

Н.А. Широкова

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСТОЧНИКОВ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНОВ В МОДЕЛИ БАЛАНСА «ИНСУЛИН–ГЛЮКОЗА»

В работе [1] была предложена математическая модель, описывающая баланс «глюкоза–инсулин» в крови человека. В этой модели в левых частях дифференциальных уравнений стоят функции источников глюкозы, в которую превращается пища, и инсулинов, которые принимают в виде инъекций люди, страдающие инсулинзависимым сахарным диабетом. Основная цель данной работы — провести исследование зависимости предсказаний модели от формы функций источников.

Сахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме (гормона, отвечающего за утилизацию глюкозы клетками); характеризуется нарушением вследствие этого всех видов обмена (углеводного, липидного, белкового) [2]. Здесь, так же как и в работе [1], мы рассматриваем лишь такую форму сахарного диабета, при которой нарушения липидного и белкового обмена незначительны и, кроме того, отсутствуют другие, вызванные сахарным диабетом заболевания (ретинопатия, нефропатия, поражения центральной и периферической нервной системы, сердечно–сосудистой системы и т.д.). В медицине такая форма болезни классифицируется как сахарный диабет средней тяжести в стадии субкомпенсации.

Рассматриваемая нами модель описывает динамику во времени концентрации глюкозы $\Gamma(t)$ (ммоль/л) и инсулина $I(t)$ (ЕД/л) в крови человека, которая определяется дифференциальными уравнениями

$$\begin{cases} \frac{dI(t)}{dt} = \alpha(\Gamma(t) - \Gamma_0)\theta(\Gamma(t) - \Gamma_0) - \beta\Gamma(t)I(t) + dI_{ext}(t), \\ \frac{d\Gamma(t)}{dt} = \gamma(\Gamma_0 - \Gamma(t))\theta(\Gamma_0 - \Gamma(t)) - \lambda\beta\Gamma(t)I(t) - \\ \quad - \mu\theta(\Gamma(t) - \Gamma_{cr})(\Gamma(t) - \Gamma_{cr}) + d\Gamma_{ext}(t). \end{cases} \quad (1)$$

Здесь $\theta(x)$ — ступенчатая функция Хевисайда: $\theta(x) = 1$ при $x > 0$ и $\theta(x) = 0$, если $x < 0$; Γ_0 — нормальный уровень глюкозы в крови, который мы полагаем

© 2004 Н.А. Широкова

E-mail: shirokova@univer.omsk.su

Омский государственный университет

равным 5,5 ммоль/л; Γ_{cr} — критический уровень глюкозы, т.е. уровень глюкозы, выше которого происходит вывод ее из организма через почки (считаем, что $\Gamma_{cr} = 10$ ммоль/л); $\alpha, \beta, \gamma, \mu$ — набор постоянных, индивидуальных для каждого организма: α — коэффициент, отвечающий за выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы при превышении концентрации глюкозы над нормальным уровнем, β — постоянная, характеризующая скорость процесса утилизации инсулина глюкозой, γ — коэффициент, отвечающий за выход глюкозы из печени для поддержания ее нормального уровня, μ — параметр, отвечающий за вывод глюкозы через почки, если она превышает критический уровень; λ — количество глюкозы, утилизированной 1 ЕД инсулина ($\lambda = 22$ ммоль/л); $d\Gamma_{ext}(t)$ — скорость поступления глюкозы из внешнего источника (ммоль/л·час); $dI_{ext}(t)$ — скорость поступления инсулина «извне» (ЕД/л·час).

В работе [1] было показано, что решения системы (1) устойчивы при любых положительных значениях параметров системы, и, таким образом, заболевание сахарным диабетом обусловлено отклонением параметров системы от «нормы». Инсулинзависимый сахарный диабет (диабет I типа) обусловлен в нашей модели уменьшением параметра α .

Следует заметить, что наша модель — не единственная модель баланса «инсулин–глюкоза». Хорошо известна модель «AIDA» [3], [4] (Lehmann ED, Deutsch T.). Здесь мы не будем проводить сравнения нашей модели и модели «AIDA», укажем лишь, что при всех многочисленных достоинствах модель «AIDA» имеет одно слабое место с точки зрения математического моделирования: а именно уровень глюкозы в печени как функция уровня плазма-инсулина и уровня глюкозы в артериальной крови определяется табличными данными, т.е. одна неизвестная функция в системе дифференциальных уравнений модели «AIDA» табулируется на основе экспериментальных данных.

1. Моделирование функции поступления глюкозы и «стандартных» внешних инсулинов

В любой математической модели, описывающей баланс уровня глюкозы и инсулина необходимо задать функции внешнего источника. В нашей модели это функции $dI_{ext}(t)$, $d\Gamma_{ext}(t)$, фигурирующие в правых частях уравнений (1). Сложность в том, что вид этих функций неизвестен, известны лишь некоторые интегральные характеристики. При этом очень важно ответить на вопрос: на сколько чувствительны результаты, следующие из предсказания той или иной модели, к форме функции источника. В данном разделе мы рассмотрим два вида функций поступления глюкозы $d\Gamma_{ext}(t)$ и инсулина $dI_{ext}(t)$.

Функции поступления в кровь глюкозы и различных сортов инсулина — это всюду неотрицательные функции, имеющие один максимум. Очевидно, что имеет смысл рассматривать только элементарные функции. В качестве «базисной» функции мы выберем гауссову функцию

$$S_{gauss}(t) = Ate^{(t-T)^2/2\sigma^2}$$

и функцию S_{alg} , которую мы будем называть алгебраической

$$S_{alg}(t) = \frac{sDt^{s-1}T_{50}^s}{(t^s + T_{50}^s)^2}.$$

В этих формулах $A, \sigma, T, s, T_{50}, D$ — некоторые числовые параметры. Каждая из вышеприведенных функций обладает своими достоинствами и своими недостатками.

Для гауссовой функции параметр σ регулирует ширину пика, значение переменной t , соответствующее максимуму функции, легко вычисляется $t_{max} = (T + \sqrt{T^2 + 4\sigma^2})/2$, в то же время полная доза, т.е. интеграл по времени от нуля до бесконечности функции $S_{gauss}(t)$, — довольно сложное выражение от параметров. Однако при нулевом значении параметра T полная доза равна $A\sigma^2$. Отметим, что ниже мы этот случай и будем рассматривать.

Для алгебраической функции $S_{alg}(t)$ полная доза равна значению параметра D , параметр T_{50} тоже имеет прозрачный смысл — это время половинного поглощения, т.е. $\int_0^{T_{50}} S_{alg}(t)dt = D/2$, иначе говоря, этот параметр отвечает ширине пика. В этом достоинство этой базисной функции. Время максимума здесь также легко вычисляется $t_{max} = T_{50}(s-1)^{1/s}/(s+1)^{1/s}$, но при заданном параметре T_{50} невозможно аналитически вычислить параметр s , отвечающий заданному t_{max} . Кроме того, при малых значениях $s > 1$ эта функция слабо убывает со временем. Это можно отнести к недостаткам базисной функции $S_{alg}(t)$.

На основе введенных базисных функций и полагая, что объем крови человека равен 5 литрам, построим различные источники глюкозы и инсулинов.

Будем считать, что принятая пища переходит в глюкозу крови примерно в течение 2–3 часов. Если измерять концентрацию глюкозы в крови в единицах грамм/литр, то для источника одного грамма глюкозы будем иметь $\int_0^{24} d\Gamma_{ext}(t)dt = 1/5$ (время измеряется в часах). В медицине принято измерять уровень глюкозы в ммоль/л. Это соответствует дополнительному множителю 5,5, и, таким образом, для одного грамма глюкозы имеем функцию источника, для которой $\int_0^{24} d\Gamma_{ext}(t)dt = 5,1$. В качестве функции источника мы предлагаем два варианта, основанных на базисных функциях $S_{gauss}(t)$ и $S_{alg}(t)$, вид которых приведен на рисунке 1.

Перейдем к моделированию инсулинов. Инсулины по времени действия разделяются на инсулины ультракороткого, короткого, среднего и продленного действия. В настоящей работе мы рассмотрим два наиболее полулярных вида инсулина — инсулина короткого действия (до 6 часов) (Актрапид) и инсулина среднего действия (до 24 часов) (Протофан). На рисунках 2 и 3 приведены модели действия короткого инсулина и инсулина средней продолжительности. Варианты, основанные на базисных функциях $S_{gauss}(t)$ и $S_{alg}(t)$, слегка отличаются друг от друга, но качественно согласуются с данными, известными в медицинской литературе [5]. Отметим, что модели инсулинов, построенные с помощью функции $S_{alg}(t)$, введены в работе [6] и используются в модели «AIDA». Из приведенных графиков видно, что функции источников глюкозы и инсулинов, построенные на основе алгебраической функции, характеризуются немногим более слабым убыванием.

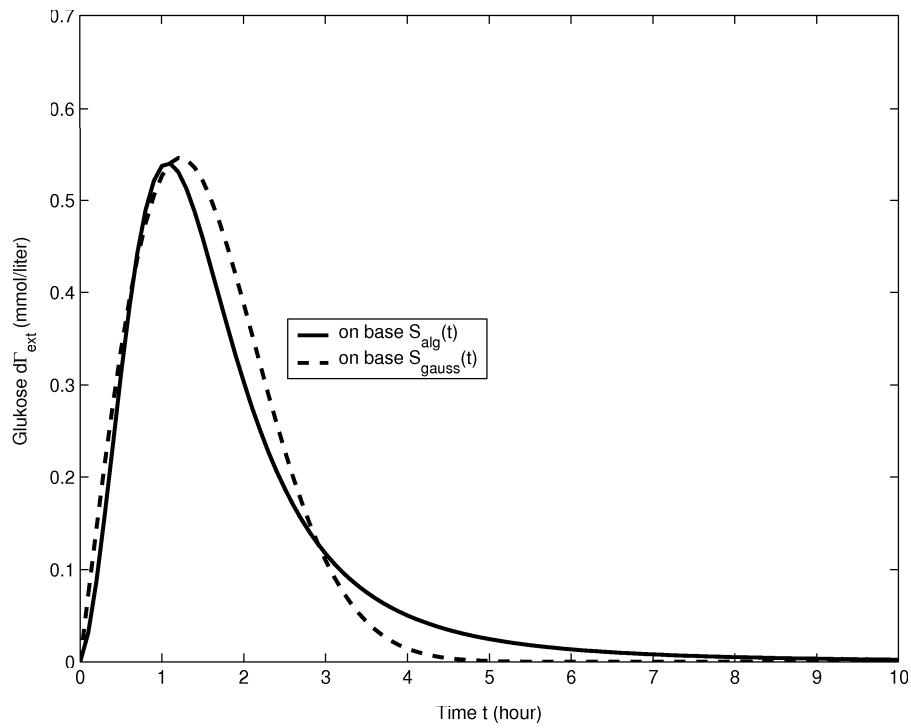


Рис. 1. График поступления глюкозы $d\Gamma_{ext}(t)$
 $(A = 0,735, 2\sigma^2 = 3, T = 0; s = 2,5, T_{50} = 1,5, D = 1,1)$.

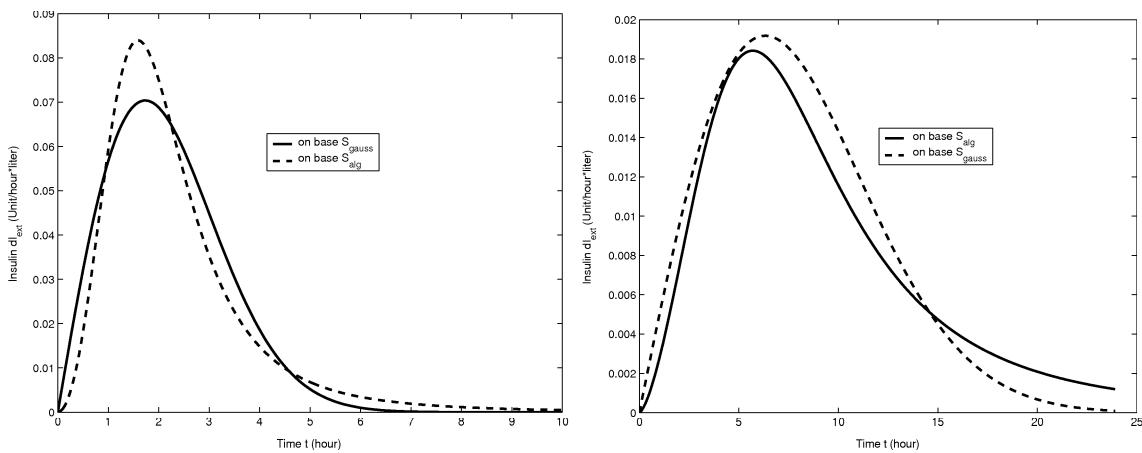


Рис. 2. Источник инсулина короткого
действия $dI_{ext}(t)$
 $(A = 0,067, 2\sigma^2 = 6, T = 0;$
 $s = 3, T_{50} = 2, D = 0,2)$.

Рис. 3. Источник инсулина среднего
действия $dI_{ext}(t)$
 $(A = 0,005, 2\sigma^2 = 80, T = 0;$
 $s = 2,5, T_{50} = 8, D = 0,2)$.

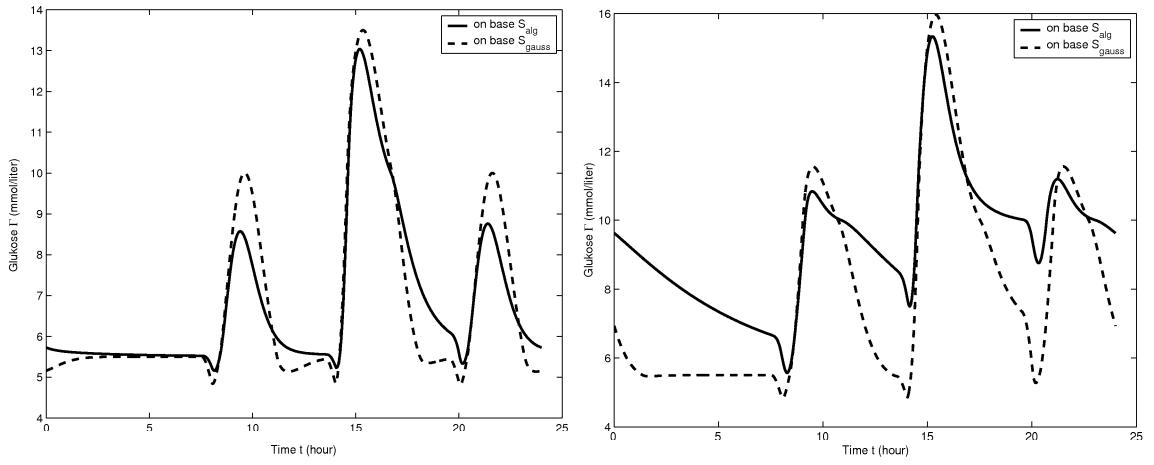


Рис. 4. Гликемический профиль $\Gamma(t)$ с источниками глюкозы и инсулина ($\alpha = 0, 1$)

Рис. 5. Гликемический профиль $\Gamma(t)$ с источниками глюкозы и инсулина ($\alpha = 0, 01$)

2. Исследование влияния формы источников

Ответим на поставленный нами ранее вопрос: влияет ли незначительные вариации функций источников на уровень глюкозы в крови, т.е. на решение $\Gamma(t)$? Чтобы качественно оценить это влияние, выпишем систему уравнений в вариациях:

$$\dot{X} = AX + Y, \quad X \equiv \begin{pmatrix} \delta I \\ \delta \Gamma \end{pmatrix}, \quad Y \equiv \begin{pmatrix} \delta dI_{ext} \\ \delta d\Gamma_{ext} \end{pmatrix}, \quad (2)$$

где

$$A = \begin{pmatrix} -\beta\Gamma & \alpha - \beta I \\ -\lambda\beta\Gamma & -\lambda\beta I \end{pmatrix}.$$

У нас нет возможности аналитически решить систему (1) и систему (2), поэтому, предполагая, что функции $I(t)$, $\Gamma(t)$ медленно меняются со временем, оценим собственные числа матрицы A . Так как $\text{Tr} A = -\beta(\Gamma + \lambda I) < 0$, $\det A = \alpha\beta\lambda\Gamma \geq 0$, то при положительных значениях параметров системы реальные части собственных чисел матрицы A отрицательны. При инсулинзависимом сахарном диабете единственным управляемым параметром является параметр α , который, как правило, при этом заболевании обращается в ноль. В этом случае одно из собственных значений матрицы A является нулем.

Учитывая то, что мы использовали грубое приближение независимости величин Γ , I от времени, можно сделать следующий вывод: при уменьшении значения параметра α (остальные параметры фиксированы) система становится все более чувствительной к вариациям функций источников. Проведенные численные расчеты подтверждают этот вывод. Для иллюстрации приведены графики 4 и 5. На наш взгляд, выбор функций источников, основанных на алгебраической функции S_{alg} , является более правдоподобным.

Таким образом, приведенные рассуждения и численное интегрирование системы (1) при различных значениях параметров и двух видах источников (на

основе экспоненциальной функции S_{gauss} и на основе алгебраической S_{alg} функции) позволяют сделать следующие заключения.

- Для здорового организма ($\alpha > 1$) форма функции источника не важна.
- В случае заболевания инсулинзависимым сахарным диабетом ($\alpha \approx 0$) значимы как форма источников глюкозы, так и формы инсулинов, поступающих в организм в виде инъекций.

Последний вывод особенно важен, т.к. экспериментальным путем определить достаточно точно форму функций источников «внешних» инсулинов и особенно глюкозы (зависит от принятой пищи, от индивидуальных особенностей организма и т.д.) вряд ли возможно. Это означает, что все модели баланса «инсулин–глюкоза» не имеют предсказательной силы, т.е. не могут по известным входным параметрам (например, количество и время принятия пищи) предсказать уровень глюкозы в крови для конкретного человека. Однако это не умаляет, на наш взгляд, значимость подобных моделей, т.к. они позволяют глубже понять и выявить наиболее значимые процессы, происходящие в эндокринной системе человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широкова Н.А. *Математическое моделирование баланса инсулин–глюкоза в крови* // Математические структуры и моделирование: Сб. научн. тр. Под ред. А.К.Гуца. Омск: Омск. гос. университет, 2002. Вып.10. С.106-115.
2. Потемкин В.В. *Эндокринология*. М.: Медицина, 1986.
3. Lehmann E.D, Deutsch T. *A physiological model of glucose-insulin interaction in type I diabetes mellitus* // Journal of Biomedical Engineering. 1992. V.14. P.235-242.
4. Lehmann E.D, Deutsch T. *A clinical model of glucose-insulin interaction* // In: Computer Modelling, North Holland, Amsterdam, 1991. P.101-111.
5. <http://medix.ru/diabet/>
6. Berger M., Rodbard D. *Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection* // Diabetes Care. 1989. V.12. P.725-736.