

## Individualizácia simulátora subjektu s diabetom 1. typu, časť 2.

Tárník Marián · Informácie pre autorov, Medicína

11.05.2015



Cieľom tejto práce je upraviť (individualizovať) parametre vybraných matematických modelov subjektu s diabetom 1. typu tak, aby ich výstupy zodpovedali dátam zo systému kontinuálneho monitorovania glykémie (CGM) od konkrétneho subjektu. Pre identifikáciu zodpovedajúcich podsystémov modelu sa tiež využijú dáta o farmakokinetike (PK, z angl. pharmacokinetics) a farmakodynamike (PD, z angl. pharmacodynamics) publikované v literatúre (viď. [8, 7]) konkrétneho inzulínu, ktorý používa subjekt. V predchádzajúcej časti sme sa zamerali na individualizáciu simulátora založeného na Bergmanovom modeli. V tejto časti je individualizovaný simulátor založený na Hovorkovom modeli.

### 1. Simulátor s modelom podľa Hovorku

V tejto časti je opísaný model autorov Hovorka a kol. Pôvodne je model prezentovaný v článkoch [2, 3, 1]. V ďalšom je navrhnutý postup individualizácie tohto modelu tak aby v možnej miere zodpovedal konkrétnemu subjektu s diabetom 1. typu.

#### 1.1. Opis modelu

##### 1.1.1 Hovorkov model

Hovorkov model inzulín-glukózovej interakcie pozostáva z niekoľkých diferenciálnych rovníc. Model je možné rozdeliť na dve časti. Podsystém účinku (akcie) inzulínu a glukózový podsystém.

##### Podsystém účinku inzulínu

Podsystém účinku inzulínu pozostáva z troch diferenciálnych rovníc v tvare

$$\dot{X}_1(t) = -k_{a1} X_1(t) + k_{a1} S_{I1} I(t) \quad (1)$$

$$\dot{X}_2(t) = -k_{a2} X_2(t) + k_{a2} S_{I2} I(t) \quad (2)$$

$$\dot{X}_3(t) = -k_{a3} X_3(t) + k_{a3} S_{I3} I(t) \quad (3)$$

Signály  $X_1(t)$  [1/min],  $X_2(t)$  [1/min] a  $X_3(t)$  [bezrozmerné] reprezentujú efekt inzulínu na distribúciu/transport glukózy, na odstraňovanie (spotrebu) glukózy a na vnútornú

produkcii glukózy v uvedenom poradí, vid' [3]. Parametre  $k_{a1}$  [1/min],  $k_{a2}$  [1/min] a  $k_{a3}$  [1/min] sú obrátené hodnoty časových konštánt. Parameter  $S_{I1}$  [l/mU/min] je inzulínová citlivosť distribúcie/transportu glukózy, parameter  $S_{I2}$  [l/mU/min] je inzulínová citlivosť odstraňovania (spotreby) glukózy a  $S_{I3}$  [l/mU] je inzulínová citlivosť vnútornej produkcie glukózy (EGP). Signál  $I(t)$  [mU/l] je koncentrácia inzulínu v krvi.

## Glukózový podsystem

Glukózový podsystem pozostáva z troch rovníc v tvare

$$\begin{aligned} \dot{Q}_1(t) = & -X_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_{01}^c(t) - \\ & -F_R(t) + EGP_0(1 - X_3(t)) + Ra(t) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\dot{Q}_2(t) = -X_2(t)Q_2(t) - k_{12}Q_2(t) + X_1(t)Q_1(t) \quad (5)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (6)$$

kde  $G(t)$  [mmol/l] je koncentrácia glukózy v krvi (glykémia),  $Q_1(t)$  [mmol] reprezentuje množstvo glukózy v dostupnom kompartmente, teda v kompartmente kde je dostupné (prebieha) meranie koncentrácie glukózy, a  $Q_2(t)$  [mmol] reprezentuje množstvo glukózy v nedostupnom kompartmete, teda v tzv. periférnych tkanivách, kde sa koncentrácia glukózy nemeria. Parameter  $V_G$  [l] je distribučný objem dostupného kompartmentu a parameter  $k_{12}$  [1/min] udáva rýchlosť presunu glukózy z nedostupného do dostupného kompartmentu. Signál  $F_{01}^c$  [mmol/min] je celkový tok glukózy daný spotrebou glukózy nezávislou na koncentrácii inzulínu. Je korigovaný vzhľadom na okolitú koncentráciu glukózy, potom

$$F_{01}^c(t) = \begin{cases} F_{01} & \text{ak } G(t) \leq 4,5 \text{ [mmol/l]} \\ F_{01} \frac{G(t)}{4,5} & \text{inak} \end{cases} \quad (7)$$

kde  $F_{01}$  [mmol/min] je spotreba glukózy nezávislá na koncentrácii inzulínu. V pôvodných článkoch \cite{Hal.04, Hal.02}  $F_{01}^c = 0.0097 BW$  kde  $BW$  [kg] je telesná hmotnosť. Signál  $F_R(t)$  [mmol/min] je tok glukózy vylučovanej obličkami ak je koncentrácia glukózy vyššia ako 9 [mmol/l]

$$F_R(t) = \begin{cases} 0,003 (G(t) - 9) V_G & \text{ak } G(t) \geq 9 \text{ [mmol/l]} \\ 0 & \text{inak} \end{cases} \quad (8)$$

Tok glukózy  $EGP_0$  [mmol/min] reprezentuje vnútornú produkciu glukózy extrapolovanú pre prípad nulovej koncentrácie inzulínu. V pôvodnom článku [3] hodnota  $EGP_0 = 0.0161 BW$ . Nakoniec,  $Ra(t)$  [mmol/min] je tok glukózy daný rýchlosťou vstrebávania glukózy do krvi (preto je označený rovnako ako táto veličina v predchádzajúcich modeloch). Aj v tomto prípade môže mať tento tok dva zdroje - vstrebávanie glukózy z tráviaceho traktu alebo priame intravenózne podávanie glukózy.

### 1.1.2 Podsystem vstrebávania inzulínu

Tento podsystem je rovnaký ako podsystem uvedený v predchádzajúcej časti článku, viď rovnice podsystemu z rovnakým názvom. Jednotky veličín a parametrov sú však v tomto prípade rozdielne. Rýchlosť podávania inzulínu do podkožia  $v(t)$  je v [mU/min]. Následne, množstvo inzulínu v kompartmentoch  $S_1(t)$  a  $S_2(t)$  je v [mU] a distribučný objem  $V_I$  v [l]. Ako je uvedené vyššie koncentrácia inzulínu v krvi  $I(t)$  je v [mU/l].

### 1.1.3 Podsystem vstrebávania glukózy

Podsystem vstrebávania glukózy je v tvare

$$\dot{D}_1(t) = -\frac{1}{T_D}D_1(t) + A_G d(t) \quad (9)$$

$$\dot{D}_2(t) = -\frac{1}{T_D}D_2(t) + \frac{1}{T_D}D_1(t) \quad (10)$$

$$Ra(t) = \frac{1}{T_D}D_2(t) \quad (11)$$

kde  $d(t)$  [mmol/l] je rýchlosť podávania sacharidov v čase jedla, presnejšie, signál  $d(t)$  je impulz so šírkou jednej periódy vzorkovania a s plochou zodpovedajúcou množstvu prijatých sacharidov. Pre konverziu medzi [mmol] a [g] sa uvažuje molekulárna hmotnosť glukózy 180.16 [g/mol]. Parameter  $A_G$  [bezrozmerné] je zlomok z množstva prijatých sacharidov, udáva koľko sacharidov sa efektívne vstrebalo, a  $T_D$  [min] je časová konštanta podsystemu. Signály  $D_1(t)$  a  $D_2(t)$  reprezentujú množstvo glukózy v kompartmentoch a  $Ra(t)$  [mmol/min] je tok daný rýchlosťou vstrebávania glukózy do krvi (plazmy). Všimnime si, tento podsystem je v podstate tiež zhodný s podsystemom z predchádzajúcej časti článku. Keďže v tomto prípade  $Ra(t) = \frac{1}{T_D}D_2(t)$  potom

$$\dot{Ra}(t) = \frac{1}{T_D}\dot{D}_2(t) \quad (12)$$

Dosadením rovnice (10) do (12)

$$\begin{aligned} \dot{Ra}(t) &= \frac{1}{T_D} \left( -\frac{1}{T_D}D_2(t) + \frac{1}{T_D}D_1(t) \right) \\ &= \frac{1}{T_D} (-Ra(t) + D(t)) \end{aligned} \quad (13)$$

kde sme zaviedli signál  $D(t)$  [mmol/min] definovaný ako

$$D(t) = \frac{1}{T_D}D_1(t) \quad (14)$$

Následne

$$\dot{D}(t) = \frac{1}{T_D}\dot{D}_1(t) \quad (15)$$

a po substitúcii

$$\begin{aligned} \dot{D}(t) &= \frac{1}{T_D} \left( -\frac{1}{T_D}D_1(t) + A_G d(t) \right) \\ &= \frac{1}{T_D} (-D(t) + A_G d(t)) \end{aligned} \quad (16)$$

Nakoniec je možné písať podsystem vstrebávania glukózy v tvare ako v predchádzajúcej časti článku, teda

$$\dot{D}(t) = -\frac{1}{T_D}D(t) + \frac{1}{T_D}A_G d(t) \quad (17)$$

$$\dot{Ra}(t) = -\frac{1}{T_D}Ra(t) + \frac{1}{T_D}D(t) \quad (18)$$

### 1.1.4 Bazálny stav

Uvažujme, že bazálny (ustálený) stav simulátora subjektu s diabetom 1. typu založenom na modely podľa Hovorku je určený tromi hodnotami. Rýchlosť podávania bazálneho inzulínu  $v_b$  [mU/min], bazálna koncentrácia glukózy (bazálna glykémia)  $G_b$  [mmol/l] a bazálna vnútorná produkcia glukózy  $EGP_b$  [mmol/min]. Ide o podobný prístup ako je možné nájsť [6, 4, 5]. Hodnoty  $v_b$  a  $G_b$  sú špecifické parametre subjektu (pacienta) a sú teda známe.  $EGP_b$  nie je možné odmerať, ani len odhadnúť, v podmienkach každodenného života a tento parameter je potrebné kvalifikovane zvoliť, viď [5]. V tomto prípade  $EGP_b$  je definované v tvare

$$EGP_b = EGP_0 (1 - X_{3b}) \quad (19)$$

kde  $X_{3b}$  je hodnota signálu  $X_3(t)$  v bazálnom stave. Zvedme parameter  $EGP_{factor}$  [bezrozmerné] tak aby

$$EGP_0 = 0.0161 \cdot BW \cdot EGP_{factor} \quad (20)$$

To znamená, že predpokladáme, že  $EGP_0$  je zvolené ako zlomok štandardnej hodnoty  $EGP_0$  aká je uvedená v pôvodných článkoch. Následne,  $EGP_b$  je tým daná

$$EGP_b = EGP_0 (1 - S_{I3}I_b) \quad (21)$$

kde sme použili fakt, že v bazálnom stave  $X_{3b} = S_{I3}I_b$ . Bazálna koncentrácia inzulínu  $I_b$  je jednoznačne daná rýchlosťou podávania bazálneho inzulínu  $v_b$  a parametrami podsystemu vstrebávania inzulínu. Tieto parametre boli pritom vyššie identifikované s využitím farmakokinetiky inzulínu. V bazálnom stave je podsystem vstrebávania inzulínu možné písať v tvare

$$0 = -\frac{1}{T_I}S_{1b} + v_b \quad (22)$$

$$0 = -\frac{1}{T_I}S_{1b} + \frac{1}{T_I}S_{2b} \quad (23)$$

$$0 = -k_I I_b + \frac{1}{T_I} \frac{1}{V_I} S_{2b} \quad (24)$$

preto potom

$$I_b = \frac{1}{k_I} \frac{1}{V_I} v_b \quad (25)$$

Kedže bazálna glykémia  $G_b$  je známa, tak je známa aj bazálna hodnota signálu  $Q_1(t)$ , teda  $Q_{1b}$

$$Q_{1b} = G_b V_G \quad (26)$$

V bazálnom stave je možné glukózový podsystem možné písať v tvare

$$0 = -S_{I1}I_bQ_{1b} + k_{12}Q_{2b} - F_{01} + EGP_b \quad (27)$$

$$0 = S_{I1}I_bQ_{1b} - k_{12}Q_{2b} - S_{I2}I_bQ_{2b} \quad (28)$$

kde sa predpokladá  $G_b \geq 4.5$  [mmol/l] a nulové renálne vylučovanie glukózy, teda  $G_b \leq 9$  [mmol/l]. V bazálnom stave tiež platí  $S_{I1}I_b = X_{1b}$  a  $S_{I2}I_b = X_{2b}$ . Parametre  $S_{I1}$ ,  $S_{I2}$  a  $S_{I3}$  súvisia s inzulínovou citlivosťou vo všeobecnosti a teda sú špecifické pre daný subjekt, obdobie dňa atď. Tu predpokladáme, že tieto parametre sú dané (alebo skôr zvolené). Ako bolo uvedené vyššie  $Q_{1b}$  je známe. Hodnotu  $Q_{2b}$  a parameter  $k_{12}$  je možné dopočítať. Z rovnice (27) máme

$$k_{12}Q_{2b} = S_{I1}I_bQ_{1b} + F_{01} - EGP_b \quad (29)$$

Dosadením do rovnice (28)

$$0 = S_{I1}I_bQ_{1b} - S_{I1}I_bQ_{1b} - F_{01} + EGP_b - S_{I2}I_bQ_{2b} \quad (30)$$

$$0 = -F_{01} + EGP_b - S_{I2}I_bQ_{2b} \quad (31)$$

$$Q_{2b} = \frac{-F_{01} + EGP_b}{S_{I2}I_b} \quad (32)$$

Nakoniec

$$k_{12} = \frac{S_{I1}I_bQ_{1b} + F_{01} - EGP_b}{Q_{2b}} \quad (33)$$

Týmto je výpočet hodnôt bazálneho stavu modelu úplný. Pri výpočte sa uvažuje nulová hodnota  $Ra(t)$  v bazálnom stave.

## 1.2. Prispôsobenie parametrov modelu

Najskôr sumarizujeme parametre, ktoré sú známe alebo zvolené ako priemer v populácii. Ako bolo uvedené v predchádzajúcom,  $BW = 64,6$  [kg],  $v_b = 1,09$  [U/h] a  $G_b = 8,5$  [mmol/l]. Ďalej, distribučný objem  $V_G = 0,1467 BW$  [l], spotreba glukózy nezávislá od koncentrácie inzulínu  $F_{01} = 0,0097 BW$  [mmol/min] a  $A_G = 0,95$  [bezrozmerné].

### 1.2.1 Podsystem vstrebávania inzulínu

Vzhľadom na to, že ide o ten istý podsystem ako v predchádzajúcej časti, rovnaká procedúra identifikácie sa uplatňuje aj v tomto prípade s rovnakými výsledkami. Pre úplnosť uvádzame hodnoty veličín parametrov použitých v tomto prípade. Máme  $v_b = 1,09$  [U/h] čo znamená  $v_b = 18,1666$  [mU/min]. Identifikované parametre podsystemu sú  $T_I = 44,55$  [min],  $k_I = 0,1645$  [1/min] a  $V_I = 138,8$  [dl/kg] čo znamená  $V_I = 0,1388 BW$  [l].

### 1.2.2 Identifikácia všetkých parametrov v jednom kroku

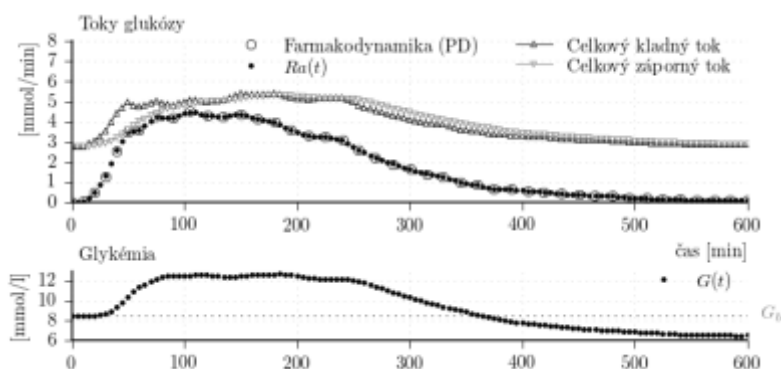
V predchádzajúcej časti je simulátor s Bergmanovým modelom identifikovaný v troch hlavných krokoch. V prvom kroku sú použité PK dáta (farmakokinetika) pre identifikáciu podsystemu vstrebávania inzulínu. Ako sme uviedli vyššie, rovnakú

procedúru je možné uplatniť aj pri podsysteme v simulátore založenom na Hovorkovom modeli z rovnakými výsledkami. Ak je Bergmanov model v bazálnom stave signál účinku (akcie) inzulínu  $X(t)$  je nulový. Inými slovami  $X(t)$  je nenulový len ak sa rýchlosť podávania inzulínu  $v(t)$  líši od bazálnej rýchlosti podávania inzulínu. Je možné povedať, že táto skutočnosť oddeľuje účinok bazálneho a bolusového inzulínu. Preto je možné tiež oddeliť aj glukózový tok spôsobený odchýlkou koncentrácie inzulínu od bazálnej koncentrácie (odchýlkou spôsobenou bolusom). To následne umožňuje určiť parametre modelu, ktoré v princípe súvisia s farmakodynamikou a použiť PD dáta (farmakodynamiku) pre ich identifikáciu.

V Hovorkovom modeli sú signály účinku (akcie) inzulínu  $X_1(t)$ ,  $X_2(t)$  a  $X_3(t)$  nulové len ak je koncentrácia inzulínu  $I(t)$  nulová. Nulová koncentrácia inzulínu však nie je akceptovateľný bazálny stav. Preto oddelenie efektu bazálneho a bolusového inzulínu v tomto prípade nie je možné tak ako v prípade Bergmanovho modelu. Preto v tejto časti identifikujeme všetky parametre simulátora s Hovorkovým modelom v jednom kroku naraz. Identifikácia je založená výlučne na CGM dátach. Cieľ je identifikovať vektor neznámych parametrov

$$\Theta_4 = [S_{I1} \ S_{I2} \ S_{I3} \ EGP_{factor} \ k_{a1} \ k_{a2} \ k_{a3} \ T_D]^T \quad (34)$$

tak aby odchýlka medzi nameranými CGM dátami a výstupom simulátora bola minimalizovaná. Pre veľký počet identifikovaných parametrov je možné očakávať, že obmedzenia hodnôt parametrov budú hrať významnú úlohu v optimalizačnom probléme. Je zrejmé, že všetky identifikované parametre sú kladné, teda  $\Theta_4 > 0$ . Parameter  $k_{12}$  je funkciou vektora  $\Theta_4$  keďže je závislý na zvolených bazálnych hodnotách a niekoľkých parametroch modelu. Navyše, parameter  $k_{12}$  musí byť tiež kladný,  $k_{12} > 0$ . Ak by bol  $k_{12}$  záporný tak smer toku, ktorého rýchlosť tento parameter udáva, by bol opačný, čo v modeli nie je dovolené. V bazálnom stave by mala byť vnútorná produkcia glukózy vyššia ako konštantná spotreba glukózy nezávislá na koncentrácii inzulínu  $F_{01b}$  (kde  $b$  značí bazálnu hodnotu), teda  $EGP_b \geq F_{01b}$ .



Obr. 1: Výsledky simulačného experimentu v ktorom je simulátor s Hovorkovým modelom, s parametrami z tabuľky 1, použitý pre simuláciu experimentu merania farmakodynamiky inzulínu.

Tab.1: Sumár hodnôt parametrov identifikovaných v časti 1.2.2.

Parameter	Hodnota	Jednotka
$S_{I1}$	2.1594e-03	[l/mU/min]

$S_{I2}$	1.3994e-12	[l/mU/min]
$S_{I3}$	3.6377e-02	[l/mU]
$k_{a1}$	7.7455e-04	[1/min]
$k_{a2}$	1.8215e-01	[1/min]
$k_{a3}$	2.0118e-02	[1/min]
$EGP_{factor}$	1.1261	[-]
$T_D$	35.5118	[min]

Úloha môže byť formulovaná ako problém nelineárnej metódy najmenších štvorcov v tvare

$$\begin{aligned}
 \min \quad & \Phi \\
 \text{s. t.} \quad & \Theta_4 > 0 \\
 & k_{12} > 0 \\
 & EGP_b \geq F_{01}
 \end{aligned} \tag{35}$$

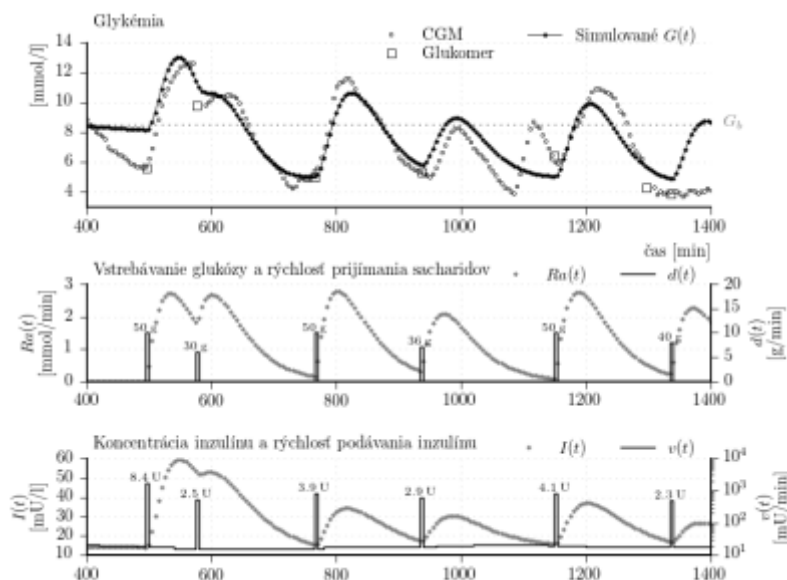
kde účelová funkcia  $\Phi$  je v tvare

$$\Phi = \|y - \hat{y}(\Theta_4)\|^2 \tag{36}$$

kde  $y$  je vektor nameraných CGM dát a  $\hat{y}$  je vektor simulovanej glykémie. V tomto prípade bola použitá simplexová metóda (downhill simplex algorithm), ako je implementovaná v knižnici SciPy pre Python, pre minimalizáciu funkcie v tvare

$$\Phi(\Theta_4) = \begin{cases} 10^{10} & \text{if } \Theta_4 < 0 \\ 10^{10} & \text{if } k_{12} \leq 0 \\ 10^{10} & \text{if } EGP_b \leq F_{01} \\ \|y - \hat{y}(\Theta_4)\|^2 & \text{otherwise} \end{cases} \tag{37}$$

Výsledné parametre sú sumarizované v tabuľke 1. Výstup simulátora s výslednými parametrami je graficky porovnaný s CGM dátami, použitými pre identifikáciu, na obr. 2.



Obr. 2: Výsledky identifikácie simulátora s modelom podľa Hovorku. Procedúra identifikácie je opísaná v časti 1.2.2. Identifikované parametre modelu sú sumarizované v tabuľke 1.

Identifikovaný simulátor môže byť ohodnotený využitím metrick, ktoré sú uvedené v predchádzajúcej časti. V tomto prípade  $VAF = 76,85 [\%]$ ,  $RMSE = 1,14 [\text{mmol/l}]$  a  $SFM = 51,82 [\%]$ . Tieto výsledky sú lepšie v porovnaní s verifikáciou simulátora založeného na Bergmanovom modeli. Hlavným dôvodom je, že jediným cieľom pri tejto identifikácii je zhoda s CGM dátami. Napríklad farmakodynamika inzulínu nie je pri identifikácii priamo zohľadnená.

Simulujme experiment zodpovedajúci priebehu merania farmakodynamiky, presnejšie, v simulácii použijeme ako vstup farmakodynamiku, teda priebeh intravenózneho infúzie glukózy (signál  $Ra(t)$ ). Parametre pritom použijeme z tabuľky 1. Výsledky sú znázornené na obr. 1. Na obr. 1 sú zobrazené aj toky glukózy dostupného kompartmentu modelu (kompartiment plazmy). V rovnici je celkový kladný tok glukózy daný výrazmi  $k_{12}Q_2(t) + EGP_0(1 - X_3(t)) + Ra(t)$  a celkový záporný tok daný ako  $X_1(t)Q_1(t) - F_{01}^c(t)$ . Je zrejme, že simulátor nezodpovedá farmakodynamike inzulínu. Glykémia sa počas experimentu neudržiava na bazálnej hodnote. Toto je indikáciou, že inzulínová citlivosť modelu a dynamika účinku inzulínu nezodpovedajú priemerným charakteristikám farmakodynamiky inzulínu použitého v tomto prípade.

### 1.2.3 Identifikácia v dvoch krokoch

Parametre modelu je možné identifikovať aj spôsobom, v ktorom zohľadníme farmakodynamiku inzulínu. Sú pre to potrebné dva kroky.

#### Identifikácia založená na FD dátach

V experimente pre meranie farmakodynamiky sa používa intravenózne podávanie glukózy. Signál  $Ra(t)$  preto nie je výstupom podsystemu vstrebávania glukózy. Následne, pri identifikácii založenej na FD dátach parameter  $T_D$  je potrebné vylúčiť z vektora neznámych parametrov pretože nemá vplyv na účelovú funkciu. Napriek faktu, že v tomto kroku je identifikácia založená na FD dátach je potrebné identifikovať aj parametre súvisiace s vnútornou produkciou glukózy (ktorá nesúvisí priamo s



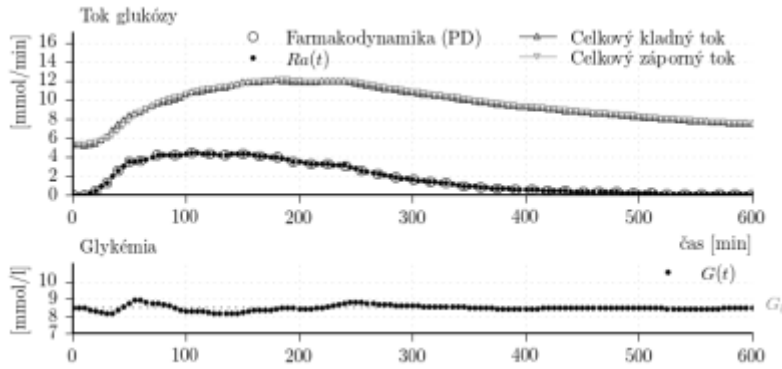
farmakodynamikou). Dôvodom je nemožnosť oddeliť efekty bolusového a bazálneho inzulínu ako bolo diskutované vyššie. V tomto kroku je cieľom identifikovať vektor neznámych parametrov

$$\Theta_5 = [S_{I1} \ S_{I2} \ S_{I3} \ EGP_{factor} \ k_{a1} \ k_{a2} \ k_{a3}]^T \quad (38)$$

tak aby bola odchýlka medzi  $G(t)$  a  $G_b$  minimalizovaná. Problém je možné sformulovať podobne ako v predchádzajúcej časti, teda minimalizuje sa funkcia v tvare

$$\Phi(\Theta_5) = \begin{cases} 10^{10} & \text{ak } \Theta_5 < 0 \\ 10^{10} & \text{ak } k_{12} \leq 0 \\ 10^{10} & \text{ak } EGP_b \leq F_{01} \\ \|G_b - \hat{y}(\Theta_5)\|^2 & \text{inak} \end{cases} \quad (39)$$

kde  $\hat{y}$  je vektor simulovanej glykémie. Pre minimalizáciu účelovej funkcie  $\Phi(\Theta_5)$  sa použila simplexová metóda (downhill simplex algorithm) ako je implementovaná v knižnici SciPy pre Python.



Obr. 3: Výsledok identifikácie založenej na FD dátach.

Výsledné parametre sú v tabuľke 2. Výsledky tiež na obr. 3. Je možné vidieť, že simulovaná glykémia  $G(t)$  sa udržiava v užšom pásme okolo bazálnej hodnoty  $G_b$  ako pri simulácii s modelom podľa Bergmana. Sú zobrazené aj toky glukózy dostupného kompartmentu modelu (kompartiment plazmy). V rovnici je celkový kladný tok glukózy daný výrazmi  $k_{12}Q_2(t) + EGP_0(1 - X_3(t)) + Ra(t)$  a celkový záporný tok daný ako  $X_1(t)Q_1(t) - F_{01}^c(t)$ .

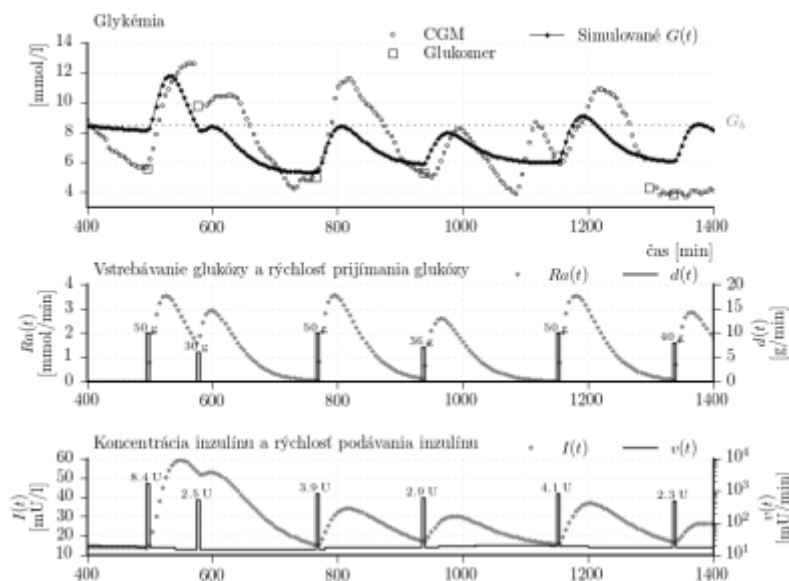
Tab.2: Parametre identifikované v časti 1.2.3.

Parameter	Hodnota	Jednotka
$S_{I1}$	4.6710e-03	[l/mU/min]
$S_{I2}$	2.5760e-04	[l/mU/min]
$S_{I3}$	3.7628e-03	[l/mU]
$k_{a1}$	3.1293e-03	[1/min]
$k_{a2}$	2.2312e-10	[1/min]
$k_{a3}$	9.8681e-01	[1/min]
$EGP_{factor}$	2.1183	[-]

$T_D$	27.1884	[min]
-------	---------	-------

## Identifikácia založená na CGM dátach

Druhým krokom je identifikácia ostávajúceho parametra  $T_D$ . Identifikácia je založená na CGM dátach, rovnako ako v časti 1.2.2. Parametre identifikované v predchádzajúcej časti sú použité v modeli. Cieľom je identifikovať parameter  $T_D$  tak aby bola odchýlka medzi nameranými CGM dátami a simulovanou glykémiou minimalizovaná. Pre jednoduchosť použijeme rovnakú procedúru ako v časti, pričom vektor  $\Theta_5$  je nahradený parametrom  $T_D$ . Výsledné parametre sú v tabuľke 2. Výstup simulátora s týmito parametrami je graficky porovnaný s CGM dátami na obr. 4. Výsledky verifikácie sú  $VAF = 51.26$  [%],  $RMSE = 1.76$  [mmol/l] a  $SFM = 26.03$  [%] čo je porovnateľné s výsledkami verifikácie simulátora s modelom podľa Bergmana.



Obr. 4: Porovnanie CGM dát s výstupom individualizovaného simulátora založeného na Hovorkovom modeli. Parametre simulátora sú sumarizované v tabuľke 2.

## 2. Záver

Cieľom tejto práce, ktorá sa skladá z dvoch častí, bolo prispôbenie parametrov dvoch simulátorov diabetu tak, aby výstup zodpovedal konkrétnemu subjektu. Modely, ktoré sú základom simulátorov reprezentujú vo všeobecnosti priemerného pacienta, pretože ich autori určovali parametre z priemerných dát od väčšieho množstva subjektov. V prvom prípade je jadrom simulátora Bergmanov minimálny model, v druhom je to Hovorkov model. Subsystem pre vstrebávanie sacharidov z tráviaceho traktu a subsystem vstrebávania inzulínu z podkožia je pri oboch simulátoroch rovnaký.

Navrhli sme postup, ako pomocou dostupných informácií dospieť k individualizovaným parametrom týchto simulátorov. Za dostupné informácie považujeme informáciu o používanom inzulíne, a teda informáciu o jeho farmakokinetike a farmakodynamike (z literatúry), informácie o prijatých sacharidoch, informácie o glykémii z CGM systému a glukometra, informáciu o priemernej rýchlosti podávania bazálneho inzulínu (z inzulínovej pumpy) a bazálnu glykémiu (prípadne cieľovú glykémiu). Dá sa skonštatovať, že sa jedná o dáta zo štandardného diabetického denníka a inzulínovej

pumpy. V prvom kroku individualizácie sme identifikovali parametre podsystemu vstrebávania inzulínu na základe farmakokinetiky inzulínu. Tento podsystem nie je ovplyvňovaný ostatnými časťami modelu. Platí to pre oba uvedené simulátory.

Pri simulátore s Bergmanovým modelom je navrhnutý postup identifikácie jednoznačný. Z informácie o farmakodynamike inzulínu bolo možné identifikovať parametre ovplyvňujúce dynamiku účinku inzulínu. Zvyšné parametre sme identifikovali s využitím nameraného priebehu glykémie. Pomocou validácie individualizovaného simulátora s Bergmanovým modelom sme ukázali, že ak na priebeh glykémie vplyvajú prevažne faktory, s ktorými počíta model, simulátor vystihuje priebeh glykémie, vid' dni D00 či D01. Samozrejme, ak vplyvajú aj iné faktory, ktorých vplyv je možné predpokladať v dni D04, simulácia nedostatočne vystihuje skutočnú glykémiu. Stále však platí, že hlavné faktory sú simulátorom vystihnute. To umožňuje pozorovať aký veľký vplyv majú, v niektorých časových obdobiach, iné, nemodelované faktory. Pri návrhu postupu pre individualizáciu simulátora s Hovorkovým modelom sme konštatovali, že nie je možné jednoznačne zvoliť postup individualizácie. Preto sme overili dva postupy.

V prvom sme identifikovali všetky parametre na základe CGM dát v jednom kroku. Výstupná glykémia z modelu pomerne presne fituje namerané dáta. Avšak napríklad pri nasimulovaní experimentu pre získanie farmakodynamiky inzulínu dostávame úplne odlišné glukózové toky (glukóza vstupujúca do systému v porovnaní s glukózou vystupujúcou zo systému), čo nie je prijateľné ako výsledok simulácie tohto experimentu. Indikuje to, že tento postup nevedie k výsledku, ktorý by zohľadňoval všetky dostupné informácie, teda aj dáta o farmakodynamike. Hlavné kritérium, teda fitovanie priebehu glykémie, je však splnené veľmi dobre.

Druhý postup sa skladá z dvoch krokov. Najskôr identifikujeme zodpovedajúce parametre s tým, že hlavným kritériom sú výsledky simulácie experimentu merania farmakodynamiky. Až následne sú zvyšné parametre identifikované tak aby sa simulovaná glykémia približovala k nameranej. Tento postup nie je zhodný s postupom pre simulátor s Bergmanovým modelom. V tomto prípade nie je jednoznačné ako využiť informáciu o farmakodynamike (pri Bergmanovom modeli je). Napríklad by tiež bolo možné váhovať vplyv kritéria súvisiaceho s farmakodynamikou vzhľadom na vplyv kritéria fitovania nameranej glykémie.

Výsledky dosiahnuté navrhnutým postupom sú prakticky zhodné s výsledkami individualizácie simulátora s Bergmanovým modelom. To ukazuje, že aj simulátor s Hovorkovým modelom zohľadňuje všetky informácie uvažované pri individualizácii. Nami navrhnutý postup je možné, samozrejme, aplikovať aj pre iných pacientov a iný typ inzulínu. Predpokladom je len znalosť vstupných informácií potrebných pre prispôbenie simulátorov danému pacientovi.

## **Podakovanie**

Článok je jedným z výstupov výskumnej práce projektu s názvom "Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií", "ITMS projektu: 26240120038". "Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ. Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku".

## Literatúra

1. R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, and R. H. Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtt. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, (282):E992-E1007, January 2002.
2. Roman Hovorka. Management of diabetes using adaptive control. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 19(5):309-325, 2005.
3. Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, 10 Lukas Schaupp, Thomas Vering, and Malgorzata E Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4):905, 2004.
4. L. Magni, D.M. Raimondo, L. Bossi, C.D. Man, G.D. Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(6), November 2007.
5. C.D. Man, D.M. Raimondo, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Gim, simulation software of meal glucose-insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3), May 2007.
6. C.D. Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Mixed meal simulation model of glucoseinsulin system. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, pages 307-310, 30 2006-sept. 3 2006.
7. S.R. Mudaliar, F. A. Lindberg, M. Joyce, P. Beerdsen, P. Strange, A. Lin, and R. R. Henry. Insulin aspart (b28 asp-insulin): A fast-acting analog of human insulin. *Diabetes Care*, 22(9):1501-1506, September 1999.
8. Novo-Nordisk. NovoRapid (insulin aspart) - Product Monograph. Watermeadow Medical, Two Rivers House, Station Lane, Witney, Oxfordshire OX28 4BH, UK on behalf of Novo Nordisk A/S, 2002.

---

Spoluautorom článku je Tomáš Ludwig, Ústav robotiky a kybernetiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Slovenská technická univerzita v Bratislave

---