

Diabeto gydymo strategija

Igor Basov, Donatas Švitra, Ramunė Vilkytė

Klaipėdos universitetas

H. Manto g. 84, LT-92294 Klaipėda

E. paštas: igorbaso@takas.lt; donatas@ik.ku.lt; vilkramune@gmail.com

Santrauka. Straipsnyje autoriai atliko glikemijos reguliacijos matematinio modelio aprašyto dviem diferencialinėmis lygtimis su vienu vėluojančiu argumentu skaitinę analizę. Tiesinėje analizėje [3] gauti rezultatai buvo panaudoti skaitinėje analizėje, konstruojant skaitinius sprendinius naudojant Rungės–Kuto IV eilės metodą normaliu ir diabeto atvejais. Diabeto gydymo strategija bus modeliuojama į aukščiau minėtą (1)–(2) modelį įvedus dvi išorines periodines funkcijas, nusakančias maistą ir egzogeninio insulino injekcijas. Gydymo strategija bus sumodeliuota pasinaudojus mokslinio imitacinio modeliavimo programa „Model Maker“.

Raktiniai žodžiai: diabetas, glikemija, glikemijos reguliacija, glikemijos reguliacijos matematinis modeliavimas, diabeto gydymo strategija.

1 Įvadas

Daugelis fiziologinių procesų žmogaus organizme pasižymi cikliškuumu, todėl susiduriame su biologiniais ritmais. Juose yra svarbus organizmo parametrų svyravimas normos ribose ir trumpalaikis jų sutrikdymas gali sukelti dinamines ligas [14].

Prieš pradėdant matematiškai modeliuoti glikemijos ir insulino dinamiką būtina suprasti gliukozės-insulino sistemos fiziologiją, kurią toliau aprašysime. Kasos β ląstelių granulėse yra sintezuojamas, kaupiamas, transportuojamas ir išskiriamas insulinas. Jis yra sintezuojamas iš proinsulino. Normaliai subrendusiose sekretinėse granulėse yra vienodas kiekis insulino ir C-peptido bei nedidelis kiekis proinsulino. Kraujyje insulinas būna laisvas ir surištas su plazmos baltymais. Insulino skylimo kraujyje periodas – 3–5 min. Bazinė insulino koncentracija kraujo plazmoje sveikiems žmonėms nevalgius yra apie 10 pU/ml, o pavalgius retai pakyla virš 100 pU/ml. Insulino kiekis periferiniame kraujyje pradeda didėti po valgio praėjus 8–10 minutėms, piką pasiekia per 30–45 minutes, o į pradinį lygį grįžta per 90–120 minutes [12].

Insulino sekreciją labiausiai skatina maiste esanti gliukozė. Kai staiga padidėja glikemijos kiekis – greitai padidėja trumpai egzistuojančio insulino išsiskyrimas. Jei gliukozės kiekis ilgiau būna tame pačiame lygyje, tai insulino išsiskyrimas laipsniškai mažėja, o vėliau pakyla iki pastovaus lygio. Svarbiausias insulino fiziologinis poveikis – skatina gliukozės perėjimą per ląstelių membranas ir didina jo suvartojimą ląstelėse.

Normali glikemija priklauso nuo maiste esančio angliavandenių kiekio bei jų įsivauginimo audiniuose, gliukozės gamybos iš glikogeno ir kitų veiksnių. Gliukozės kiekis kraujyje yra pastovus, kai jos sunaudojama tiek pat kaip ir gaunama. Norint pasiekti diabeto gydymo efektyvumą svarbu taikyti tinkamą gydymo strategiją. Insulino terapija – viena iš diabeto gydymo strategijų. Insulino terapijos tema yra nagrinėjama

užsienio [4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 10, 11] ir Lietuvos [1, 2, 14] mokslininkų darbuose. Tai rodo, kad ši tema yra svarbi medicinos srityje, nes kasmet vis daugiau žmonių suseraga cukriniu diabetu.

Įvairios insulino terapijos yra plačiai naudojamos klinikiniam gydyme. Jos imituoja normalią insulino sekreciją gliukozės-insulino endokrininėje metabolinėje reguliavimo sistemoje. Insulino terapijos leidžia imituoti β – ląstelių reakciją į padidėjusią gliukozės koncentraciją. Kad insulino terapija daro įtaką lėtinių komplikacijų vystymąsi diabetu sergantiems žmonėms įrodė DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) organizacija diabeto kontrolės ir komplikacijų tyrimo metu [12].

Sveikų žmonių gliukozės-insulino metabolinėje reguliavimo sistemoje nuo egzogeninės gliukozės infuzijos priklauso savaiminiai ilgalaikiai insulino sekrecijos svyravimai. Galima teigti, jog pacientų, naudojančių intensyvią insulino terapiją – kasos ilgiau gamina insuliną [11].

Siekiant cukrinio diabeto gydymo strategijos optimizacijos būtina taikyti matematinis modelius ir tirti jų kokybines ir kiekybines savybes. Modeliuojant į matematinis modelius aprašančius organizmo fiziologinės sistemos funkcionavimą būtina įtraukti vėluojančius argumentus, nes šių sistemų procesuose viskas vyksta su tam tikru vėlavimo faktoriumi.

Pasaulinė mokslinė praktika rodo, kad matematinį modeliavimą galima sėkmingai pritaikyti ir glikemijos kontrolės optimizacijai bei diabeto gydymui.

Išanalizavus sistemos „gliukozės-insulinas“ veikimą galima pereiti prie šios sistemos matematinio modeliavimo.

2 Matematinis modelis

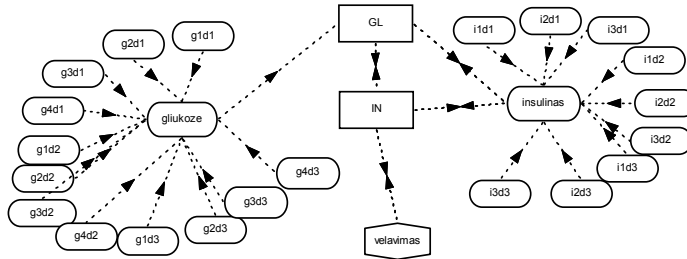
Straipsnyje remiamasi modelio (1)–(2) atlikta kokybine (tiesine ir netiesine analize [3]) – modeliuosime diabeto gydymo strategiją. Tiriamas modelis (1)–(2) yra sudarytas iš dviejų diferencialinių lygčių su vienu vėlavimu:

$$\dot{I}(t) = r_I \left[\frac{G(t)}{K_G} - \frac{I(t-h)}{K_I} \right] I(t), \quad (1)$$

$$\dot{G}(t) = r_G \left[1 + c \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - \frac{G(t)}{K_G} \right] G(t). \quad (2)$$

Modelyje $I(t)$ – aktyvaus insulino kraujyje kiekis laiko momentu t , K_I – insulino kraujyje vidutinė reikšmė, h – laikas, reikalingas pasigaminti insulinui kasos β – ląstelėse. Cukraus kiekis kraujyje (glikemija) – $G(t)$, K_G – jos vidutinė reikšmė. Glikemijos savireguliacijos ryšiai interpretuojami kaip „plėšrūno-aukos“ uždavinys, kur insulinas – „plėšrūnas“, o cukrus – „auka“. r_I , r_G – teigiami dydžiai, charakterizuojantys insulino gamybos ir cukraus koncentracijos kraujyje tiesinį augimą; o c – parametras, reguliuojantis glikemijos grįžtamąjį ryšį [14].

Įvedę į (1)–(2) modelį dvi išorines periodines funkcijas nusakančias mitybos režimo $g(t) = g(t+24)$ ir egzogeninio insulino injekcijas $i(t) = i(t+24)$ [1], Rungės–Kuto IV eilės skaitiniu metodu modeliuosime glikemijos dinamiką normaliu ir diabeto atveju. Čia $i(t)$ – funkcija aprašanti išvirkšto egzogeninio insulino poveikį cukraus kiekio kraujyje dinamikai diabeto atveju, o $g(t)$ – funkcija, aprašanti mitybos režimą [1]. Glikemijos ir insulino dinamikos modeliavimui 3 parų laikotarpyje naudosime bendrą



1 pav. Glikemijos reguliacijos matematinio modelio (1)–(2) bendra modeliavimo schema normaliu ir diabeto atveju.

schema pateiktą 1 pav. normaliu ir diabeto atveju. Kai maisto režimas įvedamas $g(t) = 4$ kartus per parą ir insulino injekcijas įvedamos $i(t) = 1 \dots 3$ kartų per parą.

Modelis (1)–(2) su įvestomis mitybos ir egzogeninio insulino funkcijomis yra toks:

$$\dot{I}(t) = r_I \left[\frac{G(t)}{K_G} + i(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right] I(t), \quad (3)$$

$$\dot{G}(t) = r_G \left[1 + g(t) - i(t) + c \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - \frac{G(t)}{K_G} \right] G(t). \quad (4)$$

(3)–(4) lygtys paaiškina fiziologinės sistemos „insulinas-cukrus“ dinamiką normaliu ir diabeto atvejais bei leidžia aprašyti gliukozės svyravimų priklausomybę nuo insulino kiekio.

(3)–(4) lygčių sistemoje $i(t)$ ir $g(t)$ yra apibrėžtos iš [1]:

$$g(t) = g(t + 24) = \sum_{i=1}^k g_i(t), \quad i(t) = i(t + 24) = \sum_{j=1}^m i_j(t) \quad (5)$$

čia

$$g_i(t) = g_i(t + 24) = \alpha_i \sin \left[\frac{\pi}{T_i}(t - t_{i1}) \right], \quad t_{i1} \leq t \leq t_{i2}, \quad (6)$$

$$i_j(t) = i_j(t + 24) = \beta_j \sin \left[\frac{\pi}{T_j}(t - t_{j1}) \right], \quad t_{j1} \leq t \leq t_{j2}. \quad (7)$$

k – valgymų skaičius, o m – injekcijų skaičius. t_{i1}, t_{j1} – veikimo pradžia. t_{i2}, t_{j2} – veikimo pabaiga. T_i, T_j – veikimo trukmė. α_i, β_j – parametrai aprašantys mitybos ir insulino (Lispro) injekcijų funkcijas.

Parinkę optimalius α, β parametrus grafiškai pavaizduosime gliukozės ir insulino svyravimus normaliu ir diabeto atvejais, kai valgoma keturis kartus per dieną. Diabeto atveju modeliavimui naudosime greito veikimo insuliną (Lispro), kuris bus įvedamas tris kartus per dieną. Parametrų reikšmės h, K_I, K_G, r_G, r_I, c bus paimtos iš tiesinės analizės [3]. Insulino Lispro įvedimo ir modeliavimo pavyzdys yra pateiktas [11].

3 Diabeto gydymo strategijos matematinio modeliavimo rezultatai

Modelio (3)–(4) skaitiniai sprendiniai normaliu ir diabeto atveju gauti naudojantis imitacinio modeliavimo programa „Model Maker“ (žr. 2–4 pav.).

2 pav. pavaizduoti gliukozės ir insulino svyravimai stebimi trijų parų laikotarpyje normaliu atveju, kai veikia viena išorinė jėga – mitybos režimas. $k = 4$, $T_i = 4$. Sveiko žmogaus atveju mitybos parametrai apibrėžti (8).

$$\begin{array}{llll}
 t_{11} = 7, & t_{12} = 11, & \alpha_1 = 0.2, & \text{(Pusryiai)} \\
 t_{21} = 11, & t_{22} = 15, & \alpha_2 = 0.3, & \text{(Piets)} \\
 t_{31} = 15, & t_{32} = 19, & \alpha_3 = 0.3, & \text{(Pavakariai)} \\
 t_{41} = 19, & t_{42} = 23, & \alpha_4 = 0.2, & \text{(Vakarien)}
 \end{array} \tag{8}$$

3 pav. pavaizduoti gliukozės ir insulino svyravimai trijų parų laikotarpyje diabeto atveju, kai veikia viena išorinė jėga – mitybos režimas. $k = 4$, $T_i = 4$. Diabeto atveju mitybos parametrai apibrėžti (9).

$$\begin{array}{llll}
 t_{11} = 8, & t_{12} = 12, & \alpha_1 = 0.15, & \text{(Pusryiai)} \\
 t_{21} = 14, & t_{22} = 18, & \alpha_2 = 0.25, & \text{(Piets)} \\
 t_{31} = 20, & t_{32} = 24, & \alpha_3 = 0.2, & \text{(Pavakariai)} \\
 t_{41} = 26, & t_{42} = 30, & \alpha_4 = 0.4, & \text{(Vakarien)}
 \end{array} \tag{9}$$

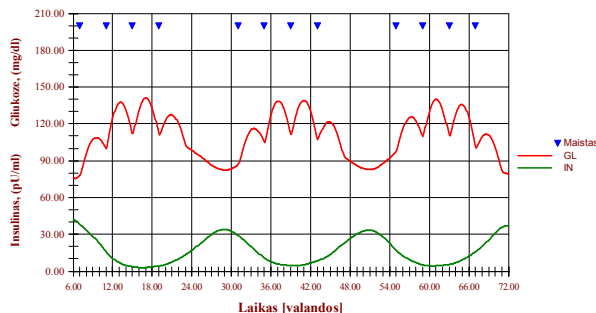
Individualios insulino terapijos strategijas pagerino gebėjimą palaikyti glikemiją artimą normai. Insulino veikimo pradžia, pikas ir poveikio trukmė daro įtaką gebėjimui tam tikru insulino režimu kontroliuoti gliukozės lygį. Raktas į efektyvų insulino terapiją – suprasti insulino farmokinetiką, nes gali pagerinti diabeto kontrolės rezultatus [11].

Taikant insulino terapiją žmogui reikia suvalgyti kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku ir tokį pat kiekį maisto.

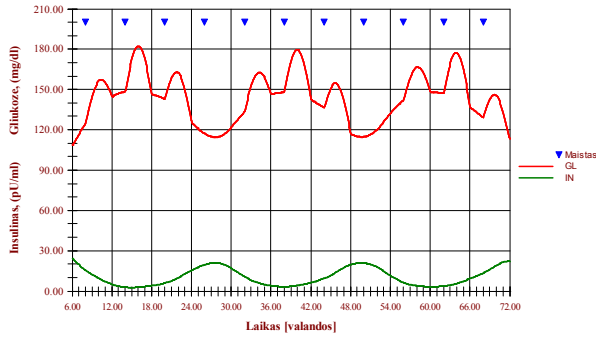
Svarbu tolygiai paskirstyti angliavandenių suvartojimą per parą. Laiko tarpai tarp valgymų neturi būti ilgesni nei 6 valandos [12].

Įvairių insulino produktų rūšių terapijomis ir algoritmais gali būti aprašomos įvairios diabeto gydymo strategijos [11].

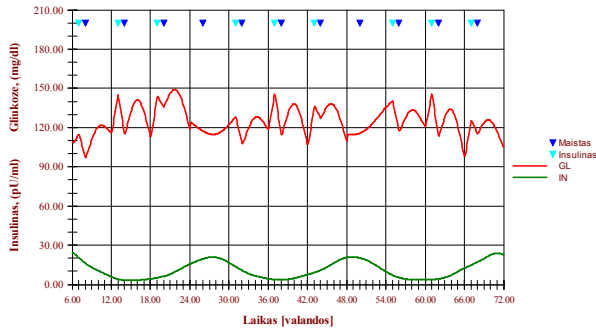
4 pav. atspindi gliukozės ir insulino svyravimus trijų parų laikotarpyje diabeto atveju, kai veikia dvi išorinės jėgos: mitybos režimas apibrėžtas (9) ir egzogeninis



2 pav. Sveiko žmogaus valgančio 4 kartus per dieną glikemijos ir insulino kitimas.



3 pav. Diabetiko valgančio 4 kartus per dieną glikemijos ir insulino kitimas.



4 pav. Diabetikas valgantis 4 kartus ir leidžiantis insulina 3 kartus per dieną.

insulinas $m = 3$, $T_j = 6$. Šiuo atveju egzogeninio insulino injekcijų parametrai apibrėžti (10).

$$\begin{aligned}
 t_{11} &= 7, & t_{12} &= 13, & \beta_1 &= 0.4, \\
 t_{21} &= 13, & t_{22} &= 19, & \beta_2 &= 0.5, \\
 t_{31} &= 19, & t_{32} &= 25, & \beta_3 &= 0.1,
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

Šiame skyriuje parodėme kaip modelis (1)–(2) gali būti pritaikomas klinikinėje insulino terapijoje pasirenkant tinkamas mitybos ir insulino infuzijos funkcijas, kad būtų galima gauti sėkmingą diabeto gydymo strategiją.

4 Išvados

Pasinaudoję kokybiniais bifurkacijų teorijos metodais atliktos modelio (1)–(2) tiesinės ir netiesinės analizėmis rezultatais [3], šiame straipsnyje atlikome skaitinę analizę. Parinkus tam tikrą biologinę prasmę turinčias parametrų reikšmes buvo parodyta, kad egzistuoja periodiniai sprendiniai į modelį (1)–(2) įvedus maisto ir egzogeninio insulino funkcijas.

Sprendiniai buvo gauti skaitiniu būdu, pasinaudojus imitacinio modeliavimo programa „Model Maker“.

Įvedus į nagrinėtą modelį dvi išorines jėgas nusakančias mitybos režimą ir egzogeninio insulino injekcijas normaliu ir diabeto atveju, gauti skaitinių analizių rezultatai parodė, kad šis modelis leidžia imituoti klinikinėje praktikoje naudojamą diabetikų gydymo strategiją ir prognozuoti būsimą glikemijos lygį. Todėl galima naudoti tirtą modelį parenkant optimaliausias diabetikų gydymo strategijas.

Literatūra

- [1] I. Basov, Č. Meiliūnas and D. Švitra. Glycemia monitoring: The problem of exogenous insulin input. *Mathematical Modelling and Analysis*, **5**:18–25, 2000.
- [2] I. Basov and D. Švitra. Diabetes: Modelling of insulin therapy. In *Proceedings of International Conference Biomedical Engineering*, pp. 259–265, 2006 (in Lithuanian).
- [3] I. Basov, D. Švitra and R. Vilkytė. Modelling of glycaemia dynamics: impact of physical exercises. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, **15**(2):213–232, 2010.
- [4] R. Bellazzi, C. Cobelli and G. Nucci. The subcutaneous route to insulin dependent diabetes therapy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, **20**(1):54–64, 2001.
- [5] M. Berger and D. Rodbard. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care*, **12**:725–736, 1989.
- [6] M. Berger and D. Rotbard. A pharmacodynamic approach to optimising insulin therapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **34**:241–253, 1991.
- [7] V.M. Bobylev, E.G. Gromova and V.I. Toloknov. Medical engineering systems for automatic insulin therapy of diabetes. *Biomedical Engineering*, **31**(2):114–116, 1997.
- [8] R. Bouillon, F. Bruyninckx, P. Ferdinance, P. Lauwers, F. Weekers, P. Wouters, M. Schietz, G. Van den Berghe, C. Verwaest and D. Vlasselaers. Intensive insulin therapy in critically patients. *New England J. of Medicine*, **345**(19):1359–1367, 2001.
- [9] A.H. Clemens. Feedback control dynamics for glucose controlled insulin infusion system. *Med. Prog. Technol.*, **6**:91–98, 1979.
- [10] K.K. Daugherty. Review of insulin therapy. *Pharmacy Practice*, **17**(1):10–19, 2004.
- [11] L. Jiaxu, H. Wang and Y. Kuang. Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies. *Mathematical Biosciences*, **210**:17–33, 2007.
- [12] A. Norkus. *Diabetology*. Gabija, Kaunas, 1996 (in Lithuanian).
- [13] J. Čeponis, I. Varanauskaitė, E. Varanauskienė. Intensyvioji insulino terapija naujovės gydant 1 ir 2 tipo cukrinį diabetą. *Medicina*, **42**(9):770–779, 2006.
- [14] D. Švitra. *Dynamics of Physiological System*. Mokslas, Vilnius, 1989 (in Russian).

SUMMARY

Strategy of Diabetes treatment

I. Basov, D. Švitra, R. Vilkytė

In this article the authors performed numerical analysis of glycemic regulation mathematical model described by two differential equations with one delay argument. The results obtained in the linear analysis [3] were used in numeric analysis constructing solutions applying the Runge-Kuto IV successive method in normal and diabetes cases. Diabetes medical strategy will be modeled to the above-mentioned model (2.1)–(2.2) introducing two external periodic functions determining food and exogenous insulin injections. Treatment strategy will be modeled applying a scientific simulation modeling program „Model Maker“.

Keywords: diabetes, glycemia, glycemic regulation, mathematical modelling of glycemia regulation, strategy of diabetes treatment.