

مدل تصادفی غلظت گلوکز در پلاسمای خون، وقتی پارامترهای مدل با زمان و نمونه‌ها تغییر می‌کنند

نویسنده: دکتر مسعود رودباری

استادیار آمار حیاتی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

Email: mroudbari@yahoo.co.uk

چکیده

هدف: این تحقیق در مورد غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون در یک سیستم دو بخشی است. مطالعه راجع به گروهی از زنان در بیمارستان سنت توماس لندن در سال ۱۹۹۶ در دوران بعد از بارداری بوده که برخی از آنان از دیابت دوران بارداری رنج می‌برده‌اند. روش کار: کلیه زنان گلوکز و گلوکز نشان‌دار را از طریق تزریق وریدی دریافت داشته‌اند و اطلاعات از طریق نمونه‌گیری از خون آنان در مدت سه ساعت بعد از تزریق به دست آمده است. هدف مطالعه ساختن یک مدل تصادفی برای غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای سلول‌ها به جای استفاده از مدل غیرتصادفی رایج است که در آن، اثرات تصادف در نظر گرفته نمی‌شود. روش کار: در این روش فرض می‌شود که غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون در زمان‌ها و افراد متفاوت (با واریانس ثابت) بوده، اطلاعات غلظت گلوکز نشان‌دار در هر زمان ثابت از یک فرایند تصادفی با تابع توزیع نرمال بریده شده تبعیت می‌کند. بنابراین، ناپایداری (عدم قطعیت) با کل سیستم از جمله جریان‌های گلوکز نشان‌دار بین بخش‌ها، کاهش گلوکز نشان‌دار در سلول‌ها و غلظت اولیه گلوکز نشان‌دار پلاسمای، آمیخته است و پارامترها با زمان و با نمونه‌ها تغییر می‌کنند، بنابراین، استفاده از مدل غیرتصادفی مقدار گلوکز نشان‌دار در پلاسمای سلول‌ها نادرست است.

نتایج: برای ساختن این مدل تصادفی از معادلات دیفرانسیل استفاده شد و مدل نهایی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون و سلول‌ها که به شکل ماتریس و ترکیبی از ماتریس دو بخشی و گشتاورهای فرایند تصادفی بوده، ساخته شد.

بحث و نتیجه‌گیری: مقایسه مدل تصادفی و غیرتصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای نشان می‌دهد که اختلاف کمی بین این دو وجود دارد و دو مدل تقریباً یکسان هستند. این تشابه می‌تواند به علت حجم کوچک نمونه و یا یکسان بودن فرایند تصادفی برای عناصر ماتریس دو بخشی باشد.

واژه‌های کلیدی: مدل تصادفی، پلاسمای خون، ناپایداری، معادلات دیفرانسیل، غلظت گلوکز، برآورد پارامترها

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۸
شهریور ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۳/۳/۴
تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۰/۲۱

مقدمه

توزیع آماری خاص تبعیت می‌کند. همچنین فرض شده که مدل جریان گلوکز نشان‌دار از پلازما تا سلول‌ها و بالعکس در افراد مختلف و در زمان‌های مختلف براساس یک فرایند تصادفی تغییر می‌کند و تغییرات در ضرایب انتقال [۳] بین پلازما و عضلات (سلول‌ها) و همچنین خروجی گلوکز از بدن و غلظت اولیه گلوکز نشان‌دار در پلازما [۳]، براساس این فرایند تصادفی هستند.

مجموعه این تغییرات باعث به وجود آمدن یک حالت ناپایداری در کل سیستم (پلاسمای خون و عضلات) می‌شود که مدل غیرتصادفی [۲] غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما قادر به تبیین آن نیست. هدف این مطالعه، ارائه روشی جدید برای اندازه‌گیری غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما در زمان‌های مختلف، با در نظر گرفتن فرایند تصادفی مورد نظر و جایگزینی روش مدل‌سازی تصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار به جای روش غیرتصادفی مرسوم است.

برای به دست آوردن غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما از یک مدل تصادفی جدید [۴] استفاده شده که در آن، تصادف از طریق یک فرایند تصادفی و گشتاورهای آن در مدل تأثیر گذاشته است که درباره این فرایند تصادفی و جزئیات آن بعد صحبت خواهد شد.

مواد و روش کار

برای ساختن مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما، ۱۷ زن از بیمارستان سنت توماس لندن در سال ۱۹۹۶ که در مرحله بعد زایمان بوده، تعدادی از آن‌ها مبتلا به دیابت دوران بارداری بودند در نظر گرفته شدند. در ابتدا، مقدار مشخصی از گلوکز و گلوکز نشان‌دار (Tracer) که وزن آن متناسب با وزن افراد مورد مطالعه بوده است، از طریق تزریق وریدی وارد خون افراد نمونه شده است. گلوکز نشان‌دار از نظر خواص

مطالعه جریان داروها در بدن از مهم‌ترین فعالیت‌های تحقیقات پزشکی در چند دهه اخیر بوده و در فارماکولوژی و سایر زمینه‌های مرتبط مثل بیوشیمی، فیزیولوژی و پزشکی متابولیک کاربرد داشته است [۱]. در این نوع تحقیق، مقدار مشخصی از یک ماده نشان‌دار را از طریق وریدی، جذب جلدی و یا خوراندن وارد بدن می‌کنند. در برخی از این مطالعات از گلوکز نشان‌دار (Tracer) که کاملاً متمایز از گلوکز طبیعی است، استفاده کرده، آنرا با یکی از روش‌های فوق وارد بدن افراد نمونه می‌کنند و غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای (خون) این افراد در چندین زمان مختلف بعد از تزریق، اندازه‌گیری می‌شود. غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما در طول زمان با مصرف قسمت اعظم آن در عضلات و سلول‌ها به‌طور یکنواخت کاهش می‌یابد. بنابراین مقدار آن در زمان‌های مختلف و افراد مختلف متغیر است [۲]. هدف این‌گونه تحقیقات، برآورد غلظت گلوکز نشان‌دار، و یا به‌طور کلی داروی‌های تزریق شده، در پلاسمای افراد در زمان‌های مختلف بعد از تزریق است.

در گذشته در این قبیل تحقیقات از یک مدل غیرتصادفی برای برآورد غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای افراد استفاده می‌شد. در مدل‌های غیرتصادفی، اثر انتخاب تصادفی افراد و تفاوت‌های بین نمونه‌های خون آنان، با توجه به تغییرات واضح بین نمونه‌ها و بین خود نمونه (در صورت تکرار آزمایش در یک فرد) در نظر گرفته نمی‌شد و در حقیقت فرض می‌شد که هیچ تغییر تصادفی در مدل موجود نیست. بنابراین، استفاده از مدل‌های غیرتصادفی که به واقع تصادفی هستند باعث خطای بزرگی در تعیین غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما خواهد شد. در این تحقیق، تفاوت بین نمونه‌ها مد نظر خواهد بود و فرض شده که مقدار گلوکز نشان‌دار در زمان‌های ثابت یکسان نبوده، از یک

(C) ماده تزریقی در بخش اول به طور تصادفی در حال نوسان و تغییر هستند. بنابراین، کلیه $a_{ij}(t)$ ها به همراه غلظت اولیه ماده تزریقی در بخش اول، از فرایند تصادفی مربوط به خودشان تبعیت می کنند که لزوماً این فرایندهای تصادفی یکسان نیستند.

همچنین فرض شده که پارامترهای $a_{ij}(t)$ دارای میانگین ثابتی به صورت $d_{ij} = E(a_{ij}(t))$ بوده، شکل نوسان (تغییر) آن ها به صورت $f_{ij}(t) = d_{ij}\Phi_{ij}(t)$ است که $\Phi_{ij}(t)$ فرایند تصادفی مورد نظر محسوب و دارای توزیع نرمال فرض می شود. بنابراین $A(t) = D + F(t)$ که در آن $D = \{d_{ij}\}$, $F = \{f_{ij}(t)\}$

فرایندهای تصادفی $\Phi_{ij}(t)$ دارای توزیع نرمال بریده شده در نقطه صفر فرض شده و از گشتاورهای یکسان زیر برخوردارند.

$$\mu_n(t_1, t_2, \dots, t_n) = E(\Phi(t_1)\Phi(t_2)\dots\Phi(t_n)) \quad (2)$$

همچنین احتمال پذیرش مقادیر منفی توسط $\Phi_{ij}(t)$ ها بسیار کوچک است، ولی اگر فرض شود که انحراف معیارشان به اندازه کافی کوچک است، احتمالات فوق بسیار کوچک خواهند بود [4]. فرض کنید:

$$b(t) = e^{Dt}C(t) \quad (3)$$

در این صورت:

$$\frac{db(t)}{dt} + s(t)b(t) = p(t) \quad (4)$$

که در آن:

$$s(t) = e^{Dt}F(t)e^{-Dt}, P(t) = e^{Dt}q(t) = 0 \quad (5)$$

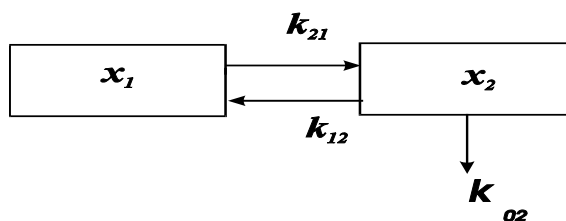
جواب معادله دیفرانسیل [3] با فرض این که غلظت ماده مورد نظر در زمان t_0 مساوی b_0 بوده $(b(t_0) = b_0)$ و ماده ای نیز به سیستم تزریق نشده باشد، به وسیله سری های زیر قابل نمایش است:

$$b(t) = \sum_{j=0}^{\infty} u_j(t) \quad u_0(t) = b_0 \quad (6)$$

که در آن:

کاملاً مشابه گلوکز طبیعی است که در بدن افراد وجود دارد و علت این که آنرا نشان دار کرده یا جرم مولکولی آنرا تغییر داده اند، به علت امکان تمیز آن با گلوکز طبیعی در بدن افراد نمونه است. با این روش راحت تر می توان مولکول های گلوکز نشان دار را در بدن مورد مطالعه قرار داد و غلظت آنرا در زمان های مختلف محاسبه کرد. در هر حال، مکانیسم عمل گلوکز نشان دار و غیرنشان دار در بدن افراد یکسان است.

پس از آن، نمونه های خون بیماران در ۲۶ زمان گوناگون در یک دوره ۳ ساعته بعد از تزریق، برای تعیین غلظت گلوکز نشان دار در پلاسما جمع آوری گردید. برای ساختن این مدل تصادفی از یک سیستم چندبخشی (compartmental system) استفاده شده که در آن بخش اول (x_1) پلاسمای خون و بخش دوم (x_2) عضلات و سلول ها (extravascular) بوده اند [۲]. شکل ۱ سیستم دوبخشی به کار گرفته شده در این تحقیق را نشان می دهد:



شکل ۱: یک مدل دو بخشی با یک خروجی (خروج گلوکز از بدن) از بخش دوم

روابط تعادلی جرمی [۱] برای این سیستم چند بخشی [۴] عبارت است از

$$\frac{dC(t)}{dt} + A(t)c(t) = q(t) = 0 \quad C(t_0) = C_0 \quad (1)$$

که در آن $A(t) = \{a_{ij}(t)\}$ ماتریس چند بخشی [۳-۱] و C بردار مقادیر ماده مورد نظر (در این تحقیق گلوکز نشان دار) در هر بخش است (مقدار C در زمان t_0 مساوی C_0 فرض شده است). در این تحقیق، فرض گردیده که تمام $a_{ij}(t)$ ها به همراه مقدار و غلظت اولیه

در مورد تأثیر این مسأله بر مدل تصادفی غلظت گلوکز در پلاسمای مجدداً صحبت خواهد شد.

با استفاده از رابطه ۲ و در نظر گرفتن یک سیستم دو بخشی داریم

$$\mu_2(t,s) = E(\Phi(t)\Phi(s)) \quad (16)$$

همچنین برای $\mu_2(t,s)$ در روابط ۹ و ۱۰ باید برای حدود انتگرال محدودیت‌هایی قائل شویم، زیرا تنها تحت شرایط خاصی آن‌ها مساوی بینهایت خواهند بود. اگر به بخش اول، تزریقی (ورودی) صورت نگرفته باشد داریم:

$$\frac{d}{dt}C(t) = -(1+\Phi(t))DC(t) \quad (17)$$

که در آن داریم:

$$C(t) = e^{-\int_{t_0}^t (1+\Phi(s))ds} C_0 \quad (18)$$

و با فرض نرمال بودن $\Phi(t)$ ، متغیر:

$$\int_{t_0}^t (1+\Phi(s))ds \quad (19)$$

دارای توزیع نرمال با میانگین $(t-t_0)$ و واریانس زیر خواهد بود:

$$\tau_t^2 = \int_{t_0}^t \int_{t_0}^t \mu_2(u,v) du dv \quad (20)$$

حال اگر در رابطه ۱۸ امید ریاضی $C(t)$ را محاسبه کرده، میانگین و واریانس رابطه ۱۹ را که در فوق به آن اشاره شد، در آن جایگذاری کنیم، خواهیم داشت:

$$E(C(t)) = e^{\frac{1}{2}D^2\tau_t^2 - D(t-t_0)} C_0 \quad (21)$$

بنابراین:

$$\frac{d}{dt}E(C(t)) = (-D + D^2 \int_{t_0}^t \mu_2(t,v) dv) E(C(t)) \quad (22)$$

رابطه ۲۲ میانگین جواب رابطه ۱ است که در آن $D=E(A)$ و A ماتریس چند بخشی است. رابطه فوق که

$$u_j(t) = (-1)^j \int_{t_0}^t \int_{t_0}^{t_1} \dots \int_{t_0}^{t_{n-1}} dt_j s(t_1) s(t_2) \dots s(t_j) b_0. \quad (V)$$

می‌توان ثابت کرد که:

$$\frac{d}{dt}[E(C(t)) + (D - \sigma^2 D^2)E[C(t)] + h(t)D^2[EC(t)]] = 0, \quad (A) \\ E[C(t_0)] = C_0$$

که در آن:

$$\sigma^2 = \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t \mu_2(t,s) ds \quad (9)$$

$$h(t) = \sigma^2 - \int_0^t \mu_2(t,s) ds \quad (10)$$

$$\mu_2(t,s) = E(\Phi(t), \Phi(s)) \quad (11)$$

فرایند تصادفی فوق بر خلاف روش مورد نظر لیمیک [۴] بسیار محدود است که این محدودیت را می‌توان به روش زیر نشان داد:

$$\text{از رابطه ۲ فوق برای } \Phi_{i_1 j_1}(t) \text{ و } \Phi_{i_2 j_2}(t) \text{ داریم:} \quad (12)$$

$$E[\Phi_{i_1 j_1}(t_1)\Phi_{i_2 j_2}(t_2)] = E[\Phi_{i_1 j_1}]^2(t_1) = E[\Phi_{i_2 j_2}]^2(t_2) = \mu_2(t_1, t_2)$$

بنابراین داریم:

$$E[\Phi_{i_1 j_1}(t_1) - \Phi_{i_2 j_2}(t_2)]^2 = 0 \quad (13)$$

آنگاه

$$\Phi_{i_1 j_1}(t_1) = \Phi_{i_2 j_2}(t_2) \quad (14)$$

رابطه ۱۴ نشان می‌دهد که برای کلیه t_1 و t_2 های اختیاری، مقدار فرایند تصادفی (Φ) یکسان است. این مطلب برای کلیه اندیس‌های i و j نیز برقرار است. بنابراین، کلیه Φ ها باهم برابرند و پارامترهای مدل نوسان (تغییرات) مستقل ندارند. با توجه به مساوی بودن فرایندهای فوق، کلیه آن‌ها را از این به بعد با نماد $\Phi(t)$ نمایش می‌دهیم.

با توجه به تعریف ماتریس $A(t)$ و ثابت بودن مقادیر فرایند تصادفی می‌توان نوشت:

$$A(t) = (1 + \Phi(t))D \quad (15)$$

برآورد پارامترهای مدل میانگین

همان‌طور که ذکر شد برای ساختن مدل تصادفی برای میانگین غلظت گلوکز نشان‌دار، نیاز به گشتاورهای فرایند تصادفی است که برای این کار به مدلی برای میانگین غلظت گلوکز نشان‌دار در زمان‌های مختلف و برآورد پارامترهای این مدل نیاز داریم. برای تعیین مدل، ابتدا مدل‌های تک‌نمایی، دو نمایی و... بر اطلاعات جدول ۱ برازنده شده R^2 (ضریب تعیین) مدل و ضریب تغییرات پارامترهای مدل توسط نرم‌افزار محاسبه می‌گردد. اگر مقدار R^2 بزرگ (نزدیک به ۱) و ضرایب تغییرات پارامترهای مدل کوچک (نزدیک به صفر) باشند دلیل بر خوب برازنده شدن مدل بر اطلاعات جدول ۱ است. بهترین برازش بر اطلاعات جدول ۱ توسط مدل دو نمایی زیر ۲۴ حاصل شد که در آن $R^2 = 0.999$ و مقادیر پارامترهای A, B, C و D به ترتیب ۰/۰۴۱، ۰/۰۸۸۲، ۰/۰۵۷۴ و ۰/۰۴۲ بوده است که نشان‌دهنده یک مدل با برازش خوب نسبت به مدل‌های مختلف است. رابطه ۲۴ مدل مورد نظر را نشان می‌دهد:

$$Y_1(t) = Ae^{-Bt} + C e^{-Dt} \quad (24)$$

برای برآورد پارامترهای مدل از نرم‌افزار ADAPT [۵] و میانگین‌های فوق استفاده شد. به‌علت «پدیده مخلوط شدن ناپایدار ابتدایی» (initial mixing transient) که به واسطه تزریق با فشار گلوکز به درون وریدها به وجود آمده، غلظت گلوکز در خون در زمان‌های کوتاه بعد از تزریق یکنواخت نبوده، مقدار آن واقعی نیست. بنابراین برای حل این مشکل، اطلاعات مربوط به زمان‌های ۲ و ۳ و ۴ در نظر گرفته نشدند و مآلاً مدل برازش شده بر اطلاعات به شکل زیر به دست آمد:

$$Y_1(t) = 0.3438 e^{-0.04577 t} + 0.2907 e^{-0.009245 t} \quad (25)$$

برای اطلاع از نحوه کار نرم‌افزار، روش برآورد پارامترها، خروجی‌های نرم‌افزار و... به [۵] مراجعه کنید.

توسط لیمیک [۴] ارائه شده شبیه رابطه ۸ است. همچنین در رابطه ۱۴ نیز نشان داده شده که راه حل ارائه شده از سوی او، صحیح، اما به واسطه یکسان بودن فرایند تصادفی که پارامترهای مدل (جریان گلوکز بین خون و عضلات) براساس آن نوسان می‌کنند، یک مدل آماری بسیار محدود، و بر خلاف مدلی که مدنظر او بوده محسوب می‌شود. بنابراین با شناخت الگوی نوسان یک پارامتر می‌توان به الگوی نوسان سایر پارامترهای مدل پی برد که این مسئله، مغایر با یکی از خواص مهم مدل‌های تصادفی چند بخشی است که در آن، پارامترهای مدل، نوسانی متفاوت از یکدیگر دارند، هر چند ساختن مدل تصادفی با خصوصیات فوق بسیار مشکل است. علی‌رغم محدودیت ذکر شده در روش فوق و برای گام نخست، ساخت و کاربرد مدل‌های تصادفی در تحقیقات پزشکی را با استفاده از این روش آغاز کرده، ساخت مدل تصادفی را که در آن، پارامترهای مدل تحت فرایندهای تصادفی مختلف نوسان می‌کنند به آینده موکول می‌کنیم.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای ساخت مدل تصادفی میانگین غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسما و در زمان‌های مختلف، لازم است میانگین گلوکز نشان‌دار که آن را با $\bar{G}(t)$ نشان می‌دهیم با میانگین‌گیری از اندازه‌های به‌دست آمده از خون افراد نمونه و در زمان‌های مختلف محاسبه شود [۲]. از $\bar{G}(t)$ بعداً برای ساخت مدل تصادفی مورد نظر استفاده خواهد شد. بدین منظور، میانگین حسابی گلوکز نشان‌دار $\bar{G}(t_j)$ در هر زمان t_j و برای کلیه افراد نمونه با استفاده از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\bar{G}(t_j) = \frac{1}{17} \sum_{i=1}^{j=17} g_i(t_i) \quad (23)$$

مقادیر میانگین و خطای معیار میانگین گلوکز نشان‌دار در زمان‌های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است [۲].

جدول ۱. توزیع میانگین و خطای معیار میانگین گلوکز نشان‌دار در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری

زمان (min)	میانگین (mmol/l)	S.E (mmol/l)	زمان (min)	میانگین (mmol/l)	S.E (mmol/l)	زمان (min)	میانگین (mmol/l)	S.E (mmol/l)
۲	۰/۷۰۲	۰/۰۳۳	۱۶	۰/۴۱۶	۰/۰۱۴	۸۰	۰/۱۴۶	۰/۰۱۲
۳	۰/۶۲۴	۰/۰۲۲	۱۹	۰/۳۸۷	۰/۰۱۶	۹۰	۰/۱۳۲	۰/۰۱۲
۴	۰/۵۹۵	۰/۰۲۲	۲۲	۰/۳۶۵	۰/۰۱۴	۱۰۰	۰/۱۲۰	۰/۰۱۰
۵	۰/۵۶۳	۰/۰۱۵	۲۵	۰/۳۳۸	۰/۰۱۵	۱۱۰	۰/۱۰۷	۰/۰۰۸
۶	۰/۵۵۶	۰/۰۱۹	۳۰	۰/۳۱۱	۰/۰۱۶	۱۲۰	۰/۰۹۷	۰/۰۰۸
۸	۰/۴۹۹	۰/۰۱۷	۴۰	۰/۲۵۷	۰/۰۱۶	۱۴۰	۰/۰۸۰	۰/۰۰۸
۱۰	۰/۴۷۶	۰/۰۱۷	۵۰	۰/۲۱۷	۰/۰۱۴	۱۶۰	۰/۰۶۷	۰/۰۰۶
۱۲	۰/۴۵۲	۰/۰۱۵	۶۰	۰/۱۸۸	۰/۰۱۴	۱۸۰	۰/۰۵۵	۰/۰۰۵
۱۴	۰/۴۳۸	۰/۰۱۵	۷۰	۰/۱۶۷	۰/۰۱۴			

$$\Phi(Y, s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma(s)}} e^{-\frac{(y-\mu(s))^2}{2\sigma(s)^2}} \quad (27)$$

و

$$\Phi(X, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma(t)}} e^{-\frac{(x-\mu(t))^2}{2\sigma(t)^2}}$$

با استفاده از رابطه ۱۱ داریم:

(28)

$$\mu_2(t, s) = E(\Phi(t), \Phi(s)) = \int_0^\infty \int_0^\infty X(t)Y(s) f(X(t), Y(s)) dx dy$$

که در آن $f(X(t), Y(s))$ توزیع نرمال توأم دو متغیر X

و Y به شکل زیر هستند:

$$f(x(t), y(t)) = \frac{1}{2\pi\sigma(s)\sigma(t)\sqrt{1-\rho^2}} \exp \quad (29)$$

$$-\frac{1}{2(1-\rho^2)} \left[\frac{(x-\mu(t))^2}{\sigma(t)^2} - 2\rho \frac{(X-\mu(t))(Y-\mu(s))}{\sigma(t)\sigma(s)} + \frac{(Y-\mu(s))^2}{\sigma(s)^2} \right]$$

که در آن $\mu(t)$ ، $\mu(s)$ ، $\sigma(t)$ و $\sigma(s)$ در روابط ۲۵ و ۲۶

داده شده‌اند و ρ نیز ضریب همبستگی بین X و Y است که در صورت نامعلوم بودن با استفاده از r برآورد

می‌شود. بنابراین داریم $\hat{\rho} = r$.

مدل خطای معیار میانگین گلوکز نشان‌دار و

برآورد پارامترهای آن

همان‌طور که ذکر شد برای محاسبه گشتاورهای فرایند تصادفی علاوه بر مدل میانگین، به مدل خطای معیار میانگین گلوکز نشان‌دار نیز نیاز است. مقادیر خطای معیار میانگین (جدول ۱) یک مدل خطی را برای آن پیشنهاد می‌کنند که با استفاده از رگرسیون ساده، خط زیر (بعد از حذف اطلاعات زمان‌های ۲، ۳، ۴ و ۵ که به علت پدیده مخلوط شدن ناپایدار ابتدایی حذف گردیدند) بر آن برازنده شد ($R^2 = 0.94$):

$$\sigma(t) = -0.000069t + 0.07206 \quad (26)$$

محاسبه گشتاورهای فرایند تصادفی

برای محاسبه گشتاورهای فرایند تصادفی، $\mu_2(t, s)$ ، از رابطه ۱۱ استفاده می‌شود که این گشتاور در ساختن مدل برای میانگین گلوکز نشان‌دار کاربرد دارد. از آنجا که $\Phi(t)$ و $\Phi(s)$ فرایندهای تصادفی یکسان با تابع توزیع نرمال بریده شده (در نقطه صفر) هستند، تابع توزیع آن‌ها به شکل زیر هستند:

این مقدار را به عنوان حد بالای انتگرال گیری انتخاب کرده، از رابطه زیر انتگرال گیری می کنیم:

$$\sigma^2 = \int_0^{180} \mu_2(180, s) ds \quad (32)$$

مقدار تابع زیر علامت انتگرال در رابطه ۳۲ با استفاده از رابطه ۲۸ قبلاً به دست آمده است که در این قسمت به کار می رود. انتگرال فوق نیز با استفاده از نرم افزار NAG [۷] محاسبه گردیده و جواب نهایی آن مساوی $\sigma^2 = 1.1715$ شده است.

برای محاسبه انتگرال $h(t)$ در رابطه ۱۰ نیز از نرم افزار NAG استفاده شده است (در مواقعی که تعداد نقاط کم تر از ۴ بوده انتگرال به شکل دستی محاسبه شده است). در مواقعی که $0 < t < 6$ از تجزیه و تحلیل رگرسیون در زمان های ۰، ۶، ۸، ۱۰ برای پیش بینی مقادیر نامعلوم $h(t)$ استفاده شده است. همچنین از رابطه ۱۰ داریم $h(0) = \sigma^2$. جدول ۲ مقادیر $h(t)$ را در زمان های مختلف ارائه می دهد.

محاسبه مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان دار در پلاسما و سلول ها (عضلات)

در رابطه ۸ تعریف می کنیم $\bar{C}(t) = E(C(t))$ که در آن C بردار ستونی $[C_1(t), C_2(t)]$ است که در آن $C_1(t)$ و $C_2(t)$ به ترتیب غلظت گلوکز نشان دار در پلاسما و عضلات هستند. رابطه ۸ را می توان مجدد به صورت زیر نوشت:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \bar{C}_1(t) \\ \bar{C}_2(t) \end{pmatrix} + (D - \sigma^2 D^2 + h(t)D^2) \begin{pmatrix} \bar{C}_1(t) \\ \bar{C}_2(t) \end{pmatrix} = 0 \quad (33)$$

$$\begin{pmatrix} \bar{C}_1(t_0) \\ \bar{C}_2(t_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{C}_{10} \\ \bar{C}_{20} \end{pmatrix}$$

که در آن ماتریس D به صورت زیر تعریف شده است. همچنین k_{02}, k_{12}, k_{21} در شکل ۱ تعریف شده اند که به جای \bar{k}_{ij} ها، میانگین پارامترهای برآورد شده حاصل از مقادیر گلوکز نشان دار در خون افراد نمونه، جایگزین شده است [۲].

در رابطه ۲۹ زمانی که $s = t$ خواهیم داشت $\hat{\rho} = r = 1$ که در این صورت، طرف دوم رابطه اخیر مبهم خواهد شد. برای حل این مشکل از فرمول معمولی برای محاسبه امید ریاضی ضرب دو متغیر به صورت زیر استفاده شده است [۶]:

$$R = \frac{E(XY) - E(X)E(Y)}{(\sigma_x \sigma_y)} = 1 \quad (30)$$

که در آن σ_x و σ_y خطاهای معیار میانگین ها هستند. بنابراین:

$$E(XY) = E(X)E(Y) + \sigma_x \sigma_y \quad (31)$$

همچنین برای محاسبه گشتاورهای فرایند تصادفی در زمانی که $S=0$ است به همبستگی غلظت گلوکز نشان دار در پلاسما در زمان صفر احتیاج است که از این مقدار به جای برآورد ρ در فرمول ۲۹ استفاده می شود. از آنجا که برای زمان صفر، داده ای موجود نیست، مقدار گلوکز نشان دار در پلاسما در زمان صفر ($X_1(0) = c_1$) با استفاده از برآوردهای پارامترهای مدل های برآزانده شده به اطلاعات خون افراد [۳]، برآورد گردید.

حال انتگرال معین دو گانه (۲۸) قابل انتگرال گیری است که این کار با استفاده از برنامه فرعی D01FCF در نرم افزار NAG محاسبه شده است. انتگرال فوق برای زمان های مختلف ۱۸۰، ۱۶۰، ۱۴۰، ۱۲۰، ۱۱۰، ۱۰۰، ۹۰، ۸۰، ۷۰، ۶۰، ۵۰، ۴۰، ۳۰، ۲۵، ۲۲، ۱۹، ۱۶، ۱۴، ۱۲، ۱۰، ۸، ۶، ۰ t محاسبه شده و همچنین برای هر i و j داریم $\mu_2(i, j) = \mu_2(j, i)$. برای جواب های عددی انتگرال ۲۸ به [۲] مراجعه کنید.

انتگرال گیری عددی از گشتاور فرایند تصادفی

قبل از حل رابطه ۸ که همان مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان دار در پلاسما و عضلات (سلول ها) است به مقدار σ^2 و $h(t)$ که به ترتیب در روابط ۹ و ۱۰ تعریف شده اند، نیاز است. از آنجا که بزرگ ترین مقدار برای انتگرال گیری در رابطه ۹ مقدار ۱۸۰ است،

جدول ۲- توزیع مقادیر $h(t)$ در زمان‌های ۰ تا ۱۸۰ دقیقه

$h(t)$	زمان (دقیقه)	$h(t)$	زمان (دقیقه)	$h(t)$	زمان (دقیقه)
-۱/۹۶۶۸	۷۰	۱/۱۸۴۷	۱۴	۱/۱۷۱۵	۰
-۱/۵۷۴۳	۸۰	۰/۵۹۴۵	۱۶	۰/۷۳۴۹	۲
-۱/۴۵۳۷	۹۰	-۱/۵۸۱۵	۱۹	۰/۵۶۲۵	۳
-۱/۰۴۶۱	۱۰۰	-۱/۵۰۴۸	۲۲	۰/۳۹۰۲	۴
-۰/۹۲۴۹	۱۱۰	-۱/۶۳۸۲	۲۵	۰/۲۱۷۸	۵
-۰/۵۷۶۵	۱۲۰	-۱/۳۴۳۳	۳۰	۰/۲۴۰۵	۶
-۰/۴۶۸۵	۱۴۰	-۱/۳۵۱۱	۴۰	-۱/۱۴۸۵	۸
-۰/۵۴۳۴	۱۶۰	-۲/۱۱۱۵	۵۰	-۰/۰۸۱۸	۱۰
۰/۰۰۰۰	۱۸۰	-۱/۸۱۰۰	۶۰	۱/۰۳۱۹	۱۲

جواب‌های روابط ۳۷ و ۳۸ به ترتیب میانگین‌های گلوکز نشان‌دار را در پلاسمای خون و عضلات (سلول‌ها) نشان می‌دهند که همان مدل‌های تصادفی مورد نظر تحقیق هستند. جواب‌های به‌دست آمده از مدل‌های ریاضی کاملاً با واقعیات عینی (اندازه‌گیری‌های به‌دست آمده از نمونه خون افراد) تطابق دارد که این مسأله از خصوصیات مدل‌های ریاضی است. این موضوع را می‌توان در شکل ۲ که در آن مقدار، گلوکز نشان‌دار به دست آمده از نمونه خونی افراد مطالعه به همراه مقدار گلوکز نشان‌دار محاسبه شده از مدل تصادفی ارائه شده، مشاهده کرد.

محاسبه مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون و عضلات

برای محاسبه غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون و عضلات ۳۷ و همچنین از برنامه فرعی D02BBF در نرم‌افزار NAG که در آن از یک معادله دیفرانسیل درجه اول انتگرال‌گیری می‌کند، استفاده شده است. همچنین با استفاده از یک ساب‌روتین، مقادیر گسسته $h(t)$ به مقادیر پیوسته تبدیل شدند. برای مشاهده مقادیر انتگرال‌های فوق به [۲] مراجعه کنید. شکل ۲ مدل تصادفی و غیرتصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار را در

(۳۴)

$$E(A) = D = \begin{bmatrix} \bar{k}_{21} & -\bar{k}_{12} \\ -\bar{k}_{21} & (\bar{k}_{12} + \bar{k}_{02}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.0397429 & -0.0230707 \\ -0.0397429 & 0.0403216 \end{bmatrix}$$

همچنین داریم:

$$D^2 = \begin{bmatrix} 0.00249639 & -0.00184714 \\ -0.00318199 & 0.00254272 \end{bmatrix}, \quad (35)$$

$$\sigma^2 D^2 = \begin{bmatrix} 0.00292452 & -0.00216392 \\ -0.0037277 & 0.00297880 \end{bmatrix}$$

بنابراین داریم:

$$D - \sigma^2 D^2 = \begin{bmatrix} 0.03681837 & -0.020906775 \\ -0.03601519 & 0.03734279 \end{bmatrix} \quad (36)$$

بنابراین از رابطه ۳۳ داریم:

$$\frac{d\bar{C}_1(t)}{dt} + (0.03681837 + 0.00249639 \times h(t)) \times \bar{C}_1(t) + (-0.02090677 - 0.00184714 \times h(t)) \times \bar{C}_2(t) = 0, \quad (37)$$

$$\bar{C}_1(t_0) = C_{01}$$

$$\frac{d\bar{C}_2(t)}{dt} + (0.03601519 - 0.00318199 \times h(t)) \times \bar{C}_1(t) + (0.03734279 + 0.00254272 \times h(t)) \times \bar{C}_2(t) = 0, \quad (38)$$

$$\bar{C}_2(t_0) = C_{02}$$

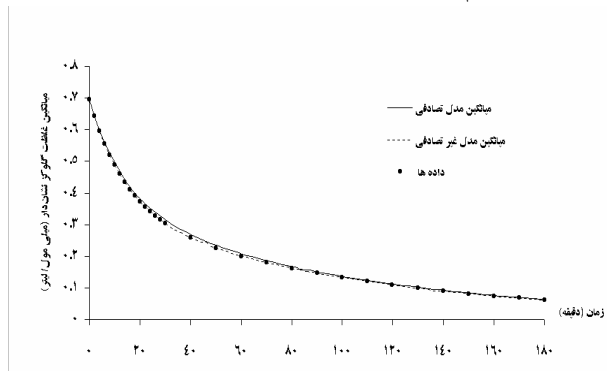
که مقادیر $h(t)$ در روابط ۳۷ و ۳۸ از جدول ۲ به دست می‌آید.

مقادیر تصادفی و غیرتصادفی برای کلیه زمان‌ها بیش‌تر از مدل ارائه شده در این تحقیق است.

روش اخیر را می‌توان در مدل‌های بیش از دو بخش با تعداد زیادتری از ضرایب انتقال بین بخش‌ها نیز به کار برد و روش مدل‌سازی آن نیز به علت ماتریسی و قابل فهم‌تر بودن از سایر روش‌ها [۹] آسان‌تر بوده، هم‌زمان می‌توان مقدار غلظت گلوکز نشان‌دار را در کلیه بخش‌ها به دست آورد. یکسان بودن تقریبی مدل‌های تصادفی و غیرتصادفی (در مدل‌سازی دو بخشی) از جمله نتایج این تحقیق است که اگر همین نتیجه در سیستم‌های چند بخشی نیز رخ دهد، این روش را زیر سؤال خواهد برد. یکی از نواقص این روش، علی‌رغم مزایای متعدد آن، مشابه بودن نوسان (تغییرات) ماتریس چند بخشی است. در این روش فرض شده که فرایند تصادفی برای کلیه نقاط یکسان است که این مسأله از بعد فیزیولوژیک، غیرواقعی است. انتظار این است که پارامترهای فیزیولوژیک بدن به‌طور مستقل و در یک جامعه نرمال نوسان کنند که در این حالت، ساختن مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار نیز به مراتب مشکل‌تر است. روش به کار برده شده در این تحقیق، نسبت به سایر روش‌ها [۸ و ۲] مفیدتر خواهد بود اگر فرایند تصادفی در نقاط مختلف متفاوت بوده، تفاوت بین مدل‌های تصادفی و غیرتصادفی زیاد باشد. در هر حال مشخص نیست که علت یکسان بودن دو مدل آیا یکسان بودن فرایند تصادفی است و یا حجم کوچک نمونه و تعداد کم بخش‌ها، دلیل آن است.

در هر حال، حالت ساده فوق که در آن پارامترهای بدن به‌طور یکسان نوسان و تغییر می‌کنند و تعداد بخش‌ها نیز تنها دو بخش هستند، به‌عنوان تلاش نخست در نظر گرفته شده و در مطالعات آتی در مورد حالتی که نوسان پارامترها متفاوت و تعداد بخش‌ها و نمونه‌ها نیز به اندازه کافی بزرگ هستند، بحث خواهد شد.

پلاسمای خون نشان می‌دهد که برای محاسبه مقادیر غیرتصادفی میانگین غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما، از میانگین اطلاعات غلظت خون افراد یا برآورد آن در هر زمان و در هر عضو نمونه استفاده شده است [۲] و می‌توان نظیر این نمودار را برای غلظت گلوکز نشان‌دار در بخش دوم یعنی عضلات (سلول‌ها) نیز ارائه کرد.



شکل ۲: مدل تصادفی و غیرتصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلاسمای خون

بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که ملاحظه می‌شود شکل مدل‌های تصادفی و غیرتصادفی تقریباً یکسان است. تنها اختلاف بین دو مدل، مقدار غلظت گلوکز نشان‌دار در زمان‌های ۱۰ تا ۶۰ دقیقه است. در زمان‌های کم‌تر از ۱۰ دقیقه، مقادیر غلظت گلوکز نشان‌دار در مدل‌های تصادفی و غیرتصادفی کاملاً یکسان هستند و در زمان‌های بیش‌تر از ۱۰ دقیقه، مقدار مدل تصادفی غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما بیش‌تر از مقادیر مربوط به مدل غیرتصادفی است. حداکثر اختلاف بین دو مدل در زمان‌های ۱۰ تا ۶۰ دقیقه است که این اختلاف در زمان تقریباً ۳۰ حداکثر بوده، سپس شروع به کاهش می‌کند. در روش‌های قبلی [۸-۹] مدل‌سازی برای تعیین غلظت گلوکز نشان‌دار در پلازما، مقادیر مدل تصادفی کم‌تر از مقادیر غیرتصادفی بوده‌اند که در این تحقیق کاملاً به عکس است. همچنین در مدل قبلی، میانگین تفاوت بین

منابع

1. Carson ER, Cobelli C, Finkelstein L. The Mathematical Modelling of Metabolic and Endocrine Systems. New York: Willy; 1983.
2. Roudbari M. A stochastic approach in a two-compartmental model of glucose kinetics. Ph.D. thesis, City University: London; 1997.
3. Godfrey KR. Compartmental models and their applications. London: Academic press, 1983.
4. Limic N. On stochastic compartmental models. J. Math. Biol. 1989; 27: 105-113.
5. D'Argenio DZ, Schumitzky A. ADAPT II User's Guide. Biomedical Simulations Resource. University of Southern California, Los Angeles, California, USA; 1992.
6. Mood AM, Graybill FA, Boes DC. Introduction to the Theory of Statistics. 3rd edition. New York: McGraw-Hill; 1974.
7. Numerical Algorithms Group (NAG). NAG Workstation Library Handbook. Oxford: Numerical Algorithms Group; 1989.
8. Soong TT. Pharmacokinetics with uncertainties in rate constants. Math. Biosci. 1971; 12: 235-243.
9. رودباری، مسعود. محاسبه کاهش گلوکز نشاندار توسط سلول‌ها با استفاده از مدل تصادفی. دانشور، سال دهم، شماره ۴۵، تیر ماه ۱۳۸۲. ۴۸-۴۱.