

Cukrovka, IV109

Michal Lukáč, 430614 a Peter Michalík, 323072

Máj 2015

1 Zadanie

Nastudujte základní principy cukrovky (diabetes mellitus). Věnujte pozornost rozlišení na diabetes 1. typu a 2. typu, pro modelování může být vhodné zaměřit se pouze na 1. typ. Soustřeďte se především na zpětnovazební mechanismy (glukóza, inzulin) a ztvárněte je modelem. Pomocí modelu ilustруйте například vliv časování a velikosti dávek inzulinu na hladinu glukózy v krvi.

2 Úvod

V tomto projekte sa po konzultácii s našim vyučujúcim snažíme namodelovať ukážku priebehu klesania hladiny cukru v krvi u chorého (diabetes typu 2) a zdravého človeka. Využívame inzulinovej senzitivity a štyroch základných entít a to inzulín, glukóza, glut, bunka. Látka glukagón je namodelovaná ako cukor. **Čitateľov čiastočne oboznámených s diabetom mellitom odkazujeme až na kapitolu "4. Počítačový model"**. V modely vychádzame z preštudovanej literatúry ako je napríklad lekárska fyziológia a skripta pre medicínu. Snažili sme sa model dostatočne zjednodušiť.

3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus[1](cukrovka) je skupina chorôb, ktorej príčina je v zlom metabolizme cukrov, teda sacharidov, v tele človeka a zvierat. Diabetes sa považuje za jednu z civilizačných chorôb, keďže jeho vysoký výskyt je zapríčinený nedostatkom pohybu, zlými stravovacími návykmi, zlým životným štýlom a v neposlednom rade aj genetickou predispozíciou. Najviac sú touto chorobou ohrození starší ľudia a je treba povedať, že počet chorých sa za posledné roky zväčšuje[4]. Medzi základné dva typy diabetes mellitus patria:

1. Diabetes mellitus I. typu
2. Diabetes mellitus II. typu

Zatiaľ čo diabetes prvého typu je možno momentálne liečiť iba doživotným bráním inzulínu[3] v druhom prípade je možné zvrátiť túto chorobu pomocou nízko kalorickej diéty[9][6] a zdravým životným štýlom. Obidva typy cukrovky sú si veľmi podobné ale príčiny sú rozdielne. Pokiaľ hladina glukózy v krvi presiahne hodnotu 10mmol/l v glukózovom tolerančnom teste, tak môžeme povedať, že človek má cukrovku.

Tento projekt-práca sa zaoberá modelom hladiny cukru a inzulínu v krvi. Ukazuje ako sa hladina cukru mení podaním bielkovinovej látky inzulín. Inzulín je hormon produkovaný v pankrease pomocou Langerhansových ostrovčiek. Úlohou inzulínu je znížiť hladinu cukru v krvi. Do krvi sa dostáva bazálne, teda kontinuálne počas dňa, a taktiež pomocou stimulovanej sekrécie. Keď sa hladina cukru v krvi zvýši, z pankreasu sa vylúči inzulín do krvi, v krvi putuje inzulín do buniek, kde sa viaže na receptory, teda na akési bunkové prijímače. Týmto spôsobom môže buňka prijímať do seba cukor, ktorý sa spotrebuje ako energia. Časť cukru sa premení na glykogén ktorý sa následne uloží do pečene a funguje ako zásobná energetická látka, ktorá sa môže využiť neskôr. Pri fyzickej aktivite telo nemusí mať dostatok glukózy v krvi a preto môže štepiť glykogén. Toto štepenie je často urýchléné pomocou glukagonu čo je hormón plniaci funkciu opaku inzulínu. Pre náš zjednodušený počítačový model budeme uvažovať s látkami:

- glukóza
- inzulín
- glukagón/glykogén

Pochopiteľne by sme mohli model zozložiť a skúmať model, ktorý bude omnoho komplexnejší, napríklad pridaním ďalších hormónov ako sú katecholamíny, tyroxín alebo somatostatin. Nás ale zaujíma otázka(problém) priebehu trávenia cukru pomocou inzulínu.

3.1 Inzulín

Ako sme už naznačili na začiatku, inzulín je pankreatický peptidový hormón, ktorý je produkovaný v B-bunkách nachádzajúcich sa na pankreatických ostrovčekoch v centre. Pokiaľ sa zvýši hladina glukózy v krvnej plazme, dochádza k zmene membránového potenciálu. Počas rozpadu inzulínu v tele človeka je okolo 5 minút[7]. Po naviazaní inzulínu na bunku, inzulín stimuluje počet glukózových transportérov na membránach buniek. Glukózové transportéry označované ako GLUT su zodpovedné za prenos glukózy do buniek (existuje sedem rôznych glukózových transportérov GLUT1-7). Vlákná, ktoré sú senzitivne na inzulín obsahujú skupiny GLUT4 transportérov, ktoré sa pri cvičení presunú na membrány buniek. Preto cvičenie znižuje cukor v krvi. Maximálny úbytok glukózy v krvnej plazme nastáva po 30tich minútach po intravenóznom podaní injekcie inzulínu[7]. Pri podkožnom podaní je to 2 až 3 hodiny.

V súčasnosti sa predáva viacero typov inzulínov podľa doby pôsobenia. V súčasnosti sa podľa wikipédie, predávajú v Českej republike tieto typy inzulínu podľa dĺžky účinku:

- 2-6 hodín účinku
- 12-22 hodín účinku
- 24-36 hodín účinku

3.2 Glukagón a glykogén

Ďalšiou dôležitou látkou v metabolizme človeka je glukagon[2]. Glukagón je bielkovina, ktorá sa vytvára v A-bunkách nachádzajúcich sa na pankreatických ostrovcích na okrajoch. Pokiaľ je hladina cukru znížená, nastáva sekrécia tejto látky. Zvýšením glukagonu začína pečeň odbúravať zásobu glykogénu, ale spôsobuje aj spaľovanie tukú na ketolátky ako sekundárneho zdroja energie. Týmto sa zdravé telo dokáže ochrániť pred hypoglykémiou teda životohrožujúcou zníženou hladinou cukru v krvi.

3.3 Diabetes mellitus I.

Príčinou vzniku Diabetes mellitus I[8] je obrátenie vlastného imunitného proti bunkám, ktoré pomáhajú pri tvorbe inzulínu. Tieto bunky nazývame Beta bunky. Znížená produkcia inzulínu následne zapríčiní nemožnosť rozkladať glukózu v bunkách ako zdroj energie. Preto glukóza ostáva v krvi a bunka musí hľadať zdroj energie inde, najčastejšie v takzvaných ketolátkach, čo vedie k zníženiu pH pod hodnotu 7. Pokiaľ sa poškodia všetky Langerhansove ostrovcy, je nutné po zvyšok života žiť so špeciálne upravenou stravou a inzulínom.

3.4 Diabetes mellitus II.

Príčinou vzniku Diabetes mellitus II je porucha citlivosti tkanív na účinok inzulínu. Najčastejšie zapríčinené zlou stravou, obezitou a celkovo zlým životným štýlom. Obvykle je nedostatočná produkcia inzulínu doprevádzaná rezistenciou na inzulín. V podstate ide o metabolickú poruchu bunky, ktorú je možné čiastočne zvrátiť správnymi stravovacími návykmi a pravidelným cvičením.

Pokiaľ človek má diabetes, úroveň katabolizmu proteínov a tukov ako energetického zdroja sa zvyšuje. Tým sa zvýši aj výskyt ketónových látok v tele, ktoré môžu od určitej úrovne pôsobiť pre človeka negatívne. Až 50 percent prijímaného cukru je normálne spáleného ako zdroj energie, 5 percent je konvertovaných na glykogén a 30-40 percent sa uloží ako tuk. Pokiaľ má človek cukrovku, tak iba 5 percent je uložených ako tuk a mnoho cukru sa musí vylúčiť častým močením, čo môže spôsobiť dehydratáciu a teda ďalšie komplikácie. Pokiaľ hladina cukru klesne na 4.6 mmol/l nastáva inhibícia inzulínu, pri 3.8 mmol/l sa spúšťa sekrécia glukagonu a ďalších hormónov. Pod hladinou

3.0 mmol/l nastáva postupne kóma až smrť pretože zásoby cukru v nervových tkanivách sú veľmi nízke.

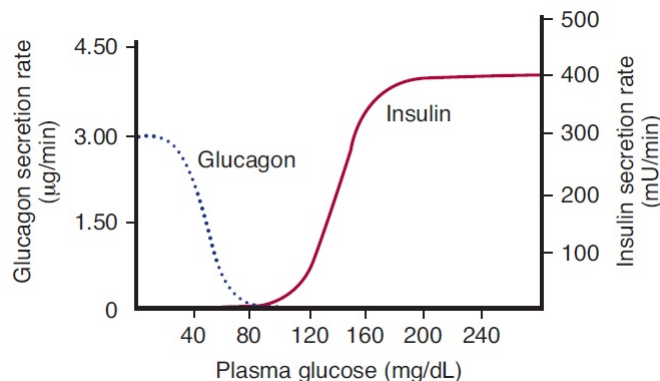


Figure 1: Obrázok zachytáva hodnotu inzulínu a glukagónu podľa glukózy.[7]

3.5 Glukózový tolerančný test

Jednou z možností ako zistiť, či má daný človek cukrovku je glukózovo tolerančný test. Tento test sa používa často u žien v tehotenstve. Test prebieha tak, že daný pacient vypije roztok glukózy a následne sa testuje hladina cukru v krvi po dvoch hodinách. Pacientovi sa potvrdí cukrovka pokiaľ sa presiahne 7mmol/l glukózy v krvi a to opakovane. Referenčné hodnoty pre 75 gramový sú dostupné na internete.¹²[5].

4 Počítačový model

Počítačovým modelom diabetu sa zaoberajú napríklad v tomto článku³. V tomto modeli sme zvolili nástroj NetLogo a jeho programovací jazyk, hlavne pre jeho voľnú dostupnosť a ľahkú inštaláciu. Tento jazyk sa nám zdal veľmi vhodný, pretože sme boli schopný namodelovať jednotlivé látky a bunky na dostatočne abstraktnej úrovni tak, aby dával model zmysel. Vytvárame teda ABM-Agent base model-Model založený na agentoch. Po konzultácii s naším vyučujúcim sme sa rozhodli zvoliť problém modelovania diabetes mellitus typu 2, keďže v type jedna by sme museli simulovať rozpad Langerhansových ostrovčekov (celkovo by sa model zozložil). Chceme ukázať, ako klesá hladina cukru v krvi u zdravého človeka a ako neklesá, respektíve osciluje u človeka s diabetom typu 2. Musíme

¹<http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/glucose-tolerance-test/basics/results/prc-20014814>

²<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003466.htm>

³<http://care.diabetesjournals.org/content/30/6/1638.full.pdf+html>

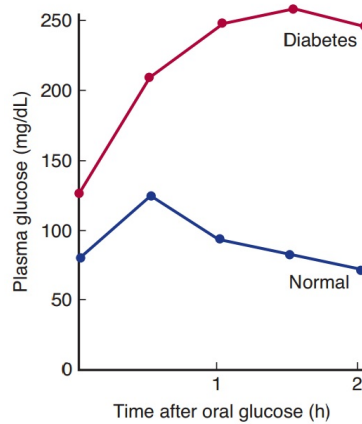


Figure 2: Obrázok zachytáva hodnotu cukru v glukózovom tolerančnom teste.[7]

pripomenúť, že sa cukor(a teda aj inzulín alebo glukagón) dostáva do krvi počas celého dňa bazálne teda kontinuálne.

Uvažujeme štyri entity-agenti označované v NetLogu ako breed a to:

1. Bunky
2. Glukóza
3. Inzulín
4. GLUT receptory

Voľba prvých troch entít je pravdepodobne jasná. Inzulín sa viaže na bunku a pokiaľ je naviazaný, tak bunka môže prijať pomocou GLUT receptorov cukor a tak cukor odbúrať. Piatu entitu a tou je glukagon sme nemodelovali priamo, ale pre zjednodušenie sme využili entitu glukózy. Pokiaľ hladina cukru v krvi klesne pod určitú úroveň, pridáva sa v každom kroku určitý počet glúkozy(respektíve glukagónu) do modelu.

V modele môžeme nastaviť nasledujúce premenné a to:

1. iniciálny počet entít inzulínu
2. iniciálny počet entít glukózy
3. iniciálny počet entít buniek
4. inzulínová senzitivita
5. pravdepodobnosť rozpadu inzulínu
6. pravdepodobnosť rozpadu GLUT

Pred spustením modelu môžeme pomocou jednoduchého ovládacieho prvku typu slider špecifikovať počty entít a dané pravdepodobnosti. Entity buniek, inzulínu a glukózy sa inicializujú náhodne na pozície modelu. Inzulínovou senzitivou sme chceli vyjadriť pravdepodobnosť s akou sa naviaže inzulín na membránu bunky. Čím zdravší prípadne trénovanejší človek je, tým ma väčšiu inzulínovú senzitivitu a teda aj väčšiu pravdepodobnosť naviazať inzulín. Naopak človek pri diabetes typu 2: má senzitivitu bunky na inzulín, respektíve počet receptorov na inzulín oveľa menšiu. V našom modeli má každá bunka iba jeden receptor a inzulínová senzitivita je namodelovaná pre jednoduchosť cez pravdepodobnosť.

Ako sme si spomínali v predchádzajúcom texte, inzulín a ďalšie látky majú v krvnom riečisku a na bunke určitý čas rozpadu. Túto vlastnosť sme namodelovali pomocou pravdepodobnosti rozpadu, ktorá sa kontroluje v každom kroku. Pokiaľ je splnená podmienka pravdepodobnosti, inzulín a ďalšie látky zanikajú. Obdobne postupujeme aj pri GLUT receptore. Bunka po naviazaní inzulínu dostáva GLUT receptor, toto sme namodelovali tak, že celá entita typu bunka sa zmení na typ GLUT. Touto abstrakciou sme sa vyhli zložitému modelovaniu väzieb GLUT receptorov-inzulín-bunka. Následne entita GLUT môže prijať cukor a v každom kroku sa s určitou pravdepodobnosťou zmení GLUT entita späť na klasickú bunku. Takáto bunka môže opäť prijať inzulín.

V tomto modeli využívame aj spätnú väzbu. Podľa hladiny cukru v krvi sa automaticky pridáva inzulín. Toto pridanie je namodelované pomocou pravdepodobnosti. Obdobne pracujeme i opačne, kedy sa snažíme namodelovať pravidelný príjem potravy. Pre zjednodušenie pridávame entitu glukózy na základe hodnot inzulínu. Hladina glukózy v krvi nemôže v tele človeka, a nakoniec ani v našom modeli klesnúť na nulu. Znamenalo by to okamžitú smrť. Pokiaľ klesne hladina cukru v krvi na určitú hodnotu, automaticky v našom modeli pridávame glukagón(respektíve glukózu) aby hladina cukru bola aspoň na minimálnej úrovni.

Je dobré si uvedomiť, že to čo modelujeme je veľmi abstraktný model a namodelovať diabetes mellitus na podrobnejšej úrovni by zabralo viac času než jeden semester. Preto plocha v netlogu reprezentuje krvné riečisko s bunkami. Tieto bunky majú ako už sme spomenuli pevnú pozíciu a počas života modelu sa nemení. Naopak sme chceli namodelovať pohyb inzulínu a glukózy v krvi. To sme spravili tak, že v každom kroku posunieme tieto entity o jednu pozíciu náhodným smerom. Tým sa tieto látky pohybujú v riečisku náhodne a zanedbávame pre jednoduchosť prúdenie krvi v cievach.

4.1 Popis programu

Naš model je napísaný v netlogu a nachádza sa v súbore Diabetes.nlogo. Grafické rozhranie modelu môžete vidieť na obrázku č.3. Pomocou tlačítket setup, go a step ovládame model. Setup inicializuje model s nastavenými parametrami pre počet entít, inzulínovej senzitivity a rozpadu látok.

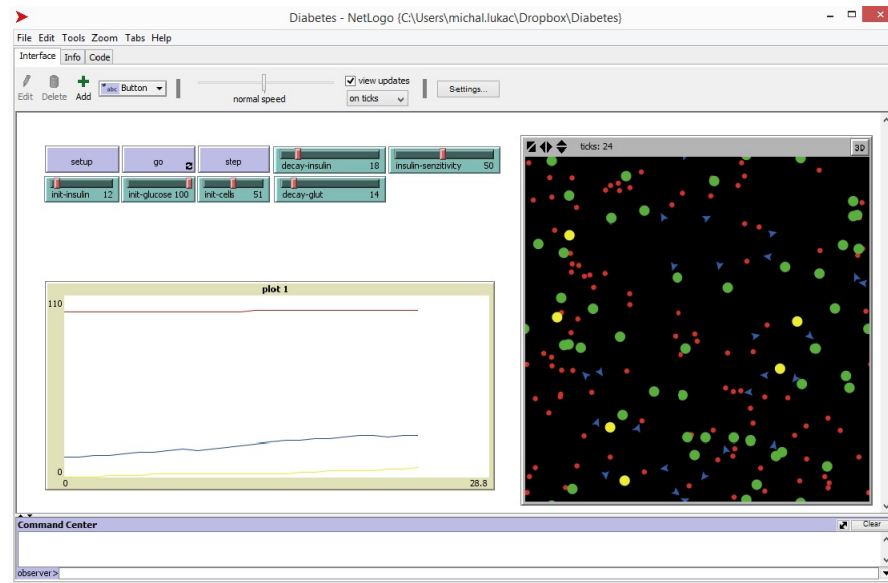


Figure 3: Hlavná obrazovka programu.

Vytvorenie nových entít nastáva pomocou nasledujúcich príkazov.

```
breed [ glucoses glucose ]
breed [ insulins insulin ]
breed [ gluts glut ]
breed [ cells cell ]
```

Celý model sa inicializuje v metóde setup, v ktorej sa vytvoria základne entity glukózy, inzulínu a buniek. Následne sa v každom kroku volá blok go.

```
to go
  tick
  ask glucoses [ move ]
  ask insulins [ move ]
  ask glucoses [ move-to-cell ]
  ask insulins [ bind-to-cell ]
  ask insulins [ insulin-decay ]
  ask gluts [ glut-decay ]
  add-insulin
  add-glucose
  if count turtles with [color = red ] = 0 [ stop]
  if count turtles with [color = blue or color = yellow ] = 0
  [ stop]
end
```

V go sa volajú metódy pre pohyb (move), prijatie glukózy do bunky (bind-to-cell), rozpad inzulínu a glut (insulin-decay a glut-decay), pridanie inzulínu a glukózy (add-insulin a add-glucose). Posledné dve podmienky sú na zastavenie modelu. Pochopiteľne môžeme pustiť model aj po zastavení, keďže je prítomná pravdepodobnosť pre pridanie inzulínu a glukózy.

```
to add-insulin
  ; don't add insulin if there is less than 5 glucose
  if count turtles with [ color = red ] < 5 [ stop ]
  if count turtles with [ color = red ] > random 100
  [
    add insulins 1
  ]
end
```

Ako vidíme spätná väzba pridania inzulínu závisí na počte glukózy. Ako sme si vraveli, ľudské telo má rôzne mechanizmy pre to aby hladina cukru neklesla pod kritickú hladinu, kedy môže nastať kóma až smrť. Jedným z nich je zastavenie tvorby inzulínu, to sme pre zjednodušenie namodelovali natvrdo prvou podmienkou na kontrolu hladiny cukru.

Obdobne je modelovaný blok add-glucose, v nej je dôležitá okrem spätnej väzby aj podmienka pre pridanie glukózy, pokiaľ jej hladina klesne pod kritickú úroveň. Taktiež sme si povedali, že v ľudskej krvi nemôže hladina glukózy stúpať donekonečna a preto sme zaviedli podmienku, že hladina glukózy môže byť nanajvýš rovná konštante (v našom prípade nastavená na 100).

Inzulín sa naviaže na bunku pomocou bloku bind-to-cell, kedy sa kontroluje, či v okolí nie je voľná bunka bez nikoho. Avšak musím upozorniť, že toto je počítačovo pre zjednodušenie naprogramovania v netlogu spravené trochu naopak, kedy si inzulín dočasne nastaví bunku do premennej contains. Následne sa bunka zmení na bunku s glut receptorom a potom inzulín zaniká pomocou príkazu die. Potom sa cukor môže naviazať pomocou bloku bind-to-cell

5 Simulácia modelu a výsledky

Pri všetkých nasledujúcich modeloch sme nechali iniciálne nastavenie premenných na týchto hodnotách: init-insulin(12), init-glucose(55), init-cells(51), decay-insulin (18), decay-glut (10). Ukazujeme štyri výsledky pre citlivosť nášeho modelu pre inzulínovu senzitivitu. Model sme odsimulovali s rôznymi typmi inzulínovej senzitivity, čím sme sa snažili dosiahnuť mieru metabolickej poruchy bunky pri diabete typu 2.

5.1 Zdravý človek

V prípade zdravého človeka prebieha spracovanie glukózy bezproblémovo. Premenná insulin-senzitivity je nastavená na 100. Po prijatí väčšieho množstva glukózy (napríklad tesne po jedle) telo stimuluje produkciu inzulínu a ten čast

glukózy postupne odbúra. Bunky nie sú voči inzulínu rezistentné a majú dostatok receptorov na naviazanie inzulínu a prijatie cukru. Následne dochádza medzi glukózou a inzulínom k stabilnej rovnováhe. Telo má pravidelný príjem cukru, jednak zo zásob pomocou glukagónu, tukov, stravy tak aby neklesla hladina pod kritickú hranicu.

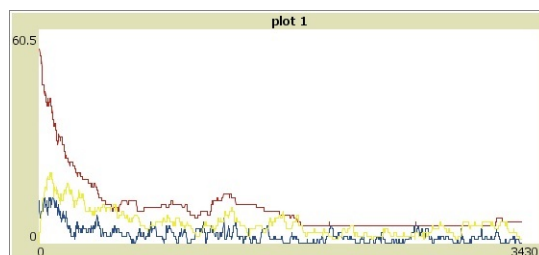


Figure 4: Hlavná obrazovka programu test.

5.2 Prediabetické štádium

Prediabetické štádium môže na prvý pohľad pripomínať stav u zdravého človeka. Premenná insulin-senzitivity je nastavená na 50. Hlavný rozdiel je však v tom, že kvôli čiastočnej metabolickej poruche bunky musí telo vynaložiť väčšie úsilie na spracovanie glukózy. Čas potrebný k dosiahnutiu relatívne stabilného stavu sa predlžuje (to odpovedá reálnej situácii, viď glukózový tolerančný test a prediabetické štádium), no zatiaľ človek nepocituje až tak vážne problémy. Toto je aj dôvod, prečo mnoho ľudí často dlho ani nevie, že majú problém s hladinou cukru v krvi. Môžu sa cítiť napríklad unavenejší, ale častokrát to nepripisujú metabolickej poruche ako je diabetes.

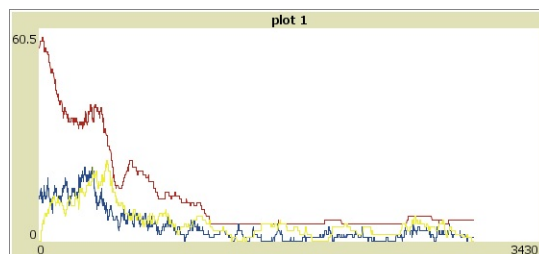


Figure 5: Hlavná obrazovka programu.

5.3 Chorý človek

U chorého človeka, narozdiel od toho zdravého, dochádza k značným osciláciám cukru v krvi. Premenná insulin-senzitivity je nastavená na 11. Pre takéhoto

človeka je preto dôležité dbať na zdravú stravu a pravidelne si hladinu cukru kontrolovať. V prípade závažných problémov podať cukor alebo inzulín. Musíme si uvedomiť, že v modeli je nasimulovaný neustály príjem energie z glukagónu, cukru, stravy tak ako je to v skutočnosti. Delo sa snaží chrániť pred kriticky nízkou aj vysokou hladinou cukru v krvi.

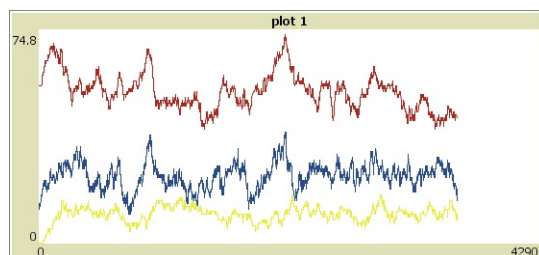


Figure 6: Hlavná obrazovka programu.

5.4 Neliečený stav

Posledný graf nám ukazuje čo by sa mohlo stať človeku, ktorý by zanedbal liečbu cukrovky úplne. Pri maximálnej rezistencii pečene voči bunkám inzulínu by stav cukru v krvi neustále stúpal, keďže by ho telo nebolo schopné odbúrať. Následkom tohto stavu by mohla byť až smrť. Bunka nedokáže prijať takmer žiadny cukor a snaží sa nájsť zdroj energie inde, často napríklad cez ketónové látky. Horná hranica cukru je nastavená na 100, preto graf vypadá takto (pochopiteľne by sme mohli určiť hranicu a simuláciu zastaviť). Uznávame, že táto ukážka nie je najšťastnejšia ale je to spôsobené snahou zjednodušiť problematiku modelovania cukrovky. Často veľa cukru sa odbúra močom, ale takýto podrobný model nebol naším cieľom.

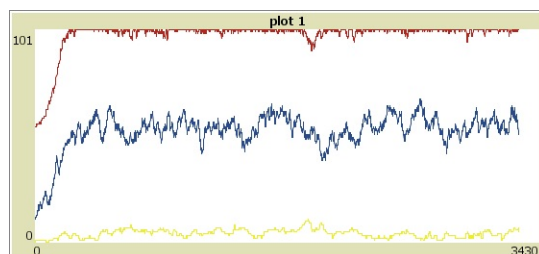


Figure 7: Hlavná obrazovka programu.

5.5 Analýza parametrov

Pokiaľ budeme meniť parametre modelu uvidíme, že najdôležitejším parametrov je práve inzulínová senzitivita. Malé oscilácie nastávajú od hodnoty okolo 35.

Pokiaľ budeme senzitivitu inzulínu čoraz viac zmenšovať oscilácie cukru budú väčšie. Pokiaľ zväčšíme parameter decay-glut na 50 pri malej senzitivite, rýchlo dosiahneme hodnoty 100 entít glukózy. Insulin decay teda rozpad inzulínu nemá až tak veľký vplyv na model ako predchádzajúce dva parametre.

6 Záver

V úvodnej kapitole sme vysvetlili problematiku cukrovky. Počítačovým modelom (diabetes typu II) sme ukázali ako je možné namodelovať zmeny hladiny cukru v krvi u chorého a zdravého človeka. Chorý a zdravý človek je rozlíšený pomocou inzulínovej senzitivity. Ukázali sme, že u zdravého človeka hladina cukru očakávane klesá v závislosti na inzulíne. U chorého človeka, ktorý nemá dostatočnú inzulínovu senzitivitu môže hladina cukru oscilovať. Náš model je nedokonalý ako každý model. Práca by sa dala rozšíriť o ďalšie látky, ktoré sú dôležité v trávení cukrov. Určite by sa dalo vylepšiť nastavenie parametrov prípadne pohyb jednotlivých látok po priestore. Zaujímavé by bolo vytvoriť model, ktorý by simuloval rozpad langerhansových ostrovčiek a tak zabrániť akúkoľvek tvorbu inzulínu. Poslednou myšlienkou, by bolo vytvoriť model vplyvu tréningu-cvičenia na opravu metabolickej poruchy bunky.

References

- [1] Diabetes mellitus. http://cs.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus, 2015.
- [2] Glukagon. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Glukagon>, 2015.
- [3] Inzulín. <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Inzulín>, 2015.
- [4] Statistics about diabetes. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>, 2015.
- [5] American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*, volume 38. 1 2015. Supplement 1.
- [6] Newcastle Magnetic Resonance Centre. Reversing type 2 diabetes. <http://www.ncl.ac.uk/magres/research/diabetes/reversal.htm>, 2011.
- [7] ... Kim E. Barrett, Susan M. Barman. *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill Medical, 2012.
- [8] medixa.org. Diabetes mellitus i. typu. <http://cs.medixa.org/nemoci/diabetes-mellitus-i-typu>, 2015.
- [9] MD Roy Taylor. Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. <http://care.diabetesjournals.org/content/36/4/1047.full.pdf+html>, 2011.