
Άσκηση 1

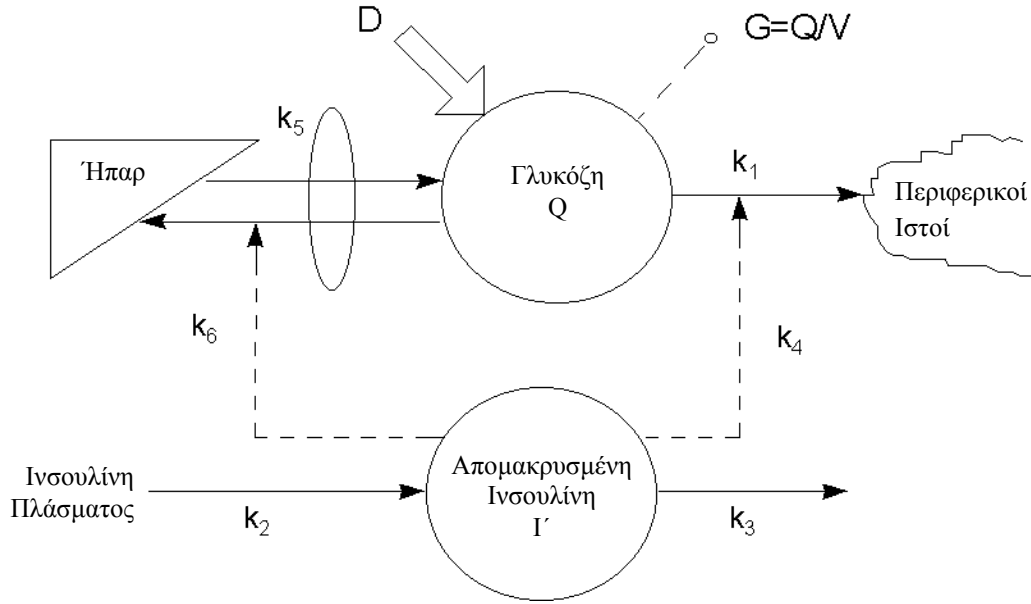
Μοντέλα Κινητικής Γλυκόζης

1. Κλασικό Μοντέλο Κινητικής Γλυκόζης

Το κλασικό μοντέλο κινητικής της γλυκόζης χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη μελέτη του μεταβολισμού της γλυκόζης *in vivo* σε φυσιολογικές, παθολογικές και επιδημιολογικές μελέτες. Οι μελέτες γίνονται με χρήση του *Ενδοφλέβιου Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη (Standard IntraVenous Glucose Tolerance Test - standard IVGTT)*. Στο IVGTT χορηγείται σε ενέσιμη μορφή γλυκόζη, κατά τη χρονική στιγμή $t=0$ και για διάστημα 30-60 sec, για να ακολουθήσουν μετρήσεις των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα.

Το πλάνο δειγματοληψίας για το συμβατικό IVGTT αποτελείται από 3 προ-δείγματα, που λαμβάνονται κατά τις χρονικές στιγμές -15, -5 και 0 (λίγο πριν από την ένεση) καθώς και από 25 δείγματα που λαμβάνονται κατά τις χρονικές στιγμές 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 210, 240 min.

Για την ερμηνεία των IVGTT δεδομένων, είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως τόσο η απομάκρυνση όσο και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης -ή αλλιώς το ηπατικό ισοζύγιο γλυκόζης (net hepatic glucose balance)- εξαρτώνται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης, αφού οι ενδογενείς πηγές παραγωγής γλυκόζης (ήπαρ και νεφροί) συνεισφέρουν στις μετρούμενες συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος.



Σχήμα 1: Το κλασικό μοντέλο κινητικής της γλυκόζης

Συγκεκριμένα, το ψυχρό μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης (*cold model*) έχει τη μορφή που φαίνεται στο Σχήμα 1, όπου k_i είναι σταθεροί συντελεστές ροής που χαρακτηρίζουν είτε τη ροή ύλης (συνεχείς γραμμές) ή τις λειτουργίες ελέγχου (διακεκομμένες γραμμές).

Στο ψυχρό μοντέλο, η ινσουλίνη εισέρχεται σε ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα συγκέντρωσης I' . Από το διαμέρισμα της απομακρυσμένης ινσουλίνης ελέγχονται οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί μεταβολής της γλυκόζης στο αντίστοιχο διαμέρισμα, συγκέντρωσης G . Το μοντέλο περιγράφεται από τις ακόλουθες διαφορικές εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -[S_G + X(t)]G(t) + S_G G_{ss}, & G(0) &= G_0 \\ \dot{X}(t) &= -p_2 \{X(t) - S_I [I(t) - I_{ss}]\}, & X(0) &= 0 \end{aligned} \quad (1)$$

όπου

$$\begin{aligned} X(t) &= (k_4 + k_6)I'(t) \\ S_G &= k_1 + k_5 \\ p_2 &= k_3 \\ S_I &= \frac{k_2}{k_3}(k_4 + k_6) \end{aligned} \quad (2)$$

όπου G_{ss} και I_{ss} η συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης, αντίστοιχα, σε συνθήκες μόνιμης κατάστασης και k_i είναι σταθεροί συντελεστές ροής. Οι παράμετροι του μοντέλου είναι:

- Η **ενεργότητα της γλυκόζης**, S_G : Μετρά την ικανότητα της γλυκόζης (στη μόνιμη κατάσταση), να διεγείρει την απομάκρυνση της γλυκόζης και να αναστείλει την ενδογενή παραγωγή της. Μετράται σε min^{-1} και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$S_G = -\frac{\partial(dG/dt)}{\partial G}$$

όπου G η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα.

- Η **ευαισθησία της ινσουλίνης**, S_I : Μετρά την ικανότητα της ινσουλίνης (στη μόνιμη κατάσταση) να αυξήσει την απομάκρυνση της γλυκόζης και να αναστείλει την ενδογενή παραγωγή της στη μονάδα του χρόνου. Μετράται σε min^{-1} . Υπολογίζεται από τη σχέση:

$$S_I = \partial S_G / \partial I$$

- Η **παράμετρος δράσης της ινσουλίνης**, p_2 μετράται σε min^{-1} .
- Η **συγκέντρωση της γλυκόζης** G_0 κατά τη χρονική στιγμή $t = 0$. Συνήθως μετράται σε $\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ή mmol / lt , ανάλογα με τις μονάδες συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Το μοντέλο προσαρμόζεται στα δεδομένα μετρήσεων συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος, σαν δυναμική συνάρτηση. Το μοντέλο περιλαμβάνει δύο παραμέτρους μεταβολισμού S_G και S_I που ποσοτικοποιούν την ανοχή γλυκόζης και παίρνουν διαφορετικές τιμές για κάθε ασθενή. Πρέπει να τονιστεί ότι αυτές οι παράμετροι αφορούν στη δράση του ήπατος και των περιφερικών ιστών, δηλαδή ποσοτικοποιούν την επίδραση της γλυκόζης, S_G και της ινσουλίνης, S_I , τόσο στη διέγερση του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης πλάσματος όσο και στην αναστολή της ενδογενούς παραγωγής της γλυκόζης.

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η χρήση του προγράμματος SAAM II για την υλοποίηση του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης. Στον Πίνακα 1, παρουσιάζεται ένα σύνολο πραγματικών δεδομένων IVGTT.

Ο Πίνακας 1, έχει γραφεί σε μορφή συμβατή με το SAAM II, αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό σύνολο δεδομένων δοκιμασίας IVGTT, το οποίο περιλαμβάνει το χρόνο t (min), μαζί με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις γλυκόζης (mg/dl) και ινσουλίνης (mU/l). Κατά τον υπολογισμό της κινητικής της γλυκόζης με χρήση μοντέλου ενός διαμερίσματος (Σχήμα 1), συνιστάται τα δείγματα που λαμβάνονται κατά τα πρώτα 6-8 min της δοκιμασίας να λαμβάνονται χωρίς συντελεστή βαρύτητας.

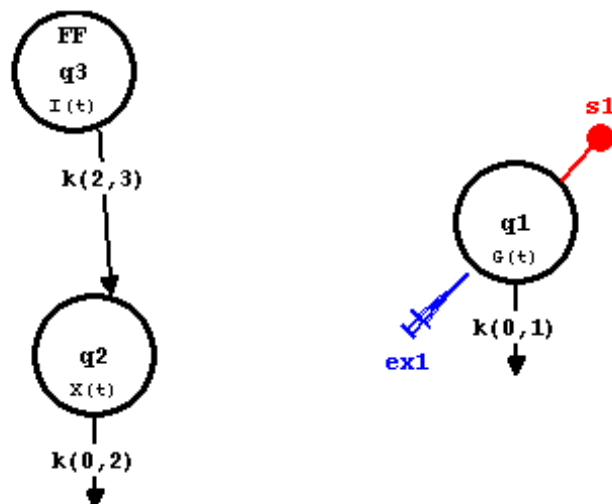
Οι βασικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης I_{ss} και γλυκόζης G_{ss} εκφράζουν τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις κατά τη μόνιμη κατάσταση, και συνήθως λαμβάνονται ως ο μέσος όρος των τελευταίων 2-3 δειγμάτων.

Θεωρούμε πως το σφάλμα κατά τη μέτρηση της γλυκόζης είναι της τάξης 2%, ενώ δεν υπάρχει σφάλμα κατά τη μέτρηση της συγκέντρωσης ινσουλίνης. Το μοντέλο του Σχήματος 1 αποτελείται από δύο διαφορετικές εξισώσεις, οι οποίες υλοποιούνται από το SAAM II, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.

Η απώλεια $k(0,1)$ από το διαμέρισμα της γλυκόζης, είναι χρονικά μεταβαλλόμενη και αναπαριστά τη διαφορική εξίσωση 1. Το σύνολο των εξισώσεων του SAAM II φαίνεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: *IVGTT δεδομένα*

# Sample IVGTT data		
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
END		
CONST Gss	93	
CONST Iss	11.3	
CONST D	305	



Σχήμα 2: *Υλοποίηση του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης από το SAAM II*

Οι είσοδοι του μοντέλου προσδιορίζονται σύμφωνα με το πλαίσιο διάλογου του Σχήματος 3. Η πρώτη εξίσωση $ex1 = G0$ αντιστοιχεί στη στιγμιαία (bolus) έγχυση γλυκόζης και προσδιορίζεται ως η τομή της καμπύλης της συγκέντρωσης γλυκόζης με

τον άξονα του χρόνου, ενώ η δεύτερη $ex1 = SG * Gss$ εκφράζει την ενδογενή μεταβολή της συγκέντρωσης γλυκόζης.

Για τα δεδομένα του Πίνακα 1, το πείραμα λήγει μετά την πάροδο 240 min. Τέλος, η συνάρτηση $q3.FF$ εκφράζει τη συνάρτηση επιβολής που προκύπτει από το σύνολο των δεδομένων συγκέντρωσης ινσουλίνης και αντιστοιχεί στη διαφορά της συγκέντρωσης ινσουλίνης από τη βασική της τιμή, η οποία προσδιορίζεται από τα δεδομένα. Η μεταβολή της ινσουλίνης φαίνεται στο Σχήμα 4. Η δράση της ινσουλίνης αντιπροσωπεύεται από το $q2$.

Τυπικές αρχικές τιμές για τη μελετούμενη περίπτωση παρουσιάζονται στο Σχήμα 5 (παράθυρο Parameters του SAAM II).

Η εκτίμηση του μοντέλου για τη συγκέντρωση της γλυκόζης με τις παραπάνω αρχικές συνθήκες λαμβάνεται επιλύοντας το μοντέλο (επιλογή solve). Είναι δυνατή η γραφική παράσταση των εκτιμήσεων του μοντέλου ($s1$) σε συνδυασμό με τα δεδομένα μετρήσεων της γλυκόζης (G), ενεργοποιώντας το παράθυρο των γραφημάτων (Σχήμα 6) του SAAM II.

Οι παράμετροι στο αντίστοιχο παράθυρο (Parameter Windows) μπορούν να βελτιστοποιηθούν συσχετίζοντας τις εκτιμώμενες με τις μετρούμενες τιμές ($s1$ και G) με προσαρμογή του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα (χρήση της εντολής “fit”). Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου βασίζεται μόνο στα δεδομένα της γλυκόζης, ενώ η συγκέντρωση της ινσουλίνης αποτελεί τη δυναμική συνάρτηση επιβολής (forcing function) του μοντέλου. Μετά τη διαδικασία προσαρμογής, λαμβάνουμε τη γραφική παράσταση του Σχήματος 7 για τον προσδιορισμό της γλυκόζης.

Η ποιότητα της προσαρμογής μπορεί να ελεγχθεί με τον υπολογισμό των σταθμισμένων υπολοίπων (weighted residuals) που εκφράζουν το λόγο της διαφοράς μεταξύ των δεδομένων και των εκτιμήσεων του μοντέλου προς την τυπική απόκλιση των δεδομένων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.

Κάποιος θα μπορούσε να ελέγξει τα σταθμισμένα υπόλοιπα με τ assumptions εξαιτίας του μετρούμενου σφάλματος στη συγκέντρωση της γλυκόζης. Αφού το σφάλμα θεωρούμε ότι είναι λευκό, με μηδενική μέση τιμή και γνωστή διακύμανση, τα υπόλοιπα θα αντικατοπτρίζουν αυτή τη θεώρηση.

Πίνακας 2: Η μορφή των εξισώσεων στο Πρόγραμμα SAAM II

```
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
ex1.bolus = 0.0
ex1.infusion = 0.0
s1 = q1
```

Exogenous Input

Name: Reference Name: Units:

Type	Initial	Constant	Start	Stop	Repeat Every	Nr. Repeats
Equation	ex1 = g0		0.000	0.000	-	-
Equation	ex1 = SG*gss		0.000	240.000	-	-

Input Type:

☐ Bolus
☐ Infusion
☐ Primed Infusion
☒ Equation

Initial Amount:

Constant Rate:

Event Start:

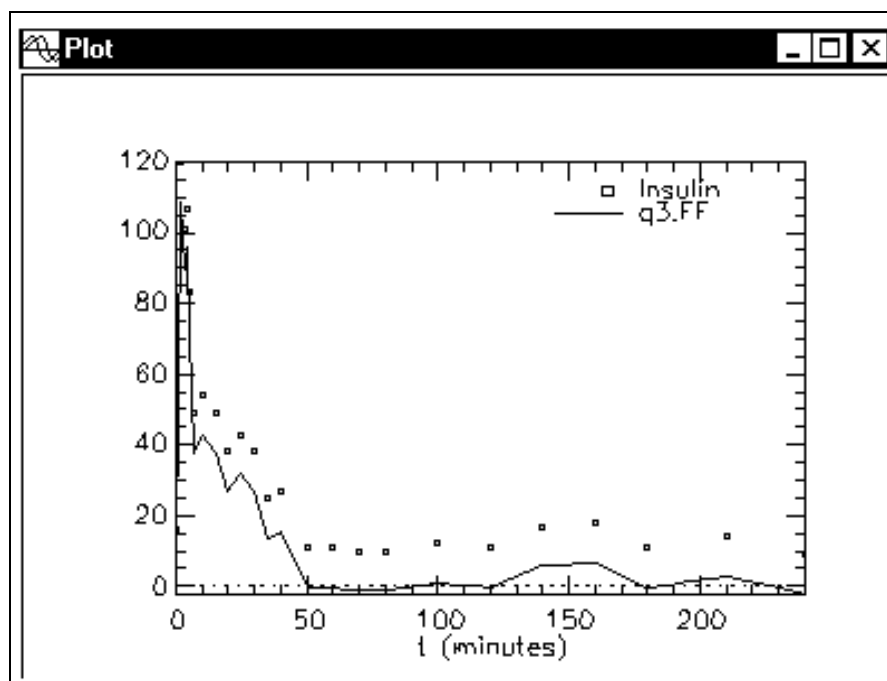
Event Stop:

Repeat Every:

Nr. of Repeats:

Equation:

Σχήμα 3: Εξισώσεις του μοντέλου για τις εξωγενείς εισόδους



Σχήμα 4: Γραφική παράσταση δεδομένων πλάσματος και της μορφής της συνάρτησης επιβολής

Parameters

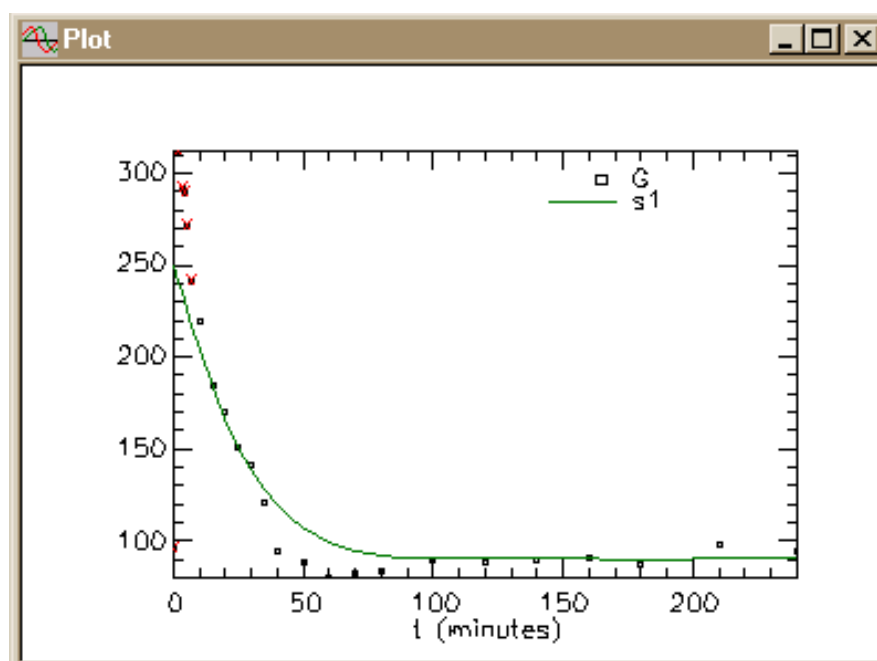
Name	Type	Current	Low Limit	High Limit
G0	Adj	250.0000	10.0000	1000.0000
SG	Adj	0.0300	0.0010	0.1000
SI	Adj	3.000e-004	1.000e-005	0.0010
p2	Adj	0.0300	0.0010	0.1000

Name: G0 Value: 250.00000000

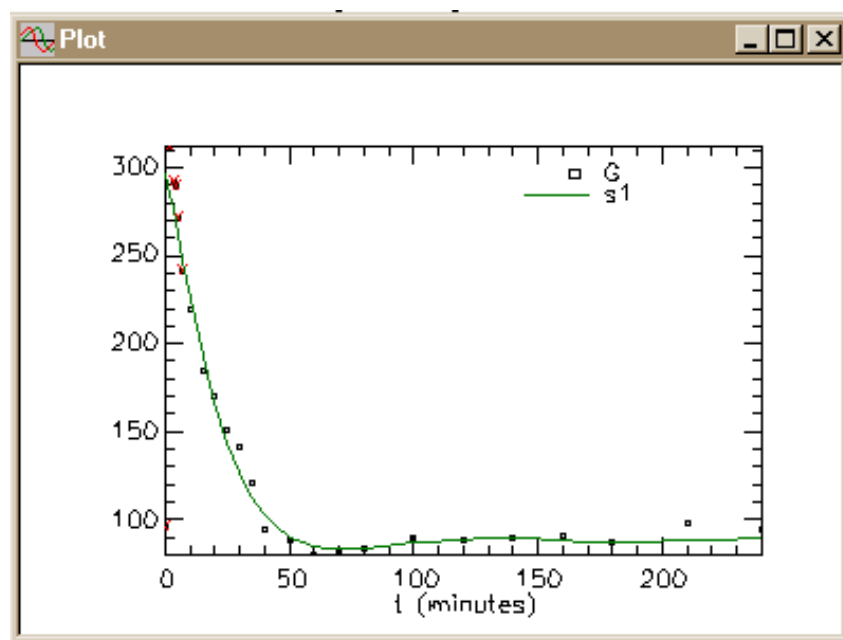
Type: ☐ Fixed Low Limit: 10.00000000

☒ Adjustable High Limit: 1000.00000000

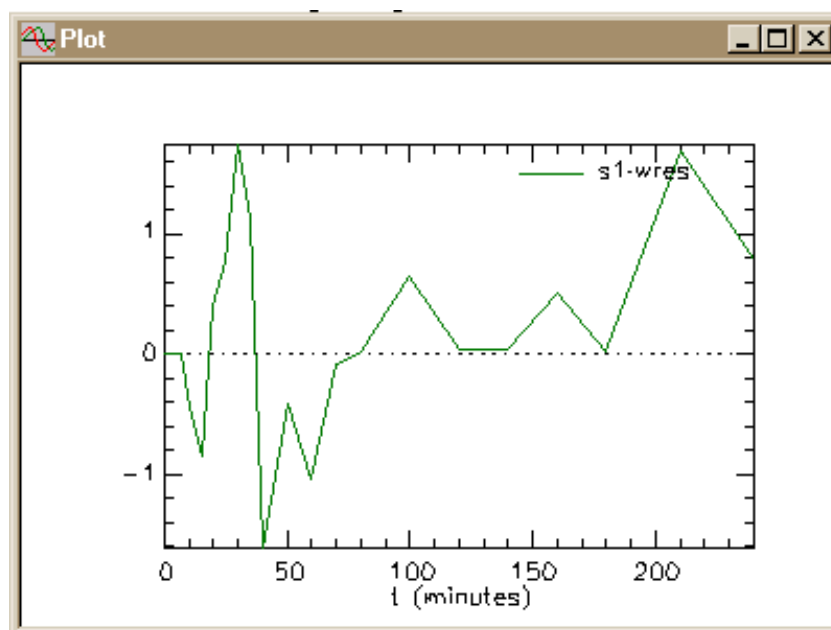
Σχήμα 5: Αρχικές συνθήκες για τις παραμέτρους του ψυχρού μοντέλου



Σχήμα 6: Προσαρμογή στα δεδομένα της γλυκόζης πριν από τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων



Σχήμα 7: Προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα της γλυκόζης



Σχήμα 8: Έλεγχος ποιότητας της προσαρμογής

Είναι δυνατό, ανοίγοντας το παράθυρο της στατιστικής (Statistic windows) να δούμε τις προσδιορισμένες τιμές των παραμέτρων, την ακρίβεια τους εκφρασμένη ως ο λόγος μεταξύ σταθερής απόκλισης και μέσης τιμής (FSD ή συντελεστής μεταβλητότητας). Το παράθυρο φαίνεται στο Σχήμα 9.

Σ. Statistics					
Parameter/Variable	Value	Std.Dev.	Coef. of Var.	95% Confidence Interval	
G0	296.75775	2.68020e+001	9.03160e+000	239.27315	354.24235
SG	0.02945	1.65676e-002	5.62599e+001	-0.00609	0.06498
SI	5.87280e-004	7.73692e-005	1.31742e+001	4.21339e-004	7.53220e-004
p2	0.04882	3.25992e-002	6.67687e+001	-0.02109	0.11874
----- Derived Variables -----					
ex1.bolus	296.75775	2.68020e+001	9.03160e+000	239.27315	354.24235
ex1.infusion	2.73870	1.54079e+000	5.62599e+001	-0.56597	6.04337
k(0,2)	0.04882	3.25992e-002	6.67687e+001	-0.02109	0.11874
<input type="radio"/> Correlation Matrix <input type="radio"/> Covariance Matrix <input checked="" type="radio"/> Objective					
	Objective	Scaled Data Variance			
s1 : G	4.440095e+000	8.525265e+000			
Total objective	4.440095e+000				
AIC	3.416764e+000				
BIC	3.540427e+000				

Σχήμα 9: Το παράθυρο Statistics του μοντέλου

Είναι πολύ εύκολο να προσδιοριστούν και άλλες παράμετροι, όπως για παράδειγμα ο όγκος κατανομής της γλυκόζης. Ο όγκος κατανομής V εκφρασμένος σε dl / kg σωματικού βάρους σχετίζεται με την G_0 με τη σχέση $V = D / (G_0 - G_{ss})$ όπου D είναι η χορηγούμενη δόση γλυκόζης (mg/kg). Αν η χορηγούμενη δόση είναι γνωστή, στην περίπτωση μας $300mg/kg$ μπορούμε απλώς να προσθέσουμε στο παράθυρο εξισώσεων (Equation window) την ακόλουθη σχέση:

$$V = D / (G_0 - G_{ss})$$

και να επαναλάβουμε τη διαδικασία προσαρμογής. Τα στατιστικά αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 9.

1.1. Ερωτήματα στο Κλασικό Μοντέλο Κινητικής της Γλυκόζης

- I. Υλοποιήστε το παραπάνω μοντέλο, καθώς και τα προαναφερθέντα βήματα, στο SAAM II με δεδομένα που θα σας δοθούν κατά τη διάρκεια του εργαστηρίου (στις παραμέτρους θεωρήστε τις ίδιες αρχικές τιμές και τα ίδια όρια όπως και προηγουμένως).
- II. Ποιες οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου;
- III. Δεδομένου ότι ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι η διαφορά του ηπατικού ισοζυγίου B , που μπορεί να είναι θετικό ή αρνητικό, από την απορρόφηση της

γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς U_p , εξηγήστε πως καταλήγουμε στο σύστημα των διαφορικών εξισώσεων (1) και (2). Δίνεται ότι:

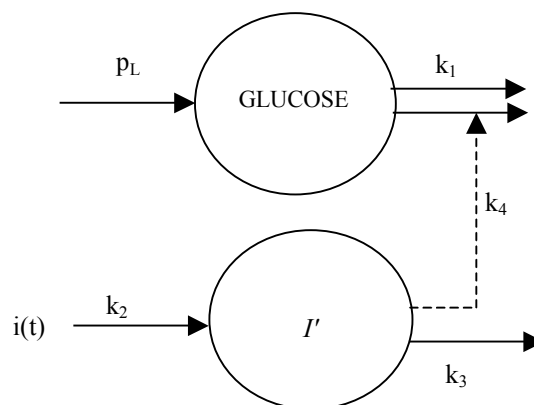
$$B = B_0 - (k_5 + k_6 i')G \text{ και } U_p = (k_1 + k_4 i')G$$

όπου B είναι το ηπατικό ισοζύγιο γλυκόζης και B_0 η βασική τιμή. Το i' αντιστοιχεί στο απομακρυσμένο διαμέρισμα ινσουλίνης (θεωρήστε ότι $G(0) = G_{ss}$).

IV. Για ποιο λόγο προτιμούνται τα απλοποιημένα μοντέλα από τα πλήρη;

2. Απλοποιημένο Μοντέλο Κινητικής Γλυκόζης

Σε αυτό το μοντέλο η εξαφάνιση της γλυκόζης εξαρτάται από την ινσουλίνη σε ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα. Η ινσουλίνη εισέρχεται σε ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα συγκέντρωσης I' με αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού εξαφάνισης της γλυκόζης με



Σχήμα 10: Απλοποιημένο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης

γραμμικό τρόπο. Η γλυκόζη εξαφανίζεται και ανεξάρτητα από την ινσουλίνη, ενώ η παραγωγή της είναι σταθερή. Η γραφική αναπαράσταση του μοντέλου δίνεται στο Σχήμα 10.

2.1. Ερωτήματα

- I. Το μοντέλο του Σχήματος 10 περιγράφεται από ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων. Να δώσετε τη μορφή τους. Να εξηγήσετε τη σημασία των παραμέτρων του συστήματος των διαφορικών εξισώσεων.
- II. Να δώσετε τυπικές τιμές στις παραμέτρους του μοντέλου.

- III. Να κατασκευάσετε τις γραφικές παραστάσεις της συνάρτησης επιβολής και των δεδομένων ινσουλίνης συναρτήσει του χρόνου καθώς και της γλυκόζης συναρτήσει του χρόνου με τις αρχικές τιμές των παραμέτρων και των μετρούμενων τιμών γλυκόζης, πριν την προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα.
- IV. Να επιλύσετε το μοντέλο και να πραγματοποιήσετε προσαρμογή στα δεδομένα της γλυκόζης. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου βασίζεται μόνο στα δεδομένα της γλυκόζης, ενώ η συγκέντρωση της ινσουλίνης αποτελεί τη δυναμική συνάρτηση επιβολής (forcing function) του μοντέλου.
- V. Μετά τη διαδικασία προσαρμογής, να δημιουργήσετε την γραφική παράσταση προσδιορισμού της γλυκόζης.
- VI. Να ελέγξετε την ποιότητα της προσαρμογής.
- VII. Να καταγράψετε τα στατιστικά αποτελέσματα.
- VIII. Προσδιορίστε τους συντελεστές S_I και S_G
- IX. Να συγκρίνετε τα δύο μοντέλα της γλυκόζης. Ποιο νομίζετε πως είναι καταλληλότερο να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές εφαρμογές και γιατί.

Βιβλιογραφία

- [1] Νικήτα Κωνσταντίνα, Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2005.
- [2] R.C. Carson, C. Cobelli, L. Finkelsteinm, The mathematical modeling of metabolic and endocrine systems: Model Formulation, Identification, and Validation, John Wiley and Sons, 1983.
- [3] SAAM II. User Guide, ver. 1.1.1 for Apple Macintosh, Microsoft Windows 95 and Microsoft Windows NT.