



Universitetet  
i Stavanger

DET TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE FAKULTET

## MASTEROPPGAVE

Studieprogram/spesialisering:  Automatisering og signalbehandling	Vårsemesteret, 2017.  Åpen
Forfatter: Thorbjørn Johnsen	..... (signatur forfatter)
Fagansvarlig: Tormod Drengstig  Veileder(e): Kristian Thorsen	
Tittel på masteroppgaven: Matematisk modellering og simulering av blodsukkeret til person med type 1 diabetes  Engelsk tittel: Mathematical modeling and simulation of blood glucose for a person with type 1 diabetes	
Studiepoeng: 30	
Emneord:  Blodsukkerdynamikk Diabetes type 1 Biokjemisk modellering	Sidetall: 76  + vedlegg/annet: 15  Stavanger, 15.06.2017 dato/år



# Forord

I voksen alder fikk jeg diagnosen diabetes type 1, og har siden den gang vært fasinert over hvor mye blodsukkeret varierer til tross for mer eller mindre konstant matinntak og insulininjeksjoner. Jeg har tidligere forsøkt å kartlegge hva som påvirker blodsukker og insulinsensitivitet ved å benytte internett som hovedkilde. Dessverre er det mange selverklærte eksperter (ofte personlige trenere eller ernæring spesialister som skal selge et produkt) som på tynt grunnlag har sterke meninger om hvilke fysiologiske og eksterne faktorer som påvirker blodsukker.

Det var derfor veldig spennende å kunne fordype meg faglig i denne problemstillingen i form av en masteroppgave, hvor data var basert på egne blodsuktermålinger.

Jeg vil utrette en takk til min veileder Tormod Drengstig for god veiledning og stort engasjement for min problemstilling. En ekstra stor takk går til min kone Synnøve Flesland for støtte under den hektiske perioden for masteroppgaven.



# Sammendrag

Det finnes per i dag ingen gode modeller for regulering av blodsukker for personer med type 1 diabetes (TDM1). Blodsukkeret påvirkes av mange kjente og ukjente faktorer, noe som gjør det komplisert å modellere. Dersom en god modell etableres, vil dette bidra til øke kunnskapen om diabetes.

En matematisk modell for estimering av blodsukker hos personer med TDM1 ble etablert som en del av denne oppgaven. Modellen benytter enzymkinetikk og fysiologiske regulatorstrukturer for å finne massebalansen til hormoner og organer som hensyntas i modellen. Blodsukkerregulering er en komplisert prosess, og det er gjort flere antagelser ved oppbygning av modellen. Dynamikken til kortisol har for eksempel ikke blitt modellert, men kortisolnivået hensyntas ved bruk av estimert kortisolnivå fra sekundærdata. Det er også forutsatt at det ikke er noen omgjøring til glukose fra fett og proteiner.

To empiriske forsøk ble utført hvor målt blodsukker, konsumert glukose, fysisk aktivitet samt mengde injisert insulin ble loggført. Stress og lavt glykogenivå ble også fremprovosert under forsøkene. Forfatteren av denne oppgaven har selv TDM1, og fungerte som testperson for de utførte forsøkene.

For å verifisere modellen ble de loggførte data fra forsøkene benyttet som inngangsdata. Det estimerte blodsukkeret ble deretter sammenliknet med det målte blodsukkeret. Gjennomsnittlig avvik og standardavvik mellom målt og estimert blodsukker var 0.413/2.401 mmol/L for forsøk 1, og 2.086/4.790 mmol/L for forsøk 2.

Forsøk 2 var preget av turbulent blodsukker, noe som er vanskeligere å simulere. Fysisk aktivitet ble, i forsøk 2, registrert i form av puls istedenfor tidslengde på aktiviteten, noe som ikke gir et like godt bilde av økt insulinsensitivitet. Det antas at begge disse faktorene bidro til det høyere avviket i forsøk 2.

Det ble registrert store avvik mellom estimert og målt blodsukker under de fremprovoserte hendelsene (lavt glykogenivå i forsøk 1 og høyt stressnivå i forsøk 2). Dette til tross for at økt stressnivå i forsøk 2 ble hensyntatt i modellen ved å implementere et ekstra høyt kortisolnivå. Avviket kan skyldes at kortisol har større påvirkning i modellen enn antatt, eller at kortisol har omgjort fett og proteiner til glukose, noe som ikke hensyntas i modellen.

Konklusjonen er at modellen gir en relativt god beskrivelse av blodsukkerets dynamikk, så lenge det ikke forekommer uforutsette hendelser som har stor påvirkning på insulinsensitiviteten.



# Innhold

<b>1</b>	<b>Innledning</b>	<b>1</b>
1.1	Bakgrunn for oppgaven . . . . .	1
1.2	Oppgavens formål og problemstilling . . . . .	1
1.3	Oppgavens oppbygning . . . . .	1
<b>2</b>	<b>Enzymkinetikk og fysiologiske reguleringsstrukturer</b>	<b>3</b>
2.1	Enzymer . . . . .	3
2.1.1	Enzymkinetikk . . . . .	3
2.1.2	Aktivering . . . . .	6
2.1.3	Inhibitor . . . . .	7
2.1.4	Kooperativ binding . . . . .	8
2.2	Fysiologiske reguleringsmekanismer . . . . .	9
2.2.1	Matematisk beskrivelse av fysiologiske reguleringsmekanismer . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Fysiologi</b>	<b>13</b>
3.1	Diabetes type 1 mellitus . . . . .	13
3.2	Blodmløpet . . . . .	13
3.3	Hormoner . . . . .	15
3.3.1	Insulin . . . . .	16
3.3.2	Glukagon . . . . .	17
3.3.3	Kortisol . . . . .	18
3.4	Glukosetransportører GLUT . . . . .	18
3.4.1	GLUT4 . . . . .	19
3.4.2	GLUT2 . . . . .	19
3.4.3	GLUT3 . . . . .	20
3.5	Organer og muskler . . . . .	20
3.5.1	Bukspyttkjertel . . . . .	20
3.5.2	Hjerne . . . . .	21
3.5.3	Nyre . . . . .	22
3.5.4	Lever . . . . .	22
3.5.5	Skjelettmuskel-celler . . . . .	24
3.5.6	Insulinsensitivitet i muskelceller . . . . .	25
3.5.7	Fordøyelse . . . . .	26

<b>4</b>	<b>Loggføring og behandling av data fra forsøk</b>	<b>27</b>
4.1	Måleutstyr og loggføring . . . . .	27
4.2	Forsøk . . . . .	28
4.2.1	Forsøk 1 . . . . .	29
4.2.2	Forsøk 2 . . . . .	29
4.3	Rekonstruksjon av aktivt insulin . . . . .	30
4.3.1	Hurtigvirkende bolusinsulin . . . . .	30
4.3.2	Langtidsvirkende basalinsulin . . . . .	31
4.3.3	Forutsetninger for frigjøring av tilsatt insulin . . . . .	32
4.3.4	Frigjøring av aktivt insulin fra bolusinsulin . . . . .	32
4.3.5	Frigjøring av aktivt insulin fra basalinsulin . . . . .	33
4.3.6	Total frigjøring av aktivt insulin . . . . .	34
4.4	Rekonstruksjon av frigjøring av glukose fra tynntarm . . . . .	35
4.5	Rekonstruksjon av aktivitet . . . . .	37
4.5.1	Rekonstruksjon av aktivitet for forsøk 1 . . . . .	38
4.5.2	Rekonstruksjon av aktivitet for forsøk 2 . . . . .	39
<b>5</b>	<b>Utvikling av modell</b>	<b>41</b>
5.1	Modellutvikling . . . . .	42
5.2	Leverfluks . . . . .	42
5.3	Skjelettmuskelfluks . . . . .	43
5.4	Insulinfluks . . . . .	44
5.4.1	Insulindegradasjon . . . . .	44
5.5	Glukagonfluks . . . . .	46
5.6	GLUT4fluks . . . . .	46
5.7	Kortisolfluks . . . . .	47
5.8	Fluks for utskillelse av glukose til urin via nyre . . . . .	48
5.8.1	Parametertilpasning for nyre . . . . .	48
5.9	Hjernefluks . . . . .	50
5.9.1	Parametertilpasning for hjerne . . . . .	50
5.10	Aktivitet . . . . .	51
5.11	Dynamikk for blodsukker (BG) . . . . .	52
<b>6</b>	<b>Parametertilpasning</b>	<b>53</b>
6.1	Parametertilpasning for glukagonkonsentrasjon . . . . .	53
6.2	Parametertilpasning for lever . . . . .	54
6.3	Parametertilpasning for GLUT4 . . . . .	54
6.4	Parametertilpasning for aktivitet/puls . . . . .	54
6.5	Parametertilpasning for skjelettmuskler . . . . .	54
<b>7</b>	<b>Resultater</b>	<b>57</b>
7.1	Forsøk 1 . . . . .	57



---

7.1.1	Simulert blodsukker . . . . .	57
7.1.2	Simulert glykogennivå i lever . . . . .	58
7.1.3	Simulert glukagon nivå . . . . .	59
7.1.4	Simulert glykogennivå i skjelettmuskler . . . . .	59
7.1.5	Simulert mengde GLUT4 . . . . .	60
7.1.6	Simulert utskillelse av glukose i urin . . . . .	61
7.2	Sammenligning av forsøk 1 og 2 . . . . .	62
7.2.1	Estimert blodsukker . . . . .	62
7.2.2	Avvik i estimert blodsukker . . . . .	63
<b>8</b>	<b>Diskusjon og konklusjon</b>	<b>67</b>
8.1	fremtidig arbeid . . . . .	68
<b>A</b>	<b>forsok2</b>	<b>75</b>
<b>B</b>	<b>parametere</b>	<b>81</b>

# Kapittel 1

## Innledning

Dette kapittelet presenterer bakgrunnen, samt formålet og problemstillingen for denne oppgaven. For å gi en raskt og enkel oversikt over oppgavens innhold, er oppgavens oppbygning også inkludert i dette kapittelet.

### 1.1 Bakgrunn for oppgaven

Det finnes per i dag ingen gode modeller for regulering av blodsukker for personer med TDM1. Blodsukkeret påvirkes av mange kjente og ukjente faktorer, noe som gjør det komplisert å modellere. Dersom en god modell etableres, vil dette bidra til å øke kunnskapen om diabetes. En slik modell vil for eksempel kunne implementeres i insulinpumper, og benyttes sammen med blodsukkermåling som en ekstra sikkerhetsbarriere for å kvalitetssikre at de faktiske målingene er korrekte.

### 1.2 Oppgavens formål og problemstilling

Hensikten med denne oppgaven var å etablere en modell for å estimere blodsukkeret for en person med TDM1. Forfatteren av denne oppgaven har selv TDM1, og to empiriske forsøk ble utført som en del av denne oppgaven. Blodsukker, konsumert glukose, fysisk aktivitet og mengde injisert insulin ble loggført i disse forsøkene, og ble deretter brukt for å verifisere modellen mot målte data.

### 1.3 Oppgavens oppbygning

Oppgaven er inndelt som følger:

- Kapittel 1 er innledningen og beskriver oppgavens bakgrunn, formål og problemstilling.

- Kapittel 2 forklarer hvordan enzymer fungerer samt hvordan fysiologiske reguleringsstrukturer kan defineres basert på enzymkinetikk.
- Kapittel 3 beskriver de viktigste fysiologiske forhold som påvirker blodsukkerregulering.
- Kapittel 4 beskriver de to forsøkene som ble utført som en del av oppgaven, samt hvordan data fra forsøkene ble loggført og behandlet for de kunne brukes i modellen.
- Kapittel 5 beskriver utvikling av modellen, og hvordan estimering av blodsukker er fysiologisk modellert.
- Kapittel 6 beskriver hvordan parametre som påvirkes av forutsetningene i denne oppgaven ble etablert i modellen.
- Kapittel 7 beskriver resultatene for denne oppgaven, der blant annet estimert og målte verdier for blodsukker sammenlignes.
- Kapittel 8 tar for seg diskusjon og konklusjon av oppgaven.

## Kapittel 2

# Enzymkinetikk og fysiologiske reguleringsstrukturer

Dette kapitlet gir en kort introduksjon på hvordan enzymer fungerer og hvordan fysiologiske reguleringsstrukturer kan defineres basert på enzymkinetikk.

### 2.1 Enzymer

Forklaring av enzymeres virkemåte er i sin helhet basert på [33]. Et enzym er et stoff som hovedsaklig består av proteiner, og fungerer som en katalysator for kjemiske prosesser i levende organismer. En katalysator er et stoff som deltar i en kjemisk reaksjon uten at den selv forbrukes eller endres, og kan dermed gjenbrukes. Fordelen med katalysatorer er at de reduserer energibehovet for en gitt prosess sammenliknet med reaksjon uten tilstedeværelse av enzym<sup>2</sup> [76].

Enzymer bidrar til å regulere en rekke prosesser i menneskekroppen, deriblant pH nivå, glukosenivå og saltnivå.

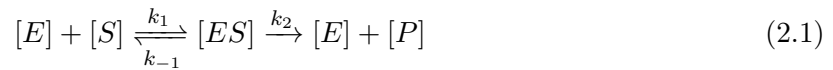
#### 2.1.1 Enzymkinetikk

Enzymkinetikk er beskrivelsen av reaksjonsforløpet og hastigheten for enzymkatalyserte reaksjoner.

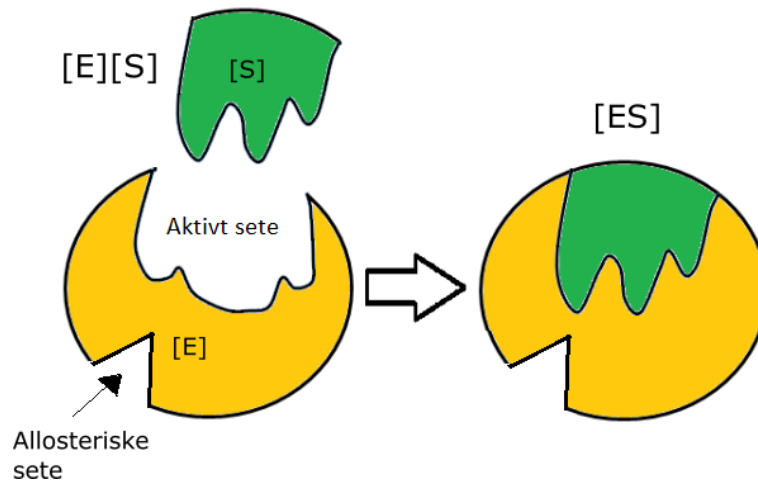
I 1913 viste L. Michaelis og L. M. Menten (*MM*) at en reaksjon ved bruk av enzym først danne et enzymsubstratkompleks [*ES*] før den endelige produktet [*P*] dannes. Likning (2.1) viser hvordan en enkel enzymreaksjon kan uttrykkes.

---

<sup>2</sup>En katalysator kan sammenlignes med et løpehjul montert på en plate. For å dra et legeme over platen, vil det gå raskere og kreve mindre energi dersom et løpehjul er montert. Etter at legemet er dratt over platen, vil løpehjulene fremdeles være der til neste legeme skal dras over.



Enzymet  $[E]$  reagerer med substratet  $[S]$ , og danner enzym-substrat komplekset  $[ES]$ , vist i figur 2.1. Når  $[S]$  fester seg til  $[E]$ , skjer dette i enzymets aktive sete. Enzymet har også et allosterisk sete hvor et organisk virkningsmolekyl kan feste seg for å manipulere enzymet[1].



Figur 2.1: Substratet  $[S]$  binder seg til enzymets aktive  $[E]$  sete og danner  $[ES]$  [23].

Substratet  $[S]$  omdannes videre til  $[P]$ , samtidig som enzymet  $[E]$  gjenvinnes. Reaksjonsraten eller hastighetskonstanten,  $k_1$ , benyttes for å uttrykke reaksjonshastigheten for dannelsen av  $[ES]$ . Reaksjonsraten  $k_{-1}$  beskriver hastigheten for å løsrive  $[S]$  fra  $[E]$ . Reaksjonsraten  $k_2$ , er reaksjonsraten for å danne produktet  $[P]$  fra  $[ES]$ .

Ved å anta at  $k_2 \gg k_{-1}$  vil flaskehalsen for dannelsen av  $[P]$  fra  $[E]$  i likning (2.1) være  $k_2$ . Man kan da definere reaksjonsfarten  $V_0$  som vist i likning (2.2).

$$V_0 = k_2[ES] \quad (2.2)$$

Ved å anta at substratkonsentrasjonen er vesentlig høyere enn enzymkonsentrasjonen, vil konsentrasjonen av fritt substrat være tilnærmet lik den totale substratkonsentrasjonen. Utrykk for den totale mengden substrat  $[E]_T$  er gitt ved likning (2.3).

$$[E]_T = [E] + [ES] \quad (2.3)$$

Dersom dannelsen av  $[ES]$  er lik nedbrytingen av  $[ES]$ , vil  $[ES]$  være konstant ( $\frac{d[ES]}{dt} = 0$ ). I enzymkinetik blir dette referert til som *steady state assumption*. Ved å anta at likning (2.1) er i steady state, defineres følgende uttrykk:

$$k_1[E][S] = (k_{-1} + k_2)[ES] \quad (2.4)$$

Likning (2.4) benyttes videre for å definere alle ratekonstantene. Forholdet mellom ratekonstantene er navngitt Michaelis-Menten konstanten  $K_M$ , vist i likning (2.5).

$$K_M = \frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} \quad (2.5)$$

$K_M$  kan også uttrykkes ved *Rapid equilibrium assumption*. Det antas da at raten  $k_2$  er vesentlig mindre enn både  $k_1$  og  $k_{-1}$ , og at  $k_2$  derfor kan fjernes fra likning (2.5). Uttrykket for  $k_m$  ved bruk av Rapid equilibrium assumption er dermed definert som følger:

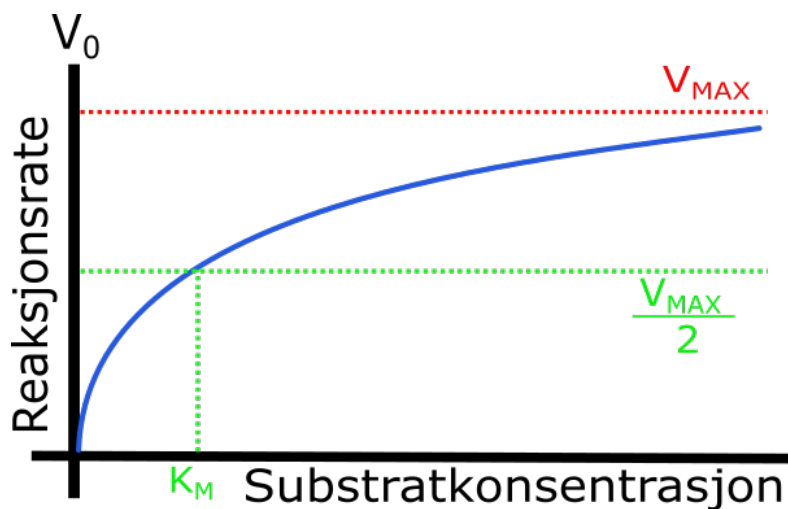
$$K_{Mre} = \frac{k_{-1}}{k_1} \quad (2.6)$$

Denne oppgaven vil videre benytte  $K_m$  som definert i likning (2.5).

Dersom det antas at alle enzymene er mettet og at  $k_1 \ll k_2$  er den maksimalt oppnåelige hastigheten for reaksjonen gitt ved  $V_{MAX}$ , uttrykt som følger:

$$V_{MAX} = k_2 \cdot [E]_T \quad (2.7)$$

$V_{MAX}$  er med andre ord et uttrykk for den maksimale raten et enzym kan katalysere en reaksjon. Dersom  $V_{MAX}$  er lav, betyr dette at enzymet ikke klarer å konvertere mye substrat per tidsenhet når enzymet er mettet med substrat, se rødstiplet linje i figur 2.2.



Figur 2.2: Prinsippskisse av Michaelis-Menten likningen, hvor  $V_0$  vil konvergere mot  $V_{MAX}$ .

Ved å kombinere likning (2.5), (2.3) og (2.7) får man uttrykket vist i likning (2.8), også kalt MM-likningen.

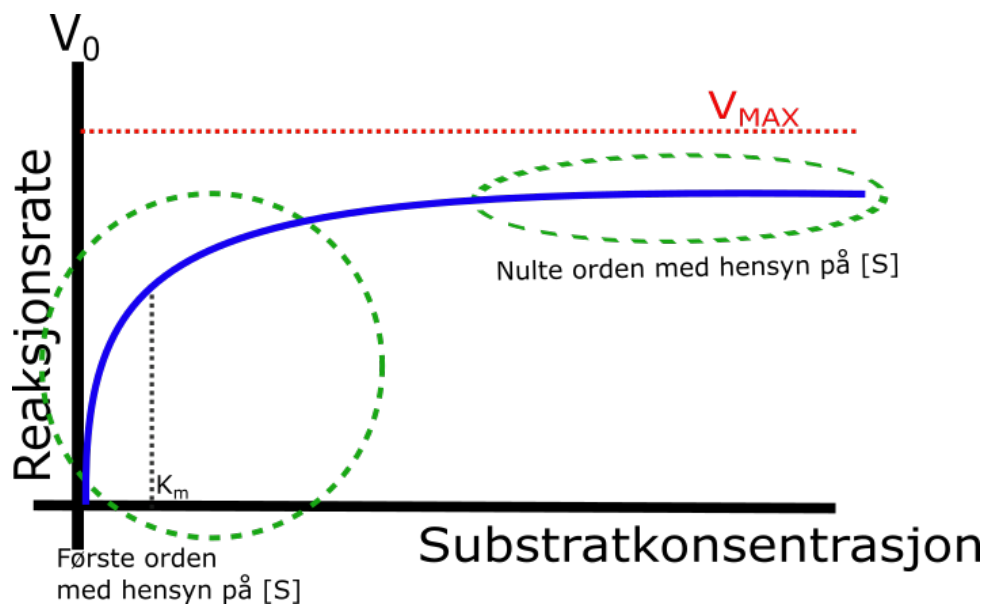
$$V_0 = \frac{V_{MAX}[S]}{K_M + [S]} \quad (2.8)$$

MM-likningen sier hvor rask reaksjonsraten er ved forskjellige konsentrasjoner av  $[S]$ . Ved høy  $K_M$  verdi, er det behov for høy konsentrasjon av substratet for å mette enzymet. Ved lav  $K_M$  verdi, er det kun nødvendig med små mengder substrat for å mette enzymet. Figur 2.2 viser at reaksjonshastigheten  $V_0$  øker med mengden substrat tilgjengelig. Dette forholdet er gitt ved MM-likningen.

Dersom  $K_m = [S]$  i likning (2.8), vil reaksjonsraten være halvparten av  $V_{MAX}$ .  $K_M$  gir en reaksjonsrate som er  $V_{MAX}/2$  [55]. Dette er også vist med grønn stiplet linje i figur 2.2.

En enzymreaksjon kan videre deles inn i to faser, begge fasene er vist i figur 2.3:

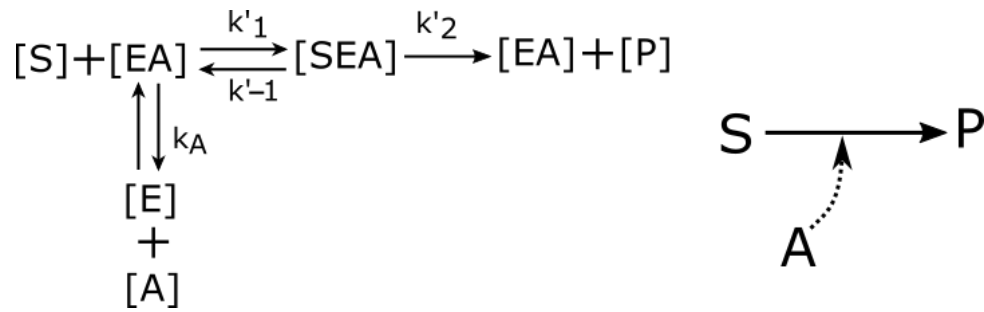
- I den første fasen vil økning av  $[S]$  konsentrasjonen medføre at reaksjonsraten har en førsteordens økning (*første orden med hensyn på  $[S]$* ).
- I den andre fasen vil tilførsel av  $[S]$  ikke ha påvirkning på reaksjonsraten, hvor reaksjonsraten vil være *nulte orden med hensyn på  $[S]$* .



Figur 2.3: Ved tidspunkt 0 vil en økning av  $[S]$  øke reaksjonsfarten med et førsteordens uttrykk. Dersom tilførsel av  $[S]$  ikke vil øke reaksjonsraten vil reaksjonsraten være definert som nulte orden.

### 2.1.2 Aktivering

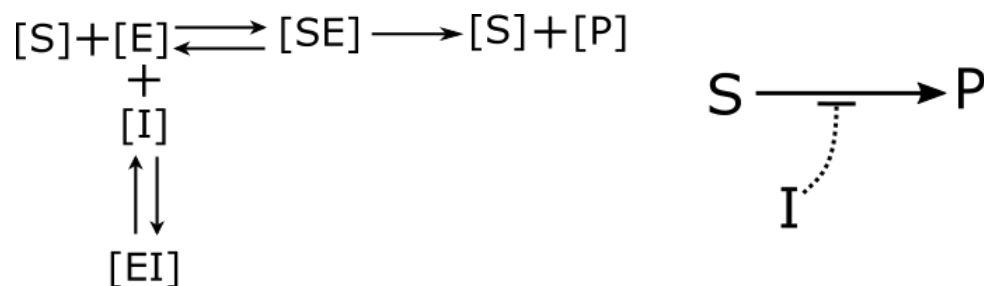
Figur 2.4 viser et fritt enzym  $[E]$  som ikke er bundet til en aktivator  $[A]$ , og dermed ikke binder seg til substratet  $[S]$ . Ratekonstantene er merket for å symbolisere at de refererer til  $[E]$  når det er tilbundet  $[A]$  [40].



Figur 2.4: Figuren viser hvordan en aktivator fester seg til et enzym og muliggjør at enzymaktivator komplekset kan binde seg til et substrat. Symbol for aktivering av syntese av [P] er vist til høyre.

### 2.1.3 Inhibitor

En inhibitor er en hemningsmekanisme som reduserer hastigheten til en prosess [13]. Det finnes to former for inhibitor; konkurrerende og ikke-konkurrerende inhibitorer. Disse kan opptre sammen eller hver for seg. Figur 2.5 viser en likning for en konkurrerende inhibitor som binder seg til enzymet [E], og dermed hindrer at substratet [S] binder seg.

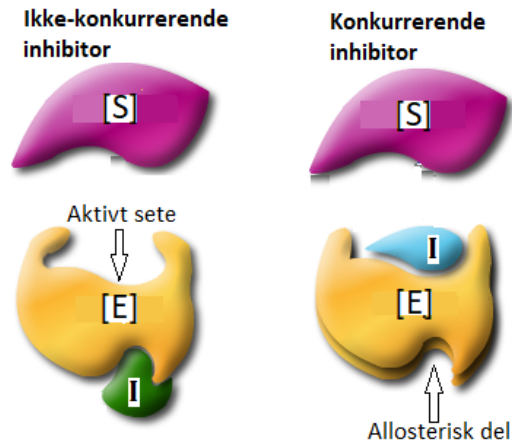


Figur 2.5: Likning som viser hvordan en konkurrerende inhibitor fester seg til enzymet og forhindrer at et substrat kan binde seg til enzymet. I høyre del av figur er det vist symbol for hvordan I inhiberer syntese av P.

Konkurrerende inhibitorer er mest vanlig [49]. Disse binder seg til enzymets aktive sete slik at substratet ikke lenger kan feste seg til enzymet, se figur 2.6.

Ikke-konkurrerende inhibitor binder seg enten til enzymet eller enzym-substratet, og forhindrer at et produkt blir formet. I motsetning til konkurrerende inhibitor som binder seg til enzymets aktive sete, binder ikke-konkurrerende inhibitor seg til enzymet på den allosteriske delen av et enzym [73]. Etter at ikke-konkurrerende inhibitor er festet til enzymet, vil det aktive setet låses slik at substratet ikke klarer å feste seg til enzymet, ref figur 2.6. Dersom substrater allerede er festet til enzymet, vil enzymsubstratet låses dersom det bindes til ikke-konkurrerende inhibitor. Resultat er da at substratet ikke kan bryte med enzymet eller omdannes til produkt.





Figur 2.6: Konkurrerende inhibitorer fester seg til det aktive setet slik at de fysisk blokkerer substratet [7]. For ikke-konkurrerende inhibitor, er inhibitoren (I) festet til det allosteriske setet til enzymet. Dette medfører at det aktive setet deformeres slik at substratet ikke lenger kan feste seg til enzymet.

#### 2.1.4 Kooperativ binding

Ved bruk av MM-likningen forutsettes det at [E] kun har ett aktivt sete. Dersom enzymet har flere aktive og/eller allosteriske seter kalles dette kooperativ. Det betyr at flere ligander (substrater og inhibitorer) kan feste seg til enzymet. Dersom et ligand bindes til et enzym og det medfører at bindingen til neste ligand øker, vil det si at kooperativiteten er positiv. Hvis et ligand bindes dårligere etter at det festes til enzymet, medfører dette en negativ kooperativitet [1].

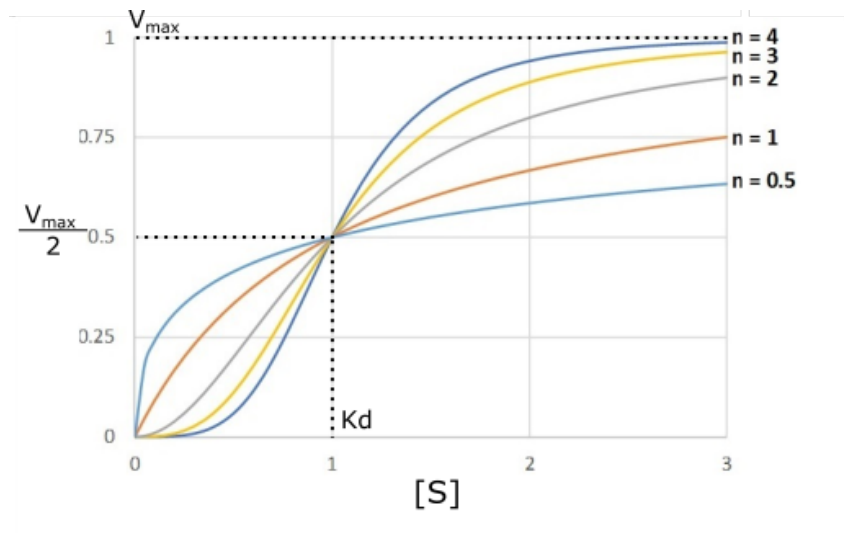
Uttrykket for en kooperativ binding er gitt ved Hill- likningen (2.9), hvor  $n$  er Hill-koeffisienten.

$$\text{Reaksjonshastighet} = V_{MAX} \cdot \frac{[S]^n}{[K_m]^n + [S]^n} \quad (2.9)$$

Forskjellige verdier av  $n$  medfører følgende [81] :

- $n > 1$ ; positiv kooperativ binding
- $n < 1$ ; negativ kooperativ binding
- $n = 1$ ;  $[K_m]^n = K_m$  (vanlig Michaelis-Menten metningskinetikk)

Figur 2.7 viser fem grafer med ulik Hill-koeffisient. Ved  $n > 1$  vil man få en sigmoid funksjon.

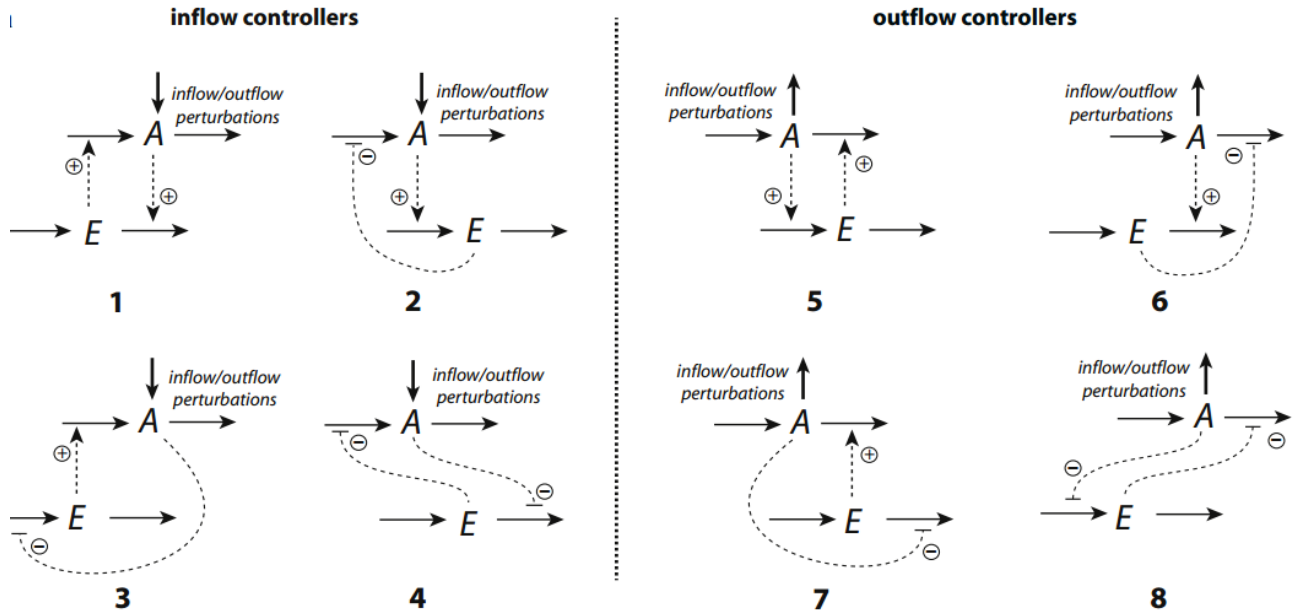


Figur 2.7: Eksempel på Hill kinetikk hvor forskjellige Hill-koeffisienter er benyttet [10].

## 2.2 Fysiologiske reguleringsmekanismer

Dette delkapittelet beskriver ulike fysiologiske reguleringsmekanismer, og hvordan disse kan forklares matematisk. Delkapittelet er i stor grad basert på [74] og [45].

Homoestase refererer til en prosess i levende organismer hvor målet er å opprettholde stabile og konstante fysiologiske forhold i kroppens indre miljø. Eksempler på slike fysiologiske forhold er surhetsgrad, temperatur, calium, jern og blodsukker [54]. For å oppnå homeostase i levende organismer benyttes regulatorer som er basert på biokjemiske/fysiologiske prosesser. Figur 2.8 viser 8 slike kontrollere med negativ tilbakekobling, hvor de kjemiske stoffene påvirker hverandre ved enten aktivering eller inhibering.  $A$  kan for eksempel være et kjemisk stoff som må holdes innenfor et definert område, og derfor må reguleres.  $E$  er typisk et hormon, enzym eller et transportprotein som regulerer  $A$ , og blir referert til som en manipulert variabel,  $A$  blir referert til som kontrollert variabel.



Figur 2.8: Skissen viser totalt 8 kontrollere, hvor syntesen av  $A$  blir aktivert av  $E$  (1 og 3), syntese  $A$  blir inhibert av  $E$  (2 og 4), degradasjon av  $A$  ved aktivert fra  $E$  (5 og 7) og degradasjon av  $A$  ved inhibering av  $E$  (6 og 8).

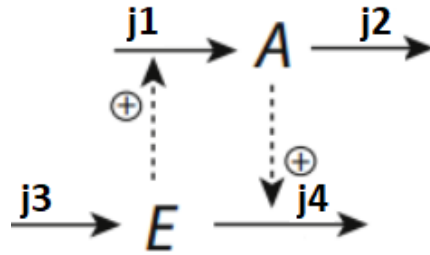
De biokjemiske/fysiologiske regulerorene vist i figur 2.8 deles inn i *in-flow* og *out-flow* kontrollere, hvor en *in-flow* kontroller regulerer fluks inn, mens en *out-flow* kontroller regulerer fluks ut.

De heltrukne linjene representerer signaler som enten er aktiverende eller inhiberende, og beskriver samhandlingen mellom  $A$  og  $E$ . De heltrukne linjene inn til  $A$  eller  $E$  symboliserer fluks inn (syntese av  $A$  eller  $E$ ), og bidrar til å øke mengden  $A$  eller  $E$ . De heltrukne linjene ut fra  $A$  eller  $E$  (degradasjon av  $A$  eller  $E$ ), symboliserer fluks ut og dermed reduserer mengden  $A$  eller  $E$ .

### 2.2.1 Matematisk beskrivelse av fysiologiske reguleringsmekanismer

Artikkel [74] presenterer en matematisk metode for å beskrive de fysiologiske prosessene vist i figur 2.8 ved nulteordens degradasjon, hvor homeostase oppnås ved hjelp av integralkontroll. Nivåene av  $E$  er proporsjonal med integrasjonsavviket mellom  $A$  og  $A_{set}$ , ved bruk av enzymkinetikk.

Figur (2.9) viser to stoffer,  $A$  og  $E$ , hvor  $A$  aktiverer degradasjonen av  $E$ , og  $E$  aktiverer syntesen av  $A$ . Ved bruk av nulteordens kintetikk kan differential likninger for  $A$  og  $E$  utvikles.



Figur 2.9: In-flow kontrollert 1 fra (2.8).

Ved å anta nulteordens kinetikk for kontrollert 1 i figur 2.9, kan følgende likninger defineres:

$$\dot{A} = \underbrace{k_1 \cdot E}_{j_1} - \underbrace{k_2}_{j_2} \quad (2.10)$$

$$\dot{E} = \underbrace{k_3}_{j_3} - \underbrace{k_4 \cdot A}_{j_4} \quad (2.11)$$

Ved å anta at likning (2.11) er i steady state, hvor  $\dot{E} = 0$ , vil man ved å bruke fremgang forklart i [74] finne et teoretisk settpunkt, vist i likning (2.12).

$$0 = k_3 \cdot A - k_4 \quad \rightarrow \quad A_{set} = \frac{k_4}{k_3} \quad (2.12)$$

For å få en mer fysiologisk korrekt modell blir MM-enzym kinetikk lagt til metoden hvor nulteordens degradasjon blir benyttet. Differentiallikningene for de kjemiske stoffene  $A$  og  $E$  kan da skrives som likning (2.13) og (2.14).

$$\dot{A} = \underbrace{k_1 \cdot E}_{j_1} - \underbrace{k_2 \cdot A}_{j_2} \quad (2.13)$$

$$\dot{E} = \underbrace{k_3}_{j_3} - \underbrace{k_4 \cdot \frac{E}{K_M^{E_{set}+E}} \cdot A}_{j_4} \quad (2.14)$$

Ved å anta at likning (2.14) er i steady state  $\dot{E} = 0$ , og at  $K_{M^{E_{set}}} \ll E$ , kan det teoretiske

settpunktet for kontroller 1 med MM-enzym kinetikk finnes ved likning (2.15) .

$$\dot{E} = \underbrace{k_3}_{j_3} - \underbrace{k_4 \cdot A}_{j_4} = 0 \quad \rightarrow \quad A_{set} = \frac{k_4}{k_3} \quad (2.15)$$

Ved steady state vil konsentrasjonen av A være kontrollert av forholdet mellom  $k_4$  og  $k_3$ , funnet i likning (2.15).

# Kapittel 3

## Fysiologi

Dette kapittelet beskriver de viktigste fysiologiske bidragsyterne/mekanismene forhold for blodsukker regulering. Alle organer, hormoner og glukosetransportørene har virkning ut over det som blir forklart, men det er kun fysiologiske forhold som påvirker blodsukker som er belyst i denne oppgaven. Forklaring av fysiologi er hovedsakelig basert på [18].

### 3.1 Diabetes type 1 mellitus

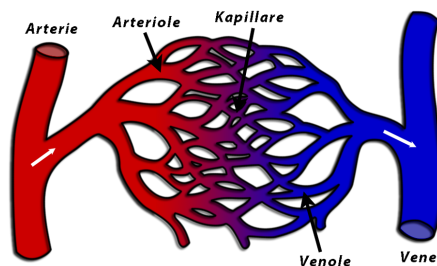
Diabetes type 1 mellitus *T1DM*, også kalt *sukkersyke*, er en stoffskiftesykdom som gjør at personen med T1DM ikke lenger kan produsere insulin i  $\beta$ -cellene lokalisert i bukspyttkjertelen. Den manglende insulinproduksjonen skyldes at immunforsvaret bryter ned  $\beta$ -cellene, og T1DM er derfor definert som en autoimmun sykdom.

Insulin er et hormon som spiller en sentral rolle i kroppens regulering av konsentrasjonen av glukose i blod (*blodsukker*), hvor insulin blant annet starter prosessen med å ta opp glukose til skjelettmuskler fra blod. For behandling av T1DM må insulin injiseres, og den vanligste behandlingsformen er insulininjeksjoner fra enten sprøyter eller insulinpumpe. For store injeksjoner av insulin (overbehandling) vil resultere i lavt blodsukker ( $<4.00\text{mmol/L}$ ), også omtalt som *føling*. Hvis det ikke blir konsumert glukoserik mat når en føling intrefter, og blodsukkeret fortsetter å falle, kan utfallet være koma eller i verste fall dødelig. Det er heller ikke uproblematisk å ha høyt blodsukker ( $> 11.7\text{mmol/L}$ ) over en lenger periode, da dette kan resultere i langtidskomplikasjoner som hjerneslag, hjerteinfarkt, nyreskade og øyesykdommer [27]. Det er derfor viktig at personer med T1DM har god kjenskap til sin insulinbehandling, med mål om å minimere perioder med både høyt og lavt blodsukker.

### 3.2 Blodmløpet

Blodsystemet hos et menneske kan i grove trekk deles inn i tre typer blodårer; arterier, vener og kapillarer. Arterier er blodårer som frakter blod fra hjertet til kroppen, mens venene frakter

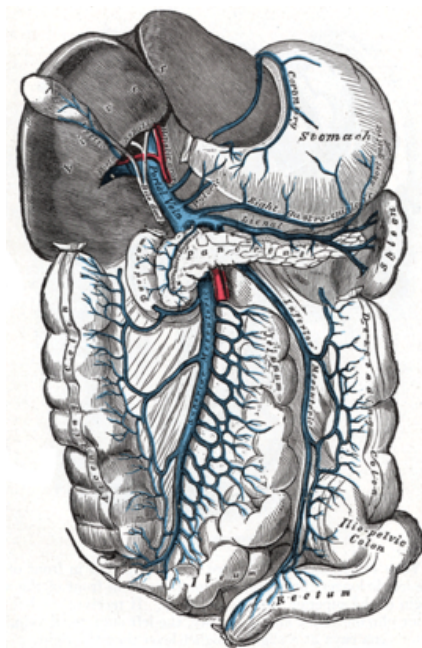
blod fra kroppen til hjertet. Arteriene og venene blir bundet sammen av kapillarer som er en rekke små blodårer med tynne blodårevegger som vist i figur 3.1.



Figur 3.1: Eksempel på hvordan arteriene er knyttet sammen med venene via et nettverk av kapillarer.

Når blodet fra arteriene strømmer gjennom kapillarene blir næringsstoffer, oksygen og hormoner skilt ut i vevet som omgir kapillarene. Samtidig vil blodet som går i retur fylles med avfallsstoffer. En mann som veier 75kg vil ha omtrent 5,6 liter blod i kroppen [72]. I modellen forutsettes det at mengde blod i testpersonen er 5.6L ( $B_{vol} = 5.6L$ ).

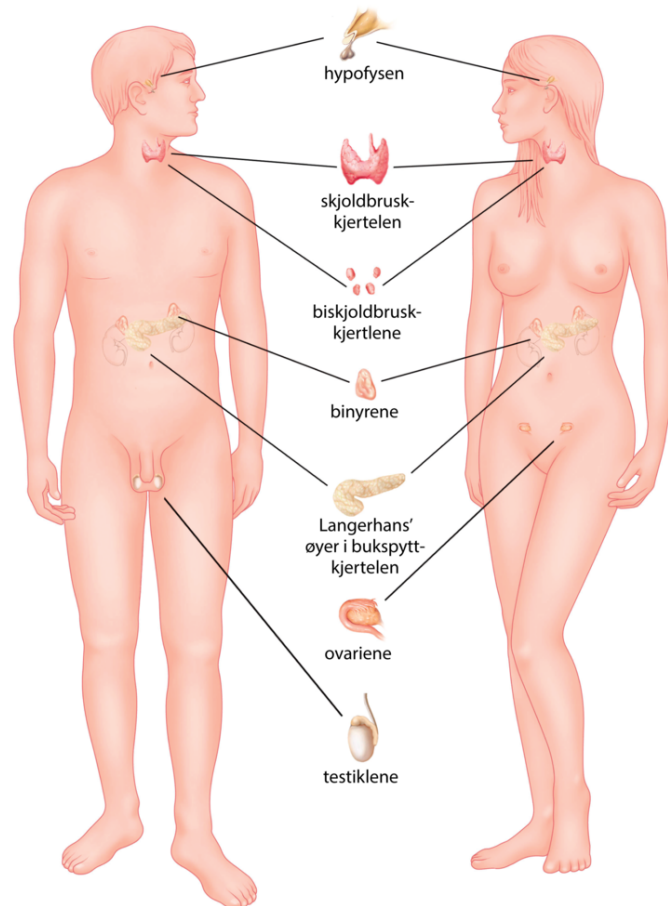
Næringsstoffer fra mat og drikke blir tatt opp gjennom tynntarmen, og fraktet til venene via portvenen, fluks  $j_1$  modellen. Dette er en vene som dannes av små årer fra fordøyelsessystemet. Før næringsstoffene blir frigjort i blodomløpet strømmer blodet via portvenen til bukspyttkjertelen, hvor insulin blir tilsatt, og deretter via leveren før det pumpes ut i venene, se figur 3.2.



Figur 3.2: Portvenen (blå) blir dannet av årer fra fordøyelses systemet og går via bukspyttkjertel, milten og lever før den går inn i blodomløpet [37].

### 3.3 Hormoner

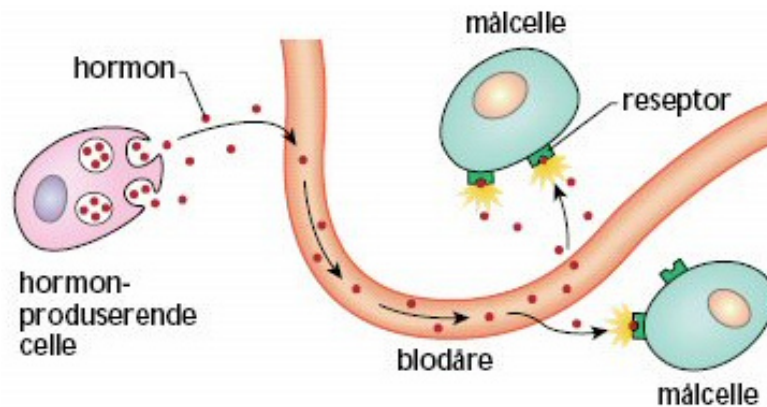
Hormoner spiller en sentral rolle i flere av kroppens reguleringsprosesser, deriblant vekst og utvikling, væskebalansen, elektrolyttbalansen, kjønnsdrift og blodsukkerregulering. Alle organer som produserer hormoner inngår i det endokrine system, vist i figur 3.3.



Figur 3.3: Organer som skiller ut hormoner inngår i det endokrinesystemet. Det er relativt store avstander mellom organene som inngår i endokrinesystemet sammenliknet med andre organer [29].

De fleste prosesser i et menneske blir styrt eller påvirket av det endokrine system. Påvirkningen skjer ved at det frigis hormoner som spres til hele kroppen via blodomløpet, og dermed utløser bestemte fysiologiske responser [29], se figur 3.4. En spesifikk type hormon er unikt i den forstand at det er kun noen cellyper som påvirkes av en bestemt hormon type. En celle type som kan påvirkes av et hormon vil derfor være målcellen til det gitte hormonet.





Figur 3.4: Illustrasjon av hvordan hormoner produseres og transporteres til sine målceller [11].

Når hormonene har nådd sine målceller, kan hormonene enten feste seg på spesifikke reseptorer lokalisert på cellemembranen, eller krysse cellemembranen og påvirke cellene innenfra. Når hormonet har festet seg til en reseptor, blir hormonet enten tatt opp av cellen, eller frigitt tilbake til blodstrømmen. Steroidhormoner er en hormontype som ikke er avhengig av reseptorer for å krysse celle-membranen [29].

Hormoner har forskjellig virkning etter at de har nådd sin målcelle. Både insulin og glukagon er peptidhormoner som bindes til spesifikke reseptorer lokalisert på cellemembranen. Når reseptorene på cellemembranen blir stimulert, starter en kjede av biokjemiske reaksjoner i cellen inntil hormonets endelige virkning er oppnådd.

Hver type hormon er unikt i den forstand at det kun er celler med den spesifikke typen reseptorer på cellemembranen som blir aktivert når eksponert for en gitt type hormon. Det endokrine systemets utskillelse av hormoner kan sammenliknes med et Controller Area Network (CAN bus) system hvor flere mottakere er koblet til samme bus. Til tross for at samtlige mottakere blir eksponert for alle signaler, bidrar CAN bus protokollen til at kun de rette mottakernodene mottar de relevante signalene [3].

### 3.3.1 Insulin

Insulin produseres og utskilles av  $\beta$ -celler lokalisert i bukspyttkjertelen. Ved å benytte elektro analogi kan man si at insulin hovedsaklig benyttes som pådragssignal for å starte intracellulære reaksjoner, hvor sluttresultatet er at glukose fraktes fra blodbane og inn i muskelceller, fettceller og lever [30].

Forsøk viser at insulin har redusert effekt ved for høyt blodsukkernivå, siden den økte konsentrasjonen av glukose inhiberer transporten av glukose over cellemembranen [82]. Insulin inhiberer også utskillelsen av glukagon [70]. Insulinmengden måles i enheter; U (Units) eller IU (International Units). Opprinnelig er én U insulin definert som mengden insulin nødvendig for å redusere blodsukkeret hos en 5 kg fastende kanin til 2.5 mmol/L i løpet av 5 timer [51].

I moderne tid er denne definisjonen byttet ut, hvor de fleste land, inkludert Norge, benytter

100 U/ml som konsentrasjon i insulinpreparater [51]. Det målet benyttes videre i oppbygning av modellen.

### Syntetisk insulin

For personer med T1DM finnes flere typer insulinbehandling. Den mest utbredte er en kombinasjon av hurtigvirkende bolus og langtidsvirkende basalt insulin. Når basal og bolus insulin injiseres, dannes et insulindepot i underhuds fett som sakte absorberes av blodet.

I noen typer bolus- og basal-insulintyper er insulinet også kapslet inn. Etterhvert som kapslingen brytes ned av det sure miljøet i kroppen, vil små mengder aktivt insulin frigjøres [2]. Det er nærliggende å tenke på det injiserte insulinet som en tank hvor det lekker ut aktivt insulin. For hurtigvirkende bolus vil innholdet i tanken lekke ut raskere, mens for langtidsvirkende basal vil innholdet lekke ut i et saktere tempo og dermed vare lenger.

For en person med T1DM, som er utelukkende avhengig av syntetisk insulin, vil korrekt forbruk av insulin over en 24 timers periode være som følger; basal ved start på dag, bolus før frokost, lunsj, middag og kveldsmat. Det overordnede målet er å unngå lavt blodsukker ( $< 4$  mmol/L) samt lange perioder med høyt blodsukker ( $> 10$  mmol/L). Dersom bolusinjeksjonene er for små, må det derfor settes kompensierende mengder insulin. Om bolusinjeksjonene derimot er for store, må dette kompenseres for med ekstra måltider.

Det er en rekke faktorer som påvirker hvor lang tid det tar før insulinet blir absorbert (omgjort til aktivt insulin) etter at det er injisert, hvor de mest vanlige er:

- Massasje: dersom injeksjonsstedet masseres øker absorpsjonen betydelig [65].
- Aktivitet: ved å benytte muskler lokalisert under underhuds fett hvor insulininjeksjonen har funnet sted, vil absorpsjonen øke betydelig. Dette kan skyldes at insulindepotet blir massert av de arbeidende musklene [48].
- Temperatur: dersom romtemperaturen økes fra  $20^{\circ}$  til  $35^{\circ}$ , kan insulinabsorpsjonen øke med opptil 60% [63].

### 3.3.2 Glukagon

Glukagon er et peptidhormon, som produseres i  $\alpha$ -cellene i bukspyttkjertelen. Normale glukagon verdier ligger mellom 50 og 100 pg/ml [8]. Glukagon benyttes blant annet av kroppen for å signalisere lavt blodsukker. Når glukagonrikt blod ankommer leveren, starter en prosess hvor lagret glykogen omgjøres til glukose og frigjøres til blodomløpet.

Glukagon fremmer også dannelsen av glukose fra fett og protein [28]. I faglitteratur er det store variasjoner i oppgitt halveringstid for glukagon etter den er skilt ut fra  $\alpha$ -cellene.

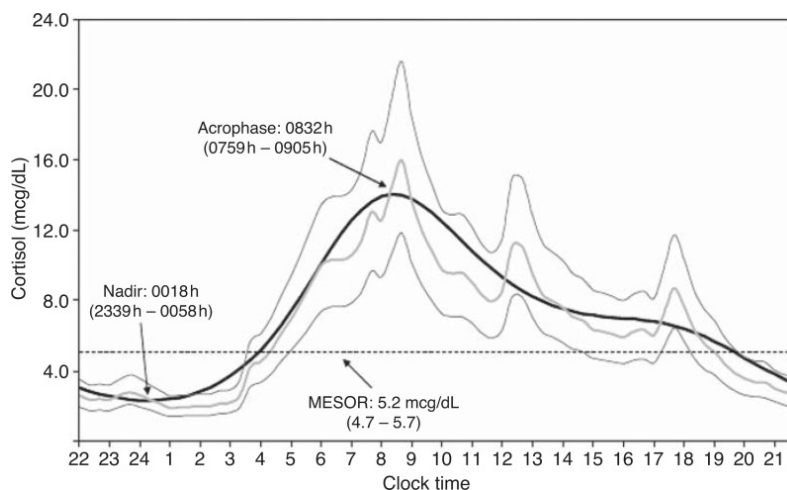
### 3.3.3 Kortisol

Kortisol blir ofte omtalt som ”*fight or flight* hormonet”, ettersom det blir frigitt når kroppen er utsatt for stress. Hormonets hensikt er å øke blodsukker, og dette gjøres hovedsakelig ved å inhibere effekten av insulin, stimulere direkte lever til å frigi lagret glukose samt stimulere prosessen for å omdanne fett og muskler til glukose. Kortisol inhiberer også  $\alpha$ -cellene sin frigjøring av glykagon, men dette anses som ubetydelig [26].

Kortisol produseres av *zona fasciculata*-celler i binyrebarken, og er et fettløselig lipid steroid hormon [31].

Kortisolnivået i kroppen har en 24 timers syklus, hvor søvnmønster har stor betydning for når kortisolnivåene er på sitt høyeste. Med en normal døgnrytme, hvor man legger seg rundt klokken 22:00, vil kortisolnivåene være på sitt laveste rundt midnatt. Nivåene starter deretter å øke fra klokken 03:00 inntil de når sin maksimale verdi rundt klokken 08:30 [39].

I figur 3.5 vises kortisol nivåene over en 24 timer periode for en forsøk gruppe bestående av 30 personer. Den uthevede linjen vil bli benyttet som kortisol nivå i modell.



Figur 3.5: 24 timers observasjon av kortisolnivå hos 30 personer[42]. Som det fremkommer vil kortisolnivået være høyest om morgenen og synke i løpet av dagen hvor det vil nå sitt laveste nivå rundt midnatt. i modellen vil kortisol bli benyttet med enhet  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

## 3.4 Glukosetransportører GLUT

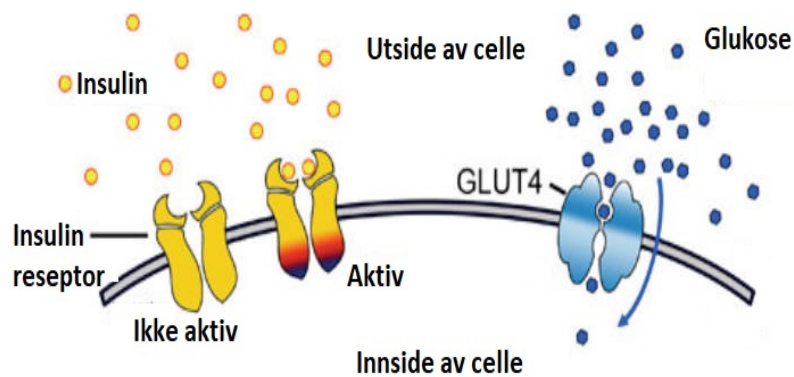
GLUT står for *glukosetransportør*, og har som hovedoppgave å transportere glukose over celledmembranen. I et menneske finnes det 14 forskjellige typer GLUT transportører med forskjellige egenskaper. I modell for estimering av blodsukker er det fokusert på GLUT2, GLUT3 og GLUT4. Egenskapene for disse er vist i tabell 3.1.

Transportør	$K_m$ konstant	Store konsentrasjoner finnes i:	Avhengig av insulin
GLUT2	17.1 mM	lever, $\beta$ - og epithelial(nyre)- celler	nei
GLUT3	1.8 mM	Hjernen	nei
GLUT4	4.6 mM	skjelett muskel og adipocytes(fett) celler	ja

Tabell 3.1:  $K_m$  verdi for GLUT tranportører er oppgitt i [mM][35]

### 3.4.1 GLUT4

I membranen til skjelettmuskelceller finnes det insulinreseptorer. Når et insulinmolekyl fester seg til disse reseptorene starter en lang kjedereaksjon inne i cellen, hvor sluttresultatet er at en GLUT4 transportør kommer til celleoverflaten. GLUT4 er en NAK-Pumpe som vil pumpe glukose inn i cellene, og dermed redusere blodsukkeret. I figur 3.6 er det illustrert en GLUT4 transportør som frakter glukose inn i en celle etter at insulin reseptoren er stimulert.



Figur 3.6: Figuren viser to insulin reseptorer, hvor den ene er stimulert av insulin, hvor GLUT4 transportør har kommet til celleoverfalten og frakter inn glukose [15].

Ved å benytte aktiv transport i form av GLUT4, vil man få en høyere konsentrasjon av glukose inne i cellene enn i blodbanen. I tillegg kan kroppen selv regulere hvor mye glukose som skal fraktes inn i cellene ved å sende signaler i form av frigjøring av insulin. GLUT4 står for majoriteten av glukosetransport inn i skjelettmuskelceller [46].

### 3.4.2 GLUT2

GLUT2 kan transportere glukose både inn og ut fra celler, og kalles derfor en *bidireksjonal* transportør. Den har en høy  $K_m$  verdi og finnes i store konsentrasjoner i  $\beta$ -celler, nyrene og hepatocytscellene i leveren. Studier med genmodifiserte mus viser at GLUT2 lokalisert i  $\beta$ - og

epithelialceller benyttes til å detektere blodsukker. Fravær av GLUT2 transportører i  $\beta$  celler vil medføre at cellene ikke klarer å detektere høye glukoseverdier i blodbanen, og derfor ikke skiller ut insulin. Studien viser også at GLUT2 fungerer som en kontrollør for utskillelse av glukagon fra  $\alpha$ -cellene [20].

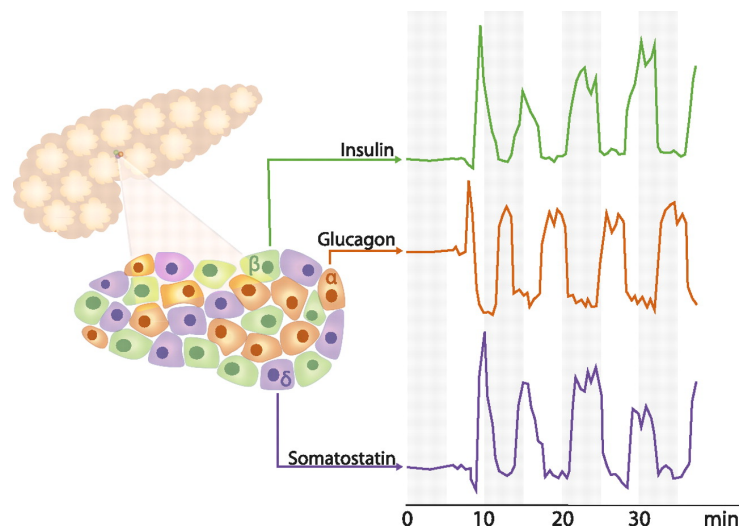
### 3.4.3 GLUT3

GLUT3 finnes i store konsentrasjoner i hjernen og har en lav  $K_m$  konstant. Dette betyr at GLUT3 transporterer klarer å transportere mer glukose ved lave blodsukker verdier [35]. Etersom en fungerende hjerne er kritisk for å overleve selv ved lavt blodsukker, er det naturlig at hjernen får tilført tilstrekkelig mengde glukose selv ved naturlig lave blodsukker konsentrasjoner.

## 3.5 Organer og muskler

### 3.5.1 Bukspyttkjertel

Omtrent 15% av bukspyttkjertelen består av små cellegrupper som kalles Langerhansøyer. Disse cellegruppene er blant annet bygget opp av de hormonproduserende celletypene:  $\alpha$ - ,  $\beta$ - og  $\delta$ -celler [32], som produserer og frigir henholdsvis glukagon, insulin og somatostatin i form av pulser med 5-15 minutters intervaller [50]. Dette er vist i figur 3.7, av disse tre hormon typene vil kun insulin og glukagon bli inkludert i modellen.

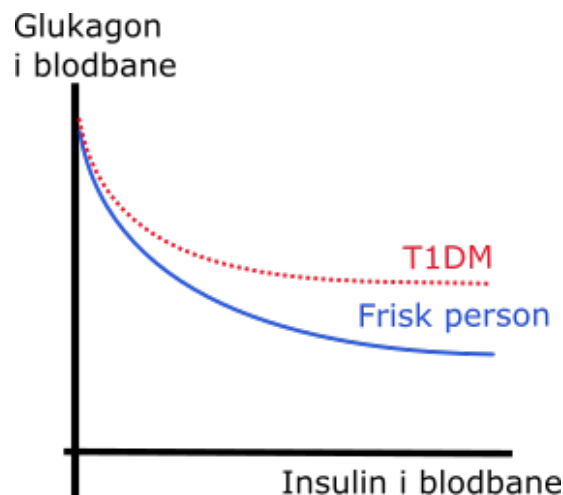


Figur 3.7: I figur er det illustrert bukspyttkjertel, Langerhans øyer samt frekvensen for utskillelse av insulin,glukagon og somatostatin [6].

Foruten å produsere insulin kan  $\beta$ -cellene registrere konsentrasjonen av glukose i blod ved hjelp av GLUT2 transportere. Dersom blodsukker stiger vil en prosess starte i  $\beta$ -cellene hvor sluttresultatet er at det skiller ut insulin. Når blod strømmer gjennom Langerhans øyene, strømmer blodet først forbi  $\beta$ -cellene, så til  $\alpha$ -cellene før de til slutt strømmer forbi  $\delta$ -cellene [70].

Når blodet strømmer fra  $\beta$ - til  $\alpha$ -cellene kan insulin inhibere  $\alpha$ -cellenes frigjøring av glukagon ved at insulin binder seg til  $\alpha$ -cellenes IGF-1 reseptorer [79]. På denne måten kan kroppen regulere blodsukkeret både opp og ned. For personer med T1DM hvor  $\beta$ -cellene ikke frigir insulin, og insulin derfor injiseres i underhuds fett, vil  $\alpha$ -cellene bli eksponert for samme insulinkonsentrasjon som i blodbanen. Dette medfører at  $\alpha$ -cellene blir eksponert for lavere insulinkonsentrasjoner, og utskillelsen av glukagon inhiberes ikke i samme grad som hos en frisk person.

Personer med T1DM vil derfor skille ut glukagon selv ved økende blodsukker [51], se figur 3.8.



Figur 3.8: Insulinkonsentrasjon som strømmer forbi  $\alpha$ -cellene inneholder mindre insulin hos en person med T1DM enn hos en frisk person, og  $\alpha$ -cellene vil derfor frigi mer glukagon. Dette resulterer i høyere glukagonkonsentrasjoner i blodbanen.

### 3.5.2 Hjerne

Hjernen til en voksen mann veier omtrent 1350 gram og tilføres glukose hovedsaklig ved hjelp av GLUT3 transportere. Rapportert forbruk varierer mellom 100[24] og 120[34] gram glukose per dag som tilsvarer omtrent 60% av kroppens forbruk av glukose når kroppen ikke er i bevegelse [34]. I oppbygning av modell vil forbruket av glukose bli modellert til å ligge mellom 100 og 120g/dag.

Forskning viser at dersom blodsukker synker til 1.05mmol/L vil hjernens forbruk av glukose reduseres, og dersom blodsukker synker så lavt som 0.44mmol/L vil hjernen gå i koma og forbruket reduseres ytterligere. [61].

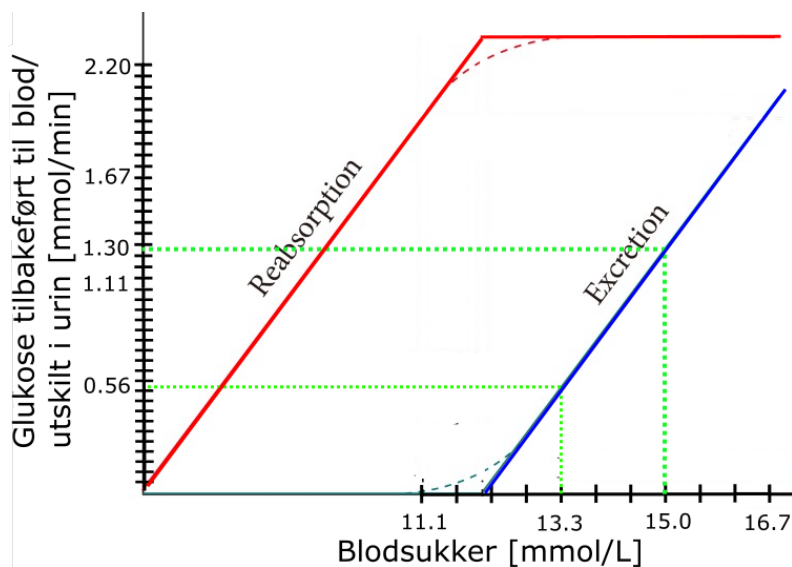
Hjernen kan lagre glukose tilsvarende 0.1% prosent av total hjernemasse (1.35g). Lagringskapasiteten er svært liten sammenlignet med forbruket, og dette gjør at hjernen er avhengig av konstant tilgjengelig glukose fra blodbanen.

Etttersom hjernen benytter GLUT3 transportør som hovedkilde for å transportere glukose, er den ikke avhengig av insulin for å ta opp glukose fra blodbanen. Forsøk viser at opptaket av glukose ikke påvirkes av høyt blodsukker [71].

### 3.5.3 Nyre

For glukoseregulering fungerer nyrene som et filter, som filtrerer ut insulin og glukose. Dersom blodsukker konsentrasjon er mindre enn 11.1 mmol/L, blir all den filtrerte glukosen injisert tilbake til blodbanen. Ved høyere konsentrasjon av blodsukker, vil nyren starte å skille ut glukose til urinen. Ved blodsukker over 12.0 mmol/L vil mengden glukose som skilles ut være lineær med blodsukker konsentrasjonen. I området mellom 11.1mmol/L < blodsukker < 12mmol/L vil det være en ikke lineær sammenheng mellom utskilt glukose og blodsukker, vist med stiplet linje i figur 3.9

Figur 3.9 gir en grafisk fremstilling av utskillelse av glukose til urin. X-aksen viser blodsukker konsentrasjon, og y-aksen viser mengde utskilt glukose. De grønne stiplede linjene benyttes som referansepunkt for å finne parametre til modell.



Figur 3.9: Nyre utskillelse av glukose til urin.

Nyrene klarer på samme måte som  $\beta$ -cellene å registrere blodsukker nivået på grunn av den høye konsentrasjonen av GLUT2 transportører i epitelcellene som finnes i nyren.

Nyrene spiller en viktig rolle i glukose homeostase ved å bryte ned insulin, og forhindre akkumulasjon av insulin i kroppen. Hos personer med nedsatt evne til å skille ut insulin i nyrene, vil insulin ha en lengre halveringstid i kroppen [68].

### 3.5.4 Lever

Sett i lys av blodsukkerregulering, fungerer leveren som en buffer som både lagrer og frigir glukose. En mann som veier 75 kilo vil normalt kunne lagre 100 gram glukose i leveren [72]. Når

leveren eksponeres for glukagon eller kortisol, vil leveren frigi noe av den lagrede glykogenen<sup>1</sup> ved å gjøre den om til glukose før den tilbakeføres til blodløpet. Hvis leveren eksponeres for insulin, vil den starte prosessen med å lagre glukose i form av glukagon. Resultatet er at glukose absorberes fra blodbanen og lagres i leveren.

Ved å benytte insulin, glukagon og kortisol som styresignaler, kan leveren benyttes til å både redusere og øke konsentrasjonen av glukose i blodet.

Etter at næringsstoffer er tatt opp fra fordøyelsessystemet og insulin er tilført fra bukspyttkjertelen, blir blodet først sendt til leveren og derfra distribuert videre til resten av kroppen. Dette betyr at blodet som strømmer gjennom leveren har en høyere konsentrasjon av både insulin og glukose, enn blodet som pumpes ut fra hjertet til arteriene. Som tidligere nevnt blir insulin skilt ut i form av pulser fra bukspyttkjertelen. Forskning viser at det er mengden insulin, og ikke frekvens eller konsentrasjon, som er avgjørende for leverens evne til å absorbere glukose [50].

Leveren tar opp glukose fra blodet når den eksponeres for insulin. Ettersom det ikke finnes insulin-sensitiv GLUT4 i leveren antydes det i artikkel [64] at GLUT2 blir aktivert i leveren når denne eksponeres for insulin. Det antas videre at GLUT2 har denne adferdselen i leveren for å unngå at leveren ukontrollert frigir glukose. Detaljene i mekanismene bak glukosetransport i leveren er fortsatt ikke kjent [64].

Leveren benyttes også for å omdanne overflødig glukose og proteiner til fett. Dette fettene blir så lagret i fettvev. Ved kortvarig fasting vil leveren omgjøre fett og proteiner til glukose som benyttes av hjernen [80].

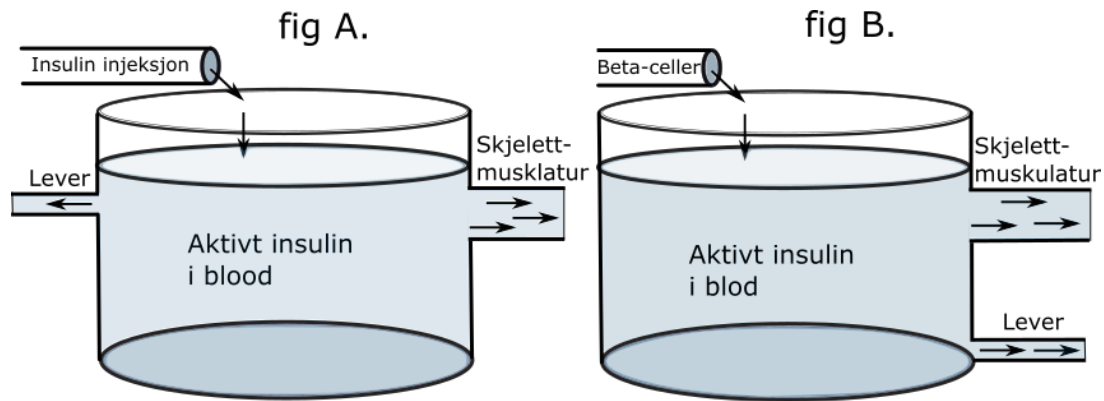
### T1DM påvirkning på lever

For personer med T1DM vil blodet som strømmer via portvenen til leveren inneholde samme konsentrasjon av insulin som blodet i resten av kroppen, se figur 3.10.

---

<sup>1</sup>Glykogen er et polysakkarid som benyttes hovedsakelig finnes i lever og muskler og blir benyttet for å lagre glukose i kroppen. Når leveren tar opp glukose fra blod blir glukosen lagret som glykogen. Når leveren reduserer lagret glykogen blir glykogenet først omgjort til glukose før den blir frigjort tilbake i blodbanen [77].





Figur 3.10: Insulinkonsentrasjonen som leveren eksponeres for kan sammenlignes med et glass vann. En frisk person (fig B.) vil ha utløp til leveren i bunnen av glasset hvor det pneumatiske trykket er høyere enn ved utløpet for muskler. For en person med T1DM vil leveren eksponeres for samme insulin konsentrasjon som for musklene, og utløpene i glasset er derfor på samme nivå (fig A.).

Det vil si at leveren til en person med T1DM, som injiserer insulin i underhuds fett, eksponeres for lavere insulinkonsentrasjoner enn en frisk person [60]. Som en konsekvens lagres det derfor mindre glukose i leveren til en person som injiserer kunstig insulin enn hos en frisk person med naturlig insulinproduksjon.

### 3.5.5 Skjelettmuskel-celler

Skjelettmuskelceller omdanner kjemisk energi til bevegelse energi. For å transportere glukose fra blodbanen inn i cellene, benytter skjelettmusklene primært de insulinsensitive GLUT4 transportørene.

Når insulinsensitive celler blir eksponert for hormonet kortisol, vil kortisol gå inn i disse cellene og redusere insulinsensitiviteten ved å forhindre at GLUT4 reseptorer kommer til celleoverflaten [62] [44].

Muskelceller har på samme måte som leveren mulighet til å lagre glukose i form av glykogen, men har derimot ikke mulighet til å frigjøre glukose tilbake til blodbanen. Mengden glykogen som kan lagres i cellene er avhengig av total muskelmasse. En normal frisk mann på 75 kilo vil kunne lagre omtrent 500 gram glykogen i muskelcellene [59], det vil si fem ganger så mye som i leveren. Forskning viser også at personer som trener mye, har mulighet til å lagre mer glykogen i muskelcellene, og at trening over tid bidrar til å øke den lagrede mengden glykogen [36]. Den lagrede mengden glykogen kan i tillegg økes ytterligere dersom muskelcellene blir eksponert for høye konsentrasjoner insulin [69].

Fysisk form har innvirkning på forbruket av glukose ved fysisk aktivitet. Dersom to individer i ulik fysisk form utfører den samme fysiske belastningen, vil energiforbruket hos den som er best trent i større grad dekkes av fett. Forskning viser at ved aktivitet ved 50% av maks effekt, vil

energiforbruket hos godt trente personer hovedsakelig være fra fett. For dårlig trente personer vil kun en mindre del av energiforbruket komme fra fett, hvor majoriteten av energiforbruket vil komme fra glukose [78].

For en dårlig trent person med T1DM, vil blodsukker påvirkningen fra fysisk aktivitet være større enn for en godt trent person med T1DM. Personlige erfaringer underbygger dette, da det er tydelig at behovet for tilførsel av sukker (for å unngå lavt blodsukker) ved fysisk aktivitet blir mindre etter perioder med mye trening.

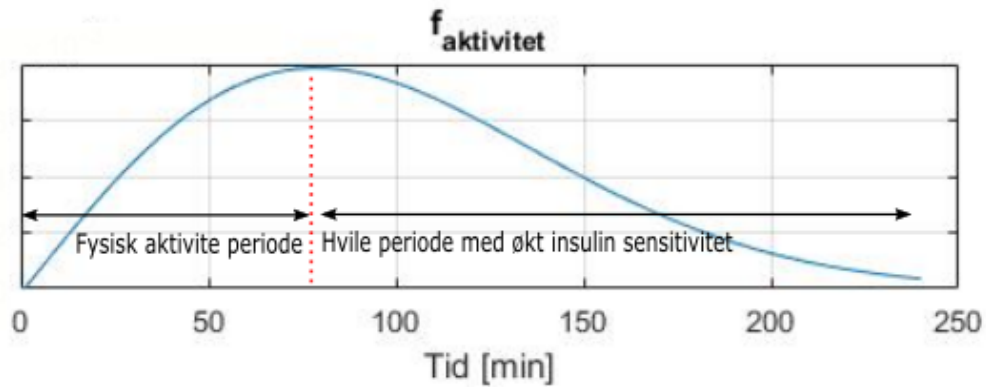
### 3.5.6 Insulinsensitivitet i muskelceller

Insulinsensitivitet (IS) er definert som et relativt forhold mellom mengde insulin og hvor mye glukose som blir transportert fra blodet til muskelceller og lever. Ved høy IS kreves lite insulin for å frakte glukosen, og ved lav IS kreves mer insulin for å frakte samme mengden glukose. [12]. Mengden lagret glykogen i muskelceller påvirker insulinsensitiviteten. Forsøk utført på rotter, viser at det ved normale glukosenivå er korrelasjon mellom glukoseopptaket og glukoseforbruket ved aktivering av muskelceller [25]. For muskler med lavt nivå av glukose er det en markant økning av IS sammenliknet med muskler med normalt og høyt glukosenivå [58]. Det er også påvist at antall GLUT4 på cellemembranen øker ved lavt glykogennivå i muskelceller [43].

Ved fysisk aktivitet vil glykogenlagrene i muskelcellene forbrukes. Dette gjelder både lange og mindre intensive økter [52], samt korte og intensive økter [47]. Fysisk aktivitet har positiv påvirkning på IS utover å redusere glykogenlagrene, da forskning viser at fysisk aktivitet direkte aktiverer GLUT4 [56].

Det er noe uenighet i faglitteraturen i forhold til hvor lenge man vil ha økt IS etter en intens fysisk aktivitet. I [57] argumenteres det for at IS er høyest rett etter økten, men at den så faller raskt i løpet av de to første timene etter aktivitetens slutt. I [41] hevdes det at man har høy IS i opptil 24 timer etter endt fysisk aktivitet.

I modellen antas det at IS er forhøyet i 250 minutter etter start av aktivitet. Formen på grafen er hentet fra [57] og vist i figur 3.11.



Figur 3.11: IS økning under og etter trening. Det er tydelig at IS er høyest umiddelbart etter fysisk aktivitet, og reduseres med tiden [57]

### 3.5.7 Fordøyelse

Etter at mat og drikke er svelget ned fra munnhulen, går maten gjennom spiserøret før det ender opp i magesekken. Når det er mat tilstede i magesekken, stimuleres kjertler i magesekkeveggene til å skille ut hormonet gastrin. Gastrin øker muskelaktiviteten i magesekken, og bidrar til at det skilles ut saltsyre og pepsin. Dette gjør at den konsumerte maten og drikken blir mekanisk og kjemisk nedbrutt. Dersom maten inneholder mye fett eller er meget sur (lav pH), vil andre hormoner skilles ut for å redusere tømningshastigheten til magesekken [22]. Et resultat av dette er at mat med høyt fettinnhold eller lav pH verdi, forblir lenger i magesekken, og dermed øker tiden før næringsstoffer tas opp og sendes ut i blodet.

## Kapittel 4

# Loggføring og behandling av data fra forsøk

To forsøk ble utført som en del av denne oppgaven, hvor blodsukker, konsumert glukose og injisert insulin ble loggført. Forfatteren av denne oppgaven har selv T1DM, og fungerte som testperson for de utførte forsøkene.

Dette kapitlet beskriver de to forsøkene som er utført, samt behandling av de loggførte data før de ble benyttet i modellen.

### 4.1 Måleutstyr og loggføring

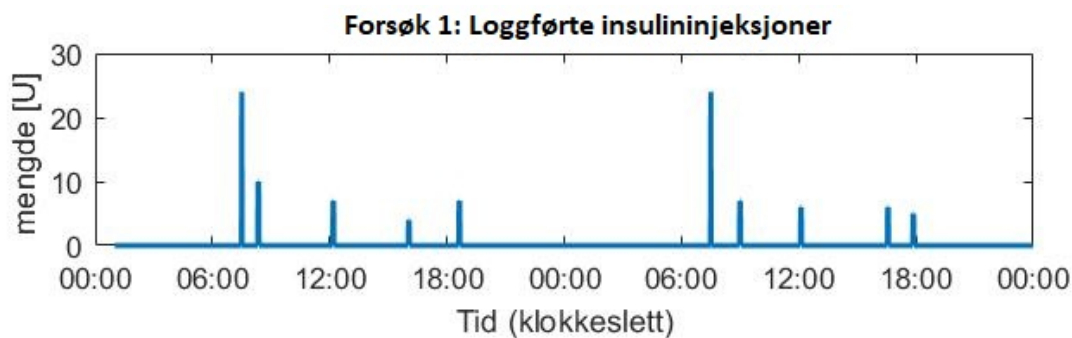
For å måle blodsukker er en DEXCOM G4 platinum kontinuerlig glukosemåler benyttet, ref figur 4.1. Denne blodsukkermåleren består av mottaker, sender og sensor. Sensoren festes til magen, og en nål på 1 cm blir da liggende under huden. Senderen er montert på sensoren, og målingene sendes via senderen til mottakeren. Den kontinuerlige glukosemåleren foretar målinger hvert femte minutt.



Figur 4.1: Kontinuerlig glukosemåler, hvor (1) er mottaker, (2) sender og (3) er sensor [5].

For de to forsøkene utført som en del av denne oppgaven, er den kontinuerlige glukosemåleren kalibrert i henhold til brukermanual. En sensor benyttes i en uke før den må byttes ut. Basert på erfaring med kalibrering av den kontinuerlige glukosemåleren, vil det være en del målefeil det første døgnet med ny sensor. For å begrense feilmålinger knyttet til forsøkene, ble derfor ny sensor installert to dager før oppstart ved begge forsøkene.

Den kontinuerlige glukosemåleren har også fungert som logg under forsøkene. Tidspunkt, mengde konsumert mat, injisert insulin og aktivitet ble loggført under forsøkene. Disse verdiene ble loggført som impulser, der amplituden tilsvarer mengden glukose per måltid, injisert insulinmengde eller varighet på aktiviteten. Figur 4.2 viser de loggførte verdiene for insulin for forsøk 1.



Figur 4.2: Mengde tilført insulin i forsøk 1. Søylen med amplitude 24 ved tidspunkt 07:30 viser den daglige basalinjeksjonen, de resterende søylene viser bolusinjeksjoner.

Puls ble loggført ved hjelp av et Garmin pulsbelte, synkronisert med en smarttelefon og loggført med applikasjonen Strava [19]. Antall målinger av hjerterytme varierte mellom 0 og 60 per minutt.

## 4.2 Forsøk

Begge forsøkene ble utført i normal hverdag, og blodsukker, konsumert glukose og injisert insulin ble loggført. Forsøk 1 loggførte aktivitet i form av varighet på aktiviteten, og forsøk 2 loggførte aktivitet i form av hjerterytme (puls).

For å teste hvordan blodsukker og IS påvirkes av stress og lavt glykogennivå i muskelcellene, er det fremprovosert henholdsvis lavt glykogennivå i muskelcellene (forsøk 1) og høyt stressnivå (forsøk 2).

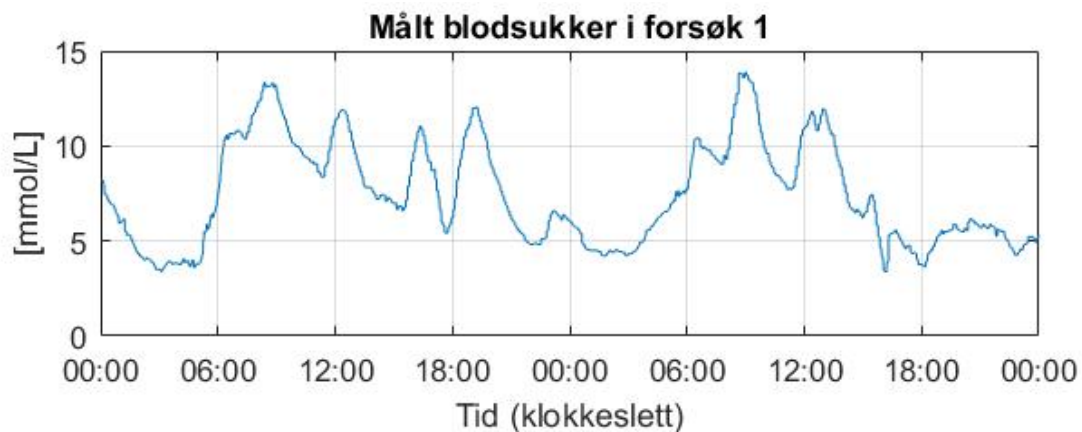
Den siste tiden før oppstart av forsøkene, hadde testpersonen et høyt inntak av glukose og et moderat aktivitetsnivå. Det antas derfor testpersonen hadde fulle glykogenlager i både muskel og lever.

### 4.2.1 Forsøk 1

Forsøk 1 hadde en total varighet på 48 timer, med oppstart 28.03.2017 klokken 00:00, og slutt 30.03.2017 klokken 00:00.

For å eliminere påvirkning av forskjellig næringsinnhold i ulike typer mat, konsumerte testpersonen kun én type mat under hele forsøket. Testpersonen utførte ikke noen form for høyintensiv aktivitet under dette forsøket, og den loggførte aktiviteten defineres derfor som vanlig til rask gange.

Det målte blodsukkeret for forsøk 1 er vist i figur 4.3.



Figur 4.3: Målt blodsukker i forsøk 1.

Ved klokken 17:40 dag 2 opplevde testpersonen en rastløshet og skjelving i kroppen, samtidig som IS økte. For å unngå lavt blodsukker konsumerte testpersonen druesukkertabletter i denne perioden. Basert på tidligere erfaringer, samt den begrensede mengden konsumert mat i forsøk 1, er det nærliggende å konkludere med at økt IS og skjelvingen mest sannsynlig skyldes tilnærmet tomme glykogenlagre i skjelettmuskelcellene. Dette er også i samsvar med egenskapene til GLUT4 som belyses i kapittel 3.5.6.

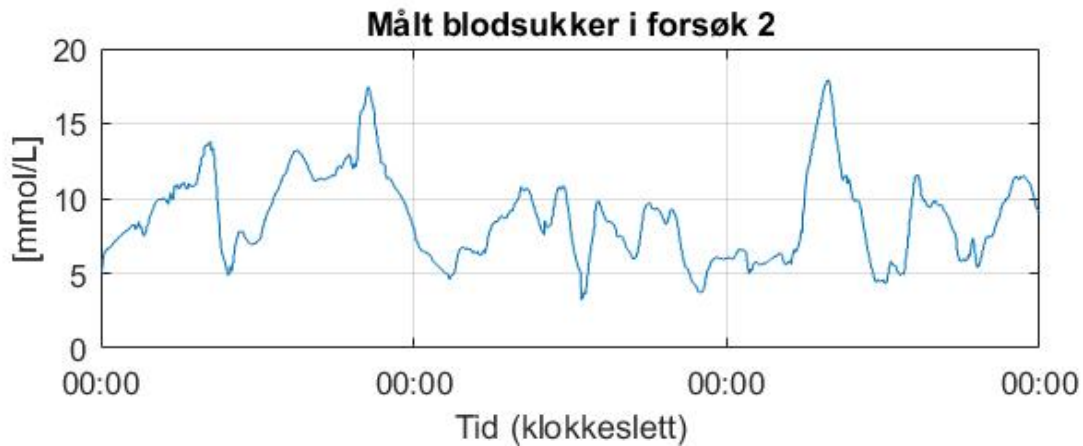
### 4.2.2 Forsøk 2

Ved fullføring av forsøk1, så man relativt store avvik mellom estimert og målt blodsukker. En hypotese var at dette avviket skyldtes mindre perioder med fysisk aktivitet som ikke var blitt loggført. Det ble derfor bestemt at fysisk aktivitet skulle loggføres ved hjelp av puls istedenfor tidslengden i forsøk 2.

Forsøk 2 hadde en total varighet på 72 timer, med oppstart 23.04.2017 klokken 00:00, og slutt 26.04.2017 klokken 00:00.

Testpersonen deltok i en kortspillturnering 23.04 fra klokken 10.00 til 17.00. Testpersonen hadde lav fysisk aktivitet og økt stressnivå hele denne dagen. Under kortturneringen hadde testpersonen et veldig lavt inntak av mat, men opplevde likevel å ha høye blodsukker  $>11.00$ [mmol/L] verdier til tross for store kompensierende bolusinjeksjoner. Det målte blodsukkeret for forsøk

2 er vist i figur 4.4.



Figur 4.4: Målt blodsukker i forsøk 2.

Disse symptomene stemmer overens med symptomene for høyt kortisolnivå. Kortisol frigis under stress, og det antas derfor at de overnevnte symptomene skyldes høyt kortisolnivå. Kortisol blir i denne oppgaven ikke modellert eller målt, og profilen vist i kapittel 3.3.3 benyttes derfor videre i modellen for å indikere et varierende kortisolnivå.

Forsøk 2 var, bortsett fra den første dagen, preget av store blodsukkervariasjoner. Testpersonen måtte både injisere store mengder kompensierende insulin på grunn av høyt blodsukker, og benytte glukosetabletter og kompensierende måltider for å unngå lavt lavtblodsukker.

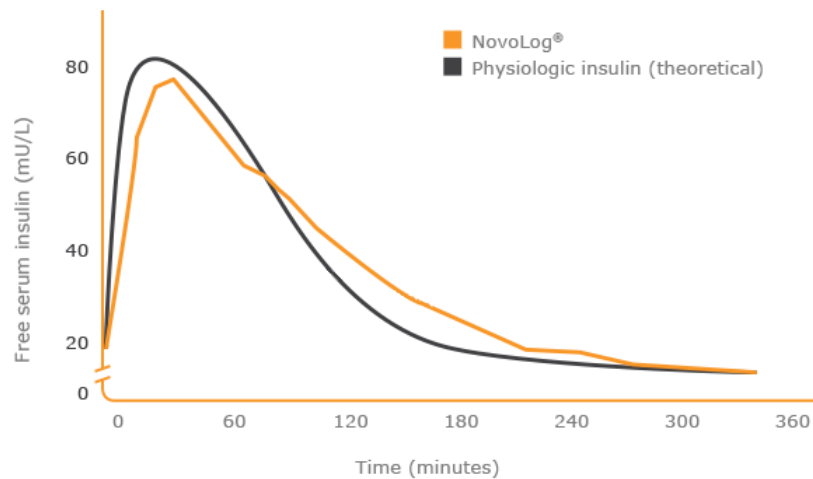
## 4.3 Rekonstruksjon av aktivt insulin

For å kunne benytte de loggførte dataene for insulin i utvikling av modellen, omgjøres disse verdiene til vektorer der profilene for insulin hensyntas. Dette delkapittelet beskriver hvordan loggført insulinmengde omgjøres til tilførsel av aktivt insulin ( $48t_{insulin}$ ).

I samtlige forsøk benyttes de kommersielle insulinmerkene *NovoRapid* (*Novolog*) for bolus og *Lantus* (*insulin glargine*) for basal.

### 4.3.1 Hurtigvirkende bolusinsulin

NovoRapid har en estimert virketid på 3 timer, og er utviklet for å ha en profil tilsvarende den raten som glukose frigjøres med etter et måltid. Det anbefales å benytte NovoRapid insulin før et måltid konsumeres. Profilen til NovoRapid er vist i figur 4.5, hvor det tydelig kommer frem at denne insulintypen har størst effekt den første timen etter injeksjon. Denne profilen benyttes videre i oppbygging av modellen for å rekonstruere profilen for aktivt insulin fra bolusinjeksjoner.

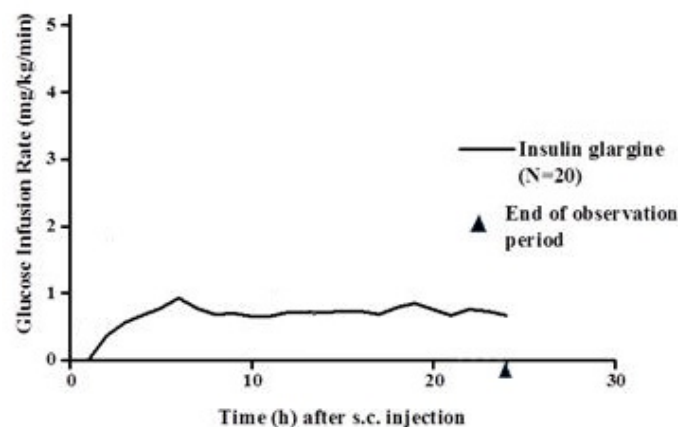


Figur 4.5: NovoRapid profil [17]. Y-aksen viser mengde aktivt insulin i blodet, og x-aksen viser tidspunktet (minutter). Den sorte linjen representere en teoretisk profil og den oransje viser målt aktivt insulin.

Humalog er et annet merke hurtigvirkende insulin, og er en kommersiell konkurrent av Novo Rapid. Forsøk viser at Humalog har samme virkningstid uavhengig av injisert dose [51]. I denne oppgaven antas det derfor at dette også gjelder for NovoRapid.

### 4.3.2 Langtidsvirkende basalinsulin

Lantus er en *insulin glargine* type. Dette er en langtidsvirkende insulintype med relativt konstant virketid over 24 timer. Det er derfor kun nødvendig å ta én injeksjon med basaltinsulin per dag. Den heltrukne linjen i figur 4.6 viser gjennomsnittet av aktivt insulin ved bruk av insulin glargine fra et forsøk utført på 20 personer over 24 timer. Insulin glargine ble injisert på tidspunkt 0. Frigjøringen av aktivt insulin varte fra 10.8 timer til >24timer [4]. Denne profilen benyttes videre i oppgaven for å rekonstruere profil for aktivt insulin fra basalinjeksjoner.



Figur 4.6: Lantus profil [4].

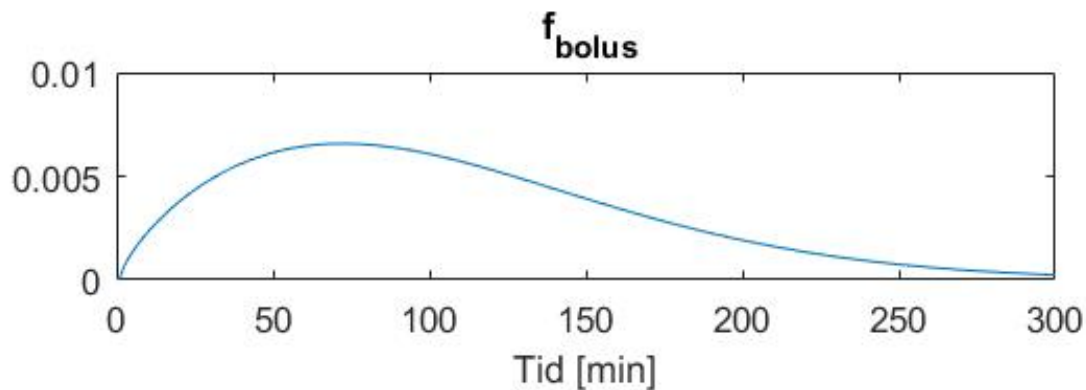


### 4.3.3 Forutsetninger for frigjøring av tilsatt insulin

- Insulinmengde (U) og injeksjonstidspunkt ble logget under begge forsøkene. For å rekonstruere mengden aktivt insulin i kroppen til enhver tid, ble insulinprofilene til henholdsvis NovoRapid (figur 4.5) og Lantus (figur 4.6) benyttet.
- Modellen i denne oppgaven er tidsdiskret, og hvert steg er 1 min. De gjenskapte profilene for insulin og glukose benytter samme steglengde.
- Det ble ikke utført massasje av injeksjonssted, eller bevisst aktivering av muskler med hensikt å redusere tiden før injisert insulin omgjøres til aktivt insulin. Ettersom aktivitetsnivået etter hver injeksjon varierer, vil hver injeksjon ha en unik profil for aktivt insulin. Under rekonstruksjon av aktivt insulin, er det i denne oppgaven forutsatt at alle bolusinjeksjoner har samme profil, og at virkningstiden er konstant og ikke påvirkes av injisert insulinmengde eller overnevnte forhold. De samme forutsetningene gjelder også for basalinsulin.
- Det forutsettes at én enhet (U) basal reduserer blodsukkeret like mye som én enhet (U) bolus. Forskjellen er at basalinsulinet har lenger virkningstid enn bolus.

### 4.3.4 Frigjøring av aktivt insulin fra bolusinsulin

Profilen til Novo Rapid  $f_{bolus}$ , vist i figur 4.7, er definert for en periode på 300 minutter, og er basert på Weibull funksjon[21] med følgende parametre:  $X=300$   $A=120$  og  $B =1,7$ . Denne profilen vil bli referert til som  $f_{bolus}$ .



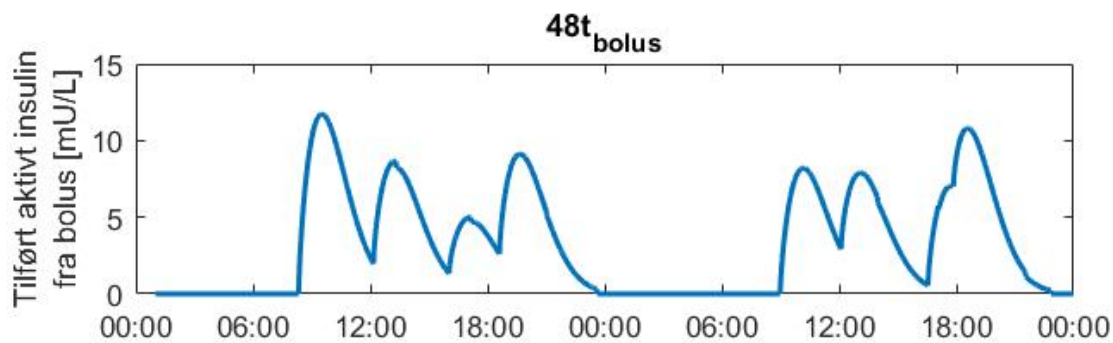
Figur 4.7: Normalisert bolusprofil, basert på weibullfunksjonen

For å rekonstruere mengden aktivt insulin fra bolusinjeksjoner for en 48 timers periode (forsøk 1), benyttes formel (4.1) hvor parameterne er forklart i tabell 4.1. Den rekonstruerte profilen refereres herved til som  $48t_{bolus}$  og er vist i figur 4.8.

$$48t_{bolus}(k) = \sum_{i=0}^N im_{bolus}(i) \cdot f_{bolus}(k - tid_{bolus}(i)) \quad (4.1)$$

Symbol	Betydning
$48t_{bolus}$	Tilført aktivt insulin på tidspunkt $k$ fra bolus
$im_{bolus}$	Vektor som inneholder bolus injeksjonsmengde
$tid_{bolus}$	Vektor som inneholder bolus injeksjonstidspunkt
$N$	Antall bolusinjesjoner
$f_{bolus}()$	Bolusprofil, normalisert weibullfunksjon

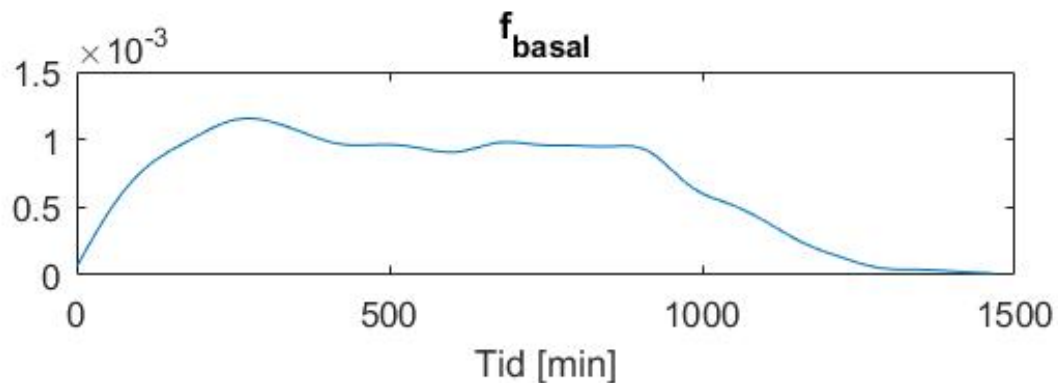
Tabell 4.1: Forklaring for symbol bruk i likning (4.1).



Figur 4.8: Bolus injeksjoner for forsøk 1 omgjort til frigjøring av aktivt insulin.

#### 4.3.5 Frigjøring av aktivt insulin fra basalinsulin

Virkingstiden til basalinsulin er satt til 24 timer og 24min (totalt 1464min). Denne virkningstiden er også innenfor intervallet  $10.8t$  og  $>24t$  oppgitt i [4]. Normalisert basal profil  $f_{basal}$  er vist i figur 4.9.

Figur 4.9: Normalisert basal profil,  $f_{basal}$ 

Under samtlige forsøk ble 24U basalinsulin injisert hver morgen klokken 07:30. Blodsukkeret begynte å øke mellom klokken 05:00 og 06:00 både forsøk 1 og 2. Dette kan skyldes flere forhold, blant annet inhibering av insulin som følge av økte kortisol konsentrasjoner, frigjøring av glukagon pga. kortisol og redusert insulininhibering av  $\alpha$ -cellene.

På bakgrunn av denne blodsukkerøkningen, er tilsatsen av aktivt insulin neglisjerbart i perioden mellom klokken 05:00 og 08:24.

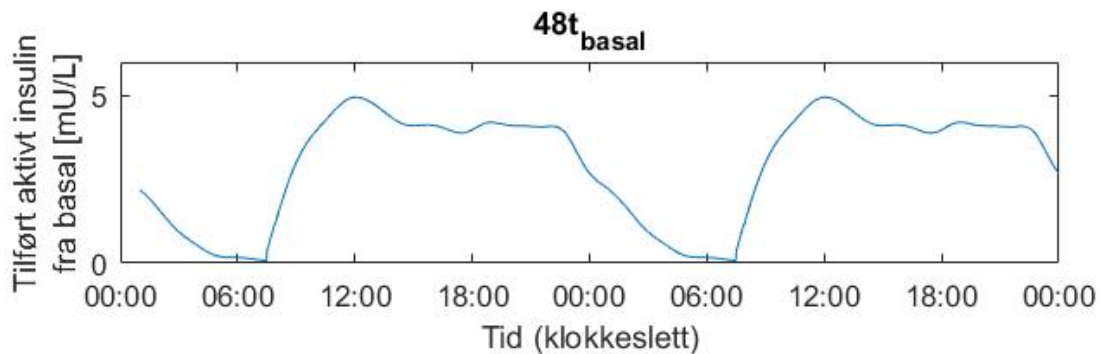
$48t_{basal}$  ble funnet ved bruk av formel (4.2) hvor parameterne er forklart i tabell 4.2.

$$48t_{basal}(k) = \sum_{i=0}^N im_{basal}(i) \cdot f_{basal}(k - tid_{basal}(i)) \quad (4.2)$$

Symbol	Betydning
$48t_{basal}$	Tilført aktivt insulin på tidspunkt $k$ fra bolus
$im_{basal}$	Vektor som inneholder basal injeksjonsmengde
$tid_{basal}$	Vektor som inneholder basal injeksjonstidspunkt
$N$	Antall basalinjeksjoner
$f_{basal}()$	Basalprofil, normalisert weibullfunksjon

Tabell 4.2: Forklaring for symbol bruk i likning (4.2).

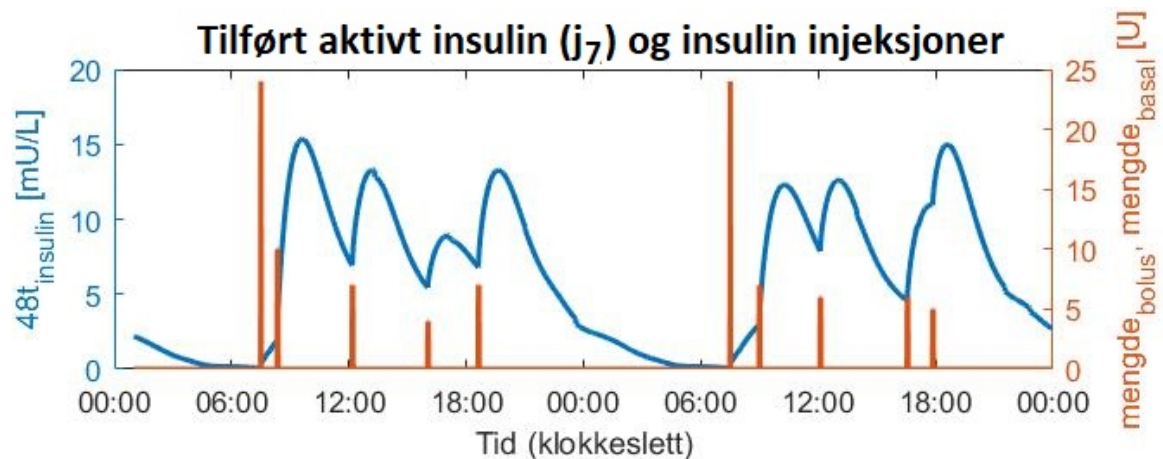
Den rekonstruerte profilen for basal,  $48t_{basal}$ , er vist i figur 4.10.



Figur 4.10: 48timer frigjøring av aktivt insulin fra basal i forsøk 1,  $48t_{basal}$

#### 4.3.6 Total frigjøring av aktivt insulin

Den totale mengden aktivt insulin ( $48t_{insulin}$ ) finnes ved å kombinere  $48t_{bolus}$  og  $48t_{basal}$ , vist i figur 4.11.



Figur 4.11: Blå kurve viser total mengde tilført aktivt insulin ( $48t_{insulin}$ ). De røde impulsene viser injisert (loggført) insulin. De to største impulsene med amplitude 24 (klokken 07:30) viser basalinjeksjonene, de resterende pulsene viser bolusinjeksjoner.

For å hensynta tidsforsinkelsen mellom injeksjon av insulin og start av frigjøring av aktivt insulin blir  $48t_{insulin}$  og  $72t_{insulin}$  lagt inn i modellen med med 30min tidsforsinkelse.

#### 4.4 Rekonstruksjon av frigjøring av glukose fra tynntarm

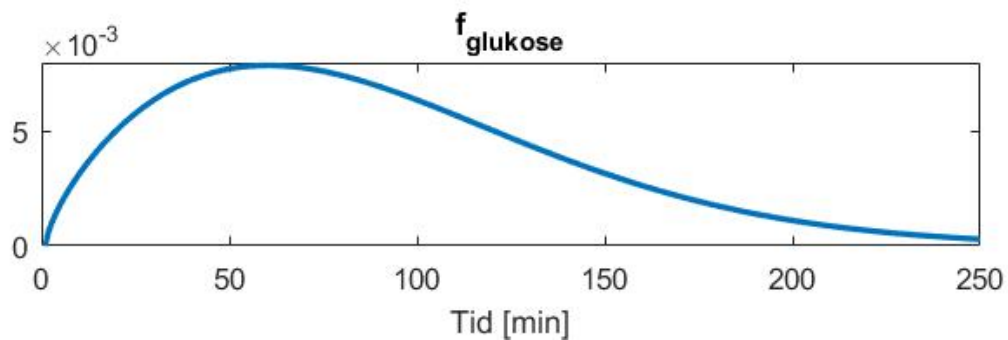
For å kunne benytte de loggførte dataene for mat i utvikling av modellen, omgjøres disse verdiene til vektorer der profilene for mat hensyntas. Dette delkapittelet beskriver hvordan loggførte måltider omgjøres til frigjøring av glukose fra tynntarmen  $48t_{glukose}$ .

For å få et best mulig grunnlag for å rekonstruere opptak av karbohydrater, samt eliminere tidsforsinkelsen økt fett og surhet i mat medfører, er det under forsøkene kun konsumert én type mat. Testpersonen har under begge forsøkene kun konsumert polarbrød med pålegg. Ved lavt blodsukker har testpersonen også konsumert glukose (druesukker) tabletter. I forsøk 1 besto pålegget av gulost og kaviar, mens i forsøk 2 besto pålegget av ost og skinke. En porsjon er definert som ett polarbrød inkludert pålegg. Næringsinnhold for et polarbrød med pålegg er gitt i tabell 4.3.

Beskrivelse	Karbohydrater	Fett	Proteiner	Fiber
Polarbrød [9] [37.5g]	15.75	4.00	4.00	11.00
Kaviar [14] [2g]	0.32	0.54	0.24	0.00
Norvegia ost [16] [15g]	0.00	4.05	4.05	0.00
Skinke [2g]	0.00	0.02	0.4	0.00
Forsøk 1, porsjon innhold	16.07	8.59	8.29	11.00
Forsøk 2, porsjon innhold	15.75	8.07	8.45	11.00

Tabell 4.3: I forsøk 1 besto én porsjon av polarbrød, kaviar og ost. I forsøk 2 besto én porsjon polarbrød, ost og skinke.

Den profilen som best klarte å gjengi opptak av glukose fra tynntarmen er en Weibull funksjon med parameterne  $x=240$   $a=110$  og  $b=2$ . Den normaliserte profilen  $f_{glukose}$  er vist i figur 4.12.



Figur 4.12: Profil for opptak av glukose

Denne normaliserte profilen,  $f_{glukose}$ , benyttes for både forsøk 1 og 2 ettersom næringsinnholdet er tilnærmet det samme per porsjon.

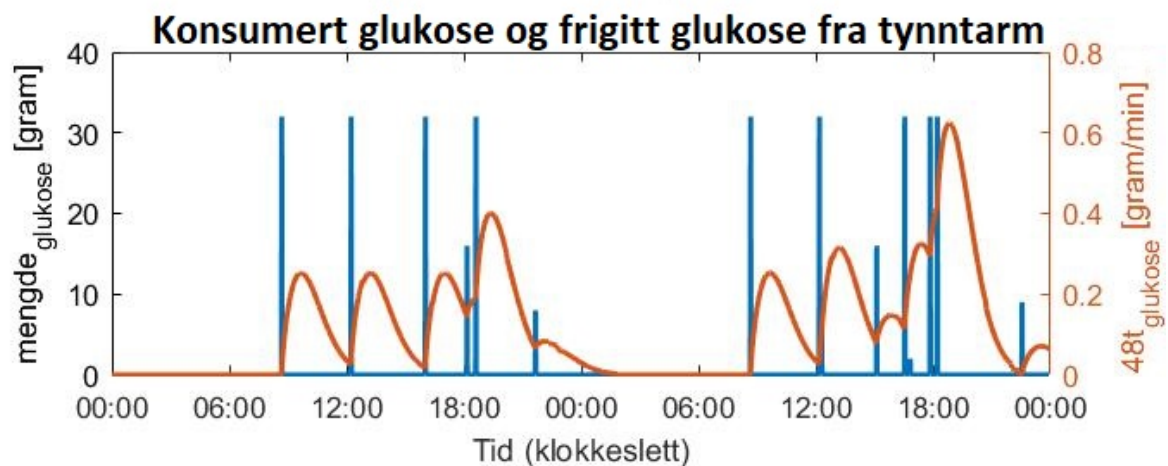
$48t_{glukose}$  profil for frigjøring av glukose fra tynntarmen er funnet ved likning (4.3) hvor parameterne er forklart i tabell 4.4.

$$48t_{glukose}(k) = \sum_{i=0}^N kg_{glukose}(i) \cdot f_{glukose}(k - tid_{glukose}(i)) \quad (4.3)$$

Symbol	Betydning
$48t_{glukose}$	Frigjørin av glukose til blod på tidspunkt $k$
$kg_{glukose}$	Vektor som inneholder mengde konsumert glukose
$tid_{glukose}$	Vektor som inneholder tidspunkt for måltid
$N$	Antall måltid
$f_{glukose}()$	Profil for opptak av glukose, vist i figur 4.12

Tabell 4.4: Forklaring for symbol bruk i likning (4.3).

Den rekonstruerte profilen for frigjøring av glukose fra tynntarmen,  $48t_{glukose}$ , og loggført konsumert glukose er vist i figur 4.13.



Figur 4.13: Tilført glukose (blå kurve), og loggført glukose (rød kurve).

Det forutsettes at antall porsjoner per måltid kun påvirker amplituden, og ikke virkningstiden. Det medfører at et måltid hvor det konsumeres to polarbrød vil rekonstrueres med samme virkningstid som et måltid hvor det kun konsumeres ett polarbrød. Amplituden for glukosemengde frigitt til blodsukkeret blir imidlertid dobbel så stor for måltidet med to polarbrød.

For å hensynta tidsforsinkelsen mellom tidspunktet glukose blir konsumert og når denne glukosen blir tatt opp i blodet er  $48t_{glukose}$  og  $72t_{glukse}$  lagt inn i modellen med med 20 min tidsforsinkelse.

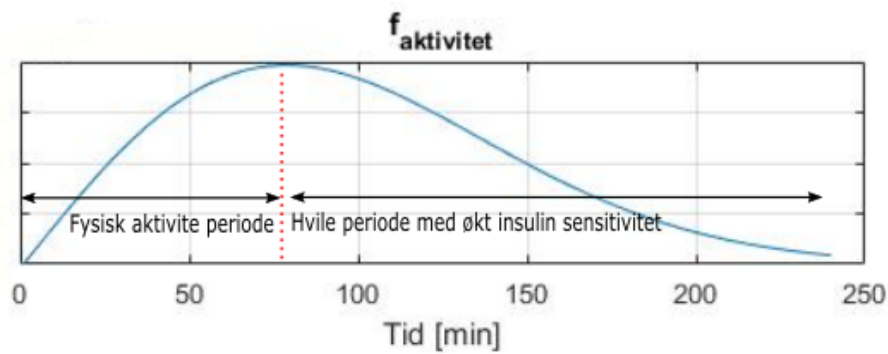
## 4.5 Rekonstruksjon av aktivitet

For å kunne benytte de loggførte dataene for aktivitet i utvikling av modellen, omgjøres disse verdiene til vektorer der profilene for aktivitet hensyntas. Dette delkapittelet beskriver hvordan loggført aktivitet omgjøres til økt insulinsensitivitet  $48t_{aktivitet}$ . I forsøk 1 ble fysisk aktivitet loggført ved hjelp av tidslengen for den fysiske aktiviteten, mens i forsøk 2 ble aktivitet loggført

ved hjelp av puls. 48 timer profilen for forsøk 1 blir derfor referert til som  $48t_{aktivitet}$ , mens 72 timer profilen for forsøk 2 blir referert til som  $72t_{puls}$ .

#### 4.5.1 Rekonstruksjon av aktivitet for forsøk 1

Insulinsensitiviteten (IS) øker ved start av fysisk aktivitet, og forblir forhøyet ca fire timer etter start av aktivitet, ref kapittel 3.5.6. Denne metoden vil ikke gi et reelt bilde av økt IS ved lange fysiske økter, men ettersom den lengste fysiske økten i forsøk 1 har 46 min varighet vil den økte IS etter økten være innenfor tidsrammene oppgitt i litteratur. For å gjenskape profilen for IS, er Weibull funksjon benyttet med parameterne:  $X=240$ ,  $A=110$  og  $B=2$ . vist i figur 4.14.



Figur 4.14: IS økning under og etter trening. Det er tydelig at IS er høyest umiddelbart etter fysisk aktivitet, og deretter reduseres med tiden [57].

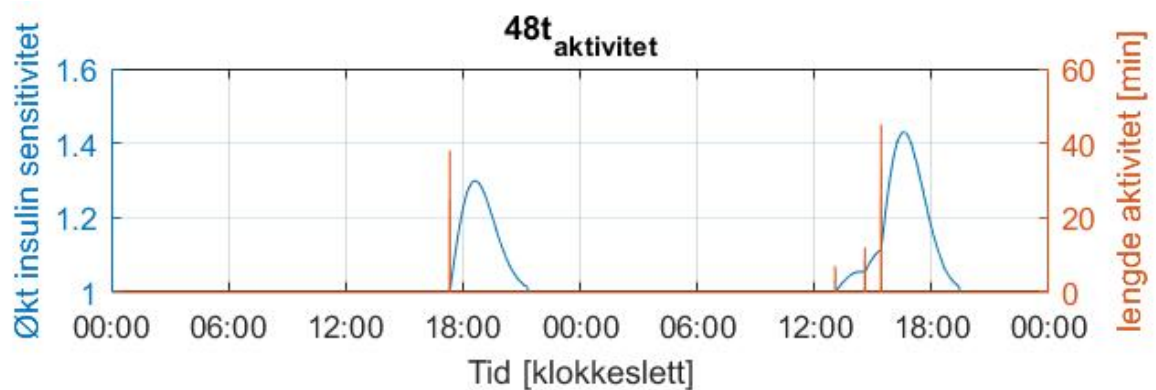
For å finne  $48t_{aktivitet}$  er formel (4.4) benyttet, hvor parameterne er forklart i tabell 4.5.

$$48t_{aktivitet}(k) = \sum_{i=0}^N tl_{aktivitet}(i) \cdot f_{aktivitet}(k - tid_{aktivitet}(i)) \quad (4.4)$$

Symbol	Betydning
$48t_{aktivitet}$	Økt IS som følge av fysisk aktivitet på tidspunkt $k$
$tl_{aktivitet}$	Vektor som inneholder tids lengde på fysisk aktivitet
$tid_{aktivitet}$	Vektor som inneholder tidspunkt for fysisk aktivitet
$N$	Antall økter med fysisk aktivitet
$f_{aktivitet}()$	Profil for økt IS, vist i figur (4.4)

Tabell 4.5: Forklaring for symbol bruk i likning (4.4).

Den rekonstruerte profilen,  $48t_{aktivitet}$  for insulin sensitivitet som følge av fysisk aktivitet er vist i figur 4.15.

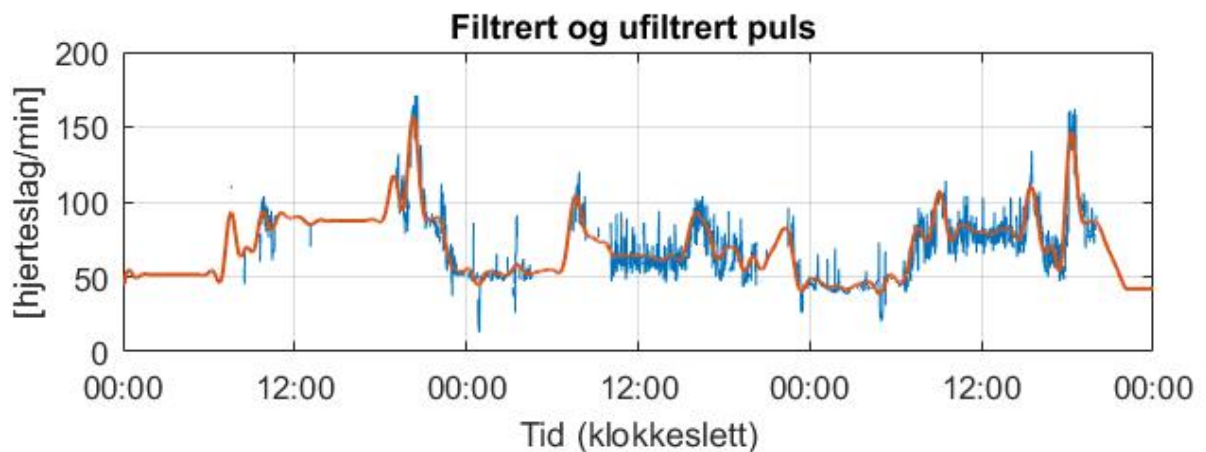


Figur 4.15: Rekonstruert profil,  $48t_{aktivitet}$ , for økt insulinsensitivitet som følge av fysisk aktivitet.

#### 4.5.2 Rekonstruksjon av aktivitet for forsøk 2

I forsøk 2 benyttes fysiologiske regulatorstrukturer for å ta hensyn til økt IS etter fysisk aktivitet, hvor  $72t_{puls}$  er syntese for Puls ( $j_{22}$ ).

For å finne  $72t_{puls}$ , ble hjerterytme loggført under forsøk 2. Sampleraten for pulsmåleren varierte mellom 0 og 60 sampler per min. Etersom modellen har steglengde på 1 minutt, må hjerteslagene omgjøres til hjerteslag per minutt (BPM). De loggførte hjerterytmene ble nedsamplet ved å benytte gjennomsnittet av de loggførte hjerterytmene per minutt, BPM er vist i 4.16.



Figur 4.16: Loggført gjennomsnittspuls før og etter lineær interpolasjon og lavpass filtrering. endre y akse til BPM og oversrift til  $72t_{puls}$  og nedsamplet loggført hjerterytme.

Det var to lengre perioder den første dagen av forsøk 2 hvor det ikke ble loggført puls pga tekniske problemer. Disse datahullene hensyntas på følgende måte :

- 00:00-10:00 dag 1: Dette intervallet har blitt modifisert basert på samme tidsintervall for dag 2 og 3 i forsøk 2.



- 10.36-18:05 dag 1: Dette intervallet fant sted under kortspillturneringen. De gangene hjerterytmen ble sjekket under turneringen lå den mellom 80BPM og 90BPM. Det antas derfor et gjennomsnitt på 85BPM for denne perioden.

Etter at informasjonen ovenfor ble implementert for datahullene, ble datavektoren  $72t_{puls}$  funnet ved at de nedsamplede hjerterytmenene ble lineært interpolert og lavpassfiltrert.  $72t_{puls}$  er vist i figur 4.16.

## Kapittel 5

# Utvikling av modell

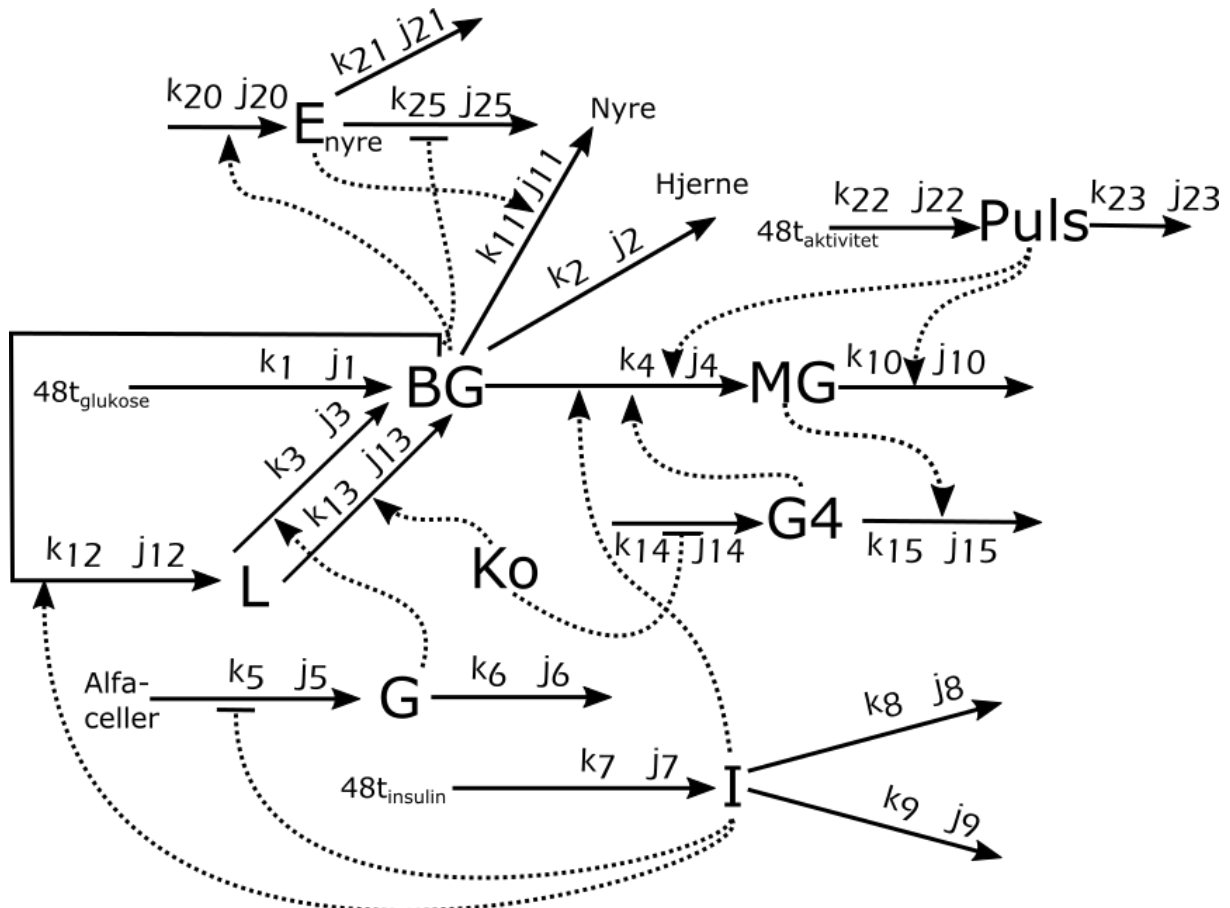
Dette kapitlet forklarer hvordan modellen for estimering av blodsukkeret er fysiologisk modellert.

Modellen kan deles inn i følgende komponenter: Lever (L), skjelettmuskler (MG), insulin (I), glukogen (G), GLUT4 (G4), kortisol (Ko), nyre ( $E_{nyre}$ ), hjerne, Aktivitet/puls (Puls) og dynamikk for blodsukker (BG). Dette kapitlet beskriver hvordan disse komponentene påvirkes, og hvordan dette er implementert i modellen.

Dette kapitlet tar også for seg identifisering av parametere for nyrens utskillelse til urin, insulin degradasjon og hjernens forbruk av glukose da dette er rater som er generelle og ikke påvirket av forutsetningene for modellen.

## 5.1 Modellutvikling

Den endelige modellen er vist i figur 5.1. For å verifisere modellen, blir denne simulert i MATLAB hvor det estimerte blodsukkeret ble sammenlignet med faktisk målt blodsukker.



Figur 5.1: Modell for estimering av blodsukker med data fra forsøk 1.

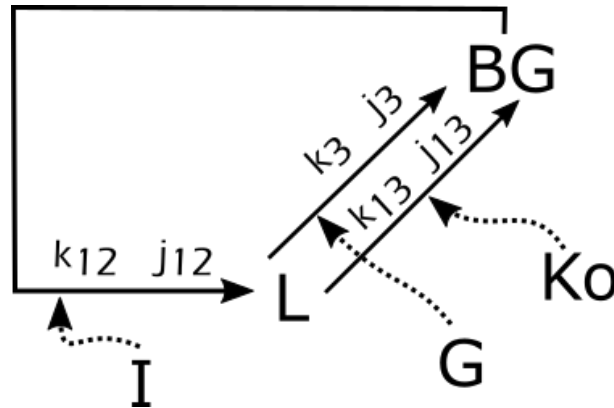
Av fluksene som reduserer blodsukker, er fluks for nyre  $j_{11}$  og hjerne  $j_2$  godt dokumentert. Disse fluksene er ikke personavhengig, og det er små individuelle forskjeller relatert til f.eks. fysisk aktivitet og påvirkning på glukose-forbruk. Disse fluksene anses som generelle, og tilpassing av ratekonstanter og MM-konstanten for disse forklares nærmere i dette kapitlet.

Fremgangsmåte for å finne de øvrige rate konstantene og MM-konstantene benyttet i modellen, beskrives i kapittel 6.

## 5.2 Leverfluks

Figur 5.2 viser hvordan blodsukker (BG) og lever (L) implementeres i modellen. Leveren fungerer som en buffer for blodsukkeret. Leveren tar opp glukose fra blodet når den eksponeres for insulin ( $j_{12}$ ), og frigir glukose når den eksponeres for glukagon ( $j_3$ ), eller kortisol ( $j_{13}$ ). Som nevnt

i kapittel 3.3.3 påvirker kortisol direkte frigjøring av glukose fra lever, derfor blir frigjøring av glukose til blod fra lever modellert med to flukser:  $j_3$  og  $j_{13}$ .



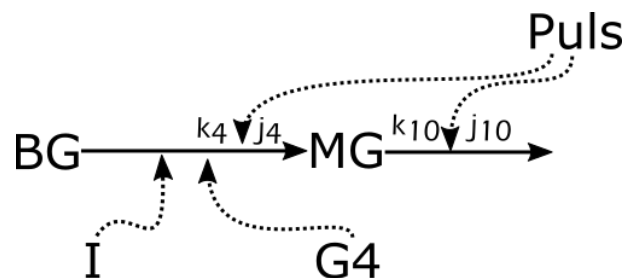
Figur 5.2: Fluks for lever

Massebalansen for lever er vist i likning: (5.1).

$$\dot{L} = \underbrace{k_{12} \cdot I \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-L} + BG}}_{j_{12}} - \underbrace{\frac{L}{K_m^{L-BG} + L} \left( k_3 \cdot \frac{G^2}{K_d^{G-L} + G^2} + k_{13} \cdot \frac{K_o}{K_m^{K_o-L} + K_o} \right)}_{j_3 + j_{13}} \quad (5.1)$$

### 5.3 Skjelettmuskelfluks

Figur 5.3 viser hvordan opptak av glukose fra blodsukkeret (BG) til skjelettmuskler (MG) er implementert i modellen.



Figur 5.3: Fluks for glukosen lagret i muskler.

Fluksen,  $j_4$ , mellom blodsukker og skjelettmuskler er modellert med 3 aktiveringer i serie. Grunnen til at disse fluksene er plassert i serie fremfor individuelle flukser, er at glukosetransport over cellemembranen ved bruk av GLUT4 er direkte påvirket av insulin. Fysisk aktivitet bidrar positivt på  $j_4$ , ref kapittel 3.5.6. Syntesen for tilførsel av glukose til skjelettmuskler vil derfor også aktiveres av aktivitet (Puls). For degradasjon av muskelglukosenivå ( $j_{10}$ ), er det i modellen

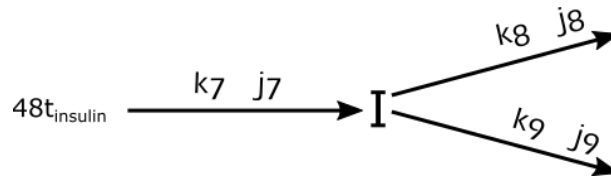
forutsatt at denne kun påvirkes av aktivitet. Det forutsettes videre at økt forbruk av glukosenivå i muskler har samme profil og virkningstid som økt IS ved aktivitet.

Massebalansen for lagret glykogen i skjelettmuskler er vist i likning (5.2)

$$\dot{M}G = \underbrace{k_4 \cdot \frac{I}{K_m^{I-MG} + I} \cdot G^4 \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-MG} + BG} \cdot Puls}_{j_4} - \underbrace{k_{10} \cdot Puls}_{j_{10}} \quad (5.2)$$

## 5.4 Insulinfluks

Figur 5.4 viser hvordan syntese og degradasjon av insulin er implementert i modellen.



Figur 5.4: Fluks for insulin.

Syntesen av insulin er  $48t_{insulin}$  for forsøk 1 og  $72t_{insulin}$  for forsøk 2 som vist i kapittel 4.3.3.

Degradasjon av insulin kan deles inn etter hvor degradasjonen finner sted. I denne oppgaven skilles det mellom insulindegradasjon i buken<sup>1</sup>( $j_9$ ), og i resten av kroppen ( $j_8$ ). Massebalansen for insulin er vist i likning (5.3).

$$\dot{I} = \underbrace{k_7 \cdot 48t_{insulin}}_{j_7} - \underbrace{I(k_8 + k_9)}_{j_8 + j_9} \quad (5.3)$$

### 5.4.1 Insulindegradasjon

I artikkel [60] har det blitt utført forsøk for å identifisere hvordan insulin degraderes hos menn og kvinner i buken og resten av kroppen. Ved å benytte data fra dette forsøket har ratekonstant og fluks for insulindegradasjon blitt funnet.

I forsøket ble utskillelsen av insulin inhibert ved å injisere somatostatin hos friske personer. Det ble så injisert insulin tilsvarende:  $1.00 \left[ \frac{\mu U}{kg \cdot min} \right]$ , hvor den gjennomsnittlige kroppsvekten for forsøk personene var  $86.5[kg]$ .

Gjennomsnittlig injeksjon kan da finnes ved likning (5.4).

<sup>1</sup>Buken ligger mellom brystkassen og bekkenet. Lever, nyre, tarm, magesekk og bukspyttkjertelen er blant organene som ligger i buken [53].

$$1.00 \left[ \frac{mU}{kg \cdot min} \right] \cdot 86.5[kg] = 86.5 \left[ \frac{mU}{min} \right] \quad (5.4)$$

Under forsøket er det målt insulinkonsentrasjon i arteriene ( $FA_{insulin}$ ) og portvenen ( $HV_{insulin}$ ) som er opplyst til å være:  $FA_{insulin} = 64 \frac{\mu U}{ml}$  og  $HV_{insulin} = 10 \frac{\mu U}{ml}$ .

Artikkelen definerer et matematisk uttrykk for degradasjon av insulin i buken (SIE), vist i likning (5.5) hvor blod-strøm gjennom portvenen er definert som SPF og oppgis til å være  $759 \left[ \frac{ml}{min} \right]$ .

$$SIE = SPF \cdot (FA_{insulin} - HV_{insulin}) \quad (5.5)$$

SIE kan da finnes som i likning (5.6).

$$759 \left[ \frac{ml}{min} \right] \cdot (64 - 10) \left[ \frac{\mu U}{ml} \right] = 41 \left[ \frac{mU}{min} \right] \quad (5.6)$$

Ved å forutsette at insulin er i likevekt, kan insulindegradasjon i resten av kroppen finnes som differansen mellom injisert insulin og SIE vist i likning (5.7).

$$86.5 \left[ \frac{mU}{min} \right] - 41 \left[ \frac{mU}{min} \right] = 45.5 \left[ \frac{mU}{min} \right] \quad (5.7)$$

Da en person med T1DM vil ha lik konsentrasjon av insulin i buken og resten av kroppen, kan ratekonstanten for insulin-degradasjon i buken ( $k_9$ ) defineres som degradasjon med hensyn på insulin konsentrasjonen, likning (5.8).

$$k_9 = \frac{SIE}{FA_{insulin}} = \frac{41 \left[ \frac{mU}{min} \right]}{64 \left[ \frac{\mu U}{ml} \right]} = \frac{41}{64} \left[ \frac{L}{min} \right] \quad (5.8)$$

Ratekonstanten for degradasjon i resten av kroppen ( $k_8$ ) er funnet på samme måte, og vises i likning 5.9.

$$k_8 = \frac{45.5 \left[ \frac{mU}{min} \right]}{10 \left[ \frac{\mu U}{ml} \right]} = \frac{41}{10} \left[ \frac{L}{min} \right] \quad (5.9)$$

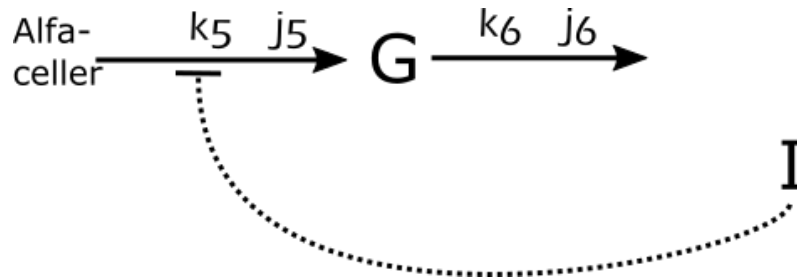
I modellen er insulin-konsentrasjonen modellert med  $\frac{mU}{L}$  som enhet. Fluks for degradasjon av insulin i buken ( $j_9$ ) er gitt ved likning (5.10), og fluks for degradasjon i resten av kroppen ( $j_8$ ) er gitt ved likning (5.11).

$$k_9 \left[ \frac{L}{min} \right] \cdot I \left[ \frac{mU}{L} \right] = j_9 \left[ \frac{mU}{min} \right] \quad (5.10)$$

$$k_8 \left[ \frac{L}{\text{min}} \right] \cdot I \left[ \frac{mU}{L} \right] = j_8 \left[ \frac{mU}{\text{min}} \right] \quad (5.11)$$

## 5.5 Glukagonfluks

Figur 5.5 viser syntesen ( $j_5$ ) og degradasjonen ( $j_6$ ) av glukagon (G).



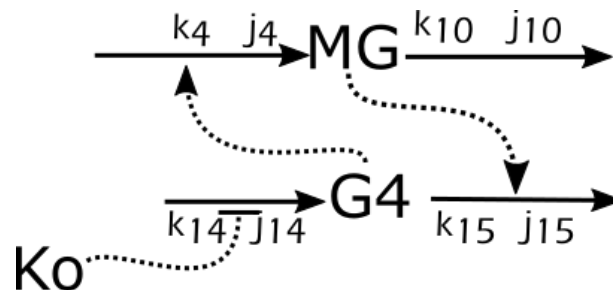
Figur 5.5: Fluks for glukagon

Glukagon skilles ut fra  $\alpha$ -cellene og inhiberes av insulin (I) ref kapittel 3.5.1. Massebalansen for glukagonkonsentrasjonen i blodbanen er vist i likning (5.12).

$$\dot{G} = \underbrace{k_5 \cdot \frac{K_I^{I-G}}{K_I^{I-G} + I}}_{j_5} - \underbrace{k_6 \cdot \frac{G}{K_m^{Gset} + G}}_{j_6} \quad (5.12)$$

## 5.6 GLUT4fluks

Figur 5.6 viser syntesen ( $j_{14}$ ) og degradasjonen ( $j_{15}$ ) av GLUT4 (G4).



Figur 5.6: Fluks for GLUT4

Fluksene  $j_{14}$  og  $j_{14}$  er modellert slik at mengden GLUT4 (G4) hensyntar at glykogennivået i skjelettmuskelceller (MG) øker konsentrasjonen av GLUT4 betraktelig dersom glykogenlagre-

ne tømmes (kap 3.5.6). I tillegg til dette hensyntas kortisol sin inhibering av GLUT4. (kap 3.5.5)

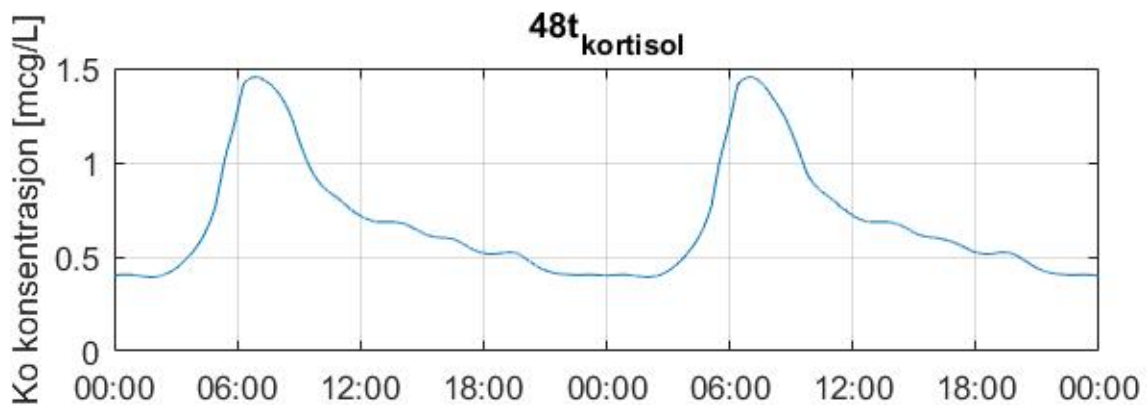
Ettersom mengden GLUT4 er omvendt proporsjonal med mengden MG og Ko, vil ønsket GLUT4 nivå oppnås ved å inhibere syntesen ( $j_{14}$ ) av GLUT4 med kortisol, og aktivere degradasjonen ( $j_{15}$ ) av GLUT4 med mengde lagret glykogen i skjelettmuskelceller (MG).

For å oppnå at mengden GLUT4 reduseres ved høye Ko konsentrasjoner, selv om konsentrasjonen for MG er lav, benyttes en hill-funksjon med hensyn på konsentrasjonen av GLUT4 for degradasjon. Differensiallikningen for GLUT4 er vist i likning 5.13.

$$\dot{G4} = \underbrace{k_{14} \cdot \frac{K_I^{K_o-G4}}{K_I^{K_o-G4} + K_o}}_{j_{14}} - \underbrace{k_{15} \cdot MG \cdot \frac{G4^2}{K_D^{G4_{set}} + G4^2}}_{j_{15}} \quad (5.13)$$

## 5.7 Kortisolfluks

I løpet av et døgn, vil kortisolnivået hos en person være høyest om morgenen. I tillegg frigis kortisol ved økt stressnivå. Ettersom kortisolnivået påvirkes av søvnmønster, og ikke av andre hormoner som er målt eller estimert i denne modellen, vil en tilnærmet versjon av den heltrukne linjen i figur 3.5 implementeres i modellen. Figur 5.7 viser den rekonstruerte profilen for kortisolnivået i løpet av en 48 timers periode ( $48t_{kortisol}$ ).



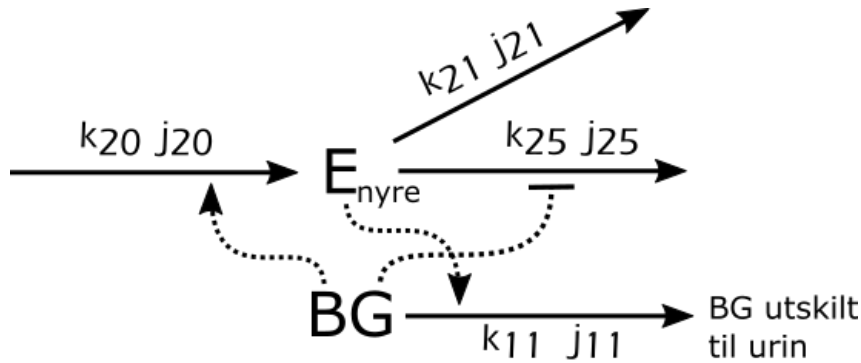
Figur 5.7: Rekonstruert profil for kortisolnivå for en 48 timers periode, basert på figur 3.5.

Under forsøk 2 opplevde testpersonen høye blodsukkerverdier til tross lavt matinntak og kompenserende bolusinjeksjoner. Testpersonen var på det tidspunktet i en stresset situasjon, og det ble antatt at de høye blodsukkerverdiene skyldtes høyt kortisolnivå, 3.3.3. For å hensynta det økte kortisolnivået som følge av dette, ble kortisolnivået i modellen satt til 1.95 [mcg/L] for hele perioden turneringen pågikk.



## 5.8 Fluks for utskillelse av glukose til urin via nyre

Figur 5.8 viser hvordan fluksen for utskillelse av glukose til urin ( $j_{11}$ ) aktiveres av  $E_{nyre}$ . Degradasjonen av  $E_{nyre}$  består av to flukser  $k_{21}$  og  $k_{25}$  som inhiberes av BG.



Figur 5.8: Fluks for nyre hvor BG er den manipulerede variabelen.

For å modellere nyrens utskillelse av glukose til urin er en modifisert versjon av kontroller 1 i figur 2.8 benyttet. I den modifiserte versjonen er det lagt til en ekstra degradasjonsfluks ( $j_{25}$ ).  $BG$  vil i denne modellen være den manipulerede variabelen, og  $E_{nyre}$  er den kontrollerte variabelen.

Så lenge blodsukkeret er under 11.1mmol/L, vil  $E_{nyre} \approx 0$ . Dersom blodsukkeret overstiger 11.1mmol/L, vil  $BG$  aktivere  $j_{20}$  og inhibere  $j_{25}$  slik at syntesen ( $j_{20}$ ) er større enn den totale degradasjonen ( $j_{21} + j_{25}$ ) av  $E_{nyre}$ . Resultatet vil være at  $E_{nyre}$  aktiverer fluks for utskillelse av glukose i urin ( $j_{11}$ ).

Differensiallikning for  $E_{nyre}$  er vist i likning (5.14).

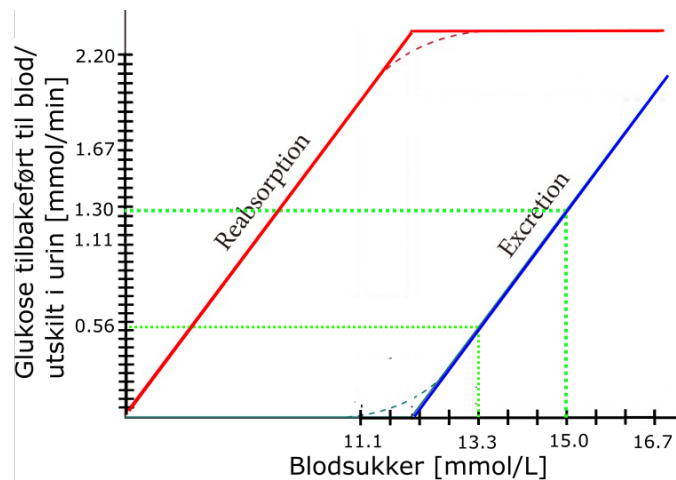
$$E_{nyre} \dot{=} = \underbrace{k_{20} \cdot BG}_{j_{20}} - \left( \underbrace{k_{21} \cdot \frac{E_{nyre}}{K_m^{nyre} + E_{nyre}}}_{j_{21}} + \underbrace{k_{25} \cdot \frac{K_I^{BG-nyre}}{K_I^{BG-nyre} + BG}}_{j_{25}} \right) \quad (5.14)$$

Fluks for utskillelse av glukose til urin ( $j_{11}$ ) er vist i likning (5.15).

$$j_{11} = k_{11} \cdot E_{nyre} \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-nyre} + BG} \quad (5.15)$$

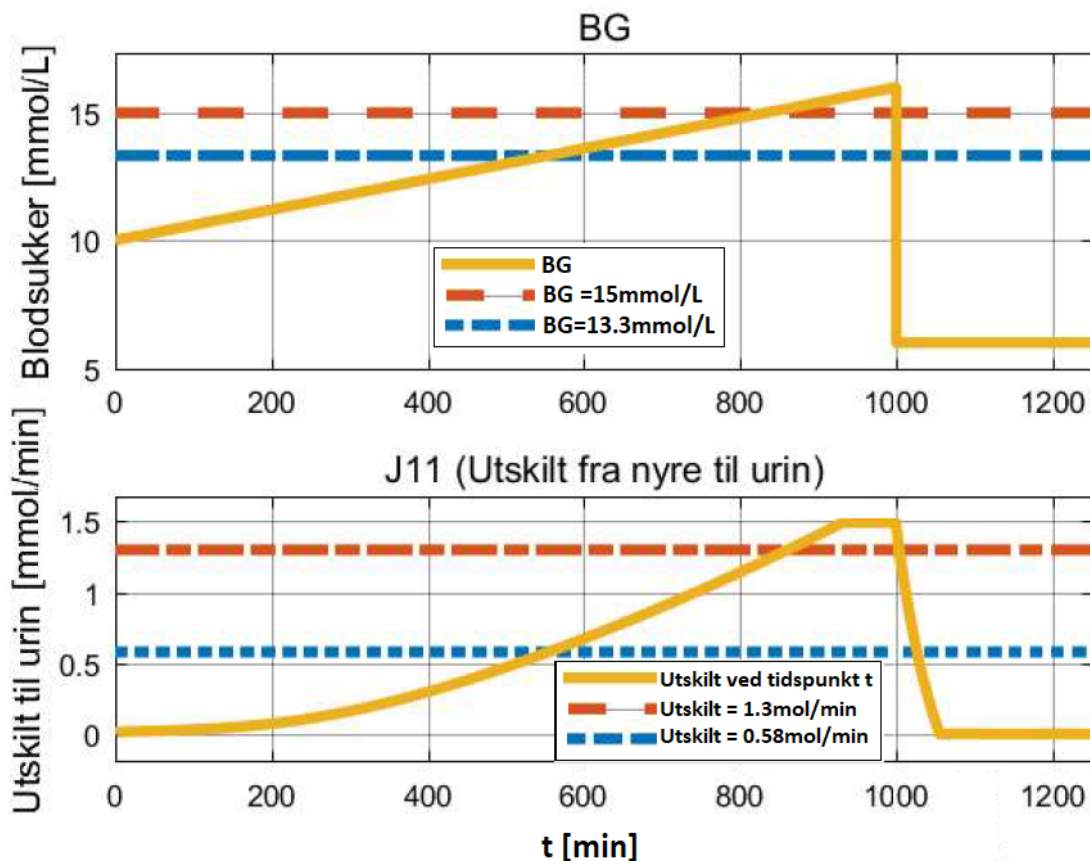
### 5.8.1 Parametertilpasning for nyre

Som drøftet i kapittel 3.5.3 og vist i figur 5.9, er mengden utskilt glukose til urin proporsjonal med blodsukkeret ved blodsukkerverdier over 11.1mmol/L.



Figur 5.9: Nyre utskillelse av glukose til urin.

For å identifisere parametrene som vil gi denne karakteristikken, er det hentet to punkter fra grafen i figur 3.9. Utskillelsen i urin skal være 0.58 mmol/min når BG er 13.32 mmol/L, og 1.3 mmol/min når BG er 15.00 mmol/L, ref figur 5.10.



Figur 5.10: Tuning av kontroller for nyren. Utskillelsen av glukose starter når BG overstiger 11.1mmol/L. Ved tidspunkt 1000 synker BG til 5 mmol/L.

Da det benyttes MM-kinetikk, vil ikke fluksen  $j_{11}$  være lineær, i motsetning til den faktiske

lineære degradasjonen vist i figur 5.9.

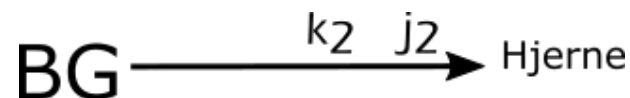
Ettersom avviket mellom den modellerte og reelle karakteristikken vil øke ved høyt blodsukker, er det satt en begrensning (anti wind up) ved  $BG = 16.00$  mmol/L. Dette medfører at  $J_{11}$  er lik for alle BG verdier over 16.00 mmol/L. Arbeidsområdet til nyren defineres derfor som  $11.1$  mmol/L <  $BG$  < 16.00 mmol/L. Innenfor arbeidsområdet er modellen tilpasset slik at avviket mellom reell og modellert utskillelse er minimert. Dette er gjort for å lage en uavhengig referanse karakteristik [67].

Ved tidspunkt  $t=1000$  i figur 5.10 synker blodsukkeret til 6 mmol/L. Ideelt sett skulle også  $j_{11}$  gått fra 1.5mmol til 0 ved samme tidspunkt. Dette avviket skyldes treghet i modellen.

En så stor reduksjon av blodsukker ( $\frac{dBG}{dt} = 10 \frac{\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}}{\text{min}}$ ) vil aldri kunne forekomme så raskt i virkeligheten, og dette viser en svakhet ved modellering av glukoseutskillelse i urin.

## 5.9 Hjernefluks

Figur 5.11 viser fluks ( $j_2$ ) for opptak av glukose til hjernen.



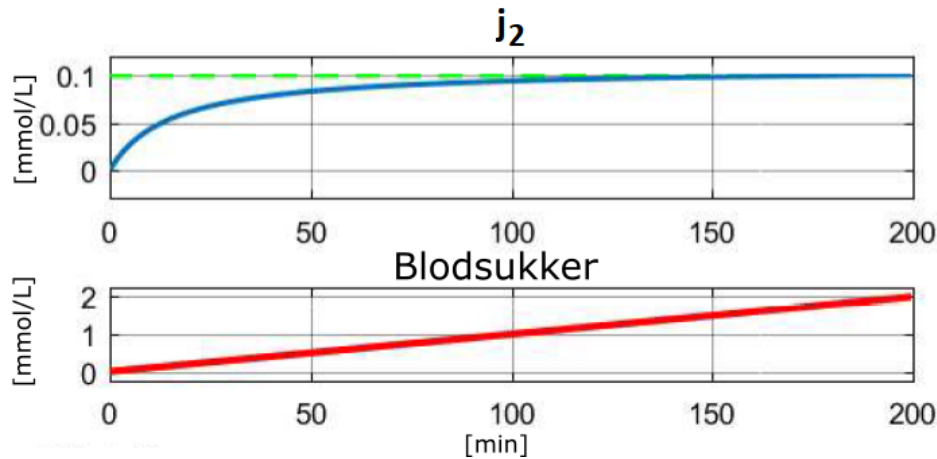
Figur 5.11: Fluks for hjerne

Hjernens daglige forbruk av glukose er mellom 100 og 120 gram, og opptaket reduseres ved lavt blodsukker, ref 3.5.2. Fluks for hjernens forbruk av glukose ( $j_2$ ) kan uttrykkes som følger:

$$j_2 = k_2 \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-Hjerne} + BG} \quad (5.16)$$

### 5.9.1 Parametertilpasning for hjerne

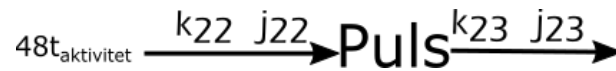
Ratekonstanten er justert slik at forbruket i 24 timer er 102 gram glukose uten at det forekommer lavt blodsukker. I figur 5.12 vises fluks  $j_2$  ved blodsukker mellom 0 og 2 [mmol/L]. Som nevnt i kapittel 3.5.2, vil hjernens opptak av glukose reduseres når blodsukkeret er 1.05 [mmol/L], og synke enda mer ved enda lavere blodsukker.



Figur 5.12: Ved blodsukker  $< 1.05$  [mmol/L] vil hjernens opptak av glukose bli ytterligere redusert.

## 5.10 Aktivitet

For å hensynta økt IS ved fysisk aktivitet, er dette modellert ved å benytte  $48t_{aktivitet}$  fra forsøk 1 og  $72t_{puls}$  fra forsøk 2 som en del av syntesen ( $j_{22}$ ) for puls. Dette er vist i figur 5.13.



Figur 5.13: Puls for forsøk 1.

Forsøk 1 loggførte fysisk aktivitet ved hjelp av som varighet (min) på aktiviteten, mens forsøk 2 loggførte hjerterytme som et mål for fysisk aktivitet. Den matematiske modelleringen for puls vil derfor være forskjellig for de to forsøkene.

Økt IS som følge av fysisk aktivitet er hensyntatt i den rekonstruerte profilen,  $48t_{aktivitet}$ , i forsøk 1. Massebalansen for puls i forsøk 1 er dermed gitt ved likning (5.17).

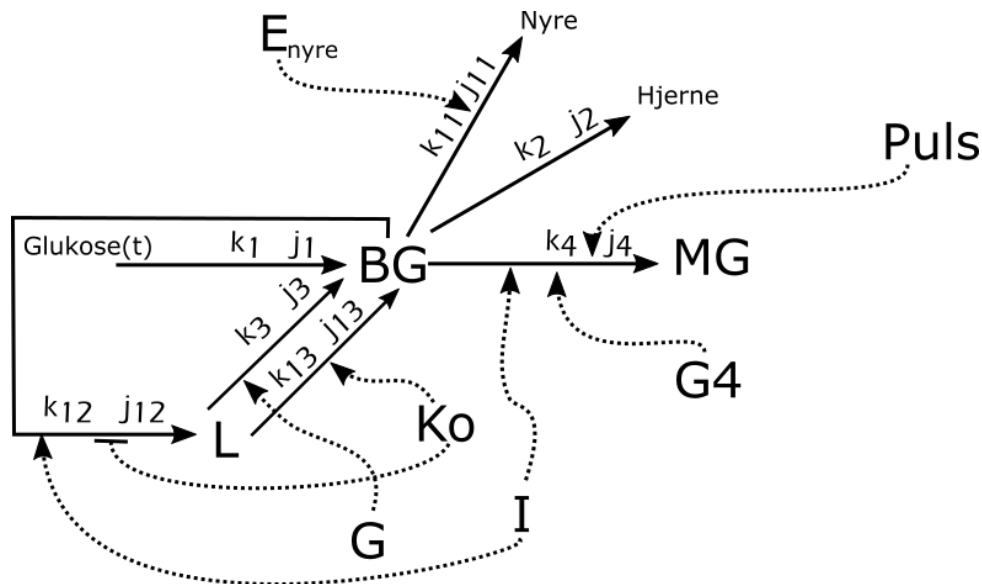
$$\dot{Puls} = \underbrace{k_{22} \cdot 48t_{aktivitet}}_{j_{22}} - \underbrace{k_{23} \cdot Puls}_{j_{23}} \quad (5.17)$$

Den rekonstruerte profilen,  $72t_{puls}$ , benyttet i forsøk 2 inneholder hjerterytmer der tidsrommet for økt IS ikke er hensyntatt. Tidsrommet for økt IS hensyntas derfor i modellen ved bruk av MM-kinetikk. Massebalansen for puls i forsøk 2 er vist i likning (5.18).

$$\dot{Puls} = \underbrace{k_{22} \cdot \frac{72t_{puls}}{K_m^{72t_{puls}} + 72t_{puls}}}_{j_{22}} - \underbrace{k_{23} \cdot \frac{Puls}{K_m^{Puls} + Puls}}_{j_{23}} \quad (5.18)$$

## 5.11 Dynamikk for blodsukker (BG)

Ved å kombinere alle komponentene som påvirker blodsukkeret, er en modell for blodsukkerets totale dynamikk etablert. Denne modellen er vist i figur 5.14



Figur 5.14: Blodsukkerets dynamikk

Massebalansen for blodsukker (BG) er gitt ved likning (5.19)

$$\begin{aligned}
 \dot{BG} = & \underbrace{k_1 \cdot glukose}_{j_1} + \frac{L}{K_m^{L-BG} + L} \underbrace{\left( k_3 \cdot G + k_{13} \cdot \frac{Ko}{K_m^{Ko-L} + Ko} \right)}_{j_3 + j_{13}} \\
 & - \underbrace{\left( k_4 \cdot \frac{I}{K_m^{I-M} + I} \cdot G_4 \cdot \frac{BG}{(1 + BG)} \cdot Aktivitet \right)}_{j_4} \\
 & + \underbrace{k_2 \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-Hjerne} + BG}}_{j_2} + \underbrace{k_{11} \cdot \frac{BG}{K_m^{BG-Nyre} + BG} \cdot E_{Nyre}}_{j_{11}} + \underbrace{k_{12} \cdot I \cdot \frac{BG}{3 + BG}}_{j_{12}}
 \end{aligned} \tag{5.19}$$

## Kapittel 6

# Parametertilpasning

Dette kapitlet beskriver etableringen av parametre som ikke er forklart i kapittel 5, eller som påvirkes av modellerte faktorer i modellen og av forutsetningene gjort i denne oppgaven. Alle parametre er oppgitt i vedlegg B.

Det er laget flere modeller for estimering av blodsukker som *The GIE-model* [38] og *the  $\beta$ IG-model* [75]. Da disse modellene benytter en annen modell struktur, hvor færre hormoner og organer blir hensyntatt vil det ikke være mulig å benytte rate- og MM-konstanter fra disse.

Ratekonstantene og MM-konstanter for syntese og degradasjon av GLUT4, glukagon og puls er funnet ved eksperimentelt oppsett. Det samme gjelder opptak og frigjøring av glukose fra leveren, og opptak av glukose og forbruk for skjelettmuskler.

Det eksperimentelle oppsettet ble utført ved å låse alle parametre bortsett fra de som skulle identifiseres. Parametervalget som ga minst avvik mellom estimert og målt blodsukker ble benyttet videre, forutsatt at det stemte overens med fysiologiske begrensninger. En slik begrensning er for eksempel at lagret glukose i form av glykogen i leveren ikke kan overstige 555 mmol. Prosessen ovenfor ble gjentatt inntil avviket mellom målt og estimert blodsukkert ikke kunne reduseres ytterligere.

### 6.1 Parametertilpasning for glukagonkonsentrasjon

Glukagonnivåene hos en frisk person ligger normalt mellom 50 og 100 pg/mL, ref kapittel 3.3.2. Glukagonnivåene hos en person med T1DM kan være like høye som hos en frisk person (ref kapittel 3.5.1). På grunn av den lave insulinkonsentrasjonen i buken hos en person med T1DM, vil imidlertid utskillelsen av glukagon inhiberes mindre av insulin. Dette resulterer i at en person med T1DM vil ha høyere glukagonnivåer enn en frisk person.

I modellen, blir  $K_m^{Gset}$ ,  $K_I^{I-G}$  samt ratekonstantene for syntesen ( $k_5$ ) og degradasjonen ( $k_6$ ) definert slik at normalt operasjonsområdet er mellom 55 og 95 pg/mL. Glukagonnivået er på sitt høyeste når insulinkonsentrasjonen er lav.

## 6.2 Parametertilpasning for lever

Under begge forsøkene forekom en økning i blodsukkeret i tidsrommet mellom 05:00 og 06:30. Det ble ikke konsumert glukose i dette tidsrommet, og det forutsettes derfor at denne blodsukkerøkningen skyldes frigjøring av glukose fra leveren. Leveren frigir glukose når den eksponeres for glykogen og kortisol, og både glykogen og kortisol var på sitt høyeste nivå i dette tidsrommet, noe som igjen støtter antagelsen ovenfor.

$K_m^{L-BG}$ ,  $K_m^{Ko-L}$  og ratekonstanten for frigjøring av glukose ( $k_3$  og  $k_{13}$ ) ble definert for å hensynte blodsukkerøkningen om morgenen.

Etter at verdier for frigjøring av glukose fra lever var definert, ble ratekonstanten for opptak av glukose til lever ( $k_{12}$ ) og  $K_m^{BG-L}$  funnet ved å ta hensyn til at mengden lagret glukose i leveren ikke kan overstige 555 mmol.

## 6.3 Parametertilpasning for GLUT4

Modell og ratekonstanter for GLUT4 er funnet ved å sjekke at mengden GLUT4 stemmer overens med faglitteratur for hvordan GLUT4 påvirker IS. Når kortisolkonsentrasjonen er høy, skal konsentrasjonen av GLUT4 være lav. Når glykogennivåene i musklene er lave, skal det være en markant høyere verdi for GLUT4, ref kapittel 3.5.6.

$K_m^{Ko-G4}$ ,  $K_m^{G4set}$  og ratekonstantene for syntese ( $k_{14}$ ) og degradasjon ( $k_{15}$ ) av GLUT4 ble funnet ved å låse alle andre parametere.

## 6.4 Parametertilpasning for aktivitet/puls

For å identifisere hvordan fysisk aktivitet i forsøk 1 påvirket blodsukkeret, ble alle andre parametere låst og testet med forskjellige verdier for  $k_{22}$  og  $k_{23}$ .

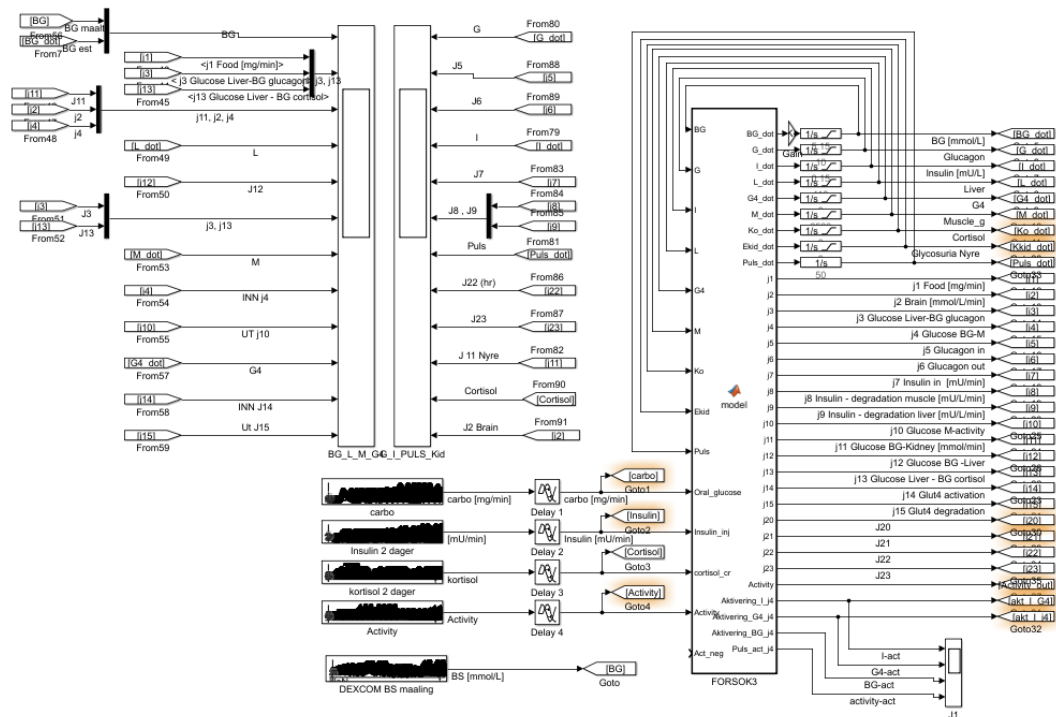
For forsøk 2 er syntese ( $j_{22}$ ) og degradasjon ( $j_{23}$ ) av puls justert for å hensynte økt IS under og etter fysisk aktivitet.

## 6.5 Parametertilpasning for skjelettmuskler

Ratekonstanten ( $k_4$ ) ble definert etter at alle andre flukser var definert og låst. Det vil si at  $k_4$  er justert for å transportere den overflødig glukosen, etter at alle andre organer har mottatt sin gitte mengde glukose. Ratekonstanten for degradasjon av glykogennivået i skjelettmuskler, ble funnet ved å anta at glykogenlagrene i skjelettmusklene var fulle ved start av forsøk 1 og

tilnærmet tomme rundt klokken 17:40 dag 2 i forsøk 1. Som beskrevet i kapittel 4.2, opplevde testpersonen på dette tidspunktet på dag 2 ubehag i kroppen samtidig som IS økte.

Kapittel 3.5.5 beskriver at kroppens forbruk av glukose under fysisk aktivitet blant annet er avhengig av fysiske form. En godt trent person vil forbrenne mer fett enn en utrent person ved utføring av samme fysiske aktivitet. Ettersom 24 dager skiller forsøk 1 og forsøk 2, antas det at fluks ( $k_{10}$ ) ikke er lik for disse to periodene, da glukoseforbruket ved aktivitet vil variere med tiden.



Figur 6.1: SIMULINK modell for forsøk2 som ble benyttet under eksperimentelle oppsettet og ved estimering av blodsukker.





# Kapittel 7

## Resultater

Dette kapitlet presenterer resultatene fra modellen. Det er valgt å vektlegge resultatene fra forsøk 1, samt sammenligne blodsukkerverdiene mellom forsøk 1 og 2. De resterende resultatene fra forsøk 2 er inkludert i vedlegg A.

Modellen ble kjørt med loggførte data (insulin, glukoseinntak og aktivitet) fra forsøkene, og det estimerte blodsukkeret fra modellen ble deretter sammenlignet med de målte blodsukkerverdiene fra forsøkene.

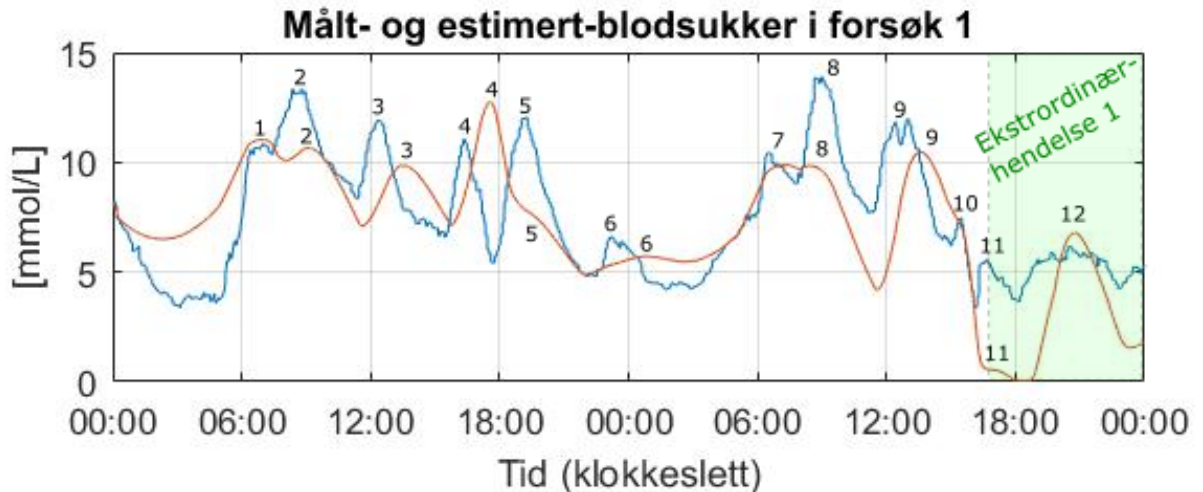
### 7.1 Forsøk 1

Resultatene fra forsøk 1 beskrives i dette delkapitlet. Det estimerte blodsukkeret fra modellen sammenlignes med det målte blodsukkere. For de øvrige estimerte verdiene (glykogennivå i lever, glukagon, glykogennivå i skjelettmuskler, GLUT4 og utskillelse av glukose fra urin) ble ikke disse målt under forsøkene, og resultatene fra modellen sammenlignes derfor med antagelsene beskrevet i denne oppgaven.

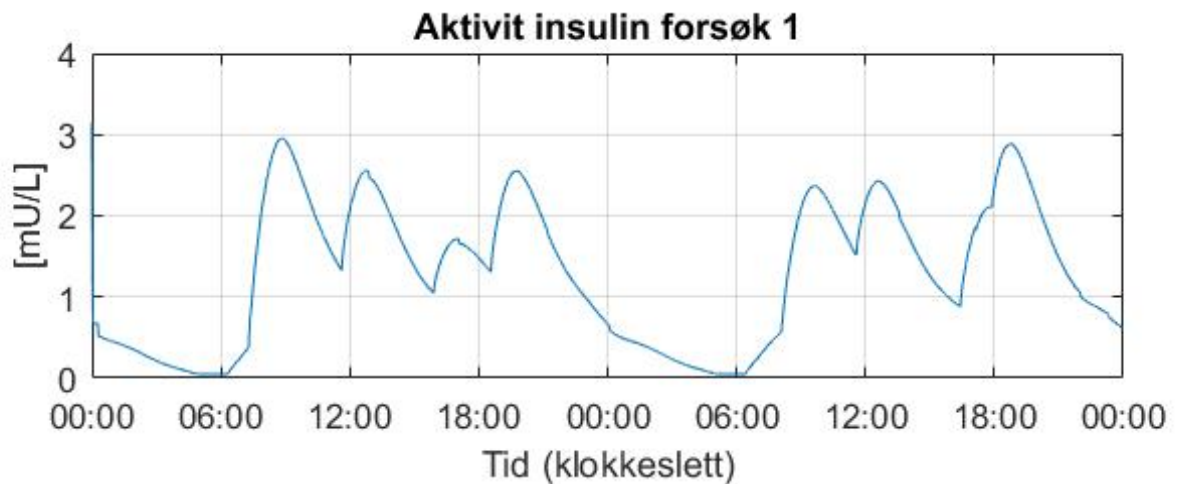
#### 7.1.1 Simulert blodsukker

Figur 7.1 viser det målte og estimerte blodsukkeret for forsøk 1. Toppene 1 til 10 for det målte blodsukkeret gjengis for det estimerte blodsukkeret, helt frem til punkt 11, hvor ekstraordinær hendelse 1 finner sted. Det antas at testpersonen hadde tilnærmet tomme glykogennivå i skjelettmusklene ved dette tidspunktet.

For begge dagene under forsøk 1, er det et markant avvik mellom målt og estimert blodsukker rett etter at frokost er konsumert (topp 2 og 8 i figur). Det antas at dette enten kan skyldes liten aktivitet de første timene etter frokost, noe som kan ha bidratt til redusert frigjøring av aktivt insulin fra insulininjeksjonene eller for liten inhibering av GLUT4 fra kortisol.



Figur 7.1: Målt blodsukker (blå kurve), og estimert blodsukker (rød kurve).

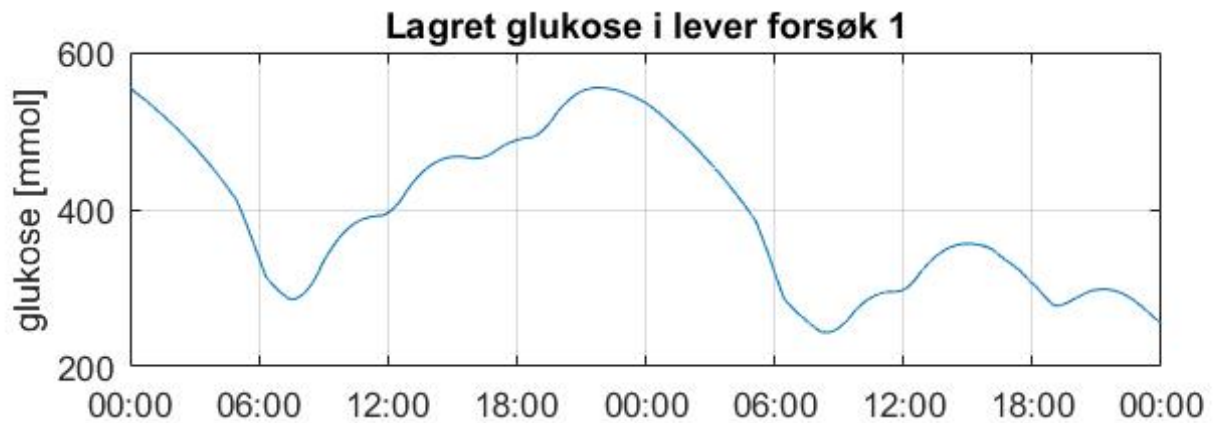


Figur 7.2: Aktivt insulin i forsøk 1.

### 7.1.2 Simulert glykogennivå i lever

Som nevnt i kap 4.2 hadde testpersonen et høyt inntak av glukoserik mat samt et lavt aktivitetsnivå før oppstart av forsøk 1. Det ble derfor antatt at testpersonen hadde fulle glykogenlagre ved forsøksstart, og at lagret glukose i leveren var 555 mmol(100g).

Figur 7.3 viser estimert mengde glukose lagret i leveren i løpet av forsøk 1. Under forsøk 1 var forbruket av glukose større enn tilførselen. Lagret glukosenivå ved oppstart var derfor større enn ved forsøkets slutt, noe som gjenspeiles i figur 7.3. Leveren vil som forventet akkumulere glukose når det konsumeres mat og injiseres insulin på dagtid, og redusere lagret glykogen på morgenen når glukagon og kortisonnivåene er høyest.



Figur 7.3: Lagret glykogen i lever for forsøk1 (tilsvarende 555mmol glukose) .

### 7.1.3 Simulert glukagon nivå

Konsentrasjonen av glukagon i blod for forsøk 1 er vist i figur 7.4. Som nevnt tidligere i oppgaven, er normalverdien for glukagon mellom 50 og 100 [pg/ml], men en person med T1DM vil ha et høyere glukagonnivå enn en frisk person.



Figur 7.4: Glukagonnivå i blod for forsøk 1

Det estimerte glukagonnivået fra modellen, ref figur 7.4, ligger i det øvre sjiktet av normalen, nettopp for å hensynta en forhøyet glukagonkonsentrasjonen hos personer med T1DM. De simulerte glukagonnivåene er høyest rundt klokken 06:00, noe som stemmer overens med de lave insulinkonsentrasjonene i blodet på det tidspunktet.

### 7.1.4 Simulert glykogenivå i skjelettmuskler

Figur 7.5 viser nivået for lagret glukose i skjelettmusklene, samt periodene med økt IS som følge av aktivitet. Det ble antatt at testpersonen hadde fulle glykogenlagre ved forsøksstart, og at lagret glukose i skjelettmusklene derfor var 2550 mmol.



Figur 7.5: Lagret glukose i form av glykogen i skjelettmuskler (blå kurve), og IS som følge av fysisk aktivitet (rød kurve).

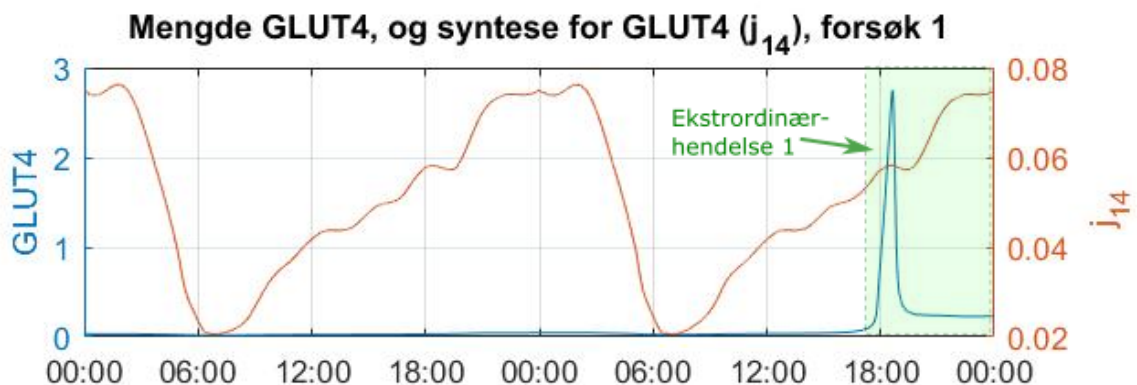
Under forsøk 1 ble to perioder med fysisk aktivitet loggført. Tidsrommet med økt IS som følge av fysisk aktivitet, er hensyntatt i form av økt forbruk av glykogen i modellen. Som vist i figur 7.5, er glykogenlagrene tomme rett før kl 18:00 dag 2, noe som samsvarer med tidspunktet for ekstraordinær hendelse 1.

Muskelcellenes forbruk av glukose er i denne modellen kun påvirket av loggført aktivitet. I realiteten ville dette forbruket vært påvirket av flere faktorer, som for eksempel søvn og fysisk form.

### 7.1.5 Simulert mengde GLUT4

Figur 7.6 viser mengde GLUT4 samt syntesen ( $j_{14}$ ) av GLUT4.

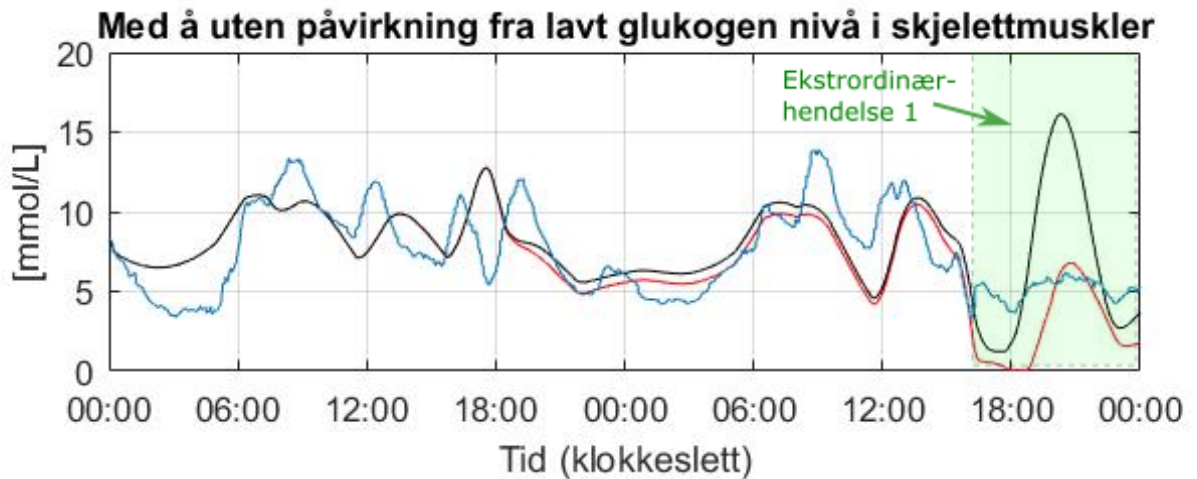
Under ekstraordinær hendelse 1, når glykogen nivået i skjelettmuskelcellene når sitt laveste nivå, ser man en markant økning i GLUT4. Før ekstraordinær hendelse 1, er mengden GLUT4 negativt korrelert med kortisolnivåene, som følge av kortisol sin inhibering av syntesen for GLUT4. Dette kommer ikke tydelig frem i figur 7.6 på grunn av den markante økningen av GLUT4 under ekstraordinær hendelse 1, men gjenspeiles i syntesen ( $j_{14}$ ) plottet i samme figur.



Figur 7.6: GLUT4 konsentrasjon og  $j_{14}$  i forsøk 1.

Figur 7.7 viser estimert blodsukker dersom ratekonstanten  $k_{10}$  reduseres slik at det minste nivået for glykogen i skjelettmusklene er 500[mmol] (sort kurve), estimert blodsukker ved tilnærmet tomme glykogennivå i skjelettmuskler (rød kurve) og målt blodsukkeret (blå kurve). Grafene demonstrerer innvirkningen økt GLUT4 har på blodsukkeret under ekstraordinær hendelse-1.

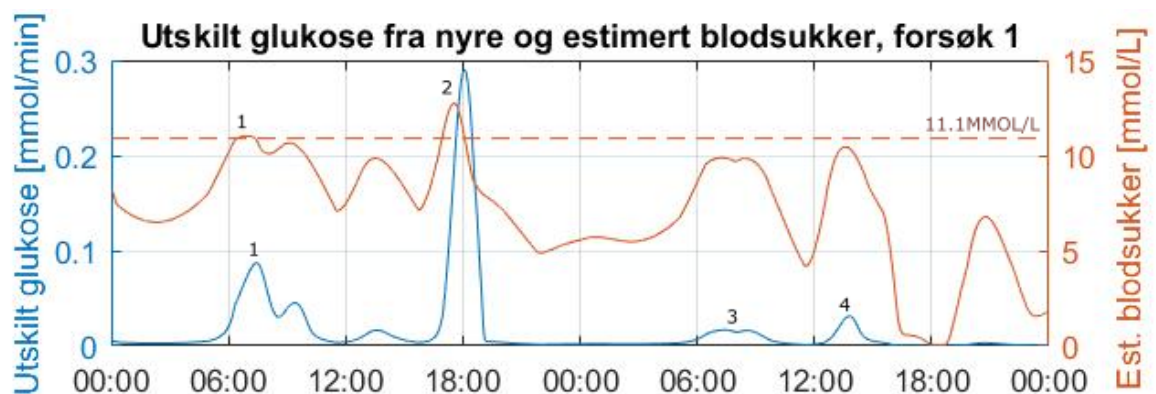
Som følge av reduksjonen av  $k_{10}$ , er det laveste glykogennivået i skjelettmusklene 500[mmol] for den sorte kurven. Dette medfører at en markant økning av GLUT4 og IS ikke oppnås ved ekstraordinær hendelse 1, noe som resulterer i et større avvik mot det målte blodsukkeret.



Figur 7.7: Eksempel hvor økt IS som følge av tomme glykogenlager i skjelettmuskler ikke øker konsentrasjonen av GLUT4 (sort kurve).

### 7.1.6 Simulert utskillelse av glukose i urin

Figur 7.8 viser estimert utskillelse av glukose til urin opp mot estimert blodsukker. Blodsukkeret overstiger 11.1 [mmol/L] to ganger i løpet av forsøk 1. Ved punkt 1 er blodsukkeret marginalt over 11.1[mmol/L], og er innenfor det ikke-lineære området for glukoseutskillelse til urin.



Figur 7.8: Utskilt glukose i utrin fra nyre, stiplede linje =11.1mmol/L

Ved punkt 2 er blodsukkeret 13.00[mmol/L]. Utskillelsen fra nyren er da 0.29[mmol/min], noe

som stemmer godt overens med den generelle karakteristikken for utskillelse av glukose i urin, ref figur 3.9.

Som nevnt i kapittel 5.8 forekommer det tidsforsinkelse i modellen, hvor grafen for utskillelse fra nyren er tidsforskjøvet i forhold til grafen for estimert blodsukker. Dette ses tydelig ved punkt 2, der toppen for utskilt glukose er tidsforskjøvet i forhold til estimert blodsukker.

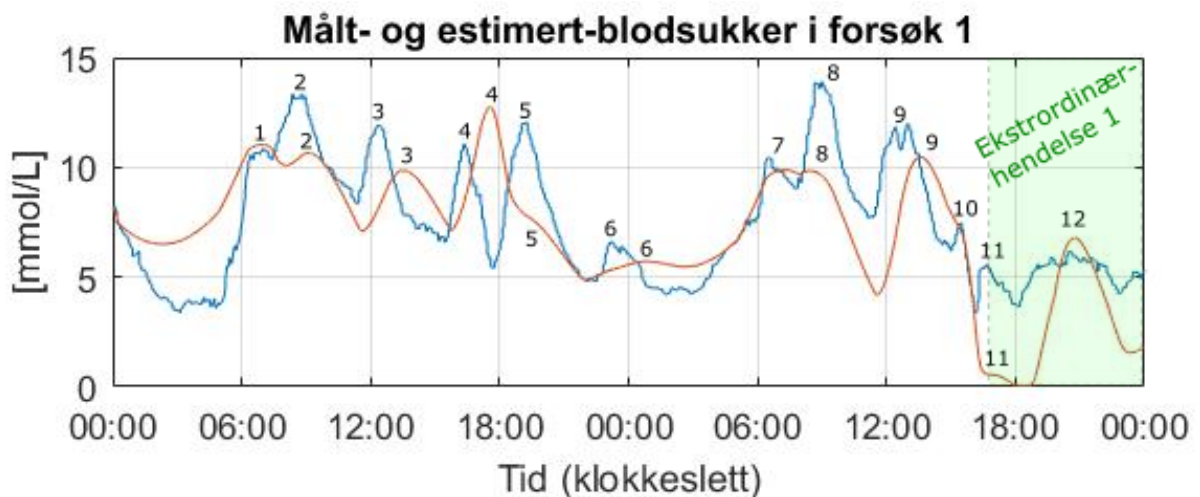
Ved punkt 3 og 4 skilles det ut glukose til urin, til tross for at blodsukkeret er under 11.1 mmol/L. Dette skyldes feil i modell, men har tilnærmet ubetydelig påvirkning på det estimerte blodsukkeret.

## 7.2 Sammenligning av forsøk 1 og 2

Dette delkapittelet sammenligner estimert blodsukker og avviket mellom de to forsøkene.

### 7.2.1 Estimert blodsukker

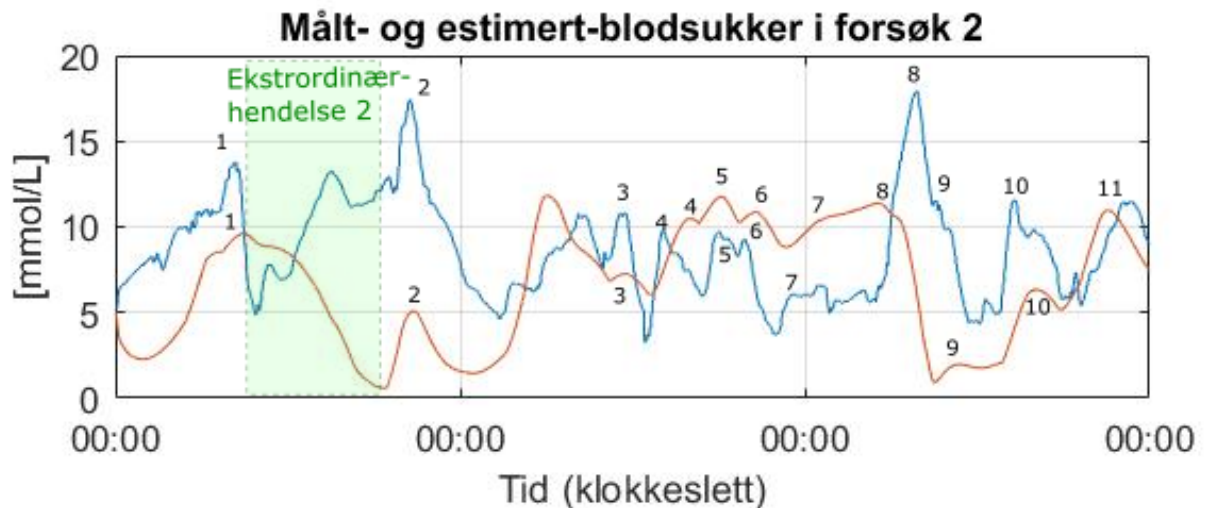
Figur 7.9 viser estimert og målt blodsukker for forsøk 1.



Figur 7.9: Målt blodsukker (blå kurve), og estimert blodsukker(rød kurve).

Figur 7.10 viser estimert og målt blodsukker for forsøk 2.





Figur 7.10: Målt blodsukker (blå kurve), og estimert blodsukker (rød kurve).

Tidsrommet fra start av ekstraordinær hendelse 2 frem til dag 2 kl 12:00 i forsøk 2 hensyntas ikke i denne sammenligningen.

Totalt for begge forsøkene, er det konsumert fire måltider i perioden 08:00-09:00 (frokost), hvor 3 av disse er simulert med lavere blodsukker enn det målte. Dette avviket kan skyldes at kortisol ikke i tilstrekkelig grad inhiberer syntesen av GLUT4 i modellen, at kortisolnivåene for testpersonen er høyere om morgenen enn benyttet profil tilsier, eller at det har vært lav fysisk aktivitet etter at måltidene er konsumert.

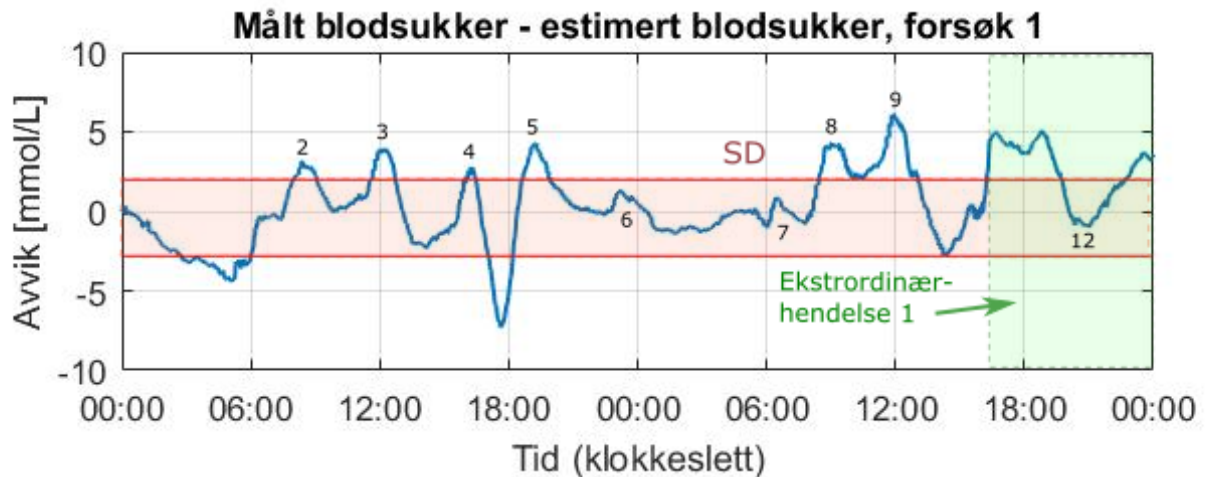
Formen på kurven for estimert blodsukker i tidsrommet mellom kl 23:00 og kl 07:00 for periodene: *natt til dag 2 i forsøk 1 og natt til dag 3 i forsøk 3* viser stor samvariasjon med målt blodsukker.

Fra kl 00:00 til 06:00 dag 1 i både forsøk 1 og 2, er de estimerte blodsukkerverdiene lavere enn det målte blodsukkeret. Dette avviket kan skyldes at konsumert glukose fra dagen før forsøksstart fortsatt tilføres fra tynntarmen.

### 7.2.2 Avvik i estimert blodsukker

Figur 7.11 viser avviket mellom målt og estimert blodsukker for forsøk 1. Forsøk 1 har et gjennomsnittlig avvik på 0.413 mmol/L, og standardavvik på 2.401 mmol/L.

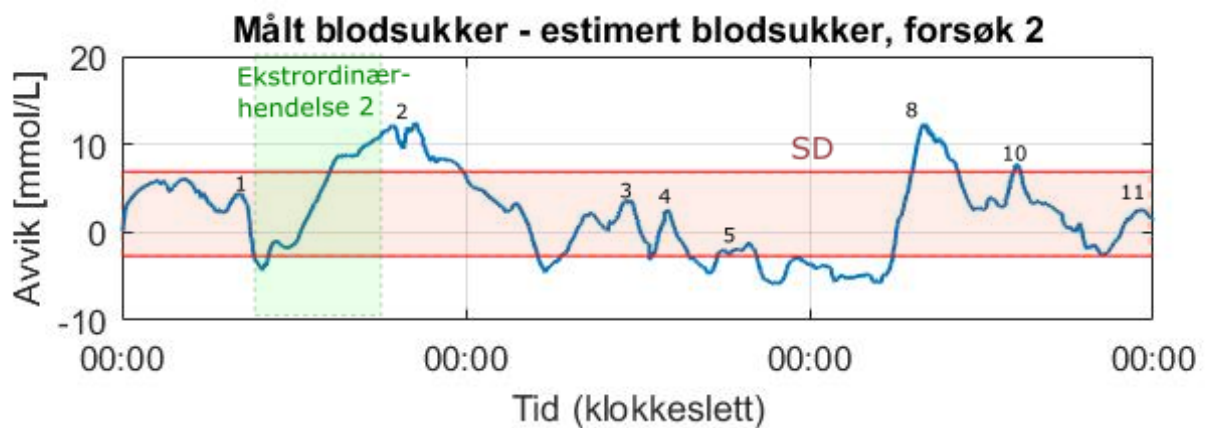




Figur 7.11: Gjennomsnitt / Standardavvik for avvik i forsøk 1: 0.413/2.401

Avviket i forsøk 1 frem til ekstraordinær hendelse 1, skyldes hovedsaklig de lokale topp punktene 2, 3, 4, 5, 8 og 9 (merket i figur). Disse toppene forekommer som følge av konsumert glukose og insulininjeksjoner (basal). Det antas derfor at profilene til  $f_{glukose}$  og  $f_{basal}$  ikke stemmer overens med tynntarmens tilførsel av glukose og insulin sin frigjøring av aktivt insulin i disse tidspunktene. Under tidsintervallet for ekstraordinær hendelse 1, er avviket på det meste 5 mmol/L.

Figur 7.12 viser avviket mellom målt og estimert blodsukker for forsøk 2. Forsøk 2 har et gjennomsnittlig avvik på 2.086 mmmol/L, og standardavvik på 4.709 mmol/L.

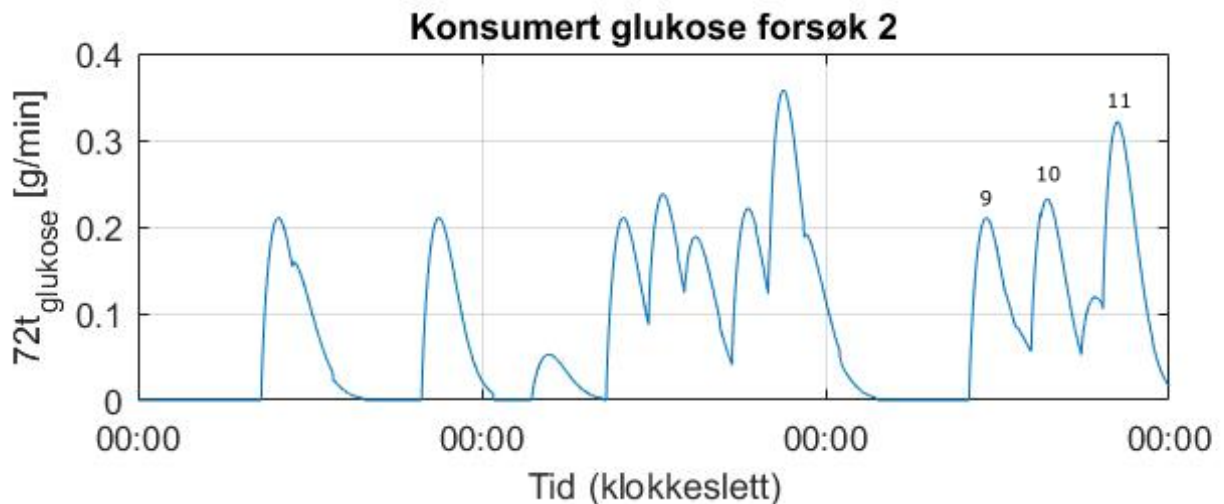


Figur 7.12: Gjennomsnitt / Standardavvik for avvik i forsøk 2: 2.086/4.790

Det viste seg at den ekstra tilførselen av kortisol under ekstraordinær hendelse 2, ikke var tilstrekkelig for å hensynta stress i modellen. Dette skyldes mest sannsynlig at kortisol har omdannet fett og proteiner til glukose, noe som ikke hensyntas i modellen.

Det resterende avviket i forsøk 2 er preget av lokale topper, som følge av at profilene til  $f_{glukose}$  og  $f_{basal}$  ikke stemmer overens med tynntarmens tilførsel av glukose og insulin sin frigjøring av aktivt insulin.

Figur 7.12 viser også at det var et stort avvik knyttet til frokost dag 3 (klokken 08:36). Dette avviket skyldes mest sannsynlig feil i loggført data, hvor det er konsumert et måltid uten at det har blitt registrert. Figur 7.13 viser tilførsel av glukose fra forsøk 2, det er for dette tidspunktet ikke loggført glukose inntak, de tre lokale maks punktene er 9, 10 og 11 som gjenspeiles i figur 7.10.



Figur 7.13: Tilførsel av glukose til blodet i forsøk 2.

Av de to forsøkene estimerer modellen blodsukkeret for forsøk 1 best, hvor avviket mellom målt og estimert blodsukker er minst. Det er flere mulige årsaker til dette:

- Rate- og MM-konstantene som er funnet, fungerer bedre for forsøk 1 enn for forsøk 2.
- Det er konsumert mer glukoserik mat i forsøk 2. Dette kan ha resultert i at avviket mellom  $f_{glukose}$  og  $f_{insulin}$  og de virkelige forholdene for frigjøring av aktivt insulin og tynntarmens tilførsel av glukose har bidratt til det totale avviket mellom estimert og målt blodsukker.
- Forsøk 2 loggførte fysisk aktivitet i form av puls fremfor tidslengde. Dette gir et dårligere estimat av økt IS som følge av fysisk aktivitet, da modelleringen av økt IS på grunnlag av hjerterytme ikke er optimal. En grunn til dette kan være at modellen gir økt IS ved høyere puls uavhengig av hva som er grunnen til puls økningen. Under kortspillturneringen var gjennomsnittlig hjerterytme 85BPM som følge av stress, dette er omtrent samme hjerterytme testpersonen har ved vanlig gange. Ved å utelukkende benytte puls som mål for aktivitet, vil modellen simulere at begge disse hendelsene har lik påvirkning på IS, når de i realiteten har motsatt effekt.



## Kapittel 8

# Diskusjon og konklusjon

I denne oppgaven har det blitt utviklet en matematisk modell for estimering av blodsukkeret for en person med type 1 diabetes. Modellen er basert på enzymkinetikk og fysiologiske reguleringsstrukturer som benyttes for å finne massebalansen av blodsukker, insulin, glukagon, GLUT4, lagring av glykogen i lever og skjelettmuskler, økt insulin sensitivitet som følge av fysisk aktivitet, hjernens forbruk av glukose samt nyrens utskillelse av glukose i urin. Første del av oppgaven beskriver hvordan ulike organer, hormoner og skjelettmuskler påvirker blodsukkeret.

Siden blodsukkerregulering er en komplisert prosess som påvirkes av mange faktorer, er det gjort flere antagelser ved oppbyggingen av modellen. En av forutsetningene som er gjort er at fett og proteiner ikke påvirker blodsukkeret.

Videre er ikke dynamikken til kortisol blitt modellert, men nivået av kortisol inngår som en predefinert tidsvarierende parameter som blir tatt hensyn til i modellen ved bruk av estimat av kortisol nivå fra sekundær data. Det antas også at: Alle bolusinjeksjoner har samme identiske profil for frigjøring av aktivt insulin, alle basalinjeksjoner har samme identiske profil for frigjøring av aktivt insulin, alle måltider har samme profil for tilførsel av glukose til blod og at loggført aktivitet har samme profil for økt insulin sensitivitet.

To empiriske forsøk ble utført for å verifisere modellen. Insulininjeksjoner, konsumert glukose, fysisk aktivitet og blodsuktermålinger hos forfatteren av rapporten med T1DM ble loggført. Forsøk 1 ble utført over en 48 timers periode, og fysisk aktivitet ble dokumentert ved å loggføre tidslengden på aktiviteten. Forsøk 2 ble utført over en 72 timers periode, og fysisk aktivitet ble registrert basert på loggført puls.

Som inngangsdata til modellen benyttes loggførte verdier for insulininjeksjoner, konsumert glukose og fysisk aktivitet. Modellen tar hensyn til hvordan disse og estimatene av organer og hormoner påvirkes av hverandre.

Resultatene fra forsøk 1 viste at verdiene for det estimerte blodsukkeret fra modellen fulgte det målte blodsukkeret godt, hvor gjennomsnittet/standardavviket på avviket var 0.413/2.401 [mmol/L]. Ved sammenligning av resultatene fra forsøk 2 og modellen, var avviket høyere 2.086/4.790 [mmol/L]).

Forsøk 2 var preget av turbulent blodsukker, noe som er vanskeligere å simulere for modellen. I tillegg ble fysisk aktivitet registrert i form av puls istedenfor tidslengde på aktivitet, og dette gir ikke en like god gjenspeiling av økt insulinsensitivitet. Det antas at begge disse faktorene var med på å bidra til at avviket mellom målt og simulert blodsukker var høyere i forsøk 2.

Begge forsøkene har enkelte tidsperioder der avviket mellom de målte og simulerte verdiene er mye høyere enn gjennomsnittet. Det viser seg at de største avvikene i begge forsøkene inntreffer på samme tidspunkt som de to ekstraordinære hendelsene; lavt glykogen nivå i muskelcellene (forsøk 1) og høyt stressnivå (forsøk 2).

For perioden under forsøk 1 der glykogennivået i muskelcellene var lavt, viser modellen at konsentrasjonen av GLUT4 er betraktelig høyere i denne perioden. Dette er forventet ut fra hvordan GLUT4 er antatt å respondere. For den tidsperioden der stressnivå var forhøyet under forsøk 2 var avviket mellom målt og estimert blodsukker høyt, til tross for at stresset ble hensyntatt ved å implementere et ekstra høyt kortisolnivå. Dette avviket kan skyldes at kortisol kan ha hatt større påvirkning i modellen enn antatt, eller at kortisol har omgjort fett og proteiner til glukose, noe som ikke hensyntas i modellen.

Modellen gir en relativ god beskrivelse av dynamikk til blodsukkeret så lenge det ikke forekommer uforutsette hendelser som har stor påvirkning på insulinsensitiviteten. Ved simulering er alle de modellerte organene og hormoner innenfor det som blir definert som normalt operasjonsområde.

## 8.1 fremtidig arbeid

I denne oppgaven har hovedfokuset vært å identifisere hva som påvirker blodsukker og implementere det i en modell med flere forutsetninger. Fremtidig arbeid kan være å videreutvikle modell slik at den tar hensyn til omdannelsen fra fett og proteiner til glukose. Ettersom flere av parameterne er funnet ved eksperimentelt oppsett er ikke den optimale løsningen funnet, fremtidig arbeid kan omhandle bruk av Kalman Filter for å finne den optimale løsningen.

For eventuelle fremtidige forsøk anbefales det å loggføre fysisk aktivitet med både puls og tids lengde for aktivitet. Da man enkelt vil kunne se om den økte pulsen skyldes fysisk aktivitet eller andre faktorer som stress.

# Bibliografi

- [1] Allosterisk - institutt for biovitenskap. <http://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/a/alloster.html>. (Accessed on 06/05/2017).
- [2] Basal insulins — diabetesnet.com. <http://www.diabetesnet.com/about-diabetes/insulin/basal-insulins>. (Accessed on 04/21/2017).
- [3] Can in automation (cia): History of the can technology. <https://www.can-cia.org/can-knowledge/can/can-history/>. (Accessed on 04/24/2017).
- [4] Dailymed - lantus- insulin glargine injection, solution lantus solostar- insulin glargine injection, solution. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d5e07a0c-7e14-4756-9152-9fea485d654a>. (Accessed on 05/19/2017).
- [5] Dexcom g4 platinum continuous glucose monitor — receiver with share. <https://www.dexcom.com/dexcom-g4-platinum-share>. (Accessed on 05/28/2017).
- [6] Diabetes. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/9/2228>. (Accessed on 06/02/2017).
- [7] Enzyme kinetics — chemistry@tutorvista.com. <http://chemistry.tutorvista.com/biochemistry/enzyme-kinetics.html>. (Accessed on 05/22/2017).
- [8] Glucagon blood test: Medlineplus medical encyclopedia. <https://medlineplus.gov/ency/article/003716.htm>. (Accessed on 05/29/2017).
- [9] Havre — polarbröd. <http://www.polarbrod.no/vara-brod/havre/>. (Accessed on 05/21/2017).
- [10] Hill equation (biochemistry) - wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hill\\_equation\\_\(biochemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Hill_equation_(biochemistry)). (Accessed on 06/04/2017).
- [11] hormonsystemet -. <http://m.hormonsystemet.blogg.no/>. (Accessed on 06/02/2017).
- [12] How do i increase insulin sensitivity? — examine.com. <https://examine.com/nutrition/how-do-i-increase-insulin-sensitivity/>. (Accessed on 05/08/2017).
- [13] Inhibitor – store norske leksikon. <https://snl.no/inhibitor>. (Accessed on 05/11/2017).

- [14] Kavli kaviar med 60% rogn. <http://www.kavli.no/Produkter-og-varemerker/Kavli/Kaviar/Kavli-Kaviar-60>. (Accessed on 05/21/2017).
- [15] Multilayer nanoencapsulation. <http://bme240.eng.uci.edu/students/07s/syang/Multilayer%20Nanoencapsulation%203.htm>. (Accessed on 06/05/2017).
- [16] Norvegia® original — norvegia — tine.no. <http://www.tine.no/merkevarer/norvegia/produkter/norvegia>. (Accessed on 05/21/2017).
- [17] Novolog® mechanism of action — how novolog® works. <https://www.novologpro.com/pharmacology/mechanism-of-action.html>. (Accessed on 05/19/2017).
- [18] Store norske leksikon. <https://snl.no/>. (Accessed on 06/09/2017).
- [19] Strava — run and cycling tracking on the social network for athletes. <https://www.strava.com/>. (Accessed on 06/05/2017).
- [20] Stress and glucocorticoid inhibit apical glut2-trafficking and intestinal glucose absorption in rat small intestine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665211/>. (Accessed on 05/08/2017).
- [21] Weibull probability density function - matlab wblpdf - mathworks nordic. <https://se.mathworks.com/help/stats/wblpdf.html>. (Accessed on 06/04/2017).
- [22] Bjarne A. Aabakken, Lars og Waaler. fordøyelse – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/ford%C3%B8yelse>. (Accessed on 05/21/2017).
- [23] Joanne Abramson. Induced fit enzyme model: Definition & theory - video & lesson transcript — study.com. <http://study.com/academy/lesson/induced-fit-enzyme-model-definition-theory-quiz.html>. (Accessed on 06/02/2017).
- [24] PL Altman and DS Dittmer. Biological data book, vol iii. *Fed. Am. Soc. Exp Biol, Bethesda*, 1974.
- [25] Rune Aslesen, Ellen ML Engebretsen, Jesper Franch, and Jørgen Jensen. Glucose uptake and metabolic stress in rat muscles stimulated electrically with different protocols. *Journal of Applied Physiology*, 91(3):1237–1244, 2001.
- [26] G Barseghian, RACHMIEL LEVINE, and P Epps. Direct effect of cortisol and cortisone on insulin and glucagon secretion. *Endocrinology*, 111(5):1648–1651, 1982.
- [27] Jens Petter Berg. diabetes – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/diabetes>. (Accessed on 06/08/2017).
- [28] Jens Petter Berg. glukagon – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/glukagon>. (Accessed on 05/18/2017).

- [29] Jens Petter Berg. hormoner – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/hormoner>. (Accessed on 05/16/2017).
- [30] Jens Petter Berg. insulin – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/insulin>. (Accessed on 05/18/2017).
- [31] Jens Petter Berg. kortisol – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/kortisol>. (Accessed on 05/02/2017).
- [32] Jens Petter Berg. Langerhans' øyer – store medisinske leksikon. [https://sml.snl.no/Langerhans'\\_%C3%B8yer](https://sml.snl.no/Langerhans'_%C3%B8yer). (Hentet 04/21/2017).
- [33] Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer. *Biochemistry*, ; w. h, 2002.
- [34] JM Berg, JL Tymoczko, and L Stryer. *Biochemistry*, 5th edn, 2002. *ISBN-10: 0-7167-3051-0 Search PubMed*.
- [35] Charles F Burant and Graeme I Bell. Mammalian facilitative glucose transporters: evidence for similar substrate recognition sites in functionally monomeric proteins. *Biochemistry*, 31(42):10414–10420, 1992.
- [36] Kirsten A Burgomaster, Krista R Howarth, Stuart M Phillips, Mark Rakobowchuk, Maureen J MacDonald, Sean L McGee, and Martin J Gibala. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *The Journal of physiology*, 586(1):151–160, 2008.
- [37] Henry Vandyke Carter. Portvenen – wikipedia. <https://no.wikipedia.org/wiki/Portvenen>. (Accessed on 06/02/2017).
- [38] Ruby Celeste, Eugene Ackerman, Laël C Gatewood, Clayton Reynolds, and George D Molnar. The role of glucagon in the regulation of blood glucose: model studies. *Bulletin of mathematical biology*, 40(1):59–77, 1978.
- [39] Sharon Chan and Miguel Debono. Review: Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 1(3):129–138, 2010.
- [40] Athel Cornish-Bowden and Athel Cornish-Bowden. *Fundamentals of enzyme kinetics*. 1995.
- [41] DL Costill, WM Sherman, WJ Fink, C Maresh, M Witten, and JM Miller. The role of dietary carbohydrates in muscle glycogen resynthesis after strenuous running. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34(9):1831–1836, 1981.
- [42] Miguel Debono, Cyrus Ghobadi, Amin Rostami-Hodjegan, Hiep Huatan, Michael J Campbell, John Newell-Price, Ken Darzy, Deborah P Merke, Wiebke Arlt, and Richard J Ross. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5):1548–1554, 2009.



- [43] Wim Derave, Sten Lund, Geoffrey D Holman, Jørgen Wojtaszewski, Oluf Pedersen, and Erik A Richter. Contraction-stimulated muscle glucose transport and glut-4 surface content are dependent on glycogen content. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 277(6):E1103–E1110, 1999.
- [44] George DIMITRIADIS, Brendan LEIGHTON, Mark PARRY-BILLINGS, Shlomo SASSON, Martin YOUNG, Ulrike KRAUSE, Samantha BEVAN, PIVA Terrence, Gerhard WEGENER, and Eric A NEWSHOLME. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochemical Journal*, 321(3):707–712, 1997.
- [45] T Drengstig, K Thorsen, IW Jolma, and P Ruoff. Fysiologiske reguleringsmekanismer. *NATUREN*, (4):128–137, 2013.
- [46] Pertti Ebeling, Heikki A Koistinen, and Veikko A Koivisto. Insulin-independent glucose transport regulates insulin sensitivity. *FEBS letters*, 436(3):301–303, 1998.
- [47] Mona Esbjörnsson-Liljedahl, Kristina Bodin, and Eva Jansson. Smaller muscle atp reduction in women than in men by repeated bouts of sprint exercise. *Journal of Applied Physiology*, 93(3):1075–1083, 2002.
- [48] Anders Frid, Jan Östman, and Birgitta Linde. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in iddm. *Diabetes Care*, 13(5):473–477, 1990.
- [49] Arne Gunnar Gloppen Jørgensen. Modelling of biochemical reaction networks. Master’s thesis, University of Stavanger, Norway, 2011.
- [50] Jaime M Grubert, Margaret Lutz, D Brooks Lacy, Mary C Moore, Ben Farmer, Angelina Penalosa, Alan D Cherrington, and Owen P McGuinness. Impact of continuous and pulsatile insulin delivery on net hepatic glucose uptake. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 289(2):E232–E240, 2005.
- [51] Ragnat Hanås. *Type 1 diabetes hos barn, ungdom og unge voksne*. NKS forlaget, Oslo Norway, Norway, 2002.
- [52] Lars Hermansen, Eric Hultman, and Bengt Saltin. Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiologica*, 71(2-3):129–139, 1967.
- [53] Per Holck. buken – store medisinske leksikon. <https://sml.sn1.no/buken>. (Accessed on 06/12/2017).
- [54] Per Holck and Anton Hauge. homeostase – store medisinske leksikon. <https://sml.sn1.no/homeostase>. (Accessed on 04/24/2017).
- [55] HR Horton, LA Moran, KG Scrimgeour, MD Perry, and JD Rawn. Principles of biochemistry 2006.

- [56] JOSEPH A Houmard, MARC H Shinebarger, PATRICIA L Dolan, N Leggett-Frazier, RK Bruner, MR McCammon, RG Israel, and GL Dohm. Exercise training increases glut-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 264(6):E896–E901, 1993.
- [57] J Ivy and R Portman. Nutrient timing: the future of sports nutrition. 2004, north bergen.
- [58] J Jensen, R Aslesen, JL Ivy, and O Brors. Role of glycogen concentration and epinephrine on glucose uptake in rat epitrochlearis muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 272(4):E649–E655, 1997.
- [59] Jørgen Jensen, Per Inge Rustad, Anders Jensen Kolnes, and Yu-Chiang Lai. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Frontiers in physiology*, 2:112, 2011.
- [60] Michael D Jensen, Soren Nielsen, Nidhi Gupta, Rita Basu, and Robert A Rizza. Insulin clearance is different in men and women. *Metabolism*, 61(4):525–530, 2012.
- [61] SS Kety, RB Woodford, MH Harmel, FA Freyhan, KE Appel, and CF Schmidt. Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: the effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electroshock. *American Journal of Psychiatry*, 104(12):765–770, 1948.
- [62] Michael William King. *Lange Q & A.: USMLE, step 1*. McGraw-Hill, 2005.
- [63] VA Koivisto. Various influences on insulin absorption. *The Netherlands journal of medicine*, 28:25–28, 1984.
- [64] Armelle Leturque, Edith Brot-Laroche, and Maude Le Gall. Glut2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(5):E985–E992, 2009.
- [65] B Linde. Dissociation of insulin absorption and blood flow during massage of a subcutaneous injection site. *Diabetes Care*, 9(6):570–574, 1986.
- [66] Soren Nielsen Michael D.Jensen. *Insulin clearance is different in men and and woman*. *Metabolism clinical and experimental* 61 525-530, 2012.
- [67] Odd Arild Olsen. Instrumenteringsteknikk. *Tapir, oplag og ISBN-nr ukendt*, 2005.
- [68] R Rabkin, MP Ryan, and WC Duckworth. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia*, 27(3):351–357, 1984.
- [69] ERIK A Richter, SA Hansen, and BF Hansen. Mechanisms limiting glycogen storage in muscle during prolonged insulin stimulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 255(5):E621–E628, 1988.
- [70] E Samols, JI Stagner, RB Ewart, and V Marks. The order of islet microvascular cellular perfusion is b—a—d in the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation*, 82(1):350, 1988.

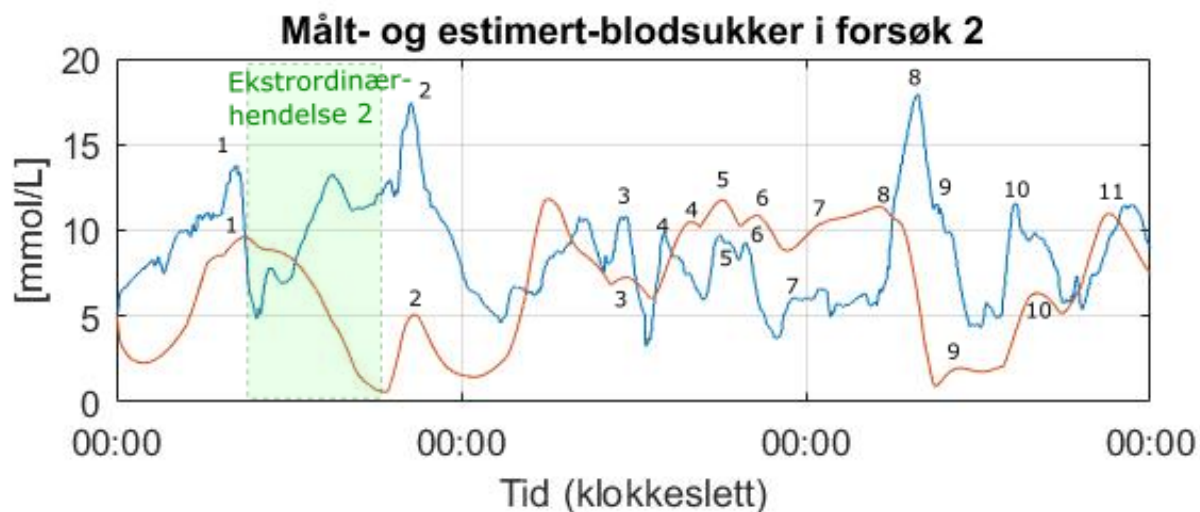
- [71] Louis Sokoloff. The metabolism of the central nervous system in vivo. *Handbook of Physiology, Section I, Neurophysiology*, 3:1843–1864, 1960.
- [72] John Thomas Sorensen. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [73] John Strelow, Walther Dewe, Phillip W Iversen, Harold B Brooks, Jeffrey A Radding, James McGee, and Jeffrey Weidner. Mechanism of action assays for enzymes. 2012.
- [74] Kristian Thorsen, Peter Ruoff, and Tormod Drengstig. Control theoretic properties of physiological controller motifs. In *System Science and Engineering (ICSSE), 2013 International Conference on*, pages 165–170. IEEE, 2013.
- [75] Brian Topp, Keith Promislow, Gerda Devries, Robert M Miura, and DIANE T FINEGOOD. A model of  $\beta$ -cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes. *Journal of theoretical biology*, 206(4):605–619, 2000.
- [76] Gustav Vaaje-Kolstad. enzymkinetikk – store norske leksikon. <https://snl.no/enzymkinetikk>. (Accessed on 05/10/2017).
- [77] Gustav Vaaje-Kolstad. glykogen – store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/glykogen>. (Accessed on 06/12/2017).
- [78] Luc JC Van Loon, Asker E Jeukendrup, Wim HM Saris, and Anton JM Wagenmakers. Effect of training status on fuel selection during submaximal exercise with glucose ingestion. *Journal of Applied Physiology*, 87(4):1413–1420, 1999.
- [79] CHRISTIAAN FH VAN SCHRAVENDIJK, ANDÉRE FORIERS, JAN L VAN DEN BRANDE, and DANIEL G PIPELEERS. Evidence for the presence of type i insulin-like growth factor receptors on rat pancreatic a and b cells. *Endocrinology*, 121(5):1784–1788, 1987.
- [80] J. Vanderkooi. *Your Inner Engine: an Introductory Course on Human Metabolism*.
- [81] James N Weiss. The hill equation revisited: uses and misuses. *The FASEB Journal*, 11(11):835–841, 1997.
- [82] Hannele Yki-Jarvinen. Glucose toxicity. *Endocrine Reviews*, 13(3):415–431, 1992.

# Tillegg A

## forsok2

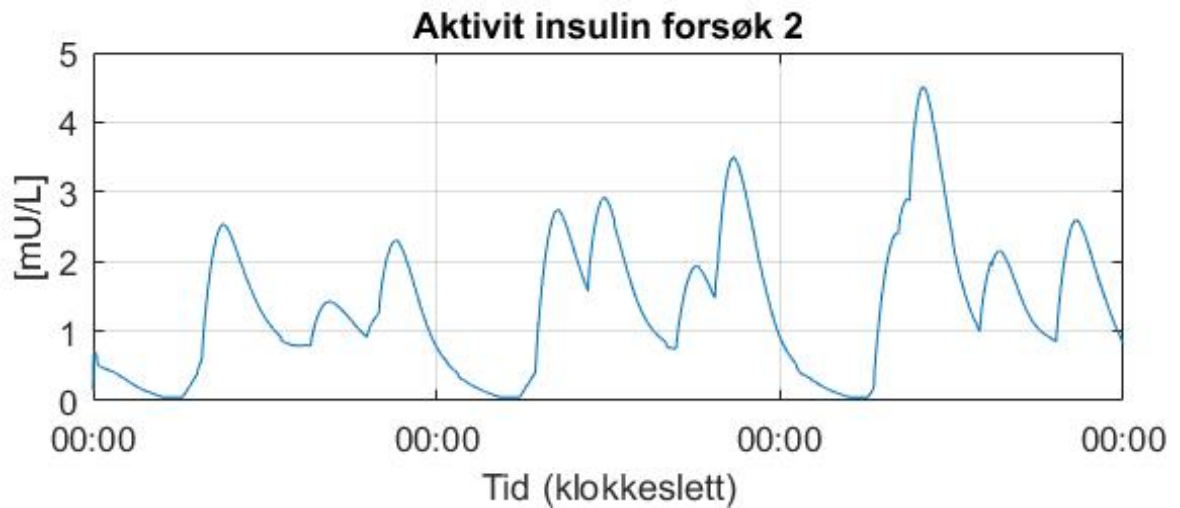
I dette vedlegget vises simulerte verdier for forsøk 2.

Figur A.1 viser estimert og målt blodsukkeret for forsøk 2.



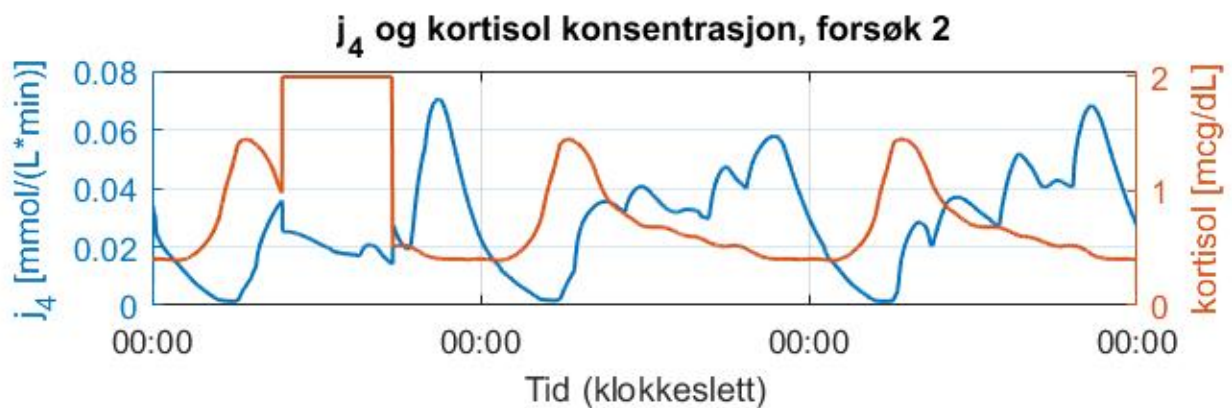
Figur A.1: Målt blodsukker (blå kurve), og estimert blodsukker(rød kurve).

Tilførsel av aktivt insulin i forsøk 2 er vist i figur A.2.



Figur A.2: Aktivt insulin i forsøk 2.

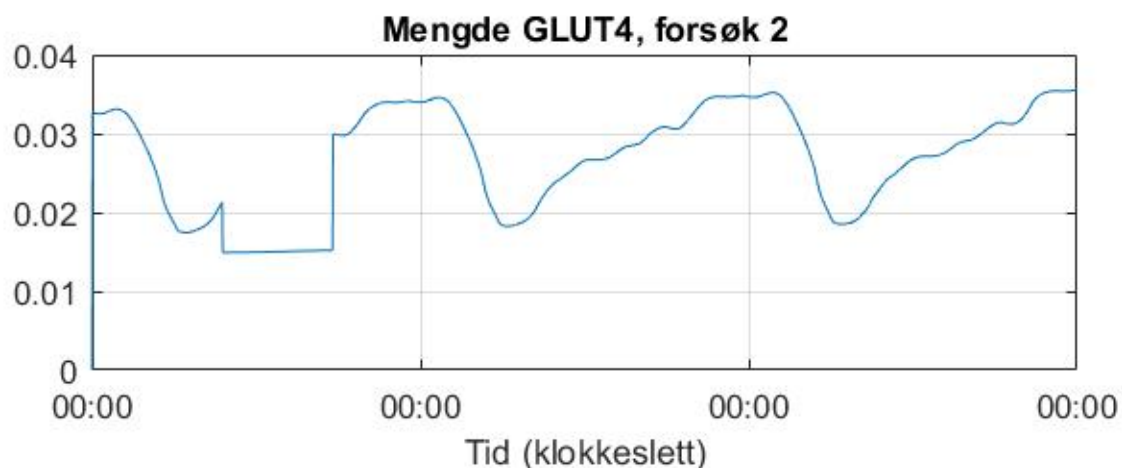
Under ekstraordinær hendelse 2, som var preget av høyt stressnivå, faller det estimerte blodsukkeret samtidig som det målte blodsukkeret stiger. Dette skjer til tross for at denne perioden er hensyntatt med ekstra høyt kortisolnivå som vist i figur A.3.



Figur A.3: fluks  $j_4$  (blå kurve) og kortisolnivå(rød kurve).

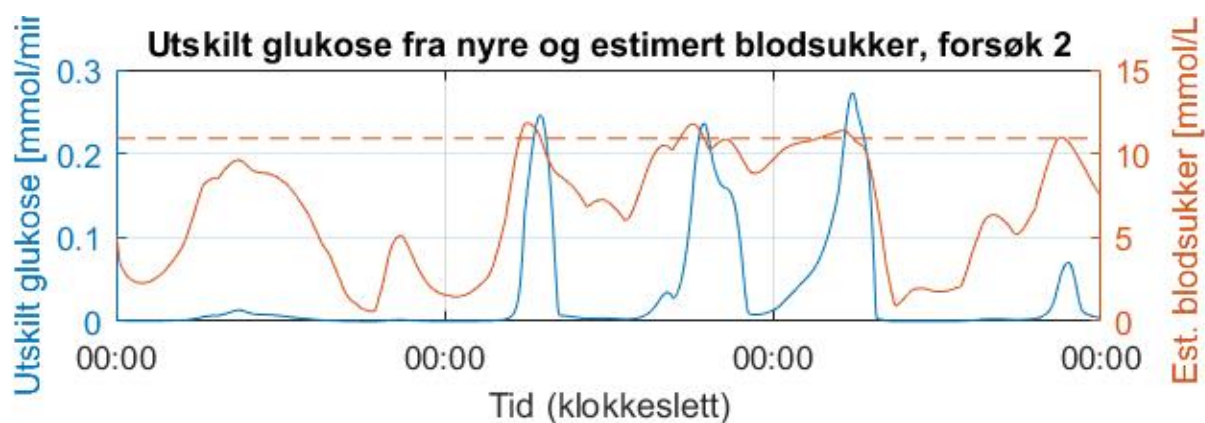
Det synkende blodsukkeret i simuleringen skyldes hovedsakelig hjernens forbruk av glukose, som er 0.39 mmol/min (102g/dag), mens  $j_4$  i perioden for ekstraordinær hendelse 2 er noe over 0.02 [mmol/L\*min]. Denne forskjellen skyldes mest sannsynlig at kortisolnivået som følge av stress, har omdannet fett og proteiner til glukose, noe som ikke hensyntas i modellen.

I figur A.4 vises mengde GLUT4. For dag 1 ser man innvirkning av det økte kortisol nivået under ekstraordinær-hendelse 2.



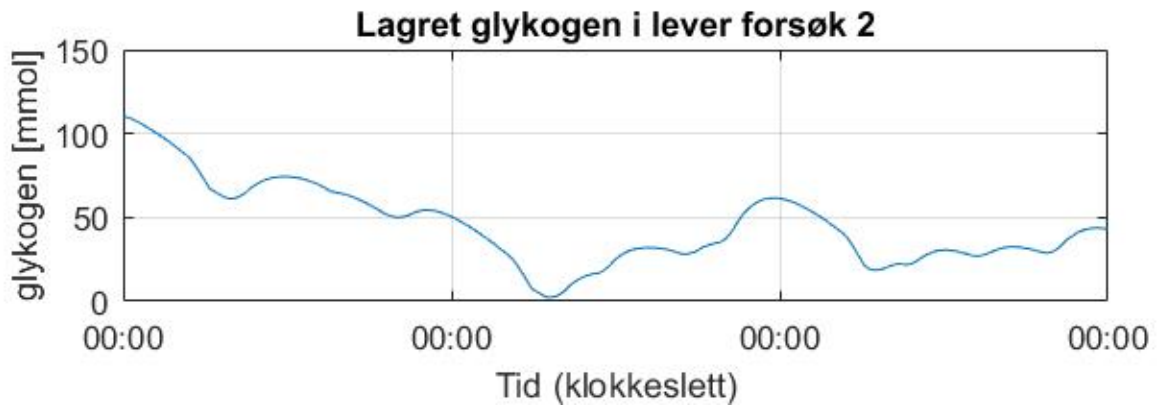
Figur A.4: Mengde GLUT4 forsøk2.

Figur A.5 viser  $j_{11}$  og estimert blodsukker for forsøk 2. Det estimerte blodsukkeret overstiger 11.1[mmol/L] totalt tre ganger og aktiverer  $j_{11}$ .



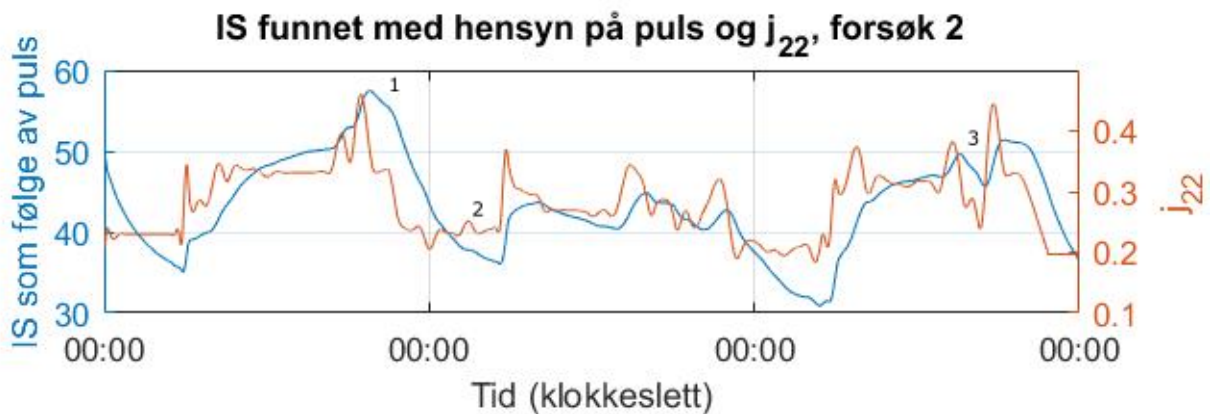
Figur A.5: Utskilt glukose i utrin fra nyre, stiplet linje =11.1mmol/L).

For å kompensere for at modellen ikke tar hensyn til kortisol sin stimulering av omdannelse av fett og proteiner til glukose under ekstraordinær hendelse 2, er start verdien for lagret glykogen i lever satt til 110[mmol] som vist i figur A.6



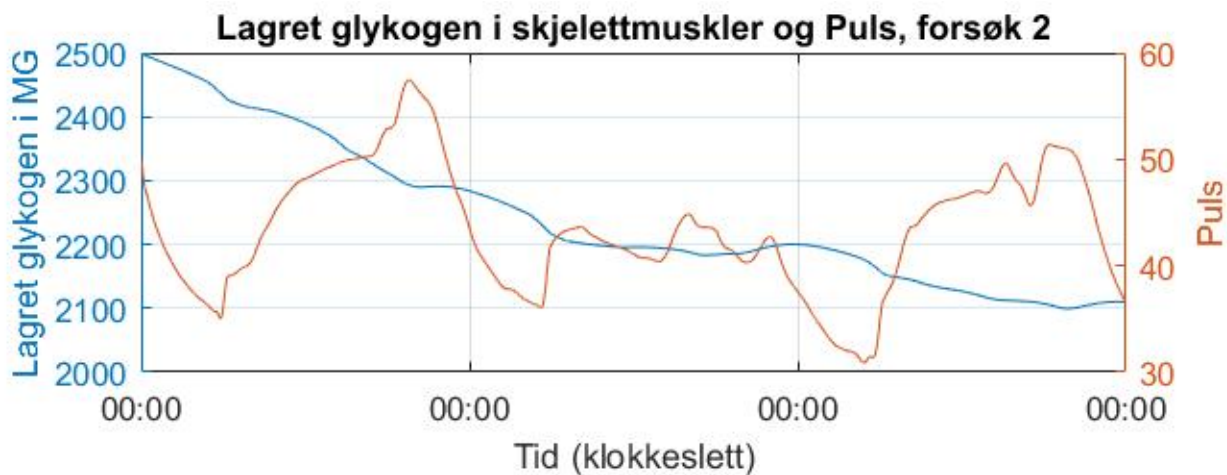
Figur A.6: Lagret glykogen i leveren forsøk2.

I figur er puls og syntese fluksen for Puls  $j_{22}$  plottet. Ved punkt 1 er det høy puls som følge av en joggetur. Økt IS vil vedvare i 12timer frem til punkt 2 og er høyest etter perioden med høy puls. Dette er innenfor tidsperioden for økt IS oppgitt i kapittel 3.5.6). Ved punkt 2 ser man at bruk av puls fremfor å benytte tidslengde på aktivitet vil redusert IS under søvn bli hensyntatt.



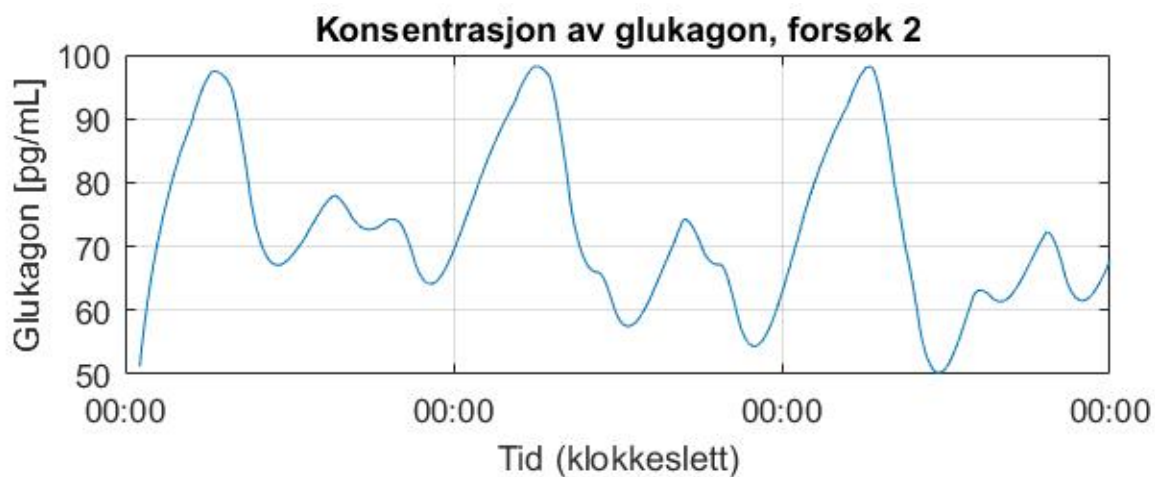
Figur A.7: Puls og  $j_{22}$ , forsøk2.

I figur A.8 vises lagret glykogen i leveren (tilsvarende 2550 [mmol] glukose) og Puls. Forbruket av glukose er minst om natten som følge av lav Puls. Det høyeste forbruket av glykogen forekommer under joggeturen dag 1.



Figur A.8: Lagret glykogen i skjelettmuskler , forsøk2.

Figur A.9 viser glukagon konsentrasjon under forsøk2, konsentrasjonen er innenfor normalverdiene for glukagon (50-100 [pg/mL]).



Figur A.9: Glukagon konsentrasjon i blod, forsøk2.





## Tillegg B

# parametere

I dette vedlegget er alle ratekonstanter, MM-konstanter og inndataoppgitt med verdi og/eller enhet.

Parameter	Verdi [forsøk1][forsøk2]	Beskrivelse	Enhet
$BG$		Blodsukker	$\frac{mmol}{L}$
$I$		Insulin konsentrasjon	$\frac{mU}{L}$
$L$	MAX 555mmol (100g)	Lagret glykogen i lever	$\frac{mmol}{L}$
$G$		Glukagon konsentrasjon i blod	$\frac{pg}{mL}$
$MG$	MAX 2775mmol (500g)	lagret glykogen i skjelettmuskel	$\frac{mmol}{L}$
$Ko$		Kortisol konsentrasjon i blod	$\frac{\mu g}{L}$
$G4$		Mengde aktiv GLUT4	1
$Puls$		Økt IS som følge av fysisk aktivitet	1
$M_U$	$M(C_6H_{12}O_6) = 180.15588g$	Molar massen til glukose	$\frac{g}{mol}$
$E_{nyre}$		Regulator for utskillelse av glukose i urin	1
$48t_{insulin}$		Tilførsel insulin i forsøk 1	$\frac{mU \cdot L^{-1}}{min}$
$72t_{insulin}$		Tilførsel av insulin i forsøk 2	$\frac{mU \cdot L^{-1}}{min}$
$48t_{glukose}$		Opptak av glukose fra tynntarm i forsøk 1	$\frac{g}{min}$
$72t_{glukose}$		Opptak av glukose fra tynntarm i forsøk 2	$\frac{g}{min}$
$48t_{aktivitet}$		Økt IS som følge av fysisk aktivitet	$\frac{1}{min}$
$72t_{BPM}$		Loggført puls forsøk 2	$\frac{1}{BPM \cdot min}$
$B_{vol}$	5.6	Blod i mann som veier 75kg	$L$

Parameter	Verdi [forsøk1][forsøk2]	Beskrivelse	Enhet
$k_1$	$1000 \cdot \frac{1}{M_U} \cdot B_{vol}^{-1}$	Ratekonstant for $j_1$	$\frac{mmol \cdot L^{-1}}{g}$
$k_2$	0.1079	Ratekonstant for $j_2$	$\frac{mmol \cdot L^{-1}}{min}$
$k_3$	0.1026	Ratekonstant for $j_3$	$\frac{1}{min}$
$k_4$	[0.4631][10.688]	Ratekonstant for $j_4$	$\frac{mmol \cdot L^{-1}}{min}$
$k_5$	1.1571	Ratekonstant for $j_5$	$\frac{pg}{mL \cdot min}$
$k_6$	2.85	Ratekonstant for $j_6$	$\frac{pg}{mL \cdot min}$
$k_7$	1	Ratekonstant for $j_7$	1
$k_8$	$45.5/10$	Ratekonstant for $j_8$ [66].	$\frac{L}{min}$
$k_9$	$41/61$	Ratekonstant for $j_9$ [66]	$\frac{L}{min}$
$k_{10}$	[0.0012][2.8]	Ratekonstant for $j_{10}$	$\frac{mmol \cdot L^{-1}}{min}$
$k_{11}$	0.0018	Ratekonstant for $j_{11}$	$\frac{mmol \cdot L^{-1}}{min}$
$k_{12}$	0.111	Ratekonstant for $j_{12}$	$\frac{L}{mU \cdot min}$
$k_{13}$	0.0180	Ratekonstant for $j_{13}$	$\frac{1}{min}$
$k_{14}$	100	Ratekonstant for $j_{14}$	$\frac{1}{min}$
$k_{15}$	0.7	Ratekonstant for $j_{15}$	$\frac{1 \cdot L}{mmol \cdot min}$
$k_{20}$	0.3019	Ratekonstant for $j_{20}$	$\frac{L}{mmol \cdot min}$
$k_{21}$	3.33	Ratekonstant for $j_{15}$	$\frac{1}{min}$
$k_{22}$	40	Ratekonstant for $j_{22}$ (Forsøk1)	$\frac{1}{min}$
$k_{23}$	[40] [3.6]	Ratekonstant for $j_{23}$	$\frac{1}{min}$
$k_{22}$	0.9	Ratekonstant for $j_{22}$ (Forsøk2)	$\frac{1}{BPM}$
$k_{25}$	2.3	Ratekonstant for $j_{25}$	$\frac{1}{min}$

Parameter	Verdi [forsøk1][forsøk2]	Beskrivelse	Enhet
$K_m^{Gset}$	1.2	MM-konstant i $j_6$	1
$K_m^{BG-Hjerne}$	0.15	MM-konstant i $j_2$	1
$K_m^{BG-L}$	3	MM-konstant i $j_{12}$	1
$K_m^{L-BG}$	0.01	MM-konstant i $j_3$ og $j_{13}$	1
$K_m^{Ko-L}$	0.1	MM-konstant i $j_{13}$	1
$K_d^{G-L}$	800	Dissosiasjonskonstant i $j_3$	1
$K_m^{I-MG}$	0.02	MM-konstant i $j_4$	1
$K_m^{BG-MG}$	1	MM-konstant i $j_4$	1
$K_I^{I-G}$	4.9	MM-konstant i $j_5$	1
$K_m^{Gset}$	150	MM-konstant i $j_6$	1
$K_I^{Ko-G4}$	0.0003	MM-konstant i $j_{14}$	1
$K_d^{G4set}$	5	Dissosiasjonskonstant i $j_{15}$	1
$K_m^{Nyre}$	0.2	MM-konstant i $j_{21}$	1
$K_I^{BG-Nyre}$	0.05	MM-konstant i $j_{25}$	1
$K_m^{BG-Nyre}$	0.2	MM-konstant i $j_{11}$	1
$K_m^{Puls}$	500	MM-konstant i $j_{23}$	1
$K_m^{72tpuls}$	150	MM-konstant i $j_{22}$	1
$K_I^{Ko-G4}$	0.0003	MM-konstant i $j_{14}$	1