

Модель регуляции динамики концентрации глюкозы в крови

Аннотация

Предложена и экспериментально подтверждена математическая модель динамики концентрации глюкозы в крови под воздействием пищи, инсулина и физической нагрузки. Она позволяет описывать текущий уровень глюкозы и прогнозировать его в крови здоровых людей и больных сахарным диабетом.

Одна из насущных медицинских проблем для диабетиков (и не только) – проблема индивидуального неинвазивного мониторинга концентрации глюкозы в крови. Несмотря на усилия разработчиков медицинской техники во всем мире [1]-[3], эта задача не имеет эффективного решения до сих пор. Актуальными остаются разработка и использование искусственной поджелудочной железы для лечения диабета [4]. При этом одной из задач, возникающих при решении указанных проблем, является математическая модель, описывающая динамику концентрации глюкозы в крови под воздействием влияющих факторов. Ниже представлена математическая модель динамики концентрации глюкозы в крови под воздействием основных влияющих факторов (потребляемая пища, собственный и внешний инсулин, физическая нагрузка). Модель позволяет описывать текущее состояние глюкозы и прогнозировать уровень глюкозы в крови здоровых лиц и больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2 соответственно). В основном она соответствует концепции минимальной модели [4]. Проведенные испытания подтверждают ее корректность.

Построенная модель полезна как при разработке искусственной поджелудочной железы, так и для неинвазивного мониторинга глюкозы [2], [4].

Математическая модель баланса глюкозы в крови

Общее изменение глюкозы в единицу времени (минута) в артериальной крови dG/dt (мг/дл/мин) – это сумма стоков $P(t)$ и источников $S(t)$ глюкозы в организме:

$$dG/dt = P(t) + S(t). \quad (1)$$

Стоки глюкозы определяются утилизацией тканями и выделением почками. В качестве потребителей глюкозы $P(t)$ организма человека выступают его инсулиннезависимые и инсулинозависимые ткани. Стоки организма можно разбить на два слагаемых: $P(t) = P_1 + P_2$ (их размерность – мг/дл/мин).

Инсулиннезависимые ткани организма утилизируют глюкозу без инсулина. Процесс поглощения глюкозы в них можно моделировать выражением

$$P_1 = -A_0 G, \quad (2)$$

где A_0 определяет индивидуальное удельное поглощение глюкозы, мин^{-1} .

Инсулинозависимые ткани организма усваивают глюкозу пропорционально количеству инсулина, имеющегося в организме. Если пренебречь быстрым пиком инсулина, то выделение инсулина можно представить посредством двух составных частей [4]. Первая часть – это постоянная величина P_0 (мг/дл). Вторая часть зависит от времени. При этом зависимость количества инсулина от времени повторяет с запаздыванием временную зависимость самой глюкозы в артериальной крови. Для поглощения глюкозы инсулинозависимыми тканями можно записать следующее соотношение, где A_2 – это коэффициент (мин^{-1}), характеризующий эффективность гипогликемического действия инсулина:

$$P_2 = -A_2 \{P_0 + [G(t - \tau_{IN}) - G_{00}]\}, \quad (3)$$

где τ_{IN} – время запаздывания инсулинового ответа на изменение глюкозы в артериальной крови, мин; G_{00} – пороговое зна-

чение [5] глюкозы, которое соответствует началу выработки собственного инсулина, 3,6 ммоль/л. При СД1 с абсолютной инсулиновой недостаточностью величина $G_{00} = 0$.

Разложение вида

$$G(t - \tau_{IN}) = G(t) - \tau_{IN} dG/dt + (\tau_{IN}^2 / 2) d^2 G / dt^2 + \dots$$

по степеням времени задержки τ_{IN} приводит к дифференциальным выражениям разных порядков. Ограничиваясь первыми двумя членами, имеем

$$P_2 = -A_2 \{P_0 + [G(t) - G_{00}] - \tau_{IN} dG/dt\}, \quad (4)$$

где A_2, A_0 могут зависеть от концентрации глюкозы и от некоторых факторов и процессов (лекарства, болезнь, стресс, физическая нагрузка) [4]-[6].

Общий сток глюкозы в организме в виде суммы выражений (2) и (4) справедлив как для здоровых, так и больных СД2, не принимающих инсулин. У больных СД1 собственного инсулина нет, поэтому соотношения (3)-(4) не действуют. В приложении описано, что воздействие внешнего инсулина, а также прирост глюкозы в артериальной крови вследствие приема пищи для любого человека описываются однотипным аналитическим выражением с двумя параметрами

$$Q(t, A, \beta) = A\varphi(t, \beta); \quad \varphi(t, \beta) = t \exp(-\beta t). \quad (5)$$

Специфика разных действующих факторов на глюкозу в артериальной крови заключается в различных значениях параметров модели. Так, влияние введения инсулина на артериальную глюкозу описывается выражением $Q(t, A_i, \beta_i)$. В табл. 1 приведены значения параметров A_i, β_i , соответствующие инсулинам разных типов: сверхкороткого (СК), короткого (К), длинного (ДЛ), полученные по результатам обработки [7] и проведенных медицинских испытаний.

Таким образом, ежеминутное потребление глюкозы инсулинозависимыми тканями у больных СД1 принимает вид (выражение для стока P_2)

$$P_2 = -B_2 A_i \varphi(t, \beta_i), \quad (6)$$

где B_2 – чувствительность организма к преобразованию инсулина в глюкозу, ммоль/ID/мин. Этот параметр индивидуален.

Таблица 1

Результаты предобработки физиологической информации для функции $Q(t, A_i, \beta_i)$ при воздействии инсулина разных типов

Воздействие	A_i	β_i (мин^{-1})
Инсулин СК	$0,252N_i$	0,007
Инсулин К	$0,6N_i$	0,01666
Инсулин ДЛ	$1,0N_i$	0,02777

При неоднократных инъекциях инсулина в моменты времени t_K в формуле для стока P_2 суммируются вклады от каждой инъекции:

$$P_2 = -B_2 \sum Q_K(t - t_K, A_{iK}, \beta_{iK}).$$

Вклады по инъекциям инсулина суммируются с учетом их типов и количества.

Источники глюкозы

Всасывание углеводов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) S_F и высвобождение глюкозы печенью S_L можно выразить так:

$$S(t) = S_F + S_L, \quad (7)$$

где $S(t)$, S_F , S_L – это соответственно полное производство в минуту глюкозы в артериальную кровь (ммоль/л/мин), производство из ЖКТ и из печени.

Процессы в ЖКТ

Для описания производства глюкозы $S_F(t)$ в артериальной крови нами используется выражение (см. приложение)

$$S_F(t) = c_F Q(t, A_F, \beta_F), \quad (8)$$

где t – время (мин) от начала приема пищи, а параметр c_F (ммоль/л/мин/г) определяет коэффициент преобразования углеводов в артериальную глюкозу. Множитель $A_F = (N_F / 10)GI$ связан с потребляемыми углеводами N_F (г) и гликемическим индексом (GI). Ниже приведены результаты проведенных медицинских испытаний. Для сложной еды, состоящей из нескольких компонентов, рассчитывают средний GI . При неоднократном приеме еды в формуле для S_F суммируются вклады от каждой еды $Q_K(t, A_{FK}, \beta_{FK})$, происходившей в моменты времени t_K :

$$S_F = -c_F \sum Q_K(t - t_K, A_{FK}, \beta_{FK}).$$

Процессы в печени – это образование глюкозы из фруктозы и галактозы пищи, глюконеогенез, гликогеногенез, гликогенез, и гликогенолиз, выделение глюкозы в кровь. Работа печени состоит в пополнении (потреблении) глюкозы в крови при глюкозозначимых процессах «тощака», еды и физической нагрузки.

Гомеостатический механизм печени определяет выделение или поглощение печенью глюкозы из артериальной крови, которое пропорционально величине $-dG / dt$ – скорости изменения глюкозы, взятой с обратным знаком [5]. Кроме того, печень выделяет глюкозу, S_{00} (ммоль/л/мин), для поддержания «тощакового» уровня глюкозы в организме. Таким образом, полное производство глюкозы Q_L (ммоль/л/мин) печенью можно выразить посредством выражения

$$S_L = S_{00} - K_L(dG / dt), \quad (9)$$

где K_L – безразмерный коэффициент, ответственный за работу печени.

Уравнение баланса концентрации глюкозы в артериальной крови

Подставляя выражения (2)-(9) в правую часть формулы (1), мы получим уравнение баланса для глюкозы в артериальной крови организма вида

$$dG / dt = -a_0[G - G_{00}] + a_1\varphi(t, \beta_F) + B_0(t). \quad (10)$$

Для здоровых и больных СД2 комплексные параметры модели имеют вид

$$\begin{aligned} a_0 &= (A_0 + A_2) / A_3; \\ A_3 &= (1 - A_2\tau_{IN} + K_L); \\ a_1 &= c_F A_F / A_3; \\ B_0 &= [S_{00} - A_2 P_0 - A_0 G_{00}] / A_3. \end{aligned} \quad (11)$$

Для больных СД1 комплексные параметры модели принимают вид

$$\begin{aligned} a_0 &= A_0 / K_0; \\ K_0 &= 1 + K_L; \end{aligned}$$

$$a_1 = c_F A_F / K_0;$$

$$B_0(t) = S_{11} - B_{00}\varphi(t, \beta_I);$$

$$B_{00} = B_2 A_I / K_0;$$

$$S_{11} = (S_{00} - A_2 P_0) / K_0. \quad (12)$$

Параметр β_F является общим для каждого типа испытуемых (см. табл. 2). При этом модель динамики глюкозы в крови имеет три параметра (a_0 , a_1 , B_0) для здоровых и больных СД2 и четыре параметра (a_0 , a_1 , B_{00} , S_{11}) для СД1. Для здоровых и больных СД2 модель (10) описывает динамику глюкозы в артериальной крови с учетом еды, питья, а также инъекции внешнего инсулина (для СД1). При этом другие влияющие факторы (сахаромодулирующие лекарства, болезнь, стресс и др.) опосредованно влияют на параметры модели.

Учет влияния физической нагрузки (ФН) на динамику концентрации глюкозы

Характер изменения уровня глюкозы в крови при ФН зависит от уровня глюкозы в крови до ее выполнения, от длительности и интенсивности ФН и индивидуальных особенностей организма [6]. Наши наблюдения показывают, что при ФН уровень концентрации глюкозы в артериальной и капиллярной крови уменьшается во время и после ее окончания (время такого последствия составляет 0,5 периода самой ФН).

Для учета ФН в уравнения (10)-(12) введена корректировка параметров a_0 и a_1 в период действия и последствия ФН посредством введения множителя K_{PA} , который является индивидуальным параметром модели:

$$a_{0(PA)} = (1 + K_{PA})a_0; \quad a_{1(PA)} = a_1 / (1 + K_{PA}). \quad (13)$$

Параметры a_0 и a_1 модели изменяются во время самой ФН и ее последствия. Для сглаживания скачков в параметрах a_0 и a_1 введена линейная интерполяция по времени коэффициента K_{PA} (в нормированном виде – от нуля до единицы) в момент начала ФН и в конце периода последствия ФН (от единицы до нуля). Время сглаживания составляет 1...2 мин. Нами проведены испытания с умеренной ФН. Показано, что для большинства испытуемых коэффициент $K_{PA} = 0,4$. Для двух испытуемых $K_{PA} = 0,2$.

Существуют два подхода к определению параметров построенной многофакторной модели (МФМ): 1) рассчитывать их из физиологического рассмотрения; 2) определять их в процессе калибровки модели посредством медицинских испытаний и сравнения результатов модели и инвазивных измерений. Мы будем пользоваться вторым подходом.

Определение параметров модели в процессе калибровки

Находить параметры a_0 , a_1 , B_0 (или a_0 , a_1 , B_{00} , S_{11}) можно из калибровочного процесса. Для калибровки модели могут использоваться измерения самой глюкозы посредством инвазивных глюкометров. Сами параметры модели определяются посредством метода наименьших квадратов.

Реально измеряется глюкоза не артериальной, а капиллярной крови. Связь между ними обычно принимается в виде $G_{cap} = \gamma G$, где $\gamma < 1$. Поэтому все выводы можно отнести к капиллярной крови, глюкозу которой можно измерить с помощью инвазивных глюкометров. При этом в процессе калибровки сравниваются результаты расчетов по модели и результаты измерений по глюкометру.

Аналитические свойства модели

Асимптотическое поведение модели

В медицинской практике решение модели при больших временах ($t \rightarrow \infty$) соответствует утреннему состоянию человека. Оно характеризуется «тощаковым» значением глюкозы G_0 , которое можно измерить. Переходя к пределу $t \rightarrow \infty$ в уравнении

(13), получим соотношение для вычисления параметра B_0 (для здоровых и больных СД2):

$$B_0 = a_0(G_0 - G_{00}). \quad (14)$$

Аналитическое решение модели имеет вид для здоровых и больных СД2

$$G(t) = G_0 \exp(-a_0 t) + C_{00}[1 - \exp(-a_0 t)] + a_1 F(t);$$

$$C_{00} = G_{00} + B_0 / a_0;$$

$$F(t) = (a_0 - \beta_F)^{-1} \{t \exp(-\beta_F t) + (a_0 - \beta_F)^{-1} [\exp(-a_0 t) - \exp(-\beta_F t)]\},$$

если $a_0 \neq \beta_F$;

$$F(t) = t^2 \exp(-\beta_F t) / 2,$$

если $a_0 = \beta_F$. (15)

Типовые особенности усвоения глюкозы в крови $G(t)$ в результате приема пищи определяются видом функции $F(t)$. Комплексный параметр a_0 отвечает за «скорость» и длительность утилизации глюкозы в крови. Чем больше значение a_0 , тем быстрее усваивается глюкоза организмом. Поэтому здоровые люди имеют более высокие значения параметра a_0 , а больные СД2 – более низкие значения a_0 , что подтверждается результатами проведенных испытаний (см. табл. 2).

Для больных СД1 решение имеет вид (t_0 – момент инъекции инсулина)

$$G(t) = G_0 \exp(-a_0 t) + a_1 F(t) + (S_{11} / a_0)[1 - \exp(-a_0 t)] - B_{00} F_I(t - t_0);$$

$$F(t) = (a_0 - \beta_F)^{-1} \{t \exp(-\beta_F t) + (a_0 - \beta_F)^{-1} [\exp(-a_0 t) - \exp(-\beta_F t)]\};$$

$$F_I(t - t_0) = (a_0 - \beta_I)^{-1} \{(t - t_0) \exp[-\beta_I(t - t_0)] + (a_0 - \beta_I)^{-1} [\exp[-a_0(t - t_0)] - \exp[-\beta_I(t - t_0)]]\};$$

$$F_I(t - t_0) = (t - t_0)^2 \exp[-\beta_I(t - t_0)] / 2,$$

если $a_0 = \beta_I$. (16)

Для больных СД1 усвоение глюкозы в крови в основном зависит от соотношения положительного $a_1 F(t)$ и отрицательного $[-B_{00} F_I(t - t_0)]$ слагаемых. У инсулинозависимых диабетиков

величина параметра a_0 мала. Результаты первичных испытаний на них показали, что a_0 равен 0,008...0,01 мин⁻¹.

Результаты экспериментальных испытаний

Использование МФМ содержит два этапа: 1) калибровка; 2) восстановление, в процессе которого по входной информации вычисляется концентрация глюкозы в артериальной или в капиллярной крови.

Входной информацией для МФМ в процессе калибровки и восстановления глюкозы являются: время начала события; количество углеводов (г) и гликемический индекс еды и питья. В случае ФН – это время начала и окончания события и степень интенсивности нагрузки (умеренная, высокая). Также измеряется значение глюкозы G_0 в начале испытаний (калибровки и восстановления). Испытания МФМ были проведены с использованием инвазивных измерений значений глюкозы испытуемых посредством глюкометров (на основе цельной капиллярной крови). Среди испытуемых были 13 здоровых людей, 9 преддиабетиков, 6 больных СД2. Полный цикл испытаний составлял 4...5 дней для каждого испытуемого. Программа испытаний длилась 4...5 ч. При этом в первый день по определенной программе испытаний проводилась калибровка модели для данного испытуемого. Она начиналась с утра и включала в себя один прием пищи и умеренную ФН. В остальные дни испытаний проводилось восстановление глюкозы по МФМ.

В процессе калибровки определяются четыре параметра модели: β_F , a_0 , a_1 , K_{PA} . Процесс длится 4...5 ч и сопровождается 20...25 инвазивными измерениями глюкозы. Полученные параметры МФМ используются в последующие дни испытаний для процесса прогнозирования глюкозы.

Результаты проведенных калибровочных испытаний

В табл. 2 приведены полученные усредненные значения параметров модели МФМ по группам испытуемых. Приведены их стандартные отклонения (СТД), что позволяет судить о степени разброса значений параметров для испытуемых.

Выводы:

- 1) параметр β_F является общим внутри каждой группы испытуемых;
- 2) параметры модели a_0 , a_1 и K_{PA} являются индивидуальными.

В процессе восстановления с помощью МФМ вычисляется глюкоза для капиллярной крови в пальце. Для оценки погрешности МФМ проводились инвазивные измерения глюкозы не менее 20 раз в день. Для каждого волонтера испытания по восстановлению глюкозы проводились от 3 до 5 дней (по разным программам испытаний) длительностью по 4...5 ч.

Результаты вычисления глюкозы приведены в табл. 3.

Таблица 2

Параметры модели, полученные в результате калибровки

Типы испытуемых (число испытуемых)	β_F	СТД, β_F	a_0	СТД, a_0	a_1 / A_F	СТД, a_1 / A_F
Здоровые (13)	0,0329	0,0035	0,123	0,053	0,0082	0,0034
Преддиабетики (9)	0,0317	0,0035	0,139	0,106	0,02	0,005
Больные СД2 (6)	0,024	0,0065	0,0874	0,049	0,0428	0,069

Таблица 3

Средняя относительная погрешность (%) и распределение точек (%) по областям диаграммы Кларка при восстановлении глюкозы

Типы испытуемых, чел.	Число точек	Средн. погр., %	A	B	C	D	E
			%				
Здоровые (13)	965	15,9	61,3	37,2	0,0	1,5	0,0
Преддиабетики (9)	628	15,7	66,7	32,2	0,0	1,1	0,0
Больные СД2 (6)	368	20,7	59,5	39,4	0,0	1,1	0,0

Заключение

Предложена математическая модель динамики концентрации глюкозы в крови, учитывающая различные факторы (пищу, инсулин, физическую нагрузку).

По результатам экспериментов, математическая модель адекватно описывает реальную динамику концентрации глюкозы в артериальной и капиллярной крови организма для здоровых людей, преддиабетиков и больных СД2.

Приложение

Предобработка медицинской информации

Проведенное нами исследование, а также данные [7] по влиянию принятия пищи или инъекции внешнего инсулина на концентрацию глюкозы $G(t)$ в артериальной крови можно математически описать однопериодной зависимостью глюкозы (6) от времени с двумя числовыми параметрами A и β .

Результат инъекции инсулина на глюкозу в крови описывается зависимостью (6) с параметрами A_I и β_I . Действие разных типов инсулина (СК, К, ДЛ) проявляется только в интенсивности и времени действия инсулина. Среднее время действия для каждого типа инсулина составляет [7]: для ДЛ – 12 ч; для К – 5 ч; для СК – 3 ч. В табл. 1 приведены значения параметра β_I для разных групп испытуемых. Для параметра A_I в формуле (6) мы имеем выражение $A_I = K \cdot N_I$. Здесь N_I – количество инсулиновых единиц (ИД); а K – это коэффициент использования для разных типов инсулина. Он вычисляется из условия одинаковости общей площади $S \cong 2A_I / \beta_I^2$ (на единицу инсулина) для разных типов инсулина ($K = 1$ для СК; $K = 0,6$ для инсулина типа К; $K = 0,252$ для ДЛ).

Предобработка данных для приема пищи

Результат приема еды на динамику изменения артериальной глюкозы описывается функцией (6). В табл. 2 приведены

значения параметра β_F и его СТД, полученные в результате проведенных медицинских испытаний при пищевой нагрузке с гликемическим индексом $GI = 60$.

Список литературы:

1. Базаев Н.А., Маслобоев Ю.П., Селищев С.В. Оптические методы неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови // Медицинская техника. 2011. № 6. С. 29-33.
2. Новиков И.А. Метод определения концентрации глюкозы в крови организма / Патент РФ, RU 2342071, 2008.
3. Novikov I.A., Kislov A.V. Method of determining concentration Glucose in Blood / US patent № 6841389 B2, Jan. 11, 2005.
4. Cobelli C. et al. Diabets: Models, signals, and control // IEEE Rev. Biomed. Eng. 2009. Vol. 2. PP. 54-96.
5. Судаков К.В. Нормальная физиология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 920 с.
6. <http://highsugar.ru/site/физическая-нагрузка/>.
7. Brand-Miller J. et al. The glucose revolution: The authoritative guide to the glycemic index, the groundbreaking medical discovery. – NewYork, 1999.

*Игорь Алексеевич Новиков,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
Балтийский государственный технический
университет «Военмех» им. Д.Ф. Устинова,
Игорь Викторович Юрков,
д-р мед. наук, профессор,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И.П. Павлова,
Александра Игоревна Комаровская,
студентка,
Санкт-Петербургский государственный университет,
г. С-Петербург,
e-mail: igor0nov@mail.ru*

В.Н. Пашенцев

Состояние и перспективы развития производства радионуклидных генераторов для медицинской диагностики

Аннотация

Рассмотрено производство радионуклидов на ядерных реакторах и протонных ускорителях для трех основных генераторов: $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ и $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Показаны преимущества применения радионуклидных генераторов для получения радиофармпрепаратов. Для производства германия-68 используются циклотроны на энергию 23...30 МэВ. Линейные протонные ускорители или циклотроны на энергию 70...160 МэВ применяются для производства рубидия-82.

Методы ядерной диагностики позволяют обнаружить онкологические и сердечно-сосудистые заболевания на ранних стадиях их развития. Для проведения диагностики применяются радиофармпрепараты (РФП), в состав которых входят короткоживущие радиоактивные атомы, излучающие гамма-кванты или позитроны [1], [2]. Радиофармпрепараты вводятся в кровеносную систему пациента перед проведением исследований. Накопление излучающих радионуклидов (РН) в пораженных органах или их перемещение регистрируют методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [3]. Сканеры ОФЭКТ регистрируют одиночные гамма-кванты, сканеры ПЭТ регистрируют по два гамма-кванта, разлетающихся в противоположных направлениях. Получение РФП для диагностики состоит из нескольких этапов: производство радионуклида, химический синтез радиофармпрепарата, контроль качества и дозировка РФП перед проведением диагностики. Для производства радиофармпрепаратов требуются радионуклиды с малым периодом полураспада, чтобы их актив-

ность быстро уменьшалась после проведения диагностики для получения пациентом незначительной лучевой нагрузки.

Радионуклиды для ядерной медицины получают на ядерных реакторах, а также на циклических [4] или линейных ускорителях. На ядерных реакторах мишени облучаются потоком тепловых нейтронов, на ускорителях – пучками протонов, ускоренных в основном на циклотронах до энергий 7,5...80 МэВ. Радионуклиды, полученные на ускорителях, имеют меньше примесей и большую удельную радиоактивность по сравнению с реакторными РН. По способу применения РН делятся на три группы: реакторные, циклотронные, генераторные.

Реакторные радионуклиды ^{99}Mo , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P , ^{51}Cr для диагностики и радиотерапии производят на атомных станциях. Самым распространенным в ядерной диагностике является молибден-99, так как он является исходным РН для производства генераторов ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) [5]. Реакторы атомной станции г. Димитровграда будут производить широкий спектр РН для строящегося центра ядерной медицины, а также для российских и зарубежных диагностических центров.