

Uniwersytet Wrocławski
Wydział Matematyki i Informatyki
Instytut Matematyczny
specjalność: Matematyka Ogólna

Dominika Ochalik

Modelowanie cukrzycy

Praca licencjacka
napisana pod kierunkiem
dr. hab. Andrzeja Raczyńskiego

Wrocław 2024

Spis treści

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Wstęp | 3 |
| 2 | Jak zmienia się poziom cukru we krwi? | 4 |
| 2.1 | Hiperglikemia | 4 |
| 2.2 | Hipoglikemia | 4 |
| 2.3 | Na czym polega cukrzyca? | 5 |
| 2.3.1 | Cukrzyca typu 1 | 5 |
| 2.3.2 | Cukrzyca typu 2 | 5 |
| 3 | Wprowadzenie modelu | 6 |
| 4 | Najważniejsze twierdzenia z teorii równań różniczkowych | 8 |
| 4.1 | Twierdzenie Picarda - Lindelöfa | 8 |
| 4.2 | Twierdzenie Peano | 8 |
| 4.3 | Lemat Gronwalla | 9 |
| 5 | Rozwiązania modelu | 9 |
| 5.1 | Istnienie rozwiązań | 9 |
| 5.2 | Nieujemność rozwiązań | 10 |
| 5.3 | Ograniczoność rozwiązań | 12 |
| 5.4 | Jedyność rozwiązań | 14 |
| 5.5 | Globalność rozwiązań | 18 |
| 5.6 | Rozwiązania stacjonarne | 19 |
| 5.7 | Stabilność rozwiązań stacjonarnych | 20 |
| 6 | Symulacje | 22 |
| 6.1 | Symulacje dla $u_1 = u_2 = 0$ | 22 |
| 6.2 | Symulacje dla $u_2 = 0, u_1 \neq 0$ | 24 |
| 6.3 | Symulacje dla $u_1 \neq 0$ i $u_2 \neq 0$ | 27 |
| 6.4 | Porównanie wszystkich przypadków | 27 |
| 7 | Wady modelu | 28 |
| 8 | Modyfikacje modelu | 30 |
| 8.1 | Zmiana postaci funkcji $u_2(t)$ | 30 |
| 8.2 | Zmiana postaci funkcji $u_1(t)$ | 32 |
| 8.3 | Jeszcze jedna modyfikacja funkcji $u_2(t)$ - bolus przedłużony | 33 |
| 8.4 | Porównanie | 35 |
| 9 | Przykładowy fragment kodu | 37 |

1 Wstęp

Tematem pracy licencjackiej jest analiza modelu opisującego poziom cukru i insuliny we krwi. Praca skupia się wokół zagadnienia szczególnie bliskiego osobom mającym cukrzycę, ponieważ ta choroba polega na zaburzeniach w produkcji insuliny przez organizm. Skutkuje to problemami z utrzymaniem prawidłowego poziomu cukru we krwi. Celem pracy jest przybliżenie czytelnikom tematu cukrzycy zarówno od strony teoretycznej, ale przede wszystkim matematycznej i praktycznej. To sprawia, że praca jest oparta na wiedzy z różnych dziedzin: matematyki, a szczególnie teorii równań różniczkowych, a także biologii.

Kolejny rozdział zawiera najważniejsze wiadomości o cukrzycy i roli insuliny w organizmie. Następnym krokiem jest uzasadnienie postaci modelu oraz analiza jego rozwiązań. Po części teoretycznej następuje sprawdzenie za pomocą symulacji, czy model dobrze odzwierciedla rzeczywistość. Należy pamiętać, że każdy model jest pewnym uproszczeniem sytuacji, którą opisuje, dlatego nie można pominąć jego wad. Ostatnim etapem są propozycje modyfikacji modelu i wybranie najlepszej.

2 Jak zmienia się poziom cukru we krwi?

Węglowodany są źródłem energii dla organizmu. Za każdym razem, gdy spożywamy posiłek, dostarczamy pewną ich ilość do organizmu. Węglowodany proste niemal natychmiast przenikają do krwi, natomiast węglowodany złożone muszą najpierw zostać rozbite do cukrów prostych w procesie trawienia. Dzięki insulinie glukoza, która krąży we krwi, może przeniknąć do komórek.

Insulina to hormon produkowany i wydzielany przez komórki beta wysp trzustkowych.

2.1 Hiperglikemia

Gdy insuliny jest za mało w organizmie, glukoza zostaje we krwi, ponieważ nie ma możliwości, aby wniknąć do komórek. Efektem tego jest **hiperglikemia**, czyli wysoki poziom cukru we krwi.

Najczęściej pojawia się u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 jako następstwo poniższych sytuacji:

- podanie zbyt małej dawki insuliny lub niepodanie insuliny,
- za mała przerwa pomiędzy podaniem insuliny a spożyciem posiłku,
- brak regularnej aktywności fizycznej,
- przeziębienie lub choroba,
- stres.

W przypadku hiperglikemii należy podać odpowiednią dawkę insuliny w celu uregulowania poziomu cukru we krwi.

2.2 Hipoglikemia

Jest jednak pewna minimalna ilość glukozy, która musi być obecna we krwi, aby organizm mógł prawidłowo funkcjonować. Insulina nie redukuje poziomu cukru do zera, ponieważ mózg potrzebuje glukozy do działania i pobiera pewną jej ilość z krwi niezależnie od działania insuliny.

Minimalny poziom cukru we krwi potrzebny do prawidłowego działania organizmu będziemy nazywać **stanem równowagi**.

W przypadku, gdy poziom cukru jest zbyt niski, mówimy o **hipoglikemii**. Najczęściej występuje u chorych na cukrzycę w niżej opisanych sytuacjach:

- podanie za dużej dawki insuliny,
- niespożycie posiłku po wstrzyknięciu insuliny,
- za długa przerwa między podaniem insuliny a spożyciem posiłku,

- wysiłek fizyczny.

W przypadku hipoglikemii należy spożyć coś, co zawiera szybko wchłaniającą się glukozę, na przykład sok albo tabletki glukozowe, które są dostępne w aptece. Gdy chory stracił przytomność, należy ułożyć go w pozycji bezpiecznej i natychmiast wezwać pogotowie. Jeżeli jest taka możliwość, można samodzielnie podać osobie nieprzytomnej dawkę glukagonu poprzez zrobienie zastrzyku.

Glukagon to hormon o działaniu antagonistycznym do insuliny. Jest białkiem wydzielanym przez trzustkę, który podnosi poziom glukozy we krwi poprzez uwalnianie jej z wątroby. Produkowanie glukagonu zależy również od innych czynników, takich jak stres albo intensywny wysiłek fizyczny, kiedy to dostarcza organizmowi energii.

2.3 Na czym polega cukrzyca?

Zdrowy organizm dzięki działaniu insuliny i glukagonu potrafi zachować prawidłowy poziom cukru we krwi. U ludzi chorych na cukrzycę występują zaburzenia związane z wytwarzaniem insuliny.

2.3.1 Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 jest **chorobą autoimmunologiczną**, w której układ odpornościowy atakuje komórki trzustki odpowiedzialne za wydzielanie insuliny. Sprawia to, że trzustka nie jest w stanie wytworzyć tego hormonu. Skutkuje to koniecznością podawania insuliny w formie zastrzyków lub za pomocą pompy insulinowej oraz regularnego badania poziomu glukozy.

2.3.2 Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest nazywana **chorobą cywilizacyjną**, ponieważ do jej rozwoju przyczynia się niezdrowy tryb życia, na przykład mała ilość aktywności fizycznej i nieprawidłowe odżywianie. Obserwuje się zmniejszone wytwarzanie insuliny przez organizm oraz zwiększenie odporności komórek na działanie tego hormonu.

W tej pracy będziemy rozważać model opisujący zmianę ilości insuliny i glukozy we krwi u chorego na cukrzycę typu 1.

3 Wyprowadzenie modelu

Wprowadźmy oznaczenia:

- $x_1(t)$ to ilość glukozy we krwi w czasie t ,
- $x_2(t)$ to ilość insuliny we krwi w czasie t ,
- M_1 to stan równowagi ilości glukozy we krwi,
- $u_1(t)$ to funkcja opisująca, ile glukozy dostarczamy do organizmu w chwili t poprzez zjedzenie posiłku,
- $u_2(t)$ to funkcja opisująca, ile insuliny dostarczamy z zewnątrz do organizmu w chwili t (za pomocą pompy insulinowej lub zastrzyku),
- $a_1, a_2, a_3, a_4, b_1, b_2$ to dodatnie stałe w modelu.

W omawianym w tej pracy modelu przyjmujemy, że $M_1 = 100$, aczkolwiek ta wartość może być nieco inna dla każdego człowieka.

Poziom cukru obniża się proporcjonalnie do ilości wytwarzanej insuliny, a także do ilości glukozy. W modelu przyjmujemy, że obniża się proporcjonalnie do iloczynu poziomu cukru i insuliny (o czym mówi składnik $-a_1x_1x_2$).

Gdy poziom cukru jest niższy od M_1 , wątroba zaczyna wytwarzać glukozę w ilości proporcjonalnej do $M_1 - x_1(t)$.

Gdy poziom cukru jest większy niż M_1 , insulina jest produkowana proporcjonalnie do $x_1(t) - M_1$. Ponadto, insulina rozkłada się samoczynnie w tempie proporcjonalnym do jej ilości w organizmie.

Korzystając z powyższych oznaczeń oraz założeń, możemy wyrazić model poprzez poniższy układ równań:

$$x_1'(t) = \begin{cases} -a_1x_1x_2 + a_2(M_1 - x_1) + b_1u_1 & \text{dla } x_1(t) \leq M_1, \\ -a_1x_1x_2 + b_1u_1 & \text{dla } x_1(t) > M_1 \end{cases}$$
$$x_2'(t) = \begin{cases} -a_4x_2 + b_2u_2 & \text{dla } x_1(t) \leq M_1, \\ a_3(x_1 - M_1) - a_4x_2 + b_2u_2 & \text{dla } x_1(t) > M_1 \end{cases}$$

wraz z warunkiem początkowym:

$$\begin{aligned} x_1(0) &= x_{01} \\ x_2(0) &= x_{02} \end{aligned}$$

Dla uproszczenia, możemy zapisać wzór w następującej postaci:

$$\begin{cases} x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 + a_2 \cdot f(M_1 - x_1) + b_1 u_1 \\ x_2'(t) = -a_4 x_2 + a_3 \cdot f(x_1 - M_1) + b_2 u_2 \end{cases}$$

wraz z warunkiem początkowym:

$$\begin{aligned} x_1(0) &= x_{01} \\ x_2(0) &= x_{02} \end{aligned}$$

gdzie funkcję $f(x)$ definiujemy jako $f(x) = \max(0, x)$.

Przyjmujemy, że zarówno pożywienie przenikające do krwi, jak i insulina, zmieniają się wykładniczo, to znaczy:

$$\begin{aligned} u_1(t) &= R_1 \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\tau}} \\ u_2(t) &= R_2 \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\tau}} \end{aligned}$$

dla dodatnich stałych R_1, R_2, τ oraz t_0 .

Dla uproszczenia przyjmujemy, że $t_0 = 0$.

4 Najważniejsze twierdzenia z teorii równań różniczkowych

Przypomnijmy najważniejsze twierdzenia z teorii równań różniczkowych, które będą przydatne w kolejnym rozdziale pracy.

Treść poniższych twierdzeń została zaczerpnięta z książki Andrzeja Palczewskiego "Równania różniczkowe zwyczajne"[1].

4.1 Twierdzenie Picarda - Lindelöfa

Załóżmy, że f i $\frac{\partial f}{\partial y}$ są ciągle w otoczeniu (t_0, y_0) .

Dobieramy parametry:

- dowolne stałe a i b większe od 0,
- $R = \{(t, y) : t_0 \leq t \leq t_0 + a, |y - y_0| \leq b\}$,
- $M = \max|f(t, y)|$ dla $(t, y) \in R$,
- $L = \max|\frac{\partial f}{\partial y}(t, y)|$ dla $(t, y) \in R$,
- h takie, że $0 < h < \min\{a, \frac{b}{M}, \frac{1}{L}\}$.

Teza: Zagadnienie Cauchy'ego:

$$y' = f(t, y)$$

$$y(t_0) = y_0$$

ma dokładnie jedno rozwiązanie na odcinku $[t_0, t_0 + h]$.

4.2 Twierdzenie Peano

Załóżmy, że f jest ciągła w otoczeniu (t_0, y_0) .

Dobieramy parametry:

- dowolne stałe a i b większe od 0,
- $R = \{(t, y) : t_0 \leq t \leq t_0 + a, |y - y_0| \leq b\}$,
- $M = \max|f(t, y)|$ dla $(t, y) \in R$,
- $h = \min\{a, \frac{b}{M}\}$.

Teza: Zagadnienie Cauchy'ego:

$$y' = f(t, y)$$

$$y(t_0) = y_0$$

ma rozwiązanie na odcinku $[t_0, t_0 + h]$.

Twierdzenie Peano jest bardzo podobne do Twierdzenia *Picarda–Lindelöfa*, tylko nie wymaga założenia o ciągłości $\frac{\partial f}{\partial y}$. Tezą jest istnienie rozwiązania na odcinku $[t_0, t_0 + h]$, ale niekoniecznie dokładnie jednego.

4.3 Lemat Gronwalla

Załóżmy, że funkcja $w(t)$ jest ciągła na odcinku $[t_0, t_0 + h]$ i spełnia warunki:

- $w(t) \geq 0$,
- $w(t) \leq c \int_{t_0}^t w(s) ds$ dla $t \in [t_0, t_0 + h]$ oraz stałej $c > 0$.

Wówczas $w(t) \equiv 0$ dla $t \in [t_0, t_0 + h]$.

5 Rozwiązania modelu

5.1 Istnienie rozwiązań

Najczęściej w celu pokazania istnienia rozwiązań korzysta się z twierdzenia Picarda - Lindelöfa lub twierdzenia Peano.

Aby udowodnić istnienie rozwiązań naszego modelu:

$$\begin{cases} x_1'(t) = f_1(x_1, x_2, t) \\ x_2'(t) = f_2(x_1, x_2, t) \end{cases}$$

możemy skorzystać z Twierdzenia Peano, jeżeli funkcje f_1 oraz f_2 są ciągłe.

Funkcje $u_1(t)$ oraz $u_2(t)$ występujące we wzorach funkcji są ciągłe, zatem dla $x_1(t) < M_1$ oraz $x_1(t) > M_1$ funkcje f_1 oraz f_2 są ciągłe.

Sprawdźmy, co dzieje się dla $x_1(t) = M_1$:

$$\lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} f_1(x_1, x_2, t) = \lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} (-a_1 x_1 x_2 + a_2(M_1 - x_1) + b_1 u_1) = -a_1 M_1 x_2 + b_1 u_1$$

$$\lim_{x_1 \rightarrow M_1^+} f_1(x_1, x_2, t) = \lim_{x_1 \rightarrow M_1^+} (-a_1 x_1 x_2 + b_1 u_1) = -a_1 M_1 x_2 + b_1 u_1 = \lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} f_1(x_1, x_2, t)$$

Czyli funkcja f_1 jest ciągła w punkcie M_1 .

To samo sprawdzamy dla funkcji f_2 :

$$\begin{aligned}\lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} f_2(x_1, x_2, t) &= \lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} (-a_4 x_2 + b_2 u_2) = -a_4 x_2 + b_2 u_2 \\ \lim_{x_1 \rightarrow M_1^+} f_2(x_1, x_2, t) &= \lim_{x_1 \rightarrow M_1^+} (a_3(x_1 - M_1) - a_4 x_2 + b_2 u_2) = -a_4 x_2 + b_2 u_2 = \lim_{x_1 \rightarrow M_1^-} f_2(x_1, x_2, t)\end{aligned}$$

Czyli funkcja f_2 jest ciągła w punkcie M_1 .

Zatem z **Twierdzenia Peano** istnieje rozwiązanie (niekoniecznie dokładnie jedno) na odcinku $[t_0, t_0 + \alpha]$ dla pewnych t_0 oraz α .

5.2 Nieujemność rozwiązań

Lemat 1.

Dla dowolnego $t > 0$ zachodzi:

$$x_1(0) > 0 \implies x_1(t) > 0$$

oraz

$$x_2(0) > 0 \implies x_2(t) > 0$$

Dowód:

Na początku założmy, że $x_2(0) > 0$.

Mamy równanie:

$$x_2'(t) = -a_4 x_2 + a_3 \cdot f(x_1 - M_1) + b_2 u_2$$

Przypomnijmy, że $f(x_1 - M_1) = \max(0, x_1 - M_1)$.

Dla dowolnej wartości $x_1(t)$ zachodzi nierówność:

$$x_2'(t) \geq -a_4 x_2$$

Dzieląc przez x_2 , mamy:

$$\frac{x_2'(t)}{x_2(t)} \geq -a_4$$

Całkując obie strony równania na przedziale $[0, t]$, otrzymujemy:

$$\log(x_2(t)) - \log(x_2(0)) \geq -a_4 \cdot t$$

$$\log(x_2(t)) \geq \log(x_2(0)) - a_4 t$$

Biorąc obie strony jako wykładniki potęgi o podstawie e , a także korzystając z tego, że funkcja $f(x) = e^x$ jest rosnąca, mamy:

$$x_2(t) \geq \frac{x_2(0)}{e^{a_4 t}}$$

Z założenia mamy $x_2(0) > 0$. Ponadto $e^{a_4 t} > 0$, zatem $x_2(t) > 0$.

Założmy, że $x_1(0) > 0$.

Przypomnijmy równanie:

$$x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 + a_2 \cdot f(M_1 - x_1) + b_1 u_1$$

gdzie $f(M_1 - x_1) = \max(0, M_1 - x_1)$.

Dla dowolnej wartości $x_1(t)$ spełniona jest nierówność:

$$x_1'(t) \geq -a_1 x_1 x_2$$

Dzieląc przez $x_1(t)$, otrzymujemy:

$$\frac{x_1'(t)}{x_1(t)} \geq -a_1 x_2$$

Następnie całkujemy obie strony na przedziale $[0, t]$:

$$\log(x_1(t)) - \log(x_1(0)) \geq -a_1 \int_0^t x_2(s) ds$$

$$\log(x_1(t)) \geq \log(x_1(0)) - a_1 \int_0^t x_2(s) ds$$

Biorąc obie strony jako wykładniki potęgi o podstawie e , mamy:

$$x_1(t) \geq x_1(0) \cdot e^{-a_1 \int_0^t x_2(s) ds}$$

Wiemy, że funkcja $f(x) = e^x$ jest nieujemna dla każdego x , a także z założenia mamy $x_1(0) > 0$, zatem

$$x_1(0) \cdot e^{-a_1 \int_0^t x_2(s) ds} > 0$$

Otrzymujemy:

$$x_1(t) \geq x_1(0) \cdot e^{-a_1 \int_0^t x_2(s) ds} > 0$$

Co daje nam:

$$x_1(t) > 0$$

□

5.3 Ograniczoność rozwiązań

Najpierw pokażemy ograniczoność $x_1(t)$ z góry.

Rozpatrzmy przypadek, gdy $x_1(0) \leq M_1$. Dopóki $x_1(t) \leq M_1$, to funkcję x_1 możemy ograniczyć przez M_1 . Należy jednak zadać sobie pytanie: co jeśli istnieje T^* takie, że $x_1(T^*) > M_1$? Z tego powodu nie możemy ograniczyć x_1 przez M_1 dla każdej wartości t .

Założmy, że istnieje T takie, że $x_1(T) = M_1$ oraz $x_1 > M_1$ na przedziale $(T, T+h)$ dla pewnego $h > 0$.

Dla $t \in (T, T+h)$ mamy:

$$x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 + b_1 u_1$$

Niejemność x_1 i x_2 daje nam nierówność:

$$x_1'(t) \leq b_1 u_1(t)$$

Całkując na przedziale $[T, t]$ otrzymujemy:

$$x_1(t) - x_1(T) \leq b_1 R_1 \int_T^t e^{\frac{-s}{\tau}} ds$$

Obliczając całkę znajdującą się po prawej stronie równości, otrzymujemy:

$$\int_T^t e^{\frac{-s}{\tau}} ds = -\tau \cdot \left(e^{\frac{-t}{\tau}} - e^{\frac{-T}{\tau}} \right) = \tau \left(e^{\frac{-T}{\tau}} - e^{\frac{-t}{\tau}} \right)$$

Korzystając z tego, że dla dowolnego $x \geq 0$ zachodzi: $0 < e^{-x} \leq 1$, możemy dokonać ograniczenia: $e^{\frac{-T}{\tau}} - e^{\frac{-t}{\tau}} \leq 1$, co daje nam:

$$\tau \left(e^{\frac{-T}{\tau}} - e^{\frac{-t}{\tau}} \right) \leq \tau$$

Podstawiając do wcześniejszej nierówności, mamy:

$$x_1(t) - x_1(T) \leq b_1 R_1 \tau$$

$$x_1(t) \leq x_1(T) + b_1 R_1 \tau$$

Skoro $x_1(T) = M_1$, możemy napisać oszacowanie z góry dla przypadku $x_1(0) \leq M_1$:

$$x_1(t) \leq M_1 + b_1 R_1 \tau$$

Gdy $x_1(0) > M_1$, to z ciągłości funkcji x_1 na pewno istnieje przedział $[0, h)$ taki, że $x_1 > M_1$ na tym przedziale. Dla $t \in [0, h)$ mamy:

$$x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 + b_1 u_1 \leq b_1 u_1(t)$$

Całkując obie strony równania na przedziale $[0, t]$, otrzymujemy:

$$x_1(t) - x_1(0) \leq \int_0^t b_1 u_1(s) ds$$

Następnie przenosimy $x_1(0)$ na drugą stronę równania oraz podstawiamy wzór funkcji $u_1(t)$:

$$x_1(t) \leq x_1(0) + b_1 \cdot R_1 \int_0^t e^{\frac{-s}{\tau}} ds$$

Szacujemy z góry wartość całki znajdującą się po prawej stronie nierówności:

$$\int_0^t e^{\frac{-s}{\tau}} ds = \tau(1 - e^{\frac{-t}{\tau}}) \leq \tau$$

Podstawiając do wcześniejszej nierówności, mamy:

$$x_1(t) \leq x_1(0) + b_1 \cdot R_1 \cdot \tau$$

Zatem $x_1(t)$ jest ograniczone z góry przez stałą.

Oba przypadki można podsumować jednym równaniem:

$$x_1(t) \leq \max(M_1, x_1(0)) + b_1 R_1 \tau$$

Pokazując w poprzednim podrozdziale nieujemność rozwiązań, uzyskano ograniczenie $x_1(t) > 0$.

Zatem $x_1(t)$ **jest ograniczone**.

Ograniczoność $x_2(t)$ z góry:

Z nieujemności $x_2(t)$ oraz z ograniczoności funkcji $x_1(t)$ mamy poniższą nierówność:

$$x_2'(t) \leq a_3 \cdot (\max(x_1(0), M_1) + b_1 R_1 \tau - M_1) + b_2 u_2$$

Niech $C = \max(M_1, x_1(0)) + b_1 R_1 \tau$

Całkując obie strony na przedziale $[0, t]$, otrzymujemy:

$$x_2(t) - x_2(0) \leq a_3 \cdot (C - M_1) \cdot t + b_2 \int_0^t u_2(s) ds$$

Przenosząc $x_2(0)$ na drugą stronę, mamy:

$$x_2(t) \leq x_2(0) + a_3(C - M_1) \cdot t + b_2 \int_0^t u_2(s) ds$$

Obliczmy całkę znajdującą się po prawej stronie nierówności:

$$\int_0^t u_2(s) ds = R_2 \int_0^t e^{-\frac{s}{\tau}} ds = R_2 \cdot \tau (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) < R_2 \cdot \tau$$

Wracając do nierówności:

$$x_2(t) < x_2(0) + a_3(C - M_1) \cdot t + b_2 R_2 \tau$$

Niestety, $\lim_{t \rightarrow \infty} a_3(C - M_1) \cdot t = \infty$. Możemy za to powiedzieć, że $x_2(t)$ jest ograniczone z góry **na każdym skończonym odcinku**.

Przykładowo na odcinku $[0, t^*]$:

$$x_2(t) < x_2(0) + a_3(C - M_1) \cdot t^* + b_2 R_2 \tau$$

5.4 Jedyność rozwiązań

Zazwyczaj do pokazania istnienia i jednoznaczności rozwiązań korzysta się z Twierdzenia *Picarda – Lindelöfa*. Niestety w tym przypadku nie jest spełnione założenie o ciągłości pochodnej $\frac{\partial f_1}{\partial x_1}$, co uniemożliwia skorzystanie z tego twierdzenia. W tej sytuacji do pokazania jedyności rozwiązań posłuży nam **Lemat Gronwalla**.

Założmy, że istnieją dwa różne rozwiązania modelu: $\begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$ oraz $\begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \end{pmatrix}$.

Zdefiniujmy funkcje:

$$w_1(t) = |x_1(t) - y_1(t)|$$

$$w_2(t) = |x_2(t) - y_2(t)|$$

$$w(t) = w_1(t) + w_2(t)$$

Celem jest pokazanie, że $w_1(t) \equiv 0$ oraz $w_2(t) \equiv 0$. Ze względu na nieujemne wartości funkcji w_1 i w_2 , jest to jednoznaczne z warunkiem $w(t) \equiv 0$, co da nam jedyność rozwiązań.

Całkując równanie:

$$x_1'(t) = -a_1 x_1(t) x_2(t) + b_1 u_1(t) + a_2 \cdot f(M_1 - x_1(t))$$

na przedziale $[t_0, t]$, otrzymujemy:

$$x_1(t) - x_1(t_0) = \int_{t_0}^t [-a_1 x_1(s) x_2(s) + b_1 u_1(s) + a_2 \cdot f(M_1 - x_1(s))] ds$$

Analogicznie dla y_1 :

$$y_1(t) - y_1(t_0) = \int_{t_0}^t [-a_1 y_1(s) y_2(s) + b_1 u_1(s) + a_2 \cdot f(M_1 - y_1(s))] ds$$

Odejmując równania od siebie, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} w_1(t) = |x_1(t) - y_1(t)| &= \left| \int_{t_0}^t [-a_1 (x_1(s) x_2(s) - y_1(s) y_2(s)) + a_2 (f(M_1 - x_1(s)) - f(M_1 - y_1(s)))] ds \right| \leq \\ &\leq \int_{t_0}^t (a_1 \cdot |x_1 x_2 - y_1 y_2| + a_2 \cdot |(f(M_1 - x_1) - f(M_1 - y_1))|) ds \end{aligned}$$

Rozpiszmy:

$$\begin{aligned} |x_1 x_2 - y_1 y_2| &= |(x_1 - y_1) \cdot x_2 + (x_2 - y_2) \cdot y_1| \leq |x_1 - y_1| \cdot |x_2| + |x_2 - y_2| \cdot |y_1| = \\ &= w_1 \cdot |x_2| + w_2 \cdot |y_1| \end{aligned}$$

Z nieujemności rozwiązań wiemy, że $|x_2| = x_2$ oraz $|y_1| = y_1$.

Podstawiając, otrzymujemy:

$$w_1 = |x_1 - y_1| \leq \int_{t_0}^t (a_1 \cdot (w_1 \cdot x_2 + w_2 \cdot y_1) + a_2 \cdot |(f(M_1 - x_1) - f(M_1 - y_1))|) ds$$

Przyjrzyjmy się, jakie wartości może otrzymać wyrażenie $|f(M_1 - x_1) - f(M_1 - y_1)|$:

- 0, gdy $x_1 > M_1$ i $y_1 > M_1$,
- $|M_1 - x_1| \leq |y_1 - x_1| = w_1$, gdy $x_1 \leq M_1$ i $y_1 > M_1$,
- $|M_1 - y_1| \leq |x_1 - y_1| = w_1$, gdy $x_1 > M_1$ i $y_1 \leq M_1$,
- $|y_1 - x_1| = w_1$, gdy $x_1 \leq M_1$ i $y_1 \leq M_1$.

Wszystkie powyższe przypadki można sprowadzić do jednej nierówności:

$$|f(M_1 - x_1) - f(M_1 - y_1)| \leq w_1$$

Wracając do ograniczania w_1 i korzystając z powyższej nierówności, mamy:

$$w_1 \leq \int_{t_0}^t (a_1 \cdot (w_1 \cdot x_2 + w_2 \cdot y_1) + a_2 \cdot w_1) ds$$

Rozpisując analogicznie $w_2(t)$, dostajemy:

$$w_2(t) = |x_2(t) - y_2(t)| = \left| \int_{t_0}^t (a_3(f(x_1 - M_1) - f(y_1 - M_1)) - a_4(x_2 - y_2)) ds \right|$$

$$|x_2 - y_2| \leq \int_{t_0}^t (a_3 \cdot |f(x_1 - M_1) - f(y_1 - M_1)| + a_4 \cdot |x_2 - y_2|) ds$$

Tym razem zobaczymy, jakie wartości może otrzymać wyrażenie $|f(x_1 - M_1) - f(y_1 - M_1)|$:

- 0, gdy $x_1 < M_1$ i $y_1 < M_1$,
- $|x_1 - M_1| \leq |x_1 - y_1| = w_1$, gdy $x_1 > M_1$ i $y_1 \leq M_1$,
- $|y_1 - M_1| \leq |y_1 - x_1| = w_1$, gdy $x_1 \leq M_1$ i $y_1 > M_1$,
- $|x_1 - y_1| = w_1$, gdy $x_1 > M_1$ i $y_1 > M_1$.

Wszystkie powyższe przypadki można sprowadzić do jednej nierówności:

$$|f(x_1 - M_1) - f(y_1 - M_1)| \leq w_1$$

Korzystając z powyższej nierówności, otrzymujemy:

$$w_2 \leq \int_{t_0}^t (a_3 \cdot w_1 + a_4 \cdot w_2) ds$$

Dodajmy do siebie w_1 i w_2 , aby otrzymać $w(t)$:

$$w(t) = w_1(t) + w_2(t) \leq \int_{t_0}^t (w_1 \cdot (a_1 \cdot x_2 + a_2 + a_3) + w_2 \cdot (a_1 \cdot y_1 + a_4)) ds$$

Pokazaliśmy już, że funkcja $x_1(t)$ (a zatem też $y_1(t)$) jest ograniczona, natomiast $x_2(t)$ jest ograniczona na dowolnym skończonym odcinku.

Zatem na dowolnym skończonym odcinku możemy ograniczyć $y_1 \leq C_1$ oraz $x_2 \leq C_2$, co daje nam:

$$w(t) = w_1(t) + w_2(t) \leq \int_{t_0}^t (w_1 \cdot (a_1 \cdot C_2 + a_2 + a_3) + w_2 \cdot (a_1 \cdot C_1 + a_4)) ds$$

Niech

$$C = \max(a_1 \cdot C_2 + a_2 + a_3, a_1 \cdot C_1 + a_4) > 0$$

Wtedy:

$$w(t) = w_1(t) + w_2(t) \leq \int_{t_0}^t (w_1 \cdot C + w_2 \cdot C) ds = C \cdot \int_{t_0}^t (w_1 + w_2) ds = C \cdot \int_{t_0}^t w(s) ds$$

Z lematu Gronwalla mamy $w(t) \equiv 0$, co daje nam

$$\begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \end{pmatrix}$$

na każdym skończonym odcinku $[0, t^*]$. □

5.5 Globalność rozwiązań

Założmy nie wprost, że rozwiązanie istnieje na skończonym przedziale $[0, T)$ dla dowolnych wartości $x_1(0)$ i $x_2(0)$.

Z poprzednich podrozdziałów wiemy już, że pochodne $x'_1(t)$ oraz $x'_2(t)$ są ograniczone.

Przypomnijmy:

$$\begin{aligned} -a_1 x_1 x_2 &\leq x'_1(t) \leq a_2 \cdot f(M_1 - x_1) + b_1 R_1 \\ -a_4 x_2 &\leq x'_2(t) \leq a_3 \cdot f(x_1 - M_1) + b_2 R_2 \end{aligned}$$

Ograniczoność funkcji pokazaliśmy w podrozdziale 5.3:

$$0 \leq x_1(t) \leq \max(x_1(0), M_1) + b_1 \cdot R_1 \cdot \tau$$

oraz ograniczoność funkcji $x_2(t)$ na każdym skończonym przedziale $[0, T]$:

$$0 \leq x_2(t) \leq x_2(0) + a_3(\max(x_1(0), M_1) + b_1 R_1 \tau - M_1) \cdot T + b_2 R_2 \tau$$

Skoro funkcje x_1 i x_2 oraz ich pochodne są ograniczone (na skończonym przedziale), to można pokazać, że istnieją granice $\lim_{t \rightarrow T^-} x_1(t) = X_1$ oraz $\lim_{t \rightarrow T^-} x_2(t) = X_2$.

Założmy nie wprost, że któraś z tych granic nie istnieje. Niech to będzie granica $\lim_{t \rightarrow T^-} x_2(t)$. Wtedy możemy wybrać dwa podciągi zbieżne do różnych granic.

Weźmy podciągi t_n oraz s_n spełniające warunki: $t_n \leq T$ oraz $\lim_{n \rightarrow \infty} t_n = T$. Dla s_n analogiczne warunki.

Niech $\lim_{n \rightarrow \infty} x_2(t_n) = G_1$ i $\lim_{n \rightarrow \infty} x_2(s_n) = G_2$ dla różnych wartości G_1 i G_2 .

Korzystając z **Twierdzenia o wartości średniej**, mamy:

$$x'_2(r_n) = \frac{x(t_n) - x(s_n)}{t_n - s_n}$$

dla ciągu r_n takiego, że $t_n \leq r_n \leq s_n$. W związku z tym $\lim_{n \rightarrow \infty} r_n = T$.

Wiemy, że pochodna $x'_2(t)$ jest ograniczona na skończonym odcinku $[0, T]$. Przechodząc do granicy, mamy:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} x'_2(r_n) = \infty,$$

co jest sprzeczne z ograniczonością pochodnej.

Weźmy warunek początkowy $t_0 = T$, mamy $x_1(t_0) = X_1$ oraz $x_2(t_0) = X_2$. Z twierdzenia Peano rozwiązanie istnieje na przedziale $[t^*, t^* + \alpha]$, co jest sprzeczne z założeniem, że rozwiązanie istnieje tylko na skończonym przedziale $[0, t^*)$.

Zatem rozwiązania modelu są globalne. \square

5.6 Rozwiązania stacjonarne

Zbadajmy, czy istnieje rozwiązanie stacjonarne, gdy nie spożywamy pożywienia ani nie podajemy insuliny, tzn. $u_1(t) = u_2(t) = 0$.

- $x_1(t) \leq M_1$:

$$\begin{cases} x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 + a_2 (M_1 - x_1) = 0 \\ x_2'(t) = -a_4 x_2 = 0 \end{cases}$$

Z drugiego równania natychmiast wynika, że $x_2(t) = 0$, ponieważ $a_4 > 0$. Podstawiając do pierwszego równania, otrzymujemy:

$$a_2 (M_1 - x_1) = 0,$$

co daje nam dwa rozwiązania: $a_2 = 0$ albo $x_1(t) = 0$. Wiemy, że $a_2 > 0$, zatem otrzymujemy rozwiązanie:

$$\begin{cases} x_1(t) = M_1 \\ x_2(t) = 0 \end{cases}$$

- $x_1(t) > M_1$:

$$\begin{cases} x_1'(t) = -a_1 x_1 x_2 = 0 \\ x_2'(t) = a_3 (x_1 - M_1) - a_4 x_2 = 0 \end{cases}$$

Pierwsze równanie daje nam dwa przypadki: $x_1(t) = 0$ lub $x_2(t) = 0$.

Zauważmy, że zgodnie z założeniem $x_1(t) > M_1 > 0$, co wyklucza potencjalne rozwiązanie $x_1(t) = 0$.

Gdy $x_2(t) = 0$, otrzymujemy z drugiego równania $x_1(t) = M_1$, co przeczy założeniu $x_1(t) > M_1$.

Zatem **jedynym rozwiązaniem stacjonarnym** jest:

$$\begin{cases} x_1(t) = M_1 \\ x_2(t) = 0 \end{cases}$$

5.7 Stabilność rozwiązań stacjonarnych

Do pokazania stabilności rozwiązania stacjonarnego posłuży nam wykres nullcline'ów i analiza znaków pochodnych w poszczególnych obszarach.

Najpierw wyznaczmy równania izoklin. W tym celu należy rozwiązać dwa równania: $x'_1 = 0$ oraz $x'_2 = 0$.

Zauważmy, że musimy rozważyć 2 przypadki: gdy $x_1 \leq M_1$ oraz $x_1 > M_1$.

- $x_1 \leq M_1$:

$$x'_1 = -a_1x_1x_2 + a_2(M_1 - x_1) = 0$$

$$a_1x_1x_2 = a_2(M_1 - x_1)$$

Obie strony równania możemy podzielić przez a_1x_1 , ponieważ wiemy, że rozwiązania są nieujemne ($x_1 > 0$) oraz $a_1 > 0$.

Otrzymujemy równanie pierwszej izokliny:

$$x_2 = \frac{a_2(M_1 - x_1)}{a_1x_1}$$

Równanie drugiej izokliny dostajemy z równania:

$$x'_2 = -a_4x_2$$

Wiedząc, że $a_4 > 0$, mamy $x_2 = 0$.

Zatem równania izoklin dla $x_1 \leq M_1$ to :

$$\begin{cases} x_2(t) = \frac{a_2(M_1 - x_1)}{a_1x_1} \\ x_2(t) = 0 \end{cases}$$

- $x_1 > M_1$:

Pierwszą izoklinę wyznaczymy z równania:

$$x'_1 = -a_1x_1x_2 = 0$$

Skoro $a_1 > 0$ oraz $x_1 > M_1$, to $x_2 = 0$.

Równanie dla drugiej izokliny:

$$x_2' = a_3(x_1 - M_1) - a_4x_2 = 0$$

$$a_4x_2 = a_3x_1 - a_3M_1$$

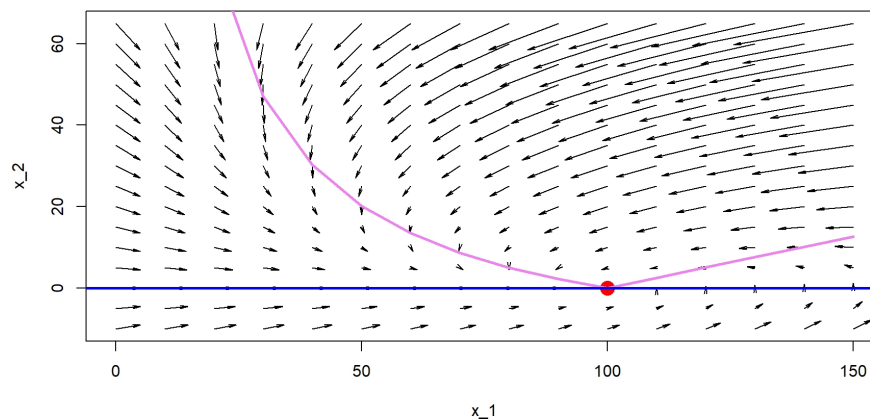
Dzieląc przez a_4 , dostajemy równanie drugiej izokliny:

$$x_2 = \frac{a_3}{a_4}x_1 - \frac{a_3}{a_4}M_1$$

Podsumowując, równania izoklin dla $x_1 > M_1$ to:

$$\begin{cases} x_2(t) = \frac{a_3}{a_4}x_1 - \frac{a_3}{a_4}M_1 \\ x_2(t) = 0 \end{cases}$$

Zobaczmy na wykres przedstawiający izokliny i zachowanie rozwiązań w poszczególnych obszarach :



Na wykresie niebieskim i fioletowym kolorem zaznaczono izokliny, natomiast czerwoną kropką rozwiązanie stacjonarne.

Z powyższego wykresu możemy odczytać stabilność rozwiązania stacjonarnego.

6 Symulacje

Wartości parametrów przyjęte w symulacjach:

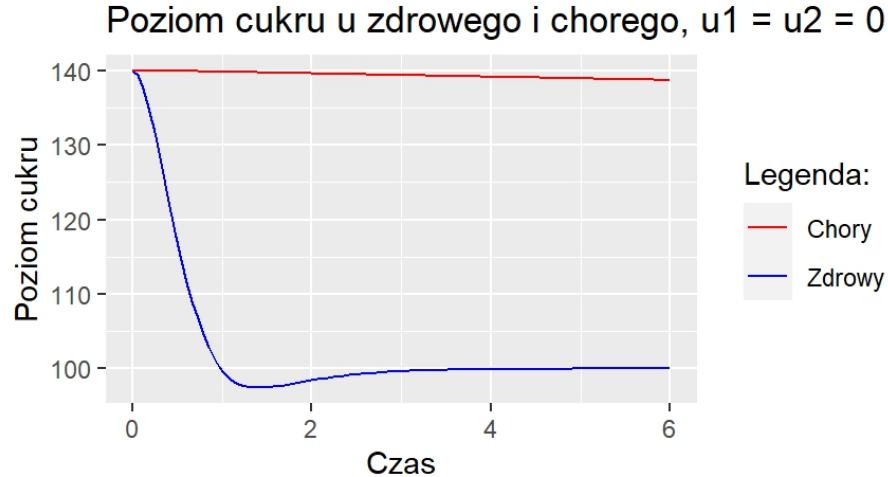
- $a_1 = 0,05 \frac{cm^3}{h \cdot mg}$,
- $a_2 = 1,01/h$,
- $a_3 = 0,51/h$ u zdrowych ludzi, $a_3 = 0,0001/h$ u chorych,
- $a_4 = 2,01/h$,
- $b_1 = b_2 = 1,01/h$.

Wykresy powstały przy użyciu metody numerycznej **Runge-Kutty 4 rzędu**.

Na każdym wykresie oś X reprezentuje czas podany w godzinach.

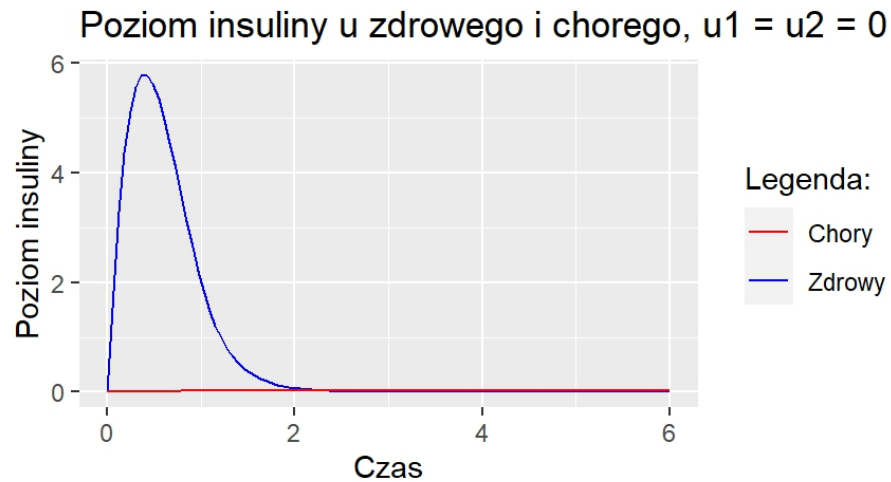
6.1 Symulacje dla $u_1 = u_2 = 0$

Zobaczmy najpierw, jak zmienia się poziom cukru u zdrowego i chorego, gdy poziom cukru w chwili 0 będzie za wysoki. Weźmy $x_1(0) = 140 > 100$. Rozpatrujemy sytuację bez podania insuliny i bez spożycia posiłku:



Z powyższego wykresu widzimy, że jeżeli poziom cukru we krwi jest za wysoki, to u zdrowego człowieka organizm redukuje jego poziom, natomiast u chorego pozostaje cały czas za wysoki. Jest to zgodne z tym, co obserwujemy w rzeczywistości.

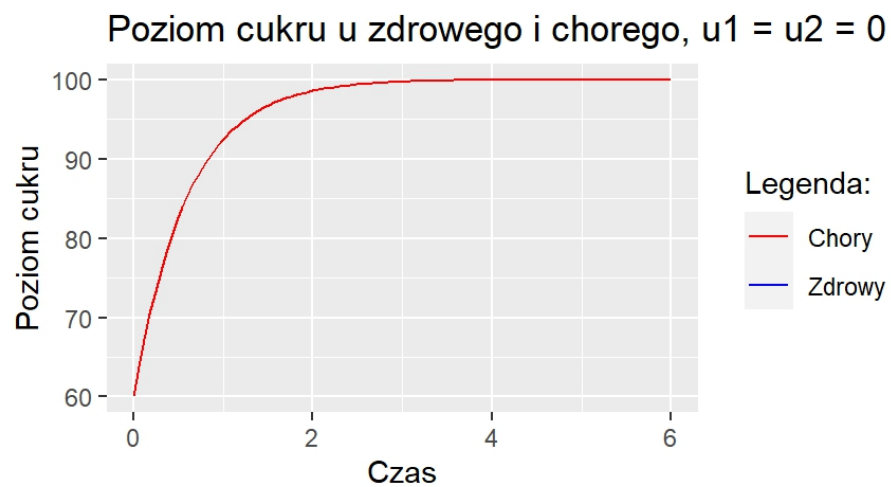
Zerknijmy teraz na wykres insuliny w tej samej sytuacji:



U zdrowego człowieka wydziela się pewna ilość insuliny, która obniża poziom cukru. U chorego poziom insuliny jest niemal równy 0.

Możemy zauważyć, że oba powyższe wykresy są ze sobą spójne, tzn. obniżanie się poziomu cukru wiąże się z wydzielaniem pewnej ilości insuliny, natomiast brak redukcji poziomu glukozy wiąże się z niewydzielaniem insuliny przez organizm. Chory musi w takiej sytuacji podać insulinę za pomocą zastrzyku.

Zobaczmy, jak zmieni się wykres, gdy poziom cukru w chwili 0 będzie za niski. Weźmy $x_1(0) = 60 < 100$:



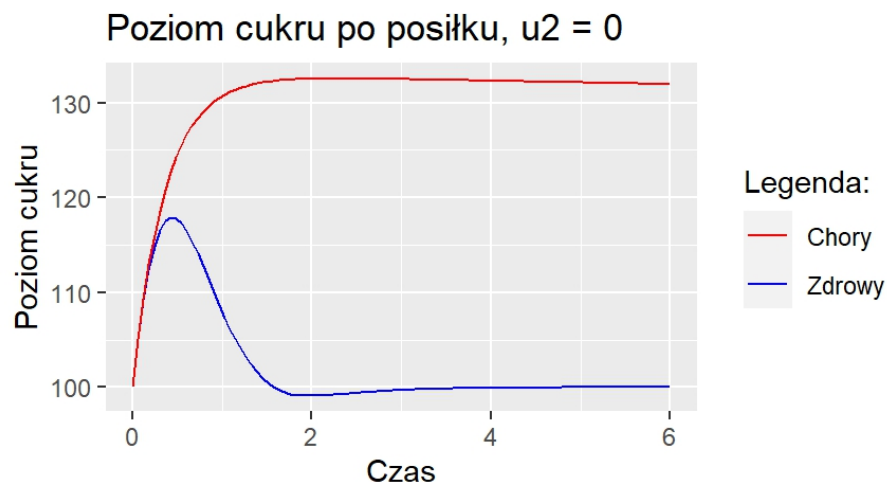
Gdy mamy do czynienia ze zbyt niskim poziomem cukru, to widzimy, że wykresy pokrywają się - tzn. organizm zdrowego i chorego reaguje tak samo. Powyższy wykres dobrze ilustruje to, co dzieje się w rzeczywistości, ponieważ glukagon - hormon wydzielany wtedy, gdy jest za mało cukru we krwi, jest produkowany niezależnie od poziomu insuliny. Zatem organizm zdrowego i chorego reaguje tak samo.

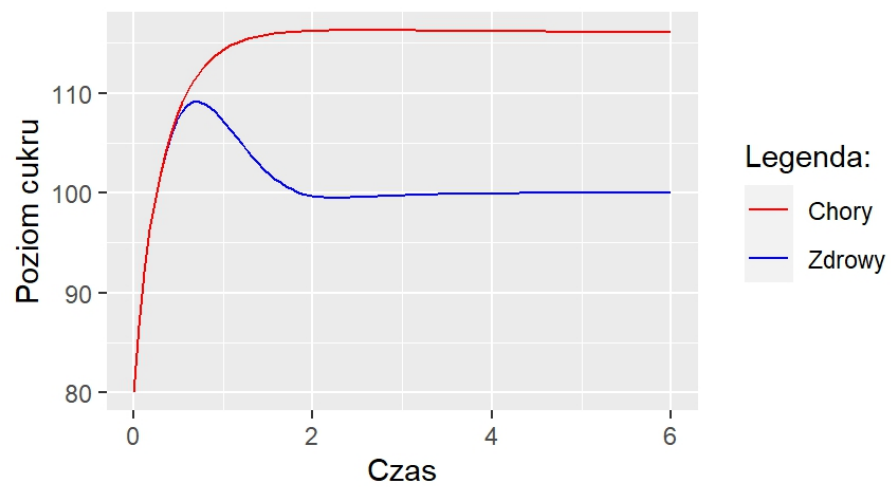
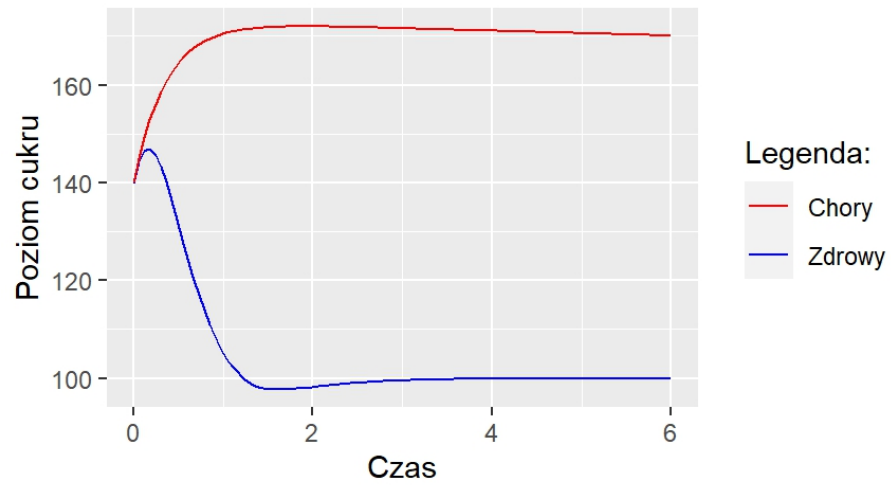
6.2 Symulacje dla $u_2 = 0$, $u_1 \neq 0$

Następnie zobaczymy co się dzieje, gdy spożywamy posiłek (czyli dostarczamy pewną ilość glukozy do organizmu), ale nie podajemy insuliny ($u_2(t) = 0$).

Przypomnijmy, że $u_1(t) = R_1 e^{\frac{-t}{\tau}}$.
W symulacji przyjęto, że $R_1 = 50 \frac{mg}{h}$.

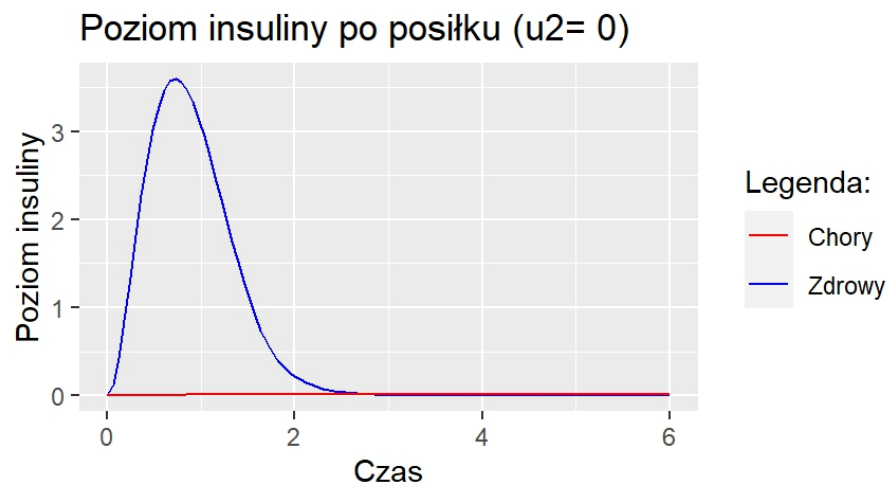
Rozpatrzmy tę sytuację dla różnych warunków początkowych $x_1(0)$:



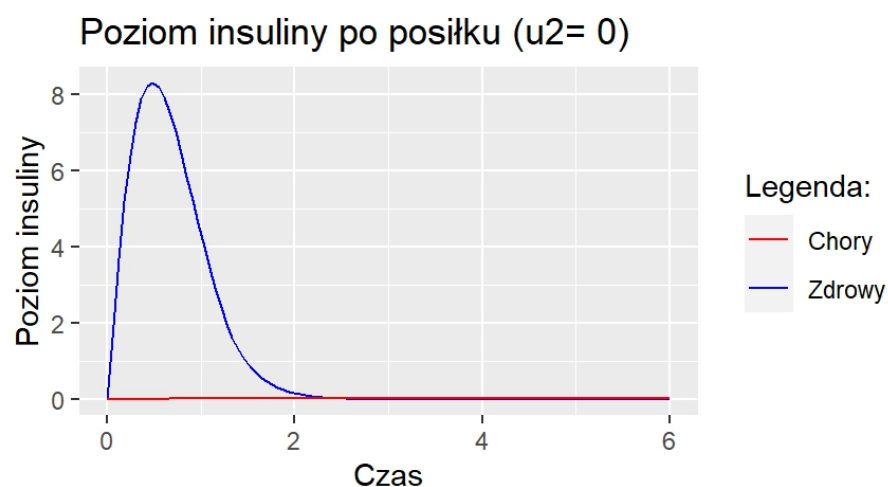


Gdy spożyjemy posiłek ($u_1(t) \neq 0$), to poziom cukru zarówno u zdrowej, jak i chorej osoby podnosi się. Po upływie czasu widzimy, że poziom glukozy u osoby zdrowej obniży się do poziomu równowagi (100), natomiast u chorego pozostaje cały czas podwyższony.

Zerknijmy na wykres insuliny w tej sytuacji (dla $x_1(0) = 100$):



Dla $x_1(0) = 140$:



Powyższe wykresy różnią się tym, że dla $x_1(0) = 140$ u osoby zdrowej wydzielą się większa ilość insuliny niż dla $x_1(0) = 100$.

W przypadku obu warunków początkowych, po spożyciu posiłku w organizmie zdrowej osoby wydzielą się insulina, aby zredukować poziom cukru, natomiast u chorego poziom insuliny jest niemal równy 0, co wpływa na nieobniżanie się poziomu cukru po posiłku. Jest to zjawisko zgodne z tym, co się dzieje w rzeczywistości.

6.3 Symulacje dla $u_1 \neq 0$ i $u_2 \neq 0$

Zobaczmy, jak zmieni się sytuacja, gdy podamy insulinę po spożyciu posiłku.

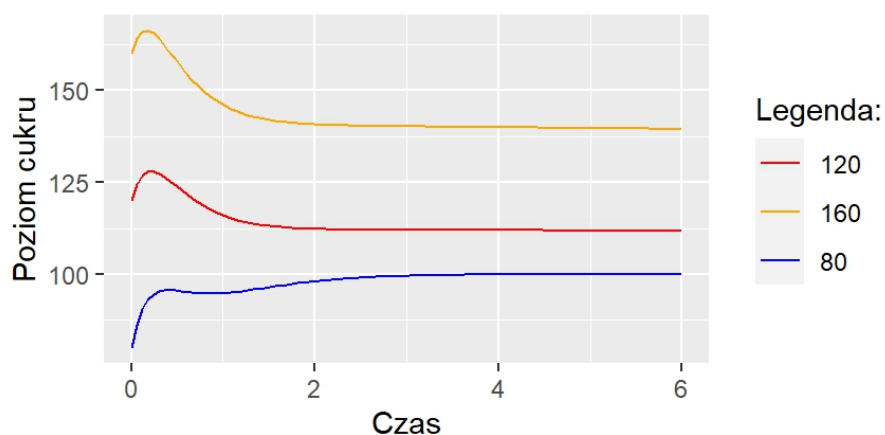
W tym podrozdziale będziemy rozważać **tylko przypadek osoby chorej**, ponieważ nie ma potrzeby, aby zdrowej osobie podawać insulinę.

Przypomnijmy, że $u_2(t) = R_2 e^{\frac{-t}{\tau}}$

W symulacji przyjęto, że $R_2 = 24 \frac{mg}{h}$.

Funkcja $u_1(t)$ jest taka sama, jak w poprzednim podrozdziale.

Poziom cukru po posiłku i podaniu insuliny



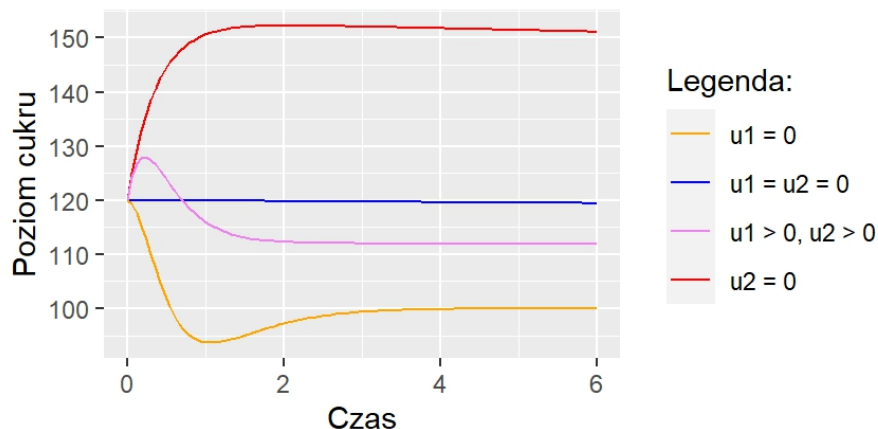
Widzimy, że podanie insuliny spowodowało obniżenie poziomu cukru. Jednak nie w każdej sytuacji poziom glukozy spadł wystarczająco - wynika to z faktu, że im wyższy poziom cukru w chwili 0, tym większa ilość insuliny powinna zostać podana. W powyższej symulacji podano taką samą ilość insuliny.

6.4 Porównanie wszystkich przypadków

Zobaczmy na wykres dla warunku początkowego $x_1(0) = 120$, który będzie przedstawiał porównanie wszystkich możliwych sytuacji w **przypadku osoby chorej**:

- $u_1 = u_2 = 0$, czyli sytuacja, w której nie spożyto posiłku ani nie podano insuliny,
- $u_1 \neq 0$ i $u_2 = 0$, czyli założenia reprezentujące sytuację, w której spożyto posiłek, ale nie podano insuliny,
- $u_1 = 0$ i $u_2 \neq 0$, czyli przypadek, w którym nie spożyto posiłku, ale podano insulinę,
- $u_1 \neq 0$ i $u_2 \neq 0$, czyli sytuacja, w której spożyto posiłek i podano insulinę.

Poziom cukru dla warunku początkowego 120



Zgodnie z przypuszczeniami, w sytuacji, gdy nie spożywamy posiłku ani nie podajemy insuliny, poziom cukru u osoby chorej prawie nie obniża się.

W przypadku, gdy podamy insulinę bez spożycia posiłku, poziom glukozy wyraźnie obniża się.

Gdy spożyjemy posiłek, ale nie podamy insuliny, poziom cukru podniesie się.

Gdy podamy insulinę i spożyjemy posiłek, poziom cukru najpierw wzrośnie, a następnie obniży się.

Podsumowując, wszystkie przypadki zostały zaprezentowane przez model zgodnie z rzeczywistością.

7 Wady modelu

Należy pamiętać, że każdy model jest pewnym uproszczeniem rzeczywistości, która jest zbyt skomplikowana, by móc ją w pełni opisać matematycznie. W tym przypadku nie jest inaczej, dlatego w tym rozdziale skupimy się na tym, co badany model upraszcza albo pomija.

- To, w jaki sposób wchłania się cukier do krwi po spożyciu pokarmu, jest bardziej skomplikowane: inaczej wchłaniają się tłuszcze, białka i węglowodany. Tłuszcze i białka potrzebują więcej czasu, zatem funkcja wykładnicza $u_1(t)$ nie modeluje dobrze wchłaniania się cukru.

Czas, po jakim glukoza wchłonie się do krwi, można opisać następująco:

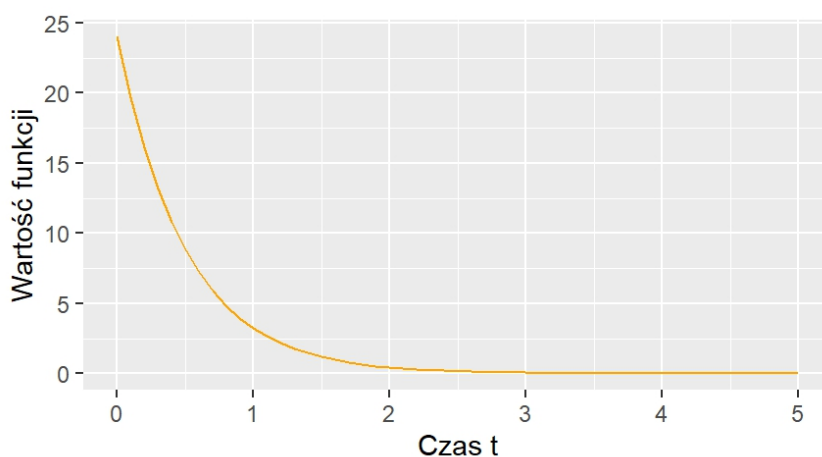
- Węglowodany: po 30 minutach od spożycia posiłku,
- Białka i tłuszcze: 3 godziny od spożycia posiłku.

Jest to oczywiście uproszczenie rzeczywistości, ponieważ analizując same węglowodany, możemy wyróżnić cukry proste i złożone, które są trawione w różnym czasie. Zaproponowany czas 30 min to uśrednienie obu przypadków.

- Przypomnijmy, że funkcja $u_2(t)$ opisuje ilość insuliny przenikającej do krwi w chwili t . Jest opisana wzorem:

$$u_2(t) = R_2 e^{\frac{-t}{\tau}}$$

a jej wykres wygląda następująco:



Z powyższego wykresu wynika, że największa ilość insuliny przenika do krwi w chwili jej podania. W rzeczywistości jest nieco inaczej, ponieważ nawet insulina szybko działająca potrzebuje paru minut, aby zacząć działać i przenikać do krwi.

- Osoby chore na cukrzycę mają cały czas podpiętą pompę insulinową, która cały czas podaje pewną ilość insuliny (tak zwaną bazę). Gdy spożywają posiłek, to dodatkowo podają więcej insuliny do tego konkretnego posiłku, a nie tylko wtedy podają insulinę.

8 Modyfikacje modelu

8.1 Zmiana postaci funkcji $u_2(t)$

Dotychczas rozważaliśmy funkcję u_2 , która była postaci:

$$u_2(t) = R_2 e^{\frac{-t}{\tau}}$$

W poprzednim rozdziale doszliśmy do wniosku, że nie jest ona najlepszym odzwierciedleniem rzeczywistości. Można zastanowić się nad zastąpieniem wzoru funkcji u_2 tak, aby jej maksimum było później niż w chwili 0.

Niech

$$u_2(t) = \frac{at}{1 + bt^4}$$

dla pewnych dodatnich stałych a i b .

Uwaga: w mianowniku na początku wybrałam drugą potęgę zmiennej t , jednak po narysowaniu wykresu tak powstałej funkcji $u_2(t)$ stwierdziłam, że funkcja po osiągnięciu maksimum za wolno biega do 0. Zatem zdecydowałam się wybrać właśnie t^4 .

Załóżmy, że poziom insuliny jest maksymalny po godzinie od czasu jej podania (czyli dla $t = 1$).

Otrzymujemy równanie:

$$u_2'(t) = \frac{a(1 + bt^4) - at \cdot 2bt}{(1 + bt^4)^2}$$

Podstawiając $t = 1$, mamy:

$$u_2'(1) = \frac{a(1 + b) - 2ab}{(1 + b)^2} = 0$$

Powyższa równość daje nam $b = \frac{1}{3}$.

Wartość maksymalną funkcji dobieramy tak, aby:

$$\int_0^6 R_2 e^{\frac{-t}{\tau}} dt = \int_0^6 \frac{at}{1 + \frac{1}{3}t^4}$$

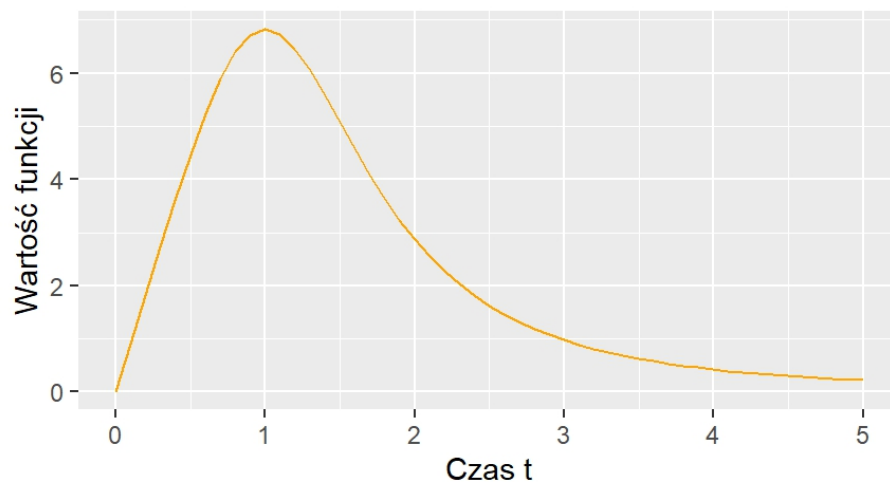
Powyższą równość interpretujemy tak, że chcemy, aby w czasie do 6 godzin przeniknęła do krwi **taka sama ilość insuliny (ale jej ilość będzie inaczej rozłożona w czasie)**.

Powyższe równanie daje nam wartość $a \approx 9.1$.

Zatem

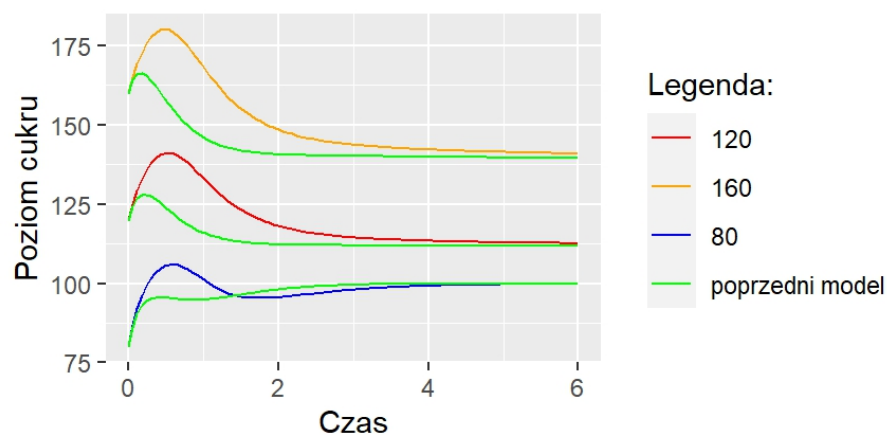
$$u_2(t) = \frac{9.1t}{1 + \frac{1}{3}t^4}$$

Wykres funkcji wygląda następująco:



Zobaczmy jak zmienia się poziomy cukru we krwi u osoby chorej po spożyciu posiłku i podaniu insuliny dla nowej funkcji u_2 , jak i jej poprzedniej wersji:

Poziom cukru po posiłku i podaniu insuliny



Widzimy, że poprzedni model nieco lepiej sobie radził. Można przypuszczać, że to dlatego, że funkcja $u_1(t)$ jest wykładnicza, tak samo, jak pierwsza wersja funkcji $u_2(t)$.

8.2 Zmiana postaci funkcji $u_1(t)$

Przypomnijmy, że w tej pracy przyjęto uproszczenie, według którego węglowodany wchłaniają się do krwi po 30 minutach od spożycia posiłku, a tłuszcze i białka po 3 godzinach.

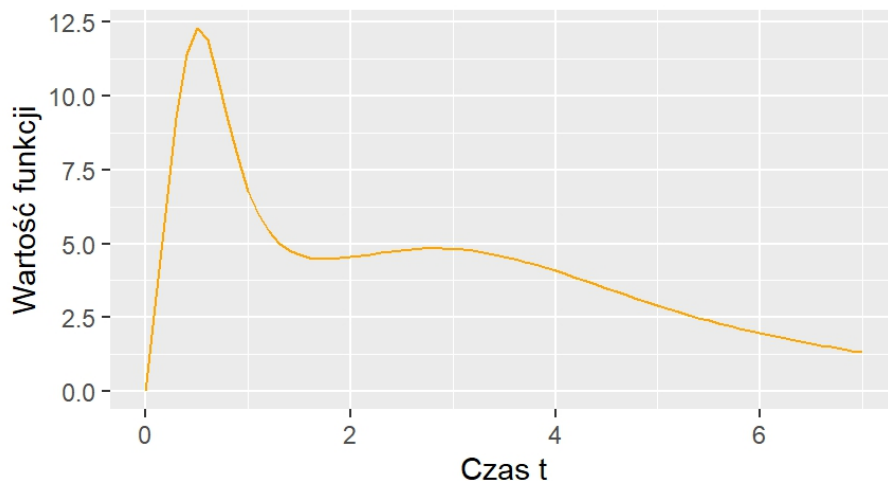
Niech $u_1(t)$ będzie sumą dwóch funkcji postaci $\frac{at}{1+bt^4}$ takich, że jedna z nich osiąga maksimum dla $t = \frac{1}{2}$, a druga dla $t = 3$.

Otrzymujemy:

$$u_1(t) = \frac{a_1 t}{1 + \frac{16}{3} t^4} + \frac{a_2 t}{1 + \frac{1}{243} t^4}$$

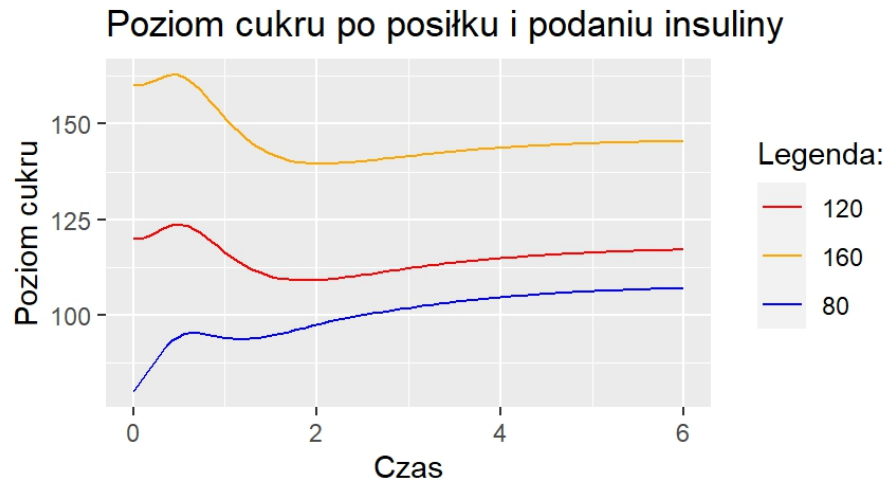
Niech $a_1 = 30$ oraz $a_2 = 2.05$. Wartości zostały tak dobrane, aby całość z wyżej zaproponowanej funkcji u_1 była taka sama, jak z pierwotnej funkcji $u_1 = R_1 e^{\frac{-t}{\tau}}$.

Wykres nowej funkcji u_1 wygląda następująco:



Zobaczmy wykres poziomu cukru po spożyciu posiłku i podaniu insuliny z następującymi funkcjami u_1 i u_2 :

$$\begin{cases} u_1(t) = \frac{30t}{1 + \frac{16}{3} t^4} + \frac{2.05t}{1 + \frac{1}{243} t^4} \\ u_2(t) = \frac{9.1t}{1 + \frac{1}{3} t^4} \end{cases}$$



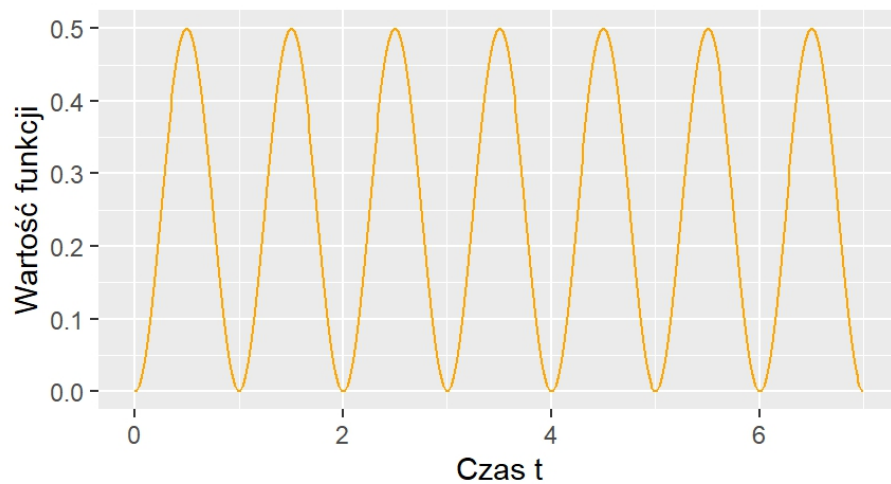
Opisywaną sytuację można interpretować tak, że osoba chora podała insulinę, która zaczyna działać szybko po spożyciu posiłku, natomiast nie podała dawki insuliny, której działanie jest spowolnione w czasie (pompa insulinowa ma możliwość, aby podać pewną dawkę i wybrać czas jej podawania, np. podanie 2 jednostek insuliny na 4 godziny oznacza, że 2 jednostki będą podawane przez 4 następne godziny, a nie od razu całość. Dawkę insuliny spowolnioną w czasie nazywamy **bolusem przedłużonym**).

8.3 Jeszcze jedna modyfikacja funkcji $u_2(t)$ - bolus przedłużony

Zastosujemy pewne uproszczenie i opiszemy działanie bolusa przedłużonego za pomocą odpowiednio przeskalowanej funkcji sinus, która osiąga maksimum równe 0.5 po pół godzinie, a okres funkcji wynosi 1.

Funkcja sinus, która spełnia powyższe warunki, jest postaci:

$$0.25 \cdot \sin(2\pi t - 0.5\pi) + 0.25$$

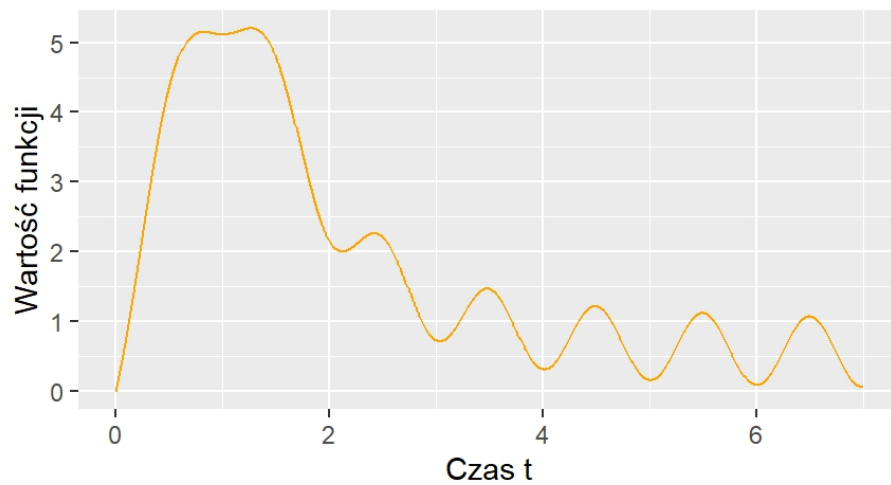


Funkcja u_2 jest postaci:

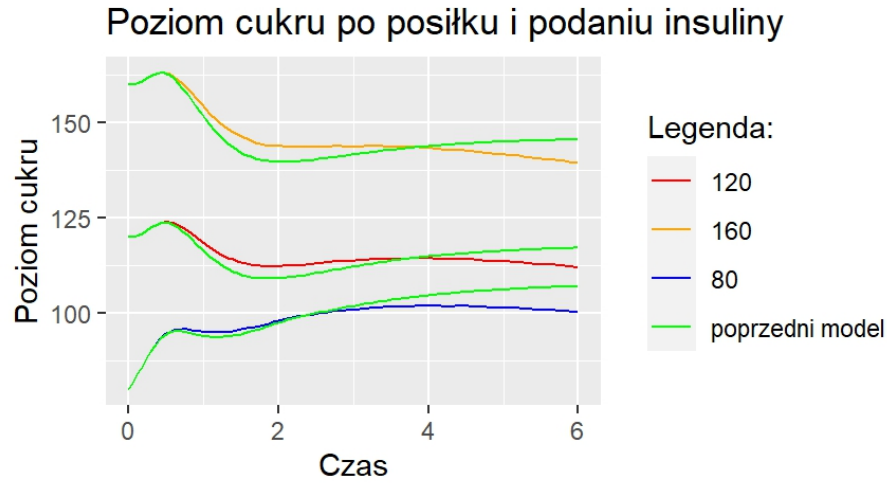
$$u_2(t) = \frac{6.82t}{1 + \frac{1}{3}t^4} + 0.5 \cdot \sin(2\pi t - 0.5\pi) + 0.5$$

Dla tak dobranego parametru a , aby $\int_0^6 U_2(t) \approx \int_0^6 R_2 e^{\frac{-t}{\tau}}$, gdzie $U_2(t)$ to nowa funkcja u_2 zdefiniowana powyżej.

Jej wykres wygląda następująco:



Porównanie wykresów poziomu cukru po posiłku dla funkcji u_2 zdefiniowanej powyżej i funkcji u_2 bez bolusa przedłużonego:



Widzimy, że gdy podano bolus przedłużony, to wzrost poziomu cukru w późniejszym etapie został zahamowany. W pierwszych 3 godzinach poziom glukozy był niższy dla poprzedniego modelu, ponieważ większa dawka insuliny została podana od razu, a w drugim modelu działanie insuliny było bardziej rozłożone w czasie i mniejsza dawka insuliny działała od razu.

8.4 Porównanie

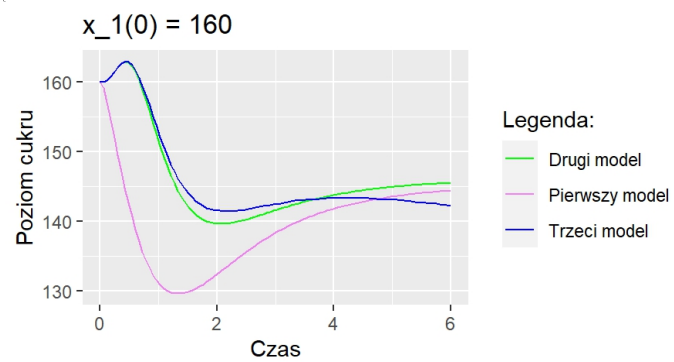
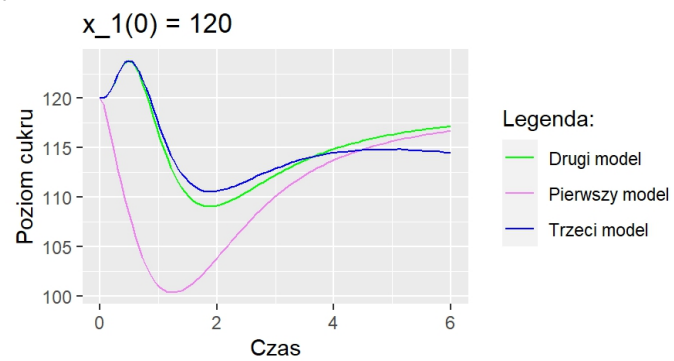
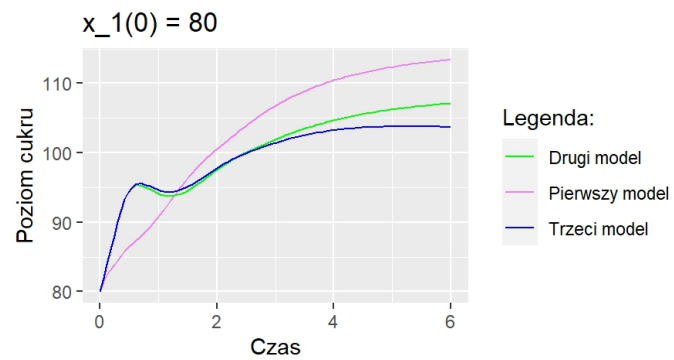
Zobaczmy porównanie wszystkich trzech rozważanych postaci funkcji $u_2(t)$:

- Pierwszy model: $u_2(t) = R_2 e^{-\frac{t}{\tau}}$,
- Drugi model: $u_2(t) = \frac{9.1t}{1+(\frac{1}{3})t^4}$,
- Trzeci model: $u_2(t) = \frac{6.82t}{1+(\frac{1}{3})t^4} + 0.5\sin(2\pi t - 0.5\pi) + 0.5$

Oraz funkcji $u_1(t)$ postaci:

$$u_1(t) = \frac{30t}{1 + \frac{16}{3}t^4} + \frac{2.05t}{1 + \frac{1}{243}t^4}$$

Aby wykresy były bardziej czytelne, zobaczmy osobne wykresy dla różnego warunku początkowego:



Widzimy, że w każdym przypadku ostatni model działa najlepiej.

9 Przykładowy fragment kodu

Poniżej został zamieszczony fragment kodu napisany w języku R, który służył do narysowania wykresu nullcline'ów:

```
1 library(pracma)
2 x1 = seq(0,150,10)
3 x2 = numeric(length(x1))
4
5 a1 = 0.05
6 a2 = 1.01
7 a3 = 0.51
8 a4 = 2.01
9 M1 = 100
10
11 for(i in 1:length(x1)){
12   if(x1[i] <= 100) x2[i] = a2*(M1 - x1[i])/(a1*x1[i])
13   else x2[i] = a3*x1[i]/a4 - a3*M1/a4
14 }
15
16 os_y = seq(-10, 65, 5)
17
18 M = meshgrid(x1, os_y)
19 X = M$X
20 Y = M$Y
21 f_1 = pmax(100-X, 0)
22 f_2 = pmax(X-100, 0)
23
24 DX = -a1*X*Y + 1.01*f_1
25 DY = -a4*Y + a3*f_2
26
27
28 plot(100, 0, xlim = c(0, 150), ylim=c(-10, 65),
29       xlab = "x_1", ylab = "x_2", col = "red", pch = 16,
30       cex = 2)
31 quiver(X, Y, DX, DY, length = 0.08)
32
33 lines(x1, x2, col="violet", lwd = 2.5)
34 abline(h = 0, col="blue", lwd = 2.5)
```

Poniżej jeszcze jeden z kodów do rysowania wykresu funkcji $x_1(t)$:

```
1 #tempo zmiany cukru
2 f1 = function(x1, x2, u1){
3   if(x1 <= M1) return( -a1*x1*x2 + a2*(M1 - x1) + b1*u1)
4   else return(-a1*x1*x2 + b1*u1)
5 }
6
7 #tempo zmiany insuliny
8 f2 = function(x1, x2, u2){
```

```

9   if( x1 > M1) return(a3*(x1 - M1) - a4*x2 + b2*u2)
10  else return( -a4*x2 + b2*u2)
11  }
12
13  # wartosci wspolczynnikow
14  a1 = 0.05
15  a2 = 1.01
16  #a3 = 0.51 u zdrowych, a3 = 0.001 u chorych
17  a3 = 0.001
18  a4 = 2.01
19  b1 = 1.01
20  b2 = 1.01
21  M1 = 100
22  R1 = 50
23  tau = 0.6
24  R2 = 24
25
26  h = 0.1
27  n = 100
28
29  # Funkcje u1 i u2
30
31  u1 = function(t){
32    return( R1 * exp((- t)/tau) )
33  }
34
35  u2 = function(t){
36    return(R2*exp(-t/tau))
37  }
38
39  # schemat numeryczny
40  RK4 = function(x0, y0){
41
42    #Tworzymy wektory x oraz y:
43    x = numeric(n)
44    y = numeric(n)
45
46    #Przypisujemy wartosci pocztkowe:
47    x[1] = x0
48    y[1] = y0
49
50    for(i in 2:n){
51      k1 = f1(x[i-1], y[i-1], u1( h*(i-2) ) )
52      l1 = f2(x[i-1], y[i-1], u2( h*(i-2) ) )
53
54      k2 = f1( x[i-1] + h/2*k1, y[i-1] + h/2*l1, u1( h*(i-2) ) )
55      l2 = f2( x[i-1] + h/2*k1, y[i-1] + h/2*l1, u2( h*(i-2) ) )
56
57      k3 = f1( x[i-1] + h/2*k2, y[i-1] + h/2*l2, u1( h*(i-2) ) )
58      l3 = f2( x[i-1] + h/2*k2, y[i-1] + h/2*l2, u2( h*(i-2) ) )

```

```

59     k4 = f1( x[i-1] + h*k3, y[i-1] + h*l3, u1( h*(i-2) ) )
60     l4 = f2( x[i-1] + h*k3, y[i-1] + h*l3, u2( h*(i-2) ) )
61
62
63
64     x[i] = x[i-1] + h/6*( k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4 )
65     y[i] = y[i-1] + h/6*( l1 + 2*l2 + 2*l3 + l4 )
66
67 }
68
69 wynik = matrix(c(x, y), nrow=2, ncol=length(x), byrow=T)
70 return(wynik)
71 }
72
73 t = (0:99)*6/99
74 y = RK4(80, 0)[1,]
75 y2 = RK4(120, 0)[1,]
76 y3 = RK4(160, 0)[1,]
77
78 data = data.frame(
79   t, y, y2, y3
80 )
81
82 ggplot() +
83   geom_line(data = data, aes(x = t, y = y, color="80")) +
84   geom_line(data = data, aes(x = t, y = y2, color="120"))+
85   geom_line(data = data, aes(x = t, y = y3, color= "160"))+
86   scale_color_manual(name = "Legenda:",
87     values = c("80" = "blue",
88               "120" = "red", "160" = "orange"))+
89   labs(x = "Czas", y = "Poziom cukru",
90     title = "Poziom cukru po posilku i podaniu insuliny")

```

Literatura

- [1] Andrzej Palczewski, "Równania różniczkowe zwyczajne", ISBN 83-204-2921-8 [Dostęp: 14.04.2024]
- [2] Stanisław Osowski, "Modelowanie układów dynamicznych z zastosowaniem języka SIMULINK", Warszawa 1997, ISBN 83-7207-003-2
- [3] Urszula Foryś, "Modelowanie matematyczne w biologii i medycynie", Uniwersytet Warszawski, 2011 [Dostęp: 25.05.2024]
<https://mst.mimuw.edu.pl/wyklady/mbm/wyklad.pdf>
- [4] Artykuł ze strony Centrum Medycznego Medicover:
<https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/roznica-miedzy-cukrzyca-typu-1-a-2,7345,n,168> [Dostęp: 18.05.2024]
- [5] Portal internetowy "Medycyna Praktyczna":
<https://www.mp.pl/pacjent/objawy/65984,niedocukrzenie-hipoglikemia> [Dostęp: 18.05.2024]
- [6] Portal medyczny "Świat Zdrowia":
<https://swiatzdrowia.pl/artykuly/co-to-jest-insulina/>
[Dostęp: 17.05.2024]
- [7] Metoda Runge - Kuty:
https://colab.research.google.com/drive/104F0704bUhzvYZMyo09kIhvWj3a_6CPb?usp=sharing [Dostęp: 20.03.2024]