

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДОБОВОЇ ДИНАМІКИ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ

Ю.М. Чайківська¹, Р.М. Пасічник²

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

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

Розглядається проблема контролю концентрації глюкози в крові із мінімізацією застосування інвазивних вимірювань. Розроблено математичну модель розподілу поступлення глюкози, що залежить від обсягу спожитих вуглеводів (миттєві, швидкі, повільні). Математичну модель побудовано для довготривалих спостережень із використанням спеціально-організованих експериментів. Рівень глюкози в крові залежить від інтенсивності дії гормону інсуліну, тому побудовано модель динаміки інсуліну. Сукупний інсулін представлено як поєднання інсуліну, що виробляється організмом та інсуліну, що поступає з ін'єкцій. Для ідентифікації динаміки глюкози в крові використано метод Левенберга-Маквардта. Ідентифікація добової динаміки глюкози в крові є складною і містить ряд допоміжних задач.

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

Постановка проблеми

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, зокрема до появи як гіперглікемії (високої концентрації глюкози), так і гіпоглікемії (низької концентрації).

Контроль вмісту глюкози в крові є важливим при аналізі стану хворих на цукровий діабет. Одним із важливих факторів, що впливають на рівень глюкози є прийом їжі. 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, яка враховує індивідуальні особливості. Однак розроблені математичні моделі є феноменологічними і не передбачають ідентифікації за результатами спостережень за конкретним пацієнтом.

Таким чином, ідентифікація добової динаміки глюкози в крові для певного організму 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, Роя, Кобелі, Говорки та ін. [1-5]. Суть даного тесту

полягає в тому, що людині натще одноразово внутрієнно 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 захворюваннях, ожирінні та дії лікарських препаратів [6]. Такі моделі не можуть описати поведінку глюкози протягом доби, оскільки людина харчується впродовж дня. Крім того пероральний шлях надходження глюкози є складнішою задачею для моделювання її динаміки, оскільки необхідно враховувати процеси її засвоєння.

Модель Бретона [7] дозволяє оцінити динаміку глюкози в крові під дією фізичних навантажень. Вона враховує лише одноразові поступлення глюкози. Останнім часом інтенсивно проводиться управління концентрацією глюкози за допомогою інсулінової помпи [8-10]. 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 із врахуванням режиму 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 добової динаміки глюкози містить коефіцієнти управління, час сну, споживання їжі, декілька ін'єкцій. Це вимагає спеціальної процедури ідентифікації, яка дозволить адаптувати побудовану модель до особливостей конкретного організму.

Основна частина

Основною метою лікування цукрового діабету є підтримання рівня глюкози в крові найбільш близьким до нормального. На жаль, людина практично не здатна відчувати перепади рівня глюкози від 4 до 10 ммоль/л [11]. Саме в цьому і полягає підступність цукрового діабету, оскільки високий рівень глюкози в крові неминуче веде до розвитку ускладнень (надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, значна частота серцево-судинних захворювань, порушення ліпідного обміну, інсульт, інфаркт, діабетична ретинопатія). 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.

В якості прототипу концепції взята модель Бретона [5]:

$$\dot{G}(t) = -p_1 * (dG(t) - X(t) * G(t) - \beta * Y(t) * G(t) + G_M(t)), \quad (1)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 * X(t) + S_i * p_2 (\gamma(t) * G(t) - I_b), \quad (2)$$

$$\dot{Y}(t) = -\frac{1}{\tau_{HR}} Y(t) + \frac{1}{\tau_{HR}} dH. \quad (3)$$

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 – зміна, 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.

На початковому етапі формування моделі з метою спрощення виключимо вплив фізичних навантажень та з метою врахування лише спостережуваних величин виключимо вплив внутрім'язового інсуліну на концентрацію глюкози. При цьому рівняння (2) та (3) виключаються, а з першого диференціального рівняння усунемо компоненти, які включають віддалений інсулін $X(t)$ та пульс $Y(t)$. Враховуємо також, що в домашніх умовах оцінити поступлення глюкози із їжі в систему травлення важко. Вона оцінюватиметься засобами математичного моделювання на основі її впливу на концентрацію глюкози в крові. Це робить зайвим зважуванням її величини в моделі. Тому модель спроститься до вигляду

$$\frac{d}{dt} G(t) = G_M(t) - p_1(G(t) - G_b) \quad (4)$$

Спостереження за динамікою глюкози в крові та дозуванням глюкози при споживанні їжі виявляє невідповідність обсягу спожитої глюкози та її концентрації в крові. Це змусило висловити гіпотезу про врахування типу спожитої глюкози на концентрацію глюкози в крові. Оскільки прийнято розділяти вуглеводи на миттеві, швидкі та повільні, то відповідним чином диференціюємо змінні, що представляють обсяг поступлень глюкози із їжею: $G_{M1}(t)$ – обсяг поступлень глюкози із миттевими вуглеводами, $G_{M2}(t)$ – обсяг поступлень глюкози із швидкими вуглеводами; $G_{M3}(t)$ – обсяг поступлень глюкози із повільними вуглеводами. Це приводить до модифікації диференціального рівняння (4). В підсумку отримуємо наступну модель динаміки глюкози протягом доби

$$\frac{d}{dt} G(t) = G_{M1}(t) + G_{M2}(t) + G_{M3}(t) - p_1(G(t) - G_b) \quad (5)$$

Однак така модель не виділяє впливу гормону інсуліну на засвоєння глюкози. Для хворих на діабет концентрація інсуліну має першочергове значення. Внаслідок нестачі інсуліну в організмі виникають порушення всіх видів обміну речовин. Тому її необхідно включати в модель, враховуючи, що інтенсивність дії гормону не є постійною, а при досягненні певного бар'єру суттєво знижується. Сукупний інсулін, що присутній в організмі хворого, представимо як поєднання інсуліну $i(t)$, який виробляється організмом, та інсуліну $N(t)$, який поступає з ін'єкцій. Враховуємо також, що у зв'язку із складністю вимірювань концентрації інсуліну в крові, вона оцінюватиметься засобами математичного моделювання на основі її впливу на концентрацію глюкози в крові. При цьому рівняння (5) трансформується наступним чином:

$$\frac{d}{dt}G(t) = G_{M1}(t) + G_{M2}(t) + G_{M3}(t) - p_1(G(t) - G_b) - \frac{N(t)G(t)}{p_2 + G(t)} - \frac{i(t)G(t)}{p_2 + G(t)}. \quad (6)$$

Динаміку інсуліну, який виробляється організмом представляємо за допомогою диференціального рівняння, що враховує його виробництво під впливом перевищення глюкозою базового рівня та розпад інсуліну із певною інтенсивністю, при перевищенні ним свого базового рівня

$$\frac{di(t)}{dt} = p_3(G(t) - G_b)^+ - p_4(i(t) - i_b). \quad (7)$$

Отримана модель містить деякі розподілені в часі величини, які важко спостерігати. Це стосується поступлення спожитої глюкози в організм а також поступлень інсуліну, введеного в організм за допомогою ін'єкцій. У нас є 4 невідомих коефіцієнта, 4 елемента управління, а також параметр інсуліну, який ми не можемо напряму поміряти. Їхня дія проявляється в сукупності, тому важко таку задачу ідентифікувати. Для її ідентифікації будуємо ряд допоміжних задач.

Задача 1. Розглядаємо динаміку інсуліну в крові після припинення дії останньої ін'єкції в нічний час. При цьому вплив харчування та інсуліну з ін'єкцій виключаються. Система рівнянь (6)-(7) набуває наступного вигляду

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}G(t) = -p_1(G(t) - G_b) - \frac{i(t)G(t)}{p_2 + G(t)}, \\ \frac{di(t)}{dt} = p_3(G(t) - G_b)^+ - p_4(i(t) - i_b). \end{cases}$$

Задача 2. Розглядаємо динаміку глюкози в крові після харчування виключно вуглеводами певного типу із одночасною ін'єкцією інсуліну:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}G(t) = G_{M1}(t) + G_{M2}(t) + G_{M3}(t) - p_1(G(t) - G_b) - \frac{N(t)G(t)}{p_2 + G(t)} - \frac{i(t)G(t)}{p_2 + G(t)}, \\ \frac{di(t)}{dt} = p_3(G(t) - G_b)^+ - p_4(i(t) - i_b). \end{cases}$$

Проблема побудови розподілів спожитої глюкози та введеного інсуліну виникає внаслідок того, що відносно легко встановлюються обсяги спожитих вуглеводів та інсуліну, однак ці фактори не діють миттєво. Розподіл вказаних факторів можна

синтезувати на основі розподілів рівнів глюкози та інсуліну після разової ін'єкції глюкози [3].

Комплексна задача 3. Для перевірки адекватності ідентифікації в задачах (1)-(2) необхідно підвищити точність представлення розподілу вуглеводів із використанням спеціально-організованих експериментів. Аналіз результатів таких експериментів показав необхідність застосування кусково-кубічних многочленів Ерміта $H(t, \vec{T}, \vec{W})$, які мінімізують коливання функції між вузлами інтерполяції, тут (\vec{T}, \vec{W}) — деяка сукупність часових вузлів та відповідних значень інтерпольованої функції.

$$G_{m,i}^H(\tau, t) = G_{m,i,\tau}^* g_{m,i}(\tau, t)$$

$$g_{m,i}(\tau, t) = H_{m,i}(\tau - t, \vec{T}_i, \vec{W}_i)$$

де $G_{m,i,\tau}^*$ — обсяг спожитої глюкози у вуглеводах i -го виду в момент часу τ , який обчислюється за допомогою калькулятора калорійності;

$g_{m,i}(\tau, t)$ — динаміка поступлення глюкози в момент часу t , яка була спожита із вуглеводами i -го виду в момент часу τ .

Параметри многочленів Ерміта встановлюються на основі інтерполяції експериментальних спостережень рівнів глюкози після споживання вуглеводів i -го виду.

Для дослідження ефективності запропонованих моделей проводилися спостереження за хворим на цукровий діабет протягом доби.

В побутових умовах ми не спостерігаємо динаміку інсуліну. Однак коефіцієнт розпаду інтенсивності глюкози у порівнянні з дією інсуліну набагато нижчий. Для хворих 2-го типу дія інсуліну з ін'єкцій набагато інтенсивніша, ніж дія природного інсуліну. Інсулін є пропорційний надлишку з глюкози, тому його динаміка буде пропорційна динаміці глюкози в крові, коли вона не спотворена харчуванням. Таким чином розподіл інсуліну буде визначатися, як розподіл глюкози в крові:

$$N(\tau, t) = N_{\tau}^* H_N(\tau - t, \vec{T}_N, \vec{W}_N).$$

Зменшення концентрації глюкози в крові відповідає зменшенню концентрації інсуліну, що поступив з ін'єкцій. Тому коефіцієнти многочлена H_N визначаємо із задачі інтерполяції значень глюкози після останнього харчування, що поєднується з ін'єкцією інсуліну.

Проведемо ідентифікацію моделі протягом спостережуваної доби. На основі проведеної ідентифікації можна прогнозувати динаміку глюкози у хворих на цукровий діабет. На рис.1 зображено графік ідентифікації моделі протягом доби.

Висновки

Вперше запропоновано моделі розподілу динаміки глюкози в процесі споживання їжі, що залежить від обсягу спожитих вуглеводів (миттєвих, швидких, повільних). 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 у кров в ході заданого процесу. Для тривалих періодів точність розподілу вуглеводів представлено із використанням спеціально-організованих експериментів.

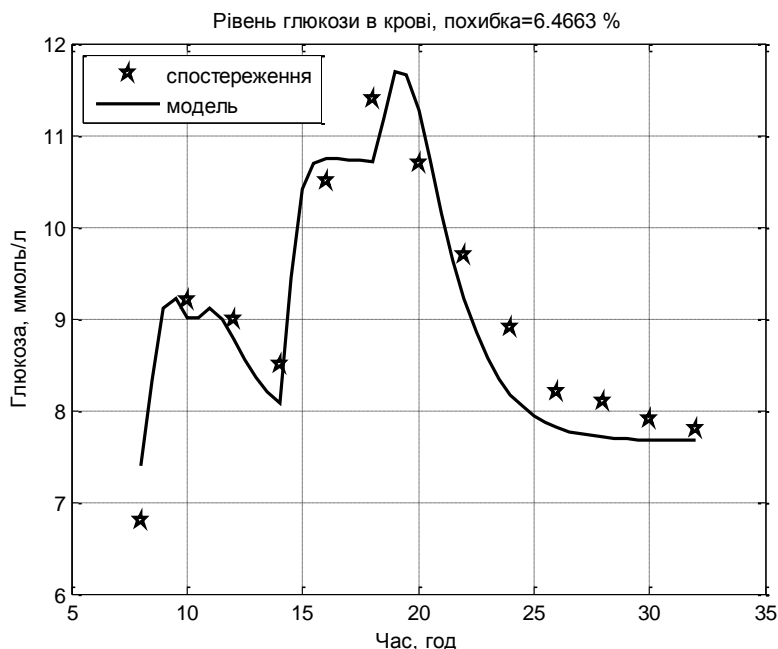


Рис. 1. Ідентифікація моделі (6) протягом доби

Похибка ідентифікації згідно моделі (6) становить — 6,4663%.

Динаміка глюкози також залежить від динаміки інсуліну, тому її необхідно включати в модель. Інтенсивність дії гормону інсуліну в крові оцінювалася засобами математичного моделювання на основі його впливу на концентрацію глюкози в крові. Сукупний інсулін представлено як поєднання інсуліну, що виробляється організмом, та інсуліну, який поступає з ін'єкцій.

Для ідентифікації запропонованих моделей використано метод Левенберга — Маквардта. На основі експериментальних даних протягом певної доби проведено ідентифікацію моделі із похибкою, що становила 6,4663%.

REFERENCES

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. Callegari, T. Bayesian two-compartment and classic single-compartmentminimal models: Comparison on insulin modified IVGTT and effect of experiment reduction / T. Callegari, et al. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 2003. — 50(12). — PP. 1301–1309.
3. 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.
4. 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.
5. Roy, D. Short term glucose homeostasis in man: A system dynamic model / D. Roy, et al. // *Trans. Amer.Soc. Mech. Eng. (ASME)*. — 2010. — PP. 308–314.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Швець, О.В. Дієта при цукровому діабеті. / О.В. Швець // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — 2(50). — С. 65-74.
 11. Чайківська, Ю.М. Математична модель динаміки глюкози в процесі засвоєння їжі / Ю. М. Чайківська, Р.М. Пасічник // Збірник наукових праць «Інформатика та математичні методи в моделюванні». — 2014.— Т.4, №3. — С. 272-277.

ИНДЕТИФИКАЦИЯ СУТОЧНОЙ ДИНАМИКИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Ю.М. Чайковская¹, Р.М. Пасечник²

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

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

В данной статье рассматривается проблема контроля концентрации глюкозы в крови с минимизацией применения инвазивных измерений. Разработана математическая модель распределения поступления глюкозы, зависит от объема потребленных углеводов (мгновенные, быстрые, медленные). Математическую модель построена для длительных наблюдений с использованием специально - организованных экспериментов. Уровень глюкозы в крови зависит от интенсивности действия гормона инсулина, поэтому построена модель динамики инсулина. Совокупный инсулин представлено как сочетание инсулина, вырабатываемого организмом и инсулина, поступающей из инъекций. Для идентификации динамики глюкозы в крови использован метод Левенберг - Маквардта. Идентификация суточной динамики глюкозы в крови является сложной и содержит ряд вспомогательных задач.

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

IDENTIFICATION DAILY DYNAMICS OF BLOOD GLUCOSE

YU.M. Chaikovsky¹, R.M. Pasichnyk²

¹Ternopilsky National Pedagogical University. V. Hnatiuk,
st. Vinnichenko, 10, Ternopil, 46000, Ukraine, e-mail: u_chaika@yahoo.com

²Ternopilsky National Economic University,
st. Lviv, 11, Ternopil, 46000, Ukraine

In this article the problem of control of blood glucose concentration of minimizing the use of invasive measurements. The mathematical model of the distribution of admission glucose depends on the amount consumed carbohydrates (instant, fast, slow). Mathematical models built for long-term observations using specially- organized experiments. The level of glucose in the blood depends on the intensity of the action of the hormone insulin, so the model of the dynamics of insulin. Total insulin presented as a combination of insulin and insulin produced by the body that comes with injections. To identify the dynamics of blood glucose method used Levenberg - Makvardta. Identification daily dynamics of blood glucose is complex and includes a number of auxiliary tasks.

Keywords: nonautonomous model, the dynamics of glucose, diabetes, identification, distribution model.