

МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

У статті розглянуто необхідність прогнозування кінетики глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Розроблено математичну модель динаміки глюкози та інсуліну, що дозволить регулювати глікемічний індекс. Запропоновано структуру системи прогнозування введення необхідної кількості інсуліну при відомій кінетиці глюкози в крові.

Ключові слова: динаміка глюкози, інсулін, глікемічний індекс, математична модель, система прогнозування.

Постановка проблеми. На сьогоднішній день дуже поширеним є захворюванням на цукровий діабет, що має багато ускладнень. Складність біологічної системи людського організму може бути описана нелінійними рівняннями. Через цю складність не просто досягнути інсулінонезалежності лікування діабету автономно. Цукровий діабет — це порушення обміну ендогенного інсуліну, що призводить до накопичення глюкози в крові. В цілому глюкоза перетворюється на енергію, що необхідна для діяльності людини, проте це вимагає і функціональності секреції виділення інсуліну. Таким чином, при цукровому діабеті виникає нестача інсуліну.

Реалізація управління глюкозою в критичних станах пацієнтів є найбільш важливим питанням для контролю цукрового діабету. Клінічне лікування пропонує три або чотири рази в день проводити виміри глюкози і відповідно вводити необхідне число одиниць інсуліну [1]. Тому постає необхідність пошуку неагресивних методів лікування. Оскільки, сучасна медицина використовує інвазивні методи визначення рівня глюкози, що спричинює проколювання шкіри.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На сьогоднішній день відома модель Мокселя описує поглинаючу кінетику з пов'язаними частковими диференціальними рівняннями [2]. Вона дозволяє отримати звіт про дозу, об'єм, концентрацію інсуліну та глюкози в крові. Проте використовує багато нелінійних рівнянь, що є складними для обчислювального процесу. Ця модель була спрощена Траяновським, проте він використовував для досліджень певний зразок інсуліну [3]. Варто зазначити, що це утруднює прогнозування дози інсуліну, оскільки пацієнти не отримують один тип інсуліну.

Постановка завдання. Метою дослідження є моделювання динаміки глюкози та інсуліну в крові для попередження підвищення вмісту цукру в крові. На основі сучасних знань про фізіологію людини побудувати фізіологічну модель динаміки глюкози в крові. Розробка систем прогнозування динаміки глюкози в крові дозволить зменшити або попередити розвиток ускладнень внаслідок цукрового діабету. Така система має використовувати математичні моделі метаболізму глюкози та інсуліну

Основна частина. З кожним роком зростає частота захворювань на цукровий діабет (ЦД). Поширеність ЦД пов'язують із зміною факторів зовнішнього середовища, генетичними, демографічними особливостями людського організму, концентрацією факторів ризику захворювання в популяціях (надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, значна частота серцево – судинних захворювань, порушення ліпідного обміну тощо). Це призводить до ранньої інвалідазації хворих на ЦД, що зумовлена наявністю ускладнень внаслідок хвороби.

Цукровий діабет виникає внаслідок нестачі інсуліну (I тип цукрового діабету, інсулінозалежний) або відсутності чутливості тканин до нього (II тип цукрового діабету, інсулінонезалежний). Внаслідок нестачі інсуліну в організмі виникають порушення всіх видів обміну речовин: вуглеводного, жирового, білкового і водносолевого. За таких умов накопичується велика кількість незасвоєних проміжних продуктів розпаду, які циркулюють в крові у великих судинах, де швидкість кровотоку велика, ці шлаки не мають змоги затриматись (змиваються зі стінок судин), а в дрібних судинах (капілярах, артеріолах) осідають на стінках,

утворюючи між собою сполуки з великою питомою вагою (глюкоза + білки, глюкоза + жири + білки) [2].

З часом мікросудини склерозуються, тромбуються шлаками і запусівають. Цей процес називається діабетичною мікроангіопатією (ДМ) і зустрічається тільки при цукровому діабеті. При цьому страждають органи, які кровопостачаються в основному мілкими судинами: очі, нирки, нерви, шкіра і м'язи. Ці ускладнення цукрового діабету називаються відповідно діабетичною ретинопатією, нефропатією, нейропатією і мікроангіопатією кінцівок (частіше ніг).

Порушення жирового обміну при ЦД призводить до раннього виникнення атеросклерозу — захворювання магістральних великих судин (діабетичної макроангіопатії). Це особливо важливо при інсулінонезалежному цукровому діабеті, що виникає в віці після 40 років, і з віком частота його різко зростає. Отже, ЦД нашаровується на вже виниклу раніше судинну патологію: ішемічну хворобу серця (ІХС), атеросклероз, гіпертонічну хворобу.

Вражені судини стають дуже чутливими до підвищеного тиску завдяки гіпертонічній хворобі, нефропатії, склерозу або хронічному піелонефриту. Судини, не витримуючи тиску, руйнуються, що призводить до крововиливів, особливо небезпечних на очному дні. Розвивається відшарування сітківки, порушення провідності світла через скловидне тіло, або помутніння, зменшення резерва мікросудин, прогресування атеросклерозу та ІХС. Окрім того підвищення артеріального тиску може викликати порушення ритму серця. Цьому сприяє гіпоглікемія, виникають судинні катастрофи у вигляді інфаркту, інсульту, що може для хворого закінчитись фатально. Артеріальна гіпертонія у хворих на ЦД зустрічається вдвічі частіше, ніж у осіб без нього. Як свідчать клінічні дані американських вчених, хворі з підвищеним тиском і ЦД мають ризик розвитку серцево-судинних захворювань у 2,5-7,2 рази вищий, ніж в інших людей. Порушення обміну речовин призводить до порушення кровопостачання завдяки ангіопатії, спричиняють захворювання нервової системи і називаються діабетичною нейропатією. Нервові і судинні порушення взаємопогіршують перебіг одне одного. Особливо страдають кінцівки ніг.

Ампутація нижніх кінцівок проводиться за умов діабету в 15 разів частіше, ніж у решти населення [3].

Порушення гостроти зору у хворих на цукровий діабет на початку хвороби частіше всього пов'язане з перепадами рівня цукру в крові й зміною форми кристалика, а при тривалому перебігу ЦД — з діабетичною ретинопатією або катарактою. Нерідко у людей похилого віку з II типом діабету ретинопатія може передувати прояву і діагностиці ЦД.

На основі сучасних знань про фізіологію людини запропонуємо наступну фізіологічну модель, що описує динаміку глюкози в крові (див. рис. 1).

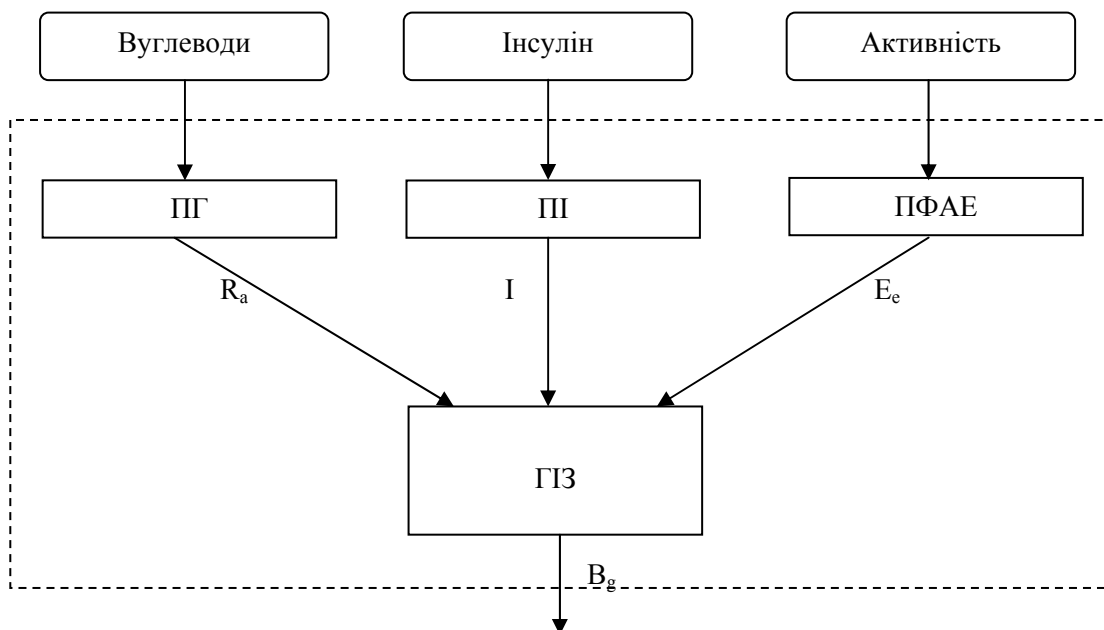


Рис. 1 — Фізіологічна модель динаміки глюкози в крові

Дана модель містить наступні блоки:

- підсистему глюкози (ПГ), що описує кінету глюкози після кишкової абсорбції внаслідок прийому певного раціону харчування;
- підсистему інсуліну (ПІ), що відображає фармакологію кінетики керування інсуліном;
- підсистема фізичної активності і витрат енергії (ПФАЕ);
- підсистема взаємодії інсуліну та глюкози (ПІЗ).

Виявлення цукрового діабету на ранніх стадіях є найбільш адекватним методом його профілактики проти діабетичних ускладнень.

Варто зазначити, що модель динаміки інсуліну та глюкози дозволить регулювати глікемічний індекс у хворих на ЦД [3]. Концентрацію глюкози в крові у будь-який момент часу t можна визначити за формулою 1.

$$C_k(t_k) = C_0 + \int_{t_0}^{t_k} \left[\sum_{i=1}^n f1_i(t) - \sum_{j=1}^m f2_j(t) \right] dt = C_0 + \sum_{i=1}^n \int_{t_0}^{t_k} f1_i(t) dt - \sum_{j=1}^m \int_{t_0}^{t_k} f2_j(t) dt, \quad (1)$$

де:

$f1_i(t)$ — швидкість надходження глюкози у кров людини з i -го джерела в момент часу t ;

$f2_j(t)$ — швидкість утилізації глюкози з плазми крові від j стоку в момент часу t ;

$C_k(t)$ — сумарна концентрація глюкози в крові в момент часу t ;

n — кількість джерел надходження глюкози;

m — кількість витоків.

При моделюванні глікемічного індексу за формулою 1 необхідно враховувати закономірності основних процесів, що впливають на концентрацію глюкози в крові, наприклад: харчування, стреси, фізична активність і т.д.

Для прогнозування введення необхідної кількості інсуліну, коли відомо концентрацію глюкози в крові запропонуємо наступну схему (рис. 2).

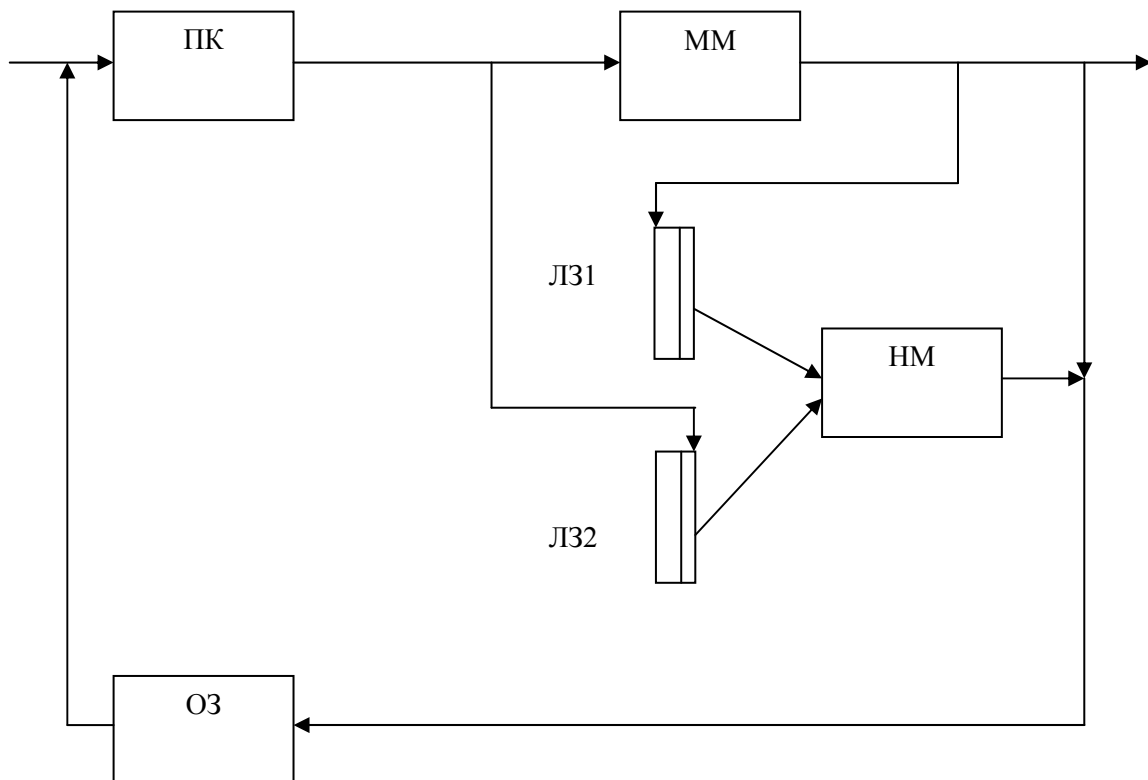


Рис. 2 — Структура системи прогнозування введення необхідної кількості інсуліну при відомій кінетиці глюкози в крові.

Дана система складатися з основних модулів:

- моделі метаболізму глюкози та інсуліну (ММ) пацієнта, що хворий на цукровий діабет [4,5];
- нейронна мережа (НМ), що прогнозує динаміку глюкози в крові пацієнта;
- предиктор-контролер, що на виході пропонує введення необхідної дози інсуліну в даний момент часу для хворого на цукровий діабет;
- тимчасові лінії затримки (ЛЗ);
- обернений зв'язок (ОЗ).

В якості математичної моделі пацієнта пропонується використовувати систему диференціальних рівнянь Старіса [6,7]. Дана модель дозволяє обчислити кількість всмоктаного інсуліну при одноразовій ін'єкції.

Висока складність модельованого об'єкта, індивідуальність його характеристик і відсутність точних математичних моделей робить ефективним для його використання апарата штучних нейронних мереж. Відомо багато архітектур нейронних мереж, що застосовуються для моделювання динамічних об'єктів, а також моделі на їх основі [8].

Висновки

Системи автоматизованого управління (САУ) рівнем глюкози в крові пацієнта, як правило, використовують нерівномірний дискретний час і діляться на два класи: системи, що не використовують математичні моделі хворих пацієнтів та системи, що використовують такі моделі. САУ першого класу будуються на основі одної або декількох прогнозованих нейронних мережах. Для зберігання даних про стан глюкози та інсуліну в попередні дискретні моменти часу можуть використовуватися спеціальні буферні пристрої. САУ другого класу включають в себе математичні та нейромережеві модулі, а також ряд допоміжних пристроїв (контролер, буферні пристрої і т.д.). Математичний модуль такої системи реалізує модель пацієнта у вигляді диференціальних рівнянь, інтегрально-диференціальних рівнянь або рівнянь в частинних похідних, що призначена для обчислення кількості поглинання інсуліну при одноразовій ін'єкції. Нейромережевий модуль реалізує модель метаболізму глюкози та інсуліну, що прогнозує наступні значення рівня глюкози в крові пацієнта.

Результати такої системи дозволять корелювати з різними типами цукрового діабету і ступінню порушення вуглеводного обміну для діагностики діабету, а також визначення метаболічних порушень внаслідок захворювання.

Отже, експериментальне визначення глікемічних характеристик інсуліну проводиться наступним чином: знаючи початковий рівень глюкози в крові, а також її інтегральні характеристики, можна підібрати необхідну кількість інсуліну.

1. Gribok A., Vigersky R., Reifman, J. Universal Glucose Models for Predicting Subcutaneous Glucose Concentration in Humans. // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, Vol. 14, No. 1, (January 2010), — p.157-165.
2. Ускладнення цукрового діабету [Електронний ресурс] / Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Маньковський Б.М., Зубкова С.Т. та ін. — Режим доступу до журн.: <http://diabetic.com.ua/?p=331> (10.04.2012). — Назва з екрану.
3. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-20.
4. Stahl F., Johansson, R. Diabetes mellitus modelling and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Biosciences*, Vol. 217, No. 2, (February 2009), — p.101-117.
5. R. O. Foster, J. S. Soeldner, M. H. Tan, and J. R. Guyton, "Short term glucose homeostasis in man: A system dynamic model," *Trans. Amer.Soc. Mech. Eng. (ASME)*, pp. 308–314, 2010.
6. R. A. Rizza, L. J. Mandarino, and J. E. Gerich, "Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man," *Amer. J. Physiol.*, vol. 240, pp. E630–E639, 2011.
7. Berger M, Cüppers HJ, Hegner H, Jörgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care*. 1982;5(2):77-91.

8. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004;25(4):905-20.

Рецензенти:

внутрішній — д.пед.н., завідувач кафедри комп'ютерних технологій Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка — Горбатюк Р.М.

зовнішній — к.т.н., доцент кафедри програмної інженерії Тернопільського національного технічного університету ім. І. Пулюя — Кінах Я.І.