

## ОБЗОР МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИАБЕТОЛОГИИ

### OVERVIEW OF MATHEMATICAL MODELS USED IN DIABETOLOGY

**V. Reshetnikov  
N. Dementyev  
O. Makhmatov  
V. Sternin**

*Summary.* The review focuses on specific aspects of diabetes, such as glucose-insulin dynamics, computer algorithms and devices, sensors and management, mathematical and software aspects, glycemic index, and the cost of diabetes treatment.

*Keywords:* Glucose-insulin dynamics, glycemic index, computer algorithms, mathematical models.

**Решетников Владимир Валентинович**

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

**Дементьев Никита Александрович**

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

**Махматов Олег Владимирович**

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

**Стернин Вадим Евгеньевич**

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

health\_informatics@mail.ru

*Аннотация.* Обзор сосредоточен на конкретных аспектах диабета, таких как глюкозо-инсулиновая динамика, компьютерные алгоритмы и устройства, датчики и управление, математический и программный аспект, гликемический индекс и стоимость лечения диабета.

*Ключевые слова:* глюкозо-инсулиновая динамика, гликемический индекс, компьютерные алгоритмы, математические модели.

### Введение

**М**атематические модели, статистические методы и компьютерные алгоритмы в диабетологии были предложены, в частности, для того, чтобы понять различные аспекты диабета, например: глюкозо-инсулиновую динамику, эпидемиологию диабета и его осложнений, стоимость диабета и рентабельность стратегий борьбы с диабетом. Обзор сосредоточен на конкретных аспектах диабета, таких как глюкозо-инсулиновая динамика [7–13], компьютерные алгоритмы и устройства [14–16], датчики и управление [17,18], математический и программный аспект [19], гликемический индекс [20], стоимость лечения диабета [21, 22].

### Глюкозо-инсулиновая динамика

Большинство математических моделей, предложенных в литературе, посвящены глюкозо-инсулиновой динамике, включая тест на внутривенную толерантность к глюкозе (IVGTT), пероральный тест на глюкозу (OGTT) и тест на толерантность к глюкозе (FSIGT). В 1939 Химсворт и Кер сделали первый подход к измерению чувствительности к инсулину *in vivo*. В 1961 году Боли с помощью обычных дифференциальных уравнений, предложил простую модель для расчета концентрации глюкозы и инсулина.

Хотя различные модели (простые и комплексные) были предложены разными авторами [7], начало моделирования глюкозо-инсулиновой динамики стоит начать с так называемой минимальной модели, предложенной Бергманом и Кобелли в начале восьмидесятых годов прошлого века. Те же авторы опубликовали статьи, дополняющие, тестирующие или подтверждающие результаты минимальной модели [7]. Варианты на основе минимальной модели рассматривались разными авторами. Пример из этой категории был предложен Деруичем и Бутаебом, использовавшими модифицированную версию минимальной модели для введения параметров, связанных с физическими упражнениями.

Однако некоторые авторы [19] указывали, что хотя минимальная модель имеет минимальное количество констант ( $p_0$ – $p_7$ ), и была, бесспорно, полезна в физиологических исследованиях, она имеет следующие недостатки:

1. Модель в том виде, в каком она была первоначально предложена, следует рассматривать как состоящую из двух отдельных частей. В последней части концентрация глюкозы в плазме рассматривается как известная вынуждающая функция. Другими словами, подгонка параметров модели должна проводиться в два этапа: во-первых, используя записанную концентрацию инсулина в качестве входных данных для получения параме-

тров в двух первых уравнениях, затем используя записанную глюкозу в качестве входных данных для получения параметров в третьем уравнении.

2. Некоторые математические результаты, полученные в этой модели, нереалистичны (проблемы положительного равновесия и неограниченные решения).
3. Вводится искусственная ненаблюдаемая переменная  $X(t)$ , учитывающая задержку действия инсулина.

Принимая во внимание эти замечания и подчеркивая, что глюкозо-инсулиновая система представляет собой комплексную физиологическую динамическую систему, которую следует рассматривать как единое целое, Де Гаэтано и Арино предложили агрегированную дифференциальную модель с задержкой, называемую динамической моделью.

Мухопадхай и др. (2004) отметили, что эта модель позволяет одновременную оценку обеих параметров секреции инсулина и поглощения глюкозы, чтобы иметь положительные, ограниченные решения и быть глобально асимптотически стабильной перед инъекцией концентрации глюкозы и инсулина. Они предложили расширение путем введения общей весовой функции  $\omega$  в интегральное ядро задержки реакции поджелудочной железы на глюкозу.

Более общая модель была предложена Ли и др. (2001). Авторы отметили, что, хотя динамическая модель решает проблемы минимальной модели, это неявно или явно влечет за собой несколько предположений, которые могут не быть необходимыми или реалистичными. В частности, некоторые условия взаимодействия слишком специфичны и, следовательно, слишком ограничительны.

Другие модели глюкозо-инсулиновой динамики, использующие оптимальный контроль были предложены разными авторами [18]. В уравнениях управления или в дифференциальных уравнениях в частных производных Кобелли и Томасет обсудили оптимальный план ввода в модель кинетики глюкозы.

Лам и др. использовали слегка модифицированную версию минимальной модели для оценки чувствительности к инсулину.

Интересный обзор математических моделей с использованием управления для глюкозы-инсулина и лечения диабета дан Палермом в его докторской диссертации с примерно 350 ссылками [18]. Автор сосредоточился на прямой ссылке на модель адаптивного управления (DMRAC) и её переформулировки.

### Компьютерные алгоритмы

Регуляция концентрации глюкозы в крови в основном достигается путем воздействия на три контрольные переменные: инсулин, питание и физические упражнения. Однако, как подчеркивает Беллацци и др. [15], количественная оценка приемов пищи и физические усилия по-прежнему представляют собой серьезную проблему в наблюдении. Следовательно, квазисовокупность предлагаемой системы контроля должна быть сосредоточена на стратегии инсулинотерапии. Ряд устройств-микросистем и ЭВМ подходы описаны в литературе с открытыми, закрытыми и частично закрытыми алгоритмами. Два отрыва для внутривенного контроля уровня глюкозы в крови и подкожный путь к терапии инсулинозависимого диабета были недавно опубликованы Беллацци и др. [15] и Паркер и др. [16]. Частичный список программных пакетов, имеющихся на коммерческой основе, находится в свободном доступе Макроглу и др. [19].

### Стратегия замкнутого цикла

Примером моделей со стратегией замкнутого цикла являются носимые устройства с искусственной поджелудочной железой, предложенные Шимода и др. [18].

### Открытый подход

Согласно обзору Бергмана и др. [7], два различных класса методологий были применены, чтобы открыть глюкозо-инсулиновую обратную связь *in vivo*. Первый метод, впервые предложенный Ривеном и его коллегами, и помеченный как тест на поджелудочную железу или тест на подавление инсулина, использует фармакологические средства для ослепления поджелудочной железы к концентрации глюкозы в плазме. Второй подход, помеченный как глюкозный зажим, был предложен Андресом. Метод использует переменную инфузии глюкозы для установки относительно постоянной концентрации глюкозы в плазме с экзогенным инсулином или без него.

Математические модели также предлагаются для борьбы с ухудшением состояния  $\beta$ -клеток.

### Эпидемиологические модели, применяемые к диабету

Исторически сложилось так, что с тех пор, как была сформулирована первая модель оспы Бернулли в 1760 году, этому вопросу была посвящена обширная литература. К математическим моделям инфекционных заболеваний, таких как корь, краснуха, малярия, грипп, СПИД, лихорадка Денге и другие относят огромное разнообразие сформулированных, математически проанализированных и применяемых при инфекционных забо-

леваниях моделей. Применение подобных моделей для неинфекционных заболеваний довольно необычны. Многие авторы предлагали эпидемиологические модели диабета и ожирения. Бутаеб и Деруич рассмотрели две дискретные модели эволюции диабета без осложнений до стадии сахарного диабета с осложнениями.

Используя уравнения в частных производных, авторы предложили возрастную структурированную непрерывную модель осложнений диабета. Главной задачей авторов было показать, что, хотя диабет неизлечим, момент предотвращения его осложнений (что возможно) улучшит качество жизни людей и уменьшит расходы на национальное здравоохранение и социальные службы. Предполагая, что количество мужчин равно количеству женщин и что диабет влияет на людей двух полов одинаково, формализована непрерывная возрастная структурированная модель уравнениями в частных производных. В том же стиле Бутаеб и его коллеги предложили линейные и нелинейные популяционные модели диабета, используя обыкновенные дифференциальные уравнения и их численную реализацию.

#### Анализ данных, оценка параметров и проверка

##### Исследования и испытания

Во всем мире различные исследования были посвящены диабету и его осложнениям. Эти исследования использовались непосредственно или косвенно для анализа данных, математического моделирования и проверки параметров. Среди наиболее цитируемых исследований диабета: Исследование Control Complications Trial (DCCT) (Великобритания) и Исследование профилактики диабета (UKPDS).

В первом испытании приняли участие 1441 добровольцев с диабетом I типа и 29 медицинских центра в США и Канаде. Было показано, что осложнения диабета можно уменьшить или, по крайней мере, отсрочить хорошим регулярным гликемическим контролем через интенсивную инсулинотерапию, состоящую из трех или больше инъекций инсулина в день или при использовании насоса инсулина. Основные результаты исследования DCCT были следующими: снижение уровня глюкозы в крови снижает риск заболеваний глаз, почечную недостаточность и заболевания нервов на 76 %, 50 % и 60 % соответственно.

Второе исследование касалось 5000 инсулинозависимых пациентов из 23 центров со всех концов Англии, Шотландии и Северной Ирландии, и в нем было показано, что осложнения диабета можно предотвратить за счет лучшего контроля уровня глюкозы в крови и артериального давления.

Среди 70 статей, опубликованных группой UKPDS, мы приведем здесь лишь некоторые из тех, что используют математические модели. Механизм управления рисками UKPDS использовался в качестве модели риска возникновения коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта при диабете II типа. Также моделировалось воздействие глюкозы как фактора риска фотокоагуляции при сахарном диабете II типа, тогда как в модели исходов UKPDS было предложено оценить последствия для здоровья в течение жизни пациентов с типом диабета II. Сбор данных, оценка параметров и проверка касалась множества других подобных исследований: Висконсинское эпидемиологическое исследование ретинопатии при диабете (WESDR), Фремингемское исследование (FHS), Программа профилактики диабета (DPP), Оценка предотвращения последствий для здоровья (HOPE), Данные и информация о работодателях плана медицинского страхования (HEDIS), Echantillon de personnes diabétiques (ENTERED), Исследование вмешательства с учетом факторов риска (MRFIT), Защита сердца (HPS), Холестерин и повторяющиеся события (CARE), Ингибиторы АПФ и диабетическая нефропатия, исследование IRMA-2, Исследование нефропатии (IDNT), AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS).

#### Модель Архимеда

До недавнего времени было четыре основных вида математических моделей в здравоохранении:

1. Биологическое моделирование,
2. Клиническая медицина,
3. Исследование операций,
4. Экономические/системные ресурсы.

Модель Архимеда — это новый тип математической модели, включающая все четыре компонента.

Модель Архимеда — это очень подробная, всеобъемлющая, непрерывная имитационная модель. Человек за человеком, объект за объектом, симуляция, охватывающая диапазон от биологических деталей до процессов, логистики, ресурсов и затрат систем здравоохранения. Модель написана в дифференциальных уравнениях, для которых могут быть разные уровни детализации. Уравнения, предположения и источники обобщены в онлайн-приложении (доступно по адресу <http://care.diabetesjournals.org>).

##### Проверка

Модель Архимеда была проверена в 18 испытаниях, из которых десять испытаний явно имели дело с диабетом. А именно: Control and Complications Trial (DCCT), Проспективное исследование диабета (UKPDS), Программа профилактики (DPP), Профилактическая оценка (HOPE), Субпопуляция больных диабетом HOPE (Micro-

НОРЕ), Исследование защиты сердца (HPS), Холестерин и рекуррентные события (CARE), Ингибиторы АПФ и Исследование диабетической нефропатии, Исследование IRMA-2 и Исследование диабетической нефропатии Ирбесартана (ИДНТ). В общем, необходимо от 10 до 30 уравнений для представления патофизиологии заболевания и рассчитывается влияние конкретного лечения на конкретный результат в конкретной популяции (не включены уравнения для поведения, процессов ухода, логистики и других небологических аспектов модели). Даны функциональные формы уравнения, но значения переменных и частей модели, которые описывают микро— и макро— сосудистые осложнения не представляются. Однако, помимо этих ограничений, модель использовалась для прогнозирования 74 основных исходов, что дало поразительные результаты: в 71 из 74 клинических исходов расхождения между результатами, рассчитанными в модели (ожидаемыми частотами) и наблюдаемыми частотами статистически незначимы.

#### Другие модели

Другие модели и компьютерные алгоритмы были посвящены бремени, стоимости и экономической эффективности диабета, телемедицине и лечению диабета на дому. В тематическом исследовании Ву предложил модель самоконтроля сахарного диабета II типа.

#### Обсуждение

Математические модели представляют собой интересные инструменты для понимания болезней. Они дают представление, улучшают интуиции, проясняют предположения для формальной теории, позволяют планирование исследований, оценки параметров, определения чувствительности, оценивают предположения, моделируют простые и сложные явления и предсказания будущего. В случае диабета, простые и комплексные модели занимающихся различными аспектами болезни, используются в течение последних трех десятилетий. В общем, модели настолько просты, что неадекватны, но их преимущество состоит в использовании небольшого количества идентифицируемых параметров. С другой стороны, комплексные модели пытаются представить систему (биологическую, клиническую, экономическую и т. д.) с учетом всех взаимодействий. Это делает их очень сложными и, как правило, неидентифицируемыми. В настоящей статье нашей основной целью был обзор моделей и исследований, посвященных различным аспектам диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений. Мы представили неполный список опубликованных моделей с их теоретическими и прикладными аспектами, указывая, какие гипотезы заставили авторов предлагать новые, модифицированные, обобщенные или альтернативные модели. Но надо сказать, что мы не собирались сравнить все модели или классифициро-

вать их по какому-либо критерию производительности. Даже при наличии моделей их не нужно сравнивать. Для, например, модели Боли — одной из простейших моделей предложено оценивать линейное исчезновение глюкозы и динамику инсулин-глюкозы. Еще одна очень простая модель была предложена в тематическом исследовании Ву, но целью было самолечение диабета II типа. Модель представляет собой тематическое исследование, основанное на одном человеке с диабетом II типа, и к полученным результатам следует относиться с осторожностью.

Дискретная матричная модель, рассмотренная Бутаебом и Деруич тоже проста, но подход полностью отличается, поскольку речь идет о контроле осложнений. Бергман и др. [7] обсуждали семь моделей для выбора «лучшей», которая с тех пор стала известной минимальной моделью (между простой неадекватной и всеобъемлющей неидентифицируемой моделью), они основывали свой отбор по следующим критериям:

1. быть физиологически обоснованной,
2. иметь параметры, которые можно оценить с разумной точностью,
3. иметь параметры со значениями, которые являются разумными и имеют физиологическую интерпретацию,
4. лучше всего может моделировать динамику системы с помощью наименьшего количества идентифицируемых параметров.

Далее были представлены варианты версий минимальной модели, рассматриваемых разными авторами. Например, у Деруича и Бутаеба, физические упражнения считались интересным инструментом, улучшающим чувствительность к инсулину. Авторы подчеркивают, что новый контроль стратегии требует много времени, прежде чем они станут доступными в больших масштабах, особенно в развивающихся странах, где большинство диабетиков изо всех сил пытаются получить инсулиновые дозы, и где их цена превышает индивидуальный доход.

Как указывалось ранее, минимальная модель бесспорно полезна в физиологических исследованиях и служит отправной точкой для многих других моделей. Недостатки, отмеченные Де Гаэтано и Арино, в основном основывались на математической постановке задачи положительного равновесия и неограниченных решений. Но они подчеркнули, что никакой критики не подразумевается в отношении практической полезности минимальной модели. Кстати, они признают, что их группа использует минимальную модель в рутинной оценке чувствительности к инсулину у клинических пациентов. Предложенная так называемая «динамическая модель» не избежала критики, поскольку сделанные предположения были сочтены неверными. Это суждение было сделано Ли и др., которые также критиковали ограничи-



тельный способ использования задержки и предложили более общую модель. В соответствии с этими авторами, их общая модель была построена на исследовании IVGTT, которое фокусируется на метаболизме глюкозы.

Однако, кроме имитационного и математического аспектов (равновесное состояние, колебания уровней глюкозы и инсулина), никаких доказательств реальной производительности не приводилось. Для компьютерных алгоритмов, как подчеркивалось ранее, квазиполнота предложенных систем контроля сосредоточена на инсулинотерапевтической стратегии. Во многих случаях предложенные модели определяются коммерческими целями и доступностью их практического использова-

ния и в этом смысле остаются ограничительными. Наконец, среди сложных всеобъемлющих моделей, модель Архимеда может считаться наиболее показательной.

### Заключение

За последние десятилетия были опубликованы многочисленные работы по математическим моделям и компьютерным алгоритмам, используемых в диабетологии. В настоящем обзоре авторы попытались дать неисчерпывающую панораму работ, которые использовали математическое моделирование для различных аспектов диабета, включая глюкозо-инсулиновую динамику, функцию  $\beta$ -клеток, эпидемиологию сахарного диабета, лечение и бремя диабета и его осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The world health report 2003: Today's challenges. [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization; 2003. Доступно по: <http://www.who.int/whr/2003/en>.
2. International Diabetes Federation. IDF report 2003. [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.idf.org/home/index.cfm>.
3. Boutayeb A., Boutayeb S. The burden of non-communicable diseases in developing countries. *International Journal of Equity in Health*. 2005; 2:2.
4. Ratner R.E. Type 2 diabetes mellitus: the grand overview. *Diabet Med*. 1998; 14:54–57.
5. Jiwa F. Diabetes in the 1990s — an overview. *Stat Bull Metrop Co*. 1997;78(1):2–8.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183–1197.
7. Bergman R.N., Finegood D.T., Ader M. Assessment of Insulin Sensitivity In Vivo. *Endocrine Reviews*. 1985;6(1):45–86.
8. Bergman R.N. The minimal model: yesterday, today, and tomorrow. In: Bergman R.N., Lovejoy J.C., editors. *The minimal model Approach and Determination of Glucose Tolerance*. Boston: Louisiana State University Press; 1997. p. 3–50.
9. Bergman R.N. The minimal model of glucose regulation: a biography. In: Novotny, Green, editors. *Mathematical Modeling in Nutrition and Health*. Boston: Kluwer Academic/Plenum; 2001.
10. Nucci G., Cobelli C. Models of subcutaneous insulin kinetics: a critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2000; 62:249–257.
11. Sundell J., Knuuti J. Insulin, and myocardial blood flow. *Cardiovascular Research*. 2003;57(2):312–319.
12. Finegood D.T. Application of the minimal model of glucose kinetics. In: Bergman R.N., Lovejoy J.C., editors. *The minimal model Approach and Determination of Glucose Tolerance*. Boston: Louisiana State University Press; 1997. p. 51–122.
13. Mari A. Mathematical modelling in glucose metabolism and insulin secretion. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care*. 2002; 5:495–501.
14. Lehmann E.D., Deutsch T. Application of computers in diabetes care: a review. II, Computers for decision support and education. *Med Inform*. 1995; 20:303–329.
15. Bellazzi R., Nucci G., Cobelli C. The Subcutaneous Route to Insulin Dependent Diabetes Therapy: Closed-Loop and Partially Closed-Loop Control Strategies for insulin Delivery and Measuring Glucose Concentration. *IEEE Engng Medicine Biol*. 2001;20(1):54–64.
16. Parker R.S., Doyle III F.J., Peppas N.A. The Intravenous Route to Blood Glucose Control: A Review of Control Algorithms for Noninvasive Monitoring and Regulation in Type 1 Diabetic Patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*. 2001;20(1):65–73.
17. Koschinsky T., Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2001; 17:113–123.
18. Palerm CCR. Drug Infusion Control: An Extended Direct Model Reference Adaptive Control Strategy. Ph.D. Thesis. Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, New York; 2003. p. 45–60.
19. Makroglou A., Li J., Kuang Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied Numerical Mathematics*. 2006; 56:559–573.
20. Kalergis M., De Grandpre E., Andersons C. The Role of the Glycemic Index in the Prevention and Management of Diabetes: A Review and Discussion. *Canadian Journal of Diabetes*. 2005;29(1):27–38.
21. Atun R, Guroi-Urganci I. Health expenditure: an 'investment' rather than a cost? *International Economics Programme*; 2005. IEP XP 05/01.
22. Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries: A review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006; 100:191–199.

© Решетников Владимир Валентинович; Дементьев Никита Александрович; Махматов Олег Владимирович;  
Стернин Вадим Евгеньевич ([health\\_informatics@mail.ru](mailto:health_informatics@mail.ru))

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»