

# Zmienność parametrów w modelu układu insulina-glukoza

Jarosław Śmieja      Adam Gałuszka

Układ regulacji poziomu glukozy we krwi jest jednym z klasycznych przykładów fizjologicznych układów regulacji. Jego prawidłowe funkcjonowanie jest niezbędne dla życia organizmu. Podstawowym elementem tego układu jest trzustka, która w zależności od poziomu cukru we krwi uwalnia albo insulinę, co prowadzi do zwiększonego poboru glukozy przez komórki, a w efekcie do obniżenia jej poziomu, albo glukagon, co pobudza wątrobę do uwolnienia zmagazynowanej glukozy, czyli do zwiększenia jej poziomu we krwi. Cały system regulacji poziomu glukozy we krwi jest niezwykle złożony i obejmuje procesy przebiegające zarówno na poziomie całego organizmu, jak i na poziomie poszczególnych komórek.

U osób chorych na cukrzycę mechanizm regulacji nie działa prawidłowo, na skutek uszkodzenia komórek trzustki, co skutkuje brakiem produkcji insuliny, bądź zmniejszenia wrażliwości komórek na insulinę. W pierwszym przypadku podawanie insuliny w postaci zastrzyków jest niezbędne dla życia u wszystkich pacjentów, w drugim ocenia się, że jest lub będzie to konieczne w ok. 30-50% przypadków.

W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad stworzeniem układu automatycznego sterowania pompą insulinową w sposób ciągły (a właściwie, w układzie z próbkowaniem o stosunkowo małym okresie próbkowania, wynoszącym obecnie 3-5 minut) [6]. Jak dotąd jednak, tego typu układy nie zostały dopuszczone do powszechnego stosowania. Dopiero ostatnio pojawiły się pozytywne wyniki badań, wykazujące skuteczność opracowanych rozwiązań w warunkach w pełni kontrolowanych [2] i domowych [4], [5]. Do podstawowych problemów, które stanowią przeszkodę w skutecznej implementacji algorytmów sterowania, należy przede wszystkim duża zmienność parametrów fizjologicznych, nie tylko pomiędzy pacjentami, ale nawet u pojedynczego pacjenta. Zmienność ta jest przedmiotem niniejszego referatu.

Model matematyczny układu regulacji składa się z trzech podstawowych podsystemów:

- uwalniania glukozy na skutek trawienia posiłków,
- zmniejszania poziomu glukozy na skutek działania insuliny,
- farmakokinetyki insuliny.

Każdy z podsystemów może być opisywany na różne sposoby i w literaturze można znaleźć alternatywne modele dopasowane pod względem dynamiki i parametrów do danych klinicznych. Dotyczy to również najprostszego modelu - tzw. modelu minimalnego Bergmana [1], który bardzo dobrze odzwierciedla odpowiedź organizmu na pojedynczy posiłek i pojedynczą dawkę insuliny. Opisuje on drugi z wymienionych podsystemów i składa się z dwóch równań różniczkowych zwyczajnych, opisujących dynamikę zmian poziomu glukozy we krwi  $G(t)$  oraz zmiennej  $X(t)$  nazwanej efektem insuliny na pobór glukozy przez komórki:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + X(t)]G(t) + p_1G_b + G_{in}(t), \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3I(t), \end{cases} \quad (1)$$

gdzie  $G_{in}(t)$  jest tempem pojawiania się glukozy we krwi (na skutek posiłku lub bezpośredniego podawania w formie kroplówki),  $p_1$ ,  $p_2$  i  $p_3$  są parametrami modelu. Zmienna  $I(t)$  reprezentuje denotes poziom insuliny we krwi, która w modelu minimalnym jest sygnałem wejściowym.

Ponieważ zmienna  $X(t)$  nie jest mierzalna, można zastąpić powyższy opis jego alternatywną wersją:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -[p_1 + p_{*2} X(t)]G(t) + p_1G_b + G_{in}(t), \\ \frac{dX(t)}{dt} = -X(t) + p_3I(t), \end{cases} \quad (2)$$

w którym parametr  $p_{*2}$  zyskuje znaczenie wrażliwości na insulinę. Jak wynika z analizy przeprowadzonej w ramach pracy, parametr ten może zmieniać się w szerokim zakresie u pacjentów chorych na cukrzycę.

W ramach pracy przeanalizowano dane pochodzące z urządzenia CGM (Constant Glucose Monitoring) wraz z danymi o dawkach insuliny podawanymi dla jednego pacjenta. Wskazują one na niedoszacowanie wymaganych dawek insuliny, a także umożliwiają estymację parametrów modelu. Jak wspomniano powyżej, minimalny model Bergmana, pomimo swej prostoty, dobrze odzwierciedla dynamikę zmian poziomu glukozy we krwi, przy czym jego parametry zmieniają się dla pojedynczego pacjenta w szerokim zakresie.

Praca była częściowo finansowana z projektu BK-213/Rau1/2016, t.3.

J. Śmieja, INSTYTUT AUTOMATYKI, POLITECHNIKA ŚLĄSKA, AKADEMICKA 16, 44-100 GLIWICE

*Adres e-mail:* Jaroslaw.Smiej@polsl.pl

A. Gałuszka, INSTYTUT AUTOMATYKI, POLITECHNIKA ŚLĄSKA, AKADEMICKA 16, 44-100 GLIWICE

*Adres e-mail:* Adam.Galuszka@polsl.pl

## Literatura

- [1] R.N. Bergman, *The minimal model: yesterday, today and tomorrow*, The minimal model approach and determinants of glucose tolerance (R.N. Bergman and J.C Lovejoy, eds.), Louisiana University Press, Baton Rouge, USA, 1997, pp. 3–50.
- [2] T.T. Ly, B.A. Buckingham, D.J. DeSalvo, S. Shanmugham, M. Satin-Smith, M.D. DeBoer, M.C. Oliveri, E. Schertz, M.D. Breton, and D.R. Chernavvsky, *Day-and-night closed-loop control using the unified safety system in adolescents with type 1 diabetes at camp*, *Diabetes Care* **39** (2016), no. 8, e106–7.
- [3] T.T. Ly, D.B. Keenan, A. Roy, J. Han, B. Grosman, M. Cantwell, N. Kurtz, R. von Eyben, P. Clinton, D.M. Wilson, and B.A. Buckingham, *Automated overnight closed-loop control using a proportional-integral-derivative algorithm with insulin feedback in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp*, *Diabetes Technol Ther* **18** (2016), no. 6, 377–384.
- [4] E. Renard, A. Farret, J. Kropff, D. Bruttomesso, M. Messori, J. Place, R. Visentin, R. Calore, C. Toffanin, F. Di Palma, G. Lanzola, P. Magni, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, P. Keith-Hynes, B. Kovatchev, S. Del Favero, C. Cobelli, L. Magni, J.H. DeVries, and AP@home Consortium, *Day-and-night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: Results of a single-arm 1-month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home*, *Diabetes Care* **39** (2016), no. 7, 1151–1160.
- [5] M. Tauschmann, J.M. Allen, M.E. Wilinska, H. Thabit, C.L. Acerini, Dunger D.B., and Hovorka R., *Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: A 3-week, free-living, randomized crossover trial.*, *Diabetes Care* **39** (2016), no. 11, 2019–2025.
- [6] H. Thabit and R. Hovorka, *Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes*, *Diabetologia* **59** (2016), no. 9, 1795–1805.