

Symulacje i sterowanie procesów dyskretnych

Projekt końcowy: „Symulacja przebiegu poziomego glukozy i insuliny we krwi”

Wykonały:

Maja Połomska,

Agata Sitnik

1 Cel projektu:

Celem naszego projektu było zamodelowanie jak zmienia się poziom glukozy oraz insuliny we krwi człowieka w zależności od zjadanych pokarmów.

2 Zastosowania systemu:

Mało jest tak naprawdę programów czysto edukacyjnych pozwalających zaobserwować wpływ zjadanych produktów na wzrost poziomu cukru we krwi. Wielu pacjentów nie radzi sobie z tymi sprawami, mimo iż mają oni dostęp do szczegółowych algorytmów wyznaczania dawek i typu insuliny. Jako przyczynę problemów z terapią podaje się często brak odpowiedniej edukacji i niezrozumienie przez pacjentów procesów metabolicznych zachodzących w ich ciałach. Są to zagadnienia obiektywnie trudne i złożone, a pacjenci – jak wiadomo – bywają różni także pod względem wykształcenia i poziomu inteligencji. Nie można jednak dopuścić do tego, by ta ostatnia okoliczność przesądzała o tym, kto będzie zdrowy, a kogo choroba pokona. Stąd też zarówno polskie, jak i zagraniczne Towarzystwa Diabetologiczne (np. Canadian Diabetes Association oraz American Diabetes Association) wymieniają edukację jako jeden z pięciu najważniejszych czynników terapii obok samokontroli, diety, insulinoterapii i wysiłku fizycznego.

Ta aplikacja ułatwia zrozumienie tych procesów oraz obserwację ich efektów. Może być właśnie wykorzystywany jako narzędzie wspomagające leczenie osób chorych na cukrzycę. Może ona na podstawie tej aplikacji obserwować przewidywany wzrost poziomu cukru we krwi po zjedzeniu określonych produktów. Program umożliwia również prowadzenie dziennika diety w którym można zapisywać produkty zjedzone danego dnia, co ułatwia osobom kontrolować rodzaj oraz ilość zjadanych produktów oraz prowadzić statystyki zjedzonych produktów. Kontrola zjadanych posiłków jest bardzo ważna w odpowiednim dobraniu metody leczenia jak również ustaleniu dawki insuliny.

Program może być również przydatny dla osób otyłych, przy czym otyłość jest również problemem związanym z cukrzycą. Dzięki zapisywaniu zjedzonych posiłków i segregowaniu ich po datach. Osoba ma dokładną kontrolę nad zjadanymi produktami. Co ułatwia znalezienie przyczyny otyłości oraz sprzyja kontroli spożywanych posiłków. Sprawdza się w tym zastosowaniu zaimplementowana funkcja dziennika.

Przykładowe problemy, które można zaobserwować przy użyciu tego oprogramowania:

- Jaka dawka insuliny obniży glikemię o 30 mg/dl?
- Jaka ilość węglowodanów w posiłku spowoduje hiperglikemię > 200 mg/dl?

3 Ogólny opis biologiczny projektu:

Gdy zjemy posiłek, dostarczamy organizmowi cukier, czyli glukozę. Jest ona niezbędna do tego, by ciało mogło dobrze funkcjonować (to dla niego źródło energii jak paliwo dla samochodu). Aby organizm mógł glukozę prawidłowo wykorzystać, potrzebuje insuliny - produkuje ją trzustka.

Poniżej znajduje się bardziej szczegółowe omówienie procesów metabolizmu glukozy w organizmie człowieka. Metabolizm glukozy jest to tzw. szlak kataboliczny. Wspólną cechą szlaków katabolicznych jest rozkładanie związków organicznych do mniejszych cząsteczek, w wyniku czego uwolniona zostaje energia, w formie użytecznej dla komórki. Powstające małe cząsteczki chemiczne mogą być wykorzystane w komórce lub wydalone z niej. Katabolizm węglowodanów polega głównie na rozkładaniu ich na mniejsze cząsteczki. Są one transportowane do komórek wkrótce po rozłożeniu do monosacharydów.

Kolejnym etapem katabolicznego szlaku glukozy jest glikoliza, podczas której, z cukrów takich jak glukoza czy fruktoza powstaje kwas pirogronowy oraz energia, wiązana w ATP.

Kwas pirogronowy jest elementem występującym w kilku szlakach metabolicznych, jednak zdecydowana większość jego cząsteczek jest przekształcana w acetylo-CoA i włączana w cykl kwasu cytrynowego.

W warunkach beztlenowych pirogronian redukowany jest do kwasu mlekowego za pomocą enzymu dehydrogenazy mleczanowej, utleniającej ponownie NADH do NAD⁺, który może być ponownie użyty w glikolizie. Drugim sposobem odtworzenia NAD⁺ jest dekarboksylacja pirogronianu do aldehydu octowego, a następnie jego redukcja do etanolu przez dehydrogenazę alkoholową. Oba procesy nazywane są fermentacjami.

Przykładem bardzo dobrze poznanego mechanizmu regulacji zewnętrznej jest wpływ insuliny na metabolizm glukozy. Insulina jest hormonem produkowanym w odpowiedzi na podwyższenie poziomu glukozy w organizmie. Łączenie się hormonu z receptorem insulinowym aktywuje grupę kinaz białkowych, które pobudzają komórki do pobierania glukozy z krwi i przekształcania jej w substancje zapasowe (na przykład kwasy tłuszczowe i glikogen. Metabolizm glikogenu jest z kolei kontrolowany przez fosforylaze, enzym rozbijający glikogen, oraz tworzącą go syntazę glikogenu. Enzymy te są regulowane w sposób obustronny - fosforylacja dezaktywują syntazę glikogenu, aktywując jednocześnie fosforylaze. Insulina wywołuje syntezę glikogenu poprzez aktywację fosfatazy białkowej i hamowanie fosforylacji wymienionych enzymów

4 Model matematyczny:

Układ krążenia dorosłego człowieka zawiera około 70-80 ml krwi na kilogram masy ciała, czyli człowiek o przeciętnej masie ciała ma w sobie od pięciu do sześciu litrów krwi. Zdrowy mężczyzna o wadze ok. 75 kg w objętości krwi 5 litrów utrzymuje w stanie homeostazy, przy braku zewnętrznego źródła insuliny oraz braku pożywienia, stałą ilość ok. 5 g glukozy (ogólnie 3,3-7 g), co odpowiada mierzałnemu (np. glukometrem) stężeniu $g = \text{ok.} 100 \text{ mg/dl}$. Współczynnik GB wyznaczyć można dla każdego człowieka eksperymentalnie, zazwyczaj odpowiada on średniemu stężeniu glukozy we krwi na czczo. W niniejszej pracy przyjmuje się, że w stanie ustalonym ilość glukozy w całym układzie to w przybliżeniu 5000 mg więc przy objętości krwi $VB \approx 500 \text{ dl}$ wartość progowa stężenia to $GB \approx 100 \text{ mg/dl}$. W naszej pracy przyjęliśmy tę wartość jako równą 80 mg/dl, jak to było zalecane dla tego typu modelu.

Ilość glukozy w całej objętości krwi wyrażać się będzie bilansem mas:

$$q(t) = \text{Produkcja}G(t) - \text{Utylizacja}G(t)$$

gdzie $\text{Produkcja}G(t)$ i $\text{Utylizacja}G(t)$ to odpowiednio masa pojawiająca się i usuwana z kompartmentu krwi o stałej objętości VB . Zależność można również wyrazić bilansem stężeń:

$$\frac{dg}{dt} = \text{Produkcja}G(t) - \text{Utylizacja}G(t)$$

Procesami zaburzającymi równowagę systemu są egzogenne strumienie glukozy bądź insuliny. Przykładowo po spożyciu posiłku poziom cukru podnosi się powyżej GB i uruchamiane są mechanizmy przywracające układ stężeń do stanu wyjściowej równowagi. Glukoza dostarczana z układu pokarmowego przenika do krwioobiegu. Na ok. 1-2 h po posiłku poziom jej rośnie powyżej ustalanego poziomu GB , najniższy zaś jest rano przed pierwszym posiłkiem. W przypadku braku dostępu do pożywienia glukoza jest dostarczana z endogennych źródeł, a więc z rozkładu glikogenu magazynowanego w wątrobie i mięśniach szkieletowych.

Proces uwalniania endogennej glukozy, jak i jej dalszego wykorzystania przez komórki ciała jest sterowany przez dwie antagonistycznie działające grupy hormonów:

- Kataboliczne, takie jak glukagon, hormon wzrostu, kortyzol, tyroksyna, katecholamina, które zwiększają poziom glukozy we krwi, antagonizując działanie insuliny lub aktywując przemiany biochemiczne uwalniające glukozę z glukagonu zgromadzonego w wątrobie i mięśniach.
- Anaboliczne - tu głównie insulina produkowana w trzustce, która obniża poziom glukozy przez aktywację receptorów w komórkach ją utylizujących oraz przez zwiększenie syntezy glikogenu i tkanki tłuszczowej z nadmiarowej glukozy.

Część komórek, przykładowo komórki tkanki mięśniowej, potrafi podnieść stopień utylizacji glukozy, jeśli nastąpi stymulacja insuliną. W przypadku takich komórek eliminacja glukozy jest zależna nie tylko od jej stężenia, ale również od koncentracji insuliny we krwi. Jako współczynnik proporcjonalności przyjęto v , zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\text{Insulinozależna utylizacja przez tkanki} = vgi$$

Należy również dodać, że na szybkość utylizacji glukozy przez tkanki w dużym stopniu ma

wpływ aktywność mięśni, a więc ruch i wysiłek fizyczny oraz aktywność nerwowa, czyli stres, które nie są uwzględnione w tym modelu.

Glukoza jest w największym stopniu wchłaniana przez komórki organizmu na drodze ułatwionej dyfuzji. W przypadku tkanek insulino niezależnych stopień eliminacji jest zależny jedynie od różnicy pomiędzy wewnętrznym stężeniem glukozy w płynie komórkowym a zewnętrznym stężeniem glukozy we krwi. Współczynnik tej proporcjonalności oznaczono jako λ , zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\text{Insulinoniezależna utylizacja przez tkanki} = \lambda g$$

Jeśli g podniesie się powyżej poziomu θ , glukoza jest wydalana przez nerki w ilości proporcjonalnej do różnicy pomiędzy g oraz θ . Współczynnik proporcjonalności oznaczono jako μ ,

zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\text{Utylizacja przez nerki} = \begin{cases} \mu(g - \theta), & g > \theta \\ 0, & g \leq \theta \end{cases}$$

Opisane powyżej hormony u zdrowego człowieka regulują glikemię, utrzymując jej stężenie pomiędzy posiłkami na stałym poziomie G_B . W modelu tym uwzględniamy jednak tylko minimalny zbiór hormonów: insulina i glukagon które to hormony w największym stopniu wpływają na pracę układu i są wystarczające do zasymulowania dynamiki stężenia glukozy dla potrzeb tej pracy. Koncentracja insuliny we krwi zwiększa się po posiłku i stopniowo powraca do poziomu bazowego podczas 1-2 h. Dla potrzeb modelowania założyć można, iż bazowy poziom insuliny jest stały (zerowy lub niezerowy, w zależności od przyjętego modelu) i opisany następującym bilansem stężeń:

$$\frac{di}{dt} = \text{Produkcja}I(t) - \text{Utylizacja}I(t)$$

Insulina produkowana jest dla stężenia $g > \psi$ w ilości proporcjonalnej do jej nadmiaru:

$$\text{Endogenne strumień insuliny} = \begin{cases} 0, & g \leq \psi \\ \beta(g - \psi), & g > \psi \end{cases}$$

Jako współczynnik proporcjonalności produkcji insuliny przez trzustkę przyjęto β . Wyprodukowana przez trzustkę i uwolniona do krwi insulina jest po pewnym czasie

rozkładana przez enzym insulinazę. W ciągu każdej minuty $1/18$ dostępnej we krwi masy insuliny jest degradowana. Oznacza to, iż insulina jest usuwana w ilości proporcjonalnej do jej koncentracji we krwi ze współczynnikiem proporcjonalności α .

$$\text{Destrukcja insuliny} = \alpha i$$

Opis zastosowanego modelu:

oznaczenie	znaczenie
g	Stężenie glukozy w plazmie krwi
i	Stężenie insuliny w plazmie krwi
G	Glukoza egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub z układu pokarmowego
I	Insulina egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub iniekcji
G_B	Wartość stężenia glukozy, dla której system znajduje się w stanie ustalonym
I_B	Wartość stężenia insuliny, dla której system znajduje się w stanie ustalonym
ψ	Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której uwalniana jest insulina
θ	Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której glukoza jest wydalana z moczem
$\alpha, \beta, v, \mu, \lambda, \omega$	Parametry modelu

W tej pracy wybrano model zaproponowany przez Stanisława Osowskiego. Model uwzględnia podstawowe procesy zachodzące pomiędzy glukozą i insuliną w stanie ustalonym oraz po spożyciu posiłku, wyrażone bilansem stężeń dla glukozy i insuliny w postaci równań różniczkowych. W równaniach tych górne warianty prawych stron równań odpowiadają sytuacji, gdy modelowany organizm jest na czczo lub w sytuacji głodu, zaś dolne warianty w obu równaniach obrazują funkcjonowanie modelowanego systemu po posiłku. Procesy utylizacyjne w równaniach poprzedzone są znakiem minus:

$$\frac{dg}{dt} = \begin{cases} -vgi + \omega(\psi - g) + G, & g(t) < \psi \\ -vgi + G, & g(t) \geq \psi \end{cases}$$

$$\frac{di}{dt} = \begin{cases} -\alpha i + I, & g(t) \leq \psi \\ -\alpha i + I + \beta(g - \psi), & g(t) > \psi \end{cases}$$

Wartości współczynników proponowane przez Osowskiego zamieszczono w tabeli:

Parametr	Wartość	Jednostka
α	2.0	[1/h]
β	0.5	[1/h]
v	0.05	[cm ³ /hmg]
ω	1.0	[1/h]
$\psi = G_B$	80	[mg/dl]

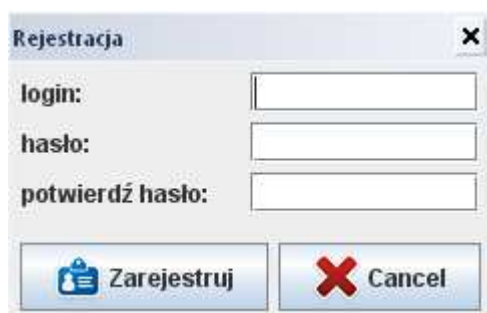
Poniższa tabela zestawia wartości i jednostki zmiennych stanu g oraz i w stanie ustalonym.

Zmienna	Wartość
G_B	80 mg/dl
I_B	0 mg/dl
t	h

Prawidłowa glikemia na czczo to 60–110 mg/dl. Problematyczne staje się jednoznaczne ustalenie na podstawie studiów literaturowych, jakie jest bazowe (na czczo) stężenie insuliny w krwi. Insulina występuje w ustroju w dwóch pulach: pierwsza z nich tworzy podstawowe stężenie we krwi, które występuje w niej w formie ciągłej i kształtuje charakter metabolizmu w okresach międzyposiłkowych. Niektóre źródła określają prawidłowe stężenie insuliny na czczo na poziomie 5–15 mg/ml, na potrzeby tego projektu, zgodnie z założeniami modelu stężenie insuliny na czczo ustawiono jako 0 mg/ml (co odbiega od poziomu prawidłowego).

5 Interfejs użytkownika:

Dostęp do programu ma wyłącznie użytkownik zalogowany. Login jest podstawą do tworzenia statystyk.



Rysunek 1. Okno rejestrowania



Rysunek 2. Okno logowania

Z głównego Panelu mamy możliwość do przejścia okna kompozycji Posiłku. Zostaniemy poproszeni o wybór kategorii, lub dodanie nowego produktu do bazy. Posiłek zostaje podany do symulacji (ustawienie wartości G - podanej Glukozy) w momencie naciśnięcia przycisku Zjedz teraz. Ma możliwość również wyznaczenia dawki insuliny (I - wartość dawki podanej insuliny).

Mamy możliwość komponowania całych posiłków, jak również wybierania pojedynczych produktów. Posiłek oraz dawki insuliny mogą być podawane dynamicznie w trakcie symulacji. Po naciśnięciu przycisku start rozpoczyna się symulacja oraz otwiera się wykres przedstawiający symulację.

Symulator poziomu glukozy

System Raporty

Skomponuj Posiłek

Wybrane produkty:

Wartość energetyczna:

Białko:

Tłuszcze:

Węglowodany:

Zjedz teraz

Dawka:

Podaj insulinę

Start

Rysunek 3. Główny panel

Poniżej znajduje się okno umożliwiające wybór kategorii produktu:



Rysunek 4. Okno wyboru kategorii

Po wyborze odpowiedniej kategorii przechodzimy do okna wyboru produktu. Możemy oglądać listę podsumowującą wartość kaloryczną produktów wybranych w danej kategorii. W tym oknie możemy dynamicznie dodawać jeden produkt do symulacji.

Dodaj produkt

Frytki

Wartość energetyczna: 252

Białko: 3

Tłuszcze: 12

Węglowodany: 33

Indeks glikemiczny 60

+ Dodaj

Wybrane produkty:

Wartość energetyczna Twojego posiłku: jTextField1

Zjedz teraz

Powrót

Rysunek 5. Okno dodawania produktu

Możemy dodawać nowe produkty do bazy SQL.

Dodaj nowy produkt

Kategoria: Item 1

Nazwa:

Wartość energetyczna: kcal

Białko: Białko

Tłuszcze: Białko

Węglowodany: Cukry

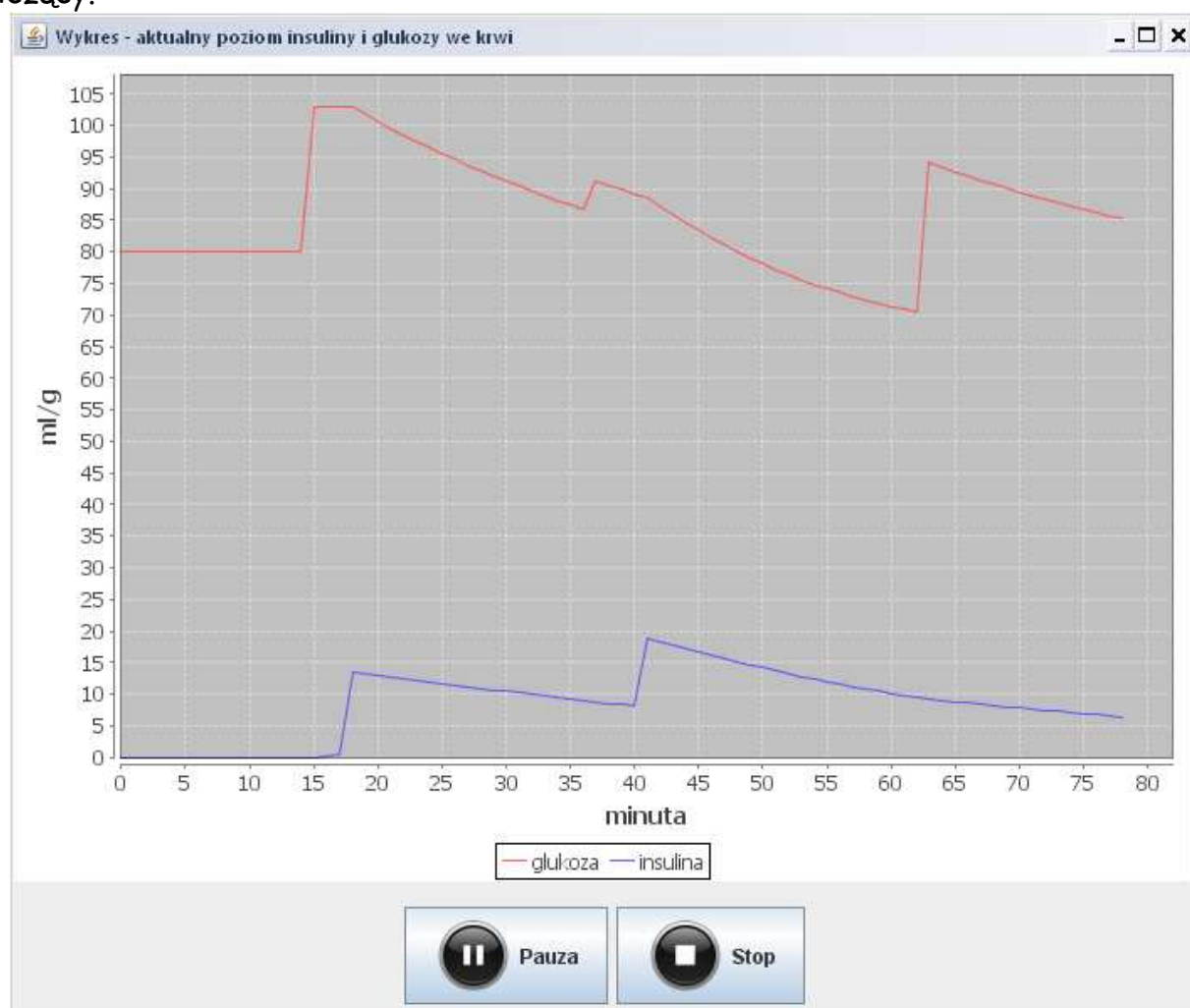
Indeks glikemiczny IG

+ Dodaj

Powrót do kateg...

Rysunek 6. Okno dodawania nowego produktu

Widok wygenerowanego wykresu. Możemy w dowolnej chwili zatrzymać wątek liczący.

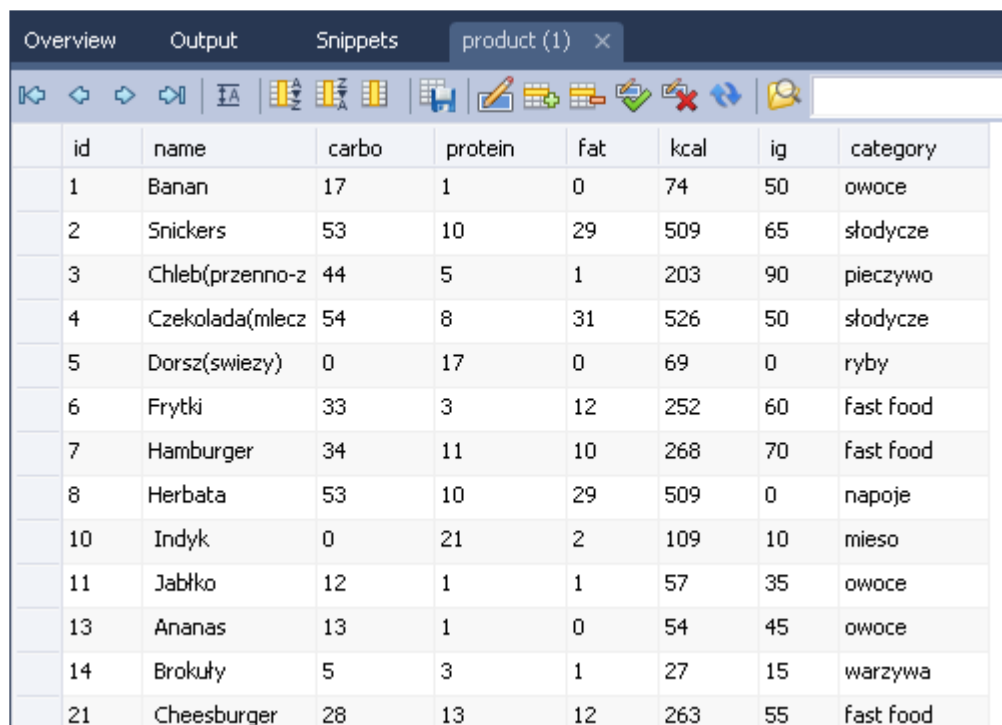


Rysunek 7. Przykładowy wykres monitorujący poziom glukozy i insuliny

W projekcie został wykorzystany również SQL. Poniżej znajdują się zrzuty ekranu z nakładki graficznej na MySQL - Workbench przedstawiające stworzone przez nas bazy i jedną wybraną tabelę produktów.



Rysunek 8. Widok programu Workbench - Tabele



	id	name	carbo	protein	fat	kcal	ig	category
	1	Banan	17	1	0	74	50	owoce
	2	Snickers	53	10	29	509	65	słodycze
	3	Chleb(przenno-z	44	5	1	203	90	pieczywo
	4	Czekolada(mlecz	54	8	31	526	50	słodycze
	5	Dorsz(swiezy)	0	17	0	69	0	ryby
	6	Frytki	33	3	12	252	60	fast food
	7	Hamburger	34	11	10	268	70	fast food
	8	Herbata	53	10	29	509	0	napoje
	10	Indyk	0	21	2	109	10	mieso
	11	Jablko	12	1	1	57	35	owoce
	13	Ananas	13	1	0	54	45	owoce
	14	Brokuły	5	3	1	27	15	warzywa
	21	Cheesburger	28	13	12	263	55	fast food

Rysunek 9. Widok programu Workbench - tabela produktów

Wykorzystane biblioteki i narzędzia:

- Java Swing
- Java AWT
- JFreeChart
- Java SQL

W projekcie posługiwano się bazą SQL - odpowiedzialną za przechowywanie listy produktów, użytkowników oraz statystyk danego użytkownika.

6 Bibliografia:

- Rozprawa doktorska: „System kompletnego wspomagania terapii cukrzycy i chorób metabolicznych” - Joanna Rewera; AGH 2010;
- Koleszyńska J. „Inżynieriabiomedyczna : księga współczesnej wiedzy tajemnej w wersji przystępnej i przyjemnej” (red.)Ryszard Tadeusiewicz. AGH Uczelniane Wydawnictwa Naukowo-Dydaktyczne, Kraków, 2008,
- Ganong W.F. (red.):Fizjologia Lekarska. PZWL, Warszawa, 2007.
- Lehmann E.D. The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator, <http://www.2aida.org>.
- STELLA® Glucose-Insulin model core learning goals activity for Science and Mathematics, <http://mvhs1.mbhs.edu/mvhsproj/glucose/glucose.html>