LMD mokslo darbai, 311–314
1998, Vilnius

Apie vieną glikemijos reguliavimo sistemos modelių klasę

M. Meilūnas (VGTU, VU)

Nagrinėjamas glikemijos kitimo ir cukrinio diabeto matematinio modeliavimo uždavinys. Apibrėžta klasė minimalių modelių, leidžiančių apytiksliai aprašyti angliavandenių lygio reguliavimą sveikame organizme, esant duotoms išorinėms apkrovoms, o taip pat modeliuoti įvairias situacijas, esant cukriniam diabetui.

1. Pagrindinės biomedicininės prielaidos

Angliavandenių lygio organizme (glikemijos) reguliavimas yra vienas svarbiausių gyvybinę veiklą užtikrinančių procesų. Apskritai, gyvam organizmui yra būdinga tai, kad daugelis jo parametrų (pvz. temperatūra, kraujospūdis, įvairių medžiagų koncentracija bei vykstančių procesų greičiai) varijuoja tam tikruose, dažnai gana siauruose, rėžiuose. Tai užtikrina optimalias sąlygas gyvybinei veiklai. Toks pastovios vidinės terpės palaikymas yra vadinamas *homeostaze* (bendresnė ir, matyt, tikslesnė sąvoka – *homeokinezė*). Taigi, viena iš homeostazės sistemų yra glikemijos reguliavimo sistema.

Paminėsime kai kuriuos pagrindinius faktus, iliustruojančius glikemijos reguliavimo svarbą. *Hipoglikemija* (mažesnė už normą (600–1200 mg/l) glikemija) sąlygoja daugelį taip vadinamų *aštriųjų komplikacijų* (centrinės nervų sistemos sutrikimai, sąmonės praradimas, hipoglikeminė koma), tuo tarpu *hiperglikemija* (didesnė už normą glikemija) sąlygoja taip vadinamas *ilgalaikes komplikacijas* (mikroangiopatija, nefropatija, retinopatija ir t.t.) Be to dažnai besikartojanti hipoglikemija gali sąlygoti tokią ilgalaikę komplikaciją, kaip chronišką smegenų sindromą, o staigi hiperglikemija ir (arba) hiperketonemija gali sukelti ketoacidozinę komą [3].

Taigi, glikemijos reguliavimo sistema yra gyvybiškai svarbi organizmui, o jos sutrikimai gali būti pavojingi gyvybei savaime arba būti sunkių ligų priežastimi.

Vienas pagrindinių tokių glikemijos reguliavimo sistemos sutrikimų yra *cukrinis diabetas* – hormono insulino trūkumo sąlygotas chroniškas medžiagų apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis (ir sąlygojamas) hiperglikemija. Yra išskiriamos kelios cukrinio diabeto rūšys [3]. Reikia pažymėti, kad diabeto problematika yra labai plati ir daugiaplanė, problemų, kurių sprendimui praverstų matematinis modeliavimas, yra daug, tačiau mes apsiribosime cukrinio diabeto tyrimu hiperglikemijos ir hipoglikemijos atžvilgiu, t.y., apsiribosime normaliosios glikemijos (normoglikemijos) palaikymo uždaviniu.

2. Matematinio modeliavimo problemos

Galima išskirti tris anksčiau suformuluoto uždavinio sprendimo, pasitelkiant matematinį modeliavimą, etapus:

- glikemijos reguliavimo sistemos matematinio modelio sudarymas,
- modelio parametrų identifikavimas,
- glikemijos valdymas, reguliuojant išorines organizmo apkrovas (maistą, fizinį krūvį, leidžiamą insuliną).

Glikemijos reguliavimo žmogaus organizme mechanizmas (o tiksliau, tokių mechanizmų visuma) yra labai sudėtingas objektas. Pakanka pažymėti, kad normoglikemijos palaikymą užtikrina organizme nuolat vykstančios įvairios biocheminės reakcijos (glikogeno sintezė, piruvato ir laktato susidarymas, Krebso ciklas, pentozinis ciklas it t.t.), kuriose dalyvauja dešimtys hormonų, fermentų ir substratų (tarpinių gliukozės metabolizmo produktų) [3]. Aišku, kad tos reakcijos vyksta medžiagų pernešimo ir difuzijos sąlygomis (kraujotaka, inkstų veikla, biocheminiai procesai audiniuose). Todėl čia nagrinėjamas uždavinys priklauso sudėtingų sistemų matematinio modeliavimo sričiai.

Tiesiogiai sumodeliuotos minėtos reakcijosverstų spręsti didelės dimensijos diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistemas, į kurias įeitų daug neapibrėžtų koeficientų. Dar sunkesni būtų tų koeficientų identifikavimo bei sprendinio valdymo uždaviniai. Visa tai daro tiesioginį nagrinėjamo reiškinio modeliavimą vargiai įmanomu.

Todėl aktualu turėti metodiką, įgalinančią kurti tokius matematinius modelius, kurie būtų pakankamai adekvatūs ir tuo pačiu tiek paprasti, kad galima būtų spręsti aukščiau suformuluotą uždavinį visuose etapuose.

3. Paprasčiausias matematinis modelis

Išskiriame skaičių tiesėje tris sritis D_l, D_0, D_u :

$$\begin{aligned} D_l &= \{x; \quad x \leqslant x_l\}, \\ D_0 &= \{x; \quad x_l \leqslant x \leqslant x_u\}, \\ D_u &= \{x; \quad x \geqslant x_u\}. \end{aligned}$$

čia x_l, x_u $(x_l < x_u)$ atitinkamai apatinė ir viršutinė normoglikemijos ribos, $x = x(t)$ – glikemijos reikšmė laiko momentu t.

Apibrėžiame funkciją $K(x)$ (proporcingumo koeficientą) tokiu būdu

$$K(x) = \begin{cases} K_l > 0, & x \in D_l \\ 0, & x \in D_0 \\ K_u < 0, & x \in D_u, \end{cases}$$

kur K_l ir K_u yra pastovūs dydžiai.

Įvedame funkciją $f_1(t)$, aprašančią gliukozės srautą iš organizmo (kepenų, žarnyno) į kraujo tūrio vienetą ir $f_2(t)$, aprašančią gliukozės srautą iš kraujo į organizmą (gliukozės utilizacija). Tegul $f(t) = f_1(t) - f_2(t)$.

Tada glikemijos (gliukozės kiekio kraujo tūrio vienete) kitimą galime aprašyti tokiu modeliu:

$$\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} + K_l(x - x_l) = f(t), \quad x \in D_l, \\ &\frac{dx}{dt} = f(t), \quad x \in D_0, \\ &\frac{dx}{dt} + K_u(x - x_u) = f(t), \quad x \in D_u, \end{aligned} \tag{1}$$

kur $K_l > 0$, $K_u < 0$ arba trumpiau

$$\frac{dx}{dt} + g(x) = f(t), \tag{1.a}$$

kur

$$g(x) = \begin{cases} K_l(x - x_l), & x \in D_l, \\ 0, & x \in D_0, \\ K_u(x - x_u), & x \in D_u. \end{cases}$$

Kadangi $g(x)$ – tolydi funkcija, tenkinanti Lipšico sąlygą, tai (1) lygtis turi vienintelį sprendinį, kurį galima užrašyti "pseudoanaliziniu" pavidalu:

$$x(t) = \left(x_0 + \int_{t_0}^{t} [K_j x_j + f(t)] e^{-K_j \tau} d\tau\right) e^{K_j t}, \quad x \in D_j, \quad j = l, 0, u.$$

4. Modelio analizės ir jo tolesnio tikslinimo klausimai

Vienas pagrindinių klausimų, praktiškai taikant matematinį modelį klinikoje yra jo identifikavimas (individualizavimas). (1) modelyje yra keturi nežinomi parametrai K_l, K_u, x_l, x_u. Juos identifikuoti galima mažiausių kvadratų metodo algoritmų pagalba (žr. [1]).

Kadangi paprastai klinikinių stebėjimų duomenys $x(t_k)$, kur t_k – matavimo momentai dažniausiai yra nepilni ir (arba) netikslūs, tai yra svarbu atsakyti į tokius klausimus:

- kiek tikslių duomenų reikia tam, kad parametrus K_j, x_j galima būtų identifikuoti iš anksto duotu tikslumu;
- kaip $x(t_k)$ matavimo paklaidos veikia parametrų identifikavimo tikslumą?

Kadangi glikemijos lygiui nemažą įtaką turi gliukozurija (gliukozės išsiskyrimas su šlapimu), tai (1) modelį būtina papildyti atitinkamu nariu. Tada modelis atrodys taip:

$$\frac{dx}{dt} + g(x) + q(x) = f(t). \tag{2}$$

Čia $q(x)$ yra inkstų slenkstį aprašanti funkcija (žr. [1], [5]). Gana tiksliai ją galima užrašyti tokiu pavidalu:

$$q(x) = \begin{cases} 0, & x < x_{g1} \\ Q(x - x_{g1}), & x_{g1} \leqslant x \leqslant x_{g2} \\ Q(x_{g2} - x_{g1}), & x \leqslant x_{g2} \end{cases}, \tag{3}$$

kur $Q = const$. Funkcijos $q(x)$ identifikavimo klausimai yra detaliai išnagrinėti [1].

(1) arba (2) modelį galima tikslinti papildant funkcijos $g(x)$ išraišką, visų pirma, pereinant nuo dalimis tiesinės funkcijos prie sudėtingesnių funkcijų srityse D_l, D_0, D_u, tačiau išlaikant pagrindines jos savybes (tokias, kaip ženklo pastovumas tose srityse).

Atskiras ir techniškai sudėtingas uždavinys yra funkcijos $f(t)$ aprašymas.

5. Išvados

1. Siūloma glikemijos reguliacijos modeliavimo metodika ir pateikta modelių klasė turi tą privalumą, lyginant su kitais tam skirtais modeliais [4], kad šiuose modeliuose esančius dydžius (išorinės apkrovos funkciją $f(t)$, o taip pat glikemijos ir gliukozurijos reikšmes) galima išmatuoti klinikos sąlygomis arba apytikriai juos įvertinti.
2. Yra principinė galimybė įvertinti į funkcijos $g(x)$ išraišką įeinančius parametrus, remiantis stebėjimų duomenimis kiekvienam atskiram organizmui, t.y. identifikuoti organizmo reakciją į glikemijos lygį.
3. Siūloma modelių klasė yra atvira, t.y., pasirinktą modelį galima tikslinti, įvedant daugiau parametrų į $g(x)$ ir $f(t)$ išraiškas, tuo pačiu išlaikant bendrą modelio struktūrą.

LITERATŪRA

[1] Čiegis R. and Meilūnas M., Some algorithms in mathematical modelling of Diabetes mellitus, *Informatica*, 6(1) (1995),

[2] Čiegis R., Meilūnas M. and Juknevičienė D., One the identification algorithms in the renal threshold mathematical model, *Proccedings of the Third Seminar on Computational Mechanics*, Vilnius, 1994, 28–33.

[3] Felig, Ph., Baxter J. D., Brodus A. E. and Frohman L. A., *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill, New York, 1982.

[4] Diabetes, *Nutrition and Metabolism*, 4(1) 201.

[5] Schueck O., *Functional Investigation of the Renal* (in Russian), Avicenum, Prague, 1981.

On the one class of the glycaemia regulation models

M. Meilūnas

A new approach in mathematical modelling of the Diabetes mellitus in discussed. A class of mathematical models is constructed in order to describe some features of glycaemia regulation mechanisms.