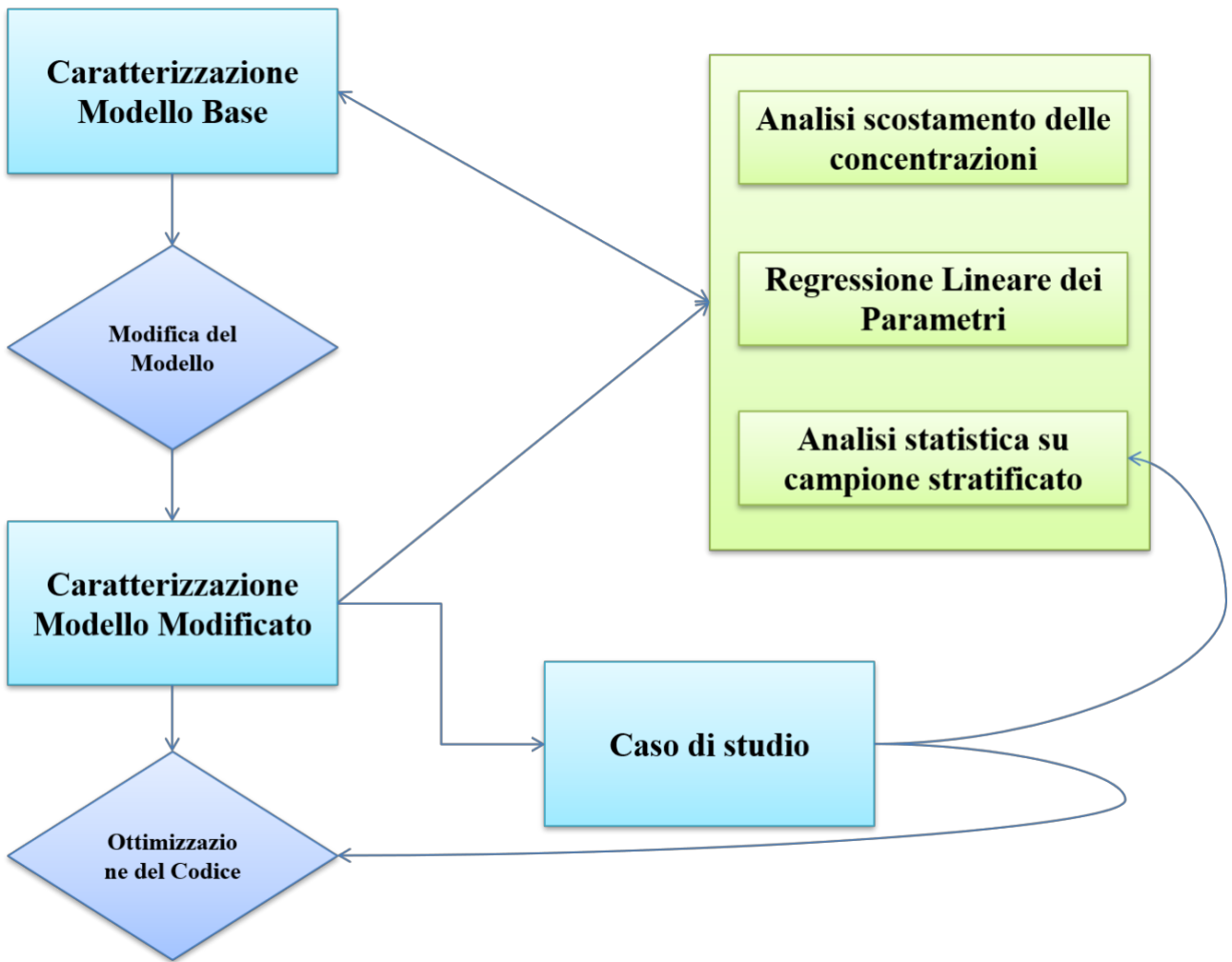


Figura 1 Diagramma di flusso degli obiettivi prefissati e dei vari step di questa tesi

2. Introduzione

2.1 Patologie Renali - CKD e ESRD

Il rene è uno degli organi principali del nostro sistema corporeo, processa circa $\frac{1}{5}$ della gittata cardiaca e le sue funzioni principali sono:

- bilanciare i fluidi corporei, sia a livello vascolare che a livello extravascolare
- filtrazione e rimozione dei sottoprodotti metabolici dal sangue, i cataboliti, che devono essere tutti alla giusta concentrazione
- Regolazione dell'equilibrio acido-base
- Regolazione dell'equilibrio idro-elettrolitico
- Controllo della pressione sanguigna

Se una persona ha dei danni renali le sue funzioni risultano deteriorate, e se la gravità di questi danni aumenta si può giungere a diagnosticare una malattia renale cronica (CKD) (Pugliese et al., 2019). L'insufficienza renale è un problema di salute pubblica, con incidenza e prevalenza crescenti, costi elevati e scarse soluzioni. La causa principale nel mondo che porta alla CKD è la malattia renale diabetica (DKD) che si sviluppa in circa il 40% dei pazienti diabetici (Radica et al. 2019). CKD è definito come danno renale con tasso di filtrazione glomerulare (GFR) inferiore a $60 \text{ mL/min/1.73m}^3$ per 3 mesi o più, indipendentemente dalla causa. Il danno renale in molti casi può essere accertato dalla presenza di albuminuria, definito come rapporto albumina-creatinina, $>30 \text{ mg/g}$ (National Kidney Foundation 2002). End-Stage Renal Disease (ESRD), noto anche come Fase 5 della malattia renale cronica (Levey et al. 2005), è la compromissione irreversibile della funzione renale da Fase 1 a 5 in cui l'individuo avrà bisogno di sottoporsi ad una delle terapie disponibili in grado di sostituire i compiti svolti dai reni per poter continuare a vivere. In tabella è possibile vedere le caratteristiche di tutte le fasi.

Stage	Description	GFR (mL/min/ 1.73m ³)
1	Kidney damage with ↑GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild ↓GFR	60-89
3	Moderate ↓GFR	30-59
4	Severe ↓GFR	15-29
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis)

Tabella 1 Stage della CKD secondo National Kidney Foundation, 2002

Anche se l'ESRD può essere la conseguenza più riconoscibile della malattia renale diabetica, la maggior parte dei pazienti in realtà muore di malattie cardiovascolari e infezioni prima di aver bisogno di una terapia sostitutiva renale. La storia naturale della malattia renale diabetica comprende l'iperfiltrazione glomerulare, albuminuria progressiva, declino GFR, e, in ultima analisi, ESRD. (Radica et al. 2019) Il tipo di terapie principali per il trattamento di pazienti con ESRD comprendono la dialisi in tutte le sue tipologie, suddivisibile principalmente in emodialisi e dialisi peritoneale, oppure in un trapianto di reni. Quest'ultima opzione viene considerata come la migliore, la scelta principale, ma il numero ristretto di donatori, la necessità di avere compatibilità con il ricevente e l'alto numero di domande fa sì che la lista di attesa per poter sottoporsi all'operazione chirurgica si allunghi rendendo così necessario adottare altre terapie per sopperire all'ESRD. Una di queste come detto è l'emodialisi (HD), terapia che prevede la purificazione del sangue in un circuito extra-corporeo facendo entrare in contatto il sangue del paziente con una soluzione di dialisi attraverso una membrana artificiale che funge da filtro. Al contrario, nella dialisi peritoneale la purificazione del sangue viene effettuata all'interno del corpo sfruttando una membrana naturale, il peritoneo del paziente, che rappresenta l'interfaccia fisica tra sangue e soluzione di dialisi. Entrambi i tipi di dialisi non riescono a sopperire a tutti i compiti che un rene ben funzionante è in grado di svolgere, ma hanno tre obiettivi principali che sono fondamentali: la rimozione delle tossine uremiche, la rimozione del sovraccarico di liquidi e il ripristino del corretto equilibrio degli elettroliti di plasma.

2.2 Emodialisi

L'emodialisi è il trattamento più utilizzato per pazienti affetti da ESRD, è un metodo di depurazione ematica e filtrazione di molecole tossiche in cui si utilizzano membrane microporose e semipermeabili con funzione di filtro. Questa depurazione avviene processando una portata di sangue del paziente (Q_b) pari a 350 ml/min. La depurazione avviene tramite tre differenti meccanismi. Il meccanismo primario è la diffusione dei cataboliti più piccoli attraverso la membrana tramite un gradiente di concentrazione alle due estremità di questa. Il secondo meccanismo permette la rimozione dell'acqua a livello plasmatico tramite un processo detto di Ultrafiltrazione, governato dalla Legge di Starling: $UF = k (\Delta P - \Delta \pi)$. Infine, per le molecole a medio-alto peso molecolare avviene un processo di convezione attraverso i pori presenti nella membrana. Il trattamento HD viene effettuato utilizzando una macchina di dialisi a cui è collegato un dializzatore, una sorta di rene artificiale, per consentire il processo di diffusione. Il dializzatore contiene fibre cave, che sono fatte di una membrana semi-permeabile; il sangue scorre su un lato della membrana e il fluido di dialisi (dialisato) sull'altro lato. I soluti le cui concentrazioni sono più alte nel sangue che nel dialisato si diffondono attraverso la membrana secondo il gradiente di concentrazione, quindi dal sangue al dialisato e poi saranno drenati attraverso la macchina. Per quanto riguarda il processo di ultrafiltrazione esposto poco sopra, vede coinvolti due tipi di pressione, quella idraulica (ΔP) e quella osmotica ($\Delta \pi$): nel corpo l'acqua viene prelevata dall'interstizio al sangue a causa del basso contenuto proteico ed è per questo che è necessaria un'alta pressione osmotica del sangue per richiamare liquidi dall'interstizio. Il liquido da dialisi a sua volta avrà una sua pressione osmotica ($\pi_{\text{dialisato}}$) ed è per questo che la differenza di pressione idraulica (ΔP) applicata con delle pompe presenti nel circuito, dovrà essere superiore alla differenza di pressione osmotica per far sì che i liquidi si spostino dal sangue al dialisato. Il paziente viene sottoposto ad emodialisi standard (SHD) per 3 volte a settimana, intervallando cicli di dialisi (interdialisi) a cicli di pausa (intradialitici). La durata di ogni seduta è di circa 4 ore. All'inizio di ogni seduta il paziente viene collegato al macchinario tramite un accesso vascolare, in modo da essere in grado di prelevare e processare il sangue. Al giorno d'oggi l'accesso più utilizzato è l'Arterio-Veno-Fistula (AVF). Questo tipo di accesso viene solitamente effettuato nell'avambraccio sinistro del paziente e prevede un collegamento chirurgico (anastomosi) tra la vena Cefalica e l'arteria Radiale, in questo modo il distretto sentirà la pressione arteriosa (alta) e, nonostante ciò, sarà comunque facilmente accessibile perché più superficiale. Il risultato è un punto di giunzione in grado di sopportare le pressioni e i flussi delle moderne macchine HD. Una volta creato questo punto di accesso al sangue del paziente tramite due aghi, uno di prelievo (arteria) ed uno di riammissione (vena), posizionati in senso divergente in modo da non mischiare sangue filtrato e non, questo viene fatto passare nel circuito biocompatibile

specificatamente sviluppato per la circolazione extracorporea del sangue. Nel circuito troviamo una pompa di infusione eparinica per prevenire la coagulazione, una pompa volumetrica per spingere il sangue all'interno del filtro per dialisi ed una pompa per spingere anche il dialisato nell'altro lato del filtro, in modo da attivare il processo di purificazione ematica.

Il filtro è uno dei componenti principali della macchina per dialisi, in esso vi confluiscono il sangue, da un lato della membrana, ed il dialisato dall'altro, introdotti dal circuito in controcorrente per massimizzare lo scambio di massa diffusivo. E' progettato per permettere lo scambio controllabile di soluti e acqua attraverso una membrana semi-permeabile. Per realizzare il filtro vengono utilizzate dalle 10.000 alle 20.000 fibre cave con un diametro interno di $200\mu\text{m}$ ed uno esterno di $250\mu\text{m}$, con uno spessore della parete di $25\mu\text{m}$. Queste fibre rigide e microporose permettono di avere una superficie di scambio pari a 1.5m^2 , grazie alla presenza di pori di diametro di 50 Armstrong (Å), i quali sono equidistribuiti per ottenere una porosità controllata. Il lume interno complessivo di tutte le fibre costituisce il compartimento lato sangue, mentre lo spazio comune al di fuori delle fibre costituisce il compartimento lato dialisi, riempito con il liquido di dialisi. Oggi la soluzione di dialisi viene comunemente preparata in tempo reale dalla macchina HD mediante miscelazione on-line di acqua ultra-pura con un concentrato acidificato e un bicarbonato-concentrato.

2.2.1 Tipologie di Dialisi

La tecnica di dialisi da cui derivano le altre tecniche è la Standard HemoDialysis (SHD). (Figura 2)

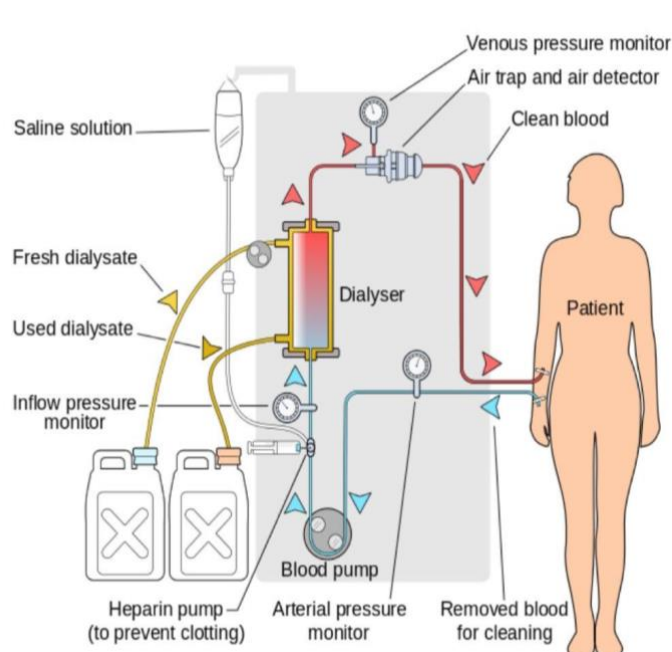


Figura 2 Set-up SHD

Questo è il setup classico che processa il sangue come illustrato nel paragrafo precedente. Il secondo metodo di dialisi utilizzato più frequentemente è l' Hemodiafiltration (HDF). Con questo modello si è in grado infatti di modulare la rimozione dei soluti in base al loro peso molecolare combinando diffusione e un' aumentata convezione (Ultrafiltrazione). (Figura 2)

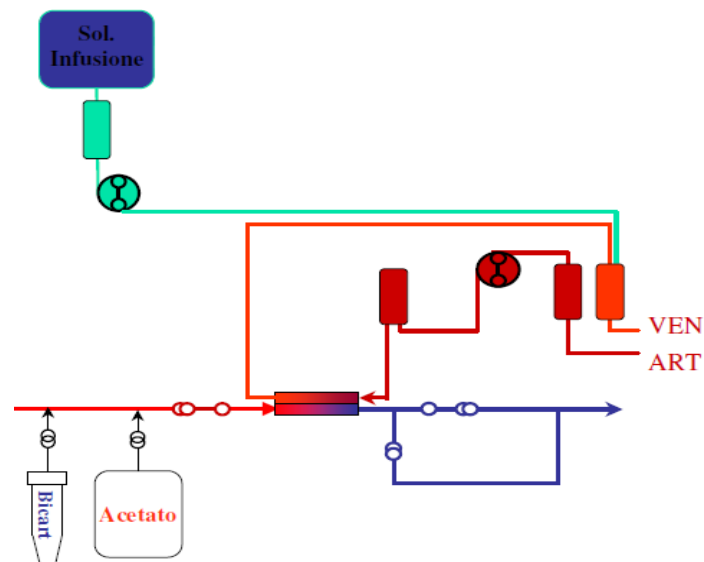


Figura 3 Set-up HDF

L'HDF è un metodo di dialisi che permette di modificare, amplificandola, la portata di ultrafiltrazione favorendo così gli scambi di grandi molecole tra sangue e dialisato. Per fare ciò è necessario inserire all'interno del circuito di dialisi un fluido di diluizione. Sono presenti due possibili configurazioni:

- Pre-diluizione

Il fluido e la rispettiva pompa di diluizione vengono posti prima del filtro, subito dopo la pompa del circuito ematico, in questo modo si diminuisce il delta di concentrazione tra sangue e dialisato diluendo appunto il sangue che risulterà meno concentrato. In questo modo avremo una leggera diminuzione del processo di diffusione ma un notevole aumento dell' ultrafiltrazione grazie ad un innalzamento della pressione sanguigna. Ciò comporta ridotta diffusione di piccole molecole ma alta rimozione convettiva. Solitamente questa configurazione è utilizzata con individui con basso rischio di ipotensione.

- Post-diluizione

Il fluido e la rispettiva pompa di diluizione sono posizionati dopo il filtro, dopo il lato del sangue del circuito ematico. In questo caso induciamo un aumento della pressione nel filtro aumentando la resistenza al suo outlet, lasciando quindi la diffusione invariata rispetto alla SHD ma riuscendo comunque ad

aumentare la portata di ultrafiltrazione e quindi lo scambio di soluti ad alto peso molecolare.

SHD e HDF, sono le due tipologie di terapia dialitica analizzate durante il lavoro.

2.3 Complicazioni del trattamento dialitico

2.3.1 Alterazioni Equilibri Elettrolitici

Durante il trattamento dialitico la velocità di rimozione dei cataboliti è difficile da monitorare e si possono osservare ampie differenze da persona a persona. Questo implica la necessità di gestire ed adattare la terapia dialitica in modo personalizzato per ogni singolo paziente, regolando, ad esempio, i livelli di sodio, calcio, potassio nel dialisato ad inizio trattamento.

Nel caso di un mancato bilancio di questi elettroliti si crea quindi uno scompenso dell'equilibrio dei soluti creando problemi di Iponatremia (mancanza di Sodio), che può causare a sua volta nausea, dolori toracici, crampi, ma anche problemi più gravi come diminuzione del volume sanguigno e consecutiva ipotensione intradialitica. Nel caso di eccessiva rimozione di Potassio (Ipokaliemia) invece si può incorrere in alterazioni del ritmo cardiaco con rischio di aritmia o bradicardia. Se ad essere eliminato troppo velocemente è invece il Calcio (Ca) si va incontro a Ipocalcemia, scompenso che porta all'osteodistrofia renale, detta anche osteodistrofia uremica, che può generare nel paziente osteoporosi, osteite fibrosa e malattia adinamica dell'osso (Covic et al. 2000). Al contrario se la rimozione di questi soluti è troppo lenta o in quantità non sufficiente si riscontrano problemi opposti, ovvero eccessivo accumulo di cataboliti. Nel caso del Sodio si incorre in Ipernatremia che comporta aumento della sete, ipertensione ed aumento di peso interdialitico. Se invece si accumula troppo potassio il paziente presenta Iperkaliemia con conseguente rischio di malattie cardiovascolari con alterazioni del ritmo cardiaco fino talvolta all'arresto. L'insufficiente rimozione di calcio (Ipercalcemia) invece comporta l'irrigidimento della parete vascolare delle arterie, arteriosclerosi.

2.3.2 Ipotensione Intradialitica - IDH

L'ipotensione Intradialitica è la complicazione più comune fra quelle a breve termine durante l'emodialisi. La mancata attivazione dei meccanismi volti a compensare la diminuzione del volume circolante espone i pazienti ad episodi di ipotensione. Se il volume totale di fluido che riempie il sistema vascolare (Volemia) viene ridotto, si

riduce a sua volta il ritorno venoso, causando una diminuzione della gittata cardiaca e di conseguenza della pressione sistemica.

L'ipotensione ha luogo perché durante la terapia dialitica vengono tolti fluidi al paziente, questo comporta un'emoconcentrazione, cioè un aumento delle concentrazioni dei soluti che rimangono all'interno del sangue, come ad esempio proteine e globuli rossi. Questa rimozione causa quindi un aumento dell'ematocrito che a sua volta comporta un richiamo di fluidi dall'interstizio, tale fenomeno viene chiamato "plasma refilling", e risulta essere un meccanismo fisiologico che permette di ripristinare il volume dei fluidi sanguigni. Se questo procedimento però non riesce ad istaurarsi, a causa di un ematocrito e di una concentrazione proteica troppo bassa, il richiamo di fluidi non avrà luogo, a sua volta il cuore cercherà di compensare questa carenza portando però al collasso il paziente.

2.3.3 Patologie Cardiovascolari e Ipertensione Interdialitica

Studi clinici hanno dimostrato che il danno indotto alle grandi arterie dal trattamento di emodialisi causa complicazioni cardiovascolari che sono i principali fattori che contribuiscono ad un'alta mortalità dei pazienti ESRD (London 2000). Nell'intervallo fra una seduta di dialisi e l'altra nel paziente vi è un accumulo di fluidiche è impossibile espellere data la mancata funzionalità urinaria e sarà quindi rimovibile solamente durante la successiva seduta di terapia tramite il meccanismo di ultrafiltrazione. Durante la fase interdialitica quindi abbiamo un aumento della Volemia totale che porta ad un innalzamento della pressione sistemica : ipertensione Interdialitica. Questa, in combinazione con l'ipernatremia e con l'alterazione delle resistenze periferiche dovuta all'AVF porta ad un sovraccarico cardiaco sviluppando così patologie cardiovascolari a lungo termine. Per provare in parte ad arginare l'incombenza dell'ipertensione i pazienti dialitici si trovano costretti a seguire una dieta tale da risurre la quantità di liquidi introdotta.

2.4 Modellazione paziente-specifica di trattamenti di HD

Come è stato sottolineato nei paragrafi sopra, pur essendo una terapia fondamentale per migliorare e salvare la vita ai pazienti ESRD, l'HD porta con sé alcune complicazioni. Ad essa, infatti, è ancora associato un tasso non trascurabile di comorbidità, come riportato nel rapporto annuale dei dati USRDS (United States Renal Data System) del 2016, pur essendoci stati miglioramenti negli ultimi decenni. Questa terapia, come visto, induce forti squilibri delle concentrazioni elettrolitiche, brusche variazioni di pressione sistemica dovuta ad altrettanto rapide variazioni nella

volemia del paziente, e notevoli cambiamenti negli equilibri osmotici. Proprio per questo motivo è sempre più necessario ottimizzare questo trattamento e personalizzarlo ad hoc sul paziente per ridurre ed in futuro magari eliminare questo genere di complicazioni, dato che le reazioni alla terapia possono variare da individuo ad individuo anche in presenza di settaggi della macchina simili.

Il modello utilizzato in questa tesi è stato sviluppato presso il dipartimento DCMIC del Politecnico di Milano, più in dettaglio presso il laboratorio LaBS – Artificial Organs da Casagrande, Bianchi et al. ed è in grado di fornire una stima quantitativa di variabili emodinamiche e chimiche presenti nel sangue in tempo reale (Bianchi et al.). I dati in input al modello sono stati acquisiti durante lo studio Interreg Dialysis, previa approvazione di esso da parte dei comitati etici dei centri di dialisi di Como, Lecco, Lugano e Varese e previa richiesta di consenso informato ai pazienti. Grazie alla disponibilità delle strutture ospedaliere coinvolte, è stato possibile raccogliere una grande quantità di dati clinici riguardante i pazienti in terapia, le macchine e le procedure utilizzate per essi. Tramite una successiva analisi dei dati è stato possibile implementare il modello con l'obiettivo di fornire alle strutture ospedaliere uno strumento di supporto alla decisione clinica, andando nella direzione di una personalizzazione della terapia.

2.4.1 Raccolta Dati e Database

Affinché fosse possibile raccogliere i dati clinici i pazienti trattati dovevano aver raggiunto la maggiore età e dovevano essere sottoposti a terapia di emodialisi standard (SHD) o alternative da almeno tre mesi con obbligatorietà di accesso al paziente tramite AVF. Questi criteri di inclusione stabiliscono così delle caratteristiche base da cui partire per sviluppare poi l'analisi dei dati ed il confronto fra le varie sedute e terapie. Nelle strutture ospedaliere seguite sono state utilizzate due differenti macchine da dialisi (Bianchi et al.):

- Macchina Artis equipaggiata con sistemi Diascan ed Hemoscan (Baxter Healthcare Corporation, Medolla, Italia) negli ospedali di Lecco e Varese.
- 5008 Macchina Cordiax equipaggiata con sistema BVM (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germania) negli ospedali di Como e Lugano.

Grazie al sistema di informazione ospedaliero HIS è stato possibile accedere alle cartelle cliniche dei pazienti in modo da poter definire in maniera più accurata la loro situazione medica come la presenza di patologie pregresse e anche i dati fisici. È stato così possibile integrare i dati registrati del trattamento e le misure dei parametri specifici del paziente. Sono stati presi in considerazione :

- Sesso

- Età del paziente [anni];
- Altezza [cm], peso pre e peso post trattamento [Kg];
- Principali patologie che hanno condotto alla malattia renale cronica (CKD);
- Altre patologie concomitanti (ad es. cardiopatie, diabete), terapie precedenti con prescrizioni e relative dosi (se presenti);
- Tipo di terapia di dialisi affrontata (ad esempio HD o HDF) ed età dialitica [mesi];
- peso secco prescritto [Kg], perdita di peso [Kg] e durata della dialisi [min];

Durante ogni sessione di terapia i sensori della macchina rilevano i seguenti parametri:

- ogni minuto
 - Tempo di trattamento effettivo [min];
 - Fistola e temperatura corporea [°C];
 - Portata Sanguigna [$\frac{ml}{min}$];
 - Portata di liquido da dialisi [$\frac{ml}{min}$]: e temperatura [°C];
 - Portata di ultrafiltrazione (UF) [$\frac{ml}{min}$]: e volume di ultrafiltrazione [mL];
 - Portata di diluizione [$\frac{ml}{min}$] o rapporto di filtrazione in sessioni HDF;
 - Volume Relativo del Sangue (RBV) [%];
 - Pressione del letto arterioso e venoso e Pressione transmembrana [mmHg];
- ogni 15 minuti
 - Frequenza Cardiaca [bpm];
 - Pressione diastolica e sistolica [mmHg];
- ogni 30 minuti
 - Conduttività plasmatica e del dialisato [$\frac{ms}{cm}$]: attraverso il protocollo sviluppato da (Polaschegg, 1993) ed implementato sui macchinari;

La composizione sanguigna è stata controllata prendendo in analisi:

- All'inizio e alla fine di ogni ora durante ogni sessione:
 - pH, Pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica (pO₂ e pCO₂) [mmHg], ematocrito (Ht [%]), emoglobina (Hb [$\frac{g}{l}$]): tramite emogasanalisi.

- concentrazione degli elettroliti [$\frac{mmol}{L}$] come calcio [Ca^{2+}], sodio [Na^+], potassio [K^+], cloro [Cl^-], bicarbonato [HCO_3^-] per mezzo dell'emogasanalisi.
- Glicemia [$\frac{mmol}{L}$] e concentrazione di urea [$\frac{mmol}{L}$] tramite emogasanalisi o il laboratorio centrale.
- All'inizio ed alla fine di ogni sessione
 - Concentrazioni [$\frac{mmol}{L}$] di magnesio (Mg^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}) tramite emogasanalisi o laboratorio centrale.
 - albumina [$\frac{g}{L}$], calcemia totale [$\frac{mmol}{L}$] e fosforo [$\frac{mmol}{L}$] tramite il laboratorio centrale.
- All'inizio ed alla fine della prima sessione monitorata
 - Ormone paratiroideo (PTH) [$\frac{pmol}{L}$], Beta-2 microglobuline [$\frac{mg}{L}$] e livelli plasmatici di creatinina [$\frac{mmol}{L}$] tramite laboratorio centrale.

All'inizio della prima e dell'ultima seduta, mediante bioimpedenziometria, è stata monitorata l'idratazione del paziente. Durante ogni sessione sono state registrate eventuali complicazioni, infusioni e consumazioni di cibo o bevande.

All'inizio di ogni sessione è stata misurata anche la composizione del liquido di dialisi.

I dati sono stati raccolti durante tre fasi successive. I centri ospedalieri coinvolti sono stati quattro:

- Unità di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Sant'Anna (Como, Italia)
- Unità di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale A.Manzoni (Lecco, Italia)
- Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi (Varese, Italia)
- Unità di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Regionale di Lugano (Lugano, Svizzera)

Il corrente elaborato è stato iniziato con i dati raccolti alla fine delle tre fasi. La seguente tabella mostra i dati disponibili all'inizio di questo lavoro.

Clinica	#Pazienti	#Sessioni
Como	30	180
Lecco	62	376

Lugano	21	150
Varese	30	180
Totale	143	886

Tabella 2 Numero sedute disponibili

Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in un database denominato “DB_Dialysis.mat”, in Matlab®. Il DB è stato strutturato organizzando i dati in 9 tabelle in base al tipo. (Vito et al., 2016) La banca dati è stata automaticamente collegata al modello sviluppato in ambiente Matlab®, al fine di estrarre correttamente i dati richiesti dal modello da eseguire (Bianchi et al.).

Table Name	Acquisition Source	Description
<i>Anagrafica</i>	HIS, Clinical Records	Anagraphic and anamnestic data ∇ patient
<i>dati_bcm</i>	Bioimpedentiometry	Patient hydration status ∇ 1 st session
<i>dati_dialisato</i>	Clinical Records	Prescription on dialysate composition ∇ session
<i>dati_emogas_lab</i>	Hemogas analyser, Hospital Laboratory	Hemato-chemical data ∇ session
<i>dati_macchina</i>	Dialysis Machine	on-line treatment monitoring data ∇ session
<i>dati_pressori</i>	Blood Pressure Cuff	on-line pressure data ∇ session
<i>dati_sacca</i>	Dialysate bags datasheets	Dialysate bags initial composition
<i>info_sedute</i>	HIS, Clinical Records	Clinical Prescriptions and Patient’s weight variations ∇ session
<i>registro_eventi</i>	Clinical Records	Event Registry ∇ session

Tabella 3 Descrizione elementi del Database

2.4.2 Modelli multi-compartmentali

I modelli matematici nel campo della bioingegneria possono combinare le conoscenze fisiologiche generali con le informazioni sui singoli pazienti fornite dalle misurazioni cliniche. Il modello qui sviluppato è un modello parametrico multicompartimentale della cinetica di scambio di fluidi e soluti in un paziente sottoposto a trattamento dialitico. Questo modello permette di valutare, per tutta la durata della terapia, l’andamento temporale della concentrazione sanguigna di diversi

elettroliti plasmatici e dei prodotti di degradazione (definiti come soluti nel seguito), insieme all'andamento temporale del volume del sangue. Queste, infatti, risultano essere le variabili critiche che sono più correlate all'insorgere di complicazioni della terapia dialitica a breve e a lungo termine. Il modello si basa su equazioni di equilibrio di massa e dei fluidi, sia nel corpo del paziente che a cavallo della membrana del dializzatore. Ovviamente, in questo modello, vengono prese in considerazione anche le equazioni di equilibrio per le pressioni idrauliche e osmotiche nel paziente. I compartimenti del corpo sono rappresentati, come suggerito da Ursino et al. (Ursino et al., 2000) come due compartimenti (intracellulare ed extracellulare) per lo scambio di soluti, e come tre compartimenti (plasmatico, interstiziale e intracellulare) per il trasferimento di fluidi (Bianchi, 2016).

Bilancio di massa nel compartimento intracellulare

Il bilancio di massa nel compartimento intracellulare, per ciascun soluto, può essere descritto da una funzione delle variabili di stato, vale a dire le masse e i volumi negli altri compartimenti, come segue:

$$\frac{dM_{ic}^{(s)}(t)}{dt} = -\kappa^{(s)} \cdot \left(\frac{M_{ic}^{(s)}(t)}{V_{ic}(t)} - \beta^{(s)} \cdot \frac{M_{ex}^{(s)}(t)}{V_{is}(t) + \frac{V_{pl}(t)}{\alpha_d^{(s)}(t)}} \right)$$

Bilancio di massa nel compartimento extracellulare

Il bilancio di massa nel compartimento extracellulare deve tenere conto del trasferimento dei soluti verso il compartimento intracellulare e il comparto del sangue del dializzatore.

$$\frac{dM_{ex}^{(s)}(t)}{dt} = -\phi_{ic}^{(s)}(t) - \phi_{dial}^{(s)}(t) + \phi_{dil}^{(s)}$$

Equilibrio dei fluidi nel compartimento intracellulare

Il bilanciamento del fluido nel compartimento intracellulare dipende dal trasferimento del fluido tra compartimento intracellulare e interstiziale attraverso la membrana cellulare.

$$\begin{aligned} \frac{dV_{ic}(t)}{dt} &= Q_{ic}(t) = \gamma \cdot K_f \cdot (\Delta Osm(t) - \Delta Osm_{\infty}(t)) = \\ &= \gamma \cdot K_f \cdot \left(\sum_s \sigma^s \cdot (C_{ic}^{(s)}(t) - C_{is}^{(s)}(t)) - \sum_s \sigma^s \cdot (C_{ic,\infty}^{(s)}(t) - C_{is,\infty}^{(s)}(t)) \right) \end{aligned}$$

Equilibrio del fluido nel compartimento interstiziale

L'equilibrio del fluido nel compartimento interstiziale dipende dal trasporto del fluido Q_{ic} che va dal compartimento interstiziale a quello intracellulare e dal trasporto del fluido Q_{fcap} attraverso la membrana capillare proveniente dal compartimento plasmatico:

$$\frac{dV_{is}(t)}{dt} = -\gamma \cdot K_f \cdot (\Delta Osm(t) - \Delta Osm_{\infty}(t)) + \rho \cdot (L_c) \cdot (P_{fcap}(t) - P_{fcap,\infty}(t))$$

Equilibrio del fluido nel compartimento plasmatico

La variazione temporale del volume del fluido plasmatico è descritta dalla seguente equazione.

$$\frac{dV_{pl}(t)}{dt} = -Q_{fcap}(t) - Q_{uf}$$

Parametri di Input

In sintesi, i dati clinici che il modello estrae dal database clinico e utilizza come parametri di input sono riportati nella seguente tabella:

Patients' Characteristics and Conditions	Clinical Prescription	Machine Settings	Clinical Observations
Age	$[HCO_3^-]_{dialysate}$	Q_b	$Albumin(t)$
Gender	$[Na^+]_{dialysate}$	Q_d	$C_{pl}^{(s)}(t)$
Height	Dialysate bag	Q_s	Ht(0)
Initial Weight	Dry Weight		RBV(t)
	Duration		
	Filter		
	Technique		
	UF volume		

Tabella 4 Dati clinici ricavati dal database ed utilizzati come input dal modello

2.4.3 Parametri paziente-dipendenti da ottimizzare

I parametri paziente - specifici presenti del modello permettono la modulazione individuale dei fenomeni di trasporto di massa e fluidi attraverso i vari distretti coinvolti, come indicato di seguito:

- $\kappa^{(s)}$ [L/sec]: parametro di modulazione dell'efficienza di trasferimento di massa attraverso la membrana cellulare per ognuno degli 8 soluti. Rappresenta sia il trasporto attivo che quello passivo;
- ρ [adimensionale]: parametro di modulazione dell'efficienza di trasferimento del fluido attraverso la membrana capillare. Questo parametro spiega la variabilità della permeabilità capillare, dovuta alle diverse comorbidità di cui il paziente soffre e all'eventuale presenza di una risposta infiammatoria in atto;
- $\eta^{(s)}$ [adimensionale]: parametro di modulazione dell'efficienza della membrana del dializzatore in termini di filtrazione per ognuno degli 8 soluti. Da un punto di vista fisico, una variazione di questo parametro tra pazienti può essere spiegata da una diversa interazione tra sangue e filtro della membrana, la quale può indurre una deposizione di uno strato di proteine sul filtro, alterando così lo scambio di massa dei singoli soluti.

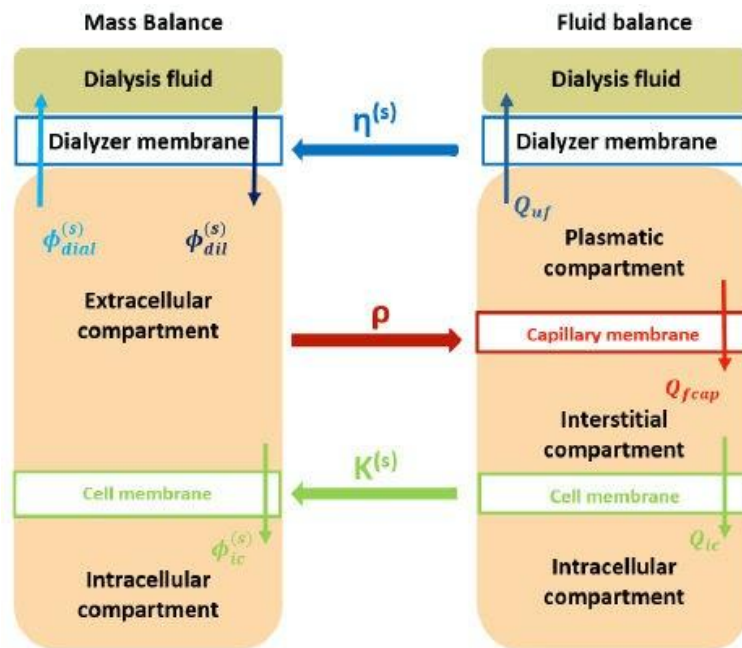


Figura 4 Modello a compartimenti dell'equilibrio di massa e dei fluidi a cavallo tra le membrane artificiali e biologiche

2.5 Diabete Mellito

Il Diabete Mellito (DM) è una malattia metabolica ed è caratterizzata dalla presenza di iperglicemia cronica. DM è una delle più antiche malattie conosciute. È stato principalmente riportato in un manoscritto egiziano circa 3000 anni fa. Nel 1936 fu fatta la distinzione tra tipo 1 e tipo 2 DM.

La prevalenza mondiale del diabete ha continuato ad aumentare drasticamente. A livello globale, a partire dal 2011, si stima che 366 milioni di persone avessero il DM, con il tipo 2 che costituiva circa il 90% dei casi. Il numero di persone con DM di tipo 2 sta aumentando in ogni paese con l'80% delle persone con DM che vivono in paesi a basso e medio reddito.

L'origine e l'eziologia del DM possono variare notevolmente, ma includono sempre difetti nella secrezione o risposta di insulina, o in entrambi.

La maggior parte dei pazienti con diabete mellito hanno diabete di tipo 1 (che è immunomediato o idiopatico) o di tipo 2 DM (precedentemente noto come non-insulina dipendente DM), che è la forma più comune di DM caratterizzata da iperglicemia, insulino-resistenza e carenza di insulina relativa.

I termini di insulino-dipendente (IDDM) o non insulino-dipendente (NIDDM) sono stati proposti dall'OMS nel 1980 e nel 1985.

Il 5%-10% dei soggetti con diagnosi di diabete (Maahs et al., 2010) sono affetti da Diabete Mellito di Tipo 1, la cui origine risiede nella distruzione autoimmune delle cellule β del pancreas (Daneman, 2006) (Devendra et al., 2004). Il diabete di tipo 1 rappresenta l'80%-90% del diabete nei bambini e negli adolescenti (Dabelea et al., 2014) per questo motivo viene anche chiamato "*diabete giovanile*".

Il diabete di tipo 1 è dovuto principalmente ad una distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche attraverso la risposta infiammatoria mediata dalle cellule T (insuliti) e una risposta umorale (cellule B) (Devendra et al., 2004), causando così una carenza di insulina.

La presenza di autoanticorpi contro le cellule dell'isole pancreatiche o di Langerhans è il marchio principale del diabete di tipo 1, anche se il ruolo di questi anticorpi nella patogenesi della malattia non è chiaro (Kharroubi et Darwish, 2016).

Il tipo 1 è solitamente caratterizzato dalla presenza di decarbossilasi dell'acido anti-glutammico, di anticorpi a cellule insuliniche o insuline che identificano i processi autoimmuni che portano alla distruzione delle cellule beta. Alla fine, tutti i pazienti diabetici Tipo 1 avranno bisogno di insulina terapia per mantenere normoglicemia.

Pazienti di tipo 1 DM di lunga durata sono suscettibili a complicazioni microvascolari e a malattie macrovascolari (coronarie, cuore, e malattie vascolari periferiche).

Il diabete mellito di tipo 2 è un complesso disordine endocrino e metabolico. Oltre il 90%-95% dei pazienti affetti da diabete appartiene a questo tipo di pazienti e la maggior parte di questi pazienti sono adulti (Kharroubi et Darwish, 2016). La maggior parte dei pazienti adulti affetti da DM tipo 2 non sono dipendenti dall'insulina, in quanto la secrezione dell'insulina continua e l'esaurimento di questo ormone si verifica raramente, i pazienti, invece, in età più avanzata (>70 anni) risultano essere comunque insulino dipendenti (Josephine et al., 2013).

L'insorgere del diabete mellito di tipo 2 è strettamente correlato alla resistenza all'insulina, la quale causa un aumento della domanda di insulina nei tessuti bersaglio di questo ormone. In aggiunta alla resistenza all'insulina, l'aumento la domanda non può essere soddisfatta dalle cellule β pancreatiche a causa di difetti nella funzione di queste cellule (Halban et al., 2014). In alcuni casi, la secrezione di insulina diminuisce con l'aumento della domanda di insulina nel tempo a causa della graduale distruzione delle cellule β (Druet et al., 2006), questo fenomeno potrebbe causare il

passaggio dei pazienti dall'essere insulino-indipendenti all'essere insulino-dipendenti.

La dipendenza dall'insulina è la principale differenza dal diabete di tipo 1, ma ve ne sono anche altre, queste includono: la distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche e l'assenza di chetoacidosi (Kharroubi et Darwish, 2016).

La maggior parte degli individui con diabete di tipo 2 presentano un'obesità intra-addominale (viscerale), che è strettamente correlata alla presenza di resistenza all'insulina. Inoltre, l'ipertensione e la dislipidemia (alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL; iperlipidemia postprandiale) sono spesso presenti in questi individui. Questa è la forma più comune di diabete mellito ed è altamente associata a una storia familiare di diabete, età avanzata, obesità e mancanza di esercizio fisico (Kharroubi et Darwish, 2016).

La maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 muoiono per complicazioni cardiovascolari e malattia renale allo stadio terminale.

2.5.1 Diabete Mellito e Dialisi

L'aumento progressivo dell'escrezione di albumina dell'urina, accoppiata con l'aumento della pressione sanguigna, che porta al declino della filtrazione glomerulare e alla fine dello stadio di insufficienza renale risulta essere la definizione principale di nefropatia diabetica. Questa patologia risulta essere suddivisa in due fasi, basate sui valori di albumina escreta per vie urinarie: microalbuminuria e macroalbuminuria.

La nefropatia diabetica rappresenta la causa principale dell'insufficienza renale in stadio terminale nelle società occidentali (Gilbertson et al., 2015).

La concentrazione di glucosio e insulina è spesso influenzata dalla procedura di dialisi stessa nel paziente con emodialisi diabetica. Le variazioni di glicemia saranno proporzionali alla concentrazione di glucosio (destrosio) nel liquido della dialisi, a cui il sangue del paziente è indirettamente esposto. Poiché il glucosio si trasferisce al dialisato secondo il suo gradiente di concentrazione, il dialisato privo di glucosio è associato a significative diminuzioni dei livelli di glucosio nel plasma in pazienti diabetici. Ulteriori effetti metabolici della dialisi includono il miglioramento della sensibilità all'insulina e la diminuzione, in alcuni casi, di ormoni controregolatori (ad esempio, l'ormone della crescita). Nei pazienti scarsamente controllati, la clearance indotta da emodialisi dei livelli di insulina immuno-reattiva del plasma può provocare iperglicemia nel periodo post-dialisi.

Così, la necessità di studiare e caratterizzare i pazienti con DM ESRD in fase di HD è essenziale. Tuttavia, pochi lavori sono stati eseguiti in questo settore.

2.5.2 Terapia Insulinica

Per i pazienti affetti da DM di tipo 1 l'unica terapia possibile è la somministrazione di insulina, in quanto i danni alle cellule β delle isole del Langerhans ne rendono impossibile la produzione. La terapia insulinica, inoltre, viene proposta anche a pazienti affetti da diabete di tipo 2 quando la dieta, la perdita di peso, l'esercizio fisico e l'uso di farmaci ipoglicemizzanti non rendono più possibile un adeguato controllo delle concentrazioni di glucosio nel sangue. Idealmente, l'insulina dovrebbe essere somministrata in un modo tale da poter replicare il comportamento del pancreas umano sano (modello naturale di secrezione di insulina); tuttavia, è difficile replicare il complicato modello di secrezione dell'insulina pancreaticata.

Diverse risultano essere le tipologie di insulina somministrate in questo trattamento:

- Insulina ad azione rapida: raggiunge il sangue entro 15 minuti dall'iniezione. Raggiunge il picco 30-90 minuti più tardi e la sua azione può durare fino a 4-5 ore.
- Insulina a breve azione (regolare): di solito raggiunge il sangue entro 30 minuti dopo l'iniezione. Raggiunge il picco 2-4 ore dopo e rimane nel sangue per circa 4-8 ore.
- Insulina ad azione intermedia: raggiungere il sangue 2 a 6 ore dopo l'iniezione. Essi picco 4 a 14 ore più tardi e rimanere nel sangue per circa 14 a 20 ore
- Insulina a lunga durata: impiega da 6 a 14 ore per iniziare a lavorare. Non ha un picco o un picco molto piccolo tra le 10 e le 16 ore dopo l'iniezione. Rimane nel sangue tra le 20 e le 24 ore.

Modalità di somministrazione insulinica:

A differenza di molti altri farmaci, la somministrazione dell'insulina per via orale risulta essere molto difficile, in quanto l'attività dei succhi gastrici va a degradare questo ormone. Solo recenti ricerche ancora in via di sviluppo stanno dimostrando che è possibile assumerla anche oralmente (Wong, 2018), ma fino ad oggi le tecniche per la somministrazione dell'insulina risultano essere le seguenti:

- Sottocutanea

L'insulina viene assunta tramite iniezioni sottocutanee grazie all'uso di siringhe monouso con aghi, una pompa per insulina, o tramite la cosiddetta "penna da insulina".

- Pompa per insulina

Le pompe dell'insulina sono una tra le soluzioni migliori. I vantaggi per il paziente sono un migliore controllo sul dosaggio di insulina 'basale', inoltre sono presenti sistemi di calcolo nella pompa che permettono di determinare i dosaggi di infusione (bolo).

- Infusione continua subcutanea di insulina

Questa metodologia risulta essere la più all'avanguardia in quanto permette di emulare il più possibile la funzione del pancreas umano.

2.6 Complicazioni della patologia Diabetica

Il diabete è associato ad una serie di complicazioni. Parlando di complicazioni del diabete si fa usualmente riferimento a "malattie microvascolari" (dovuta a danni ai piccoli vasi sanguigni) e "malattie macrovascolari" (dovuta a danni alle arterie). Le complicanze microvascolari includono le malattie renali denominate "nefropatie" e i danni neurali o "neuropatie". Le principali complicanze macrovascolari includono invece sia malattie cardiovascolari, accelerate dalla presenza della malattia, che possono portare al conseguente infarto del miocardio che malattie cerebrovascolari, che si manifestano sotto forma di ictus (Josephine et al., 2013). Anche se l'eziologia di fondo rimane controversa, vi è anche una disfunzione miocardica associata al diabete che sembra essere almeno in parte indipendente dall'aterosclerosi (Josephine et al., 2013). A queste patologie, inoltre, va inoltre aggiunta la condizione di ipertensione arteriosa e di iperglicemia, le quali, come vedremo in seguito, risulteranno essere un fattore di particolare interesse per i pazienti diabetici.

2.6.1. Neuropatia

Più della metà degli individui con diabete finisce per sviluppare una neuropatia (Abbot et al., 2011). La neuropatia diabetica è una sindrome che comprende sia le divisioni somatiche che quelle autonome del sistema nervoso periferico. La progressione della neuropatia è stata tradizionalmente caratterizzata clinicamente dallo sviluppo di anomalie vascolari, come l'ispessimento della membrana capillare basale e l'iperplasia endoteliale con conseguente diminuzione della tensione dell'ossigeno e ipossia. Inibitori del sistema renina-angiotensina e antagonisti- α 1

aumentano le velocità di conduzione nervosa nel contesto clinico, che è stato stabilito essere il risultato di un aumento nel flusso sanguigno neuronale. La neuropatia avanzata dovuta al deterioramento dei nervi nel diabete è caratterizzata da un'alterata sensibilità alle vibrazioni e alle soglie termiche, che progrediscono fino alla perdita della percezione sensoriale (Josephine et al., 2013).

Il diabete può danneggiare il sistema nervoso periferico in vari modi, ma la presentazione più comune è una polineuropatia simmetrica distale (DSP) (Callaghan et al., 2012). Altri modelli di lesione includono, tra gli altri esiti, la neuropatia predominante delle piccole fibre, la radicoloplexopatia, e la neuropatia autonoma. Inoltre, è essenziale identificare nuovi fattori di rischio per lo sviluppo di neuropatie. I principali candidati includono componenti della sindrome metabolica come l'ipertrigliceridemia, l'obesità, l'iperglicemia, l'ipertensione e la dislipidemia. Il diabete può avere un impatto sul sistema nervoso periferico in moltissimi modi. Il DSP rappresenta una parte così grande di tutte le manifestazioni del nervo periferico attribuite al diabete che alcuni usano i termini DSP diabetico e neuropatia diabetica in modo intercambiabile. I pazienti con DSP hanno tipicamente intorpidimento, formicolio, dolore e/o debolezza che iniziano nei piedi e si diffondono in modo prossimale in funzione della lunghezza. I sintomi sono simmetrici con sintomi sensoriali più prominenti rispetto al coinvolgimento motorio.

L'iperglicemia è un fattore importante alla base della neuropatia diabetica, ma non è l'unico fattore che caratterizza l'insorgere della neuropatia diabetica. Infatti, nel diabete di tipo 2, si ritiene che la dislipidemia abbia un ruolo importante (Vincent et al., 2009). Anche le variazioni nei segnali dell'insulina sono fondamentali; nel diabete di tipo 1 i livelli di insulina e di C-peptide sono ridotti, mentre nel diabete di tipo 2 si pensa che la sensibilità insulinica neuronale sia ridotta.

Considerando l'iperglicemia si riscontra che l'eccesso di glucosio intracellulare viene elaborato da un aumento del flusso attraverso una o più vie metaboliche del glucosio, e l'iperglicemia prolungata può portare a danni cellulari in diversi modi. In primo luogo, l'eccesso del processo di glicolisi può portare al sovraccarico della catena di trasporto degli elettroni mitocondriali e alla generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Vincent et al., 2004). In secondo luogo, l'aumento del flusso attraverso la via metabolica dei polioli può aumentare l'osmolarità cellulare, ridurre i livelli di NADPH e portare a stress ossidativo (Obrosova et al. 2005). Infine, l'aumento del flusso metabolico attraverso la via dell'esosamina è associato a lesioni infiammatorie (Vincent et al. 2011).

C'è un'alta incidenza di dislipidemia nei pazienti diabetici di tipo 2 (Clemens et al., 2004). La dislipidemia è collegata alla neuropatia diabetica (Wiggin et al., 2009) tramite diversi meccanismi: gli acidi grassi liberi (FFAs) hanno dimostrato di causare direttamente lesioni alle cellule di Schwann in vitro (Padilla et al., 2011), ma hanno

anche effetti sistemici come la promozione del rilascio infiammatorio di citochine da adipociti e macrofagi (McCall et al., 2010). Le lipoproteine plasmatiche, e in particolar modo le lipoproteine a bassa densità (LDL), possono essere sottoposte a ossidazione (oxLDL) e/o glicazione, le quali andranno poi legarsi ai recettori extracellulari (compresi il recettore oxLDL LOX153, il recettore Toll-like 454 e RAGE47), innescando cascate di segnali che attivano la NADPH-ossidasi e il conseguente stress ossidativo (Vincent et al., 2009). Inoltre, il colesterolo può essere ossidato in ossisteroli, i quali possono indurre l'apoptosi dei neuroni (Jang et al., 2011).

Mentre l'insulina non è coinvolta nell'assorbimento del glucosio nei neuroni, è stato dimostrato che ha effetti neurotrofici, promuovendo la crescita neuronale e la sopravvivenza (Xu et al., 2004). Si ritiene che la riduzione di questi segnali neurotrofici dovuti alla carenza di insulina (diabete di tipo 1) o alla resistenza all'insulina (IR; diabete di tipo 2) contribuiscano alla patogenesi della neuropatia diabetica (Kim et al., 2012). Nei neuroni, IR si verifica per inibizione della via di segnalazione PI3K / Akt, in modo simile a IR nel tessuto muscolare e adiposo⁴². L'interruzione di questa via può anche portare a disfunzioni mitocondriali e stress ossidativo, promuovendo ulteriormente la neuropatia (Kim et al., 2012).

2.6.2 Malattie Cardiovascolari

Il rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari (*Cardiovascular Disease*, CVD) causate dal diabete è aumentato, tanto che un individuo con diabete ha un rischio di infarto del miocardio equivalente a quello di individui non diabetici che hanno avuto un infarto del miocardio in precedenza (Haffner et al., 1998). La CVD rappresenta più della metà della mortalità nella popolazione diabetica (Haffner et al., 1998) e il rischio di infarto per un paziente diabetico risulta essere triplicato rispetto al rischio della popolazione generale (Domanski et al., 2002). In pazienti diabetici affetti da diabete insulino-dipendente si evidenzia una stretta correlazione tra la progressione dell'insorgere delle CVD con una compromissione della funzione renale (Groop et al., 2009). Anche in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, la malattia renale rimane un importante fattore di rischio per i CVD prematuri, oltre alla dislipidemia, allo scarso controllo glicemico e agli aumenti persistenti della pressione sanguigna (Drury et al., 2011).

Particolar menzione, tra le varie patologie cardiovascolari, nel caso di pazienti diabetici, assume l'aterosclerosi. Questa patologia è causata da processo complesso che coinvolge numerosi tipi di cellule e importanti interazioni da cellula a cellula che in ultima analisi portano alla progressione dalla "stria lipidica" (fatty streak) fino alla formazione di placche aterosclerotiche più complesse. Queste placche

aterosclerotiche possono poi destabilizzarsi e rompersi, con conseguente infarto del miocardio, angina instabile o ictus. L'evento iniziale preciso rimane sconosciuto; tuttavia, si ritiene che la disfunzione all'interno dell'endotelio sia un importante contributo iniziale. L'endotelio è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi vascolare, garantendo un equilibrio tra fattori vasoattivi che controllano la sua permeabilità, adesività e integrità come ANG II e l'ossido nitrico, ma questo equilibrio sembra essere compromesso dal diabete (Okon et al., 2011). La cardiomiopatia diabetica viene definita come la patologia che causa un danno al miocardio o alle coronarie in assenza di ipertensione (Rubler et al., 1972). La cardiomiopatia è caratterizzata da una disfunzione diastolica (Kannel et al., 1974), questa risulta essere l'incapacità del cuore di rilassarsi e di subire il corretto riempimento durante la diastole.

Con la progressione clinica, la disfunzione diastolica può provocare l'insufficienza cardiaca diastolica, che è meglio descritta come la presenza di sintomi di insufficienza cardiaca in presenza di una funzione sistolica quasi normale. La disfunzione diastolica si osserva fino nel 40-60% dei soggetti con insufficienza cardiaca (Zile et al., 2002), nel caso di individui diabetici (Liu et al., 2001).

La principale conseguenza clinica della disfunzione diastolica è la dispnea da sforzo, che ostacola la capacità dei soggetti diabetici di fare esercizio fisico, un aspetto importante della gestione del diabete, in particolare nel contesto dell'obesità. Si ritiene che la disfunzione diastolica sia il risultato di una serie di processi patologici. Questi includono l'irrigidimento del miocardio dovuto alla reticolazione e alla deposizione della matrice extracellulare, l'ipertrofia e le anomalie neuronali.

2.6.3 Nefropatia

La nefropatia diabetica rappresenta la principale causa di ESRD nelle comunità occidentali. Clinicamente, è caratterizzata da uno sviluppo della proteinuria, e in particolar modo di albuminuria, con un conseguente declino del tasso di filtrazione glomerulare, che progredisce per un lungo periodo di tempo, spesso oltre 10-20 anni (Josephine et al., 2013). La proteinuria, che comprende la proteina albumina come componente principale, spesso riflette i cambiamenti nell'emodinamica renale ed è correlata alle variazioni nella barriera di filtrazione glomerulare, in particolare i cambiamenti all'interno delle cellule epiteliali glomerulari, chiamati podociti.

Se non trattata, l'uremia (stadio finale dell'insufficienza renale) che ne risulta è fatale. È importante notare che le malattie renali sono anche un importante fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze macrovascolari. L'ipertensione e lo scarso controllo glicemico spesso precedono la nefropatia diabetica, anche se un sottinsieme di

pazienti sviluppano nefropatie nonostante un buon controllo glicemico e la pressione sanguigna fisiologica (Josephine et al., 2013). Una volta che la nefropatia è stabilita, la pressione sanguigna spesso aumenta, ma, paradossalmente, a breve termine, ci possono essere miglioramenti nel controllo glicemico come risultato di una ridotta clearance dell'insulina renale da parte del rene (Amico, 1981).

Lo sviluppo e la progressione della nefropatia è molto complessa data la diversità delle popolazioni di cellule presenti in questo organo. Infatti, a parte la filtrazione delle tossine dal sangue per l'escrezione, è difficile individuare quali altri aspetti funzionali del rene sono più colpiti dal diabete. Questi includono il rilascio di ormoni come l'eritropoietina, l'attivazione della vitamina D, e il controllo acuto dell'ipoglicemia, oltre al mantenimento dell'equilibrio dei fluidi e della pressione sanguigna attraverso il riassorbimento del sale (Brenner, 2008). Elevate concentrazioni di glucosio inducono effetti cellulari specifici, che colpiscono diverse cellule renali residenti, come le cellule del muscolo liscio, le cellule endoteliali, i podociti, le cellule mesangiali, le cellule del sistema tubolare, le cellule infiammatorie e i miofibroblasti.

Diversi studi hanno dimostrato che il diabete da solo è un rischio indipendente di lesione renale acuta (*Acute Kidney Injury*, AKI)(Saran et al., 2017). Esiste, in generale, una forte associazione tra l'AKI e lo sviluppo della malattia renale cronica (CKD) e l'ESRD (James et al., 2011). Successivamente, un ampio studio prospettico ha ulteriormente confermato che l'AKI stessa può anche prevedere importanti esiti avversi, tra cui il raddoppio della creatinina sierica o dell'ESRD nei pazienti con diabete.

Le cellule endoteliali glomerulari sono cellule altamente fenestrate, caratterizzate da uno spesso strato di glicocalice caricato negativamente come componente della barriera di filtrazione glomerulare.(Haraldsorn et al., 2008) La disfunzione delle cellule endoteliali è uno dei meccanismi chiave della nefropatia diabetica, e questa disfunzione coinvolge diverse parti dei reni, compresi i vasi capillari peritubolari interstiziali e le arteriole afferenti ed efferenti glomerulari (Reidy et al., 2014). L'ossido nitrico (NO), un fattore di rilassamento derivato dall'endotelio prodotto dall'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), è noto per essere ridotto nei reni diabetici. La resistenza all'insulina può anche inibire la segnalazione del recettore dell'insulina che porta alla riduzione della sintesi di NO. (Artunc et al., 2016)

Oltre alla disfunzione delle cellule endoteliali, l'apoptosi delle cellule endoteliali può essere causata dall'iperglicemia dovuta dal diabete (Gregg et al., 2014), inoltre, la rarefazione vascolare porta poi a uno stato ipossico significativo nei reni, e la cellula endoteliale stessa risponde all'ipossia cronica con apoptosi (Advani et al., 2012). Importanti cambiamenti si osservano nei capillari peritubolari anche come conseguenza a lungo termine dell'AKI (61 DI YU SM 2018), il che significa che la

nefropatia diabetica può potenzialmente aggravare la perdita di perfusione nei reni durante l'AKI. Poiché l'offerta di ossigeno (O₂) è molto richiesta nei reni, la riduzione nella disponibilità di O₂ secondaria alla rarefazione vascolare può compromettere la generazione di ATP, che è molto importante per le funzioni dei tubuli prossimali. (Aksu et al., 2011). Oltre alla ridotta disponibilità di O₂, lo stress ossidativo da sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) nei tubuli prossimali può danneggiare le cellule endoteliali.

L'iperfiltrazione glomerulare è stata inizialmente ipotizzata come uno dei principali fattori di danno della componente di filtrazione del rene, il glomerulo, cosiccome ai vasi preglomerulari (O'Bryan et al., 1997). Tuttavia, questo ruolo dell'iperfiltrazione, secondo il quale promuove il danno generale rimane controverso, con alcuni dati recenti che suggeriscono come gli individui diabetici che mantengono una normale filtrazione glomerulare o iperfiltrazione sono effettivamente protetti contro la progressione verso la malattia renale allo stadio finale (Groop et al., 2009). Queste alterazioni emodinamiche sono state considerate per poter essere corrette per modificare l'ambiente metabolico, il rilascio di fattori vasoattivi, le alterazioni nella trasduzione del segnale così come i difetti intrinseci delle arteriole glomerulari, compreso l'accoppiamento elettromeccanico.

Nelle prime fasi del diabete il rene subisce un'ipertrofia significativa. Si ha un ingrandimento del rene attraverso una combinazione di iperplasia e ipertrofia, spesso osservata al momento della diagnosi di diabete (Rasch et al., 1983). L'ipertrofia si osserva all'interno dei glomeruli, che si accompagna all'espansione mesangiale e all'ispessimento della membrana glomerulare basale.

2.6.4 Iperglicemia e Ipoglicemia

L'innalzamento cronico della glicemia, definito "iperglicemia", è il principale parametro diagnostico biochimico che si manifesta nelle due principali forme di diabete. Il modo più efficace per ridurre il rischio di complicanze vascolari sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2 è quello di ottenere un controllo glicemico ottimale con l'obiettivo di raggiungere una condizione di normoglicemia il più presto possibile nel corso della malattia.

L'importanza dell'insulina come approccio per ridurre il carico di complicazioni diabetiche è stata meglio studiata nello studio DCCT/EDIC (Josephine et al., 2013 2013). Analizzando soggetti diabetici di tipo 1, l'intensificazione della terapia insulinica, sia aumentando la frequenza giornaliera delle iniezioni, sia cambiando l'approccio di infusione in una modalità di infusione continua di insulina tramite pompa, ha portato a miglioramenti nelle complicanze micro e macrovascolari. Questi

benefici per soggetti affetti da diabete di tipo 1 vengono considerati il risultato di un miglioramento del controllo glicemico complessivo da parte di vari organi piuttosto che un effetto specifico indipendente dell'insulina.

Nei modelli sperimentali di complicanze del diabete, la terapia insulinica esogena ha dimostrato di poter proteggere contro lo sviluppo e la progressione di complicanze diabetiche sia micro che macrovascolari (Takimoto et al., 2008). È interessante notare che l'insulina intranasale (Francis et al., 2011) e i trapianti di isole pancreatiche (Gronbaek et al., 1998) hanno mostrato una protezione superiore rispetto all'insulina esogena nei roditori insulino-dipendenti, suggerendo come possano essere presenti altri fattori legati alla secrezione e al trasporto dell'insulina. Tali fattori risultano essere importanti nella prevenzione delle complicanze, così come un potenziale effetto benefico del C-peptide e il sistema immunitario (il quale verrà discusso in seguito).

Nel diabete di tipo 2, la situazione rimane più complessa, poiché esiste una serie di strategie farmacologiche utilizzate per controllare l'iperglicemia in questa condizione. Sebbene vi siano prove convincenti che l'ottimizzazione del controllo glicemico sia la strategia terapeutica più efficace nella gestione clinica delle complicanze microvascolari del diabete (Gerstein et al., 2005), i recenti studi ADVANCE (Patel et al., 2008) hanno dimostrato come un controllo glicemico più intensivo non riduce necessariamente il rischio di malattie cardiovascolari.

Esistono numerosi agenti usati per controllare l'iperglicemia nel diabete di tipo 2. Questi includono agenti insulino-sensibilizzanti come i tiazolidinedioni e la metformina (Josephine et al., 2013), il cui ruolo primario è quello di migliorare la resistenza all'insulina e l'assorbimento del glucosio nei tessuti periferici. Gli interventi che stimolano la secrezione di insulina dal pancreas, cioè le sulfoniluree e gli agonisti del peptide-1 (GLP-1), simili al glucagone e gli inibitori del peptidase-IV (DPP-IV) (Josephine et al., 2013), sono anche ampiamente utilizzati nella pratica clinica per affrontare la relativa deficienza insulinica vista nel contesto della resistenza insulinica concomitante.

L'iperglicemia, tuttavia, non è l'unica complicanza che si può sviluppare. Ci sono prove che il basso livello di glucosio nel sangue, ovvero l'ipoglicemia (Zoungas et al., 2015), può essere particolarmente dannosa, a causa delle gravi conseguenze a cui può condurre: tra cui convulsioni, incidenti, coma e morte. In effetti, clinicamente, è ormai riconosciuto che i maggiori benefici sulle complicanze del diabete possono essere ottenuti in seguito alla minimizzazione delle "escursioni" di glucosio e insulina nel plasma, comprese le basse concentrazioni di glucosio nel sangue, fornendo così un migliore controllo glicemico complessivo (Josephine et al., 2013). Resta da determinare se un range minore di escursione, che riflette un migliore controllo glicemico negli individui, ha un impatto diretto sulla numerosità e l'entità delle

complicazioni. Sebbene la variabilità della glicemia sia ancora considerata come il principale fattore determinante la suscettibilità e la progressione delle complicanze diabetiche (Ceriello et al., 2010), è possibile che l'ipoglicemia di per sé, spesso vista nei soggetti diabetici con maggiori escursioni di glucosio, svolga anch'essa un ruolo chiave nello spiegare alcuni degli esiti deleteri osservati nei soggetti diabetici mal controllati. Nello studio ADVANCE 2008 (Patel et al., 2008), è stata osservata un'associazione tra l'ipoglicemia e i principali eventi macrovascolari, come l'infarto del miocardio. Gli autori hanno postulato che l'ipoglicemia potrebbe essere un marker di un paziente più vulnerabile agli esiti clinici avversi.

2.6.5 Ipertensione

Diversi studi, in particolare (Lee et al., 2017), hanno stabilito la stretta correlazione esistente tra diabete mellito e ipertensione. Questa interazione può portare allo sviluppo di ictus e infarto del miocardio (Ohishi, 2018), inoltre, anche la nefropatia diabetica progredisce rapidamente a causa dell'aumento della pressione sanguigna.

Per comprendere meglio la relazione tra la patologia diabetica e l'ipertensione è necessario focalizzarsi sull'ormone dell'insulina. Infatti, l'insulina abbassa i livelli di glucosio nel plasma ed è un ormone chiave nello sviluppo del diabete mellito. L'insulina ha diverse funzioni, tra cui: facilita l'assorbimento del glucosio da parte di organi, promuove lo stoccaggio di glicogeno nel fegato e nei tessuti muscolari, controlla la degradazione del glicogeno immagazzinato, promuove sviluppo del tessuto adiposo, e controlla la risoluzione del grasso (Saltiel, 2016).

Inoltre, il recettore dell'insulina è parte dei recettori della famiglia delle tirosin-chinasi, che comprende i recettori del fattore di crescita piastrinico-derivato. Così, l'insulina stimola anche la migrazione vascolare e la proliferazione delle cellule muscolari lisce (Arnqvist et al., 1995).

L'insulina sposta Na^+/K^+ -ATPase dal citoplasma alla membrana cellulare, in questo modo si apre il canale Na^+/H^+ che trasporta passivamente gli ioni idrogeno fuori dalla cellula e gli ioni sodio nella cellula. Questo processo aumenta anche la concentrazione cellulare di ioni calcio e diminuisce il pH [10 di OHISHI].

Lo scambiatore Na^+/H^+ si apre in seguito alla riduzione del sodio intracellulare, e questo è causato da un aumento di Na^+/K^+ -ATPase, a sua volta causato dall'insulina. L'azione di Na^+/K^+ -ATPase porta al trasporto di ioni sodio nei vasi sanguigni attraverso le cellule dei tubuli renali (Cleland, 1998). Quando una carenza di insulina porta alla chetoacidosi diabetica, l'attività di Na^+/K^+ -ATPase diminuisce, aumentando il trasporto di sodio e idrogeno nella cellula e di potassio fuori dalla cellula. Questi cambiamenti aumentano la densità ionica del sodio cellulare e portano

il plasma ad avere un'alta concentrazione di potassio (Sweeney et al., 1998). Tuttavia, quando l'insulino-resistenza induce l'iperinsulinemia, il riassorbimento del sodio dai tubuli renali è aumentato e porta ad un'alta pressione sanguigna.

Il volume di plasma può aumentare anche a causa dell'iperosmolarità indotta da iperglicemia (Kawasoe et al., 2017). A causa del diabete, i livelli di concentrazione plasmatica del glucosio si elevano alterando la pressione osmotica extracellulare. L'acqua passa dal tessuto al vaso per ridurre la differenza tra la pressione osmotica intracellulare ed extracellulare e questo flusso aumenta la quantità di fluidi vascolari (cioè il volume del sangue circolatorio). Pertanto, l'iperglicemia porta anche ad un aumento della pressione sanguigna sistemica aumentando il volume di fluidi circolanti.

L'iperinsulinemia stimola l'attività nervosa simpatica e aumenta l'escrezione di renina. L'aumento della renina attiva il sistema nervoso simpatico e aumenta la produzione cardiaca e la resistenza vascolare periferica. Questi cambiamenti, in ultima analisi, aumentano la pressione sanguigna aumentando sia il volume dei fluidi circolanti che la resistenza vascolare periferica. L'aumento di quest'ultima è dovuto anche al rimodellamento vascolare. Infatti, nella fase iniziale del diabete, sia l'iperglicemia che l'iperinsulinemia possono promuovere il rimodellamento vascolare. La graduale progressione di questo porta ad un aumento della resistenza delle arterie periferiche e alla fine contribuisce all'ipertensione. Le fasi, che coinvolgono il rimodellamento vascolare avanzato, portano alla perdita di cellule β pancreatiche e all'attenuazione della secrezione di insulina con una corrispondente riduzione del riassorbimento del sodio da parte dell'insulina. In questo momento, il meccanismo principale che causa l'aumento della pressione sanguigna è l'aumento della resistenza dell'arteria periferica, perché l'aumento del fluido corporeo è stabile con la sola regolazione osmolare dovuta all'iperglicemia (Ohishi, 2018).

3. Caratterizzazione del modello base

Questa prima parte del lavoro di tesi è basata sulla caratterizzazione del modello base nell'ottica di individuare le peculiarità e i punti di forza per meglio caratterizzare i pazienti diabetici e non, tramite tre consecutivi step: l'analisi degli scostamenti percentuali del concentrazioni dei soluti, l'analisi statistica e, infine, tramite la regressione lineare multipla dei parametri.

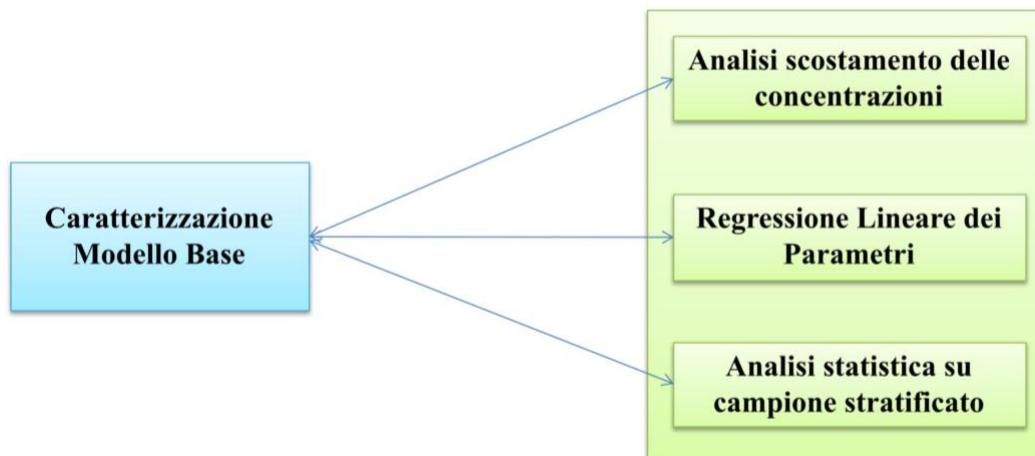


Figura 5 Diagramma di flusso della caratterizzazione del modello base

3.1 Materiali e Metodi

3.1.1 Analisi Scostamenti Percentuali

Per valutare le performances del modello disponibile si è deciso di valutare lo scostamento fra i dati empiricamente raccolti nei quattro centri ospedalieri e quelli ottenuti per simulazione del codice, a valle del processo di ottimizzazione.

Lo scostamento è stato valutato in accordo alla seguente formula:

$$\text{scostamento} = \frac{\text{dato simulato} - \text{dato clinico}}{\text{dato clinico}} * 100 \quad [1]$$

Tramite una ricerca di possibili errori di copiatura o di formattazione nel database alcune sedute sono state scartate, in quanto i dati erano stati registrati in modo discontinuo durante il trattamento e, quindi, le successive analisi non potevano essere

considerate significative. Per questo motivo sono state considerate “non significative” sedute a cui mancavano i dati di “attacco” o “stacco”, in quanto punti iniziali e finali dell’ottimizzazione rispettivamente; inoltre sono state messe da parte sedute che presentavano mancanza di dati in più di tre fasi temporali, su 5 previste.

In particolare, su un totale di 828 sedute di dialisi monitorate, di cui erano disponibili i dati emogas e/o di laboratorio, è stato possibile simularne 626 (75,6%), sfruttando la funzione “BaseeOTT.mat”, escludendo, le sedute che, a causa della mancanza di dati, restituivano errore in output.

Una volta implementate all’interno della funzione “grafico.mat” le righe di codice utili per calcolare la variabile “scost” contenente per un determinato paziente i vari scostamenti riguardanti ogni soluto, i dati di output sono stati riorganizzati in una tabella Excel denominata “TOTALE_Scostamento.xlsx”. [Fig 1.]

In questo file si evidenziano, per ogni riga le sedute disponibili mentre in colonna sono presenti gli scostamenti percentuali fra dato reale e dato simulato del soluto in questione durante il trattamento di dialisi. Nello specifico si sono valutati gli scostamenti negli istanti in cui era disponibile il dato clinico di confronto, ovvero ora1, ora2, ora3, stacco. Non viene in questo caso considerata la fase di “attacco”, in quanto la simulazione viene inizializzata con il dato misurato ad inizio trattamento, lo scostamento in tale punto sarà quindi necessariamente sempre nullo. Questo processo viene ripetuto per ognuno dei 9 soluti considerati: Sodio (Na), Potassio (K), Cloro (Cl), Calcio Ionizzato (Ca_ion), Bicarbonato (HCO3), Magnesio (Mg), Urea, Creatinina, Proteine; si ottengono così un totale di 9 tabelle.

Con questo tipo di selezione è stato possibile prendere in considerazione le seguenti percentuali di sedute per ogni soluto:

Tipo di soluto	Percentuale dati disponibili
Na	98.72%
K	98.80%
Cl	98.44%
Ca_ion	98.80%
HCO3	98.80%
Mg	52.20%
Urea	96.88%
Creatinina	28.60%
Proteine	95.55%

Tabella 5 Percentuale dati disponibili per soluto

	A	B	C	D	E
1	ID	Scostamento_Na2	Scostamento_Na3	Scostamento_Na4	Scostamento_Na5
2	'CO001_1'	0,153701078	0,508847801	0,191489538	-0,613558059
3	'CO001_2'	-0,188878297	0,366727061	0,257840476	-0,346834133
4	'CO001_3'	0,666814455	1,163449042	-0,578486325	-0,661006373
5	'CO001_4'	0,266767836	-0,029480341	-0,36195689	0,258697034
6	'CO001_5'	-1,771575916	-2,808708978	-2,202115778	3,335321687
7	'CO001_6'	-0,030019901	0,326812277	0,387195538	-0,666944255
8	'CO002_1'	-1,296729009	-2,521257859	-0,126676077	2,359035049
9	'CO002_2'	-4,247622263	-6,246756918	-7,580104638	-8,055251434
10	'CO002_3'	-4,321483438	-6,65044426	-8,621232958	-8,996104204
11	'CO002_4'	-4,065488644	-6,258744336	-7,80295342	-8,398480352
12	'CO002_5'	-4,426033629	-7,02718286	-8,385248967	-8,233742828
13	'CO002_6'	-4,206746643	-6,346964786	-8,561801822	-9,091035754
14	'CO003_1'	-2,829775954	-3,308382082	-4,029523095	-4,629657858
15	'CO003_3'	-4,113063965	-4,878762797	-4,8450516	-4,524087274
16	'CO003_4'	-2,611493681	-3,997086279	-4,264536603	-4,270507492
17	'CO003_5'	-7,861566267	-7,84908923	-4,305173168	-2,127514072
18	'CO003_6'	-0,447895378	-0,340925625	0,182309166	0,402717353
19	'CO004_1'	0,477382682	0,770448899	-0,546834122	-0,372272868
20	'CO004_2'	-0,136266975	-0,156775129	0,526690827	-0,406427957
21	'CO004_3'	1,083417546	0,078737141	-0,349210245	-0,486216497
22	'CO004_4'	0,986055071	-0,061016926	-0,33767272	-0,390667677
23	'CO004_5'	0,020829327	-0,84036372	-0,189961292	0,35930257
24	'CO004_6'	1,460631074	-0,421812933	0,921018368	-1,248224356
25	'CO005_1'	-2,510895108	-4,390135019	-6,110200829	-7,216277295
26	'CO005_3'	0,686094603	0,711671153	0,052736315	-0,910518182
27	'CO005_5'	-0,027207035	-0,934967316	0,154018019	0,532013279
28	'CO006_1'	0,34626091	0,062551999	-0,083794471	-0,172614633
29	'CO006_2'	1,088919238	0,433939828	-0,538167839	-0,624074222
30	'CO006_3'	1,452866018	0,11381864	-0,176974059	-0,983506817
31	'CO006_4'	0,184336651	-0,655064078	-0,090464558	0,552966675
32	'CO006_5'	0,76497172	-0,069806416	-0,189517926	-0,286968966
33	'CO006_6'	0,423884036	-0,147048283	-0,39342577	0,210217093
34	'CO007_1'	0,242323641	-0,176978097	-0,357535166	0,341178625
35	'CO007_2'	0,202311164	-0,173390014	-0,342132456	0,351473419
36	'CO007_3'	0,443574172	-0,184244809	0,299092074	-0,458946243

Figura 6 Esempio tabella scostamenti Na

Nel caso della Creatinina i dati disponibili sono limitati (28.60%), in quanto la registrazione della stessa era legata alla disponibilità dell'apposito sensore nel dispositivo per l'emogias analisi presente nei diversi reparti (ospedale piuttosto che centro di assistenza limitata). Discorso a parte va fatto invece per le Proteine. Il protocollo di acquisizione prevedeva la misura delle stesse solo in fase di "attacco" e di "stacco" del trattamento ed infatti ciò ha comportato una disponibilità del 95.55% calcolato però su un numero inferiore di dati totali.

Per una più facile interpretazione, i dati tabellati [Figura 6] sono stati rappresentati anche in forma grafica. In questo modo è stato possibile analizzare l'andamento generale dello scostamento percentuale. [Figura 7]

Di seguito è mostrato un esempio di grafico, contenente in ascissa le sedute dei pazienti e in ordinata gli scostamenti percentuali del soluto considerato.

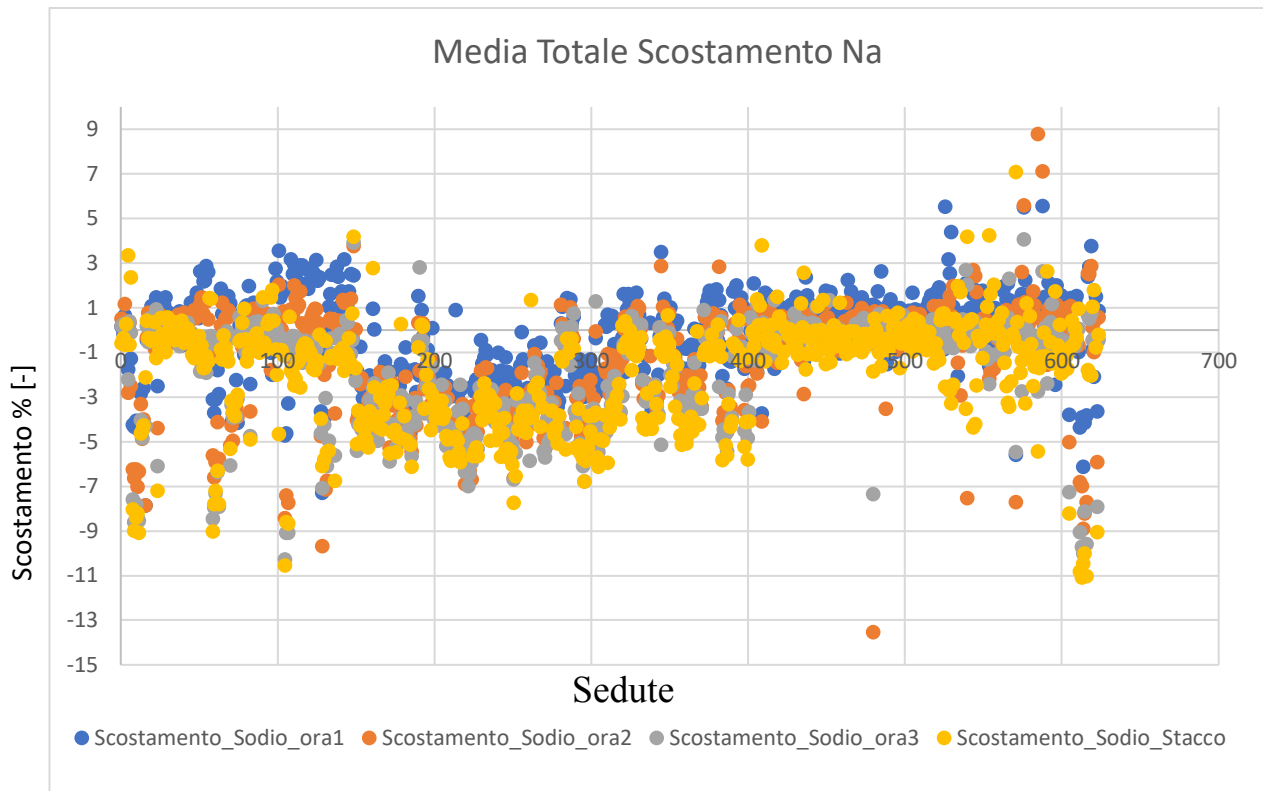


Figura 7 Grafico sedute pazienti-scostamento per il soluto Na

Grazie a questo tipo di rappresentazione sono state individuate diverse sedute anomale, che presentavano scostamenti elevati o dissonanti con l'andamento generale.

Successivamente, tramite l'implementazione di un'opportuna funzione in Matlab "MediaScostamentoSolutiTOTALE.mat", è stato possibile calcolare la media totale degli scostamenti percentuali di ogni soluto, rappresentandola in un boxplot per averne una rappresentazione visiva. [Figura 8].

Per comprendere quale fosse lo scostamento non solo in percentuale, ma anche in massa, è stata calcolata la media delle concentrazioni per ogni singolo soluto tramite la funzione "MediaConcentrazioneSolutiTOTALE.mat"[Figura 9].

Una volta analizzate nelle loro totalità le sedute disponibili, si è deciso di stratificare il campione in base alla presenza o meno della patologia diabetica, sia essa IDDM o NIDDM.

L'obiettivo è ricercare un trend che possa caratterizzare lo scostamento dei vari soluti secondo la presenza o meno della malattia.

Sono state quindi create due diverse tabelle "Diab" e "NoDiab", con impostazione analoga a Figura 6, all'interno delle quali sono state inserite le sedute dei pazienti diabetici e non diabetici rispettivamente. Successivamente è stata calcolata anche in

questo caso la media degli scostamenti percentuali di ogni soluto è graficata grazie all'utilizzo di un codice Matlab creato appositamente e chiamato "MediaScostamentoDIABTOTALE.m".

Un'ulteriore stratificazione è stata fatta considerando i pazienti diabetici insulino-dipendenti (DiabIns) e non-insulino-dipendenti (DiabNoIns). Con le medesime modalità di analisi della divisione precedente si è anche in questo caso ricercato, utilizzando il codice Matlab "MediaScostamentoDIABINSTOTALE.m", un particolare andamento nella media degli scostamenti dei soluti nei due gruppi di pazienti. Per un miglior confronto le medie sono state anche questa volta rappresentate tramite boxplot.

3.1.2 Analisi Statistica dei dati

Una volta terminata l'analisi sugli scostamenti percentuali riguardante i soluti registrati nei quattro centri ospedalieri di Como, Lecco, Lugano e Varese, ed una volta esaminata l'attendibilità dei dati ottenuti si sono presi in considerazione i tre parametri fondamentali del modello: RHO, K ed ETA, con lo scopo di condurre su di essi e per ognuna delle quattro strutture coinvolte un'analisi statistica.

Tramite l'utilizzo di Matlab sono stati scritti i codici per riuscire ad ottenere i valori di: media, massimo (max), minimo (min), deviazione standard (dev st) e numerosità dei valori dei parametri ρ , k per ogni soluto (Na, K, Cl, Ca, HCO_3 , Mg, Urea e Creatinina) e η per ogni soluto (Na, K, Cl, Ca, HCO_3 , Mg, Urea e Creatinina). Questi parametri sono stati ottenuti utilizzando la funzione Matlab "BASEeOTT.m" precedentemente scritta. Tale funzione chiama al suo interno le funzioni "emodiasibase", "emodialisiOPT", "model_input_gen", "grafico", "ODE_emodial", "ottimiz_CNLO". La versione del modello utilizzata è quella descritta in Casagrande et al. (2016).

Le simulazioni sono state svolte per tutti i quattro centri. Particolare attenzione è stata posta sul centro di Lecco. I risultati saranno riportati in termini di valori medi, massimi, minimi, deviazioni standard e numerosità per ogni centro.

Le ultime due righe di ogni tabella indicano se l'ipotesi zero risulta essere soddisfatta ($H_0=0$) o se l'ipotesi zero non lo risulta essere ($H_0=1$), e con quale p value essa risulta essere soddisfatta. I valori di queste ultime due righe sono stati ottenuti utilizzando la funzione Matlab "ttest2.m", la quale permette un'analisi della significatività. In questo caso sono stati confrontati i vettori NoDiab e Diab tra loro e DiabNoIns e DiabIns tra loro.

Poiché da una prima analisi della significatività la funzione “ttest2.m” riportava un p value troppo elevato, ovvero di molto superiore al 5%, si è deciso di procedere, quindi, con un confronto tra popolazione di pazienti diabetici e non di uguale dimensione. A causa della maggior numerosità dei pazienti non diabetici, è stato deciso di inserire un ciclo condizionale “for” che permettesse di ricavare un array con un numero di valori pari a quello dei diabetici contenente i valori dei parametri dei pazienti del centro considerato presi casualmente. Successivamente, il codice è stato lanciato tre volte per poter ottenere i corrispondenti valori di p-value per poter verificare se quanto fatto portasse a miglioramenti.

In seguito, è stata rivolta l’analisi statistica sul confronto dei parametri ottenuti dalle sedute su pazienti non diabetici (“NoDiab”) e pazienti diabetici (“Diab”), inoltre, per maggiore completezza, e anche per comprendere se ci fossero differenze sostanziali, è stato fatto un confronto fra pazienti diabetici insulino dipendenti (“DiabIns” o “IDDM”) e quelli insulino indipendenti (“DiabNoIns” o “NIDDM”). Questi confronti sono stati svolti per ogni centro.

3.1.3 Regressione Lineare Multipla dei dati

Alla luce delle osservazioni preliminari disponibili, è risultato necessario indagare l’esistenza di correlazioni e/o collegamenti fra i tanti parametri a disposizione, che potessero spiegare le variazioni osservate del coefficiente ρ , che modula l’efficacia dello scambio di fluidi a livello capillare. In seguito ad un’analisi incrociata dei dati contenuti nei database dei centri ospedalieri di Como, Lecco, Lugano e Varese, si è deciso di ricorrere alla regressione lineare per indagare meglio quale variabile avesse più peso nella determinazione del parametro ρ . La regressione lineare permette di studiare l’intensità della relazione, ipotizzata lineare, fra una variabile dipendente, in questo caso ρ , e più predittori.

Per prima cosa si è scelto il programma da utilizzare. La scelta è ricaduta sul software “R.exe”. Questo software è in grado di ricevere in input un file CSV ed elaborare i dati al suo interno eseguendo, con semplici comandi, la regressione lineare.

Si è quindi provato a relazionare ρ con un insieme di parametri che, dalla ricerca bibliografica eseguita, sono risultati essere più rilevanti nella correlazione tra ρ e la patologia diabetica. I parametri selezionati sono mostrati in Tabella 6.

Parametro	Simbolo	UdM
RHO	ρ	
Sesso	Sesso	
Età	Età	
Età dialitica	Età.dialitica	
Diabete	Diabete	
Insulina	Insulina	
Ipertensione Arteriosa	Ipertensione.Arteriosa	
Cardiopatia	Cardiopatia	
Betabloccanti	Betabloccanti	
Peso pre-dialisi	Peso.pre	[kg]
Peso post-dialisi	Peso.post	[kg]
Volume plasmatico massimo	Max.Vpl	[L]
Volume plasmatico minimo	Min.Vpl	[L]
Volume plasmatico equivalente minimo	Min.Vpl_eq	[L]
Differenza di volume plasmatico	ΔVpl	[L]
Pressione netta - Pressione equivalente	Pn - Peq	[mmHg]
Massimo Pressione netta	Max.Pn	[mmHg]
Proteine (Tp) all'attacco	Tp.attacco	[g/dL]
Proteine all'attacco - Proteine allo stacco	Tp.attacco - Tp.stacco	[g/dL]
Glucosio (GLU) all'attacco	GLU.attacco	[mmol/L]
Glucosio all'attacco - Glucosio allo stacco	GLU.attacco - GLU.stacco	[mmol/L]
Differenza di Volume plasmatico equivalente	ΔVpl_eq	[L]

Tabella 6 Parametri Regressione

Per rendere il file CSV processabile dal programma è stato necessario classificare alcune delle variabili, in modo da trasformarle da tipo char a valori numerici, è il caso di “Sesso” dove si è posto M = 0 ed F = 1. Anche per la variabile Filtro è stata fatta la successiva classificazione come da Tabella 7.

Filtro	Codice classificazione
FX Cordaz	1
POLYFLUX	2
REVACLER	3
FILTRYZER	4
Spinflux	5
APS-18U	6
PHYLTER LF 17 G	7

Tabella 7 Classificazione Filtri

Una volta apportate tutte le dovute codifiche ai vari dati a disposizione, il file .csv è stato caricato nel software per poter operare la regressione lineare multipla. Questo software stabilisce il grado di correlazione tra variabili riportando i p-values computati tra i vari confronti. In base al valore del p-value, il software indica il grado di significatività statistica mediante una scala di asterischi e punti:

N asterischi	Valori p-value	Grado significatività
***	$0 < p\text{-value} < 0.001$	elevata significatività statistica
**	$0.001 < p\text{-value} < 0.01$	buona significatività statistica
*	$0.01 < p\text{-value} < 0.05$	significatività statistica
.	$0.05 < p\text{-value} < 0.1$	bassa mancanza di significatività statistica
	$p\text{-value} > 0.1$	elevata mancanza di significatività statistica

Tabella 8 Classificazione Filtri

Infine, il protocollo di analisi prevede, una volta effettuata una prima regressione e avendo quindi individuato i parametri con miglior p-value, di utilizzare questi come uniche variabili indipendenti per studiare ancor più in dettaglio l'intensità della relazione con la variabile dipendente ρ . Si andranno quindi a ridurre i parametri indipendenti in base all'analisi preliminare.

3.2 Risultati

3.2.1 Analisi Scostamenti Percentuali

Vengono di seguito riportati i boxplot delle medie degli scostamenti percentuali (Figura 3) ed i boxplot delle medie delle concentrazioni. (Figura 4)

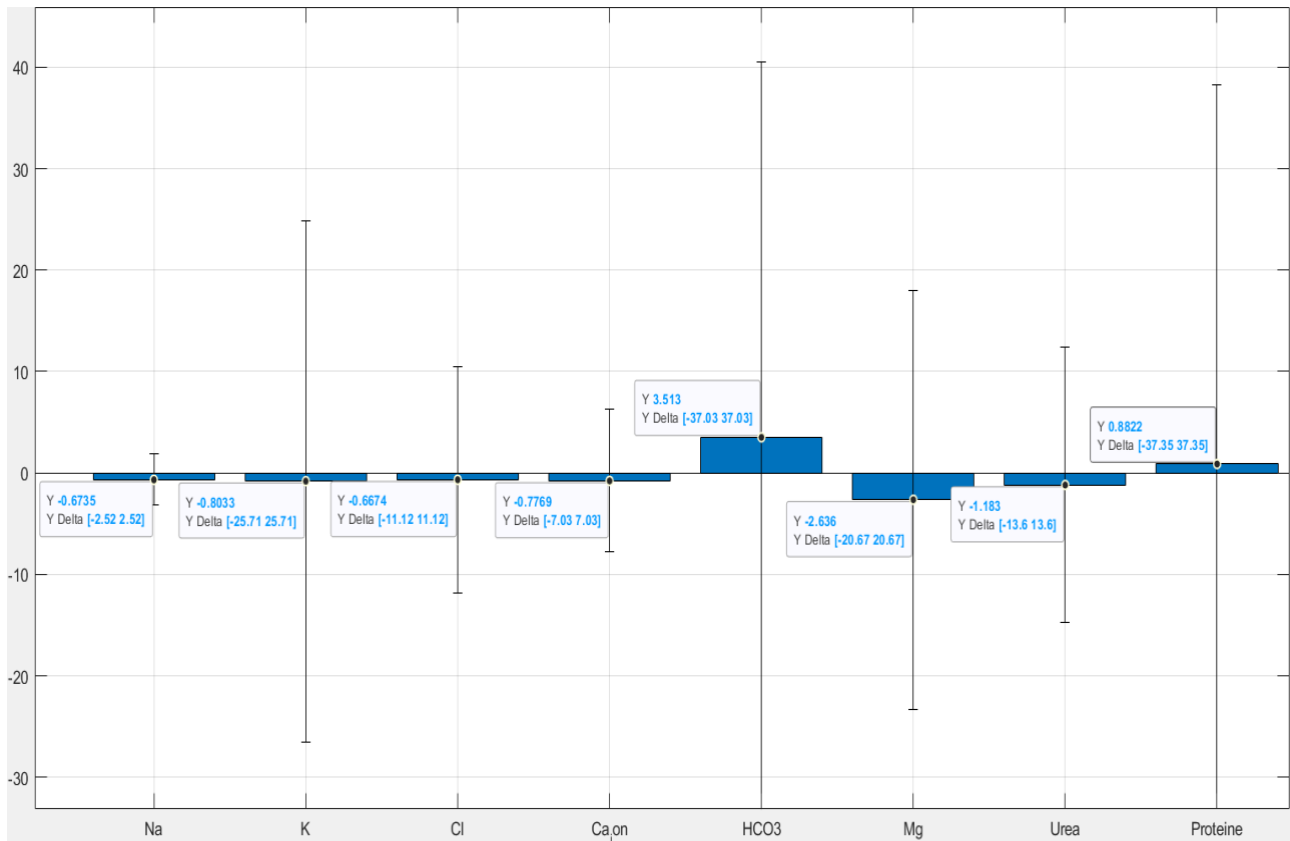


Figura 8 Medie Scostamenti Totale Soluti

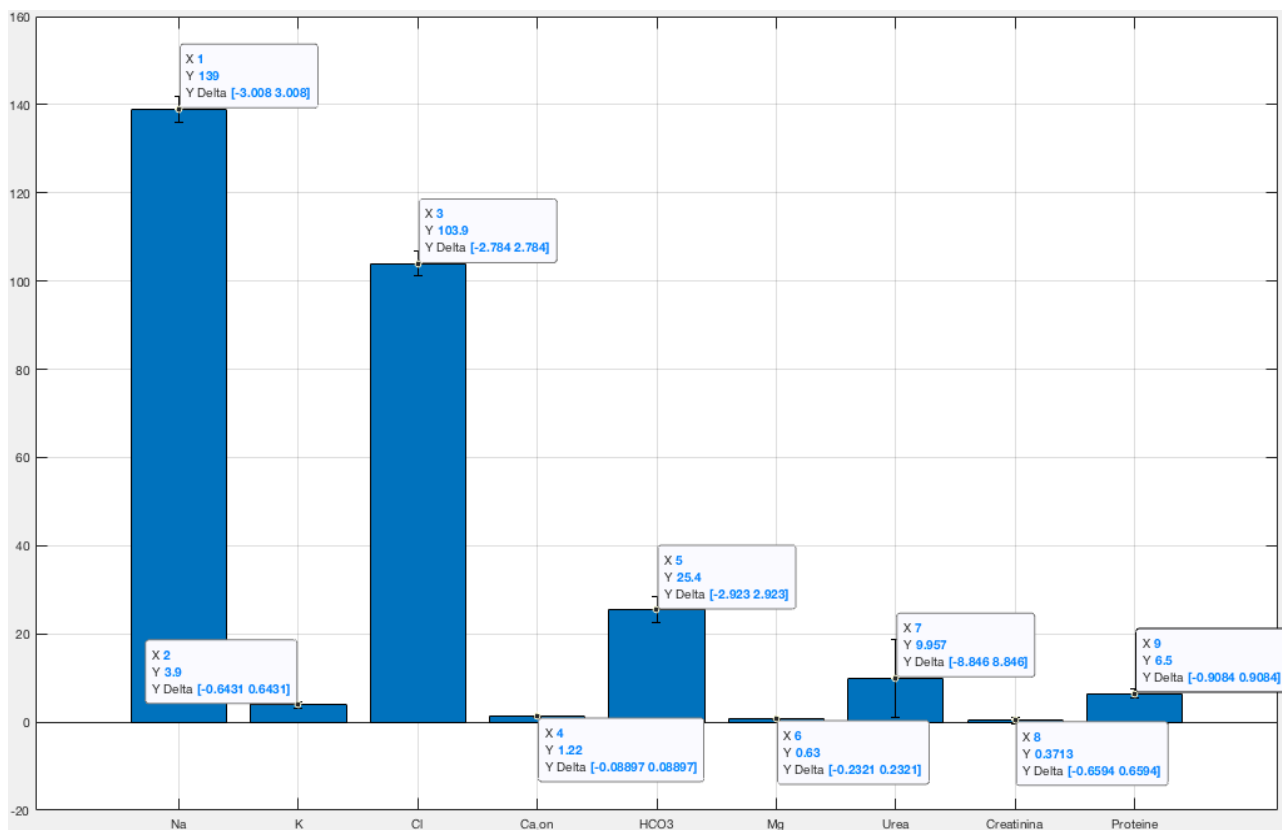


Figura 9 Medie concentrazioni Soluti

Come si nota in Figura 8 tutti i soluti, esclusa la Creatinina, presentano una media dello scostamento percentuale molto bassa, mai superiore al 3,6% ed addirittura inferiore all'1% in Na, K, Cl, Ca_ion e Proteine. Per queste ultime bisogna ricordare la diversa disponibilità di dati di cui è stato detto nel Paragrafo 2.1.1. Per quanto riguarda la Creatinina questo è l'unico soluto con media dello scostamento percentuale molto elevata (119.1%), il che rende i dati poco indicativi, per questo motivo è stato deciso di non inserire questo dato nel grafico. Quest'osservazione rende anche evidente che la modellizzazione degli scambi di questo soluto richieda ulteriore ottimizzazione, anche alla luce di nuovi studi di letteratura.

Lo scostamento in concentrazione è rappresentato nella successiva tabella [Tabella 9]:

Solute	Media Concentrazione [mmol/L]	Media Scostamento [%]	Media Scostamento [mmol/L]	Scostamento all'interno del range di ammissibilità del 20%?
Na	139	0.6735	0.94	SI
K	3.9	0.8033	0.03	SI
Cl	103.9	0.6674	0.69	SI

Ca_ion	1.22	0.7769	9.47×10^{-3}	SI
HCO3	25.4	3.513	0.89	SI
Mg	0.63	2.636	0.016	SI
Urea	9.9	1.183	0.12	SI
Creatinina	0.37	119.1	0.44	NO
Proteine	6.5	0.8822	0.06	SI

Tabella 9 Scostamento in Concentrazione

Come si vede vi è ovviamente conferma del trend negativo della Creatinina che ha uno scostamento di 0.47 mmol/L partendo da una media di 0.3978 mmol/L.

Analizzando invece i boxplot generati dopo la divisione tra pazienti diabetici e non, presenti in Appendice [da Figura 128 a 136], si è visto che ogni soluto, risulta avere uno scarto maggiore nei pazienti Diab [Figura 10], eccezion fatta per Creatinina, Proteine ed Urea.[Figura 11].

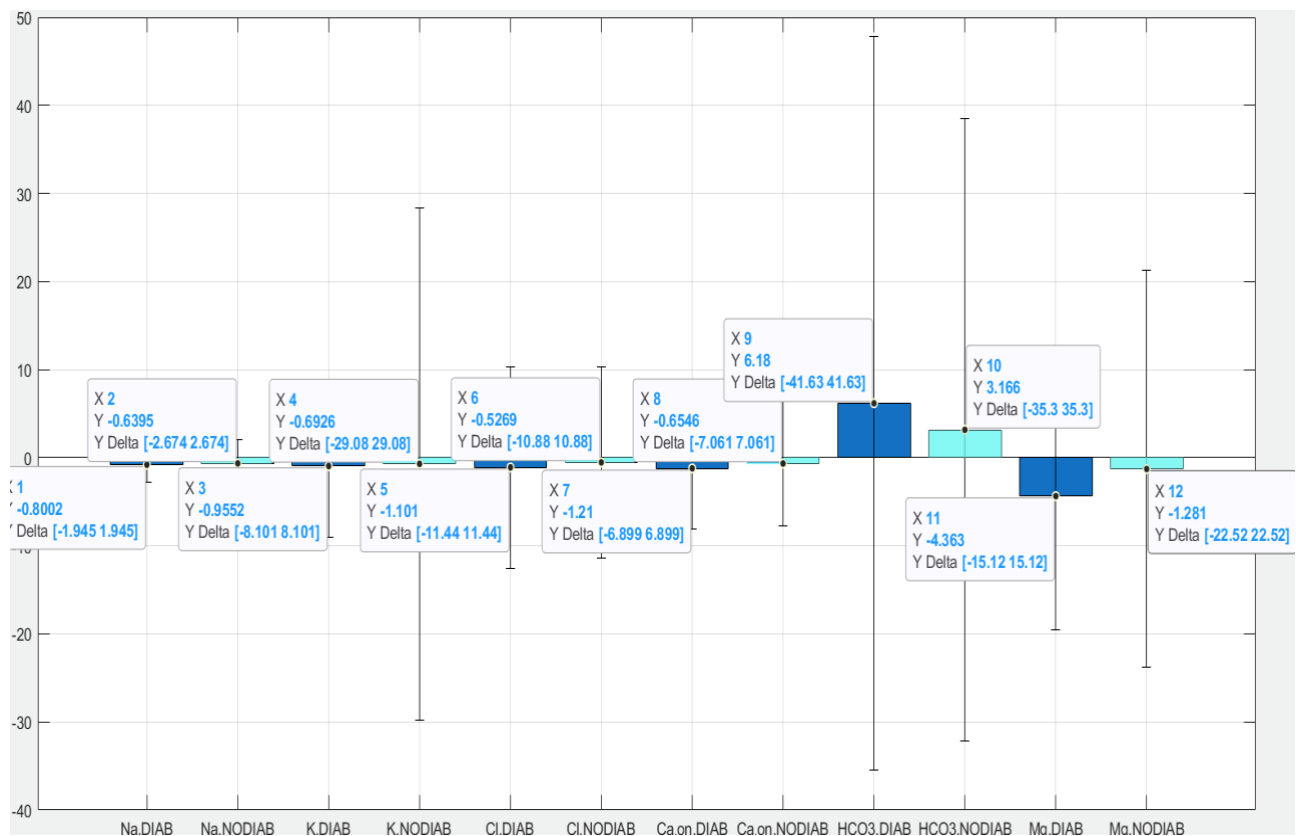


Figura 10 Scostamento in Diab maggiore che in NoDiab per Na,K,Cl,Ca_ion,HCO3 e Mg.

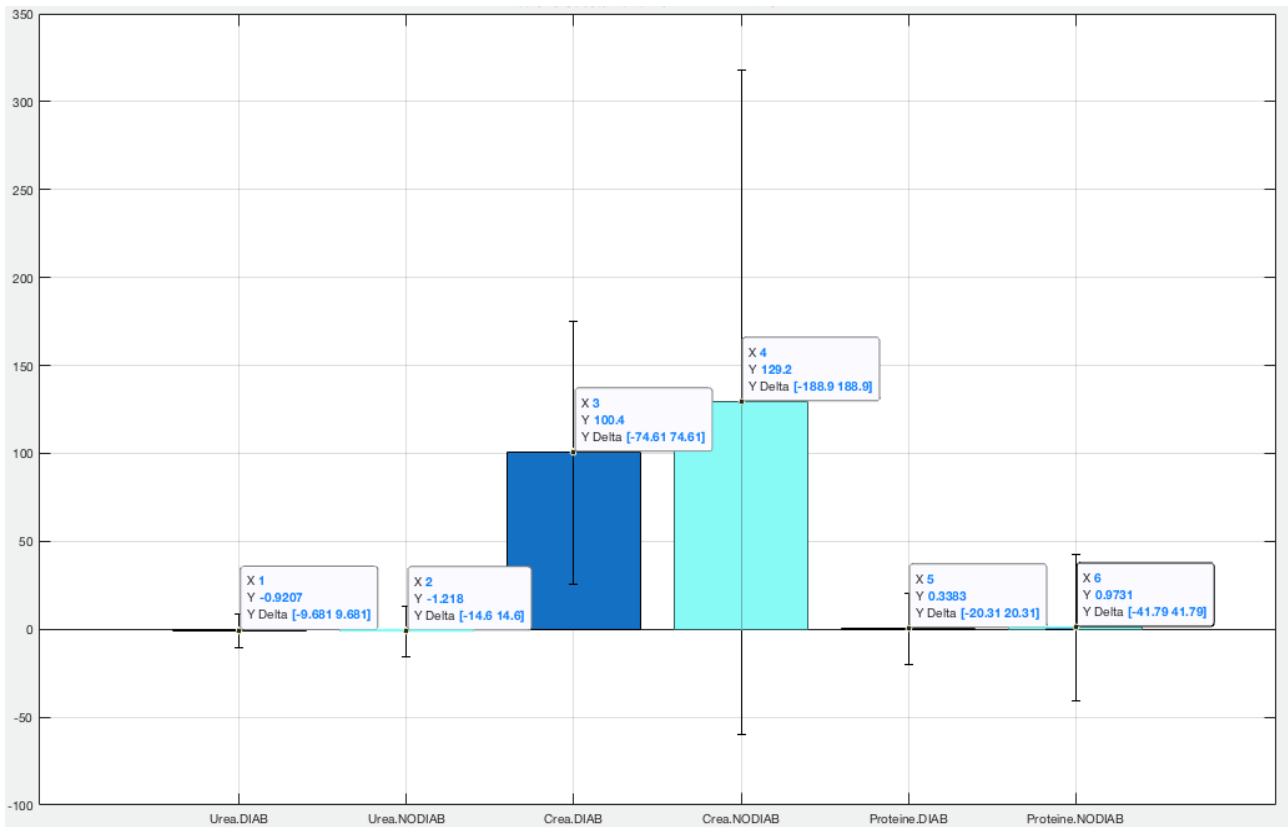


Figura 11 Scostamento in NoDiab maggiore che in Diab per Urea, Creatinina e Proteine

Infine, la differenziazione tra pazienti insulino-dipendenti e insulino-indipendenti ha evidenziato come la media degli scostamenti percentuali dei singoli soluti sia maggiore per i pazienti insulino-indipendenti in tutti i casi [Figura 12 e 13] esclusi quelli della Creatinina e delle Proteine [Figura 14].

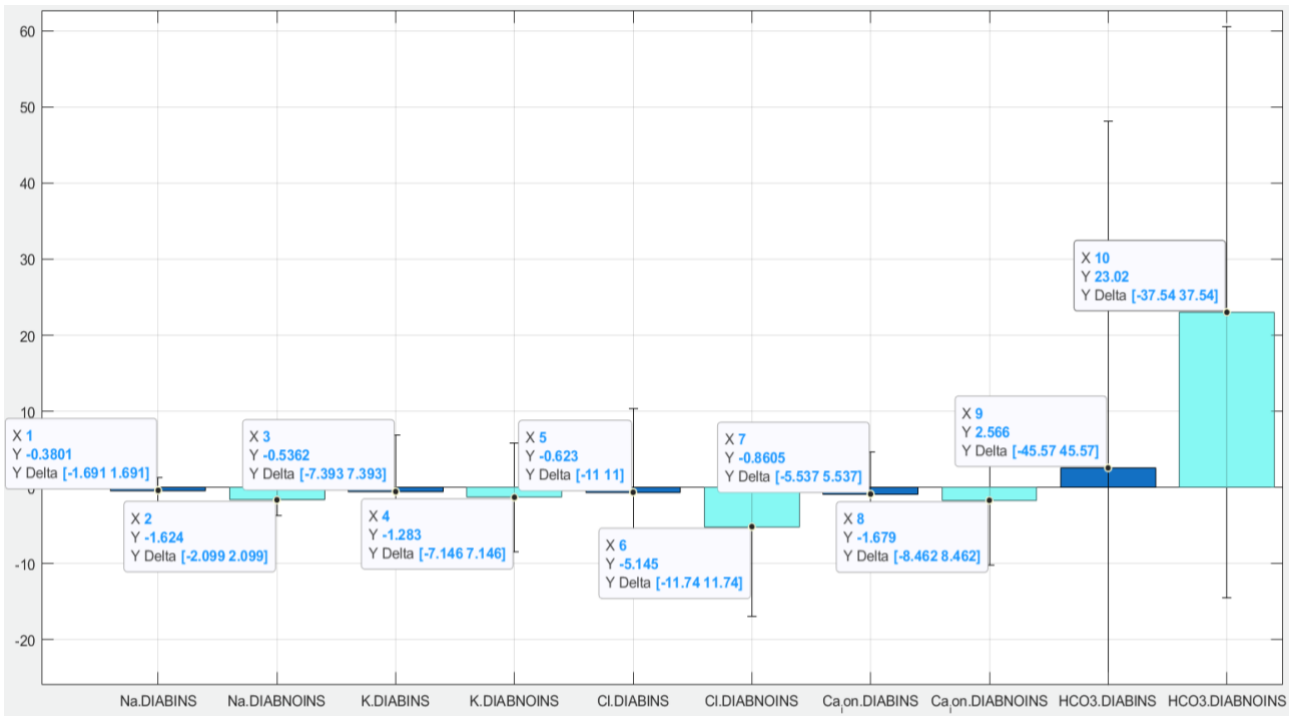


Figura 12 Media Scostamento NIDDM maggiore che nei pazienti IDDM per Na,K,Cl, Ca_ion, HCO3.

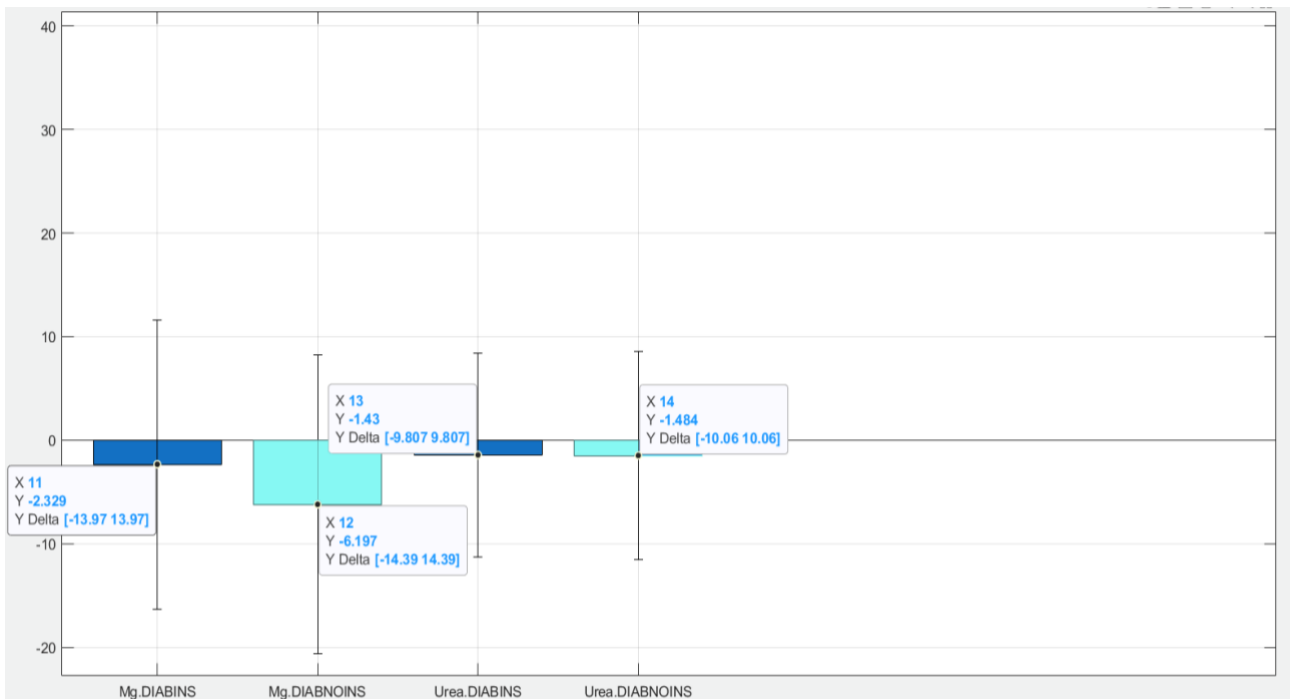


Figura 13 media Scostamento NIDDM maggiore rispetto ai pazienti IDDM per Mg e Urea.

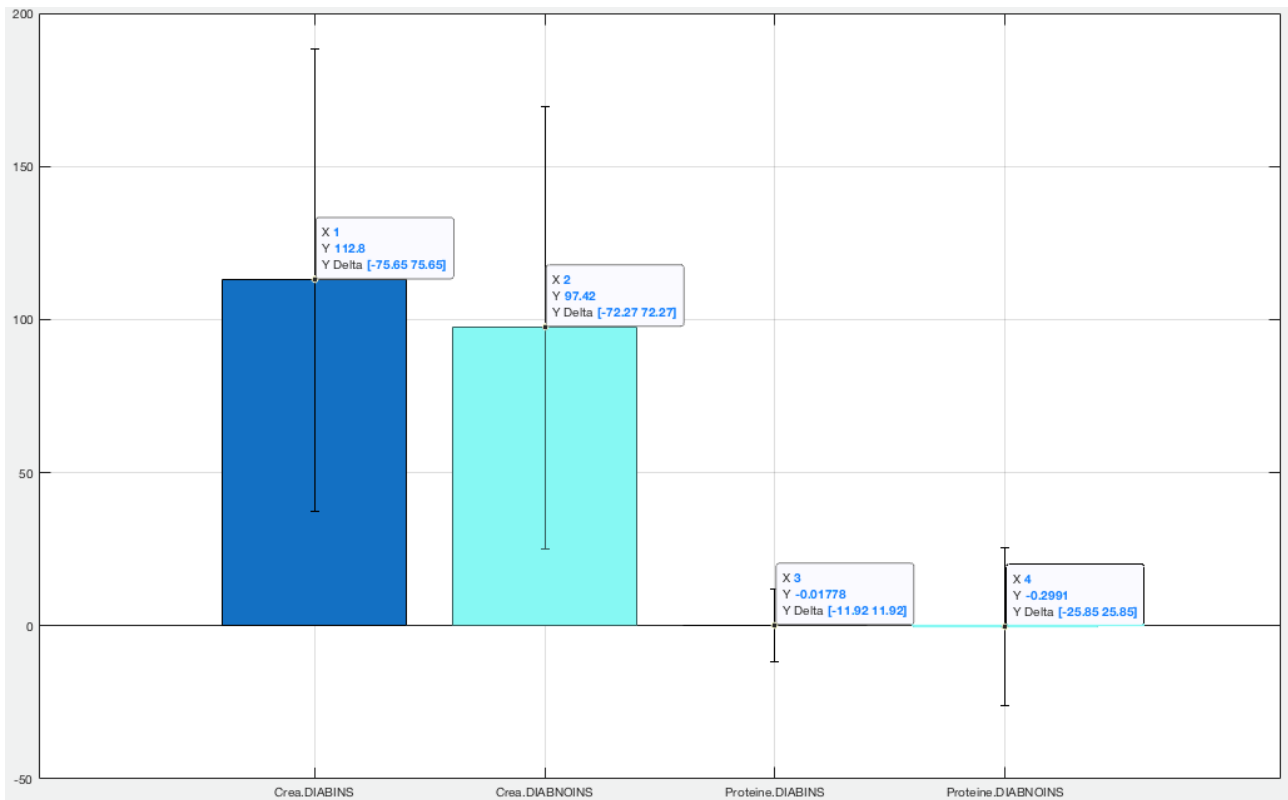


Figura 14 Media Scostamento IDDM maggiore che per NIDDM in Creatinina e Proteine

3.2.2 Analisi Statistica dei dati

Analisi statistica parametro ρ

Dall'analisi statistica svolta sono emersi i seguenti risultati:

Il valore medio del parametro ρ risulta essere più elevato nei pazienti del centro ospedaliero di Como, mentre quello più basso risulta essere quello registrato nei pazienti di Varese, per quanto riguarda i pazienti che hanno svolto le sedute di dialisi presso i centri ospedalieri di Lecco e Lugano, possiamo notare che il valore medio del parametro ρ assumono un valore paragonabile.

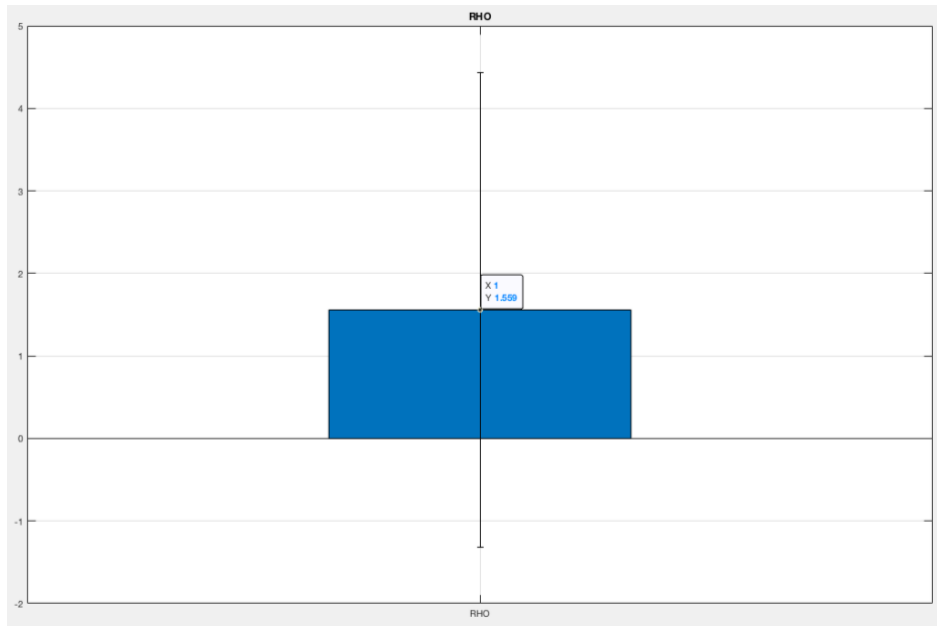


Figura 15 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Varese

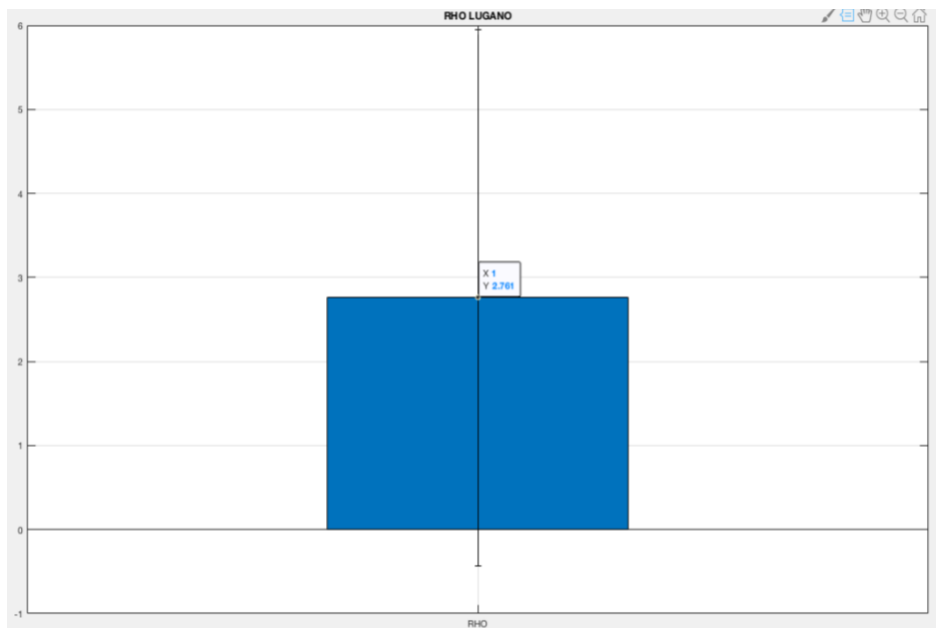


Figura 16 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

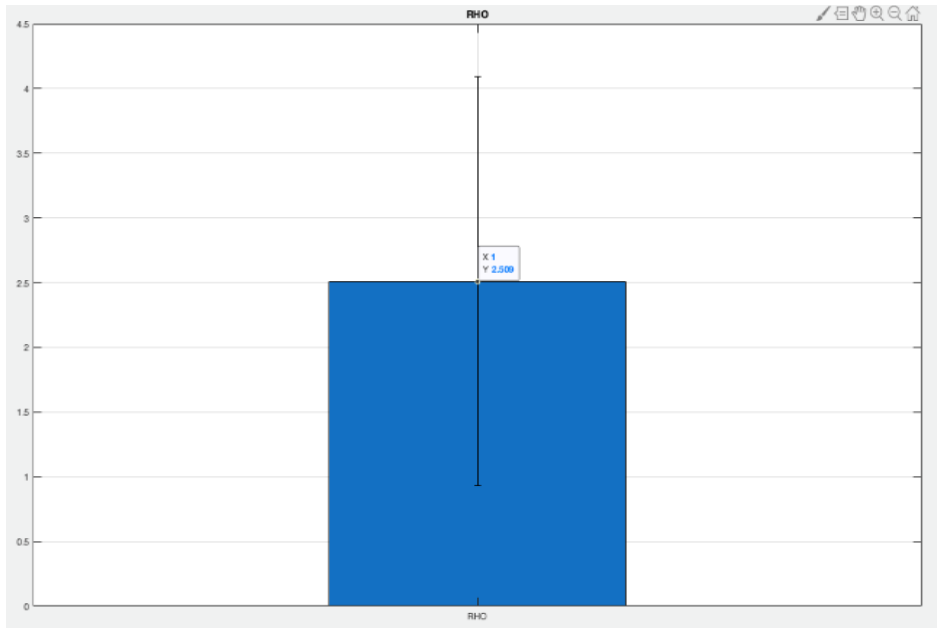


Figura 17 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

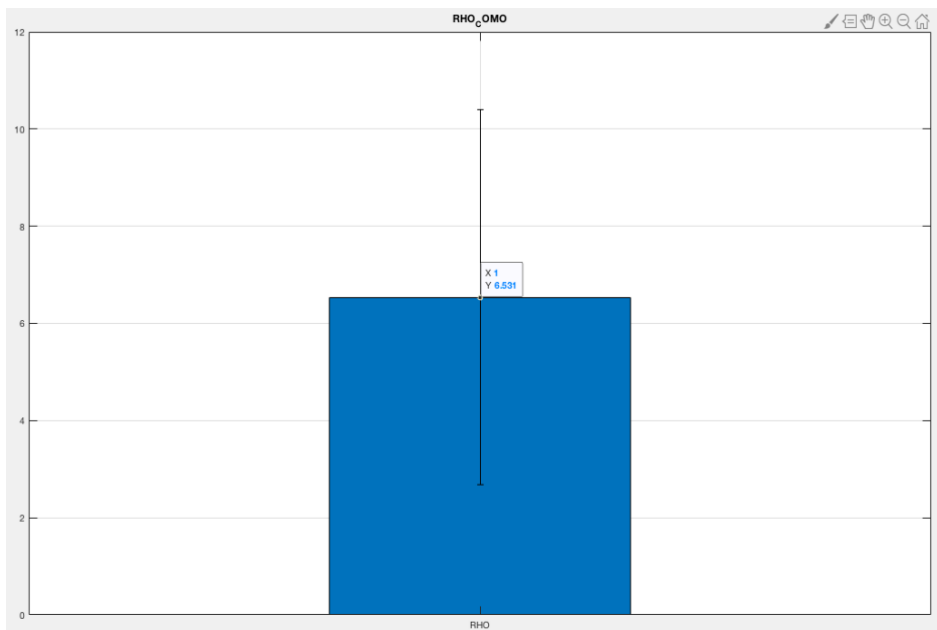


Figura 18 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Como

Per quanto riguarda questo parametro, possiamo notare che i dati rilevati dai vari centri risultano essere un po' discordanti: se, per i pazienti che hanno svolto le sedute nel centro di Lugano, possiamo notare un aumento del valore di ρ per i pazienti diabetici sia IDDM che NIDDM rispetto ai pazienti non diabetici, ciò non si manifesta per i pazienti degli altri centri, fatta esclusione per i pazienti diabetici insulino-indipendenti (soggetti a NIDDM) analizzati presso il centro ospedaliero di Como.

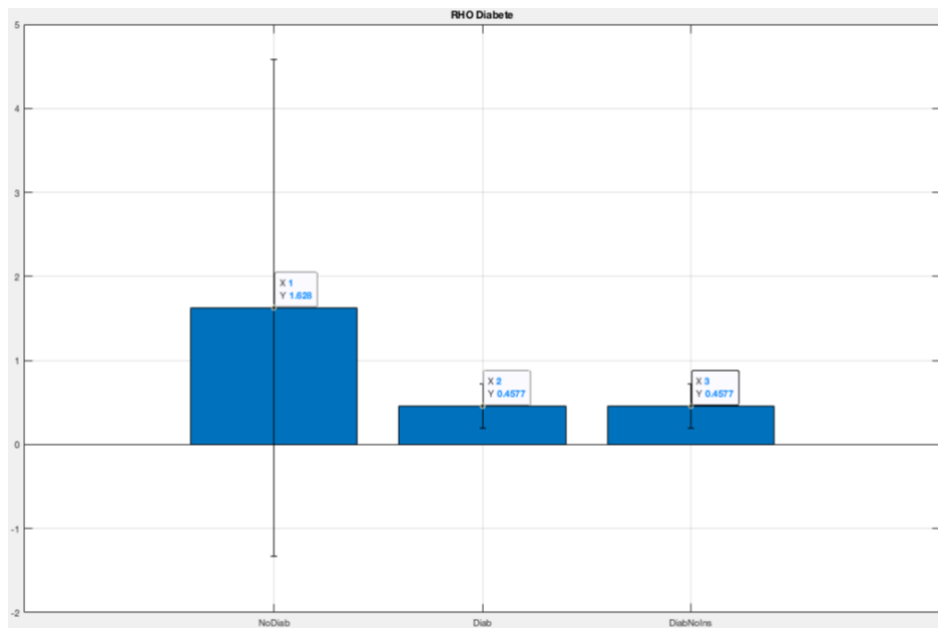


Figura 19 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

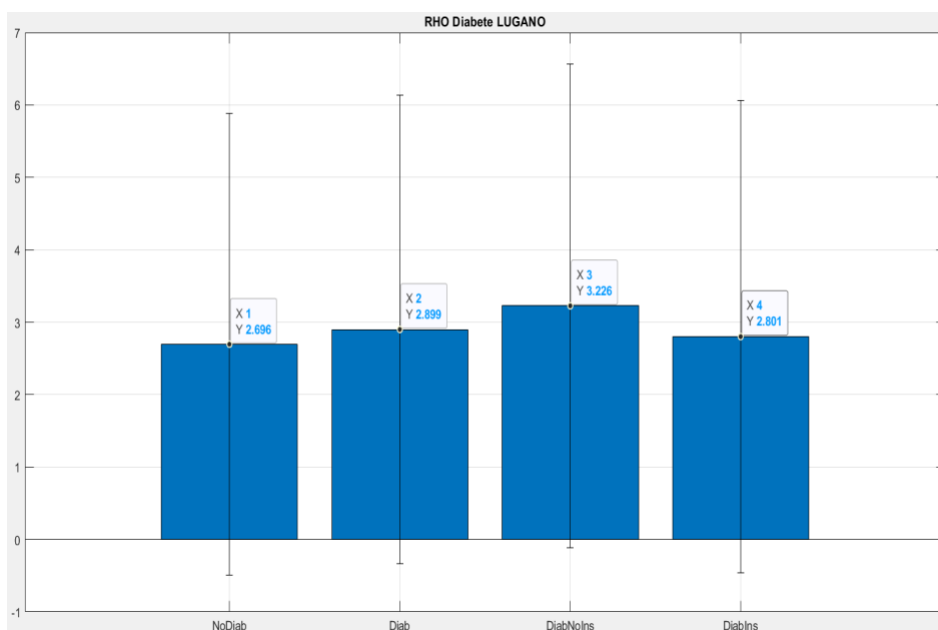


Figura 20 Valori di k per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

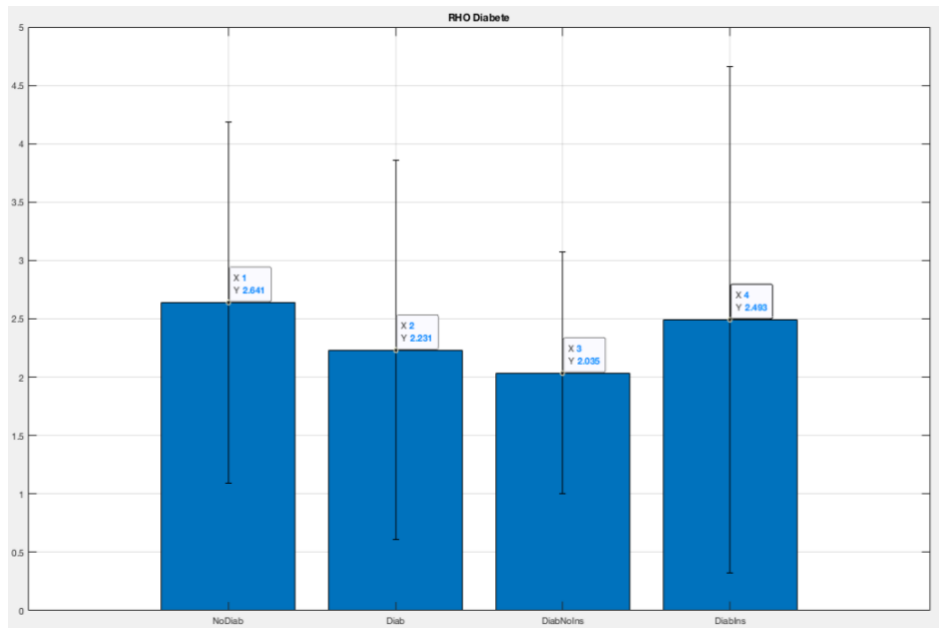


Figura 21 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

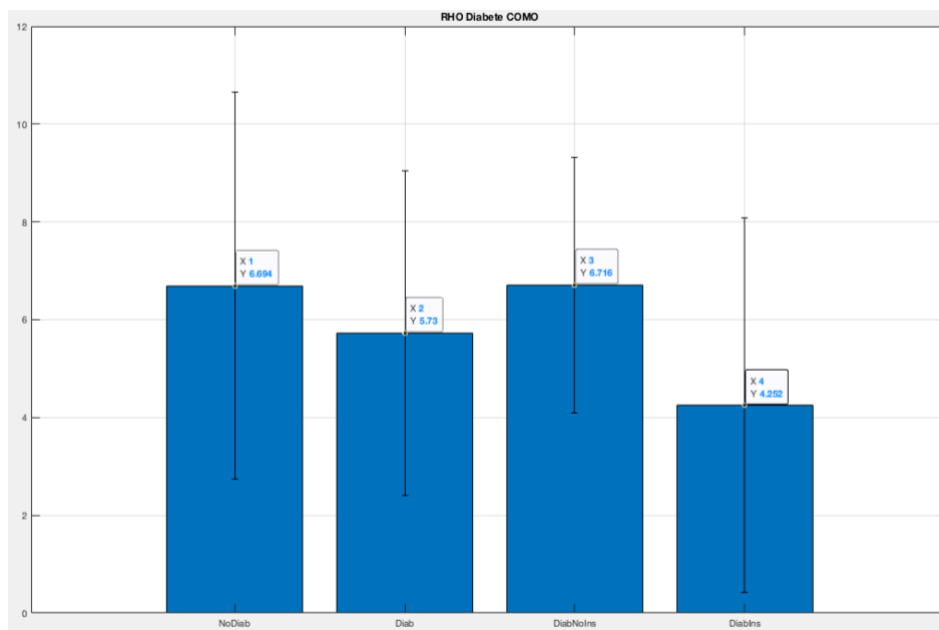


Figura 22 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

RHO_Diabete =

7x5 [table](#)

RHO	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	2.6411	2.2309	2.0355	2.4934
'min'	4.8932e-06	2.5285e-05	0.00050516	2.5285e-05
'max'	6.8097	7.865	3.9074	7.865
'dev st'	1.5456	1.6239	1.0336	2.171
'numerosità '	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.20959	0.20959	0.20857	0.20857

Tabella 10 Valori p Varese

RHO_Diabete_LUGANO =

7x5 [table](#)

RHO	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	2.6956	2.8994	3.2263	2.8013
'min'	0.000351	0.21394	0.60813	0.21394
'max'	9.9957	9.997	9.8794	9.997
'dev st'	3.1872	3.2374	3.3437	3.2567
'numerosità '	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.62421	0.62421	0.73473	0.73473

Tabella 11 Valori p Lugano

RHO_Diabete =

7x5 [table](#)

RHO	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	2.6411	2.2309	2.0355	2.4934
'min'	4.8932e-06	2.5285e-05	0.00050516	2.5285e-05
'max'	6.8097	7.865	3.9074	7.865
'dev st'	1.5456	1.6239	1.0336	2.171
'numerosità '	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.20959	0.20959	0.20857	0.20857

Tabella 12 valori p Lecco

RHO_Diabete_COMO =

7x5 [table](#)

RHO	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	6.6943	5.7302	6.716	4.2517
'min'	0.10023	2.1424e-05	1.3622	2.1424e-05
'max'	10	9.9944	9.3014	9.9944
'dev st'	3.9525	3.3151	2.6129	3.8259
'numerosità '	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.66792	0.66792	0.067332	0.067332

Tabella 13 Valori p Como

Analisi statistica parametro κ

Relativamente al confronto tra i valori medi del parametro k , si può notare come i valori più alti sono relativi alle concentrazioni, in ordine decrescente, di Bicarbonato, Cloro e Sodio (HCO_3 , Cl, Na), mentre i più bassi sono quelli relativi alle concentrazioni, in ordine decrescente, di Calcio e Potassio (Ca, K), una particolare menzione merita il valore di k per la concentrazione di Magnesio (Mg) in quanto risulta essere particolarmente bassa per i pazienti di Lecco, mentre assume un valore spiccatamente più elevato per i pazienti analizzati a Varese.

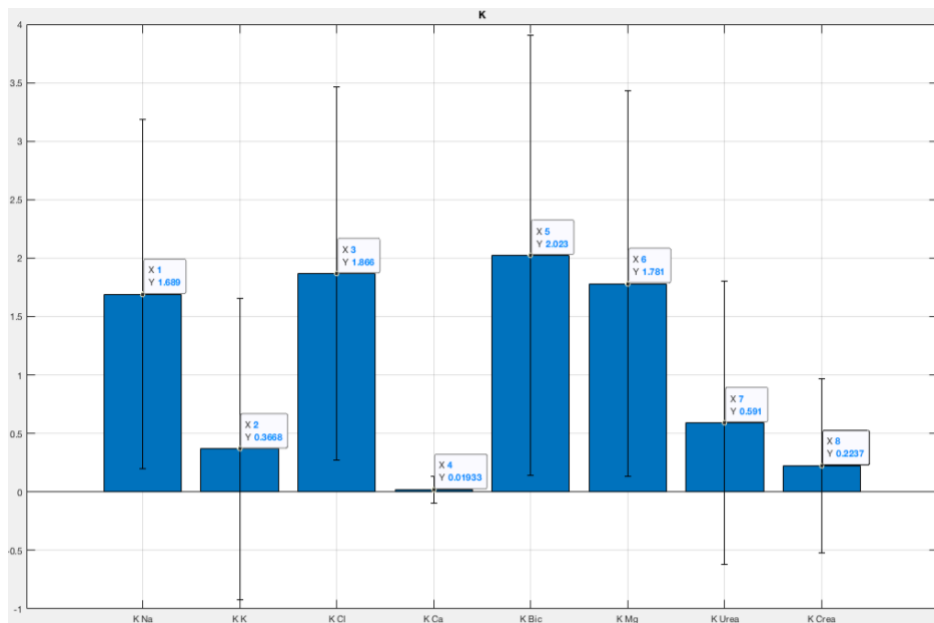


Figura 23 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Varese

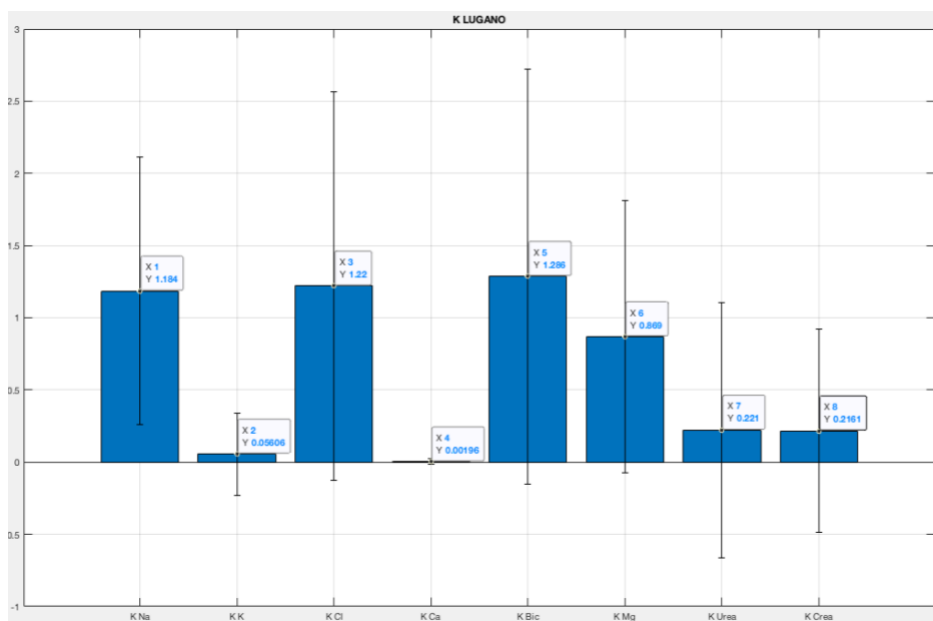


Figura 24 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

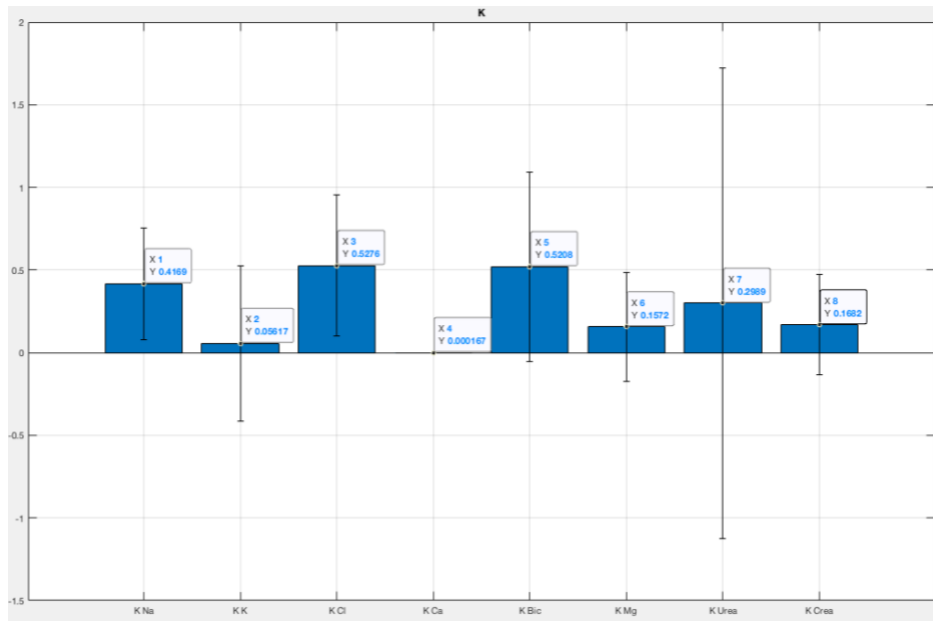


Figura 25 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

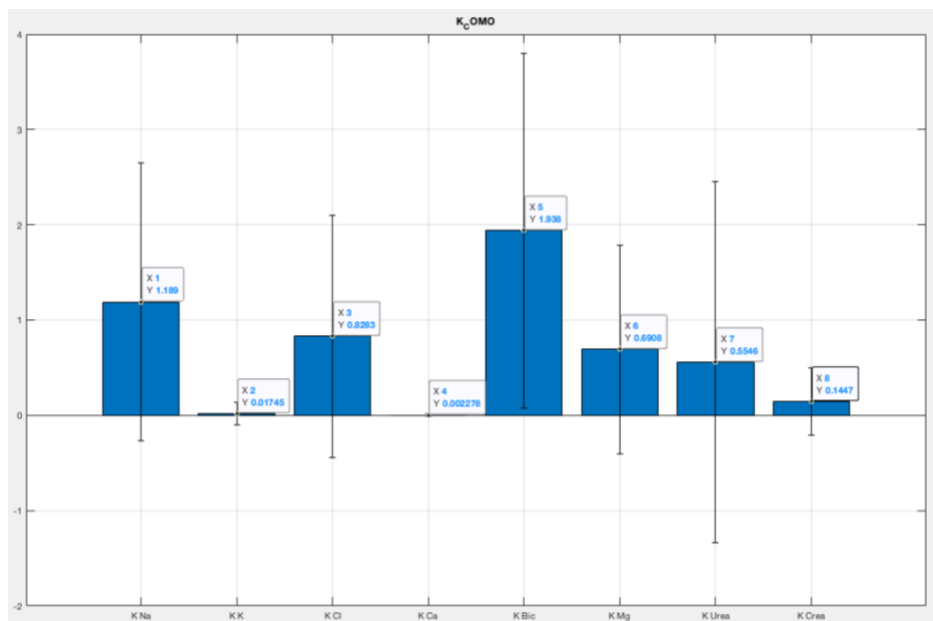


Figura 26 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Como

Da quanto evidenziato in merito al parametro k per la concentrazione del Sodio, si può notare come per tutti i centri si manifesti un aumento di tale parametro per i pazienti diabetici insulino-dipendenti, fatta eccezione per i pazienti di Varese tra i quali non è presente alcun paziente affetto da questa patologia, inoltre si può registrare come per i pazienti di Varese la differenza tra pazienti diabetici e non diabetici sia sostanziale e vede un maggior valore per i non diabetici, mentre per i pazienti di Como e Lecco la distribuzione dei valori tra i vari pazienti segue lo stesso

andamento, seppur i valori per i pazienti di Lecco assumano un valore di circa un terzo di quelli di Como, in ultima analisi si può notare come per i pazienti del centro di Lugano ci sia un leggero aumento del parametro k per il sodio in tutte le tipologie di pazienti diabetici.

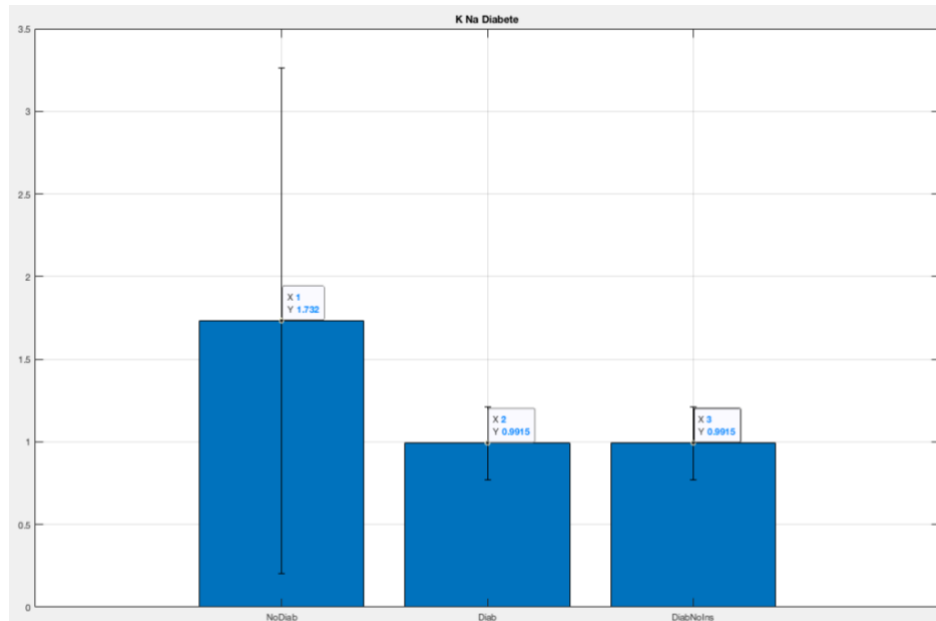


Figura 27 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

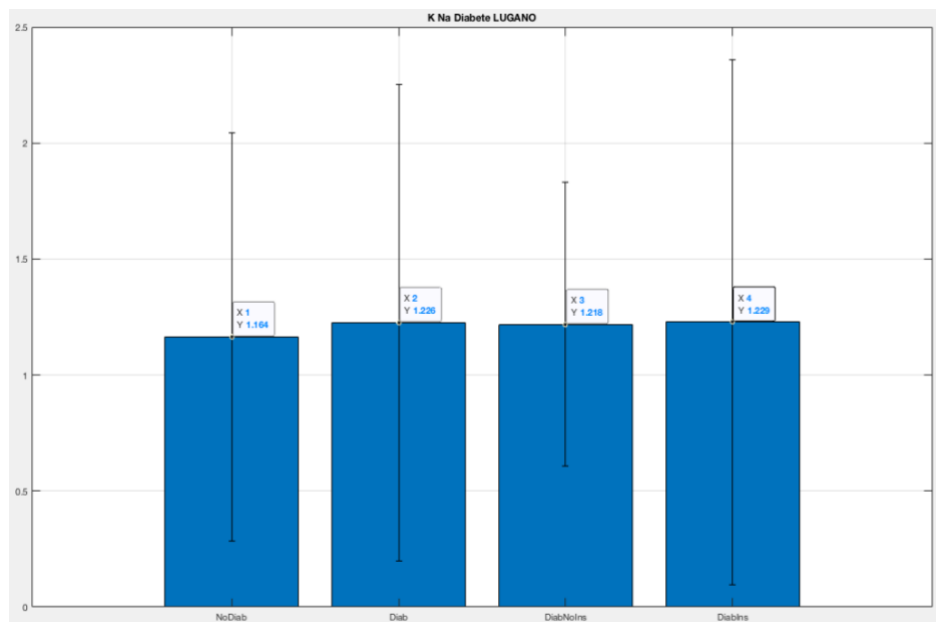


Figura 28 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

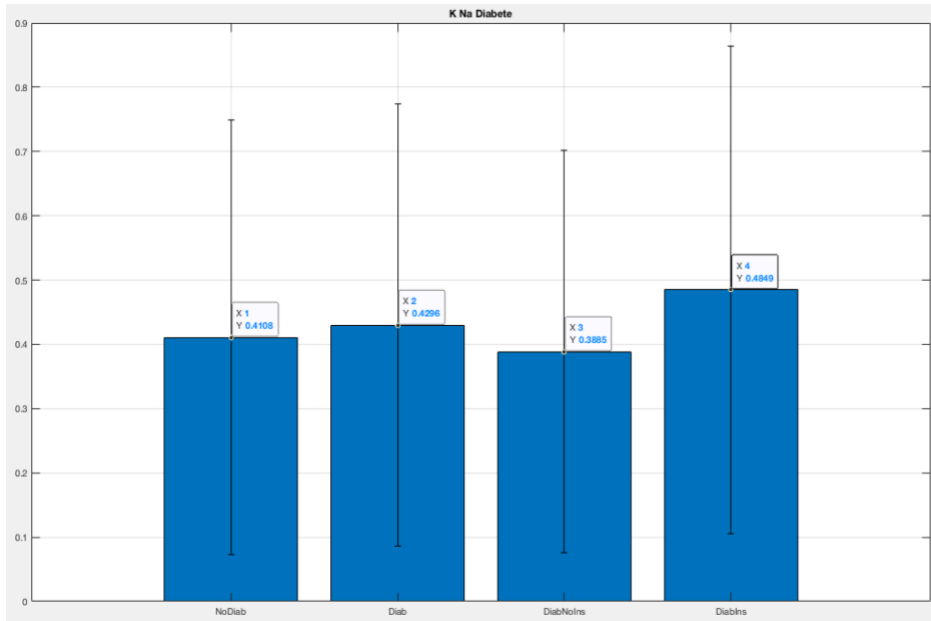


Figura 29 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

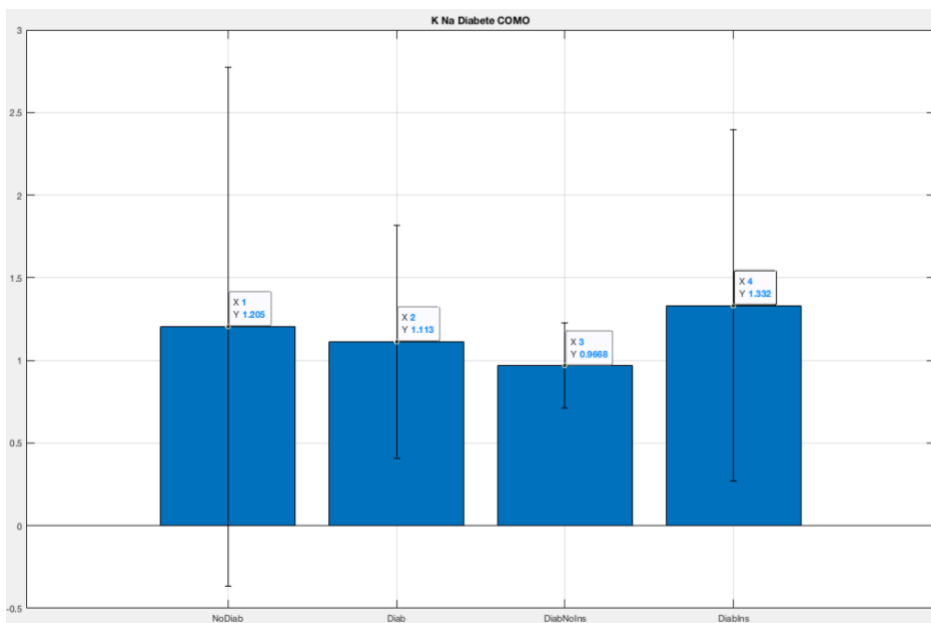


Figura 30 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Na_Diabete =

7×4 [table](#)

<u>K_Na</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	1.7323	0.99147	0.99147
'min'	3.9205e-09	0.60362	0.60362
'max'	8.5567	1.2117	1.2117
'dev st'	1.5288	0.22176	0.22176
'numerosit�'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.10224	0.10224	0.24048

Tabella 14 Valori k_Na Varese

K_Na_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

<u>K_Na</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	1.1641	1.2262	1.2181	1.2286
'min'	1.4574e-08	0.31991	0.71324	0.31991
'max'	5.452	5.7407	2.7602	5.7407
'dev st'	0.88018	1.028	0.61225	1.132
'numerosit�'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.77391	0.77391	0.97912	0.97912

Tabella 15 Valori k_Na Lugano

K_Na_Diabete =

7×5 [table](#)

<u>K_Na</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.41082	0.42961	0.38846	0.48487
'min'	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025
'max'	1.5886	1.1835	0.99217	1.1835
'dev st'	0.33787	0.34382	0.31285	0.37909
'numerosit�'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.78807	0.78807	0.21111	0.21111

Tabella 16 valori k_Na Lecco

K_Na_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

<u>K_Na</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	1.2046	1.1128	0.96678	1.3317
'min'	1.3845e-08	0.42283	0.42283	0.51577
'max'	8.8277	3.781	1.3755	3.781
'dev st'	1.5674	0.70325	0.25753	1.0615
'numerosit�'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.75064	0.75064	0.21037	0.21037

Tabella 17 valori k_Na Como

Analizzando la situazione nei vari centri per i valori del parametro k per la concentrazione di Potassio si evince come nei centri di Como e Varese il valore di esso sia ben più alto nei pazienti non diabetici rispetto ai diabetici, cosa che non avviene invece per i pazienti analizzati nei centri di Lecco e Lugano, nei quali spicca un maggiore valore di k per i pazienti diabetici IDDM e in quelli NIDDM rispettivamente. I valori tra i vari centri, comunque, risultano essere molto bassi e paragonabili.

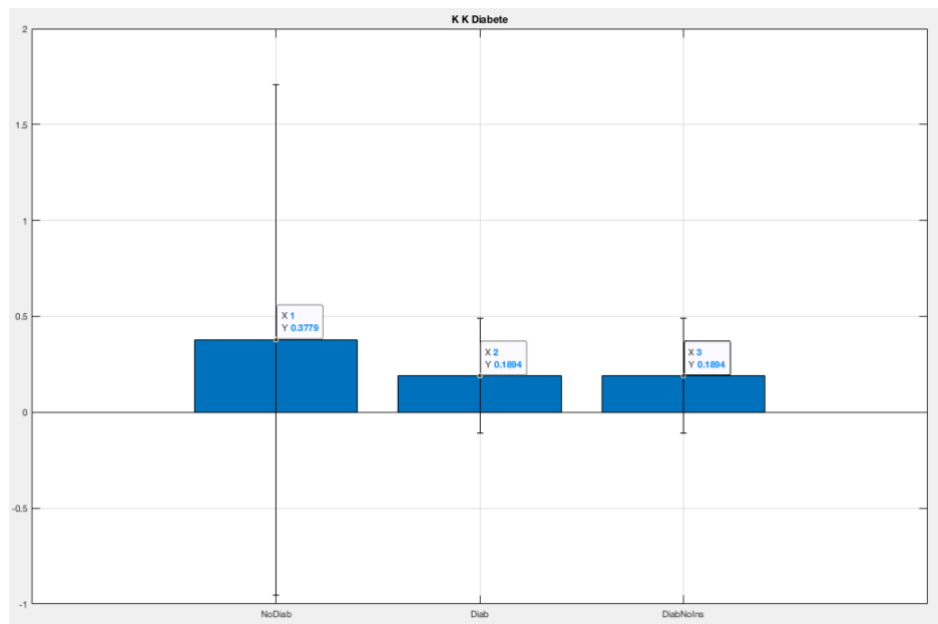


Figura 31 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

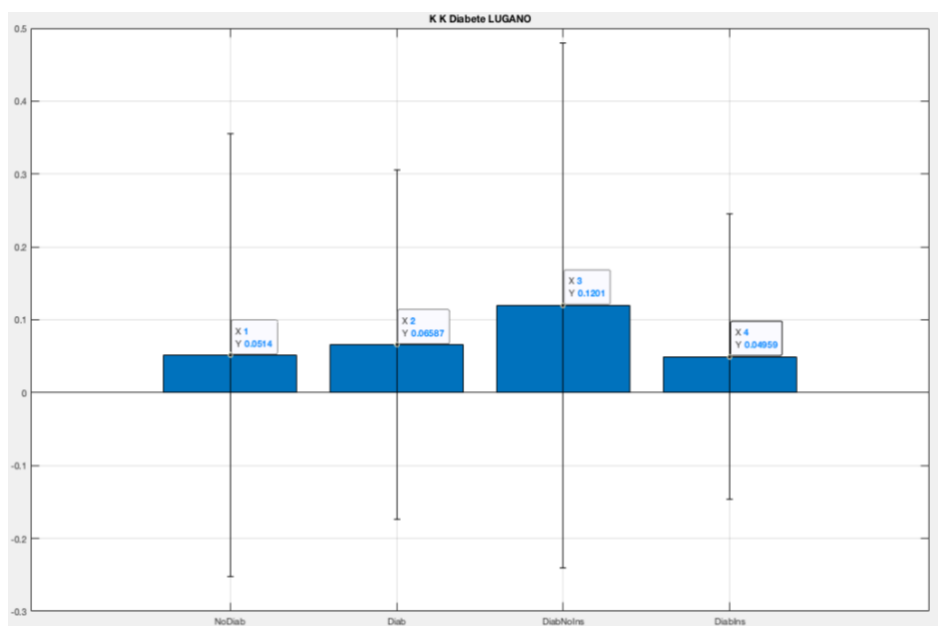


Figura 32 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

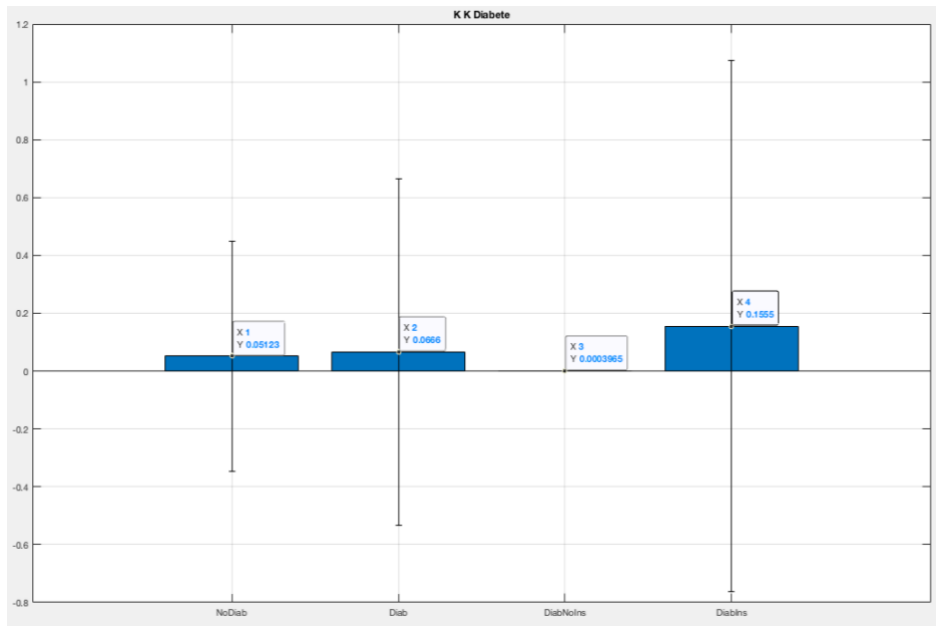


Figura 33 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

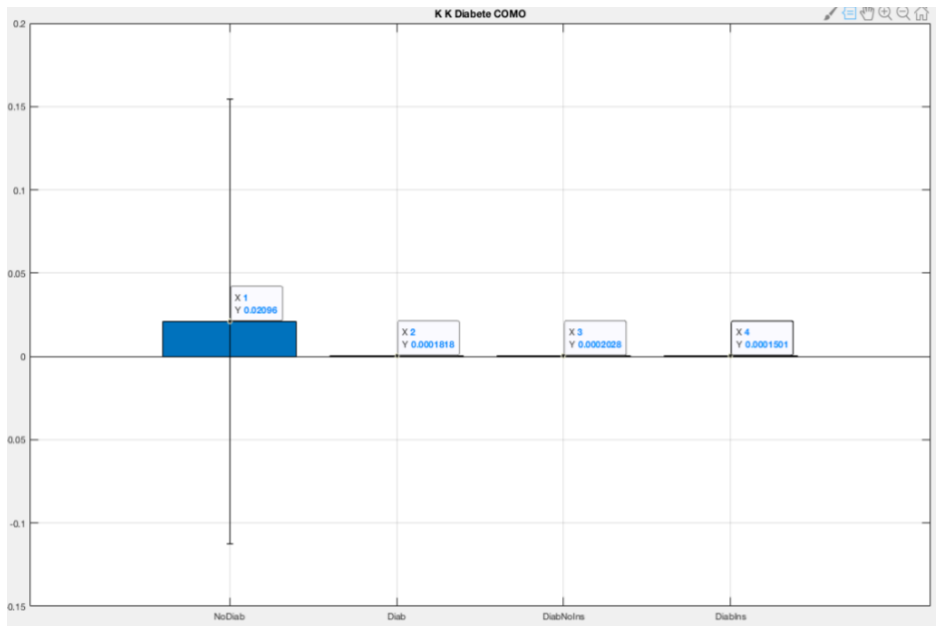


Figura 34 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_K_Diabete =

7×4 [table](#)

K_K	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	0.37787	0.18943	0.18943
'min'	9.9324e-05	0.00016428	0.00016428
'max'	9.2696	0.66405	0.66405
'dev st'	1.329	0.29941	0.29941
'numerosità'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.15266	0.15266	0.73065

Tabella 18 valori k_K Varese

K_K_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

K_K	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.051398	0.065865	0.12012	0.04959
'min'	6.5357e-05	0.00010483	0.00010483	0.00013459
'max'	2.3039	1.0798	1.0798	0.95129
'dev st'	0.30354	0.23966	0.35989	0.19582
'numerosità'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.61034	0.61034	0.44611	0.44611

Tabella 19 valori k_K Lugano

K_K_Diabete =

7×5 [table](#)

K_K	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.051234	0.066598	0.00039651	0.1555
'min'	0.00011249	0.0001362	0.00016385	0.0001362
'max'	3.6301	5.4319	0.0032687	5.4319
'dev st'	0.39807	0.59981	0.00045705	0.91811
'numerosità'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.7829	0.7829	0.24924	0.24924

Tabella 20 valori k_K Lecco

K_K_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

K_K	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.020958	0.00018175	0.00020284	0.00015012
'min'	1.7142e-05	4.4406e-05	4.4406e-05	5.9833e-05
'max'	0.96278	0.00058949	0.00058949	0.000167
'dev st'	0.13324	0.00012393	0.00015611	3.4528e-05
'numerosità'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.79861	0.79861	0.30736	0.30736

Tabella 21 valori k_K Como

Relativamente al confronto tra i valori del parametro K per la concentrazione di Cloro, si può notare come questi risultino essere maggiori per i pazienti diabetici appartenenti ai centri di Lecco e Lugano, nonostante ci sia una sostanziale differenza tra i valori di un centro rispetto all'altro (i valori dei pazienti di Lugano risultano essere circa il doppio di quelli di Lecco). Si può notare una diversa numerosità e caratteristica del campione nei due centri. In Lecco prevalgono i pazienti NIDDM, mentre quelli IDDM in Lugano; per quanto riguarda i pazienti dei centri di Varese e Como si nota che il valore del parametro k per il Cloro assume un valore maggiore per i pazienti non diabetici, anche qui si registrano sostanziali differenze tra i valori di un centro e l'altro.

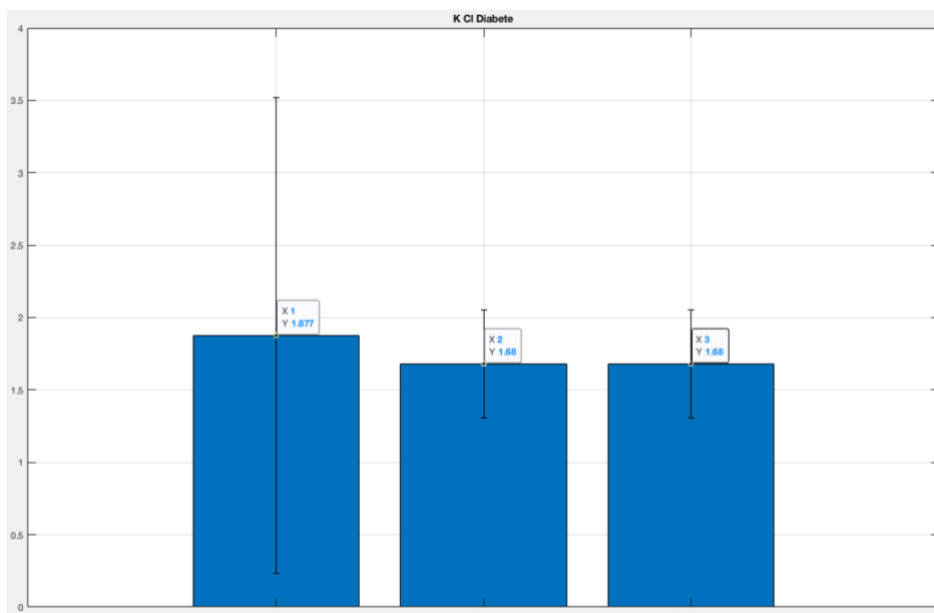


Figura 35 Valori di k_{Cl} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

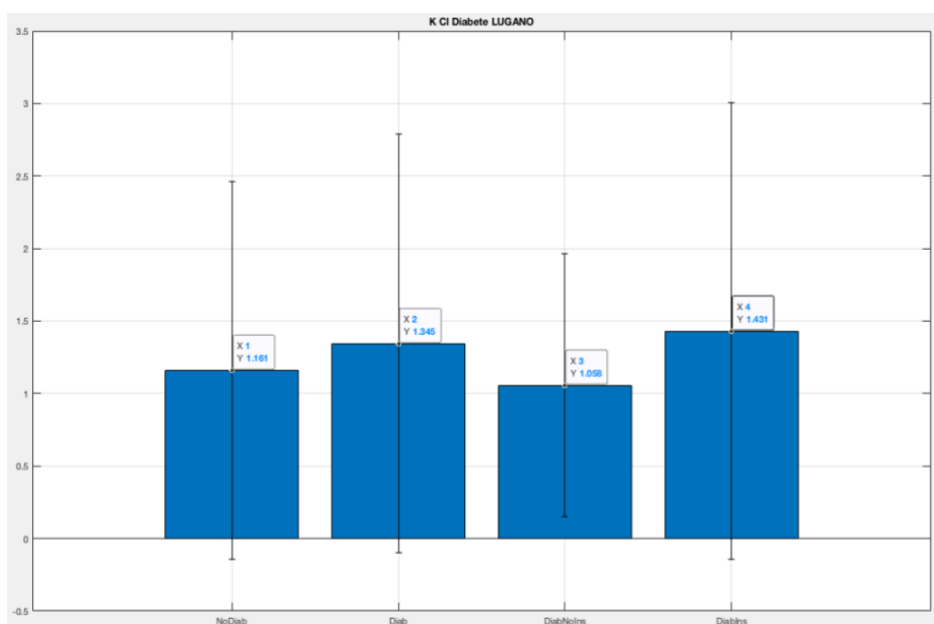


Figura 36 Valori di k_{Cl} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

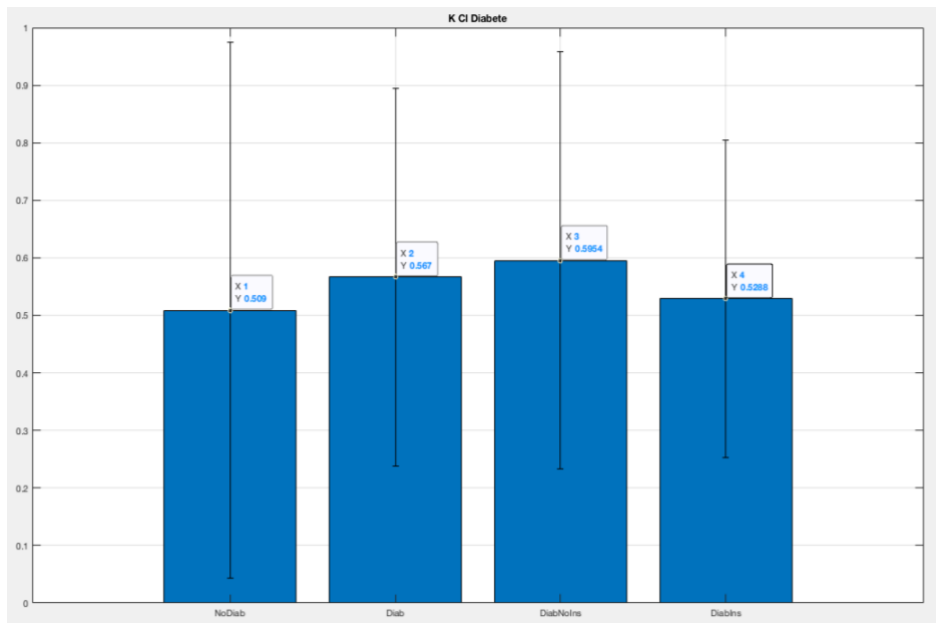


Figura 37 Valori di k_{CI} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

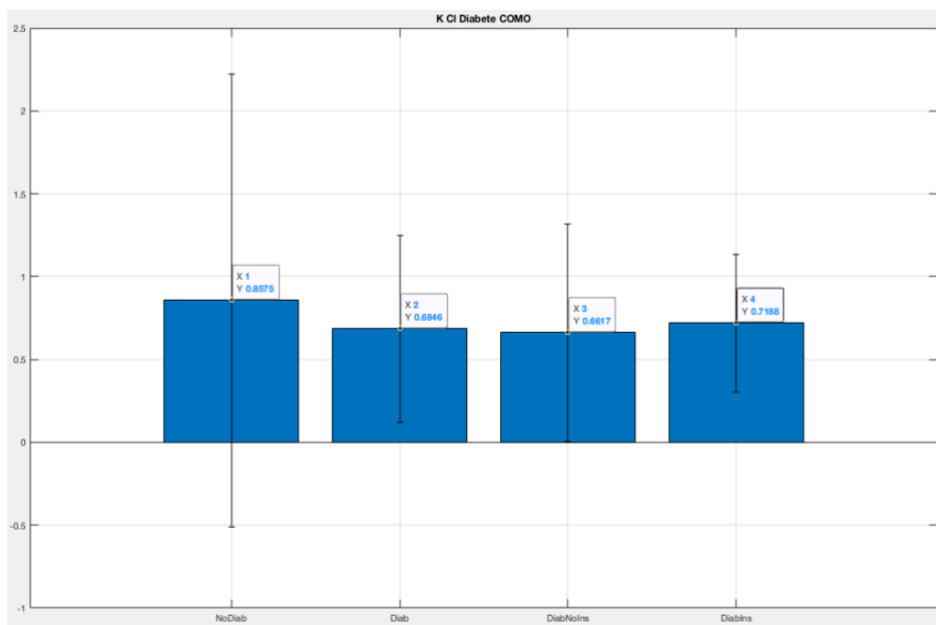


Figura 38 Valori di k_{CI} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Cl_Diabete =

7x4 [table](#)

K_Cl	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	1.8771	1.6801	1.6801
'min'	0.000167	1.0873	1.0873
'max'	7.5802	2.1482	2.1482
'dev st'	1.6415	0.37402	0.37402
'numerosit�'	96	6	6
'ipotesi H'	1	1	0
'p value'	0.003884	0.003884	0.77065

Tabella 22 valori k_Cl Varese

K_Cl_Diabete_LUGANO =

7x5 [table](#)

K_Cl	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	1.1606	1.3449	1.0578	1.4311
'min'	1.7364e-07	0.000167	0.1009	0.000167
'max'	6.1906	6.3787	3.161	6.3787
'dev st'	1.3013	1.4441	0.90943	1.572
'numerosit�'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.97103	0.97103	0.50374	0.50374

Tabella 23 valori k_Cl Lugano

K_Cl_Diabete_COMO =

7x5 [table](#)

K_Cl	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.85752	0.68455	0.66171	0.71882
'min'	3.5335e-08	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	8.1702	2.4641	2.4641	1.3594
'dev st'	1.3668	0.56181	0.65442	0.41632
'numerosit�'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.13387	0.13387	0.80933	0.80933

Tabella 24 valori k_Cl Lecco

K_Cl_Diabete =

7x5 [table](#)

K_Cl	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.50895	0.56701	0.59543	0.52884
'min'	0.000167	0.000167	0.000167	0.15557
'max'	5.1316	1.6528	1.4521	1.6528
'dev st'	0.4649	0.32818	0.36252	0.27599
'numerosit�'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.18472	0.18472	0.3667	0.3667

Tabella 25 valori k_Cl Como

Da quanto evidenziato nei grafici in merito al parametro k per il soluto del Calcio (k_{Ca}), si può notare come i pazienti non diabetici assumano valori maggiori di questo parametro rispetto alle categorie di diabetici, si registra un valore molto basso per ogni paziente di ogni centro, menzione a parte meritano i pazienti di Lecco in quanto i valori di questo parametro sono stati registrati ad un valore uguale per ogni categoria, questo probabilmente dipende dal fatto che il valore è così piccolo che le differenze in esso siano non apprezzabili.

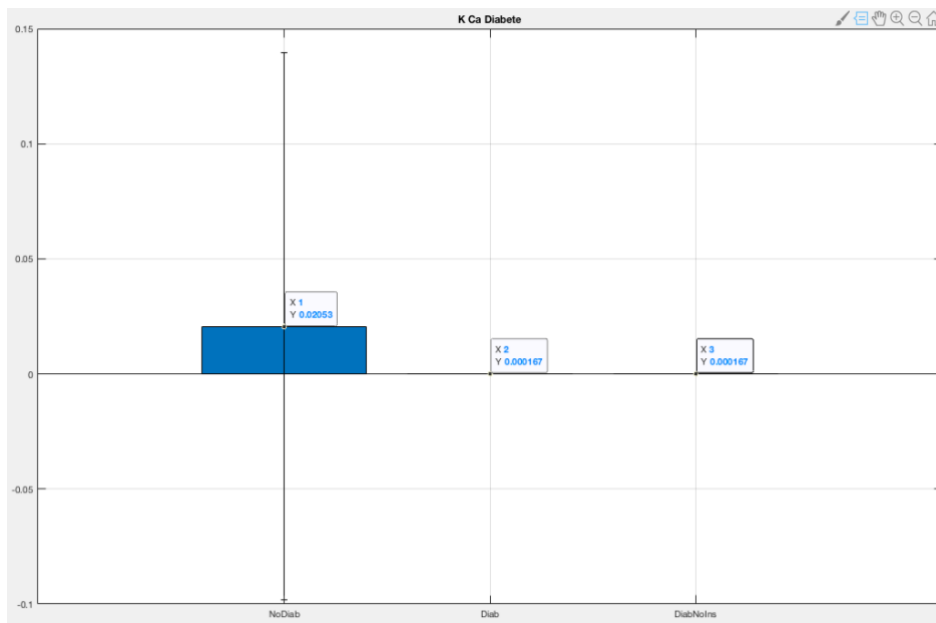


Figura 39 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

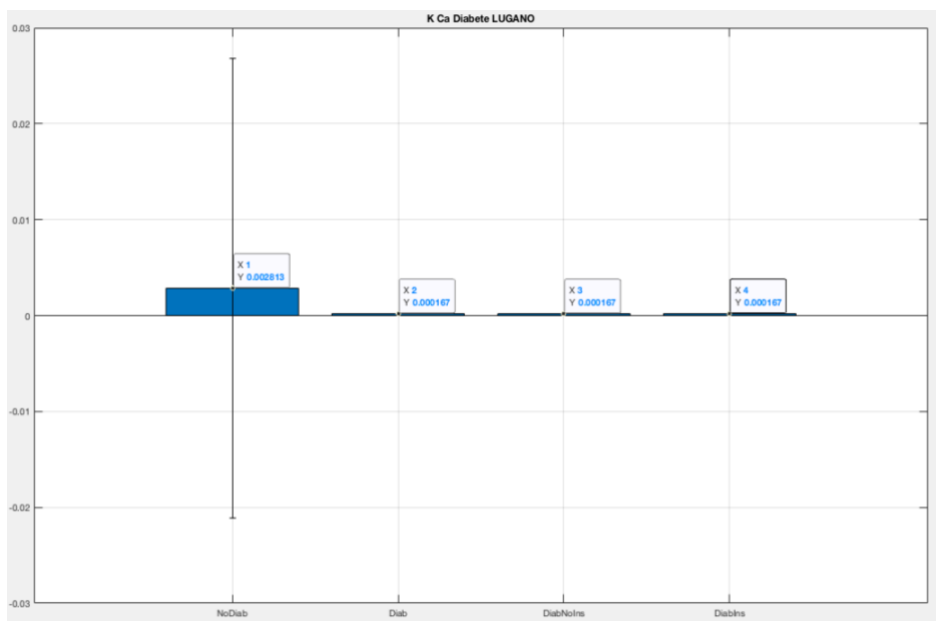


Figura 40 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

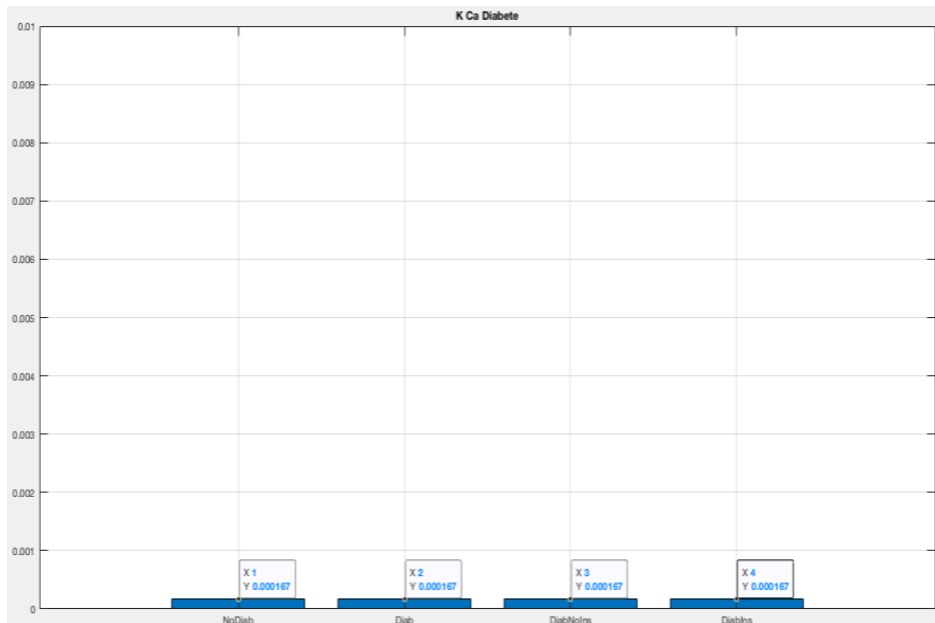


Figura 41 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

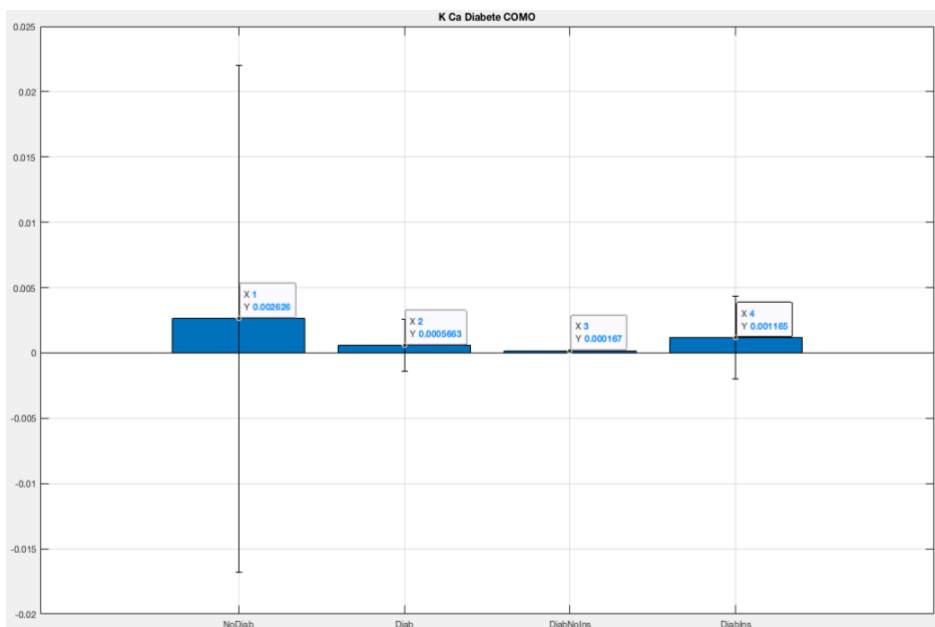


Figura 42 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Ca_Diabete =

7×4 [table](#)

K_Ca	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	0.020529	0.000167	0.000167
'min'	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	1.0034	0.000167	0.000167
'dev st'	0.11888	2.9692e-20	2.9692e-20
'numerosità'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	1	1	0.67714

Tabella 26 valori k_Ca Varese

K_Ca_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

K_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.0028126	0.000167	0.000167	0.000167
'min'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	0.2171	0.000167	0.000167	0.000167
'dev st'	0.023957	1.373e-19	2.8749e-20	5.5137e-20
'numerosità'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	NaN	NaN
'p value'	0.32048	0.32048	NaN	NaN

Tabella 27 valori k_Ca Lugano

K_Ca_Diabete =

7×5 [table](#)

K_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'min'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'dev st'	2.9902e-19	1.0909e-19	1.9179e-19	1.1e-19
'numerosità'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	NaN	NaN
'p value'	1	1	NaN	NaN

Tabella 28 valori k_Ca Lecco

K_Ca_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

K_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.0026261	0.00056632	0.000167	0.0011653
'min'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	0.17355	0.01015	0.000167	0.01015
'dev st'	0.019414	0.0019966	2.8056e-20	0.0031569
'numerosità'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.32233	0.32233	0.2281	0.2281

Tabella 29 valori k_Ca Como

Analizzando la situazione nei vari centri per i valori del parametro k per la concentrazione di Bicarbonato si evince come nei centri di Como e Lecco il valore di esso sia ben più alto nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, da registrare che i valori di picco per questo parametro si evidenziano nei pazienti insulino-indipendenti e insulino-dipendenti rispettivamente, cosa che non avviene invece per i pazienti analizzati nei centri di Varese e Lugano; inoltre si può evidenziare come i valori per i pazienti dei centri di Lecco risultino essere decisamente inferiori rispetto a quelli analizzati negli altri centri.

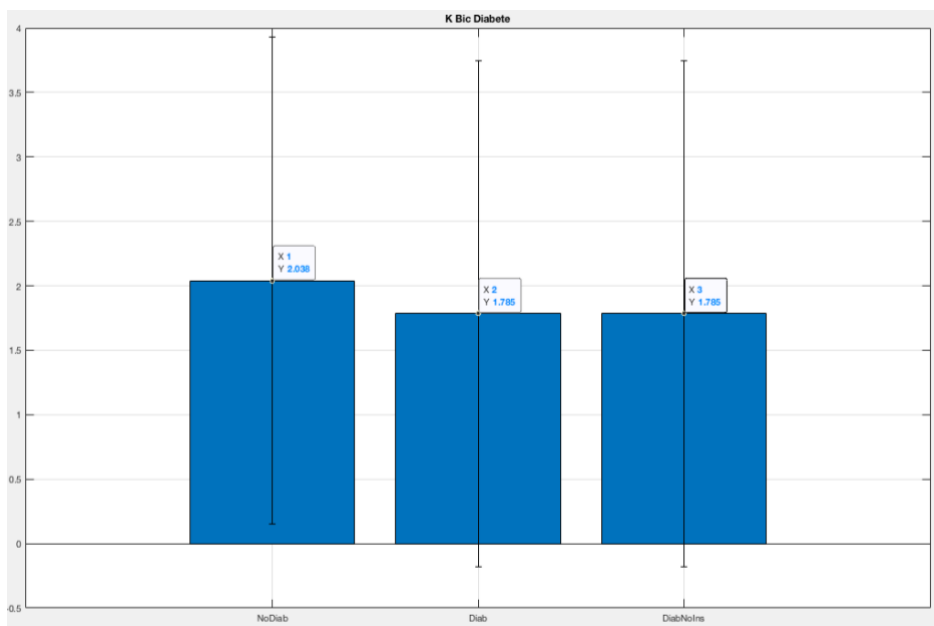


Figura 43 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

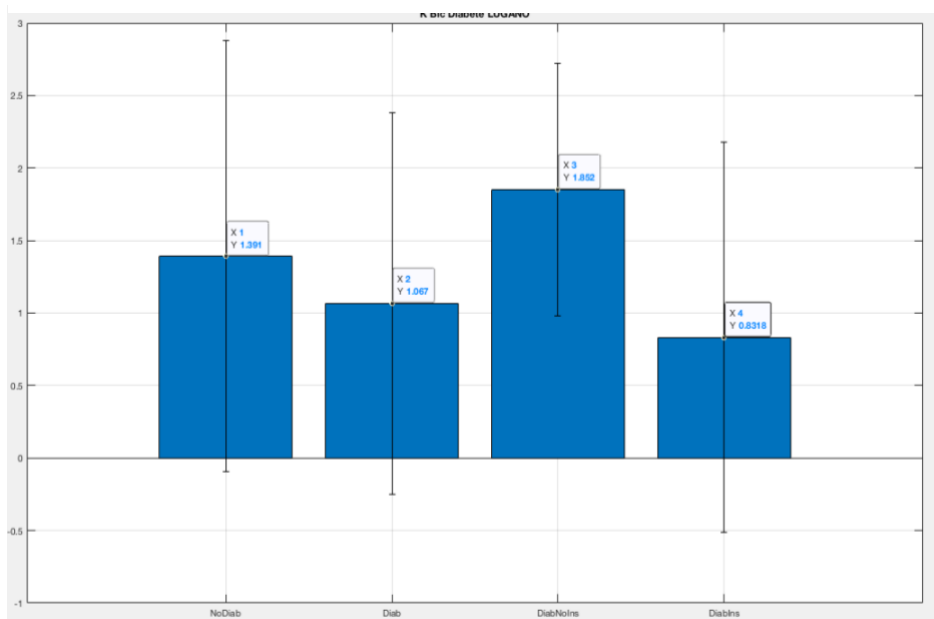


Figura 44 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

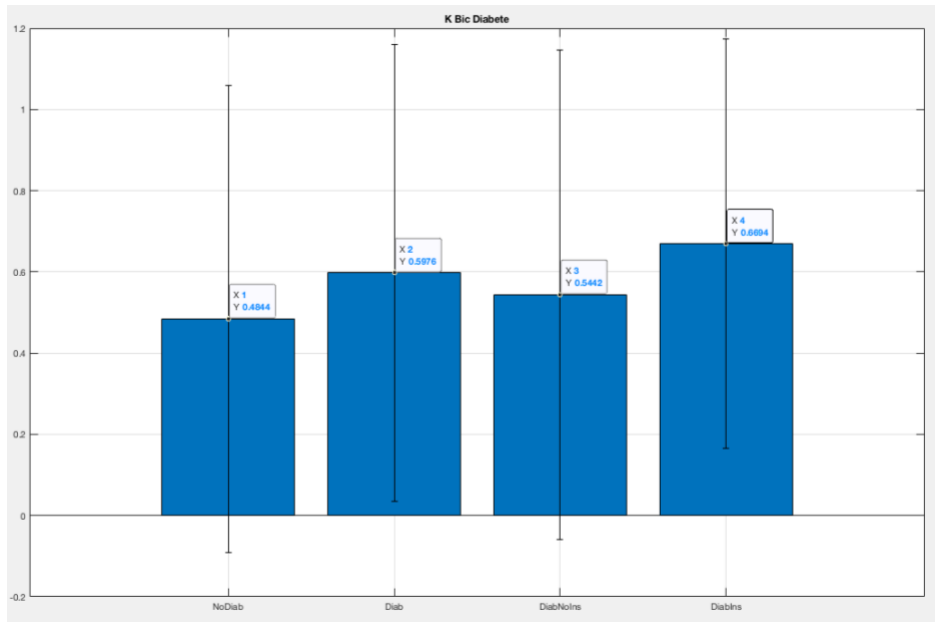


Figura 45 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

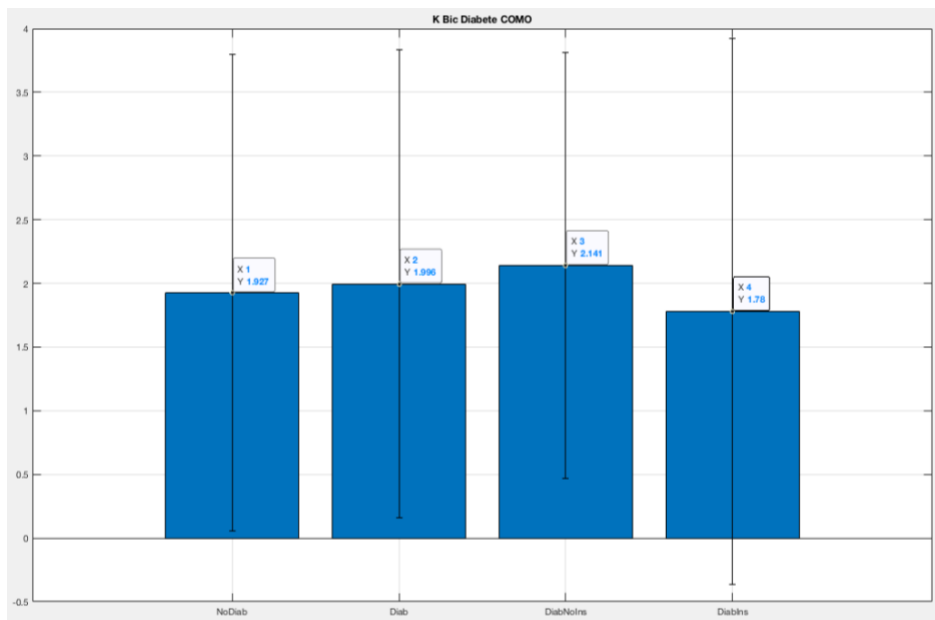


Figura 46 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Bic_Diabete =

7×4 [table](#)

K_Bic	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	2.0382	1.7849	1.7849
'min'	0.0047157	1.8316e-06	1.8316e-06
'max'	9.2671	5.3482	5.3482
'dev st'	1.8894	1.9619	1.9619
'numerosit�'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.14613	0.14613	0.75116

Tabella 30 valori k_{Bic} Varese

K_Bic_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

K_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	1.3905	1.0672	1.8518	0.83183
'min'	1.197e-09	6.6017e-08	1.0481	6.6017e-08
'max'	8.0067	7.1576	3.5496	7.1576
'dev st'	1.4858	1.3145	0.87075	1.3441
'numerosit�'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	1	1
'p value'	0.57189	0.57189	0.03944	0.03944

Tabella 31 k_{Bic} Lugano

7×5 [table](#)

K_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.48436	0.59763	0.54417	0.66943
'min'	0.0052229	0.0066414	0.0093585	0.0066414
'max'	1.9028	2.0082	2.0082	1.328
'dev st'	0.5754	0.56237	0.60233	0.50332
'numerosit�'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.81895	0.81895	0.3215	0.3215

Tabella 32 valori k_{Bic} Lecco

K_Bic_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

K_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	1.9266	1.9964	2.1409	1.7797
'min'	2.8576e-08	4.851e-08	0.0014876	4.851e-08
'max'	8.2642	6.5193	6.2853	6.5193
'dev st'	1.8719	1.8385	1.6699	2.1421
'numerosit�'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.98529	0.86481	0.64032	0.64032

Tabella 33 valori k_{Bic} Como

Relativamente al confronto tra i valori del parametro K per la concentrazione di Magnesio, si può notare come questi risultino essere maggiori per i pazienti diabetici appartenenti ai centri di Como e Varese, nonostante ci sia una sostanziale differenza tra i valori di un centro rispetto all'altro (i valori dei pazienti di Varese risultano essere circa il triplo o il quadruplo di quelli di Como), inoltre dai pazienti di questi due centri si può notare che prevalgono i pazienti NIDDM per Varese, mentre quelli IDDM per Como; per quanto riguarda i pazienti dei centri di Lecco e Lugano si nota che il valore del parametro k per il Magnesio assume un valore maggiore per i pazienti non diabetici, le differenze tra i valori tra i pazienti di un centro e l'altro risultano essere ridotte.

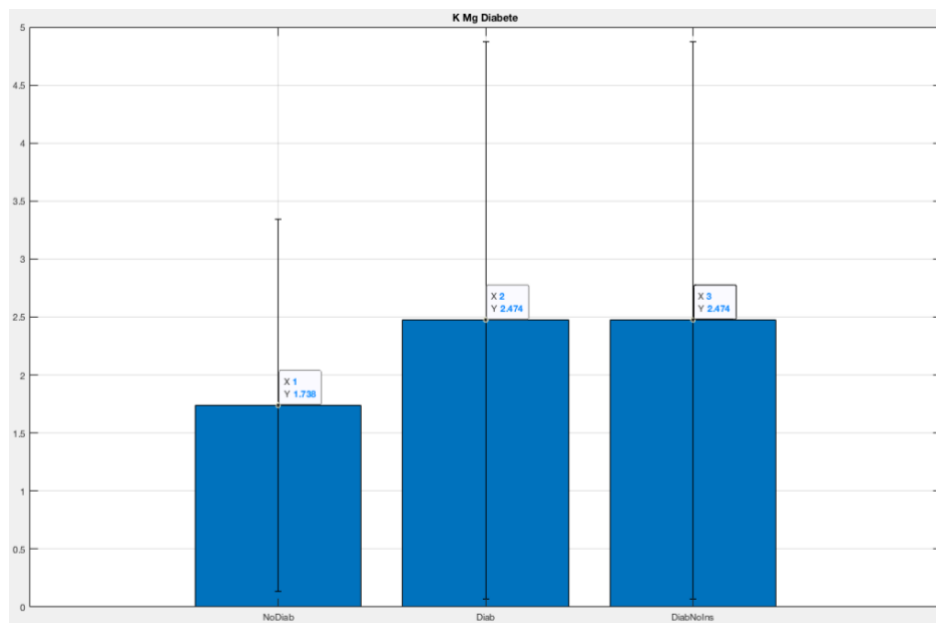


Figura 47 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

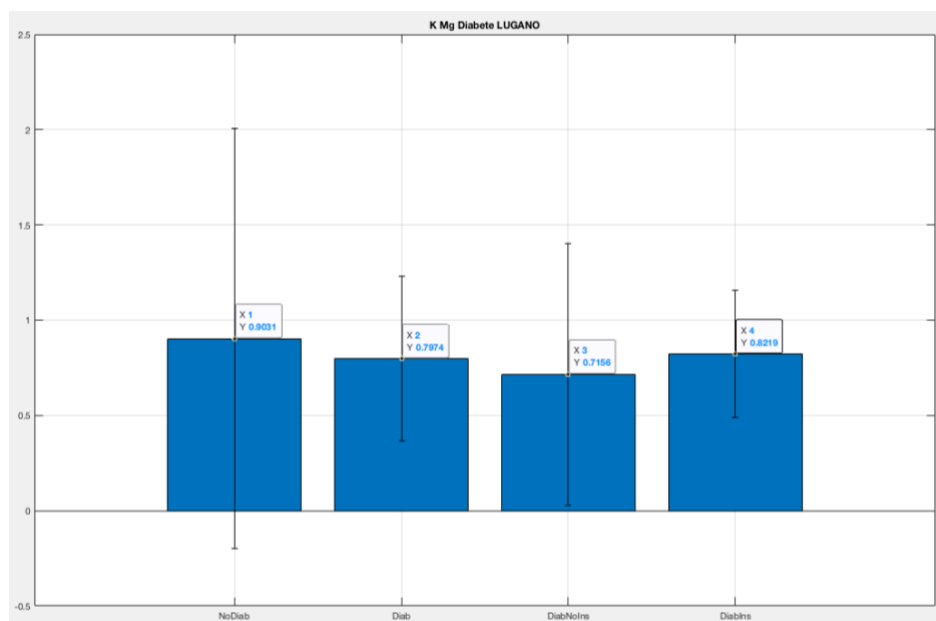


Figura 48 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

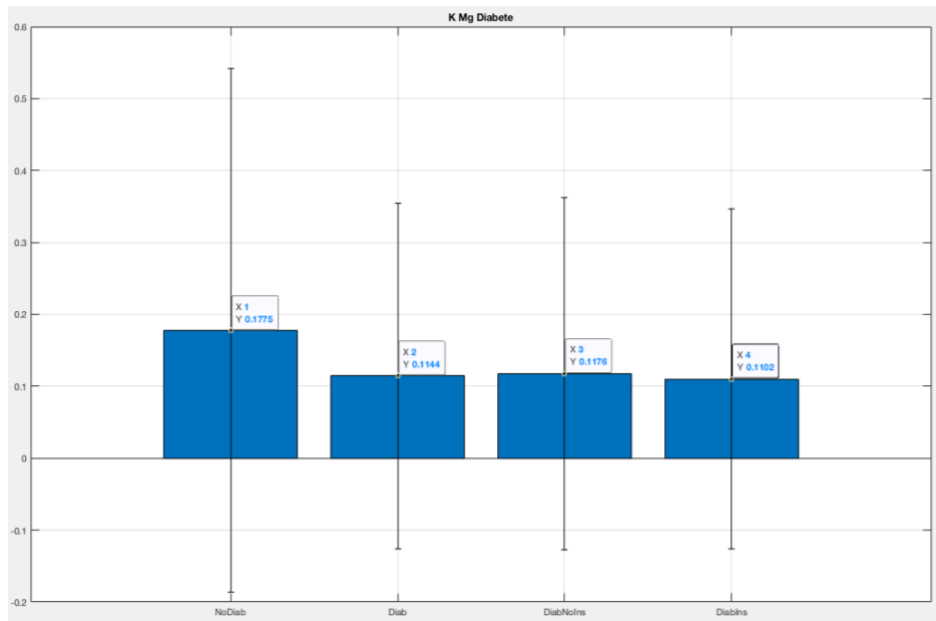


Figura 49 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

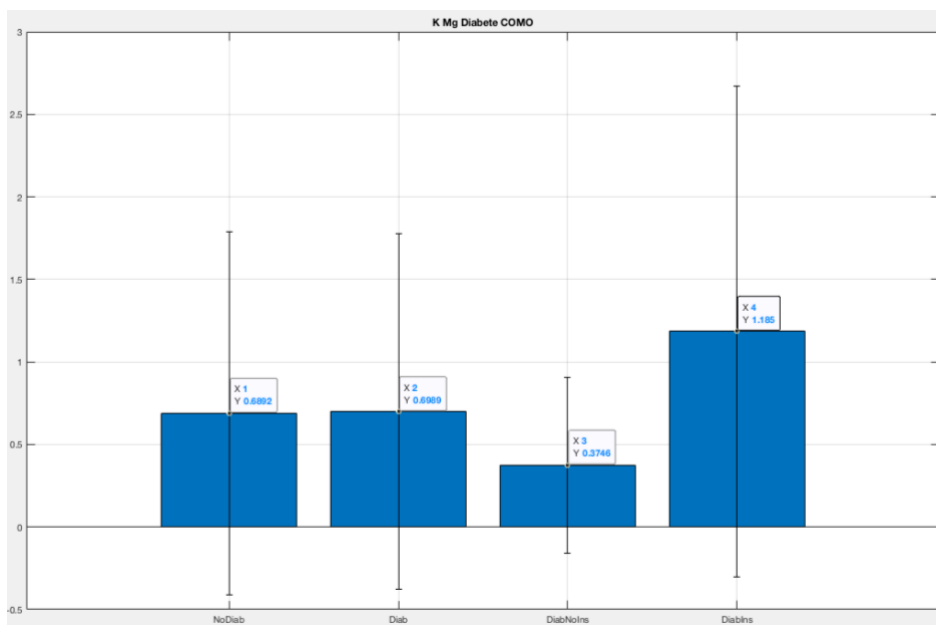


Figura 50 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Mg_Diabete =

7×4 [table](#)

K_Mg	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	1.7381	2.4741	2.4741
'min'	0.000167	0.85426	0.85426
'max'	6.5794	5.6656	5.6656
'dev st'	1.601	2.4021	2.4021
'numerosità'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.34102	0.34102	0.29175

Tabella 34 valori k_Mg Varese

K_Mg_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

K_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.90307	0.79738	0.71558	0.82192
'min'	8.877e-05	0.000167	0.000167	0.088259
'max'	7.3017	2.0871	2.0871	1.2736
'dev st'	1.1029	0.4323	0.68747	0.33438
'numerosità'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.84401	0.84401	0.5247	0.5247

Tabella 35 valori k_Mg Lugano

K_Mg_Diabete =

7×5 [table](#)

K_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.17746	0.11444	0.11758	0.11022
'min'	0.000167	0.000167	0.000167	0.000167
'max'	2.206	1.0381	1.0381	1.0147
'dev st'	0.3643	0.23991	0.245	0.23639
'numerosità'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.10605	0.10605	0.89175	0.89175

Tabella 36 valori k_Mg Lecco

K_Mg_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

K_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.68915	0.69893	0.37455	1.1855
'min'	8.3714e-07	0.000167	0.000167	0.10437
'max'	5.8507	5.1275	1.5844	5.1275
'dev st'	1.1007	1.076	0.53284	1.4857
'numerosità'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.58292	0.58292	0.063343	0.063343

Tabella 37 valori k_Mg Como

Da quanto evidenziato in merito al parametro k per la concentrazione dell'Urea, si può notare come per i pazienti di tutti i centri si manifesti un aumento di tale parametro per i pazienti non diabetici, fatta eccezione per i pazienti di Lecco, nei quali si registra un aumento di tale parametro per i pazienti diabetici, in particolar modo per quelli insulino-dipendenti; inoltre si evince come per tutti i centri i valori siano tra di loro paragonabili con valori più alti per i pazienti del centro ospedaliero di Varese; un'ultima menzione riguarda i pazienti di Como in quanto si registra una sostanziale differenza tra i valori di k per i pazienti non diabetici e quelli diabetici.

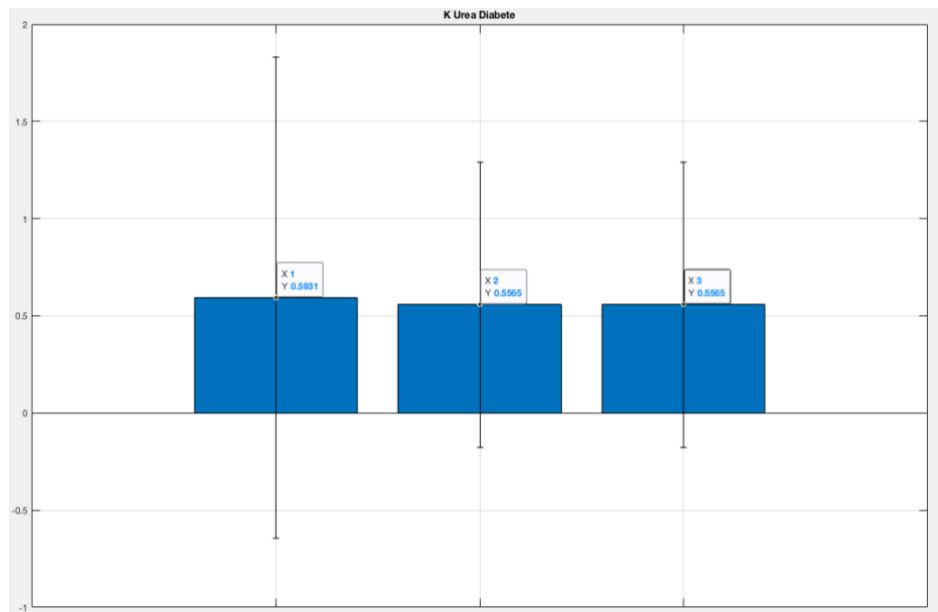


Figura 51 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

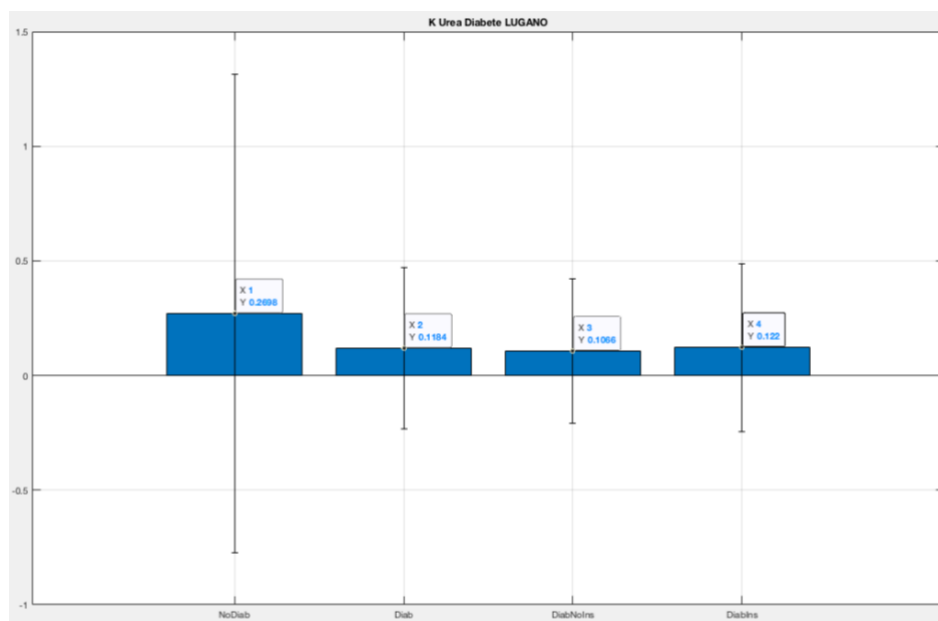


Figura 52 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

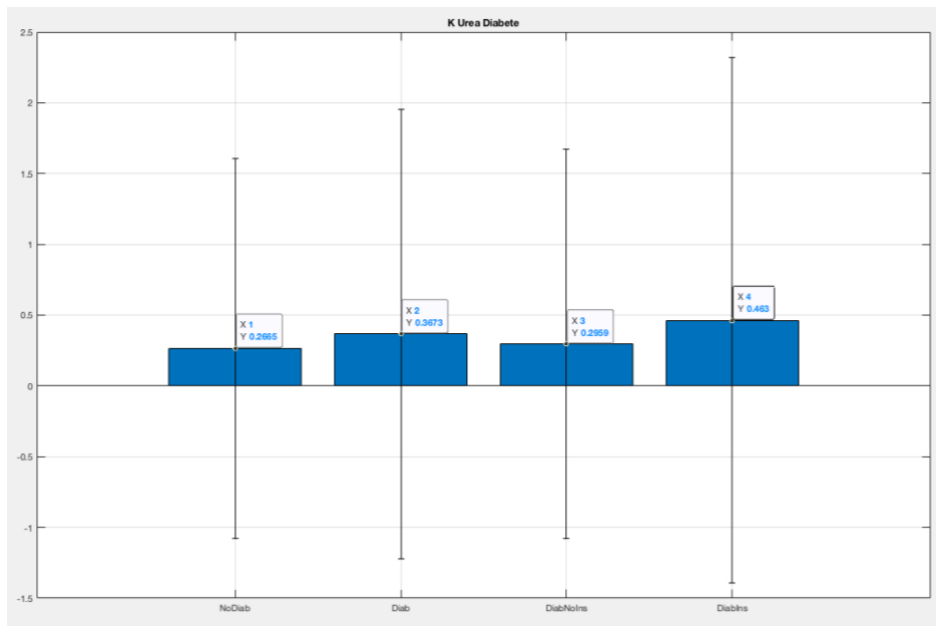


Figura 53 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

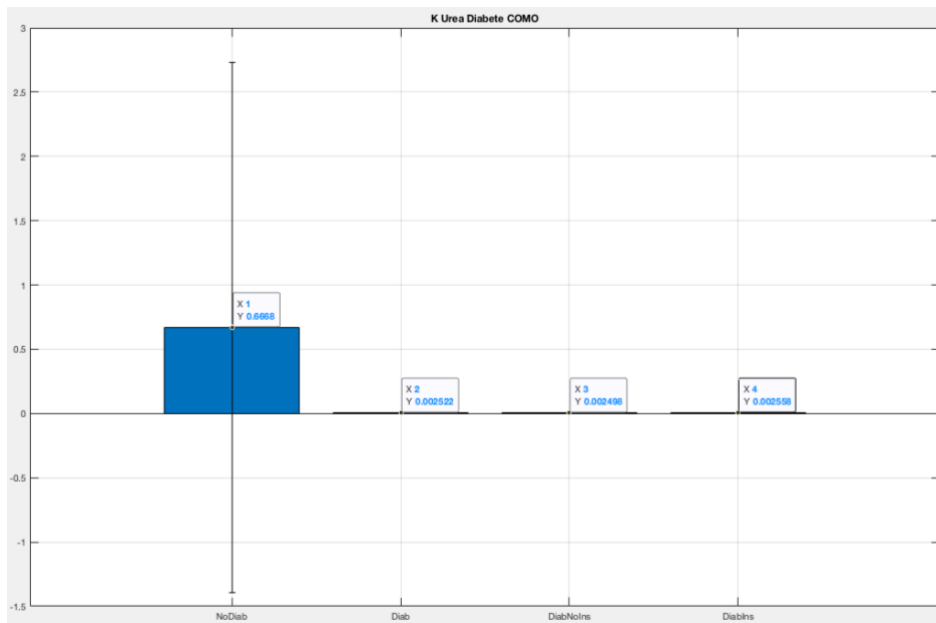


Figura 54 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Urea_Diabete =

7×4 [table](#)

K_Urea	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	0.59312	0.55654	0.55654
'min'	2.4726e-08	0.0029579	0.0029579
'max'	8.624	1.8739	1.8739
'dev st'	1.2389	0.73573	0.73573
'numerosità'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.12479	0.12479	0.94327

Tabella 38 valori k_Urea Varese

K_Urea_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

K_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.26984	0.11844	0.10657	0.12201
'min'	0.00042699	0.00050356	0.001368	0.00050356
'max'	5.9011	1.3408	0.94506	1.3408
'dev st'	1.0435	0.35056	0.31443	0.36565
'numerosità'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.4261	0.4261	0.90959	0.90959

Tabella 39 valori k_Urea Lugano

K_Urea_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

K_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.66684	0.0025221	0.002498	0.0025584
'min'	5.3527e-06	0.00090274	0.00090274	0.0014035
'max'	9.0611	0.0064329	0.0064329	0.0038024
'dev st'	2.0627	0.0010609	0.0012443	0.00076834
'numerosità'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.15871	0.15871	0.89253	0.89253

Tabella 40 valori k_Urea Lecco

K_Urea_Diabete =

7×5 [table](#)

K_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.26652	0.36727	0.29594	0.46304
'min'	0.00040026	7.5832e-06	0.0010996	7.5832e-06
'max'	9.963	9.9765	7.7864	9.9765
'dev st'	1.341	1.5879	1.374	1.8538
'numerosità'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.36231	0.36231	0.64032	0.64032

Tabella 41 valori k_Urea Como

Analizzando la situazione nei vari centri per i valori del parametro k per la concentrazione di Creatinina, si evince come il valore di questo parametro risulti essere più elevato nei pazienti non diabetici per ogni centro; i valori tra le varie categorie dei pazienti di ogni centro non mostrano sostanziali differenze, unica nota è il valore molto basso (0,003187) del parametro per quanto riguarda i pazienti insulino-dipendenti analizzati presso il centro ospedaliero di Como.

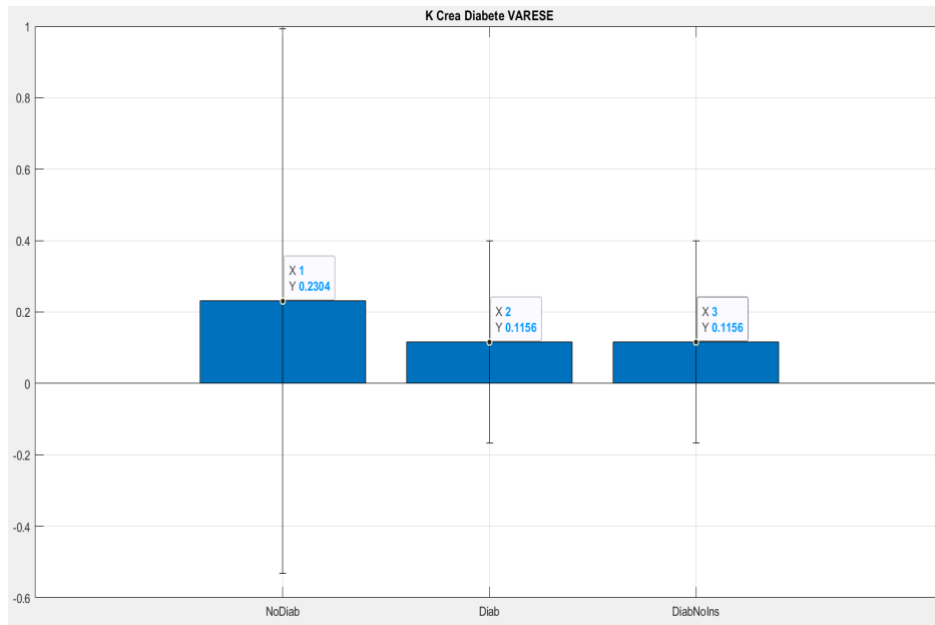


Figura 55 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

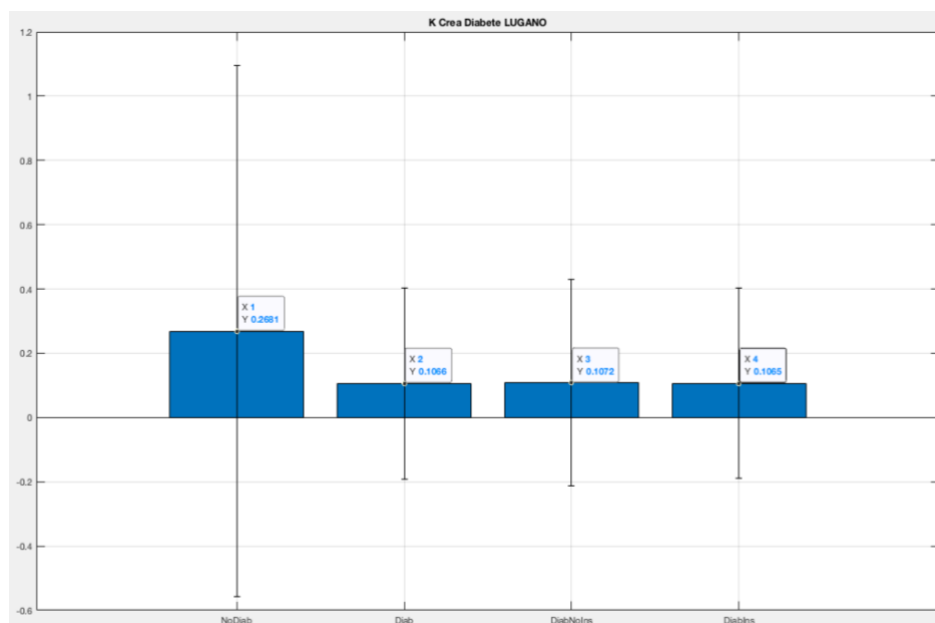


Figura 56 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

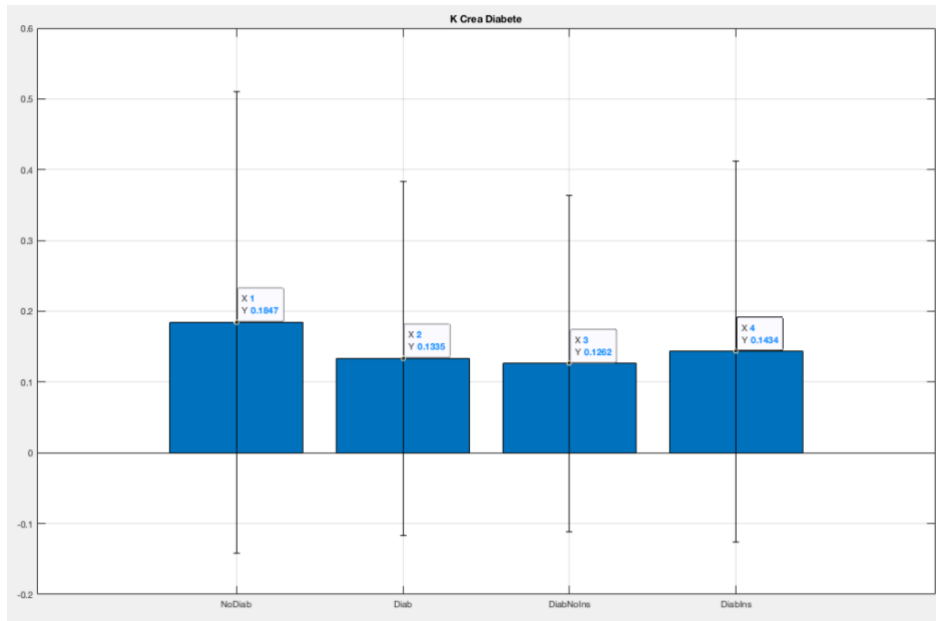


Figura 57 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

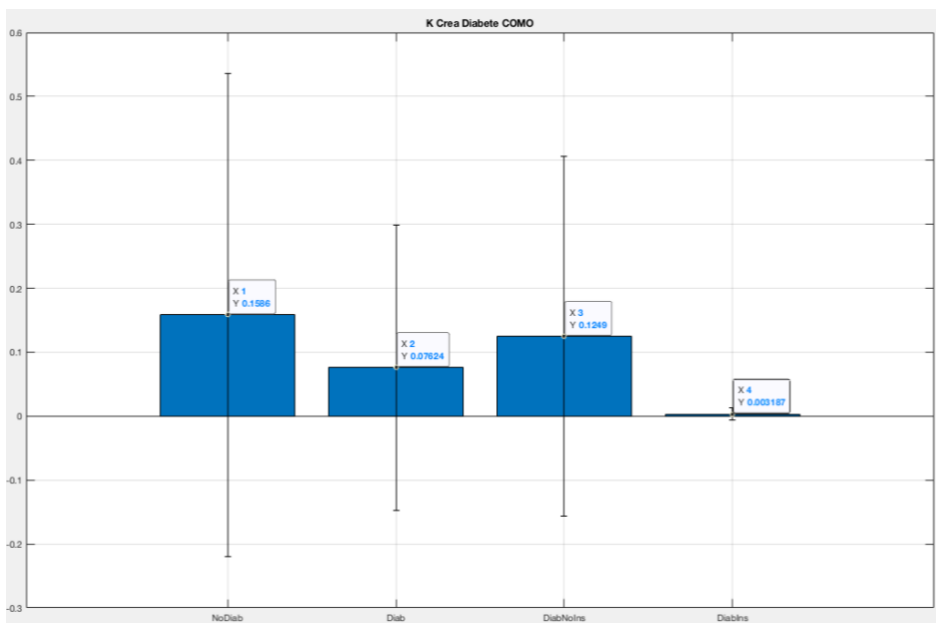


Figura 58 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

K_Crea_Diabete =

7x4 [table](#)

<u>K_Crea</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.23041	0.1156	0.1156
'min'	0.00013	0.00013	0.00013
'max'	4.6822	0.69294	0.69294
'dev st'	0.76321	0.28284	0.28284
'numerosit�'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.34089	0.34089	0.71554

Tabella 42 valori k_Crea Varese

K_Crea_Diabete_LUGANO =

7x5 [table](#)

<u>K_Crea</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.26811	0.10665	0.1072	0.10648
'min'	0.00013	0.00013	0.00013	0.00013
'max'	5.8937	1.0413	0.96377	1.0413
'dev st'	0.8265	0.29755	0.32121	0.29589
'numerosit�'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.19308	0.19308	0.99502	0.99502

Tabella 43 valori k_Crea Lugano

K_Crea_Diabete_COMO =

7x5 [table](#)

<u>K_Crea</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.15863	0.076244	0.12495	0.0031871
'min'	1.2937e-07	0.00013	0.00013	0.00013
'max'	2.2604	0.96064	0.96064	0.030701
'dev st'	0.3778	0.22308	0.28089	0.0096675
'numerosit�'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.7046	0.7046	0.18687	0.18687

Tabella 44 valori k_Crea Como

K_Crea_Diabete =

7x5 [table](#)

<u>K_Crea</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.18468	0.13354	0.12618	0.14342
'min'	0.00013	0.00013	0.00013	0.00013
'max'	1.0426	1.0112	0.99762	1.0112
'dev st'	0.32598	0.25021	0.23797	0.26898
'numerosit�'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.54104	0.54104	0.75961	0.75961

Tabella 45 valori k_Crea Lecco

Analisi statistica parametro η

Relativamente al confronto tra i valori del parametro η per la concentrazione di Potassio, si nota come questi risultino essere maggiori per i pazienti diabetici appartenenti ai centri di Lugano, Varese e Como, nonostante ci sia una sostanziale differenza tra i valori di un centro rispetto all'altro per quanto riguarda i pazienti IDDM (i valori dei pazienti di Como risultano essere circa quattro volte tanto quelli di Lugano e Varese) causando un aumento anche nel valore medio di questo parametro per i pazienti diabetici di questo centro, mentre si apprezza come per η per il Potassio nei pazienti diabetici NIDDM il valore sia molto simile in tutti e quattro i centri; unica grande differenza sta nei risultati ottenuti dai pazienti di Lecco in cui si manifesta un aumento del parametro η per i pazienti non diabetici.

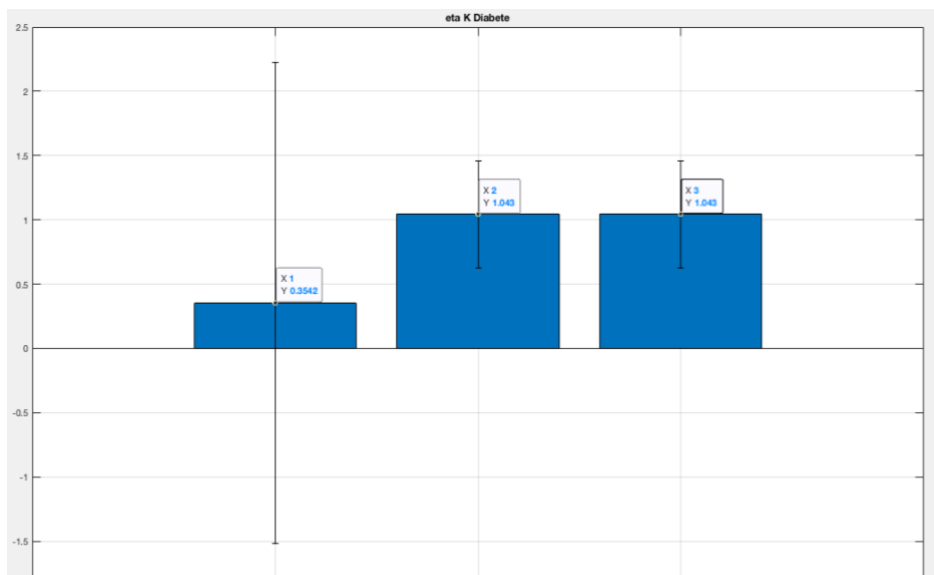


Figura 59 Valori di η per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

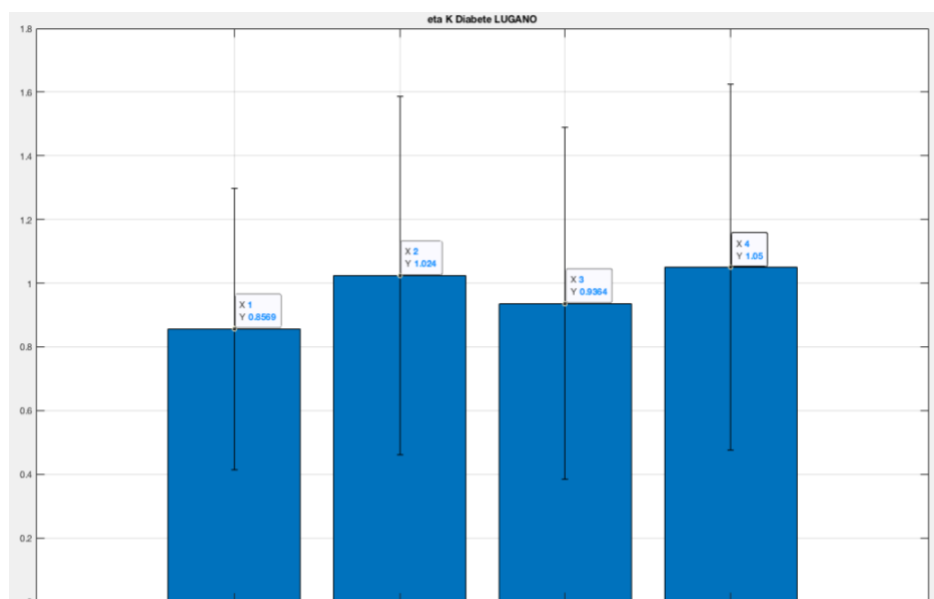


Figura 60 Valori di η per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

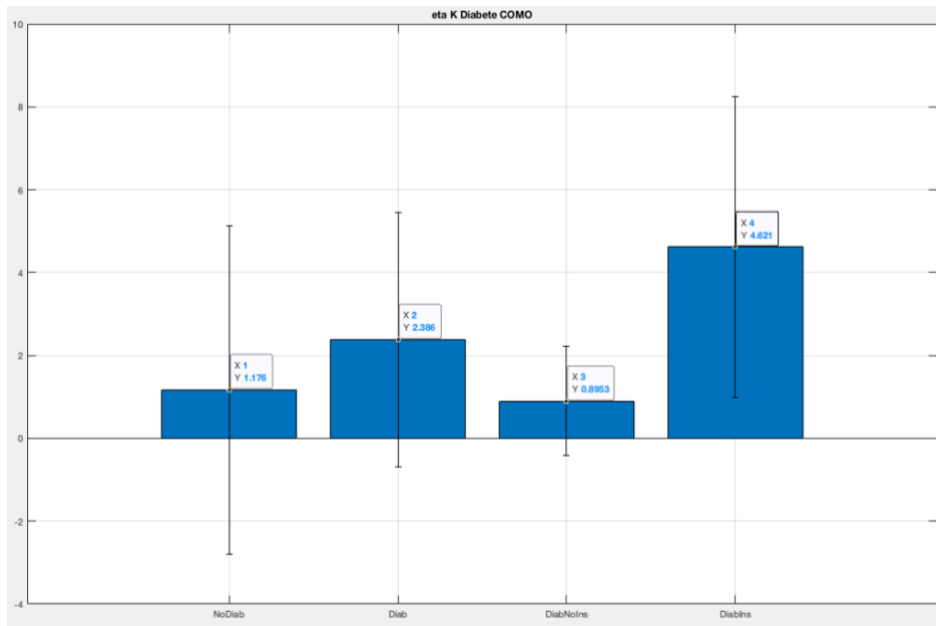


Figura 61 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

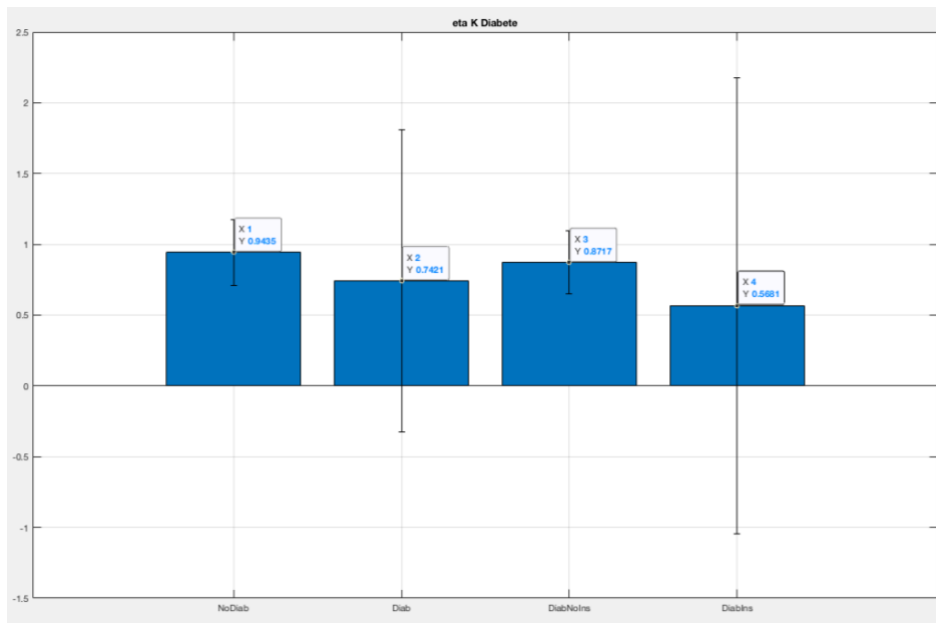


Figura 62 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

eta_K_Diabete =

7×4 [table](#)

<u>eta_K</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.35425	1.0434	1.0434
'min'	-9.9998	0.5	0.5
'max'	4.5089	1.6427	1.6427
'dev st'	1.8694	0.41533	0.41533
'numerosità '	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.99406	0.99406	0.37156

Tabella 46 valori η_K Varese

eta_K_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

<u>eta_K</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.85694	1.0239	0.93638	1.0502
'min'	-0.23524	0.28959	0.28959	0.49606
'max'	2.1098	2.3619	1.8106	2.3619
'dev st'	0.44219	0.56337	0.55201	0.57335
'numerosità '	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.084273	0.084273	0.60183	0.60183

Tabella 47 valori η_K Lugano

eta_K_Diabete =

7×5 [table](#)

<u>eta_K</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	0.94355	0.74215	0.87173	0.56813
'min'	0.21718	-8.558	0.36787	-8.558
'max'	1.9323	1	1	1
'dev st'	0.23138	1.0675	0.22319	1.6103
'numerosità '	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.11901	0.11901	0.20464	0.20464

Tabella 48 valori η_K Lecco

eta_K_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

<u>eta_K</u>	<u>NoDiab</u>	<u>Diab</u>	<u>DiabNoIns</u>	<u>DiabIns</u>
'media'	1.1756	2.3858	0.89534	4.6214
'min'	-9.9999	-2.3418	-2.3418	0.99964
'max'	10	9.9999	2.8049	9.9999
'dev st'	3.9624	3.0697	1.3179	3.6292
'numerosità '	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	1	1
'p value'	0.17319	0.17319	0.0012964	0.0012964

Tabella 49 valori η_K Como

Da quanto evidenziato in merito al parametro η per la concentrazione del Calcio, si può notare come per i pazienti di tutti i centri si manifesti un aumento di tale parametro per i pazienti non diabetici, fatta eccezione per i pazienti di Varese, nei quali si registra un aumento di tale parametro per i pazienti diabetici, poiché per quelli non diabetici viene computato un valore negativo; inoltre si evince come per tutti i centri i valori seguano una particolare distribuzione che vede come il valore del parametro η per i pazienti diabetici insulino-indipendenti siano di molto poco minori rispetto a quelli dei non diabetici, un'ultima menzione riguarda i pazienti di Como in quanto si registra una sostanziale differenza tra i valori di η rispetto a quanto emerso dagli altri centri.

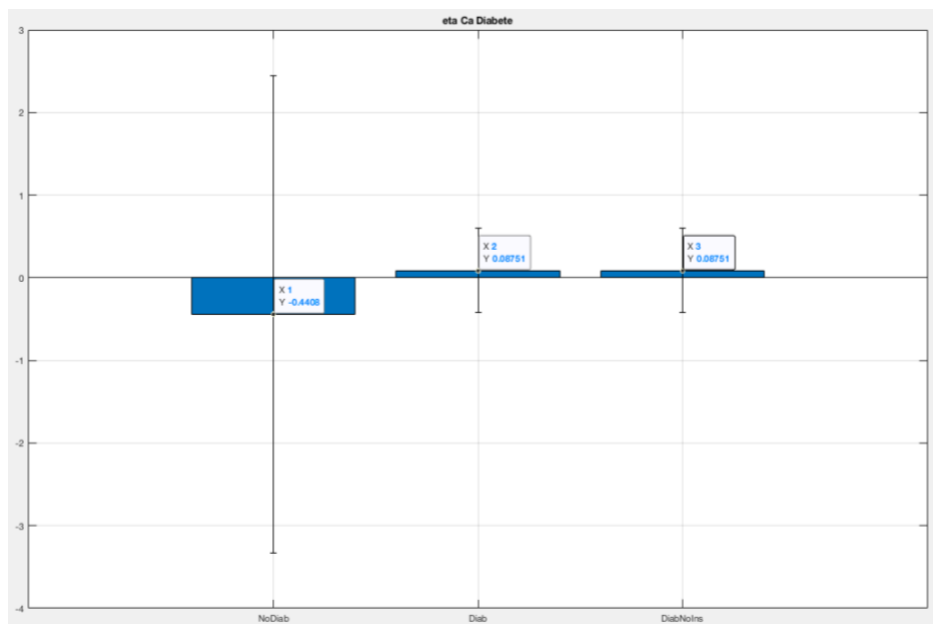


Figura 63 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

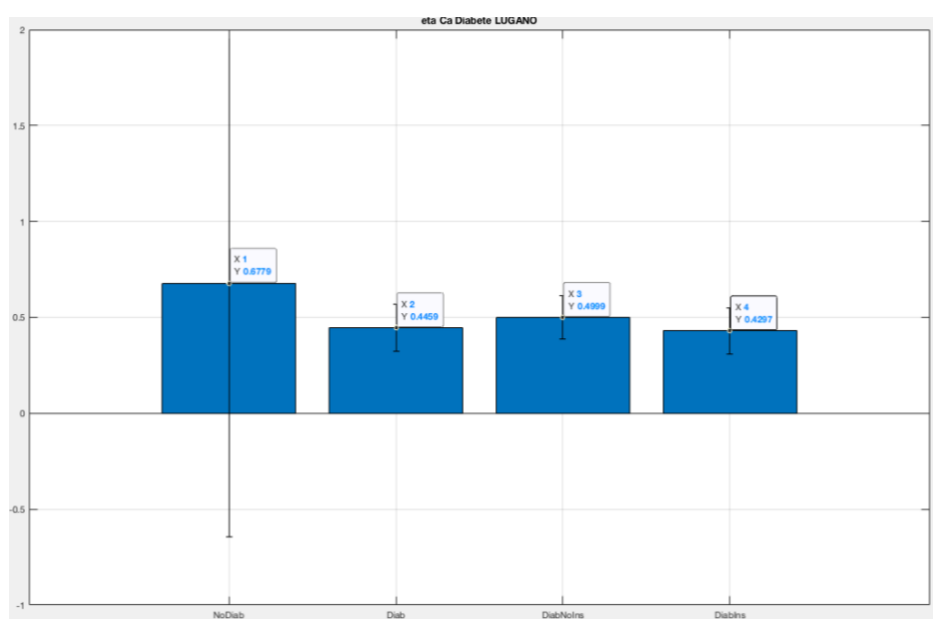


Figura 64 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

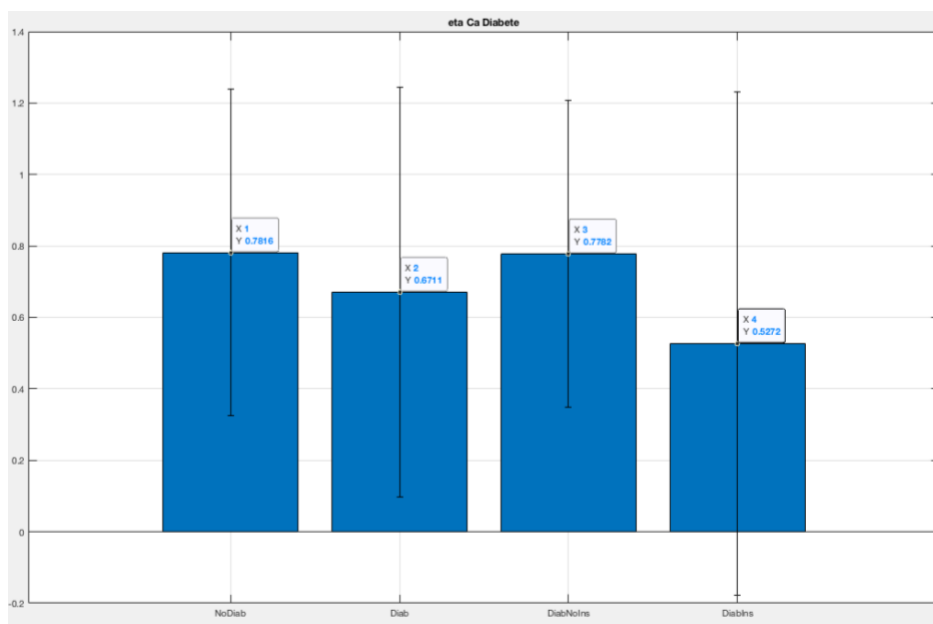


Figura 65 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

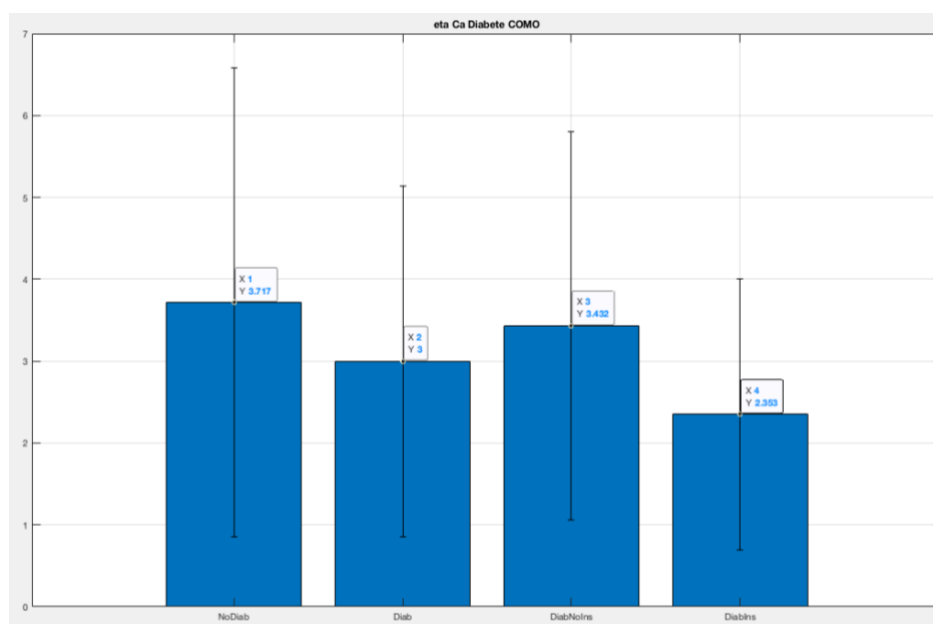


Figura 66 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

eta_Ca_Diabete =

7x4 [table](#)

eta_Ca	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	-0.4408	0.087505	0.087505
'min'	-10	-0.37118	-0.37118
'max'	8.0119	1.0741	1.0741
'dev st'	2.8848	0.51121	0.51121
'numerosita'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.28106	0.28106	0.65647

Tabella 50 valori η_{Ca} Varese

eta_Ca_Diabete_LUGANO =

7x5 [table](#)

eta_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.67789	0.44592	0.49994	0.42971
'min'	-0.15056	0.21211	0.34021	0.21211
'max'	8.9699	0.64221	0.64127	0.64221
'dev st'	1.3207	0.12197	0.113	0.12162
'numerosita'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.23173	0.23173	0.13149	0.13149

Tabella 51 Tabella valori η_{Ca} Lugano

eta_Ca_Diabete =

7x5 [table](#)

eta_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.78159	0.67105	0.77818	0.52719
'min'	-0.76191	-1.0168	-0.39853	-1.0168
'max'	1	1	1	1
'dev st'	0.45623	0.5729	0.42846	0.70455
'numerosita'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	1	1
'p value'	0.067149	0.067149	0.049099	0.049099

Tabella 52 valori η_{Ca} Lecco

eta_Ca_Diabete_COMO =

7x5 [table](#)

eta_Ca	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	3.7172	3.0003	3.432	2.3526
'min'	-1.2999	0.42215	0.42215	0.61211
'max'	10	10	10	4.263
'dev st'	2.8677	2.1434	2.3701	1.6542
'numerosita'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.083869	0.083869	0.22466	0.22466

Tabella 53 valori η_{Ca} Como

Analizzando la situazione nei vari centri per i valori del parametro η_{Bic} si evince come per i centri di Lecco e Como i valori seguano una particolare distribuzione che vede il parametro η per i pazienti diabetici IDDM più elevato, al contrario, per i pazienti di Varese e Lugano si registra come il valore del parametro η sia maggiore per pazienti non diabetici.

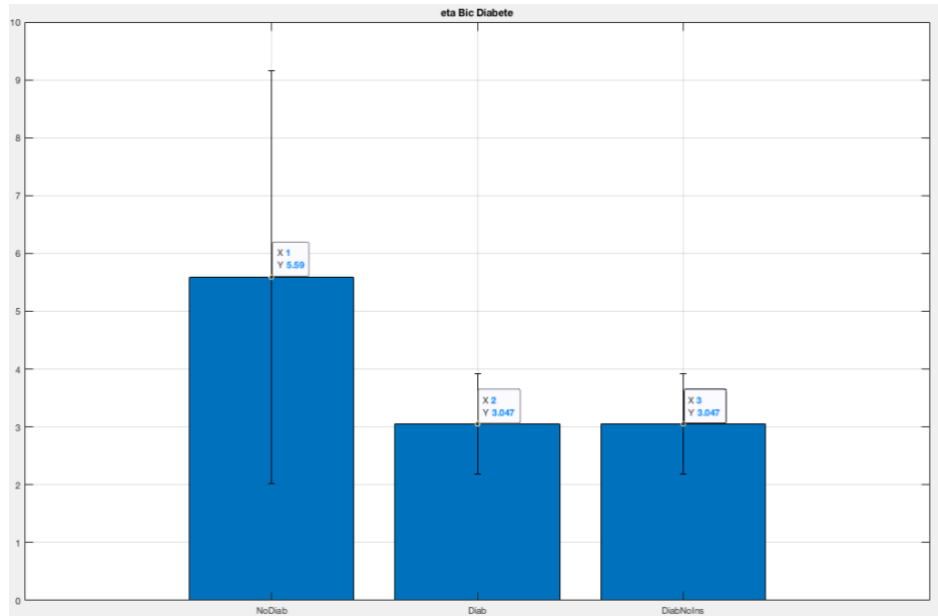


Figura 67 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

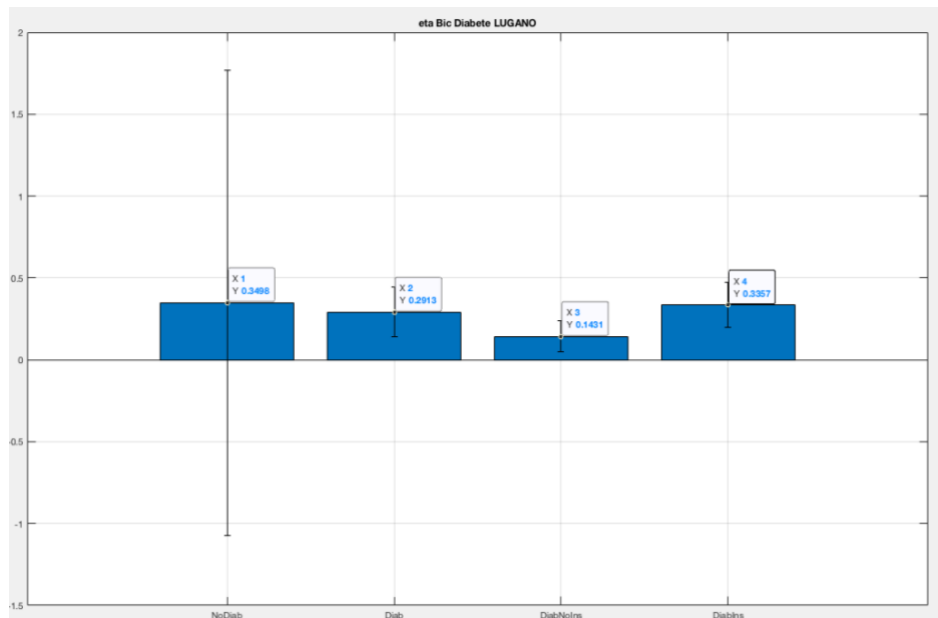


Figura 68 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

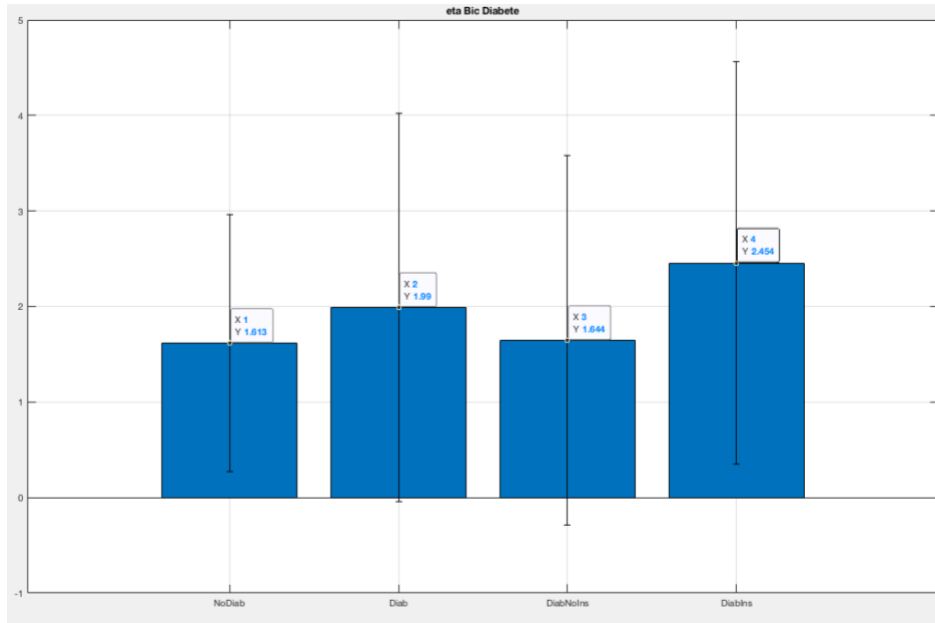


Figura 69 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

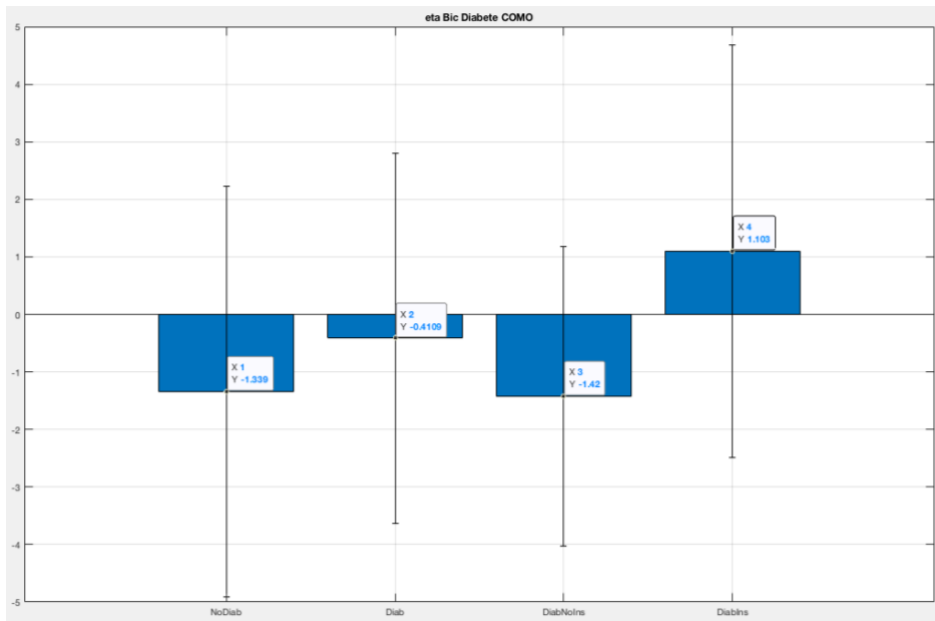


Figura 70 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

eta_Bic_Diabete =

7x4 [table](#)

eta_Bic	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	5.5901	3.047	3.047
'min'	1.6426	2.1083	2.1083
'max'	10	4.6557	4.6557
'dev st'	3.5713	0.86769	0.86769
'numerosit�'	96	6	6
'ipotesi H'	1	1	0
'p value'	0.013816	0.013816	0.086095

Tabella 54 valori η _Bic Varese

eta_Bic_Diabete_LUGANO =

7x5 [table](#)

eta_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.34975	0.29127	0.14313	0.33571
'min'	-1.5173	0.021148	0.021148	0.11819
'max'	8.9945	0.61806	0.33172	0.61806
'dev st'	1.4206	0.15208	0.095726	0.13757
'numerosit�'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	1	1
'p value'	0.73218	0.73218	0.00038234	0.00038234

Tabella 55 valori η _Bic Lugano

eta_Bic_Diabete =

7x5 [table](#)

eta_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	1.6133	1.9897	1.6438	2.4541
'min'	0.5	0.5	0.5	1
'max'	5.7136	7.4196	7.4196	7.0217
'dev st'	1.3455	2.0353	1.9325	2.1044
'numerosit�'	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.079528	0.079528	0.074382	0.074382

Tabella 56 valori η _Bic Lecco

eta_Bic_Diabete_COMO =

7x5 [table](#)

eta_Bic	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	-1.3389	-0.41095	-1.42	1.1027
'min'	-10	-10	-10	-2.1676
'max'	8.9794	10	1	10
'dev st'	3.5641	3.2169	2.5984	3.5848
'numerosit�'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.22486	0.22486	0.05255	0.05255

Tabella 57 valori η _Bic Como

Relativamente al confronto tra i valori del parametro η per la concentrazione di Magnesio, si registra come i valori per i pazienti diabetici di tutti i centri siano maggiori rispetto a quelli dei non diabetici. Da osservare che tale differenza è meno evidente per il centro di Lecco sono di poco superiori a quelli degli altri centri.

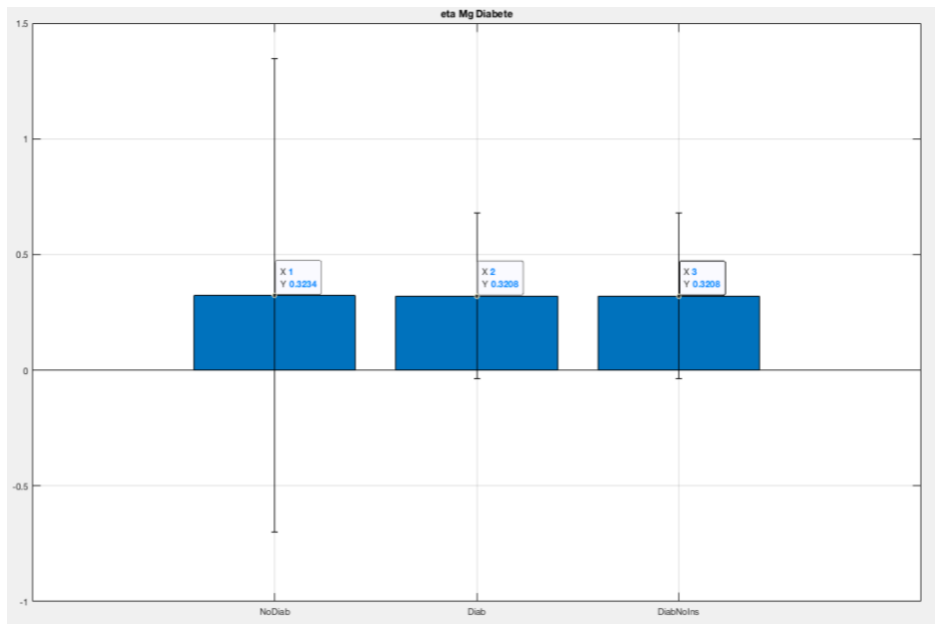


Figura 71 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

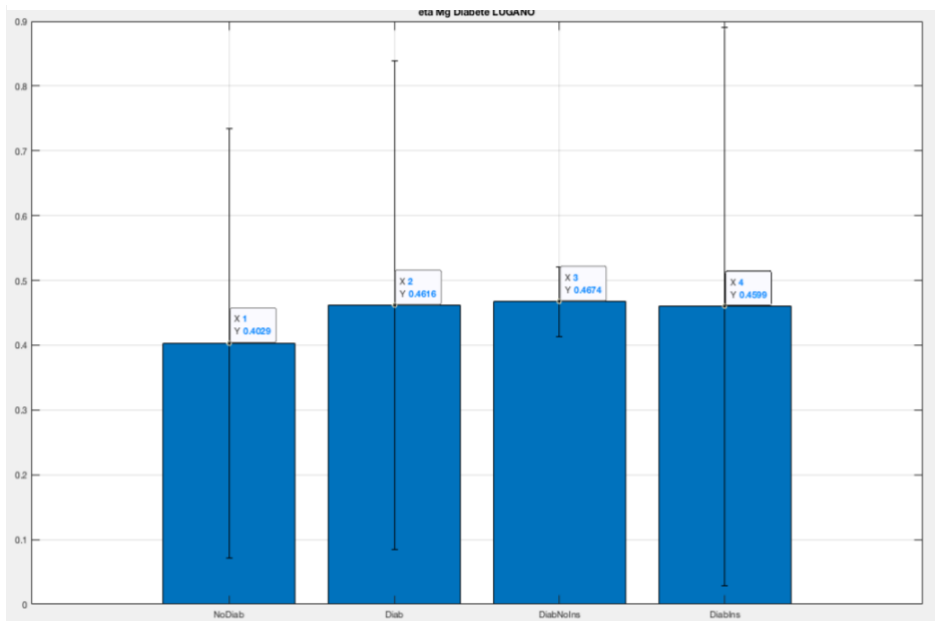


Figura 72 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

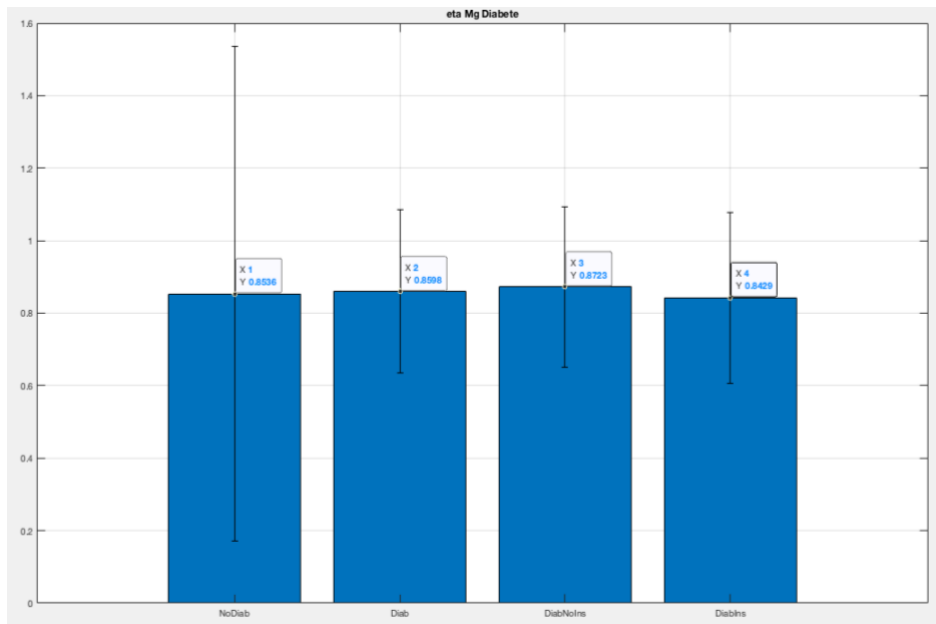


Figura 73 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

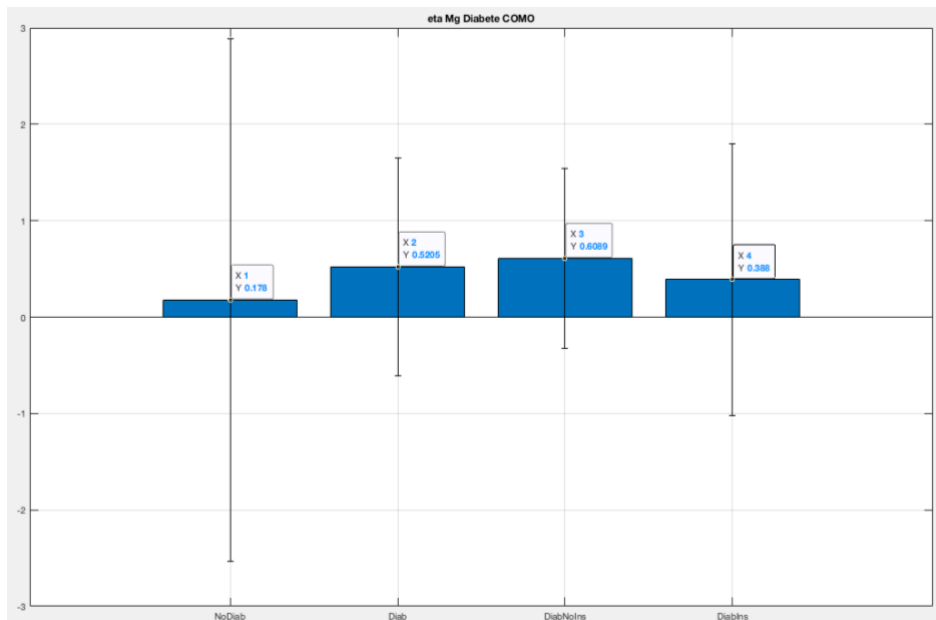


Figura 74 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

eta_Mg_Diabete =

7×4 [table](#)

eta_Mg	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	0.32336	0.32084	0.32084
'min'	-5.5342	-0.39966	-0.39966
'max'	1.0006	0.4998	0.4998
'dev st'	1.0219	0.35908	0.35908
'numerosità'	96	6	6
'ipotesi H'	0	0	0
'p value'	0.34603	0.34603	0.99524

Tabella 58 valori η _Mg Varese

eta_Mg_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

eta_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.40293	0.46159	0.46736	0.45986
'min'	-1.3057	-0.82678	0.33338	-0.82678
'max'	0.77691	1.9283	0.5	1.9283
'dev st'	0.33162	0.37732	0.053547	0.43099
'numerosità'	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.25993	0.25993	0.95908	0.95908

Tabella 59 valori η _Mg Lugano

eta_Mg_Diabete =

7×5 [table](#)

eta_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.85355	0.85976	0.87234	0.84286
'min'	-7.6798	0.5	0.5	0.5
'max'	1	1	1	1
'dev st'	0.68224	0.226	0.22038	0.2355
'numerosità'	173	82	47	35
'ipotesi H'	1	1	0	0
'p value'	0.025924	0.025924	0.56226	0.56226

Tabella 60 valori η _Mg Lecco

eta_Mg_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

eta_Mg	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.17803	0.52053	0.60889	0.38799
'min'	-10	-3.5644	-2.4696	-3.5644
'max'	5.2317	1.0038	1	1.0038
'dev st'	2.7127	1.1252	0.93333	1.4103
'numerosità'	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.93524	0.93524	0.64066	0.64066

Tabella 61 valori η _Mg Como

Da quanto evidenziato in merito al parametro η per la concentrazione dell'Urea (η_{Urea}), si osserva che in tutti i centri il valore di tale parametro per i non diabetici risulta essere superiore rispetto ai diabetici. Con significatività statistica solo nel caso di Varese.

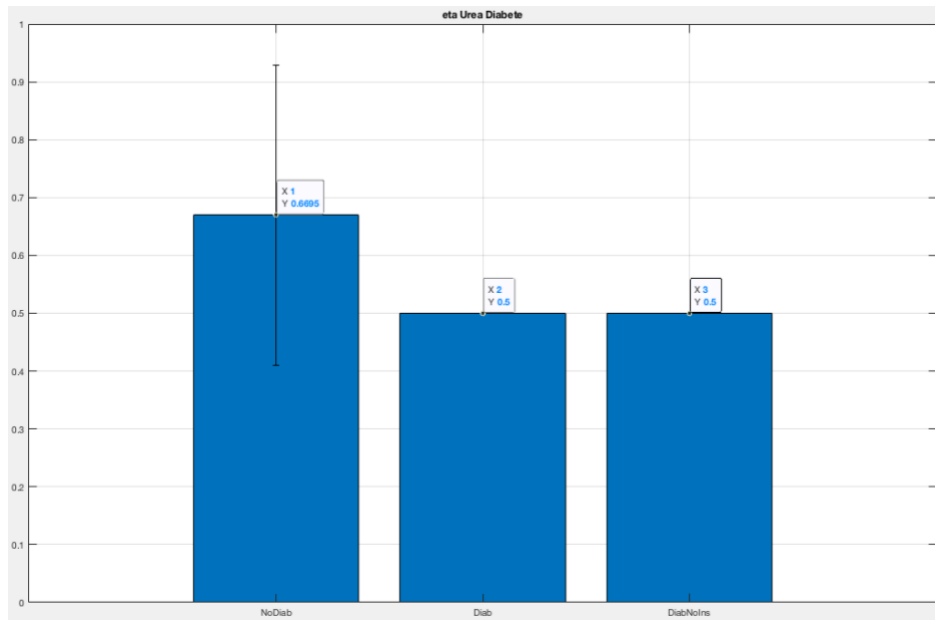


Figura 77 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese

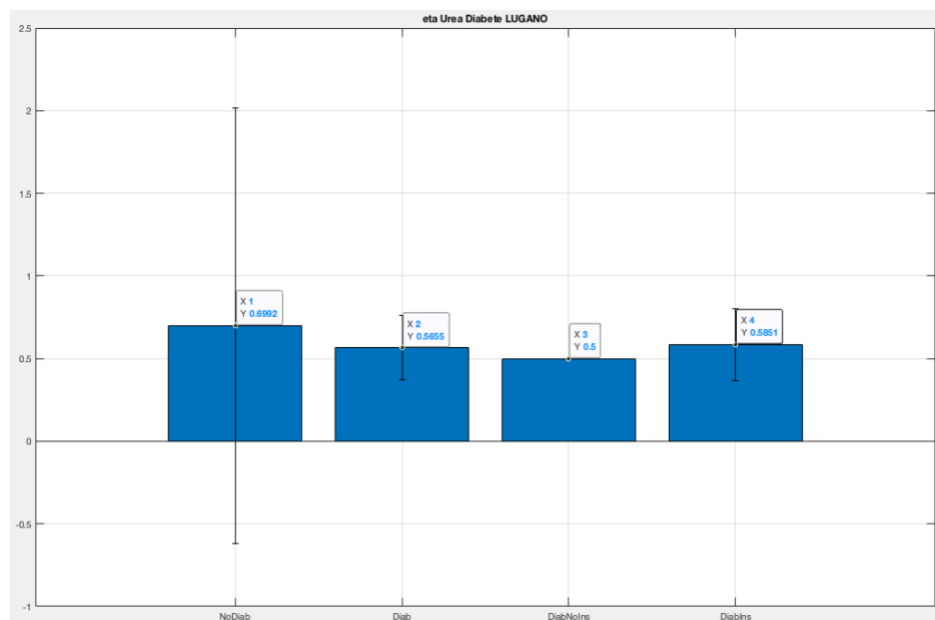


Figura 76 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

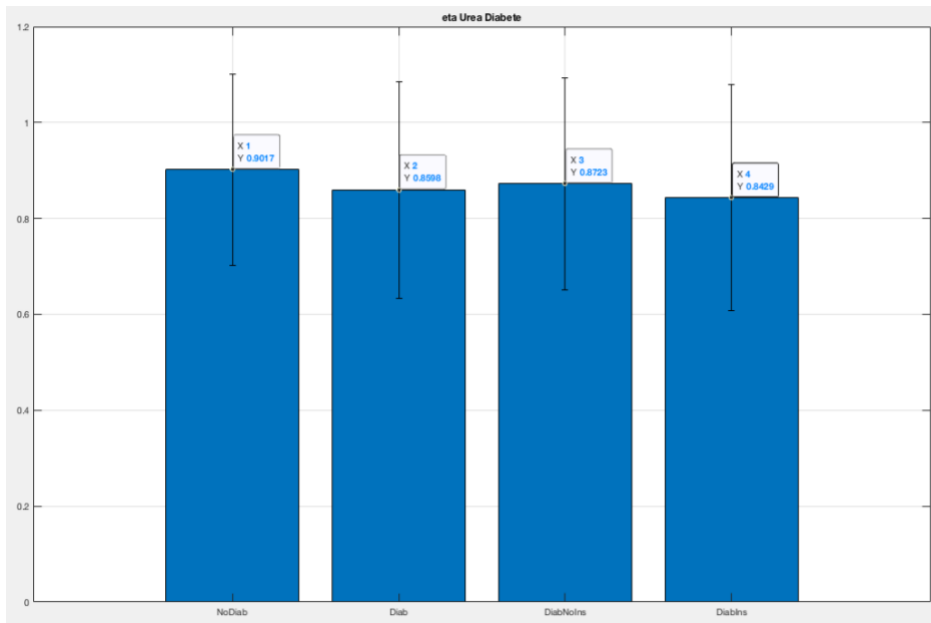


Figura 79 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

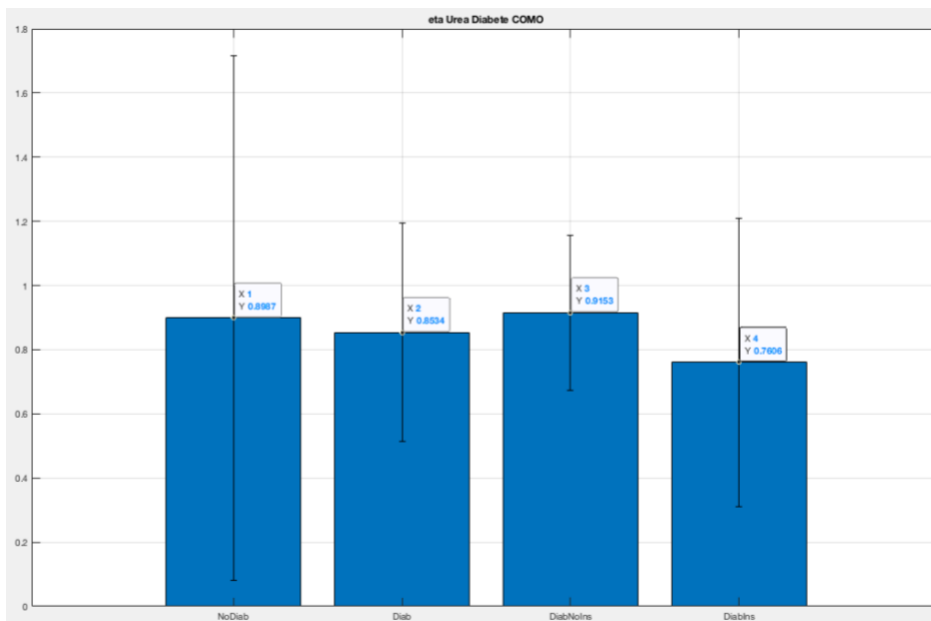


Figura 78 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como

eta_Urea_Diabete =

7×4 [table](#)

eta_Urea	NoDiab	Diab	DiabIns
'media'	0.66952	0.5	0.5
'min'	0.5	0.5	0.5
'max'	1.7738	0.5	0.5
'dev st'	0.25882	0	0
'numerosità '	96	6	6
'ipotesi H'	1	1	0
'p value'	0.049332	0.049332	0.11345

Tabella 62 valori η _Urea Varese

eta_Urea_Diabete_LUGANO =

7×5 [table](#)

eta_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.69918	0.56547	0.5	0.58511
'min'	-0.92302	0.12183	0.5	0.12183
'max'	9.0489	1.0122	0.5	1.0122
'dev st'	1.3187	0.19499	0	0.2193
'numerosità '	82	39	9	30
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.44169	0.44169	0.25614	0.25614

Tabella 63 valori η _Urea Lugano

eta_Urea_Diabete =

7×5 [table](#)

eta_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.90173	0.85976	0.87234	0.84286
'min'	0.5	0.5	0.5	0.5
'max'	1	1	1	1
'dev st'	0.19926	0.226	0.22038	0.2355
'numerosità '	173	82	47	35
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.059783	0.059783	0.56226	0.56226

Tabella 64 valori η _Urea Lecco

eta_Urea_Diabete_COMO =

7×5 [table](#)

eta_Urea	NoDiab	Diab	DiabNoIns	DiabIns
'media'	0.89866	0.85342	0.91526	0.76065
'min'	0.14005	-0.18359	0.42994	-0.18359
'max'	6.9007	1.3798	1.322	1.3798
'dev st'	0.81714	0.34065	0.24223	0.4497
'numerosità '	123	25	15	10
'ipotesi H'	0	0	0	0
'p value'	0.90697	0.90697	0.27531	0.27531

Tabella 65 valori η _Urea Como

Per quanto riguarda i valori del parametro η per gli altri soluti non si riesce a notare uno schema ben definito.

Come definito al paragrafo 2.1.2, in seguito a questa analisi si è deciso di attuare un confronto tra popolazioni di ugual dimensione (Uguale Numerosità) considerando i pazienti di tutti i centri, paragonandolo all'analisi con popolazione di diverse dimensioni (Diversa Numerosità).

Il codice, inoltre, è stato fatto girare tre volte per poter ottenere i corrispondenti valori di p-value per poter verificare se quanto fatto portasse a miglioramenti. Nelle seguenti tabelle verranno riportati i risultati del metodo applicato.

Diversa Numerosità

RHO			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,015079	0,015079	0,2998	0,2998

k_Na			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,063741	0,063741	0,023827	0,023827

k_K			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,49026	0,49026	0,25841	0,25841

k_Cl			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,38168	0,38168	0,091901	0,091901

k_Ca			Diab No	
	No Diab	Diab	Diab No	Diab Ins

Ins				
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,29019	0,29019	0,34765	0,34765

k_Bic	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,042203	0,042203	0,61806	0,61806

k_Mg	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,02429	0,02429	0,001542	0,015419

k_Urea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,14125	0,14125	0,68242	0,68242

k_Crea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,036703	0,036703	0,78415	0,78415

eta_Na	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,25076	0,25076	0,78735	0,78735

eta_K	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins

Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,45386	0,45386	0,12322	0,12322

eta_Cl	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,11257	0,11257	0,32207	0,32207

eta_Ca	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,002787	0,002787	0,004337	0,004337

eta_Bic	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,81907	0,81907	0,040503	0,040503

eta_Mg	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,17114	0,17114	0,083587	0,083587

eta_Urea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,2324	0,2324	0,012321	0,012321

eta_Crea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1

p value	0,7658	0,7658	0,000734	0,000734
---------	--------	--------	----------	----------

Tabella 66 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di diverse dimensioni

Uguale Numerosità

Run 1

RHO			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	6,05E-12	6,05E-12	0,2998	0,2998

k_Na			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,002482	0,0024823	0,023827	0,023827

k_K			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,7829	0,7829	0,24924	0,24924

k_Cl			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,18472	0,18472	0,3667	0,3667

k_Ca			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,054195	0,054135	0,34665	0,34665

k_Bic			Diab No	
	No Diab	Diab	Diab No	Diab Ins

Ins				
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,002785	0,002785	0,3215	0,3215

k_Mg	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,10605	0,10605	0,001542	0,001542

k_Urea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,016943	0,016943	0,64032	0,64032

k_Crea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,54104	0,54104	0,75961	0,75961

eta_Na	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,040279	0,040279	0,11436	0,11436

eta_K	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,11901	0,11901	0,20464	0,20464

eta_Cl	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins

Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,078297	0,078297	0,047576	0,047576

eta_Ca			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	1,7E-16	1,7E-16	0,004091	0,004091

eta_Bic			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	2,9E-06	2,90E-06	0,040503	0,040503

eta_Mg			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,011618	0,011618	0,086311	0,086311

eta_Urea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,000923	0,000923	0,010321	0,010321

eta_Crea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,09365	0,09365	0,000734	0,000734

Tabella 67 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: primo Run

Run 2

RHO			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	1,4E-10	1,4E-10	0,20857	0,20857

k_Na			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,7829	0,7829	0,021111	0,021111

k_K			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,31838	0,31838	0,24924	0,24924

k_Cl			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,037802	0,037287	0,3667	0,3667

k_Ca			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,3851	0,3851	0,1536	0,1536

k_Bic			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,004565	0,004565	0,3215	0,3215

k_Mg			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,20742	0,20742	0,01836	0,01836

k_Urea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,048092	0,048092	0,64032	0,64032

k_Crea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,39033	0,39033	0,75961	0,75961

eta_Na			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,029374	0,029374	0,11436	0,11436

eta_K			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,10942	0,10942	0,20464	0,20464

eta_Cl			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,18888	0,18888	0,047576	0,047576

eta_Ca			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins

Ipotesi H	1	1	1	1
p value	2,6E-14	2,6E-14	0,04091	0,04091

eta_Bic			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	5,70E-07	5,70E-07	0,074382	0,074382

eta_Mg			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,093784	0,093784	0,56226	0,56226

eta_Urea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,000596	0,000596	0,02526	0,02526

eta_Crea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,072359	0,072359	0,000256	0,000256

Tabella 68 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: secondo Run

Run 3

RHO			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	6,9E-09	6,9E-09	0,20857	0,20857

k_Na			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins

Ins				
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,014554	0,014554	0,02827	0,02827

k_K	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,5635	0,5635	0,24924	0,24924

k_Cl	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,11367	0,11367	0,3667	0,3667

k_Ca	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,6527	0,6527	0,1763	0,1763

k_Bic	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,00789	0,00789	0,3215	0,3215

k_Mg	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,07896	0,07896	0,01541	0,01541

k_Urea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins

Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,24168	0,24168	0,64032	0,64032

k_Crea	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,49265	0,49265	0,75961	0,75961

eta_Na	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,03598	0,03598	0,11436	0,11436

eta_K	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	0	0
p value	0,09876	0,09876	0,20464	0,20464

eta_Cl	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,08542	0,08542	0,047576	0,047576

eta_Ca	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,028931	0,028931	0,04091	0,04091

eta_Bic	Diab No			
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1

p value	0,001642	0,001642	0,034382	0,034382
---------	----------	----------	----------	----------

eta_Mg			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	0	0
p value	0,031325	0,031325	0,56226	0,56226

eta_Urea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	1	1	1	1
p value	0,010674	0,010674	0,002569	0,002569

eta_Crea			Diab No	
	No Diab	Diab	Ins	Diab Ins
Ipotesi H	0	0	1	1
p value	0,13256	0,13256	0,001452	0,001452

Tabella 69 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: terzo Run

Come si evince dai dati, l'approccio utilizzato ha permesso un'ottimizzazione della simulazione, che ha anche portato ad una maggiore significatività del confronto tra pazienti diabetici e non diabetici (riduzione del p value).

3.2.3 Regressione Lineare

Obiettivo di questa parte del lavoro era effettuare una regressione lineare, ovvero quantificare l'intensità della relazione (lineare) fra una variabile dipendente, in questo caso "Rho", e più predittori, le altre variabili considerate.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete +
    Insulina + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti +
    Peso.pre + Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq + Delta.Vpl +
    Pn...Peq + Max.Pn + Tp.Attacco + Tp.attacco...Tp.stacco +
    GLU.attacco + GLU.attacco...Glu.stacco, data = regressione)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.2005 -2.3004 -0.3616  2.1370 10.1934

Coefficients:
                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    -12.718844   8.249659  -1.542 0.124150
Sesso           0.455146   0.419092   1.086 0.278304
Filtro          0.301537   0.239917   1.257 0.209753
Eta             0.029538   0.014050   2.102 0.036329 *
Eta.dialitica  0.001545   0.002497   0.619 0.536588
Diabete        -1.092269   0.631168  -1.731 0.084520 .
Insulina        0.654107   0.697616   0.938 0.349159
Cardiopatia     1.187957   0.465060   2.554 0.011111 *
Ipertensione.Arteriosa -1.395788   0.432772  -3.225 0.001392 **
Betabloccanti  -0.472059   0.439569  -1.074 0.283692
Peso.pre        0.894479   0.277883   3.219 0.001422 **
Peso.post      -0.813211   0.272732  -2.982 0.003092 **
Max.Vpl        20.141416  31.187535   0.646 0.518873
Min.Vpl       -32.435625  31.658832  -1.025 0.306376
Min.Vpl_eq     10.398347   1.135996   9.154 < 2e-16 ***
Delta.Vpl     -27.833311  31.503872  -0.883 0.377653
Pn...Peq       -0.055356   0.015786  -3.507 0.000521 ***
Max.Pn         0.214650   0.219619   0.977 0.329140
Tp.Attacco     1.753514   0.871857   2.011 0.045160 *
Tp.attacco...Tp.stacco -0.444099   0.162167  -2.739 0.006526 **
GLU.attacco    0.256099   0.076491   3.348 0.000913 ***
GLU.attacco...Glu.stacco -0.158089   0.095979  -1.647 0.100542
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.948 on 312 degrees of freedom
(292 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.4957, Adjusted R-squared:  0.4617
F-statistic: 14.6 on 21 and 312 DF, p-value: < 2.2e-16
```

Figura 79 Regressione Rho con tutti i parametri considerati

Abbiamo quindi provato, come prima analisi, a relazionare Rho con un insieme di parametri che, dalla ricerca bibliografica eseguita (Paragrafo 3.2), sono risultati

essere più rilevanti nella correlazione tra “Rho” e la patologia diabetica, ottenendo il seguente risultato: il software dà come output l’elenco delle variabili indipendenti e la loro forza di correlazione con la nostra variabile dipendente Rho, codificando questa forza con un numero di asterischi crescente. Come si vede in figura Min.Vpl_eq, Pn-Peq e GLU.attacco sono i parametri cui Rho è più dipendente perché hanno tre asterischi. Buona correlazione si trova anche con Ipertensione.Arteriosa, Cardiopatia, Peso.pre e Peso.post, Tp.attacco e Tp.attacco.Tp.stacco. Preso atto di queste relazioni si è deciso di ripetere la regressione lineare multipla utilizzando sempre Rho come variabile dipendente ma scegliendo questa volta come parametri indipendenti solamente quelli che presentavano una relazione già forte nell’analisi precedente, ovvero quelli elencati sopra. Il risultato è presentato nella seguente immagine.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Eta + Diabete + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa +
    Peso.pre + Peso.post + Min.Vpl_eq + Pn...Peq + Tp.Attacco +
    Tp.attacco...Tp.stacco + GLU.attacco + Delta.Vpl_eq, data = regressione)
```

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-6.2864	-2.6276	-0.4708	2.6474	9.7166

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.87207	1.81214	0.481	0.630664
Eta	0.01437	0.01276	1.126	0.261118
Diabete	-0.74815	0.45297	-1.652	0.099549 .
Cardiopatia	0.64506	0.42629	1.513	0.131180
Ipertensione.Arteriosa	-1.45897	0.40865	-3.570	0.000409 ***
Peso.pre	1.40969	0.20479	6.884	2.91e-11 ***
Peso.post	-1.29198	0.20790	-6.214	1.54e-09 ***
Min.Vpl_eq	-2.35097	0.65037	-3.615	0.000347 ***
Pn...Peq	-0.03802	0.01510	-2.519	0.012249 *
Tp.Attacco	0.33022	0.15516	2.128	0.034044 *
Tp.attacco...Tp.stacco	-0.42976	0.16030	-2.681	0.007706 **
GLU.attacco	0.23340	0.05097	4.579	6.61e-06 ***
Delta.Vpl_eq	-11.04436	1.19395	-9.250	< 2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 3.065 on 333 degrees of freedom
(280 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared: 0.4473, Adjusted R-squared: 0.4274
F-statistic: 22.46 on 12 and 333 DF, p-value: < 2.2e-16

Figura 80 Regressione Rho con parametri che mostrano significatività

Come si vede la forza della relazione tra Rho e variabili come Delta.Vpl_eq, Peso.pre e Peso.post e Ipertensione.Arteriosa aumenta di un asterisco, alcune come GLU.attacco, Tp.attacco, Tp.attacco-Tp.stacco e Min.Vpl.eq rimangono uguali, mentre Età, Cardiopatia e Pn-Peq diminuiscono.

La variabile indipendente Diabete, la principale su cui si era focalizzato l'interesse, mostra in entrambe le prove, una correlazione molto bassa con la Rho.

Per questo motivo si è deciso di cambiare la variabile dipendente scegliendo al posto di Rho, il valore di Glucosio registrato tramite emogas all'inizio del trattamento dialitico, per provare a stabilire se fosse presente una relazione di primo grado con il parametro Diabete e di conseguenza almeno una di secondo grado fra il Diabete e Rho. Sono state prese come indipendenti tutte quante le variabili elencate sopra a pag. 1 ed il risultato della regressione è visibile nella seguente figura:

```
Call:
lm(formula = GLU.attacco ~ Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica +
    Diabete + Insulina + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa +
    Betabloccanti + Peso.pre + Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl +
    Min.Vpl_eq + Delta.Vpl + Pn...Peq + Max.Pn + Tp.Attacco +
    Tp.attacco...Tp.stacco + GLU.attacco...Glu.stacco, data = regressione)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-4.5610 -1.3612 -0.0478  1.2480  6.4709

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    7.309e-01  6.096e+00   0.120  0.904637
Sesso           1.927e-01  3.095e-01   0.623  0.533947
Filtro          2.239e-01  1.768e-01   1.266  0.206302
Eta            -1.749e-02  1.034e-02  -1.693  0.091539 .
Eta.dialitica   6.571e-04  1.845e-03   0.356  0.721922
Diabete         9.668e-01  4.632e-01   2.087  0.037682 *
Insulina       -7.934e-01  5.135e-01  -1.545  0.123353
Cardiopatia    -1.295e+00  3.358e-01  -3.858  0.000139 ***
Ipertensione.Arteriosa 1.015e+00  3.146e-01   3.227  0.001385 **
Betabloccanti  -2.303e+00  2.976e-01  -7.738  1.41e-13 ***
Peso.pre       -1.670e-01  2.051e-01  -0.814  0.416143
Peso.post       1.438e-01  2.014e-01   0.714  0.475818
Max.Vpl         3.459e+01  2.296e+01   1.506  0.132969
Min.Vpl        -3.344e+01  2.332e+01  -1.434  0.152545
Min.Vpl_eq     -1.985e-01  8.394e-01  -0.236  0.813239
Delta.Vpl      -3.265e+01  2.321e+01  -1.407  0.160385
Pn...Peq       -9.222e-03  1.165e-02  -0.791  0.429332
Max.Pn          1.188e-01  1.621e-01   0.733  0.464165
Tp.Attacco     3.919e-01  6.439e-01   0.609  0.543203
Tp.attacco...Tp.stacco 1.031e-01  1.197e-01   0.861  0.389779
GLU.attacco...Glu.stacco 8.706e-01  5.107e-02  17.046 < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.178 on 313 degrees of freedom
(292 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.6175,    Adjusted R-squared:  0.593
F-statistic: 25.26 on 20 and 313 DF,  p-value: < 2.2e-16
```

Figura 81 Regressione GLU.attacco con tutti i parametri considerati

Come si può vedere c'è una forte correlazione con Cardiopatia, Ipertensione.Arteriosa e Betabloccanti, una correlazione con la differenza fra glucosio all'attacco e glucosio allo stacco, e si vede inoltre in questo caso una dipendenza, seppur con un p-value = 0,037 del glucosio con il diabete a differenza dei casi precedenti. Quest'osservazione ci ha portato a relazionare ancora il glucosio all'attacco utilizzato come variabile dipendente con i parametri che risultavano significativi, quindi con asterischi, in Figura 1. Il risultato vede ancora una volta una dipendenza costante se pur non elevata con il diabete, e a differenza della regressione precedente, un annullamento delle altre relazioni con le altre variabili e lo sviluppo invece di una correlazione con Delta.Vpl.

```

Call:
lm(formula = GLU.attacco ~ Eta + Diabete + Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa +
    Peso.pre + Peso.post + Min.Vpl_eq + Delta.Vpl + Pn...Peg +
    Tp.Attacco + Tp.attacco...Tp.stacco + Delta.Vpl_eq, data = regressione)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.4038 -1.4173 -0.0547  1.4558 13.6840

Coefficients:
                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)      3.106388   2.391666   1.299  0.19490
Eta              -0.018405   0.014176  -1.298  0.19507
Diabete           0.992375   0.479446   2.070  0.03924 *
Cardiopatia      -0.332919   0.456821  -0.729  0.46665
Ipertensione.Arteriosa 0.362632   0.434961   0.834  0.40504
Peso.pre         -0.110949   0.269864  -0.411  0.68124
Peso.post         0.036499   0.263534   0.138  0.88993
Min.Vpl_eq       1.332133   0.706410   1.886  0.06020 .
Delta.Vpl        3.427547   1.310334   2.616  0.00931 **
Pn...Peg         -0.009112   0.016680  -0.546  0.58523
Tp.Attacco       0.375232   0.273013   1.374  0.17024
Tp.attacco...Tp.stacco -0.192182   0.171171  -1.123  0.26235
Delta.Vpl_eq     0.598744   1.294362   0.463  0.64397
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 3.262 on 333 degrees of freedom
(280 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.08823, Adjusted R-squared:  0.05538
F-statistic: 2.685 on 12 and 333 DF, p-value: 0.001826

```

Figura 82 Regressione GLU.attacco con parametri che mostrano significatività di Figura 78

3.3 Discussione

3.3.1 Discussioni sull'Analisi degli Scostamenti Percentuali

Alla luce dei risultati si possono trarre alcune considerazioni. Per quanto riguarda le Proteine, i risultati sono meno indicativi poiché i valori sono rilevati solo ad inizio e fine trattamento.

Per quanto riguarda la Creatinina, la percentuale dei dati disponibili (28.60%) risulta ancora troppo bassa, motivo per cui in futuro sarebbe necessario garantire rilevazioni più frequenti. Un ulteriore problema relativo a questo soluto è la presenza di grandi scostamenti tra dato clinico e dato simulato, pari al 119.1% in termini di media. È necessario migliorare la descrizione degli scambi dello specifico soluto, non essendo sufficiente il coefficiente paziente specifico per ottenere risultati adeguati.

Per quanto riguarda gli altri soluti questi presentano scostamenti percentuali molto bassi a conferma di una buona approssimazione tra dati simulati e dati reali.

Analizzando l'andamento dell'errore di scostamento nel tempo, inoltre, si possono formulare le seguenti ipotesi ed osservazioni:

1. Guardando il grafico del Sodio (Na) [Figura 83] si nota come per i centri ospedalieri di Como, Lugano e Varese l'errore di scostamento diminuisca nel tempo durante le ore di terapia. Per il centro di Lecco invece nella maggior parte dei casi troviamo un trend opposto, dove l'errore di scostamento aumenta nel tempo, seppur in maniera contenuta, durante le ore di terapia.

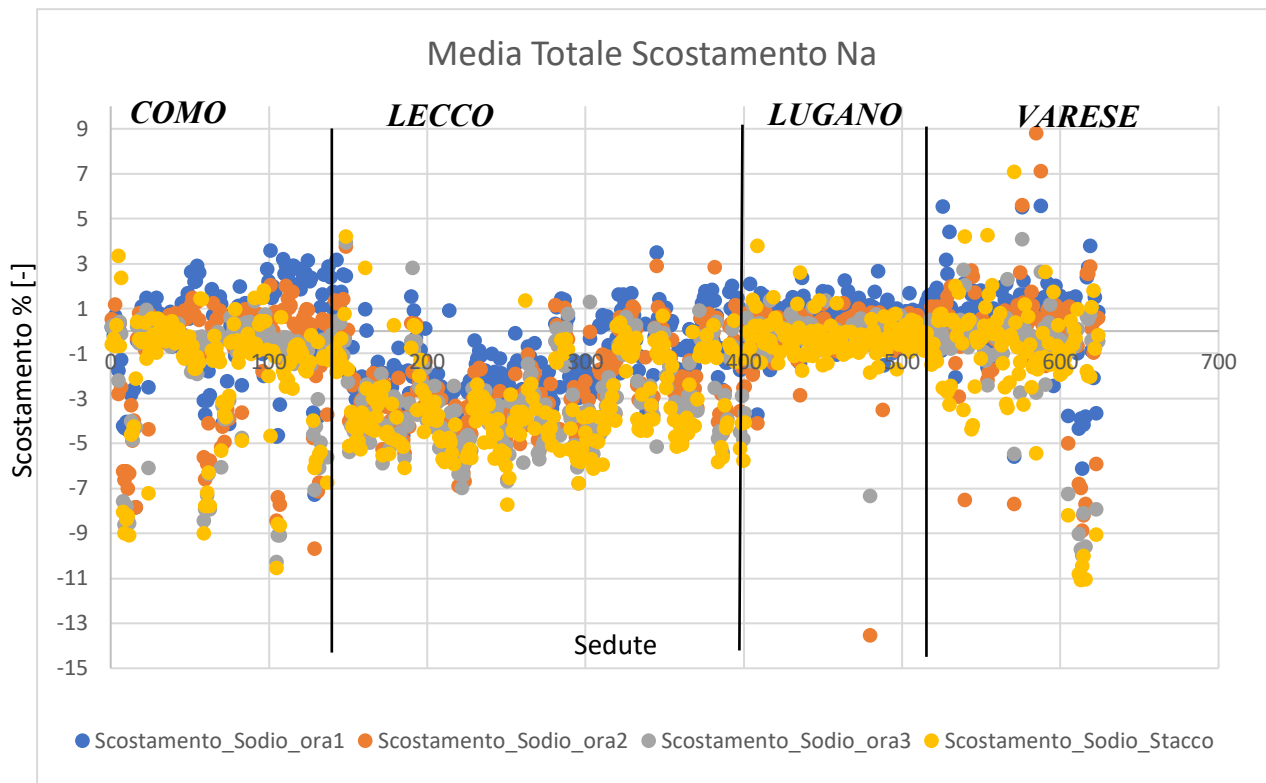


Figura 83 Media Scostamento Totale per Na

2. Nel grafico del Potassio (K) al contrario invece riscontriamo un comportamento sostanzialmente omogeneo tra i quattro centri, dove si nota un maggior scostamento nella prima ora di terapia ed una diminuzione nelle seguenti ore.

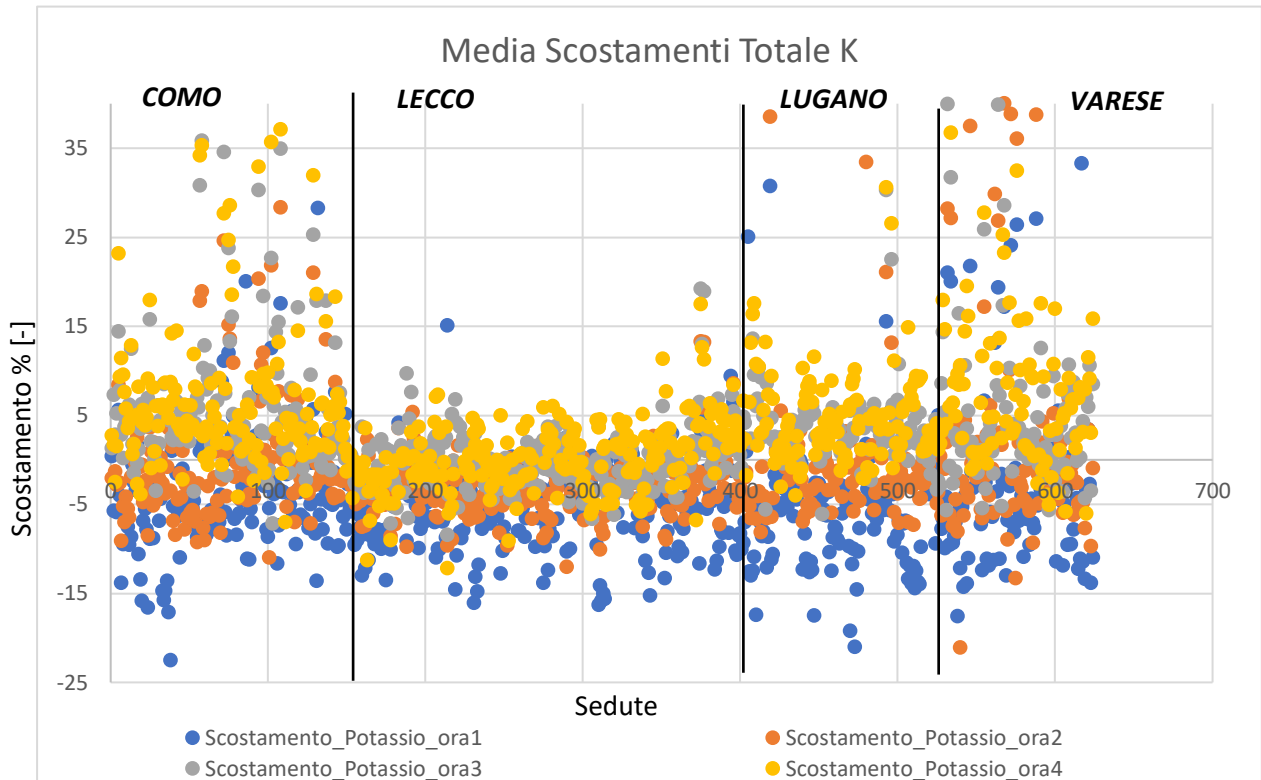


Figura 84 Media Scostamento Totale K

3. Nel comportamento del Cloro (Cl) è evidente per il centro di Lecco una dipendenza temporale dell'errore di scostamento in quanto questo si vede aumentare durante le ore di terapia. Si nota anche la presenza di alcuni pazienti che formano "isole" a scostamento tendente a zero, in accordo, in questo caso, con gli scostamenti dei centri di Como, Lugano e Varese.

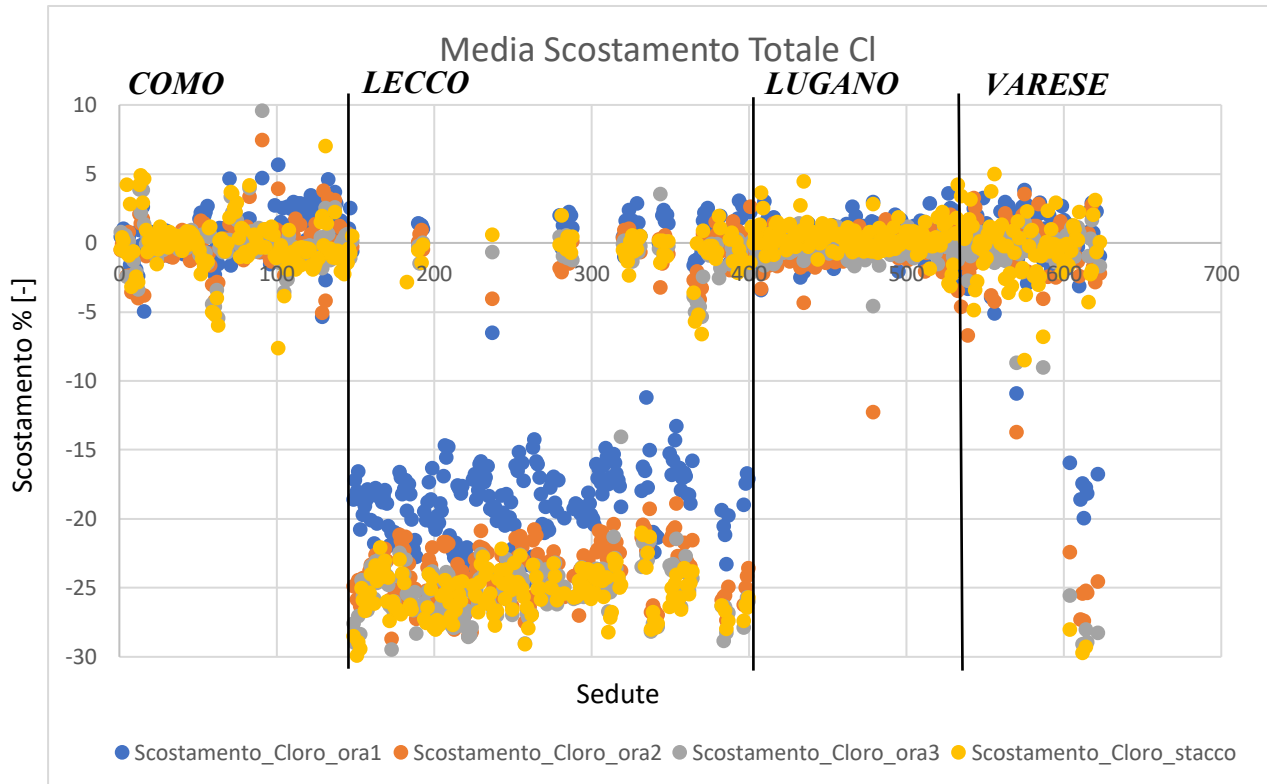


Figura 85 Media Scostamento Totale Cl

4. Per quanto riguarda il Calcio (Ca_{ion}) risulta evidente per il centro di Lecco un aumento nel tempo dell'errore di scostamento in opposizione con i centri di Como, Lugano e Varese dove quest'errore diminuisce. Comportamento paragonabile a quello visto per il Sodio.

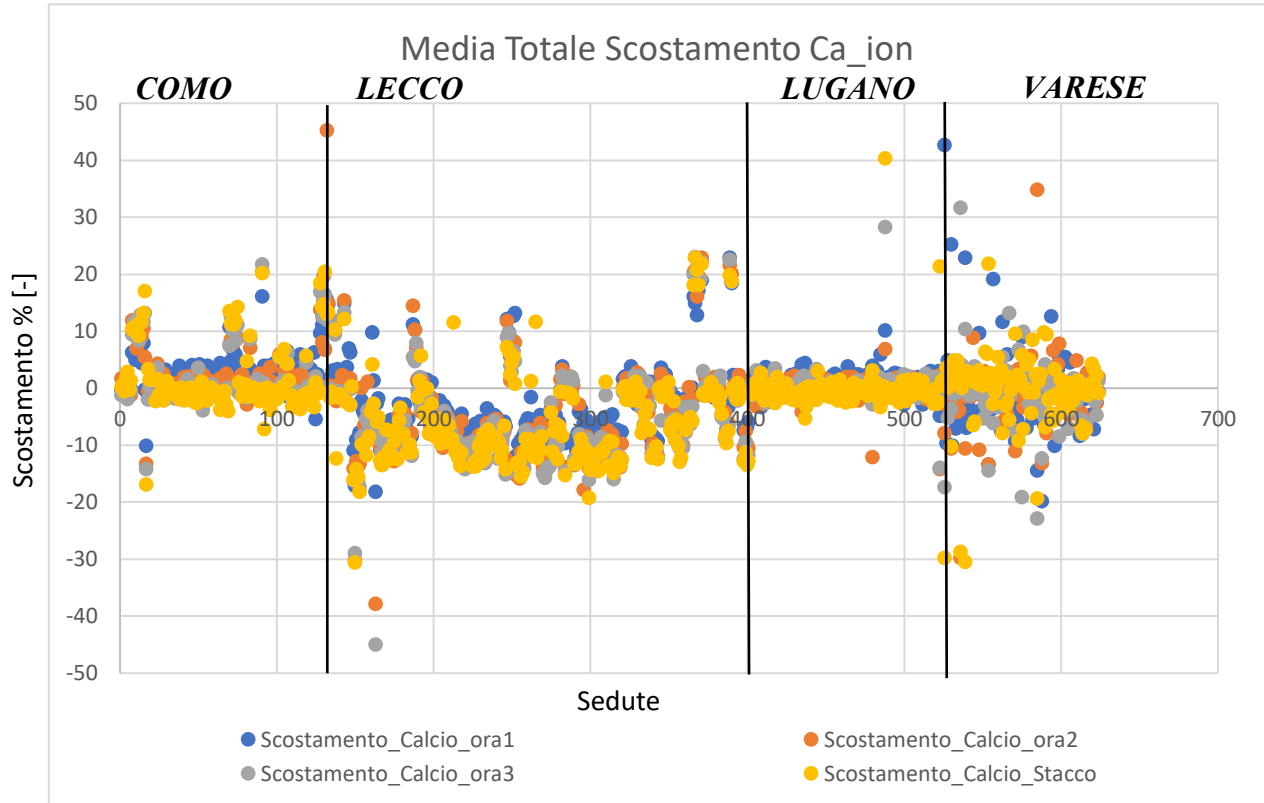


Figura 86 Media Scostamento Totale Ca_{ion}

5. Un andamento omogeneo è stato, invece, rilevato per il Bicarbonato, dove abbiamo un aumento nel tempo dell'errore di scostamento seppur questo risulti maggiore per il centro di Lecco

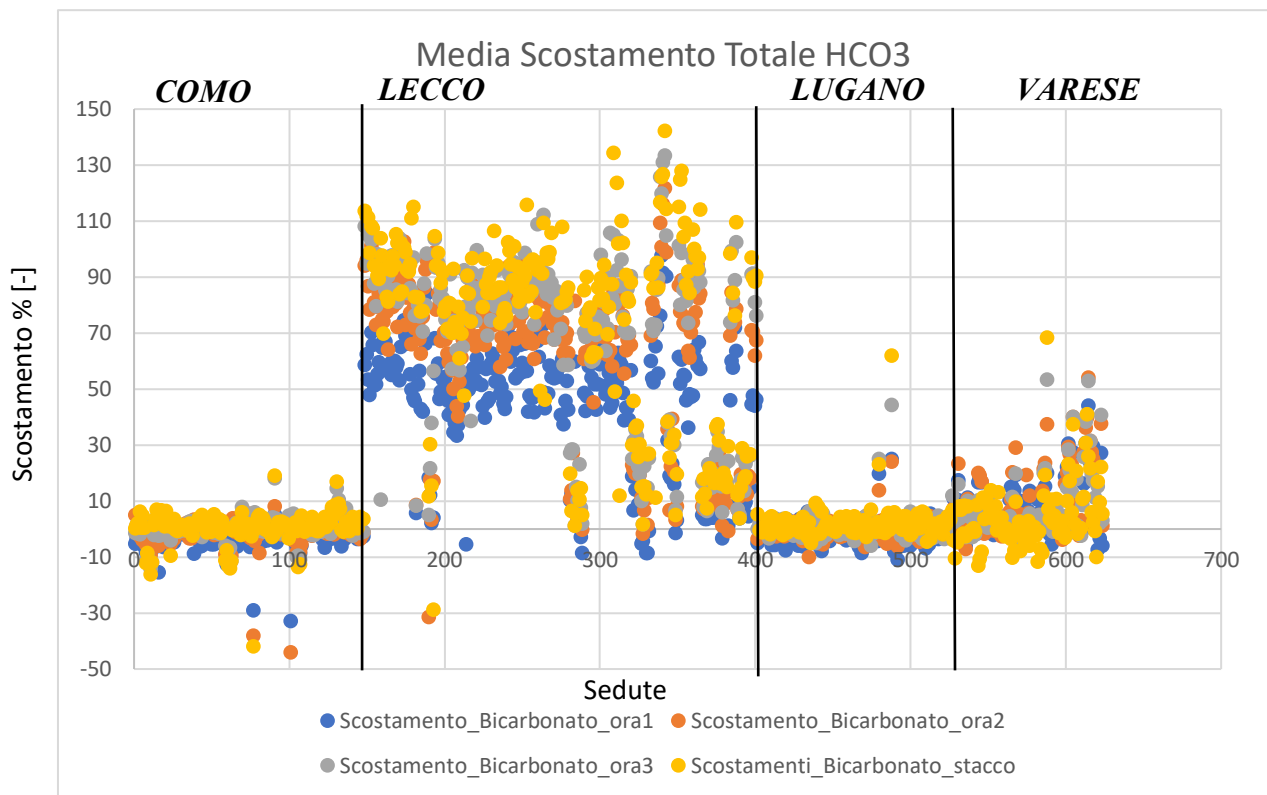


Figura 87 Media Scostamento Totale HCO₃

6. Nei grafici del Magnesio (Mg) e dell'Urea seppur gli scostamenti risultino contenuti, dell'ordine del 2.6% e del 1.18% rispettivamente non sembrano esserci dipendenze temporali dell'errore, questo può indicare la correttezza delle dinamiche temporali considerate nel modello per tali soluti.

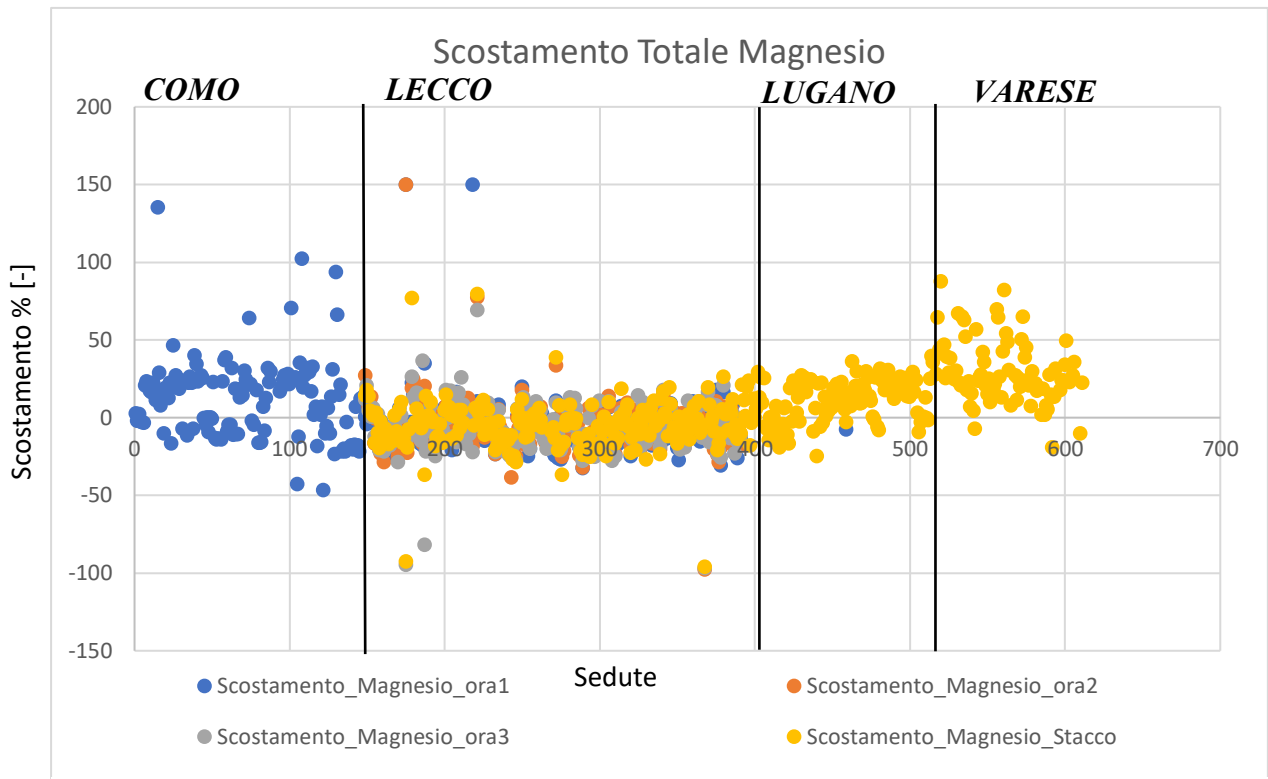


Figura 88 Media Scostamento Totale Mg

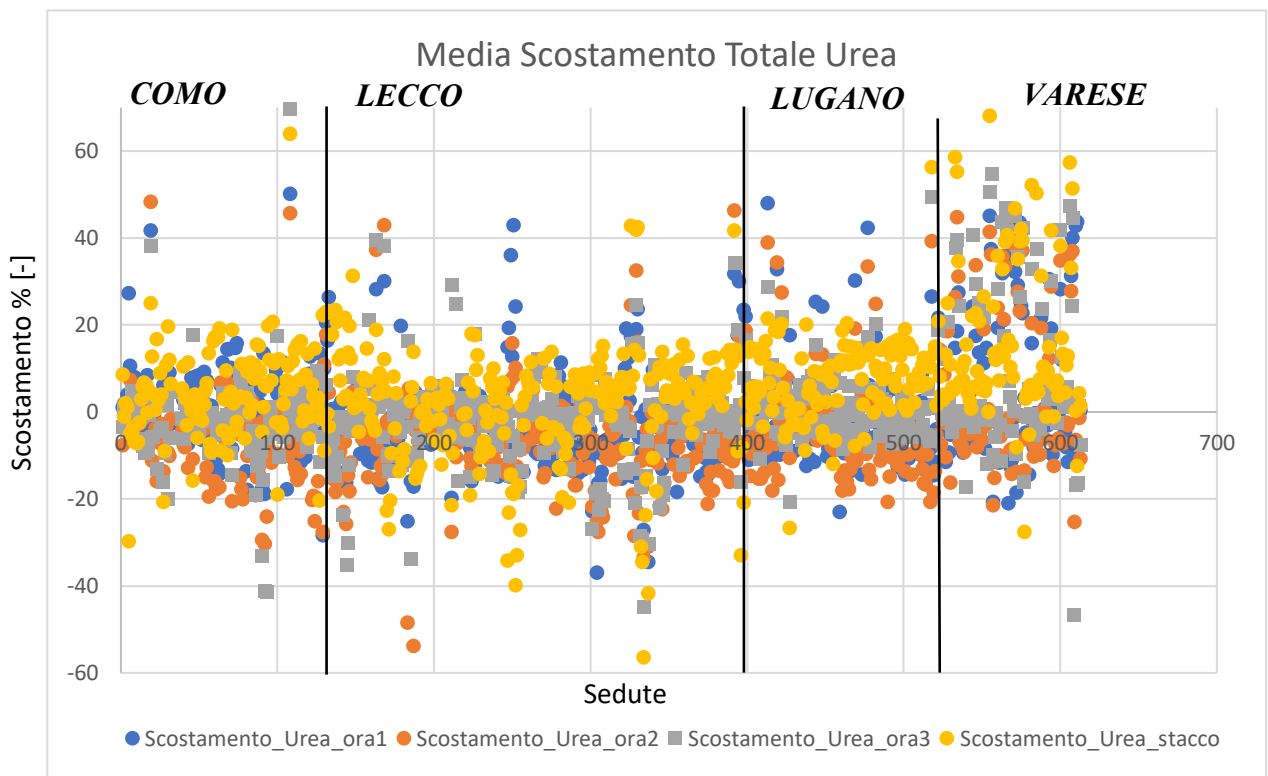


Figura 89 Media Scostamento Totale Urea

7. Per quanto riguarda la Creatinina si vede un aumento dell'errore durante le ore di terapia nei centri di Lecco, considerazione che non può essere estesa agli altri centri per via dell'assenza di dati durante le ore iniziali di terapia.

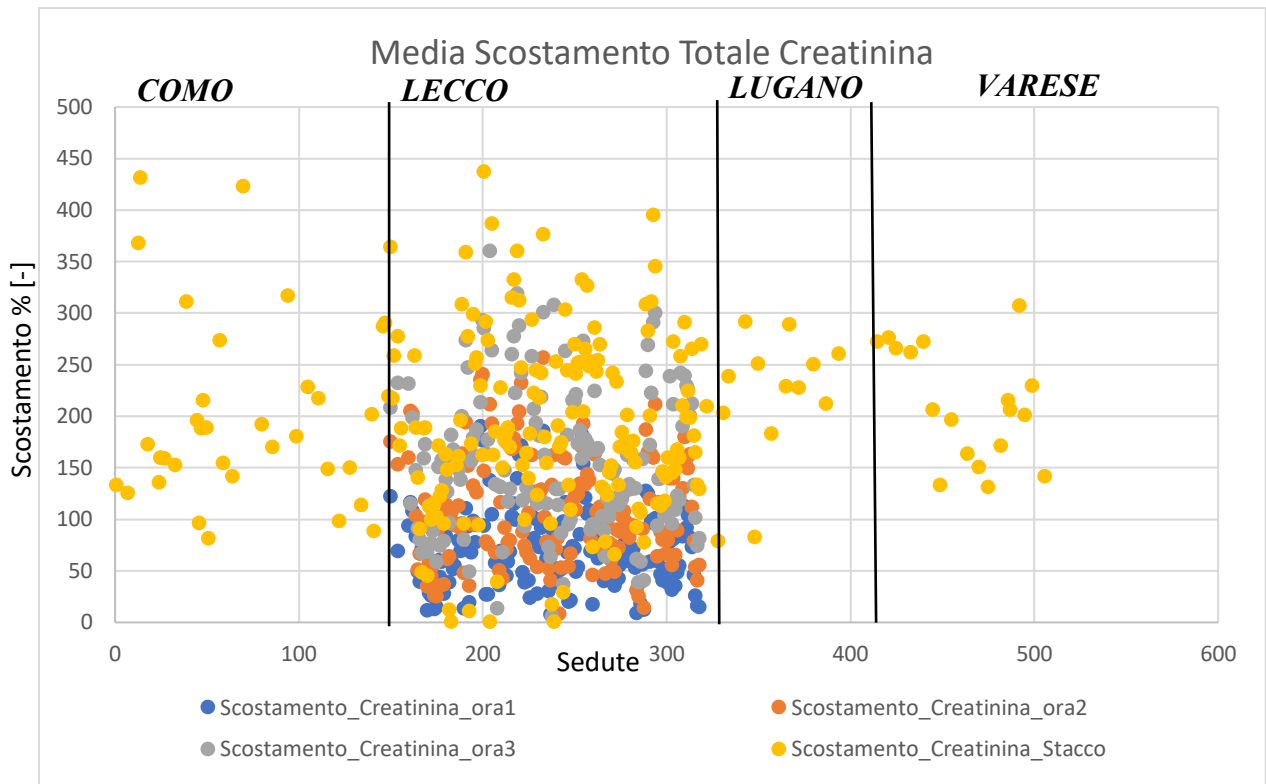


Figura 90 Media Scostamento Totale Creatinina

8. Come già detto più volte invece nel grafico delle Proteine (Figura 91) sono apprezzabili solamente le percentuali di scostamento al momento dello stacco della terapia e presentano un valore ottimale, dell'ordine dell'0,6014%, ma non è possibile perciò fare ulteriori considerazioni temporali su questo soluto.

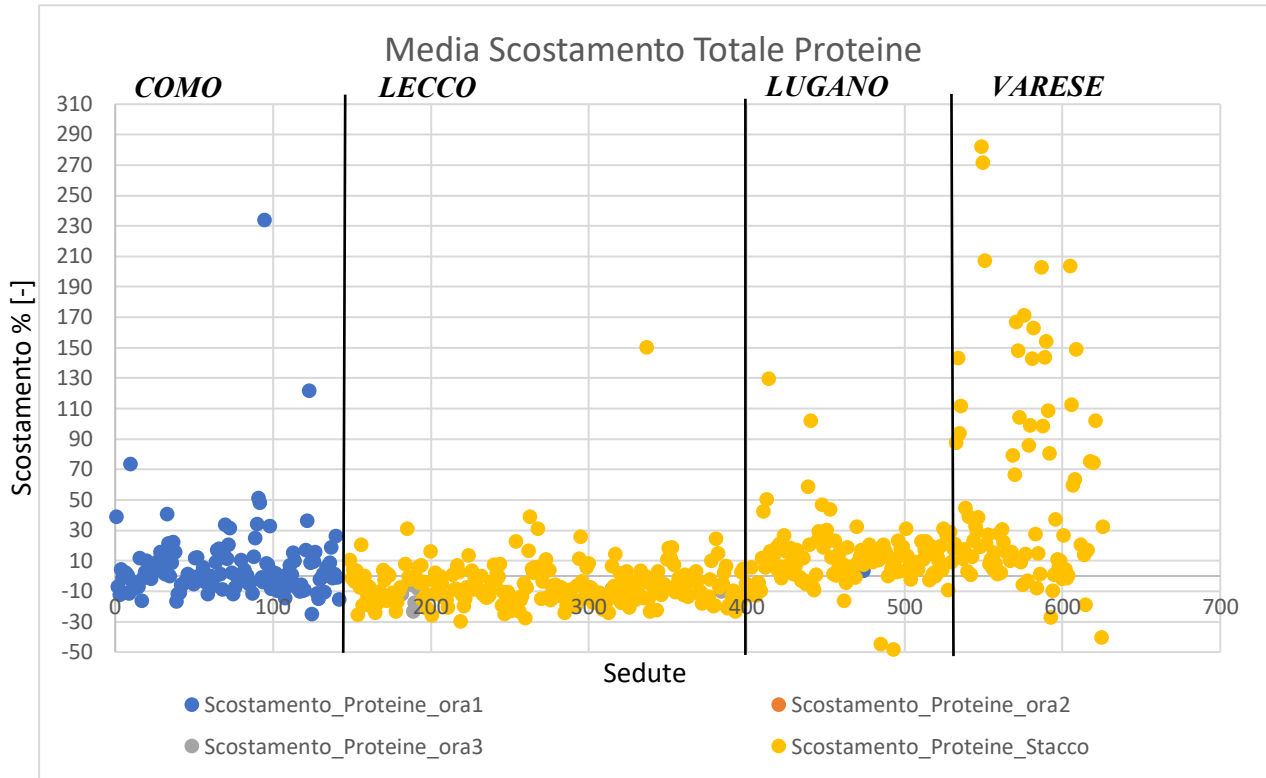


Figura 91 Media Scostamento Totale Proteine

Per approfondire i risultati ottenuti dagli errori di scostamento vengono qui riportate due tabelle: la prima rappresentante i valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti considerati nel modello tratta da *Guyton e Hall, Fisiologia Medica*, Hall J.E, Edra, Tredicesima Edizione, mentre nella seconda vengono riassunte le medie delle concentrazioni, degli scostamenti in mmol/L e percentuali e le deviazioni standard degli scostamenti percentuali.

Soluto	Valore normale	Intervallo di normalità	Limiti non letali per breve tempo	UdM
Na	142	138 - 146	115-175	mmol/L
K	4,2	3,8 - 5,0	1,5 - 9,0	mmol/L
Ca	1,2	1,0 - 1,4	0,5 - 2.0	mmol/L
Cl	106	103 - 112	70 - 130	mmol/L
Bic	24	24 - 32	8,0 - 45	mmol/L
Mg	0,91	0,74 - 1,07		mmol/L
Proteine	6,9	5,8 - 8,3		mmol/L
Urea	4	4-4.5		mmol/L
Creatinina	0,2			mmol/L

Tabella 70 Concentrazione interstiziale soluti del modello, tratto da Guyton e Hall, Fisiologia Medica, Tredicesima Edizione

Soluto	Media Concentrazione [mmol/L]	Media Scostamento [mmol/L]	Media Scostamento [%]	Dev.Std Scostamento [%]
Na	139	0.94	0.6735	±2.52
K	3.9	0.03	0.8033	±25.71
Cl	103.9	0.69	0.6674	±11.12
Ca_ion	1.22	9.47×10^{-3}	0.7769	±7.03
HCO ₃	25.4	0.89	3.513	±37.03
Mg	0.63	0.016	2.636	±20.67
Urea	9.9	0.12	1.183	±13.6
Creatinina	0.37	0.44	119.1	±161.85
Proteine	6.5	0.06	0.8822	±37.35

Tabella 71 Valori medi delle concentrazioni e dei relativi scostamenti dei soluti del modello

- 1) Il range fisiologico dello ione Sodio (Na) risulta essere particolarmente ampio, questo è dovuto al fatto che questo soluto assume un ruolo chiave in diversi meccanismi di regolazione idrolitica (Hall J.E., 2017). Per quanto riguarda la simulazione mediante il modello paziente-dipendente, si evince che l'andamento di questo soluto nel tempo sia ben approssimato, in quanto i valori della media dello scostamento e di deviazione standard rientrano nei range fisiologici.
- 2) Per quanto riguarda il potassio (K) la media della concentrazione risulta essere all'interno del range del valore fisiologico, inoltre, la media dello scostamento risulta essere particolarmente ridotta (0,8033%) dimostrando così una buona approssimazione generale del comportamento di questo soluto nel tempo. Particolare riflessione riguarda l'elevata deviazione standard dello scostamento percentuale (25,71%), che potrebbe spostare il valore della concentrazione del soluto oltre il range fisiologico, ma sempre comunque all'interno dei "limiti non letali per breve tempo", che sono assunti dal soluto durante meccanismi di regolazione idrolitica (Hall J.E., 2017). Per questo possiamo affermare che la simulazione del Potassio nel tempo risulta essere ben svolta.
- 3) Analogamente a quanto visto per Na, le stesse conclusioni possono essere tratte per lo ione Cloro (Cl) e lo ione Bicarbonato (HCO_3), l'andamento nel tempo della concentrazione di questo ione risulta essere ben simulata.
- 4) La variabilità del range fisiologico dello ione Calcio (Ca), invece, risulta essere decisamente più ristretta all'interno del liquido plasmatico, in quanto questo soluto assume un ruolo chiave nella contrazione muscolare, perciò risulta essere maggiormente presente nelle fibre muscolari (Hall J.E.2017). Il modello, per quanto riguarda Ca, simula correttamente l'andamento di questo ione nel tempo, in quanto la media dello scostamento e la deviazione standard dello scostamento percentuale fanno assumere alla concentrazione un valore sempre all'interno del range fisiologico.
- 5) Analogamente a quanto visto per K, le stesse conclusioni possono essere tratte per lo ione Magnesio (Mg), l'andamento nel tempo della concentrazione di questo ione risulta essere ben simulata.
- 6) Analizzando quanto simulato dal modello per lo ione Urea (Urea) si può, prima di tutto, notare come il valore della media della concentrazione, ottenuta tramite emogas, risulti essere il doppio rispetto al valore fisiologico. Questo è dovuto al fatto che i pazienti dialitici, a causa della disfunzione renale, non hanno la capacità di espellere questo soluto autonomamente (Hall J.E., 2017), ciò comporta l'accumulo mostrato da questo dato. Per quanto riguarda, invece, la simulazione, si può notare come, grazie ai bassi valori di media dello scostamento (1.183%) e deviazione standard (13,6%), l'andamento nel tempo dell'Urea sia ben approssimato dal modello.
- 7) Anche nel caso della Creatinina, come per l'Urea, abbiamo un accumulo nel compartimento plasmatico di questo soluto a causa delle patologie renali, ciò viene mostrato dalla media della concentrazione che risulta essere il doppio rispetto al valore fisiologico. A differenza di quanto avviene negli altri soluti,

però, per la Creatinina il modello ha mostrato grossi limiti nella simulazione di questo soluto, in quanto lo scostamento mediano e la deviazione standard sono ben sopra il 100%.

- 8) In ultima analisi, come è già stato evidenziato in precedenza per Na, Cl, e HCO_3 , anche le Proteine risultano essere ben simulate dal modello in quanto i valori ottenuti permettono alla concentrazione plasmatica di questo soluto di rientrare nei range fisiologici.

3.3.2 Discussioni sull'Analisi Statistica dei dati

Dall'analisi statistica risultante sono emerse diverse differenze tra i centri per quanto riguarda i valori dei parametri identificati nel modello per i pazienti rispettivamente arruolati, anche perché la modalità di acquisizione dei dati nei vari centri non ha riportato sempre tutti i valori delle concentrazioni necessarie per la corretta computazione dei parametri ρ , k , η del modello. Si è riscontrato come il metodo di confronto tra insiemi di uguale numero di popolazione abbia portato ad un aumento della significatività nel confronto fra pazienti diabetici e non, in particolare nei casi di κ_{Na} , η_{Bic} , η_{Mg} e η_{Urea} , e tra pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti, in particolare nel caso di η_{Cl} . In generale, in tutti i casi in cui è stata riscontrata significatività nel confronto a differente numerosità, questa è risultata essere presente anche nel confronto ad uguale numerosità riportando, anche, un p-value più basso. Questo miglioramento è dovuto al fatto che il confronto tra popolazioni di ugual dimensione ha portato ad una eliminazione di outlier presenti negli insiemi statistici paragonati.

3.3.3 Discussioni sulla Regressione Lineare Multipla

Al termine di queste elaborazioni possiamo concludere che: per quanto riguarda le regressioni lineari in cui è stato utilizzato ρ come variabile dipendente (Figura 79 e 80) si vede come la correlazione con il Diabete risulti essere di poco sopra la soglia di significatività del 5%, con un p-value di 0.084520 nella prima e di 0.099549 nella seconda.

Forti relazioni di primo grado invece si ritrovano con i parametri indipendenti GLU.attacco , Pn-Peq e $\text{Min.Vpl}_{\text{eq}}$.

Considerando invece le regressioni lineari in cui la variabile dipendente è GLU.attacco ciò che possiamo concludere è che c'è una relazione di questo con il Diabete, con un p-value di 0.037682 che risulta quindi all'interno del 5% della soglia di significatività. Quindi si osserva come il campione di pazienti diabetici inizi la terapia dialitica con un valore di glicemia mediamente superiore rispetto ai soggetti non diabetici. Questo può avere implicazioni nel controllo degli scambi di fluidi, non tanto per un'alterata permeabilità della parete capillare, legata a ρ , ma per l'effetto osmotico legato alla presenza di tale soluto (Josephine et al., 2013).

Inoltre, la relazione di primo grado fra le variabili GLU.attacco e Diabete crea, quindi, per transitività una dipendenza, statisticamente significativa, di secondo grado del ρ dal Diabete. Tale parametro non ha significato fisico, bensì agisce con funzione di "regolatore" per questo l'osservazione di alterazione poteva risultare legata solo ad una parte dell'equazione del modello, che descrive i fenomeni di scambio a livello capillare. Come si è visto nel capitolo introduttivo, infatti, fra le complicanze del diabete è presente la nefropatia, una patologia che rappresenta la causa principale di ESRD e spesso si riflette in cambiamenti nell'emodinamica renale (Viberti, 1983) diventando poi un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze macrovascolari (Yuan et al., 2007). Tutte queste comorbidità portano ad un attacco agli svariati aspetti funzionali del rene influenzando così anche sull'emodinamica ed alterando i fenomeni di scambio a livello sanguigno e di conseguenza il parametro dipendente ρ .

4. Introduzione del glucosio (GLU) nel Modello

In seguito alla caratterizzazione del modello base, per poter procedere ad una più approfondita analisi paziente-dipendente basata su soggetti affetti da diabete, si è deciso di prendere in esame l'andamento nel tempo del soluto Glucosio, il quale svolge un ruolo chiave all'interno di questa patologia, come visto nell'introduzione al paragrafo 3.

Per fare ciò, sono stati implementati i codici Matlab "model_input_gen.m", "emodialisibase.m", "emodialisi_opt.m", "ODEemodial.m", "ODEemodialisi_sens.m", "emodialisi_sens.m", "ottimiz_CNLO.m", "CF.m", "graficobase.m", "grafico.m", "BASEeOTT.m" e "Donnan.m". Questi codici sono stati modificati al fine di inserire i dati del glucosio campionati durante le sedute di dialisi di pazienti, diabetici e non, presso i centri coinvolti.

Così come per i soluti analizzati nel modello base i dati del glucosio sono stati registrati durante le terapie tramite emogas e/o laboratorio con cadenza oraria, con inizio coincidente alla fase di attacco del trattamento dialitico.

In seguito ad un'analisi dei dati registrati sono state selezionate solamente le sedute i cui valori di glucosio risultavano disponibili e processabili con il codice Matlab. Scendendo nel dettaglio non sono state considerate le sedute nelle quali erano assenti i valori durante la fase di attacco o quella di stacco e nel caso in cui non fossero presenti dati registrati per due o più istanti di tempo.

In particolare, i dati disponibili diminuiscono per ogni centro secondo quanto riportato in tabella.

Centro Ospedaliero	Sedute disponibili	Sedute simulabili modello base	Sedute simulabili modello con Glucosio	% Sedute simulabili modello con Glucosio
Como	180	148	145	80,50%
Lecco	300	255	248	82,60%
Lugano	168	121	61	36,31%
Varese	180	102	76	56,10%

Tabella 72 Percentuale sedute simulabili

La maggior criticità si riscontra nel Centro Ospedaliero di Lugano dove il parametro del Glucosio non è stato rilevato in molte sedute.

In totale su 828 sedute registrate in database con questa nuova implementazione del Glucosio ne sono simulabili 530, corrispondente al 64,01% delle sedute disponibili, problema che, ovviamente, non può essere qui risolto.

In seguito ad una prima computazione delle sedute disponibili, si è deciso di introdurre un ciclo di ricorsione per l'ottimizzazione del parametro ρ , al fine di minimizzare la funzione costo (sommatoria degli errori) e rendere così più precise le simulazioni.

Anche in questo caso gli obiettivi prefissati verranno raggiunti tramite un approccio a step. Questa seconda parte sarà basata sulla caratterizzazione del nuovo modello, nell'ottica di individuare le peculiarità e i punti di forza per meglio caratterizzare i pazienti diabetici e non, tramite l'analisi degli scostamenti percentuali delle concentrazioni dei soluti e tramite la regressione lineare multipla dei parametri.

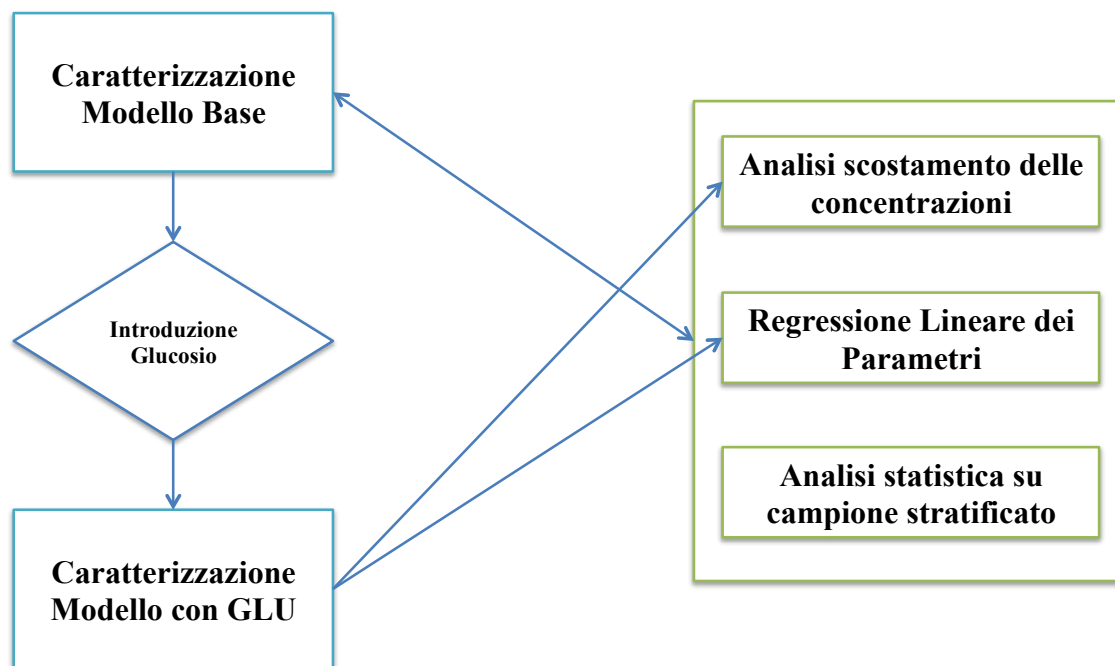


Figura 92 Diagramma di flusso della caratterizzazione del modello con Glucosio

4.1 Materiali e Metodi

4.1.1 Analisi Scostamento delle Concentrazioni

Una volta implementato all'interno dell'ottimizzazione il Glucosio e dopo aver eseguito il codice "BaseeOTT_singolo_paziente" e confrontato i valori del parametro ρ in output con quelli già trovati nelle elaborazioni precedenti a nove soluti, si sono evidenziate differenze sostanziali fra i valori del coefficiente di diffusione. Per riuscire a comprendere meglio queste differenze e valutare se il processo di simulazione e ottimizzazione potesse continuare a ritenersi "valido" si è deciso di valutare lo scostamento fra i dati raccolti tramite l'analisi emogas nei vari centri ospedalieri e quelli invece contenuti nella variabile "simulazione", ovvero simulati dal codice modificato durante il presente lavoro. Tutto questo è stato effettuato per ogni singolo soluto, in modo tale da comprendere l'entità della variazione dei dati oggetto di studio.

Lo scostamento è stato valutato in accordo alla seguente formula:

$$\text{scostamento} = \frac{\text{dato simulato} - \text{dato clinico}}{\text{dato clinico}} * 100 \quad [1]$$

è stato calcolato lo scostamento per tutti i pazienti e tutte le sedute, i cui dati risultavano disponibili e processabili con il codice Matlab.

Una volta implementate all'interno della funzione "grafico.mat" le righe di codice utili per calcolare la variabile "scost" contenente per un determinato paziente i vari scostamenti riguardanti ogni soluto, abbiamo riorganizzato tutto in un file Excel. [Figura 93].

In questo file si presentano per ogni riga tutte le sedute disponibili dei pazienti mentre in colonna sono presenti gli scostamenti percentuali fra dato reale e dato simulato del soluto in questione ad ogni ora del trattamento di dialisi: ora1, ora2, ora3, stacco. Non viene in questo caso considerata la prima fase chiamata "attacco" in quanto la simulazione viene inizializzata con il dato misurato ad inizio trattamento, lo scostamento in tale punto sarà quindi necessariamente sempre nullo. Questo processo viene ripetuto per ognuno dei 10 soluti considerati e per ognuno dei quattro centri ospedalieri: Sodio (Na), Potassio (K), Cloro (Cl), Calcio Ionizzato (Ca_ion), Bicarbonato (HCO3), Magnesio (Mg), Urea, Creatinina, Proteine e Glucosio (GLU) ottenendo così un totale di 10 tabelle.

	A	B	C	D	E	F
1	ID	Scostamento_GLU1	Scostamento_GLU2	Scostamento_GLU3	Scostamento_GLU4	Scostamento_GLU5
2	CO001_1	0	2,506628645	1,3899393	2,584709963	-5,006520995
3	CO001_2	0	16,67023261	7,716785947	-12,03919597	-10,25669363
4	CO001_3	0	7,749238483	2,466916249	-5,200134813	-9,832047337
5	CO001_5	0	-8,825418948	-1,543647369	-2,451302804	5,203134682
6	CO001_6	0	3,022358093	-6,665665265	2,680328409	-0,06697528
7	CO002_1	0	1,975946922	25,05004431	-0,820979389	-21,38211828
8	CO002_2	0	5,438990868	-7,261422229	-1,338133934	-22,63929447
9	CO002_3	0	4,643560239	11,94155906	0,116527794	-29,9313175
10	CO002_4	0	9,472067379	-16,96458336	12,69698956	-8,582859162
11	CO002_5	0	1,198406537	-2,40781279	-26,0984664	-27,4195805
12	CO002_6	0	11,71170426	-12,82722069	1,040902301	-0,818867833
13	CO003_1	0	1,016657492	-1,632171788	1,224337803	-0,079043611
14	CO003_3	0	2,310852247	-7,403003309	-0,87734101	7,613678341
15	CO003_4	0	-2,922382497	-7,704222998	-3,632091994	6,408633471
16	CO003_5	0	-0,295473217	-2,767622686	0,967805714	1,17210483
17	CO003_6	0	-6,45080911	-6,396036196	2,74008402	5,538250911
18	CO004_1	0	22,06592065	13,37733463	-14,07745606	-8,368724033
19	CO004_2	0	3,023383596	-7,945847714	-5,800705651	7,320598818
20	CO004_3	0	30,52659614	-10,49087348	-9,819504571	-0,341650565
21	CO004_4	0	-0,386333213	32,26069137	-25,04837917	-11,46603249
22	CO004_5	0	-12,69542114	23,66038854	-13,78007704	-4,281381017
23	CO004_6	0	14,8179382	9,404969283	-13,3685823	-1,443726632
24	CO005_1	0	9,123375469	-0,047582843	-18,4056796	-23,19492018
25	CO005_5	0	9,909889483	17,55834327	-13,88362247	-12,78838988
26	CO006_1	0	2,106298741	-0,53173177	-6,021703508	4,219679114
27	CO006_2	-1,52346E-14	1,506350491	0,1431546	-1,661302054	0,371834336
28	CO006_3	0	-6,235442557	-1,403324417	-0,539288735	5,598870365
29	CO006_4	0	-10,67738845	-0,566861283	1,274614391	5,264970082
30	CO006_5	0	-2,415771864	-1,337527152	2,292682503	0,467237288
31	CO006_6	-1,60032E-14	-6,824786648	-0,90889366	3,003956324	2,188837011
32	CO007_1	0	-5,122183193	-8,020479649	1,639592811	5,134029535
33	CO007_2	0	-5,392653325	-3,035354135	3,477485224	3,368887369

Figura 93. Esempio tabella scostamenti GLU.

Nel caso della Creatinina i dati disponibili sono molto limitati (39,06%), in quanto la registrazione della stessa era legata alla disponibilità dell'apposito sensore nel dispositivo per l'emogas analisi presente nei diversi reparti (ospedale piuttosto che centro di assistenza limitata). Discorso a parte va fatto invece per le Proteine. Il protocollo di acquisizione prevedeva la misura solo in fase di "attacco" e di "stacco" del trattamento ed infatti questo ha comportato una disponibilità del 92,83% calcolato però su un numero inferiore di dati totali

Per una più facile interpretazione, i dati tabellati [Figura 93] sono stati rappresentati anche in forma grafica. In questo modo è stato possibile analizzare l'andamento generale dello scostamento percentuale.

Di seguito è mostrato come esempio il grafico riguardante il Sodio (Na), contenente in ascissa le sedute dei pazienti e in ordinata gli scostamenti percentuali ottenuti.

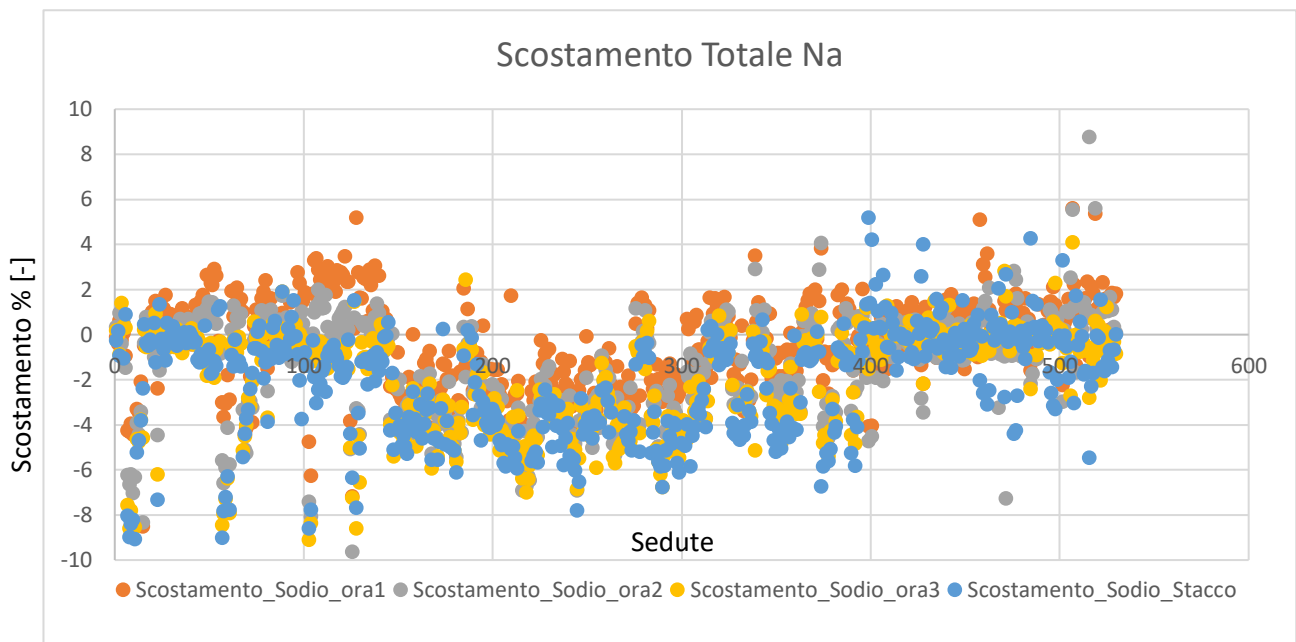


Figura 94 Grafico sedute pazienti- scostamento per il soluto Na

Successivamente ci siamo proposti, implementando un'opportuna funzione in Matlab "MediaScostamentoSolutiTOTALEGLU.mat", di calcolare la media totale degli scostamenti percentuali di ogni soluto, graficandola in un boxplot per averne una rappresentazione visiva. [Figura 95]

4.1.2 Regressione Lineare dei Parametri

In seguito all'introduzione del Glucosio tra i parametri di modello considerati nell'algoritmo di ottimizzazione, si è deciso di ripetere le analisi precedentemente illustrate nel tentativo di studiare correlazioni e collegamenti fra i parametri a disposizione. Si è ricorsi, ancora una volta, alla regressione lineare per indagare meglio quale variabile avesse più peso nella determinazione del parametro ρ .

Con l'introduzione di un nuovo soluto all'interno del modello è inevitabilmente cambiato il numero totale di sedute processabili e con loro anche tutti i parametri soluto-dipendenti al loro interno.

Si è scelto di utilizzare nuovamente il software R per garantire confrontabilità dei risultati. Questo software è in grado di ricevere in input un file .csv ed elaborare i dati al suo interno eseguendo con semplici comandi per la regressione lineare. I parametri selezionati all'interno del file sono i seguenti:

Parametro	Simbolo	UdM
RHO	ρ	
Sesso	Sesso	
Età	Età	
Età dialitica	Età.dialitica	
Diabete	Diabete	
Insulina	Insulina	
Ipertensione Arteriosa	Ipertensione.Arteriosa	
Cardiopatìa	Cardiopatìa	
Betabloccanti	Betabloccanti	
Peso pre-dialisi	Peso.pre	[kg]
Peso post-dialisi	Peso.post	[kg]
Volume plasmatico massimo	Max.Vpl	[L]
Volume plasmatico minimo	Min.Vpl	[L]
Volume plasmatico equivalente minimo	Min.Vpl_eq	[L]
Differenza di volume plasmatico	ΔVpl	[L]

Pressione netta - Pressione equivalente	$P_n - P_{eq}$	[mmHg]
Massimo Pressione netta	Max.Pn	[mmHg]
Proteine (Tp) all'attacco	Tp.attacco	[g/dL]
Proteine all'attacco - Proteine allo stacco	Tp.attacco - Tp.stacco	[g/dL]
Glucosio (GLU) all'attacco	GLU.attacco	[mmol/L]
Glucosio all'attacco - Glucosio allo stacco	GLU.attacco - GLU.stacco	[mmol/L]
Differenza di Volume plasmatico equivalente	ΔV_{pl_eq}	[L]

Tabella 73 Parametri utilizzati per la regressione

Per rendere il file .csv processabile dal programma è stato necessario inoltre mantenere la classificazione da char ad integer, già creata per l'analisi precedente: in "Sesso" è stato posto M = 0 ed F = 1, ed anche per la variabile Filtro è stata utilizzata nuovamente la successiva classificazione:

Filtro	Codice classificazione
FX Cordaz	1
POLYFLUX	2
REVACLER	3
FILTRYZER	4
Spinflux	5
APS-18U	6
PHYLTER LF 17 G	7

Tabella 74 Classificazione filtri dialisi

Una volta apportate tutte le dovute codifiche ai vari dati a disposizione, il file .csv è stato caricato nel software per poter operare la regressione lineare multipla. Questo software stabilisce il grado di correlazione tra variabili riportando i p-values computati tra i vari confronti. In base al valore del p-value, il software indica il grado di significatività statistica mediante una scala di asterischi e punti:

N asterischi	Valori p-value	Grado significatività
***	$0 < p\text{-value} < 0.001$	elevata significatività statistica
**	$0.001 < p\text{-value} < 0.01$	buona significatività statistica
*	$0.01 < p\text{-value} < 0.05$	significatività statistica
.	$0.05 < p\text{-value} < 0.1$	bassa mancanza di significatività statistica
	$p\text{-value} > 0.1$	elevata mancanza di significatività statistica

Tabella 75 Classificazione grado di significatività

4.2 Risultati

4.2.1 Analisi Scostamento delle Concentrazioni

Viene di seguito riportato il boxplot delle medie degli scostamenti percentuali (Figura 95)

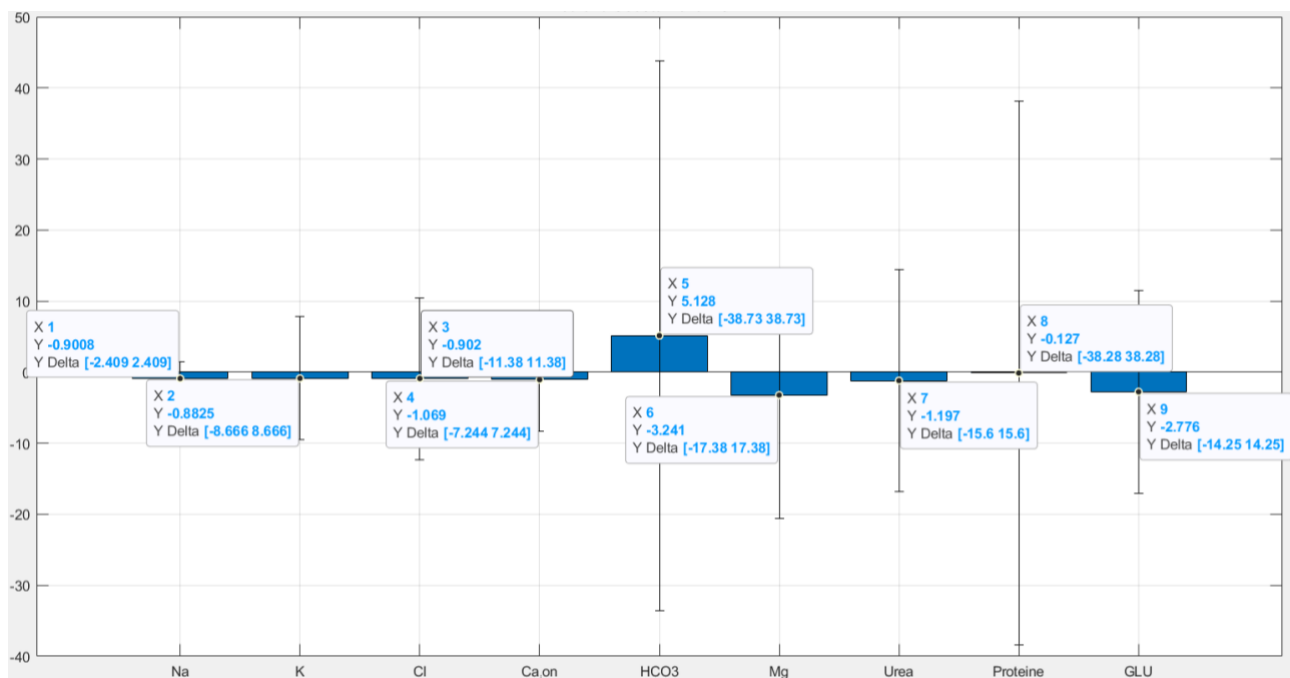


Figura 95 Medie Scostamenti Totale Soluti

Come si nota in Figura 95 tutti i soluti, presentano una media dello scostamento percentuale molto bassa, mai superiore al 5,1% ed addirittura inferiore all'1,5% in Na, K, Cl, Ca_ion, Urea e Proteine, Per quest'ultime però bisogna ricordare la differente disponibilità di dati di cui è stato detto sopra. Per quanto riguarda la Creatinina questo è l'unico soluto con media dello scostamento percentuale molto elevata (91,52%), il che rende i dati poco indicativi, per questo motivo è stato deciso di non considerare nel grafico questo dato. Quest'osservazione rende anche evidente che la modellizzazione degli scambi di questo soluto richieda ulteriore ottimizzazione, anche alla luce di nuovi studi di letteratura.

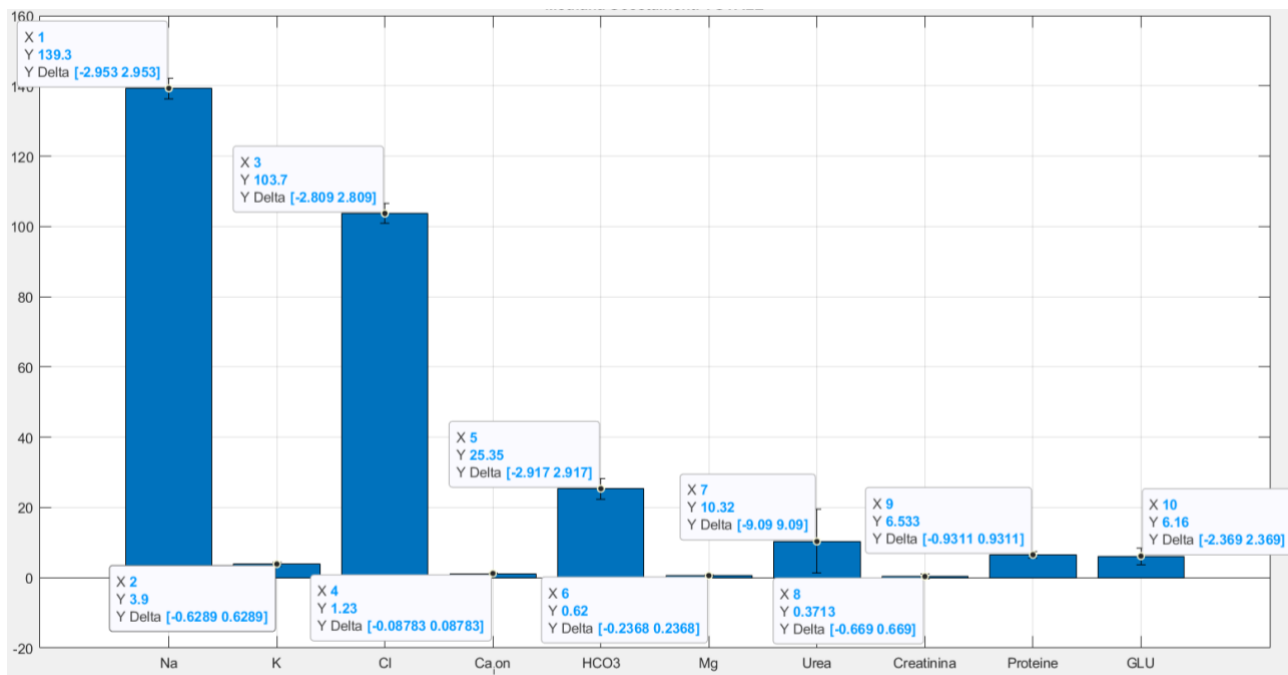


Figura 96 Medie Scostamenti Soluti

	Media Concentrazione [mmol/L]	Media Scostamento [%]	Media Scostamento [mmol/L]	Scostamento all'interno del range di ammissibilità del 20%?
Na	139.3	0.9008	1,2548	SI
K	3.9	0.8825	0.03	SI
Cl	103.7	1.069	1,10	SI
Ca_ion	1.23	0.902	11.09 x 10 ⁻³	SI
HCO3	25.35	5.128	1.29	SI
Mg	0.62	3.241	19.84 x 10 ⁻³	SI
Urea	10.32	1.197	0.12	SI
Creatinina	0.3713	91.52	0.33	NO
Proteine	6.533	0.127	8.29 x 10 ⁻³	SI
Glucosio	6.16	2.776	0,171	SI

Tabella 76 Scostamento Concentrazione per ogni soluto

Analizzando invece i boxplot generati dopo la divisione tra pazienti diabetici e non, presenti in Appendice [Figura da 205 a 214], si è visto che ogni soluto, risulta avere uno scarto maggiore nei pazienti Diab [Figura 97], eccezion fatta per Creatinina, Proteine, Urea e Glucosio. [Figura 98]

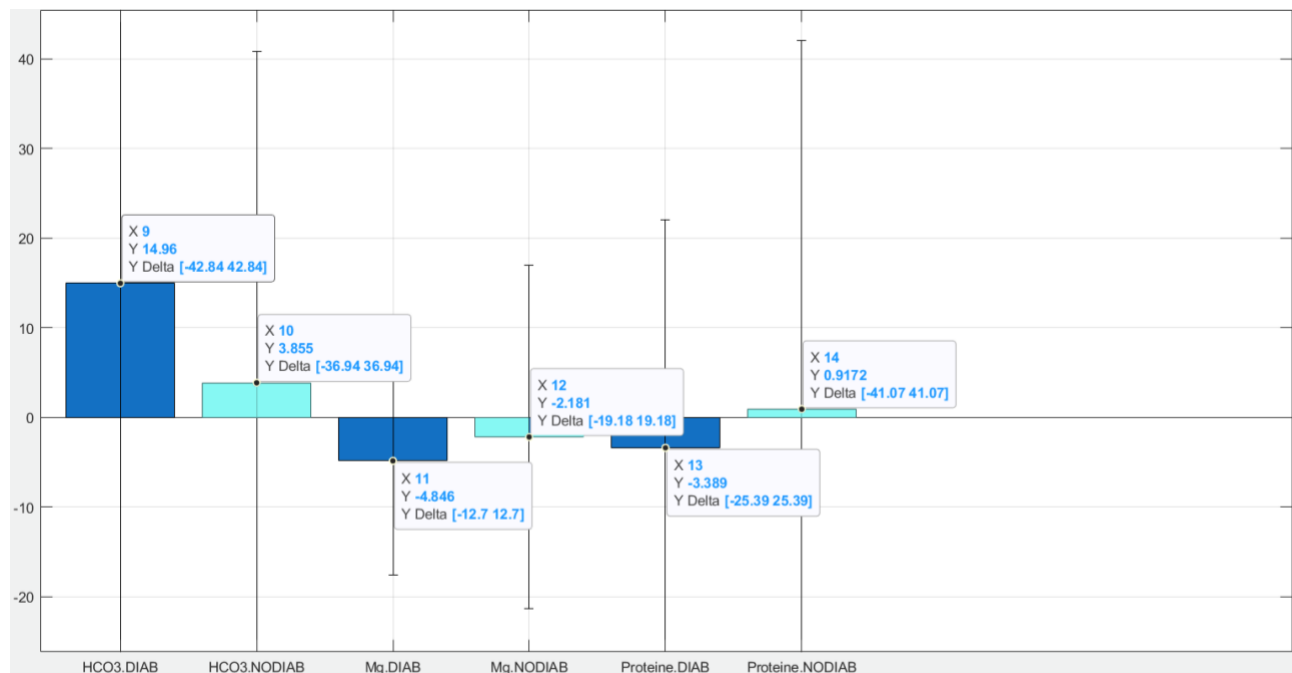
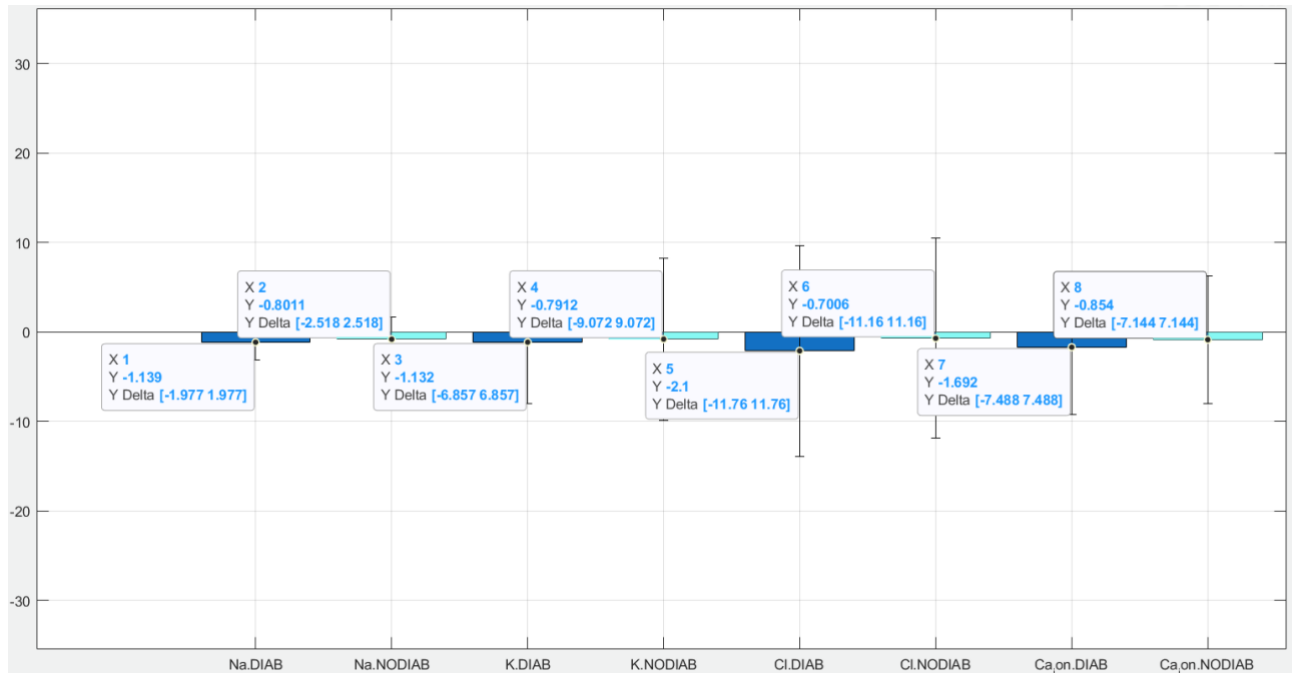


Figura 97 Scostamento in Diab maggiore che in NoDiab per Na, K, Cl, Ca_ion, HCO3, Mg, e Proteine.

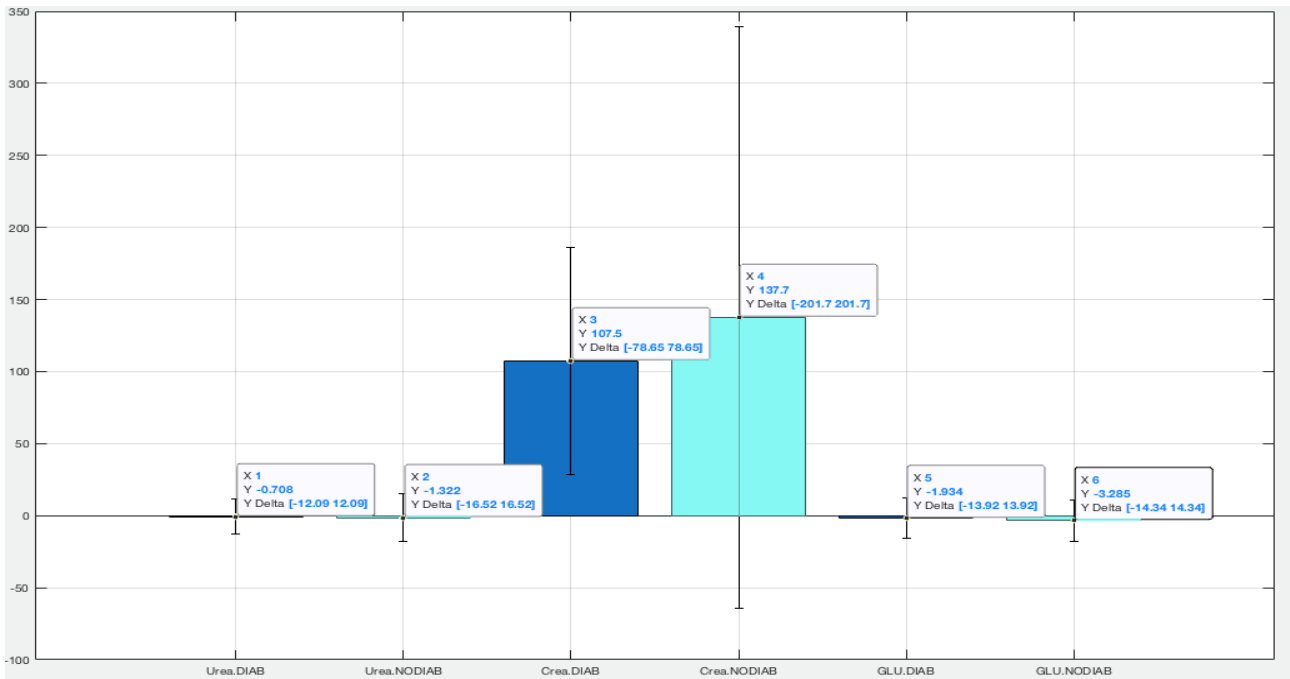
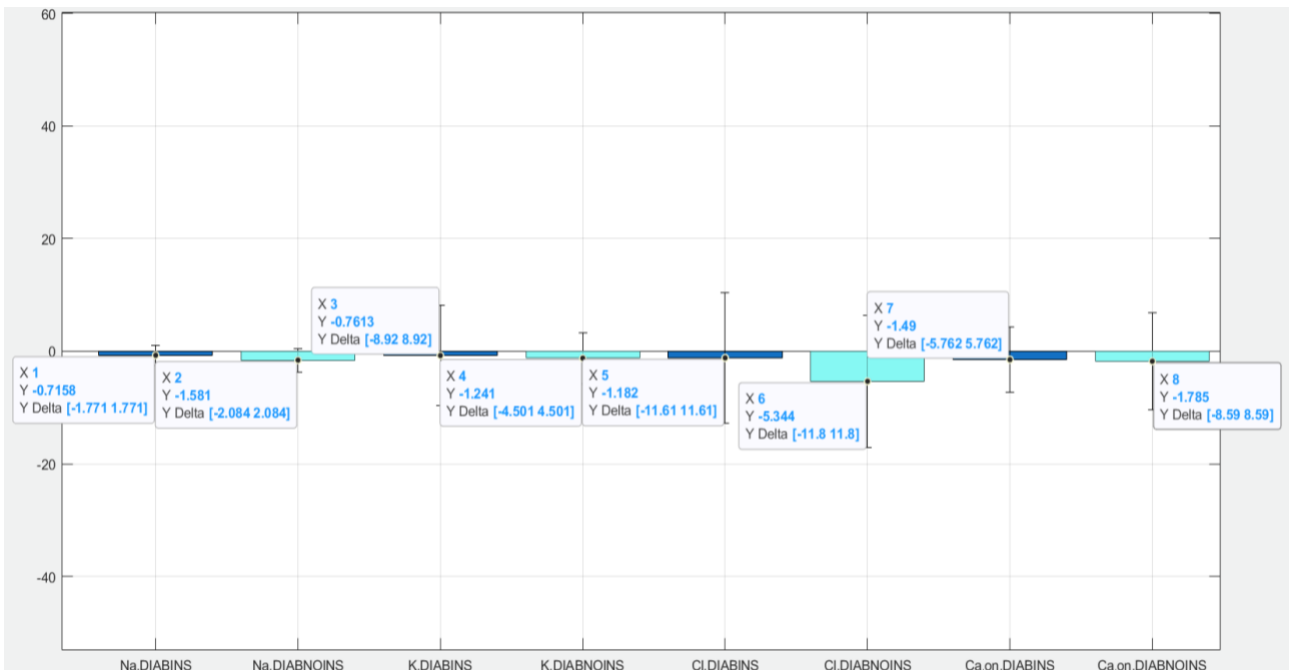


Figura 98 Scostamento in NoDiab maggiore che in Diab per Urea, Creatinina, Glucosio.

Infine, la differenziazione tra pazienti insulino-dipendenti e insulino-indipendenti ha evidenziato come la media degli scostamenti percentuali dei singoli soluti sia maggiore per i pazienti insulino-indipendenti in tutti i casi [Figura 99] esclusi quelli della Creatinina e delle Proteine [Figura 100].



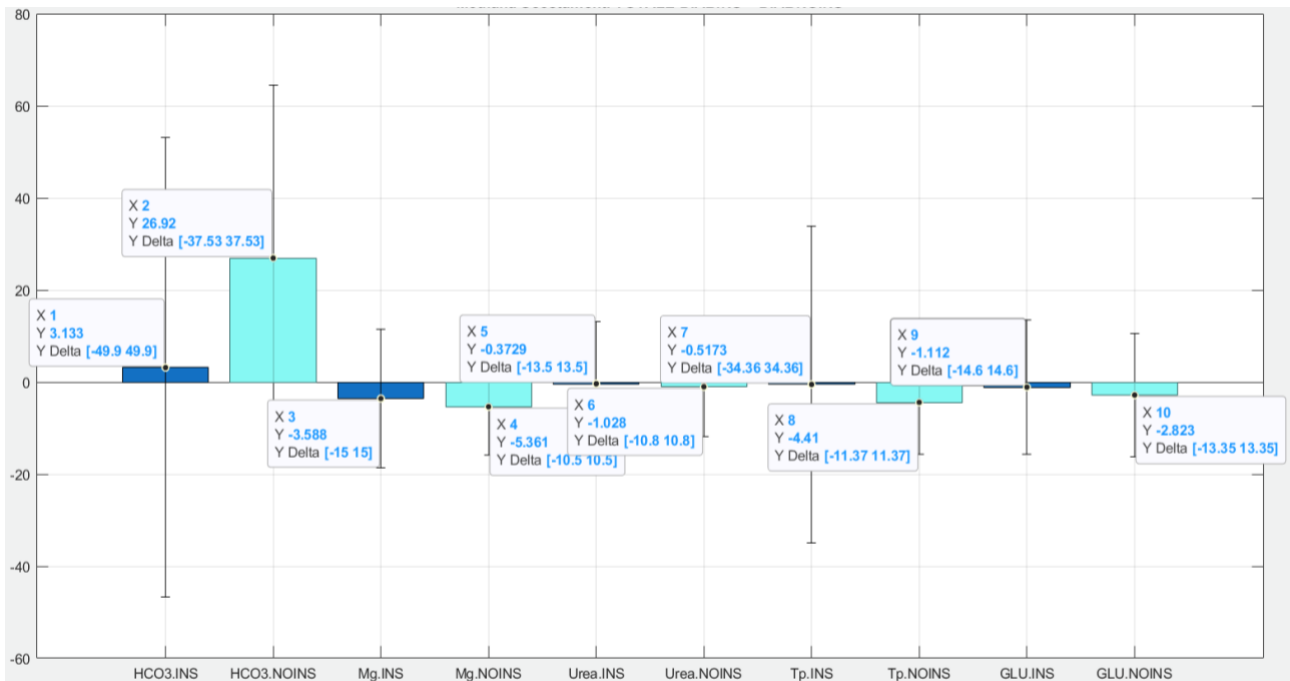


Figura 99 Media Scostamento NoIns maggiore che nei pazienti Ins per Na, K, Cl, Ca_ion, HCO3, Mg, Urea, Proteine e Glucosio.

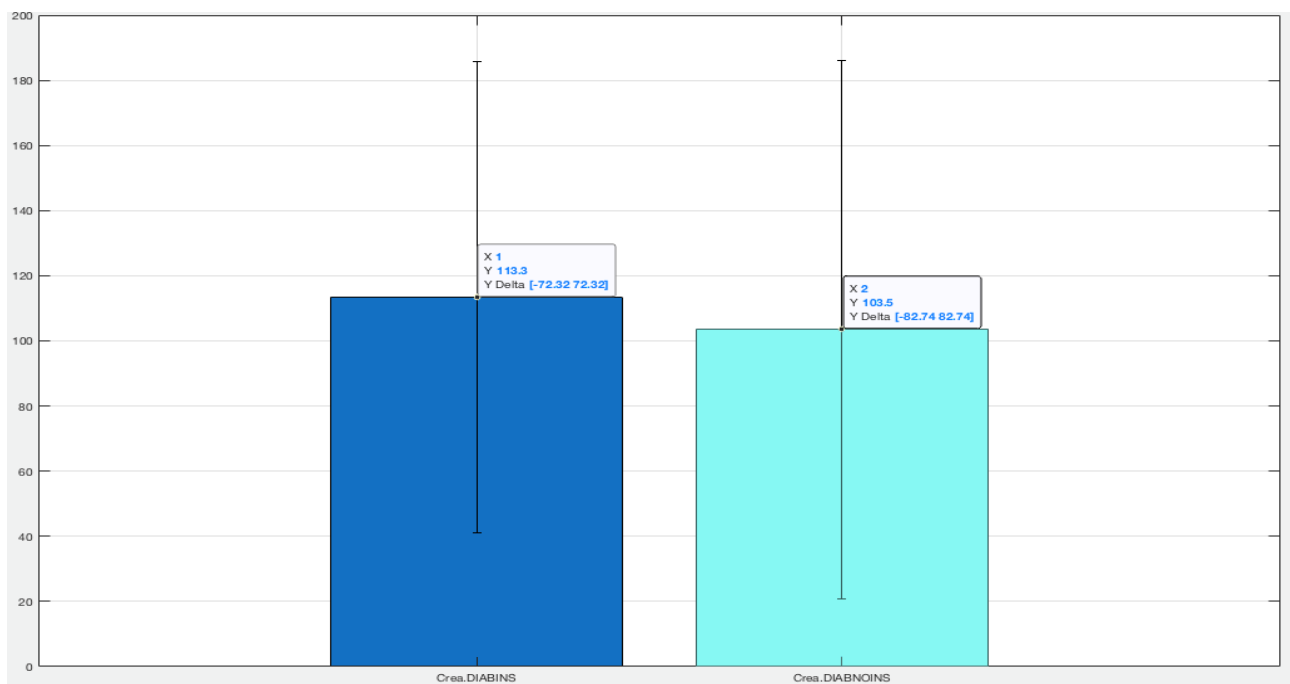


Figura 100 Media Scostamento Ins maggiore che per NoIns per la Creatinina

4.2.2 Regressione Lineare dei Parametri

L'analisi dei parametri correlati alla presenza della patologia diabetica e coinvolti nelle alterazioni di ρ precedentemente osservate, ha portato ai seguenti risultati.

Call:

```
lm(formula = RHO ~ Delta.Vpl + Pn...Peq + Max.Pn + Tp.attacco +  
  Tp.attacco...Tp.stacco + GLU.attacco + GLU.attacco...GLU.stacco +  
  Sesso + Diabete + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Insulina +  
  Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti + Peso.pre +  
  Peso.post + Max_Vpl + Min_Vpl + Min.Vpl_eq, data = regressione)
```

Residuals:

```
   Min      1Q  Median      3Q      Max  
-5.7211 -1.7270 -0.6509  1.2526  8.0683
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	-1.569e+01	9.364e+00	-1.675	0.095112	.
Delta.Vpl	5.594e-01	1.351e+00	0.414	0.679252	
Pn...Peq	4.550e-02	9.399e-03	4.841	2.27e-06	***
Max.Pn	3.968e-01	2.367e-01	1.676	0.094975	.
Tp.attacco	1.862e+00	9.426e-01	1.975	0.049393	*
Tp.attacco...Tp.stacco	-1.273e-01	1.736e-01	-0.733	0.464181	
GLU.attacco	1.284e-01	1.284e-01	1.000	0.318188	
GLU.attacco...GLU.stacco	-2.057e-02	1.256e-01	-0.164	0.870068	
Sesso	4.129e-01	5.347e-01	0.772	0.440783	
Diabete	2.944e-01	6.067e-01	0.485	0.627901	
Filtro	4.338e-01	2.285e-01	1.898	0.058813	.
Eta	6.423e-03	1.503e-02	0.427	0.669546	
Eta.dialitica	5.548e-03	2.597e-03	2.136	0.033619	*
Insulina	-1.655e-02	3.260e-02	-0.508	0.612053	
Cardiopatia	8.142e-04	1.371e-02	0.059	0.952688	
Ipertensione.Arteriosa	-3.794e-01	4.636e-01	-0.818	0.413905	
Betabloccanti	-1.979e+00	5.383e-01	-3.676	0.000291	***
Peso.pre	4.039e-01	3.378e-01	1.195	0.233052	
Peso.post	-3.754e-01	3.490e-01	-1.076	0.283123	
Max_Vpl	-6.247e-01	6.733e-01	-0.928	0.354431	
Min_Vpl	-2.798e-01	3.639e-01	-0.769	0.442635	
Min.Vpl_eq	2.633e-01	3.756e-01	0.701	0.483951	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.749 on 248 degrees of freedom

(260 observations deleted due to missingness)

Multiple R-squared: 0.3225, Adjusted R-squared: 0.2651

F-statistic: 5.62 on 21 and 248 DF, p-value: 2.782e-12

Figura 100 Regressione lineare per tutti i centri insieme

Il software dà come output l'elenco delle variabili indipendenti e la loro forza di correlazione con la variabile dipendente ρ , codificando questa forza in base al valore di p-value computato. Come si vede in Figura 1 Pn-Peq e Betabloccanti sono i parametri da cui ρ è più dipendente, a causa del basso valore del p-value. Buona correlazione la troviamo anche con le proteine all'attacco (Tp.attacco) e l'Età Dialitica. Preso atto di queste relazioni si è deciso di ripetere la regressione lineare multipla utilizzando sempre ρ come variabile dipendente ma procedendo con un'analisi per centro ospedaliero. Il risultato è riscontrabile nelle Figure 2-3-4-5.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Delta.Vpl + Pn...Peq + Max.Pn + Tp.attacco +
    Tp.attacco...Tp.stacco + GLU.attacco + GLU.attacco...GLU.stacco +
    Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete + Insulina +
    Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti + Peso.pre +
    Peso.post + Max_Vpl + Min_Vpl + Min.Vpl_eq, data = regressione)
```

```
Residuals:
    Min      1Q  Median      3Q      Max
-6.4221 -2.0545  0.0824  1.7133  6.9293
```

```
Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   -1.061e+01  1.629e+01  -0.651  0.51606
Delta.Vpl      2.746e+02  7.034e+02   0.390  0.69701
Pn...Peq       2.149e-02  2.566e-02   0.838  0.40384
Max.Pn         2.568e-01  4.054e-01   0.634  0.52764
Tp.attacco     1.314e+00  1.552e+00   0.847  0.39895
Tp.attacco...Tp.stacco -4.055e-01  2.540e-01  -1.597  0.11299
GLU.attacco    2.805e-01  2.102e-01   1.334  0.18466
GLU.attacco...GLU.stacco -2.075e-01  2.188e-01  -0.949  0.34478
Sesso          6.593e-01  9.464e-01   0.697  0.48741
Filtro         6.627e-01  3.363e-01   1.971  0.05114 .
Eta            1.469e-02  2.222e-02   0.661  0.50992
Eta.dialitica  2.385e-03  4.063e-03   0.587  0.55836
Diabete        -7.950e-01  1.005e+00  -0.791  0.43036
Insulina       2.171e+00  1.203e+00   1.804  0.07378 .
Cardiopatia    2.635e-01  9.355e-01   0.282  0.77869
Ipertensione.Arteriosa -1.506e+00  8.384e-01  -1.796  0.07505 .
Betabloccanti  -4.600e-01  2.401e+00  -0.192  0.84838
Peso.pre       6.488e-01  4.699e-01   1.381  0.17005
Peso.post      -5.463e-01  4.876e-01  -1.120  0.26482
Max_Vpl        -2.803e+02  7.024e+02  -0.399  0.69059
Min_Vpl        2.735e+02  7.025e+02   0.389  0.69779
Min.Vpl_eq     4.694e+00  1.552e+00   3.025  0.00306 **
```

```
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
Residual standard error: 2.866 on 117 degrees of freedom
(7 observations deleted due to missingness)
```

```
Multiple R-squared:  0.3798, Adjusted R-squared:  0.2685
F-statistic: 3.412 on 21 and 117 DF,  p-value: 1.196e-05
```

Figura 101 Regressione lineare per Como

Come si nota in Como la dipendenza di ρ dai parametri indipendenti per la maggior parte scompare. Ritroviamo solamente una correlazione con il Volume Plasmatico Equivalente Minimo (Min.Vpl_eq) che mostra una buona significatività statistica con la variabile dipendente.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Delta.Vpl + Pn...Peq + max.Pn + Tp.attacco +
  Tp.attacco...Tp.stacco + GLU.attacco + GLU.attacco...GLU.stacco +
  Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete + Insulina +
  Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti + Peso.pre + Peso.post +
  Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq, data = regressione)
```

```
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.3909 -0.5466 -0.0030  0.5286  2.5385
```

```
Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    10.984990   8.575708   1.281  0.20152
Delta.Vpl      -69.513689  66.486230  -1.046  0.29689
Pn...Peq       -1.869221   0.218777  -8.544 1.91e-15 ***
max.Pn         -0.269509   0.200406  -1.345  0.18003
Tp.attacco     -1.231974   0.997975  -1.234  0.21830
Tp.attacco...Tp.stacco -0.026240   0.039077  -0.672  0.50258
GLU.attacco    -0.014013   0.036672  -0.382  0.70273
GLU.attacco...GLU.stacco 0.061668   0.040426   1.525  0.12854
Sesso          0.340904   0.134196   2.540  0.01174 *
Filtro         0.110133   0.087104   1.264  0.20739
Eta            0.021180   0.007358   2.879  0.00438 **
Eta.dialitica -0.001994   0.001276  -1.563  0.11950
Diabete        -0.813027   0.175732  -4.627 6.25e-06 ***
Insulina       0.309263   0.238481   1.297  0.19601
Ipertensione.Arteriosa 0.396770   0.163979   2.420  0.01632 *
Betabloccanti  0.572246   0.405584   1.411  0.15964
Peso.pre       0.118798   0.075305   1.578  0.11606
Peso.post     -0.107404   0.076312  -1.407  0.16067
Max.Vpl       92.140142  66.524609   1.385  0.16740
Min.Vpl       -80.984049  65.820436  -1.230  0.21983
Min.Vpl_eq    -11.570820   3.508731  -3.298  0.00113 **
```

```
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
Residual standard error: 0.9145 on 227 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.6477, Adjusted R-squared:  0.6167
F-statistic: 20.87 on 20 and 227 DF,  p-value: < 2.2e-16
```

Figura 102 Regressione lineare per Lecco

Per quanto riguarda il centro di Lecco invece vengono segnalate dipendenze interessanti, si evince, infatti, come vi sia una forte significatività statistica tra ρ e le variabili Pn-Peq e Diabete, mentre meno forte, ma pur sempre buona, risulta essere la correlazione tra la variabile dipendente e Min.Vpl_eq ed Età, inoltre la significatività statistica è stata dimostrata anche tra ρ e il parametro Sesso e tra ρ e la variabile Ipertensione.Arteriosa.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Delta.Vpl + Pn.Peq + Max.Pn + Tp.attacco +
    Tp.attacco.Tp.stacco + GLU.attacco + GLU.attacco.GLU.stacco +
    Sesso + Filtro + Eta + Eta.dialitica + Diabete + Insulina +
    Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti + Peso.pre +
    Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq, data = regressione)
```

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.8304	-0.6876	-0.0309	0.2580	5.4605

Coefficients: (1 not defined because of singularities)

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	14.42011	125.88833	0.115	0.9094
Delta.Vpl	-155.08839	179.01112	-0.866	0.3915
Pn.Peq	-0.02466	0.04636	-0.532	0.5977
Max.Pn	-0.44611	3.32450	-0.134	0.8939
Tp.attacco	-1.13887	14.24788	-0.080	0.9367
Tp.attacco.Tp.stacco	-0.43168	1.05358	-0.410	0.6842
GLU.attacco	0.01911	0.28847	0.066	0.9475
GLU.attacco.GLU.stacco	-0.01380	0.25295	-0.055	0.9568
Sesso	2.64432	2.08209	1.270	0.2114
Filtro	NA	NA	NA	NA
Eta	0.02815	0.05522	0.510	0.6130
Eta.dialitica	-0.04328	0.04473	-0.968	0.3391
Diabete	2.36104	1.67182	1.412	0.1656
Insulina	-3.39516	3.52174	-0.964	0.3408
Cardiopatia	0.79931	1.70723	0.468	0.6422
Ipertensione.Arteriosa	-1.65519	2.94409	-0.562	0.5771
Betabloccanti	1.81582	1.44899	1.253	0.2174
Peso.pre	-0.00284	0.44475	-0.006	0.9949
Peso.post	-0.01142	0.37730	-0.030	0.9760
Max.Vpl	155.30146	179.20610	0.867	0.3913
Min.Vpl	-160.49910	179.11069	-0.896	0.3756
Min.Vpl_eq	4.69827	2.57280	1.826	0.0753

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.667 on 40 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.5323, Adjusted R-squared: 0.2984
F-statistic: 2.276 on 20 and 40 DF, p-value: 0.01327

Figura 103 Regressione lineare per Lugano

Per quanto riguarda Lugano si può notare l'assenza di correlazione fra la nostra variabile dipendente e quelle indipendenti, similmente come osservato per Como.

```
Call:
lm(formula = RHO ~ Et_ + Et_.dialitica + Diabete + Insulina +
    Cardiopatia + Ipertensione.Arteriosa + Betabloccanti + Peso.pre +
    Peso.post + Max.Vpl + Min.Vpl + Min.Vpl_eq + Delta.Vpl +
    Pn...Peq + Max.Pn + Tp.attacco + Tp.attacco...Tp.stacco +
    GLU.attacco + GLU.attacco...GLU.stacco, data = regressione)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-4.1193 -0.6532 -0.0800  0.4178  5.7949

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  5.517e+01  1.031e+02  0.535  0.5947
Et_          5.881e-03  3.027e-02  0.194  0.8467
Et_.dialitica -1.060e-02  6.392e-03 -1.658  0.1035
Diabete      4.888e-01  1.244e+00  0.393  0.6960
Insulina     NA          NA          NA     NA
Cardiopatia  4.155e-01  1.392e+00  0.299  0.7665
Ipertensione.Arteriosa 1.443e+00  6.379e-01  2.262  0.0280 *
Betabloccanti -7.324e-01  7.296e-01 -1.004  0.3202
Peso.pre     -9.715e-02  8.392e-01 -0.116  0.9083
Peso.post    1.369e-01  8.199e-01  0.167  0.8680
Max.Vpl     -2.661e+02  2.552e+02 -1.043  0.3020
Min.Vpl      2.632e+02  2.554e+02  1.031  0.3076
Min.Vpl_eq   3.544e+00  1.544e+00  2.296  0.0258 *
Delta.Vpl    2.625e+02  2.564e+02  1.024  0.3109
Pn...Peq    -3.383e-02  1.776e-02 -1.905  0.0625 .
Max.Pn      -1.130e+00  2.437e+00 -0.464  0.6449
Tp.attacco  -6.305e+00  1.183e+01 -0.533  0.5963
Tp.attacco...Tp.stacco 5.457e-01  2.102e-01  2.597  0.0123 *
GLU.attacco -7.012e-01  3.059e-01 -2.292  0.0260 *
GLU.attacco...GLU.stacco 1.774e-01  2.271e-01  0.781  0.4383
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.741 on 51 degrees of freedom
(6 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.6155, Adjusted R-squared:  0.4797
F-statistic: 4.535 on 18 and 51 DF,  p-value: 1.043e-05
```

Figura 104 Regressione lineare per Varese

Infine per Varese troviamo una leggera dipendenza di ρ da Ipertensione.Arteriosa, Min.Vpl_eq, Tp.attacco-Tp.stacco e GLU.attacco. Il fatto che in Varese fosse presente solamente un paziente Diabetico rendeva, però, impossibile a priori una dipendenza di ρ dalla variabile Diabete e di conseguenza anche il parametro Insulina non risultava associabile (NA).

4.3 Discussione

4.3.1 Discussioni sull'Analisi Scostamento delle Concentrazioni

Alla luce dei risultati si possono trarre alcune considerazioni, in parte sovrapponibili a quanto visto al termine dell'analisi del modello iniziale, poiché legate alla numerosità dei dati disponibili. Infatti, per quanto riguarda le Proteine, i risultati sono meno indicativi poiché i valori sono rilevati solo ad inizio e fine trattamento.

Per quanto riguarda la Creatinina, la percentuale dei dati disponibili (39.06%) è ancora lontana dalla sufficienza, motivo per cui in futuro sarebbe necessario garantire rilevazioni più frequenti. Un ulteriore problema relativo a questo soluto è la presenza di grandi scostamenti tra dato clinico e dato simulato, pari al 91,52% in termini di media. È necessario migliorare la descrizione degli scambi dello specifico soluto, non essendo sufficiente il coefficiente paziente specifico per ottenere risultati adeguati.

Per quanto riguarda gli altri soluti questi presentano scostamenti percentuali molto bassi e conferma di una buona approssimazione tra dati simulati e dati reali.

Analizzando l'andamento dell'errore di scostamento nel tempo per tutti centri, inoltre, si possono fare le seguenti ipotesi ed osservazioni:

1. Guardando il grafico del Sodio (Na) si nota come per i centri di Como, Lugano e Varese nella maggior parte dei casi l'errore di scostamento sia maggiore nella prima ora rispetto alle altre fasi temporali, in Como diminuisce con lo scorrere del tempo mentre in Lugano si registra un altro picco dopo la seconda ora ed in Varese invece un secondo picco alla fase di stacco. Inoltre, lo scostamento che si verifica per questo soluto risulta essere minore tra quello degli altri soluti analizzati. Per i pazienti analizzati presso il centro di Lecco invece l'errore di scostamento risulta aumentare durante le ore di terapia.

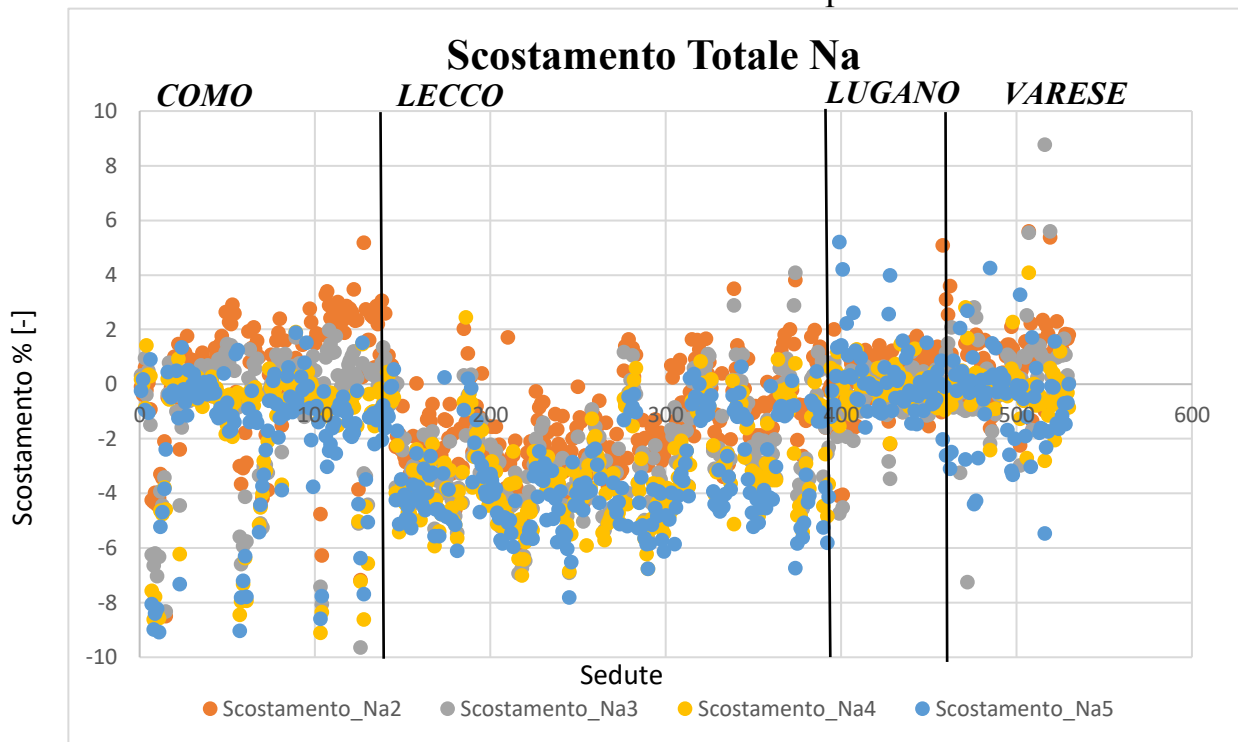


Figura 105 Scostamenti della concentrazione di Sodio (Na) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

2. Nel grafico del Potassio (K) invece riscontriamo per Lugano, Lecco e Como, un maggior scostamento nella prima ora di terapia con valori che superano anche il 15% per alcuni pazienti e che poi nelle ore seguenti vanno a diminuire. Per quanto riguarda Varese abbiamo picchi di scostamento alla prima ora e alla fase di stacco.

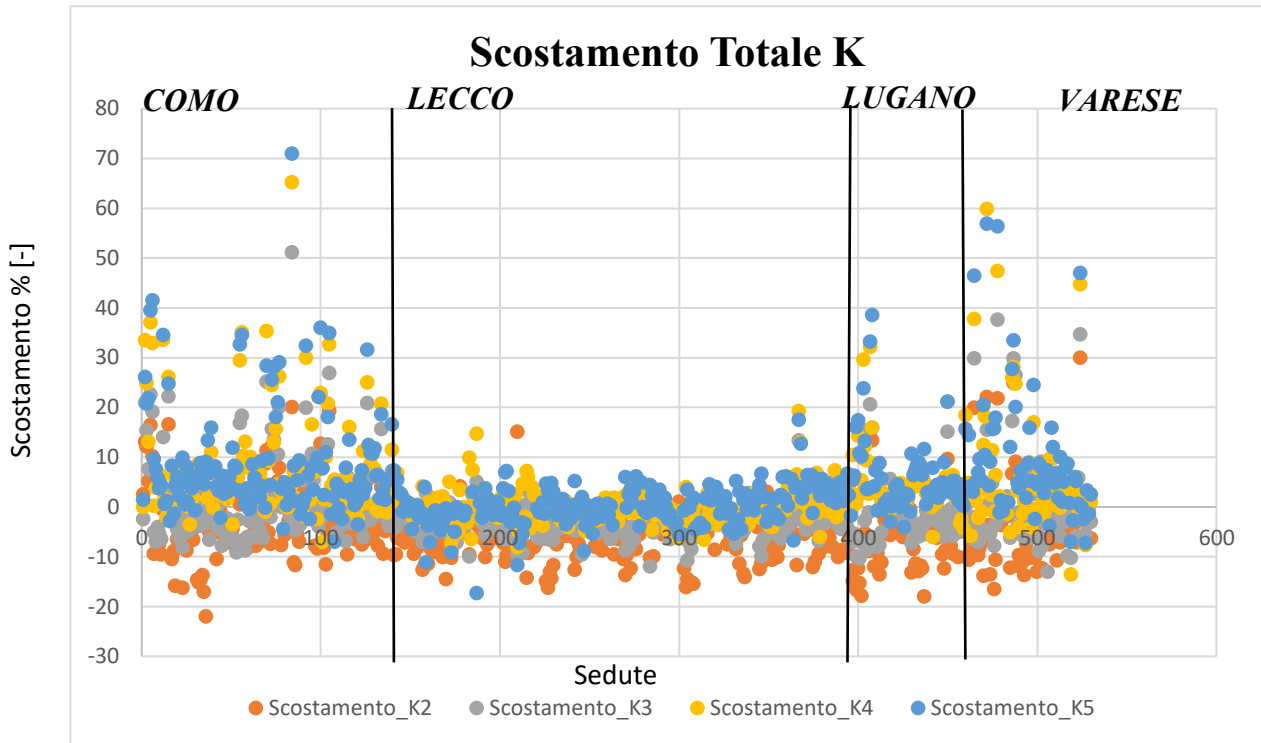


Figura 106 Scostamenti della concentrazione di Potassio (K) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

3. Nel comportamento del Cloro (Cl) per i centri di Lecco, Lugano e Varese è evidente una dipendenza temporale dell'errore di scostamento in quanto questo si vede aumentare durante le ore di terapia. Si nota anche in Lecco la presenza di alcuni pazienti che formano "isole" a scostamento praticamente nullo, in opposizione con il comportamento generale che vede lo scostamento raggiungere anche livelli del 30%. Per i pazienti del centro ospedaliero di Como invece l'errore aumenta leggermente fino al 5% durante la prima ora per poi attenuarsi nelle successive.

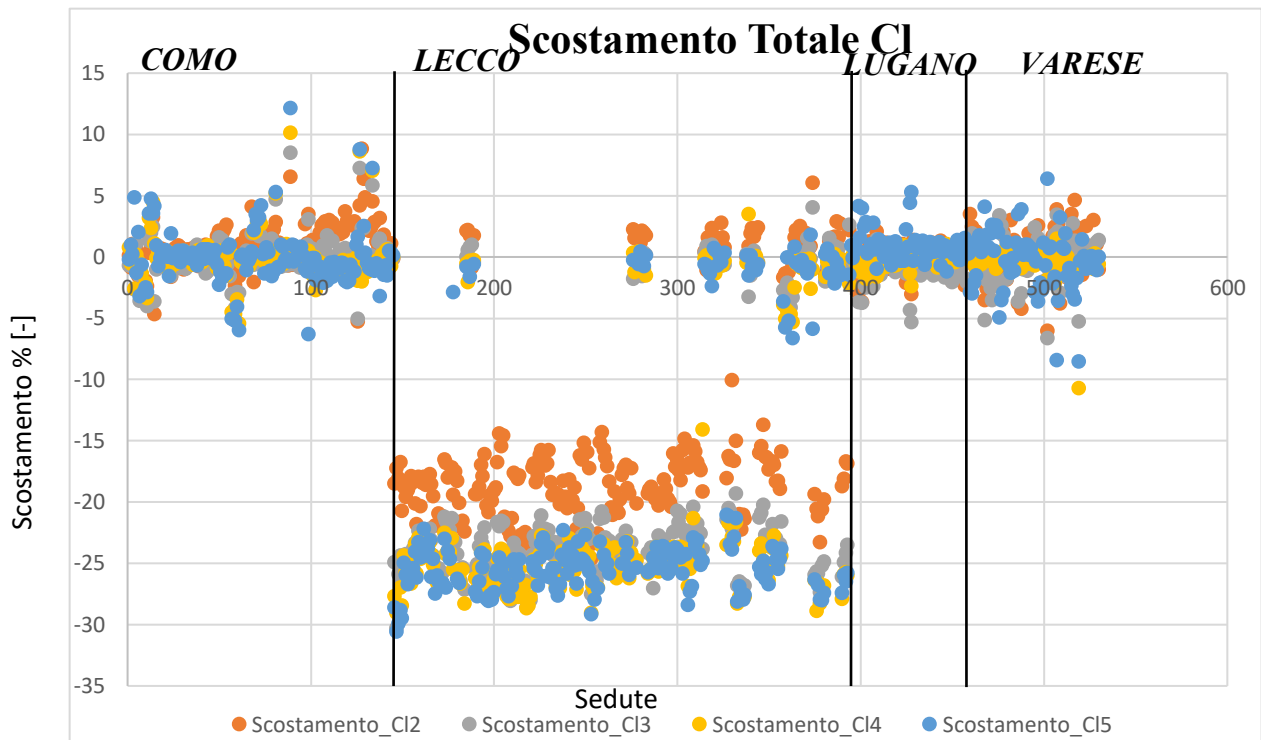


Figura 107 Scostamenti della concentrazione di Cloro (Cl) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

4. Per quanto riguarda il Calcio (Ca_{ion}) per le sedute di Lecco e Varese risulta meno evidente ma anche qui potrebbe essere riscontrabile una tendenza dell'errore di scostamento ad aumentare durante le ore di terapia. Per i pazienti di Como e Lugano invece lo scostamento diminuisce nel tempo. Risultato apprezzabile molto più chiaramente nel Bicarbonato (HCO_3) dei pazienti di Lecco e Varese in cui è significativo l'andamento temporale degli scostamenti seppur già nella prima ora di terapia si riscontri un ampio errore, principalmente sopra al 40%. Per i pazienti di Como e Lugano invece lo scostamento diminuisce nel tempo.

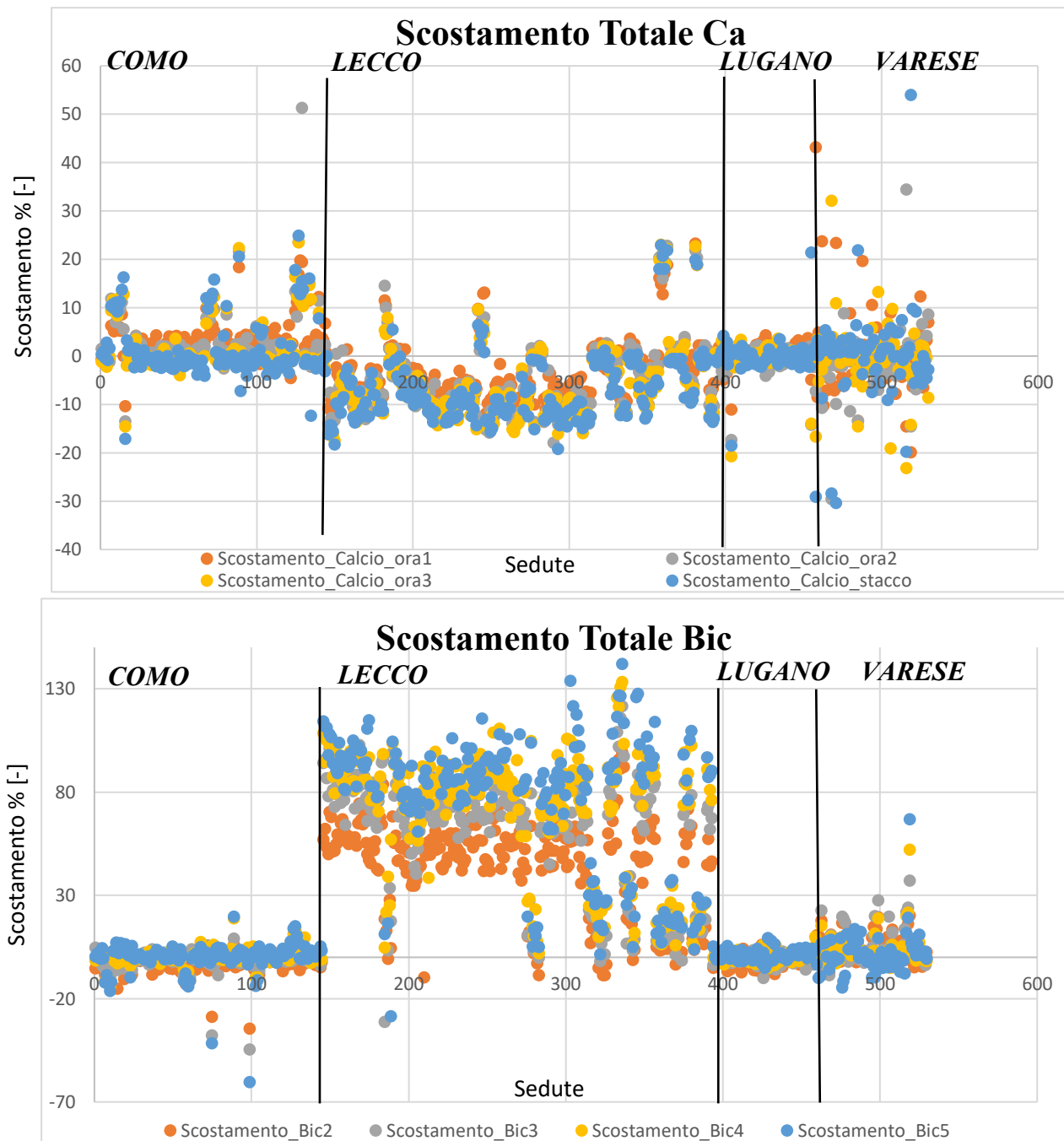


Figura 109 e 110 Scostamenti della concentrazione di Calcio (Ca) e Bicarbonato (Bic) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

5. Per quanto riguarda la Creatinina sono apprezzabili solamente le percentuali di scostamento al momento dello stacco della terapia ma non è possibile, perciò fare ulteriori considerazioni temporali su questo soluto a causa di mancanza di dati. Gli scostamenti risultano comunque elevati.

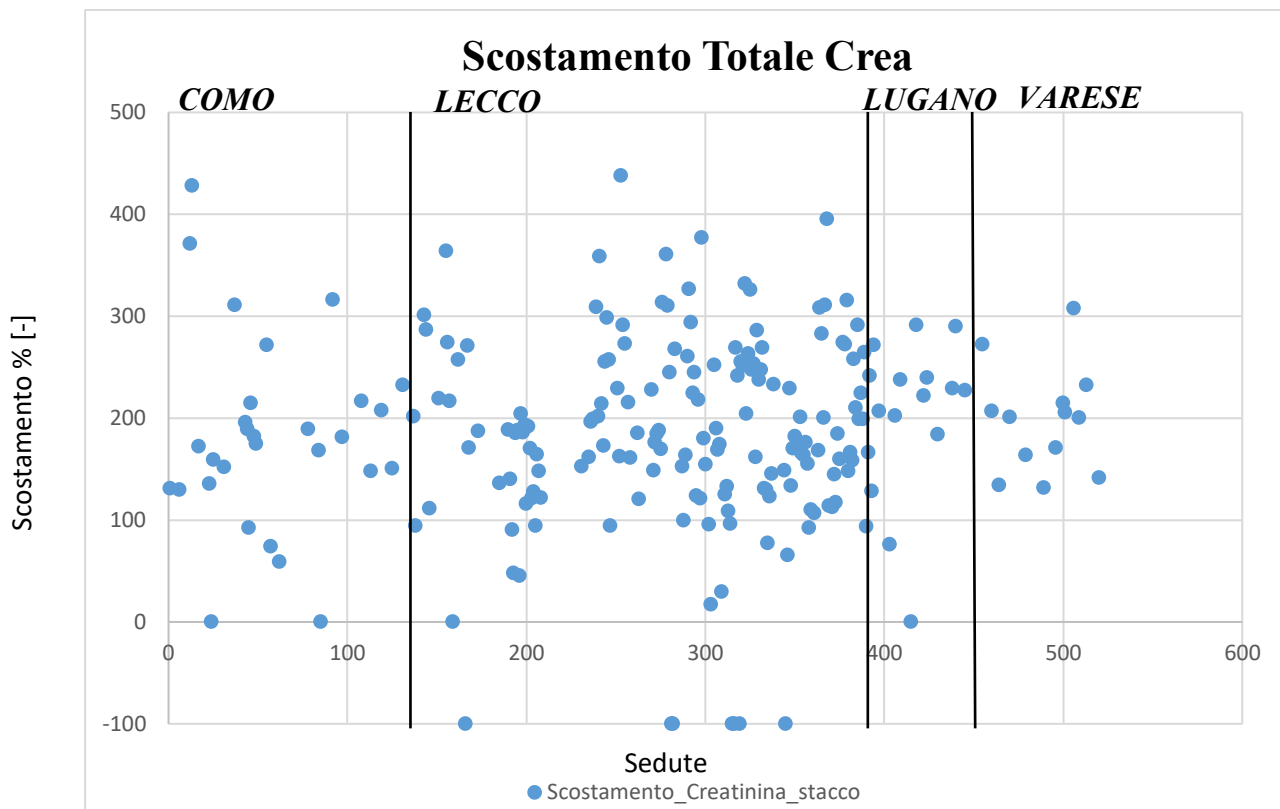


Figura 111 Scostamenti della concentrazione di Creatinina (Crea) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

6. Nel grafico del Magnesio (Mg) in Como, Lugano e Varese sono apprezzabili solamente le percentuali di scostamento al momento dello stacco della terapia ma non è possibile, perciò fare ulteriori considerazioni temporali su questo soluto a causa di mancanza di dati. Per Lecco, nonostante la disponibilità ad ogni ora dei dati, seppur gli scostamenti risultino accettabili, non sembrano esserci dipendenze temporali dell'errore, questo può indicare la correttezza delle dinamiche temporali considerate nel modello per tali soluti.

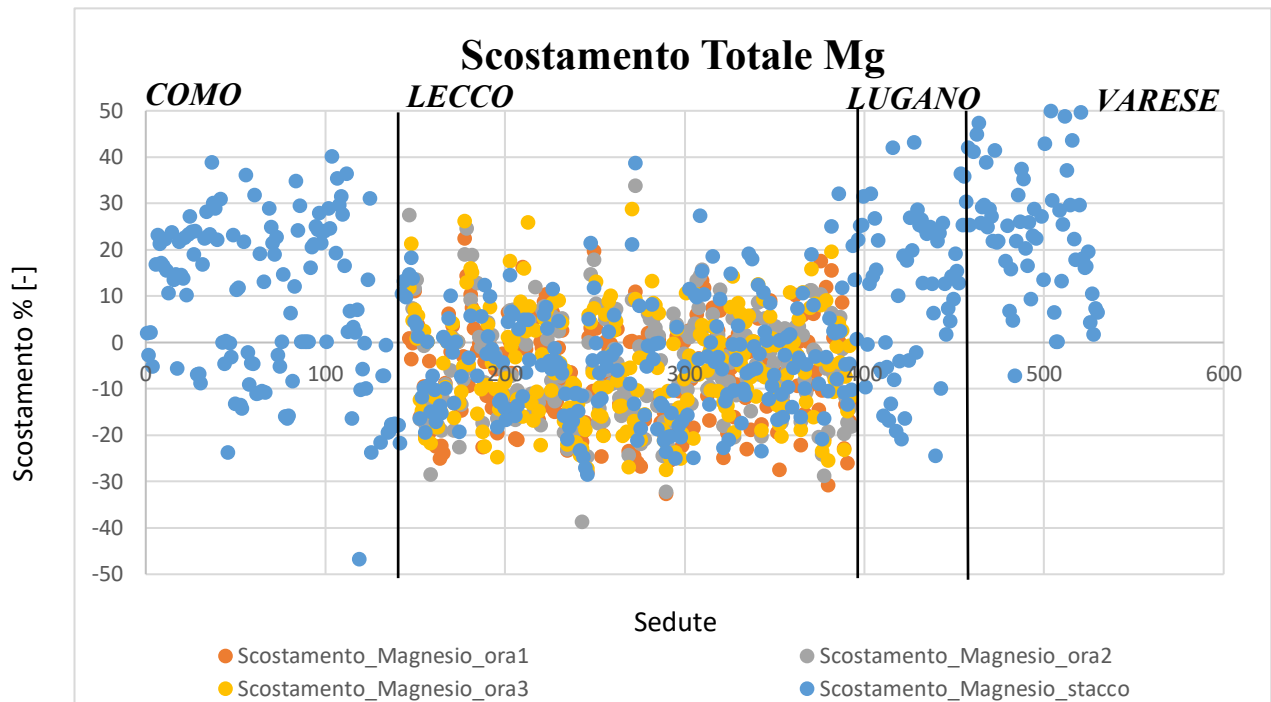


Figura 112 Scostamenti della concentrazione di Magnesio (Mg) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

7. Per l'Urea di tutti i centri seppur gli scostamenti risultino accettabili, non sembrano esserci dipendenze temporali dell'errore, questo può indicare la correttezza delle dinamiche temporali considerate nel modello per tali soluti.

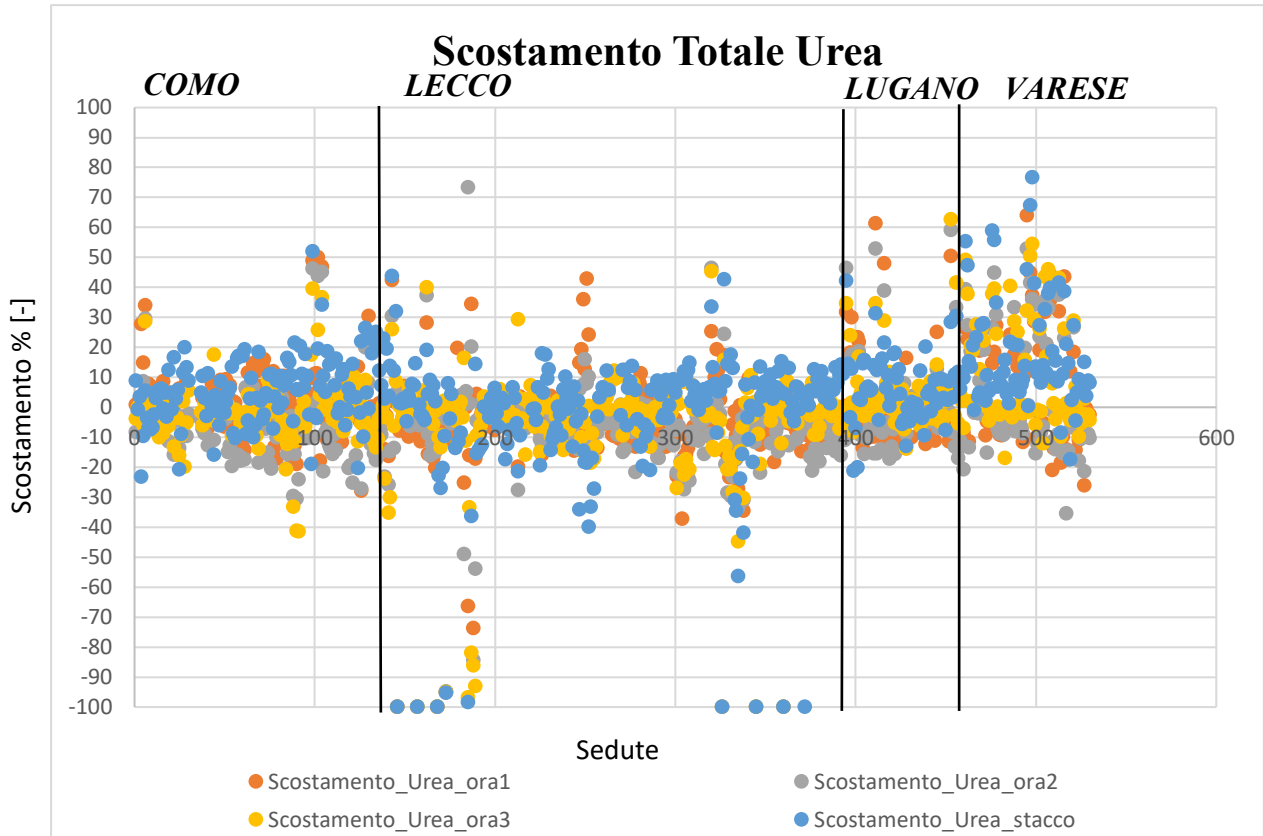


Figura 113 Scostamenti della concentrazione di Urea (Urea) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

8. Come già detto più volte invece nel grafico delle Proteine (Figura 114) sono apprezzabili solamente le percentuali di scostamento al momento dello stacco della terapia ma non è possibile, perciò fare ulteriori considerazioni temporali su questo soluto.

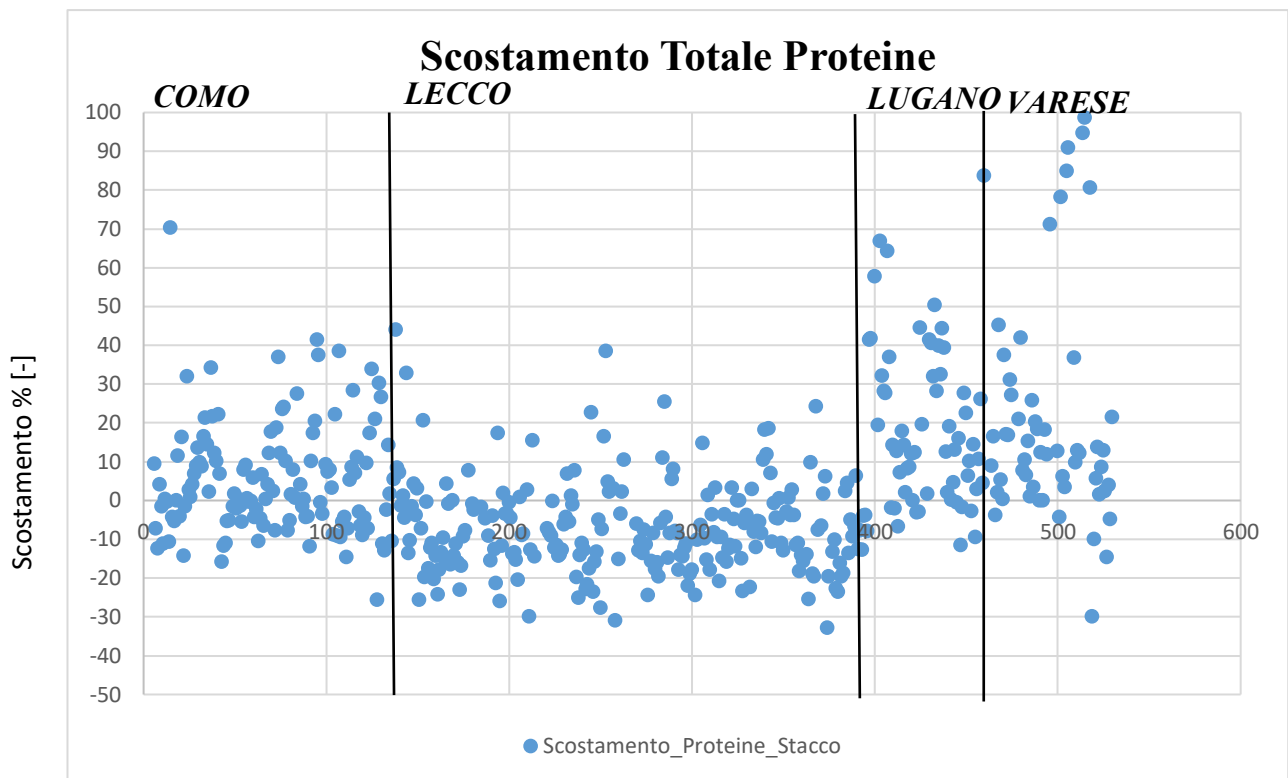


Figura 114 Scostamenti della concentrazione di Proteine (T_p) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

9. Per quanto riguarda il soluto aggiunto in quest'analisi, il Glucosio, per i pazienti analizzati presso Como, Lecco, Lugano la maggior parte degli scostamenti sta all'interno del 20% però non è possibile stabilire dipendenze temporali dell'errore dalle ore di terapia. A differenza invece di quanto avviene per i pazienti analizzati presso il centro di Varese nei quali l'errore di scostamento segue un trend crescente col prolungarsi della terapia.

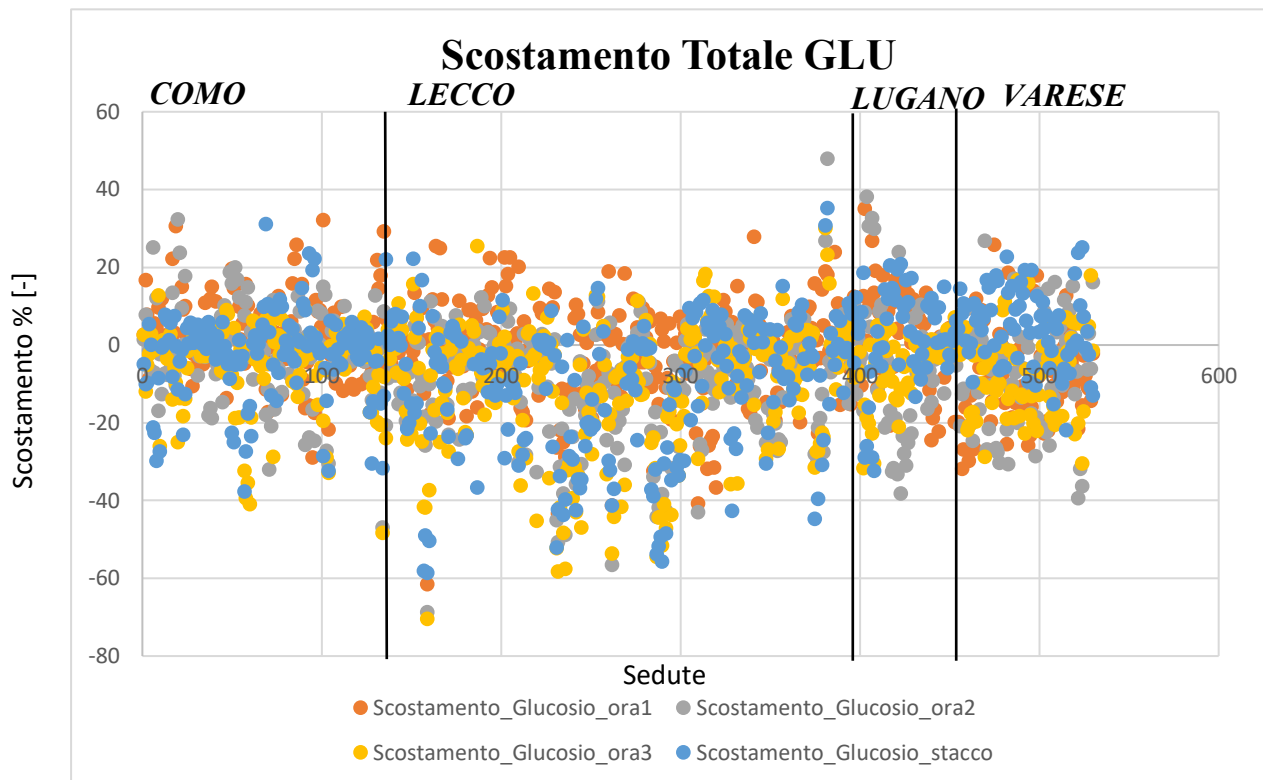


Figura 115 Scostamenti della concentrazione di Glucosio (GLU) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri

Per approfondire i risultati ottenuti dagli errori di scostamento vengono qui riportate due tabelle: la prima rappresentante i valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti considerati nel modello tratta da *Guyton e Hall, Fisiologia Medica*, Hall J.E, Edra, Tredicesima Edizione, mentre nella seconda vengono riassunte le medie delle concentrazioni, degli scostamenti in mmol/L e percentuali e le deviazioni standard degli scostamenti percentuali. Per rendere più chiaro il confronto tra risultati dal modello base e quello modificato, sono stati sotto riportati i grafici, in cui vengono rappresentati anche il Valore Normale (VN), il Limite Superiore dell'Intervallo di Normalità (LS) e il Limite Inferiore dell'Intervallo di Normalità (LI) delle concentrazioni fisiologiche dei soluti considerati.

Soluto	Valore normale	Intervallo di normalità	Limiti non letali per breve tempo	UdM
Na	142	138 - 146	115-175	mmol/L
K	4,2	3,8 - 5,0	1,5 - 9,0	mmol/L
Ca	1,2	1,0 - 1,4	0,5 - 2,0	mmol/L
Cl	106	103 - 112	70 - 130	mmol/L
Bic	24	24 - 32	8,0 - 45	mmol/L
Glu	5	4,17 - 5,28	1,11 - 83,33	mmol/L
Mg	0,91	0,74 - 1,07		mmol/L
Proteine	6,9	5,8 - 8,3		mmol/L
Urea	4	4-4.5		mmol/L
Creatinina	0,2			mmol/L

Tabella 77 Valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti

Soluto	Media Concentrazione [mmol/L]	Media Scostamento [mmol/L]	Media Scostamento [%]	Dev.Std Scostamento [%]
Na	139.3	1,2548	0.9008	±2.409
K	3.9	0.03	0.8825	±8.666
Cl	103.7	1,10	1.069	±11.38
Ca_ion	1.23	11.09 x 10 ⁻³	0.902	±7.244
HCO3	25.35	1.29	5.128	±38.73
Mg	0.62	19.84 x 10 ⁻³	3.241	±17.38
Urea	10,32	0.12	1.197	±15.6
Creatinina	0.37	0.33	91.52	±161.85

Proteine	6.533	8.29×10^{-3}	0.127	± 38.28
Glucosio	6,16	0,171	2.776	± 14.25

Tabella 78 Valori medi delle concentrazioni e degli scostamenti nel modello

- 1) Il range fisiologico dello ione Sodio (Na) risulta essere particolarmente ampio, questo è dovuto al fatto che questo soluto assume un ruolo chiave in diversi meccanismi di regolazione idrolitica (Hall J. E., 2017). Per quanto riguarda la simulazione mediante il modello paziente-dipendente, si evince che l'andamento di questo soluto nel tempo sia ben approssimato, in quanto i valori della media dello scostamento e di deviazione standard rientrano nei range fisiologici. Inoltre, la deviazione standard dopo l'inserimento del Glucosio nel modello, risulta avere un valore più contenuto rispetto a quanto evidenziato nel modello base.

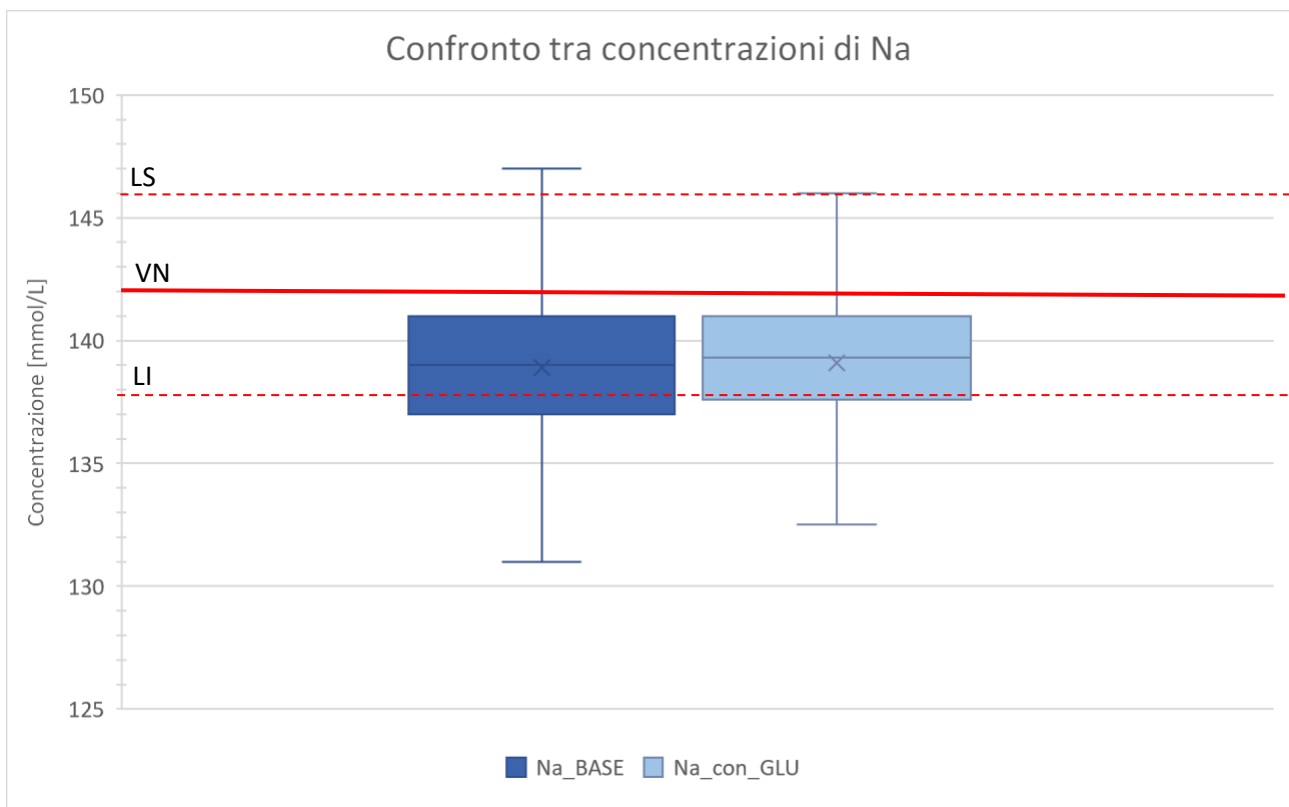


Figura 116 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Na tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

2) Per quanto riguarda il potassio (K) la media della concentrazione risulta essere all'interno del range del valore fisiologico, inoltre, la media dello scostamento risulta essere particolarmente ridotta (0,8825%) dimostrando così una buona approssimazione generale del comportamento di questo soluto nel tempo. Particolare riflessione riguarda l'elevata deviazione standard dello scostamento percentuale (8.66%), che potrebbe spostare il valore della concentrazione del soluto oltre il range fisiologico, ma sempre comunque all'interno dei "limiti non letali per breve tempo", che sono assunti dal soluto durante meccanismi di regolazione idrolitica (Hall J. E., 2017). Per questo possiamo affermare che la simulazione del Potassio nel tempo risulta essere ben svolta. Inoltre, la deviazione standard dopo l'inserimento del Glucosio nel modello, risulta avere un valore più contenuto rispetto a quanto evidenziato nel modello base.

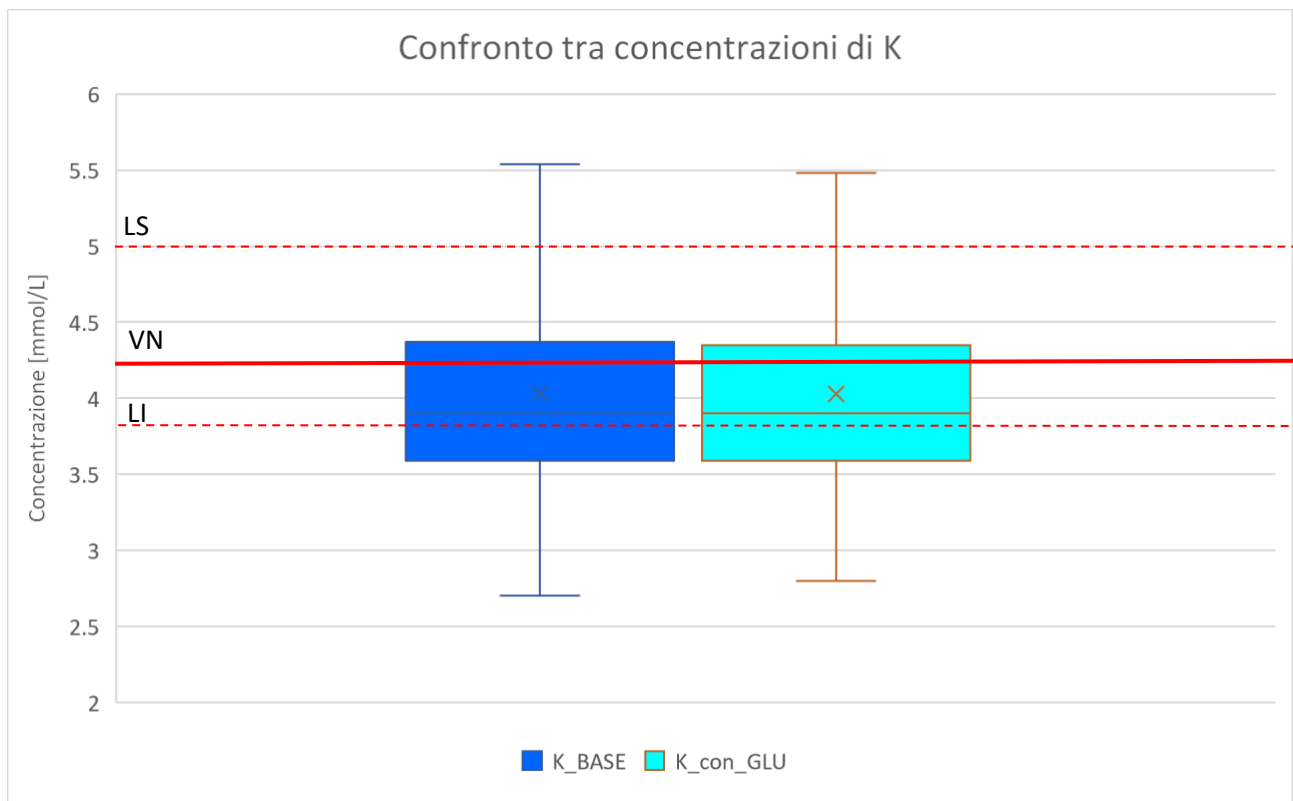


Figura 117 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di K tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

3) Analogamente a quanto visto per Na, le stesse conclusioni possono essere tratte per lo ione Cloro (Cl) e lo ione Bicarbonato (HCO_3), l'andamento nel tempo della concentrazione di questo ione risulta essere ben simulata.

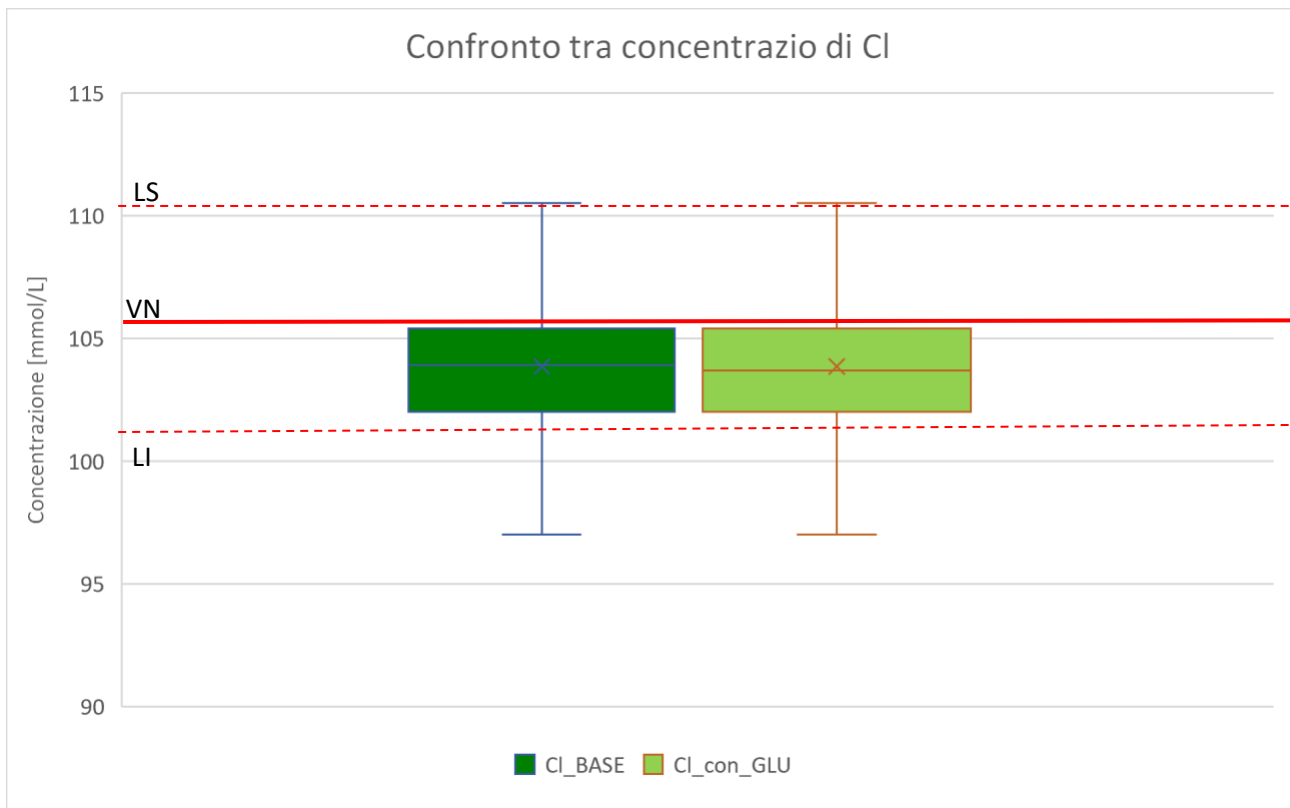


Figura 118 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Cl tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

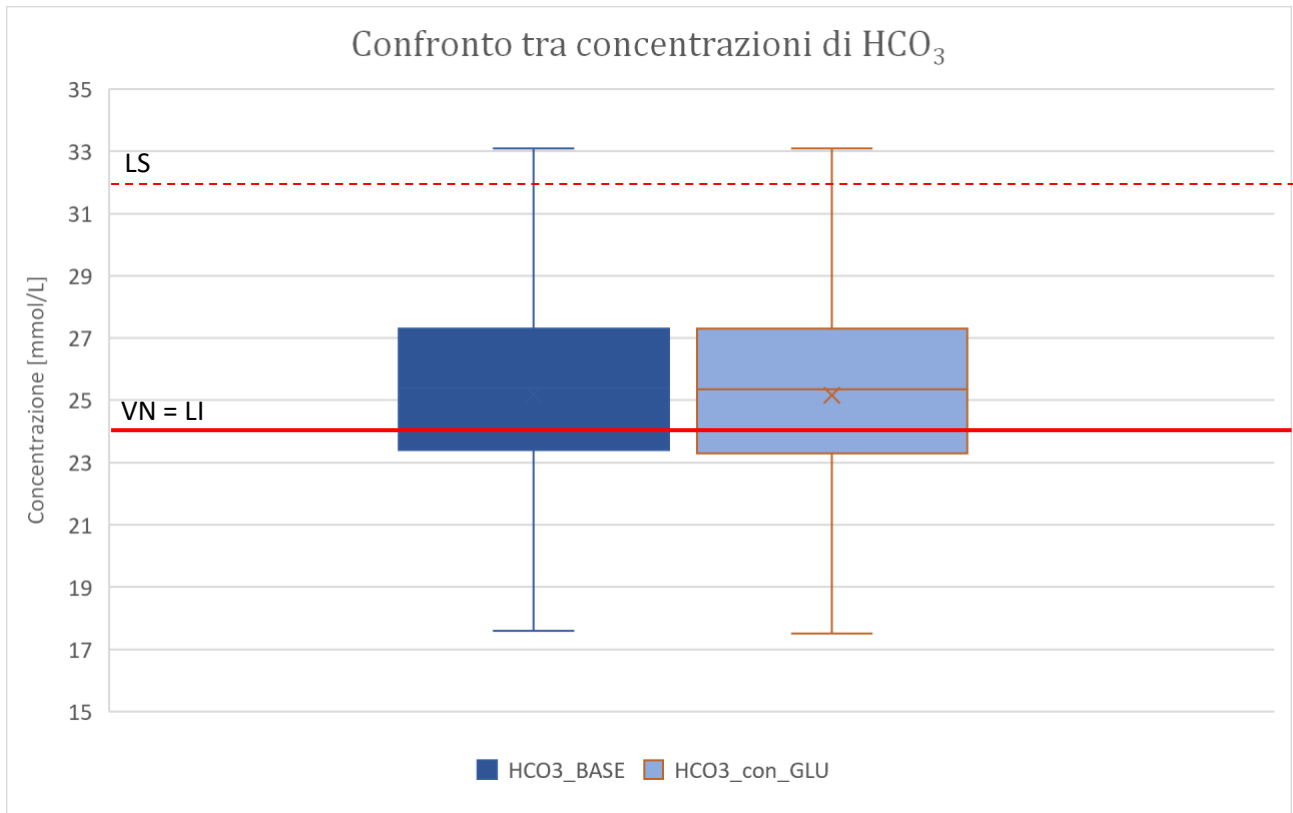


Figura 119 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di HCO_3 tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

- 4) La variabilità del range fisiologico dello ione Calcio (Ca), invece, risulta essere decisamente più ristretta all'interno del liquido plasmatico, in quanto questo soluto assume un ruolo chiave nella contrazione muscolare, perciò risulta essere maggiormente presente nelle fibre muscolari (Hall J. E., 2017). Il modello, per quanto riguarda Ca, simula correttamente l'andamento di questo ione nel tempo, in quanto la media dello scostamento e la deviazione standard dello scostamento percentuale fanno assumere alla concentrazione un valore sempre all'interno del range fisiologico.

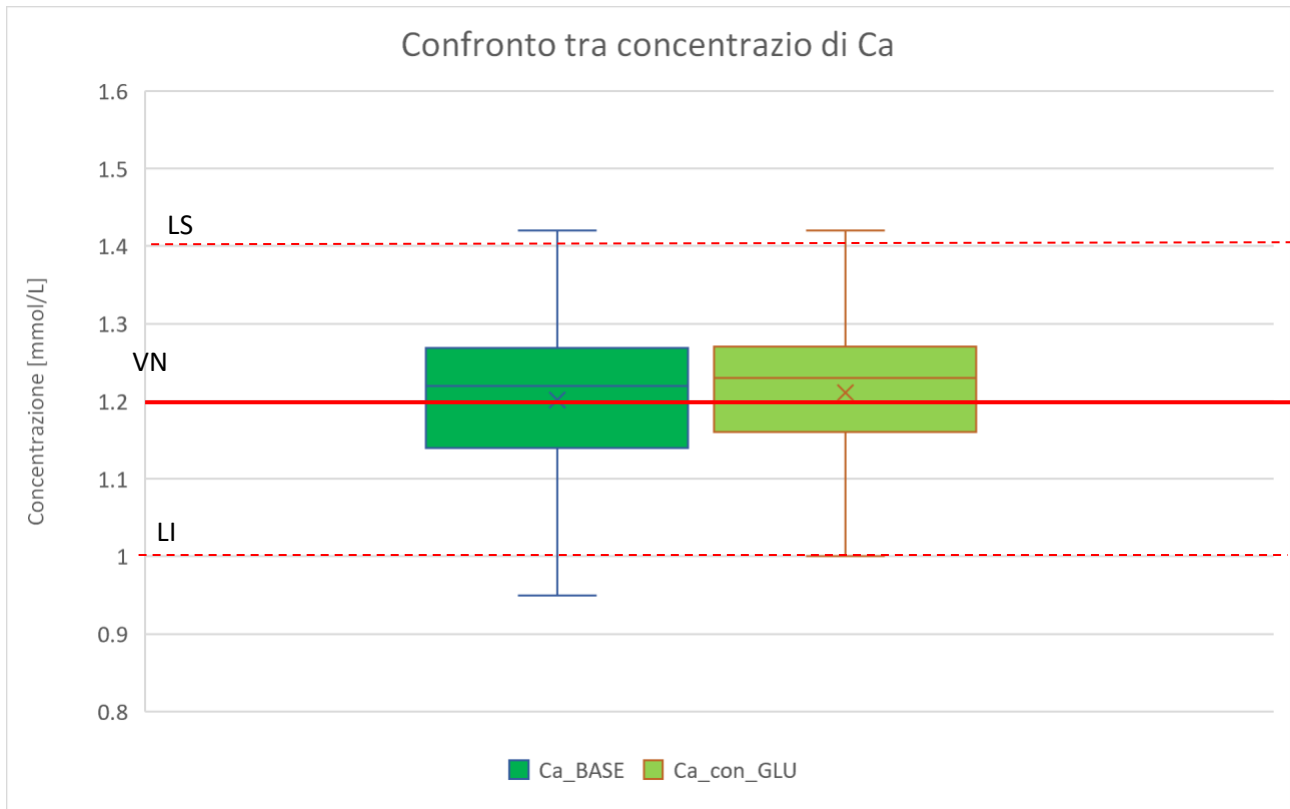


Figura 120 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di a tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

5) Per quanto riguarda lo ione Magnesio (Mg), confrontando le due tabelle sopra riportate e anche il grafico sottostante si può vedere come, nonostante il modello sia in grado di simulare con un basso scostamento (3,241%) l'andamento della concentrazione di tale soluto, i valori di questo dato non risultano essere, nella maggior parte dei casi, all'interno del range fisiologico. Bassi livelli di Magnesio (ipomagnesemia) in pazienti dialitici possono essere attribuiti alle restrizioni alimentari, all'assunzione di diuretici tiazidici, e ad una minore concentrazione di Mg nel dialisato (Navarro-Gonzalez et al., 2009). Dopo l'inserimento del Glucosio nel modello, la deviazione standard risulta avere un valore più contenuto rispetto a quanto evidenziato nel modello base.

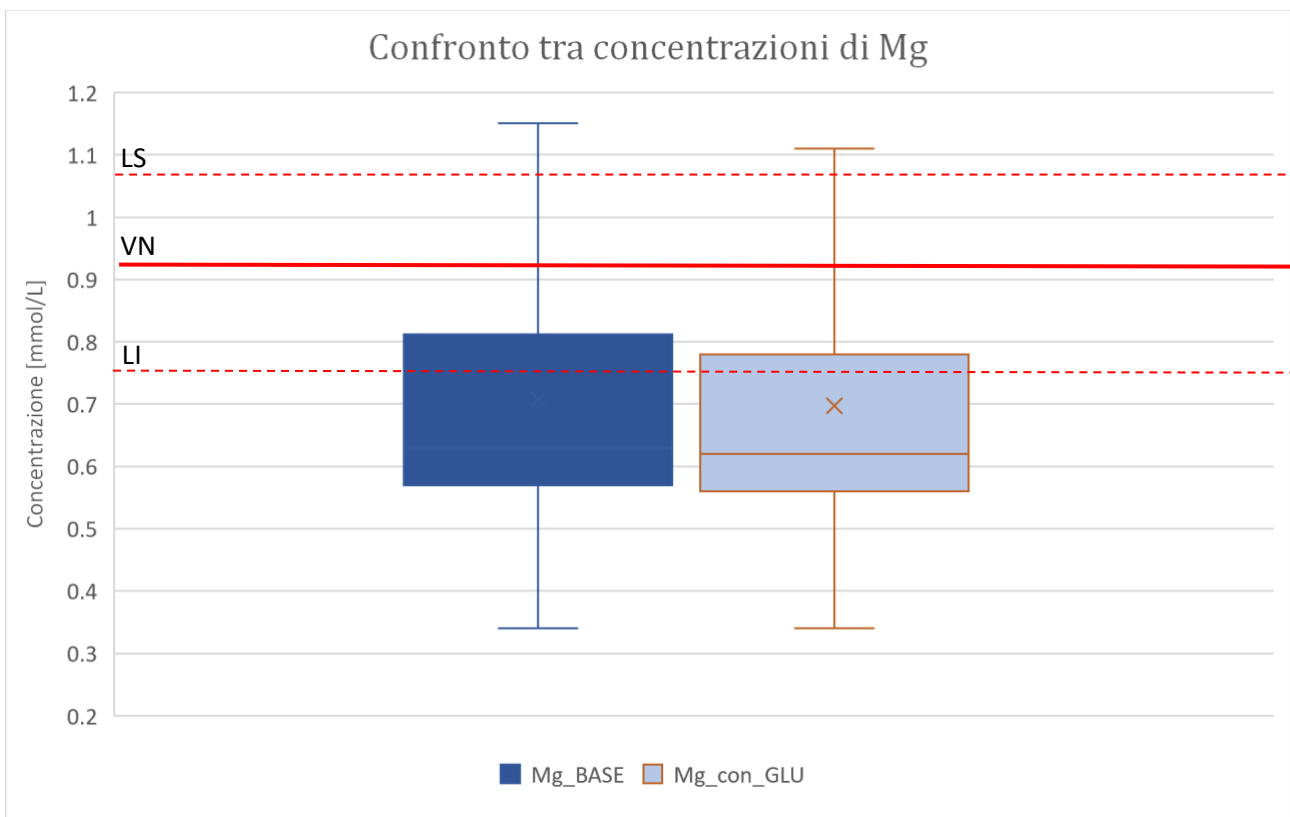


Figura 121 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Mg tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

6) Analizzando quanto simulato dal modello per lo ione Urea (Urea) si può, prima di tutto, notare come il valore della media della concentrazione, ottenuta tramite emogas, risulti essere il doppio rispetto al valore fisiologico. Questo può essere dovuto al fatto che i pazienti dialitici, a causa della disfunzione renale, non hanno la capacità di espellere questo soluto autonomamente (Hall J.E., 2017), ciò comporta l'accumulo mostrato da questo dato. Per quanto riguarda, invece, la simulazione, si può notare come, grazie ai bassi valori di media dello scostamento (1,197%) e deviazione standard (15,6%), l'andamento nel tempo dell'Urea sia ben approssimato dal modello.

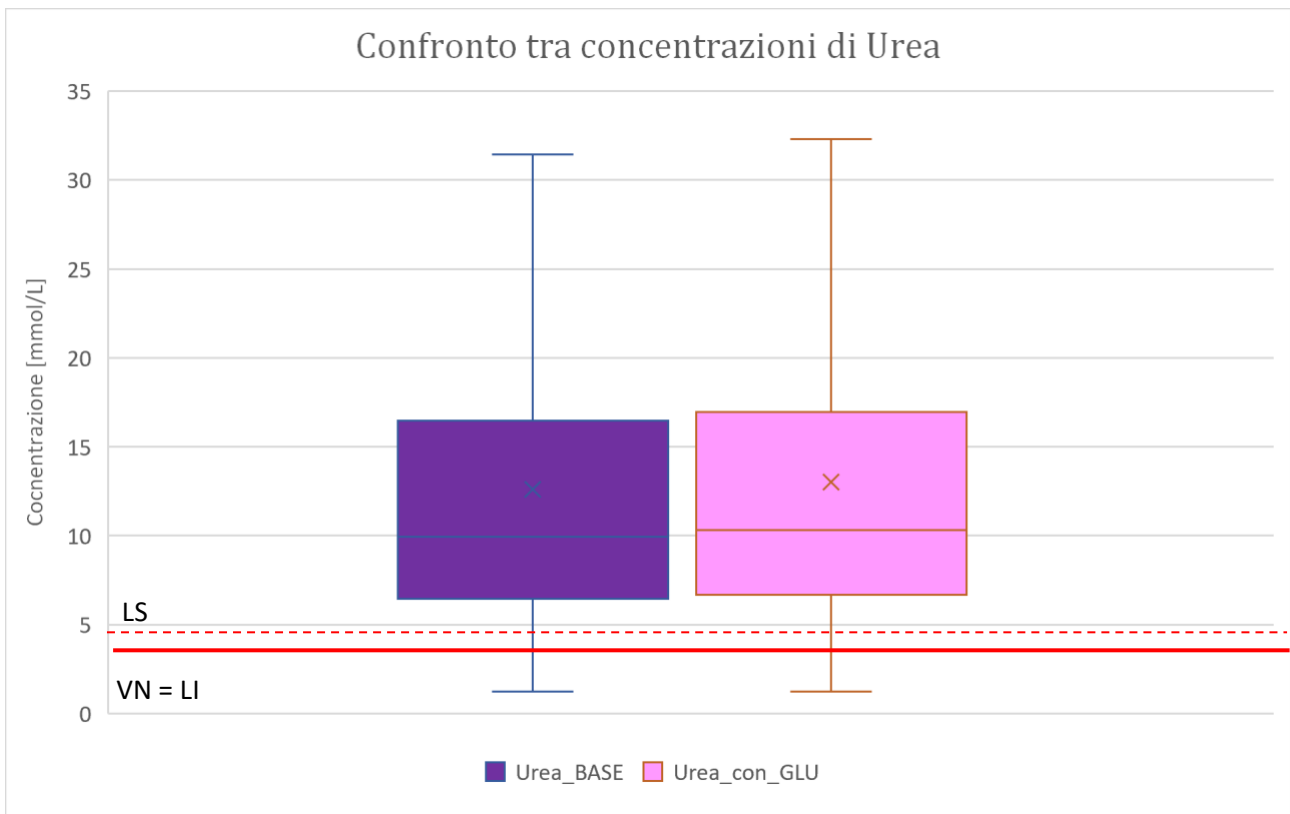


Figura 122 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Urea tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

- 7) Anche nel caso della Creatinina, come per l'Urea, abbiamo un accumulo nel compartimento plasmatico di questo soluto a causa delle patologie renali, ciò viene mostrato dalla media della concentrazione che risulta essere il doppio rispetto al valore fisiologico. A differenza di quanto avviene negli altri soluti, però, per la Creatinina il modello ha mostrato grossi limiti nella simulazione di questo soluto, in quanto lo scostamento mediano e la deviazione standard sono ben sopra il 90%

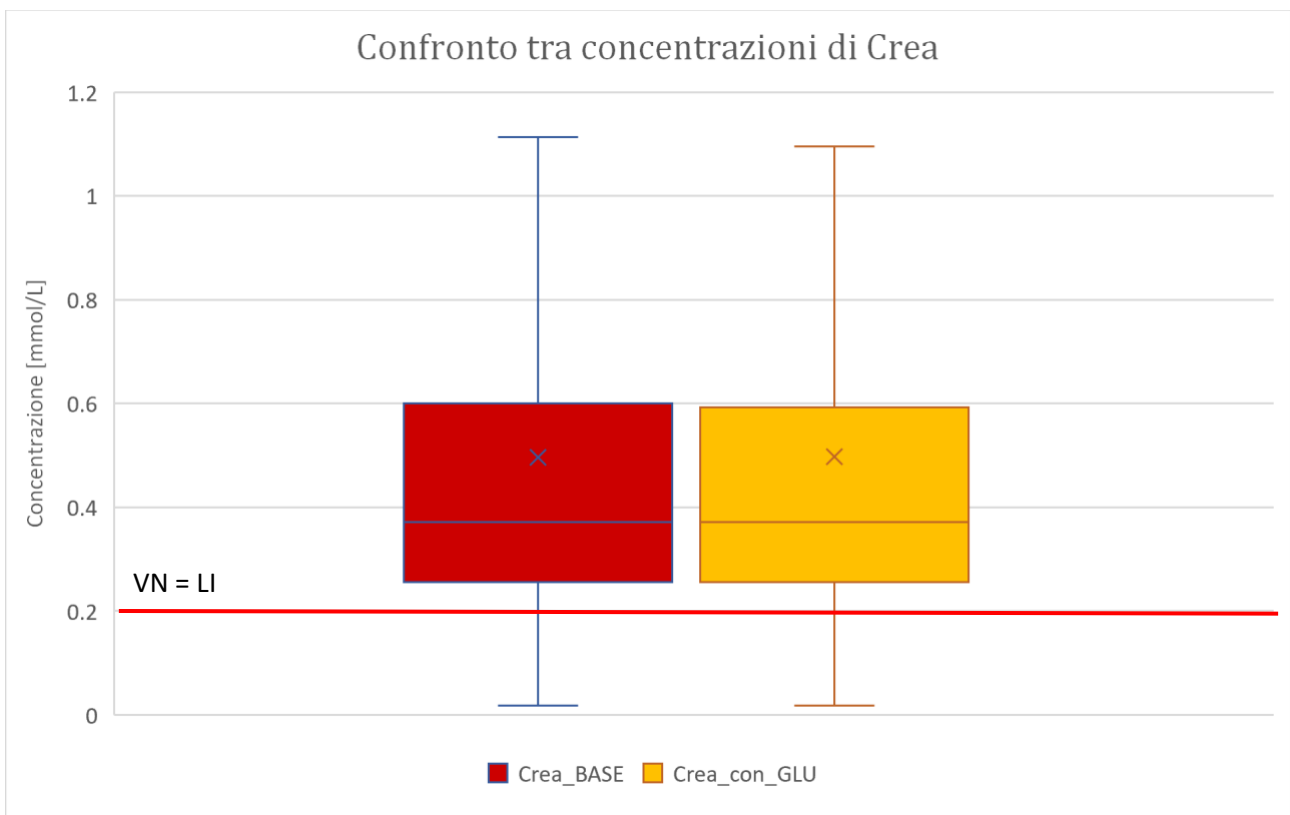


Figura 123 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Crea tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

- 8) Come è già stato evidenziato in precedenza per Na, Cl, e HCO₃, anche le Proteine risultano essere ben simulate dal modello in quanto i valori ottenuti permettono alla concentrazione plasmatica di questo soluto di rientrare nei range fisiologici.

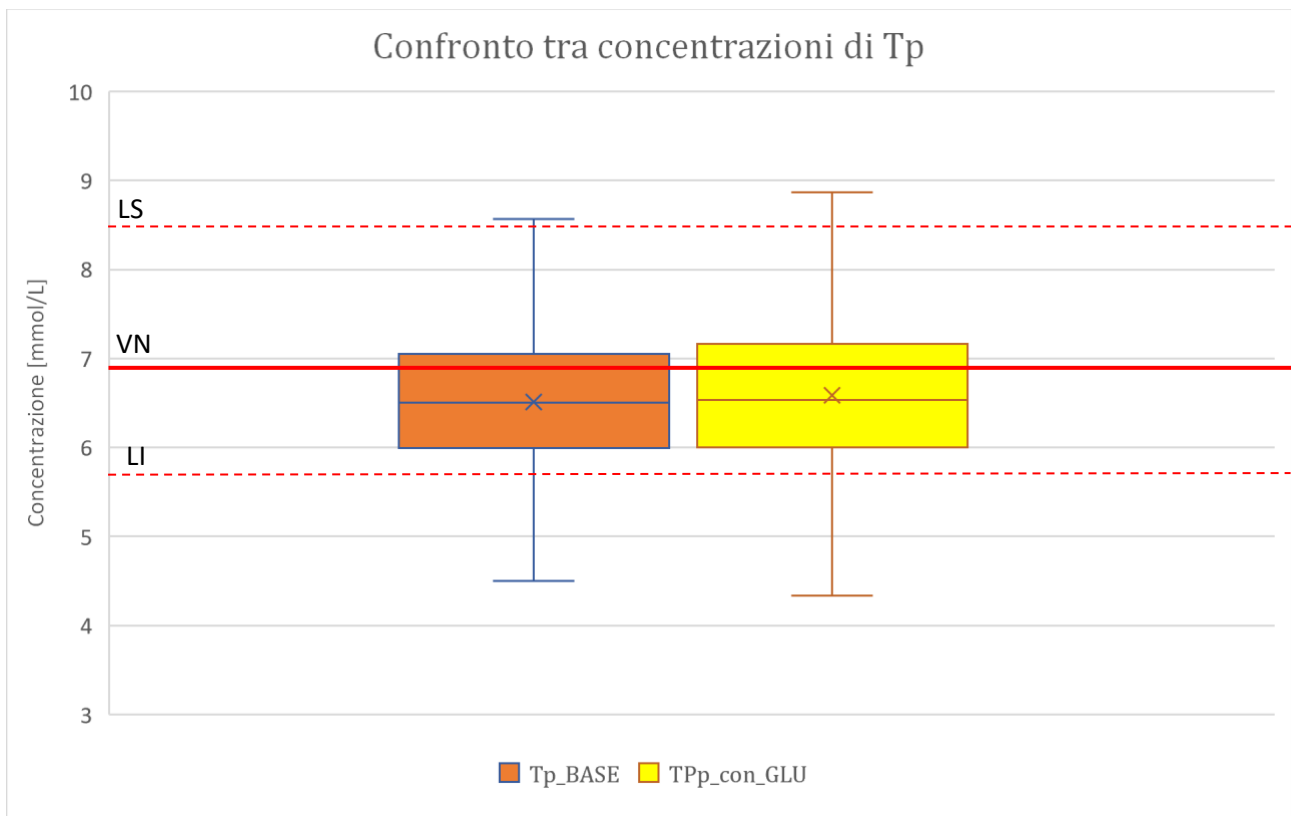


Figura 124 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Tp tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

- 9) In ultima analisi, per quanto concerne il Glucosio (GLU), si è deciso di fare un confronto tra le concentrazioni in pazienti diabetici e non diabetici in quanto non erano disponibili i dati del Glucosio per il modello base. Il valore della media delle concentrazioni, in pazienti dialitici, risulta essere superiore al valore normale misurato in pazienti sani, questo è dovuto al fatto che i pazienti con ESRD hanno problemi a espellere questo soluto come visto nel Paragrafo 3.2(introduzione). Inoltre, nei pazienti diabetici si osserva un forte innalzamento di questo dato rispetto ai non diabetici, dovuto, appunto, alla difficoltà di regolare la glicemia tipica della patologia diabetica.

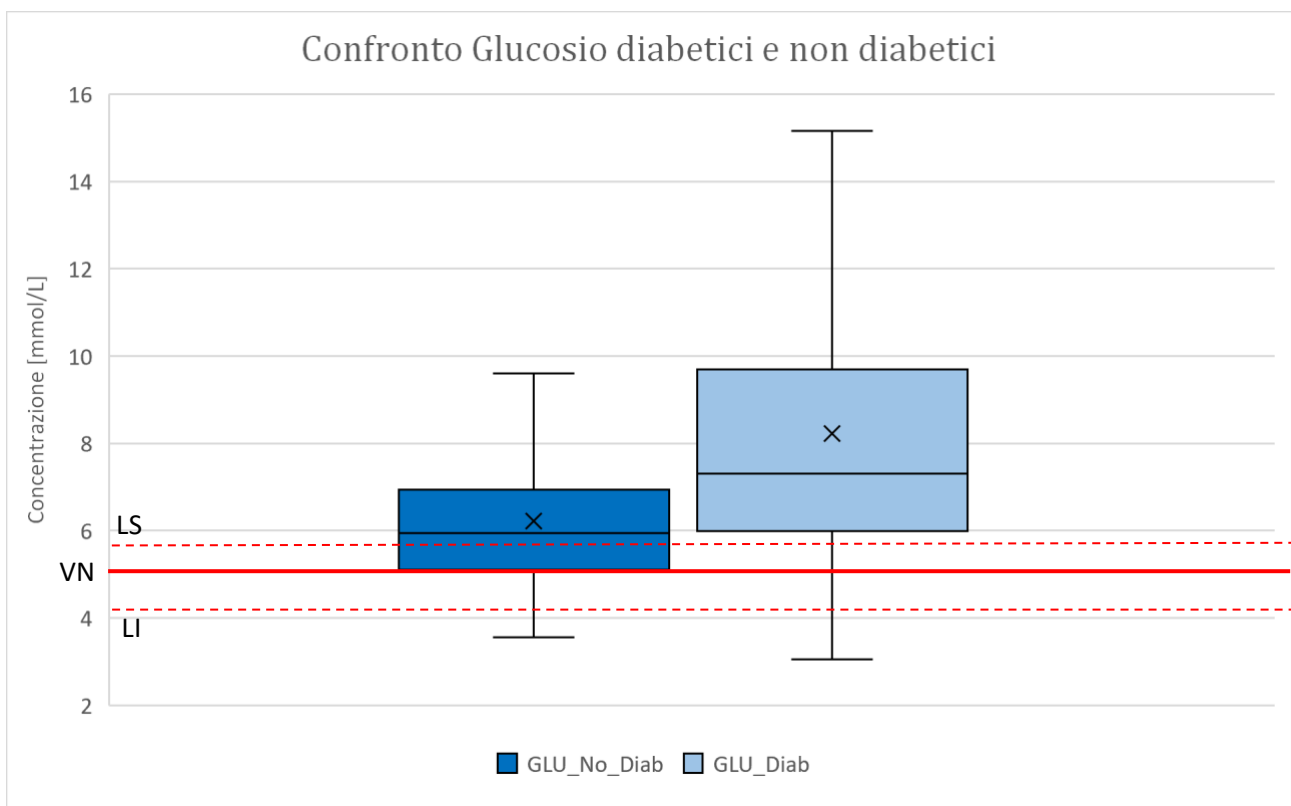


Figura 125 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Na tra diabetici e non diabetici nel modello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale

4.3.2 Discussioni sulla Regressione Lineare dei Parametri

Al termine di questa elaborazione analizzando la regressione su tutti i centri possiamo concludere che l'unica relazione di ρ di forte interesse risulta essere quella con Pn-Peq con un p-value estremamente basso di $2.27e-06$. Si nota anche come la formula di ρ in questo caso risulti essere: $\rho = -1.569e01 + 2.27e-06 (Pn-Peq)$ e ciò sottolinea come al variare della pressione il coefficiente di diffusione vari a sua volta in maniera inversa fungendo così da “regolatore”.

Per quanto riguarda i singoli centri invece si nota non esserci un pattern universale, questo perché ad esempio Lecco comprende al suo interno la maggior parte dei pazienti diabetici presenti in database e questo porta ad avere una forte correlazione tra ρ e Diabete, dipendenza che invece scompare per Como, Lugano e Varese dove i pazienti diabetici sono molti meno o come in Varese addirittura uno soltanto.

A seguito di questi risultati, nel seguito dell'elaborato di tesi, verrà mostrato come il parametro relativo alla permeabilità capillare, ρ (che ricordiamo non ha significato fisico, bensì agisce come “regolatore” degli scambi transmembrana cellulare) avrà un ruolo chiave nella caratterizzazione dei pazienti diabetici e non diabetici presso il centro ospedaliero di Lecco.

5. Caso di Studio: il centro dialisi di Lecco

Alla luce dei risultati del capitolo precedente, ottenuti studiando la regressione lineare multipla dei parametri del modello con l'introduzione del glucosio, si è deciso di prendere in esame il centro ospedaliero di Lecco come caso di studio. Tale scelta è dettata dal fatto che, come visto, Lecco comprende al suo interno la maggior parte dei pazienti diabetici presenti in database e questo porta ad avere una forte correlazione tra i parametri ρ e Diabete. Scopo di questa analisi sarà indagare la presenza di motivi fisici o terapeutici alla base delle variazioni del parametro di interesse ρ durante il processo di ottimizzazione. In base a ciò che si otterrà al termine di questo caso di studio verrà modificato nuovamente il codice Matlab per ottimizzarlo ulteriormente e migliorarne le prestazioni.

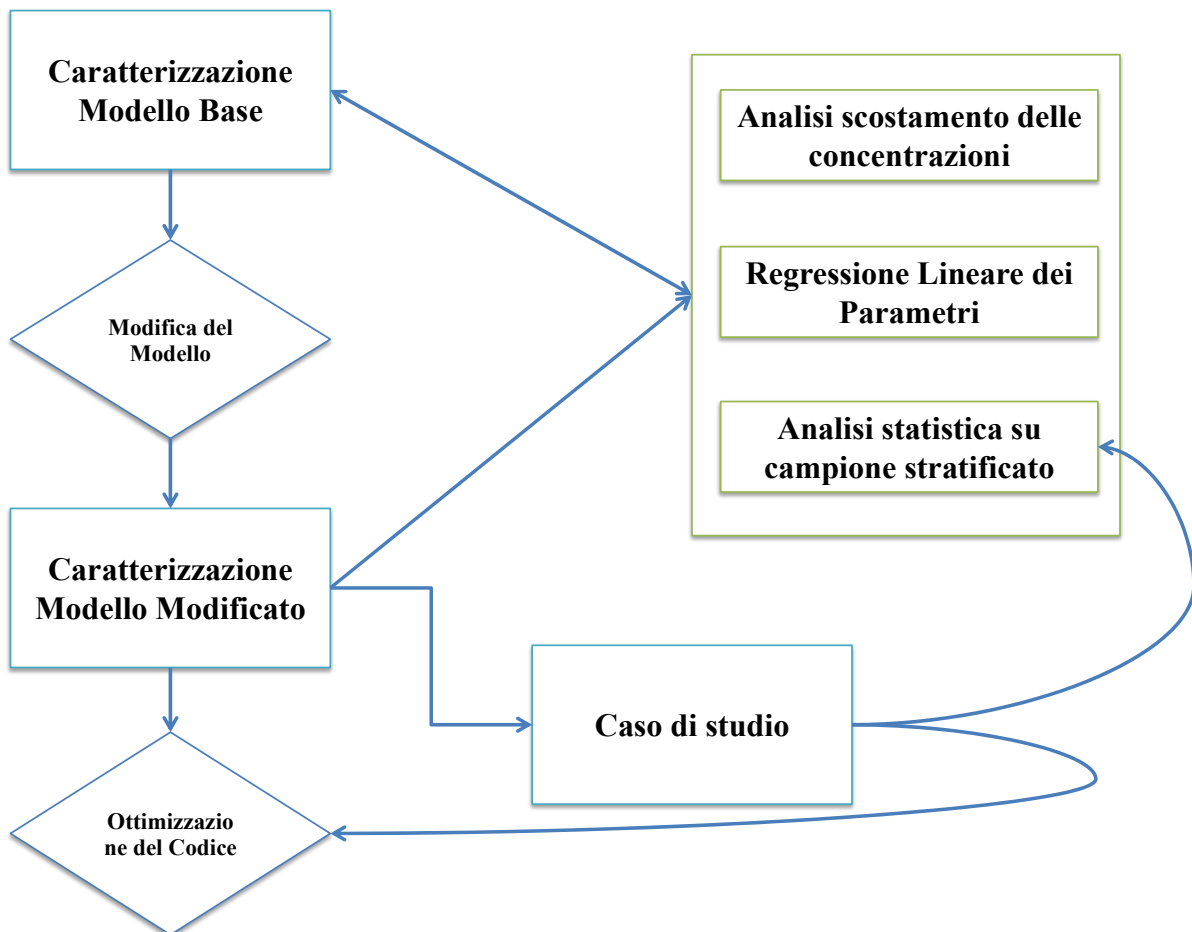


Figura 126 Diagramma di flusso del Caso di studio del centro di Lecco

5.1 Materiali e Metodi

Estrapolando dal database i dati relativi ai pazienti di Lecco è stata creata su Excel una tabella contenenti tutti i valori mostrati in Tab.1, ognuno per ogni seduta, per un totale di 248 sedute.

Parametro	Simbolo	UdM
RHO	ρ	
Sesso	Sesso	
Età	Età	
Età dialitica	Età.dialitica	
Diabete	Diabete	
Insulina	Insulina	
Ipertensione Arteriosa	Ipertensione.Arteriosa	
Cardiopatìa	Cardiopatìa	
Betabloccanti	Betabloccanti	
Peso pre-dialisi	Peso.pre	[kg]
Peso post-dialisi	Peso.post	[kg]
Volume plasmatico massimo	Max.Vpl	[L]
Volume plasmatico minimo	Min.Vpl	[L]
Volume plasmatico equivalente minimo	Min.Vpl_eq	[L]
Differenza di volume plasmatico	ΔVpl	[L]
Pressione netta - Pressione equivalente	Pn - Peq	[mmHg]
Massimo Pressione netta	Max.Pn	[mmHg]
Proteine (Tp) all'attacco	Tp.attacco	[g/dL]
Proteine all'attacco - Proteine allo stacco	Tp.attacco - Tp.stacco	[g/dL]
Glucosio (GLU) all'attacco	GLU.attacco	[mmol/L]
Glucosio all'attacco - Glucosio allo stacco	GLU.attacco - GLU.stacco	[mmol/L]
Differenza di Volume plasmatico equivalente	ΔVpl_eq	[L]

Tabella 79 Parametri utilizzati per la regressione del centro di Lecco

In questo modo si è stati in grado, tramite analisi dei dati, di ricercare peculiarità e comportamenti anomali di alcune variabili durante le sedute dialitiche cercando di correlare empiricamente alcuni parametri tra loro. Questo approccio è stato affiancato anche dallo studio della letteratura per poter comprendere meglio i range ed i comportamenti che determinate variabili avrebbero dovuto tenere durante la terapia.

5.2 Risultati

Come prima cosa, è stata evidenziata una forte differenza tra i valori di ρ in pazienti sottoposti a Hemo-dial-filtration (HDF) e quelli sottoposti a Standard Hemo-Dialysis (SHD); nel primo caso si osservano valori di ρ compresi tra 0 e 1 nel 93.62% (3 pazienti su 47 presentano un valore di ρ di poco superiore ad 1), nel secondo caso i valori di questo parametro, utilizzato per modulare la permeabilità capillare, risultano sempre superiori ad 1.

Questi risultati sono stati ottenuti tramite confronto tra pazienti diabetici e non diabetici di peso simile, in quanto il volume plasmatico iniziale del modello è funzione di tale parametro, come si evince dalla formula seguente:

$$V_{pl} = 0.077 * \text{Peso.pre} * (1 - Ht)$$

Dove “Peso.pre” sta ad indicare il peso del paziente prima dell’inizio della seduta di dialisi e e “Ht” sta per l’ematocrito del paziente, mentre lo stesso volume durante la seduta viene computato tenendo conto del parametro ρ :

$$V_{pl} = -Q_{uf} - \rho * (L_a + L_v) * (P_n - P_{n_{eq}})$$

Dove Q_{uf} rappresentata la portata di fluido ultrafiltrata, ρ la nostra variabile di interesse, $(L_a + L_v)$ sono i coefficienti di permeabilità dei capillari arteriosi e venosi rispettivamente, mentre P_n è la pressione netta di filtrazione capillare e $P_{n_{eq}}$ è la pressione efficace che tiene conto del contributo del sistema linfatico che agisce bilanciando la pressione di filtrazione capillare. In seguito, è stata presa in considerazione la variabile chiamata “DeltaVpl” che rappresenta la differenza di volume plasmatico nel paziente tra l’inizio e la fine della seduta stessa.

ID	RHO	Delta Vpl	Tp attacco	GLU attacco	Diabete	Peso pre	Peso post	Max.Vpl
LC019_3	1,955484	0,090628	6,8	10,21338	1	70,7	69,2	3,701852
LC019_4	1,951311	0,102225	7,466667	9,158734	1	70,1	68,9	3,670436
LC019_5	2,175335	0,075103	7,3	9,769316	1	70	69,2	3,6652
LC019_6	1,911553	0,092764	8,1	6,105823	1	70,4	69,2	3,848768
LC043_2	4,432423	0,116547	6,483334	6,216838	0	76,2	74,8	3,344418
LC043_3	2,988443	0,097705	6,533333	5,994808	0	77,6	75	3,764376
LC043_4	3,363598	0,08324	6,916667	8,048585	0	76,8	75	3,370752
LC043_5	3,384537	0,081521	6,316667	5,051181	0	76,5	75	3,475395
LC043_6	4,034624	0,124261	5,95	6,660898	0	77,7	75	3,709398

ID	RHO	Delta Vpl	Tp attacco	GLU attacco	Diabete	Peso pre	Peso post	Max.Vpl
LC024_1	2,137057	0,085165	5,45	9,602794	1	84,7	81,7	4,500111
LC024_3	2,928225	0,087408	5,95	7,771047	1	84,5	81,5	4,55455
LC024_4	3,02587	0,088208	6,616667	6,438868	1	84,9	81,8	4,706856
LC001_1	1,723194	0,036823	5,766667	5,661763	0	85,6	83	4,452927
LC001_3	3,115293	0,073318	5,516667	6,216838	0	84,2	83	4,150046
LC001_4	3,000763	0,108386	6,566667	5,550748	0	85,2	83	4,198656
LC001_5	3,010825	0,06273	6,333333	7,160465	0	84,6	83	4,23423
LC001_6	4,48821	0,082967	6,55	7,104957	0	84,3	83	4,089393

ID	RHO	Delta Vpl	Tp attacco	GLU attacco	Diabete	Peso pre	Peso post	Max.Vpl
LC034_1	3,026538	0,059565	5,266667	10,21338	1	61,7	59,4	3,278121
LC034_2	2,641829	0,060215	5,833333	7,382495	1	60,3	59,5	3,110877
LC034_3	2,099722	0,050948	5,7	10,54642	1	59,2	59,1	3,008544
LC034_6	4,114819	0,059785	6,05	13,65484	1	59	59	3,08924
LC031_1	2,858663	0,042446	5,65	6,050315	0	62	60	3,3418
LC031_2	3,047619	0,042548	5,883333	6,327853	0	61,4	60	3,014904
LC031_3	3,112283	0,046702	6,75	5,606255	0	61,3	60	3,068065

LC031_4	1,700849	0,040317	5,933333	5,994808	0	61,4	60	3,056738
LC031_5	3,011091	0,050018	5,816667	6,660898	0	61,4	60	3,014904

Tabella 80 Confronto nei valori di Delta Vpl, Glu Attacco e Max Vpl tra pazienti diabetici e non diabetici sottoposti a SHD

Come si può vedere dalle tabelle sopra riportate, per i pazienti sottoposti a SHD, si nota un maggior volume plasmatico iniziale nei pazienti diabetici con un DeltaVpl ridotto rispetto a quanto avviene nei pazienti non diabetici, questo può essere spiegato tenendo conto della patologia diabetica, la quale causa un aumento dell'osmolarità del glucosio con conseguente aumento del volume plasmatico. Inoltre, sempre per quanto riguarda i pazienti diabetici trattati con SHD, possiamo notare che il parametro ρ computato da l'insieme dei pazienti non diabetici risulta avere una variabilità maggiore rispetto a quanto avviene nella popolazione di pazienti diabetici (vedi Figura 127).

ID	RHO	Diabete
LC001_1	1,723194	0
LC001_3	3,115293	0
LC001_4	3,000763	0
LC001_5	3,010825	0
LC001_6	4,48821	0
LC002_1	2,14026	0
LC002_2	3,07101	0
LC002_3	3,163671	0
LC002_4	2,959841	0
LC002_5	3,081567	0
LC002_6	2,91571	0
LC003_1	1,854642	0
LC003_3	2,745257	0
LC003_4	3,017577	0
LC003_5	2,567805	0
LC003_6	3,177568	0
LC004_1	4,419553	0
LC004_2	2,492316	0

ID	RHO	Diabete
LC010_1	2,156343	1
LC010_2	2,890644	1
LC010_3	1,999872	1
LC010_4	2,936043	1
LC010_5	2,905521	1
LC010_6	3,279736	1
LC011_1	2,797269	1
LC011_2	1,763189	1
LC011_4	1,710675	1
LC011_5	1,547604	1
LC011_6	2,876962	1
LC011_7	1,631281	1
LC017_2	2,178592	1
LC017_3	2,215092	1
LC017_4	3,093207	1
LC017_5	2,863057	1
LC019_2	1,938022	1
LC019_3	1,955484	1

LC004_3	3,124212	0
LC004_4	3,323301	0
LC004_5	4,232477	0
LC004_6	4,369902	0
LC005_1	2,172541	0
LC005_3	2,988042	0
LC005_4	1,778287	0
LC005_5	1,735107	0
LC005_6	2,934901	0
LC006_1	1,8041	0
LC006_2	3,226382	0
LC006_4	4,068582	0
LC006_5	3,048538	0
LC006_6	4,588015	0
LC007_3	1,815623	0
LC007_4	4,523329	0
LC007_5	1,862792	0
LC007_6	1,896667	0
LC008_3	3,295496	0
LC008_4	4,120802	0
LC008_6	2,231226	0
LC013_1	1,90694	0
LC013_2	2,832177	0
LC013_3	2,212684	0
LC013_4	3,141669	0
LC014_1	1,752075	0
LC014_2	1,650775	0
LC014_4	1,656569	0
LC015_2	0,99	0
LC015_3	1,882405	0
LC015_4	1,715343	0

LC019_4	1,951311	1
LC019_5	2,175335	1
LC019_6	1,911553	1
LC024_1	2,137057	1
LC024_3	2,928225	1
LC024_4	3,02587	1
LC024_5	3,009649	1
LC034_1	3,026538	1
LC034_2	2,641829	1
LC034_3	2,099722	1
LC034_4	3,130996	1
LC034_5	2,688772	1
LC034_6	4,114819	1
LC041_3	2,894163	1
LC041_4	2,191057	1
LC041_5	4,049677	1
LC042_3	1,912438	1
LC042_4	2,995642	1
LC042_5	3,33837	1
LC050_2	3,772446	1
LC050_4	4,021769	1
LC050_5	3,167279	1
LC050_6	4,031904	1

LC015_5	4,341734	0
LC015_6	2,143768	0
LC016_1	2,892291	1
LC016_2	2,829364	1
LC016_3	3,144262	1
LC016_4	2,811747	1
LC016_5	2,81723	1
LC016_6	2,840189	1
LC018_2	4,189215	0
LC018_3	2,164925	0
LC018_4	3,081952	0
LC018_5	3,998263	0
LC018_6	4,507414	0
LC020_1	3,204091	0
LC020_3	2,666143	0
LC020_4	4,107185	0
LC020_5	2,955079	0
LC020_6	5,73492	0
LC021_2	2,113319	0
LC021_3	2,593828	0
LC021_4	4,106982	0
LC021_5	2,694074	0
LC021_6	3,93939	0
LC022_1	3,038172	0
LC022_2	3,14502	0
LC022_3	4,003008	0
LC022_4	4,169332	0
LC022_5	3,206838	0
LC022_6	3,226856	0
LC023_2	2,395114	0
LC023_3	2,220694	0

LC023_4	2,318818	0
LC023_5	2,457319	0
LC023_6	3,21185	0
LC025_1	3,121761	0
LC025_2	3,339489	0
LC025_3	4,18418	0
LC025_4	3,263368	0
LC025_5	4,121503	0
LC025_6	4,367231	0
LC026_1	2,198757	0
LC026_2	3,977053	0
LC026_3	3,325983	0
LC026_4	2,16049	0
LC026_5	3,058054	0
LC026_6	3,065192	0
LC029_4	2,190883	0
LC029_5	3,183497	0
LC029_6	2,152772	0
LC030_1	4,26777	0
LC030_2	3,087342	0
LC030_3	4,555639	0
LC030_4	4,296159	0
LC030_5	4,114571	0
LC030_6	3,29138	0
LC031_1	2,858663	0
LC031_2	3,047619	0
LC031_3	3,112283	0
LC031_4	1,700849	0
LC031_5	3,011091	0
LC032_2	4,085243	0
LC032_3	4,137483	0

LC032_4	3,081603	0
LC032_6	2,974406	0
LC037_1	2,287275	0
LC037_2	4,455287	0
LC037_3	6,194297	0
LC037_4	4,337431	0
LC037_5	4,812564	0
LC037_6	6,30285	0
LC038_2	2,925453	0
LC038_3	1,681539	0
LC038_4	3,175158	0
LC038_5	3,019154	0
LC038_6	3,131061	0
LC043_1	3,006751	0
LC043_2	4,432423	0
LC043_3	2,988443	0
LC043_4	3,363598	0
LC043_5	3,384537	0
LC043_6	4,034624	0
LC047_1	3,760679	0
LC047_3	3,99529	0
LC047_4	3,206828	0
LC047_5	4,488739	0
LC047_6	4,162718	0
LC048_5	5,418827	0
LC048_6	3,061202	0

Tabella 81 Confronto nei valori di ρ tra pazienti diabetici e non diabetici

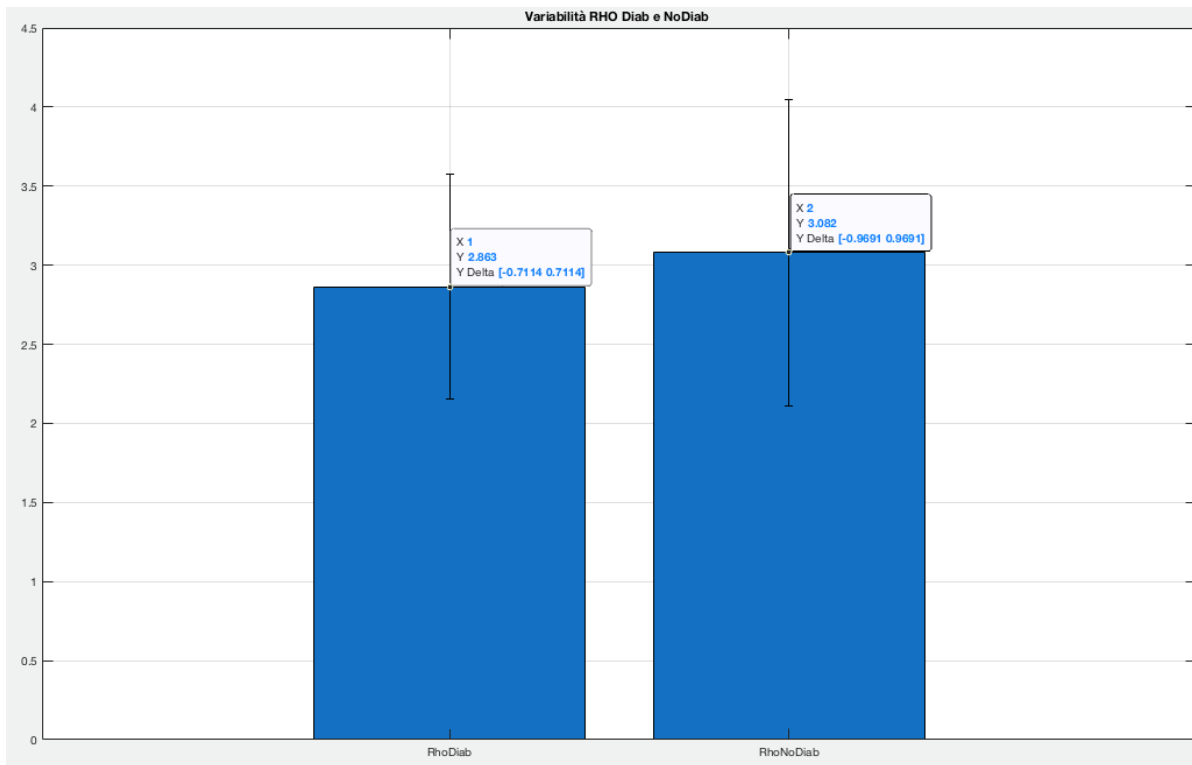


Figura 127 Boxplot di mediana con deviazione standard dei valori di RHO per pazienti diabetici e non trattati con SHD

Unica eccezione a ciò risulta essere il paziente 33, che presenta valori di ρ fuori range se paragonato alla popolazione dei diabetici. Tale paziente è però anche caratterizzato da valori della concentrazione di glucosio pre-dialisi pari a circa il doppio della media della stessa variabile nei pazienti diabetici. Questo potrebbe essere un indicatore di uno scarso controllo della glicemia di tale paziente, che risulta avere un impatto negli scambi di fluidi durante il trattamento.

ID	RHO	Delta Vpl	Tp attacco	GLU		Diabete	Peso.pre	Peso.post	Max.Vpl
				attacco					
LC033_1	4,5345	0,140285	6,1666667	22,647052		1	89,1	85	4,11642
LC033_2	4,90614	0,10975	6,2833333	26,144023		1	89,5	85,2	4,20382
LC033_3	4,4393	0,146567	6,3166666	31,361726		1	88,6	85	4,16154
LC033_4	5,57484	0,12099	7,1333337	20,759797		1	87,7	86,2	4,05174
LC033_5	5,20513	0,150979	5,8999999	21,037335		1	89,6	85,6	4,13952
LC033_6	4,20836	0,160497	5,7166668	24,145754		1	89,8	85,5	4,49449

Tabella 82 Valori di ρ , Delta Vpl, Tp attacco, GLU attacco, Peso pre, Peso post e Max Vpl nel paziente 33

5.3 Discussione

Dallo studio dei pazienti del Centro Ospedaliero di Lecco, si evince come, confrontando tra loro soggetti sottoposti ad SHD e ad HDF, la prima categoria presenti un significativo aumento del valore di ρ in seguito al processo di ottimizzazione della seduta. Infatti, come visto al Paragrafo 2.2.1, la tecnica dell'HDF è stata sviluppata per incrementare gli scambi di fluidi rispetto a quanto avviene con il trattamento SHD. In questo modo, la riduzione del valore di ρ nell'HDF riflette come il modello sottostimi, tramite il parametro in questione, gli scambi tra fluidi a cavallo della membrana capillare rispetto a quanto avviene nella SHD.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei dati relativi a pazienti sottoposti a SHD, si può fare riferimento agli studi di Kawasoe (Kawasoe et al., 2017). In tali lavori si evidenzia che, a causa del diabete, i livelli di concentrazione plasmatica del glucosio si alzano alterando la pressione osmotica vascolare. L'acqua, così, si riversa all'interno dei vasi, per ridurre la differenza tra la pressione osmotica interstiziale e plasmatica. Così il volume plasmatico, abbreviato come "Vpl", risulta aumentato.

Pertanto, l'iperglicemia porta anche ad un aumento della pressione sanguigna sistemica aumentando il volume del fluido circolante. Questo meccanismo fisiologico, si riflette anche nei dati acquisiti presso il centro dialisi di Lecco.

A differenza di quanto avviene nella SHD, però, nel caso della HDF il valore di ρ risulta essere maggiore nel caso di soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici, nonostante in entrambi i casi ρ sia minore di 1. Si evince, quindi, come il modello, nel caso di pazienti non diabetici, sottostimi lo scambio di fluidi attraverso la membrana capillare.

ID	RHO	Delta Vpl	Tp attacco	GLU attacco	Peso Diabete	Peso pre	Peso post	Max.Vpl
LC009_1	0,21836	0,089182	6,20000005	14,9870196	1	48,7	47	2,43744
LC009_2	6,25E-05	0,053264	5,65000018	15,7086168	1	48,3	47	2,52899
LC009_3	0,390119	0,082408	5,80000003	6,60539011	1	49,3	47,2	2,54339
LC009_5	0,902294	0,039533	5,66666683	15,264557	1	48,8	47	2,59274
LC039_1	1,30411	0,06809	5,28333346	5,77277791	0	48,7	47,5	2,39994
LC039_2	4,67E-06	0,108724	5,75000008	5,27321059	0	48,1	47,5	2,37037
LC039_3	2,22E-05	0,07295	5,71666678	8,32612199	0	48,4	47,5	2,45969
LC039_4	1,03E-05	0,098237	6,61666672	5,91154661	0	48,7	47,5	2,53118

LC039_5	9,56E-06	0,077002	6,2833333	6,10582279	0	48	47,4	2,4024
LC039_6	0,744231	0,090617	6,33333325	5,32871807	0	48,4	47,5	3,11906

Tabella 83 Confronto nei valori di Delta Vpl, Glu Attacco e Max Vpl tra pazienti diabetici e non diabetici sottoposti a HDF

6 Miglioramento delle Prestazioni del Codice

Osservando i risultati delle analisi del caso di studio sul centro ospedaliero di Lecco, si è deciso di modificare in Matlab la parte di codice “Ottimiz_CNLO.mat”, che è quella riguardante l’ottimizzazione del parametro ρ .

6.1 Materiali e Metodi

Tramite l’implementazione di un ciclo condizionale IF si è scelto di inserire una distinzione in input alla ricorsione in modo che il programma fosse in grado di riconoscere a che tipo di terapia dialitica il paziente fosse sottoposto, SHD o HDF.

Questo cambiamento ha anche permesso di poter modificare i range di ottimizzazione del parametro ρ in base al tipo di dialisi, in accordo con quanto analizzato sopra. Utilizzando come PC un Asus Vivobook Pro, con processore Intel® Core™ i7-7700HQ CPU @ 280GHz, con sistema operativo Windows 10 a 64 bit si è proceduto a fare i run di tutti i pazienti HDF e SHD modificando la ρ di default, solitamente impostata ad 1, e i range di ottimizzazione, solitamente compresi tra 0 e 10, tenendo anche conto del tempo necessario per processare le informazioni e valutando in ogni caso l’effettivo miglioramento nella velocità di elaborazione.

6.2 Risultati

In prima analisi si è deciso di lasciare $\rho = 1$ come valore di default e modificare solamente i range di ottimizzazione per i due tipi di terapia scegliendoli secondo quanto evidenziato nelle tabelle precedenti. Questo ha portato a impostare per HDF un intervallo di [0:1] e per l’SHD uno di [1:6].

In seguito, poiché i ρ in SHD ricoprivano uno spettro di valori più ampio rispetto a HDF, si è deciso di reimpostare l’intervallo di ottimizzazione per questo tipo di terapie a valori standard di [0:10], e si è notato come il tempo diminuisse significativamente durante l’elaborazione, migliorando le prestazioni.

Una volta assegnati quindi i range ottimali per entrambe i tipi di dialisi si è proceduto con la variazione del valore di default di ρ , per vedere come questo potesse incidere su ρ stesso e sulle prestazioni del modello. Impostando questa volta ρ di default = 0,000648 (valore rappresentante la mediana di tutti i parametri ρ computati),

In ultima analisi si è deciso, sempre tramite l’inserimento di un ciclo condizionale IF all’interno del codice, di separare in base al tipo di terapia anche il parametro ρ di default per riuscire così ad attribuirgli due valori differenti per SHD e HDF. I valori di ρ di default scelti sono $\rho = 0,000897$ per pazienti sottoposti ad HDF e $\rho = 3,02587$ per pazienti trattati mediante SHD. I valori scelti rappresentano le mediane dei valori di ρ computati sulle popolazioni rispettive.

Di seguito vengono riportati i valori di media, mediana e deviazione standard degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per la computazione del codice.

SHD	t1(s)	t2(s)	t3(s)	t4(s)
Media	54,19016	47,09326	74,8456	54,11606
Mediana	53,9	46,9	73,9	54,1
Deviazione Standard	2,490803	1,186498	7,887334	3,131935

Tabella 84 Media, mediana, dev. std. degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per SHD

Con:

t	impostazioni di ottimizzazione SHD
t1(s)	ρ di default = 1 e intervallo di ottimizzazione = [1,6]
t2(s)	ρ di default = 1 intervallo di ottimizzazione = [0,10]
t3(s)	ρ di default = 0,000648 e intervallo di ottimizzazione = [0,10]
t4(s)	ρ di default = 3,02587 e intervallo di ottimizzazione = [0,10]

Tabella 85 Impostazioni di ottimizzazione SHD

HDF	t1(s)	t2(s)	t3(s)	t4(s)
Media	65,36	72,93455	76,94182	80,40727
Mediana	65,2	72,8	78,2	80,4
Deviazione Standard	6,026294	4,729644	6,900058	3,131706

Tabella 86 Media, mediana, dev. std. degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per HDF

Con:

t	impostazioni di ottimizzazione HDF
t1(s)	ρ di default = 1 e intervallo di ottimizzazione = [0,1]
t2(s)	ρ di default = 1 intervallo di ottimizzazione = [0,10]
t3(s)	ρ di default = 0,000648 e intervallo di ottimizzazione = [0,1]
t4(s)	ρ di default = 0,000897 e intervallo di ottimizzazione = [0,1]

Tabella 87 Impostazioni di ottimizzazione HDF

6.3 Discussione

Si è notato come il tempo di simulazione nel caso di pazienti sottoposti ad HDF fosse più elevato rispetto a quanto osservato nella simulazione di pazienti trattati tramite SHD. Le modifiche apportate non hanno invertito questo trend. Inoltre, con questi aggiornamenti i valori di ρ subiscono variazioni trascurabili, mentre i grafici degli andamenti dei soluti nel tempo, dipendenti da esso, risultano essere inalterati.

In conclusione, come si evince dalle tabelle sopra riportate dei dati di media, mediana e deviazione standard, solo in parte le modifiche effettuate si sono rivelate efficaci, di queste si è quindi deciso di mantenere la distinzione fra i tipi di dialisi, una ρ di default = 1 e un range di ottimizzazione modificato per quanto riguarda i pazienti in HDF da [0;1], mentre per pazienti in SHD si è ritenuto opportuno conservare il range standard da [0;10]. Questa risulta essere la configurazione in grado di migliorare maggiormente le prestazioni del modello.

7. Conclusioni

La necessità di personalizzare il trattamento dialitico per i pazienti che soffrono di insufficienza renale terminale è ormai ampiamente condivisa nella comunità medica. Uno degli approcci utilizzabile per raggiungere questo obiettivo è lo sviluppo di modelli matematici in grado di adattarsi alle caratteristiche di ogni paziente. Lavori precedenti svolti presso Politecnico di Milano da Casagrande, Bianchi et al., hanno permesso di sviluppare un modello compartimentale paziente-dipendente che descrive le variazioni di alcuni soluti plasmatici e del volume ematico durante il trattamento di dialisi.

In questo lavoro di tesi si è voluto studiare, con maggiore dettaglio, il ruolo della patologia diabetica nella risposta paziente-dipendente e lo si è fatto sfruttando questo modello. Il modello disponibile può, infatti, essere regolato, tramite identificazione di un opportuno set di parametri, alle caratteristiche di singoli pazienti. I parametri possono essere identificati tramite confronto con dati clinici per un numero limitato di sedute. A valle di questa identificazione il modello può essere utilizzato in modalità predittiva. Lo studio del sottogruppo dei pazienti diabetici ha permesso di osservare una correlazione tra i valori assunti dal parametro paziente-dipendente ρ , che permette di modulare la permeabilità capillare, e le concentrazioni di Glucosio.

Essendo la glicemia il principale parametro di monitoraggio e caratterizzazione della patologia diabetica, si è deciso di aggiungere questo soluto nella descrizione modellistica e tra i parametri di ottimizzazione.

Tale parametro era disponibile solo per un numero ridotto di pazienti, ma all'interno di tale sottogruppo è stato possibile un confronto delle performance modellistiche, prima e dopo l'inserimento dello stesso. L'aggiornamento del modello ha portato ad una più precisa descrizione dell'andamento, durante la dialisi, dei soluti simulati, con una minor variabilità dei valori delle concentrazioni, rispetto ai dati clinici.

Soluto	Valore normale	Intervallo di normalità	Limiti non letali per breve tempo	UdM
Na	142	138 - 146	115-175	mmol/L
K	4,2	3,8 - 5,0	1,5 - 9,0	mmol/L
Ca	1,2	1,0 - 1,4	0,5 - 2.0	mmol/L
Cl	106	103 - 112	70 - 130	mmol/L

Bic	24	24 - 32	8,0 - 45	mmol/L
Glu	5	4,17 - 5,28	1,11 - 83,33	mmol/L
Mg	0,91	0,74 - 1,07		mmol/L
Proteine	6,9	5,8 - 8,3		mmol/L
Urea	4	4-4.5		mmol/L
Creatinina	0,2			mmol/L

Tabella 88 Valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti

Soluto	Media Concentrazione [mmol/L]	Media Scostamento [mmol/L]	Media Scostamento [%]	Dev.Std Scostamento [%]
Na	139.3	1,2548	0.9008	±2.409
K	3.9	0.03	0.8825	±8.666
Cl	103.7	1,10	1.069	±11.38
Ca_ion	1.23	11.09 x 10 ⁻³	0.902	±7.244
HCO3	25.35	1.29	5.128	±38.73
Mg	0.62	19.84 x 10 ⁻³	3.241	±17.38
Urea	10,32	0.12	1.197	±15.6
Creatinina	0.37	0.33	91.52	±161.85
Proteine	6.533	8.29 x 10 ⁻³	0.127	±38.28
Glucosio	6,16	0,171	2.776	±14.25

Tabella 89 Valori medi delle concentrazioni e degli scostamenti nel modello

In particolare, si può notare come la variabilità delle concentrazioni di Sodio e Calcio risulti essere minore e all'interno dei range fisiologici in seguito all'aggiornamento del modello.

Infine, tra i centri ospedalieri coinvolti quello di Lecco è risultato essere il centro in cui il rapporto tra pazienti diabetici e non diabetici era il più bilanciato. A fronte di ciò, si è deciso di utilizzare i dati relativi a questo centro per un'analisi più approfondita. È stata effettuata un'analisi incrociata tra i parametri coinvolti nella patologia diabetica (quali le concentrazioni di Glucosio) e gli altri parametri del modello (in particolare ρ , il volume plasmatico, le pressioni nette idrolitiche e osmotiche). Si è osservato come i valori di ρ assumessero trend differenti tra i pazienti che effettuavano dialisi puramente diffusive (SHD) oppure strategie miste convettive (HDF). Si è quindi deciso di procedere con una modifica dei valori di default di questo parametro, tenendo conto della strategia dialitica scelta. Questa soluzione ha portato ad uno snellimento dei tempi di computazione del modello, sia per pazienti diabetici che non.

Il lavoro svolto ha, quindi, permesso di ottimizzare il modello su due fronti: da un lato riducendo i tempi computazionali con una scelta più mirata dei parametri di default in base alla terapia; dall'altro andando ad inserire un ulteriore soluto, il Glucosio, che meglio permette di descrivere il sottogruppo dei pazienti diabetici.

8. Sviluppi Futuri

Il lavoro svolto è sicuramente preliminare, per la validazione delle modifiche effettuate sul modello sarà necessario un set più ampio di dati clinici, comprendenti anche i valori glicemici.

Inoltre, va sottolineato come il lavoro di tesi si sia basato su un utilizzo del modello per una valutazione descrittiva, mediante il processo di identificazione, per valutare quanto il dato simulato si discostasse da quello reale.

In futuro questo modello dovrebbe/potrebbe essere usato con un approccio predittivo, così da permettere, tramite l'utilizzo di un numero ridotto di sedute per soggetto, l'identificazione dei parametri paziente-dipendenti (ρ , κ , η) e la successiva simulazione di nuove sedute, senza la necessità di ulteriori campionamenti sui soggetti dialitici.

Infine, il modello compartimentale paziente-dipendente, per come è stato concepito, potrebbe essere utilizzato anche nello studio della peculiarità di altre patologie, sulle quali questo lavoro non si è focalizzato.

9. Bibliografia

ABBOTT CA, MALIK RA, VAN ROSS ER, KULKARNI J, BOULTON AJ. *Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK*. Diabetes Care 34: 2220–2224, 2011.

A. COVIC ET AL., *Renal osteodystrophy*, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, Jul-Sep 2000.

ADVANI A, GILBERT RE. *The endothelium in diabetic nephropathy*. Semin Nephrol. 2012; 32(2):199–207.

AKSU U, DEMIRCI C, INCE C. *The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide*. Contrib Nephrol. 2011; 174:119–128. [PubMed: 21921616]

A.LEVEY ET AL, *Definition and Classification of Chronic Kidney Disease: A Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, Kidney Int. 2005 Jun.

ARNQVIST HJ, BORNFELDT KE, CHEN Y, LINDSTRÖM T. *The insulinlike growth factor system in vascular smooth muscle: interaction with insulin and growth factors*. Metabolism. 1995;44:58–66.

ARTUNC F, SCHLEICHER E, WEIGERT C, FRITSCHKE A, STEFAN N, HARING HU. *The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature*. Nat Rev Nephrol. 2016; 12(12):721–737. [PubMed: 27748389]

BOMPOINT S, DE GALAN BE, JOSHI R, TRAVERT F. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 358: 2560–2572, 2008.

CALLAGHAN B.C., CHENG H., STABLES C.L, SMITH A.L., FELDMAN E.L., *Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments*, Lancet Neurol. 2012 June ; 11(6): 521–534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0.

C.BIANCHI, *Patient-specific modelling for Hemodialysis Therapy Setting Optimization*, Tesi di Dottorato, <http://hdl.handle.net/10589/136533>

CERIELLO A. *Point: postprandial glucose levels are a clinically important treatment target*. Diabetes Care 33: 1905–1907, 2010.

CLELAND SJ, PETRIE JR, UEDA S, ELLIOTT HL, CONNELL JM. *Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease*. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998;25:175–84.

CLEMENS A, SIEGEL E, GALLWITZ B. *Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids--update on the background of the current guidelines*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004; 112(9):493–503.

Clinical Practice Guidelines Clinical practice Guide Lines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, 2002 National Kidney Foundation, Inc.

DABELEA D, MAYER-DAVIS EJ, SAYDAH S, IMPERATORE G, LINDER B, DIVERS J, BELL R, BADARU A, TALTON JW, CRUME T, LIESE AD, MERCHANT AT, LAWRENCE JM, REYNOLDS K, DOLAN L, LIU LL, HAMMAN RF. *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009*. JAMA 2014; 311: 1778-1786 [PMID: 24794371 DOI: 10.1001/jama.2014.3201]

DANEMAN D. *Type 1 diabetes*. Lancet 2006; 367: 847-858 [PMID: 16530579 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68341-4]

DEVENDRA D, LIU E, EISENBARTH GS. *Type 1 diabetes: recent developments*. BMJ 2004; 328: 750-754 [PMID: 15044291 DOI: 10.1136/bmj.328.7442.750]

DOMANSKI M, MITCHELL G, PFEFFER M, NEATON JD, NORMAN J, SVENDSEN K, GRIMM R, COHEN J, STAMLER J. *Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 287: 2677– 2683, 2002.

DRURY PL, TING R, ZANNINO D, EHNHOLM C, FLACK J, WHITING M, FASSETT R, ANSQUER JC, DIXON P, DAVIS TM, PARDY C, COLMAN P, KEECH A. *Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study*. Diabetologia 54: 32– 43, 2011.

DRUET C, TUBIANA-RUFI N, CHEVENNE D, RIGAL O, POLAK M, LEVYMARCHAL C. *Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents*. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 401-404 [PMID: 16291705 DOI: 10.1210/jc.2005-1672]

DU Y, TANG J, LI G, BERTI-MATTERA L, LEE CA, BARTKOWSKI D, GALE D, MONAHAN J, NIESMAN MR, ALTON G, KERN TS. *Effects of p38 MAPK inhibition on early stages of diabetic retinopathy and sensory nerve function*. Invest Ophthalmol Vis Sci 51: 2158 – 2164, 2011.

FRANCIS G, MARTINEZ J, LIU W, NGUYEN T, AYER A, FINE J, ZOCHODNE D, HANSON LR, FREY WH 2ND, TOTH C. *Intranasal insulin ameliorates experimental diabetic neuropathy*. Diabetes 58: 934 –945, 2009

GERSTEIN HC, POGUE J, MANN JF, LONN E, DAGENAIS GR, MCQUEEN M, YUSUF S. *The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis*. Diabetologia 48: 1749 –1755, 2005.

GILBERTSON DT, LIU J, XUE JL, LOUIS TA, SOLID CA, EBBEN JP, COLLINS AJ. *Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015*. J Am Soc Nephrol 16: 3736 –3741, 2005.

GREGG EW, LI Y, WANG J, ET AL. *Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010*. N Engl J Med. 2014; 370(16):1514–1523. [PubMed: 24738668]

GRONBAEK H, VOGEL I, OSTERBY R, LANCRANJAN I, FLYVBJERG A, ORSKOV H. *Effect of octreotide, captopril or insulin on renal changes and UAE in long-term experimental diabetes*. Kidney Int 53: 173–180, 1998.

GROOP PH, THOMAS MC, MORAN JL, WADEN J, THORN LM, MAKINEN VP, ROSENGARDBARLUND M, SARAHEIMO M, HIETALA K, HEIKKILA O, FORSBLOM C. *The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes*. Diabetes 58: 1651–1658, 2009.

GUYTON L.B., HALL J.E., A.A.V.V., *Guyton e Hall Fisiologia medica*, Tredicesima Edizione, Edra, 2017.

HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 339: 229–234, 1998.

HALBAN PA, POLONSKY KS, BOWDEN DW, HAWKINS MA, LING C, MATHER KJ, POWERS AC, RHODES CJ, SUSSEL L, WEIR GC. *β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment*. Diabetes Care 2014; 37: 1751-1758 [PMID: 24812433 DOI: 10.2337/dc14-0396]

HARALDSSON B, NYSTROM J, DEEN WM. *Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria*. Physiol Rev. 2008; 88(2):451–487.

JAMES MT, GHALI WA, KNUDTSON ML, ET AL. *Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography*. Circulation. 2011; 123(4):409–416.

JANG ER, LEE CS. *7-ketocholesterol induces apoptosis in differentiated PC12 cells via reactive oxygen species-dependent activation of NF-kappaB and Akt pathways*. Neurochem Int. 2011; 58(1):52–9.

J. PANCHAKUMAR, *Study of the Variations of Patient-Specific Parameters for Diabetic on Hemodialysis*, Master Thesis, Academic Year 2018/2019.

KANNEL WB, HJORTLAND M, CASTELLI WP. *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study*. Am J Cardiol 34: 29–34, 1974.

KHARROUBI T.A., DARWISH H.M., *Diabetes mellitus: The epidemic of the century*. World J Diabetes 2015 June 25; 6(6): 850-867.

KAWASOE S, MARUGUCHI Y, KAJIYA S, UENOMACHI H, MIYATA M, KAWASOE M, KUBOZONO T, OHISHI M. *Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes*. BMC Pharmacol Toxicol. 2017;18:23.

KIM B, FELDMAN EL. *Insulin resistance in the nervous system*. Trends Endocrinol Metab. 2012

LEE SW, KIM HC, LEE JM, YUN YM, LEE JY, SUH I. *Association between changes in systolic blood pressure and incident diabetes in a community-based cohort study in Korea*. Hypertens Res. 2017;40:710–6.

LIU JE, PALMIERI V, ROMAN MJ, BELLA JN, FABSITZ R, HOWARD BV, WELTY TK, LEE ET, DEVEREUX RB. *The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study*. J Am Coll Cardiol 37: 1943–1949, 2001.

MAAHS DM, WEST NA, LAWRENCE JM, MAYER-DAVIS EJ. *Epidemiology of type 1 diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 481-497 [PMID: 20723815 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.05.011

MCCALL KD, HOLLIDAY D, DICKERSON E, WALLACE B, SCHWARTZ AL, SCHWARTZ C, ET AL. *Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages*. J Endocrinol. 2010; 207(3):343–53.

M. URSINO, L. COLÌ, C. BRIGHENTI, L. CHIARI, A. DE PASCALIS, AND G. AVANZOLINI, *Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis*. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, pp. 204–216, 2000.

O'BRYAN GT, HOSTETTER TH. *The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy*. Semin Nephrol 17: 93–100, 1997.

OBROSOVA IG. *Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications*. Antioxid Redox Signal. 2005; 7(11–12):1543–52. [PubMed: 16356118]

OHISHI M., *Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology*, Hypertension Research <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>

OKON EB, CHUNG AW, RAUNIYAR P, PADILLA E, TEJERINA T, MCMANUS BM, LUO H, VAN BREEMEN C. *Compromised arterial function in human type 2 diabetic patients*. Diabetes 54: 2415–2423, 2005.

PADILLA A, DESCORBETH M, ALMEYDA AL, PAYNE K, DE LEON M. *Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity*. Brain Res. 2011; 1370:64– 79.

PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L, WOODWARD M, MARRE M, COOPER M, GLASZIOU P, GROBBEE D, HAMET P, HARRAP S, HELLER S, LIU L, MANCIA G, MOGENSEN CE, PAN C, POULTER N, RODGERS A, WILLIAMS B, RASCH R, NORGAARD JO. *Renal enlargement: comparative autoradiographic studies of 3 H-thymidine uptake in diabetic and uninephrectomized rats*. Diabetologia 25: 280 – 287, 1983.

PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L, WOODWARD M, MARRE M, COOPER M, GLASZIOU P, GROBBEE D, HAMET P, HARRAP S, HELLER S, LIU L, MANCIA G, MOGENSEN CE, PAN C, POULTER N, RODGERS A, WILLIAMS B, BOMPOINT S, DE GALAN BE, JOSHI R, TRAVERT F. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 358: 2560–2572, 2008.

REIDY K, KANG HM, HOSTETTER T, SUSZTAK K. *Molecular mechanisms of diabetic kidney disease*. J Clin Invest. 2014; 124(6):2333–2340. [PubMed: 24892707]

RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU YZ, KUMRAL T, BRANWOOD AW, GRISHMAN A. *New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis*. Am J Cardiol 30: 595–602, 1972.

SALTIEL AR. *Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis*. Handb Exp Pharmacol. 2016;233:51–71.

SARAN R, ROBINSON B, ABBOTT KC, ET AL. *US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. Am J Kidney Dis. 2017; 69(3S1):A7–A8.

SWEENEY G, KLIP A. *Regulation of the Na⁺/K⁺-ATPase by insulin: why and how?* Mol Cell Biochem. 1998;182:121–33.

TAKIMOTO C, KUMAGAI H, OSAKA M, SAKATA K, ONAMI T, KAMAYACHI T, IIGAYA K, HAYASHI K, SARUTA T, ITOH H. *Candesartan and insulin reduce renal sympathetic nerve activity in hypertensive type 1 diabetic rats*. Hypertens Res 31: 1941–1951, 2008.

VINCENT AM, CALLAGHAN BC, SMITH AL, FELDMAN EL. *Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets*. Nat Rev Neurol. 2011; 7(10):573–83. [PubMed: 21912405]

VINCENT AM, HAYES JM, MCLEAN LL, VIVEKANANDAN-GIRI A, PENNATHUR S, FELDMAN EL. *Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1*. Diabetes. 2009; 58(10): 2376–85.

VINCENT AM, HINDER LM, POP-BUSUI R, FELDMAN EL. *Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy*. J Peripher Nerv Syst. 2009; 14(4):257–67. [

VINCENT AM, RUSSELL JW, LOW P, FELDMAN EL. *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocr Rev. 2004; 25(4):612–28.

WIGGIN TD, SULLIVAN KA, POP-BUSUI R, AMATO A, SIMA AA, FELDMAN EL. *Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy*. Diabetes. 2009; 58(7):1634–40.

XU QG, LI XQ, KOTECHA SA, CHENG C, SUN HS, ZOCHODNE DW. *Insulin as an in vivo growth factor*. Exp Neurol. 2004; 188(1):43–51.

ZILE MR, BRUTSAERT DL. *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function*. Circulation 105: 1387–1393, 2002.

ZOUNGAS S, PATEL A, CHALMERS J, DE GALAN BE, LI Q, BILLOT L, WOODWARD M, NINOMIYA T, NEAL B, MACMAHON S, GROBBEE DE, KENGNE AP, MARRE M, HELLER S. *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death*. N Engl J Med 363: 1410 –1418, 2010.

Z.RADICA ET AL., *Diabetic Kidney Disease: Challenge, Progress and Possibilities*, Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, December, 2017.

Lista delle figure

Figura 1 Diagramma di flusso degli obiettivi prefissati e dei vari step di questa tesi.....	1
Figura 2 Set-up SHD.....	4
Figura 3 Set-up HDF.....	9
Figura 4 Modello a compartimenti dell'equilibrio di massa e dei fluidi a cavallo tra le membrane artificiali e biologiche.....	19
Figura 5 Diagramma di flusso della caratterizzazione del modello base.....	32
Figura 6 Esempio tabella scostamenti Na.....	34
Figura 7 Grafico sedute pazienti-scostamento per il soluto Na.....	35
Figura 8 Medie Scostamenti Totale Soluti.....	40
Figura 9 Medie concentrazioni Soluti.....	41
Figura 10 Scostamento in Diab maggiore che in NoDiab per Na,K,Cl,Ca_ion,HCO3 e Mg.....	40
Figura 11 Scostamento in NoDiab maggiore che in Diab per Urea, Creatinina e Proteine.....	43
Figura 12 Media Scostamento NIDDM maggiore che nei pazienti IDDM per Na,K,Cl,Ca_ion,HCO3.....	42
Figura 13 media Scostamento NIDDM maggiore rispetto ai pazienti IDDM per Mg e Urea.....	44
Figura 14 Media Scostamento IDDM maggiore che per NIDDM in Creatinina e Proteine.....	43
Figura 15 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	46
Figura 16 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lugano.....	44
Figura 17 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	47
Figura 18 Valore medio di ρ per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	47
Figura 19 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	46
Figura 20 Valori di k per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano.....	48
Figura 21 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	47
Figura 22 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	47
Figura 23 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	51
Figura 24 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lugano.....	51
Figura 25 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	52
Figura 26 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	52
Figura 27 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	53
Figura 28 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano.....	53
Figura 29 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	54
Figura 30 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	54
Figura 31 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	56
Figura 32 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano.....	56
Figura 33 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	57
Figura 34 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	57
Figura 35 Valori di k_{Cl} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese.....	59

Figura 64 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano	80
Figura 65 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	81
Figura 66 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	81
Figura 67 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese	83
Figura 68 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano	83
Figura 69 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	84
Figura 70 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	84
Figura 71 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese	86
Figura 72 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano	86
Figura 73 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	87
Figura 74 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	87
Figura 75 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Varese	89
Figura 76 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lugano	89
Figura 77 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Lecco.....	90
Figura 78 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici IDDM, diabetici NIDDM analizzati nel centro ospedaliero di Como.....	90
Figura 79 Regressione Rho con tutti i parametri considerati	104
Figura 80 Regressione Rho con parametri che mostrano significatività.....	105
Figura 81 Regressione GLU.attacco con tutti i parametri considerati	106
Figura 82 Regressione GLU.attacco con parametri che mostrano significatività di Figura 1	107
Figura 83 Media Scostamento Totale per Na.....	109
Figura 84 Media Scostamento Totale K.....	110
Figura 85 Media Scostamento Totale Cl.....	111
Figura 86 Media Scostamento Totale Ca _{ion}	112
Figura 87 Media Scostamento Totale HCO ₃	113
Figura 88 Media Scostamento Totale Mg.....	114
Figura 89 Media Scostamento Totale Urea.....	114
Figura 90 Media Scostamento Totale Creatinina.....	115
Figura 91 Media Scostamento Totale Proteine	116
Figura 92 Diagramma di flusso della caratterizzazione del modello con Glucosio	122
Figura 93. Esempio tabella scostamenti GLU.....	124
Figura 94 Grafico sedute pazienti- scostamento per il soluto Na	125
Figura 95 Medie Scostamenti Totale Soluti	129
Figura 96 Medie Scostamenti Soluti	130
Figura 97 Scostamento in Diab maggiore che in NoDiab per Na, K, Cl, Ca _{ion} , HCO ₃ , Mg, e Proteine....	131
Figura 98 Scostamento in NoDiab maggiore che in Diab per Urea, Creatinina, Glucosio.....	132
Figura 99 Media Scostamento NoIns maggiore che nei pazienti Ins per Na, K, Cl, Ca _{ion} , HCO ₃ , Mg, Urea, Proteine e Glucosio.	133
Figura 100 Media Scostamento Ins maggiore che per NoIns per la Creatinina.....	133
Figura 101 Regressione lineare per tutti i centri insieme	134
Figura 102 Regressione lineare per Como	135
Figura 103 Regressione lineare per Lecco	136

Figura 104 Regressione lineare per Lugano.....	137
Figura 105 Regressione lineare per Varese.....	138
Figura 106 Scostamenti della concentrazione di Sodio (Na) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	140
Figura 107 Scostamenti della concentrazione di Potassio (K) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	141
Figura 108 Scostamenti della concentrazione di Cloro (Cl) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	142
Figura 109 e 110 Scostamenti della concentrazione di Calcio (Ca) e Bicarbonato (Bic) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	143
Figura 111 Scostamenti della concentrazione di Creatinina (Crea) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	144
Figura 112 Scostamenti della concentrazione di Magnesio (Mg) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	145
Figura 113 Scostamenti della concentrazione di Urea (Urea) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	146
Figura 114 Scostamenti della concentrazione di Proteine (Tp) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	147
Figura 115 Scostamenti della concentrazione di Glucosio (GLU) simulato rispetto al misurato, diagrammati per tutti i pazienti dei vari centri	148
Figura 116 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Na tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale.....	150
Figura 117 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di K tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale.....	151
Figura 118 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Cl tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale.....	152
Figura 119 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di HCO ₃ tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale	153
Figura 120 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di a tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale.....	154
Figura 121 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Mg tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale	155
Figura 122 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Urea tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale	156
Figura 123 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Crea tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale	157
Figura 124 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Tp tra modello base e quello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale.....	158
Figura 125 Confronto della media e deviazione standard della concentrazione di Na tra diabetici e non diabetici nel modello modificato rispetto alla variabilità clinicamente ammessa; LS limite superiore del range fisiologico, LI limite inferiore del range fisiologico e VN valore normale	159
Figura 126 Diagramma di flusso del Caso di studio del centro di Lecco	161
Figura 127 Boxplot di mediana con deviazione standard dei valori di RHO per pazienti diabetici e non trattati con SHD	170

Lista delle tabelle

Tabella 1 Stage della CKD secondo National Kidney Foundation, 2002.....	6
Tabella 3 Numero sedute disponibili.....	13
Tabella 3 Descrizione elementi del Database	15
Tabella 4 Dati clinici ricavati dal database ed utilizzati come input dal modello.....	18
Tabella 5 Percentuale dati disponibili per soluto	33
Tabella 6 Parametri Regressione.....	38
Tabella 7 Classificazione Filtri	39
Tabella 8 Classificazione Filtri	39
Tabella 9 Scostamento in Concentrazione	42
Tabella 10 Valori ρ Varese.....	50
Tabella 11 Valori ρ Lugano	50
Tabella 12 valori ρ Lecco.....	50
Tabella 13 Valori ρ Como	50
Tabella 14 Valori k_{Na} Varese	55
Tabella 15 Valori k_{Na} Lugano.....	55
Tabella 16 valori k_{Na} Lecco	55
Tabella 17 valori k_{Na} Como	55
Tabella 18 valori k_K Varese.....	58
Tabella 19 valori k_K Lugano	58
Tabella 20 valori k_K Lecco.....	58
Tabella 21 valori k_K Como.....	58
Tabella 22 valori k_{Cl} Varese.....	61
Tabella 23 valori k_{Cl} Lugano.....	61
Tabella 24 valori k_{Cl} Lecco.....	61
Tabella 25 valori k_{Cl} Como	61
Tabella 26 valori k_{Ca} Varese	64
Tabella 27 valori k_{Ca} Lugano.....	64
Tabella 28 valori k_{Ca} Lecco	64
Tabella 29 valori k_{Ca} Como	64
Tabella 30 valori k_{Bic} Varese.....	67
Tabella 31 k_{Bic} Lugano.....	67
Tabella 32 valori k_{Bic} Lecco	67
Tabella 33 valori k_{Bic} Como	67
Tabella 34 valori k_{Mg} Varese.....	70
Tabella 35 valori k_{Mg} Lugano.....	70
Tabella 36 valori k_{Mg} Lecco	70
Tabella 37 valori k_{Mg} Como	70
Tabella 38 valori k_{Urea} Varese.....	73
Tabella 39 valori k_{Urea} Lugano.....	73
Tabella 40 valori k_{Urea} Lecco.....	73
Tabella 41 valori k_{Urea} Como	73
Tabella 42 valori k_{Crea} Varese.....	76
Tabella 43 valori k_{Crea} Lugano.....	76
Tabella 44 valori k_{Crea} Como	76
Tabella 45 valori k_{Crea} Lecco	76
Tabella 46 valori η_K Varese.....	79
Tabella 47 valori η_K Lugano	79

Tabella 48 valori η_K Lecco.....	79
Tabella 49 valori η_K Como.....	79
Tabella 50 valori η_{Ca} Varese.....	82
Tabella 51 Tabella valori η_{Ca} Lugano.....	82
Tabella 52 valori η_{Ca} Lecco.....	82
Tabella 53 valori η_{Ca} Como.....	82
Tabella 54 valori η_{Bic} Varese.....	85
Tabella 55 valori η_{Bic} Lugano.....	85
Tabella 56 valori η_{Bic} Lecco.....	85
Tabella 57 valori η_{Bic} Como.....	85
Tabella 58 valori η_{Mg} Varese.....	88
Tabella 59 valori η_{Mg} Lugano.....	88
Tabella 60 valori η_{Mg} Lecco.....	88
Tabella 61 valori η_{Mg} Como.....	88
Tabella 62 valori η_{Urea} Varese.....	91
Tabella 63 valori η_{Urea} Lugano.....	91
Tabella 64 valori η_{Urea} Lecco.....	91
Tabella 65 valori η_{Urea} Como.....	91
Tabella 66 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di diverse dimensioni.....	95
Tabella 67 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: primo Run.....	97
Tabella 68 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: secondo Run.....	100
Tabella 69 Tabelle per il confronto statistico tra popolazioni di uguali dimensioni: terzo Run.....	103
Tabella 70 Concentrazione interstiziale soluti del modello, tratto da Guyton e Hall, Fisiologia Medica, Tredicesima Edizione.....	117
Tabella 71 Valori medi delle concentrazioni e dei relativi scostamenti dei soluti del modello.....	117
Tabella 72 Percentuale sedute simulabili.....	121
Tabella 73 Parametri utilizzati per la regressione.....	127
Tabella 74 Classificazione filtri dialisi.....	127
Tabella 75 Classificazione grado di significatività.....	128
Tabella 76 Scostamento Concentrazione per ogni soluto.....	130
Tabella 77 Valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti.....	149
Tabella 78 Valori medi delle concentrazioni e degli scostamenti nel modello.....	150
Tabella 79 Parametri utilizzati per la regressione del centro di Lecco.....	162
Tabella 80 Confronto nei valori di Delta Vpl, Glu Attacco e Max Vpl tra pazienti diabetici e non diabetici sottoposti a SHD.....	165
Tabella 81 Confronto nei valori di ρ tra pazienti diabetici e non diabetici.....	169
Tabella 82 Valori di ρ , Delta Vpl, Tp attacco, GLU attacco, Peso pre, Peso post e Max Vpl nel paziente 33.....	170
Tabella 83 Confronto nei valori di Delta Vpl, Glu Attacco e Max Vpl tra pazienti diabetici e non diabetici sottoposti a HDF.....	172
Tabella 84 Media, mediana, dev. std. degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per SHD.....	173
Tabella 85 Impostazioni di ottimizzazione SHD.....	173
Tabella 86 Media, mediana, dev. std. degli intervalli di tempo impiegati da Matlab per HDF.....	174
Tabella 87 Impostazioni di ottimizzazione HDF.....	174
Tabella 88 Valori fisiologici delle concentrazioni plasmatiche dei soluti.....	176
Tabella 89 Valori medi delle concentrazioni e degli scostamenti nel modello.....	176

Appendice

In questa sezione vengono raccolti tutti i grafici a cui si fa riferimento nel testo ma che per chiarezza di contenuto non sono stati inseriti all'interno del corpo principale dell'elaborato. I grafici vengono suddivisi nello stesso modo in cui è stata suddivisa la tesi.

Caratterizzazione Modello Base

Vengono successivamente riportati i confronti fra pazienti diabetici e non diabetici, insulino-dipendenti e insulino-indipendenti per gli scostamenti di ogni soluto.

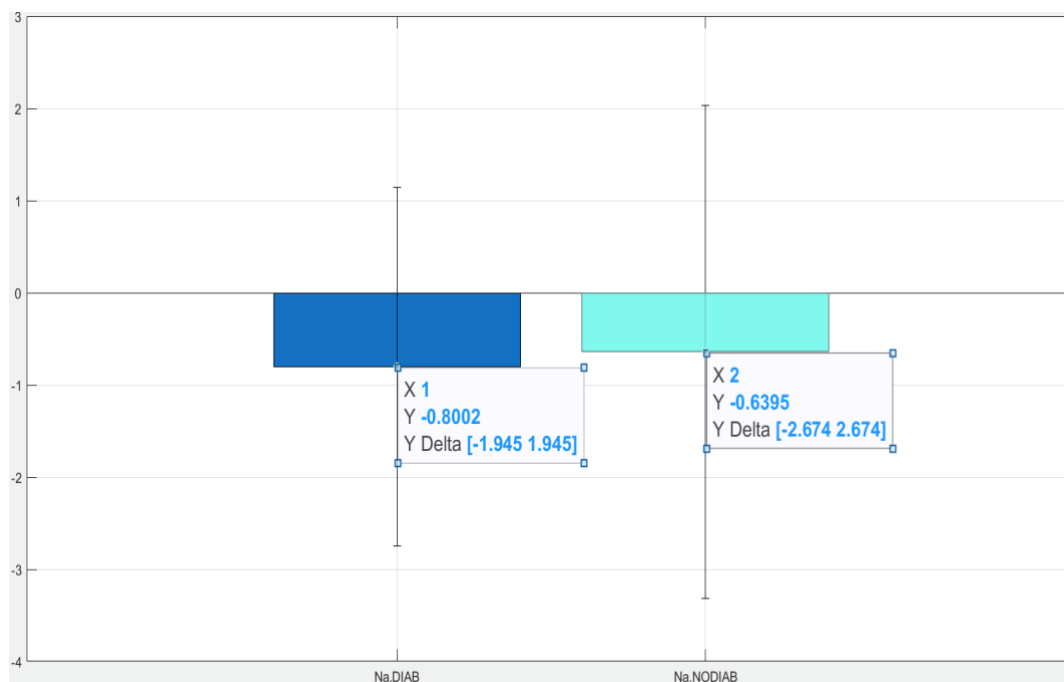


Figura 128 Mediana degli scostamenti per lo ione Sodio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

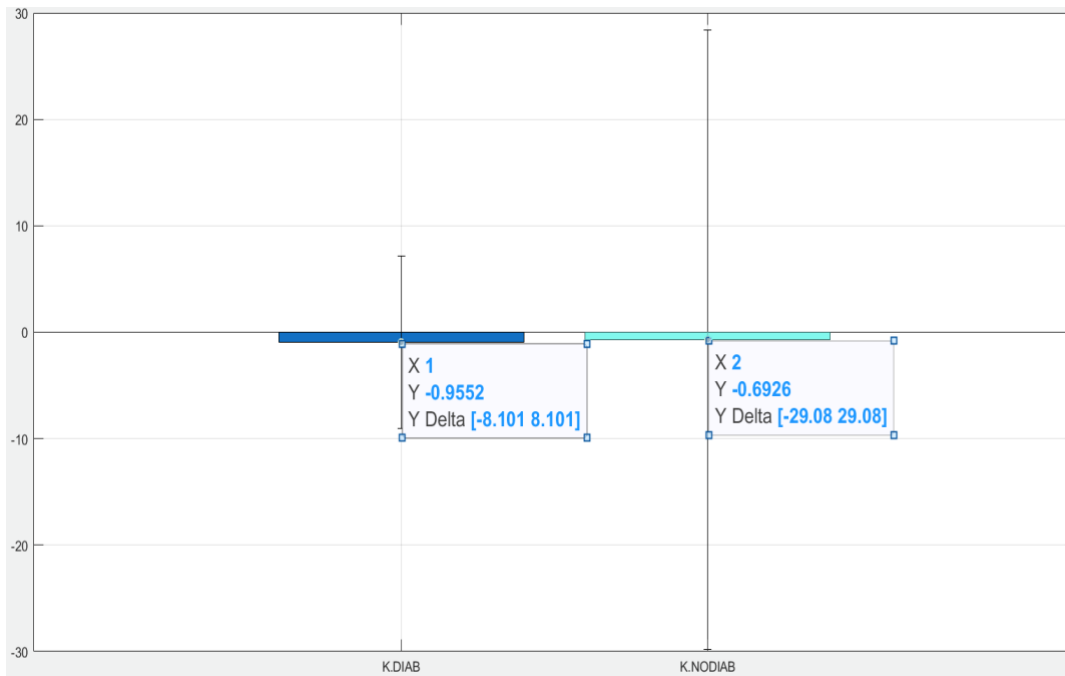


Figura 130 Mediana degli scostamenti per lo ione Potassio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

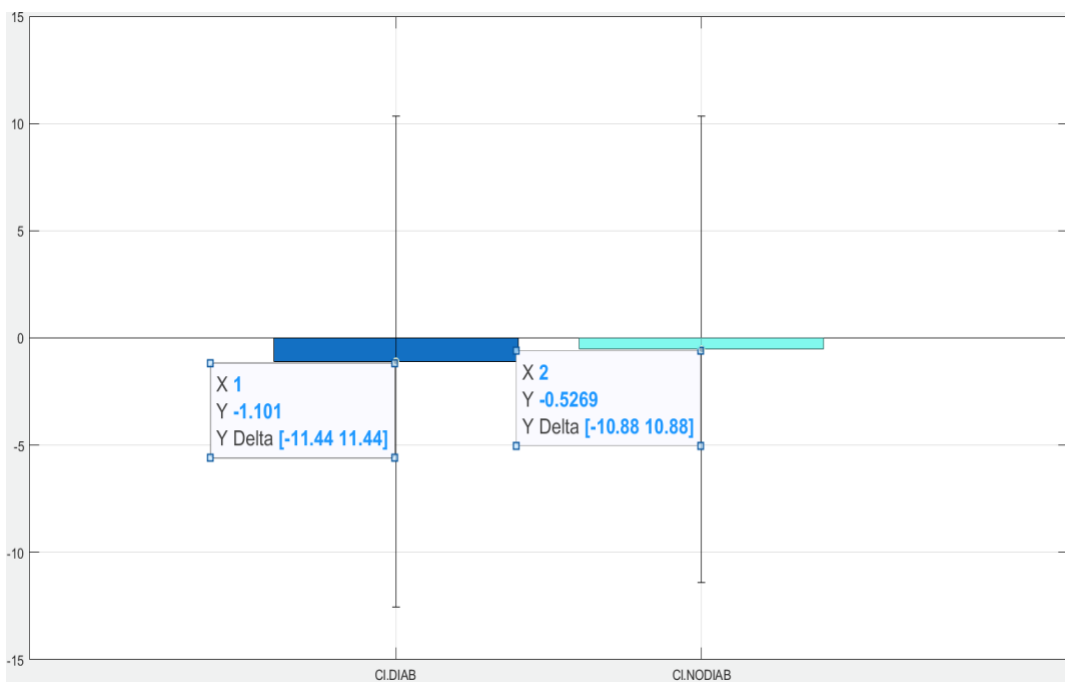


Figura 129 Mediana degli scostamenti per lo ione Cloro sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

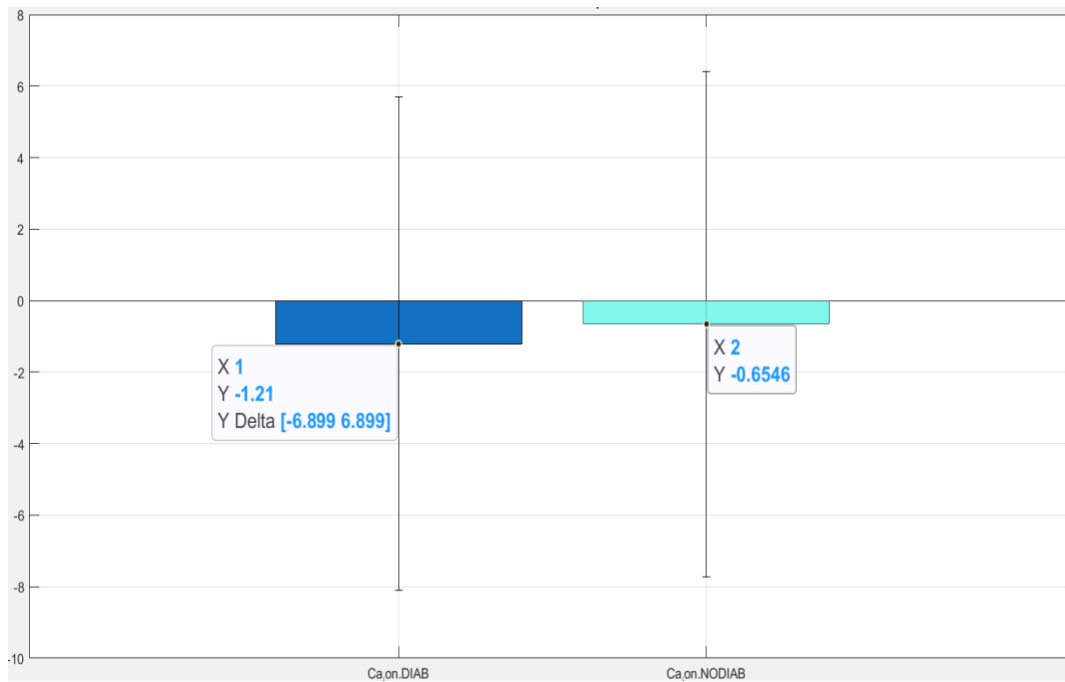


Figura 131 Mediana degli scostamenti per lo ione Calcio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

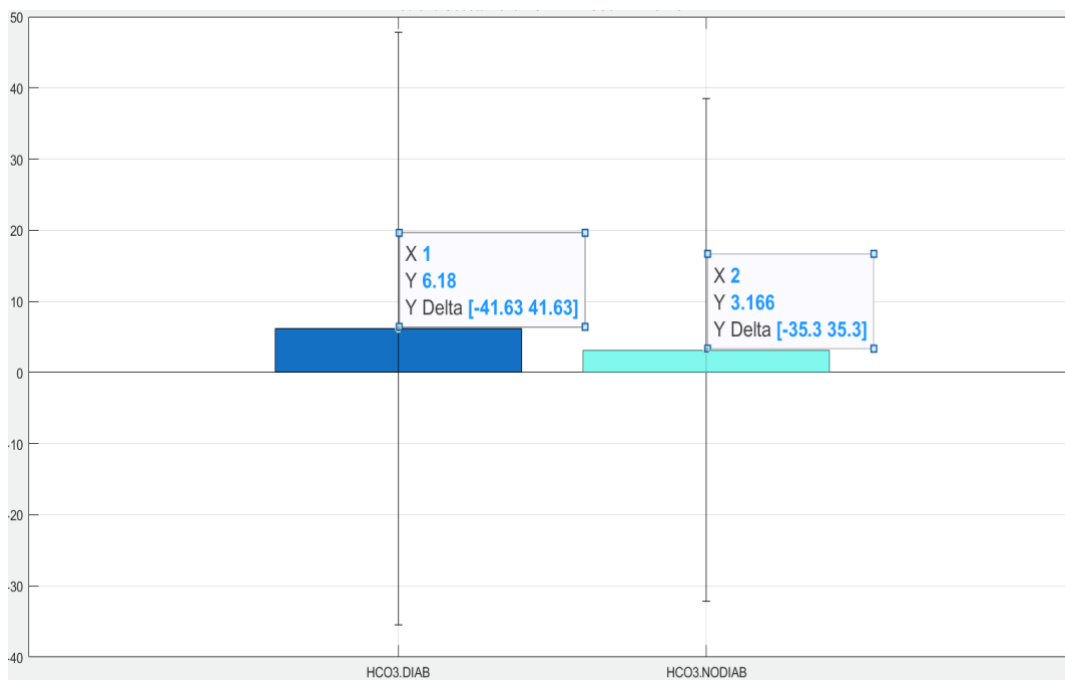


Figura 132 Mediana degli scostamenti per lo ione Bicarbonato sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

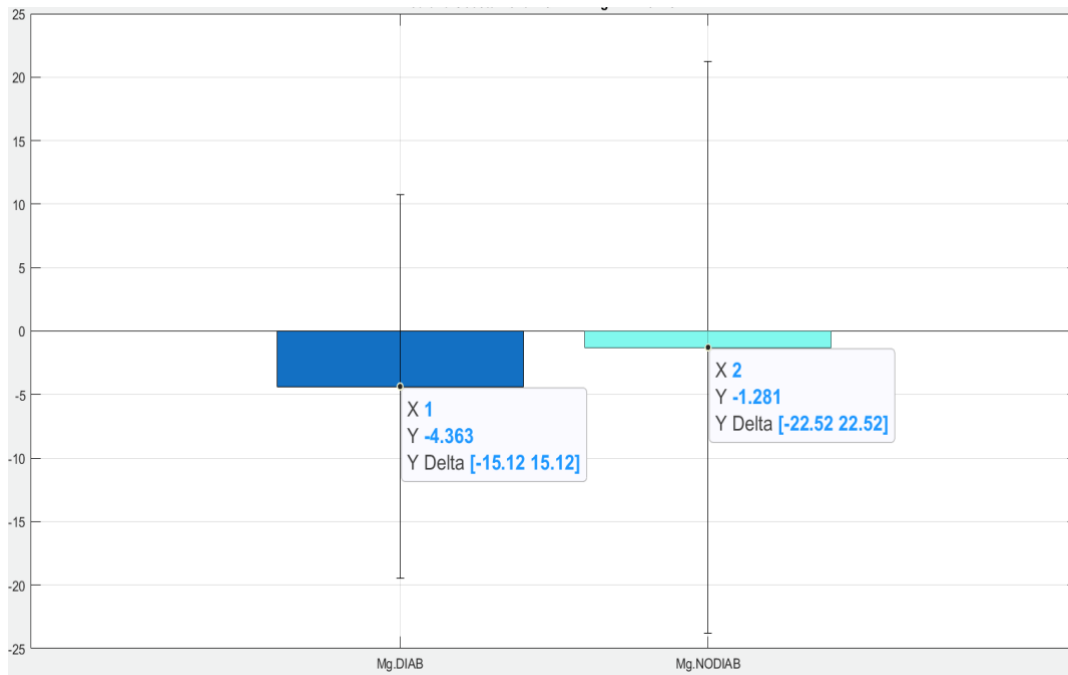


Figura 134 Mediana degli scostamenti per lo ione Magnesio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

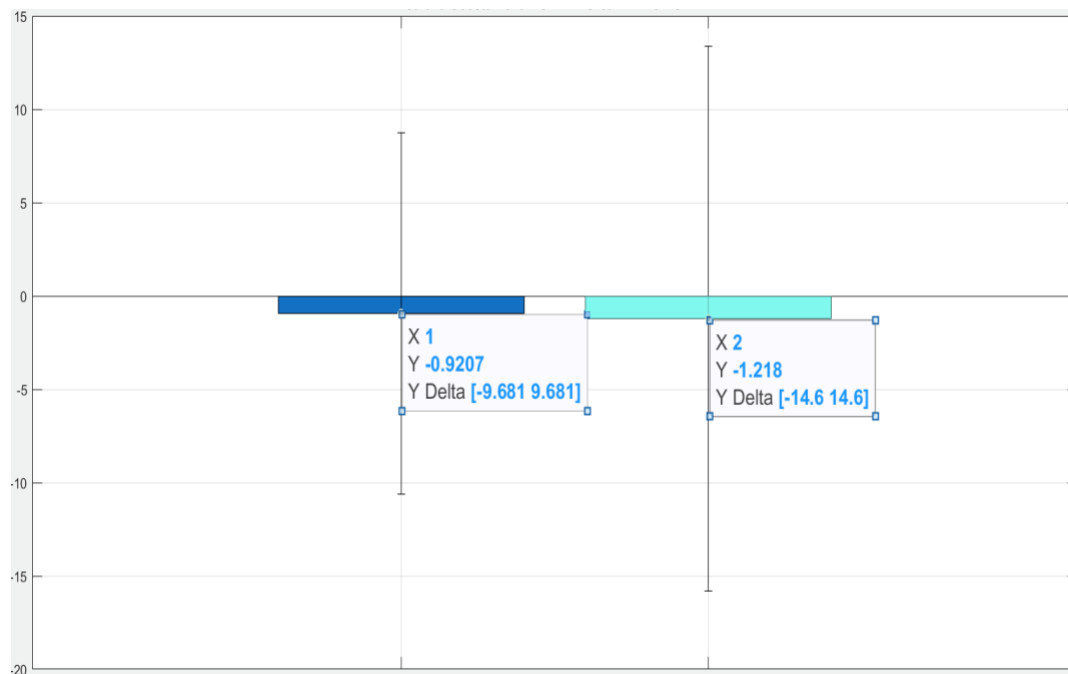


Figura 133 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Urea sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

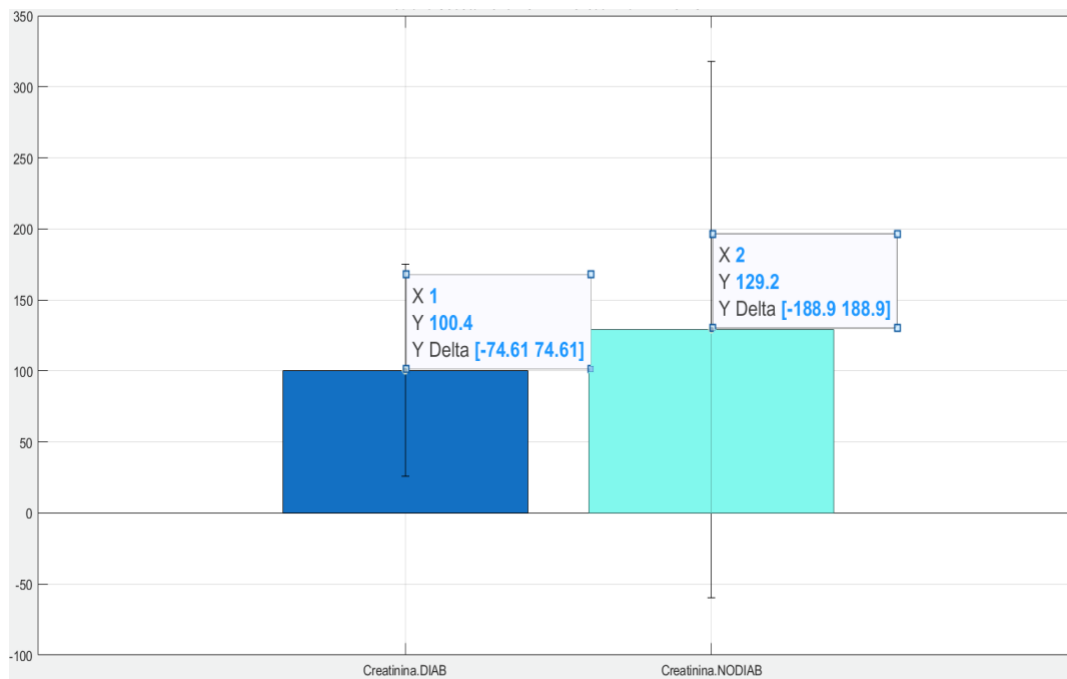


Figura 135 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Creatinina sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

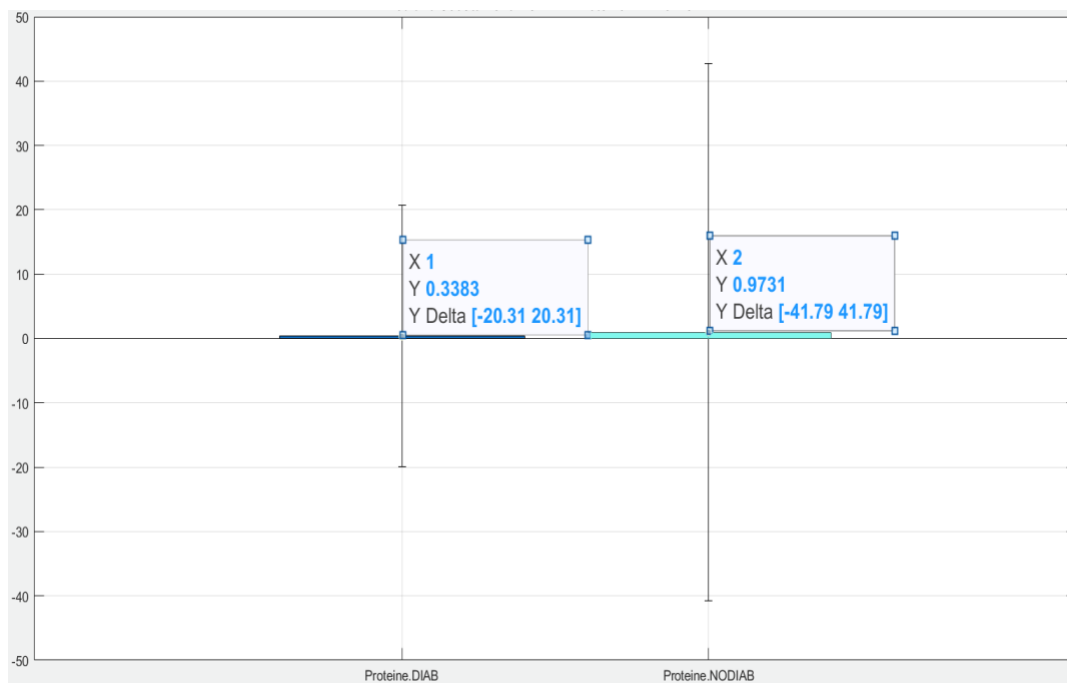


Figura 136 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Proteine sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici

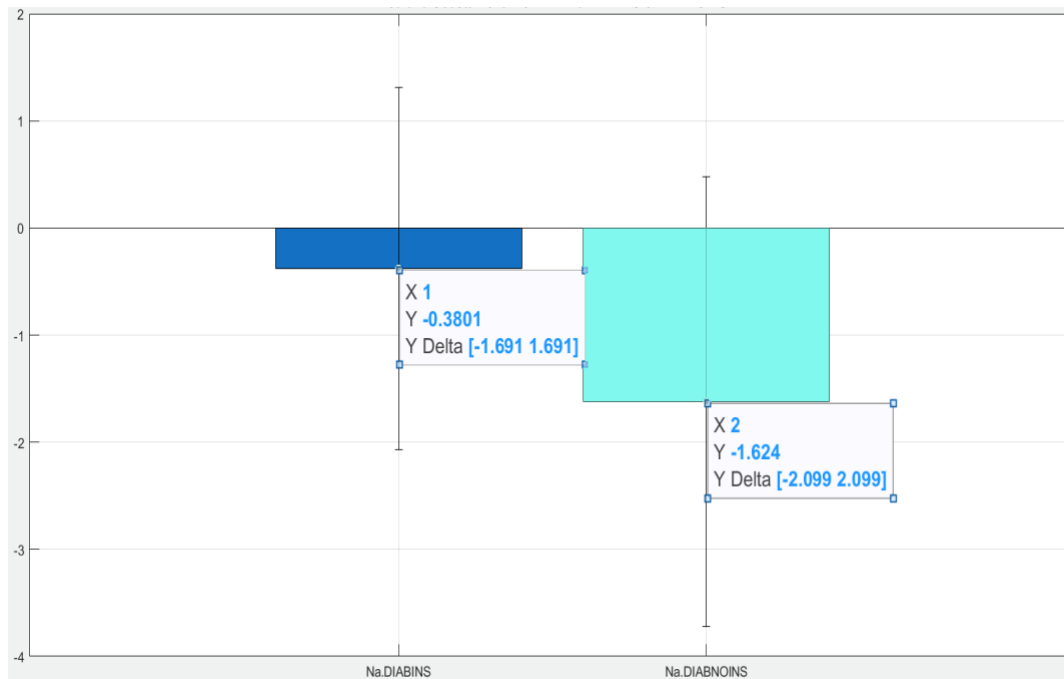


Figura 138 Mediana degli scostamenti per lo ione Sodio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

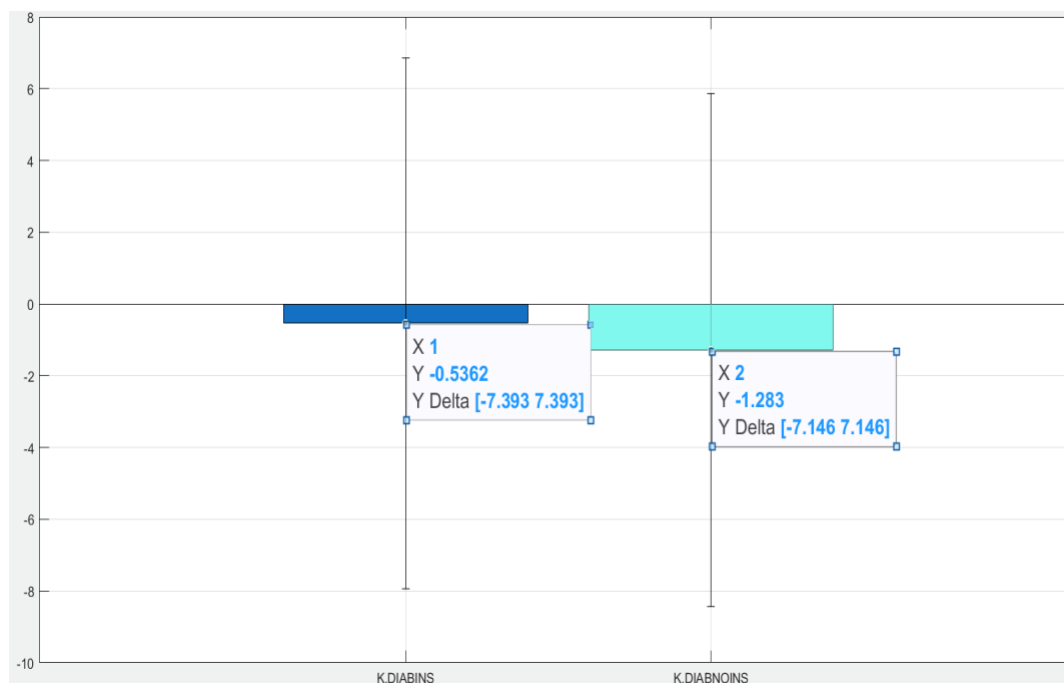


Figura 137 Mediana degli scostamenti per lo ione Potassio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

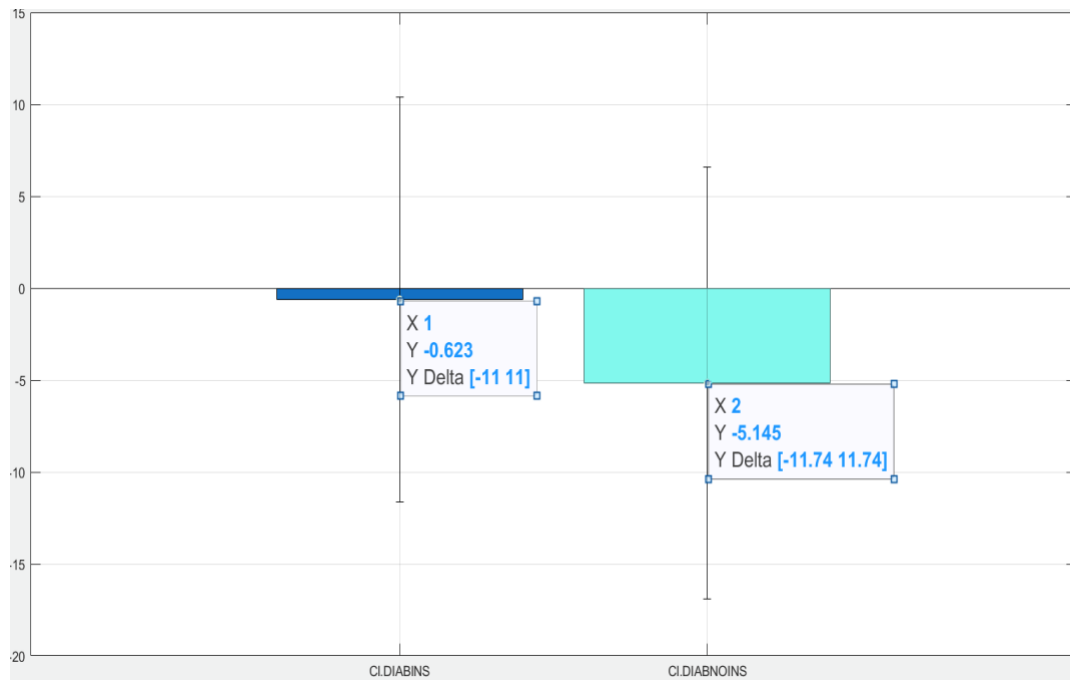


Figura 140 Mediana degli scostamenti per lo ione Cloro sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

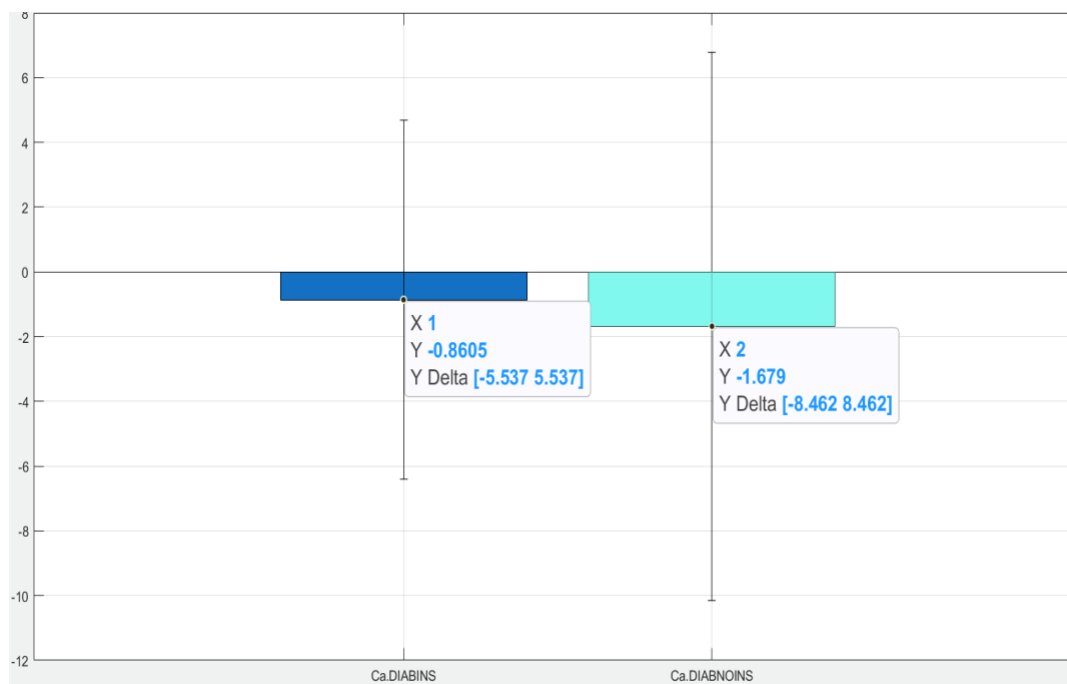


Figura 139 Mediana degli scostamenti per lo ione Calcio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

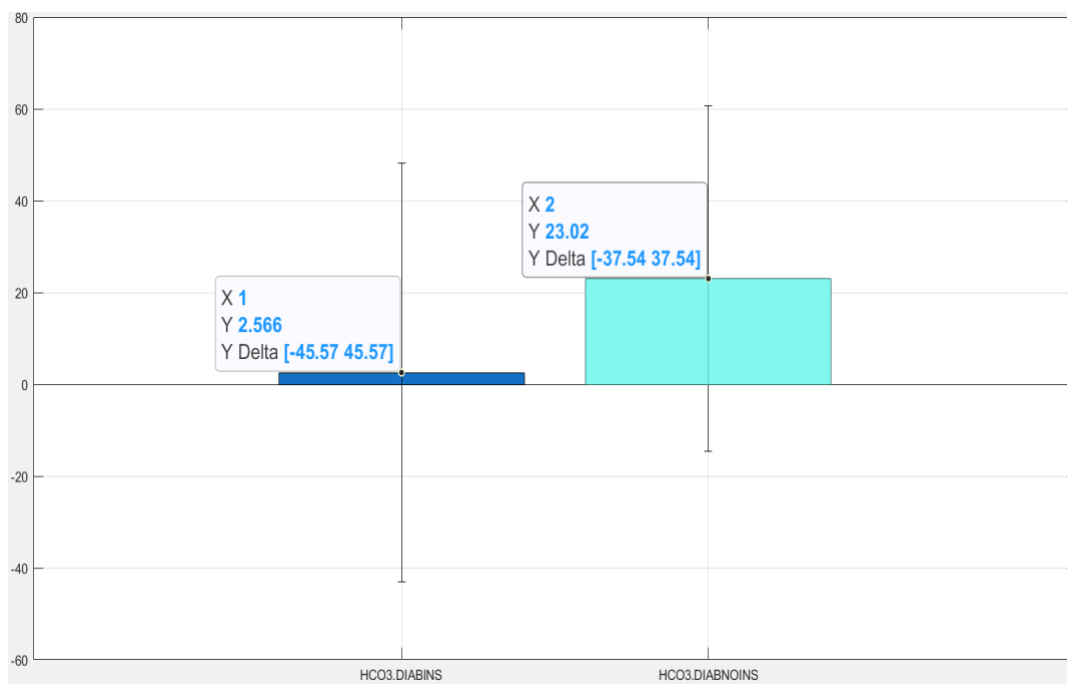


Figura 141 Mediana degli scostamenti per lo ione Bicarbonato sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

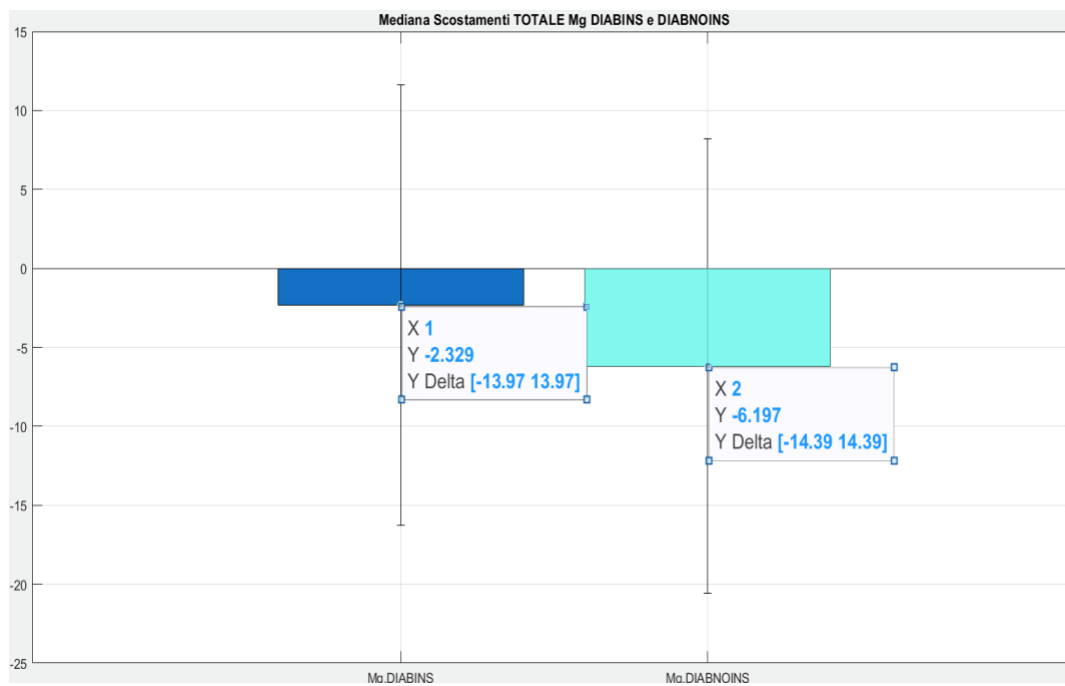


Figura 142 Mediana degli scostamenti per lo ione Magnesio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

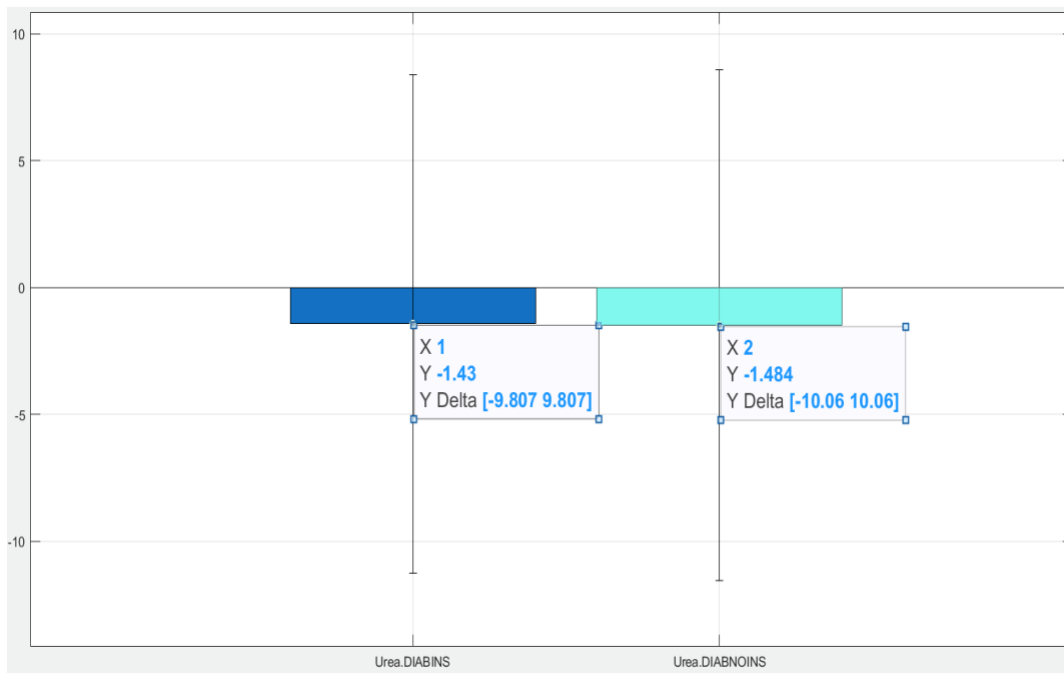


Figura 144 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Urea sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

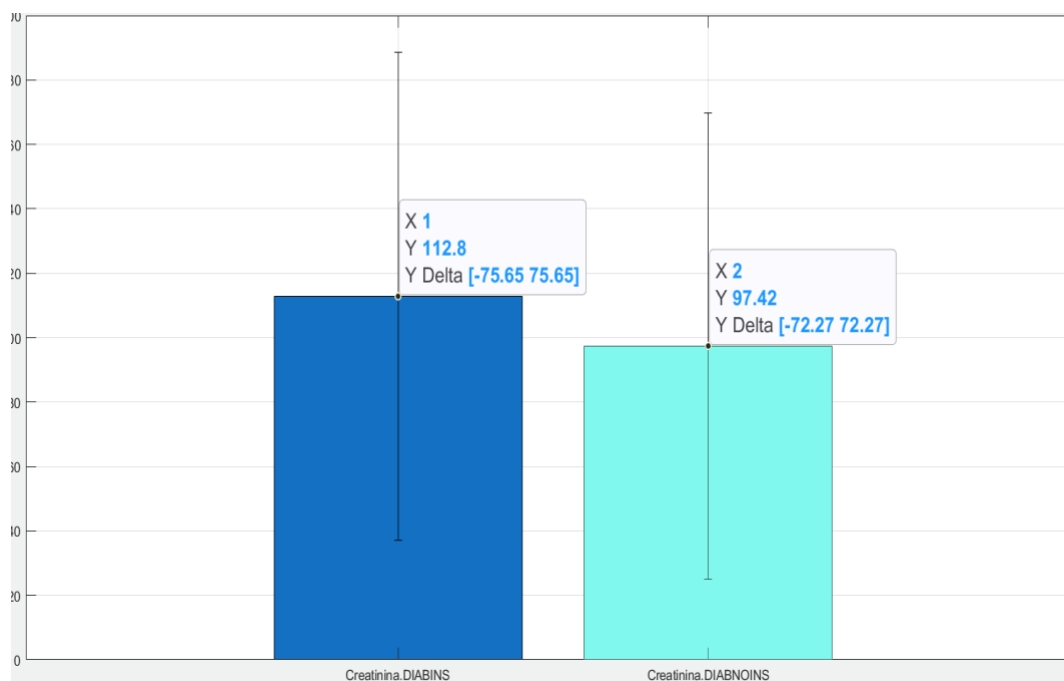


Figura 143 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Creatinina sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

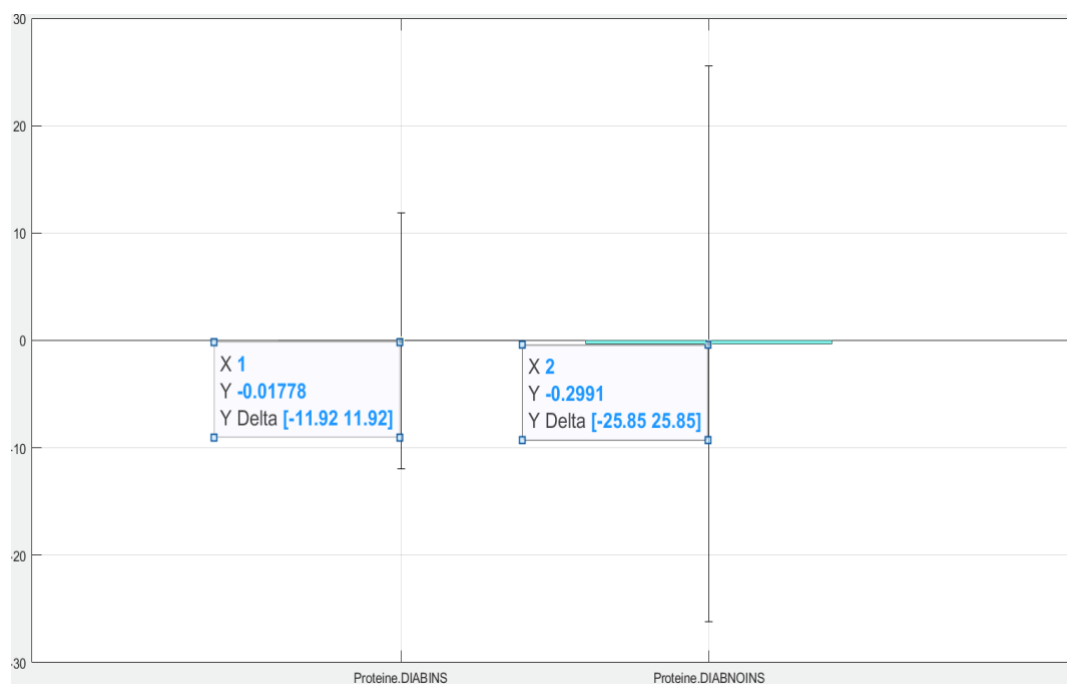


Figura 145 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Proteine sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti

Analisi Statistica

In questa sezione vengono riportati i grafici derivanti dal confronto tra varie tipologie di pazienti, divisi per ogni centro.

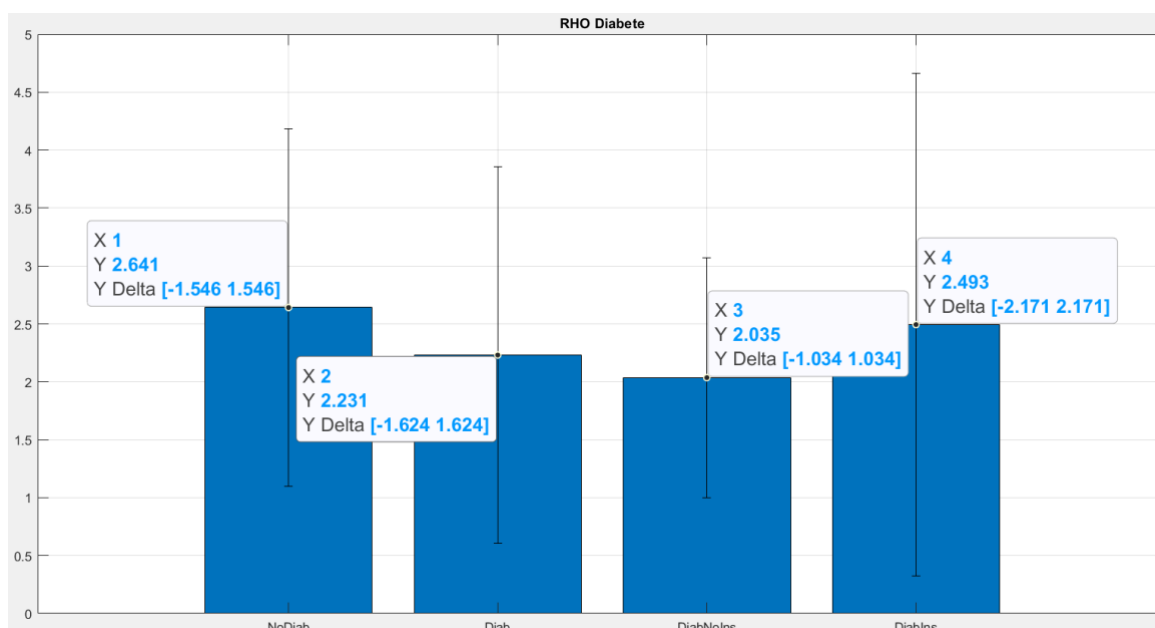


Figura 146 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

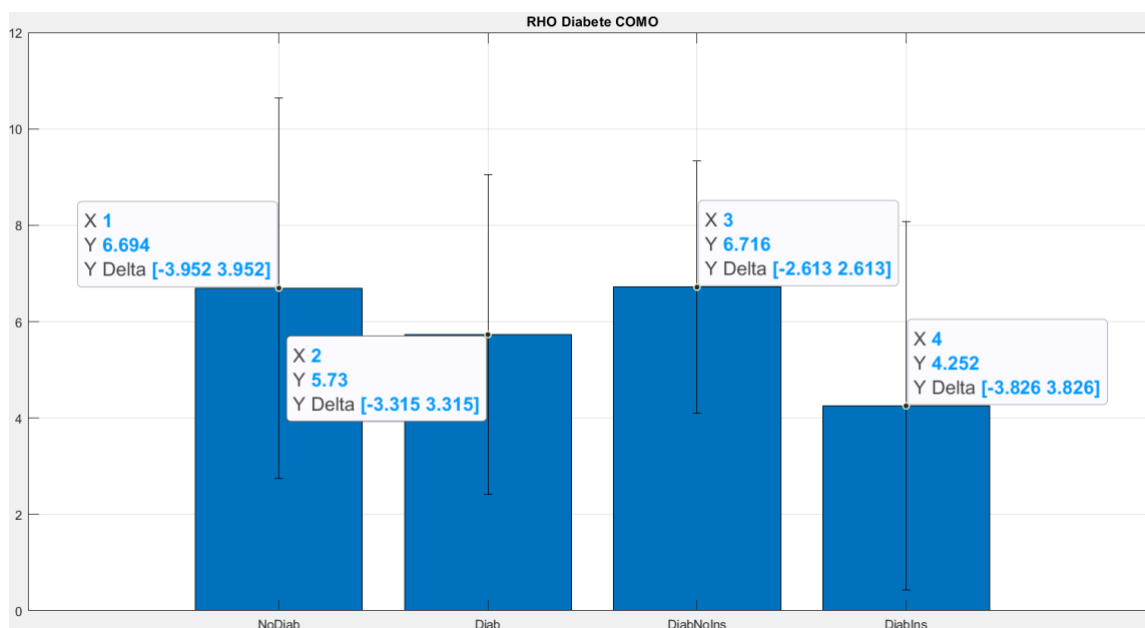


Figura 147 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

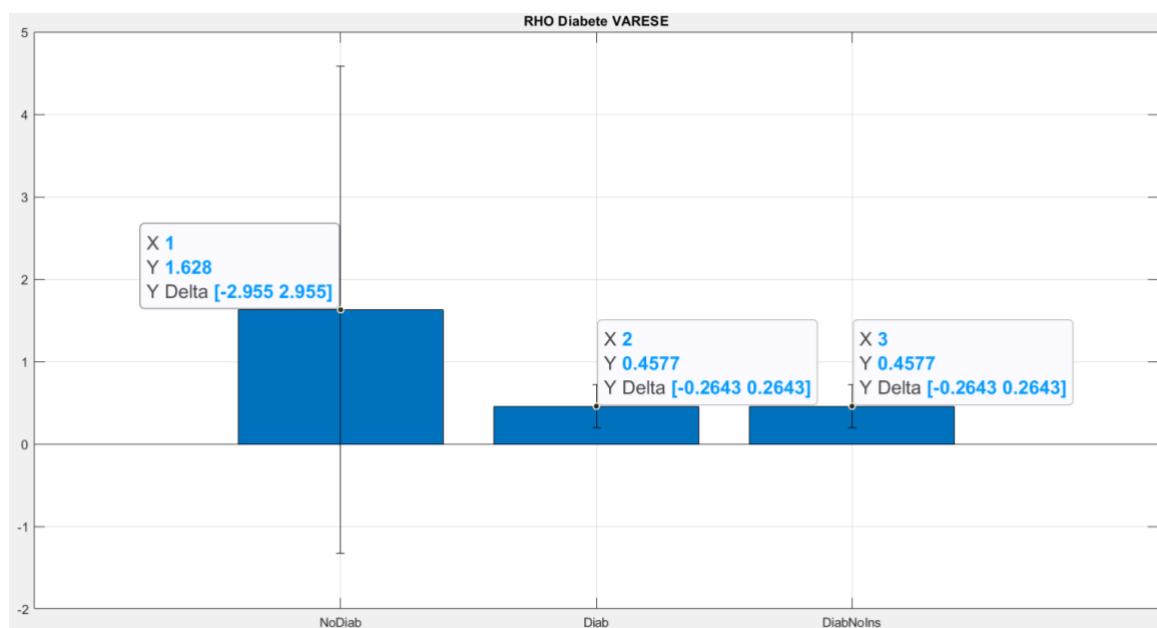


Figura 148 Valori di ρ per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

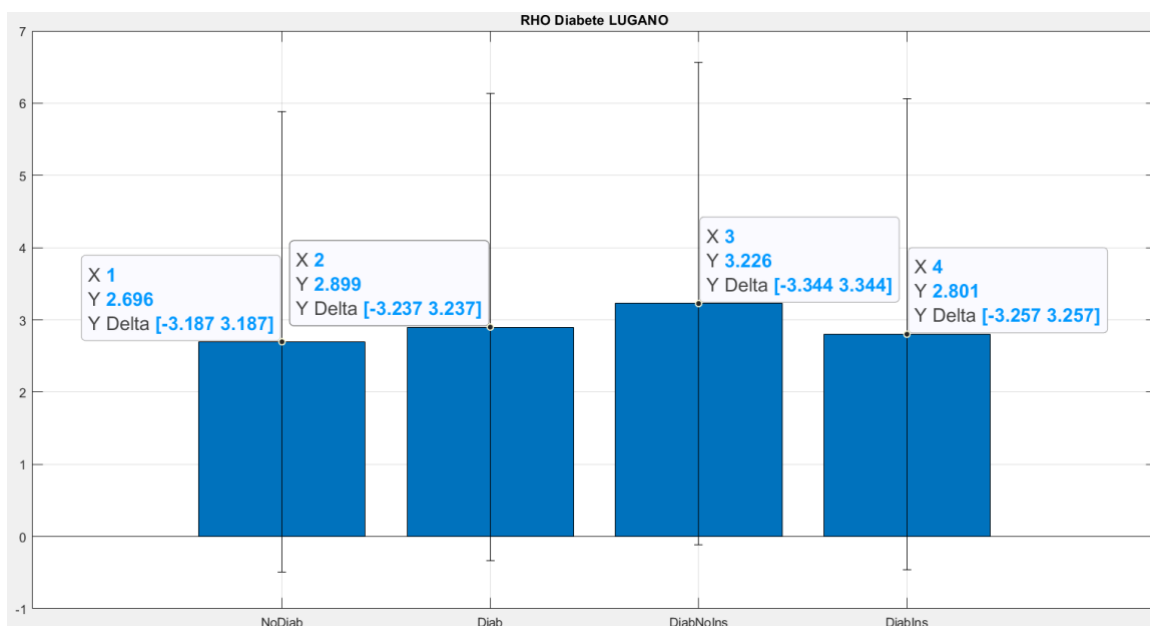


Figura 148 Valori di p per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

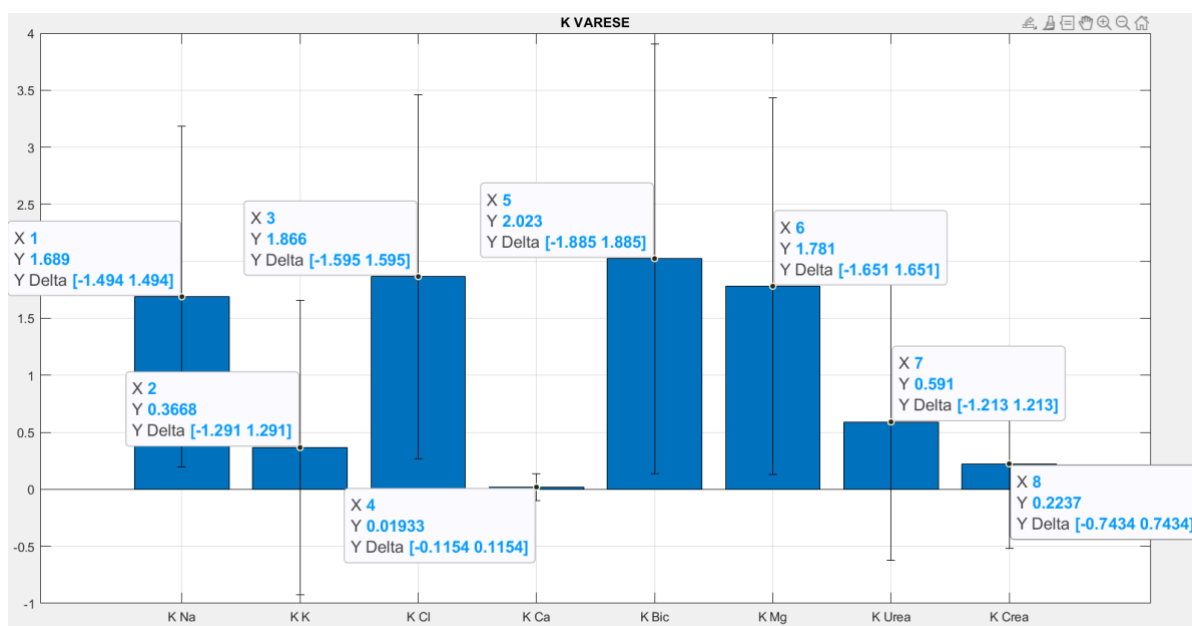


Figura 149 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Varese

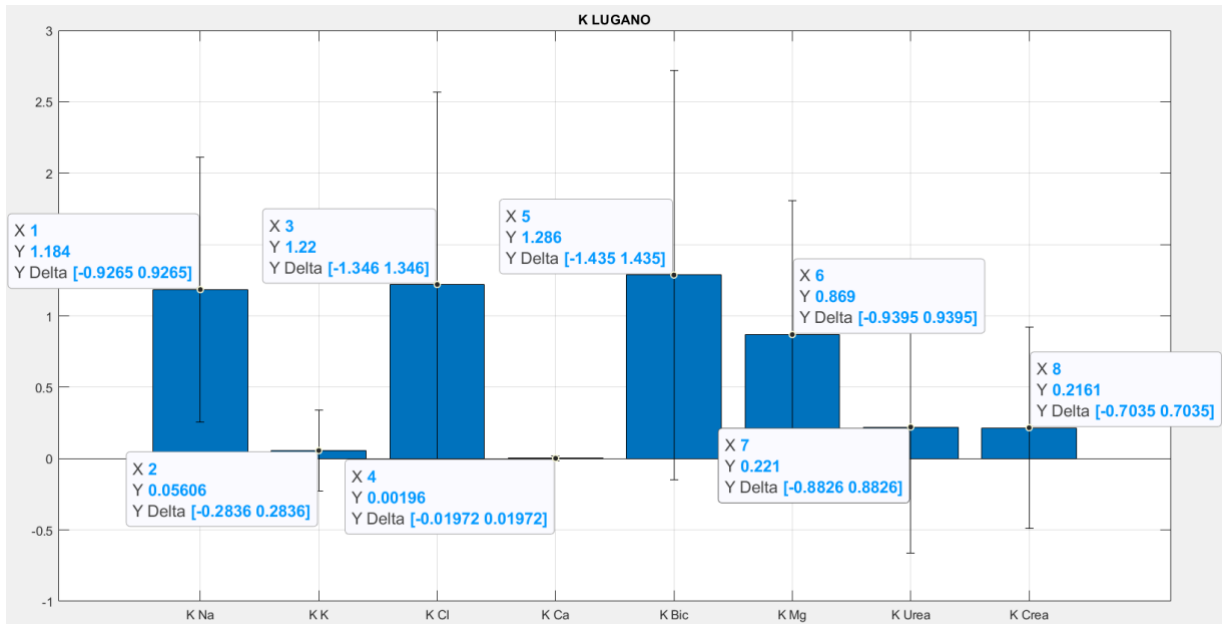


Figura 150 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

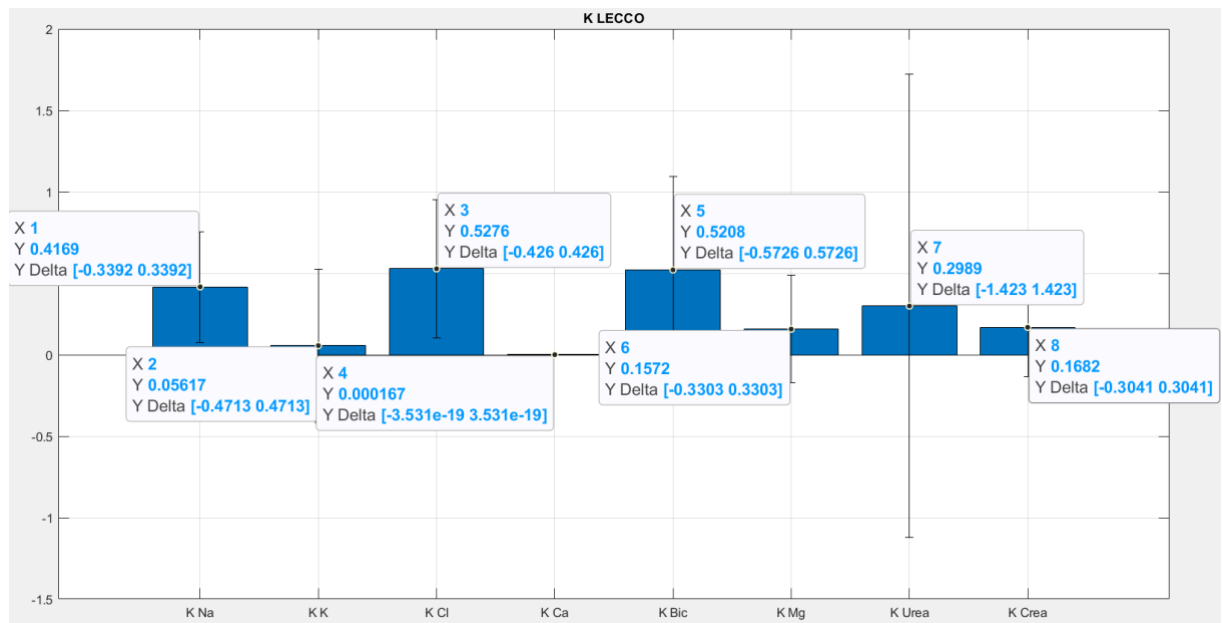


Figura 151 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

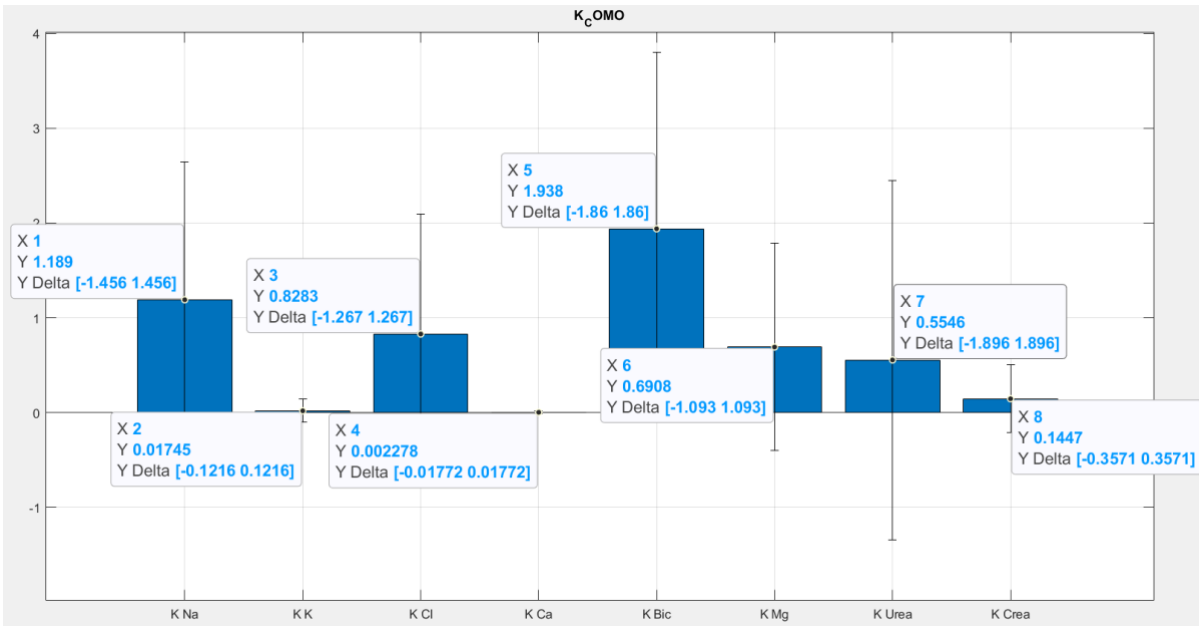


Figura 152 Valore medio di k per ogni soluto per tutti i pazienti analizzati nel centro ospedaliero di Como

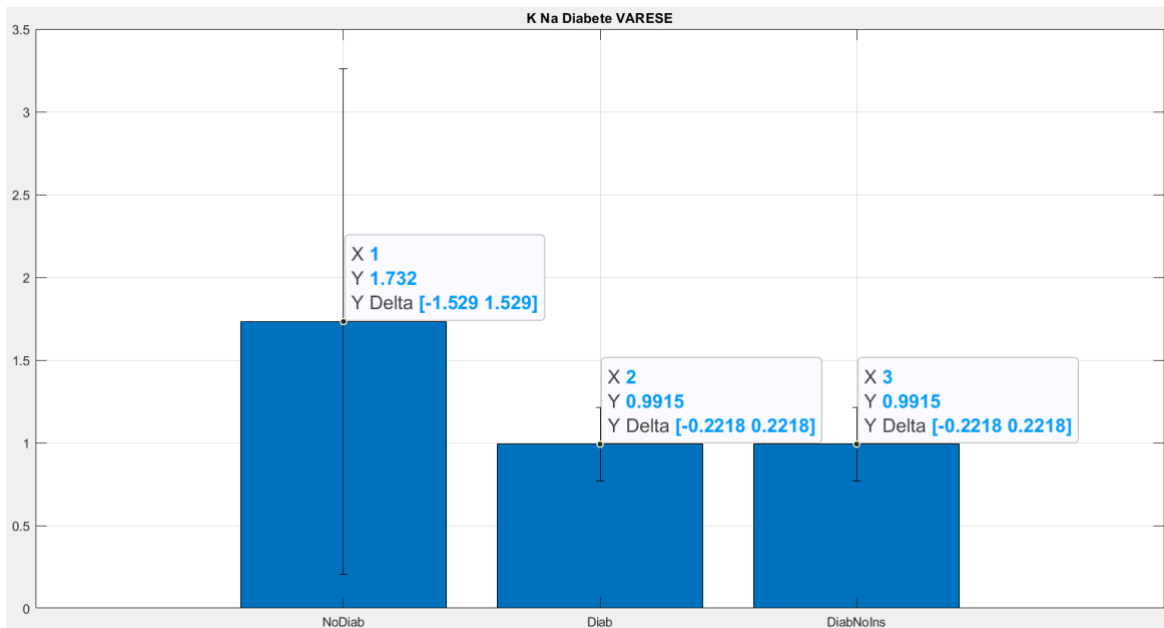


Figura 153 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

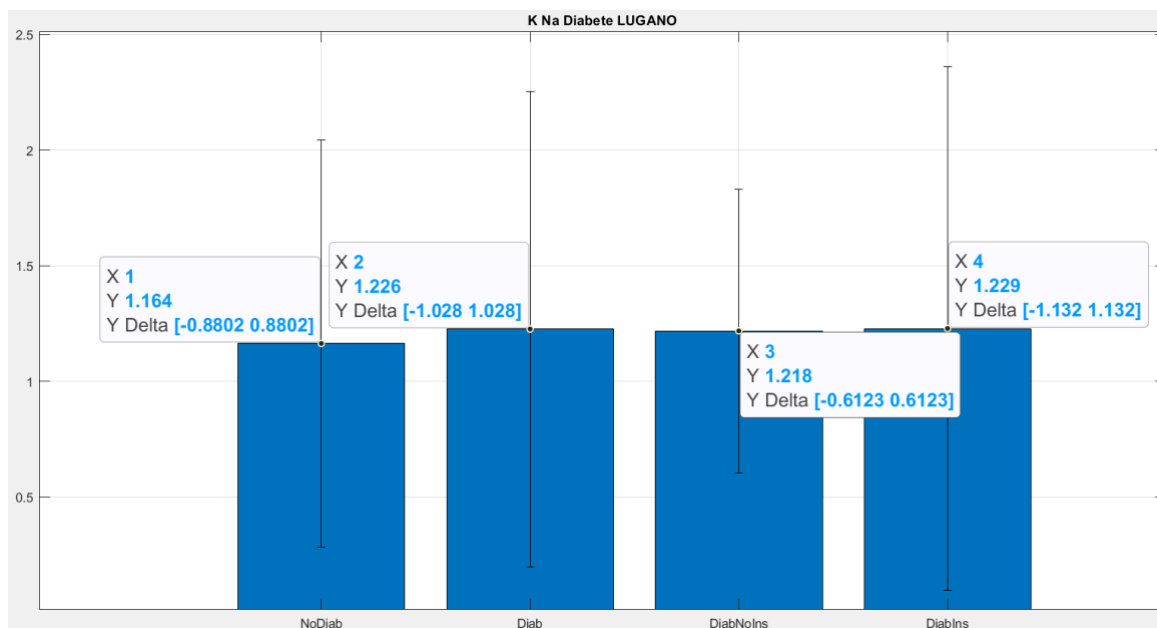


Figura 154 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

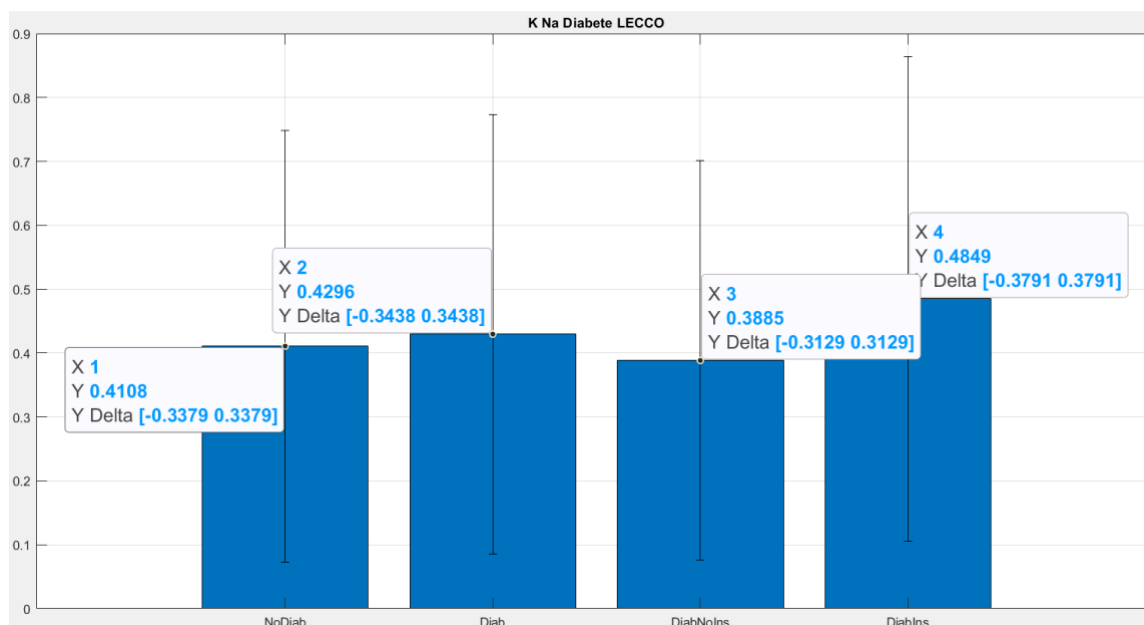


Figura 155 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

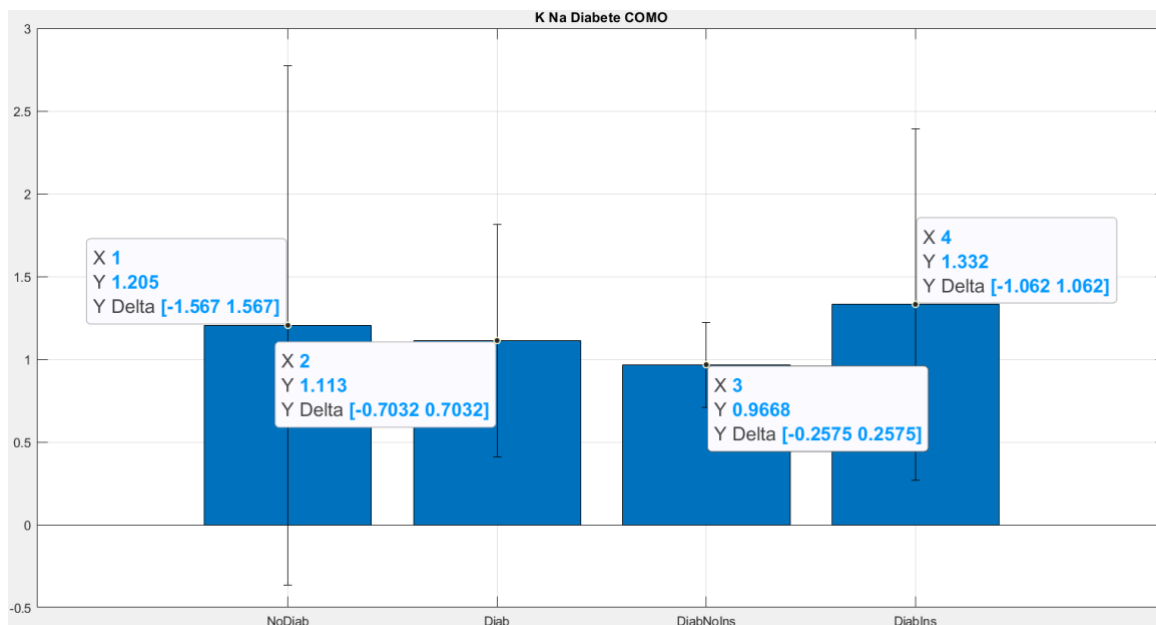


Figura 156 Valori di k_{Na} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

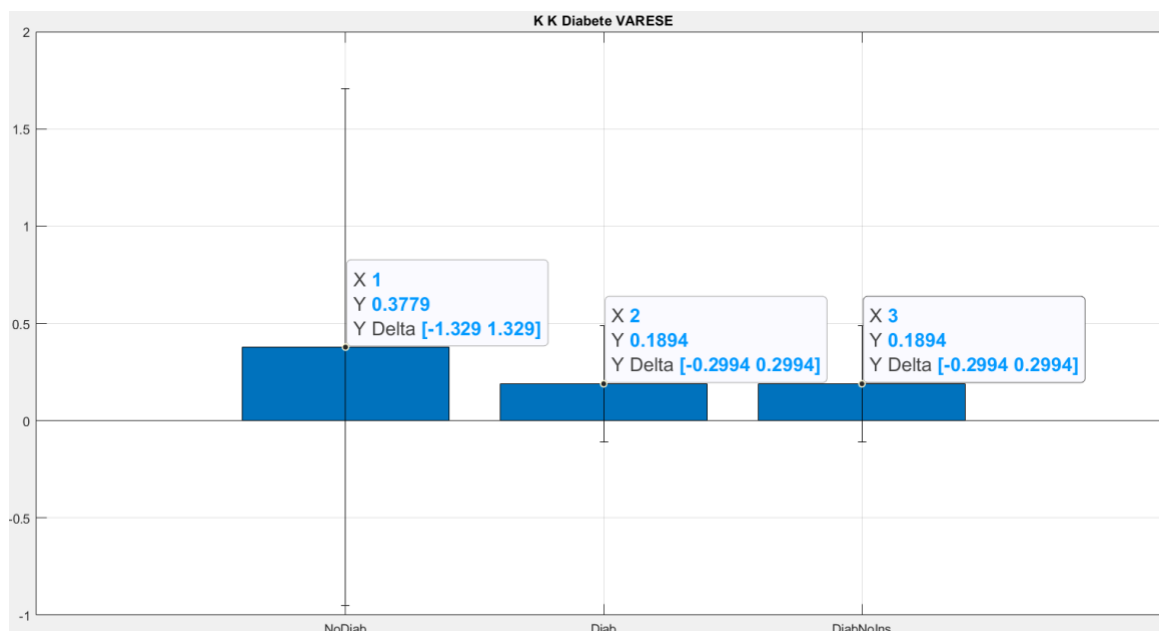


Figura 157 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

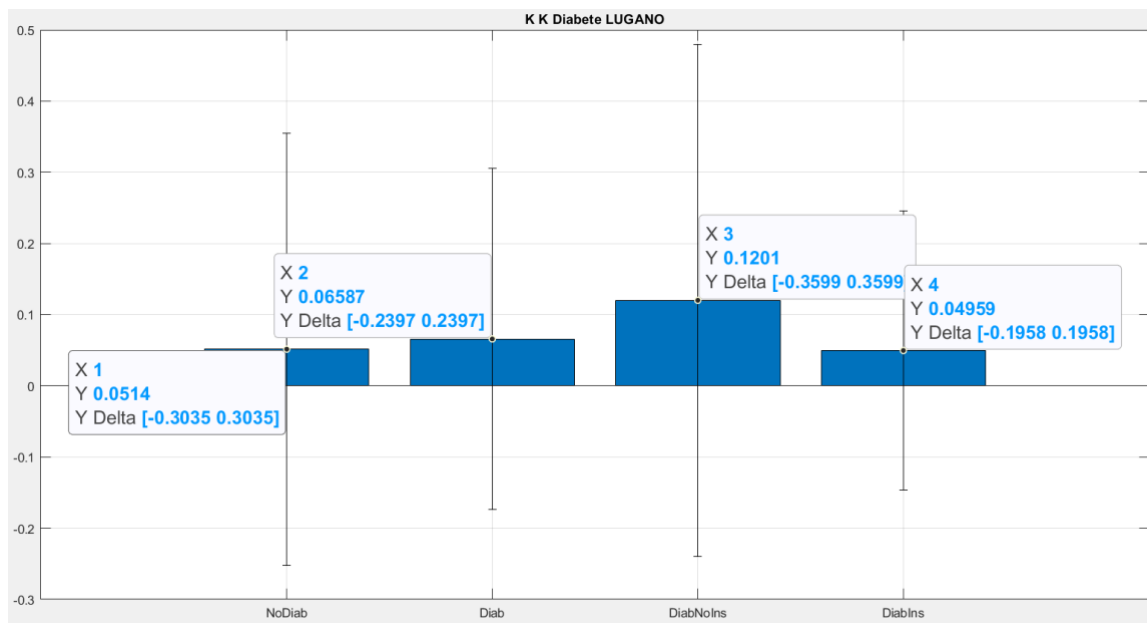


Figura 158 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

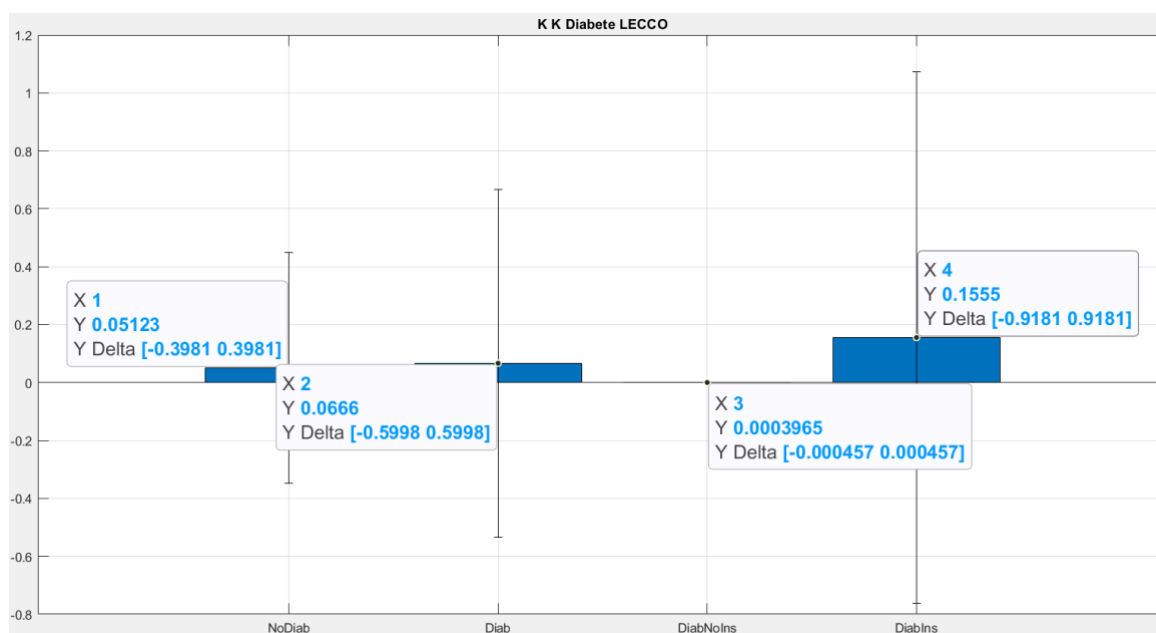


Figura 159 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

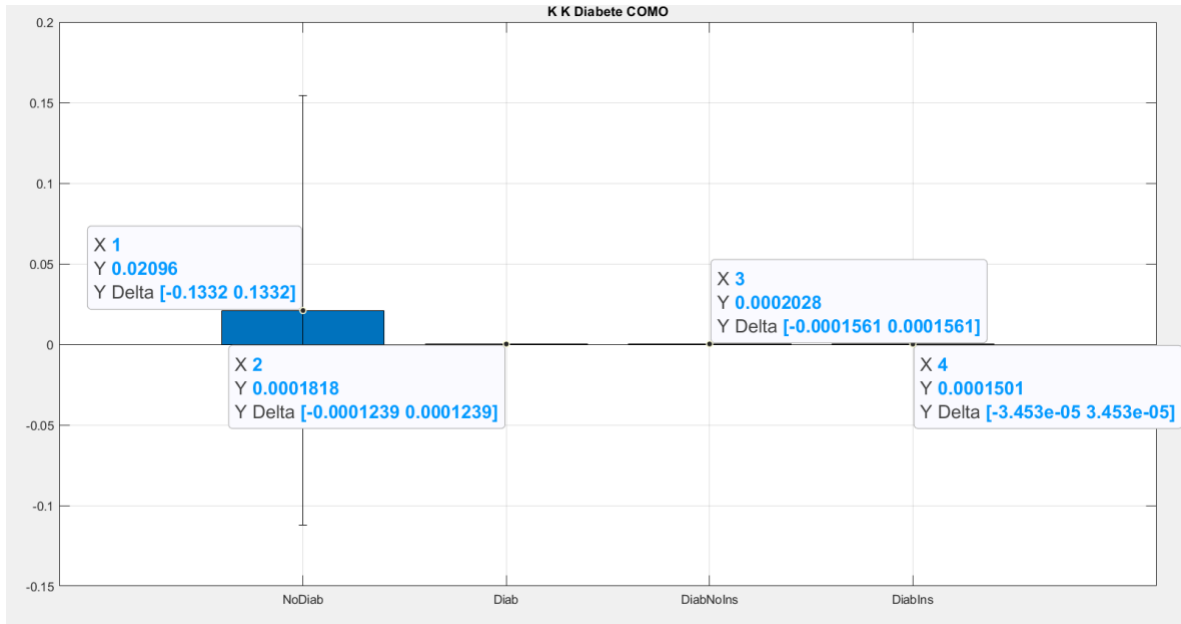


Figura 160 Valori di k_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

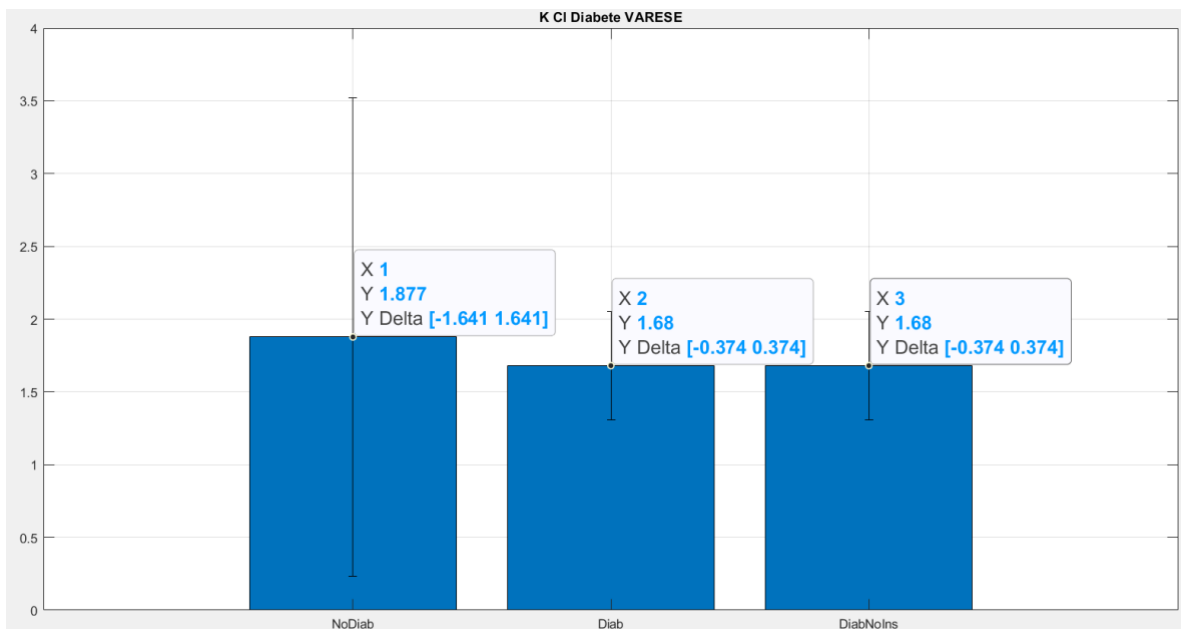


Figura 161 Valori di k_{CI} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

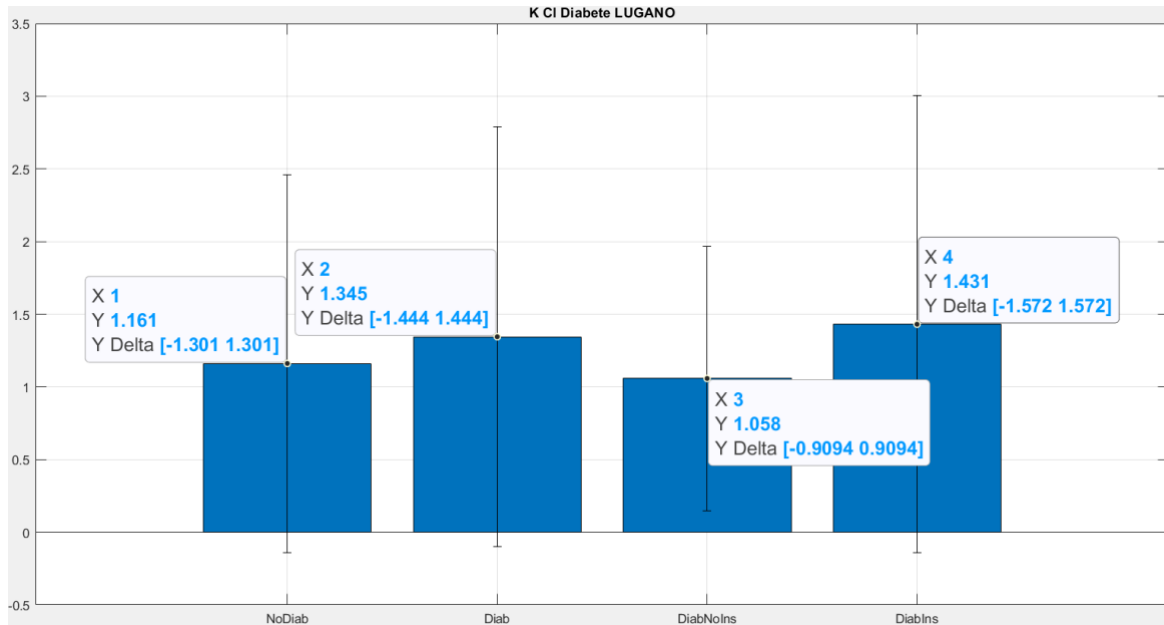


Figura 162 Valori di k_{CI} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

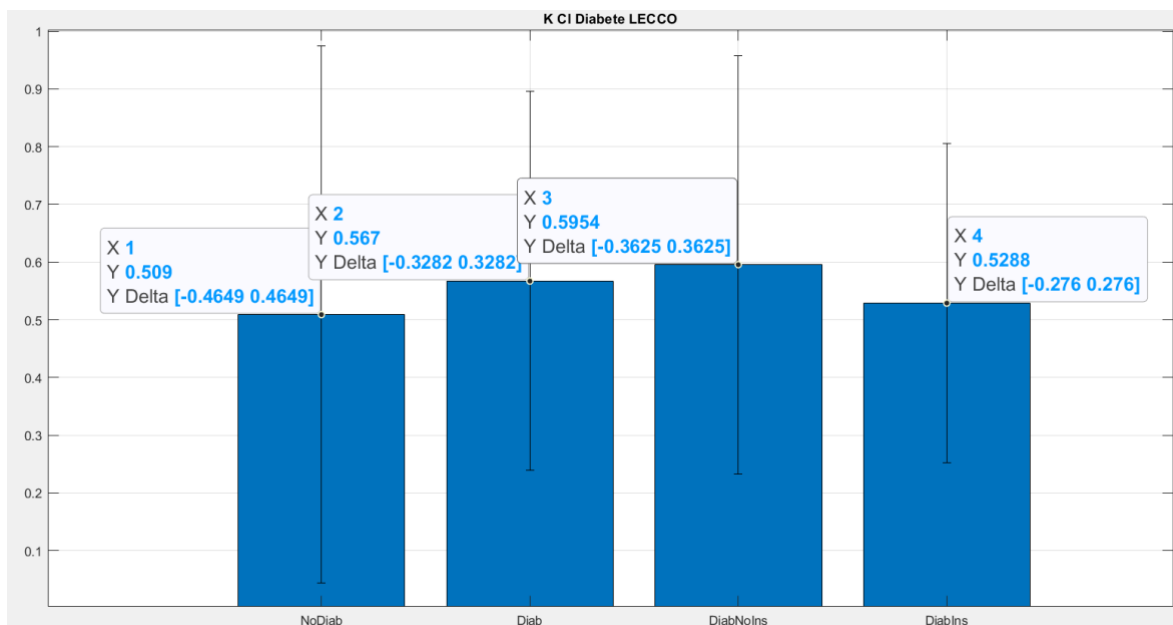


Figura 163 Valori di k_{CI} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

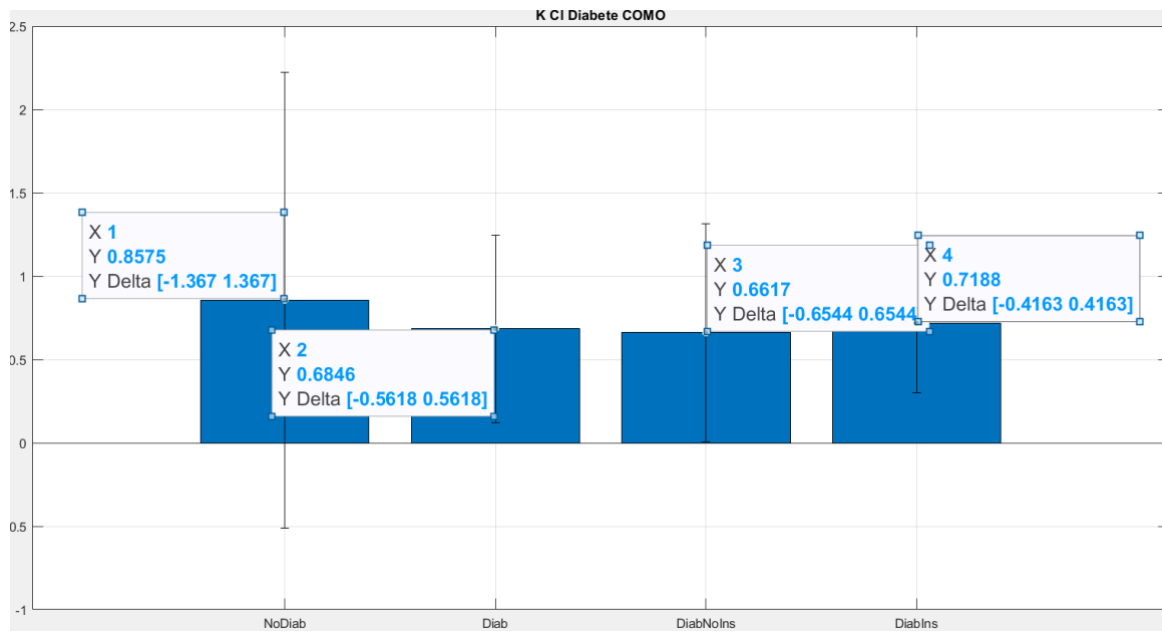


Figura 164 Valori di k_{Cl} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

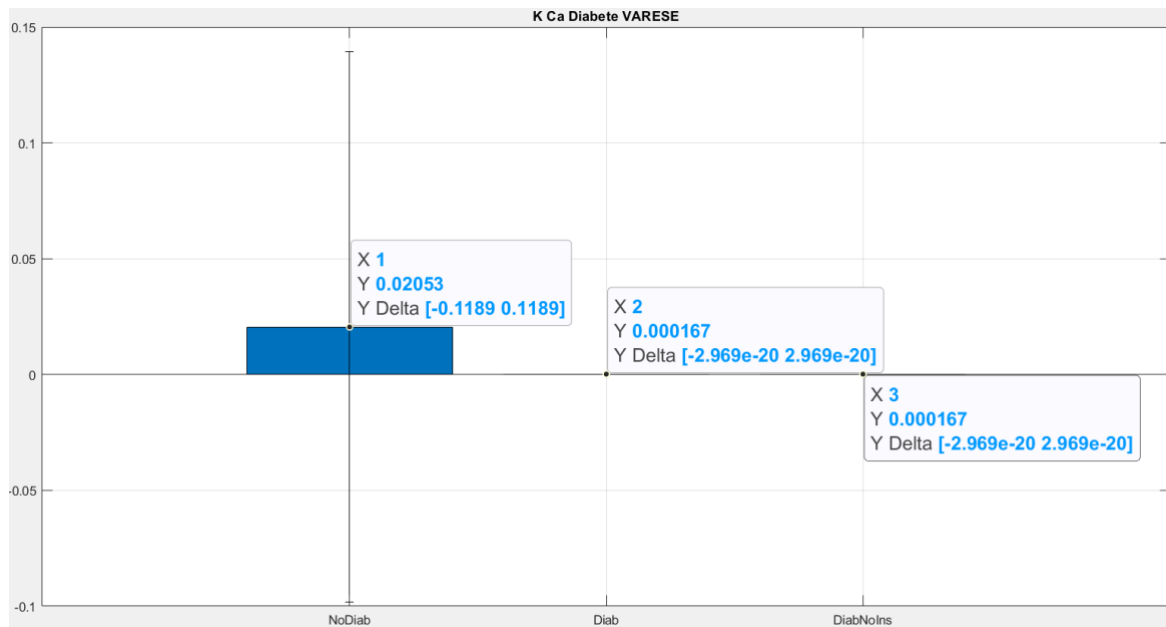


Figura 165 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

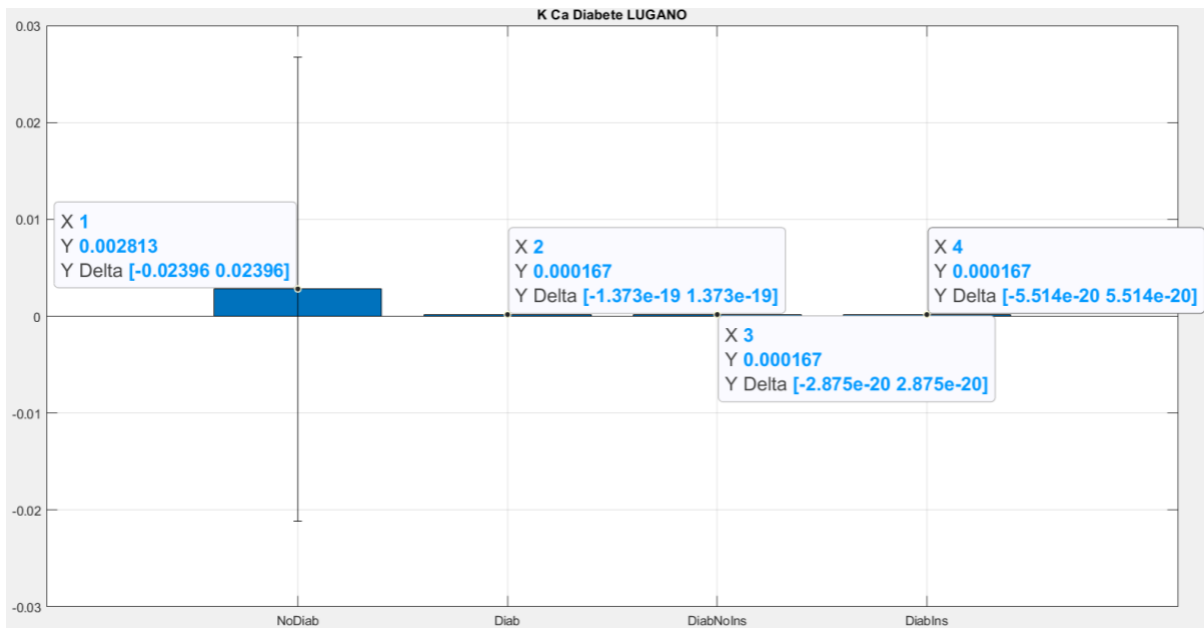


Figura 166 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

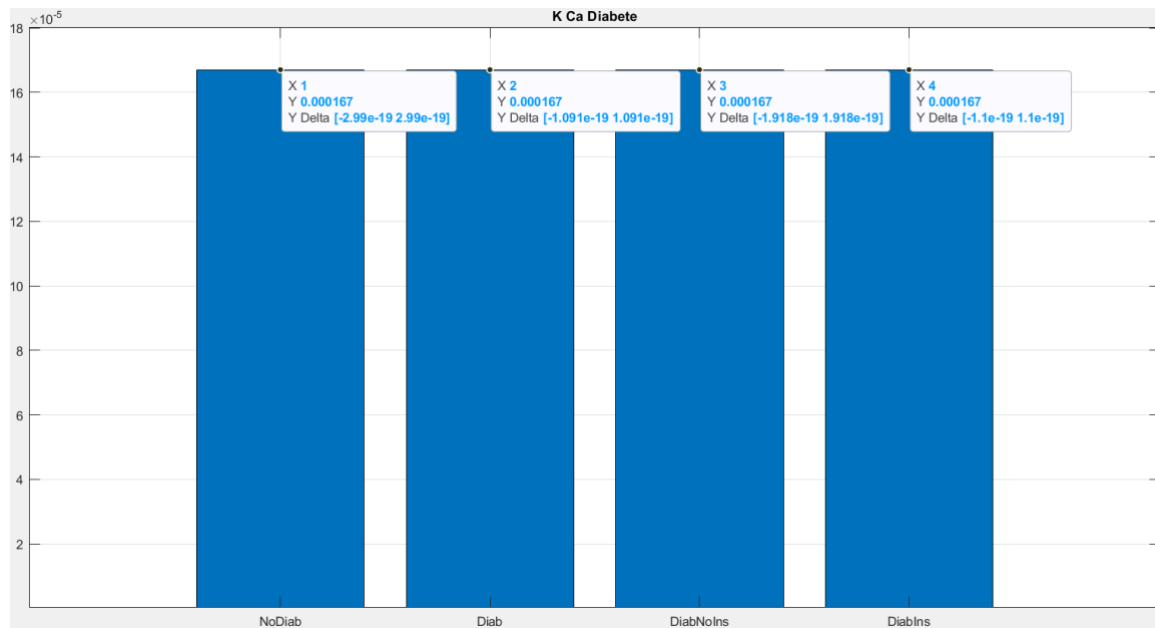


Figura 167 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

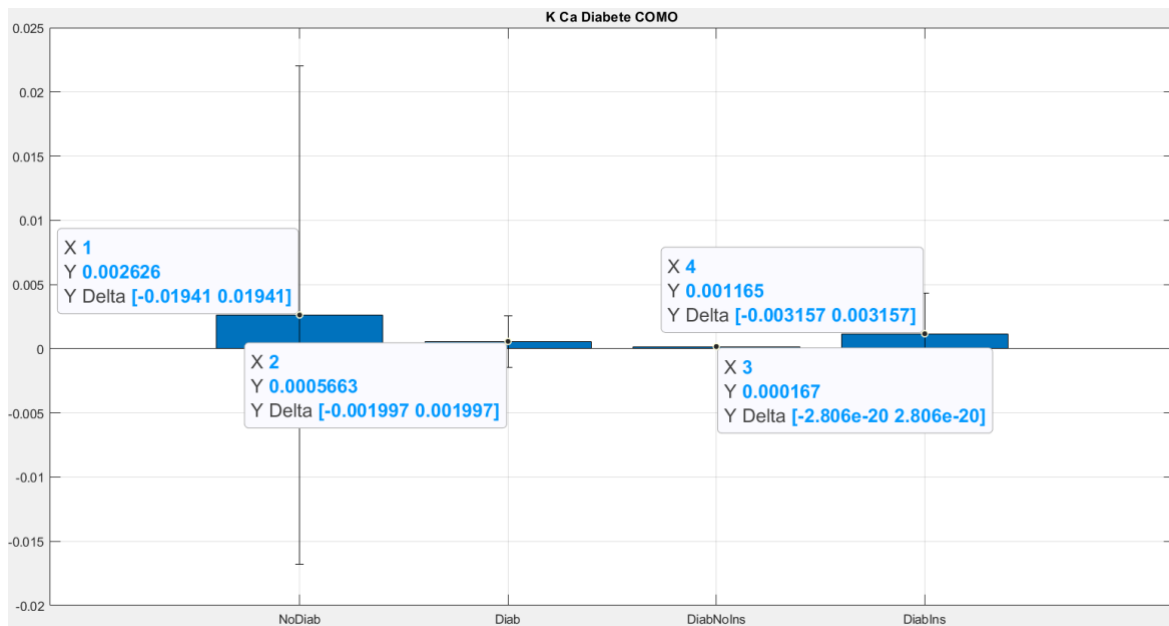


Figura 168 Valori di k_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

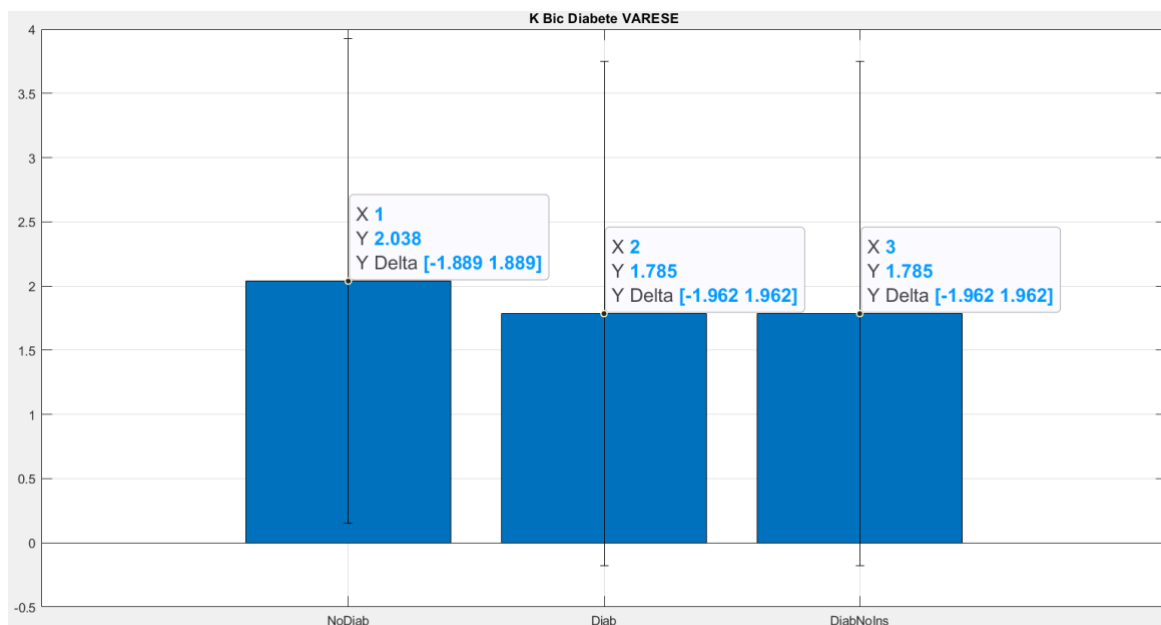


Figura 169 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

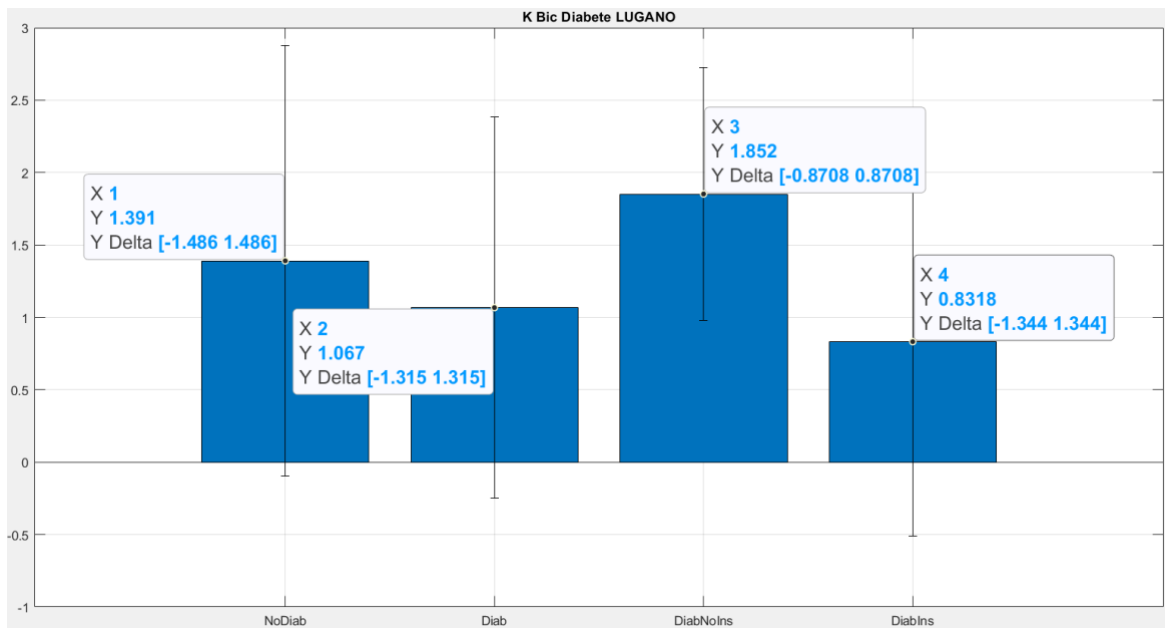


Figura 170 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

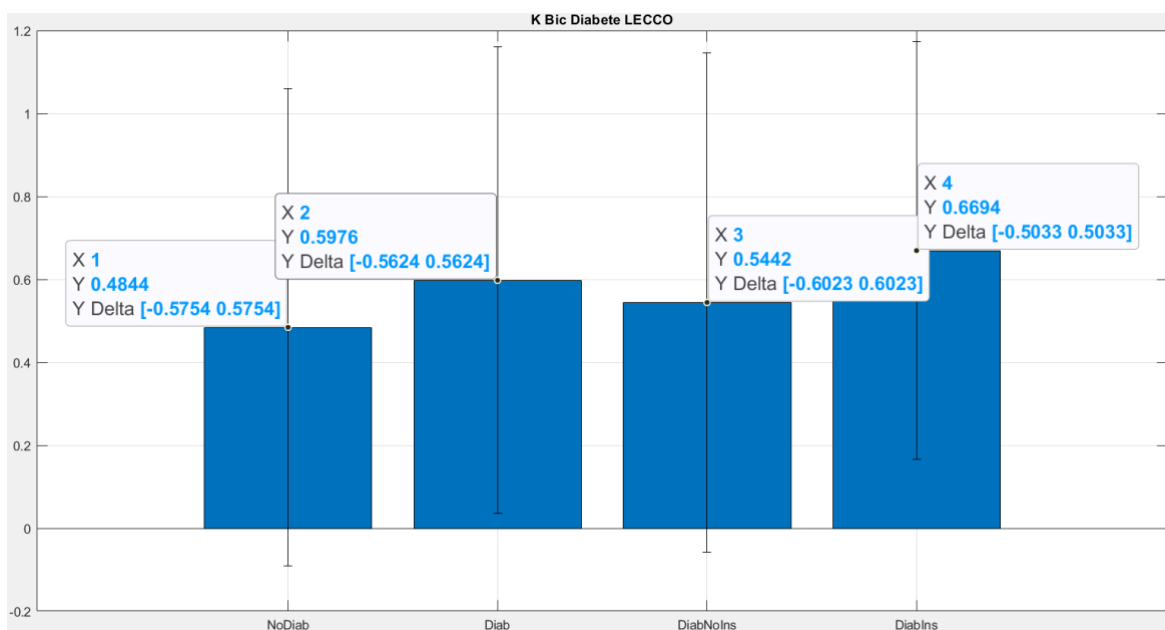


Figura 171 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

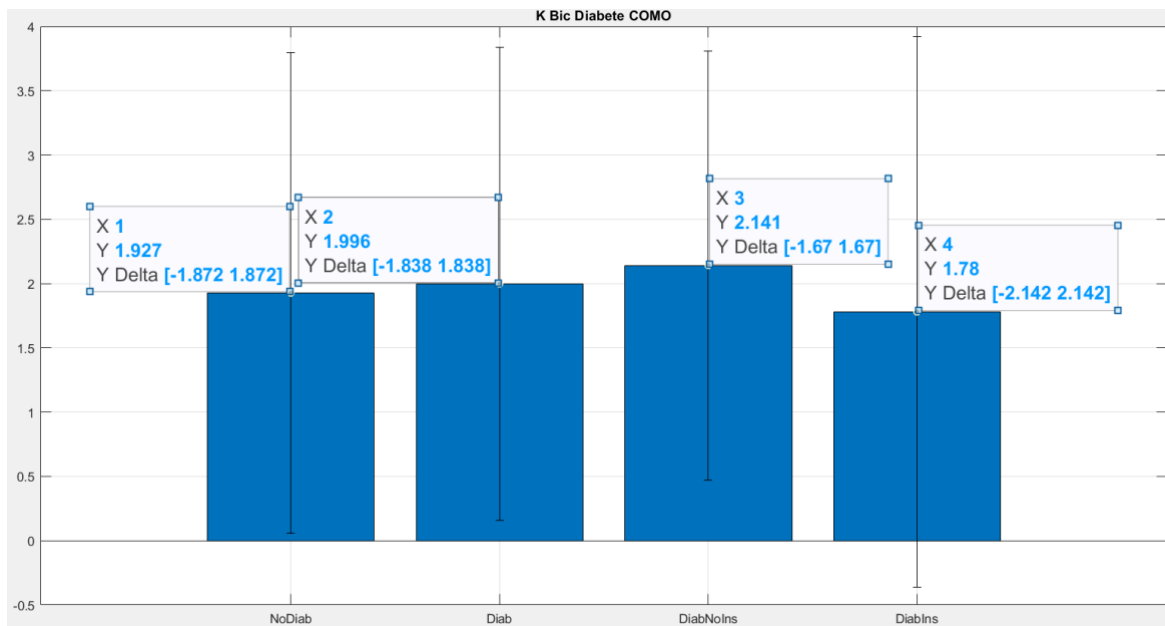


Figura 172 Valori di k_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

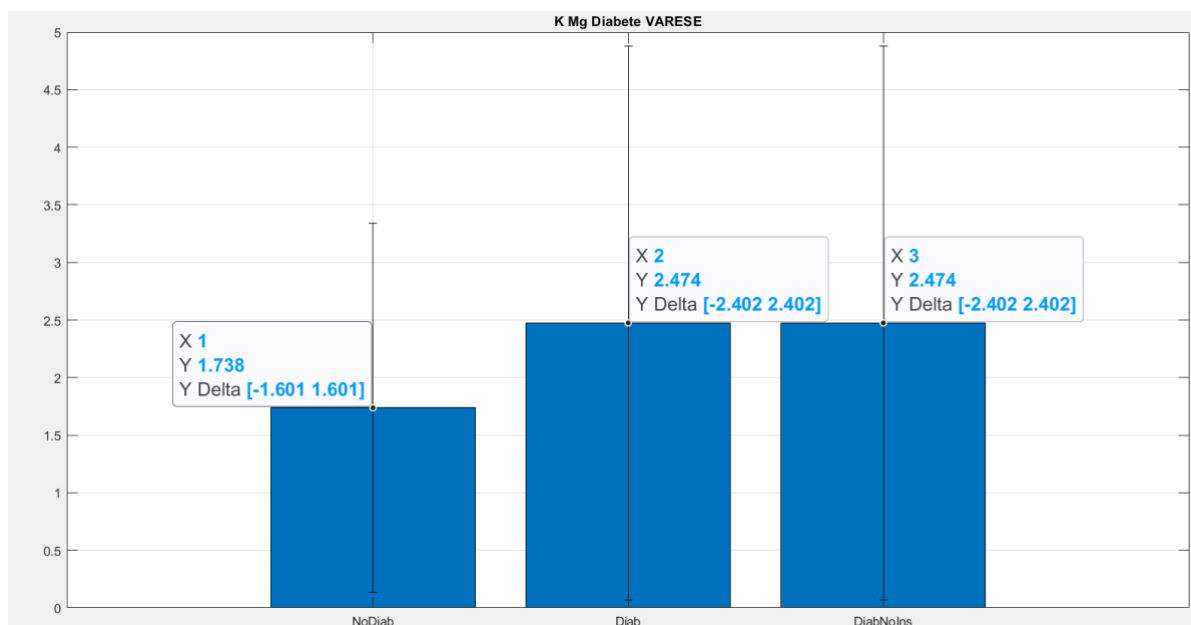


Figura 173 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

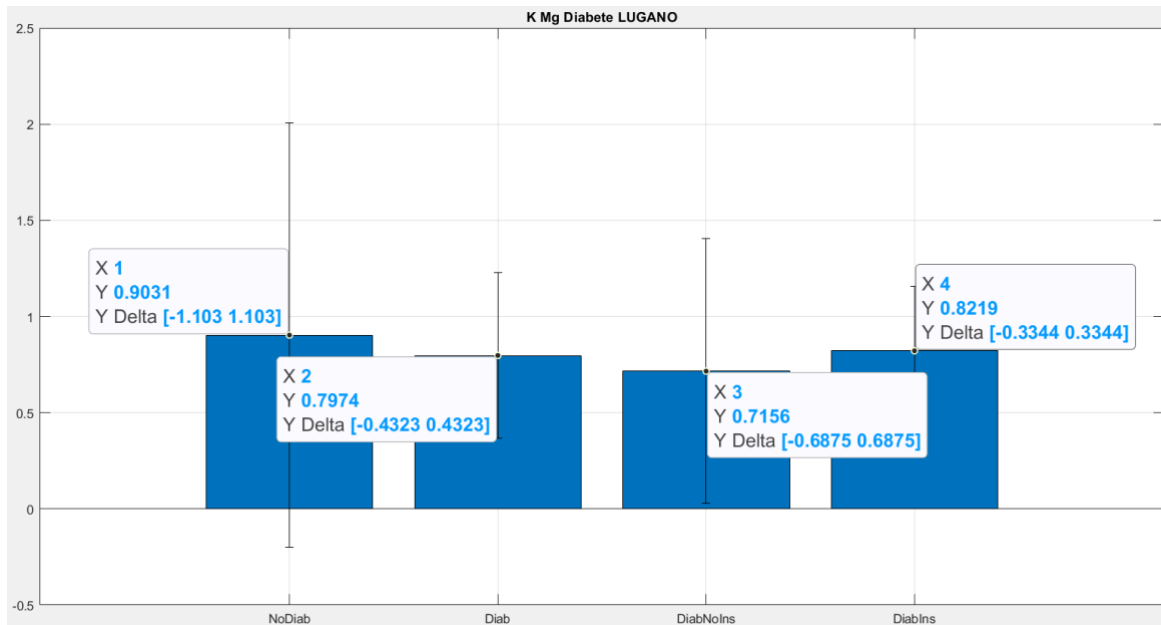


Figura 174 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

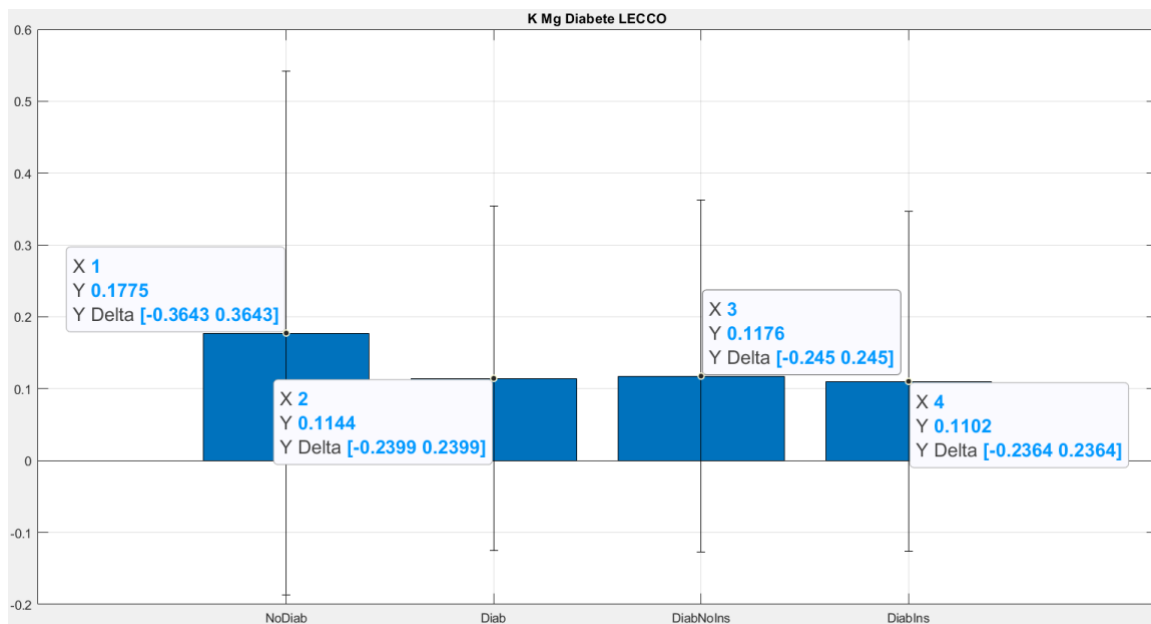


Figura 175 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

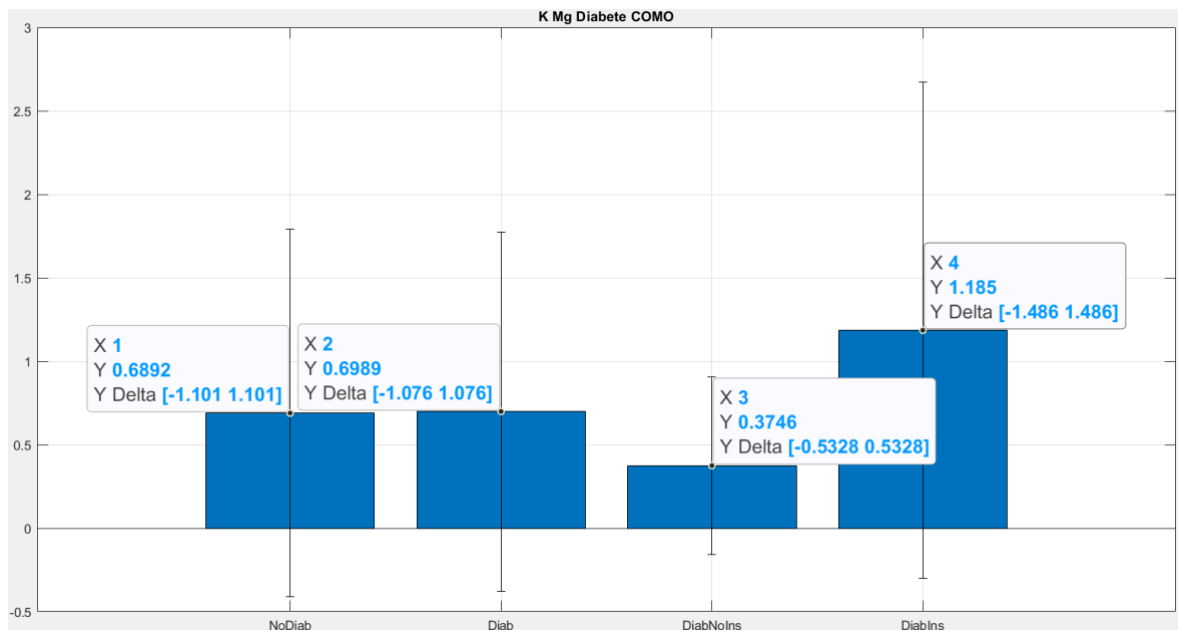


Figura 176 Valori di k_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

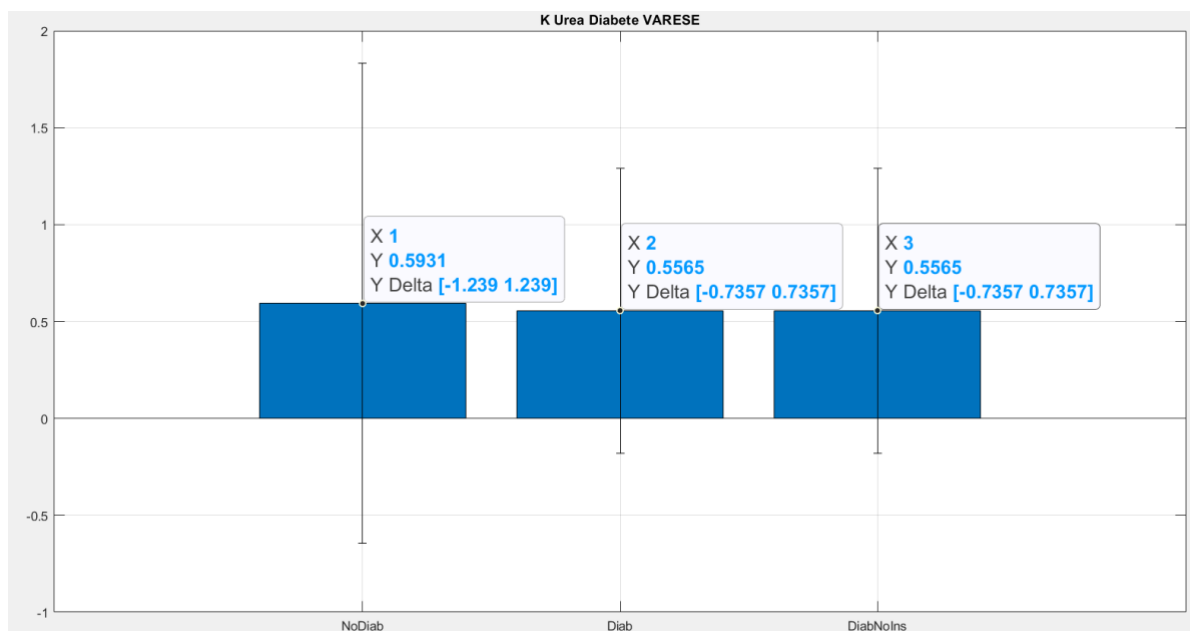


Figura 177 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

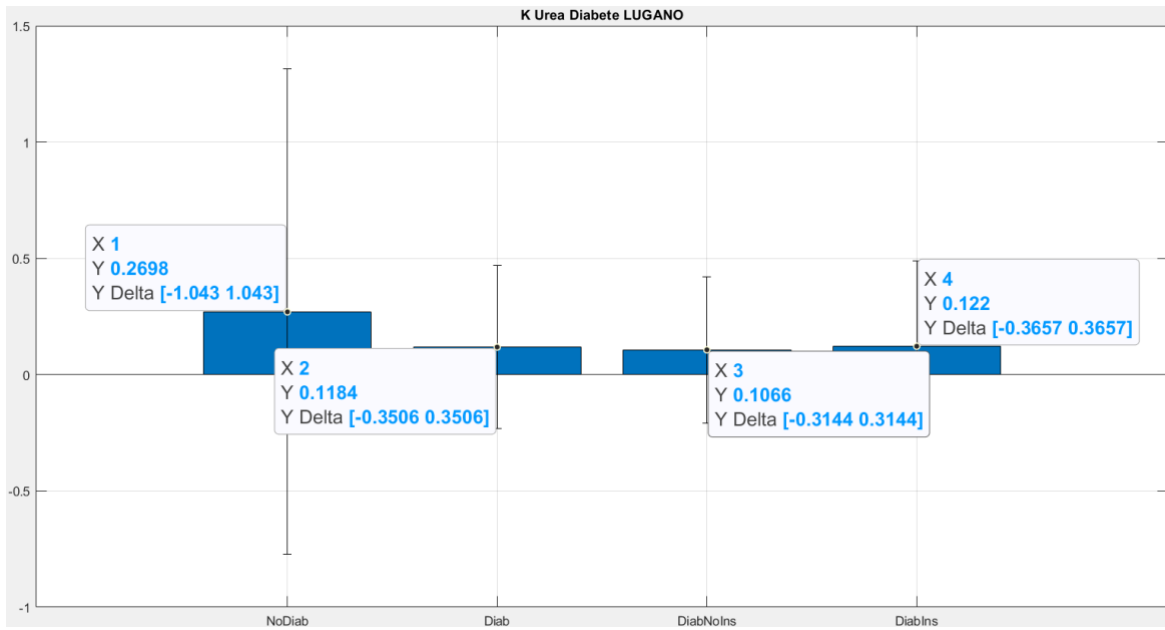


Figura 178 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

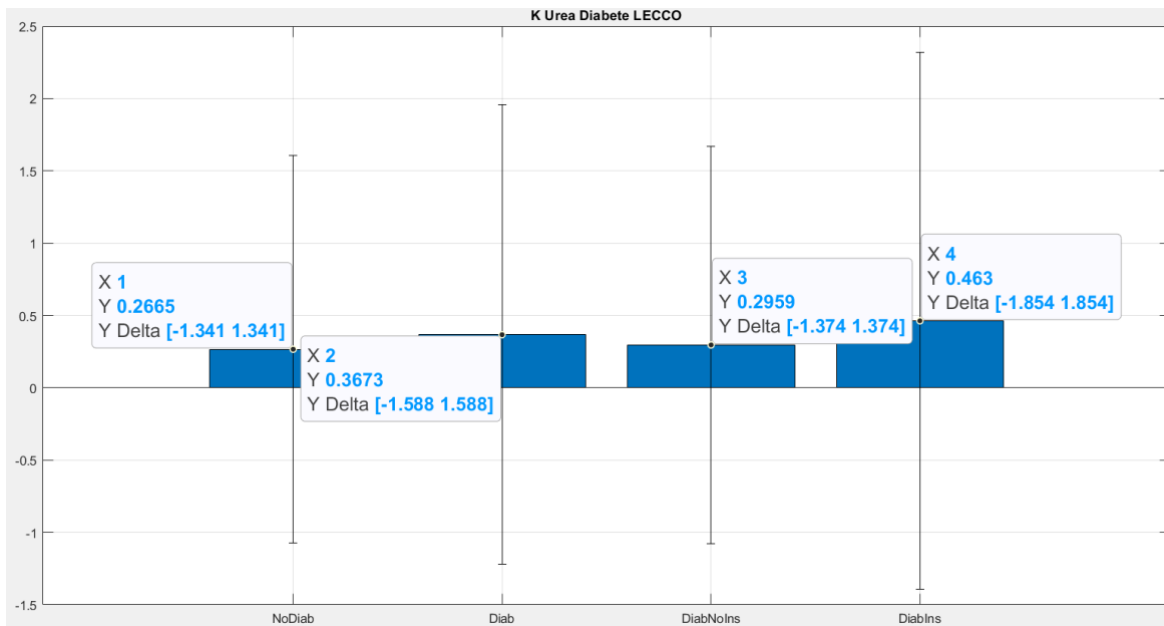


Figura 179 Valori di k_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

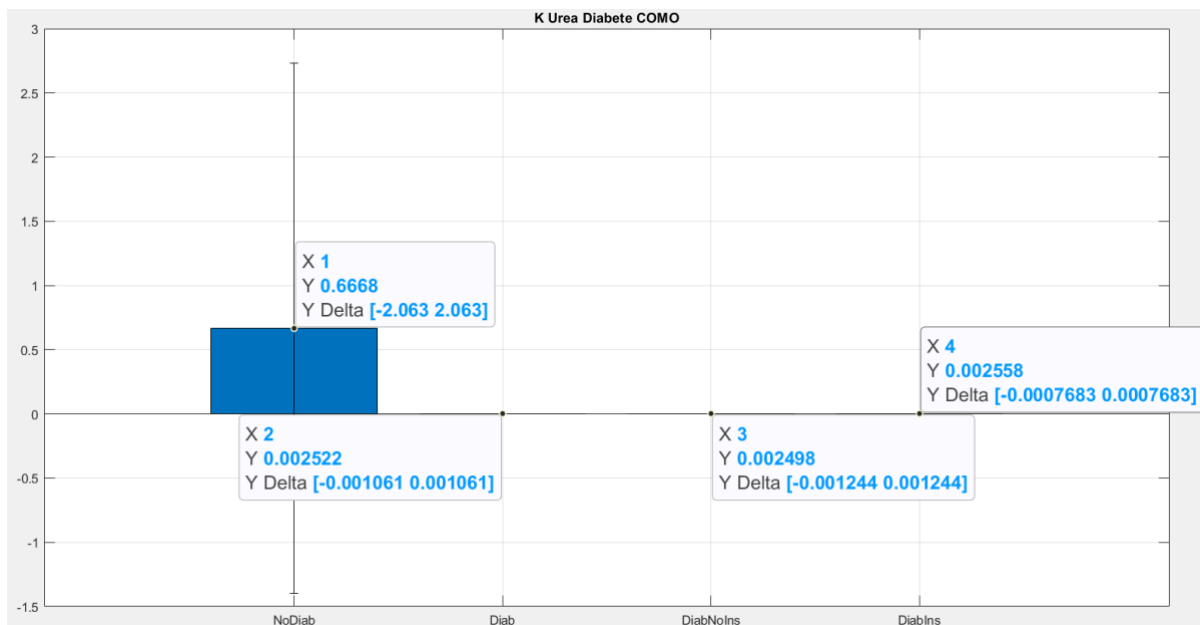


Figura 180 Valori di k_Urea per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

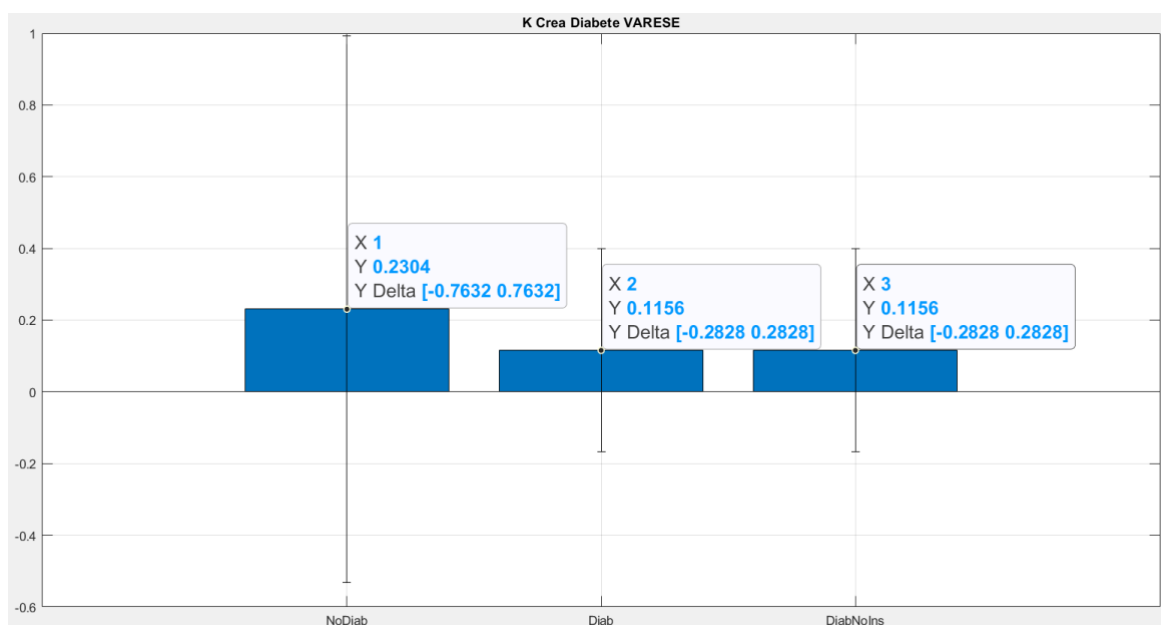


Figura 181 Valori di k_Crea per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

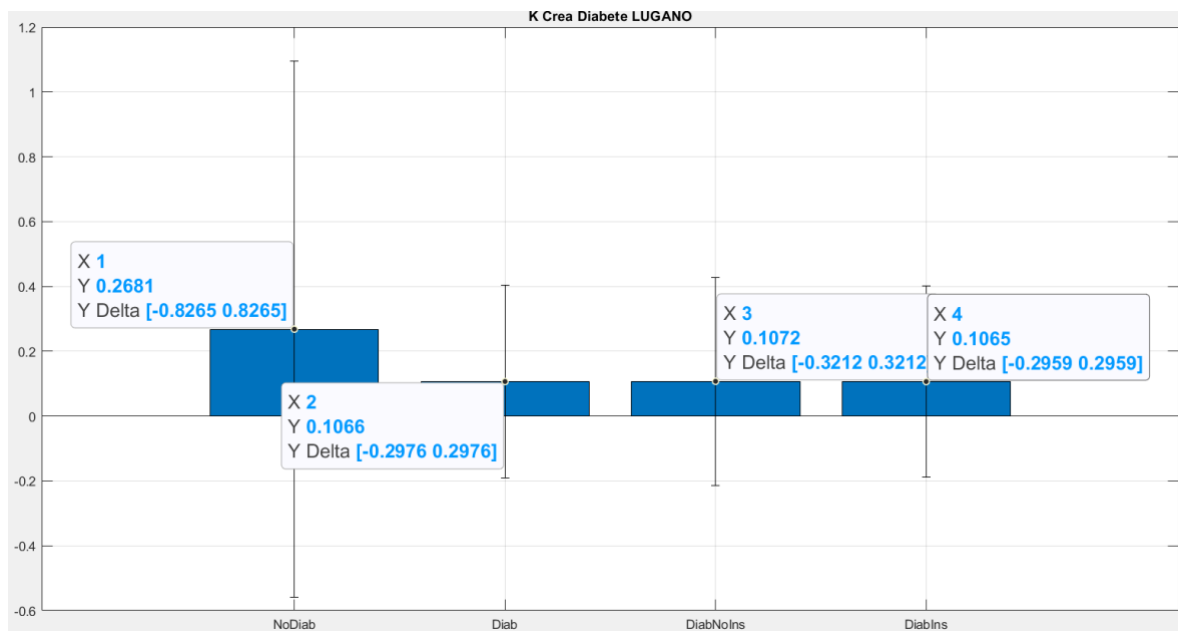


Figura 182 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

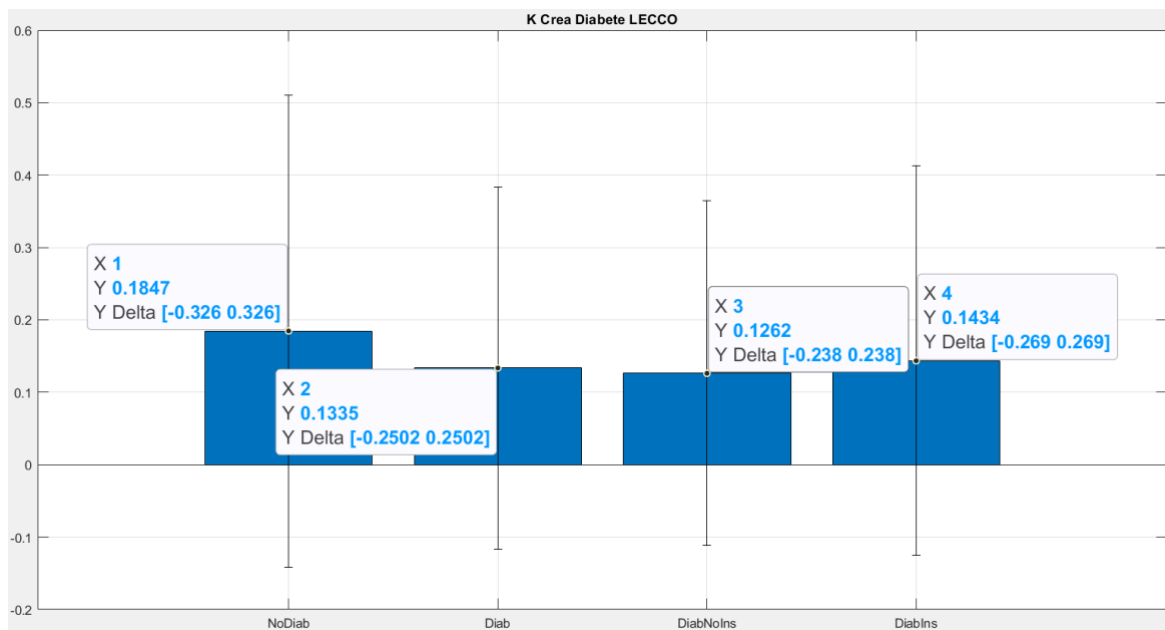


Figura 183 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

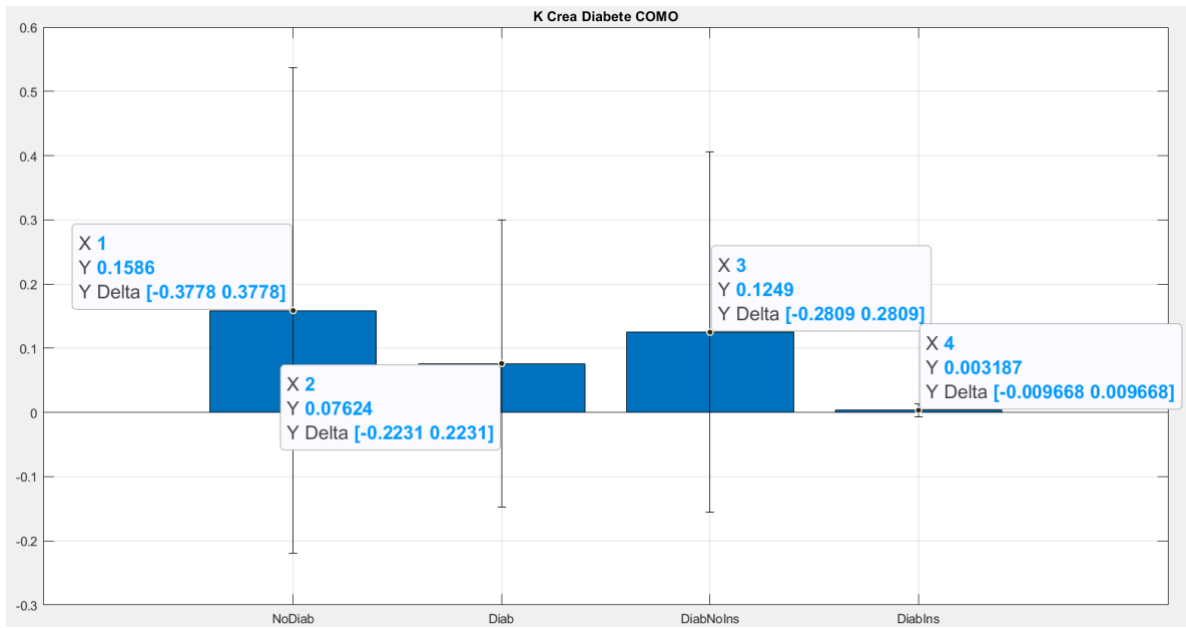


Figura 184 Valori di k_{Crea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

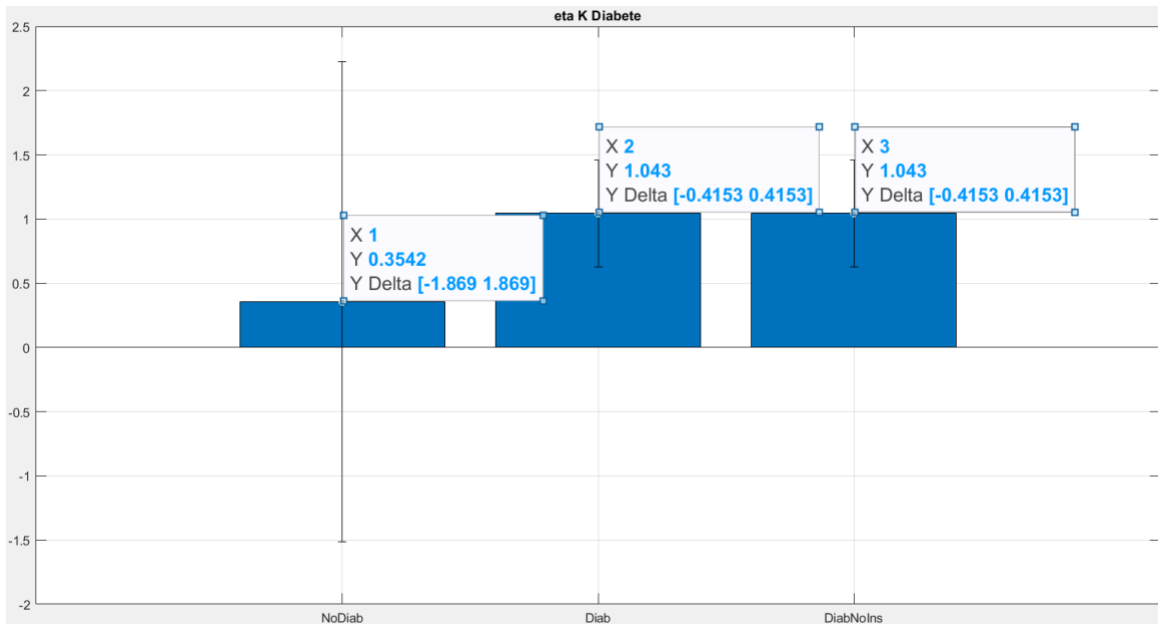


Figura 185 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

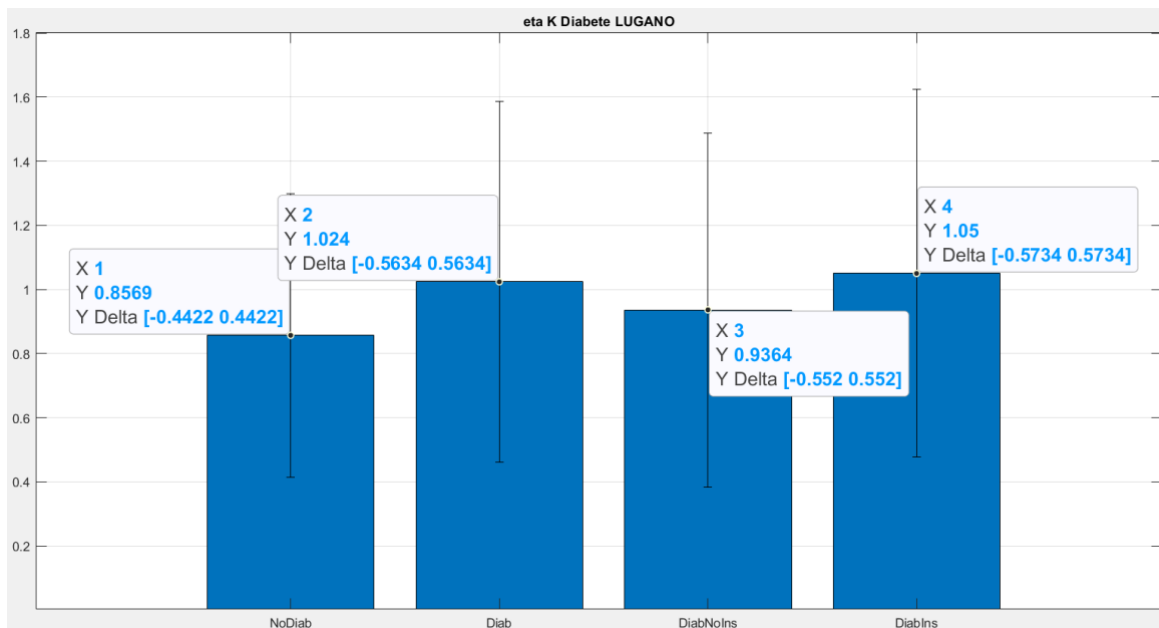


Figura 186 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

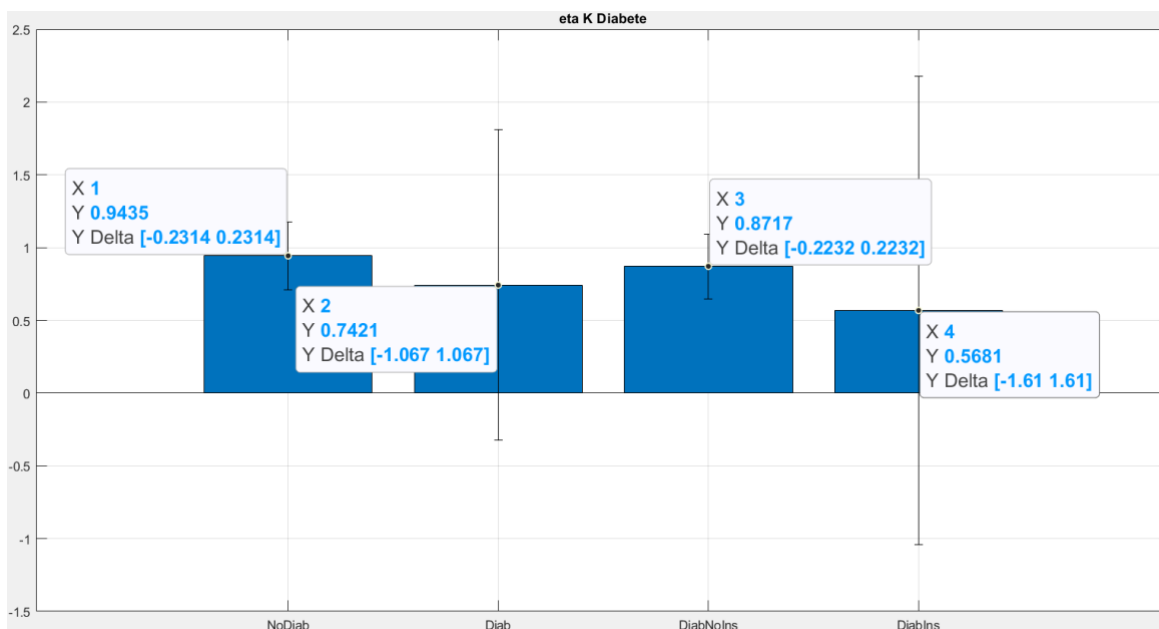


Figura 187 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

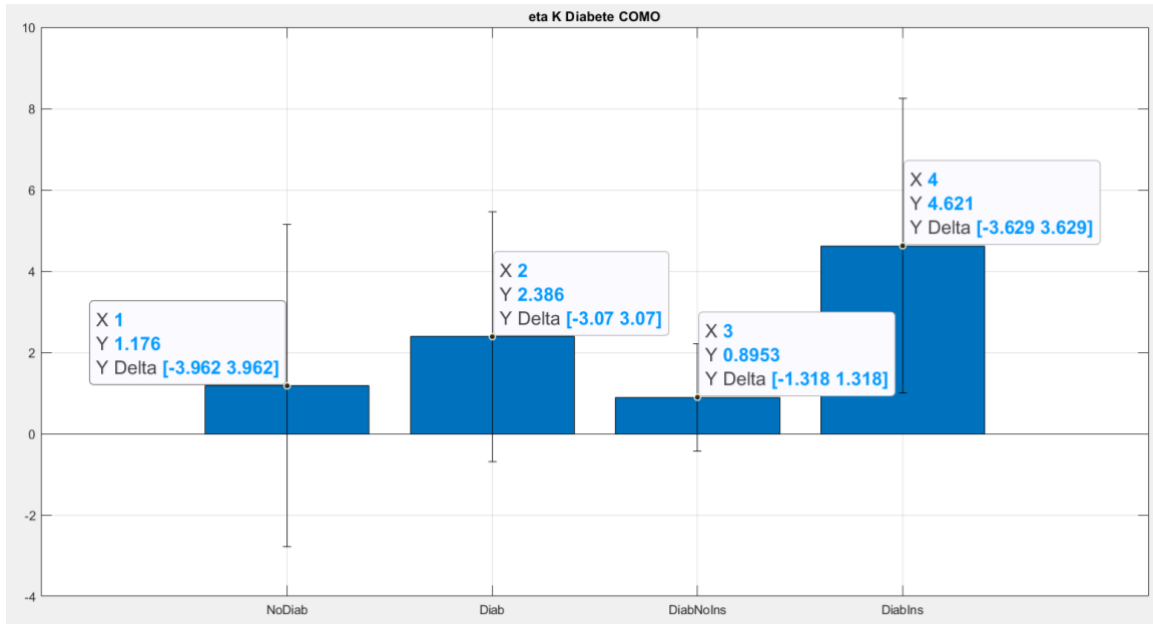


Figura 188 Valori di η_K per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

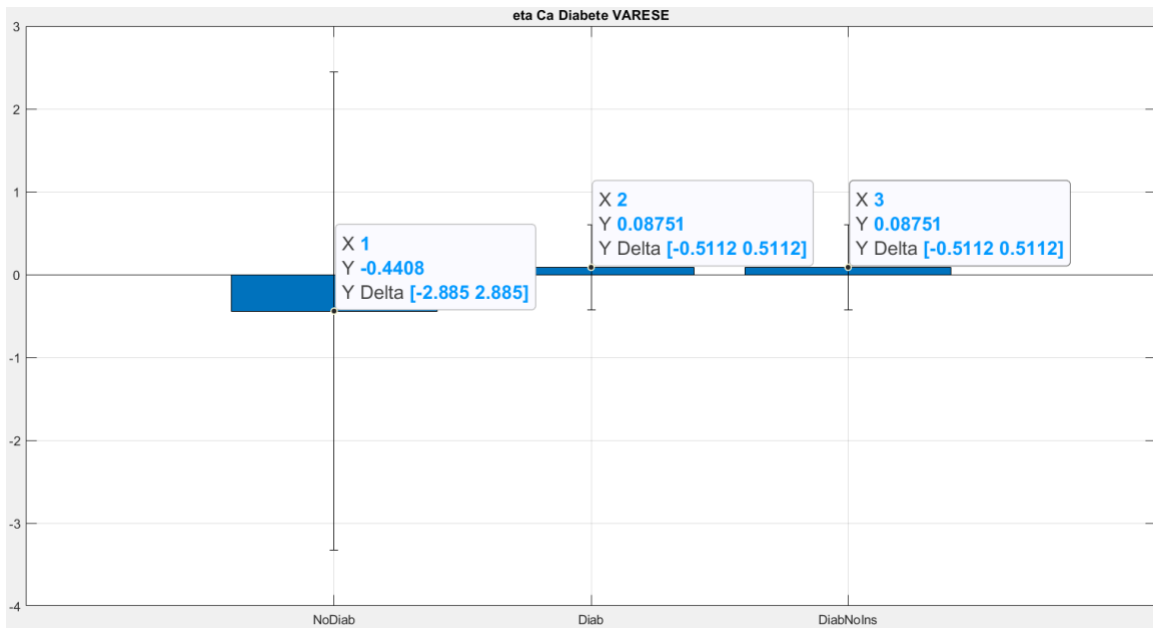


Figura 189 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

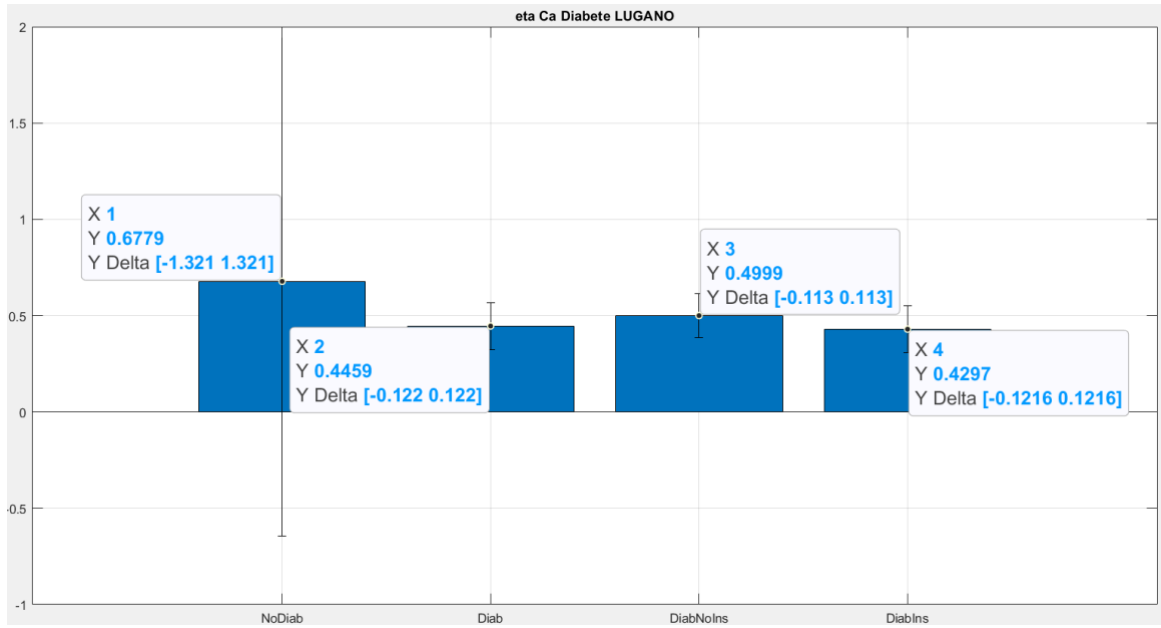


Figura 190 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

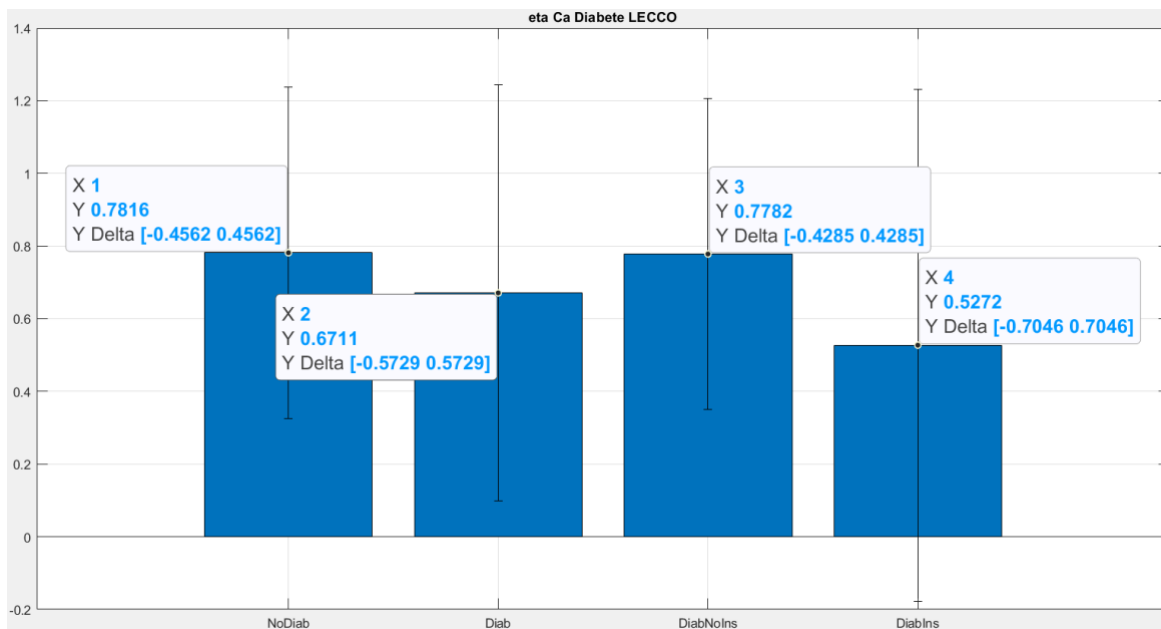


Figura 191 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

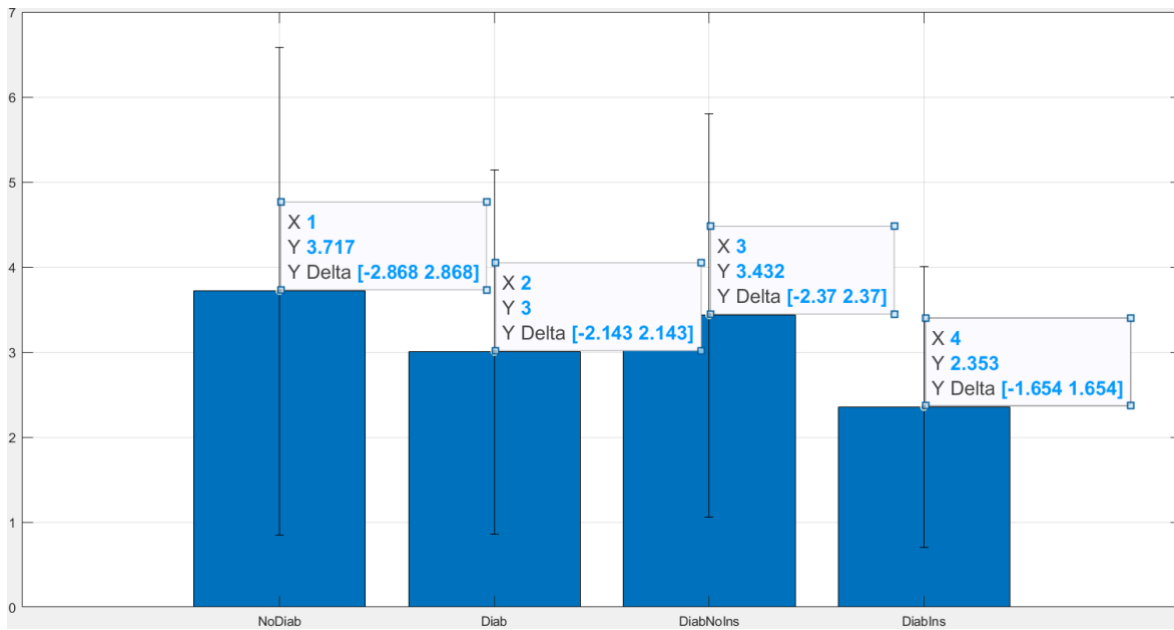


Figura 192 Valori di η_{Ca} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

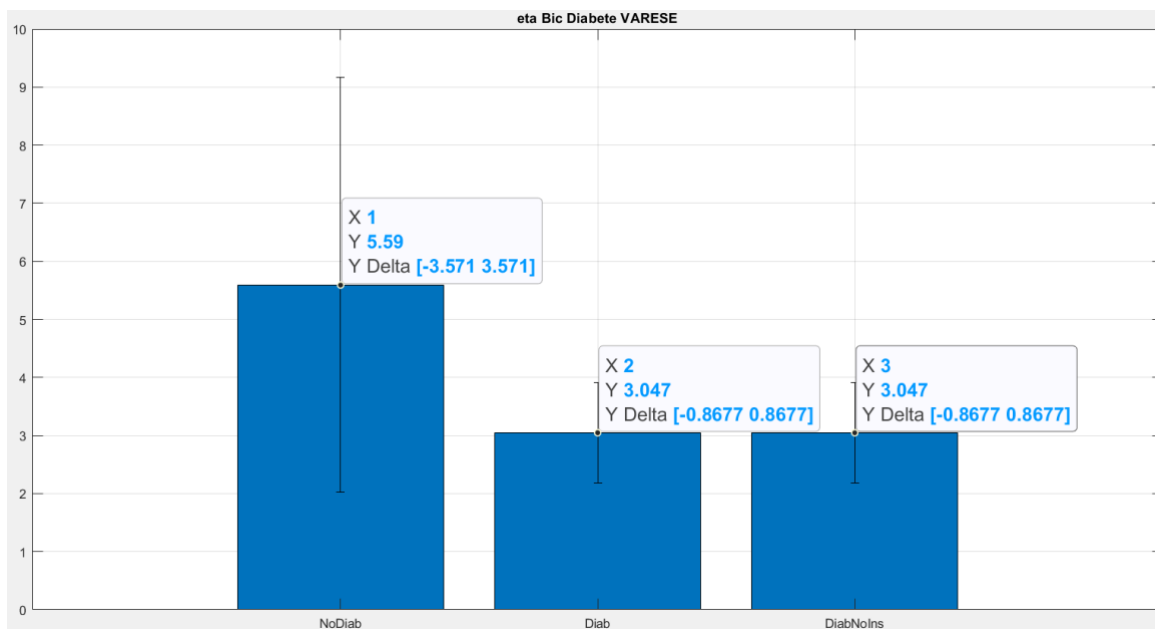


Figura 193 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

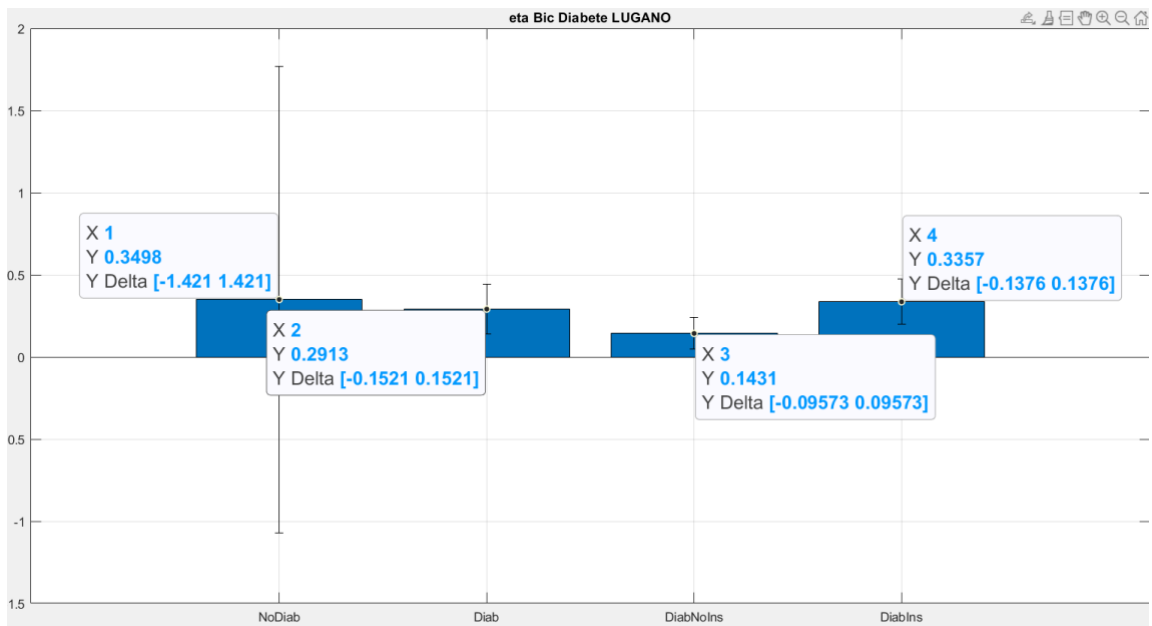


Figura 194 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

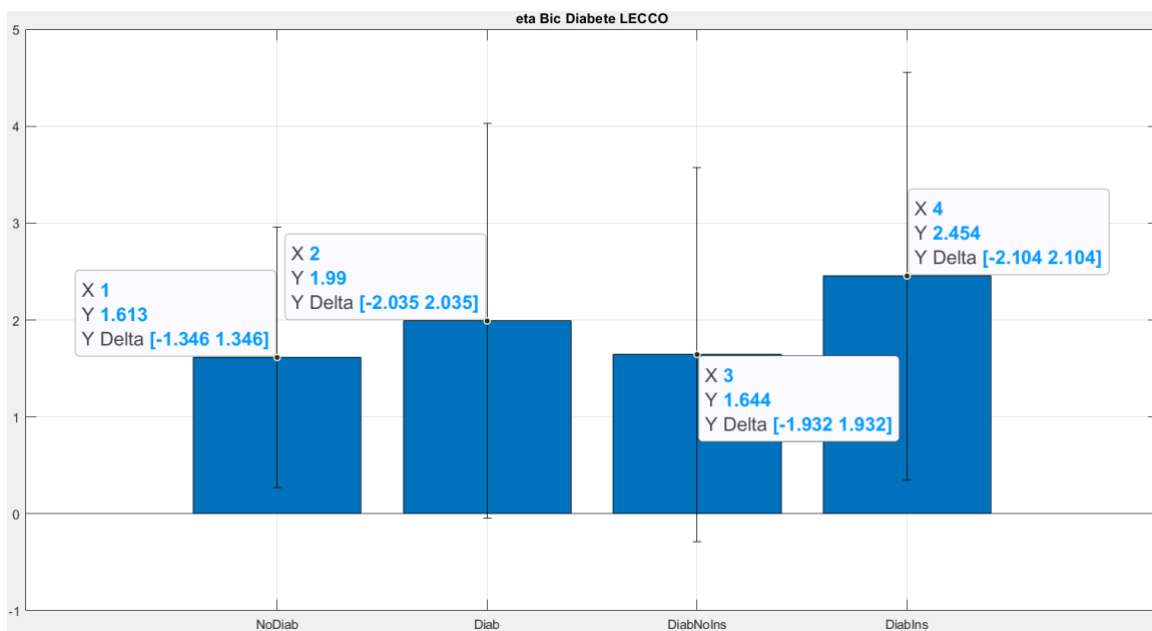


Figura 195 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

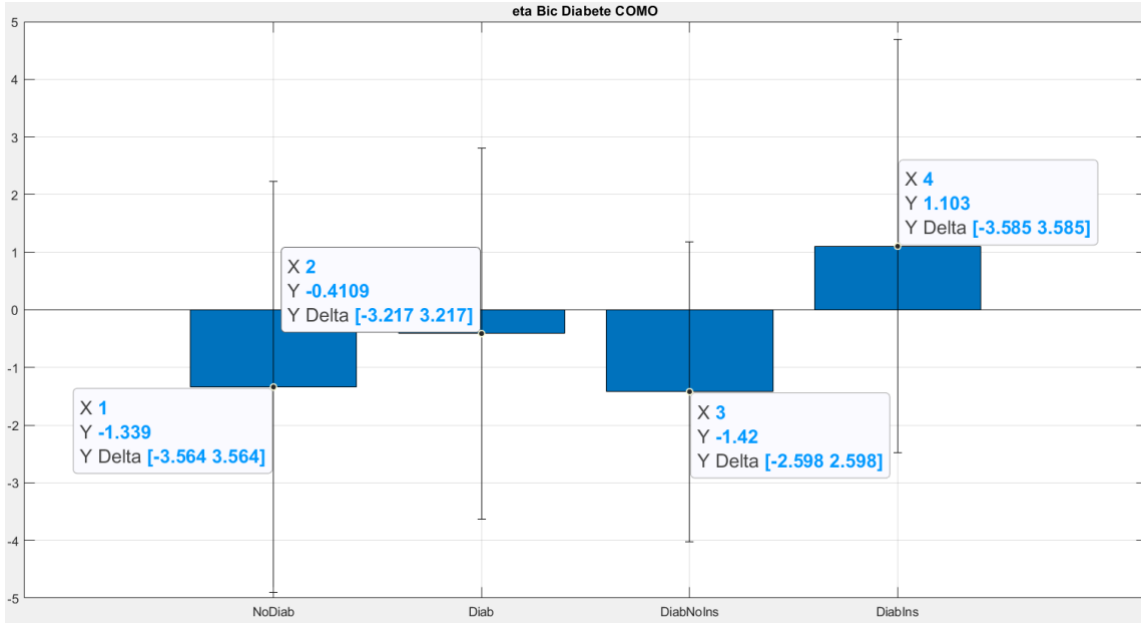


Figura 196 Valori di η_{Bic} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

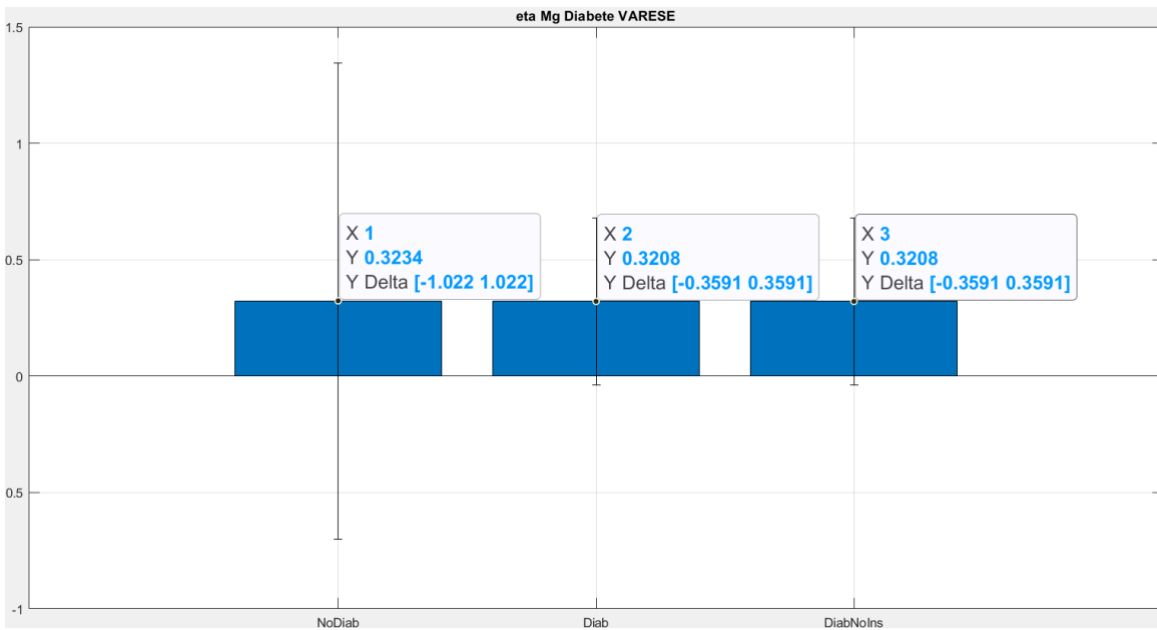


Figura 197 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

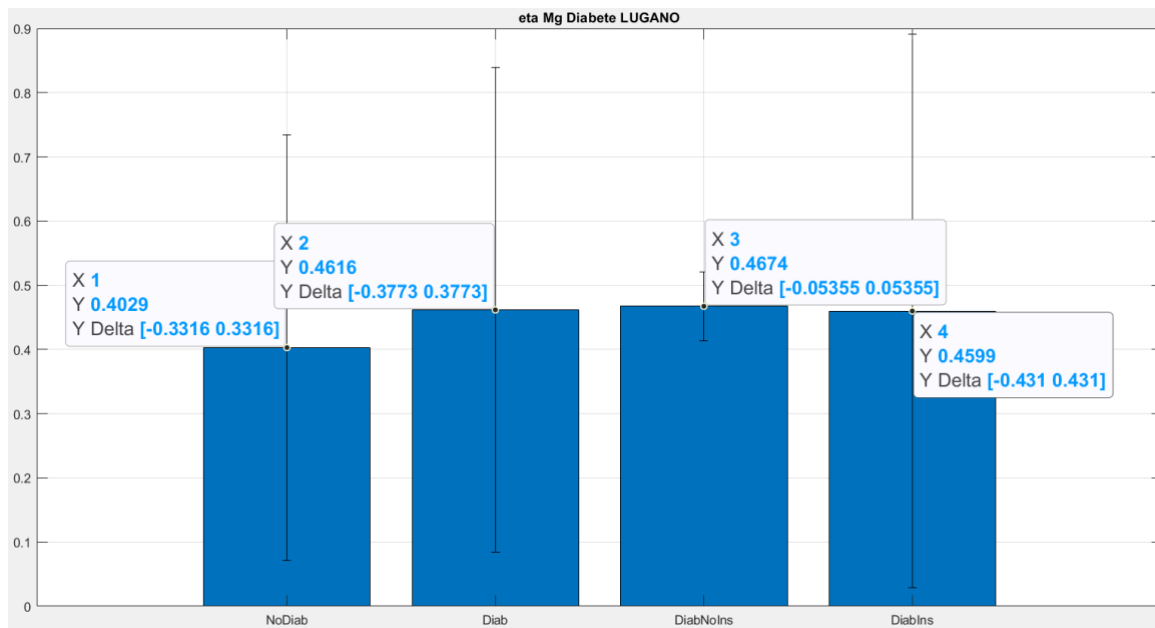


Figura 198 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

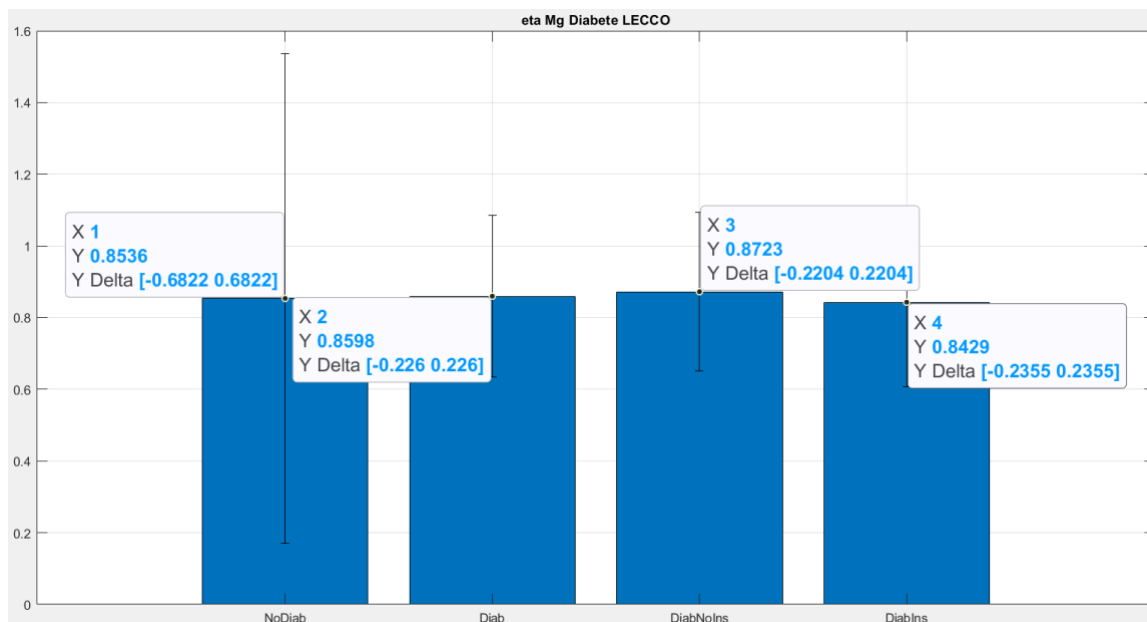


Figura 199 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

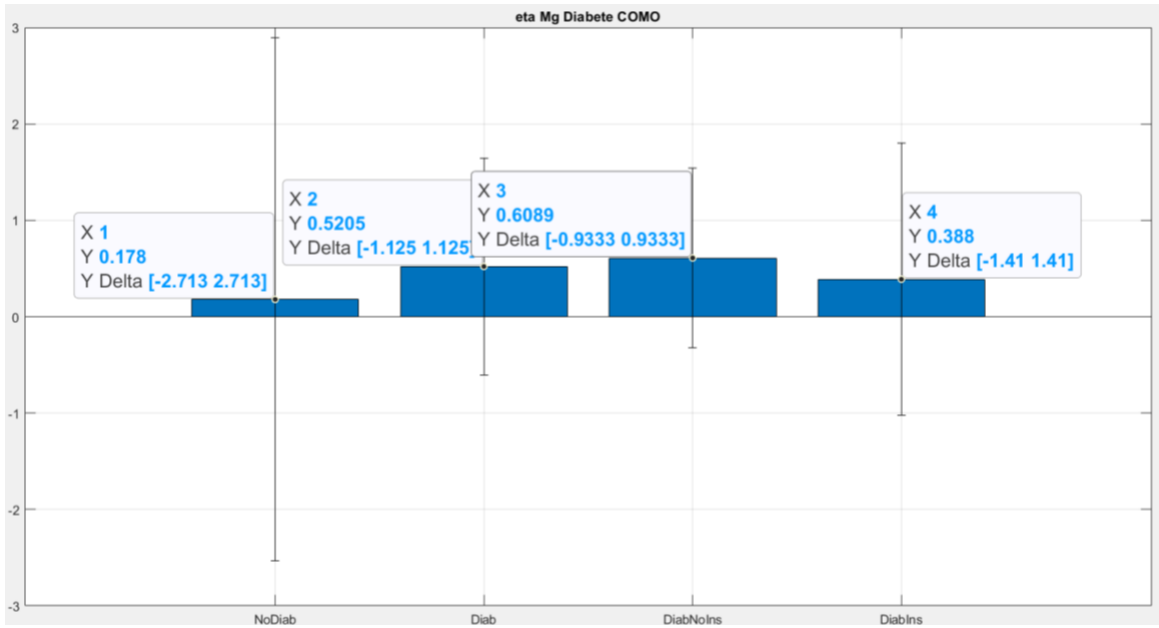


Figura 200 Valori di η_{Mg} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

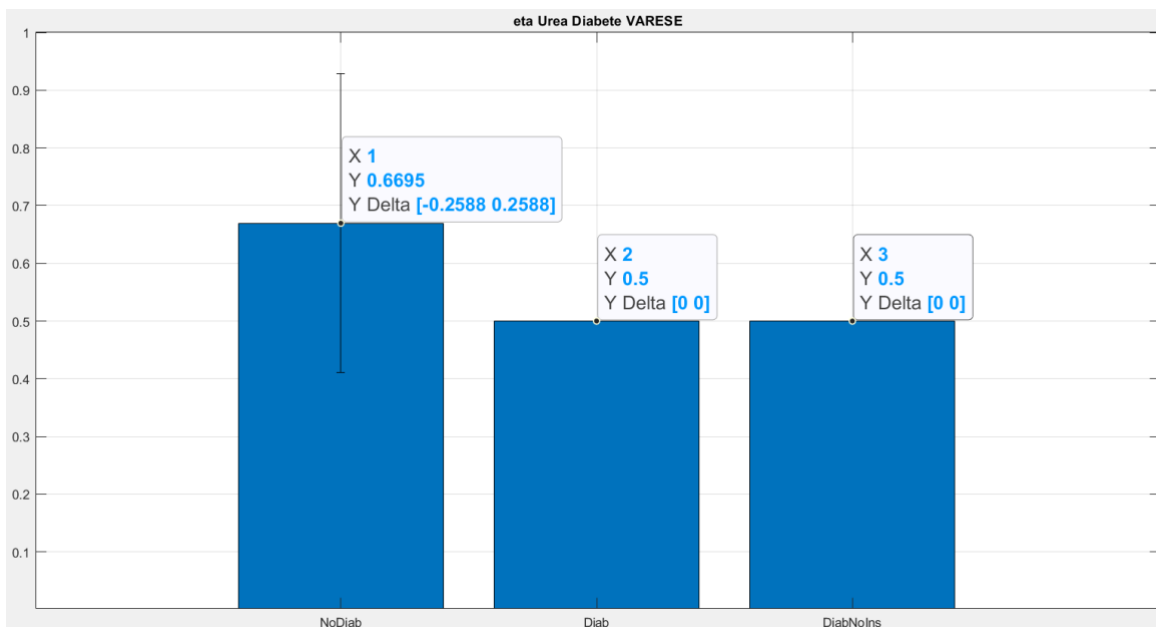


Figura 201 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Varese

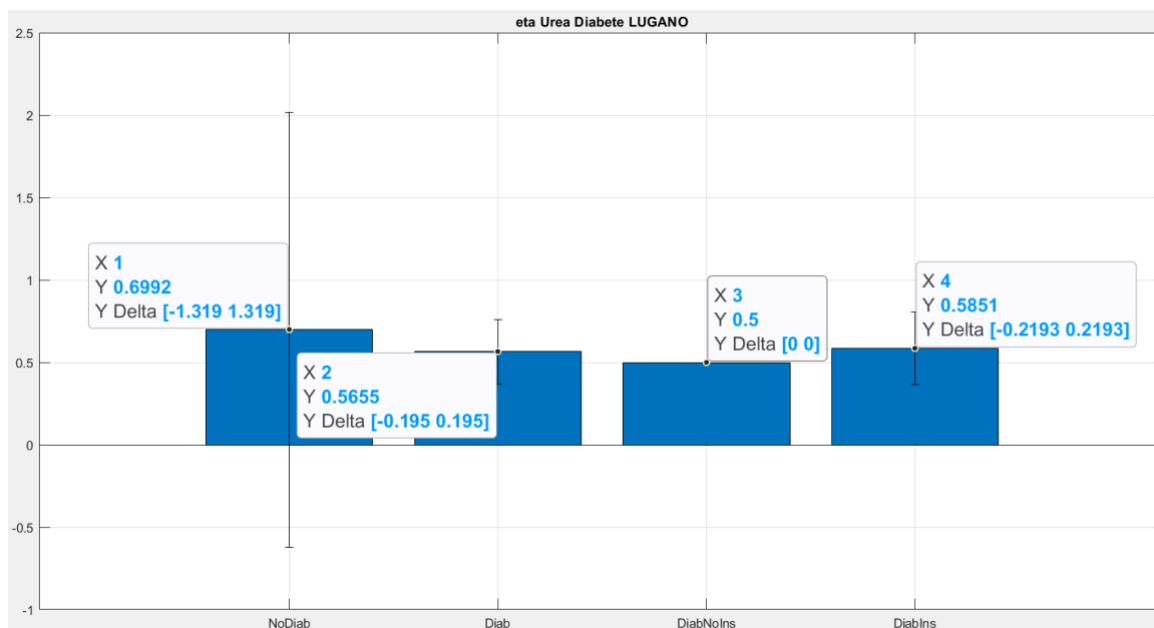


Figura 202 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lugano

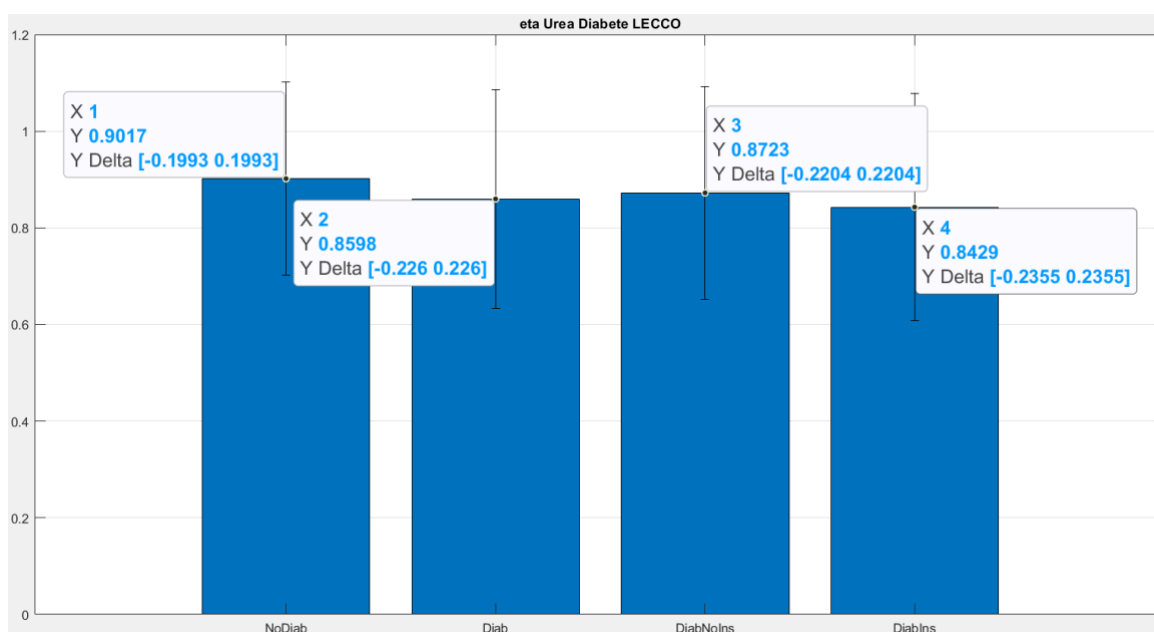


Figura 203 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Lecco

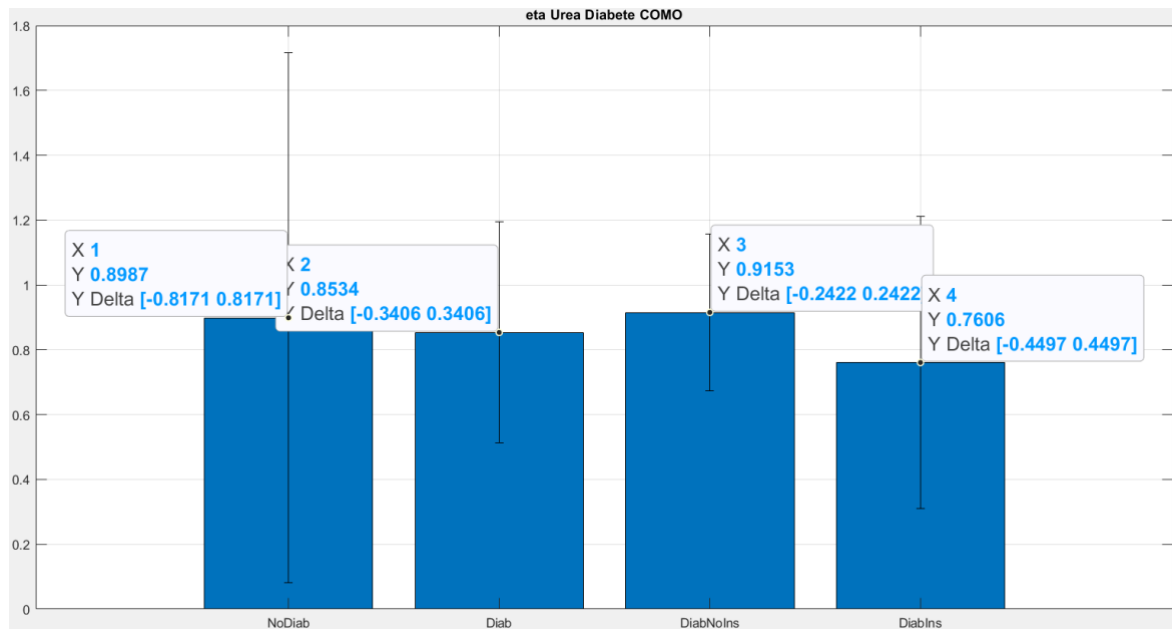


Figura 204 Valori di η_{Urea} per pazienti non diabetici, diabetici, diabetici di tipo 1, diabetici di tipo 2 analizzati nel centro ospedaliero di Como

Caratterizzazione Modello con Glucosio

Vengono successivamente riportati i confronti fra pazienti diabetici e non diabetici, insulino-dipendenti e insulino-indipendenti per gli scostamenti di ogni soluto ottenuti mediante la caratterizzazione del modello dopo l'inserimento del Glucosio.

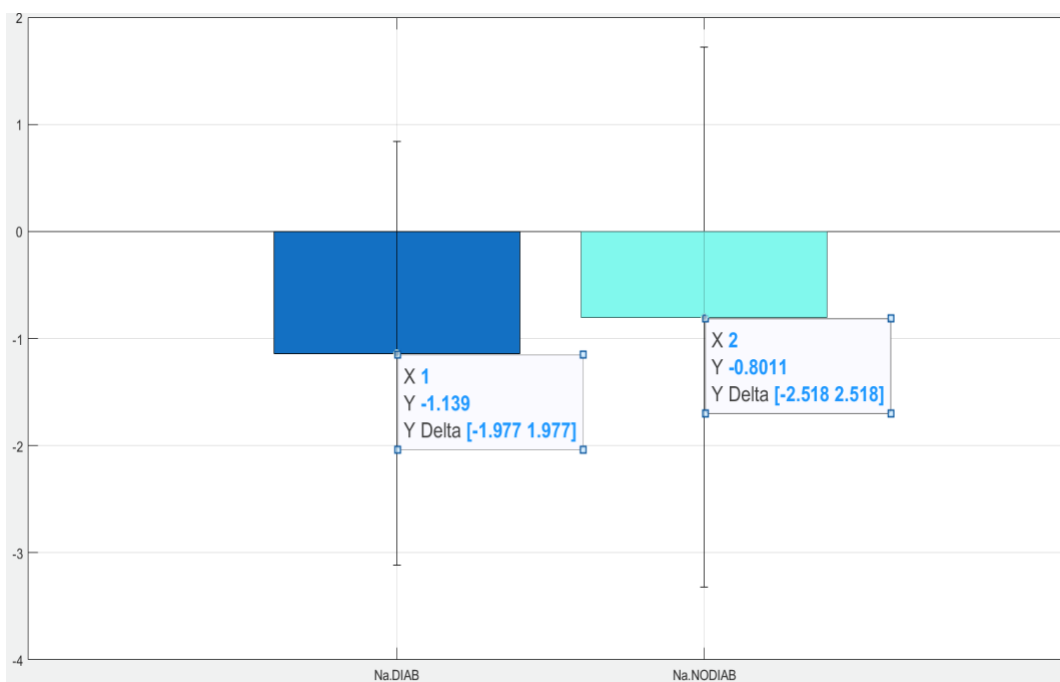


Figura 207 Mediana degli scostamenti per lo ione Sodio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

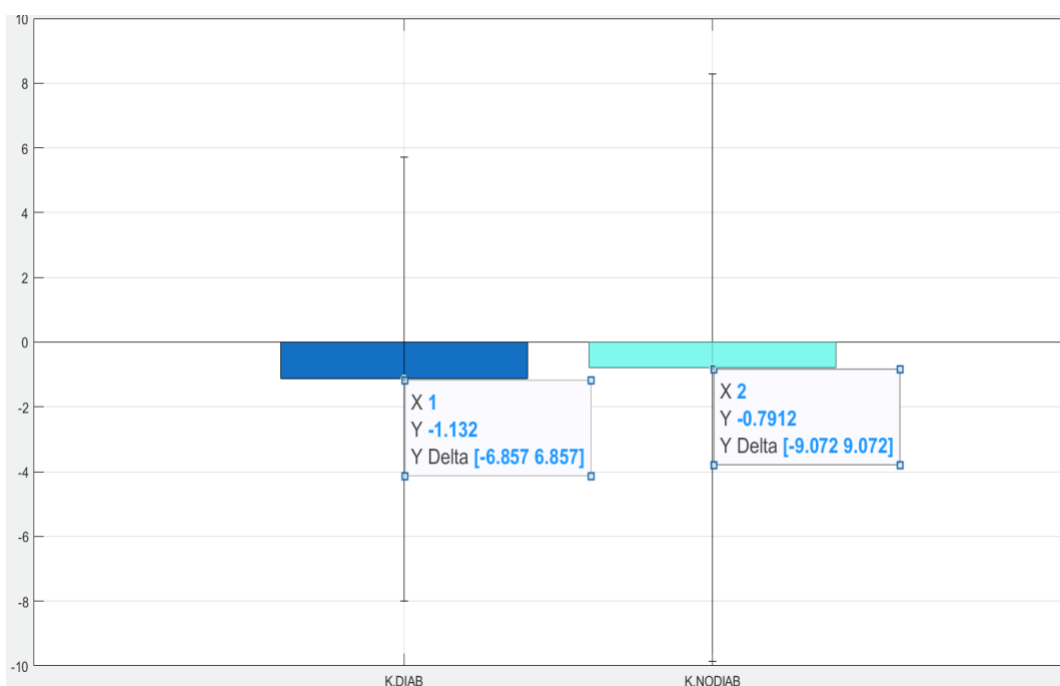


Figura 206 Mediana degli scostamenti per lo ione Potassio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

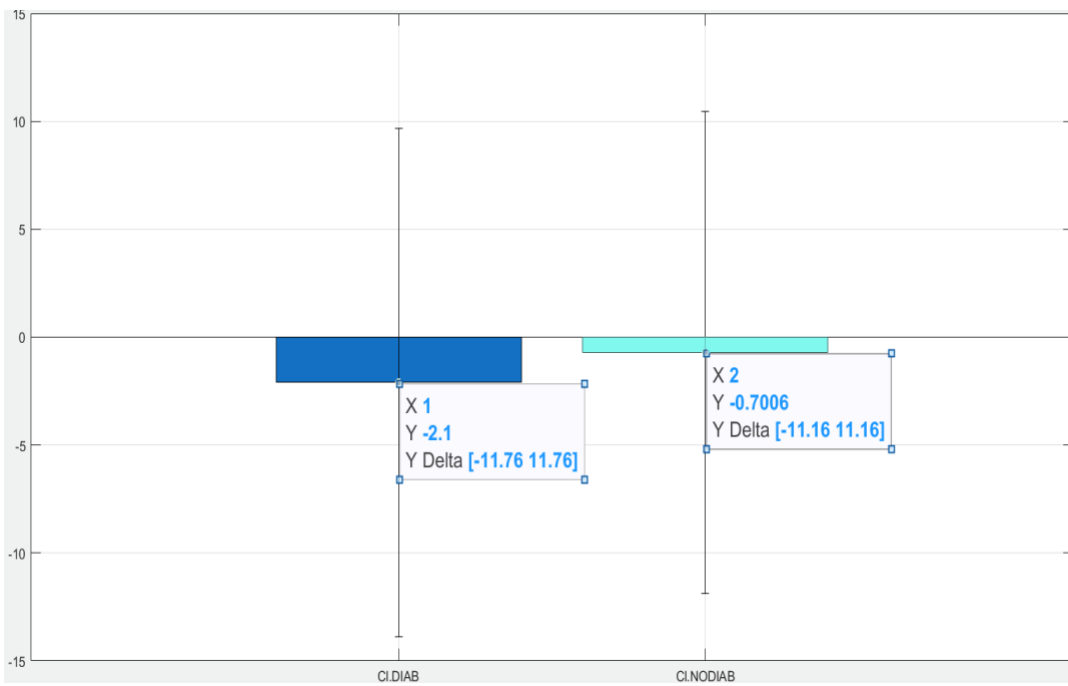


Figura 207 Mediana degli scostamenti per lo ione Cloro sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

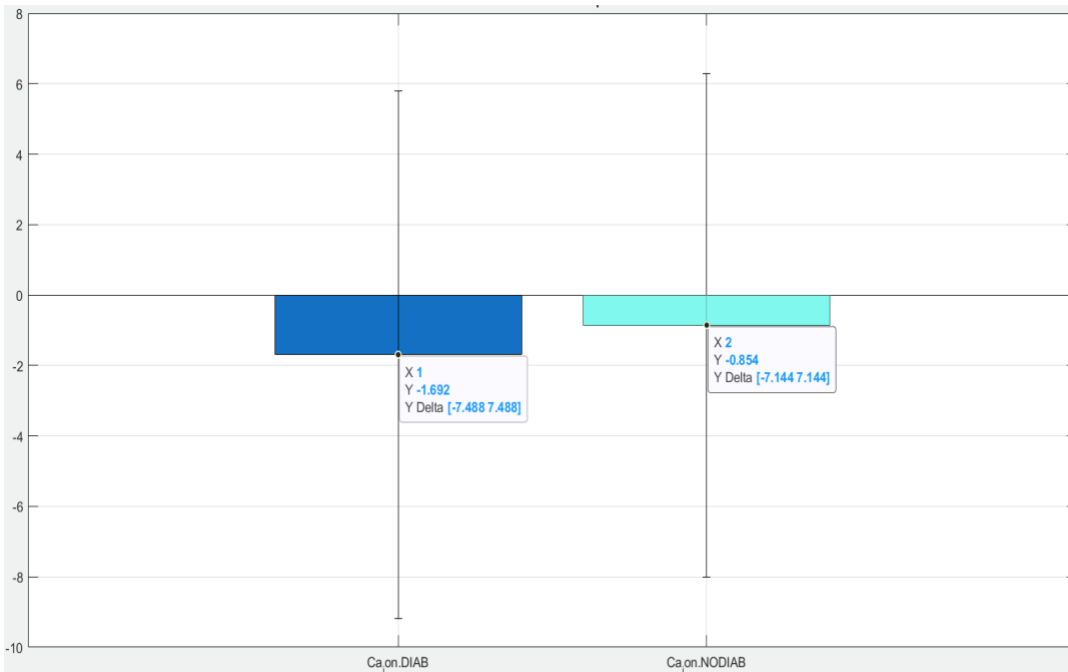


Figura 208 Mediana degli scostamenti per lo ione Calcio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

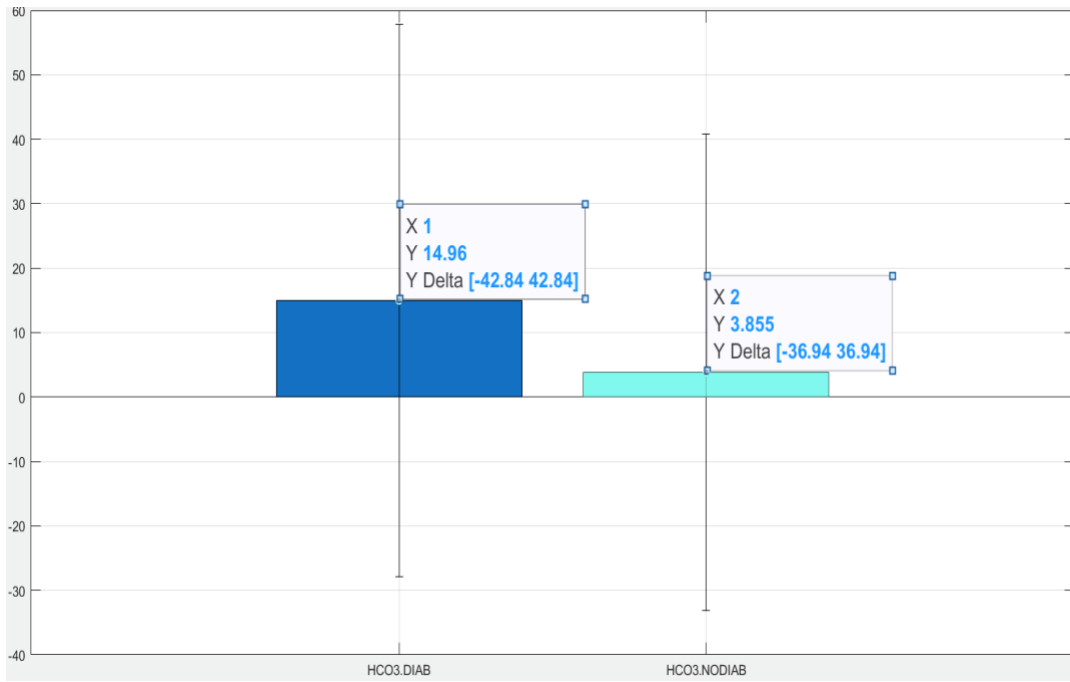


Figura 209 Mediana degli scostamenti per lo ione Bicarbonato sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

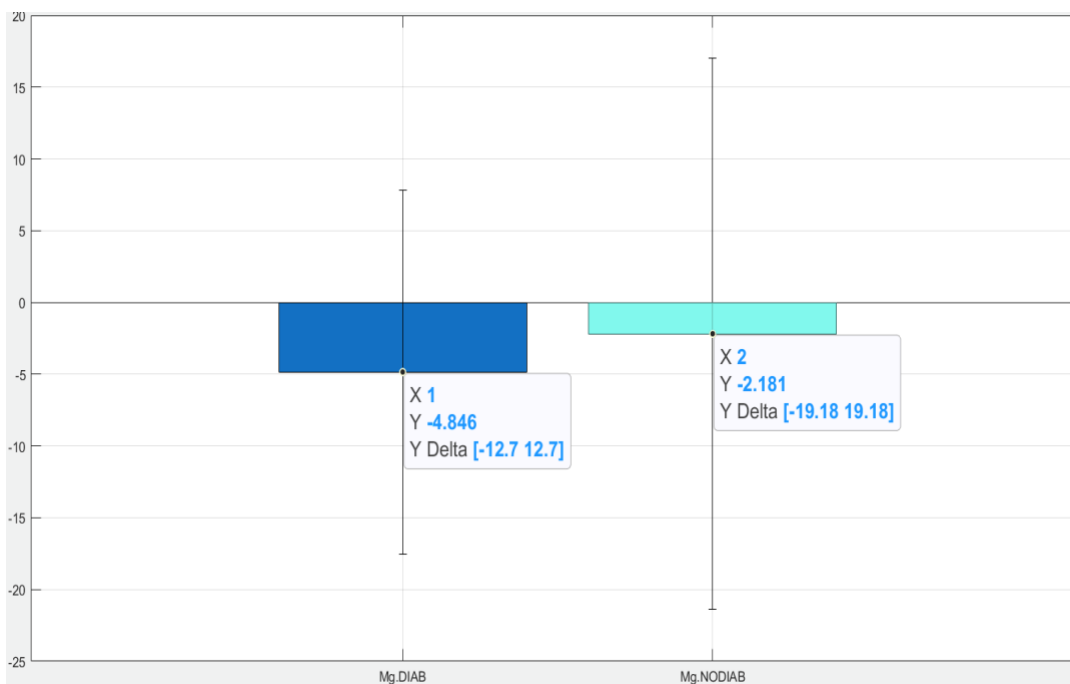


Figura 210 Mediana degli scostamenti per lo ione Magnesio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

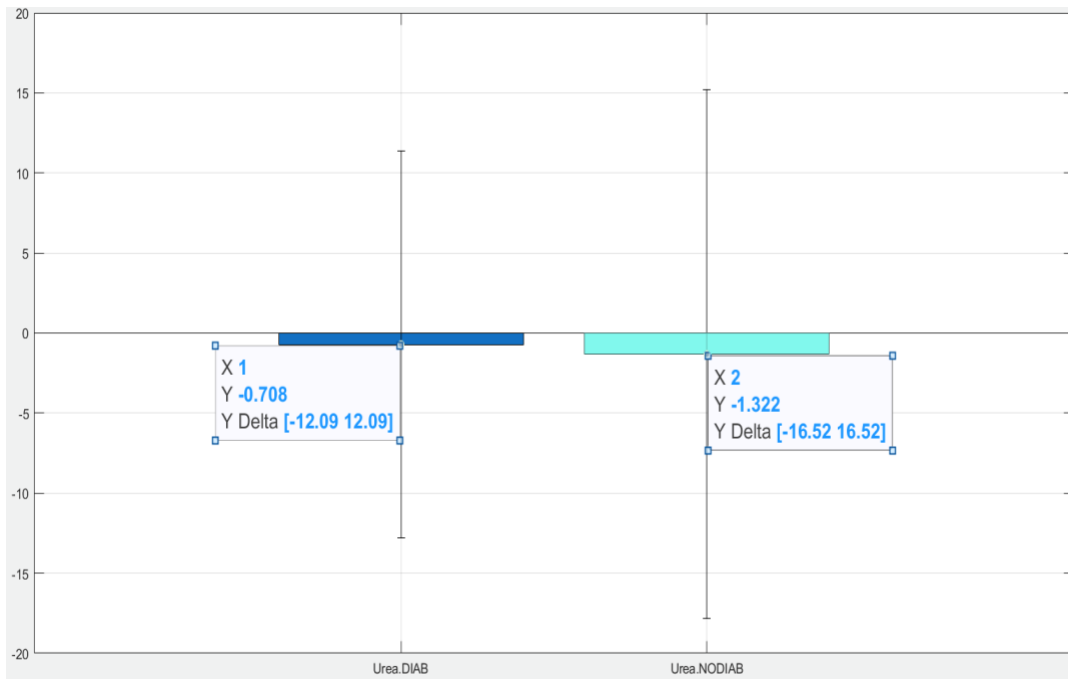


Figura 211 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Urea sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

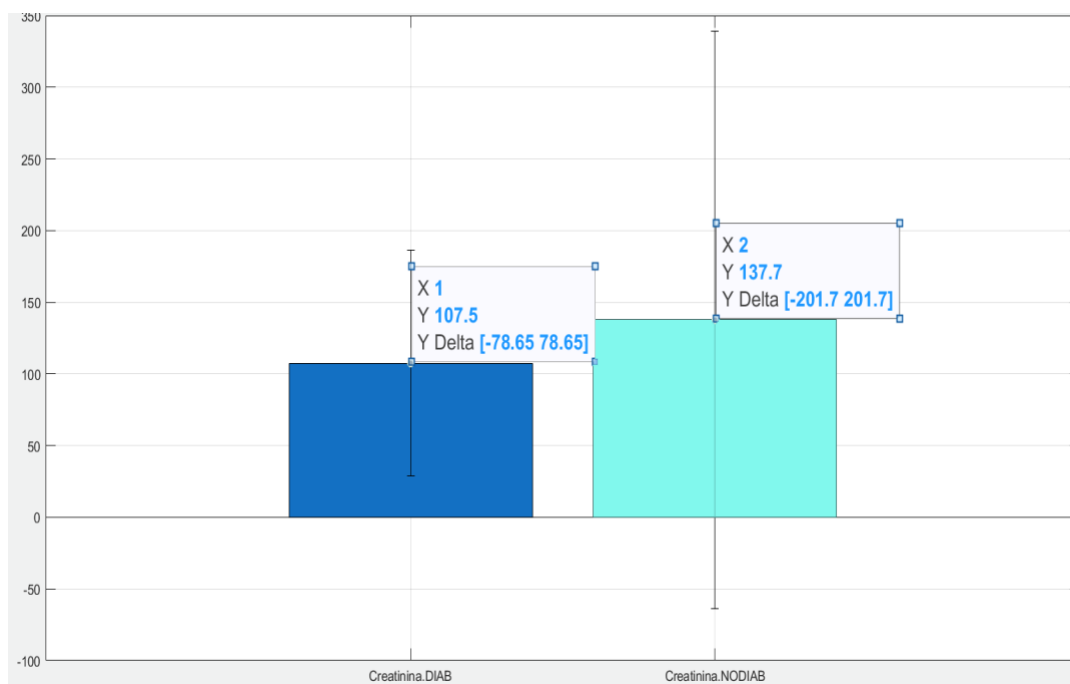


Figura 212 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Creatinina sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

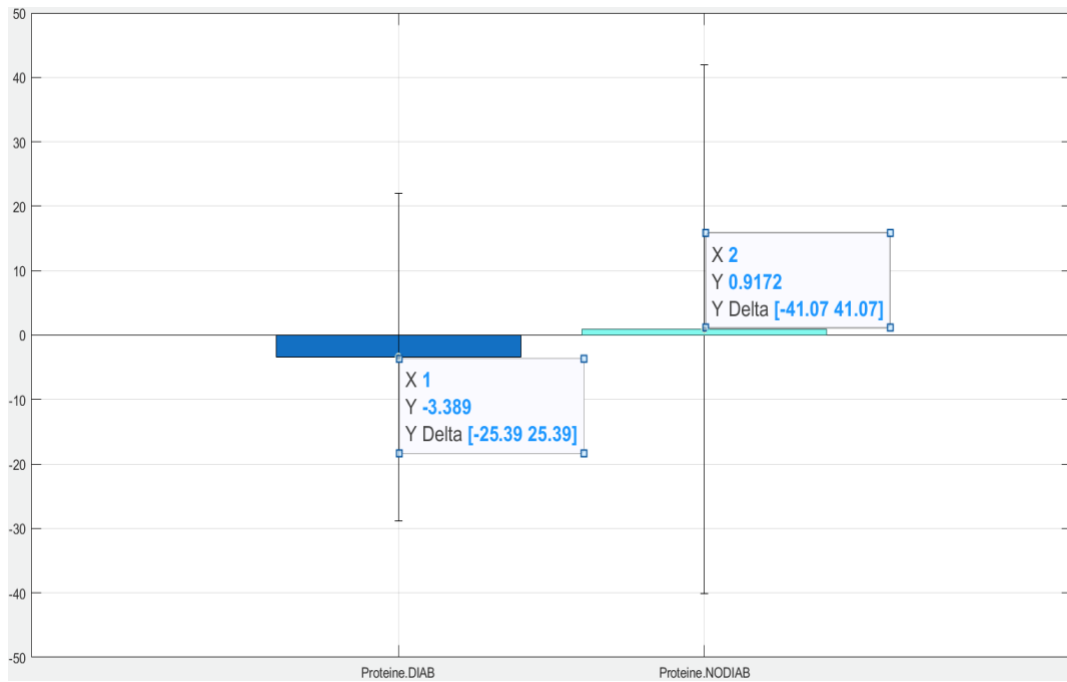


Figura 213 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Proteine sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

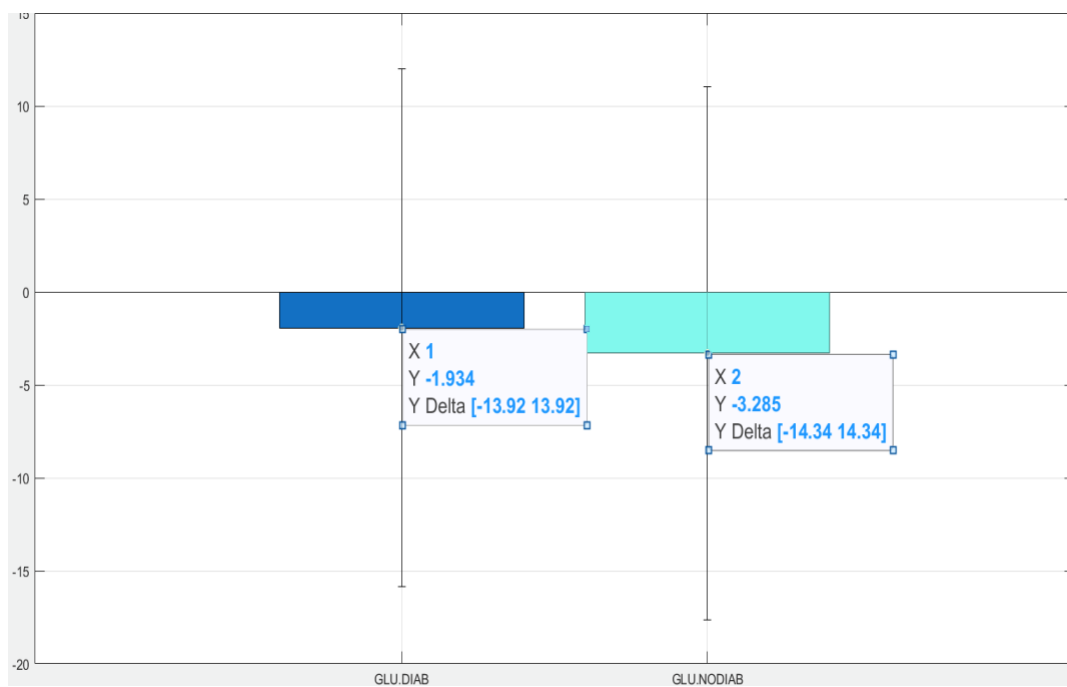


Figura 214 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Glucosio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici e non diabetici nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

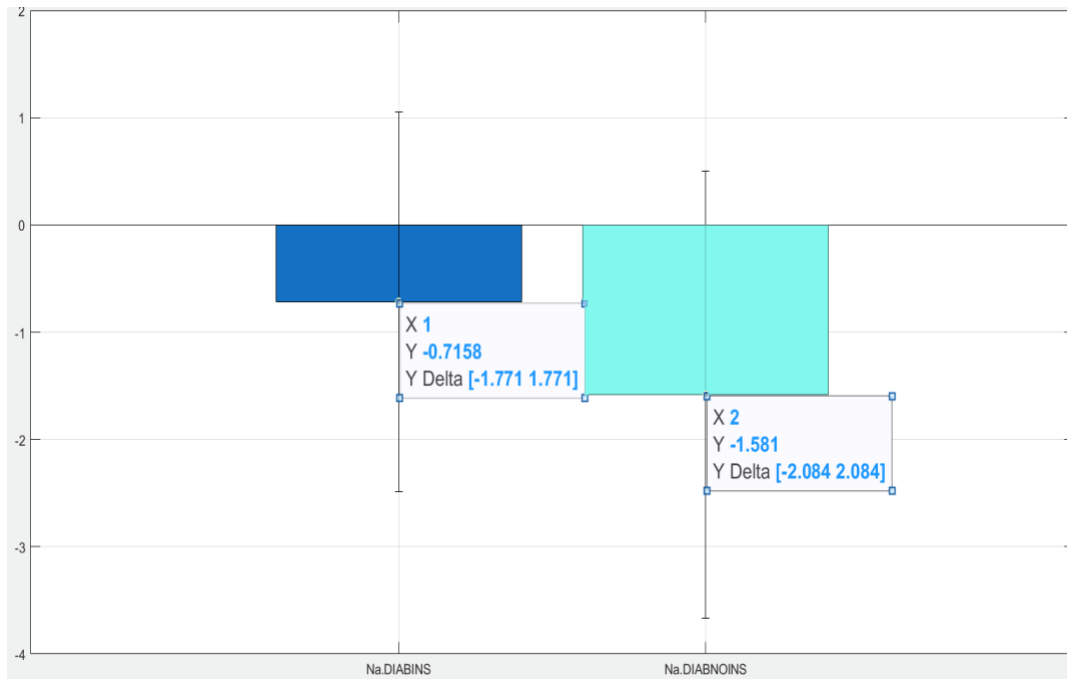


Figura 215 Mediana degli scostamenti per lo ione Sodio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

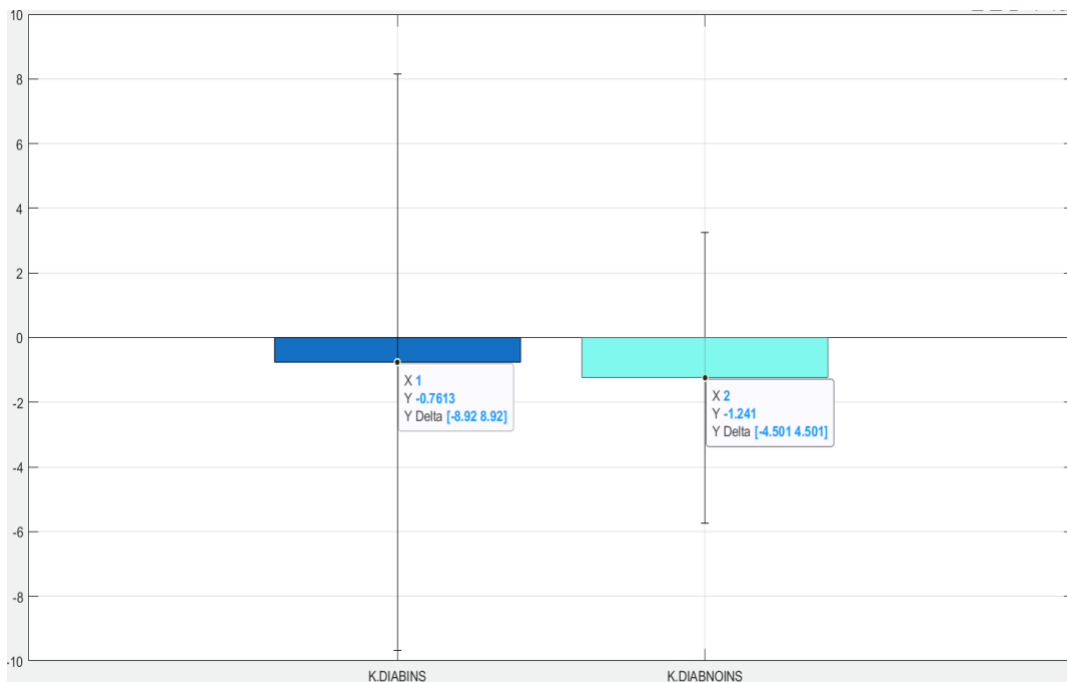


Figura 216 Mediana degli scostamenti per lo ione Potassio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

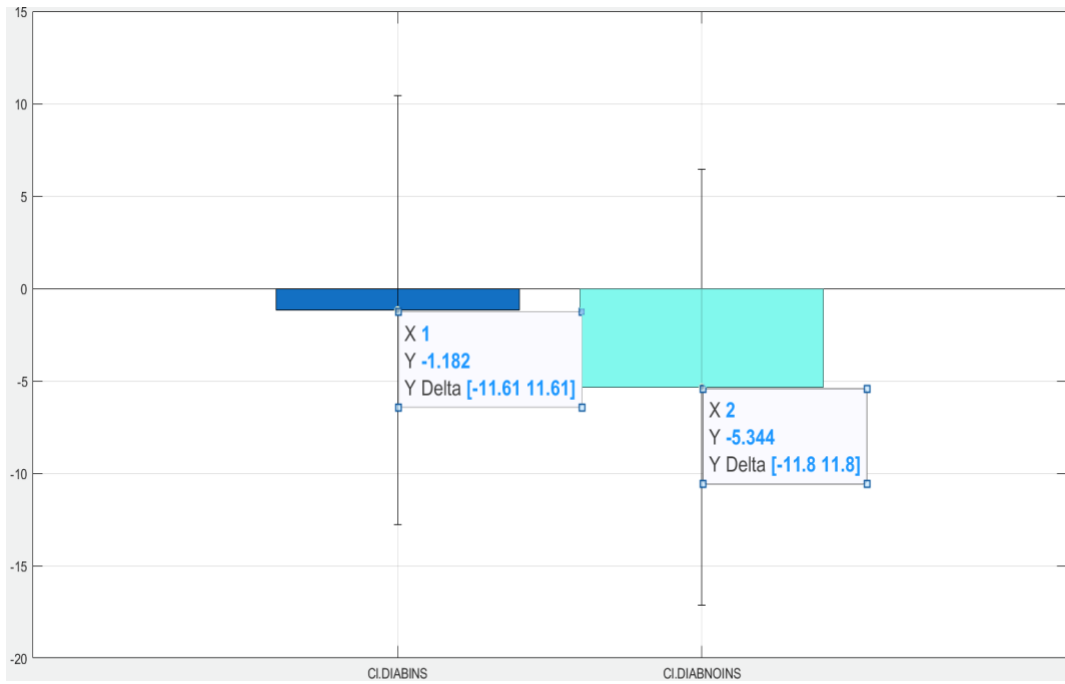


Figura 217 Mediana degli scostamenti per lo ione Cloro sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

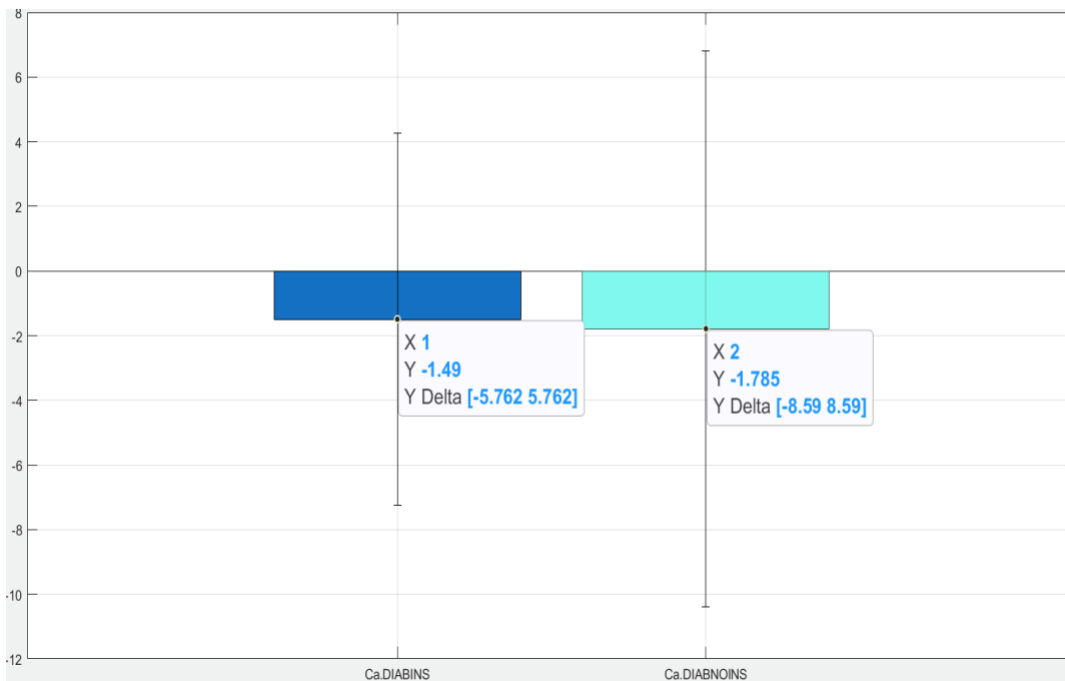


Figura 218 Mediana degli scostamenti per lo ione Calcio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

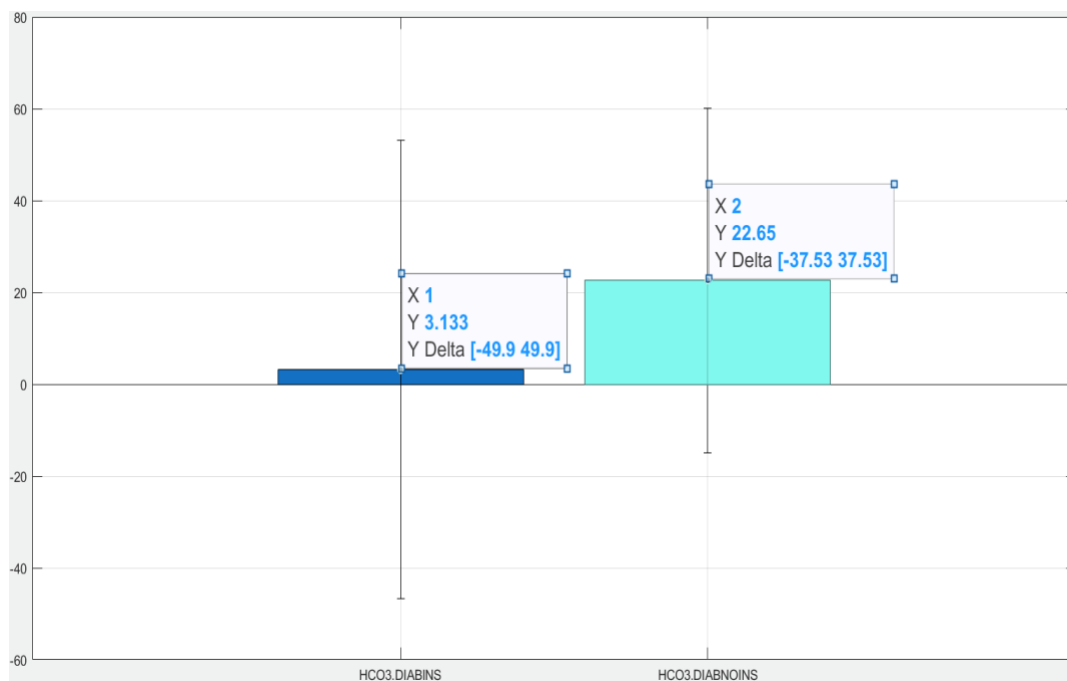


Figura 219 Mediana degli scostamenti per lo ione Bicarbonato sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

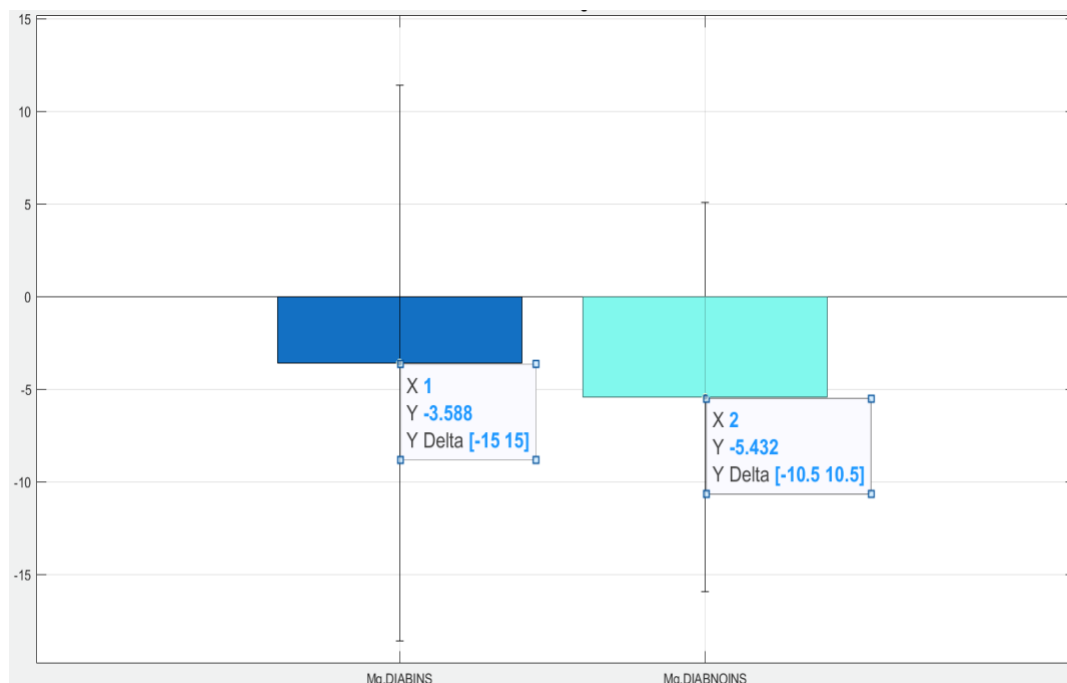


Figura 220 Mediana degli scostamenti per lo ione Magnesio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

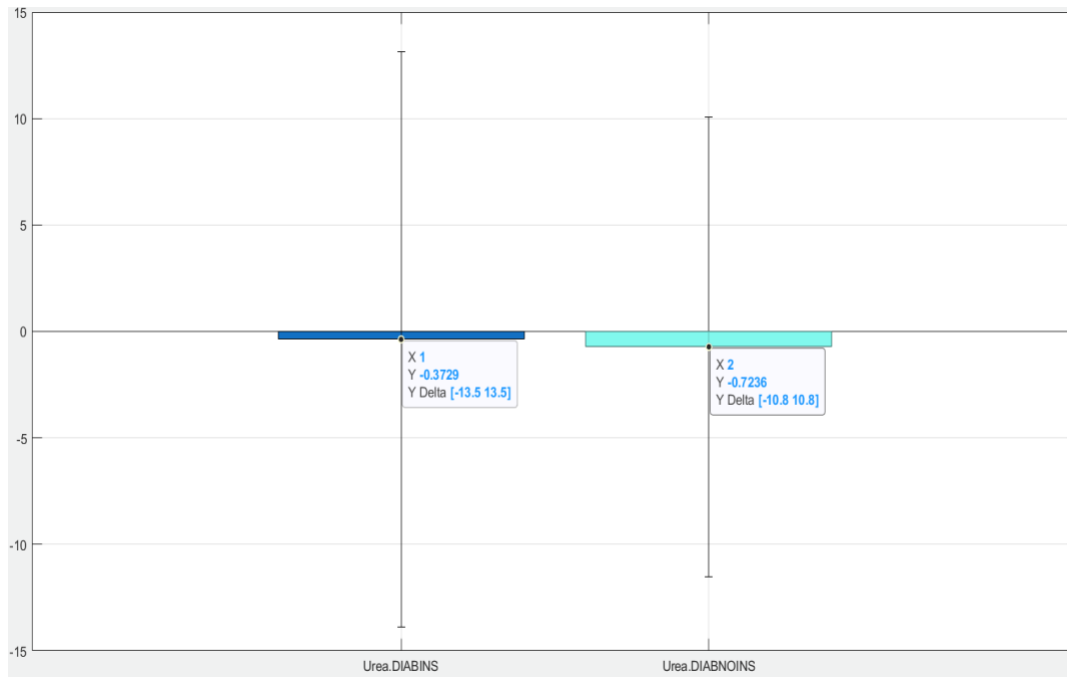


Figura 221 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Urea sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

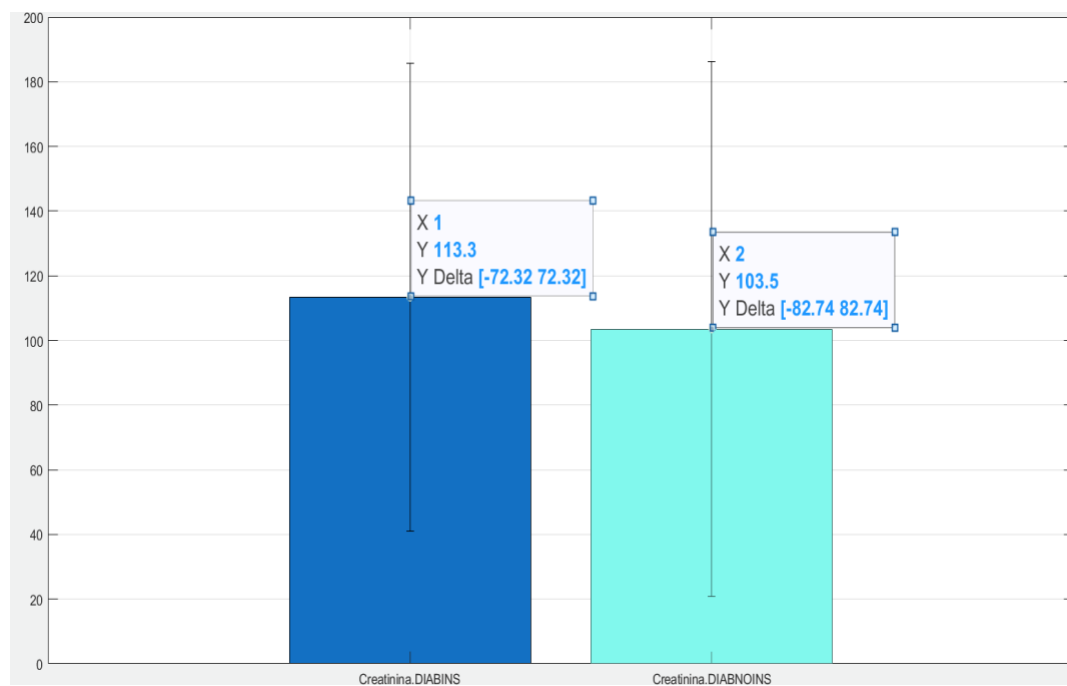


Figura 222 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Creatinina sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

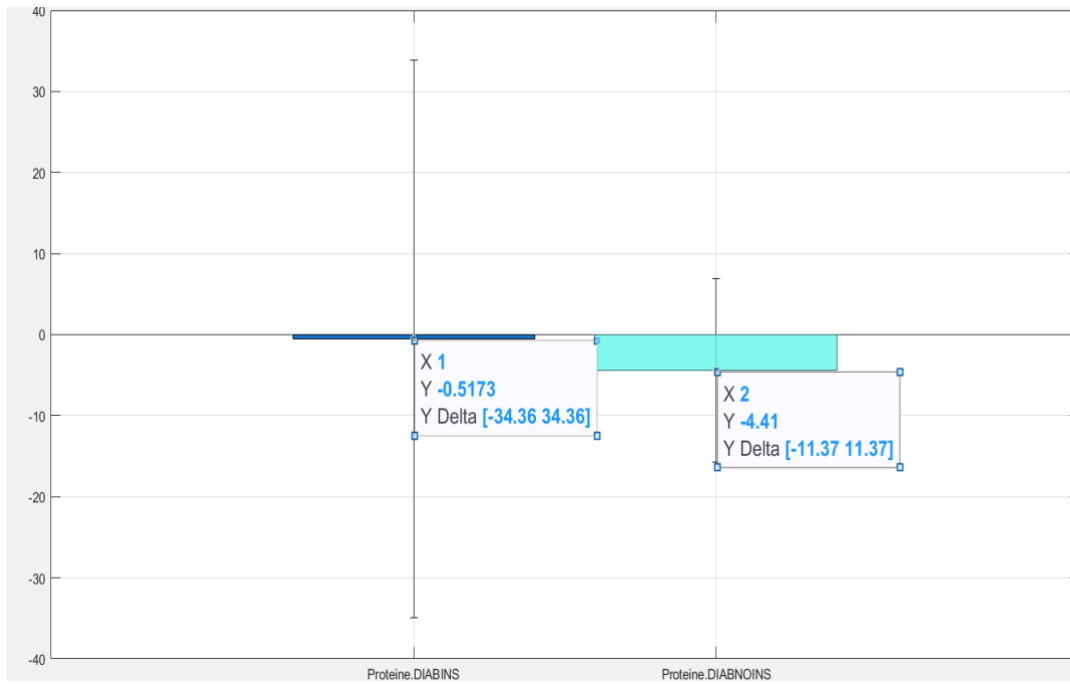


Figura 223 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Proteine sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

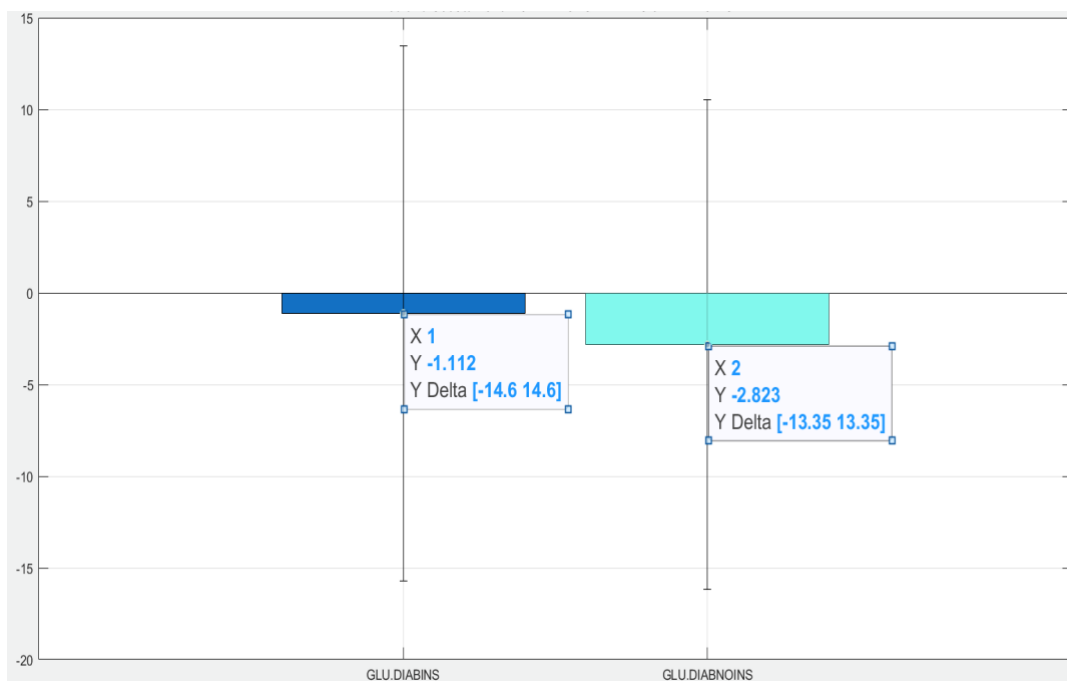


Figura 224 Mediana degli scostamenti per la concentrazione di Glucosio sul campione totale di pazienti, confronto tra i valori ottenuti dai pazienti diabetici insulino-dipendenti e insulino-indipendenti nel modello modificato con l'aggiunta del Glucosio

Ringraziamenti

In primis, ci sentiamo di ringraziare la professoressa Maria Laura Costantino, per averci dato la possibilità di far parte di questo progetto, mostrando sempre disponibilità e competenza.

Il ringraziamento più sentito va alla Dott.ssa Ing. Giustina Casagrande, che ci ha guidato in questo percorso, nonostante non sia stato facile intrattenere un rapporto esclusivamente virtuale, per noi non è stata solo di una correlatrice, ma abbiamo trovato in lei una guida che ci ha ispirato.

Ringraziamo, inoltre, le nostre famiglie, questo traguardo non sarebbe stato raggiungibile senza il loro sostegno, amore, e fiducia.

Infine, un grande grazie va ai nostri amici, che hanno sempre dimostrato vicinanza, anche in questo anno dove i rapporti interpersonali sono stati messi a dura prova.

Marco e Riccardo