

# مدلهای مینیمال دینامیک گلوکز و انسولین

سید احسان تهامی

دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

Ehsantahami@yahoo.com

محمد علی خلیل زاده

استادیار گروه مهندسی پزشکی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

Ma\_khalilzadeh@yahoo.com

از حدود ۶۰ سال پیش تا کنون تنظیم میزان سطح غلظت قند خون با استفاده از هرمون کنترولی انسولین ترشح یافته از پانکراس دغدغه بسیاری از ریاضی دانان و مهندسين پزشکی بوده است [۱] و [۲] [۳] که به همین دلیل نیز مدل‌های ریاضی مختلف و متفاوتی در این زمینه ارائه گردیده است. با افزایش سطح شناخت و آگاهی دانشمندان نسبت به نامنظم بودن حساسیت بافتها به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت و قلبی عروقی تعیین و مقدار دهی ضریب حساسیت انسولین با استفاد از روشهای غیر تهاجمی ضرورت تحقیقات بیشتر در خصوص مدل‌سازی دینامیک گلوکز انسولین را اهمیت بیشتری بخشید.

یکی از دوروش معمولی که امروزه به منظور تخمین حساسیت انسولین در افراد مورد استفاده قرار می گیرد آزمایش تغییرات گلوکز داخل وریدی<sup>۱</sup> است که علت آن نیز سادگی اجرا و به خصوص در فرم غیر تغییر یافته آن و نیز به دلیل وجود اطلاعات زیاد در باره تحلیلی و بررسی آن می باشد. در این آزمایش ابتدا مقداری از ماده گلوکز<sup>۲</sup> به بدن تزریق می گردد و سپس بلافاصله

**چکیده:** مدل‌های مینیمال مربوط به فعالیت انسولین و گلوکز عمدتاً به منظور تحلیل و بررسی نتایج آزمایش تغییرات سطح غلظت قند خون در افراد و در حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می گیرند این مدلها از دو قسمت تشکیل یافته اند که یک قسمت شامل دو معادله دیفرانسیل است و توصیف کننده دینامیک زمانی غلظت گلوکز پلاسما می باشد که در این قسمت انسولین پلاسما به عنوان تابع محرک و روی به معادلات وارد می گردد و قسمت دیگر که از یک معادله دیفرانسیل تشکیل یافته است توصیف کننده دینامیک زمانی غلظت انسولین پلاسما می باشد که در آن گلوکز به عنوان تابع محرک مورد استفاده قرار می گیرد در این مقاله سعی شده است تا مدلی معروف در این زمینه مورد بحث و بررسی قرار گرفته و کلیه مراحل مدل‌سازی، تعیین پارامتر، شبیه سازی و اعتبار سنجی مدل صورت پذیرد که به همین منظور از مدل معروف Bergman در این مقاله استفاده گردیده است.

**واژه های کلیدی:** گلوکز، انسولین، مدل مینیمال

مقدمه

<sup>1</sup> Intravenous Glucose Tolerance Test (IVGTT)

<sup>2</sup> Bolus of glucose

غلظت انسولین و گلوکز موجود در پلاسما در مدت زمان حدود سه ساعت اندازه گیری می گردد.

مدل فیزیولوژیکی که تا کنون به منظور تفسیر آزمایش تغییرات گلوکز وریدی مورد استفاده بسیاری قرار گرفته است مدل مینیمال<sup>۳</sup> می باشد. این مدل که در ابتدا توسط Bergman ارائه گردید شامل دو قسمت می باشد که قسمت اول دارای دو معادله دیفرانسیل بوده و مربوط است به دینامیک زمانی تغییرات غلظت گلوکز موقعی که تابع محرک ورودی غلظت انسولین پلاسما می باشد و قسمت دوم شامل یک معادله می باشد که نشان دهنده دینامیک آزاد سازی انسولین توسط سلولهای پانکراس می باشد و در واقع بیانگر دینامیک زمانی تغییرات غلظت انسولین پلاسما در تحریک به گلوکز می باشد. بنابر این در قسمت دوم، غلظت گلوکز پلاسما به عنوان تابع تحریک ورودی مورد استفاده قرار می گیرد.

پیشنهادات ارائه شده توسط دانشمندان نشان داد [۴] که تعیین پارامترهای مدل در دو مرحله صورت خواهد پذیرفت که در مرحله اول از داده های غلظت انسولین ثبت شده به عنوان داده های ورودی به منظور تعیین پارامترها در دو معادله مربوط به قسمت اول میگیرد و سپس داده های مربوط به غلظت گلوکز ثبت شده به عنوان تعیین پارامترهای معادله قسمت دوم مورد استفاده قرار خواهد گرفت. مدلهای مینیمال گلوکز و انسولین به ما این امکان را می دهند تا در آزمایش تغییرات گلوکز داخل وریدی بتوان به چهار پارامتر مهم زیر دست یافت:

$S_1$  (حساسیت به انسولین): اندازه گیری قابلیت انسولین در در افزایش میزان خروج گلوکز از خون.

$S_G$  (کارایی گلوکز): اندازه گیری قابلیت گلوکز در میزان کاهش غلظت خودش در پلاسما وابسته به افزایش انسولین.

همچنین می توان به اندازه گیری دو پارامتر مهم دیگر یعنی  $\phi_1$  و  $\phi_2$  نیز اشاره نمود.

$\phi_1$  (فاز اول پاسخ لوزالمعده): اندازه میزان اولین پیک در انسولین پلاسما که ناشی از تزریق تزریق گلوکز می باشد.  $\phi_2$

فاز دوم پاسخ لوزالمعده): اندازه میزان دومین پیک در انسولین پلاسما در پرپود تحریک ناپذیری و به دنبال فاز اول ظاهر می گردد. لازم به ذکر است که از لحاظ کمی میزان گلوکز در پلاسما به خاطر تزریق انجام شده از یک پیک شروع می شود بعد به یک مقدار حداقل می رسد که پایین تر از سطح پایه گلوکز (پیش از تزریق) است و سپس تدریجا به میزان پایه باز می گردد. میزان انسولین در پلاسما بلافاصله بعد از تزریق به سرعت بالا می رود تا به یک پیک برسد، بعد به یک سطح پایین تر که هنوز بالاتر از سطح پایه انسولین است نزول پیدا می کند دوباره تا یک پیک کوچکتر بالا می رود و سپس به تدریج تا سطح پایه پایین می آید. بسته به وضعیت فرد مورد آزمایش، تغییرات زیادی در این پاسخ ممکن است به وجود آید. برای مثال میزان گلوکز ممکن است به زیر سطح پایه کاهش پیدا نکند، اولین پیک در میزان انسولین ممکن است دامنه متفاوتی داشته باشد، ممکن است پیک دوم در مقدار انسولین وجود نداشته باشد و یا ممکن است بیش از دو پیک در میزان انسولین مشاهده شود.

### ۱- روش و داده های مورد استفاده

در این مقاله ابتدا معادلات دیفرانسیلی ذکر شده در مقدمه به صورت معادلات حالت زیر مشخص گردیده است ( که البته این کار فقط در روند تخمین پارامترهای مدل صورت گرفته است و در حالت کلی معادلات به همان فرمی است که قبلا ذکر گردید )

و مدل اندازه گیری به صورت زیر خواهد بود:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t, \theta) &= f(x(t, \theta), \tilde{u}(t), t, \theta) \\ y(t, \theta) &= g(x(t, \theta), \theta) \end{aligned} \quad \text{معادله خروجی}$$

$$z_l(t_k) = y_l(t_k) + e_l(t_k) \quad k = 1, \dots, N \quad \text{و} \quad l = 1, \dots, m$$

که در این معادلات  $x$  بردار  $n$  حالت است،  $\tilde{u}$  برداری از  $r$  ورودی است و  $y$  برداری با  $m$  خروجی است.  $f$  و  $g$  توابعی خطی یا غیر خطی اند که ساختار و شکل سیستم را مشخص می سازند.  $z_l$  اندازه  $l$  امین خروجی است و  $e_l$  خطای اندازه گیری

<sup>3</sup> Minimal Model

انتخاب گردید مطابق با تئوری گوس-مارکوف  $\hat{\theta}_N$  کمترین واریانس خواهد بود بنابراین این تخمین بدون بایاس (تخمین بیشترین شباهت  $\hat{\theta}$ ) و تخمین صحت پارامتر می تواند به صورت زیر محاسبه گردد:

$$\text{cov}(\hat{\theta}_N) = F^{-1}$$

که  $F$  ماتریس اطلاعات فیشر می باشد و به صورت زیر محاسبه می شود:

$$F = \frac{\partial y^T}{\partial \theta} W \frac{\partial y}{\partial \theta}$$

که  $\frac{\partial y}{\partial \theta}$  حساسیت خروجی مدل می باشد.

دادهای مورد استفاده در مقاله از آزمایش تزریق وریدی گلوکز استخراج گردیده است به این صورت که ابتدا مقداری گلوکز در مدت ۶۰ دقیقه به سیاهرگ یک فرد ناشتا که کاملاً حالت طبیعی دارد تزریق شده است و پس از آن در یک مدت زمان ۱۸۰ دقیقه ای غلظت گلوکز و انسولین در پلاسما مکرراً نمونه برداری می شود که این کار نیز معمولاً ۳۰ بار انجام می پذیرد.

## ۲- مدل های مینیمال گلوکز و انسولین

قبل از این که بحث پیرامون مدل های مینیمال گلوکز و انسولین به صورت جداگانه پردازیم ابتدا مدل کلی Bergman را بررسی میکنیم که همان طور که قبلاً نیز ذکر گردید شامل ۳ معادله می باشد که یکی مربوط به مدل مینیمال انسولین و دوتای دیگر مربوط به مدل مینیمال گلوکز می باشد به صورت زیر:

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -k_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) & G(0) &= G_0 \\ \dot{X}(t) &= -k_2X(t) + k_3(I(t) - I_b) & X(0) &= 0 \\ \dot{I}(t) &= -n(I(t) - I_b) + \gamma(G(t) - h)^+ & I(0) &= I_0 \end{aligned}$$

در ای روابط  $t=0$  لحظه تزریق گلوکز است و خواهیم داشت:

$$(G(t) - h)^+ = \begin{cases} G(t) - h & G(t) > h \\ 0 & \text{OtherWise} \end{cases}$$

می باشد که معمولاً یک نویز سفید جمع شونده با میانگین صفر خواهد بود و واریانس  $\sigma_i^2(t_k)$ . درونیایی شده  $u(t)$  ورودی اندازه گیری شده با  $N$  نمونه در زمانهای  $t_k(u(t_k))$  است. حال با توجه به توضیحات بالا می توان مراحل فرآیند تخمین پارامترهای مدل را در حالت کلی به صورت زیر ذکر نمود: این مدل دارای  $p$  پارامتر نامشخص می باشد که به صورت  $\theta = [\theta_1, \dots, \theta_p]$  قابل نمایش است و باید بر مبنای داده های وابسته به زمان حاصل از آزمایش تخمین زده شود. برای شناسایی، خروجی مدل زمان گسسته  $y(t_k)$  برای  $m$  خروجی و مطابق با  $N$  داده زمان گسسته ( $Z$ ) تولید میگردد.

$$y(t_k) = [y_1(t_k), \dots, y_i(t_k), \dots, y_m(t_k)]^T$$

و

$$y = [y_1(t_1), \dots, y_1(t_N), \dots, y_m(t_N)]^T$$

به منظور تخمین معمولاً از ابزار رایج کمترین مربعات<sup>۴</sup> استفاده می گردد که در این معادلات اختلاف بین اندازه گیری ها یعنی اختلاف بین بردار سطری  $z$  و خروجی های زمان گسسته مدل  $y$  می باشد که خطای محاسبه را نشان خواهد داد

$$\varepsilon_k = z(t_k) - y(t_k, \tilde{u}, \theta)$$

$$J_N(\tilde{u}, \hat{\theta}) = \sum_{k=1}^N \varepsilon_k^T W \varepsilon_k$$

که در این روابط  $\hat{\theta}$  برداری از پارامترهای تخمین زده شده می باشد و  $W$  یک ماتریس وزنی متقارن مثبت  $[m.N \times m.N]$  است.

$$\hat{\theta}_N = \arg \min J_N(\tilde{u}, \hat{\theta})$$

$$\hat{\theta} > 0$$

حال اگر ماتریس وزنی  $W$  که در در معیار کمترین مربعات مورد استفاده قرار گرفت مانند معکوس ماتریس کوواریانس  $Z$

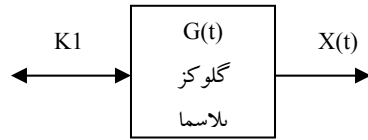
<sup>4</sup> Interpolate

<sup>5</sup> Time series data

<sup>6</sup> Least Squares

<sup>7</sup> Gauss-Markov theorem

<sup>8</sup> Maximum Likelihood Estimate



شکل ۱- مدل مینیمال دینامیک گلوکز

با توجه به این مدل می توان گفت که گلوکز با نرخی متناسب با اختلاف بین سطح غلظت گلوکز  $G(t)$  و گلوکز پایه  $G_b$  به قسمت<sup>۹</sup> مربوط به پلاسما وارد و یا از آن خارج می گردد. اگر گلوکز پلاسما از سطح پایه گلوکز پایین تر بیاید گلوکز به قسمت مربوط به پلاسما وارد می گردد و در صورتیکه گلوکز از سطح پایه گلوکز بیشتر شود گلوکز آن قسمت را ترک خواهد کرد در این بین گلوکز همچنین از طریق یک مسیر دوم و بانرخی متناسب با فعالیت انسولین موجود در بافت بینابینی  $X(t)$  در قسمت پلاسما نابود خواهد شد.

انسولین به قسمت بافت بینابینی و با نرخی متناسب با اختلاف بین انسولین پلاسما  $I(t)$  و سطح انسولین پایه  $I_b$  به آن قسمت وارد و یا از آن قسمت خارج می گردد.

در صورتیکه سطح انسولین پلاسما از سطح انسولین پایه پایین تر بیاید انسولین قسمت مربوط به بافت بینابینی را ترک می کند و برعکس در صورتیکه سطح انسولین پلاسما از سطح انسولین پایه بالاتر رود انسولین به قسمت مربوط به بافت بینابینی وارد می گردد همچنین انسولین از طریق مسیر دوم و با نرخی متناسب با مقدار انسولین در قسمت بافت بینابینی در این بافت ناپدید می گردد.

معادلات دیفرانسیل مربوط به مدل مینیمال گلوکز به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -k_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) & G(0) &= G_0^{(1)} \\ \dot{X}(t) &= -k_2X(t) + k_3(I(t) - I_b) & X(0) &= 0 \end{aligned} \quad (2)$$

$G(t)$ : غلظت گلوکز در پلاسما  $[mg/dl]$  در لحظه  $t$   
 $I(t)$ : غلظت انسولین در پلاسما  $[\mu U/ml]$  در لحظه  $t$   
 $X(t)$ : اثر انسولین در ناپدید شدن گلوکز

$G_b$ : میزان اولیه (پیش از تزریق) گلوکز  $[mg/ml]$

$I_b$ : میزان اولیه (پیش از تزریق) انسولین  $[\mu U/ml]$

$k_1$ : ثابت نشان دهنده نرخ جذب گلوکز در ماهیچه ها، کبد و بافت چربی، مستقل از انسولین  $[min^{-1}]$

$k_2$ : نرخ کاهش توانایی جذب گلوکز در بافتها  $[min^{-1}]$

$k_3$ : نرخ وابسته به انسولین، افزایش توانای جذب گلوکز در بافتها به ازای هر واحد از غلظت انسولین بالاتر از

$I_b$  برحسب  $[min^{-2}(\mu U/ml)^{-1}]$

$n$ : نرخ نابودی انسولین در پلاسما  $[min]$

$h$ : مقدار آستانه برای گلوکز  $[mg/dl]$  که بالاتر از آن سلولهای  $\beta$  در لوزالمعده انسولین ترشح می کنند.

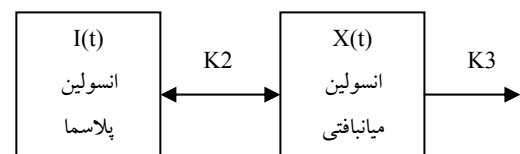
$\gamma$ : نرخ آزاد سازی انسولین توسط سلولهای لوزالمعده  $\beta$  پس از تزریق گلوکز و وقتی غلظت گلوکز بالاتر از آستانه  $h$  قرار گیرد.

$G_0$ : مقدار تئوری غلظت گلوکز در پلاسما در لحظه  $t=0$   
 $[mg/dl]$

$I_b$ : مقدار تئوری غلظت انسولین در پلاسما در لحظه  $t=0$   
 $[\mu U/ml]$

## ۱-۲- مدل مینیمال گلوکز

شکل (۱) مدل مینیمال دینامیک گلوکز را نشان می دهد.



<sup>9</sup> Compartment

$$\frac{dX(t)}{dt} = k_3(S_I(I(t) - I_b) - X(t))$$

به منظور شبیه سازی این معادلات از روش برنامه نویسی در نرم افزار MATLAB استفاده گردیده است که دستورات آن در قسمت ضمیمه (ب) ذکر گردیده اند.

در این برنامه نویسی از حل کننده های ode در MATLAB (ode45) همچون روش مستقیم اولر به منظور انتگرالگیری استفاده شده است. برای روش اولر با مراحل زمانی<sup>۱۰</sup> ثابت، هر مرحله انتگرالگیری به صورت  $t_{\delta} = \frac{1}{5} \min(\text{diff}(t_{\text{exp}}))$  مورد استفاده قرار گرفته است (یعنی در واقع یک پنجم کمترین کمترین فاصله نمونه برداری).

غلظت انسولین پلازما به عنوان سیگنال ورودی با استفاده با استفاده از درون یابی خطی مقادیر انسولین - زمان مشخص شده در جدول ضمیمه (الف) بدست آمده است.

باید به این نکته توجه شود که اگر از انتگرالگیری با مرحله ثابت استفاده شود بردار زمانی شبیه سازی  $t_{\text{sim}}$  از قبل مشخص خواهد بود و نیز بردار سیگنال ورودی درونیابی شده می تواند قبل از شروع فرآیند شبیه سازی محاسبه گردد و زمانیکه از حل کننده با مرحله متغیر استفاده شود ورودی درونیابی شده باید در هر مرحله شبیه سازی، محاسبه گردد.

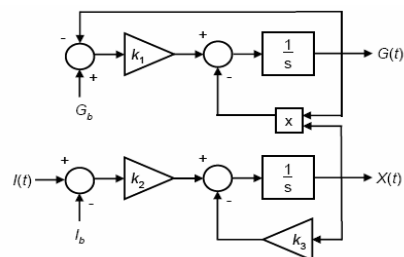
همانطور که در ضمیمه (پ) نیز دستورات MATLAB مشخص گردیده است مقادیر پارامترها برای مدل مینیمال دینامیک گلوکز تخمین زده شده اند که همانطور که قبلا نیز اشاره گردید این مقادیر پارامترها باید بگونه ای تخمین زده شوند که بتوانند اختلاف بین اندازه گیری زمانی گلوکز پلازما و مقادیر گلوکز بدست آمده از حل معادلات مربوط به مدل مینیمال گلوکز را حداقل کنند. به همین منظور از روش "lsqnonlin" موجود در Toolbox بهینه سازی استفاده گردیده است. این تابع در واقع همچنین باقیمانده های  $\epsilon$  در حل  $\hat{\theta}_N$  و ژاکوبین که می تواند به منظور محاسبه ماتریس اطلاعات

در این روابط  $G(0)$  مقدار گلوکز تزریق شده در لحظه 0 می باشد همچنین  $t$  در این روابط متغیر مستقل مدل می باشد.

اگر در ساختار رابطه (۱) دقت شود واضح است که  $X(t)$  هرگز نشان دهنده مقادیر فیزیولوژیکی قابل اندازه گیری نمی باشد ولی متغیری است با واحد  $[\text{min}^{-1}]$  است که در واقع نشان دهنده فعالیت انسولین تاثیر گذار می باشد.

همچنین غلظتهای انسولین و گلوکز پایه قبل از نظارت بر سطح غلظت قند و یا اغلب ۱۸۰ دقیقه بعد از آن به صورت ویژه اندازه گیری می شود. باید گفت که در این مدل چهار پارامتر نامشخص وجود دارد یعنی  $k_1, k_2, k_3$  و  $G_0$  که باید از طریق روش ذکر شده در صفحه قبل تخمین زده شوند.

لازم به ذکر است که شکل (۲) نمایشی از سیستم کنترلی مدل را نشان می دهد که در محیط simulink نرم افزار MATLAB قابل شبیه سازی است.



شکل ۲- نمایش کنترلی مدل مینیمال دینامیک گلوکز

توجه شود که در این مدل زمانیکه ما از اثرات فیدبک ناشی از انسولین میانباتی که با  $X(t)G(t)$  - نمایش داده می شود صرف نظر کنیم گلوکز با نرخ ثابت  $k_1$  مشخص می گردد.

مقدار اضافه شده انسولین پلازما باعث تغییر در انسولین میانباتی می گردد که آن خود باعث تغییر در نرخ گلوکز خواهد شد.

حساسیت به انسولین در این مدل با  $S_I = \frac{k_2}{k_3}$  مشخص

می گردد همچنین میزان تاثیر گذاری گلوکز با  $S_G = k_1$  نشان داده

می شود. به این ترتیب معادله (۲) را می توان به صورت زیر تغییر داد:

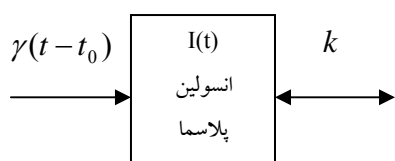
<sup>10</sup> Time steps

در مرجع شماره ۲ بین  $2.1 \times 10^{-4}$  تا  $18.2 \times 10^{-4} (\mu U/ml)^{-1} \min^{-1}$  گزارش شده است. همچنین میزان کارایی گلوکز  $S_G$  نیز در محدوده نرمال ذکر شده در مرجع شماره ۲ تخمین زده شده است که بین 0.0026 و  $0.039 \min^{-1}$  می باشد.

### ۲-۲- مدل مینیمال دینامیک انسولین

در این قسمت ما به بررسی مدل مینیمال دینامیک انسولین خواهیم پرداخت که شامل نشانه های متابولیکی دیگری نسبت به مدل مینیمال گلوکز می باشد اما همانطور که قبلا نیز اشاره گردید در این قسمت تغییرات زمانی گلوکز پلاسما  $G(t)$  به عنوان تابع تحریک ورودی در نظر گرفته شده است که به وسیله درونیایی مقادیر گلوکز - زمان مشخص شده در انتهای مقاله مشخص گردیده اند.

دیاگرام مشخص شده در شکل (۴) نشان دهنده مدل مینیمال فعالیت انسولین می باشد.



### شکل ۴- مدل مینیمال دینامیک فعالیت انسولین

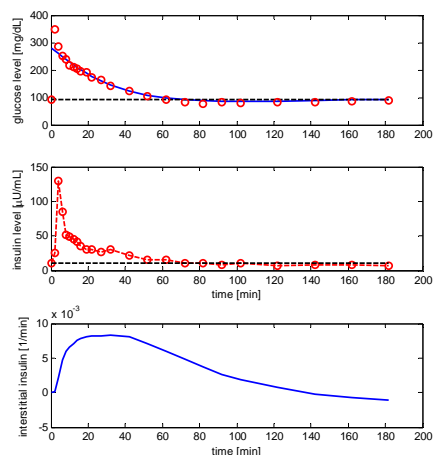
انسولین با نرخ متناسب با حاصلضرب زمان در غلظت گلوکز بالای سطح آستانه  $G_T$  وارد بخش مربوط به انسولین می گردد. در اینجا زمان محدوده ای به صورت  $t - t_0$  است بر حسب دقیقه از زمان تزریق گلوکز به بدن. اگر گلوکز پلاسما از آن حد آستانه خود پایین تر بیاید نرخ انسولین ورودی به بخش پلاسما صفر می باشد.

همچنین باید گفت که انسولین با نرخ متناسب با مقدار انسولین موجود در بخش پلاسما آن را ترک خواهد کرد و در واقع از بین خواهد رفت.

مدل مینیمال فعالیت انسولین توسط معادله زیر مشخص خواهد شد:

فیشر به منظور بدست آوردن تخمین های صحیح پارامترها را بر می گرداند.

نتایج شبیه سازی توسط مدل مینیمال گلوکز در شکل (۳) قابل نمایش می باشد.



### شکل ۳- نتایج شبیه سازی مدل مینیمال گلوکز برای یک فرد

سالم. خطوط پیوسته نشان دهنده نتایج شبیه سازی است و دوایر نشان دهنده داده های اصلی می باشد. در این شبیه سازی پارامترها به صورت زیر می باشند:

$G_0 = 279 [mg \cdot dL^{-1}]$ ,  $S_G = 2.6 e^{-2} [min^{-1}]$   
 $k_3 = 0.025 [min^{-1}]$ ,  $S_I = 5.0 e^{-4}$

همچنین باید گفت که مقادیر دقیق تخمین زده شده پارامترهای معنی دار مدل گلوکز برای داده های جمع آوری شده به صورت زیر می باشد:

### جدول ۱- مقادیر تخمین زده شده پارامترهای معنی دار مدل گلوکز

پارامتر مدل	مقدار تخمین زده شده
حساسیت به انسولین $S_I$	$5.039 \times 10^{-4} \min^{-1} (\mu U/ml)^{-1}$
کارایی گلوکز $S_G$	$0.0265 \min^{-1}$

لازم به ذکر است مقدار حساسیت به انسولین  $S_I$  تخمین زده شده در این روش در محدوده نرمال آن می باشد که این محدوده

همچنین می توان گفت که مقادیر دقیق تخمین زده شده پارامتر های معنی دار مدل مینیمال انسولین برای داده های جمع آوری شده به صورت زیر می باشد :

**جدول ۲ -** مقادیر تخمین زده شده پارامترهای معنی دار مدل انسولین

پارامتر مدل	مقدار تخمین زده شده
فاز اول پاسخ لوزالمعده $\phi_1$	$3.462 \text{ min} \cdot (\mu\text{U} / \text{ml})(\text{mg} / \text{dL})^{-1}$
فاز دوم پاسخ لوزالمعده $\phi_2$	$40.745 \text{ min}^{-2} \cdot (\mu\text{U} / \text{ml})(\text{mg} / \text{dL})^{-1}$

که لازم است اشاره شود که این مقادیر تخمین زده شده با توجه به مطالعات انجام شده قبلی در محدوده های نرمال خود می باشند به عنوان مثال مقدار نرمال  $\phi_1$  باید بین ۲ و ۴ باشد و مقدار نرمال  $\phi_2$  باید بین ۲۰ تا ۳۵ باشد که همانطور که در جدول مشاهده می شود مقادیر تخمین زده شده در این بازه ها قرار دارند .

## ترکیب مدل های مینیمال گلوکز و انسولین و مدل Bergman

در این قسمت قصد بر این است که به نوعی از ترکیب معادلات دیفرانسیل مربوط به مدل های مینیمال گلوکز و انسولین به یک دستگاه معادلات کلی و در واقع یک مدل نهایی و جامع دست یافت که این ایده در ابتدا توسط دانشمندی به نام Bergman مورد استفاده قرار گرفت که جزئیات و دستگاه معادلات آن در بخش ۲ بیان گردید حال در اینجا مدل کلی Bergman را بر روی داده های در نظر گرفته شده در مقاله اعمال نموده و همان مراحل شبیه سازی با استفاده از نرم افزار MATLAB را مجدداً تکرار می کنیم که نتایج حاصل از این شبیه سازی در شکل (۵) قابل مشاهده می باشد :

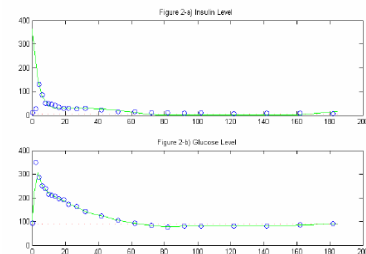
$$= \begin{cases} \gamma(G(t) - G_T)(t - t_0) - kI(t) & G(t) > G_T \\ -kI(t) & G(t) > GT \end{cases} \quad I(t_0) = I_0$$

که در این رابطه  $k$  ضریب ناپدید شدن انسولین  $G_T$  سطح پایه گلوکز پلاسما است ،  $\gamma$  اندازه پاسخ دوم پلاسما به گلوکز می باشد . لازم به ذکر است که فاز اول پاسخ پانکر آس با استفاده از رابطه

$$I_{\max} \phi_1 = \frac{I_{\max} - i_b}{[k(G_0 - G_b)]}$$

بیشترین پاسخ انسولین است همچنین فاز دوم پاسخ به انسولین نیز از رابطه  $\phi_2 = \gamma \times 10^4$  قابل محاسبه خواهد بود .

در نهایت مشابه آنچه که در شبیه سازی مدل انجام گردید در اینجا نیز کلیه مراحل شبیه سازی و تخمین پارامترها با استفاده از نرم افزار MATLAB انجام می پذیرد و فقط تفاوت در این است که در اینجا پارامترهای مورد تخمین ،  $k$  و  $\gamma$  و  $G_T$  و  $I_0$  می باشند . نتایج حاصل از شبیه سازی را می توان در شکل (۴) مشاهده نمود .



**شکل ۴ -** خطوط پیوسته نمایش دهنده نتایج شبیه سازی و نقاط گسسته نمایش دهنده داده های مورد استفاده در این آزمایش می باشد .

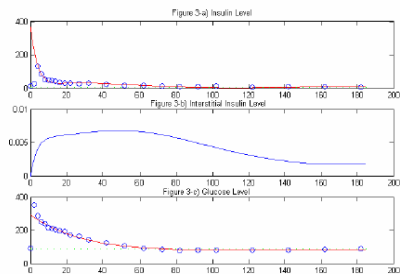
در این شبیه سازی مقادیر پارامترهای تخمین زده شده عبارتند از:

$$k = 0.290 \pm 0.014 [\text{min}^{-1}] \text{ و } \gamma = 0.0055 \pm 0.015$$

$$G_T = 92.5 \pm 27.1 [\text{mgdL}^{-1}] \text{ و } I_0 = 245.3$$

کنترل سطح غلظت قند خون و نیز تشخیص های کلینیکی و خصوصا تشخیص عوارضی چون افزایش<sup>۱۱</sup> و یا کاهش ناگهانی<sup>۱۲</sup> سطح غلظت قند خون در بیماران مبتلا به دیابت اشاره نمود همچنین در برخی از تحقیقات صورت گرفته ، محققین از مدل مینیمال انسولین به منظور تعیین سطوح پلاسمای موجود در C-peptide استفاده نموده اند (مراجع [۵] و [۶] و [۷]). از جمله ویژگیهای این مدلها می توان به پارامترهای کمتر این مدلها و در عین حال غیر خطی بودن معادلات مربوط به این مدلها اشاره نمود.

در تحقیق صورت گرفته در این مقاله ابتدا مدلهای مینیمال گلوکز و انسولین به صورت جدا گانه مورد بحث ، بررسی و شبیه سازی قرار گرفت و سپس در نهایت از ترکیب این مدلها ، مدل کلی دینامیک گلوکز- انسولین تحت عنوان مدل Bergman استخراج گردید . پس از انجام کلیه مراحل شبیه سازی مدل نهایی Bergman مشخص گردید تفاوتی عمده در پارامترهای تخمین زده شده این مدل نسبت به پارامترهای مشابه در مدلهای مجزای گلوکز و انسولین وجود دارد به طور مثال در این مدل مقادیر کارایی گلوکز و نیز حساسیت به انسولین نسبت به مدل مینیمال گلوکز کمی کوچکتر و مقادیر فازهای ۱ و ۲ واکنش لوزالمعده نسبت به مدل مینیمال انسولین کمی بزرگتر محاسبه گردیده اند که یکی از دلایل اساسی در توجیه این مسئله این است که اصولا در سیستمهای بیولوژیکی نمی توان اجزاء سیستم را به صورت جداگانه مورد بررسی قرار داد و بعد با کنار هم گذاشتن نتایج به شناختی موثر از کل سیستم دست یافت بلکه اصولا این اجزاء در تعامل با یکدیگر سازنده کلی هستند که ویژگیهای این کل با ویژگیهای تک تک اجزاء زمانی که به صورت جدا گانه مورد بررسی قرار می گیرند متفاوت است اما در عین حال می تواند نشان دهنده ویژگیهای تک تک آن اجزاء زمانی که در تعامل باهم قرار می گیرند نیز باشد اما نکته ای که در این بین نیز باید مورد توجه قرار گیرد این است که شاید ضعف عمده ای که در مدل Bergman به چشم می خورد عدم



**شکل ۵-** در این شکل ، خطوط پیوسته نمایش دهنده نتایج شبیه سازی و نقاط گسسته نمایش دهنده داده های مورد استفاده در آزمایش می باشد.

که در این شبیه سازی مقادیر پارامترهای تخمین زده شده نهایی مدل به صورت زیر است :

**جدول ۳-** مقادیر تخمین زده شده پارامترهای مدل Bergman

پارامترهای مدل	مقادیر تخمین زده شده
$G_0$	$279[mgdl^{-1}]$
$S_G$	$2.6e-2 min^{-1}$
$K_3$	$0.025 min^{-1}$
$S_I$	$5e-4[m\mu u^{-1} min^{-1}]$
$k$	$0.27 min^{-1}$
$\gamma$	$0.0041 min^{-2}$
$G_T$	$83.7[mgdl^{-1}]$
$I_0$	$363.7[\mu UdL^{-1}]$

### بحث ، نتیجه گیری و پیشنهاد

مدلهای مینیمال یکی از کار آمد ترین و مورد استفاده ترین مدلهای بازگو کننده ویژگیهای سیستم دینامیک قند - انسولین بدن می باشند که تاکنون در تحقیقات مختلفی مورد استفاده قرار گرفته اند که از جمله آنها می توان به استفاده در سیستمهای

<sup>11</sup> Hyper Glycemic

<sup>12</sup> Hypo Glycemic



[4] Steil, G.M., Volund, A., Kahn, S.E., Bergman, R.N.: *Reduced Sample Number for Calculation of Insulin Sensitivity and Glucose Effectiveness From the Minimal Model*, Diabetes 42 (1993) pp.250-256.

[5] Watanabe, R.M., Volund, A., Roy, S. and Bergman, R.N. (1988) *Prehepatic B-cell secretion during the intravenous glucose tolerance test in humans: application of a combined model of insulin and C-peptide kinetics*, J. Clin. Endocrinology Metab. 69:790-797.

[6] Cobelli, C. and Pacini, G. (1988) *Insulin secretion and hepatic extraction in humans by minimal modeling of C-peptide and insulin kinetics*. Diabetes 37: 223-231.

[7] Volund, A., Polonsky, K.S. and Bergman, R.N. (1987) *Calculated pattern of intraportal insulin appearance without independent assessment of C-peptide kinetics*. Diabetes 36: 1195-1202.

در نظر گرفتن نقش تمامی فاکتورهای تاثیر گذار بر دینامیک گلوکز- انسولین می باشد به نحوی که به عنوان مثال می توان به نقش اسیدهای آمینه ای چون آرژنین و رزین و نیز ترشحات داخلی غدد گوارشی اشاره نمود که می توانند اثر تحریکی انسولین بر گلوکز را تقویت نمایند و بر آن تاثیر گذار باشند علاوه بر این ، ارگانهای دیگری نیز در بدن وجود دارند که می توانند بر افزایش سطح غلظت قند خون موثر باشند که در مدل لحاظ نگردیده اند .

با گسترش و استفاده گسترده از مدل‌های مبتنی بر هوش مصنوعی در حوزه های وسیعی از مدل سازی سیستمهای بیولوژیکی و نیز وجود ویژگی بسیار ارزشمند این مدلها یعنی تطبیق با شرایط و خصوصیات سیستمهای بیولوژیکی طبیعی و در نظر گرفته شدن نقش تعاملات به اجزاء و ارگانهای مختلف موثر بر فرآیندهای مورد تحقیق در این سیستمها ، چنین به نظر می رسد که بهره گیری از این مدلها می تواند عنوان جایگزینی مناسب و مطمئن به جای استفاده از مدل‌های ایزومورفیک و مینیمال تلقی گردد که از جمله این مدل‌های پیشنهادی می توان به شبکه های عصبی اشاره نمود .

#### مراجع:

[1] D. L. Bennette and S. A. Gourley, *Asymptotic properties of a delay differential equation model for the interaction of glucose with the plasma and interstitial insulin*, Applied Mathematics and Computation, 151 (2004), pp. 189-207.

[2] K. Engelborghs, V. Lemaire, J. Belair and D. Roose, *Numerical bifurcation analysis of delay differential equations arising from physiological modeling*. J. Math. Biol., 42 (2001), pp. 361-385.

[3] J. Sturis, K. S. Polonsky, E. Mosekilde and E. Van Cauter, *Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose*. Am. J. Physiol., 260 (1991), PP. E801-E809.