

# Matematički modeli kontrole dijabetesa

Andrijana Ćurković, Ivana Zec

---

## Sažetak

Matematičko modeliranje jest formuliranje matematičkog prikaza problema iz stvarnoga svijeta. Uključuje pojednostavnjenje složenosti stvarnog problema u matematički okvir koji obuhvaća bitne značajke sustava koji se proučava.

U ovom radu predstavljeni su modeli formulirani običnim diferencijalnim jednadžbama vezani za dijabetes, razvijeni za razumijevanje i simulaciju dinamike razine glukoze u krvi. Cilj je modela proučavanje patofiziologije dijabetesa i razvoj strategija liječenja za učinkovitu regulaciju razine glukoze u krvi. Opisan je i matematički model koji analizira učestalost razvoja komplikacija povezanih s dijabetesom kod oboljelih.

*Ključni pojmovi: matematičko modeliranje, obične diferencijalne jednadžbe, dijabetes*

---

## Abstract

Mathematical modeling is the formulation of a mathematical representation of a real-world problem. It involves simplifying the complexity of the real-world problem into a mathematical framework that captures the essential features of the system being studied.

This paper presents models formulated and developed using ordinary differential equations in the context of diabetes to understand and simulate the dynamics of blood glucose levels. The aim of the model is to study the pathophysiology of diabetes and to develop treatment strategies for effective glycemic control. It also describes a mathematical model

that can be used to analyze the occurrence of complications associated with diabetes in patients.

*Keywords: mathematical modeling, ordinary differential equations, diabetes*

---

## 1. Uvod

Obične diferencijalne jednadžbe koriste se u modeliranju širokog raspona problema u raznim područjima, kao što su fizika, inženjerstvo, biologija, ekonomija, društvene znanosti za simulaciju scenarija iz stvarnog svijeta i donošenje odluka na temelju predviđanja modela. Primijenjuju se kada stopu promjene neke vrijednosti možemo opisati u ovisnosti o parametrima modela te vrijednostima koje se modelom određuju. Najčešće je riječ o promjenama ovisnim o vremenskoj varijabli, a složeni problemi opisuju se pojednostavljenim modelima koji omogućuju određivanje rješenja analitičkim ili numeričkim pristupom. U modelu ne moraju svi parametri biti poznati već se, usporedbom rješenja modela s eksperimentalnim podacima ili opažanjima iz stvarnog svijeta, mogu dati procjene vrijednosti parametara koji se javljaju u modelu. To omogućava dublje razumijevanje procesa koji se razmatra te donošenje znanstvenih zaključaka temeljenih na matematičkom pristupu.

U ovom radu izložit ćemo neke od matematičkih modela baziranih na običnim diferencijalnim jednadžbama koji opisuju različite aspekte povezane s dijabetesom. Dijabetes je kronična bolest u kojoj su razine glukoze (šećera) u krvi povišene. Dijeli se na dijabetes tipa 1 kada gušterača ne proizvodi inzulin i dijabetes tipa 2 kada je učinak proizvedenog inzulina smanjen. Glukoza koja se natašte nalazi u krvi nastaje procesom sinteze glukoze u jetri. Nakon obroka bogatog ugljikohidratima, koji su za organizam izvor energije, koncentracije glukoze u krvi naraste, a tako povećana koncentracija aktivira lučenje inzulina te se kod zdravih osoba usklađenim djelovanjem svih regularizacijskih mehanizama vraća u normalne razine. Inzulin potiče ulazak glukoze u stanicu i njeno iskorištavanje, a na stanice i jetru djeluje tako da u njima potiče nastanak rezervnog šećera (glikogena). Ako se koncentracija glukoze u krvi smanji (hipoglikemija), npr. uslijed gladovanja, pojačanim djelovanjem jetre razina se normalizira. Modeli koji uspješno opisuju fiziološke promjene koje se događaju u ljudskom tijelu, uključujući odstupanja razine glukoze od normalne i to kod zdravih pojedinaca kao i onih koji boluju od dijabetesa, već desetljećima su predmet matematičkih istraživanja. Zbog složenosti mehanizma regularizacije razine glukoze, u suradnji sa stručnjacima iz drugih znanstvenih disciplina definiraju se bitne značajke problema te se njihova interakcija matematički formulira. Ovi modeli pomažu u razumijevanju složenost bolesti, no kako zbog kompleksnosti problema nije

moгуće uzeti u obzir sve faktore koji utječu na razinu glukoze, rezultate je potrebno pomno tumačiti i usporediti s kliničkim podatcima.

Dijabetes i njegove komplikacije mogu biti smrtonosni, a njihova kontrola i liječenje je zahtjevna i skupa za zdravstveni sustav. Održavanje razine glukoze u krvi, razine krvnog tlaka i zdrav način života mogu pomoći u odgađanju, a u slučaju dijabetesa tipa 2 čak sprječavanju, razvoja dijabetesa te njegovih komplikacija. Sve veći troškovi dijagnosticanja dijabetesa, liječenja te napose liječenja komplikacija dovode u fokus raspravu o epidemiologiji dijabetesa te mogućoj prevenciji. Stoga se razvijaju i matematički modeli koji opisuju socijalni aspekt bolesti. Takvim modelima se određuje utjecaj informiranja, educiranja, redovitih kontrolnih pregleda, dostupnosti tehnologije i lijekova na broj novootkrivenih bolesnika te na razvoj komplikacija, a jedan od takvih modela predstavljen je u posljednjem poglavlju ovog rada.

## 2. Povijesni pregled

Matematički modeli koji opisuju fiziološke mehanizme kontrole razine glukoze u krvi razvijaju se već dugi niz godina. U ovom kratkom povijesnom pregledu navest ćemo neke od modela koji se baziraju na običnim diferencijalnim jednađbama. Prvi modeli bili su jednostavniji, a tijekom godina razvijali su se i nadograđivali.

Victor W. Bolie 1961. godine [6] sustavom od dvije linearne diferencijalne jednađbe opisao je promjene u dinamici razine inzulina i glukoze u krvi. Model je poslužio za usporedbu rješenja modela s kliničkim podatcima kako bi se procijenile vrijednosti koeficijenta koji se javljaju u sustavu (osjetljivost gušterače koja luči inzulin na visoke razine glukoze, utjecaj izlučenog inzulina na smanjenje glukoze, osjetljivost jetre na lučenje i pohranjivanje glikogena), a čije poznavanje pridonosi razvoju terapije održavanja normalne razine glukoze u krvi kod oboljelih osoba.

Richard N. Bergman, Lawrence S. Phillips i Claudio Cobelli 1981. godine dinamiku razine glukoze i inzulina opisali su minimalnim modelom regulacijskog sustava [5]. Riječ je o sustavu triju nelinearnih diferencijalnih jednađbi. U odnosu na prethodni model, uzeto je u obzir da inzulin ne djeluje odmah po izlučivanju, a brzina njegovog djelovanja i razgradnje ovisi o izlučenoj količini te razini glukoze u krvi. Ovaj regulacijski model korišten je za tumačenje rezultata intravenskog testa tolerancije na glukozu koji zahtijeva više mjerenja vrijednosti razine glukoze u krvi i mokraći nakon uzimanje veće količine glukoze, a procjenjuje inzulinsku osjetljivost pacijenta koja predstavlja učinak inzulina na samonormalizaciju glukoze. Danas se umjesto intravenskog testa provodi oralni test tolerancije na glukozu, a za test je i dalje potrebno pratiti razinu glu-

koze u periodu od dva sata tijekom kojih pacijent miruje. Razumijevanjem različitih oblika poremećaja tolerancije glukoze pravilno se dozira farmakološka supresija izlučivanja inzulina kako bi se osigurao optimalni učinak inzulina.

Računalni napredak omogućio je numeričko rješavanje sustava diferencijalnih jednadžbi, pa su modeli postajali složeniji uzimajući u obzir još veći broj čimbenika koji utječu na razinu glukoze u krvi. Jeppe Sturis sa suradnicima 1991. godine predložio je model sa sustavom od šest diferencijalnih jednadžbi. Model je nadograđen 2000. godine u suradnji s Ivom Marijom Tolić i Erikom Mosekildeom [9]. Model uzima u obzir vrijeme razgradnje inzulina, brzinu opskrbe glukozom, difuzijski prijenos, utjecaj gušterače i jetre u procesu, ali i detaljnije korištenje glukoze u tijelu, preciznije u mozgu, mišićima i masnim stanicama. Pomoću ovog modela utvrđeno je da pojava trajnih oscilacija razina inzulina i glukoze najviše ovisi o dvije važne značajke: vremenske odgode od 30 do 45 minuta za djelovanje inzulina na glukozu i tromog učinaka inzulina na iskorištavanje glukoze. Predloženi model opisuje sustav djelovanja inzulina i glukoze kod zdravih ljudi. Razvijen je i njegov modificirani oblik koji promatra isti sustav za osobe oboljele od dijabetesa tipa 1 i igra važnu ulogu u razvoju potpuno automatizirane umjetne gušterače stabilizirajući algoritam sustava mjerenja glukoze i inzulinske pumpe.

Godine 2000. Topp i suradnici [10] razvili su  $\beta$ IG model koji međudjelovanje inzulina i glukoze opisuje trima nelinearnim običnim diferencijalnim jednadžbama. Model, za razliku od prethodnih, izlučivanje inzulina modelira beta stanicama, stanicama gušterače koje proizvode i luče inzulini, te uzima u obzir da iscrpljenost i prirodno odumiranje beta stanica vodi smanjenju njihove mase. Model ima dvije stabilne fiksne točke (koje predstavljaju fiziološko i patološko stabilno stanje). Blago povišena razina glukoze dovodi do izlučivanja inzulina koje tijelo vraća u normalne razine glukoze, dok ekstremno visoke razine glukoze dovode do smanjenja mase beta stanica što pomiče stabilno stanje podsustava glukoza-inzulini na hiperglikemijsku razinu (stanje povišene razine glukoze u krvi). Dok manje promjene u dinamici glukoze i inzulina ne utječu na težnju glukoze prema fiziološkoj fiksnoj točki, velike promjene vode prekomjernom odumiranju beta stanica te sustav ima globalno privlačnu patološku fiksnu točku na nultoj masi beta stanica. Za model se zna da ima i ograničenja u prikazu realnog stanja jer ne uzima u obzir učinke glukoneogeneze, inzulinsku osjetljivost i heterogenost beta stanica.

Detaljniji povijesni pregled modela može se naći u [8, 11].

### 3. Utjecaj hormona rasta na razinu glukoze u krvi

Dijabetes tip 1 autoimuna je bolest kod koje postupno propadaju beta stanice koje proizvode inzulin sve do apsolutnog nestanka inzulina. Bolest se može javiti u bilo kojoj dobi, ali se obično javlja u doba djetinjstva i adolescencije. Oboljeli trebaju doživotno uzimati inzulin da bi regulirali razinu glukoze u krvi. No, osim obroka ugljikohidrata i otpuštanje zaliha iz jetre, razinu glukoze u krvi dižu i neki hormoni, npr. glukagon, adrenalin, kortizol, hormon rasta, i tiroksin.

U ovom poglavlju prezentirat ćemo model predložen u radu [4] koji opisuje razinu glukoze u krvi ovisno o koncentracijskim odnosima inzulina i hormona rasta u organizmu. Model prati stanje kod oboljelih od dijabetesa tipa 1 pa se ne razmatra proizvodnja inzulina od strane gušterače (beta stanica) već samo utjecaj apliciranog inzulina, a posebno je značajan za adolescentsku dob kad hormon rasta osjetno utječe na razinu glukoze u krvi. Problem je matematički formuliran kao sustav tri obične diferencijalne jednačbe koje opisuju promjene u vremenu za sljedeće nepoznate funkcije: razinu inzulina ( $I$ ), razinu glukoze ( $G_L$ ) te razinu hormona rasta ( $G_H$ ) u krvi. Model uključuje apliciranje inzulina, što je uobičajena terapija za oboljele od dijabetesa tipa 1, u količini  $I_0$ . Razina inzulina u krvi proporcionalna je količini apliciranog inzulina, a brzina rasta njegove razine ovisi i o stopi apsorpcije ( $\psi$ ). Postoji neki vremenski odmak djelovanja inzulina pa model uzima u obzir da se njegova koncentracija u početku sporije povećava te da postoji vrhunac njegovog djelovanja. Od interesa je pratiti djelovanje inzulina do vrhunca njegovog djelovanja pa stopu apsorpcije množimo faktorom  $\frac{I}{1+I}$  pri čemu se za razinu inzulina uzimaju samo brožčane vrijednosti za mjerenje razine inzulina u mjernoj jedinici mIU/L gdje je IU međunarodna jedinica inzulina (engl. *international unit*). Treba imati na umu da iako problem s matematičkog stajališta ima globalno rješenje, njegova interpretacija odgovara realnosti samo do vrhunca djelovanja inzulina. Naime, model će podrazumijevati da od apliciranog inzulina kontinuirano raste koncentracija inzulina. Međutim, riječ je o bolus dozi kratkodjelujućeg inzulina čija je uloga kontrolirati porast glukoze u krvi nakon uzimanja hrane i/ili korigirati visoke razine glukoze između obroka, a djeluje 2 do 3 sata od trenutka apliciranja. Nadalje, razina inzulina opada tijekom vremena kako organizam apsorbira glukozu te se smanjuje konstantnom stopom  $\delta$ . Uvažavajući da se brzina promjene razine inzulina po vremenu mjeri vremenskom derivacijom, da stopa označava postotak koji se apsorbirao ili razgradio te da rast neke funkcije karakterizira pozitivna derivacija, a

pad negativna, promjena razine inzulina dana je jednadžbom

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\psi I_0 I}{1 + I} - \delta I. \quad (1)$$

Razina hormona rasta ( $G_H$ ) povećava se proizvodnjom somatotropnih stanica u hipofizi konstantnom brzinom  $\rho$ , a smanjuje se apsorpcijom stopom  $\omega$ . Promjenu njegove razine zapisujemo u obliku

$$\frac{dG_H}{dt} = \rho - \omega G_H. \quad (2)$$

Razinu glukoze ( $G_L$ ) povećava hormon rasta i to na način da potiče proizvodnju glukoze u jetri te smanjuje djelovanje inzulina. Rast razine glukoze suzbijen je djelovanjem inzulina. Pretpostavljamo da razina glukoze raste proporcionalno razini hormona rasta, a pada proporcionalno umnošku trenutačnih razina inzulina i glukoze te da se oba procesa odvijaju po istoj stopi  $c$ . Parametar  $a$  predstavlja brzinu proizvodnje glukoze u jetri, a  $b$  stopu razgradnje glukoze neovisno o inzulinu. Promjena razine glukoze tada je opisana jednadžbom

$$\frac{dG_L}{dt} = a - (b + cI)G_L + cG_H. \quad (3)$$

Jednadžba (1) jest jednadžba sa separiranim varijablama te se njeno rješenje u implicitnom obliku može naći standardnom metodom. Jednadžba (2) linearna je jednadžba prvog reda i postoji formula za njeno rješenje u eksplicitnom obliku. Tehničke detalje izostavljamo, a mogu se naći u bilo kojem udžbeniku običnih diferencijalnih jednadžbi (vidi npr. [3, 7]). Kad su poznata rješenja  $I$  i  $G_H$ , posljednja jednadžba sustava također postaje linearna prvog reda. No, imajući u vidu da se  $I$  može odrediti samo u implicitnom obliku, razina glukoze ne može se eksplicitno odrediti, ali je u svakom trenutku moguće numeričkim metodama odrediti njenu približnu vrijednost do na željenu točnost. Mi ćemo njeno rješenje prikazati grafički. Ulazni parametri modela preuzeti su iz rada [2] (i njegovih referenci) u kojem su vrijednosti parametra određene usporedbom rješenja modela i eksperimentalnih podataka mjerenih za grupu miševa. Sada se ti parametri mogu koristiti za simulacije i daljnja ispitivanja. Parametri su, za mjerenje vremena u minutama, razine glukoze u mg/dL te razina inzulina i hormona rasta u mIU/L, prikazani u tablici 1. Napomenimo da se međunarodna jedinica IU definira posebno za inzulin, a posebno za hormon rasta te iako nose istu oznaku, mjerne jedinice nisu međusobno povezane.

Za jedinstveno rješenje potrebno je zadati i početne uvjete. Na slici 1 prikazana su kretanja razine glukoze za početne uvjete  $I(0) = 20\text{mIU/L}$ ,

$\psi$	0.82
$\delta$	0.038
$a$	45.28
$b$	0.13
$c$	0.00085
$\rho$	15.06
$\omega$	1.9584

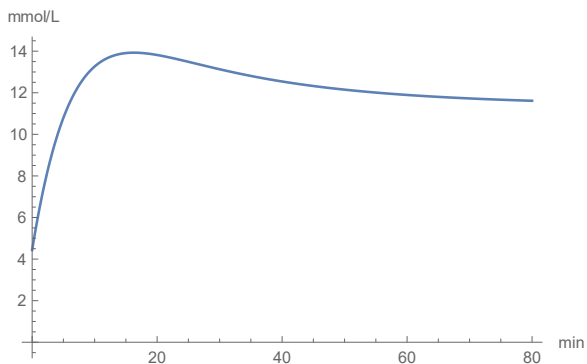
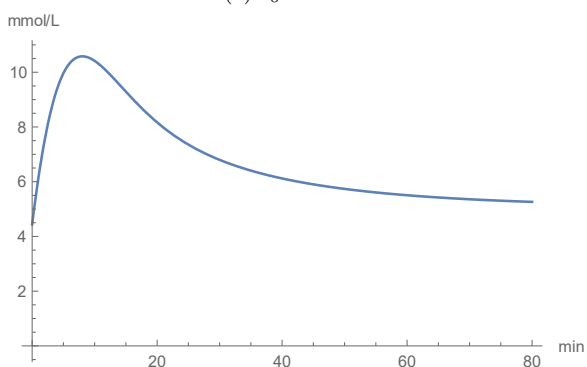
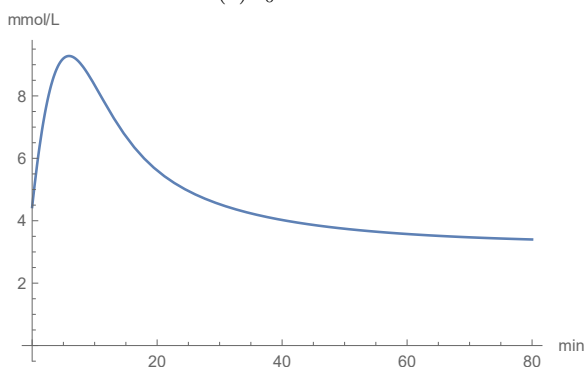
Tablica 1. Vrijednosti parametara.

$G_L(0) = 80\text{mg/dL} \approx 4.5 \text{ mmol/L}$  i  $G_H(0) = 30\text{mIU/L}$ , koji su također preuzeti iz eksperimentalne studije na miševima [2], te tri različite količine apliciranog inzulina  $I_0$ . Odabrane početne vrijednosti unutar su normalnog raspona razine inzulina 5–25mIU/L i normalnog raspona razine glukoze 70–200mg/dL (3.9–11.1mmol/L), pri čemu su normalnim rasponom obuhvaćene moguće razine tijekom cijeloga dana, a ne samo natašte. Granice normalnih razina hormona rasta u krvi variraju ovisno o spolu i dobi. Dok je odabrana vrijednost početnog uvjeta hormona rasta prevelika za odrasle, sasvim je uobičajena tijekom faze rasta i razvoja. Ta blago povećana razina hormona rasta uzrokuje rast razine glukoze koja potom, pod djelovanjem inzulina, opada. Možemo vidjeti da je bolus doza, odnosno količina apliciranog kratkodjelujućeg inzulina,  $I_0 = 5\text{mIU}$  nedostatna jer je razina glukoze ostala povišena i nakon prestanka djelovanja bolusa. Bolus  $I_0 = 20\text{mIU}$  vraća razinu glukoze u normalni raspon, dok  $I_0 = 35\text{mIU}$  previše spušta razinu glukoze i uzrokuje hipoglikemiju.

Odabrani početni podatci podrazumijevaju da se bolus inzulina daje pri normalnoj razini glukoze dok se u praksi takav bolus najčešće daje kad je razina već počela rasti. Modelom je moguće ispitati utječe li i kako vrijeme apliciranja na potrebnu količinu inzulina, kao i koje su očekivane najviše razine glukoze.

## 4. Populacijski model razvoja komplikacija

U ovom poglavlju predstaviti ćemo i obraditi model koji simulira populacijsku dinamiku oboljelih od dijabetesa i njegovih komplikacija. Uveli su ga Boutayeb i suradnici 2004. godine [1]. Model populaciju oboljelih od dijabetesa dijeli u dvije disjunktne grupe: dijabetičare s razvijenim komplikacijama ( $C$ ) i dijabetičare bez komplikacija ( $D$ ). Model ukazuje na značaj parametara kao što su stopa smrtnosti ( $\mu$ ), vjerojatnost razvoja komplikacije ( $\lambda$ ), stopa pri kojoj su komplikacije kontrolirane ( $\gamma$ ), stopa pri kojoj pacijenti s komplikacijama postaju teški invalidi ( $v$ ), i stopa smrtnosti uslijed komplikacija ( $\delta$ ). Parametri  $\mu, \gamma, v, \delta$  prirodne

(a)  $I_0 = 5 \text{ mIU}$ (b)  $I_0 = 20 \text{ mIU}$ (c)  $I_0 = 35 \text{ mIU}$ Slika 1. Kretanje razine glukoze za bolus dozu inzulina  $I_0$ .



su stope koje opisuju smrtnost ili dosege kontrole bolesti uz današnji potencijal medicine. Jedini parametar koji se može značajno promijeniti jest  $\lambda$  i to tako da se društvu pruži motivacija za usvajanje dobrih navika poput uravnotežene prehrane, tjelovježbe, redovitih liječničkih pregleda i slično. Stoga model prvenstveno koristimo za analizu učinka promjene ove vrijednosti koja je povezana s učestalošću razvoja komplikacija kako bi se vidio njezin ukupni učinak na sustav. Model pretpostavlja konstantnu incidenciju osoba s dijabetesom uvažavajući činjenicu da su neki pacijenti već pri dijagnozi razvili komplikacije (najčešće krvožilnog sustava). Jednostavnosti radi, pretpostavljeno je da pola novoootkrivenih pacijenata već ima neku komplikaciju. Omjer se, po potrebi, na jednostavan način može mijenjati u modelu. Nezavisna varijabla je vrijeme, a zavisne varijable, nepoznate funkcije, su broj osoba  $D$  koje boluju od dijabetesa i nisu razvile komplikacije i broj osoba  $C$  koje su zbog dijabetesa razvile neku komplikaciju.

Problem je opisan dvjema običnim diferencijalnim jednadžbama od kojih jedna opisuje promjenu, u ovisnosti o vremenu, broja oboljelih s razvijenom komplikacijom, a druga onih bez komplikacija. Zbog pretpostavke da je pola novooboljelih već razvilo komplikaciju, obje grupe imaju konstantan prirast označen s  $I$ . Stopom  $\mu$  obje se grupe smanjuju uslijed smrti nepovezane s bolešću, a grupa s komplikacijama dodatno stopom  $\delta$ . Oboljeli koji su uslijed komplikacija razvili stanja teža od dijabetesa također smanjuju populaciju  $C$  (i to stopom  $v$ ) jer su za zdravstveni sustav primarno okarakterizirani novom, težom bolešću. Osobe koje su komplikacije izregulirale stopom  $\gamma$  prelaze iz populacije  $C$  u populaciju  $D$ . Time dobivamo sustav

$$D' = \frac{dD}{dt} = I - (\lambda + \mu)D + \gamma C \quad (4)$$

$$C' = \frac{dC}{dt} = I + \lambda D - (\gamma + \mu + v + \delta)C. \quad (5)$$

Jednadžbe (4) i (5) čine nehomogeni linearni sustav prvog reda.

Označimo s  $A = \begin{bmatrix} -(\lambda + \mu) & \gamma \\ \lambda & -(\gamma + \mu + v + \delta) \end{bmatrix}$  matricu sustava. Svojevrsne vrijednosti ove matrice jesu

$$\frac{-(\gamma + 2\mu + v + \delta + \lambda) \pm \sqrt{(\gamma + v + \delta - \lambda)^2 + 4\gamma\lambda}}{2}.$$

Kako su svi parametri modela pozitivni brojevi te je

$$\begin{aligned} & (\gamma + 2\mu + v + \delta + \lambda)^2 = ((\gamma + v + \delta - \lambda) + 2(\mu + \lambda))^2 \\ & = (\gamma + v + \delta - \lambda)^2 + 4(\gamma + v + \delta - \lambda)(\mu + \lambda) + 4(\mu + \lambda)^2 \\ & = (\gamma + v + \delta - \lambda)^2 + 4(\gamma + v + \delta + \mu)(\mu + \lambda) \\ & > (\gamma + v + \delta - \lambda)^2 + 4\gamma\lambda \end{aligned}$$

zaključujemo da matrica  $A$  ima negativne svojstvene vrijednosti.

Stoga znamo da će postojati limes rješenja kad vrijeme  $t$  teži k beskonačnosti. Granična vrijednost će, neovisno o početnim uvjetima, biti stanje ravnoteže koje možemo odrediti kao konstantno rješenje sustava, točnije iz uvjeta  $D'(t) = C'(t) = 0$  za sve  $t$ . Dakle, stanje ravnoteže, u oznakama  $D^*$  i  $C^*$ , određujemo iz sustava

$$\begin{aligned} I - (\lambda + \mu)D^* + \gamma C^* &= 0, \\ I + \lambda D^* - (\gamma + \mu + v + \delta)C^* &= 0 \end{aligned}$$

čije je rješenje

$$\begin{aligned} C^* &= \frac{(2\lambda + \mu)I}{(\lambda + \mu)(\gamma + \mu + v + \delta) - \lambda\gamma}, \\ D^* &= \frac{(2\gamma + \mu + v + \delta)I}{(\lambda + \mu)(\gamma + \mu + v + \delta) - \lambda\gamma} \end{aligned}$$

Dugoročno gledano, rješenje će težiti ravnotežnom stanju koje još možemo zapisati u obliku

$$\begin{aligned} C^* &= \frac{2I}{\mu + v + \delta} - \frac{\mu(2\gamma + \mu + v + \delta)I}{\lambda(\mu + v + \delta)^2 + \mu(\mu + v + \delta)(\gamma + \mu + v + \delta)}, \\ D^* &= \frac{(2\gamma + \mu + v + \delta)I}{\lambda(\mu + v + \delta) + \mu(\gamma + \mu + v + \delta)}. \end{aligned}$$

odakle je vidljivo da  $C^*$  raste u ovisnosti o  $\lambda \in [0, 1]$ , što je i očekivano. S druge strane, vrijednost  $D^*$  je padajuća po  $\lambda$  jer što je manji  $\lambda$  to manji broj pacijenata razvija komplikacije i samim time ostaje u grupi oboljelih bez komplikacija. Ukupni broj oboljelih  $N^* = C^* + D^*$  također je padajući po  $\lambda$ . Naime, prema modelu broj novooboljelih ne ovisi o  $\lambda$ , a za manji  $\lambda$ , manji broj oboljelih razvije komplikacije pa posljedično manji broj oboljelih umire od komplikacija, što rezultira povećanim ukupnim brojem oboljelih. Zdravstveni sustav bi trebalo razvijati da može odgovoriti potrebama broja oboljelih i broja oboljelih s komplikacijama. Umjesto u ulaganje u liječenje, sustav može ulagati u prevenciju pojave komplikacija. Time se u modelu smanjuje parametar  $\lambda$ , a posljedično i udio pacijenata s komplikacijama.

$\mu$	0.02
$\lambda$	0.85
$\nu$	0.05
$\delta$	0.05
$\gamma$	0.5

Tablica 2. Vrijednosti parametara.

Vrijednosti parametara dane u tablici 2 dobivene su obradom statističkih podataka [1, 12]. Tablica 3 prikazuje, za ravnotežno stanje, ovisnost udjela oboljelih s komplikacijama  $C^*$  u ukupnoj populaciji oboljelih  $N^*$  za nekoliko različitih vrijednosti  $\lambda$ , a sve preostale vrijednosti parametara iz tablice 2. Isti omjer prikazan je i grafički na slici 2. Vrijednost  $\lambda = 0$  odgovara situaciji u kojoj neki oboljeli imaju komplikaciju odmah pri dijagnozi, ali je nitko ne razvije naknadno nakon dijagnosticiranja dijabetesa. Vrijednost  $\lambda = 1$  odgovarala bi situaciji u kojoj svi oboljeli bez komplikacije razvijaju komplikaciju. Jasno da je za manji  $\lambda$ , udio oboljelih s komplikacijama isto manji. Parametar  $\lambda$  smanjuje se edukacijom oboljelih i njihovim pridržavanjem uputa. Osim na udio oboljelih s komplikacijama,  $\lambda$  utječe i na ukupan broj oboljelih. U svim izračunima koristimo istu brzinu otkrivanja novooboljelih i iste stope smrtnosti pa veći ukupan broj oboljelih znači da je manje osoba umrlo uslijed komplikacija. U tablici 4 za referentnu je vrijednost odabran statistički  $\lambda = 0.85$  te je prikazan odnos populacije oboljelih za taj  $\lambda$  i druge odabrane vrijednosti. Isti omjer prikazan na slici 3 predočuje red veličine spašenih života uslijed preveniranja komplikacija.

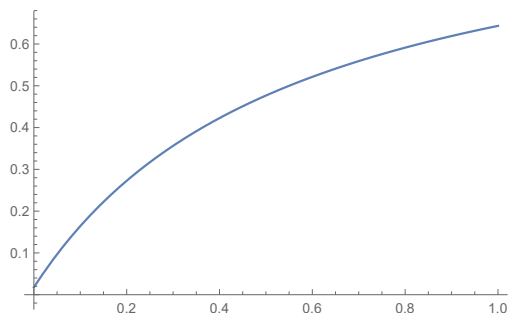
$\lambda$	$C^*/N^*$
0	1.75%
0.25	31.71%
0.5	47.66%
0.85	60.56%
1	64.33%

Tablica 3. Udio dijabetičara s komplikacijama u ukupnom broja dijabetičara u ovisnosti o  $\lambda$ .

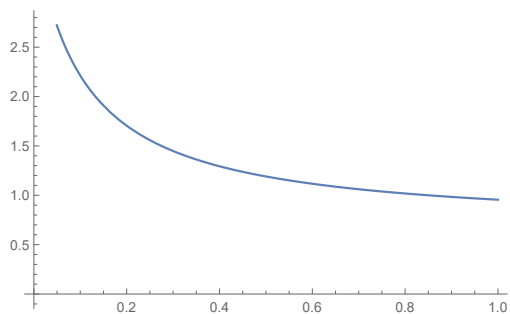
$\lambda$	$N^*$
0	370%
0.25	156%
0.5	119%
0.85	100%
1	96%

Tablica 4. Odnos ukupnog broja oboljelih u ovisnosti o  $\lambda$ .

Moguće je promatrati i utjecaj ostalih parametara na rješenje kao i utjecaj trendova novooboljelih na ukupan broj oboljelih i na ostala pitanja koja su od interesa zdravstvenome sustavu.



Slika 2. Udio dijabetičara s komplikacijama u ukupnom broja dijabetičara u ovisnosti o  $\lambda$ .



Slika 3. Omjer ukupnog broja oboljelih za  $\lambda \in [0, 1]$  i  $\lambda = 0.85$ .

## Literatura

- [1] K. Achouayb, A. Boutayeb, A. Chetouani, E. H. Twizell, *A mathematical model for the burden of diabetes and its complications*, BioMed Eng Online (2004), 3, 20
- [2] H. Al Ali, A. Daneshkhah, A. Boutayeb, Z. Mukandavire, *Examining Type 1 Diabetes Mathematical Models Using Experimental Data*, Int J Environ Res Public Health (2022) 2, 737
- [3] M. Alić, *Obične diferencijalne jednačbe*, PMF-Zagreb, Matematički odjel, 1994.
- [4] M. AlShurbaji, L. K. Kader, H. Hannan, M. Mortula, G. A. Husseni, *Comprehensive Study of a Diabetes Mellitus Mathematical Model Using Numerical Methods with Stability and Parametric Analysis*, Int J Environ Res Public Health (2023), 20(2), 939

- [5] R. N. Bergman, L. S. Phillips, C. Cobelli, *Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose*, J Clin Invest (1981), 68, 1456–1467
- [6] V. W. Bolie, *Coefficients of normal blood glucose regulation*, Journal of Applied Physiology (1961), 16, 783–788
- [7] W. E. Boyce, R. C. DiPrima, *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, John Wiley and Sons, Inc., 2012.
- [8] R. Saloni, Nilam, *ODE models for the management of diabetes: A review*, Int J Diabetes Dev Ctries (2017), 37, 4–15
- [9] I. M. Tolic, E. Mosekilde, J. Sturis, *Modeling the insulin-glucose feed-back system: the significance of pulsatile insulin secretion*, J Theor Biol (2000), 207, 361–375
- [10] B. Topp, K. Promislow, G. deVries, M. R. Miura, D. T. Finegood, *A model of beta-cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes*, J Theor Biol (2000), 206, 605–619
- [11] I. Zec, *Matematički modeli kontrole dijabetesa*, diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Split, 2023.
- [12] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>, 21. 9. 2023.

Andrijana Ćurković  
Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Ruđera Boškovića  
33, Split  
*E-mail:* andrijana@pmfst.hr

Ivana Zec  
studentica, Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Ruđera  
Boškovića 33, Split  
*E-mail:* izec1@pmfst.hr