



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων

Εργαστηριακή Αναφορά 1

Θέμα: Μοντέλα Κινητικής Γλυκόζης

Στοιχεία Φοιτητή: Ονοματεπώνυμο: Αναστάσιος Παπαζαφειρόπουλος

Αριθμός Μητρώου: 03118079

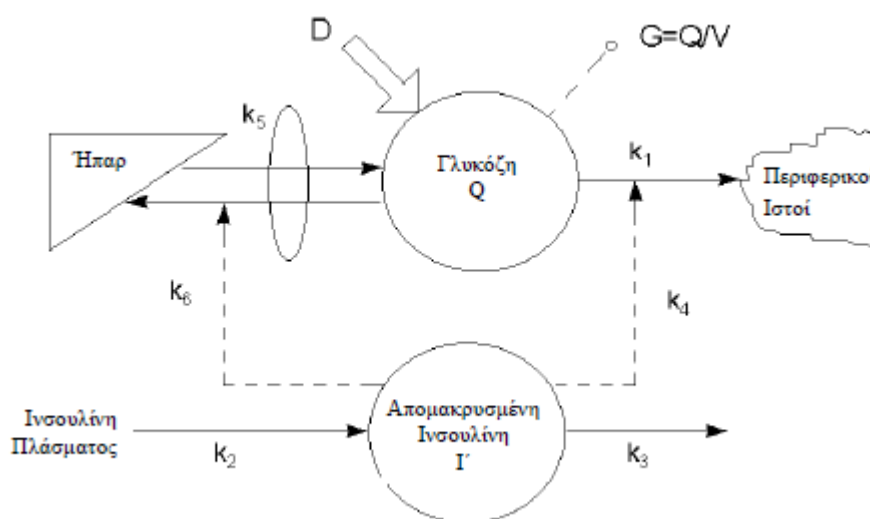
Ακαδημαϊκό έτος: 2022-2023

Εισαγωγή:

Σκοπός της παρούσας αναφοράς είναι να εξηγήσει την προσομοίωση του κινητικού μοντέλου γλυκόζης. Γίνεται μια αναφορά στο κλασικό και στο απλοποιημένο μοντέλο και συγκρίνονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα.

1.1 Ερωτήματα στο Κλασικό Μοντέλο Κινητικής της Γλυκόζης

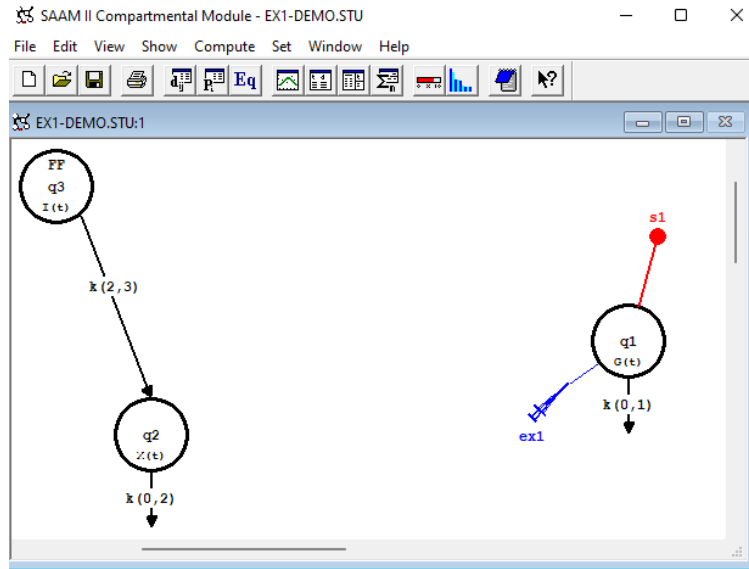
Παρατίθεται σχηματικά το κλασικό μοντέλο κινητικής της γλυκόζης (Εικόνα1). Να σημειωθεί ότι οι μελέτες γίνονται με τη χρήση της Ενδοφλέβιας Δοκιμασίας Ανοχής στη Γλυκόζη (standard IVGTT).



Εικόνα 1: Το κλασικό μοντέλο κινητικής της γλυκόζης

I)

Το μοντέλο που υλοποιήθηκε στο πρόγραμμα SAAM II παρουσιάζει την ακόλουθη μορφή:



Εικόνα 2: Υλοποίηση κλασικού μοντέλου κινητικής γλυκόζης στο SAAM II

Διαδικασία Υλοποίησης:

Αρχικά σχεδιάστηκαν τα τρία διαμερίσματα $G(t)$, $X(t)$ και $I(t)$. Στη συνέχεια προστέθηκαν οι ροές μάζας $k(i,j)$, ενώ ρυθμίστηκε η μεταβλητή του χρόνου T σύμφωνα με το standard IVGTT. Έπειτα, εγχύθηκε γλυκόζη στο διαμέρισμα $G(t)$ και εφαρμόστηκαν οι εξισώσεις που φαίνονται στην Εικόνα 5.

Παρακάτω παρουσιάζονται screenshots από την εκτέλεση της προσομοίωσης μαζί με τις αντίστοιχες περιγραφές προς διευκόλυνση της κατανόησης.

DATA		
T	G(FSD 0.02)	I
0	96 (-)	16
2	312 (-)	120
3	291 (-)	101
4	289 (-)	107
5	271 (-)	83
7	241 (-)	49
10	220	54
15	184	49
20	170	38
25	151	43
30	141	38
35	121	25
40	94	27
50	88	11
60	80	11
70	83	10
80	84	10
100	90	12
120	89	11
140	90	17
160	91	18
180	87	11
210	98	14
240	94	9

Εικόνα 3: Δεδομένα που δόθηκαν στο πρόγραμμα (συγκεντρώσεις Γλυκόζης και Ινσουλίνης συναρτήσει του χρόνου)

Name	Type	Current	Low Limit	High Limit
G0	Adj	250.0000	10.0000	1000.0000
SG	Adj	0.0300	0.0010	0.1000
SI	Adj	3.000e-004	1.000e-005	0.0010
p2	Adj	0.0300	0.0010	0.1000

Name: G0 Value: 250.00000000

Type: ☐ Fixed ☒ Adjustable

Low Limit: 10.00000000 High Limit: 1000.00000000

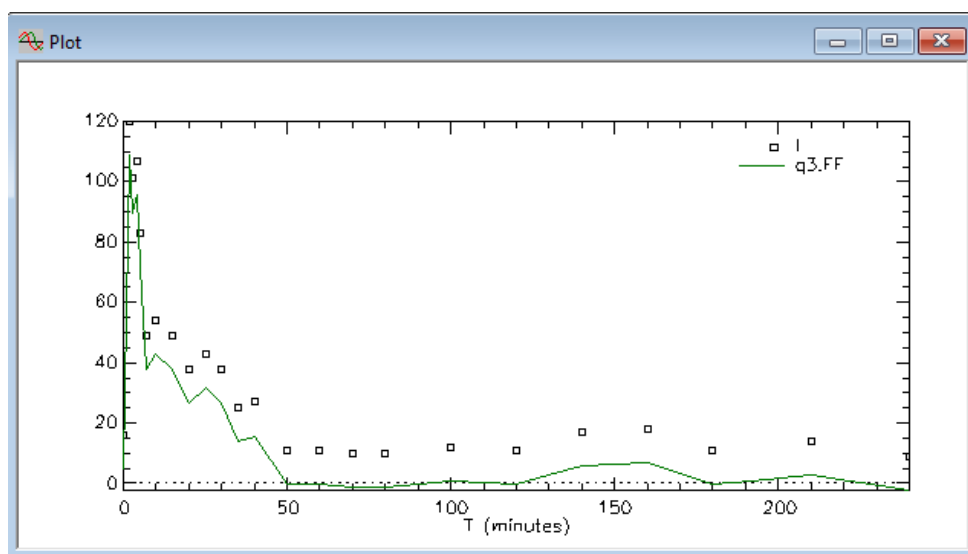
Buttons: Done, Cancel, Help, Edit, Save

Εικόνα 4: Αρχικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου

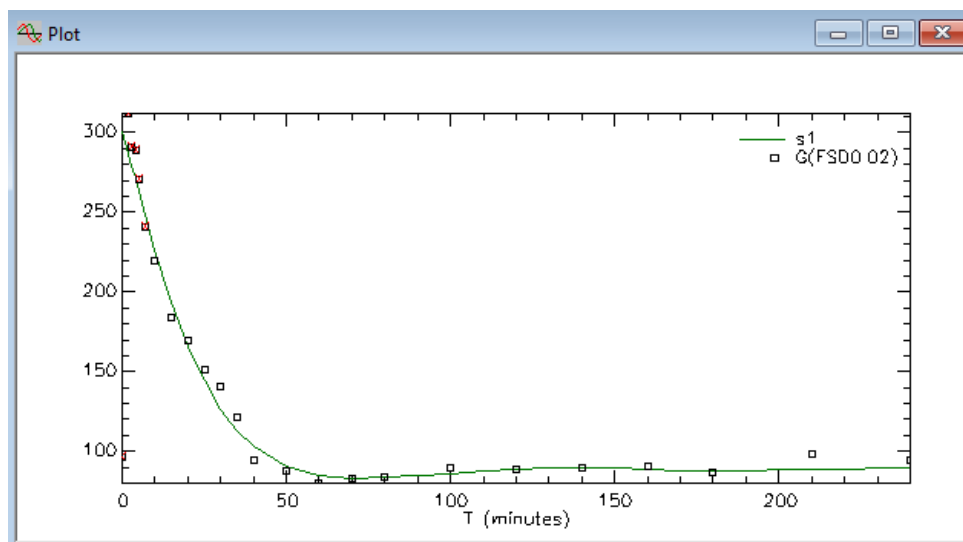
```
Eq Equations
Equations Defined Elsewhere (read-only):
q3.FF = lin(I) - Iss
flux(2,3) = k(2,3) * q3
k(2,3) = p2*SI
flux(0,2) = k(0,2) * q2
k(0,2) = p2
flux(0,1) = k(0,1) * q1
k(0,1) = SG+q2
```

Εικόνα 5: Εξισώσεις προγράμματος

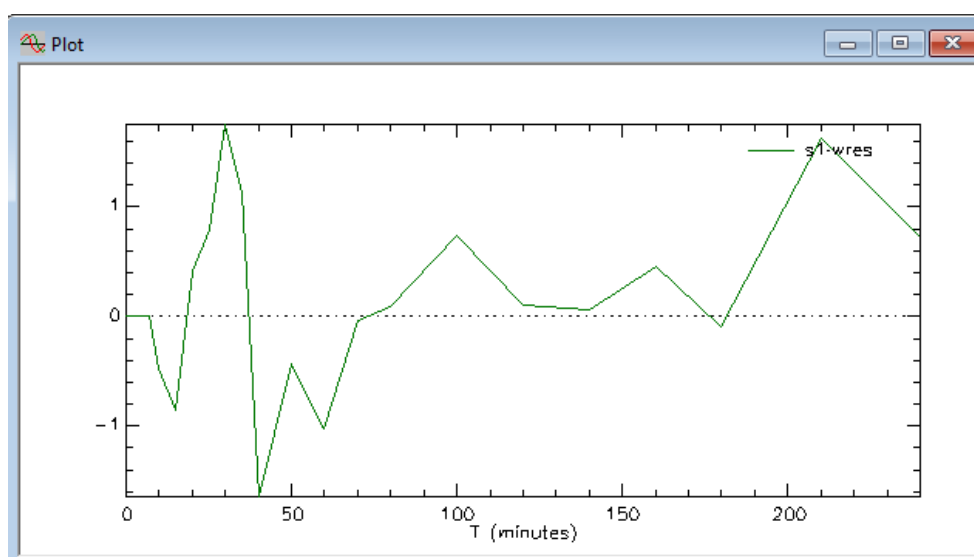
Έπειτα, εκτελέστηκε η προσομοίωση και αφού έγινε προσαρμογή των δεδομένων μέσω της εντολής «Fit» παρουσιάζονται τα ακόλουθα αποτελέσματα:



Εικόνα 6: Γραφική Παράσταση Δεδομένων πλάσματος και της μορφής της συνάρτησης επιβολής



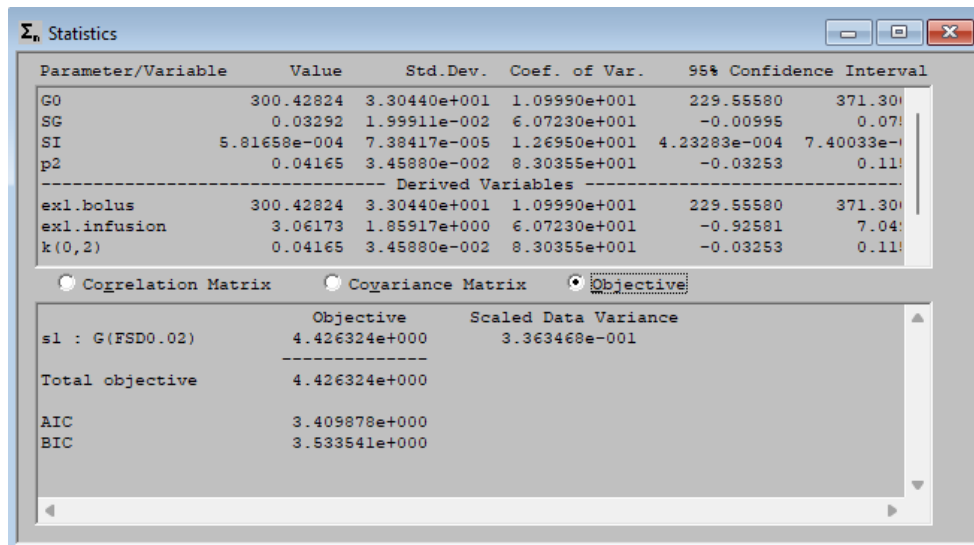
Εικόνα 7: Προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα της γλυκόζης



Εικόνα 8: Έλεγχος ποιότητας της προσαρμογής

II)

Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου φαίνονται στο παράθυρο “Statistics” του προγράμματος:



Εικόνα 9: Παράθυρο “Statistics” του προγράμματος

III)

Θέλουμε να καταλήξουμε στις παρακάτω εξισώσεις:

$$\dot{G}(t) = -[S_G + X(t)]G(t) + S_G G_{SS}, \quad G(0) = G_0$$

$$\dot{X}(t) = -p_2\{X(t) - S_I[I(t) - I_{SS}]\}, \quad X(0) = 0$$

όπου:

$$X(t) = (k_4 + k_6)I'(t)$$

$$S_G = k_1 + k_5$$

$$p_2 = k_3$$

$$S_I = \frac{k_2}{k_3} (k_4 + k_6)$$

Είναι: $\frac{dG(t)}{dt} = B(t) - U_p$ (1), αφού ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι η διαφορά του ηπατικού ισοζυγίου $B(t)$ από την απορρόφηση της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς U_p . Ενώ:

$$B = B_0 - (k_5 + k_6 i')G \quad (2) \text{ και } U_p = (k_1 + k_4 i')G \quad (3).$$

Με χρήση των (2) και (3), η (1) γράφεται:

$$\frac{dG(t)}{dt} = B(t) - U_p = B_0 - (k_5 + k_6 I'(t))G - (k_1 + k_4 I'(t))G \Leftrightarrow$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = -[k_1 + k_5 + (k_6 + k_4)I'(t)]G(t) + B_0$$

Οπότε, αν θέσουμε $X(t) = (k_6 + k_4)I'(t)$ (*) προκύπτει:

$$\frac{dG(t)}{dt} = - [k_1 + k_5 + X(t)]G(t) + B_0 \quad (4)$$

Παραγωγίζοντας την (4) ως προς G(t) κατά τη χρονική στιγμή t=0, έχουμε:

$$S_G = X(0) + k_1 + k_5 \quad (4'), \quad \text{αφού όπως γνωρίζουμε ισχύει: } S_G = - \frac{\partial(\frac{dG(t)}{dt})}{\partial G}.$$

Άρα, προκύπτει: $S_G = k_1 + k_5$, αφού: $X(0) = 0$.

Άρα, η (4) για t = 0, μπορεί να γραφτεί: $\frac{dG(t)}{dt}, t = 0 = S_G G(0) + B_0 = 0$
 $\xrightarrow{G(0)=G_0=G_{ss}} B_0 = S_G G_{ss}$. Οπότε, με αντικατάσταση παίρνουμε την πρώτη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dG(t)}{dt} = - [S_G + X(t)]G(t) + S_G G_{ss}, \quad G(0) = G_0$$

Γνωρίζουμε πως ο ρυθμός μεταβολής της ουσίας ενός διαμερίσματος ισούται με την είσοδο μείον την έξοδο του διαμερίσματος, οπότε αν εφαρμόσουμε αυτή την αρχή για το διαμέρισμα της απομακρυσμένης ινσουλίνης, έχουμε:

$\frac{dI'(t)}{dt} = k_2 (I(t) - I_{ss}) - k_3 I'(t)$, όπου k_2, k_3 οι αντίστοιχοι συντελεστές ροής και I_{ss} η συγκέντρωση της ινσουλίνης στη μόνιμη κατάσταση.

Παραγωγίζοντας την σχέση (*), προκύπτει:

$$\begin{aligned} \frac{dX(t)}{dt} &= (k_6 + k_4) \frac{dI'(t)}{dt} = (k_6 + k_4)k_2 (I(t) - I_{ss}) - (k_6 + k_4)k_3 I'(t) \\ &\rightarrow \frac{dX(t)}{dt} = -k_3 \left[-\frac{(k_6 + k_4)k_2(I(t) - I_{ss})}{k_3} + X(t) \right] \end{aligned}$$

Οπότε, τώρα αν θέσουμε $k_3 = p_2$ και $\frac{k_2}{k_3}(k_6 + k_4) = S_I$ παίρνουμε τη δεύτερη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 \{X(t) - S_I[I(t) - I_{ss}]\}, \quad X(0) = 0$$

IV)

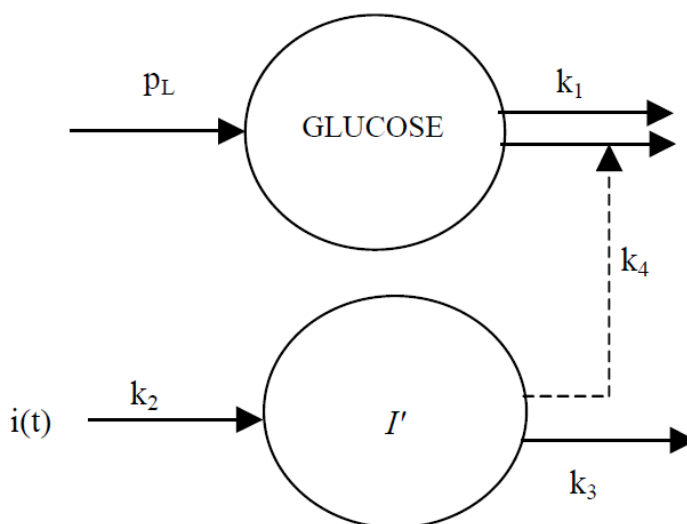
Κάποιοι από τους λόγους που μπορεί κάποιο να προτιμήσει τα απλοποιημένα μοντέλα από τα πλήρη είναι οι ακόλουθοι:

- Καλύτερη εποπτεία των αποτελεσμάτων και εικόνα των μηχανισμών που υπάρχουν, συνολικά καλύτερη κατανόηση του φαινομένου γιατί δεν υπάρχει η πολυπλοκότητα των πλήρων μοντέλων.
- Αυτή η μειωμένη πολυπλοκότητα συνεπάγεται και μικρότερη υπολογιστική ισχύ, άρα και μεγαλύτερη ταχύτητα.

Τα παραπάνω αποτελούν πλεονεκτήματα σε περίπτωση που τα απλοποιημένα μοντέλα δεν υστερούν προσφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα και προσεγγίζουν σε επαρκή βαθμό τα πλήρη, όπως και συνήθως συμβαίνει στην πράξη.

2.1 Ερωτήματα στο Απλοποιημένο Μοντέλο Κινητικής Γλυκόζης

Αρχικά, όπως και στο κλασικό μοντέλο κινητικής γλυκόζης, παρατίθεται σχηματικά το απλοποιημένο μοντέλο.



Εικόνα 10: Το απλοποιημένο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης

Όπως αναγράφεται και στον εργαστηριακό οδηγό, σε αυτό το μοντέλο ο ρυθμός εξαφάνισης της γλυκόζης εξαρτάται με γραμμικό τρόπο από τη συγκέντρωση I' της ινσουλίνης σε ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα. Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στην εικόνα 9, η παραγωγή της γλυκόζης ισούται με p_L και η κατανάλωσή της συμβαίνει ανεξάρτητα από την ινσουλίνη με ρυθμό k_1 και σε εξάρτηση από αυτή με ρυθμό k_4 . Όσον αφορά το διαμέρισμα της απομακρυσμένης ινσουλίνης I' , αυτή εισέρχεται με ρυθμό k_2 στο διαμέρισμα και εξέρχεται με ρυθμό k_3 .

1)

Για να καταλήξουμε στις διαφορικές εξισώσεις που ζητούνται, θα εφαρμόσουμε ξανά την αρχή πως ο ρυθμός μεταβολής της ουσίας ενός διαμερίσματος ισούται με την είσοδο μείον την έξοδο του διαμερίσματος. Αρχικά, για το διαμέρισμα της γλυκόζης, έχουμε:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_L - (k_1 + k_4 I'(t))G(t) \quad (5)$$

Ενώ, για $X(t) = k_4 I'(t)$, η (5) γράφεται:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_L - (k_1 + X(t))G(t)$$

Οπότε, χρησιμοποιώντας τη σχέση της ενεργότητας της γλυκόζης και τις δοθείσες τιμές για $t=0$, καταλήγουμε στην πρώτη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_L - (S_G + X(t))G(t), \quad G(0) = G_{ss}$$

Τώρα, για το διαμέρισμα της Ινσουλίνης, έχουμε:

$$\frac{dI'(t)}{dt} = k_2 (I(t) - I_{ss}) - k_3 I'(t)$$

Συνεπώς, όπως και στο ερώτημα (III) της προηγούμενης υπο-ενότητας, με τον ίδιο τρόπο καταλήγουμε στη δεύτερη διαφορική εξίσωση:

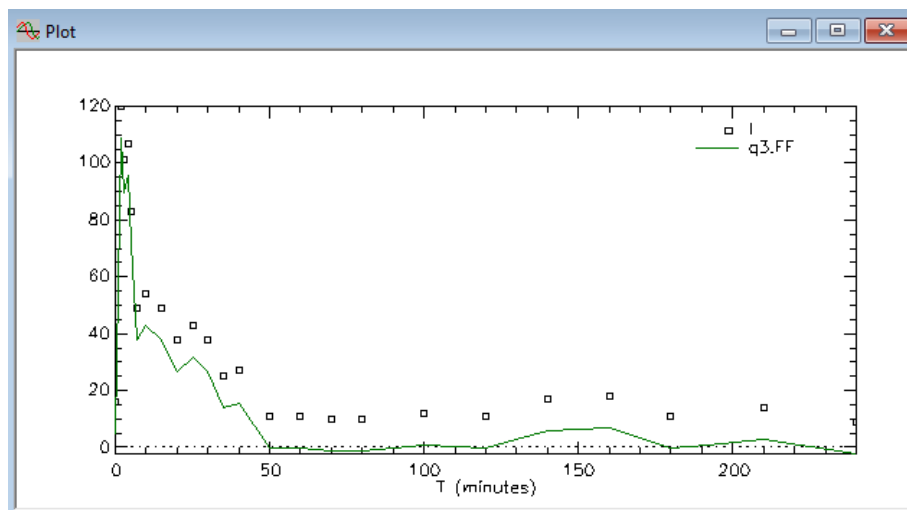
$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 \{X(t) - S_I[I(t) - I_{ss}]\}, \quad X(0) = 0$$

II)

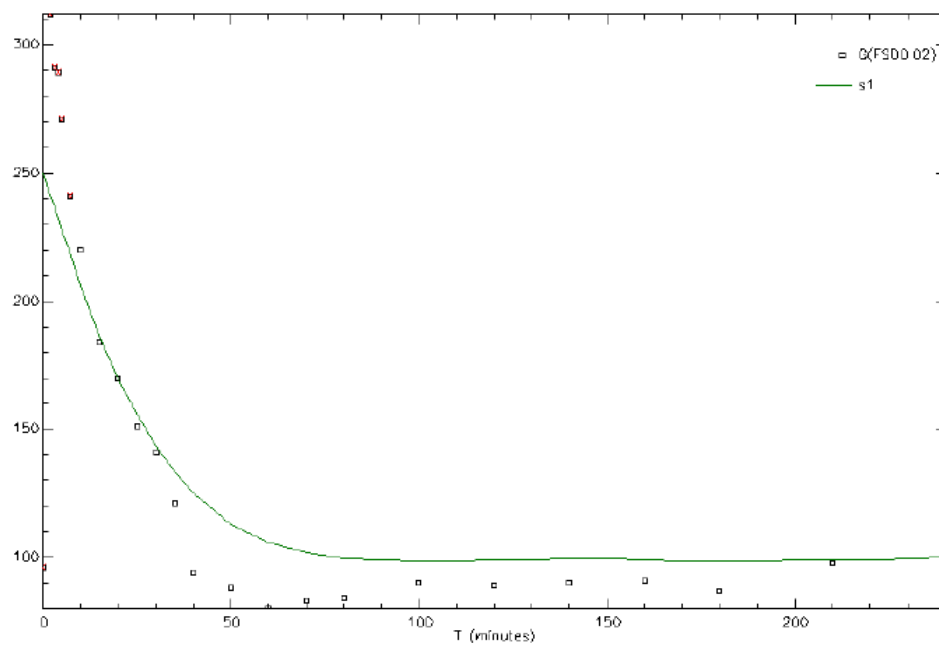
Οι παράμετροι G_0 , S_G , S_I και p_2 έχουν τις ίδιες τιμές με την προηγούμενη υπο-ενότητα. Ενώ, για την p_L ισχύει: $p_L = G_{SS} \cdot S_G = 3.06156$ (από σύγκριση των αντίστοιχων «πρώτων» διαφορικών εξισώσεων)

III)

Αφού αλλάξαμε στην προσομοίωση την εξίσωση για το $ex1$, ώστε να προσομοιωθούν ορθώς οι εξισώσεις του (I), παρουσιάζονται οι ζητούμενες γραφικές παραστάσεις:

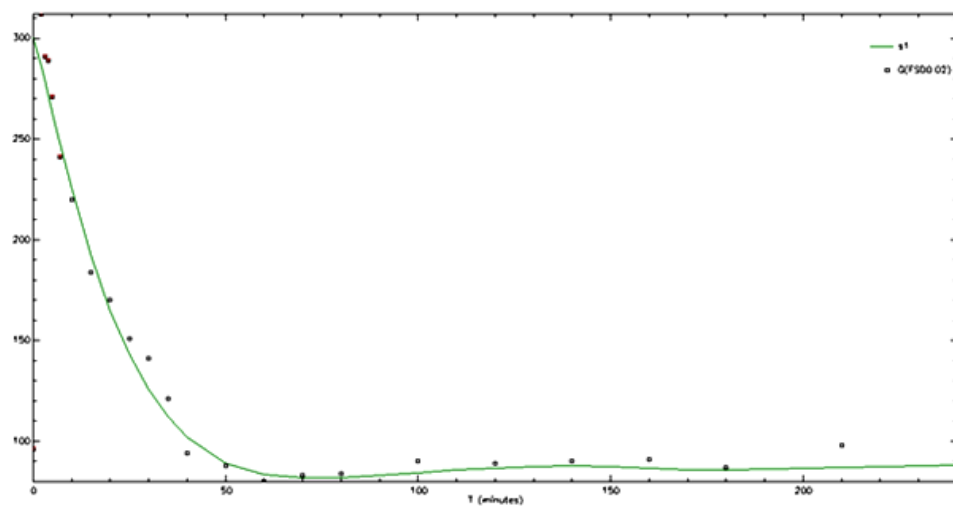


Εικόνα 11: Γραφική παράσταση της συνάρτησης επιβολής και των δεδομένων ινσουλίνης συναρτήσει του χρόνου



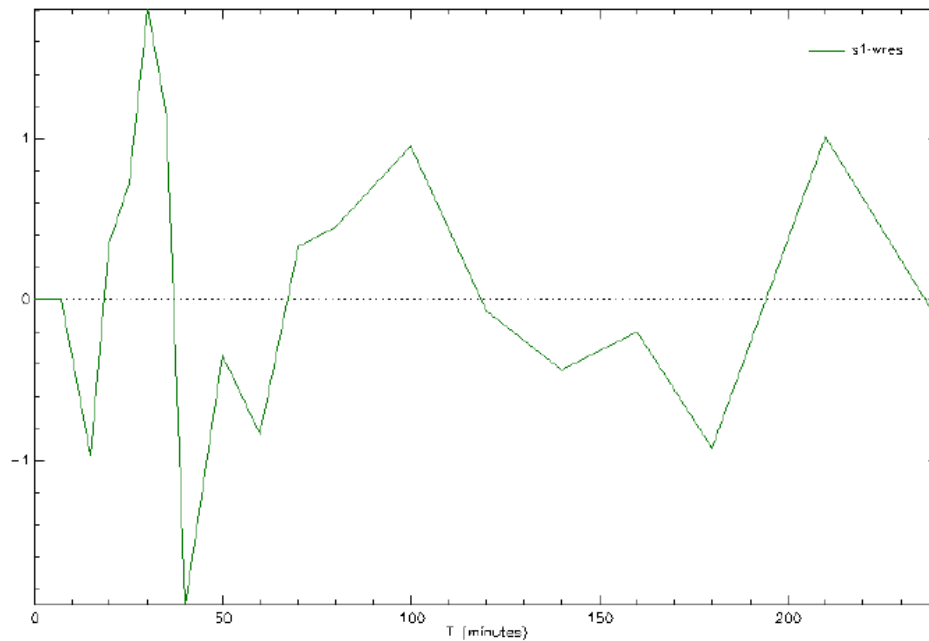
Εικόνα 12: Γραφική παράσταση της γλυκόζης συναρτήσει του χρόνου πριν την προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα

IV, V)



Εικόνα 12: Γραφική παράσταση της γλυκόζης συναρτήσει του χρόνου μετά την προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα

VI)



Εικόνα 13: Έλεγχος ποιότητας της προσομοίωσης

VII)

Parameter/Variable	Value	Std.Dev.	Coef. of Var.	95% Confidence Interval	
G0	290.16102	1.53008e+001	5.27320e+000	257.34409	322.971
SG	0.03062	1.38692e-003	4.52892e+000	0.02765	0.03359
SI	7.82133e-004	1.56642e-004	2.00275e+001	4.46169e-004	0.00111
p2	0.02970	8.53947e-003	2.87495e+001	0.01139	0.04801
pL	3.06156	****	****	****	****
----- Derived Variables -----					
ex1.bolus	290.16102	1.53008e+001	5.27320e+000	257.34409	322.971
ex1.infusion	3.06156	0.00000e+000	0.00000e+000	3.06156	3.06156

Correlation Matrix		Covariance Matrix		Objective	
Objective		Scaled Data Variance			
s1 : G(FSD0.02)	4.205162e+000	2.696111e-001			
Total objective		4.205162e+000			
AIC		3.299297e+000			
BIC		3.422960e+000			

Εικόνα 13: Στατιστικά αποτελέσματα του μοντέλου, από το παράθυρο "Statistics" όπως φαίνεται στο πρόγραμμα.

VIII)

Όπως προκύπτει από το προηγούμενο ερώτημα από το παράθυρο “Statistics” είναι: $S_G = 0.03062$ και $S_I = 0,000782133$

IX)

Επειδή σε κλινικές εφαρμογές το στοιχείο που απαιτείται περισσότερο είναι η ακρίβεια της προσομοίωσης, θα ήταν προτιμότερο το κλασικό μοντέλο, καθώς εμφανίζει μεγαλύτερη ακρίβεια, αφού ενσωματώνει και τη δυναμική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Επιπλέον, τα δύο μοντέλα δε διαφέρουν σημαντικά ως προς την υπολογιστική ισχύ, καθώς πρόκειται για απλή εφαρμογή. Συνεπώς, για κλινικές εφαρμογές προτιμάται το κλασικό μοντέλο από το απλοποιημένο (σύγκριση γίνεται και στο ερώτημα 1.1.IV).