



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗΣ (BIOSIM)

1η Εργαστηριακή Αναφορά στο μάθημα  
**“ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ”** του 9ου Εξαμήνου

του Εμμανουήλ Αναστάσιου Σερλή, Α.Μ. 03118125

## 1.1. Ερωτήματα στο Κλασικό Μοντέλο Κινητικής της Γλυκόζης

I. Το κλασικό μοντέλο κινητικής της γλυκόζης βασίζεται στις κάτωθι εξισώσεις:

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

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

όπου:

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

$$S_G = k_1 + k_5 = -\frac{d(dG/dt)}{dG}$$

$$p_2 = k_3$$

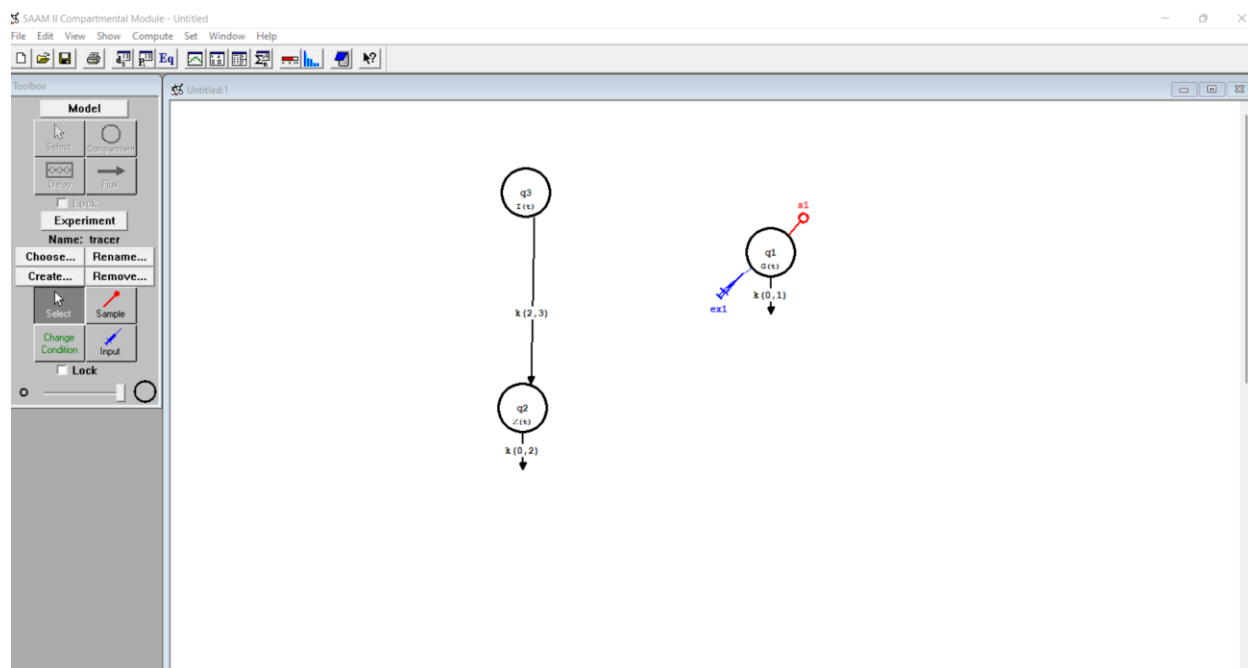
$$S_I = \frac{k_2}{k_3}(k_4 + k_6) = \frac{dS_G}{dI}$$

Όσον αφορά κάθε όρο του μοντέλου, αυτός περιγράφεται στον κάτωθι πίνακα:

Όρος	Σημασία
G(t)	Συγκέντρωση γλυκόζης
I(t)	Συγκέντρωση ινσουλίνης
I'(t)	Συγκέντρωση απομακρυσμένης ινσουλίνης
G <sub>ss</sub>	Συγκέντρωση γλυκόζης σε steady state
I <sub>ss</sub>	Συγκέντρωση ινσουλίνης σε steady state
X(t)	Συγκέντρωση ινσουλίνης προς το ήπαρ και τους περιφερειακούς ιστούς
k <sub>i</sub>	Σταθεροί συντελεστές ροής
S <sub>G</sub>	Ενεργότητα γλυκόζης
S <sub>I</sub>	Ευαισθησία ινσουλίνης
p <sub>2</sub>	Συντελεστής δράσης ινσουλίνης
G <sub>0</sub>	Αρχική συγκέντρωση ινσουλίνης

Πίνακας 1. Όροι και σταθερές cold model γλυκόζης

Όσον αφορά την υλοποίηση του μοντέλου στο SAAM II, παρακάτω παρουσιάζεται τόσο η δομή του μοντέλου όσο και τα δεδομένα που εισήχθησαν σε αυτό:



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση του μοντέλου γλυκόζης στο SAAM II.

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		

Εικόνα 2. Εισαγωγή δεδομένων γλυκόζης και ινσουλίνης στο μοντέλο

Πιο αναλυτικά, αρχικά σχηματίστηκε η δομή του μοντέλου, με βάση τα διαμερίσματα  $G(t)$ ,  $X(t)$ ,  $I(t)$ , τα οποία συνοδεύονται και από τα αντίστοιχα fluxes  $k(i,j)$ . Στην συνέχεια προστέθηκαν τα δεδομένα στο μοντέλο. Για την προσομοίωση επιλέχθηκαν χρόνοι από 0 ως και 240 mins, ενώ για την εξωγενή έγχυση γλυκόζης, ορίσαμε τους αντίστοιχους περιορισμούς μέσω των εξισώσεων  $G(0) = G_0$  και  $\frac{dG(t)}{dt} = S_G G_{ss}$ . Έπειτα, προστέθηκαν οι εξισώσεις που αφορούν τον προσδιορισμό των παραμέτρων  $k(i,j)$  καθώς και των δεδομένων της ινσουλίνης. Τέλος, ορίστηκαν αρχικές τιμές για τις παραμέτρους  $G_0$ ,  $S_G$ ,  $S_I$  και  $p_2$ . Η εν λόγω διαδικασία μπορεί να φανεί στις κάτωθι εικόνες.

Exogenous Input

Name:  Reference Name:  Units:

Type	Initial	Constant	Start	Stop	Repeat Every	Nr. Repeats
Equation	ex1 = SG*Gss		0.000	240.000	-	-
Equation	ex1 = G0		0.000	0.000	-	-

Input Type:

☐ Bolus  
☐ Infusion  
☐ Primed Infusion  
☒ Equation

Initial Amount:

Constant Rate:

Event Start:

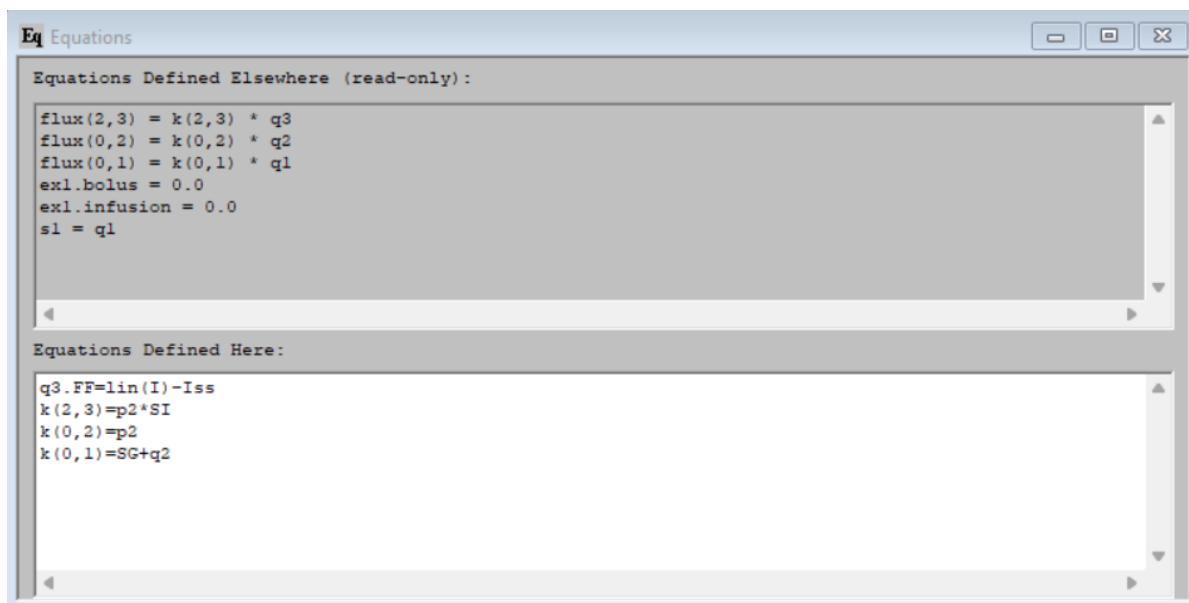
Event Stop:

Repeat Every:

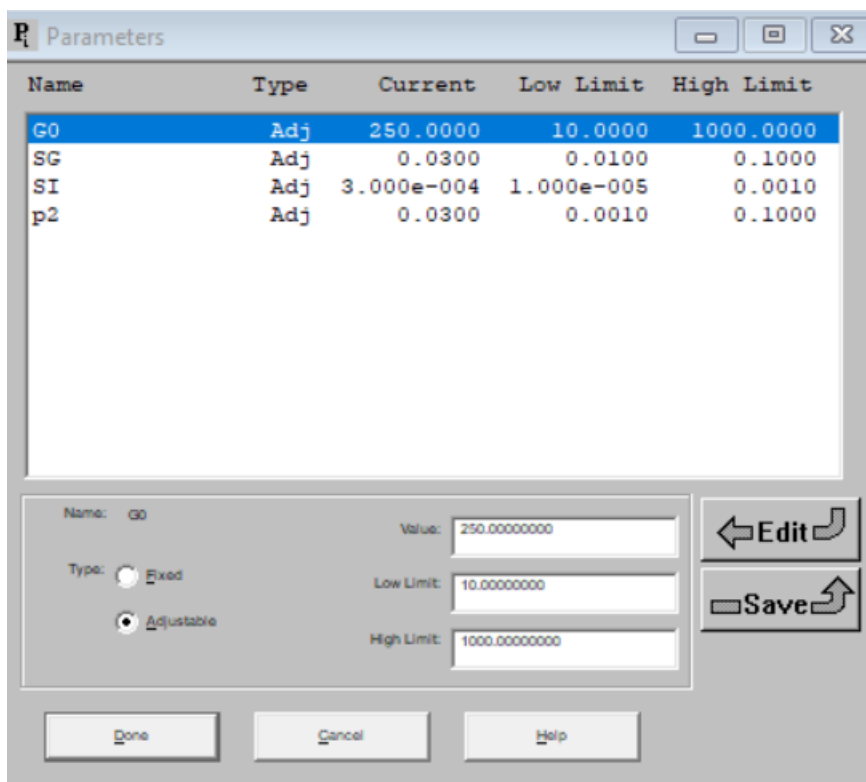
Nr. of Repeats:

Equation:

Εικόνα 3. Ορισμός εξωγενών εισόδων γλυκόζης στο μοντέλο

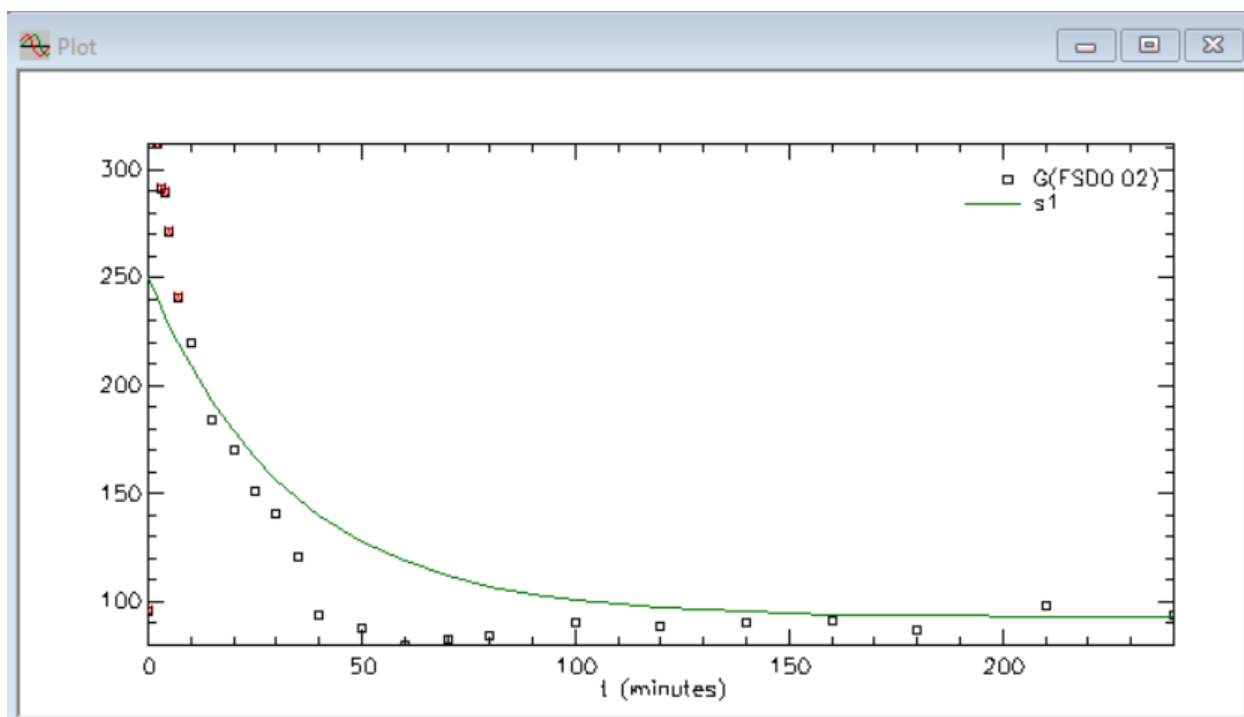


Εικόνα 4. Καθορισμός εξισώσεων μοντέλου

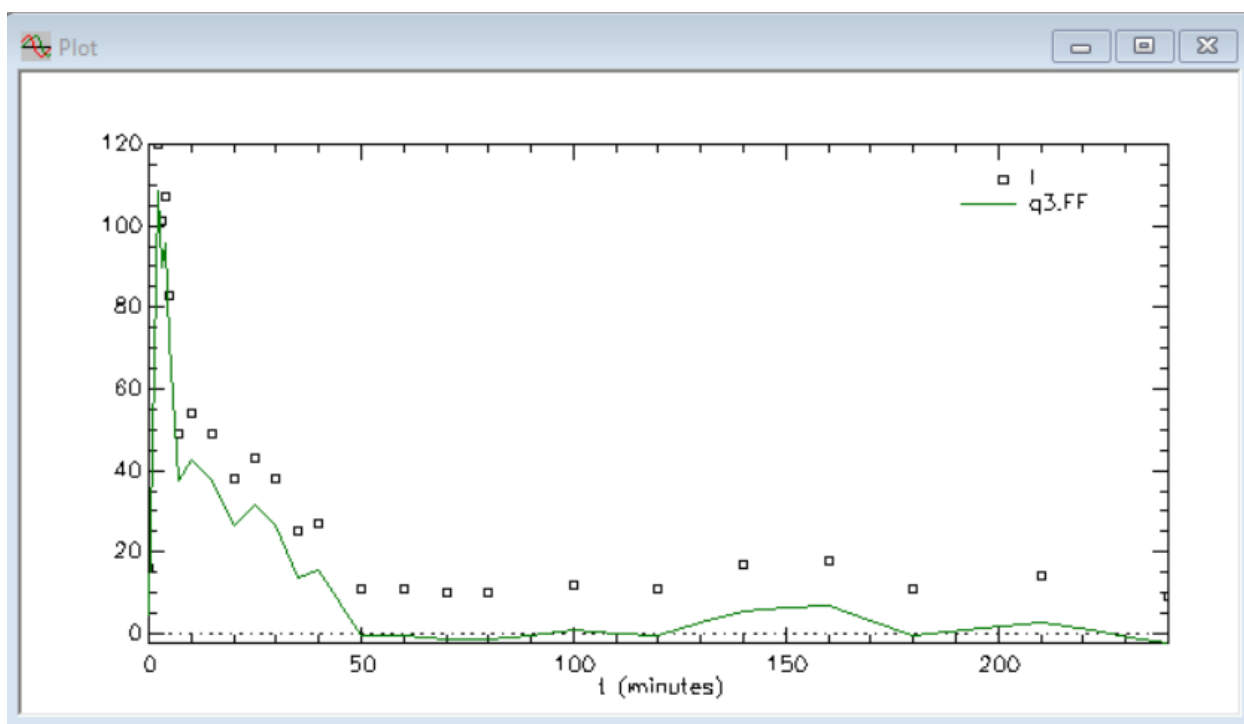


Εικόνα 5. Καθορισμός αρχικών παραμέτρων μοντέλου

Τέλος, χρησιμοποιούμε την εντολή “solve” για την επίλυση του μοντέλου. Παρακάτω, παρατίθενται οι γραφικές γλυκόζης και ινσουλίνης, οι οποίες συγκρίνονται με τα δοθέντα δεδομένα

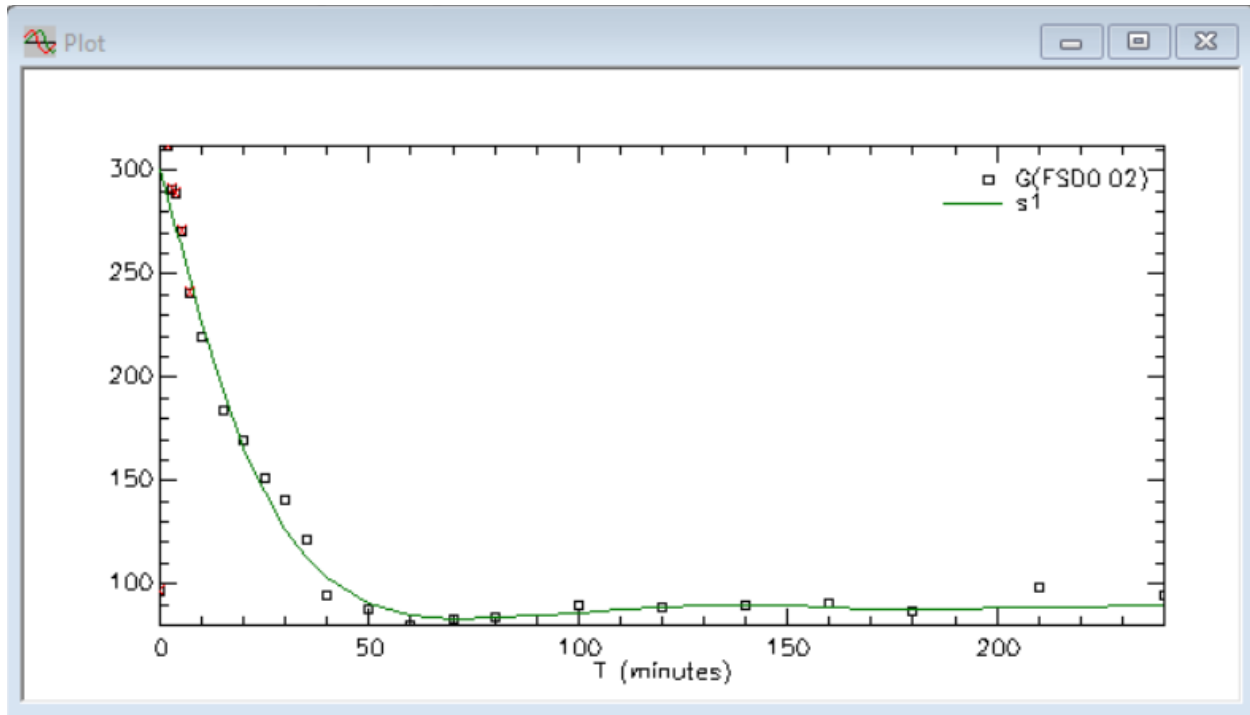


Εικόνα 6 . Συγκέντρωση γλυκόζης εξαγόμενη από το μοντέλο και από τα δεδομένα

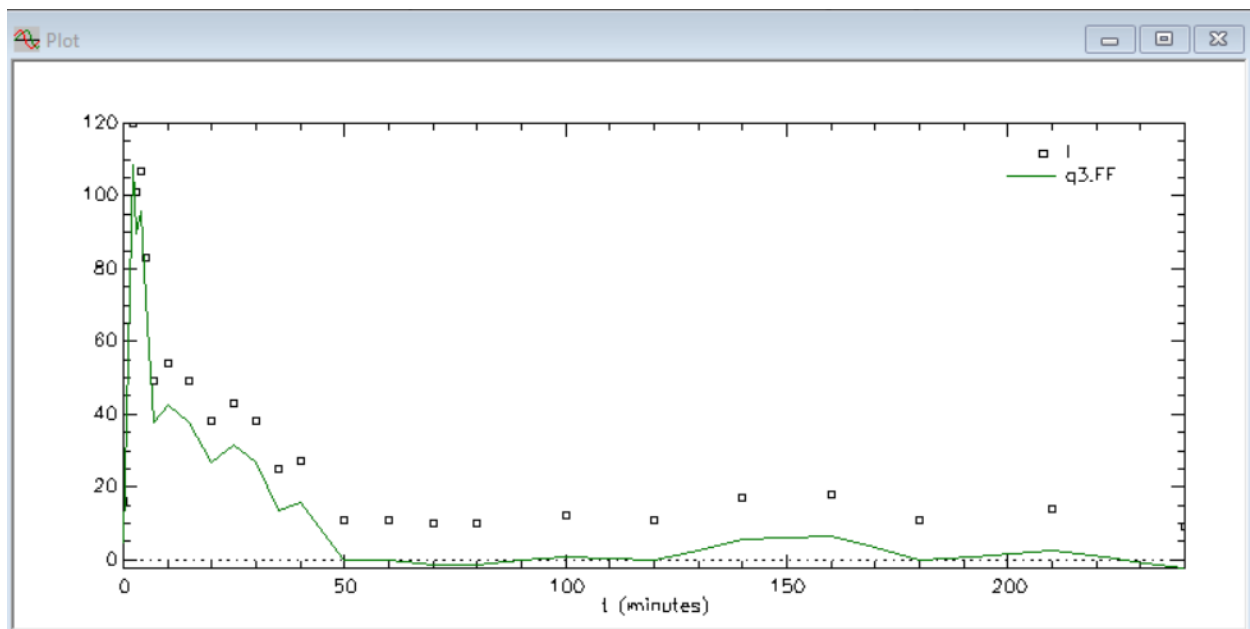


Εικόνα 7. Συγκέντρωση ινσουλίνης εξαγόμενη από το μοντέλο και από τα δεδομένα

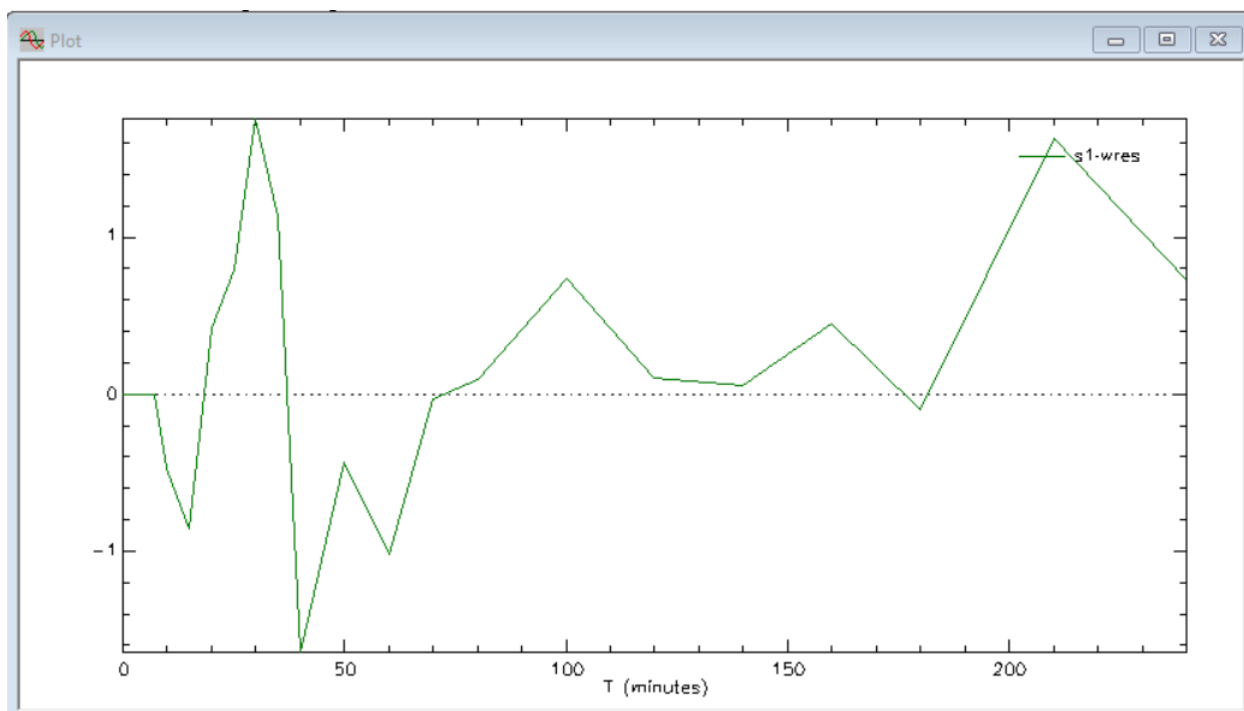
II. Παρατηρούμε ότι οι συγκεντρώσεις τόσο της γλυκόζης όσο και της ινσουλίνης απέχουν αρκετά από τα ληφθέντα πειραματικά δεδομένα. Για τον σκοπό, πραγματοποιήθηκε προσαρμογή των παραμέτρων, ώστε οι γραφικές των μοντέλων να συσχετίζονται καλύτερα με τα πειραματικά δεδομένα. Στο SAAM II, αυτό πραγματοποιείται μέσω της εντολής “fit”.



Εικόνα 8. Συγκέντρωση γλυκόζης έπειτα από προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα



Εικόνα 9. Συγκέντρωση ινσουλίνης έπειτα από προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα



Εικόνα 10. Προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα

Έπειτα από την προσαρμογή στα δεδομένα, το μοντέλο ακολουθεί πολύ πιο πιστά τα δεδομένα γλυκόζης σε σχέση με το ερώτημα Ι που δεν είχε γίνει fit. Οι προσαρμοσμένες παράμετροι ακολουθούν παρακάτω:

Σ Statistics					
Parameter/Variable	Value	Std.Dev.	Coef. of Var.	95% Confidence Interval	
G0	300.42800	3.30433e+001	1.09987e+001	229.55701	371.298
SG	0.03292	1.99909e-002	6.07226e+001	-0.00995	0.071
SI	5.81656e-004	7.38455e-005	1.26957e+001	4.23273e-004	7.40039e-004
p2	0.04165	3.45878e-002	8.30347e+001	-0.03253	0.111
----- Derived Variables -----					
ex1.bolus	300.42800	3.30433e+001	1.09987e+001	229.55701	371.298
ex1.infusion	3.06172	1.85916e+000	6.07226e+001	-0.92578	7.048
k(0,2)	0.04165	3.45878e-002	8.30347e+001	-0.03253	0.111
<input type="radio"/> Correlation Matrix <input type="radio"/> Covariance Matrix <input checked="" type="radio"/> Objective					
		Objective	Scaled Data Variance		
s1 : G(FSD0.02)		4.426324e+000	3.363468e-001		
Total objective		4.426324e+000			
AIC		3.409878e+000			
BIC		3.533541e+000			

Εικόνα 11. Στατιστικά αποτελέσματα προσαρμοσμένου μοντέλου



III. Για την απόδειξη της σχέσης (1), αρχικά ορίζουμε τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης με βάση την εκφώνηση ως:

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

Ταυτόχρονα, θέτουμε  $X(t) = (k_4 + k_6)I'(t)$ ,  $X(0) = 0$ ,  $G(0) = G_{ss}$ , ενώ ορίζουμε

$$S_G = - \frac{d(dG/dt)}{dG} \Big|_{t=0} = k_1 + k_5 + X(t=0) = k_1 + k_5$$

Έτσι, για  $t=0$  παίρνουμε:  $dG/dt = d(G_{ss})/dt = 0 = B_0 - [S_G + 0]G_{ss} \Rightarrow B_0 = S_G G_{ss}$  και η αρχική σχέση γίνεται:

$$\frac{dG(t)}{dt} = B - U_p = S_G G_{ss} - [S_G + X(t)]G(t)$$

Για την δεύτερη σχέση, θέτουμε τον ρυθμό μεταβολής της διαμερισματικής ινσουλίνης ως:

$$\frac{dI'(t)}{dt} = k_2[I(t) - I_{ss}] - k_3I'(t)$$

και θέτουμε  $X(t) = (k_4 + k_6)I'(t) \Rightarrow \frac{dX(t)}{dt} = (k_4 + k_6) \frac{dI'(t)}{dt} = \dots = k_3 \left[ (k_4 + k_6) \frac{k_2}{k_3} (I(t) - I_{ss}) - (k_4 + k_6)I'(t) \right]$

Τέλος, έχουμε:  $k_3 = p_2$ ,  $S_I = \frac{k_2}{k_3} (k_4 + k_6)$  και καταλήγουμε στην εξής σχέση:

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

IV. Ορισμένοι λόγοι που θα μπορούσε κανείς να επιλέξει ένα απλοποιημένο μοντέλο σε σχέση με ένα πλήρες είναι οι εξής:

- Λιγότερα φαινόμενα λαμβάνονται υπόψιν, γεγονός που καθιστά την εις βάθος κατανόηση τους ευκολότερη
- Μικρότερη υπολογιστική πολυπλοκότητα απαιτείται, λόγω μειωμένου αριθμού Δ.Ε. προς επίλυση
- Ευκολότερη προσαρμογή στα εκάστοτε δεδομένα υλοποιείται, λόγω μειωμένου πλήθους παραμέτρων
- Σχετικά μικρή απώλεια σε ακρίβεια θυσιάζεται, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αμελητέα ή δευτερευούσης σημασίας.

## 2. Απλοποιημένο Μοντέλο Κινητικής Γλυκόζης

I. Για καθένα διαμέρισμα του απλοποιημένου μοντέλου ισχύουν οι κάτωθι διαφορικές:

$$\frac{dG(t)}{dt} = p_L(G(t) - G_{ss}) - (k_1 + X(t))G(t) + G_{ss}S_G, \text{ με } G(0) = G_{ss} \text{ και } S_G = k_1$$

$$\frac{dI'(t)}{dt} = k_2[I(t) - I_{ss}] - k_3I'(t)$$

Ταυτόχρονα, η συνάρτηση ελέγχου ορίζεται ως:  $X(t) = k_4I'(t) \Rightarrow \frac{dX(t)}{dt} = k_4 \frac{dI'(t)}{dt} = \dots = k_3 \left[ k_4 \frac{k_2}{k_3} (I(t) - I_{ss}) - k_4I'(t) \right]$ , με  $k_3 = p_2, S_I = \frac{k_2}{k_3} k_4$

Άρα, καταλήγουμε στην σχέση

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

II. Στις παραμέτρους  $S_G, G_0, S_I, p_2$  που παραμένουν ίδιες τόσο στο σύνθετο όσο και στο απλοποιημένο μοντέλο θέτουμε τις ίδιες αρχικές τιμές με αυτές που αναγράφονται στο ερώτημα II. Όσον αφορά την παράμετρο  $p_L$ , παρατηρούμε ότι αυτή συμβολίζει τον ρυθμό παραγωγής της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να έχει τις ίδιες μονάδες μέτρησης με την ενεργότητα της γλυκόζης  $S_G = k_1$ , δηλαδή 1/min. Έτσι, αποφασίστηκε αυθαίρετα να λάβει ως αρχική τιμή τα 0.01, με κάτω και άνω όριο τις τιμές 0.001 και 0.1 αντίστοιχα.

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	0.0100
p2	Adj	0.0100	0.0010	0.1000
pL	Adj	0.0100	0.0010	0.1000

Name: G0

Value: 250.0000000

Type: ☐ Fixed ☒ Adjustable

Low Limit: 10.00000000

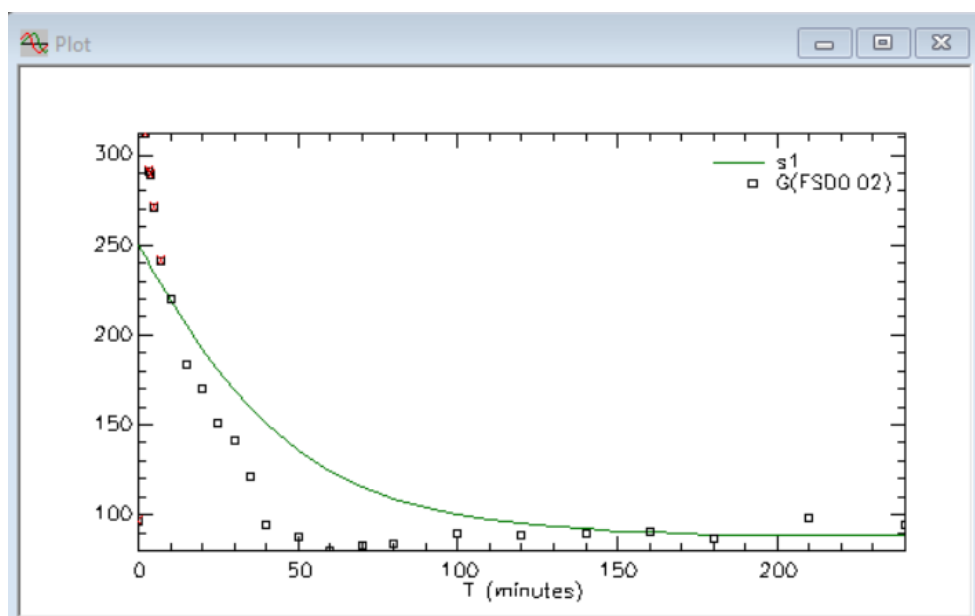
High Limit: 1000.00000000

Edit Save

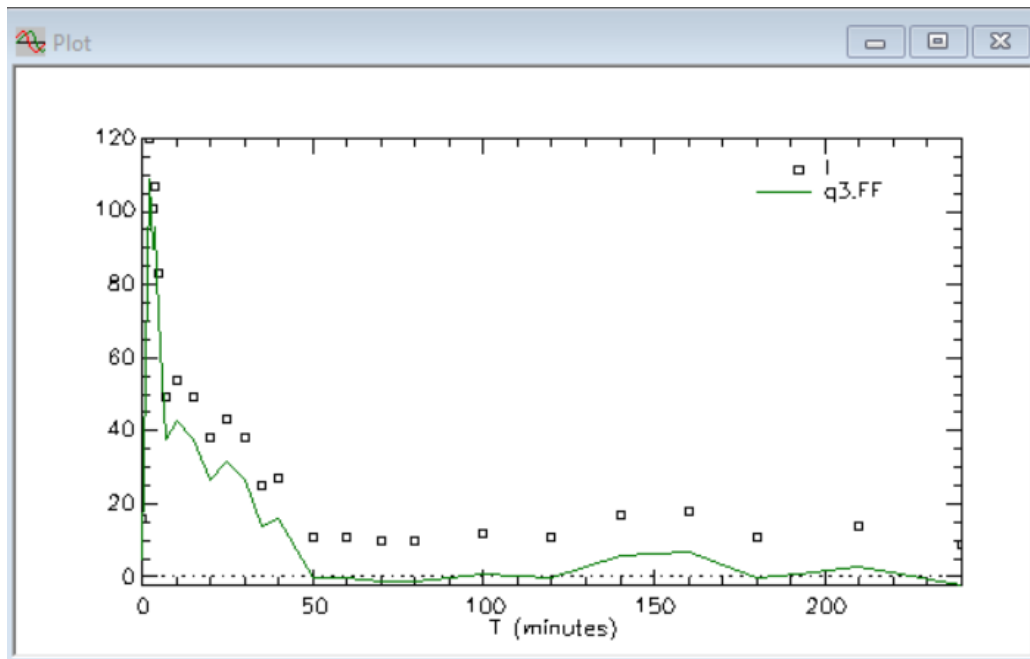
Done Cancel Help

Εικόνα 12. Καθορισμός αρχικών παραμέτρων απλοποιημένου μοντέλου

III. Ομοίως με το σύνθετο μοντέλο, αρχικά παραθέτουμε τα αποτελέσματα του μοντέλου (γλυκόζης και ινσουλίνης) πριν την προσαρμογή των παραμέτρων.



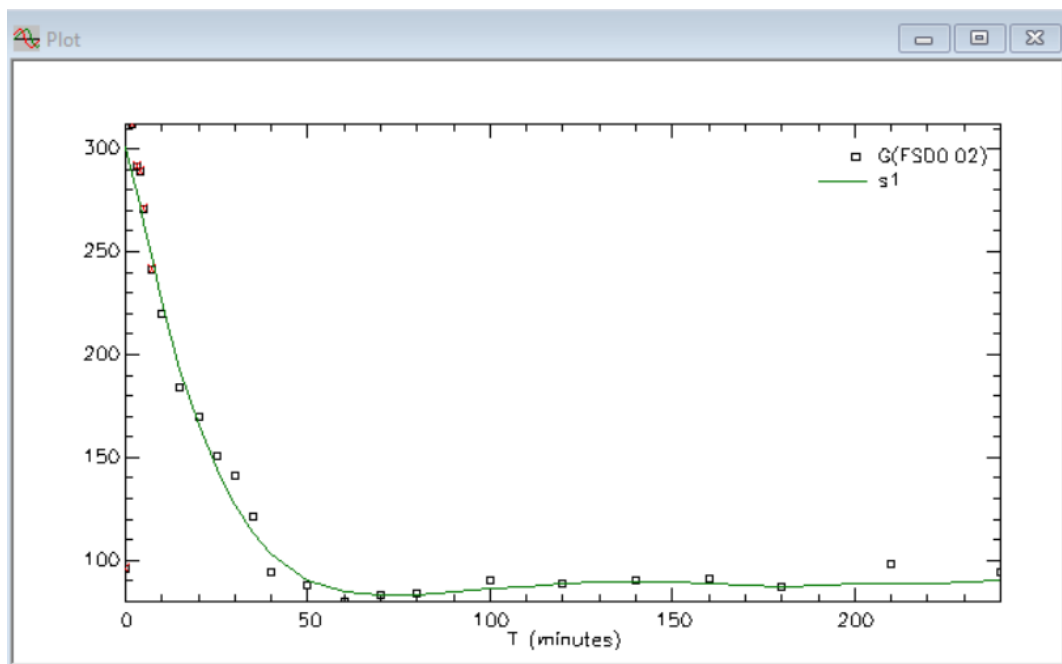
Εικόνα 13 . Συγκέντρωση γλυκόζης απλοποιημένου μοντέλου και σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα



Εικόνα 14. Συγκέντρωση ινσουλίνης απλοποιημένου μοντέλου και σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα

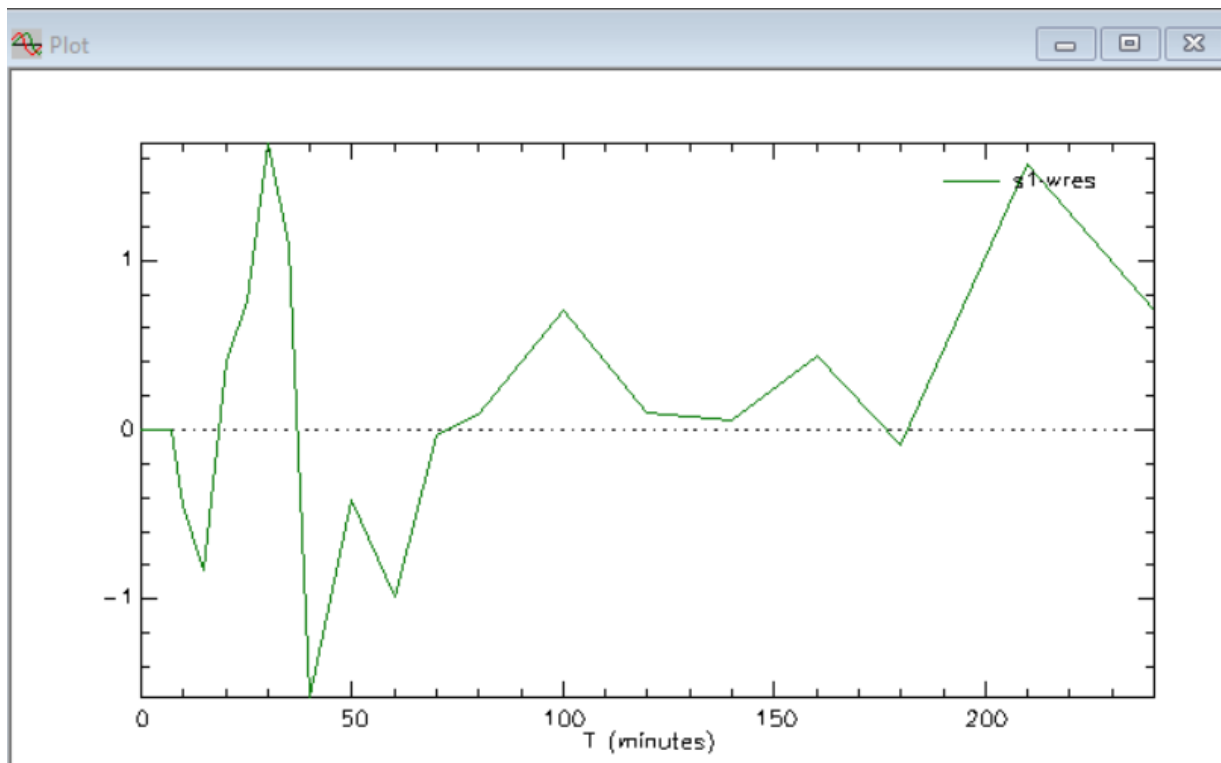
Παρατηρούμε ότι το απλοποιημένο μοντέλο αδυνατεί να προσφέρει επαρκή συσχέτιση με τα πειραματικά δεδομένα γλυκόζης, κάτι το οποίο παρατηρήθηκε εν μέρει και στο εκτεταμένο μοντέλο του ερωτήματος 1. Προφανώς, το εν λόγω ζήτημα πρόκειται να λυθεί μέσω προσαρμογής των παραμέτρων (μέσω της εντολής Fit).

IV,V. Έπειτα από προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα γλυκόζης, σχεδιάστηκε εκ νέου η γραφική παράσταση προσδιορισμού της.



Εικόνα 15. Συγκέντρωση γλυκόζης έπειτα από προσαρμογή του απλοποιημένου μοντέλου στα δεδομένα

VI και VII. Παρακάτω παρατίθενται τόσο η ποιότητα προσαρμογής-μέσω αναπαράστασης της μεταβλητής  $s\_wres$  του SAAM II- όσο και τα στατιστικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιημένων παραμέτρων του μοντέλου.



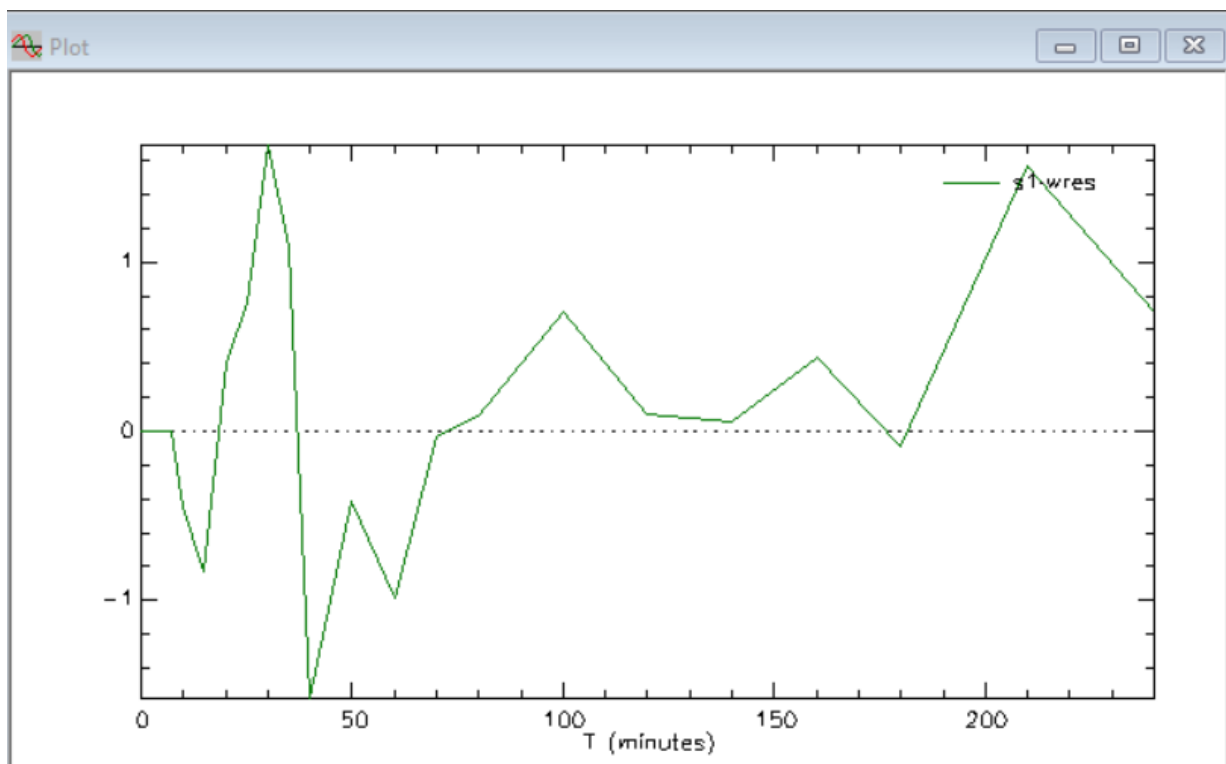
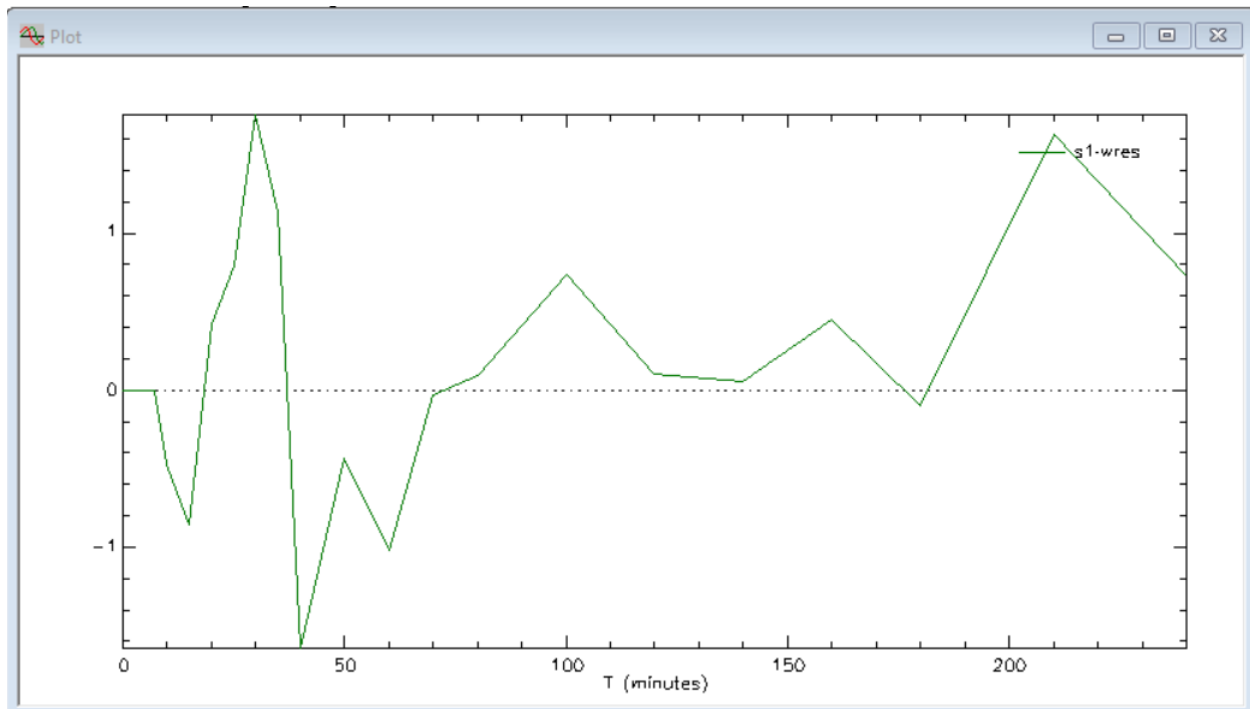
Εικόνα 16. Προσαρμογή του απλοποιημένου μοντέλου στα δεδομένα

Parameter/Variable	Value	Std.Dev.	Coef. of Var.	95% Confidence Interval	
G0	300.38862	3.41633e+001	1.13730e+001	226.58319	374.19405
SG	0.03387	2.06859e-002	6.10814e+001	-0.01082	0.07856
SI	5.82142e-004	7.66042e-005	1.31590e+001	4.16649e-004	7.47635e-004
p2	0.04176	3.58571e-002	8.58601e+001	-0.03570	0.11923
pL	1.00000e-003	****	****	****	****
----- Derived Variables -----					
exl.bolus	300.38862	3.41633e+001	1.13730e+001	226.58319	374.19405
exl.infusion	3.05656	1.92379e+000	6.29399e+001	-1.09955	7.21266
Correlation Matrix    Covariance Matrix <input checked="" type="radio"/> Objective					
Objective		Scaled Data Variance			
sl : G(FSD0.02)	4.426322e+000	3.622188e-001			
Total objective	4.426322e+000				
AIC	3.465433e+000				
BIC	3.613828e+000				

Εικόνα 17. Στατιστικά αποτελέσματα προσαρμοσμένου απλοποιημένου μοντέλου

VIII. Με βάση το statistics window του ερωτήματος VII, έχουμε  $S_I = 5.82 * 10^{-4}(1/min)$  και  $S_G = 33.87 * 10^{-3}(1/min)$

IX. Για την σύγκριση των δύο μοντέλων καλούμαστε να παρατηρήσουμε δίπλα-δίπλα την προσαρμογή τους στα δεδομένα γλυκόζης.



Παρατηρούμε πως οι διαφορές μεταξύ τους είναι πρακτικά αμελητέες. Παρόλα αυτά, πέρα από τα αποτελέσματα καθαυτά, μεγάλη σημασία έχει και η ενσωμάτωση θεμελιωδών λειτουργιών στο εκάστοτε μοντέλο. Εν προκειμένω, παρατηρούμε ότι στο απλοποιημένο μοντέλο απουσιάζει η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, η οποία έχει αντικατασταθεί από έναν ρυθμό εισαγωγής γλυκόζης στο αντίστοιχο διαμέρισμα. Ταυτόχρονα, απουσιάζει και ο έλεγχος του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης από και προς το ήπαρ μέσω της διαμερισματικής ινσουλίνης, που στο πλήρες μοντέλο αντιστοιχεί στην εισροή ινσουλίνης με ρυθμό  $k_6$ . Με βάση τα παραπάνω, η χρήση του απλοποιημένου μοντέλου σε κλινικές δοκιμές σίγουρα θα οδηγούσε σε ελλιπή κατανόηση της επιρροής του ήπατος στα τελικά επίπεδα γλυκόζης ή/και πιθανή παρερμηνεία των κλινικών αποτελεσμάτων, ειδικά όταν για την διαμόρφωση του μοντέλου πραγματοποιείται fitting στα εκάστοτε πειραματικά δεδομένα.