

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ДИНАМІКИ ГЛЮКОЗИ В ПРОЦЕСІ ЗАСВОЄННЯ ЇЖІ

Ю.М. Чайківська¹, Р.М. Пасічник²

¹ Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка,
вул. Винниченка, 10, м. Тернопіль, 46000, Україна, e-mail: u_chaika@yahoo.com

² Тернопільський національний економічний університет,
вул. Львівська, 11, м. Тернопіль, 46000, Україна

В даній статті розглядається динаміка глюкози в крові у процесі засвоєння їжі. Розроблено математичну модель розподілу поступлення глюкози, що використовує найпростішу параболічну залежність. Розроблено математичну модель з використанням експоненціальної функції, що характеризує бурхливіший процес засвоєння глюкози. Було виявлено, що модель з експоненціальною функцією є точнішою.

Ключові слова: неавтономна модель, динаміка глюкози, цукровий діабет, ідентифікація, модель розподілу.

Постановка проблеми

На сьогоднішній день виникає проблема контролю вмісту глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. У людському організмі за стабілізацію рівня глюкози в крові відповідає підшлункова залоза, яка виробляє гормони інсулін та глюкагон, що дозволяють збільшити або зменшити концентрацію глюкози. Проте, у хворих на цукровий діабет спостерігається порушення функцій підшлункової залози в поєднанні із заниженою чутливістю до інсуліну. Це призводить до коливання глюкози в крові, як до появи глікемії: гіперглікемії (високої концентрації глюкози), так і гіпоглікемії (низької концентрації). Одним із важливих факторів, що впливають на рівень глюкози є прийом їжі. Варто зазначити, що необхідно спостерігати надходження глюкози з їжею протягом активної доби хворого.

Контроль вмісту глюкози в крові є важливим при аналізі стану хворих на цукровий діабет. Зокрема, цей показник також використовується для вибору режиму харчування хворого. Емпіричний підбір такого режиму містить ризики перевищення граничних максимальних або мінімальних рівнів концентрації глюкози. Ці ризики можна значно зменшити із використанням математичної моделі рівня глюкози в крові.

Тому розробка математичної моделі динаміки глюкози в процесі засвоєння їжі складає актуальну проблему.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Більшість плазмових моделей динаміки глюкози в крові будуються на основі даних внутрішнього тесту толерантності до глюкози (ВТТГ), зокрема, таким чином побудовані моделі Бергмана, Кобелі, Говорки та ін. [1-3]. Суть даного тесту полягає в тому, що людині натще одноразово внутрішньо вводять глюкозу і через регулярні проміжки часу аналізують її динаміку в крові. Здебільшого тест триває три години і через кожні 10 хвилин здійснюють контроль глюкози. Проба на толерантність до

глюкози у хворого на цукровий діабет покаже підвищений рівень глюкози, а показником нормальної толерантності є повернення до вихідного рівня глюкози в крові протягом вищезазначеного часу. Окрім цукрового діабету, показники толерантності до глюкози можуть бути понижені при порушеннях функцій печінки, а також інфекційних захворювань, ожирінню та дії лікарських препаратів [4]. Такі моделі не можуть описати поведінку глюкози протягом доби, оскільки людина харчується впродовж дня. Однак, пероральний шлях надходження глюкози є складнішою задачею для моделювання її динаміки, оскільки необхідно враховувати часте її надходження та процеси засвоєння.

Варто зазначити, що за основу досліджень науковці беруть модель Бретона [5]. Ця модель дозволяє оцінити динаміку глюкози в крові під дією фізичних навантажень. Вона враховує надходження глюкози ззовні, проте це одноразове її поступлення. Відсутні спостереження впливу режиму харчування на динаміку глюкози.

Останнім часом інтенсивно проводяться дослідження контролю глюкози за допомогою інсулінової помпи [6-8]. Проте, інсулінова помпа має ряд недоліків: часте її використання знижує функцію вироблення гормонів підшлунковою залозою, що призводить до її непрацездатності; при виникненні збоїв у роботі пристрою, хворий може опинитися під загрозою, оскільки не буде введено потрібної дози інсуліну і це може призвести до тяжких ускладнень. Тому, важливими залишаються питання самоконтролю глюкози в крові. Для цього необхідно враховувати чинники, які впливають на динаміку глюкози в крові, зокрема, режим харчування.

Формування цілей

Поступлення глюкози ззовні відіграє важливу роль при здійсненні контролю глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Зосередження уваги на кількісній оцінці надходження глюкози з їжею та особливості її засвоєння мають очевидну важливість, оскільки цей процес відбувається кожного дня. За допомогою математичних моделей можна провести чисельний експеримент концентрації глюкози в крові, яка залежить від обсягу та складу харчування протягом активної доби. Ідентифікація дозволить оцінити точність запропонованих моделей.

Основна частина

При кожному прийомі їжі, приймаючи всередину крохмаль або цукор, людина споживає вуглеводи. У процесі травлення вуглеводи розщеплюються на глюкозу та інші компоненти, всмоктуючись через стінки кишечника, надходять у кров. Клітини отримують глюкозу, що поступає в них за допомогою кровообігу, перетворюючи її в енергію. Однак для того щоб проникнути всередину клітини, глюкоза потребує особливого гормону – інсулін. Після прийому їжі рівень глюкози в крові підвищується. За рахунок дії гормону інсуліну глюкоза надходить всередину клітини і перетворюється на енергію. Таким чином, рівень глюкози в крові починає знижуватися. Якщо гормон інсуліну абсолютно виробляється менше, ніж це необхідно, або ж не забезпечує проникнення глюкози всередину клітини, то рівень глюкози в крові стане підвищуватися [9].

Основною метою лікування цукрового діабету є підтримання рівня глюкози в крові як можна більш близьким до нормального. На жаль, людина практично не здатна відчувати перепади рівня глюкози від 4 до 10 ммоль/л [9]. Саме в цьому і полягає підступність цукрового діабету, так як високий рівень глюкози в крові неминуче веде до розвитку ускладнень. Тільки регулярний і частий самоконтроль глюкози в крові дозволить уникнути погіршення стану хворого.

В такому випадку доцільно розробити математичну модель, яка дозволить оцінити загальний обсяг глюкози, який поступає в залежності від обсягу та складу харчування протягом доби.

За основу концентрації взята модель Бретона [5]:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -p_1(dG(t) - X(t) \cdot G(t) - \beta Y(t)G(t) + G_M(t)), \\ X(t) = -p_2X + S_i p_2(\gamma(t)G(t) - I_b), \\ Y(t) = -\frac{1}{\tau_{HR}}Y + \frac{1}{\tau_{HR}}dH. \end{cases} \quad (1)$$

В цій моделі перше рівняння описує динаміку глюкози в крові, де $dG(t)$ – різниця рівня в плазмі крові від початкового значення глюкози G_b , p_1 – константа, що дозволяє оцінити поглинання інсуліну, $X(t)$ – віддалений інсулін, $G(t)$ – концентрація глюкози в плазмі, β – змінна, що відображає короткі зміни серцевого ритму внаслідок фізичної активності, $Y(t)$ – показує зміни серцевого ритму, $G_M(t)$ – розподіл харчування протягом доби.

Друге рівняння даної моделі описує зміну інсуліну, де p_2 – константа, що характеризує поведінку інсуліну та його активність, S_i – константа, що описує чутливість до інсуліну, $\gamma(t)$ – інтенсивність виробництва інсуліну, I_b – початковий рівень інсуліну.

Третє рівняння даної моделі відображає диференціальну фільтрацію частоти серцевих скорочень, що імітує збільшення витрат енергії під час фізичних навантажень, де dH – зміна серцевого ритму, τ_{HR} – витрата енергії і реакції частоти серцевих скорочень до збільшення витрати енергії.

З даної моделі виключили внутрішній інсулін $X(t)$, серцеве навантаження $Y(t)$ і додали нову зміну $G_M(t)$ – розподіл харчування протягом доби. Тобто, дозоване фізичне навантаження виключили з даної моделі. Таким чином, математична модель розподілу поступлення глюкози зображена нижче.

$$\begin{aligned} \dot{G}(t) &= -p_1(G(t) - G_b) + p_2 G_M(t), \\ G(0) &= G_0 \end{aligned} \quad (2)$$

Як відомо, процес травлення їжі завершується протягом часу t_0 . До цього часу концентрація глюкози в крові повинна досягнути свого максимуму G_x , а в подальшому знижуватися. Цей феномен моделюємо найпростішою параболічною залежністю

$$G_M(t) = G_x - k(t - 120)^{2\alpha}. \quad (3)$$

Глюкоза, яка поступила в кров, засвоюється і розкладається, тому коректність моделі розподілу можна перевірити, співставивши рівень глюкози в крові із рівнем, що прогнозований моделлю, при відповідному представленні $G_M(t)$. Приклад розподілу динаміки глюкози $G_M(t)$, що надходить з їжею, представлено на рис. 1а.

Природно припустити, що перша стадія процесу протікає бурхливіше, ніж завершальна. Цей факт моделюємо з використанням експоненціальної функції

$$G_M(t) = G_x - k(t-120)^{2\alpha} \cdot e^{-kt(t-t_0)}. \quad (4)$$

Приклад розподілу динаміки глюкози $G_M(t)$ згідно моделі (4), що надходить з їжею, представлено на рис.1б.

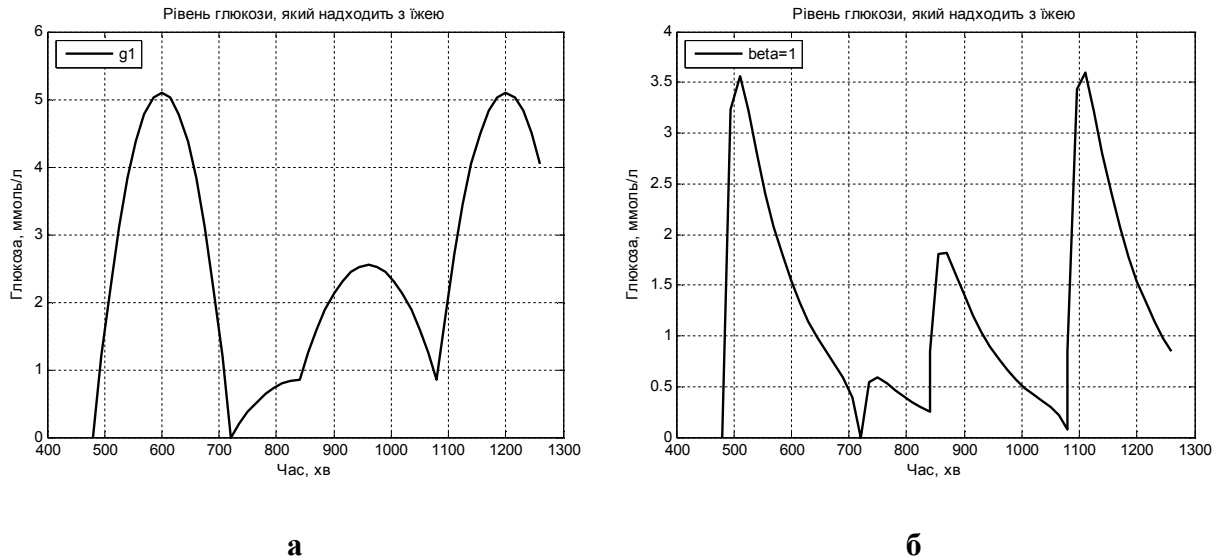


Рис.1. Розподіл глюкози $G_M(t)$: а – за моделлю (3); б – за моделлю (4)

На основі даної моделі можна обчислити загальний обсяг глюкози, який поступає в залежності від обсягу та складу харчування. Тому динаміку концентрації глюкози задаємо гіпотетично із перевіркою її адекватності за допомогою моделі (2).

На рис.2а зображено графік спостереження адекватності моделі (3), що відображається параболічною залежністю.

На рис.2б зображено графік спостереження адекватності моделі (3), що використовує експоненціальну функцію.

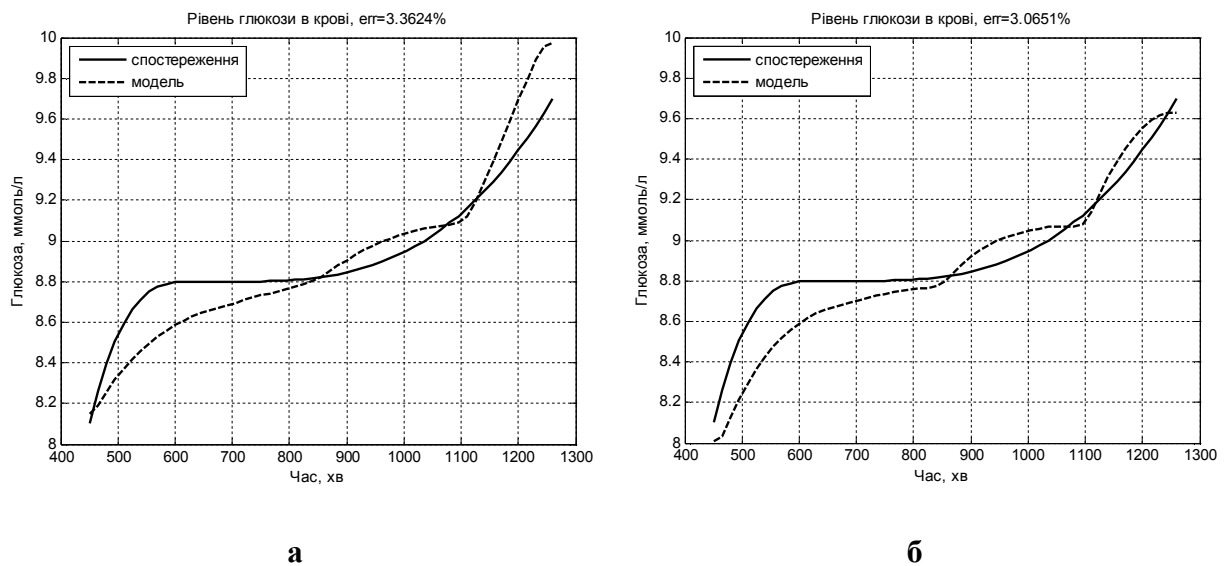


Рис. 2. Спостереження адекватності: а – моделі (3); б – моделі (4)

Похибка прогнозу згідно моделі (3) становить 3.3624%, а для моделі (4) становить 3.0651%.

Таким чином, модель з експоненціальною функцією є точнішою за модель з параболічною функцією. Аналіз чисельних експериментів для інших випадків динаміки глюкози показало аналогічні результати. Оскільки модель (4) дає допустимі похибки, вона може розглядатися як модель динаміки глюкози і спожитої їжі.

Висновки

В даній статті запропоновано моделі динаміки глюкози в процесі споживання їжі. Моделі базуються на даних довготривалих спостережень. Більшість зарубіжних науковців використовують короткотермінові моделі, зокрема, Бергман, Кобелі, Говорка, Д. Рой використовують одноразове введення глюкози і протягом трьох годин спостерігають її динаміку. Проте, важко зробити прогноз рівня глюкози в крові внаслідок таких спостережень, оскільки пероральний шлях надходження глюкози є складнішою задачею для моделювання її динаміки, необхідно враховувати часте її надходження та процеси засвоєння. На основі моделі Бретона запропоновано модель розподілу поступлення глюкози в кров в ході заданого процесу. Модель з експоненціальною функцією є точнішою за модель з параболічною функцією на 0.2973%. Адекватність даної моделі підтверджено експериментальними дослідженнями.

Список літератури

1. Cobelli, C. GIM simulation software of meal glucose–insulin model / C. Cobelli, et al. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. — 2009. — №3 (1). — PP. 44-55.
2. Breton, M. Silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes / M. Breton, et al. // *2006 IEEE EMBS Conference, New York*.—2006. — PP. 5647-5650.
3. Hovorka, R. Evaluation of glucose controllers in virtual environment: methodology and sample application / R. Hovorka, M.E. Wilinska, L.J. Chassin // *Artificial Intelligence in Medicine*. — 2004. — №32 (3). — PP. 171-181.
4. Bergman, P.J. A Comparison Between the Minimal Model and the Glucose Clamp in the Assessment of Insulin Sensitivity Across the Spectrum of Glucose Tolerance / P.J. Bergman, et al. // *Diabetes*. — 2004. — №43. — PP. 1114-1121.
5. Breton, M.D. Physical activity--the major unaccounted impediment to closed loop control / M.D. Breton // *Diabetes Sci Technol*. — 2008. — №2(1). — PP. 169-174.
6. Marchetti, G. , A feedforward-feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus / G. Marchetti, et al. // *Journal of Process Control*. — 2008. — 18(2). — PP. 149-162.
7. Renard, E. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery / E. Renard, et al. // *Diabetes Care*. — 2010. — 33(1). — PP. 121-127.
8. El-Khatib, F.H. Adaptive closed-loop control provides blood-glucose regulation using dual subcutaneous insulin and glucagon infusion in diabetic swine / F.H. El-Khatib, et al. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. — 2007. — №1(2). — PP. 181-192.
9. Швець, О.В. Дієта при цукровому діабеті. / О.В. Швець // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2013. — 2(50). — С. 65-74.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ГЛЮКОЗЫ В ПРОЦЕССЕ УСВОЕНИЯ ПИЩИЮ.М. Чайкивская¹, Р.М. Пасичник²

¹Тернопольский национальный педагогический университет им. В. Гнатюка,
ул. Винниченка, 10, г. Тернополь, 46000, Украина, e-mail: u_chaika@yahoo.com

²Тернопольский национальный экономический университет,
Ул. Львовская, 11, г. Тернополь, 46000, Украина

В данной статье рассматривается динамика глюкозы в крови в процессе усвоения пищи. Разработана математическая модель распределения поступления глюкозы использует простейшую параболическую зависимость. Разработана математическая модель с использованием экспоненциальной функции, характеризующая ускоренный процесс усвоения глюкозы. Было обнаружено, что модель с экспоненциальной функцией является точнее.

Ключевые слова: неавтономная модель, динамика глюкозы, сахарный диабет, идентификация, модель распределения

MATHEMATICAL MODEL OF BLOOD GLUCOSE DYNAMICS DURING DIGESTIONYu.M. Chaikivska¹, R.M. Pasichnyk²

¹Ternopil V. Hnatiuk National Pedagogical University,
10, Vynnychenko Str., Ternopil, Ukraine, 46027; e-mail: u_chaika@yahoo.com

²Ternopil National Economic University,
11, Lvivska Str., Ternopil, 46000, Ukraine

In this paper, blood glucose dynamics during digestion is discussed. A mathematical model of glucose uptake distribution was developed based on the simplest parabolic law. Additionally, a mathematical model was developed based on the exponential function to characterize the accelerated process of glucose digestion. It was found that the model based on the exponential function is more accurate than that based on the simplest parabolic law.

Keywords: non-autonomous model, glucose dynamics, diabetes mellitus, identification, distribution model.