

Glikemijos dinamika ir jos valdymas diabeto atveju

Donatas Švitra, Ramunė Vilkytė

Klaipėdos universitetas, Gamtos ir matematikos mokslų fakultetas

H. Manto 84, LT-92294 Klaipėda

E. paštas: donatas@ik.ku.lt, vilkramune@gmail.com

Santrauka. Straipsnyje autoriai atliko tiesinę, netiesinę ir skaitinę analizę – glikemijos reguliacijos matematinio modelio sudaryto iš vienos diferencialinės lygties su vėluojančiu argumentu ir vienos algebrinės lygties. Tiesinė analizė atlikta D -suskaidymo metodo pagalba. Netiesinė analizės metu, remiantis bifurkacijų teorija, sukonstruoti stabilūs periodiniai sprendiniai. Skaitinėje analizėje, diabeto atveju sukonstruoti glikemijos dinamikos skaitiniai sprendiniai: į modelį įvedus tris išorines periodines funkcijas, nusakančias maistą, egzogeninio insulino (Lispro) injekcijas ir fizinių krūvi. Glikemijos dinamika buvo apskaičiuota naudojantis programa „Model Maker“.

Raktiniai žodžiai: glikemijos valdymas, glikemijos dinamikos matematinis modeliavimas, maisto, egzogeninio insulino ir fizinio krūvio įtaka glikemijos dinamikai.

1 Įvadas

Fizinio krūvio poveikis insulino ir glikemijos reguliacijai yra labai svarbus. Tai viena iš svarbiausių priemonių insulino jautrumui gerinti ir medžiagų apykaitos sutrikimams šalinti. Po mankštinimosi didėja audinių atsparumas insulinui – greičiau sunaudojama gliukozė [4].

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 – insulino išsiskyrimas laipsniškai mažėja, vėliau pakyla iki pastovaus lygio. Svarbiausias insulino fiziologinis poveikis – skatinti gliukozės perėjimą per ląstelių membranas ir didinti jo suvartojimą ląstelėse [6].

Norint pasiekti optimalią diabeto kontrolę, labai svarbu taikyti tinkamai suderintą insulino terapiją ir fizinį krūvį. Taip pat pateikiame keletą naujausių mokslininkų darbų, kuriuose yra modeliuojama gliukozės ir insulino sistema yra [1, 2, 3, 5, 7, 8].

2 Matematinis modelis

Mūsų tiriamas modelis (1)–(2) yra sudarytas iš vienos diferencialinės lygties su vėlavimu ir vienos algebrinės lygties.

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

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

Modelyje $I(t)$ – insulino kiekis kraujyje 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, r_I – teigiamas dydis, charakterizuojantys insulino gamybos koncentracijos kraujyje tiesinį augimą, o c – parametras, reguliuojantis glikemijos grįžtamąjį ryšį [9].

3 Tiesinė analizė

Nustatėme teigiamą lygčių sistemos (1)–(2) pusiausvyros būseną:

$$I(t) \equiv K_I, \quad G(t) \equiv K_G. \quad (3)$$

(3) pusiausvyros būsenos stabilumą tirsime padarę tokį kintamojo pakeitimą:

$$I(t) = K_I[1 + x(t)]. \quad (4)$$

Lygčių sistemą (1)–(2) pakeičiame tokia lygčių sistema:

$$\dot{x}(t) = -r_I[cx(t) + x(t-h)] * [1 + x(t)], \quad (5)$$

$$G(t) = K_G[1 - cx(t)]. \quad (6)$$

Lygčių sistemos (5)–(6) tiesinės dalies charakteringasis kvazipolinomas yra

$$P(\lambda) = \lambda + r_I c + r_I e^{-\lambda h} = 0. \quad (7)$$

Toliau D -suskaidymo metodu panagrinėsime charakteringojo kvazipolinomo (7) šaknų išsidėstymą parametrų r_I ir c plokštumoje.

Kai lygtis (7) turi nulinę šaknį $\lambda = 0$, tai gauname tieses $c = -1$ ir $r_I = 0$. Kai lygtis (7) turi grynai menamas šaknis $\lambda = i\sigma$, parametrinėje formoje gauname kreives

$$c = -\cos(\sigma h), \quad r_I = \frac{\sigma}{\sin(\sigma h)}. \quad (8)$$

Kai $\sigma \rightarrow 0$, iš lygčių sistemos (8)–(9) gauname taip vadinamo grįžtamo taško (c^*, r_I^*) koordinates:

$$\lim_{\sigma \rightarrow 0} c = -1, \quad \lim_{\sigma \rightarrow 0} r_I = \frac{1}{h}. \quad (9)$$

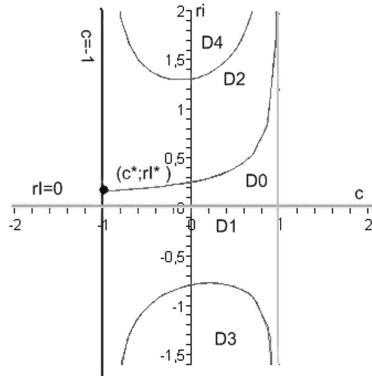
„Maple“ programa nubrėžime parametrines kreives 1 pav., kai $h = 6$ ir grįžtamojo taško koordinatės $(c^*, r_I^*) = (-1, 1/6)$.

Toliau skaičiuosime charakteringosios lygties realios dalies diferencialą D – suskaidymo sienos perėjimo taškuose $(c, r_I) = (0, \frac{\pi}{2h} \pm 2j\pi)$, $j = 0, 1, 2, \dots$. Remiantis jo ženklu, sprendžiame apie šaknų su teigiama realia dalimi skaičiaus padidėjimą ar sumažėjimą, pereinant iš srities D_0 į sritį D_2 . D_0 – sritis, kurioje kvazipolinomas (7), neturi nei vienos šaknies su teigiama realia dalimi. Srityje D_0 visų šaknų $\text{Re } \lambda < 0$.

Imame šaknį $\lambda = r_I + i\sigma$.

Nesunku parodyti, kad

$$d\tau = -\text{Re} \frac{r_I dc + (c + e^{-i\sigma h}) dr_I}{1 - r_I h e^{-i\sigma h}}. \quad (10)$$



1 pav. D-suskaidymas.

Kai $h = 6$, o taškas su koordinatėmis $(c; r_I) = (0.3, 0.3263)$ esantis ant kreivės ribojančios sritį D_0 ir D_2 (1 pav.), gauname:

$$d\tau \approx 0.3430 dr_I. \quad (11)$$

Kadangi (11) lygybėje gauta, kad $d\tau > 0$, todėl atsiranda dvi šaknys su teigiama realia dalimi. Taigi, nustatėme šaknų su teigiama realia dalimi padidėjimą, pereinant iš srities D_0 į sritį D_2 . D_2 – sritis, kurioje kvazipolinomas (7), turi dvi šaknis su teigiama realia dalimi.

4 Netiesinė analizė

Šiame skyriuje sukonstruosime sistemos (1)–(2) periodinį sprendinį remdamiesi bifurkacijų teorija [9].

1 teorema. *Jei $r_I = r_0 + \varepsilon$, ($|\varepsilon| \ll 1$), tada (5) tiesinės dalies charakteringasis kvazipolinomas turi 2 paprastas šaknis $\lambda(\varepsilon) = \tau(\varepsilon) \pm i\sigma(\varepsilon)$ ir tenkina sąlygas $\tau'_0 = \tau'(\varepsilon)$, $\sigma'_0 = \sigma'(\varepsilon)$, $\varepsilon = 0$ [9]. τ'_0 ir σ'_0 buvo apskaičiuotos atitinkamai pagal formules (12):*

$$\tau'_0 = \frac{\sigma_0^2 h}{r_0 [h^2 \sigma_0^2 + (1 + chr_0)^2]}, \quad \sigma'_0 = \frac{\sigma_0 (1 + chr_0)}{r_0 [h^2 \sigma_0^2 + (1 + chr_0)^2]}. \quad (12)$$

Kitos šaknys turi neigiamas realias dalis. Pažymėję $r_I = r_0 + \varepsilon$, gauname charakteringąjį kvazipolinomą:

$$P(\lambda, \varepsilon) = \lambda + (r_0 + \varepsilon)(c + e^{-\lambda h}). \quad (13)$$

Kai $P(\lambda(\varepsilon), \varepsilon) = 0$, $\varepsilon = 0$, $\lambda = i\sigma_0$, tai σ_0 yra lygties:

$$c + \cos \sigma_0 h = 0 \quad (14)$$

vienintelė šaknis priklausanti intervalui $(0; \frac{\pi}{h})$, o dydis r_0 apibrėžiamas formule:

$$r_0 = \frac{\sigma_0}{\sin \sigma_0 h}. \quad (15)$$

$x_2(\tau)$ apibrėžtas [9]:

$$x_2(\tau) = A_{2s} \sin 2\sigma_0\tau + A_{2c} \cos 2\sigma_0\tau, \quad (16)$$

kurioje:

$$A_{2s} = \frac{1-2c}{2(5-4c)} \sqrt{\frac{1-c}{1+c}}, \quad A_{2c} = \frac{1-c}{5-4c}. \quad (17)$$

b_2 ir c_2 apibrėžti taip:

$$b_2 = \frac{3hr_0 + 2c - 1}{4h(1+c)(5-4c)}, \quad c_2 = \frac{1-2c}{4hr_0(1+c)(5-4c)}. \quad (18)$$

Remiantis aukščiau gautais rezultatais galime užrašyti tokią teoremą.

2 teorema. *Kai $0 < r_I - r_0 = |\varepsilon| \ll 1$ ir τ'_0 yra teigiamas dydis apibrėžtas formule (12). Tada Hačinsono lygtyje su vidiniu grįžtamuoju ryšiu (1), pažymėję $r_I = r_0 + \varepsilon$, pakankamai mažoje pusiausvyros būsenos $I(t) \equiv K_I$ aplinkoje lygtis (1) turi vienintelį stabilų periodinį sprendinį, kuris išreiškiamas formule:*

$$I(t) \equiv K_I [1 + \xi \cos(\sigma_0\tau) + \xi^2 x_2(\tau) + O(\xi^3)]. \quad (19)$$

(19) išraiškoje $\sigma_0 = \pi/2h$, ξ , τ išreikti formulėmis (20), o $x_2(\tau)$ apibrėžtas formule (16):

$$\xi = \sqrt{\frac{\varepsilon}{b_2}}, \quad \tau = \frac{t}{1 + c_2\xi^2}. \quad (20)$$

Kai $h = 6$, $c = 0.27$, $r_I = 0.31$, $K_I = 10$, $\varepsilon = 0.048$, tai $A_{2s} = 0.0445$, $A_{2c} = 0.1862$, $b_2 = 0.0355$, $c_2 = 0.0147$, $\zeta = 1.1637$, $\tau = t/1.0199$. Tada (1) diferencialinės lygties stabilaus periodinio sprendinio artutinė išraiška yra:

$$I(t) = (10 * (1 + (1.1637 * \cos(0.2567 * t)) + (1.3543 * ((0.0445 * \sin(0.5134 * t)) + (0.1862 * \cos(0.5134 * t)))))). \quad (21)$$

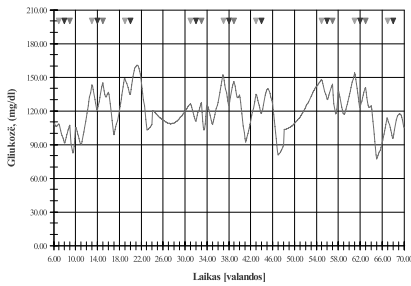
Įstatę (21) į (2) diferencialinę lygtį gauname gliukozės stabilaus periodinio sprendinio artutinę išraišką, kai $c = 0.27$, $r_I = 0.31$, $K_G = 135$.

$$G(t) = 135 * (1 + 0.27 * (1 - (1 + (1.1637 * \cos(0.2566 * t)) + (1.3543 * ((0.0445 * \sin(0.5133 * t)) + (0.1862 * \cos(0.5134 * t)))))). \quad (22)$$

5 Modelio skaitinė analizė

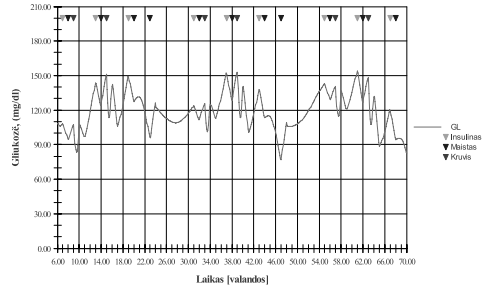
Į (2) diferencialinę lygtį įvedę tris išorines periodines funkcijas, nusakančias mitybos režimą $g(t) = g(t+24)$, egzogeninio insulino injekcijas $i(t) = i(t+24)$ ir fizinio krūvio funkcijas $f(t) = f(t+24)$, modeliuosime šių funkcijų poveikį glikemijos valdymui diabeto atveju.

$$G(t) = K_G \left[1 + g(t) - i(t) - f(t) + c \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] \right]. \quad (23)$$



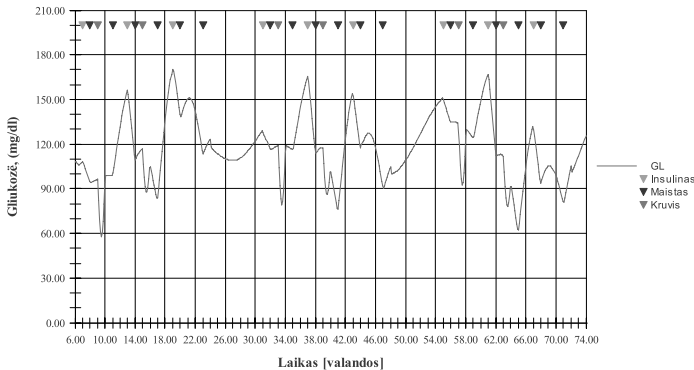
2 pav.

Diabetiko valgančio ir besileidžiančio insulina 4 kartus po 3 kartus ir darančio mankštą 2 kartus per dieną gliukemijos dinamika.



3 pav.

Diabetiko valgančio 4 kartus, besileidžiančio egzogeninį insuliną 3 kartus ir darančio fizinius pratimus 2 kartus per dieną gliukemijos kitimas.



4 pav. Diabetiko valgančio 6 kartus, besileidžiančio insulina 3 kartus ir atliekančio fizinius pratimus 2 kartus per dieną gliukemijos svyravimai.

Čia $i(t)$ – funkcija aprašanti išvirkšto egzogeninio insulino (Lispro) poveikį cukraus kiekio kraujyje, dinamikai diabeto atveju, $g(t)$ – funkcija aprašanti mitybos režimą ir $f(t)$ – funkcija aprašanti fizinio krūvio poveikį gliukemijos dinamikai. Modeliuosime gliukemijos dinamiką per 3 paras diabeto atveju. Kai maisto režimas įvedamas $g(t) = 1 \dots 6$ kartų per parą, insulino injekcijas įvedamos $i(t) = 1 \dots 3$ kartų per parą, o fizinis krūvis įvedamos $f(t) = 1 \dots 2$ kartus per parą. Funkcijos $i(t)$, $g(t)$ ir $f(t)$ apibrėžtos [3].

(23) išraiškos skaitinius sprendinius diabeto atveju gavome naudodamiesi imitacinio modeliavimo programą „Model Maker“ (žr. 2–4 pav.).

2 pav. pavaizduoti gliukozės svyravimai stebimi per tris paras diabeto atveju, kai veikia trys išorinės jėgos: mitybos režimas $k = 3$, $T_i = 3$, $\alpha_1 = 0.25$, $\alpha_2 = 0.4$, $\alpha_3 = 0.35$, egzogeninis insulinas $m = 3$, $T_j = 6$, $\beta_1 = 0.35$, $\beta_2 = 0.45$, $\beta_3 = 0.2$ ir fizinis krūvis $n = 2$, $T_z = 1$, $\gamma_1 = 0.6$, $\gamma_2 = 0.4$, $c = 0.27$, $r_I = 0.31$, $K_I = 10$, $K_G = 135$, $h = 6$.

3 pav. pavaizduoti gliukozės svyravimai stebimi per tris paras diabeto atveju, kai veikia trys išorinės jėgos: mitybos režimas $k = 4$, $T_i = 4$, $\alpha_1 = 0.25$, $\alpha_2 = 0.4$, $\alpha_3 = 0.2$, $\alpha_4 = 0.15$. Eegzogeninis insulinas $m = 3$, $T_j = 6$, $\beta_1 = 0.3$, $\beta_2 = 0.4$, $\beta_3 = 0.3$ ir fizinis krūvis $n = 2$, $T_z = 1$, $\gamma_1 = 0.4$, $\gamma_2 = 0.6$, $c = 0.27$, $r_I = 0.31$, $K_I = 10$, $K_G = 135$, $h = 6$.

4 pav. pavaizduoti glikemijos svyravimai stebimi per tris paras diabeto atveju, kai veikia trys išorinės jėgos: mitybos režimas $k = 6$, $T_i = 3$, $\alpha_1 = 0.1$, $\alpha_2 = 0.1$, $\alpha_3 = 0.3$, $\alpha_4 = 0.2$, $\alpha_5 = 0.2$, $\alpha_6 = 0.1$. Egzogeninis insulinas $m = 3$, $T_j = 6$, $\beta_1 = 0.3$, $\beta_2 = 0.6$, $\beta_3 = 0.1$ ir fizinis krūvis $n = 2$, $T_z = 1$, $\gamma_1 = 0.55$, $\gamma_2 = 0.45$, $c = 0.27$, $r_I = 0.31$, $K_I = 10$, $K_G = 135$, $h = 6$.

6 Išvados

Tiesinėje analizėje nustatytos sritys D_0 ir D_2 . Netiesinėje analizėje asimptotinių formulių pagalba sukonstruoti stabilūs periodiniai sprendiniai. Skaitinėje analizėje įvedus į nagrinėtą modelį tris išorines funkcijas, nusakančias maistą, egzogeninio insulino injekcijas ir fizinį krūvį diabeto atveju ir parinkus tam tikrus parametrų rinkinius gauti rezultatai parodė, kad šis modelis pakankamai gerai atspindi glikemijos dinamikos valdymą diabeto atveju.

Literatūra

- [1] G. Babagana, A.A. Susu and O.A. Fasanmade. Mathematical modeling and numerical simulation of glucose-insulin system for diabetic therapeutic management. *J. Appl. Sci.*, **5**(1):1–6, 2010.
- [2] I. Basov, Č. Meiliūnas and D. Švitra. Glycemia monitoring: the problem of exogenous insulin input. *Math. Modell. Anal.*, **5**:18–25, 2000.
- [3] I. Basov, D. Švitra and R. Vilkytė. Mathematical modelling of glycemia regulation. *Baltic Endocrinology*, **5**(1):13–23, 2010.
- [4] A. Boutayeb and M. Derouich. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Biomechanics*, **35**(7):911–917, 2002.
- [5] F. Dela, H. Galbo, M. Kjaer and J. Larsen. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in niddm patients. *Diabetologia*, **40**(4):447–453, 1997.
- [6] L. Jiaxu, Y. Kuang and H. Wang. Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies. *Math. Biosci.*, **210**:17–33, 2007.
- [7] Y. Kuang, J. Li and H. Wang. Enhanced modelling of the glucose-insulin system and its applications in insulin therapies. *J. Biol. Dyn.*, **3**(1):22–38, 2009.
- [8] J. Li, Y. Kuang and C.C. Mason. Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delnys. *J. Theor. Biol.*, **242**:722–735, 2006.
- [9] D. Švitra. *Dynamics of Physiological System*. Mokslas, Vilnius, 1989 (in Russian).

SUMMARY

The dynamics and control of glycemia in the case of diabetes

D. Švitra, R. Vilkytė

In this article the authors performed of glycemc regulation mathematical model described one differential equation with delay argument and one algebraic equation linear, nonlinear and numeric analyses. Linear analysis was performed D-segmentation method. A stable periodic solution application on bifurcation theory was constructed in the nonlinear analysis. The numeric solutions of glycemia dynamics have been constructed in the numeric analysis of the diabetes case, introducing to the three external periodic functions determinating food, exogenous insulin injections (Lispro) and physical exercise. Glycemic dynamic was calculated applying program “Model Maker”.

Keywords: glycemc control, glycemc dynamics mathematical modeling, food, exogenous insulin and exercise influence dynamics of the glycemia.