یک مدل نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی کلیه ها و نقش آن در متابولیسم گلوکز

کلیه ها به سه طریق نقش مهمی در هموستاز گلوکز ایفا می کنند: از طریق تولید گلوکز درون زا از پیش سازهای غیر کربوهیدراتی (مانند گلوتامین، لاکتات، آلانین، گلیسرول) در هر دو حالت پس از غذا و پس از جذب از طریق فیلتراسیون گلوکز و بازجذب به ترتیب توسط گلومرول و لوله پروگزیمال و از طریق استفاده از گلوکز و از بین بردن مقدار اضافی آن در ادرار زمانی که سطح گلوکز از 180 میلی گرم در دسی لیتر بیشتر شود. انتشار گلوکز از کلیه در گردش خون عمدتاً در قشر کلیه اتفاق می افتد و از ظرفیت فسفریله کننده گلوکز آن سلول های کلیوی ناشی می شود، به این معنی که سلول های قشر کلیه می توانند گلوکز-6-فسفات را تشکیل دهند. با در نظر گرفتن فیلتراسیون و بازجذب گلوکز، کلیه ها تمام گلوکز در گردش را فیلتر کرده و دوباره جذب می کنند و ادرار را در یک فرد سالم تقریباً بدون گلوکز می کنند. در نهایت، کلیه ها گلوکز را از خود تامین انرژی اولیه در گردش خون می گیرند. کلیه ها علاوه بر نقشی که در متابولیسم گلوکز دارند، محل اصلی پاکسازی انسولین از گردش خون سیستمیک هستند و تقریباً 50 درصد از انسولین محیطی را حذف می کنند. در این راستا، کلیرانس (صافی یا ترخیص)انسولین توسط کلیه ها با تخریب در لوله پروگزیمال پس از فیلتر شدن در گلومرول رخ می دهد. تمام مکانیسم های ذکر شده بر سطوح غلظت گلوکز در خون تأثیر می گذارد و از پارامترسازی یک مدل ریاضی برای بیماران مبتلا به دیابت شیرین در اجرای پانکراس مصنوعی جلوگیری می کند. با هدف یک مدل فیزیولوژیکی کامل از هموستاز گلوکز، یک مدل فرعی فیزیولوژیکی از کلیه ها به روشی ارائه شده است که تاکنون در ادبیات شرح داده نشده است. این مدل فرعی یک مدل نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی با ساختاری پایه است که ریشه در قانون حفاظت دارد و پارامترهای آن قابل تفسیر هستند. نتایج این مدل به خوبی با داده های بالینی موجود گزارش شده برای عملکرد کلیه مرتبط با گلوکز و انسولین مطابقت دارد.

1. مقدمه

دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن است که در اثر اختلال در گلوکز خونی بدن انسان ایجاد می شود

عدم تعادل در هموستاز گلوکز، در میان سایر اختلالات در دینامیک گلوکز-انسولین، یک وضعیت گسترده است که بسیاری از مردم را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد.

[1، 2، 3، 4، 5] مدل‌های ریاضی می‌توانند به درک و کنترل بهتر سطوح گلوکز خون منجر شوند.

بیشتر مطالعات بر روی اندام های اصلی درگیر در این سیستم تنظیمی مانند پانکراس و کبد متمرکز شده است. با این حال، سایر اندام‌ها در هموستاز گلوکز شرکت می‌کنند که نقش آن‌ها تاکنون در ادبیات نادیده گرفته شده است. به عنوان مثال، کلیه ها سهم قابل توجهی در متابولیسم گلوکز و متابولیسم انسولین برای پاکسازی دارند.

کلیه ها به سه صورت عمل می کنند. ابتدا، کلیه ها گلوکز را از طریق گلوکونئوژنز تولید و آزاد می کنند.

دوم، کلیه ها گلوکز خون را برای انجام عملکردهای متابولیکی اساسی خود مصرف می کنند.

سوم، کلیه‌ها گلوکز را از طریق گلومرول تصفیه می‌کنند و گلوکز را از طریق لوله‌های کلیوی بازجذب می‌کنند و اجازه می‌دهند که گلوکز اضافی از طریق ادرار دفع شود.

کلیه ممکن است به عنوان دو اندام مجزا در نظر گرفته شود زیرا دو مکانیسم اصلی در متابولیسم گلوکز در بخش‌های مختلف اتفاق می‌افتد: تولید گلوکز عمدتاً در قشر کلیه اتفاق می‌افتد و استفاده از گلوکز در مدولای کلیه انجام می‌شود. کلیه‌ها همچنین دارای واحدهای عملکردی بسیار تخصصی هستند، نفرون‌هایی که از یک گلومرول تشکیل شده‌اند که توسط مویرگ‌های گلومرولی احاطه شده‌اند، یعنی به یک بخش لوله‌ای متصل هستند که مواد زائد را برای دفع در ادرار حمل می‌کنند.

درست مانند گلوکز، انسولین توسط گلومرول فیلتر شده و تا حدی در لوله های پروگزیمال بازجذب می شود هنگامی که انسولین در مجرای لوله ای قرار گرفت، توسط اندوسیتوز با واسطه ناقل وارد سلول های لوله پروگزیمال می شود و سپس به لیزوزوم ها منتقل می شود و در آنجا به اسیدهای آمینه متابولیزه می شود.

تقریباً 40 درصد کلرانس انسولین کلیوی با استخراج از عروق اطراف لوله اتفاق می‌افتد [8]، در حالی که 60 درصد به دلیل فیلتراسیون گلومرولی است، بنابراین، میزان کلیرانس انسولین کلیوی از نرخ فیلتراسیون گلومرولی بیشتر است

مدل‌های ریاضی موجود که سیستم گلوکز-انسولین را نشان می‌دهند، اغلب شامل متغیرهایی هستند که نمی‌توانند مستقیماً اندازه‌گیری . [5]

این مدل‌ها بر اساس داده‌های تجربی برگرفته از آزمایش‌های بالینی استاندارد ساخته شده‌اند که اطلاعات بسیار کمی در مورد نحوه تفسیر پارامترهای مدل با توجه به آستانه فیزیولوژیکی که می‌توانند معنی داشته باشند، ارائه می‌دهند.

این مدل‌ها جنبه‌های مرتبطی را که در توضیح پدیده‌های فیزیولوژیکی یا ارائه تفسیر بالینی از سیستم زیربنایی طبیعی حیاتی هستند، در نظر نمی‌گیرند. در نتیجه، تعیین پارامترهای مدل‌ها در یک بیمار که برای تنظیم سیستم‌های خودکار دوز انسولین برای تنظیم سطح گلوکز خون استفاده می‌شود، دشوار است. در مورد کلیه ها، یک مدل ریاضی که نقش این اندام را در چرخه تنظیم گلوکز توصیف کند، پیشنهاد نشده است. تنها جنبه ای که در مدل های ریاضی گزارش شده در نظر گرفته شده است، پارامتری است که دفع کلیوی گلوکز در ادرار را هنگامی که بیمار تحت اختلال متابولیک گلوکز-انسولین در نظر گرفته می شود، نشان می دهد.

در کار حاضر، یک مدل نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی (PBSM) از جنبه‌های فیزیولوژیکی مربوطه نقش کلیه در هموستاز گلوکز ایجاد شده است. این مدل را می توان با مدل دیگری از کل سیستم تنظیم کننده گلوکز در انسان، از جمله مناطقی که به عنوان اهداف بالقوه برای درمان دیابت برجسته شده اند، همراه کرد. یک مدل ریاضی از نقش کلیه ها در متابولیسم گلوکز، بینش بیشتری را در مورد یک تصویر کامل از مکانیسم تنظیم طبیعی گلوکز ارائه می دهد با در نظر گرفتن موارد فوق، یک مدل قابل اعتماد و جامع از هموستاز گلوکز می تواند از توانایی پیش بینی مدل های موجود در ادبیات بهتر عمل کند و به ابزاری قدرتمند برای کنترل کننده مبتنی بر مدل تبدیل شود که به عنوان هسته پانکراس مصنوعی عمل می کند. مقاله بصورت زیر مرتب شده است. در بخش 2، خلاصه ای از جنبه های اصلی خانواده مدل نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی ارائه شده است. در بخش 3، روش ساخت PBSMs برای مدل‌سازی نقش کلیه‌ها در هموستاز گلوکز در بدن انسان اعمال می‌شود. در بخش 4 نتایج مدل مورد بحث قرار می گیرد. در نهایت، نکات پایانی در بخش 5 ارائه شده است.

2. فرآیند ساخت PBSM

مدل سازی فرآیندی است که هدف آن بازنمایی واقعیت است.

با این حال، واقعیت به قدری پیچیده است که می‌توان آن را به طرق مختلف نشان داد، که وجود روش‌های مدل‌سازی مختلف را توضیح می‌دهد. [11،51 12، 13، 14، 15، 16، 17]

روشی برای ساخت مدل های نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی، بر اساس آنچه توسط هانگوس و کامرون [13] ارائه شده است، توسط [18] ارائه شده است. این روش یک روش تکراری است که در 10 مرحله توضیح داده شده است [19]، که در اینجا برای توسعه مدلی از نقش کلیه ها در متابولیسم گلوکز استفاده می شود.

این روش به سه بخش تقسیم می‌شود: مدل قبل از ساخت، ساخت مدل، و شبیه‌سازی مدل محاسباتی.

پیش ساخت مدل شامل توصیف فرآیند، هدف مدل، فرضیه مدل، سطح جزئیات و تعریف سیستم های فرآیند می باشد. ساخت مدل شامل اعمال قانون بقا، تعیین ساختار پایه مدل، تعریف متغیرها، پارامترهای ساختاری و ثابت ها و تعیین معادلات سازنده و ارزیابی برای مدل است. در نهایت، تأیید درجات آزادی برای ساخت مدل محاسباتی و به دنبال آن شبیه‌سازی مدل انجام می‌شود.

یک مدل ریاضی برای توضیح یا نمایش یک پدیده ساخته می شود. یک پدیده به صورت ریاضی از منشاء آن با استفاده از آزمایش توصیف می شود. با این حال، سناریوهای تجربی مختلف را می توان با مدلی که پدیده را بدون نیاز به تکرار آزمایش یا جمع آوری داده ها نشان می دهد، آزمایش کرد، چنین مدلی پدیدارشناختی است.

از این رو، مدل‌های صرفاً پدیدارشناختی، یعنی مدل‌های اصول اولیه، مبتنی بر نظریه‌های حاکم بر پدیده‌های مورد علاقه بدون نیاز به داده هستند. مدل‌های نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی، خانواده‌ای از مدل‌ها هستند که بر اساس دانش پدیده توصیف‌شده ساخته می‌شوند، اما همچنین از داده‌ها برای تخمین پارامترهای نشان‌دهنده پدیده‌های ناشناخته مؤثر بر شی واقعی استفاده می‌کنند.

دارای چهار ویژگی است که آن را از سایر انواع مدل ها متمایز می کند PBSM یک

1. منحصر به فرد بودن ساختار پایه مدل به دلیل معادلات تعادل، به دست آمده با اعمال قانون حفاظت، که برای هر خانواده فرآیند یکسان است.

2. مدولار بودن، یعنی توانایی گسترش از یک مدل اولیه که تنها بخشی از فرآیند را در نظر می‌گیرد به مدلی که طرح‌بندی بزرگ‌تر را در نظر می‌گیرد.

3. سطوح جزئیات را می توان ترکیب کرد و مدل سازی در مقیاس کوچکی که لازم است امکان پذیر است.

4. تفسیرپذیری پارامتر، یعنی اکثر پارامترهای مدل دارای معنای فیزیکی در فرآیند مدل‌سازی هستند.

روش ساخت مدل های نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی در بخش 3 به طور مفصل در مورد نقش کلیه در متابولیسم گلوکز اعمال می شود.

که نقش کلیه انسان را در هموستاز گلوکز توصیف می کند PBSM ساخت یک.3

از نقش کلیه ها در هموستاز گلوکز در انسان ایجاد می شود.PBSMدر این بخش یک

به طور خاص، این مدل کلیه را به عنوان یک کل نشان می دهد اما از طریق واحد عملکردی کلیه یعنی نفرون

این به دنبال این واقعیت است که هر جزء نفرون عملکرد خاصی در فیزیولوژی کلیه دارد.

برای به دست آوردن نتایج برای کل کلیه ها، نتایج یک نفرون در 2 میلیون نفرون ضرب می شود که به طور متوسط هر دو کلیه را تشکیل می دهد. پارامترهای مدل ریاضی قابل تفسیر هستند، یعنی اکثر پارامترها از دانش فیزیولوژیکی کلیه ها معنای فیزیکی دارند. این واقعیت زمانی بسیار مهم است که پارامترهای مدل باید برای یک بیمار معین تنظیم شوند.

3.1. مدل پیش ساخت

3.1.1. شرح فرآیند و هدف مدل

کلیه ها نقش مهمی در هموستاز گلوکز دارند. مانند کبد، کلیه تنها اندامی است که قادر به انجام گلوکونئوژنز از سوبستراهای کربنی غیر کربوهیدراتی به ویژه از گلوتامین است که پیش ساز مورد علاقه آن از نظر میل ترکیبی است. کلیه ها از طریق سه مکانیسم اصلی در چرخه تنظیم گلوکز شرکت می کنند: 1) فیلتراسیون گلومرولی و بازجذب گلوکز، 2) تولید گلوکز درون زا از پیش سازهای غیر کربوهیدراتی، و 3) استفاده از گلوکز برای استفاده در فرآیندهای متابولیک مانند بقیه اندام ها.

گلوکز در گردش خون به شریان کلیوی می رسد و از طریق ناف وارد کلیه می شود.

سپس نایلوم به شریان های آوران تبدیل می شود که به مویرگ های گلومرولی منتهی می شود.

شکل 1 فرآیندهای فیزیولوژیکی گلوکز در نفرون را نشان می دهد.

مویرگ های گلومرولی توسط سلول های اپیتلیال پوشیده شده اند و کل گلومرول توسط کپسول بومن محصور .[20] شده است

در آنجا، تمام گلوکز در گردش با عبور از کپسول بومن به سمت لوله های پروگزیمال واقع در قشر کلیه فیلتر می شود. لوله های پروگزیمال تنها بخشی از نفرون ها هستند که دارای آنزیم های مناسب در گلوکونئوژنز هستند چهار سوبسترا تا حد زیادی مسئول تولید گلوکز درون زا در کلیه ها هستند (تقریبا 90 درصد گلوکونئوژنز): لاکتات، گلوتامین، گلیسرول و آلانین. همه این پیش سازها به طور کامل توسط گلومرول فیلتر می شوند و تقریباً به طور کامل در لوله های پروگزیمال متابولیزه می شوند [23، 24]، همان مسیر گلوکز را دنبال می کنند.

تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که انسولین معمولاً در گلومرول فیلتر می‌شود و سپس تقریباً به طور کامل در لوله [25] پروگزیمال جذب یا تجزیه می‌شود.

در مقابل، گلوکاگون تأثیر کمی بر گلوکونئوژنز کلیه دارد یا هیچ اثری ندارد.

بسته به غلظت گلوکز، انسولین و پیش سازهای آنها در خون، مقدار مشخصی گلوکز نیز از طریق گلوکونئوژنز در لوله پروگزیمال در قشر کلیه تولید می شود.

این تولید گلوکز از طریق واکنش‌های بیوشیمیایی سوبستراهای مختلف، همانطور که قبلا ذکر شد، و توسط آنزیم‌ها در لوله پروگزیمال تحریک می‌شود.

محصولات نهایی واکنش های بیوشیمیایی تا حدی دوباره جذب خون می شوند، گلوکز با استفاده از گلوکز سدیم منتقل می شود.

در لوله های پیچیده پروگزیمال، و بخشی که بازجذب نشده است (SGLTs ) هم انتقال دهنده ها از طریق حلقه(چرخه) هنلهبه جریان خود ادامه می دهد تا زمانی که به مجرای جمع کننده کلیوی برسد و از طریق ادرار دفع شود.

سپس از طریق عمل انتقال SGLTs گلوکز بازجذب شده از لوله های پروگزیمال توسط همترانسپورترهای

واقع در غشای قائده ی جانبی سلول های اپیتلیال پوشش دهنده(GLUTs) دهنده های گلوکز تسهیل کننده

دهنده ی لوله های پروگزیمال به گردش خون آزاد می شوند.

انتهای انتهایی مویرگ‌های هر گلومرول به هم نزدیک می‌شوند تا شریان وابران را تشکیل دهند که به شبکه مویرگی دوم منتهی می‌شود، یعنی مویرگ‌های اطراف لوله‌ای که توبول‌های کلیوی را احاطه کرده‌اند

در اینجا گلوکز دوباره جذب خون می شود. به طور همزمان، سلول‌های مدولای کلیه گلوکز را هم در حالت پس از جذب و هم در حالت پس از غذا مصرف می‌کنند. تقریبا تمام گلوکز فیلتر شده متعاقبا از طریق پروتئین های انتقال دهنده گلوکز وابسته به سدیم دوباره به داخل لوله های پیچ خورده پروگزیمال جذب می شوند. مویرگ های اطراف لوله ای با هم ادغام می شوند و به عنوان سیاهرگ کلیوی از کلیه خارج می شوند که حاوی تمام مواد بازجذب شده است.

3.1.2. فرضیه مدل و سطح جزئیات

نفرون ها ساختارهای تخصصی هستند که از قسمت های مختلفی تشکیل شده اند. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، هر بخش خاص عملکرد خاصی را انجام می دهد که بر غلظت گلوکز خون تأثیر می گذارد. بنابراین، بافت کلیه به عنوان نفرون های متعدد منفرد مدل می شود تا یک مدل ماکروسکوپی از نقش کلیه در هموستاز گلوکز به دست آید. قیاس پیشنهادی برای نشان دادن یک نفرون معادل برای مدل کردن نقش کلیه در هموستاز گلوکز در شکل 2 نشان داده شده است. گلومرول و انتهای لوله پروگزیمال که در آن جذب مجدد مواد رخ می دهد به عنوان دو فیلتر پیوسته نشان داده شده است.

لوله پروگزیمال که در آن گلوکونئوژنز کلیوی رخ می دهد، علیرغم اینکه یک مجرای دایره ای طولانی است، به ) نشان داده می شود.CSTR) به عنوان یک راکتور مخزن همزده پیوسته

رفتار راکتور جریان پلاگین، که نمایش واقعی‌تری است، در اینجا با توجه به پیچیدگی و سهم کمی آن در دقت بیشتر مدل استفاده نمی‌شود. مصرف گلوکز توسط کلیه ها به عنوان انرژی تلف شده در لوله پروگزیمال ارزیابی می شود، حتی اگر به طور کلی توسط کلیه ها مصرف شود.

فلش نشان دهنده گرما بر آنتالپی هیچ جریانی تأثیر نمی گذارد. (Q˙(

بنابراین، تعادل انرژی مورد نیاز نیست زیرا این انرژی که فرآیندهای متابولیک در نفرون ها را نشان می دهد مستقیماً با استفاده از یک معادله ارزیابی محاسبه می شود.

این به عنوان پارامتر مصرف گلوکز در بخش 3.2 نشان داده شده است. خونی که در تمام عروق اطراف هر نفرون و کلیه ها جریان دارد، یعنی شریان کلیوی، ورید کلیوی، شریان های وابران و آوران و مویرگ های اطراف لوله به صورت یک مخزن کاملا هم زده نشان داده می شود.

این مدل شبیه سازی نحوه تأثیر فیزیولوژی کلیه بر غلظت گلوکز خون هنگام خروج از گردش خون کلیه ها را ممکن می سازد.

شکل 2: قیاس پیشنهادی نفرون و نقش آن در هموستاز گلوکز.

گلومرول و بخشی از لوله پروگزیمال که در آن بازجذب مواد رخ می دهد به عنوان یک فیلتر، لوله پروگزیمال به عنوان یک راکتور پیوسته هم زده و سیستم گردش خون به عنوان یک مخزن به طور مداوم به هم زده می شود.

مصرف کل انرژی، حتی اگر به عنوان تعادل انرژی محاسبه نشود، در اینجا برای نشان دادن جذب گلوکز در نفرون ها برای انجام فرآیندهای متابولیک آنها استفاده می شود.

واکنش های بیوشیمیایی که در کلیه ها اتفاق می افتد و در هموستاز گلوکز نقش دارند در بخش 3.2 به تفصیل آمده است. یک واقعیت مهم این است که بافت کلیه هم توسط اندوت 150 لیوم مویرگ ها و هم توسط دیواره لوله پروگزیمال از خون جدا می شود که تقسیم فرضی سیستم و در نتیجه فرضیه مدل سازی را تسهیل می کند.

متغیر اصلی سیستم مدل‌سازی شده دینامیک گلوکز است، اما انسولین، آب و بسترهای گلوکونئوژنز کلیه: گلوتامین، لاکتات، آلانین و گلیسرول نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند، زیرا آنها همچنین در تولید و مصرف گلوکز در کلیه‌ها نقش دارند.

مفروضات زیر مفروضات تکمیلی این فرضیه هستند:

1. اگرچه خون عمدتاً آب است (بیش از 90٪) [31] و این آب به طور کامل در کلیه ها فیلتر می شود، تنها آبی که بین بینابینی و مجرای لوله ای تبادل می شود، آبی است که برای واکنش های بیوشیمیایی لازم است.

به منظور سادگی، آب موجود در خون در مدل در نظر گرفته نشده است تا از گنجاندن آن در چندین تعادل بدون افزودن اطلاعات به مدل جلوگیری شود..

هستند اما در واحد جرم هستند.˙n3 و ˙n4 معادل ˙m3 و ˙m4 پارامترهای 2.

به عنوان مجموع مول های کل هر جز در لوله پروگزیمال در نظر گرفته می شود.P SII 3. تعادل جرم کل

به عنوان کل تولید گلوکز در کلیه ها در نظر گرفته می شود. rEGP,i اصطلاح.4

مقدار پیش ماده وارد شده به لوله دقیقاً مقدار مورد نیاز برای تولید گلوکز است..5

6.تمام آب مورد نیاز برای تشکیل گلوکز و ادرار از گلومرول ها وارد لومن لوله ها می شود (جریان 8)

3.1.3. تعریف سیستم فرآیند

) بخشی از یک شی مدلسازی شده است که از فرایند واقعی به شکل یک سیستم با استفادهPS سیستم فرایند(.

از یک معیار خاص پارتیشن بر روی فرآیند مدل‌سازی شده یا بخشی از آن انتزاع می‌شود.

را می توان به عنوان حجمی در نظر گرفت که در آن تغییری در خواصمواد مورد نظر رخ PS بر این اساس

تعریف شده است می دهد. PS همانطور که در شکل 3 نشان داده شده است، 4

خونی که از طریق شریان کلیوی وارد گلومرول می شود با جریان 1 نشان داده می شود، اما به جریان خود در مویرگ ها (جریان 2) ادامه می دهد تا زمانی که از طریق سیاهرگ کلیوی (جریان 7) از کلیه ها خارج شود.

مواد فیلتر شده از طریق جریان 3 عبور می کنند و وارد لوله پروگزیمال می شوند که در آن گلوکونئوژنز انجام می شود.

در نظر گرفته می شود. PS II (P SII) این قسمت از لوله پروگزیمال به عنوان

خون احاطه کننده کلیه ها به صورت یک مخزن کاملاً هم زده نشان داده می شود که به عنوان

.می شود در نظر گرفتهPS IV (P SIV)

هر واکنش بیوشیمیایی در اولین قسمت لوله پروگزیمال که در آن گلوکز تولید می شود، رخ می دهد.

این گلوکز از طریق جریان 4 به سمت فیلتر دوم ادامه می یابد و سیستم فرآیند سوم

را تشکیل می دهد.PS III

گلوکز و سایر مواد توسط جریان 5 دوباره جذب خون می شوند.

مواد بازجذب نشده از طریق لوله تا رسیدن به مجرای جمع کننده ادامه می یابد تا بعداً در ادرار دفع شوند. (جریان 6)

در نهایت، آب مورد نیاز برای واکنش ها و تشکیل ادرار، از طریق جریان 8 از فضای بینابینی به نفرون می آید.

شکل 3: بلوک دیاگرام سیستم های فرآیند گرفته شده برای مدل سازی کلیه ها.

مخفف گونه های شیمیایی که از هر جریان عبور می کنند با فلش مربوطه مشخص می شوند.

3.2. ساخت مدل ریاضی

3.2.1. کاربرد اصل حفاظت

اعمال می شود تا مدیریت واکنش های بیوشیمیایی در کلیه ها راP SIIموازنه جرم در واحد های مولی به

ها از واحد های جرمی استفاده می شود.PS تسریع کند. در سایر

هر دو، موازنه جرم کل و موازنه جرم برای هر ماده مورد علاقه در نظر گرفته می شود.

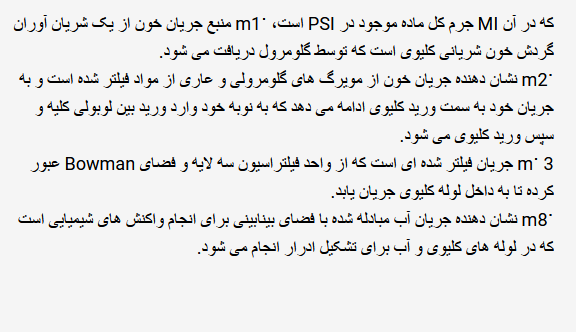
به شرح زیر است.PS 190 توسعه ی ریاضی

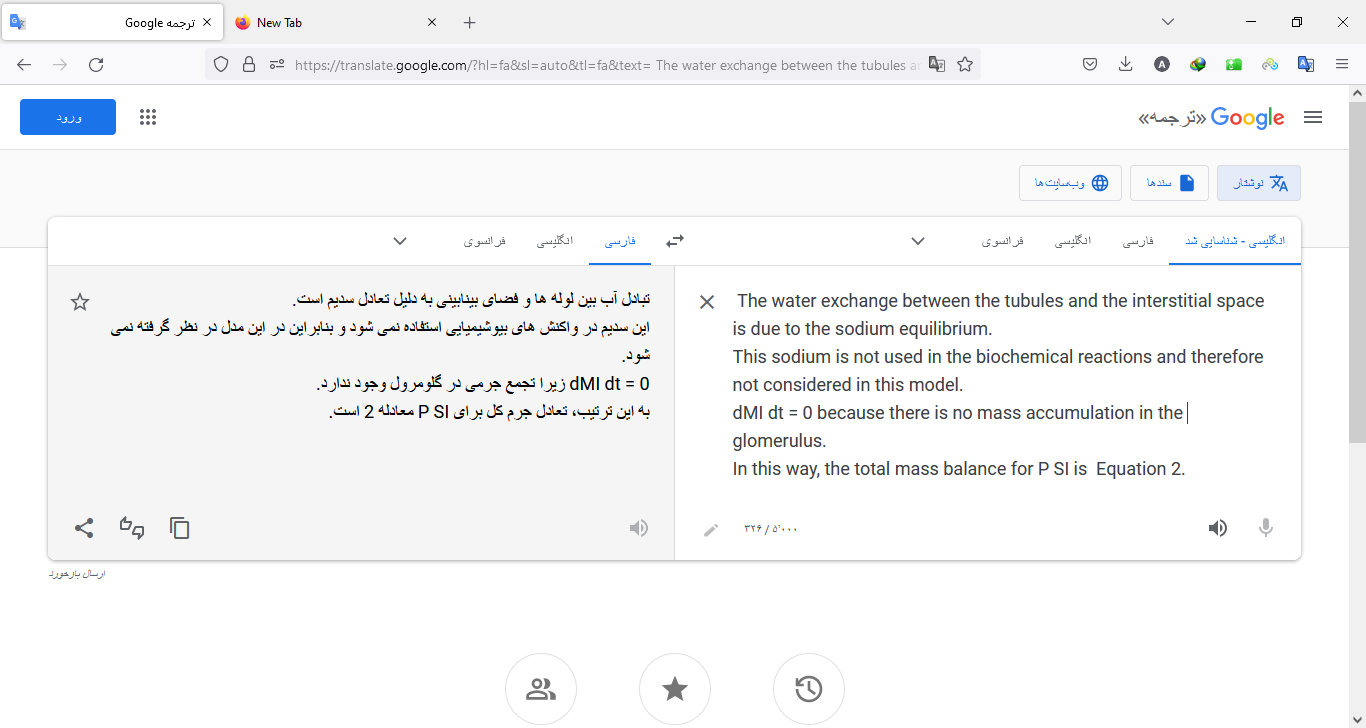
3.2.2. P SI - گلومرول

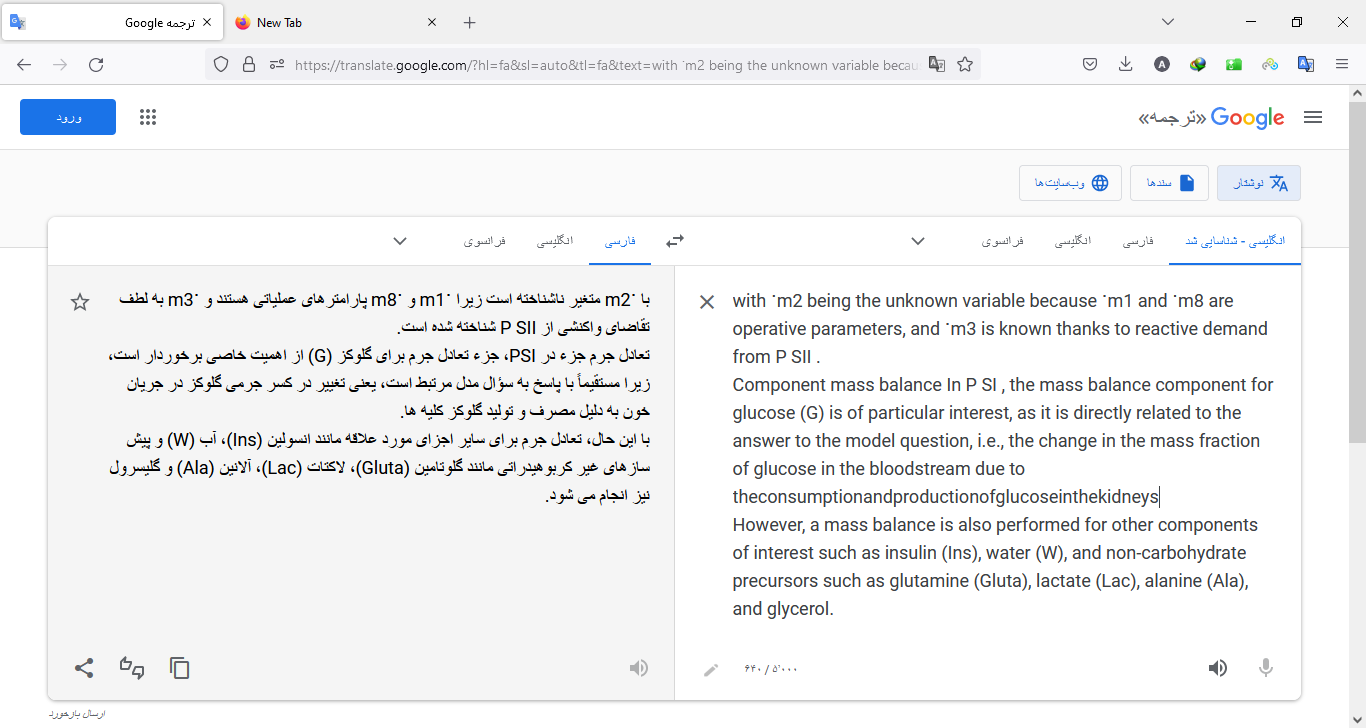
همانطور که قبلا ذکر شد، گلومرول به عنوان فیلتر در نظر گرفته می شود زیرا عملکرد آن فیلتراسیون خون در سراسر دیواره های مویرگ در کپسول بومن است.

تعداد جریان مطابق با شکل 3 است.K نشان داده می شود کهmk’ تمام جریان های جرمی با

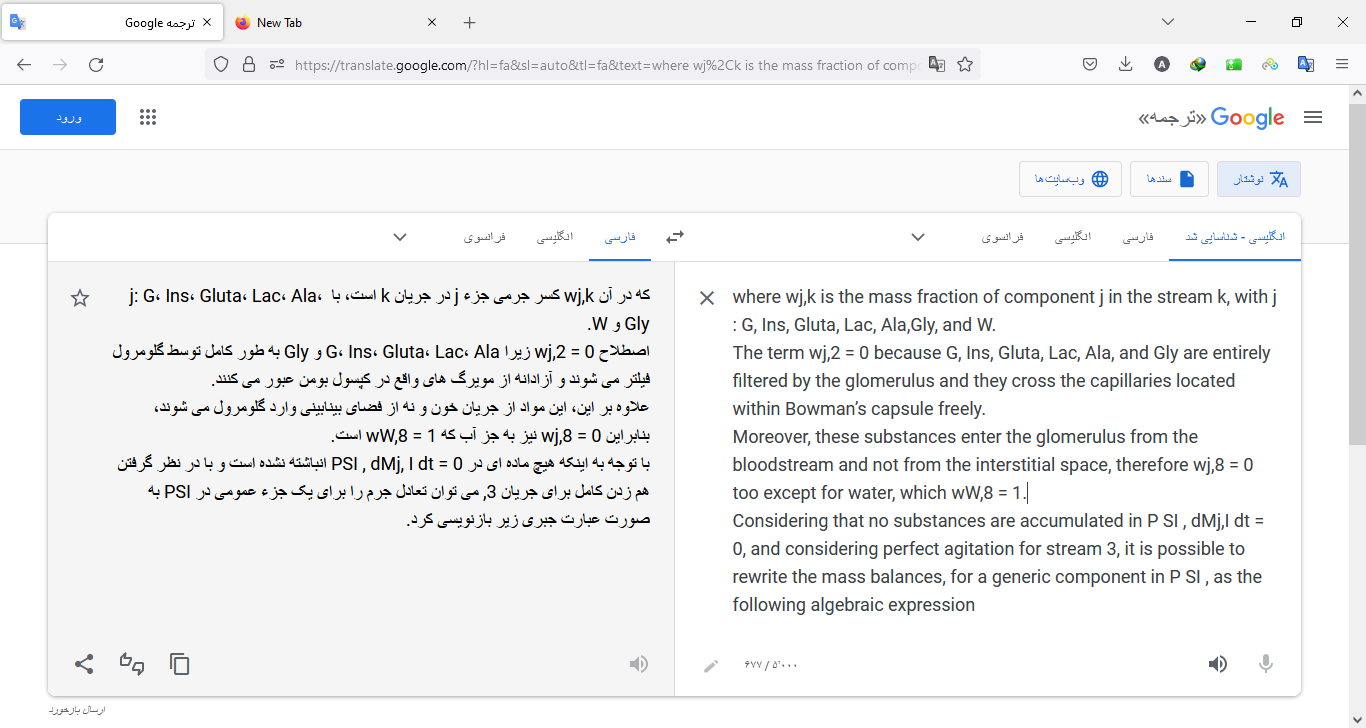
توسط رابطه 1 بیان می شود.P SI تعادل کل موازنه جرم کل

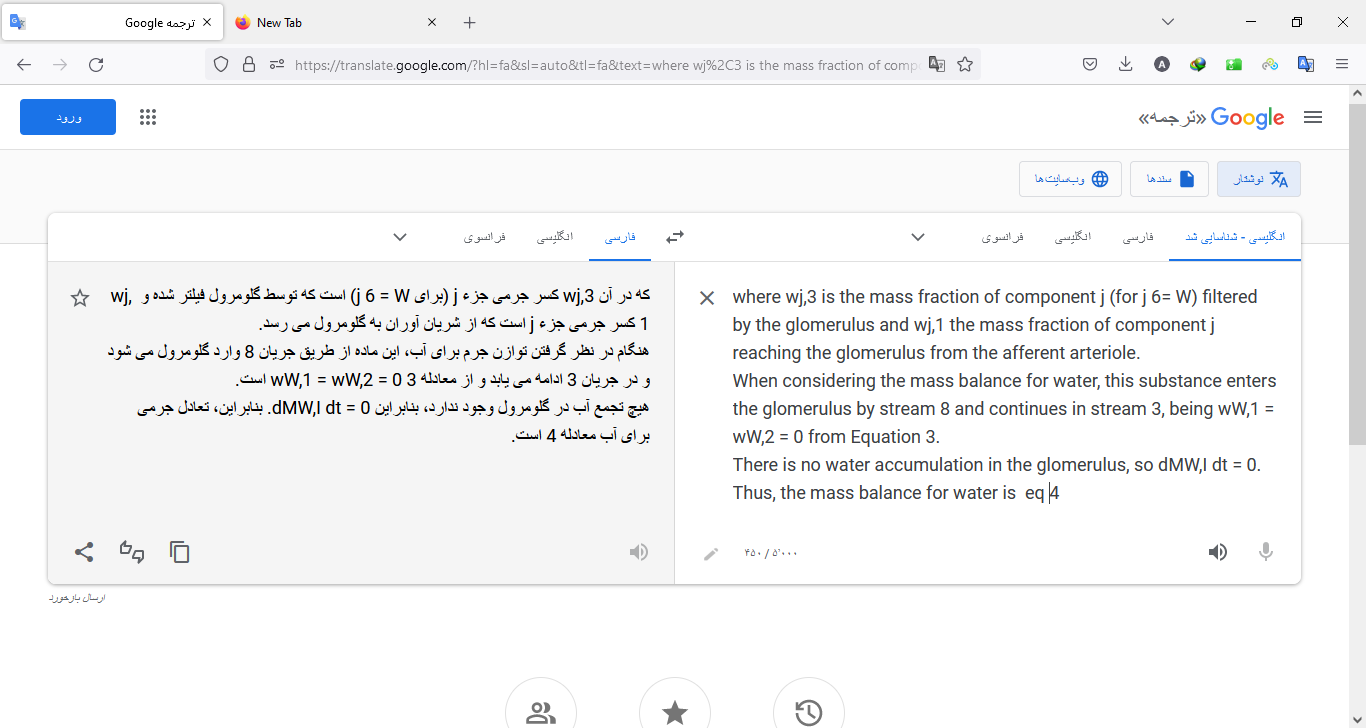




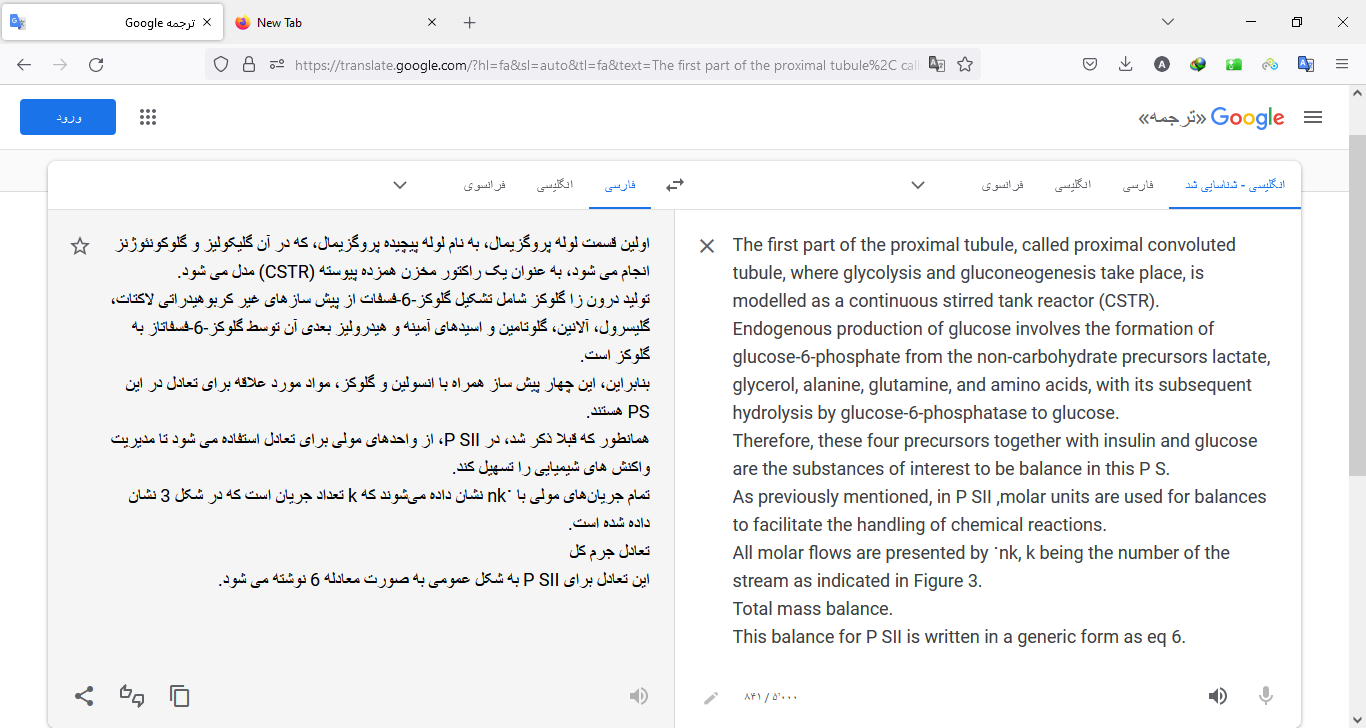


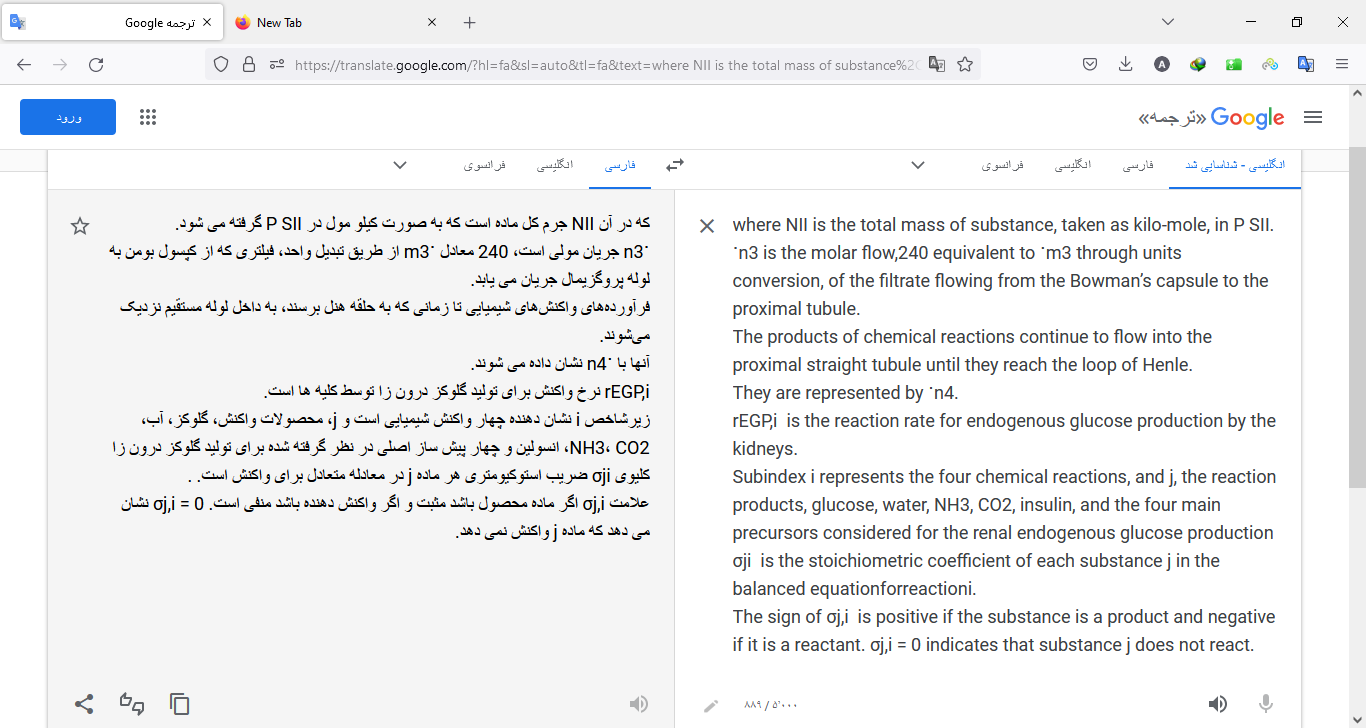
تعادل برای گلوکاگون انجام نمی شود زیرا همانطور که قبلا ذکر شد، گلوکاگون نقش مهمی در کلیه ها بازی نمی کند تراز جرم مؤلفه به شکل عمومی به صورت معادله 3 نوشته می شود.

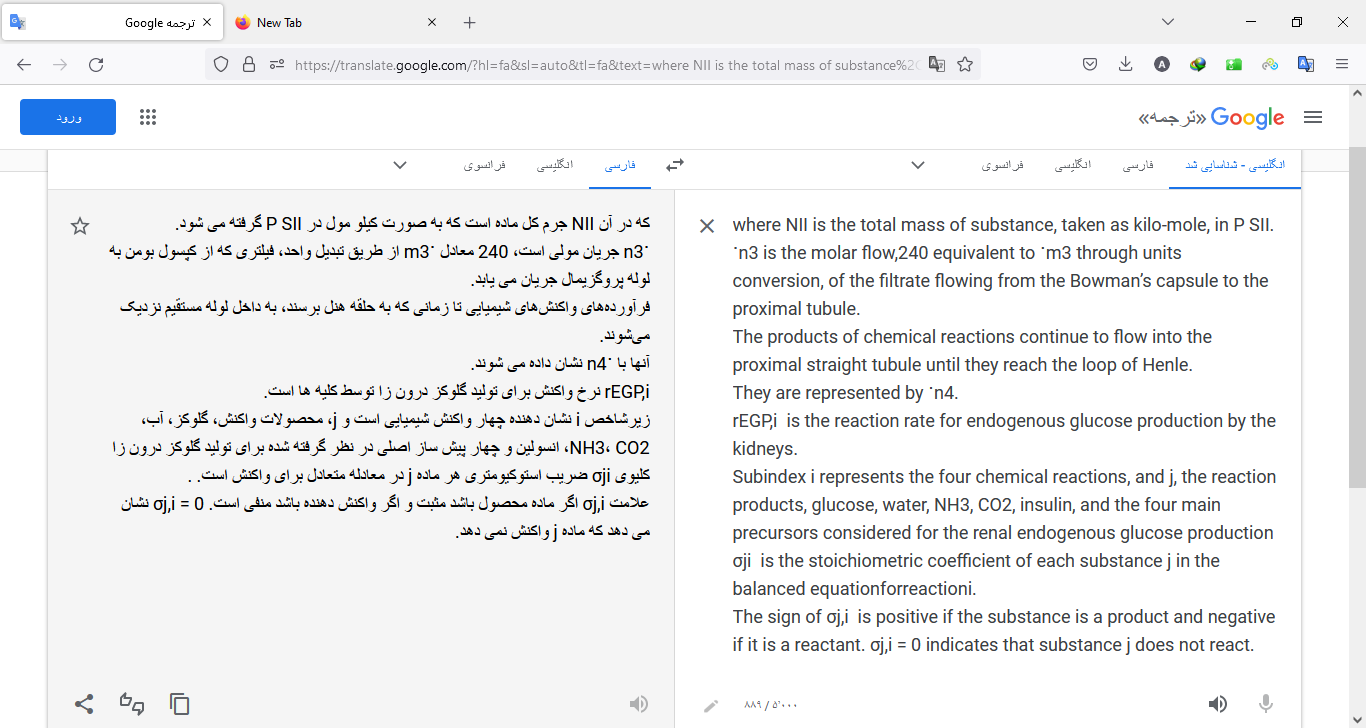


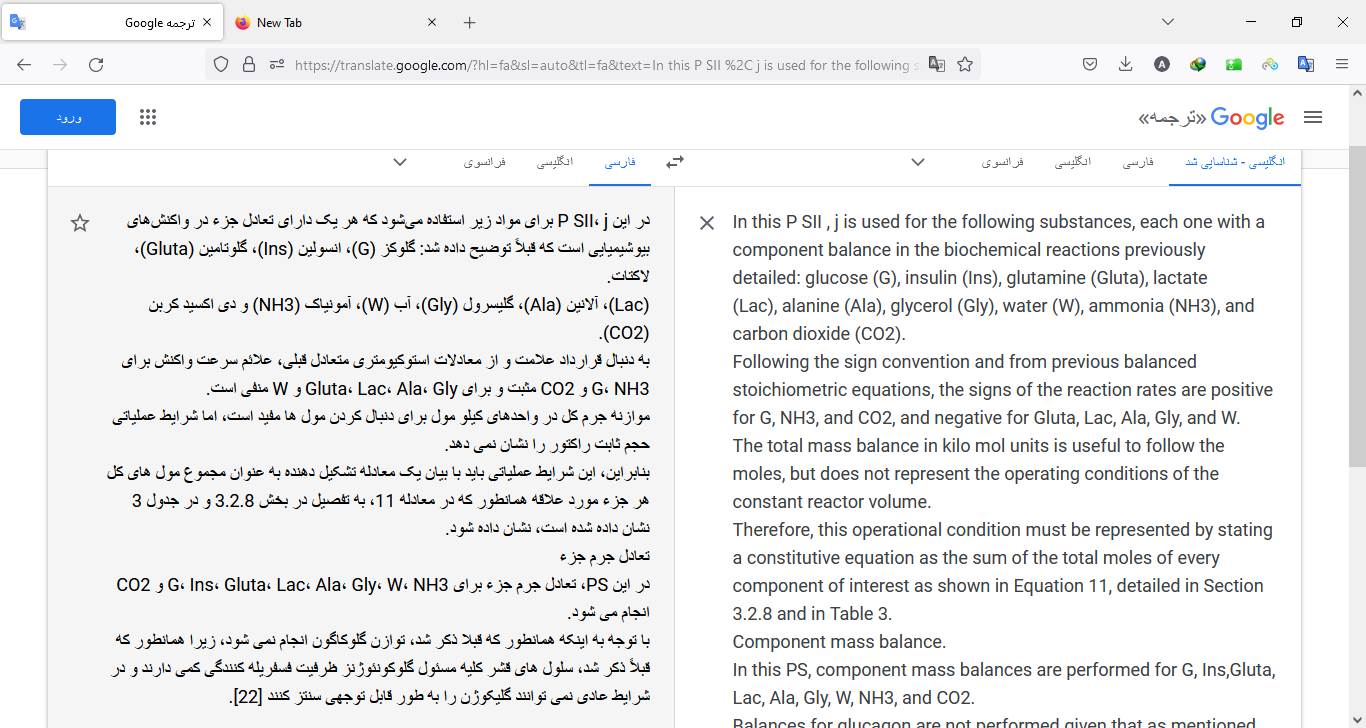


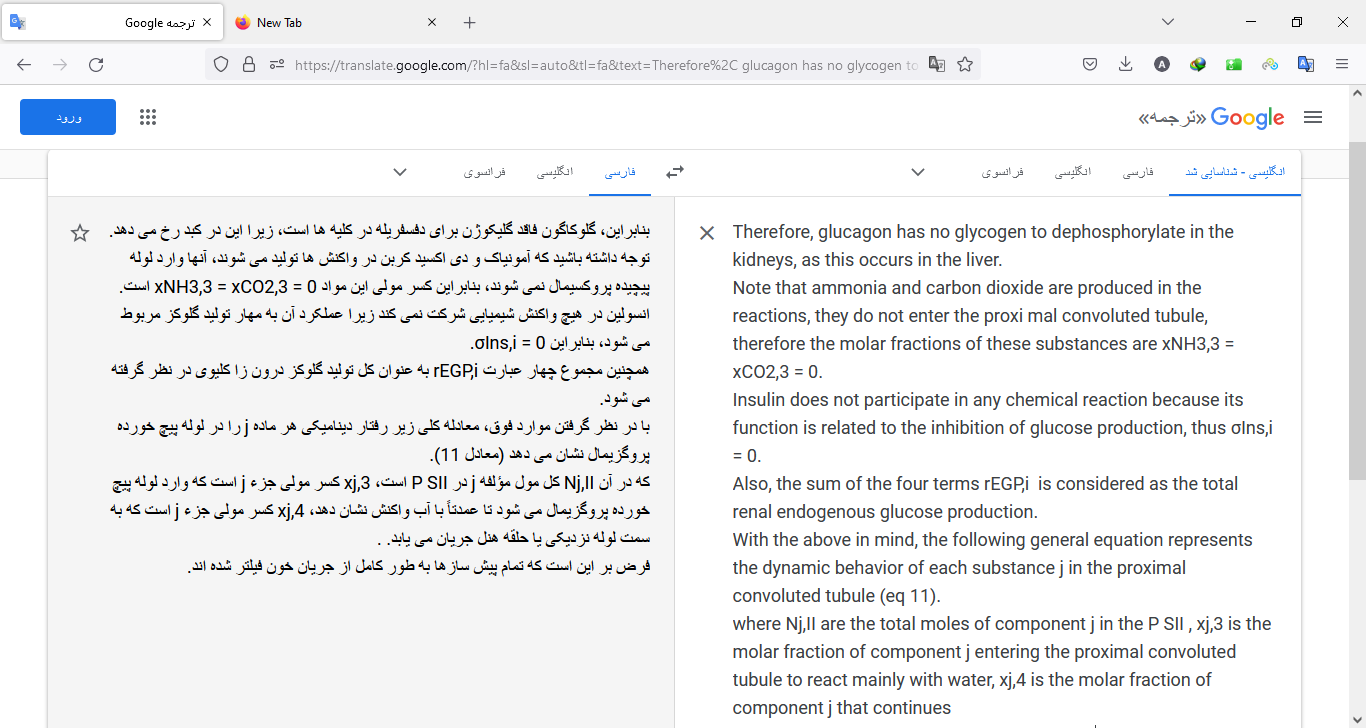
3.2.3. P SII - لوله پروگزیمال که در آن گلیکولیز و گلوکونئوژنز انجام می شود

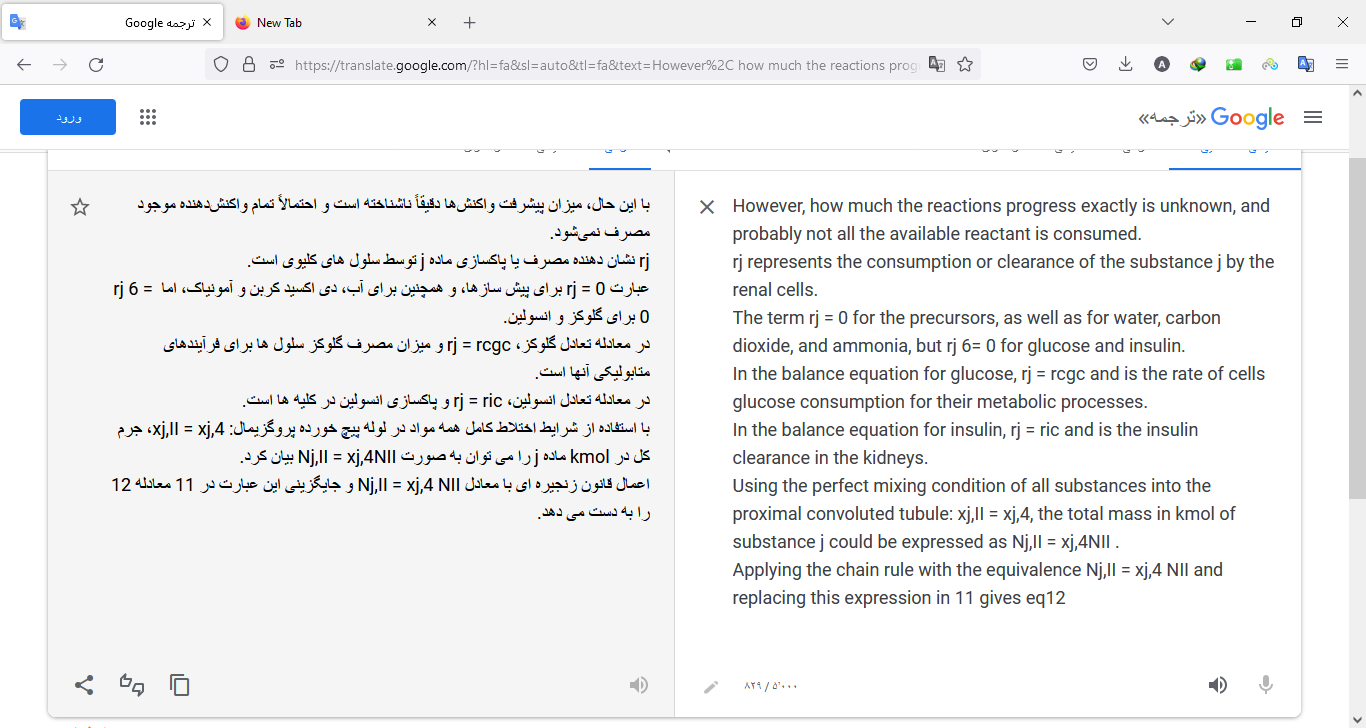




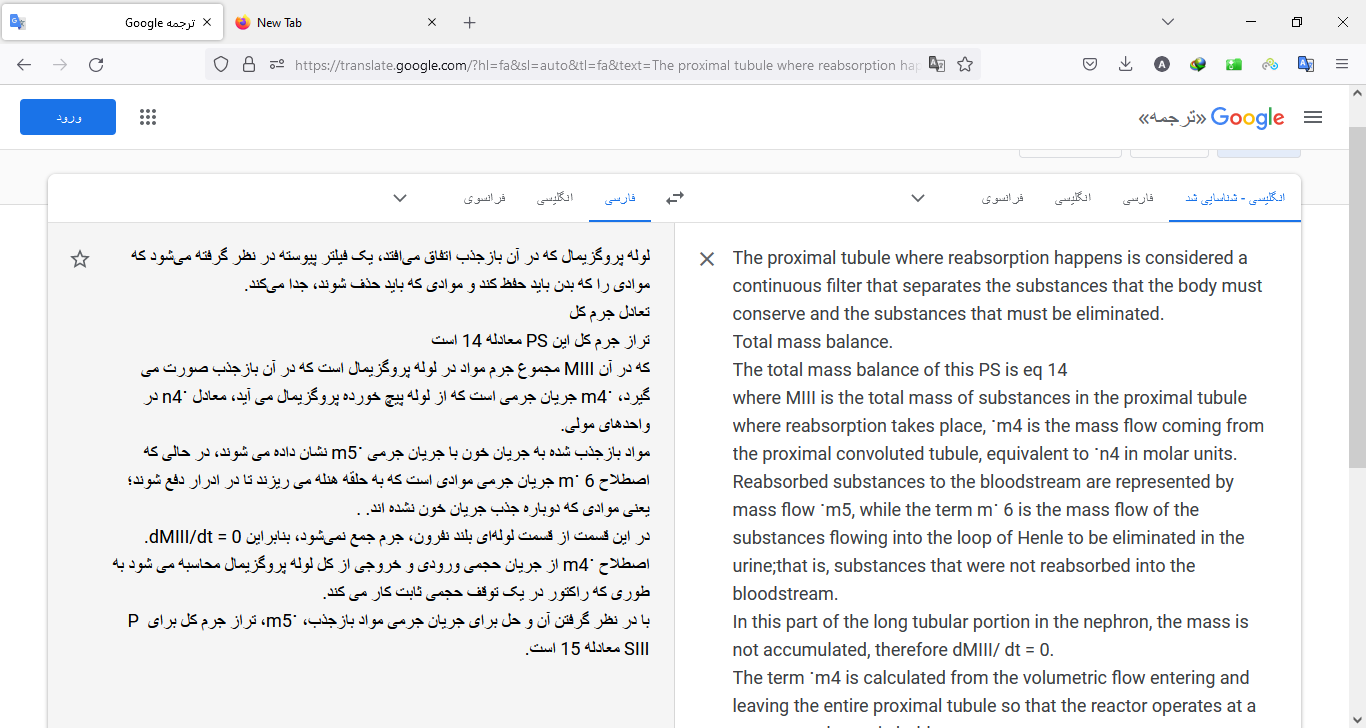


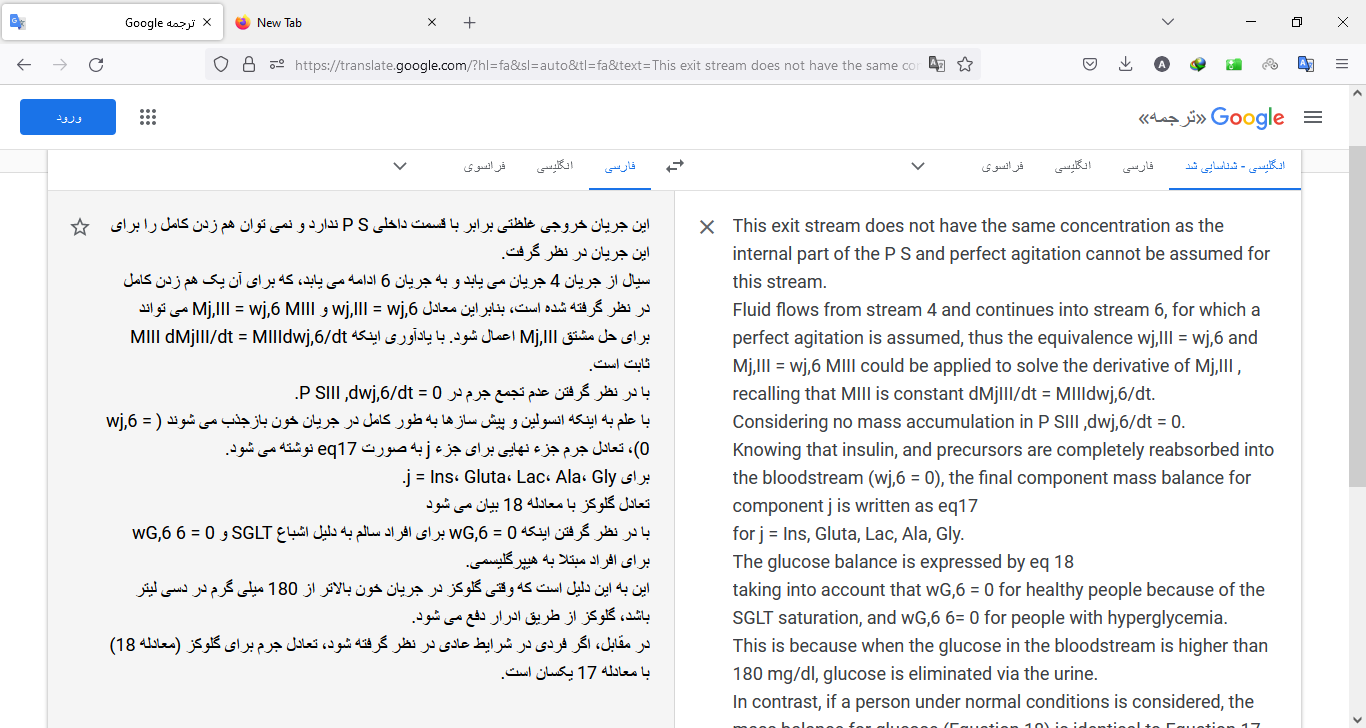


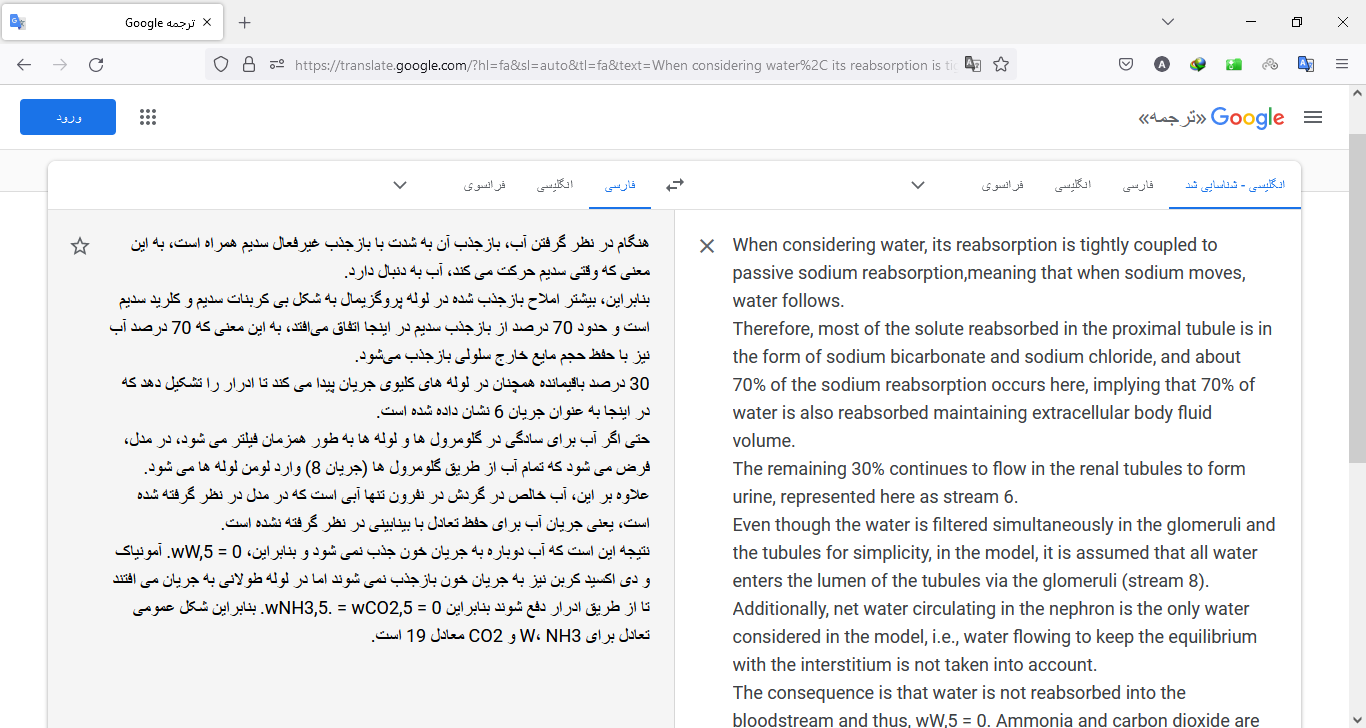


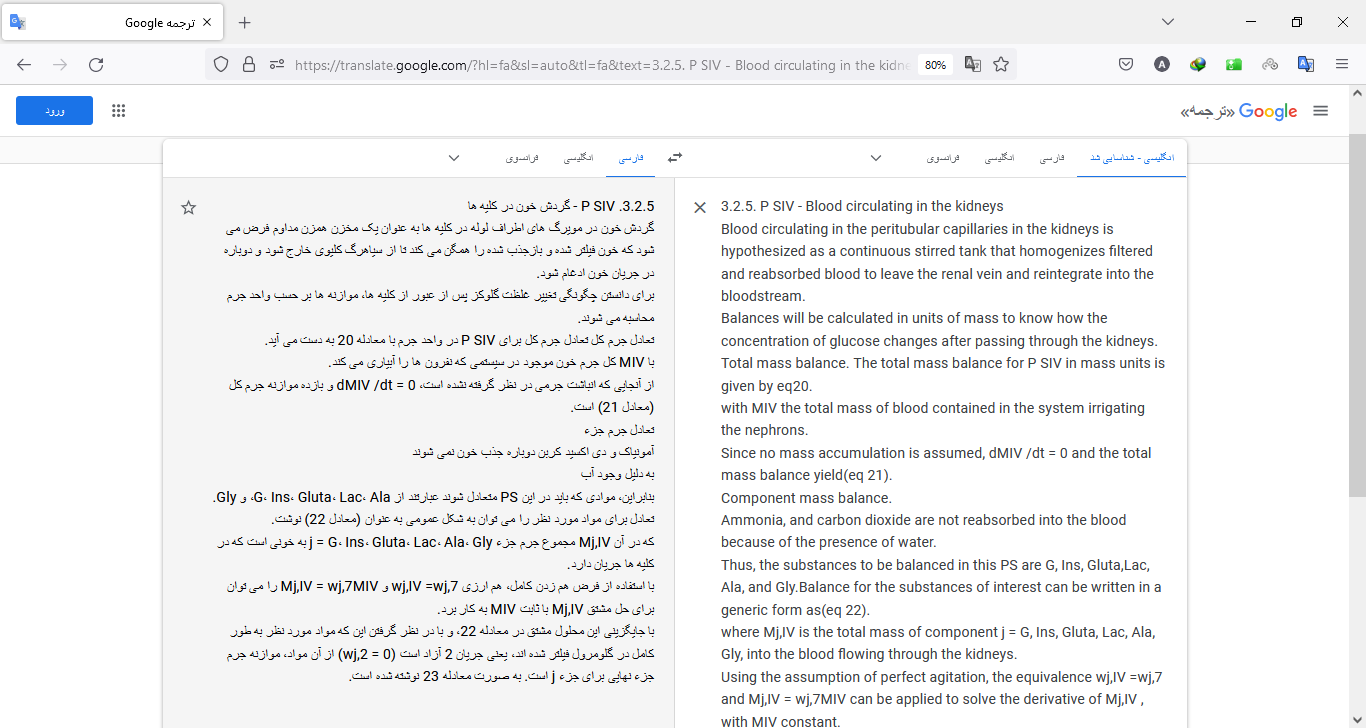


3.2.4. P SIII - لوله پروگزیمال که در آن بازجذب رخ می دهد

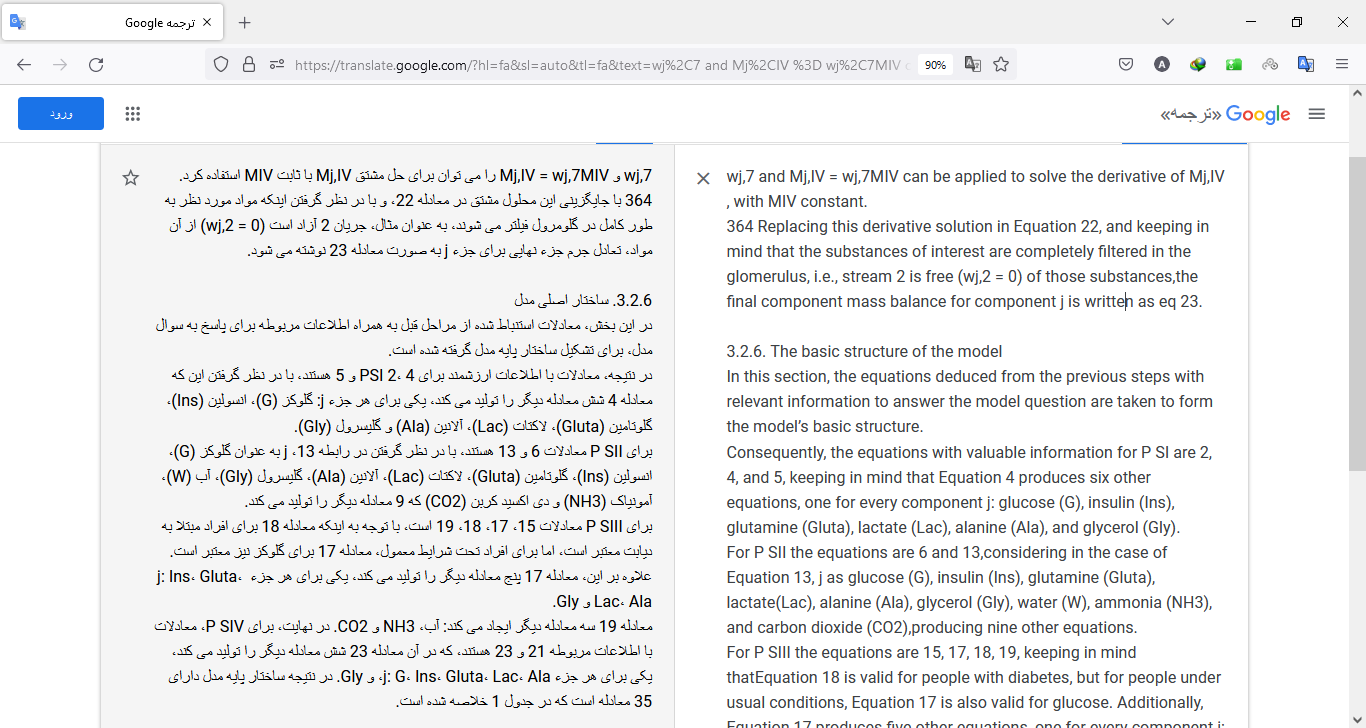






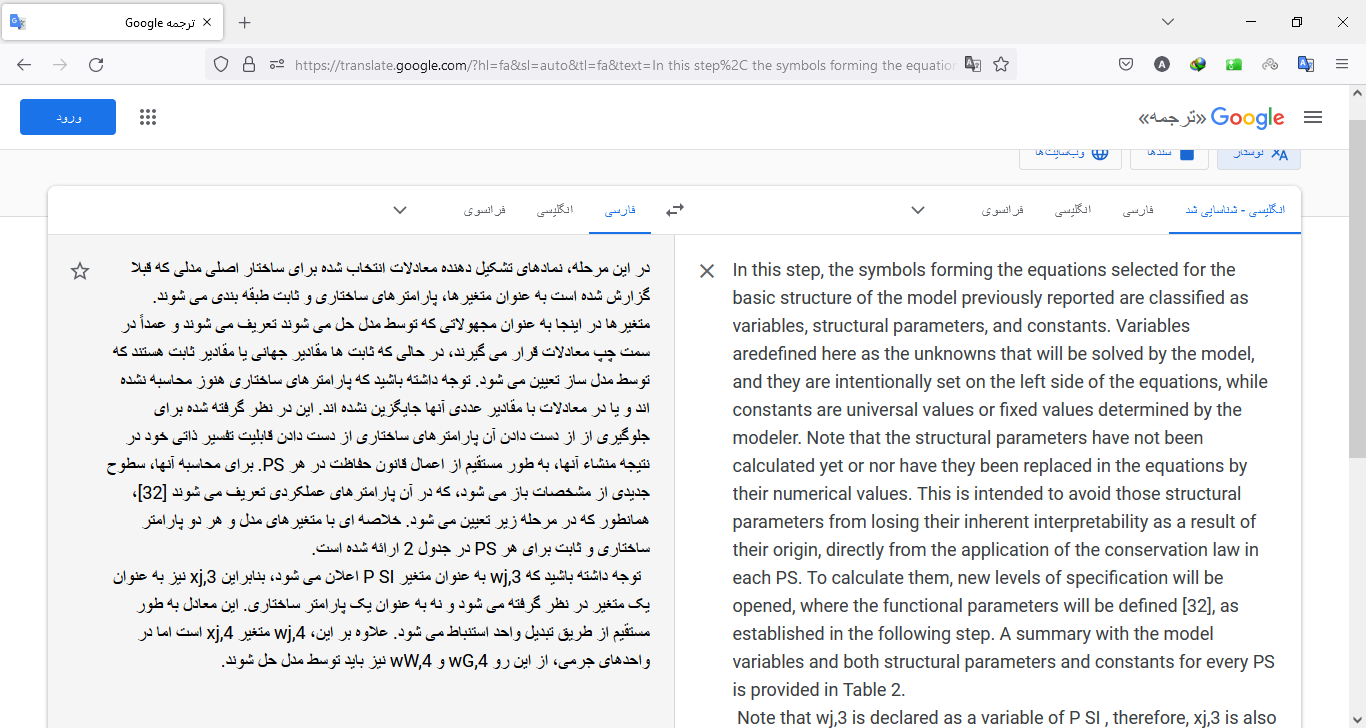


جدول 1: معادلات ساختار پایه مدل.

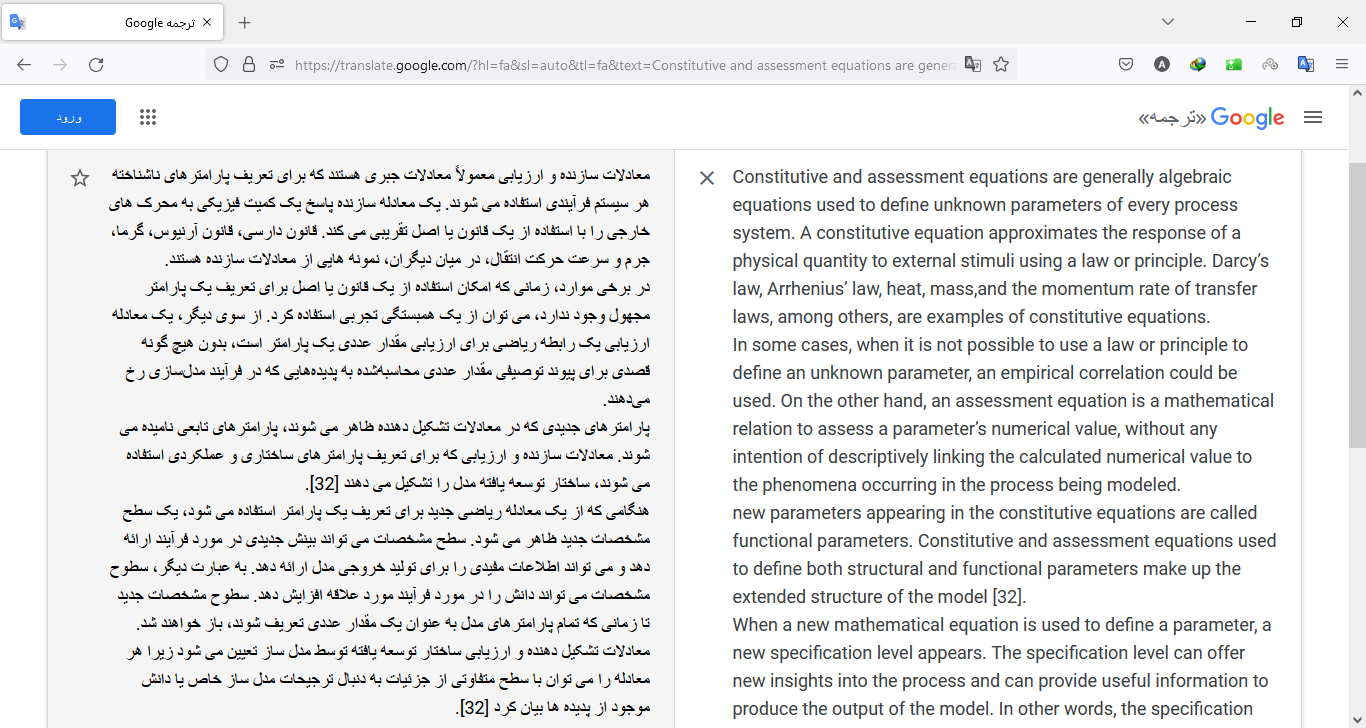


جدول 2: متغیرهای مدل، پارامترهای ساختاری و ثابت های ساختاری

3.2.7. متغیرها، پارامترهای ساختاری و ثابت های ساختاری



3.2.8. معادلات تشکیل دهنده و ارزیابی پارامترهای ساختاری و عملکردی و تعریف ثابت ها





3.2.9. تجزیه و تحلیل درجات آزادی

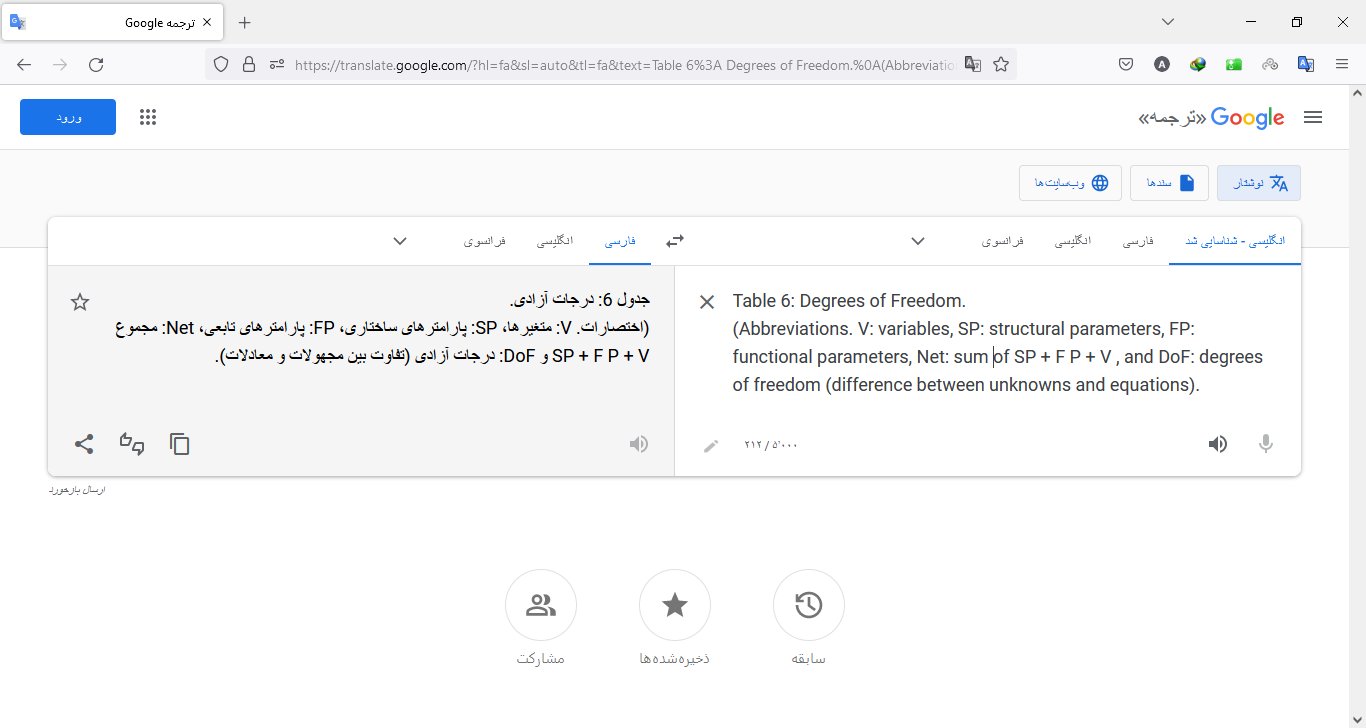
مدل ریاضی تنها در صورتی قابل حل است که تعداد مجهولات مدل که شامل متغیرها و پارامترهای ساختاری و عملکردی مدل است و تعداد معادلات برابر باشد یعنی درجات آزادی مدل برابر با صفر باشد.

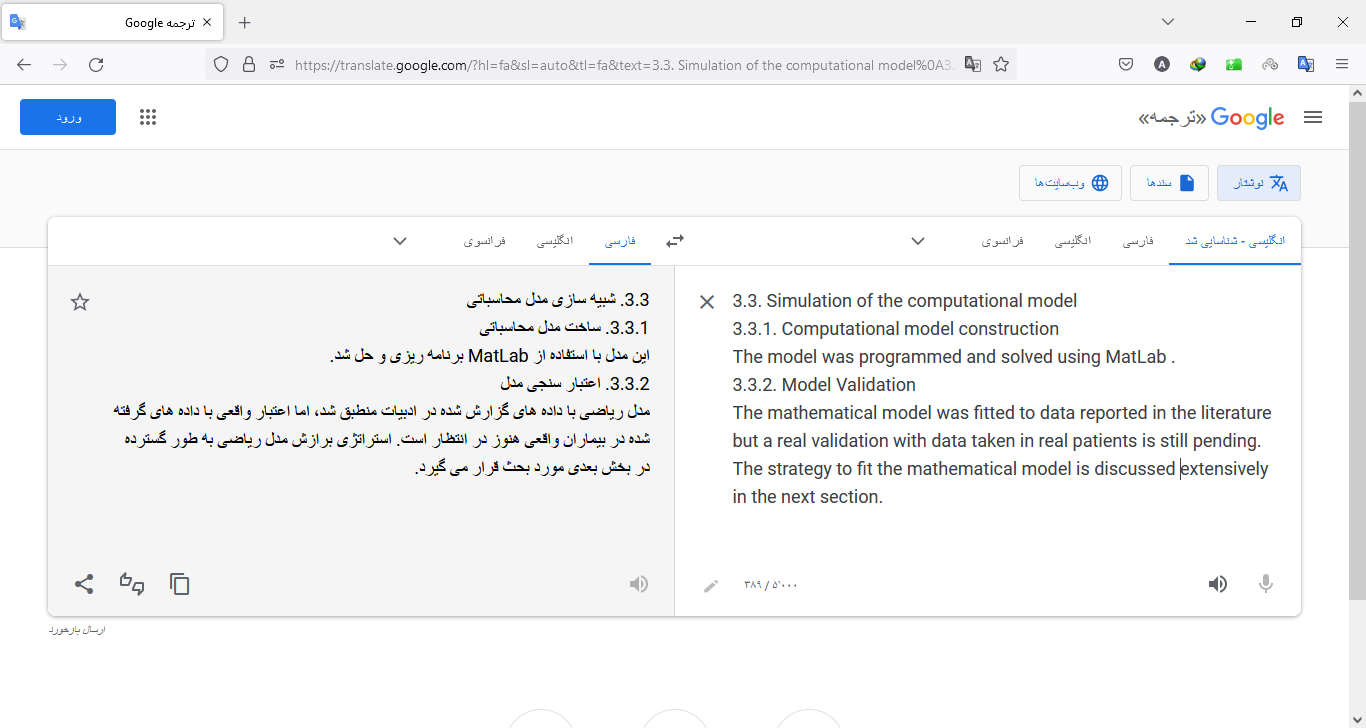
تجزیه و تحلیل درجات آزادی مدل مشتق شده در جدول 6 خلاصه شده است. معادلات سازنده برای تعریف پارامترهای عملکردی گزارش شده در جدول 4 و معادلات ارزیابی برای تعریف پارامترهای عملکردی گزارش شده در جدول 5 در تعداد کل پارامترهای عملکردی گزارش شده در جدول 6 در نظر گرفته شده است.

جدول 3: معادلات تشکیل دهنده و ارزیابی پارامترهای ساختاری مدل

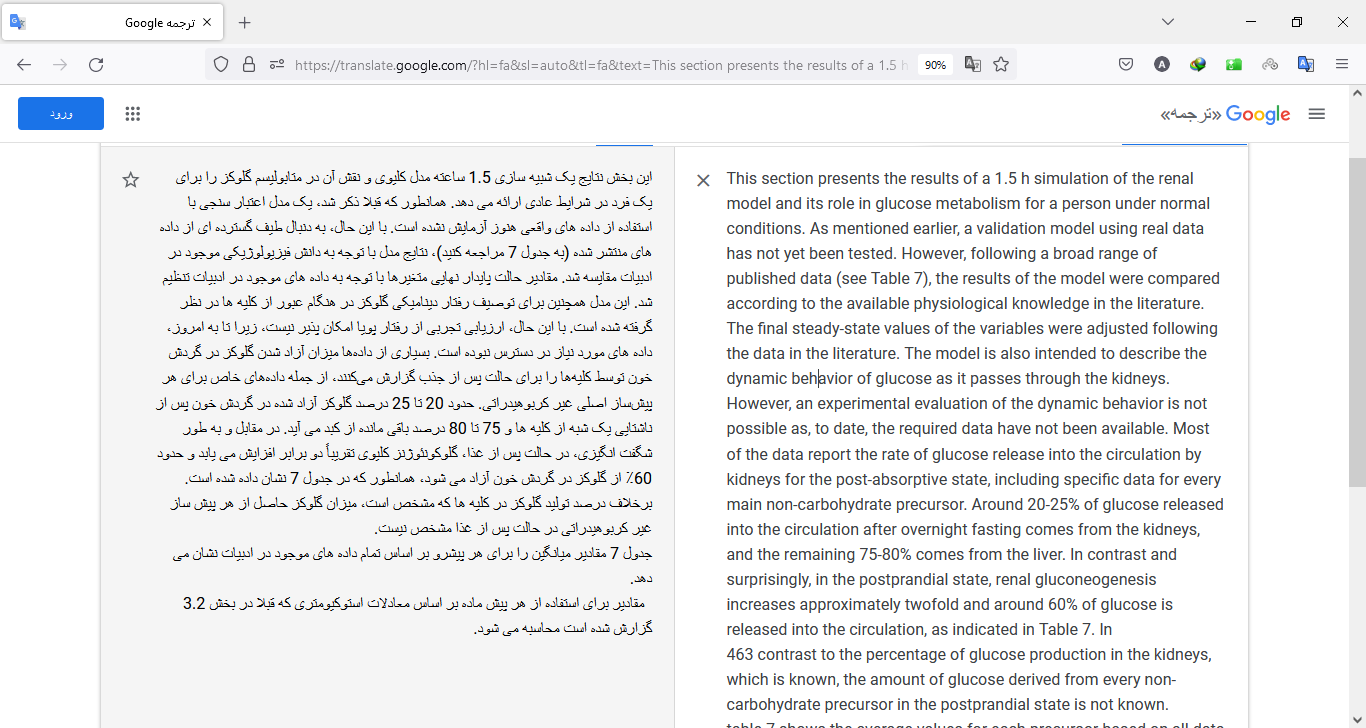
جدول 4: معادلات سازنده برای پارامترهای عملکردی مدل

جدول 5: معادلات ارزیابی پارامترهای عملکردی مدل. مقادیر عددی پارامترهای ثابت در مدل هستند. ثابت های مدل نیز در این جدول نشان داده شده در ستون "مقدار" گزارش شده است.

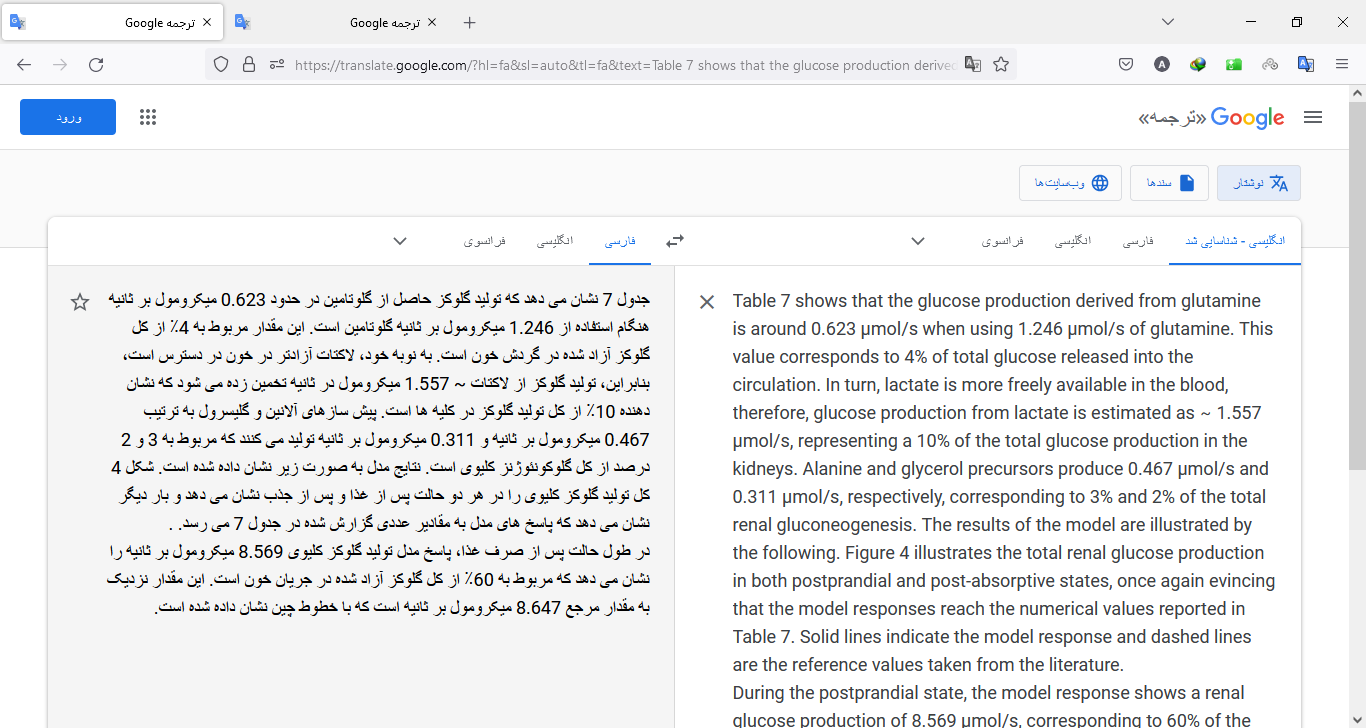


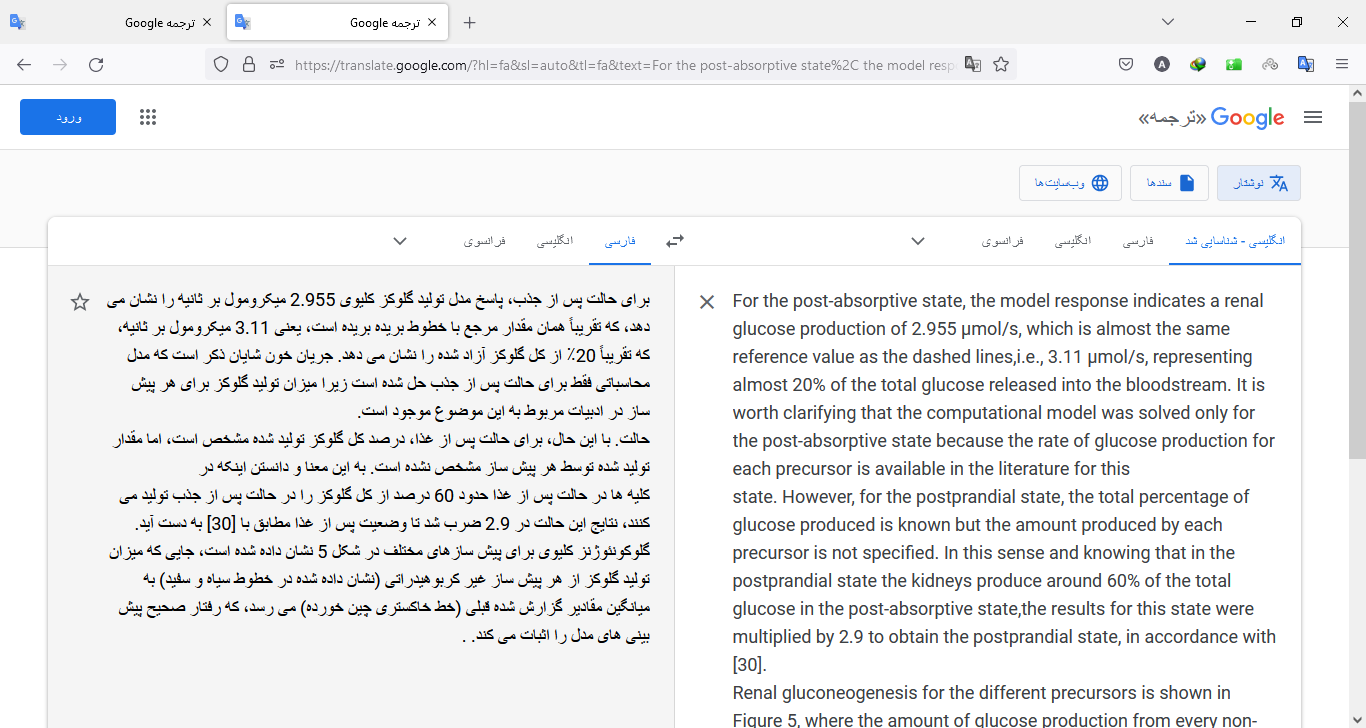


4. نتایج و بحث



کلیه در هر دو حالت پس از جذب و پس از غذا(EGP)داده های تولید گلوکز درون زا. جدول 7





از این نظر، پاسخ‌های مدل تولید گلوکز کلیوی را از طریق گلوتامین 0.6162 میکرومول بر ثانیه، از طریق لاکتات 1.553 میکرومول بر ثانیه، از طریق آلانین 0.4766 میکرومول بر ثانیه و از طریق گلیسرول 0.308 میکرومول بر ثانیه نشان می‌دهند. این مقادیر بسیار نزدیک به مقادیر مرجع به دست آمده از ادبیات [27، 30، 41، 33، 29، 24، 42] و گزارش شده در جدول 7 هستند.

ادبیات موجود در مورد متابولیسم گلوکز در کلیه ها، مطالعات بیشتری را بر تجزیه و تحلیل متابولیسم پیش سازها در کلیه ها گزارش می دهد تا بر روی خود تولید گلوکز. شایان ذکر است که نتیجه نشان‌داده‌شده در شکل 5 تولید گلوکز در کلیه‌ها را در حالت پس از جذب نشان می‌دهد و منحنی مشابهی برای حالت پس از غذا امکان‌پذیر نیست، زیرا ادبیات میزان تولید گلوکز را از طریق هر پیشرو غیر کربوهیدراتی، بلکه تولید کل گلوکز را گزارش نمی‌کند.

علاوه بر این، ذکر این نکته ضروری است که نقش هورمون هایی مانند انسولین و گلوکاگون در مدل در نظر گرفته نشده است.

شکل 4: گلوکونئوژنز کلیه در حالت پس از غذا (منحنی فوقانی) و پس از جذب (منحنی پایینی). منحنی های جامد پاسخ مدل هستند و خطوط نقطه چین مقادیر داده های تجربی گزارش شده در ادبیات هستند. در حالت پس از غذا، خط جامد به تولید گلوکز کلیوی 8.569 میکرومول بر ثانیه می رسد، در حالی که برای حالت پس از جذب، خط جامد به تولید گلوکز کلیوی 2.955 میکرومول بر ثانیه می رسد. مقادیر خروجی گزارش شده در شکل از متغیرهای حالت معادله 13 محاسبه می شود، اما بر حسب واحد میکرومول بر ثانیه بیان می شود.

نقش گلوکاگون در تولید گلوکز کلیه در مقالات مشخص نشده است و فرض بر این است که انسولین بر اساس غلظت گلوکز در پانکراس تولید و آزاد می شود

انسولین جذب گلیسرول را کاهش می‌دهد و جذب لاکتات را در کلیه‌ها افزایش می‌دهد و تولید گلوکز کلیوی را احتمالاً نه تنها به دلیل کاهش سوبستراها بلکه به دلیل سایر مکانیسم‌های داخل کلیوی نیز کاهش می‌دهد از سوی دیگر، غلظت اپی نفرین، به جای گلوکاگون، مسئول افزایش تولید گلوکز کلیه است[28].

با یادآوری اینکه کلیه ها با حفظ تعادل بین غلظت گلوکز خون در شریان کلیوی و سیاهرگ کلیوی به عنوان عوامل کنترل کننده عمل می کنند، شواهدی از این امر توسط پاسخ های مدل در شکل 6 ارائه شده است.

این بدان معناست که وقتی فردی در شرایط عادی دارای غلظت گلوکز خون در حدود 90 میلی گرم در دسی لیتر در شریان کلیوی باشد، غلظت گلوکز در سیاهرگ کلیوی نیز حدود 90 میلی گرم در دسی لیتر خواهد بود. این واقعیت همچنین حاکی از پاسخی متناسب در ورید کلیوی به شریان کلیوی است که غلظت گلوکز خون بعد از غذا افزایش می یابد (حالت پس از غذا).

همچنین لازم به ذکر است که کلیه ها مسئول کنترل کامل غلظت گلوکز در بدن انسان نیستند. این مکانیسم هموستاز به طور مشترک توسط چندین اندام انجام می شود. به همین دلیل، در شکل 6، پاسخ دینامیکی به حالت پایدار مورد نظر نمی رسد. با این حال، غلظت گلوکز در سیاهرگ کلیوی نزدیک به غلظت گلوکز در شریان کلیوی است. تفاوت تقریباً 1 میلی گرم در دسی لیتر است. در اینجا، زمان شبیه سازی برای به دست آوردن حالت پایدار غلظت گلوکز در سیاهرگ کلیوی 4 ساعت است.

شکل 5: تولید گلوکز درون زا کلیوی از طریق پیش سازهای اصلی غیر کربوهیدراتی در طول حالت پس از جذب.

خطوط چین نشان دهنده مقادیر مرجع برگرفته از ادبیات و خطوط جامد پاسخ مدل تولید گلوکز از طریق هر پیش ساز هستند. لاکتات حدود 10% گلوکز، 4% گلوتامین، 3% آلانین و 2% گلیسرول تولید می کند.

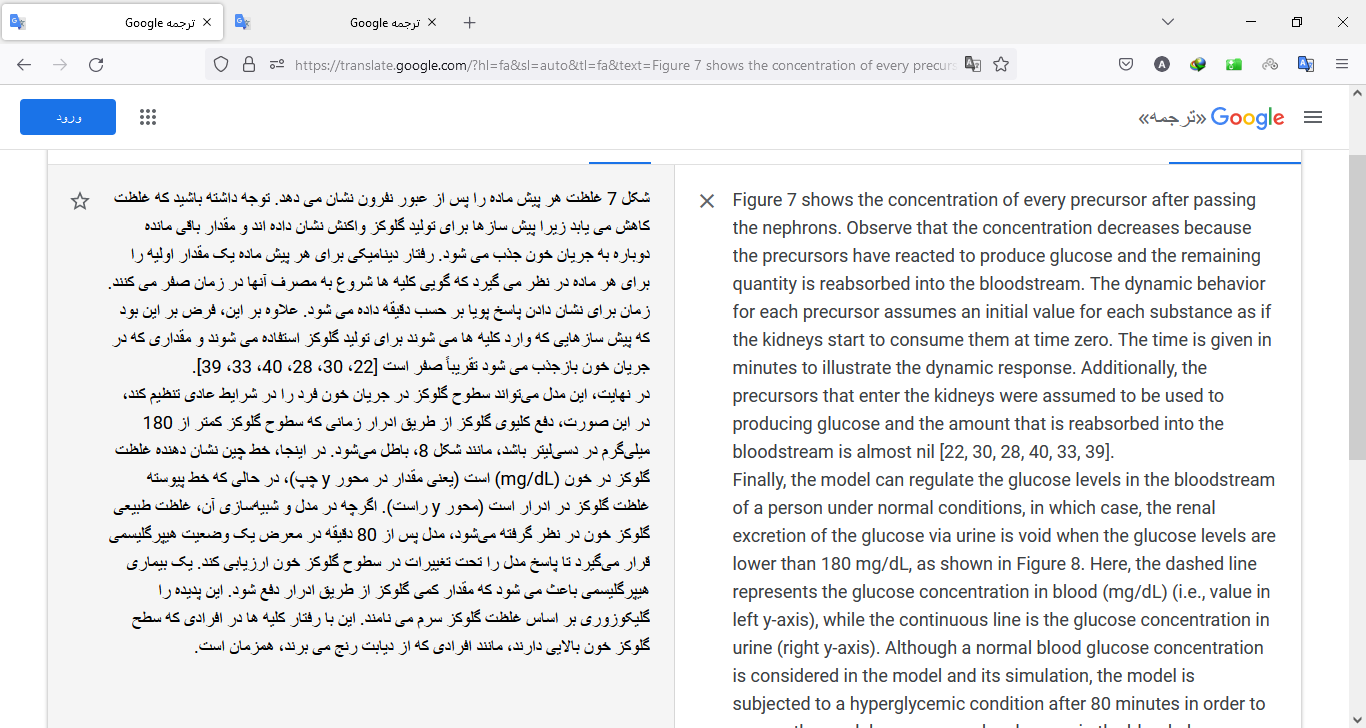
برای تولید کل گلوکز تقریباً 20-25٪ از کل گلوکز آزاد شده در جریان خون.

شکل 6: دینامیک غلظت گلوکز که از طریق شریان کلیوی وارد کلیه ها می شود و از طریق ورید کلیه از کلیه ها خارج می شود. تعادل بین هر دو رگ خونی مشهود است که نشان دهنده توانایی کلیه ها در تنظیم غلظت گلوکز خون است.

شکل 7: غلظت هر پیش ماده ای که از کلیه ها از طریق سیاهرگ کلیه خارج می شود. با توجه به این فرض که کلیه ها فقط مقدار سوبسترای مورد نیاز برای تولید گلوکز را جذب می کنند، مقدار پیش ماده ای که مجدداً در خون جذب می شود تقریباً صفر است.

(محور y چپ) زمانی که غلظت گلوکز خون (محور y راست) شکل 8: دفع گلوکز کلیوی از طریق ادرار

بالاتر از 180 میلی گرم در دسی لیتر باشد. این رفتار که به عنوان گلیکوزوری شناخته می شود، اغلب در افراد مبتلا به دیابت مشاهده می شود.



5. نتیجه گیری

سهم کلیه ها در حفظ هموستاز گلوکز شامل تولید مهم گلوکز از طریق گلوکونئوژنز است. گلوکز علاوه بر فیلتراسیون، بازجذب، گلیکولیز کلیوی و تحت شرایط خاصی مانند هیپرگلیسمی، می تواند از طریق ادرار دفع شود تا مازاد آن در خون از بین برود. در کار حاضر، یک مدل نیمه فیزیکی مبتنی بر پدیدارشناسی از نقش کلیه ها در متابولیسم گلوکز ارائه شده است. بیشتر پارامترهای مدل قابل تفسیر هستند، یعنی مدل شامل پارامترهایی با معنای فیزیولوژیکی منسجم در فرآیند مدل‌سازی مورد علاقه است. با بهترین دانش نویسندگان، این مدل اولین مدل ریاضی است که تمام جنبه های فیزیولوژیکی گزارش شده کلیه های درگیر در سیستم تنظیم گلوکز را توصیف می کند. نتایج مدل داده‌های موجود در ادبیات را بازتولید می‌کند و دانش فیزیولوژیکی موجود در مورد عملکرد کلیه را منعکس می‌کند. بنابراین، این مدل می‌تواند در ترکیب با مدل‌های دیگر برای تشکیل یک ساختار کنترلی مدل-پایه برای بررسی احتمال ارائه پانکراس مصنوعی استفاده شود.