

KLAIPĖDOS UNIVERSITETAS

Gamtos ir matematikos mokslų fakultetas

Matematikos katedra

CUKRINIO DIABETO VALDYMAS

Baigiamasis magistro darbas

Autorius

SOT-10 gr. stud. Eglė Ričkuvienė

Vadovas

Doc. Igor Basov

Klaipėda, 2012

Klaipėda University
Faculty of Natural Science and Mathematics
Department of Mathematics

Master Thesis

CONTROL OF DIABETES

Author: Eglė Ričkuvienė
Akademic supervisor: Doc. Igor Basov
Thesis language - Lithuanian

SUMMARY

The final work „Control of Diabetes“ is about blood sugar level.

In the first part of this work is to introduce with a key concepts of insulin and blood glucose.

The second part deals with diabetology. There is the diabetes incidence in Lithuania Statistics. There is an introduction to the first and second type of diabetes treatments at the old and at the new times, and the modern medicines.

The third part is produced mathematical models of the first and second type of diabetes treatment. For these models have been done the numerical analysis of the sick diabetic man who takes dietary regime that is eating three or four times a day at the same time, use of insulin injections, tablets of metformin and sports. There are observed the changes sugar level in the blood, using different method of treatment. There was done the experiment is it possible to apply the mathematical model of first type diabetes for the mathematical model of the second type diabetes. The result stated that metformin tablets were well replaced insulin injections for first type of diabetes and therapeutic mathematical model could match the second type of diabetes treatment had to replace insulin injections in metformin tablets. The model's numerical analysis is performed using the simulation package Model Maker.

Key words: insulin, glucose, level of sugar, glycemia regulation, diabetes, mathematical model.

**Klaipėdos universitetas
Gamtos ir matematikos mokslų fakultetas
Matematikos katedra**

**Baigiamasis magistro darbas
CUKRINIO DIABETO VALDYMAS**

Autorius: Eglė Ričkuvienė
Vadovas: Doc. Igor Basov
Kalba - lietuvių

SANTRAUKA

Baigiamasis magistro darbas „Cukrinio diabeto valdymas“ yra apie cukraus kiekio kraujyje valdymą.

Pirmoje šio darbo dalyje yra supažindinama su svarbiausiomis insulino ir gliukozės sąvokomis.

Antroje dalyje yra nagrinėjama diabetologija. Yra pateikiama cukrinio diabeto sergamumo Lietuvoje statistika. Yra supažindinama su pirmojo ir antrojo tipo diabeto gydymo metodais senesniais laikais ir dabartiniiais, bei pateikiami šiuolaikiniai gydymo preparatai.

Trečioje dalyje yra pateikiami pirmojo ir antrojo tipo diabeto gydymo matematiniai modeliai. Yra atliktos šių modelių skaitinės analizės sergančiam diabetu žmogui, kuris laikosi mitybos režimo t.y. valgo tris ir keturis kartus per dieną tuo pačiu metu, naudoja insulino injekcijas, bei metformino tabletes ir sportuoja. Yra stebima kaip keičiasi cukraus kiekis kraujyje, naudojant skirtingus gydymo metodus. Buvo atliktas eksperimentas, ar galima pirmojo tipo diabeto gydymo matematinį modelį pritaikyti antrojo tipo diabeto gydymui. Gautas rezultatas teigia, kad metformino tabletės gerai pakeičia insulino injekcijas ir pirmojo tipo diabeto gydymo matematinį modelį galime pritaikyti antrojo tipo diabeto gydymui, pakeičiant insulino injekcijas į metformino tabletes. Modelio skaitinė analizė yra atliekama naudojant imitacinio modeliavimo paketą Model Maker.

Raktiniai žodžiai: insulinas, gliukozė, cukraus kiekis, glikemijos reguliacija, diabetas, matematinis modelis.

LENTELIŲ SĄRAŠAS

| | |
|---|----|
| 1 lentelė. Gliukozės kraujo tikslas kontroliuojant diabetą [14] | 16 |
| 2 lentelė. Novo – Nordisk insulino preparatai | 21 |
| 3 lentelė. JAV firmos „Lilly“ insulino preparatai [24] | 22 |
| 4 lentelė. Geriamieji cukraus kiekį kraujyje mažinantys medikamentai ir jų veikimo mechanizmai [15] | 24 |
| 5 lentelė. Mitybos funkcijos parametrai | 38 |
| 6 lentelė. Mitybos funkcijos parametrai | 40 |
| 7 lentelė. Mitybos funkcijų parametrai, leidžiant tris kartus per parą insulino preparatus | 42 |
| 8 lentelė. Mitybos funkcijų parametrai, leidžiant keturis kartus per parą insulino preparatus | 43 |
| 9 lentelė. Modelio parametrai | 49 |

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

| | |
|--|----|
| 1 pav. Čia β ląstelės yra baltos spalvos, α - rožinės, o δ - pilkos [29] | 9 |
| 2 pav. Gliukagono išskyrimas [29] | 10 |
| 3 pav. Gliukozės – insulino reguliacinė sistema | 11 |
| 4 pav. GLUT4 transcitozė [29] | 12 |
| 5 pav. Gliukozės-insulino reguliacinės sistemos modelis su dviem laiko vėlavimais | 12 |
| 6 pav. Bendras mirusiųjų ir sirgusiųjų cukriniu diabetu mirtingumas 100 000 gyventojų 1994–2007 metais Lietuvoje [20] | 15 |
| 7 pav. Bendros populiacijos ir sirgusių cukriniu diabetu mirties amžiaus vidurkiai [20] | 15 |
| 8 pav. GGT testas | 17 |
| 9 pav. Insulino kiekis kraujyje normaliu atveju ir naudojant insulino preparatus [5] | 17 |
| 10 pav. Novo – Nordisk insulino preparatai ir jų veikimas [12] | 20 |
| 11 pav. Įvairių insulino preparatų veikimas ligoniams [12] | 21 |
| 12 pav. Cukrinio diabeto gydymo strategija [6] | 22 |
| 13 pav. Geriamųjų medikamentų poveikis [6] | 23 |
| 14 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą, schema | 33 |
| 15 pav. Sveiko žmogaus, atvejis | 34 |
| 16 pav. Žmogaus, sergančiu cukriniu diabetu, atvejis | 34 |
| 17 pav. Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius ir po valgio [31]. | 35 |
| 18 pav. Gliukozės ir insulino išorinio įvedimo f-jos pavidalas [1] | 36 |
| 19 pav. Gliukozės koncentracijos kitimas insuliną leidžiant injekcijomis [12] | 37 |
| 20 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą, įvedus mitybos režimą, schema | 38 |
| 21 pav. Sveiko žmogaus, valgančio tris kartus per dieną, atvejis. | 39 |
| 22 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio tris kartus per dieną, atvejis. | 39 |
| 23 pav. Sveiko žmogaus, valgančio keturis kartus per dieną, atvejis. | 40 |
| 24 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio keturis kartus per dieną, atvejis | 41 |
| 25 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą (įskaitant mitybos režimą ir egzogeninio insulino įvedimą cukrinio diabeto atveju), schema | 42 |
| 26 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio tris kartus per dieną, atvejis, kai yra naudojamas reguliarus insulinas ir mitybos režimas. | 42 |
| 27 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio keturis kartus per dieną, atvejis, kai yra naudojamas reguliarus insulinas ir mitybos režimas. | 43 |
| 28 pav. Modelio su fiziniu aktyvumu, schema | 44 |
| 29 pav. Žmogaus sergančiu diabetu, atvejis, kai yra naudojamas mitybos režimas, insulino injekcijos ir fizinis krūvis. | 45 |
| 30 pav. Žmogaus sergančiu diabetu, atvejis, kai yra naudojamas mitybos režimas, insulino injekcijos ir fizinis krūvis. | 45 |
| 31 pav. PK – PD modelio schema | 49 |
| 32 pav. Metformino koncentracija kraujyje, kai yra naudojamos metformino tabletės | 50 |
| 33 pav. Metformino koncentracija kraujyje, kai yra naudojamos metformino injekcijos | 50 |
| 34 pav. Svorio koeficientas E_L slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą | 51 |
| 35 pav. E_{GI} - svorio koeficientas, kuris parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, kai yra vartojamas geriamas ir leidžiamas metforminas | 51 |

| | |
|---|----|
| 36 pav. E_p - svorio koeficientas, kuris rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas _____ | 52 |
| 37 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_L1 slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir nenaudojant metformino (punktyrine linija) _____ | 52 |
| 38 pav. E_{GI} ir $E_{GI}1$ - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, _____ | 53 |
| 39 pav. E_p ir E_p1 - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir nenaudojant metformino (punktyrine linija) _____ | 53 |
| 40 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_L1 slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant tik metformino tabletes (punktyrine linija) _____ | 54 |
| 41 pav. E_{GI} ir $E_{GI}1$ - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, _____ | 54 |
| 42 pav. E_p ir E_p1 - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir naudojant tik metformino tabletes (punktyrine linija) _____ | 55 |
| 43 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_L1 slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant tik metformino injekcijas (punktyrine linija) _____ | 55 |
| 44 pav. E_{GI} ir $E_{GI}1$ - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, _____ | 56 |
| 45 pav. E_p ir E_p1 - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir naudojant tik metformino injekcijas (punktyrine linija) _____ | 56 |
| 46 pav. Modelio schema, įtraukiant gydymą metformino tabletėmis _____ | 57 |
| 47 pav. Geriamų metformino tablečių panaudojimas. _____ | 58 |
| 48 pav. Modelio schema _____ | 59 |
| 49 pav. Gliukozės ir insulino koncentracija kraujyje naudojant metformino tabletes ir mitybos režimą. _____ | 59 |
| 50 pav. Gliukozės ir insulino koncentracija kraujyje naudojant metformino tabletes ir mitybos režimą ir fizinį krūvį. _____ | 60 |

TURINYS

| | |
|---|-----------|
| IVADAS | 8 |
| 1. KASOS ENDOKRININIAI HORMONAI: INSULINAS IR GLIUKOZĖ | 9 |
| 1.1 Insulinas ir gliukozė | 9 |
| 1.2 Gliukozės – insulino endokrininė metabolinė reguliacinė sistema | 10 |
| 2. DIABETOLOGIJA | 13 |
| 2.1 Cukrinis diabetas | 13 |
| 2.1.1 Cukrinio diabeto paplitimas Lietuvoje | 14 |
| 2.1.2. Gliukozės tolerancijos testai | 16 |
| 2.2 Diabeto gydymas | 17 |
| 2.2.1 Šiuolaikinis cukrinio diabeto gydymas | 17 |
| 2.2.2 Pirmojo tipo diabeto gydymas | 18 |
| 2.2.3 Antrojo tipo diabeto gydymas | 22 |
| 3. CUKRINIO DIABETO MATEMATINIS MODELIAVIMAS | 27 |
| 3.1 I – jo tipo diabeto gydymo matematinis modelis | 27 |
| 3.1.1 Tiesinė modelio analizė | 28 |
| 3.1.2 Netiesinė modelio analizė | 30 |
| 3.1.3 Modelio skaitinė analizė | 33 |
| 3.1.4 Modelis su mitybos režimu | 34 |
| 3.1.5 Egzogeninio insulino poveikis | 35 |
| 3.1.6 Modelio su mitybos režimu skaitinė analizė | 37 |
| 3.1.7 Modelio su insulino įvedimu skaitinė analizė | 41 |
| 3.1.8 Modelio su fiziniu aktyvumu analizė | 43 |
| 3.2 II – ojo tipo diabeto gydymo matematinis modelis | 46 |
| 3.2.1 Antrojo tipo diabeto modelių apžvalga | 46 |
| 3.2.2 PK - PD modelis | 47 |
| 3.2.3 PK - PD modelio skaitinė analizė | 49 |
| 3.3 Metformino įtaka diabeto gydymui | 57 |
| 3.4 Modelių apibendrinimas | 60 |
| IŠVADOS | 62 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS | 63 |

IVADAS

Insulinas – kasoje gaminamas ir į kraują išskiriamas polipeptidinis hormonas. Jis verčia raumenų ir kepenų ląsteles gaminti glikogeną, o riebalų ląsteles gaminti riebalus.

Yra žinoma, kad žmogaus organizmas turi palaikyti gliukozės koncentracijos lygį, kuris normaliu atveju yra 70–109 mg/dl. Gliukozės - insulino reguliacinėje sistemoje, aukštas gliukozės koncentracijos lygis skatina kasos β ląsteles išskirti insuliną, kuris padeda atstatyti normalų gliukozės koncentracijos lygį. Kai gliukozės koncentracijos lygis mažėja, išskyrimas palaipsniui sustoja. Normaliu atveju, pradinis insulinas plazmoje yra ribose 5–10 μ U/ml. Pastovios mitybos metu ši riba gali būti 10–40 μ U/ml, o maisto vartojimo metu, kai gliukozės koncentracijos lygis aukštas netgi 30–150 μ U/ml. Jeigu kasa neišskiria pakankamai insulino, arba insulinas „nepriverčia“ ląsteles panaudoti gliukozės į plazmą ir slopinti kepenų gliukozės gamybą, gali išsivystyti cukraligė.

Cukrinio diabeto gydymui reikalinga tinkama mityba, fizinis krūvis, gliukozės kiekį mažinantys vaistai, pacientų gyvenimo būdo keitimas, savikontrolė.

Darbo tikslas: išanalizuoti pirmojo ir antrojo tipo diabeto gydimą, įvedant skirtingus insulino režimus, mitybos režimą, fizinį krūvį ir metformino tabletes bei palyginti, kuris metodas geriausiai mažina cukraus kiekį kraujyje.

Darbo uždaviniai:

1. Aprašyti kasos endokrininius hormonus: gliukozę ir insuliną, kaip jie išsiskiria, kas tą išsiskyrimą skatina ir kokias funkcijas jie atlieka;
2. Aprašyti pirmo ir antro tipo diabetą, jų gydimą;
3. Aprašyti insulino preparatų veikimą;
4. Pateikti pirmojo tipo diabeto matematinį modelį į jį įvedus mitybos režimą, skirtingus insulino preparatus, fizinį krūvį ir metforminą;
5. Pateikti antrojo tipo diabeto matematinį modelį į jį įvedus kombinuotą gydimą ne tik geriamais vaistais, bet ir insulino injekcijomis;
6. Palyginti pirmojo ir antrojo tipo diabeto gydimus įvedus į paprasčiausią glikemijos reguliacijos modelį tuos pačius gydymo preparatus.

1. KASOS ENDOKRININIAI HORMONAI: INSULINAS IR GLIUKOZĖ

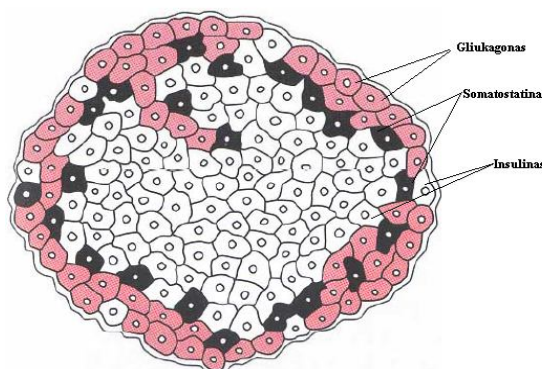
1.1 Insulinas ir gliukozė

Kasa yra vidaus sekrecijos liauka, gaminanti hormonus: insuliną ir gliukagoną, kurie reguliuoja gliukozės kiekį kraujyje.

Kasoje yra išsidėstę apie milijoną Langerhanso salelių. Kiekviena Langerhanso salelė yra sudaryta iš maždaug trijų šimtų β - ląstelių, o β ląstelės yra sudarytos iš maždaug tūkstančio granulių. Apytiksliai 5 % visos kastos yra sudaryta iš endokrinių ląstelių. Šios endokrinės ląstelės kastos viduje yra sugrupuotos ir atrodo kaip mažos salelės.

Langerhanso salelėse galime išskirti tokius ląstelių tipus:

1. β ląstelės, kurios gamina insuliną;
2. α ląstelės, kurios gamina gliukagoną;
3. δ ląstelės, kurios gamina somatostatiną;
4. PP ląstelės, kurios yra kastos polipeptidai [10].



1 pav. Čia β ląstelės yra baltos spalvos, α - rožinės, o δ - pilkos [29]

Insulinas (iš lot. insula 'sala') yra kasoje gaminamas ir į kraują išskiriamas polipeptidinis hormonas, kurio masė 5808 Da [32].

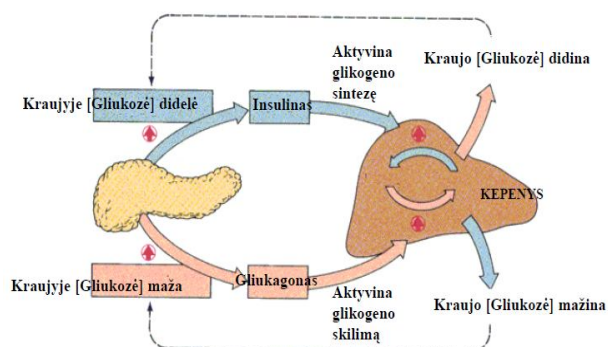
Pagrindiniai insulino veikimo būdai yra trys:

1. Stimuliuoja kepenų, riebalų ir raumenų ląsteles pasisavinti ir naudoti gliukozę;
2. Stimuliuoja gliukozės vartimą glikogenu kepenyse ir raumenyse;
3. Skatina riebalų kaupimąsi ir stabdo jų kaip energijos šaltinio naudojimą.

Insulinas išsiskiria dviem būdais:

1. Granulė išeina pro ląstelės membraną – tai atvirkščioji pinocitozė, arba emiocitozė (egocitozė);
2. Granulė suyra ląstelėje, po to insulinas išsiskiria pro membraną.

Insulinas verčia ir kūno ląsteles įsavinti gliukozę. Todėl insulinas yra hormonas, mažinantis gliukozės koncentraciją kraujyje. Gliukagoną kasa išskiria tarp valgymų kraujyje. Jis skatina kepenis skaidyti glikogeną, riebalinį audinį skaidyti riebalus į glicerolį ir riebalų rūgštis. Tada kepenys glicerolį paverčia gliukoze. Gliukagono veikimas didina gliukozės koncentraciją kraujyje [36].

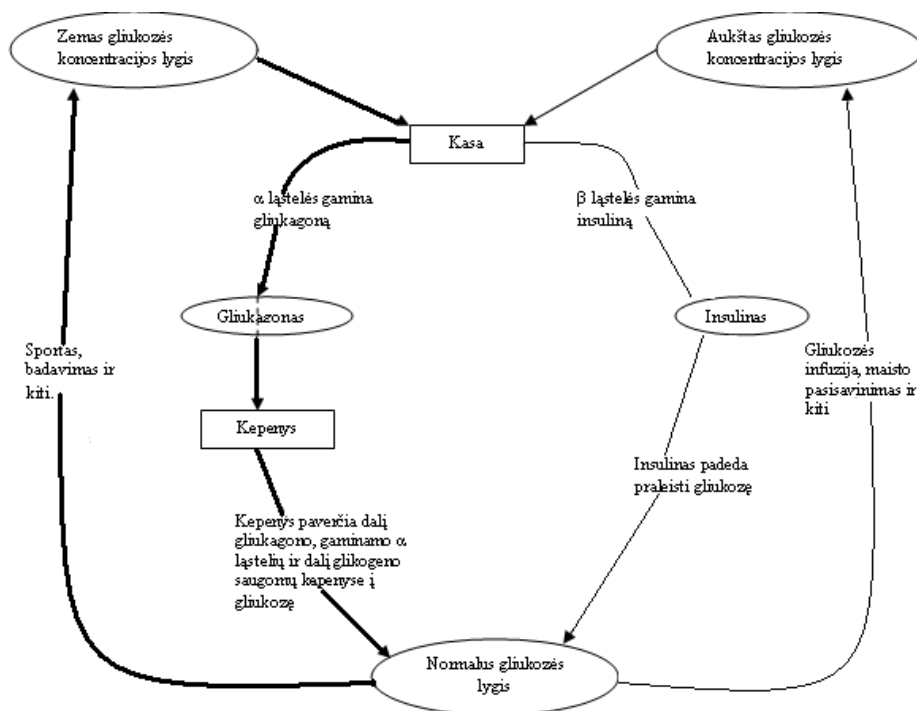


2 pav. Gliukagono išskyrimas [29]

1.2 Gliukozės – insulino endokrininė metabolinė¹ reguliacinė sistema

Gliukozės - insulino endokrininėje metabolinėje reguliacinėje sistemoje, du endokrininiai kaskos hormonai: insulinas ir gliukogenas yra pradiniai reguliacijos veiksniai (3 pav.).

¹ Metabolizmas – (pavadinimas kilęs iš graikiško žodžio „virsmas, pokytis“) medžiagų apykaita, cheminių reakcijų, vykstančių kiekvienoje ląstelėje, visuma. Jo dėka ląstelės gali augti, daugintis reaguoti į aplinką, judėti [28].

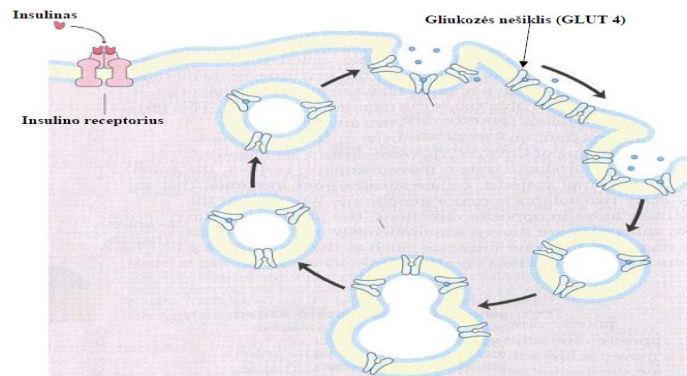


3 pav. Gliukozės – insulino reguliacinė sistema

Storos linijos parodo, kad fizinis krūvis ir badavimas gali sumažinti gliukozės koncentracijos lygį kraujyje, todėl yra pranešama kasai, kad pagamintų gliukagono. Tuomet kepenys pakeičia gliukagoną ir glikogeną į gliukozę. Plonos linijos parodo, kad gliukozės infuzija pakelia gliukozės koncentracijos lygį ir duoda kasai ženklą, kad jau gali išskirti insuliną [9]

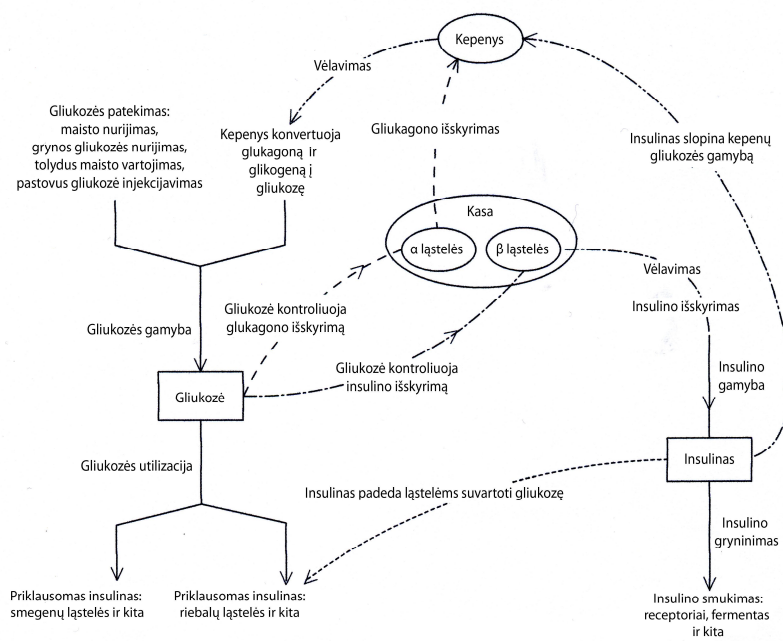
Insulinas kontroliuoja gliukozės pasisavinimą kepenyse. Kai gliukozės kiekis kraujyje tampa mažas, kepenys glikogeną paverčia į gliukozę ir išskiria į kraujotaką. Jei kraujyje yra pakankamai gliukozės, tuomet insulinas yra išskiriamas į kasą, pranešant kepenims, kad nutrauktų gliukozės gamybą. Sveikiems žmonėms kasa nuolat nustato gliukozės lygį kraujyje ir atsako išskirdama teisingą insulino kiekį. Kepenys glikogeną paverčia į gliukozę, kai gliukozės koncentracijos lygis plazmoje yra žemas.

Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, stimuliuoja insulino išsiskyrimą. Insulinas veikia ląsteles visame kūne stimuliuodamas gliukozės įsisavinimą, sunaudojimą ir saugojimą. Kai gliukozė patenka į audinių ląsteles, insulinas stiprina jos oksidaciją, stimuliuoja glikogeno pavertimą, aktyvina amino rūgščių pernešimą į ląsteles, skatina baltymų sintezę ir slopina beveik visų kepenų fermentus, kurie skatina gliukoneogenezę [9].



4 pav. GLUT4 transcitozė [29]

Gliukozės – insulino endokrininėje metabolinėje reguliacinėje sistemoje galime pastebėti vėlavimą (žiūrėti 5 pav.).



5 pav. Gliukozės-insulino reguliacinės sistemos modelis su dviem laiko vėlavimais
 Linija – brūkšny – taškas - taškas žymi, kad insulinas slopina kepenų gliukozės gamybą su laiko vėlavimu; linija – brūkšny – taškas žymi insulino išskyrimą iš β ląstelių, kuri stimuliuoja pakilęs gliukozės koncentracijos lygis ir trumpų brūkšnelių linija žymi insulino sukeltą gliukozės panaudojimą į ląsteles - katalizaciją su laiko vėlavimu; brūkšninės linijos žymi žemą gliukozės koncentracijos lygį, kuris verčia α ląsteles kepenyse išskirti gliukagoną [9]

2. DIABETOLOGIJA

2.1 Cukrinis diabetas

Glikemija – cukraus kiekis kraujyje. Glikemiją reguliuojanti sistema yra viena sudėtingiausių visame organizme funkcionuojančių sistemų. Į audinius ir ląsteles kraujo srove atnešamas cukrus - tai pagrindinis aukščiausio išsivystymo lygio organizmų energijos šaltinis.

Glikemijos norma sveikame organizme nėra pastovi. Ji kinta tam tikrose ribose, kurios ir garantuoja audinių, visų pirma nervų sistemos, aprūpinimą cukrumi. Cukraus kraujyje trūkumas, t.y. hipoglikemija, sukelia sunkius centrinės nervų sistemos sutrikimus. Sveikam žmogui hipoglikemija gali atsirasti dėl labai sunkaus fizinio darbo, badavimo angliavandenių stokos maiste. Patologinis gliukozės sumažėjimas išsivysto, suintensyvėjus kasos salelių, gaminančių hormonų insuliną, veiklai, taip pat sergančiam cukriniu diabetu išvirkštus didelę dozę insulino. Užsitęsios hipoglikemijos rezultatas gali būti įvairūs psichikos sutrikimai, afekto būsenos, epilepsija ir net mirtis. Cukraus kiekio kraujyje padidėjimą - hiperglikemiją - organizmas pakelia daug lengviau, tačiau dėl ilgos, lėtinės hiperglikemijos pažeidžiami inkstai, įvyksta širdies kraujagyslių, nervų ir kitų organizmo sistemų patologiniai pakitimai

Hiperglikemija - svarbiausia cukrinio diabeto išraiška. Cukriniu diabetu susergama, kai organizme stokojama kasos hormono insulino. Kai kasa nepajėgia gaminti insulino arba gamina jo per mažai, išsivysto nuo insulino priklausantis cukrinis diabetas. Tiek hipoglikemija, tiek ilgalaikė hiperglikemija yra kraštutinės organizmo patologinės būsenos. Todėl organizme egzistuoja nemažai reguliacinių mechanizmų, palaikančių glikemiją normos ribose. Šių mechanizmų tyrimas yra vienas svarbiausių medicinos uždavinių [29].

Galime išskirti tokius cukrinio diabeto tipus:

1. Nuo insulino priklausantis cukrinis diabetas, t.y. 1 tipo diabetas. Juo dažniausiai serga žmonės iki 35 metų amžiaus, bet pasitaiko ir vyresnio amžiaus susirgimų. Sergant šia liga arba išvis nesigamina insulinas, arba jo gaminasi labai mažai. Gydymui yra reikalingos insulino injekcijos;
2. Nuo insulino nepriklausantis cukrinis diabetas, t.y. 2 tipo diabetas. Juo suserga dažniausiai vyresnio amžiaus žmonės, bet pasitaiko ir jaunesnio amžiaus žmonėms. Sergant šia liga insulino kiekis gali būti net ir per didelis. Gydymui ne visada reikia insulino injekcijų, dauguma jų gydomi vaistais.

Cukrinis diabetas gali sukelti hiperglikemiją, kuri žmogaus organizme gali sukelti įvairius sutrikimus, kaip perdėtą šlapimo gamybą, troškulį, svorio kitimą, apatijos atsiradimą ir energijos stygių.

2.1.1 Cukrinio diabeto paplitimas Lietuvoje

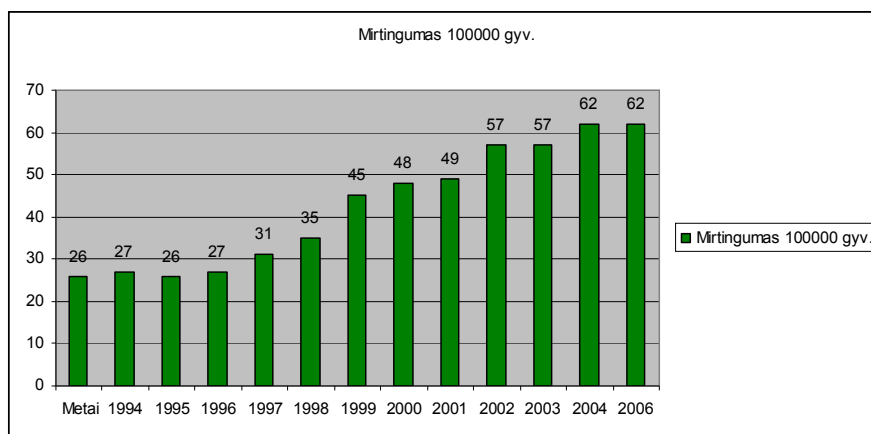
Epidemiologiniai stebėjimai rodo, kad cukrinis diabetas yra viena iš labiausiai pasaulyje paplitusių neinfekcinių ligų ir viena dažniausių mirties priežasčių išsivysčiusiose šalyse.

Tarptautinė diabeto federacija (TDF) apskaičiavo, kad pasaulyje 1994 sirgo 100 milijonų žmonių, sergančių cukriniu diabetu [7]. 1995 m. cukriniu diabetu sergantys asmenys sudarė 4,0 proc. pasaulio suaugusių žmonių populiacijos [25]. 2000 m. cukriniu diabetu sergančiųjų skaičius išaugo iki 171 milijono [25], o 2007 m. tokių asmenų – jau 246 milijonai žmonių (6 proc.) [13]. Numatoma, kad 2030 metais ligonių skaičius pasieks 366 milijonus [4]. Tarptautinės diabeto federacijos duomenimis, 2007 m. cukriniu diabetu sirgo 246 milijonai pasaulio žmonių. Apskaičiuota, kad cukriniu diabetu vidutiniškai serga apie 7,3 proc. 20–79 m. visų pasaulio suaugusiųjų. Didžiausi cukrinio diabeto rodikliai tarp 20–79 m. suaugusiųjų buvo Šiaurės Amerikos (9,2 proc.) ir Europos (8,4 proc.) šalyse [21]. Skaičiai rodo, kaip sparčiai plinta ši metabolinė epidemija. Per du dešimtmečius žmonių, sergančių cukriniu diabetu, skaičius padvigubėjo, o per artimiausius sekančius – patrigubės. Tačiau tai nėra susiję vien tik su pasikeitusia aplinka ir gyvenimo būdu, genetiniai faktoriai taip pat turi įtakos rizikai susirgti II tipo cukriniu diabetu [32]. Įsidėmėtina, kad II - jo tipo cukrinis diabetas sudaro 85–95 proc. Visų diabeto atvejų [4], todėl sergamumo cukriniu diabetu augimas siejamas būtent su šio tipo diabeto sergamumo augimu. Antrojo tipo cukrinio diabeto paplitimo augimas laikomas svarbia pasauline sveikatos problema, iškilusia dėl populiacijos senėjimo, kultūrinių ir socialinių pokyčių, didėjančios urbanizacijos, mažėjančio fizinio aktyvumo ir perteklinės mitybos. TDF patvirtino, kad II tipo cukrinio diabeto pandemija palietė tiek išsivysčiusias, tiek ir besivystančias šalis, komplikacijos ir su cukriniu diabetu susijusios ligos plis ir tai taps viena iš didžiausių grėsmių žmonijos sveikatai [21].

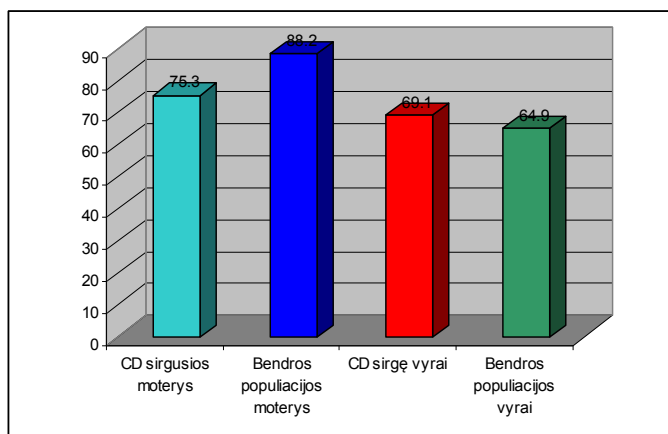
Sergantieji cukriniu diabetu dažniausiai miršta dėl širdies ir kraujagyslių komplikacijų. Tyrimų duomenimis, nuo širdies – kraujagyslių ligų miršta 70 – 80 proc. sergančiųjų cukriniu diabetu [23]. Lietuvoje cukriniu diabetu sirgę ir mirusieji 1994 metais sudarė 2,1 proc. visų mirusiųjų, o 2007 šis skaičius siekė 4,6 proc. Sirgusiųjų cukriniu diabetu mirtys jau buvo

nagrinėtos publikacijose [22,17]. Lietuvos sergančiųjų cukriniu diabetu registravimas pradėtas 1994 m. [3].

Lietuvoje 2007 metais mirė 45 624 gyventojai. Statistiniais skaičiavimais tai yra 1347,87 / 100 000 gyv. Bendras mirusiųjų ir sirgusių cukriniu diabetu skaičius 2089. Tai yra 62 / 100 000 gyv. cukriniu diabetu sirgę ir mirę gyventojai sudaro 4,6 proc. visų Lietuvoje mirusių gyventojų. Bendrieji mirusiųjų ir sirgusių cukriniu diabetu mirtingumo rodikliai, remiantis anksčiau Lietuvoje atliktų tyrimų analizės duomenimis [22] pateikti 6 paveikslėlyje.



6 pav. Bendras mirusiųjų ir sirgusiųjų cukriniu diabetu mirtingumas 100 000 gyventojų 1994–2007 metais Lietuvoje [20]



7 pav. Bendros populiacijos ir sirgusiųjų cukriniu diabetu mirties amžiaus vidurkiai [20]

2.1.2. Gliukozės tolerancijos testai

Kaip galime suprasti, kad sergame diabetu, pvz.: antrojo tipo? Na pavyzdžiui iš patiriamų simptomų diagnozių. Galima padaryti dviejų tipų tyrimus:

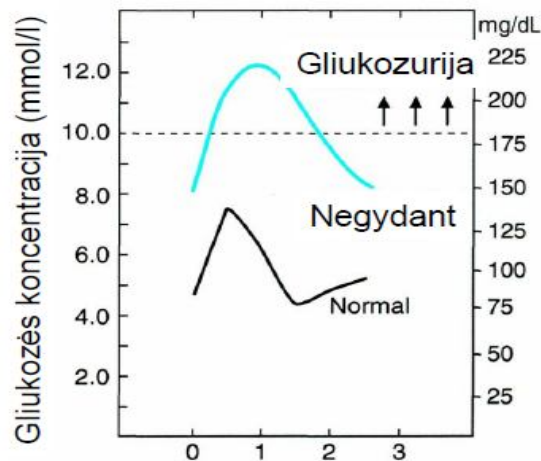
- Cukraus lygis kraujyje badaujant (FBS – Fasting Blood sugar);
- Gliukozės tolerancijos testas (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test), geriau žinomas kaip GTT.

Aptarkime šiuos testus:

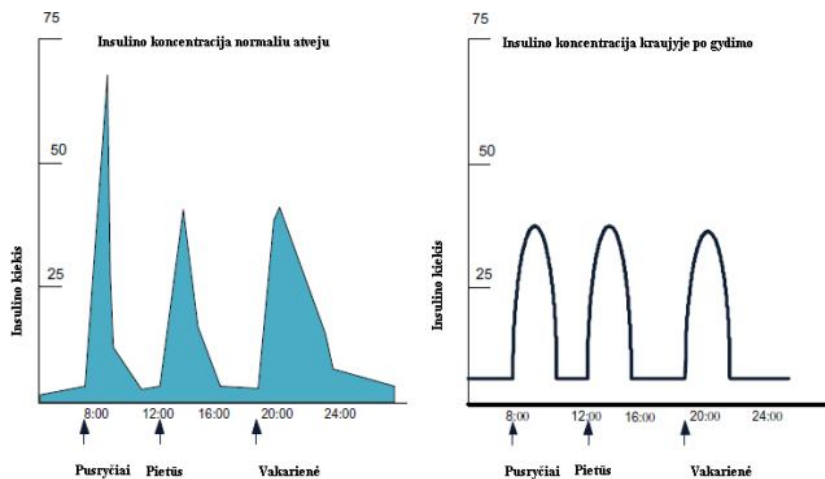
- FBS yra badavimo testas, kuris reiškia, kad jus negalite valgyti nuo 8 – 10 val. prieš duodant kraują. Gliukozė kraujyje badavimo metu gali būti nuo 70mg/dl – 100mg/dl. Jei ji yra 100mg/dl – 125mg/dl tada yra laikoma, kad yra sutrikusi badavimo gliukozė arba tai yra išankstinis diabetas, o jei viršija 125mg/dl, tuomet jau galime teigti, kad žmogus serga antro tipo diabetu.
- GTT yra gliukozės išbandymo testas. Šis testas atliekamas žmogui, kuris yra nevalgęs, kad nustatytų pradinį gliukozės kiekį kraujyje. Yra duodama 75g. gliukozės gėrimo. Po 2 val. yra imamas kraujas. Jei gliukozės lygis kraujyje yra mažiau nei 140 mg/dl, tada gliukozės tolerancija yra laikoma normalia. Jei yra 140mg/dl – 200mg/dl, tada yra sutrikęs gliukozės toleravimas arba galime sakyti, kad tai yra išankstinis diabetas. Jei gliukozės lygis yra virš 200mg/dl, tada galima diagnozuoti antro tipo diabetą [14].

1 lentelė. Gliukozės kraujo tikslas kontroliuojant diabetą [14]

| Tikslas | Priimtinas | | Idealus | |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| | mmol/L | mg/dL | mmol/L | mg/dL |
| Badavimas | 3.3 – 7.2 | 60 - 130 | 3.9 – 5.6 | 70 - 100 |
| Valgant | 3.3 – 7.2 | 60 - 130 | 3.9 – 5.6 | 70 - 100 |
| Po valgio | <11.1 | <200 | <8.9 | <160 |
| Modelis | >3.6 | >65 | >3.6 | >65 |



8 pav. GGT testas
Laikas po gliukozės apkrovos, val. [33]



9 pav. Insulino kiekis kraujyje normaliu atveju ir naudojant insulino preparatus [5]

2.2 Diabeto gydymas

2.2.1 Šiuolaikinis cukrinio diabeto gydymas

Rodos dar visai neseniai sergančiųjų cukriniu diabetu gyvenimas buvo ypač sunkus – nebuvo ne tik patogių vartoti insulinių, bet ir tinkamų priemonių insulinui švirkšti. Tačiau, sparčiai progresuojant medicinos pasiekimams, šiandien sergantieji cukriniu diabetu gali optimaliai valdyti ligą ir užtikrinti savo gyvenimo kokybę.

Šiuo metu pasaulyje nuo diabeto kenčia 250 mln. žmonių. Sergančiųjų vis daugėja. Visose Europos šalyse vidutiniškai 10–12 proc. gyventojų serga šia liga. Kas 21 sekundę pasaulyje

atsiranda naujas diabetikas. Lietuvoje šiuo metu yra apie 60 tūkst. diabetikų, bet šis skaičius toli gražu neatitinka tikrovės. Numatoma, kad 2025 m. visame pasaulyje 2 tipo cukriniu diabetu gali sirgti 300 mln. žmonių.

Šiuo metu cukrinis diabetas yra trečioje vietoje pagal mirties priežastis, bet jau dabar yra pakankamai pagrįstų prognozių, kad jis taps pirmąja mirties priežastimi. Apie 90 proc. visų diabetikų sudaro sergantieji 2 tipo diabetu. Būtent šis diabeto tipas ir kelia daugiausia problemų. Tai tokie pacientai, kurie turi antsvorio arba jau yra labai nutukę, kurie jau kenčia dėl padidėjusio kraujospūdžio, nuo širdies ligų.

Tie, kurie cukriniu diabetu serga jau daug metų, žino, kaip pasikeitė šios ligos gydymas. Stikliniai virinami švirkštai, storos bukos adatos, sunkiai dozuojamas ir neprognozuojamo veikimo insulinas jau tapo nemalonia praeitimi.

Šiuo metu genų inžinerijos būdu pagaminti insulini atitinka natūralią žmogaus insulino sudėtį ir yra labai aukštos kokybės bei vartojami visame pasaulyje. Insulino preparatai skiriasi pagal veikimo trukmę, pagal pasisavinimo greitį ir pagal sudėtį. Yra įvairios veikimo trukmės insulino preparatų – greitai, trumpai, vidutinės trukmės ir ilgai veikiančios bei mišraus tipo insulini, kurių sudėtyje yra trumpai ir ilgai veikiančio insulino. Siekiama, kad sintetinio insulino veikimo laikas ir kreivė būtų kuo artimesni natūraliam insulino išskyrimui. Cukrinio diabeto medikamentinio gydymo galimybės šiais laikais yra labai plačios.

Nuo 1922 m., kai gydant diabetą pirmą kartą buvo pavartotas insulinas, iki šiol ligos gydymo srityje įvyko didžiulis progresas. Mokslininkams modifikavus insulino molekulę, buvo sukurti nauji insulino preparatai – insulino analogai. Jie dar artimesni žmogaus fiziologijai. Šiuo metu pasaulyje diabetikai gydomi greito ir mišraus veikimo insulino analogų preparatais.

Tai labai patogiu pacientams, nes insulino galima švirkšti arba prieš valgi, arba po jo, insulino analogai organizmo daug greičiau pasisavinami [7].

2.2.2 Pirmojo tipo diabeto gydymas

Sergant pirmojo tipo diabetu gydymui skiriama dieta, fizinis aktyvumas ir insulino terapija. Kadangi, sergant pirmojo tipo cukriniu diabetu, kasa insulino visai negamina, būtina gydytis kelių rūšių insuliniu:

- Ilgo veikimo insulinas patenkina insulino poreikį nakties metu ir tarp valgių. Jis dažniausiai leidžiamas vieną arba du kartus per parą.

- Greito veikimo insulintai (insulino analogai) skiriami prieš kiekvieną valgymą, glikemijos po valgių koregavimui. Šis insulinas švirkščiamas 3-5 kartus per parą [30].

Tačiau netgi reguliariai vartojant insulino injekcijas yra neįmanoma imituoti normalią gliukozės lygio kontrolę. Periodinės poodinės insulino injekcijos gali sukelti “insulino šoką”, o tai gali lemti insulino patekimą į kraują gana ilgą laiko tarpą. Pagal tai, kaip greitai insulino preparatai ima veikti kraujyje nuo jo suleidimo pradžios ir pagal tai, kiek ilgai jis veikia yra išskiriami keli insulino tipai.

Pagrindiniai „Novo – Nordisk“ firmos šiuo metu Lietuvai teikiami preparatai:

- *Insulinas actrapidas* – trumpo veikimo insulinas, veikiantis greitai. Švirkščiamas po oda.
- *Insulinas semilente* – vidutinės veikimo trukmės preparatas – neutrali amorfinio kiaulių insulino ir cinko suspensija. Švirkščiamas tik po oda.
- *Insulinas ultralente* – neutrali kristalinio galvijų insulino ir cinko suspensija. Švirkščiamas tik po oda. Tai ilgai veikiantis insulino preparatas.
- *Insulinas lente* – vidutinės veikimo trukmės preparatas., švirkščiamas tik po oda. Tai neutrali insulino cink suspensija, kurią sudaro 30% amorfinio ir 70% kristalinio insulino.

Manokomponentiniai Novo – Nordisk išleidžiami labai švarūs ir gryni insulino preparatai:

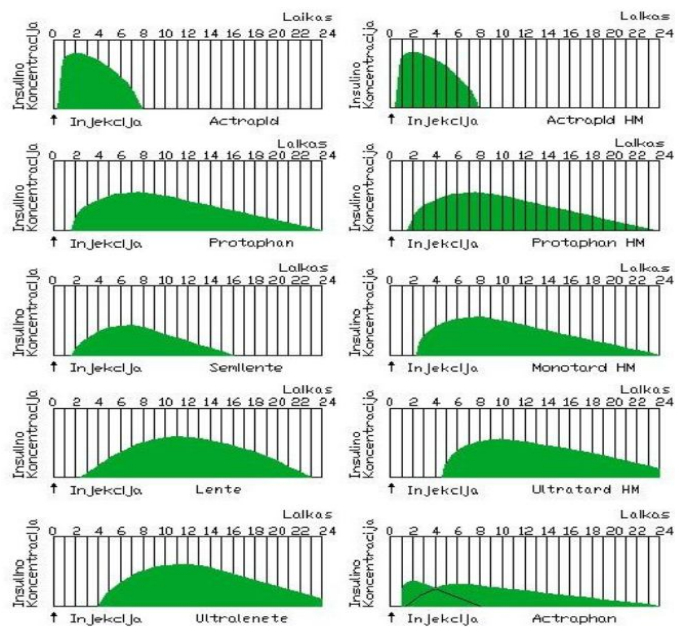
- *Insulinas actrapidas MC* – greitai veikiantis preparatas. Tai neutralus kiaulių insulino tirpalas, kurį galima švirkšti po oda, į raumenis, į veną. Jį galima derinti su kitais monokomponentiniais insulino preparatais.
- *Insulinas monotardas MC* – vidutinės veikimo trukmės preparatas, neutrali suspensija, susidedanti iš 30% amorfinio ir 70% kristalinio kiaulių insulino. Švirkščiamas po oda arba į raumenis.
- *Insulinas lente MC* – vidutinės veikimo trukmės preparatas. Švirkščiamas po oda. Tai neutrali insulino cink suspensija susidedanti iš 30% monokomponentinio amorfinio kiaulių insulino MC ir 70% kristalinio raguočių insulino MC.
- *Insulinas ultratard MC* (kristalinė insulino cink suspensija) - švirkščiamas po oda arba į raumenis.

Novo – Nordisk firmos išleidžiami monokomponentiniai žmogaus insulino preparatai, pagaminti genų inžinerijos metodu iš mielių ir grybelių:

- *Actrapidas HM* – trumpo veikimo preparatas, švirkščiamas po oda, į raumenis, į veną. Gali būti maišomas su manokomponentiniais insulino preparatais. Tai neutralus, skaidrus, bespalvis, monokomponentinis žmogaus insulino tirpalas.

- *Monotardas HM* – vidutinės veikimo trukmės insulino preparatas švirkščiamas po oda. Šis preparatas – insulino suspensija, susidedanti iš 30% amorfinio ir 70% kristalinio monokomponentinio žmogaus insulino.
- *Ultratardas HM* – ilgo veikimo insulinas, švirkščiamas po oda. Jis – kristalinė monokomponentinė žmogaus insulino cink suspensija.
- *Insulinas protofanas HM* – vidutinės veikimo trukmės preparatas, švirkščiamas po oda. Tai neutrali žmogaus monokomponentinio insulino izofano suspensija [12].

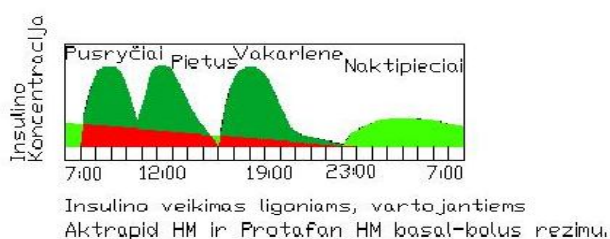
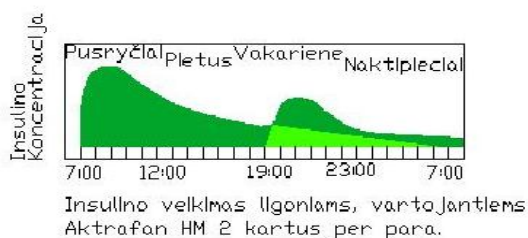
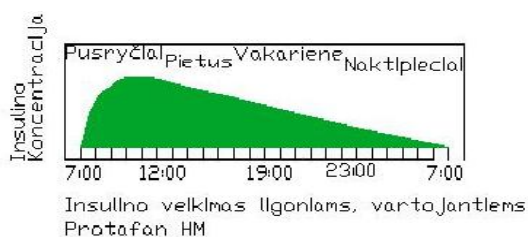
Pagrindiniai Novo – Nordisk insulino preparatai ir jų veikimas parodyti 10 pav.



10 pav. Novo – Nordisk insulino preparatai ir jų veikimas [12]

2 lentelė. Novo – Nordisk insulino preparatai

| Insulinas | Pradžia | Maksimumas | Trukmė |
|-------------------------------|---------|------------|--------|
| Actrapid, Actrapid MC | 30min | 1 – 3 h | 8 h |
| Protaphan NPH | 1,5 h | 4 – 15 h | 24h |
| Lente , Lente MC, Monotard MC | 2,5 h | 7 – 15 h | 24 h |
| Semilente, Semilente MC | 1,5 h | 5 – 10 h | 16 h |
| Ultralente, Uultralente MC | 4 h | 10 -30 h | 36 h |
| Actrapid HM | 30 min | 1 – 3 h | 8 h |
| Protaphan HM | 1,5 h | 4 – 12 h | 24 h |
| Monotard HM | 2,5 h | 7 – 15 h | 24 h |
| Ultratard HM | 4 h | 8 – 24 h | 28 h |
| Actraphan HM | 30 min | 2 – 8 h | 24 h |



11 pav. Įvairių insulino preparatų veikimas ligoniams [12]

Pateiksime ir JAV firmos „Lilly“ siūlomus insulino preparatus (žiūrėti 3 lentelę).

3 lentelė. JAV firmos „Lilly“ insulino preparatai [24]

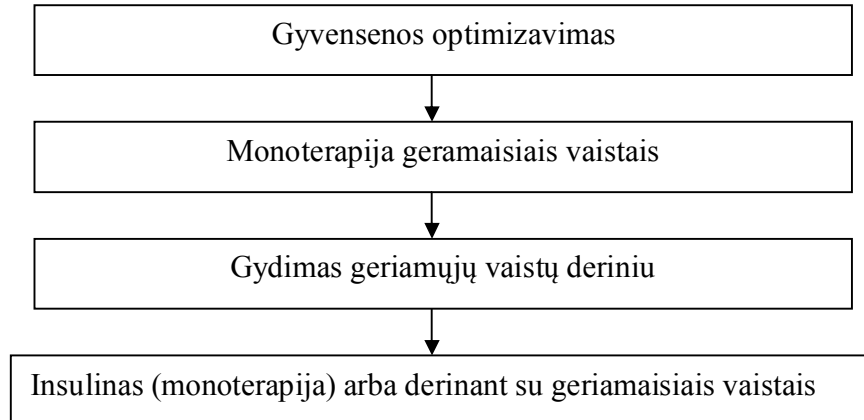
| Insulinas | Pradžia | Maksimumas | Trukmė |
|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| Lispro | 5 – 15 min | 30 – 90 min | 3 – 5 h |
| Aspart | 10 – 20 min | 1 – 3 h | 3 – 5 h |
| Reguliarus insulinas | 30 – 60 min | 1 – 5 h | 6 – 10 h |
| Lente | 1 – 3 h | 6 – 14 h | 16 – 24h |
| NPH | 1 – 2 h | 6 – 14 h | 16 – 24h + h |
| Glargine | 1.1 h | Nėra | 24 h |
| Ultralente | 4 – 6 h | 8 – 20 h | >24 h |

2.2.3 Antrojo tipo diabeto gydymas

Antrojo tipo sergančiųjų gydymo tikslas - užtikrinti gerą glikemijos kontrolę, apsaugoti ligonį nuolatinių diabeto komplikacijų ir gerinti gyvenimo kokybę.

Gydymas prasideda dieta ir fiziniu aktyvumu, ir tai svarbu visą laiką. Diabetui progresuojant mažėja insulino gamyba kasoje, todėl gydymą būtina keisti, norint pasiekti gerą diabeto kontrolę.

Perėjimas iš vienos gydymo stadijos į kitą tęsiasi metais ir yra individualus [30].

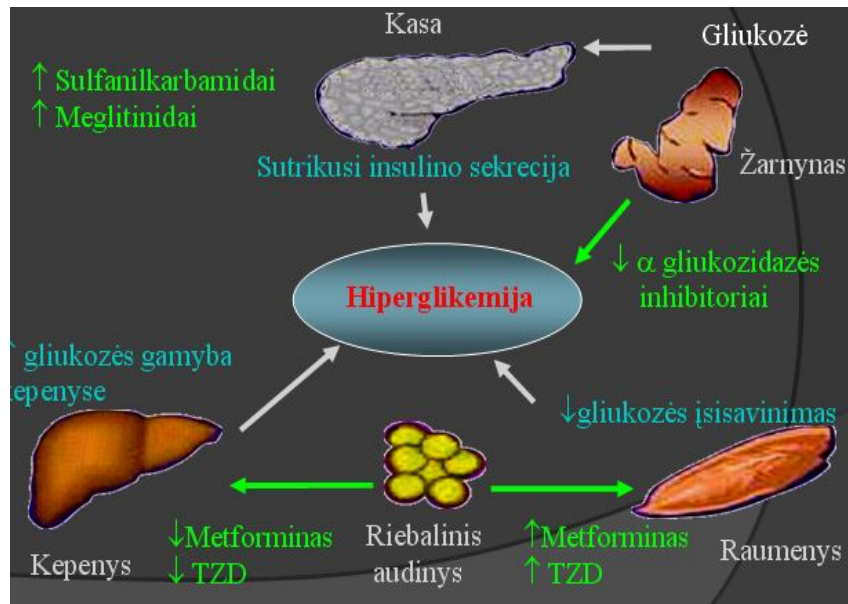


12 pav. Cukrinio diabeto gydymo strategija [6]

Antrojo tipo diabeto gydymui yra naudojami geriami vaistai. Galime išskirti tokius medikamentus:

- Insulino sekretagogai : 2 kartos sulfonilkarbamido preparatai meglitinido derivatai (repaglinidas, nateglinidas);
- Biguanidai (metforminas);
- Alfa gliukozidazės inhibitoriai (akarbozė);

- Tiazolidinediono grupės preparatai (rosiglitazonas, pioglitazonas) [6].



13 pav. Geriamųjų medikamentų poveikis [6]

Aptarsime kiekvieną iš šių medikamentų:

- Metforminas mažina rezistentiškumą insulinui (gerina gliukozės utilizaciją skersaruožiuose raumenyse, kepenyse, riebaliniame ir kt. audiniuose), nedidina endogeninio insulino sekrecijos, slopina gliukoneogenezę kepenyse, skatina glikogeno sintezę kepenyse, slopina gliukozės rezorbciją iš žarnyno;
- Sulfonilkarbamidai didina insulino sekreciją, mažina hiperglikemiją, HbA1c vidutiniškai sumažina 1,5%;
- Tiazolidinedionai didina raumenų, riebalinio audinio ir kepenų jautrumą insulinui, teigiamai veikia lipidų apykaitą, mažina aterosklerozę, mažina arterinį kraujospūdį, sumažina HbA1c 0.5 – 1, 4% [6].

4 lentelė. Geriamieji cukraus kiekį kraujyje mažinantys medikamentai ir jų veikimo mechanizmai [15]

| Vaistų klasė | Atstovai | Veikimo trukmė | Dienos dozė |
|---|-------------------------------------|----------------|--------------|
| Biguanidai | Metforminas | 4 -12 h | 1500-2550 mg |
| Tiazolidino grupė | Rosiglitazonas (<i>Avandia</i>) | 8 – 12 h | 4 – 8 mg |
| | Pioglitazonas (<i>Actos</i>) | 16 – 24 h | 15 – 45 mg |
| Sulfonilkarbamido preparatai | Glikazidas(<i>Diaprel</i>) | 6 – 12 h | 80 – 320 mg |
| | Glipizidas (<i>Minidiab</i>) | 16 – 24 h | 2,5 – 20 mg |
| | Glikvidonas (<i>Glirenorm</i>) | 5 – 7 h | 15 – 180 mg |
| | Glibenklamidas (<i>Maninilas</i>) | 12 – 24 h | 2,5 – 15 mg |
| | Glimepiridas (<i>Oltar</i>) | 12 – 24 h | 2 – 6 mg |
| Metiglinido derivatai (trumpai veikiantys insulino sekreciją skatinantys vaistai) | Repaglinidas (<i>Novonorm</i>) | 3 – 4 h | 1,0 – 16 mg |
| | Nateglinidas (<i>Starlix</i>) | 3 – 4 h | 240 – 360 mg |

Galima išskirti antrojo tipo cukrinio diabeto etapinio gydymo schemas:

Pirmas etapas

Gydymas dieta + padidintu fiziniu aktyvumu. Etapo trukmė nuo kelių mėnesių iki kelių metų.

Antras etapas

- a) Gydymas esant padidintai kūno masei: dieta + padidintas fizinis aktyvumas + biguanidai. Biguanidų leistina paros dozė 3,0 g. Etapo trukmė iki kelių ar keliolikos metų;
- b) Gydymas esant normaliai kūno masei: dieta + padidintas fizinis aktyvumas + pralunguoto veikimo gliklazidas. Galimas gydymas ir paprastu gliklazidu arba glimepiridu. Pirmenybė turi būti teikiama pralunguoto veikimo preparatams. Gliklazidas ypač skirtinas vyresniems, nes pasižymi ir antiagregaciniu-angioprotekciniu poveikiu. Pralunguoto gliklazido leistina paros dozė 120 mg, trumpo veikimo – 320 mg. Glimepirido leistina paros dozė 6 mg. Etapo trukmė iki kelių ar keliolikos metų.

Trečias etapas (*kombinuotas gydymas peroraliniais vaistais*)

Gydymas dieta + padidintas fizinis aktyvumas + sulfanilkarbamido preparatai + biguanidai. Etapo trukmė iki kelerių metų. Skirtinas gliklazidas arba glimepiridas + biguanidas.

Ketvirtas etapas

Gydymas dieta + padidintas fizinis aktyvumas + glibenklamidas arba glikvidonas (vystantis kasoje β ląstelių atrofiniams pokyčiams, reikia siekti stipresnio stimuliuojančio poveikio). Skirti šiuos vaistus praėjus ne mažiau 3-5 metams nuo diabeto diagnozavimo (*keičiant gliklazidą arba glimepiridą*). Glikvidonas indikuotinas inkstų pakenkimo atveju. Leistina glibenklamido paros (mikronizuoto) dozė – 10,5 mg, paprasto 15 mg. Leistina glikvidono paros dozė 180 mg per dieną. Etapo trukmė iki kelerių ar keliolikos metų.

Penktas etapas (*kombinuotas gydymas peroraliniais vaistais + insulinas*)

Gydymas dieta + padidintas fizinis aktyvumas + sulfanilkarbamido preparatai arba biguanidai + insulinas. Etapo trukmė iki kelerių metų. Galimi deriniai:

- Gliklazidas + vidutinės veikimo trukmės bifazinis arba monofazinis insulinas 1-2 kartus per dieną;
- Glimepiridas + vidutinės veikimo trukmės bifazinis arba monofazinis insulinas 1-2 kartus per dieną;
- Glibenklamidas + vidutinės veikimo trukmės bifazinis arba monofazinis insulinas 1-2 kartus per dieną;
- Biguanidai + vidutinės veikimo trukmės monofazinis ar bifazinis insulinas 1-2 kartus per dieną;
- Biguanidai + sulfanilkarbamido preparatai + vidutinės veikimo trukmės monofazinis ar bifazinis insulinas 1-2 kartus per dieną.

Visais šiais atvejais galima ir Rapid (greito) arba trumpo veikimo insulino injekcija prieš pietus.

Šeštasis etapas

Gydymas dieta + padidintas fizinis aktyvumas + insulinas. Etapo trukmė – nuolatinė. Galimi deriniai:

- Vidutinės veikimo trukmės bifazinis insulinas 2xd + trumpo arba Rapid (greito) veikimo insulinas 1xd;
- Vidutinės veikimo trukmės monofazinis insulinas 2xd + Rapid (greito) arba trumpo veikimo insulinas 1-3xd;
- Vidutinės veikimo trukmės monofazinis insulinas 1xd + trumpo veikimo insulinas 3xd.

Galimos ir kitos gydymo antidiabetiniais vaistais schemos. [11]

Šiame darbe, daugiau dėmesio skirsime Biguanidų vaistų klasei, kuriai atstovauja Metformino medikamentas. Beveik visose šalyse metforminas – vienintelis biguanidų klasės

vaistas, patvirtintas 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. Jis mažina gliukozės gamybą kepenyse ir glikemiją nevalgius. Žinoma, kad gydant vienu metforminu, HbA1c sumažėja apie 1,5 proc. Metformino monoterapijos efektyvumas įrodytas nepriklausomai nuo amžiaus, svorio, etninės grupės, cukrinio diabeto trukmės, insulino ar C-peptido dydžio.

Metforminas veikia slopindamas gliukozės išskyrimą iš kepenų, skatina jos panaudojimą periferiniuose audiniuose, ypač po valgio. Pasižymi antilipoziniu veikimu, dėl kurio gal būt mažėja laisvųjų riebiųjų rūgščių plazmoje ir susidaro mažiau substrato gliukoneogenezei. Jis sustiprina insulino veikimą, mažina jo koncentraciją, yra duomenų, kad metforminas teigiamai veikia endotelio funkciją, jis mažina kūno masę, pasižymi neženkliai poveikiu į trigliceridus ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolį (DTL-Ch).

Pradinė dozė po 500 mg, geriama vakare. Jei ji gerai toleruojama, pridedama rytinė dozė. Dozė didinama palaipsniui, po vieną tabletę per savaitę, iki maksimalios 2000-2500 mg. Optimali metformino dozė yra 2000 mg per parą, o maksimali Lietuvoje rekomenduojama metformino dozė yra 2550 mg (t.y. 850 mg – 3 kartus per dieną). Medikamentas vartojamas prieš pusryčius ir pietus. Veiksminga dozė dažniausiai yra 850 mg du kartus per dieną, padidinus dozę iki 3 g per dieną, veiksmingumas padidėja menkai. Pasireiškus virškinimo sutrikimo simptomams, vartojama dozė gali būti mažinama.

Metforminas greitai pasisavinamas plonose žarnose ir gerai toleruojamas. Dažniau pasitaikantys šalutiniai metformino poveikiai susiję su virškinimo traktu: metalo skonis burnoje, apetito stoka, pykinimas, diskomfortas pilve, viduriavimas. Šie simptomai išnyksta sumažinus vaisto dozę ar nutraukus vaisto vartojimą. Vartojant metformino gali sumažėti vitamino B12 koncentracija kraujyje. Retas šalutinis poveikis – laktatinė acidozė (pasitaiko mažiau nei vienam iš 100 tūkst. metforminu gydomų pacientų). Ši komplikacija yra sunkiausia, todėl reikėtų sekti serumo laktatų koncentraciją skiriant didesnes metformino dozes. Laktatinės acidozės pavojus padidėja tais atvejais, kai yra inkstų nepakankamumas, kepenų liga ar alkoholizmas (metforminas su alkoholiu nedera), sunkus širdies nepakankamumas, buvusi laktatinė acidozė, hipoksinės būklės, vyresnis amžius. Gydant vienu metforminu hipoglikemijos paprastai nebūna, taigi juo saugu mažinti hiperglikemiją iki diabetinių būklių atvejais[11].

3. CUKRINIO DIABETO MATEMATINIS MODELIAVIMAS

3.1 I – jo tipo diabeto gydymo matematinis modelis

Šiame skyriuje pateiksime glikemijos reguliacijos matematinį modelį su vėluojančiu argumentu, susidedantį iš dviejų netiesinių diferencialinių lygčių. Šios lygtys matematiškai aprašo plėšrūno ir aukos tarpusavio sąveiką. Analogiją tarp populiacijos ekologijoje ir reaguojančių medžiagų kiekio fiziologinėje sistemoje pirmą kartą pasiūlė D. Švitra kartu su J. Kolesovu. Išnagrinėtas paprasčiausias glikemijos reguliacijos matematinis modelis buvo aprašytas monografijoje Швитра Д. И. „Динамика физиологических систем“, Вильнюс, 1989 [19] ir straipsnyje D. I. Švitra, I. Basov „A Possibility of Taking into Consideration of Insulin “Age Structure” for Modeling Blood Glucose Dynamics“, Vilnius (2000) [18].

Tegul $I(t)$ – insulino kiekis kraujyje laiko momentu t , (t.y. laisvas ir surištas su baltymais insulinas), o K_I – insulino kiekio kraujyje vidutinė reikšmė, h – laikas, reikalingas pagaminti insulinui kasos β -ląstelėse. Cukraus kiekis kraujyje (glikemija) – $G(t)$, K_G – jos vidutinė reikšmė. Glikemijos savireguliacijos ryšiai interpretuojami kaip plėšrūno ir aukos uždavinyje, kur insulinas „plėšrūnas“, o cukrus – „auka“. Šis modelis tirtas ir kiekybiškai, ir kokybiškai. Nustatyta, kad jis turi svyruojančius sprendinius ir gerai aprašo glikemijos reguliaciją normaliu ir patologiniu atveju [1]:

$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t) \quad (3.1.1)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t) \quad (3.1.2)$$

Šioje lygčių sistemoje: r_I, r_G – teigiami dydžiai, charakterizuojantys insulino gamybos ir cukraus koncentracijos kraujyje tiesinį augimą; a – parametras, reguliuojantis insulino gamybos greitį, b – parametras, reguliuojantis glikemiją. Teigiamais pagal biologinę prasmę parametrais a ir b įgyvendinamas grįžtamasis ryšys. Iš gliukozės reguliacijos kraujyje pagrindinio modelio (3.1.1)-(3.1.2) seka, kad egzistuoja tam tikra insulino „amžiaus struktūra“, kur „jaunesnis“ proinsulinas aktyvesnis nei „vyresnis“ insulinas. Yra įmanoma apskaičiuoti insulino „amžiaus struktūrą“ (3.1.1) diferencialinę lygtį pakeičiant sekančia:

$$\dot{I}(t) = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] - \frac{pI(t-h_p) + (1-p)I(t-h)}{K_I} \right\} I(t) \quad (3.1.3)$$

kur h_p – yra laikas būtinas proinsulino biosintezei ir parametras $p \geq 0$ atspindi proinsulino frakcijos dalį bendrame β -ląstelėse pagaminto insulino kiekyje.

Taigi tiriamoje sistemoje (3.1.2) - (3.1.3), mes turime:

$$\frac{r_I}{K_I} = c_1, \quad \frac{r_G}{K_G} = c_2 \quad (3.1.4)$$

ir $r_G = r_G^*(1+c)^{-1}$, kur c_j ($j = 1,2$) yra konstanta ir teigiama; r_G^* - vadinamas tiesinio augimo Maltuso koeficientas. Tai (3.1.4) lygtis išreiškia biologinio organizmo konstantas.

Kuo didesnis parametras a , tuo daugiau gaminasi insulino ir jautriau kasa reaguoja į cukraus ir insulino kiekius kraujyje. Taip pat akivaizdu, kad kuo didesnis parametras b , tuo greičiau insulinas mažina cukraus kiekį kraujyje. Cukrus į kraują patenka nepertraukiamai. Glikemija padidėja po valgymo. Taip pat tuo metu padidėja ir insulino kiekis kraujyje, dėl ko ir atsistato normalus glikemijos kiekis. Parametras a aprašo ir grįžtamąjį ryšį β -ląstelėse (somatostatinas): stiprėja insulino gamyba, jo daugiau patenka į kraują ir pasipildo atsargos. Badaujant cukrus į kraują patenka iš atsargų. Akivaizdu, kad $G(t) < K_G$ ir tokiais laiko momentais mažiau sunaudojama insulino, jo koncentracija kraujyje būna mažesnė [18].

3.1.1 Tiesinė modelio analizė

Netiesinių diferencialinių lygčių (3.1.2) - (3.1.3) sistemos pusiausvyros koordinatės:

$$I(t) \equiv 0, G(t) \equiv 0; \quad (3.1.5)$$

$$I(t) \equiv 0, G(t) \equiv K_G(1+b); \quad (3.1.6)$$

$$I(t) \equiv K_I a, G(t) \equiv 0; \quad (3.1.7)$$

$$I(t) \equiv K_I, G(t) \equiv K_G. \quad (3.1.8)$$

Lygčių (3.1.5) - (3.1.6) pusiausvyra visada nestabili. Todėl dabar ištirsime (3.1.8) lygties pusiausvyros stabilumą. Diferencialinių lygčių sistemoje (3.1.2) - (3.1.3) pakeičiame kintamuosius:

$$I(t) = K_I [1 + x(t)], \quad G(t) = K_G [1 + y(t)] \quad (3.1.9)$$

Įvedus naujus kintamuosius gauname šią diferencialinių lygčių sistemą:

$$\dot{x}(t) = -[r_I p x(t - h_p) + r_I (1 - p)x(t - h) + r_I (1 - p)y(t)] \cdot [1 + x(t)] \quad (3.1.10)$$

$$\dot{y}(t) = r_G [-b x(t) - y(t)] \cdot [1 + y(t)] \quad (3.1.11)$$

Sistemos (3.1.10) – (3.1.11) tiesinės dalies charakteringasis kvazipolinomas yra f-ja:

$$P(\lambda) = \left\{ \lambda + r_I \left[p e^{-\lambda h_p} + (1 - p) e^{-\lambda h} \right] \right\} (\lambda + r_G) + r_I r_G b (1 - a) \quad (3.1.12)$$

Kvazipolinomas (3.1.12) turi sudėtines šaknis, kurios priklauso nuo parametrų: $h_p, h, r_I, r_G, a, b, p$. Visi parametrai yra teigiami pagal jų biologinę reikšmę.

D – suskaidymo metodu (Neimark, 1948) ištirsime kvazipolinomo (3.1.12) šaknų išsidėstymą ir nustatysime diferencialinių lygčių (3.1.2) – (3.1.3) stabilumo sritis.

$$P(\lambda; r_I, a) = 0 \quad (3.1.13)$$

Išanalizavus kvazipolinomo (3.1.12) šaknis gauname: $P(\lambda; r_I, a) = 0$, kai $\lambda = 0$. Tuomet gauname tieses: $a = 1 + \frac{1}{b}$ ir $r_I = 0$. Kai $\lambda = i\sigma$ ($\sigma > 0$), tuomet mes gauname parametrines lygtis iš D-suskaidymo srities $r_I a$:

$$r_I = \frac{r_G \sigma}{r_G \varphi_1(\sigma) - \sigma \varphi_2(\sigma)}, \quad (3.1.14)$$

$$a = \frac{r_G \varphi_2(\sigma) + \sigma \varphi_1(\sigma)}{r_G b} + 1 - \frac{1}{r_I} \frac{\sigma^2}{r_G b}, \quad (3.1.15)$$

kur

$$\varphi_1(\sigma) = p \sin \sigma h_p + (1 - p) \sin \sigma h, \quad (3.1.16)$$

$$\varphi_2(\sigma) = p \cos \sigma h_p + (1-p) \cos \sigma h. \quad (3.1.17)$$

Kai $\sigma \rightarrow 0$, iš (3.1.15), (3.1.16) lygčių seka, kad determinuojame viršūnes: $M(r_I^M, a^M)$, kurios koordinatės yra:

$$r_I^M = \frac{r_G}{r_G [p h_p + (1-p)h] - 1}, \quad a^M = 1 + \frac{1}{b}. \quad (3.1.18)$$

D_0 srityje bet kuriuo laiko momentu visos koordinatės iš (3.1.12) lygties turi neigiamas realias dalis, o pereinant iš D_0 srities į D_2 sritį dvi kompleksinės suporuotos šaknys įgyja realias dalis. Vadinasi jei taškas (r_I, a) yra fiksuotas srityje D_0 , tai vidinė pusiausvyra (3.1.8) yra asimptotiškai stabili, kol taškas (r_I, a) pereina į D_2 sritį. Tuomet (3.1.8) sąlygoje gali pasirodyti stabili periodinė būsena iš diferencialinių lygčių sistemos (3.1.2) - (3.1.2) [18].

3.1.2 Netiesinė modelio analizė

Jei dydis r_G yra didelis, t.y. $r_G \gg r_I$, tai iš (3.1.2) ir iš Tikhonov'o teoremos gauname lygtį:

$$\frac{G(t)}{K_G} = 1 + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] \quad (3.1.19)$$

Iš lygčių (3.1.19) ir (3.1.3) seka:

$$\dot{I}(t) = r_I \left\{ 1 + b(1-a) \left[1 + \frac{I(t)}{K_I} \right] - \frac{pI(t-h_p) + (1-p)I(t-h)}{K_I} \right\} I(t) \quad (3.1.20)$$

Po pakeitimo

$$I(t) = K_I [1 + x(t)] \quad (3.1.21)$$

gauname skirtingą lygtį

$$\dot{x}(t) = -r_I [ax(t) + px(t-h_p) + (1-p)x(t-h)] \cdot [1 + x(t)], \quad (3.1.22)$$

kur $\alpha = b(1 - a)$.

Jei $\alpha = p = 0$ ir $r_l = \frac{\pi}{2h} + \varepsilon$, tai charakteringasis kvazipolinomas (3.1.22) turi dvi paprastąsias šaknis $\tau(\varepsilon) \pm i\sigma(\varepsilon)$, tenkinančias sąlygas $\tau(0) = 0$, $\sigma(0) = \sigma_0 = \frac{\pi}{2h}$, ($0 \leq \varepsilon \ll 1$) ir

$$\tau'_0 = \frac{2\pi}{\pi^2 + 4}, \quad \sigma'_0 = \frac{4}{\pi^2 + 4}. \quad (3.1.23)$$

Kitos šaknys turi neigiamas realias dalis. Tegul $r_l \alpha = \alpha_0 \varepsilon$, $r_l p = \beta_0 \varepsilon$. Tada charakteringasis kvazipolinomas

$$P(\lambda; \varepsilon) = \lambda + \alpha_0 \varepsilon + \beta_0 \varepsilon e^{-\lambda h_p} + [\sigma_0 + \varepsilon(1 - \beta_0)] e^{-\lambda h} \quad (3.1.24)$$

iš (3.1.22) kvazipolinomo gauname paprastas šaknis $\eta(\varepsilon) \pm i\omega(\varepsilon)$, kurios tenkina sąlygas $\eta(0) = 0$, $\omega(0) = \sigma_0$,

$$\eta'_0 = -(\tau'_0 \operatorname{Im} P'_{0\varepsilon} + \sigma'_0 \operatorname{Re} P'_{0\varepsilon}), \quad (3.1.25)$$

$$\omega'_0 = \tau'_0 \operatorname{Re} P'_{0\varepsilon} - \sigma'_0 \operatorname{Im} P'_{0\varepsilon}, \quad (3.1.26)$$

kur $\eta'_0 = \eta'(\varepsilon)$, $\omega'_0 = \omega'(\varepsilon)$, kai $\varepsilon = 0$, $P'_{0\varepsilon} = P'_\varepsilon(\lambda; \varepsilon)$, kur $\varepsilon = 0$, $\lambda = i\sigma_0$ ir τ'_0 ir σ'_0 yra gaunama iš (3.1.23). Iš (3.1.24) seka, kad

$$\operatorname{Re} P'_{0\varepsilon} = \alpha_0 + \beta_0 \cos \sigma_0 h_p, \quad \operatorname{Im} P'_{0\varepsilon} = -[1 - \beta_0(1 - \sin \sigma_0 h_0)] \quad (3.1.27)$$

Teorema 1. Tegul $0 < r_l - \sigma_0 = \varepsilon \ll 1$ ir tegu teigiamas dydis η_0 yra nustatomas iš formulės (3.1.25). Tada yra parenkamas labai mažas dydis artimas nuliui iš lygties (3.1.20), kai $r_l \alpha = \alpha_0 \varepsilon$, $r_l p = \beta_0 \varepsilon$ yra unikalūs, stabilūs sprendinys $I(t)$, todėl bet kokia laiko dalis ε^{-1} turi vieną asimptotinį atvaizdavimą

$$I(t) = K_l [1 + \xi \cos \sigma_0 \tau + \xi^2 x_2(\tau) + O(\xi^3)] \quad (3.1.28)$$

$$\xi = \sqrt{\frac{\varepsilon}{b_2}}, \quad \tau = \frac{t}{1 + c\xi^2}, \quad (3.1.29)$$

kur

$$x_2(t) = \frac{1}{10} \sin 2\sigma_0 \tau + \frac{1}{5} \cos 2\sigma_0 \tau, \quad (3.1.30)$$

$$c_2 = c_0 + \frac{\omega'_0 d_0}{\eta'_0 \sigma_0}, \quad b_2 = -\frac{d_0}{\eta'_0}, \quad (3.1.31)$$

ω_0 yra nustatomas iš formulės (3.1.26) ir

$$d_0 = -\frac{\sigma_0(3\pi - 2)}{10(\pi^2 + 4)}, \quad c_0 = -\frac{\pi + 6}{10(\pi^2 + 4)}, \quad (3.1.32)$$

$$\text{su } \sigma_0 = \frac{\pi}{2h}.$$

Be to, tegu $r_l = r_l^0 + \varepsilon$, $r_l p = \alpha_0 \varepsilon$. Kai charakteristinis kvazipolinomas

$$P(\lambda; \varepsilon) = \lambda + (r_l^0 + \varepsilon)\alpha + \alpha_0 \varepsilon e^{-\lambda h_p} + [r_l^0 + \varepsilon(1 - \alpha_0)]e^{-\lambda h} \quad (3.1.33)$$

iš (3.1.22) turime paprastąsias šaknis $\eta(\varepsilon) \pm i\omega(\varepsilon)$, kurios tenkina sąlygas $\eta(0) = 0$, $\omega(0) = \sigma_0$.

Turime sekančias lygtis

$$\eta'_0 = -\frac{r_l^0}{\sigma_0} (\tau'_0 \operatorname{Im} P'_{0\varepsilon} + \sigma'_0 \operatorname{Re} P'_{0\varepsilon}), \quad (3.1.34)$$

$$\omega'_0 = \frac{r_l^0}{\sigma_0} (\tau'_0 \operatorname{Re} P'_{0\varepsilon} - \sigma'_0 \operatorname{Im} P'_{0\varepsilon}), \quad (3.1.35)$$

kur $P'_{0\varepsilon} = P'_\varepsilon(\lambda; \varepsilon)$, kai $\lambda = i\sigma_0$ ir $\varepsilon = 0$, σ_0 yra šaknys lygties

$$\alpha + \cos \sigma_0 h = 0, \quad (3.1.36)$$

priklausančių intervalui $\left(0, \frac{\pi}{2h}\right)$, r_l^0 yra apibrėžtas formule

$$r_i^0 = \frac{\sigma_0}{\sin \sigma_0 h}, \quad (3.1.37)$$

ir τ_0', σ_0' yra apibrėžti formulėmis

$$\tau_0' = \frac{h\sigma_0^2}{r_i^0 [h^2\sigma_0^2 + (1 + \alpha hr_i^0)^2]}, \quad (3.1.38)$$

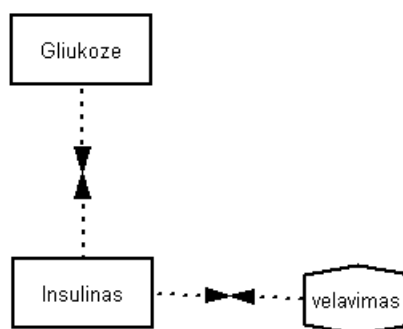
$$\sigma_0' = \frac{\sigma_0(1 + \alpha hr_i^0)}{r_i^0 [h^2\sigma_0^2 + (1 + \alpha hr_i^0)^2]} \quad (3.1.39)$$

Iš (3.1.33) seka, kad

$$\operatorname{Re} P_{0\varepsilon}' = \alpha_0(\alpha + \cos \sigma_0 h_p), \quad \operatorname{Im} P_{0\varepsilon}' = -\alpha_0 \sin \sigma h_0 - (1 - \alpha_0) \sin \sigma h_0 \quad [18]. \quad (3.1.40)$$

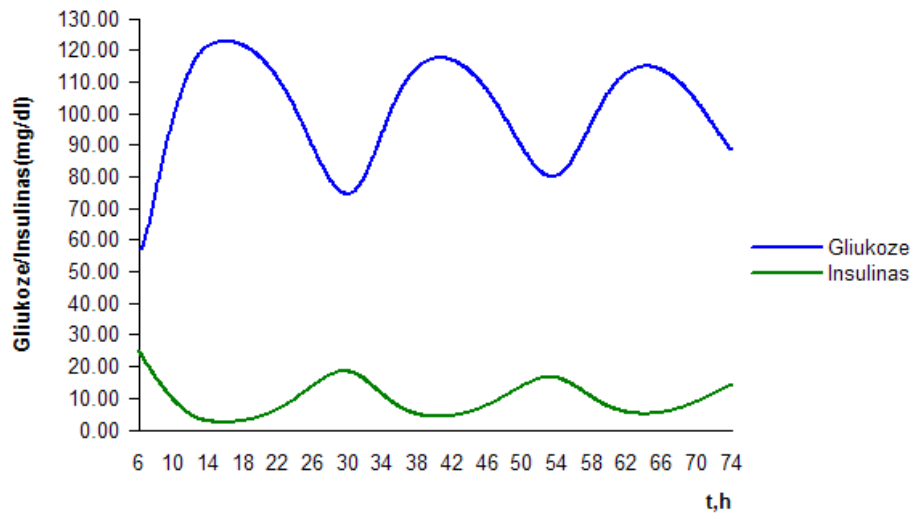
3.1.3 Modelio skaitinė analizė

Remiantis eksperimentiniais duomenimis ir pasinaudojus imitacinio modeliavimo paketu Model Maker, atliktas modelio (3.1.1) – (3.1.2) skaitinis eksperimentas. Modelio schema pateikta 14 pav. Insulino ir gliukozės svyravimų analizė gaunama sprendžiant netiesinių diferencialinių lygčių (3.1.1) - (3.1.2) sistemą.



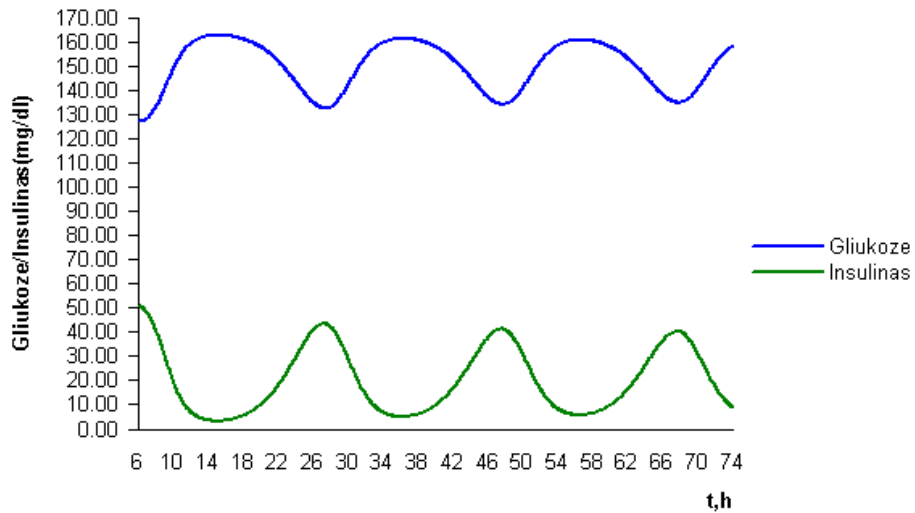
14 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą, schema

Paimsime parametrus, kuriuos vėliau naudosime nagrinėjant glikemijos svyravimus ir nubraižysime grafikus naudodami imitacinio modeliavimo programą Model Maker:



15 pav. Sveiko žmogaus, atvejis

$$K_I = 10, K_G = 100, r_I = 0.27, r_G = 3.5 \quad a = 0.7, b = 0.3, h = 6$$



16 pav. Žmogaus, sergančiu cukriniu diabetu, atvejis

$$K_I = 20, K_G = 150, r_I = 0.35, r_G = 7 \quad a = 0.6, b = 0.1, h = 5$$

3.1.4 Modelis su mitybos režimu

Normaliu atveju gliukozės patekimas į kraują priklauso nuo mitybos. Po valgio glikemija neilgam padidėja. Toks reiškinys vadinamas alimentarine hiperglikemija, kurios mechanizmas dar iki galo nėra išaiškintas. Realūs klinikinių eksperimentų rezultatai rodo, kad mitybos režimas „synchronizuoja“ glikemijos dinamiką, tokiu būdu paslėpdamas individualų glikemijos paros bioritmą. Maistinė hiperglikemija yra pakankamai greitas procesas, kuris pasireiškia dėl išorinio

cukraus patekimo į kraujotakos sistemą. Todėl tiesiog būtina atsižvelgti į mitybos režimą. Modelyje (3.1.1) - (3.1.2) mitybos režimas įvedamas tokiu būdu [1]:

$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t) \quad (3.1.41)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + g(t) + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t) \quad (3.1.42)$$

Čia tiesinė funkcija $g(t) = g(t + 24)$ atspindi mitybos režimą.

Kokybinių ir kiekybinių metodų analizė ir teorinių bei eksperimentinių kreivių palyginimas leidžia daryti išvadą, kad pastarosios lygtys (3.1.41) – (3.1.42) paaiškina fiziologinės sistemos “insulinas – cukrus” funkcionavimą normaliais ir patologiniais atvejais bei tinka įvairiems mityboms režimams.

| GLIUKOZĖS reikšmės | Interpretavimas |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 4,4 - 7,5 mmol/l (2 val. po valgio) | Norma |
| 3,33 - 5,55 mmol/l (Nevalgus) | Norma |
| 5,6 - 6,0 mmol/l (Nevalgus) | Saikingas padidėjimas |
| 6,1 - 6,7 mmol/l (Nevalgus) | Padidėjusi rizika |
| virš 6,7 mmol/l (Nevalgus) | Didelė rizika |

17 pav. Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgus ir po valgio [31].

3.1.5 Egzogeninio insulino poveikis

Natūralus insulino patekimas į kraują yra periodiškai pasikartojantis procesas, reguliuojamas grįžtamuoju ryšiu. Kai šis mechanizmas yra sutrikdytas (cukrinio diabeto atveju) insulino patekimo pakanka cukraus patekimui. Periodinės poodinės injekcijos gali būti imituojamos pagal „insulino atsargas“, kurios gali užtikrinti insulino patekimą į kraują, kai kuriam laikui [1].

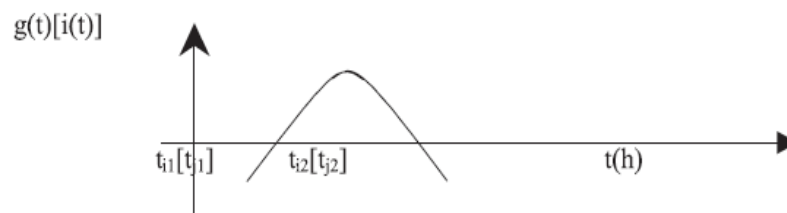
Atsižvelgiant į mitybos režimą ir poodines insulino injekcijas, glikemijos reguliacijos matematinį modelį papildžius periodinėmis funkcijomis $g(t) = g(t + 24)$ ir $i(t) = i(t + 24)$, kur

$g(t)$ aprašo mitybos režimą, o $i(t)$ – egzogeninio insulino įvedimą diabetikams, gauname diferencialinių lygčių sistemą [1]:

$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] + i(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t), \quad (3.1.43)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + g(t) + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - i(t) - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t), \quad (3.1.44)$$

Jeigu laikysime, kad insulino maksimalus efektas sutampa su maksimaliu medžiagos patekimo į kraują greičiu ir yra pasiekiamas po tam tikro laiko tarpo, o po kurio laiko veikimas visiškai nutrūksta, tai duotą situaciją – gliukozės ir insulino įvedimą – funkcijas $g(t) = g(t+24)$ ir $i(t) = i(t+24)$ galima pavaizduoti grafiškai (žr. 18 pav.) [1]:



18 pav. Gliukozės ir insulino išorinio įvedimo f-jos pavidalas [1]

Jei n - dienos valgyimų skaičius, m - injekcijų skaičius, tada galima užrašyti [1]:

$$g(t) = g(t+24) = \sum_{i=1}^n g_i(t) \quad (3.1.45)$$

$$i(t) = i(t+24) = \sum_{j=1}^m i_j(t) \quad (3.1.46)$$

čia

$$g_i(t) = g_i(t+24) = \alpha_i \sin \left[\frac{\pi}{T_i} (t - t_{i1}) \right] \quad t_{i1} \leq t \leq t_{i2}$$

$$i_j(t) = i_j(t+24) = \beta_j \sin \left[\frac{\pi}{T_j} (t - t_{j1}) \right] \quad t_{j1} \leq t \leq t_{j2}$$

- t_{i1}, t_{j1} – veikimo pradžia;

- t_{i2}, t_{j2} – veikimo pabaiga;
- T_i, T_j – veikimo trukmė;
- α_i, β_i – parametrai.

Insulino koncentracija turi atitikti gliukozės koncentraciją kraujyje, kuri priklauso nuo mitybos ir fizinio bei psichinio krūvio. Jei kasa sveika, tai ji išskiria reikiamą insulino dozę reikiamu momentu. Jei kasa insulino neišskiria, tai insuliną galima suleisti į organizmą per insulino pompą – taip pat reikiamu momentu reikiamą dozę (momentą ir dozę nustato pats insulino pompos nešiotojas). Jei insulinas į organizmą patenka leidžiant jį su švirkštu porą – keletą kartų per dieną, tai ne insulinas “prisitaiko” prie gliukozės koncentracijos kraujyje, bet sergantysis diabetu turi “prisitaikyti prie insulino” – laikytis mitybos ir fizinio krūvio režimo. Kuo insulino pompos vartotojas tiksliau įvertina maisto kiekį ir sudėtį, bei fizinį krūvį tam tikru momentu, tuo jis gali tiksliau dozuoti insuliną (imituodamas kasą), tuo rečiau gliukozės koncentracija nukrypsta nuo normos, tuo mažesnė diabeto komplikacijų tikimybė.



19 pav. Gliukozės koncentracijos kitimas insuliną leidžiant injekcijomis [12]

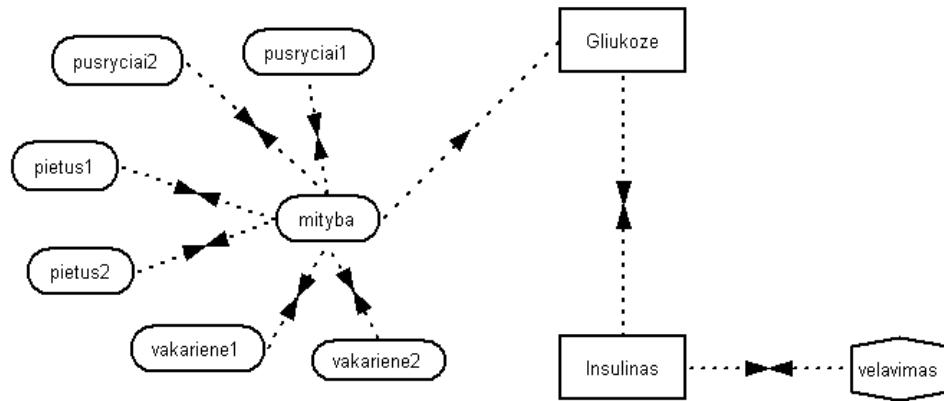
Gliukozės svyravimus įtakoja insulino injekcijos. To pasėkoje galime pastebėti, kad gliukozės svyravimų amplitudės keičiasi per kelias paras, leidžiant vienodą insuliną, pastoviu laiku. Taip insulino pagalba turime galimybę kontroliuoti gliukozės lygį kraujyje.

3.1.6 Modelio su mitybos režimu skaitinė analizė

Atlikime modelio (3.1.41) ir (3.1.42) skaitinę analizę naudodami Model Maker programą. Pateiksime duomenis sveiko žmogaus ir sergančiu diabetu, kurie laikosi mitybos režimo t.y. valgo tris kartus per dieną. Naudosime tokius parametrus: sveiko žmogaus atvejis -

$K_I = 10\text{mg/dl}, K_G = 80\text{mg/dl}, r_I = 0.5, r_G = 8, a = 0.8, b = 0.1, T_i = 3$, sergančio diabetu žmogaus atvejis - $K_I = 20\text{mg/dl}, K_G = 150\text{mg/dl}, r_I = 0.6, r_G = 20, a = 0.9, b = 0.1, T_j = 3$.

Buvo gautas toks modelis:

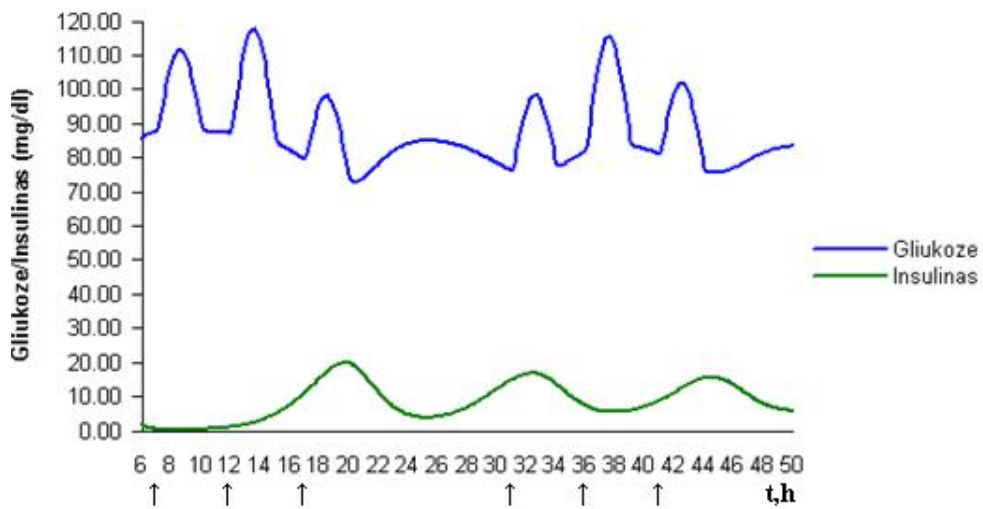


20 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą, įvedus mitybos režimą, schema

Pasinaudojus formule (3.1.45), parametrais ir 5 lentelės duomenimis gausime tokius glikemijos svyravimus. Eksperimentas buvo atliekamas dvi dienas(žiūrėti 21 pav.).

5 lentelė. Mitybos funkcijos parametrai

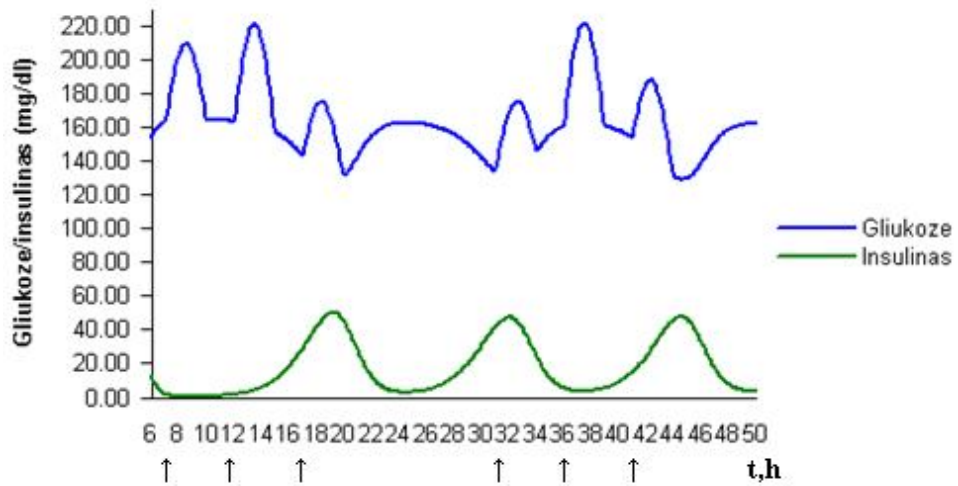
| | | |
|---------------|---------------|----------------------------|
| $t_{11} = 7$ | $t_{12} = 10$ | $\alpha_1 = 0.3$ pusryčiai |
| $t_{21} = 12$ | $t_{22} = 15$ | $\alpha_2 = 0.4$ pietūs |
| $t_{31} = 17$ | $t_{32} = 19$ | $\alpha_3 = 0.3$ vakarienė |



21 pav. Sveiko žmogaus, valgančio tris kartus per dieną, atvejis.
 ↑ žymi mitybos įvedimą.

Kadangi tai sveikas žmogus nėra leidžiama insulinas, tad $i(t) = 0$. O cukraus kiekis kraujyje yra pastovus, tai matome ir grafike. Galime pastebėti, kad gliukozės lygis prieš valgį sumažėja, o po to 3 val. laikotarpyje, kai žmogus gali valgyti, pakyla ir vėl nusileidžia iki kito valgio.

Panagrinėsiu, kaip diabetu sergančio žmogaus, kai nėra leidžiamas insulinas, svyruoja cukraus lygis kraujyje, kai pusryčiai prasideda nuo 7 val., pietus nuo 12 val., o vakarienė nuo 17 val. (žr. 22 pav.).

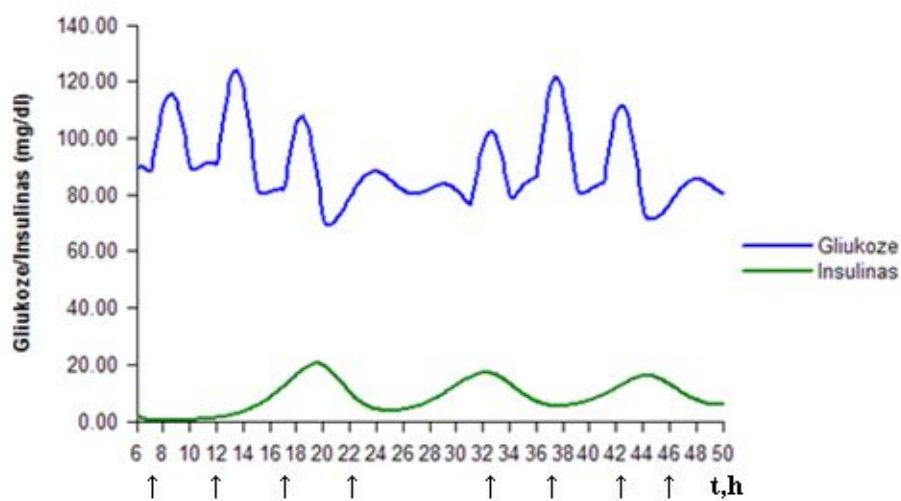


22 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio tris kartus per dieną, atvejis.
 ↑ žymi mitybos įvedimą.

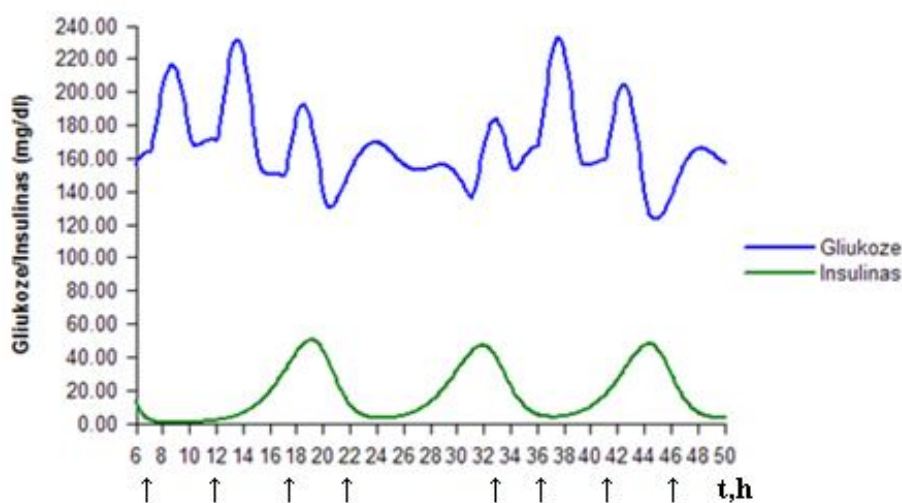
Dabar panagrinėkime atvejį, kai žmogus laikosi mitybos režimo ir valgo keturis kartus per dieną, t.y. pusryčiai 7 val., pietūs 12 val., vakarienė 17 val. ir naktiečiai 22 val. Žmogui, sergančiam diabetu, naudosime griežtą mitybos režimą.

6 lentelė. Mitybos funkcijos parametrai

| | | |
|---------------|---------------|-----------------------------|
| $t_{11} = 7$ | $t_{12} = 10$ | $\alpha_1 = 0.3$ pusryčiai |
| $t_{21} = 12$ | $t_{22} = 15$ | $\alpha_2 = 0.4$ pietūs |
| $t_{31} = 17$ | $t_{32} = 19$ | $\alpha_3 = 0.2$ vakarienė |
| $t_{41} = 22$ | $t_{42} = 25$ | $\alpha_4 = 0.1$ naktiečiai |



23 pav. Sveiko žmogaus, valgančio keturis kartus per dieną, atvejis.
 ↑ žymi mitybos įvedimą.

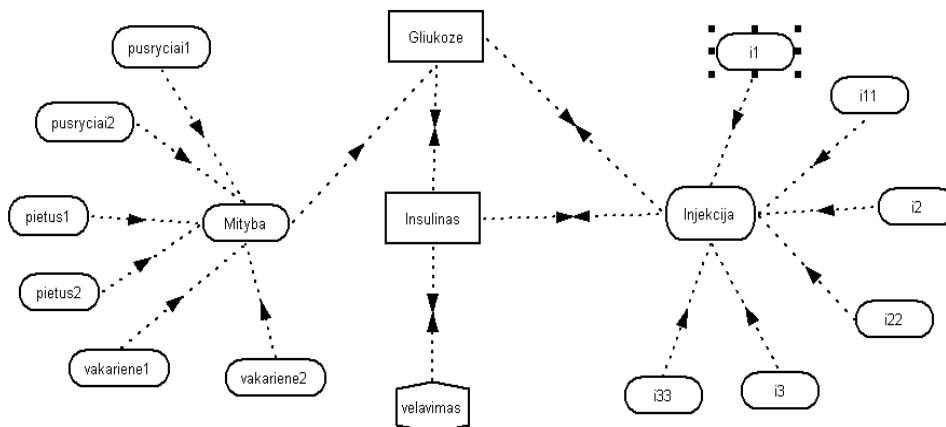


24 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio keturis kartus per dieną, atvejis
 ↑ žymi mitybos įvedimą.

Šiuo atveju nėra leidžiamas insulinas, tai $i(t) = 0$, todėl cukraus kiekis kraujyje yra nepastovus, nes insulinas nesureguliuoja cukraus lygio kraujyje. Galime pastebėti, kad po valgio žmogaus organizme padidėja gliukozės kiekis.

3.1.7 Modelio su insulino įvedimu skaitinė analizė

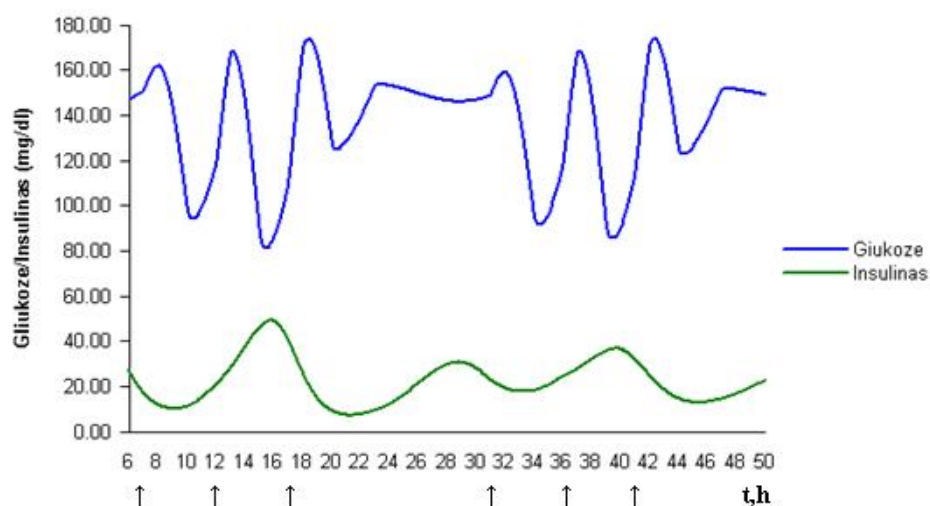
Dabar panagrinėkime atvejį, kai pacientui, sergančiam cukriniu diabetu, bus panaudotas ne tik mitybos režimas, bet ir bus naudojamos insulino injekcijos. Tarkime pacientas laikosi mitybos režimo, t.y. valgo reguliariai tris kartus per dieną ir prieš valgį, leidžiasi insulino injekcijas. Paimkime modelį (3.1.43) ir (3.1.44), reguliarų insuliną, kurio poveikis tęsiasi 6 val. (žiūrėti 2 lentelė) ir pasinaudoję 5, 7 lentelės duomenimis gausime tokius glikemijos svyravimus (žiūrėti 26 pav.)



25 pav. Modelio, aprašančio glikemijos reguliacijos sistemą (įskaitant mitybos režimą ir egzogeninio insulino įvedimą cukrinio diabeto atveju), schema

7 lentelė. Mitybos funkcijų parametrai, leidžiant tris kartus per parą insulino preparatus

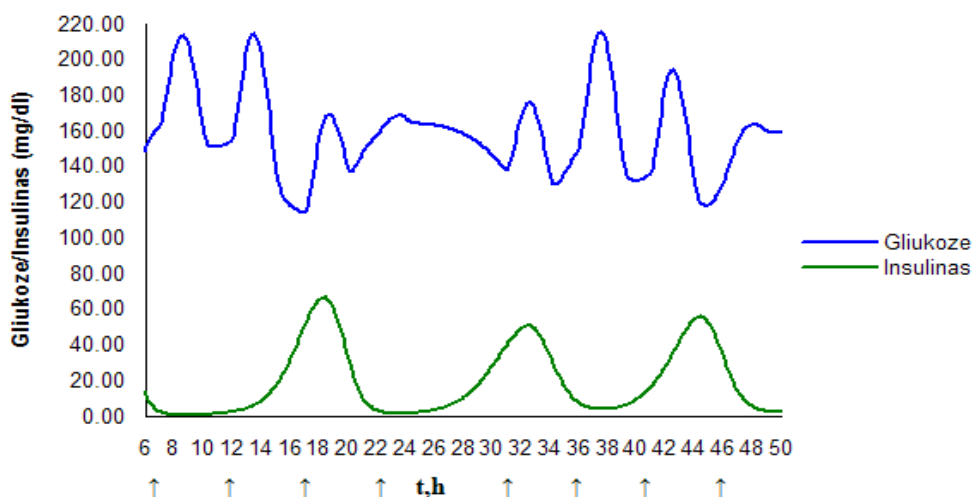
| | | |
|---------------|---------------|---------------------------|
| $t_{11} = 7$ | $t_{12} = 13$ | $\beta_1 = 0.4$ pusryčiai |
| $t_{21} = 12$ | $t_{22} = 18$ | $\beta_2 = 0.4$ pietūs |
| $t_{31} = 17$ | $t_{32} = 23$ | $\beta_3 = 0.2$ vakarienė |



26 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio tris kartus per dieną, atvejis, kai yra naudojamas reguliarus insulinas ir mitybos režimas.
 ↑ žymi mitybos ir insulino įvedimą.

8 lentelė. Mitybos funkcijų parametrai, leidžiant keturis kartus per parą insulino preparatus

| | | |
|---------------|---------------|------------------------------|
| $t_{11} = 7$ | $t_{12} = 13$ | $\beta_1 = 0.3$ pusryčiai |
| $t_{21} = 12$ | $t_{22} = 18$ | $\beta_2 = 0.4$ pietūs |
| $t_{31} = 17$ | $t_{32} = 23$ | $\beta_3 = 0.2$ vakarienė |
| $t_{41} = 22$ | $t_{42} = 28$ | $\beta_4 = 0.1$ naktipiečiai |



27 pav. Žmogaus, sergančiu diabetu ir valgančio keturis kartus per dieną, atvejis, kai yra naudojamas reguliarus insulinas ir mitybos režimas.

↑ žymi mitybos ir insulino įvedimą.

Reguliarus insulinas pradeda veikti po 30 – 60 min., pasiekia maksimumą po 1 – 5 h ir tęsiasi 6 – 10 val.

3.1.8 Modelio su fiziniu aktyvumu analizė

Diabetu sergantiems ligoniams dažnai yra rekomenduojama nuolatinė fizinė veikla. Fizinis aktyvumas šiems žmonėms gerina širdies darbą, kraujo apytaką, aktyvina insulino veiklą, kuri reguliuoja cukraus kiekį kraujyje. Taip nuolatinė fizinė veikla mažina nuo insulino nepriklausomo diabeto paūmėjimo riziką. Tai ypač pastebima stebint žmones su vadinamuoju rizikos faktoriumi: viršsvoris, aukštas kraujo spaudimas, paveldėtos ligos. Tačiau atsižvelgiant į tai, jog nuo insulino nepriklausomas diabetas pasireiškia žmonėms virš 40 m., ligoniams, sergantiems retinopatija, neuropatija, turintiems aukštą kraujo spaudimą ar širdies problemų, intensyvi mankšta gali būti ir

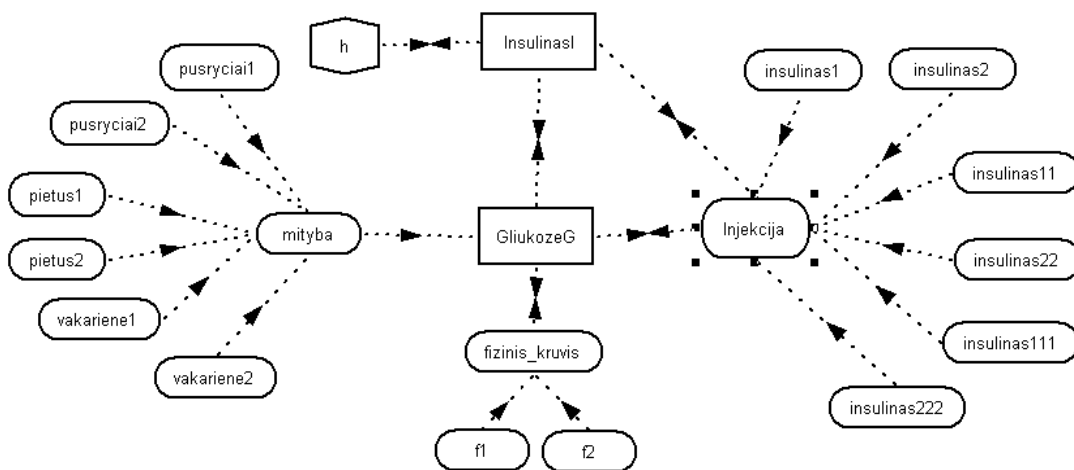
pavojinga. Fizinis aktyvumas mažina cukraus kiekį kraujyje, nes organizmas gliukozę paverčia energija, reikalinga raumenų darbui. Kuo daugiau reikia energijos, tuo gausiau sunaudojama gliukozės. Jei judama daugiau nei tikėtasi, organizmas sudegina per daug gliukozės ir kyla hipoglikemijos pavojus [2].

Atsižvelgiant į poodines insulino injekcijas ir fizinio krūvio intensyvumą, gliukozės reguliacijos matematinį modelį (3.1.43), (3.1.44) papildžius periodinėmis funkcija $f(t) = f(t + 24)$, kur $f(t)$ – fizinio krūvio intensyvumas, gauname diferencialinių lygčių sistemą:

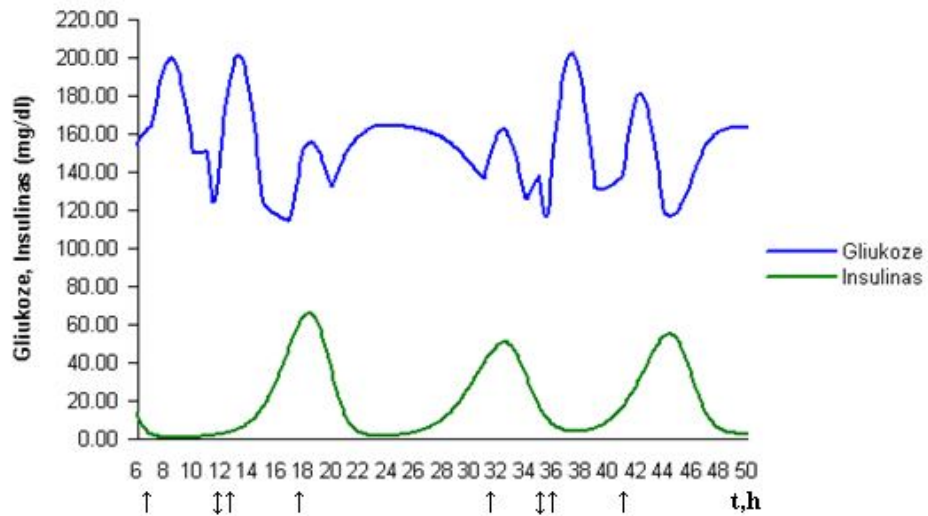
$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] + i(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t) \quad (3.1.47)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 - f(t) + g(t) + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - i(t) - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t) \quad (3.1.48)$$

Atlikime modelio (3.1.47) ir (3.1.48) skaitinę analizę naudodami Model Maker programą. Pateikime duomenis žmogaus sergančiu diabetu, kuris laikosi mitybos režimo t.y. valgo tris kartus per dieną, naudoja reguliarias insulino injekcijas ir reguliariai sportuoja po vieną kartą per dieną. Buvo gauti tokie duomenys (čia f1, f2, – fizinis krūvis pirmą, antrą dieną, atitinkamai):



28 pav. Modelio su fiziniu aktyvumu, schema

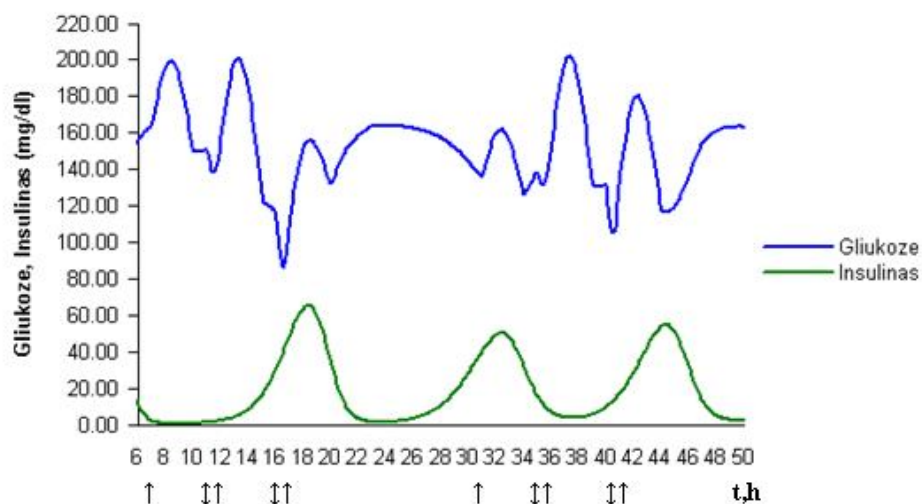


29 pav. Žmogaus sergančiu diabetu, atvejis, kai yra naudojamas mitybos režimas, insulino injekcijos ir fizinis krūvis.

↑ žymi mitybos ir insulino įvedimą, ⇅ žymi fizinio krūvio įvedimą

29 pav. žmogus valgo tris kartus per dieną, leidžiasi reguliaraus insulino injekcijas taip pat tris kartus per dieną ir sportuoja vieną kartą per dieną reguliariai 11 val. po 1 val.. Kadangi mūsų atveju ligoniui buvo skirta lengvo intensyvumo mankšta, tai fizinio krūvio koeficientas yra $\gamma_1 = 0.2$.

Imkime tą patį atvejį, tik padidinkime fizinio krūvio aktyvumą. Tarkime, kad pacientas sportuoja du kartus per dieną, t.y. 11 val. ir 16 val. o $\gamma_1 = 0.1$ ir $\gamma_2 = 0.2$ Tuomet gausime tokius glikemijos svyravimus:



30 pav. Žmogaus sergančiu diabetu, atvejis, kai yra naudojamas mitybos režimas, insulino injekcijos ir fizinis krūvis.

↑ žymi mitybos ir insulino įvedimą, ⇅ žymi fizinio krūvio įvedimą

Galime pastebėti, kad fizinis krūvis įtakoja gliukozės svyravimus, kurie priklauso nuo fizinio krūvio koeficiento. Sportuojant didesniu intensyvumu gliukozės lygis krenta didesne amplitude, cukraus kiekis kraujyje akivaizdžiai sumažėja. Todėl ligoniui, sergančiam cukriniu diabetu, per didelio intensyvumo mankšta gali sukelti hipoglikemiją.

3.2 II –ojo tipo diabeto gydymo matematinis modelis

Šiame skyriuje aptarsime II - jo tipo diabeto gydymą medikamentais: leidžiamais ir geriamais vaistais. Naudosime biguanido medikamentą – metforminą. Dinaminė metformino simuliacija, veikianti II - jo tipo diabetą yra grindžiama farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykiu su žmogumi. Modelyje yra naudojami klinikiniai duomenys. Yra tiriama, kaip metforminas veikia pacientą, kai yra naudojamos metformino injekcijos ir metformino tabletės, bei kai yra naudojamos vien tik metformino tabletės, be metformino injekcijos.

3.2.1 Antrojo tipo diabeto modelių apžvalga

Nuo 1961 metų buvo susidomėta, kaip tarpusavyje sąveikauja gliukozė ir insulinas. Nuo šių metų atsirado matematiniai modeliai, kurie padėjo analizuoti pacientų sergančių diabetu cukraus kiekio kraujyje svyravimą. Visi matematiniai modeliai atsiradę šiuo laikotarpiu buvo analizuojami tik į modelį įtraukiant insulino injekcijas.

Nuo 1957 metų buvo pradėtas naudoti metformino medikamentas. Šis medikamentas padeda sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje. Beveik po 40 metų Jungtinėse Amerikos Valstybėse šie medikamentai tapo svarbiu vaistu gydant II tipo diabetą.

Pastaraisiais metais farmokinetikos – farmodinamikos (PK –PD) modeliavimas tapo vienu svarbiausių veiksnių, vaistų atsiradimo ir vystimosi etape.

1979 metais mokslininkai D'Argenion ir Schumitzhy paskelbė programinę įrangą PK modelio įvertinimui, tais pačiais metais mokslininkas Pentikainen aprašė metformino koncentracijos kraujyje svyravimą, remiantis sveikų pacientų klinikiniais duomenimis, 2001 metais Stepensky pateikė matematinį modelį, kuris aprašė žiurkių sergančių II tipo diabetu, gliukozės koncentracijos mažinimą, gydymui naudojant metformino tabletes.

2004 metais mokslininkai Lee ir Kwon naudojant PK – PD modelį, aprašė sąveiką tarp metformino ir gliukozės koncentracijų, kurie buvo pagrįsti remiantis sveikų pacientų tyrimo rezultatais.

2011 metais mokslininkai Lin Suna, Ezra Kwoka, Bhushan Gopalunia, Omid Vahidia PK – PD pasiūlė matematinį modelį, kuris aprašo II - jo tipo diabeto gydymą, naudojant metformino tabletes, injekcijas ir kombinuotą gydymą šiais vaistais. Šis modelis remiasi pacientų klinikiniais duomenimis.

3.2.2 PK - PD modelis

Šis modelis yra naudojamas norint sumažinti gliukozės kiekį kraujyje, naudojant kombinuotą gydymą: metformino injekcijas ir metforminą.

PK –PD modelį aprašome šiomis formulėmis:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= -X_1(k_{go} + k_{gg}) + X_o \\ \frac{dX_2}{dt} &= X_1k_{gg} + X_4k_{pg} - X_2k_{gl} \\ \frac{dX_3}{dt} &= X_2k_{gl} + X_4k_{pl} - X_3k_{lp} \\ \frac{dX_4}{dt} &= X_3k_{lp} - X_4(k_{pl} + k_{pg} + k_{po}) + X_I\end{aligned}\tag{3.2.1}$$

Čia X_1, X_2, X_3 yra metformino masės GI lumenų, GI sienų, kepenų ir periferijų skyriuose, atitinkamai. X_I yra dozė metformino, kuri yra leidžiama pacientui. X_o yra metformino dozė, t.y. tabletės, kurios yra nuryjamos, k_{go} - metformino pašalinimas per išmatas, k_{gg} - metformino perdavimas iš GI lumenų į GI sienų skyrių, k_{gl} - metformino perdavimas iš GI sienelių skyriaus į kepenų skyrių, k_{lp}, k_{pl} - metformino perdavimas iš kepenų skyriaus į periferijos skyrių ir atvirkščiai, k_{pg} - metformino perdavimas iš periferijos skyriaus į GI sienelės skyrių, k_{po} - metformino pašalinimas per šlapimo sistemą.

X_I yra aprašoma formule:

$$X_I = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}.\tag{3.2.2}$$

Čia α , β , γ yra parametrai, kurie nusako metformino normos konstantas, eksponentinio parametro metu, o A , B , C – parametrai, kurie padeda atitinkamiems eksponentams. Šie parametrai yra apskaičiuojami optimizavimo būdu, naudojant eksperimentinius duomenis.

X_o yra aprašoma formule:

$$X_o = A'e^{-\alpha t} - B'e^{-\beta t}. \quad (3.2.3)$$

Čia α' , β' yra metformino normos konstantos, A' , B' - padeda atitinkamiems eksponentams. Šie parametrai yra taip pat apskaičiuojami optimizavimo būdu, naudojant eksperimentinius duomenis.

Norint sumažinti bendrą gliukozės koncentraciją kraujyje, naudojant metformino preparatą PK – PD modelyje, naudosime šias formules:

$$E_{GI} = \frac{v_{GI,max} \cdot (X_2)^{n_{GI}}}{(\varphi_{GI,50})^{n_{GI}} + (X_2)^{n_{GI}}}$$

$$E_L = \frac{v_{L,max} \cdot (X_3)^{n_L}}{(\varphi_{L,50})^{n_L} + (X_3)^{n_L}} \quad (3.2.4)$$

$$E_P = \frac{v_{P,max} \cdot (X_4)^{n_P}}{(\varphi_{P,50})^{n_P} + (X_4)^{n_P}}$$

Čia E_{GI} - svorio koeficientas, kuris parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, kai yra naudojamas metforminas, E_L - yra svorio koeficientas, kuris slopina gliukozės gamybą kepenyse, E_P - svorio koeficientas, kuris rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, naudojant metforminą, $v_{GI,max}$, $v_{P,max}$, $v_{L,max}$ - parametrai, kurie parodo maksimalų metformino efektą kiekvienoje dalyje, atitinkamai, $\varphi_{GI,50}$, $\varphi_{P,50}$, $\varphi_{L,50}$ - metformino masės, kurios pateikia 50 proc. maksimalaus efekto, n_{GI} , n_P , n_L - būsenos faktoriai. Modelio parametru įvertinimas yra pasikartojantis procesas, o patys parametrai yra paimti iš *D. Stepensky, M. Friedman, I. Raz, and A. Hoffman, "Pharmacokinetic pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect". [16]*

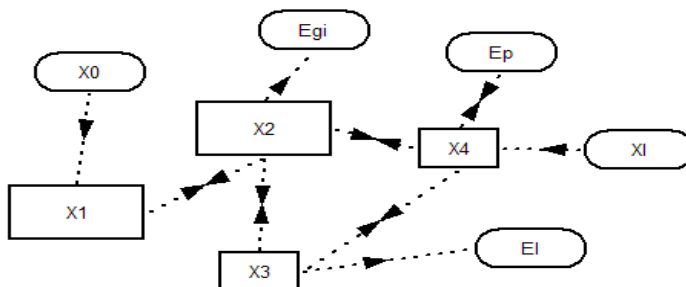
Duomenys, kurie bus reikalingi modelio matematiniam modeliavimui yra pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Modelio parametrai

| PK – PD modelio parametrai | |
|-------------------------------|-------|
| A (mcg / min) | 1,89 |
| B (mcg / min) | 9,45 |
| C (mcg / min) | 1,89 |
| A' (mcg / min) | 2,70 |
| B' (mcg / min) | 2,70 |
| α | 12,80 |
| β | 1,90 |
| γ | 0,40 |
| α' | 0,06 |
| β' | 0,1 |
| k_{go} (min ⁻¹) | 1,88 |
| k_{gg} (min ⁻¹) | 1,85 |
| k_{gl} (min ⁻¹) | 0,46 |
| k_{lp} (min ⁻¹) | 0,91 |
| k_{pg} (min ⁻¹) | 4,13 |
| k_{po} (min ⁻¹) | 0,51 |
| k_{pl} (min ⁻¹) | 1,01 |

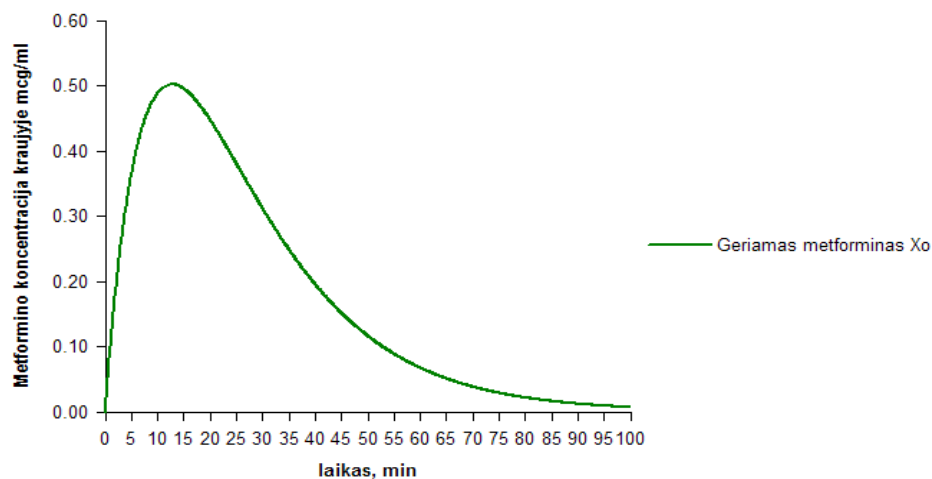
3.2.3 PK - PD modelio skaitinė analizė

Atlikime modelio (3.2.1) skaitinę analizę naudodami Model Maker programą (žiūrėti 30 pav.) Naudosime 9 lentelės duomenis.

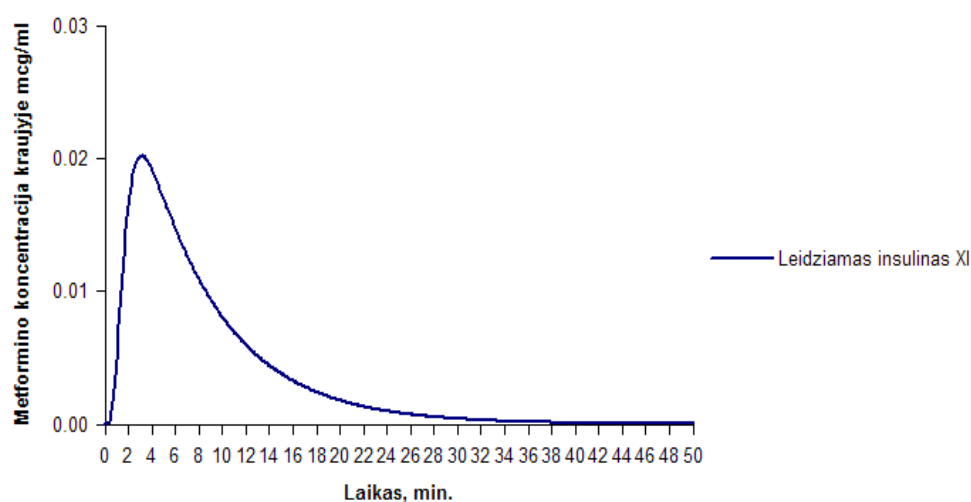


31 pav. PK – PD modelio schema

Imkime atvejį, kai paciento gydymui yra panaudojamos metformino geriamos tabletės ir insulino injekcijos. Gausime geriamo ir leidžiamo metformino koncentracijos kraujyje, svyravimus:



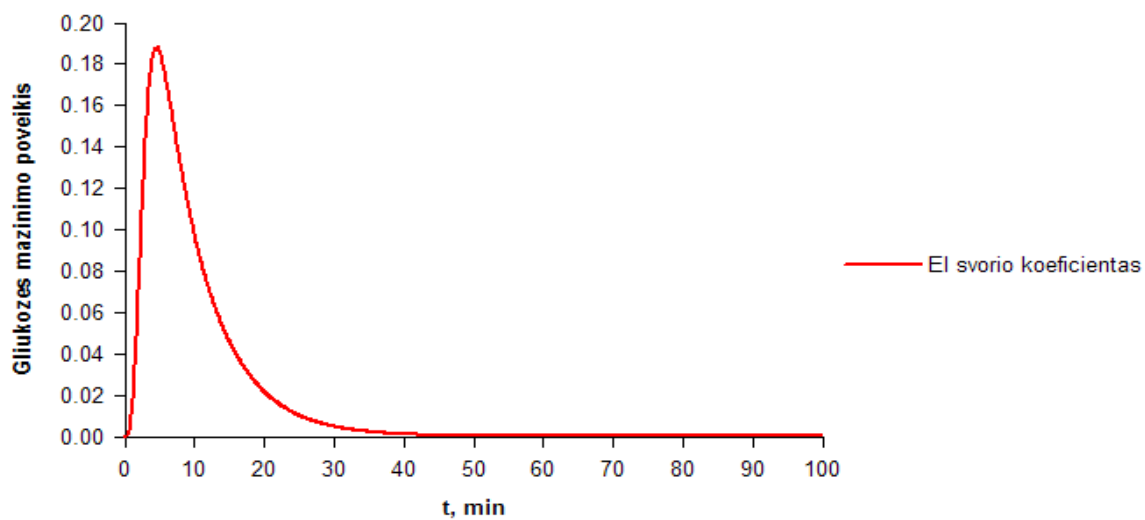
32 pav. Metformino koncentracija kraujyje, kai yra naudojamos metformino tabletės



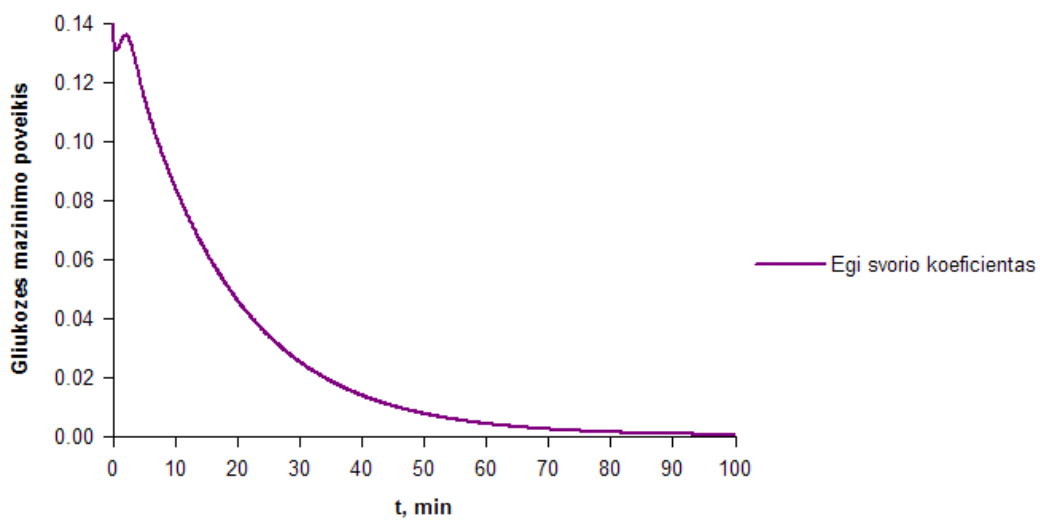
33 pav. Metformino koncentracija kraujyje, kai yra naudojamos metformino injekcijos

Kaip matome, iš grafikų, kad geriamas metforminas veikia ilgiau paciento organizme, nei leidžiamas.

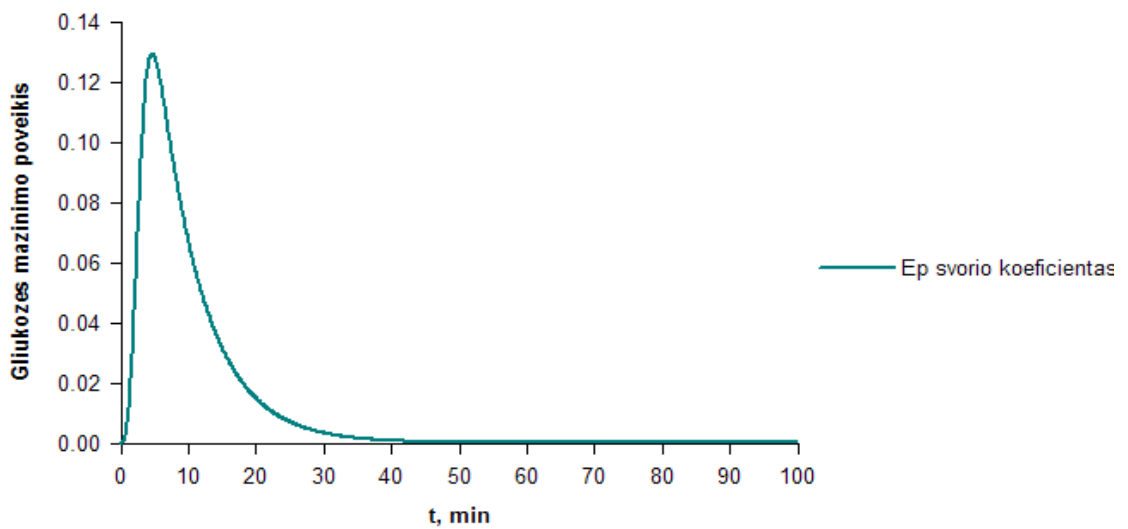
Norint sumažinti bendrą gliukozės koncentraciją kraujyje, panaudokime metformino preparatus PK – PD modelyje (3.2.4) ir gausime tokius gliukozės koncentracijos kraujyje svyravimus.



34 pav. Svorio koeficientas E_L slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą

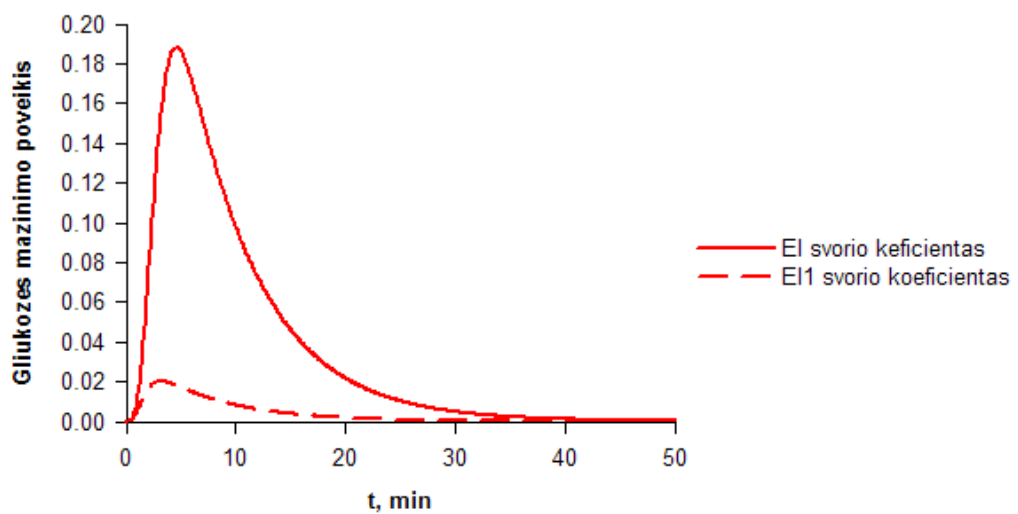


35 pav. E_{GI} - svorio koeficientas, kuris parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, kai yra vartojamas geriamas ir leidžiamas metforminas

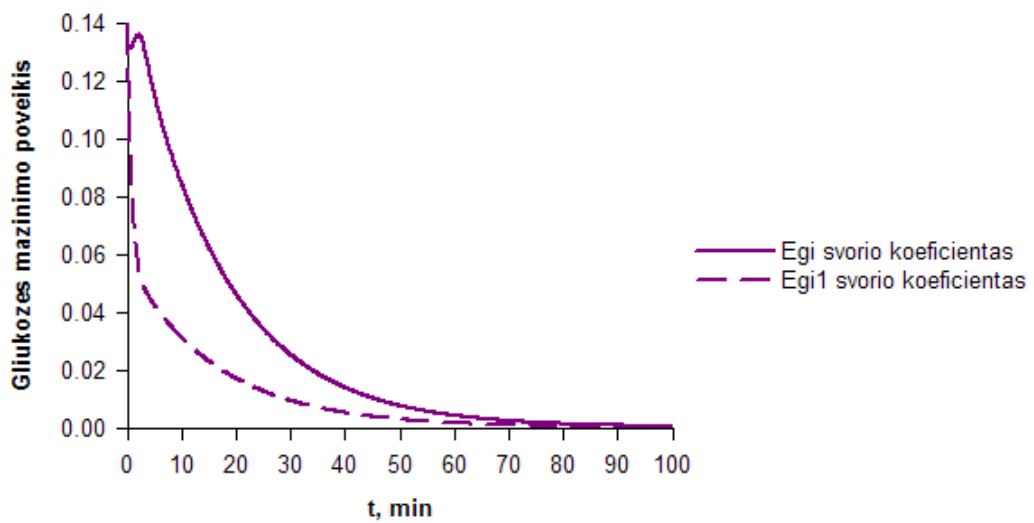


36 pav. E_p - svorio koeficientas, kuris rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas

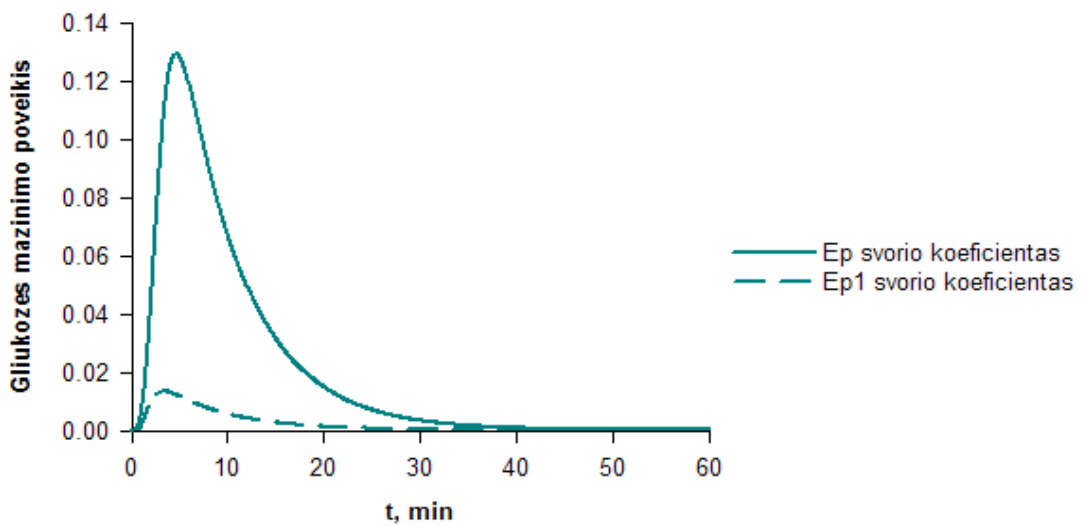
Paimkime PK – PD modelį ir nenaudokime metformino. Matome kaip keičiasi gliukozės koncentracija kraujyje. Čia E_{GI1} , E_L1 , E_P1 (3.2.4) modelis, be metformino poveikio.



37 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_L1 slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir nenaudojant metformino (punktyrine linija)

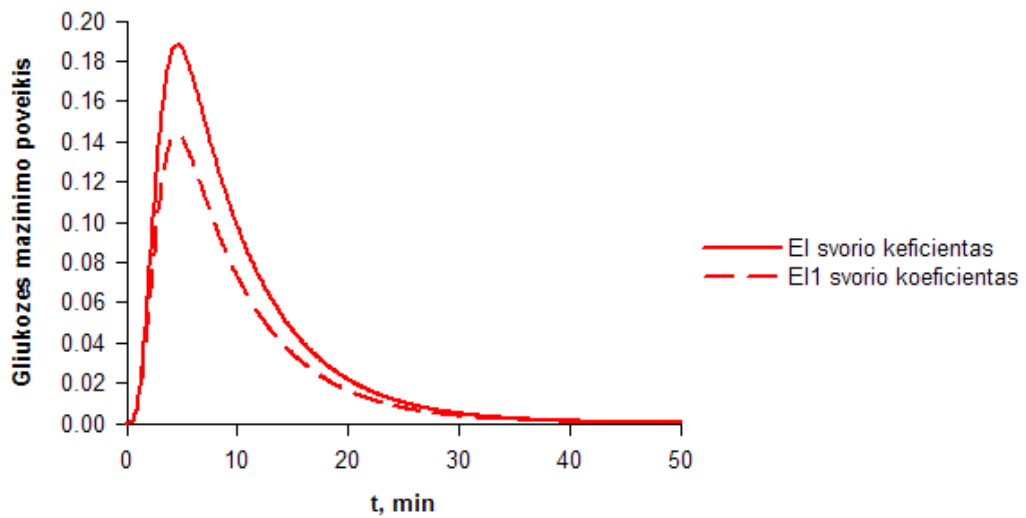


38 pav. E_{GI} ir E_{GI1} - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir nenaudojant metformino (punktyrine linija)

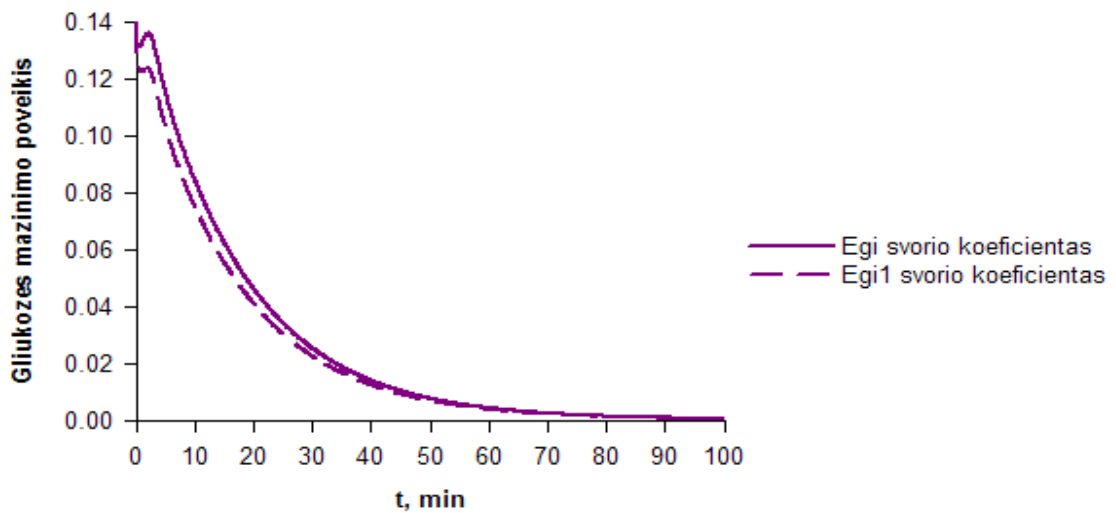


39 pav. E_p ir E_{p1} - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir nenaudojant metformino (punktyrine linija)

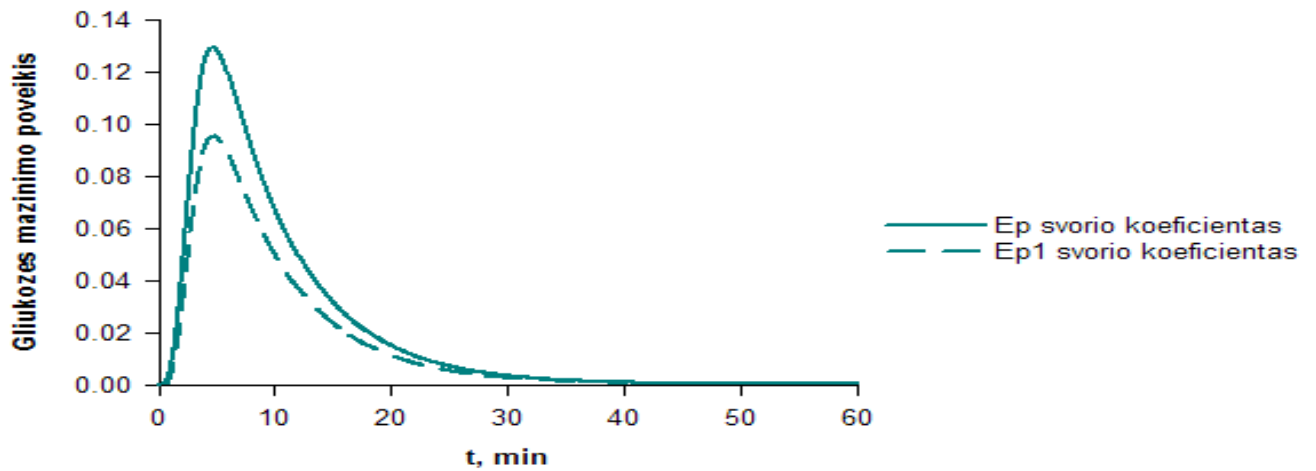
Dabar tarkime, kad pacientas gydymui naudoja tik geriamo metformino tabletes. Pažiūrėkime, kaip keičiasi gliukozės kiekis kraujyje lyginant geriamo metformino gydymą ir kombinuotą gydymą, naudojant geriamą, bei leidžiamą metforminą.



40 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_{L1} slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant tik metformino tabletes (punktyrine linija)

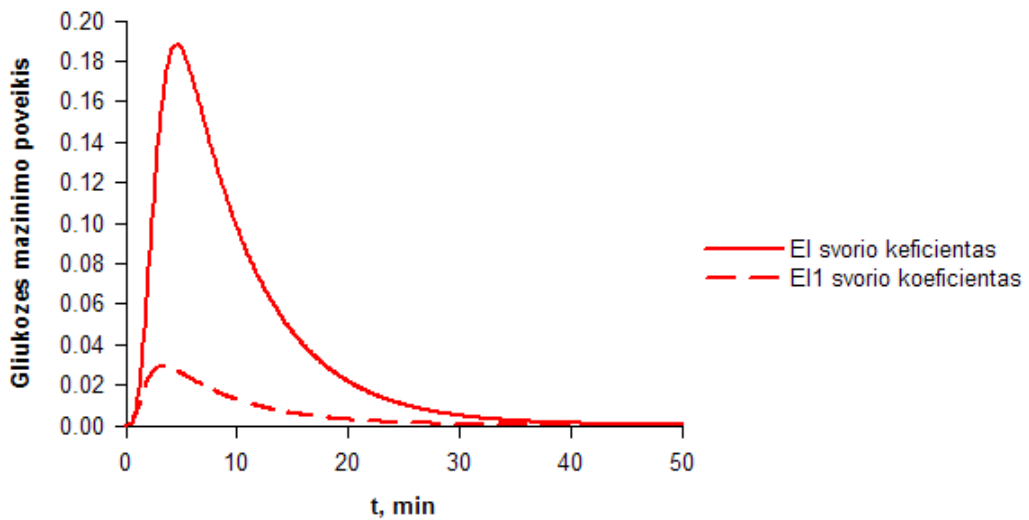


41 pav. E_{GI} ir E_{GI1} - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant metformino tabletes (punktyrine linija)

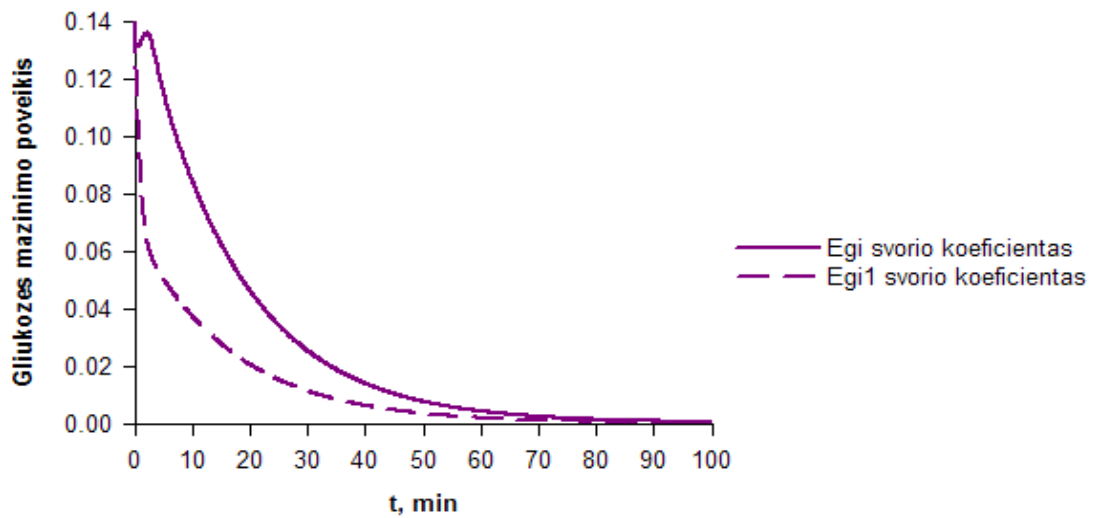


42 pav. E_p ir E_{p1} - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir naudojant tik metformino tabletes (punkturine linija)

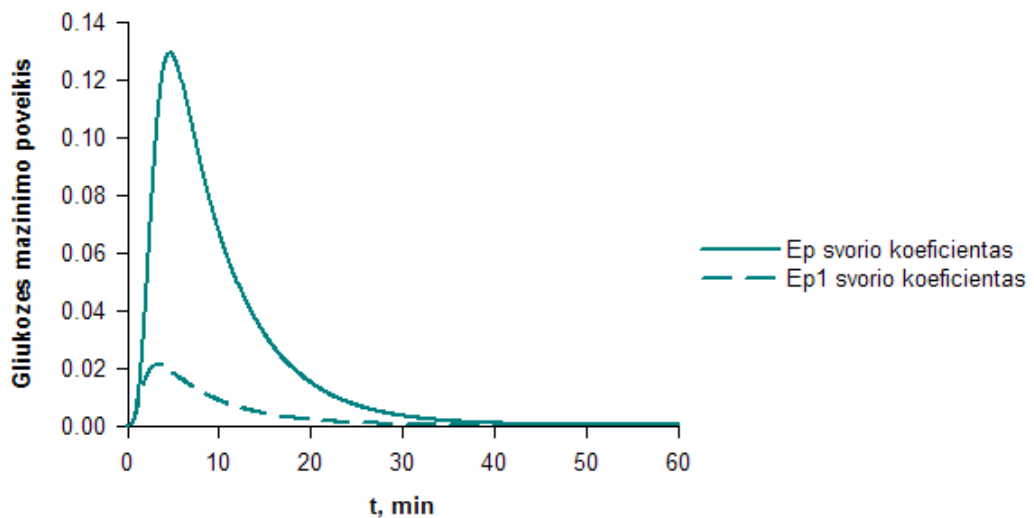
Tarkime, kad pacientas gydymui naudoja vien leidžiamą metforminą. Rezultatus lyginsime, su pacientu, kuris naudoja ir geriamas metformino tabletes, ir leidžiamą metforminą.



43 pav. Svorio koeficientai E_L ir E_{L1} slopina gliukozės gamybą kepenyse, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant tik metformino injekcijas (punkturine linija)



44 pav. E_{GI} ir E_{GI1} - svorio koeficientai, kurie parodo gliukozės suvartojimo normą žarnose, naudojant geriamą ir leidžiamą metforminą (tiesi linija) ir naudojant metformino injekcijas (punktyrine linija)



45 pav. E_p ir E_{p1} - svorio koeficientai, kurie rodo gliukozės suvartojimą periferijoje, kai yra naudojamas leidžiamas ir geriamas metforminas (tiesi linija) ir naudojant tik metformino injekcijas (punktyrine linija)

Kaip matome, geriausiai gliukozės koncentraciją kraujyje mažina gydymas kombinuotais vaistais, t.y. naudojant geriamas metformino tabletes ir leidžiamą metforminą.

3.3 Metformino įtaka diabeto gydymui

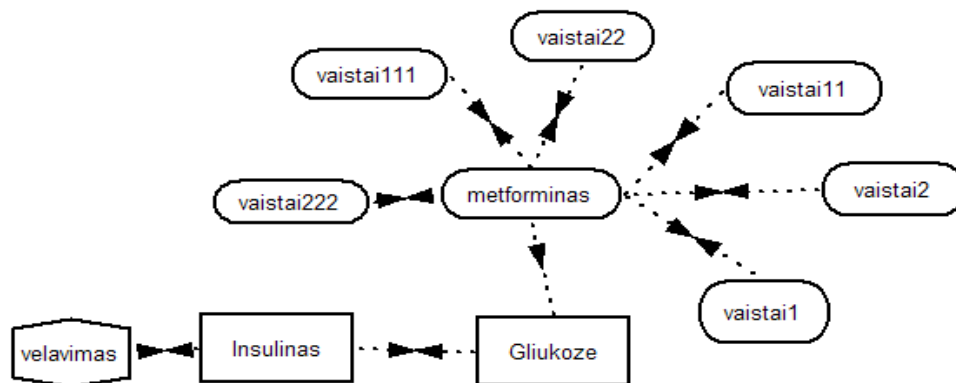
Atlikime modelio (3.1.1) – (3.1.2) skaitinę analizę į modelį įtraukus geriamas metformino tabletes (lygtis (3.2.3)), pasinaudojant imitacinio modeliavimo paketu Model Maker.

$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] + m(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t), \quad (3.3.1)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - m(t) - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t),$$

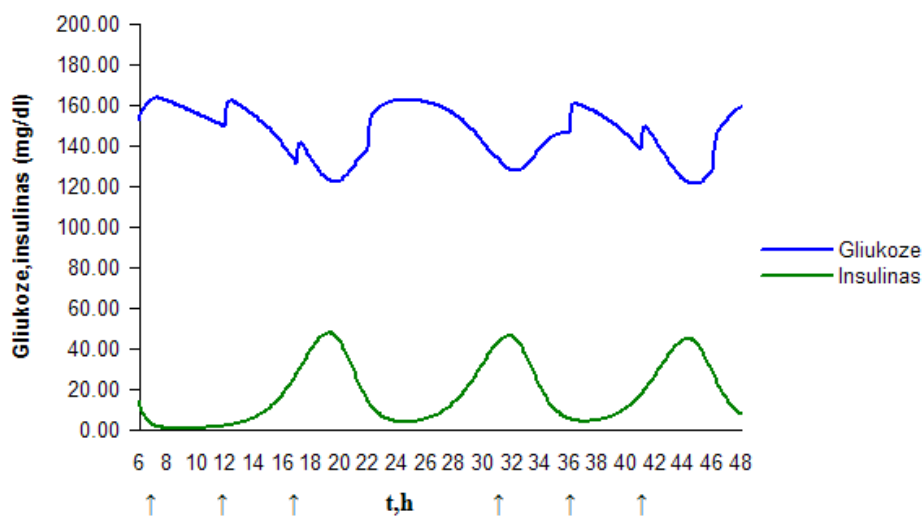
Čia $I(t)$ – insulino kiekis kraujyje laiko momentu t , (t.y. laisvas ir surištas su baltymais insulinas), o K_I – insulino kiekio kraujyje vidutinė reikšmė, h – laikas, reikalingas pagaminti insulinui kasos β -ląstelėse. Cukraus kiekis kraujyje (glikemija) – $G(t)$, K_G – jos vidutinė reikšmė, r_I, r_G – teigiami dydžiai, charakterizuojantys insulino gamybos ir cukraus koncentracijos kraujyje tiesinį augimą, a – parametras, reguliuojantis insulino gamybos greitį, b – parametras, reguliuojantis glikemiją, $m(t)$ – geriamo metformino panaudojimas (formulė (3.2.3)).

Gausime tokią modelio schemą (žiūrėti 46 pav.).



46 pav. Modelio schema, įtraukiant gydymą metformino tabletėmis

Pažiūrėkime, kaip keičiasi gliukozės ir insulino koncentraciją po metformino panaudojimo. Čia metformino tabletės buvo geriamos tris kartus į dieną (lentelė 5). Svyravimai buvo stebimi dvi paras.



47 pav. Geriamų metformino tablečių panaudojimas.
 ↑ žymi metformino įvedimą.

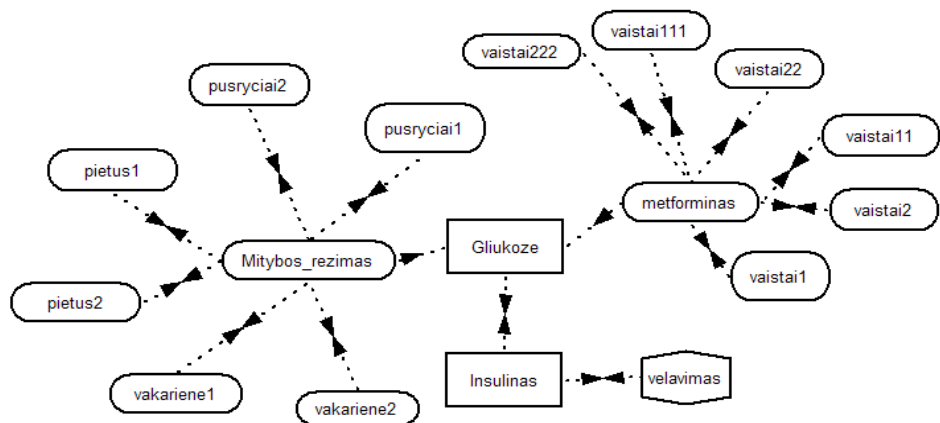
Matome, kad po metformino tablečių išgėrimo, gliukozės koncentracija kraujyje sumažėja.

Tarkime, kad pacientas maitinasi pagal mitybos režimą, tris kartus į dieną ir prieš valgį išgeria metformino tabletes. Į modelį (3.3.1) įvedame mitybos režimo funkciją $g(t) = g(t + 24)$, (žiūrėti 36 psl.). Gausime tokį matematinį modelį:

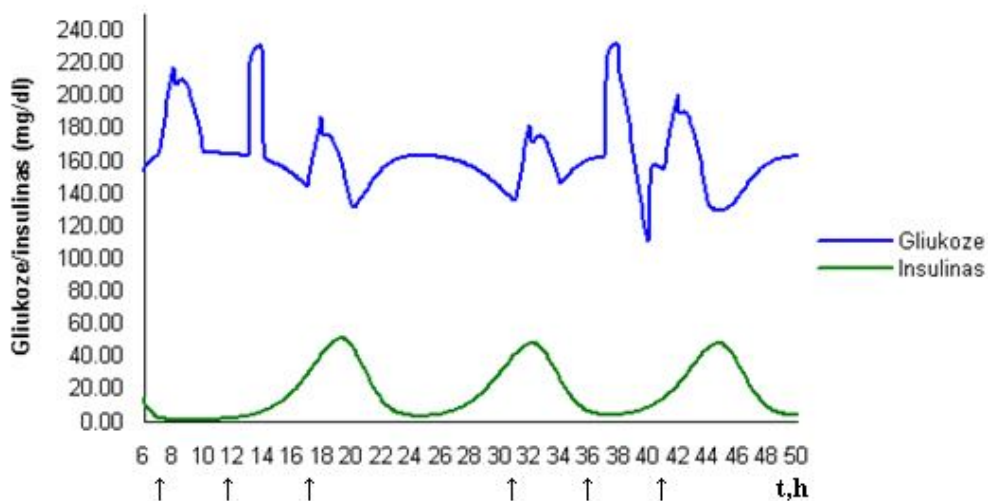
$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] + m(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t), \quad (3.3.2)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + g(t) + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - m(t) - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t).$$

Pasinaudojus 5 lentelės duomenimis buvo gauta tokia modelio schema ir gliukozės svyravimai kraujyje:



48 pav. Modelio schema



49 pav. Gliukozės ir insulino koncentracija kraujyje naudojant metformino tabletes ir mitybos režimą.

↑ žymi mitybos ir metformino įvedimą.

Po valgio gliukozės koncentracija kraujyje padidėja, bet kaip matome iš 49 pav. gautų svyravimų, metforminas po valgio šią koncentraciją sumažina.

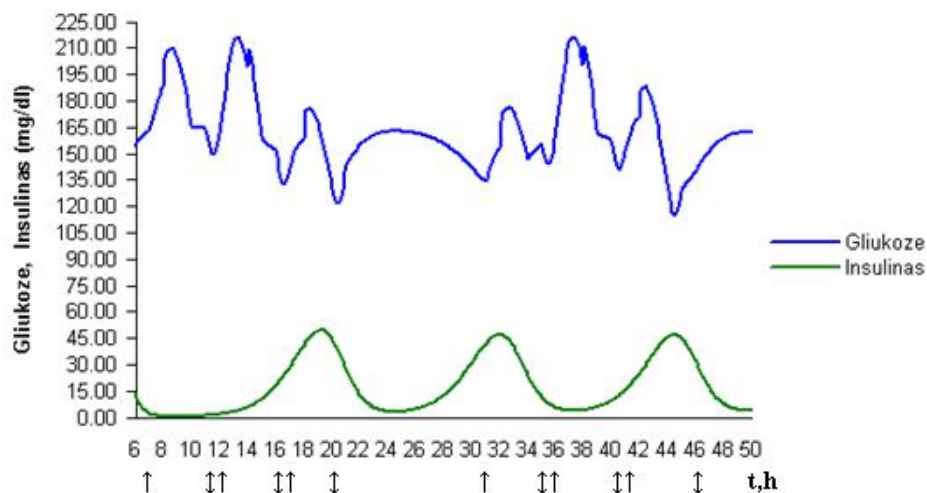
Norint gauti gerus gydymo rezultatus ir sureguliuoti gliukozės koncentraciją paciento kraujyje, panaudosime ne tik mitybos režimą, valgant tris kartus per dieną tuo pačiu metu, geriant metformino tabletes, bet ir sportuojant tris kartus per dieną po vieną valandą t.y. 11 val., 16 val. ir

20 val. Modelį (3.3.2) papildome periodine funkcija $f(t) = f(t + 24)$, kur $f(t)$ – fizinio krūvio intensyvumas. Gausime tokį matematinį modelį:

$$\frac{dI(t)}{dt} = r_I \left\{ \frac{G(t)}{K_G} + a \left[1 - \frac{G(t)}{K_G} \right] + m(t) - \frac{I(t-h)}{K_I} \right\} I(t), \quad (3.3.3)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_G \left\{ 1 + g(t) - f(t) + b \left[1 - \frac{I(t)}{K_I} \right] - m(t) - \frac{G(t)}{K_G} \right\} G(t).$$

Čia intensyvumas $\gamma_1 = 0.1, \gamma_2 = 0.2, \gamma_3 = 0.1$. Buvo gauti tokie gliukozės ir insulino svyravimai (žiūrėti 50 pav.)



50 pav. Gliukozės ir insulino koncentracija kraujyje naudojant metformino tabletes ir mitybos režimą ir fizinį krūvį.

↑ žymi mitybos ir metformino įvedimą, ↓ žymi fizinio krūvio įvedimą.

Galime pastebėti, kad po mitybos, metformino tablečių vartojimo ir fizinio krūvio, gliukozės koncentracija kraujyje krenta ir kuo toliau, tuo cukraus lygis kraujyje mažėja. Tad laikantis šio režimo, galima sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje.

3.4 Modelių apibendrinimas

Buvo išnagrinėtas I - jo ir II - jo tipo diabetas: kokią įtaką daro žmogaus organizmui, kokie yra ligos požymiai, kokie vaistai padeda sumažinti cukraus kiekį organizme ir kiekvienam iš šių tipų, buvo pasiūlytas gydymas.

I - jo tipo diabeto gydymui buvo pasiūlytas glikemijos reguliacijos matematinis modelis su vėluojančiu argumentu, modelis (3.1.1) - (3.1.2). Buvo atlikta skaitinė analizė naudojant imitacinio modeliavimo paketą Model Maker sveikam žmogui, kuris laikosi mitybos režimo, t.y. valgo tris kartus, bei kitu atveju keturis kartus per dieną, bei sergančiam diabetu, kuris laikosi mitybos režimo ir valgo tris kartus ir kitu atveju keturis kartus per dieną, naudoja ir nenaudoja insulino preparatus bei sportuoja arba ne. Buvo stebima, kaip šie veiksniai įtakoja paciento cukraus kiekį kraujyje. Galime daryti išvadą, kad glikemija geriausiai kontroliuojama derinant tinkamai mitybos režimą su fiziniu krūviu ir insulino injekcijomis. Taigi galime teigti, kad šis matematinis modelis yra tinkamas I – jo tipo diabeto gydymui, nes tiksliai parodo, kaip kinta glikemijos svyravimai į modelį įvedus tam tikrus gydymo metodus, kurie yra taikomi medicinoje gydant diabetu sergantį pacientą.

II - jo tipo diabeto gydymui buvo naudojamas PK – PD matematinis modelis (farmakokinetikos – farmakodinamikos), modelis (3.2.1), kuris gydymui naudoja metformino tabletes, injekcijas ir kombinuotą gydimą šiais dviem preparatais. Buvo stebima, kaip cukraus kiekis keičiasi paciento kraujyje ir kokią įtaką daro diabeto gydymui. Galime teigti, kad geriausiai gliukozės koncentraciją kraujyje mažina gydymas kombinuotais vaistais, t.y. naudojant geriamas metformino tabletes ir leidžiamą metforminą, kadangi naudojant šį gydymo metodą, glikemija paciento kraujyje mažėja.

Buvo atliktas eksperimentas, ar I – jo tipo diabeto gydymo matematinis modelis tiks gydyti pacientą, kuris serga II – jo tipo diabetu. Į (3.1.1) - (3.1.2) matematinį modelį buvo įvestas gydymas metformino tabletėmis ir buvo stebėta kaip keičiasi cukraus koncentracija kraujyje naudojant mitybos režimą ir fizinį krūvį. Galime, teigti, kad metformino tabletės gerai pakeičia insulino injekcijas ir I – jo tipo diabeto gydymo matematinį modelį galime pritaikyti II – jo tipo diabeto gydymui, pakeičiant insulino injekcijas į metformino tabletes.

Pasinaudojus imitacinio modeliavimo paketu Model Maker gauti grafikai rodo, kad nagrinėti matematiniai modeliai pakankamai gerai tinka išreikšti realiai situacijai. Tai leidžia tirti skirtingus diabeto gydymo variantus pasirenkant skirtingas gydymo strategijas.

Gauti rezultatai leidžia teigti, kad modeliai yra adekvatūs realiai situacijai ir sudaro galimybę parinkti tinkamiausią gydymo variantą.

IŠVADOS

- Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, stimuliuoja insulino išsiskyrimą. Insulinas veikia ląsteles visame kūne stimuliuodamas gliukozės įsisavinimą, sunaudojimą ir saugojimą;
- Pirmojo ir antrojo tipo diabeto gydymui yra naudojama dieta, fizinis aktyvumas, insulino terapija, geriami vaistai;
- Insulino preparatai yra trumpo veikimo (actrapidas, actrapidas MC ir kiti), vidutinio veikimo (semilente, lente ir kiti) ir ilgo veikimo (ultralente, protaphan ir kiti);
- Išanalizuotas pirmojo tipo diabeto gydymo matematinis modelis (3.1.1) – (3.1.2) į jį įvedus išorines jėgas: mitybos režimą, insulino preparatus, fizinį krūvį. Programos Model Maker pagalba atliktas eksperimentas parodė, kaip išorinės jėgos kontroliuoja cukraus kiekį kraujyje. Tinkamas mitybos režimas, insulino preparatai ir fizinis krūvis mažina cukraus kiekį paciento organizme;
- Išanalizuotas antrojo tipo diabeto gydymo matematinis modelis (3.2.1) su įvestomis išorinėmis jėgomis, t.y. metformino tabletėmis ir insulino injekcijomis. Programos Model Maker pagalba atliktas eksperimentas, kurio metu stebėjome, kaip kinta cukraus kiekis organizme. Taigi gydymas kombinuotais vaistais: metformino tabletėmis ir insulino injekcijomis duoda geresnį rezultatą, negu gydant vien metformino tabletėmis, ar vien insulino injekcijomis;
- Į pirmojo tipo diabeto gydymo matematinį modelį (3.1.1) – (3.1.2) vietoj insulino preparatų buvo įvestas gydymas metformino tabletėmis (modelis (3.3.1)). Taigi metformino tabletės gerai pakeičia insulino injekcijas ir pirmojo tipo diabeto gydymo matematinį modelį galime pritaikyti antrojo tipo diabeto gydymui, pakeičiant insulino injekcijas į metformino tabletes.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Basov L., Meilūnas M., Švitra D. 2000. Glycemia monitoring :The Problem of Exogenous Insulin Input from Mathematical Modelling And Analysis. Volume 5, p.18-25, Technika;
2. Boutayeb A., Kerfati A. 1994. Mathematical models in diabetology, modeling, measurement and control. C, AMSE 44;
3. Braunwald E., Zipes DP. 2001. Libby P. Heart Disease. 6th end. USA: W.B. Saunders Company: pp.2024 – 2050;
4. Farmer Y., Avard D. 2008. The genetics of type 2 diabetes – a look at the scientific advantages of the DGGC project. Diabetes Voice 53, No. 3. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. balandžio 18d.]. Prieiga per internetą: <www.diabetesvoice.org/issues>;
5. Haiyan W., Jiaxu Li, Kuang Y. 2007. Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies. Matematika [interaktyvus]. Mathematical Biosciences 210, pp. 17 – 33. [žiūrėta 2010m. balandžio 12d.]. Prieiga per internetą: < www.elsevier.com/locate/mbs>;
6. Jakubonienė N. 2008. Cukrinio diabeto diagnostika ir gydymas. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. Lapkričio 02d.]. Prieiga per internetą: <http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:NxzNIodSHxUJ:kmuk.lt/LCS/agdk_ppt/BChI/CUKRINIO%2520DIABETO%2520DIAGNOSTIKA%2520IR%2520GYDYMAS.ppt+Cukrinio+diabeto+diagnostika+ir+gydymas&hl=lt&gl=lt&pid=bl&srcid=ADGEESHfOcWLstlGGtwg5sjFKCDrtj4l8Mry4N4TducrI0sivYQTg-uKAydSCIHTJ9p7lFgLrfmj_Y3N546Ybl-ojoa5BNJgJwHJV4mqPqxBOpJsJpXQHkKFrYj0M3tl2K3CMeJTfw_z&sig=AHIEtbTQ0UjAUUnBnDNOIooXpnWNysrMdHw>;
7. Jurgaitienė L. 2008. Sveikas žmogus. Žurnalas Nr. 1. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2012m. vasario 11d.]. Prieiga per internetą: < <http://www.svzm.lt/index.php?pagrid=straipsnis&strid=36491>>;
8. King H, Aubert Re, Herman WH. 1998. Global burden of diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projections for 2030. Diabetes Care, Vol. 21, No. 9, pp.1047 – 1053. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. balandžio 18d.]. Prieiga per internetą:<<http://care.diabetesjournals.org/content/21/9/1414.full.pdf+html>>;
9. Li J., Kuang Y., Mason C.C. 2006. Modeling the glucose–insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. Journal of Theoretical Biology 242, pp. 722–735;

10. Li J. 2004. The dynamics of glucose-insulin endocrine metabolic regulatory system. Arizona state university. Dissertation, pp. 1-133;
11. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas. Cukrinio diabeto diagnostikos kriterijų bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, metodika cukrinio diabeto diagnostika. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. rugsėjo 20]. Prieiga per Internetą: http://www.emedicina.lt/site/files/algoritmai/hipertenzija_ir_cukrinis_diabetas.pdf;
12. Norkus A. 1996. Diabetologija. Kaunas, Gabija;
13. Norkus A. 2009. Endokrinologijos praktinis vadovas. Kaunas: KMU;
14. Rosado Y. C. 2009. Mathematical Model for Detecting Diabetes. Matematika [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. Lapkričio 20d.]. Prieiga per internetą: http://mate.uprh.edu/~urmaa/reports/ncur2009_yc.pdf ;
15. Rudinskienė E. 2008. 2 tipo cukrinio diabeto gydymo ypatumai. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. kovo 18d.]. Prieiga per internetą: <http://www.pasveik.lt/naujausi-medicinos-straipsniai/2-tipo-cukrinio-diabeto-gydymo-ypatumai/26457> ;
16. Sun L., Kwok E., Gopaluni B., Vahidi O. 2011. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus, The Open Biomedical Engineering Journal, Vol 11, No 5, pp.1-7;
17. Šulcaitė R. 2004. Cukrinio diabeto diagnostikos klausimai. Medinfo 6: pp.34–37;
18. Švitra D., Basov I. 2000. A Possibility of Taking into Consideration of Insulin “Age Structure” for Modeling Blood Glucose Dynamics. Vilnius, Institute of Mathematics and Informatics, Vol. 11, No. 1, pp. 87–96;
19. Щвитра Д. И. 1989. Динамика физиологических систем. Вилнюс;
20. Urbanavičiūtė A., Šaroka V., Urbanavičius V. 2010. Cukrinio diabetu sergančių pacientų mirtingumo rodikliai Lietuvoje. Gerontologija [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. Vasario 03d]. Prieiga per internetą: http://www.gerontologija.lt/files/edit_files//File/pdf/2010/nr_2/2010_103_110.pdf;
21. Urbanavičius V., Katkienė E., Balčiūtė E. 2009. Mirtingumo nuo cukrinio diabeto rodiklių analizė 2006 metais Lietuvoje. Medicinos teorija ir praktika, T.15, Nr. 2, pp.121 – 127. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. balandžio 18d.]. Prieiga per internetą: http://www.mtp.lt/files/121_127_MTP_.pdf;

22. Urbanavičius V., Borovskienė R., Raškauskienė D., Visockienė Ž., Navickaitė J., Savičiūtė I. 2001. Cukrinio diabeto mirtingumo rodikliai Lietuvoje 1994–1999 metais. Lietuvos endokrinologija. 9(2–3): pp.152–5;
23. Urbanavičius V., Artiškaitė I., Kaminskytė L. 2005. 1994–2002 metais Lietuvoje mirusiųjų sergančių cukriniu diabetu mirtingumo priežasčių analizė. Lietuvos endokrinologija 13: pp.7–14;
24. Wanga H., Lib J. Kuang Y. 2009. Enhanced modelling of the glucose–insulin system and its applications in insulin therapies. Journal of Biological Dynamics Vol. 3, No. 1, pp. 22 – 38;
25. Wild D., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, Vol. 27, No. 5, pp.1414 – 1431. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. balandžio 18d.]. Prieiga per internetą:< <http://www.who.int/diabetes/facts/en/diabcare0504.pdf>>;
26. Prieiga per internetą: Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. sausio 20] <<http://lt.wikipedia.org/wiki/Insulinas>>;
27. Prieiga per internetą: Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. Sausio 20] <<http://lt.wikipedia.org/wiki/Kasa>>;
28. Prieiga per internetą: 2007. Metabolizmas Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. vasario 20]: <http://www.homosanus.lt/lt/homo_sanitus/turiny/metabolizmas/metabolizmas>;
29. Prieiga per internetą: 2010. Hormonai, kurių sekrecija priklauso nuo hipofizės. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. vasario 20] : <<http://www.personalas.ktu.lt/~julivan/Farmacininkams/Kasos%20hormonai.pdf>>;
30. Prieiga per internetą: Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2010m. vasario 20]: <http://www.novonordisk.lt/documents/article_page/document/diabeto_gydymas.asp>;
31. Prieiga per internetą: Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. vasario 20]: <<http://www.interlux.lt/images/uploads/files/multiCare%20in%20.pdf>>;
32. Prieiga per internetą: Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. balandžio 20]: <<http://www.eatlas.idf.org/Complications/>>;
33. Prieiga per internetą: 2008. Gliukozės koncentracijos kraujyje valdymas. Medicina [interaktyvus], [žiūrėta 2011m. kovo 02d.]. <<http://www.personalas.ktu.lt/~julivan/MF%20pavasario%20semestras/Gliukozes%20koncentracijos%20kraujyje%20valdymas.pdf>>;