

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS – FÍSICA

EVANDRO GIOVANE SEIFERT

MODELO DE GLICOSE-INSULINA COM MEDICAMENTO

PONTA GROSSA

2024

EVANDRO GIOVANE SEIFERT

MODELO DE GLICOSE-INSULINA COM MEDICAMENTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

PONTA GROSSA

2024

S459 Seifert, Evandro Giovane
Modelo de glicose-insulina com medicamento / Evandro Giovane Seifert.
Ponta Grossa, 2024.
72 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Concentração: Física),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

1. Diabetes. 2. Glicose. 3. Insulina. 4. Equações diferenciais. I. Batista,
Antonio Marcos. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Física. III.T.

CDD: 530.1

TERMO DE APROVAÇÃO

EVANDRO GIOVANE SEIFERT

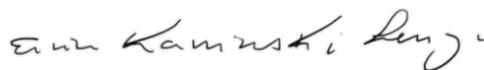
MODELO DE GLICOSE-INSULINA COM MEDICAMENTO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:

Orientador _____



Prof. Dr. Antonio Marcos Batista – UEPG/PR – Presidente



Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi – UEPG/PR - Titular



Prof(a). Dr(a). Michele Mugnaine – USP/SP - Titular

Ponta Grossa, 10 de maio de 2024.

Eli e Bito - in memoriam.

AGRADECIMENTOS

A todos os meus familiares, em especial a minha mãe e ao meu pai, pelo apoio durante essa trajetória.

Ao meu orientador Prof. Dr. Antonio Marcos Batista pela orientação.

Ao Prof. Dr. José Trobia pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos do grupo “Ninho de Tongoya” e colaboradores do grupo 105.

Aos membros da banca de qualificação Dr. Fernando da Silva Borges e Dr. Paulo Ricardo Protachevicz.

Aos membros da banca de defesa, e Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi e Prof. Dr. Michele Mugnaine.

Aos professores da graduação e Pós-graduação.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) pela estrutura.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento.

Ao meu amor, por ter permanecido ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis. Estou muito feliz por ter encontrado alguém tão incrível, inteligente, determinada e corajosa. Te amo.

RESUMO

Diabetes mellitus é uma doença metabólica causada pela falta ou ineficiência da função da insulina, hormônio responsável pelo equilíbrio do açúcar no sangue. Desde o século passado, essa doença tem sido pesquisada via trabalhos experimentais e modelos matemáticos, que retratam o seu comportamento. Neste trabalho analisamos a função do sistema de glicose-insulina através de alguns modelos matemáticos relacionados a diferentes sintomas e características do diabetes, como a alta concentração de açúcar no sangue, denominada hiperglicemia. O ponto de partida neste trabalho foi proposto por Ackerman em 1964, o modelo é composto por duas equações diferenciais relacionadas a concentração de glicose e outra de insulina, aplicado em sintomas de hiperglicemia. Posteriormente uma terceira equação foi implementada por Bajaj em 1987, em uma pesquisa representando as células produtoras de insulina, em casos de diabetes com deficiência na liberação de insulina. Com finalidade de encontrar uma solução para reduzir os níveis de açúcar no sangue, acrescentamos uma equação no modelo de 1987 associada a medicação dimetilbiguanida, utilizada na redução da concentração de glicose no sangue. Resultados obtidos pelo modelo mostram que a presença de diferentes doses de remédio reduzem os níveis de concentrações de glicose. Além disso, determinamos o controle da glicose pela quantidade de medicação que o corpo consegue absorver. Valores de baixa absorção da medicação, implicam em tempos maiores para redução da concentração de glicose, sendo necessário doses maiores para compensar a baixa absorção. Utilizando o modelo foi possível estudar a característica da medicação relacionada ao tempo que a concentração do medicamento permanece no corpo, chamada de meia-vida. É possível encontrar uma combinação de tratamento relacionado com a dose da medicação e o tempo que ficará no organismo. Nossos resultados, mostram que a medicação reduz a glicemia e que existem diferentes possibilidades de realizar o tratamento contra o diabetes, como por exemplo baixa dose do remédio e tempo de duração maior no organismo ou doses elevadas da medicação com curtos períodos de tempo no organismo. Ambos os tratamentos resultando no controle da hiperglicemia, mas com possibilidades de adaptar a medicação para diferentes tipos de organismos.

Palavras-chave: Diabetes, glicose, insulina, equações diferenciais.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease caused by the lack or inefficiency of insulin function, a hormone responsible for blood sugar balance. Since the last century, this disease has been investigated through experimental studies and mathematical models, which depict its behavior. In this work, we analyze the function of the glucose-insulin system through several mathematical models related to different symptoms and characteristics of diabetes, such as high blood sugar concentration, known as hyperglycemia. The starting point in this work was proposed by Ackerman in 1964; the model consists of two differential equations related to glucose and insulin concentration, applied to hyperglycemia symptoms. Subsequently, a third equation was implemented by Bajaj in 1987, in a study representing insulin-producing cells in cases of diabetes with deficient insulin release. In order to find a solution to reduce blood sugar levels, we added an equation in the 1987 model associated with the medication dimethylbiguanide, used to reduce blood glucose concentration. Results obtained by the model show that the presence of different medication doses reduces glucose concentration levels. Furthermore, we determined glucose control by the amount of medication the body can absorb. Low medication absorption values imply longer times to reduce glucose concentration, requiring higher doses to compensate for low absorption. Using the model, it was possible to study the medication characteristic related to the time the medication concentration remains in the body, called half-life. It is possible to find a treatment combination related to the medication dose and the time it will stay in the organism. Our results show that medication reduces glycemia and that there are different possibilities for treating diabetes, such as low doses of the medicine with longer duration in the body or high doses of the medication with short periods of time in the body. Both treatments resulting in hyperglycemia control, but with possibilities to adapt the medication for different types of organisms.

Keywords: Diabetes, glucose, insulin, differential equation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1 – Exemplos de diferentes níveis de insulina no sangue e seus picos de ação. 22
- Figura 2.2 – Ilustração demonstrando o mecanismo do receptor de insulina (cor azul) com o transportador de glicose (GLUT4) (cor roxa) em uma membrana célula. Na Figura 2.2 (a) ocorre a ligação do hormônio insulina (cor verde) ao receptor acionando o GLUT4 que faz a captação da glicose (esfera de cor laranja). Na Figura 2.2 (b) não tem presença da insulina (DM1), assim o GLUT4 não funciona e ocorre acúmulo de glicose no sangue. Na Figura 2.2 (c) existe a presença da insulina na corrente sanguínea, mas existe resistência à insulina (DM2), o receptor está dessensibilizado impedindo a ligação do hormônio com o receptor, formando uma quantidade de glicose e insulina no sangue. 23
- Figura 2.3 – Representação esquemática de um pâncreas. Na ampliação uma ilhota de Langerhan, as principais células são alfa representado na cor rosa (secretam glucagon) e as células beta representadas na cor amarela (secretam insulina). Cada ilhota do pâncreas humano contém aproximadamente 2500 células (57). 25
- Figura 2.4 – Esquema dos ciclos do equilíbrio dos níveis de glicose no sangue, através da liberação de dois hormônios, insulina e glucagon. Um ciclo pode iniciar com o aumento de glicose no sangue, fazendo as células beta lançarem doses de insulina no sistema sanguíneo, causando a redução da quantidade de açúcar no sangue. Outro ciclo inicia com a redução dos índices glicêmicos, estimulando as células alfas a secretarem o glucagon, conduzindo o fígado a liberar glicogênio no sangue, aumentando a glicemia. Assim, o ciclo se repete, mantendo os níveis corretos de glicose. 26

Figura 3.1 –	Curvas geradas usando a Equação 3.29 e os valores das Tabelas 2.1 e 3.1. Os valores da Tabela 2.1 do teste de tolerância a glicose limitam as concentrações de glicose em normais (abaixo da linha tracejada em vermelho (< 140)), alterados (acima de normal e abaixo da hiperglicemia (≤ 199)) e hiperglicemia (acima da linha tracejada em amarelo (≥ 200)), para um intervalo de tempo de 120 minutos. Usando os valores da Tabela 3.1 as curvas (a) e (b) são classificadas como normais e a curva (c) como alterado/hiperglicemia.	33
Figura 3.2 –	Espaços de parâmetros de α versus G_j usando os valores $B = 205$ e $\omega = 16,7$ da curva (c) Tabela 3.1. As barras de cores indicam os valores da glicose final em dois tempo, 120 minutos (Figura 3.2(a)) e 200 minutos (Figura 3.2(b)).	34
Figura 3.3 –	Espaço de parâmetros de α versus G_j usando os valores $B = 205$ e $\omega = 16,7$ da curva (c) Tabela 3.1. A barra de cores indica o valor máximo da glicose no tempo final de 200 minutos.	36
Figura 3.4 –	Níveis de concentrações de glicose, insulina e células beta em situação normal ($r_3 = 0,054$) e com DMDP ($r_3 = 0,027$). As condições iniciais usadas são $g(0) = 0$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$. A figura (a) contém a comparação das concentrações de glicose, A figura (b) a concentração de insulina e a figura (c) as células beta em atividade. A DMDP afeta a liberação de insulina, assim a concentração de glicose leva mais tempo para reduzir.	40
Figura 3.5 –	Comportamento temporal dos níveis de glicose e insulina em resposta de uma carga de glicose intravenosa. As condições iniciais usadas são $g(0) = 20$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$. (a) contém a comparação das concentrações de glicose e (b) as concentrações de insulina.	41
Figura 3.6 –	Curvas de glicose e insulina para injeção de insulina com as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 20$ e $b(0) = 20$. (a) contém a comparação das concentrações de glicose e (b) representa a comparação das concentrações de insulina.	42
Figura 3.7 –	Variação temporal da taxa de absorção (w) de glicose com os valores de z e p da Tabela 3.3 em um intervalo de 200 minutos. Os parâmetros z e p denotam a rapidez de absorção de glicose.	44

- Figura 3.8 – Evolução temporal das concentrações de glicose (g) e insulina (i) utilizando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0$. A Figura 3.8(a) mostra a comparação normal da concentração do açúcar (curva vermelha) e o caso de DM1 (curva verde). A Figura 3.8 (b) exhibe a comparação da concentração do hormônio normal (curva azul) e o caso de DM1 (curva verde). 45
- Figura 3.9 – Evolução temporal das concentrações de glicose (g) e insulina (i) utilizando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$. A figura (a) mostra que a curva normal da concentração do açúcar (curva vermelha) permanece com valores baixos comparado com o caso de DM1 (curva verde), onde os valores triplicam. A comparação da concentração do hormônio normal (curva azul) e o caso de DM1 (curva verde) exibida na figura (b) permanece semelhante a figura (a), pois no caso de DM1, o nível de insulina permanece baixo. A figura (c) exhibe o comportamento da absorção de glicose pelo intestino, como a diabetes não afeta a absorção, as condições normal e DM1 tem o mesmo comportamento. 47
- Figura 3.10 – Espaço de parâmetros para r_2 (remoção de glicose), r_3 (liberação de insulina) e g_{final} na barra de cores, usando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$. A região de cor preta é a condição de hipoglicemia, as regiões de cor branca e amarela os níveis de glicose são normais, o vermelho são os níveis alterados de glicose e a cor azul hiperglicemia. 48
- Figura 4.1 – Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) na Figura 4.1 (a) e da insulina ($i(t)$) na Figura 4.1 (b) para os parâmetros da Tabela 4.1. A linha preta não contém uso do medicamento ($r_8 = 0$) e a linha vermelha com medicamento ($r_8 = 500$). As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$ e $r_9 = 0,3$ 53

Figura 4.2 –	Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) para os parâmetros da Tabela 4.1. A linha preta não contém uso do medicamento ($r_8 = 0$) e a linha vermelha com medicamento ($r_8 = 500$) e com absorção de 70% ($r_9 = 0,3$). Os pontos azuis são os valores experimentais de um caso de DM2 (110) e os pontos verdes são os valores experimentais de um caso normal (111). As condições iniciais usadas foram: $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$	54
Figura 4.3 –	Espaço de parâmetros para a rejeição r_9 e a quantidade de medicamento administrada r_8 . A barra de cor indica o tempo τ para g atingir um valor igual a 100 (valor ideal de glicose em jejum). As condições iniciais usadas foram: $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$	55
Figura 4.4 –	Espaço de parâmetros para uma interação dos coeficientes p_i e p_g para (a) $r_8 = 500$ e (b) $r_8 = 850$. A barra de cor corresponde o tempo τ para g atingir um valor igual a 100. A região verde mostra os valores em que g é maior do que 100 no tempo de simulação estipulado. As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$	56
Figura 4.5 –	Variação da interação de glicose (Δp_g) em função do aumento da dose de medicamento (r_8). A linha vermelha representa o ajuste dado por $\Delta p_g = 0,094r_8^{-1,044}$ com um coeficiente de correlação igual a -0,9997.	57
Figura 4.6 –	Espaço de parâmetros para o intervalo de tempo sem medicamento (Δt_{sem}) e tempo de absorção do medicamento (Δt_{com}) para dois valores de medicação $r_8 = 500$ (figura (a)) e $r_8 = 850$ (figura b). A barra de cor mostra o tempo τ para g atingir um valor igual a 100. Condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$, $r_9 = 0,3$ e $p_i = p_g = 0,0004$	58
Figura 4.7 –	Evolução temporal das concentrações de glicose ($g(t)$), medicação ($m(t)$) e dose do remédio (r_8), sem e com influência da meia-vida do remédio. Utilizando dose de $r_8 = 500$, rejeição de $r_9 = 0,3$ e os parâmetros da Tabela 4.1, sob a ação da meia-vida de 90 minutos.	59

- Figura 4.8 – Espaço de parâmetros da quantidade de dose da medicação (r_8), o tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e o tempo necessário para a glicose atingir um valor igual a 100 (τ) na barra de cores. As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$ em um intervalo de tempo de 200 minutos, com uma rejeição de 30% ($r_9 = 0,3$) e os valores da Tabela 4.1. As regiões de interesse são as cores branca e amarela, onde o intervalo de tempo é inferior a 2 horas. A cor azul é a região em que demorou mais de 3 horas para o valor da glicemia atingir 100. 60
- Figura 4.9 – Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) para diabetes tipo 1 sem a liberação de insulina na presença da glicose ($r_3 = 0$). Com a falta do hormônio, apenas a medicação não é o suficiente para reduzir a concentração de glicose. 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Valores de glicemia para diagnóstico do diabetes. Exames de glicemia em jejum (mg/dl), TOTG (mg/dl) e hemoglobina glicada (%) para identificação do DM	20
Tabela 2.2 – Diferentes tipos de insulina e suas propriedades (3,23).	21
Tabela 3.1 – Valores obtidos através de um teste de tolerância a glicose e utilizados para criar a Figura 3.1.	33
Tabela 3.2 – Valores dos parâmetros usados na simulação.	39
Tabela 3.3 – Valores de parâmetros utilizados em simulações para uma condição normal.	45
Tabela 3.4 – Valores empregados na simulação na condição de DM1.	45
Tabela 4.1 – Parâmetros usados em simulação.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1C	Hemoglobina glicada
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DM	Diabetes Mellitus
DMDP	Diabetes mellitus por deficiência de proteína
FID	Federação Internacional de Diabetes
GLUT4	Transportador de glicose 4
GLUT	Transportador de glicose
NPH	Neutral protamine hagedorn
SISC	Sistema de infusão contínua de insulina
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose

LISTA DE SÍMBOLOS

t	Tempo
G	Concentração de glicose
I	Concentração de insulina
G_j	Concentração de glicose em jejum
I_j	Concentração de insulina em jejum
g	Diferença do nível de glicose da concentração de jejum
i	Diferença do nível de insulina da concentração de jejum
r_{1g}	Taxa de remoção de glicose independente de insulina
r_{2i}	Taxa de remoção de glicose dependente de insulina
r_{3g}	Taxa de aumento da liberação de insulina devido à glicose
r_{4i}	Taxa de remoção de insulina independente de glicose
r_{5g}	Início de atividade das células beta
r_{6b}	Aumento de atividade das células beta
r_{7b}	Redução de atividade das células beta
r_8	Quantidade de medicamento
r_9	Taxa de rejeição
L	Taxa de aumento de glicose devido à absorção do intestino
α	Remoção de glicose
ω	Frequência livre
ω_0	Frequência natural
B	Amplitude não amortecida
b	Número de células beta em atividade
G_0	Taxa de transformação de células beta da fase inicial
R	Taxa de transformação das células beta
P	Degradação das células beta
N	Fator de redução
T	Número total de células beta
w	Taxa de absorção de glicose
z e p	Constantes responsáveis pela rapidez de absorção
m	Concentração de medicamento
g_1 e g_2	Holling tipo 2
p_g e p_i	Coefficientes de interação de g e i
$t_{1/2}$	Tempo de meia-vida
τ	Tempo necessário para atingir um valor da concentração de glicose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	TIPOS DE DIABETES E TRATAMENTOS	20
2.1	DIAGNÓSTICO	20
2.2	ÓRGÃOS E HORMÔNIOS	24
3	MODELOS MATEMÁTICOS	28
3.1	MODELO DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE	28
3.2	MODELO GLICOSE-INSULINA COM CÉLULAS BETA	36
3.2.1	Estudos do Modelo Glicose-Insulina com Células Beta	38
3.2.2	Concentração Basal de Glicose e Insulina	39
3.2.3	Níveis de Glicose e Insulina em Resposta a Estímulo de Glicose	40
3.2.4	Níveis de Glicose e Insulina em Resposta a Injeção de Insulina	42
3.3	MODELO GLICOSE-INSULINA COM ABSORÇÃO DE GLICOSE	43
4	MODELO DE GLICOSE-INSULINA COM MEDICAÇÃO	50
4.1	DESCRIÇÃO DO MODELO	50
4.2	VALIDAÇÃO DO MODELO	54
4.3	EFEITO DA MEDICAÇÃO NA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE	55
4.4	EFEITO DA MEIA-VIDA DA MEDICAÇÃO EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2	58
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM), conhecida popularmente como diabetes, é uma doença causada por deficiência de secreção de insulina, incapacidade ou dificuldade da insulina desempenhar sua função, ou ambas (1). A falta desse hormônio produzido por células do pâncreas causa dificuldade no metabolismo da glicose e a consequência origina o principal sintoma do diabetes, a hiperglicemia, sendo a presença de níveis elevados de glicose no sangue de maneira crônica (2, 3). A longo prazo, a existência de elevadas concentrações de glicose no organismo podem causar danos, por exemplo, lesões nos vasos sanguíneos, rins, coração e olhos (levando a cegueira) (4). A Federação Internacional de Diabetes (FID) estimou que em 2021 o número de pessoas com diabetes atingiu 537 milhões no mundo (5, 6), com uma projeção de 783 milhões de pessoas em 2045 (7).

O conhecimento dos sintomas do DM é de aproximadamente 3500 anos (8). Registros encontrados são datados entre 1550 anos antes de Cristo (9) no Egito antigo contendo descrições de várias doenças, dentre elas uma descrita com excesso de sede e micção (10, 11). Uma descrição do diabetes foi dada por Areteu da Capadócia (segundo século depois de Cristo), que atribuiu o nome Diabetes, que em Grego refere-se a um "sifão", por conta da sede e urina excessiva (12, 13). 1500 anos depois, a palavra mellitus (no qual é doce como mel em Latim), foi acrescentada pelo químico britânico Thomas Willis (1621-1675), no século XVII, por conta do excesso de açúcar na urina e no sangue de pacientes diabéticos (9). Entretanto, Willis não conseguiu explicar o motivo da doçura presente na urina. A resposta chegou 100 anos depois através Matthew Dobson (1732-1784) (14). O químico mostrou que o gosto doce da urina era decorrente do açúcar (15). A demonstração foi feita experimentalmente fervendo a urina até sobrar um material cristalino (14).

No século XIX, Claude Bernard (1812-1878) teve como objetivo em sua tese de doutorado observar se o açúcar era destruído quando passava pelo fígado e pulmões (16). Bernard realizou experimentos em cães com uma dieta rica em carboidrato, observando a presença de açúcar nas veias dos pulmões e do fígado, entretanto, esse açúcar não era destruído. Em outras tentativas, Bernard administrou uma dieta de carboidrato para os cães e os matava logo em seguida. Através desse experimento, presenciou um excesso de açúcar nas veias do fígado. Em suas próximas tentativas, coordenou uma dieta proteica em que investigou os tecidos do fígado. Nas

amostras examinadas observou grande quantidade de glicose, contudo não encontrou glicose no estômago ou no intestino (16). Bernard concluiu que o fígado estava armazenando essa substância e a nomeou de glicogênio (17) e assumiu que a secreção em excesso do glicogênio armazenado do fígado, era a causa do diabetes (14).

Em 1869, Paul Langerhans (1847-1888), utilizando um microscópio, detalhou em sua pesquisa a estrutura do pâncreas de um coelho (18). Nas observações encontrou grupos de célula de formato poligonal e em pares de grupos (19) (20). Langerhans não compreendia a função dessas células, entretanto, em 1893, Édouard Laguesse (1861-1927) foi o primeiro a tencionar que essas células poderiam produzir uma secreção interna, nomeando-as de ilhotas de Langerhans (20).

Em 1889, Oskar Minkowski (1858-1931) e Joseph Von Mering (1849-1908) realizaram uma pancreatectomia (remoção do pâncreas) em um cão (21), no qual foi observado açúcar na urina. Em outro experimento, notou-se que antes da cirurgia não havia presença de açúcar na urina. Entretanto, após a operação observaram a glicosúria (excreção de glicose) (14). A hipótese do experimento era de que o pâncreas fosse uma glândula de secreção interna que mantinha os níveis de glicose em equilíbrio (21).

O foco das duas primeiras décadas do século XX foi extrair e isolar a substância encontrada no pâncreas. Em princípio, Frederick Banting (1891-1941) sob orientação de John MacLeod (1876-1935), removia o pâncreas de um cão e isolava as ilhotas e depois as esmagava formando uma solução que era mantida a baixa temperatura. Consequentemente, era escolhido um cão que passou por uma cirurgia de pancreatectomia. Sem o órgão responsável pelo equilíbrio da glicose no sangue, o cão desenvolvia hiperglicemia, nessa situação era injetado o líquido obtido das ilhotas. Após 2 horas foi observado que ocorreu a redução da concentração glicose no sangue (14), confirmando a função das células. Em 1921, MacLeod convidou James Collip (1892-1965) para trabalhar com o grupo. Pouco depois, Collip deu um grande passo em uma técnica mais refinada de extração e purificação, utilizando álcool em concentração superior a 90 por cento para precipitar a substância das ilhotas. O princípio ativo obtido foi chamada de insulina por John MacLeod (22).

O próximo passo era realizar testes em humanos com sintomas de hiperglicemia. Em

janeiro de 1922, Leonard Thompson, de 14 anos, foi o primeiro usuário do tratamento (23). Thompson viveu por 13 anos realizando o tratamento com insulina e morreu de pneumonia com 27 anos (14). A partir de 1923, começou a produção comercial de insulina retirada animais, principalmente insulinas bovinas e suínas, pois apresentavam propriedades semelhantes às de insulina humana (24). O prêmio Nobel de Medicina de 1923 foi concedido para Frederick Banting e John Macleod pela descoberta da insulina (25). Uma década depois (1936), Harold Percival Himsworth mostra pela primeira vez a distinção entre diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) através do conceito da resistência à insulina (26, 27), que ocorre quando o organismo não utiliza adequadamente a insulina havendo dificuldades para metabolizar a glicose.

Em 1957, iniciou a liberação do tratamento com metformina como um agente redutor de glicose (28). O passado dos antidiabéticos começa com a planta chamada *Galega Officinalis*, usada no período medieval para controle do diabetes (29). Em 1918, a planta foi reconhecida como sendo rica em guanidina, substância responsável pela redução de açúcar no sangue (30). No entanto, alguns derivados da guanidina se mostraram tóxicos e o tratamento foi descontinuado (31). Na década de 1940, a substância foi redescoberta, e a metformina foi desenvolvida utilizando moléculas da guanidina. O tratamento começou com o uso de plantas e atualmente é desenvolvida sinteticamente, sendo conhecido como a medicação de primeira linha no combate contra o diabetes tipo 2.

No final da década de 1970 a procura pelo tratamento usando a insulina aumentava, e a demanda se tornou maior do que a oferta de pâncreas animal tolerava (32). A solução veio por meio do uso do gene da insulina e a tecnologia do DNA recombinante, criando as insulinas humanas biossintéticas, dispensando a necessidade de pâncreas animais (33). Em 1982, iniciou a produção em massa das primeiras insulinas sintéticas e passaram a ser amplamente disponíveis para diabéticos (25). Utilizando a tecnologia de DNA recombinante sucedeu à possibilidade de modificar a insulina humana e criar uma variedade de análogos com diferentes características relacionadas ao tempo de ação (24, 34).

No século passado, foram desenvolvidos modelos matemáticos para descrever a dinâmica do sistema de glicose-insulina, observadas experimentalmente. Um modelo foi proposto por

Grivelle e colaboradores (1943) sobre tolerância à glicose intravenosa (35). Boile e companheiros (1961) desenvolveram um modelo com duas equações diferenciais para regularização da concentração de glicose no sangue (36). Arckeman e coautores (1964) estudaram como o organismo respondia a um teste de glicose que simulava uma refeição (37). Bajaj e colegas realizaram dois trabalhos, o primeiro incluindo uma quarta equação que caracterizava a função das células beta (1987) (38) e outro trabalho incluindo uma quarta equação que simulava a absorção gastrointestinal (1990) (39). Bajaj em seus trabalhos estudou as concentrações de glicose em circunstâncias normais e diabéticas.

Nesta dissertação, propomos um modelo de glicose-insulina com medicamento em estados de diabetes. Primeiramente, implementamos uma equação caracterizando a concentração de medicamento no modelo proposto por Bajaj de 1987 (38). Comparamos duas concentrações de glicose, uma com e a outra sem medicação. Foi observado que a concentração da glicose com a dose da droga foi menor, ocasionando uma redução nos índices glicêmicos. Na sequência comparamos os resultados obtidos do modelo com valores experimentais de uma condição de DM2 e de um caso não diabético. A fim de estudar a eficácia do medicamento nos níveis de glicose foram estudados os valores de rejeição, absorção e o tempo necessário para ocorrer o efeito da medicação.

A dissertação foi organizada da seguinte forma: o Capítulo 2 dispõe a descrição sobre diabetes, além disso, tipos de diabetes, tratamentos, órgãos e hormônios responsáveis pelo controle do metabolismo. O Capítulo 3, contém a revisão dos modelos de glicose-insulina em ordem cronológica. O Capítulo 4 apresenta o modelo com medicamento. Por fim, no Capítulo 5 realizamos discussões sobre os modelos revisados e o nosso resultado, levando em consideração diferentes concentrações do medicamento e tipos de diabetes.

2 TIPOS DE DIABETES E TRATAMENTOS

2.1 DIAGNÓSTICO

A manifestação de hiperglicemia crônica é um dos sintomas do DM causados devido aos defeitos na produção de insulina ou no uso da insulina pelo corpo. Os sintomas gerais de diabetes são: a sede, perda de peso inexplicável, fome excessiva, fadiga e feridas que não cicatrizam (1). Os surgimentos desses problemas vem de maneira progressiva, sendo difícil de observar apenas nas rotinas cotidianas.

A exposição prolongada de hiperglicemia com a falta de tratamento adequado está ligada a danos, disfunção e insuficiência de inúmeros órgãos (2,3). Problemas avançados originados pelo diabetes são: doenças cardiovasculares, problemas cerebrais, cegueira, insuficiência renal, má circulação em membros (que podem levar a amputação) (40).

O diagnóstico do DM fundamenta-se em exames de glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (1) e hemoglobina glicada (A1C) (41). Os testes de glicemia em jejum e o TOTG são realizados após 8 horas em jejum. As unidades de medida da concentração de glicose são miligramas de glicose por decilitro de sangue (mg/dl). No TOTG é feita uma ingestão de 75 gramas de glicose, após 2h é mensurado o valor da glicemia (1). A A1C tem a vantagem de indicar a média da concentração de glicose no sangue de até 90 dias (42). A Tabela 2.1 mostra os valores de referência dos três exames de pessoas saudáveis e pessoas com DM.

Tabela 2.1 – Valores de glicemia para diagnóstico do diabetes. Exames de glicemia em jejum (mg/dl), TOTG (mg/dl) e hemoglobina glicada (%) para identificação do DM .

Identificação	Glicemia em jejum (mg/dl)	TOTG (mg/dl)-2h	A1C (%)
Normal	< 110	< 140	≤ 5,5
Glicemia alterada	≥ 110 e < 126	≥ 140 e ≤ 199	≥ 5,6 ≤ 6,4
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5

Fonte:(3,41–43).

A classificação dos principais tipos de diabetes são diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (3). Ambos os tipos de diabetes apresentam o sintoma de hiperglicemia, como mostra os exames da Tabela 2.1. A distinção do DM1 para DM2 ocorre através do exame da dosagem dos anticorpos anti-ilhotas ou anticorpos contra as células beta (44). Quando

detectados os anticorpos no exame de sangue é possível observar um aumento na incapacidade das células beta, que são células pancreáticas produtoras de insulina, pois os anticorpos atacam as células, reduzindo a quantidade de células capazes de produzir o hormônio (3). A confirmação da redução de insulina ocorre através do teste de produção de insulina tanto em jejum como após uma refeição, se os níveis do hormônio estiverem muito próximos de zero, está confirmando o diagnóstico do DM1.

O grupo de pessoas atingido pelo DM1 está entre 5% e 10% entre os diabéticos. Nesse grupo ocorre a destruição autoimune das células beta (1, 2). Portanto, os diabéticos do tipo 1 tem deficiência na secreção de insulina. Assim, os níveis de glicose no sangue ficam elevados, demandando a insulino terapia para manter o nível de glicemia controlado. O tratamento do

Tabela 2.2 – Diferentes tipos de insulina e suas propriedades (3, 23).

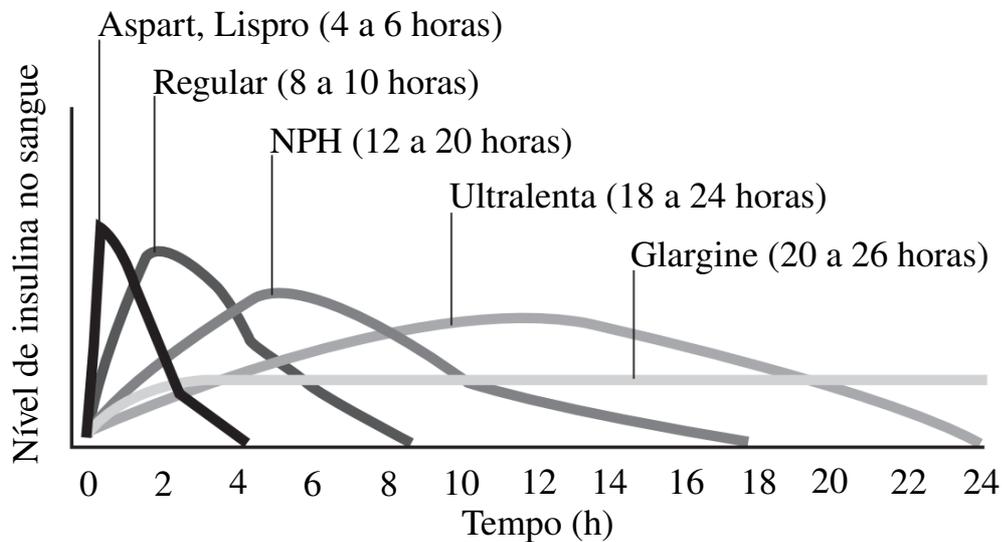
Atuação	Tipo de insulina	Início de atividade	Pico de atividade	Duração
Ultrarápida	Lispro	<15 min	0,5 a 1,5h	4 a 6h
	Aspart	5 a 15 min	0,5 a 1,5h	4 a 6h
Rápida	Regular	0,5 a 1h	2 a 3h	8 a 10h
Intermediária	NPH	2 a 4h	4 a 10h	12 a 20h
Lenta	Glargina U-100	2h	sem pico	20 a 26h
Ultralenta	Degludeca	30 a 90 min	10 a 16h	18 a 24h

Fonte: (3, 23).

DM1 pode ser feito com um tipo de insulina ou uma combinação delas (23), como mostra alguns tipos de insulinas na Tabela 2.2 e na Figura 2.1. A classificação das insulinas se refere ao tempo de ação. As que agem em um curto período de atividade são as ultrarrápidas e rápidas, usadas antes ou logo depois das refeições. As intermediárias tem um início mais de ação mais lenta e uma duração entre 12h até 18h, sendo necessária uma segunda aplicação durante dia. Diferentes das demais insulinas as lentas e ultralentas podem não apresentar picos de ação (efeito de ação máxima da insulina), além de terem um tempo de duração prolongado, podendo passar de 24h (45). A duração da insulina está ligada na necessidade do uso, se o indivíduoingere alimento frequentemente, o organismo usará a insulina, reduzindo o tempo que ela fica no organismo.

O tratamento com insulina pode desencadear alguns efeitos colaterais, particularmente redução dos níveis de glicose (46). Essa reação adversa sobrevém quando os valores da glicemia está menor que 70 mg/dl, chamado de hipoglicemia, comum em tratamento de insulino terapia

Figura 2.1 – Exemplos de diferentes níveis de insulina no sangue e seus picos de ação.



Fonte: Adaptado de (23).

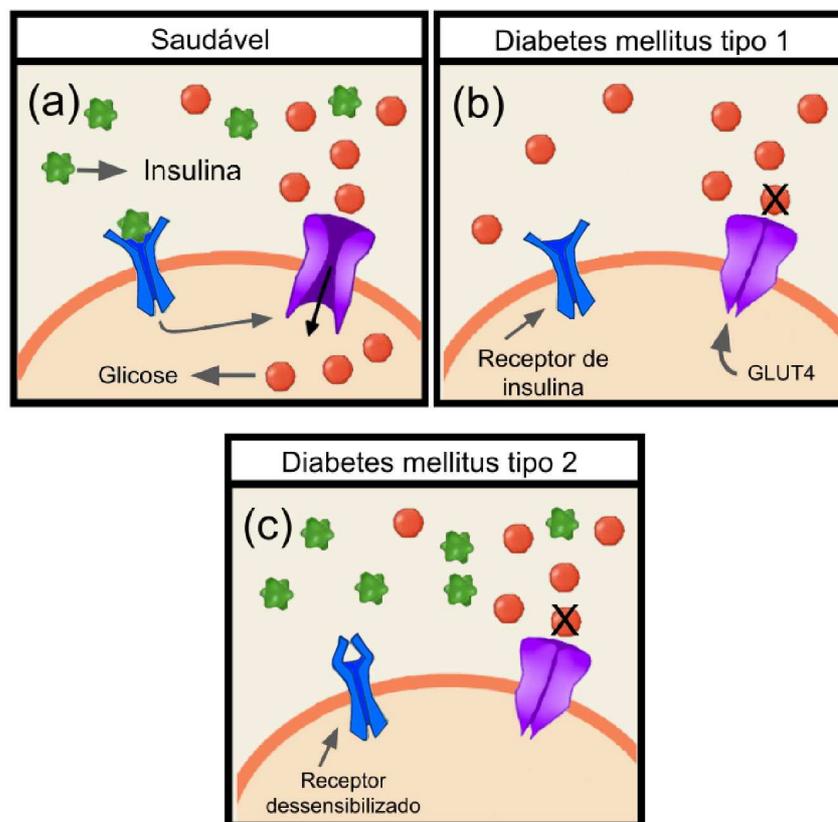
e podendo chegar a um ponto de hipoglicemia grave menor 40 mg/dl (47). A redução severa do índice glicêmico pode levar disfunções cognitivas, coma e por fim, à morte (48). A hipoglicemia pode acontecer quando a pessoa deixar de fazer uma refeição, excesso de atividade física ou sobreposição de picos de ação da insulina. No tratamento de combinações de insulinas, pode ocorrer a coincidência do efeito máximo da ação do medicamento consequentemente uma redução repentina de glicemia no sangue, levando a hipoglicemia.

A diabetes tipo 2 e seus subtipos fazem parte do grupo mais comum e atinge 90% até 95% dos casos de diabetes (49). A doença é diagnosticada com a presença da hiperglicemia e comumente relacionada como uma doença que inicia depois dos 40 anos. DM2 é uma enfermidade no qual gera uma perturbação no metabolismo, provocada por consequências na disfunção das células beta e diferentes graus de resistência à insulina (2). A resistência ocorre quando a pessoa produz o hormônio, mas ocorre uma dificuldade no reconhecimento da ação da insulina pelos receptores das células.

A resistência à insulina é definida como uma redução de resposta dos receptores em resposta à insulina (50). Ocorre a presença normal de insulina (ou um nível elevado de insulina), mas acontece a redução da captação de insulina, assim a glicose fica no sangue e não entra nas células (50). A Figura 2.2 mostra três tipos de situações, a Figura 2.2 (a) é uma representação de um

caso saudável com a presença da glicose (esfera de cor laranja), insulina (cor verde) e o receptor (cor azul) funcionando, assim o metabolismo é regulado normalmente com a captação da glicose pelo transportador de glicose 4 (cor roxa) ou GLUT4. A Figura 2.2 (b) é uma representação esquemática de DM1 em que o receptor de insulina funciona. Entretanto, não há presença de insulina causando um acúmulo de glicose no sangue, levando a hiperglicemia. Por último, a Figura 2.2 (c) exibe o caso pertencente ao grupo de DM2, as células beta produzem a insulina. Contudo, o receptor não funciona corretamente, desse modo, tanto a glicose quanto a insulina permanecem no sangue. O excesso de glicose desencadeia a hiperglicemia e a alta concentração de insulina no sangue, causada pela resistência à insulina, ocasiona hiperinsulinemia (51).

Figura 2.2 – Ilustração demonstrando o mecanismo do receptor de insulina (cor azul) com o transportador de glicose (GLUT4) (cor roxa) em uma membrana célula. Na Figura 2.2 (a) ocorre a ligação do hormônio insulina (cor verde) ao receptor acionando o GLUT4 que faz a captação da glicose (esfera de cor laranja). Na Figura 2.2 (b) não tem presença da insulina (DM1), assim o GLUT4 não funciona e ocorre acúmulo de glicose no sangue. Na Figura 2.2 (c) existe a presença da insulina na corrente sanguínea, mas existe resistência à insulina (DM2), o receptor está dessensibilizado impedindo a ligação do hormônio com o receptor, formando uma quantidade de glicose e insulina no sangue.



Fonte: O autor.

Existem diferentes categorias dos agentes antidiabéticos, os principais são biguanidas e

sulfoniluréias. No grupo das biguanidas está presente a dimetilbiguanida ou metformina (52). A sua função de ação não tem efeito direto sobre as células beta. A redução da glicemia é por meio da inibição da gliconeogênese e melhora da sensibilidade periférica à insulina (53). A dose da medicação pode variar de 500 mg, 850 mg e 1000 mg, acompanhada de alimentos. A quantidade inicial é de 500 a 850 mg/dia no qual é necessário realizar acréscimos graduais até a dose máxima (2550 mg/dia (?)), dividida em três vezes. Contudo, não se observa vantagens em doses maiores que 2000 mg/dia (3).

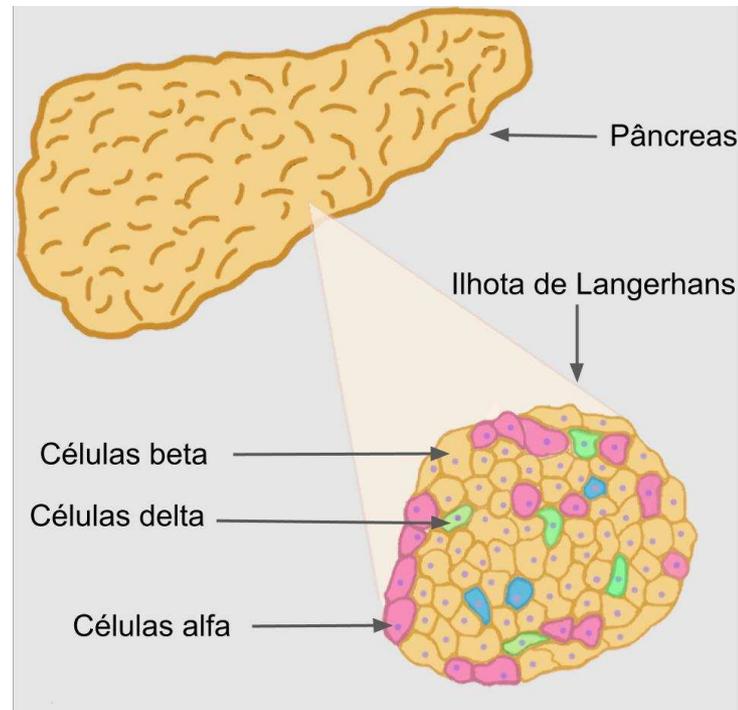
Outra classe de antidiabético é a sulfoniluréias, que acompanha em uma combinação com a metformina (28). A forma de ação das sulfoniluréias é via estímulo da secreção de insulina (54). Todavia, esse medicamento estimula a secreção, mas não a síntese de insulina, sendo necessário células funcionais que operem na produção. Esse medicamento não é utilizado em tratamento para pessoas com DM1, pois essas pessoas já não produzem insulina suficiente. Com o uso da substância é relatado uma melhora nos exames de glicemia em jejum e uma redução de 1 a 2% na hemoglobina glicada. Um dos riscos do medicamento é a formação de hipoglicemia, por conta da liberação excessiva de insulina (55). Entretanto, com o passar dos anos os pacientes apresentam uma falência na produção de insulina, chegando ao ponto em que precisarão utilizar insulina para manter o nível glicêmico controlado (3).

2.2 ÓRGÃOS E HORMÔNIOS

O pâncreas é um órgão de funções endócrinas e exócrinas. As células exócrinas estão relacionadas com secreção de enzimas digestivas e o lado endócrino é ligado as secreções de hormônios no sistema sanguíneo (56). A região produtora de hormônios é composta pelas ilhotas pancreáticas ou ilhotas de Langerhans, como ilustra a Figura 2.3. O pâncreas humano tem aproximadamente um milhão de ilhotas (57) no qual contém as células produtoras de hormônios. As duas principais células produtoras de hormônio são as células beta (representadas na cor amarela) que secretam insulina e células alfa (representadas na cor rosa) que secretam glucagon (58). Esses dois hormônios tem efeitos contrários e controlam os níveis de açúcar no sangue (59), são considerados antagonistas funcionais (60).

As células beta, que formam 60-80% (61) da ilhota, são responsáveis pela secreção de

Figura 2.3 – Representação esquemática de um pâncreas. Na ampliação uma ilhota de Langerhan, as principais células são alfa representado na cor rosa (secretam glucagon) e as células beta representadas na cor amarela (secretam insulina). Cada ilhota do pâncreas humano contém aproximadamente 2500 células (57).



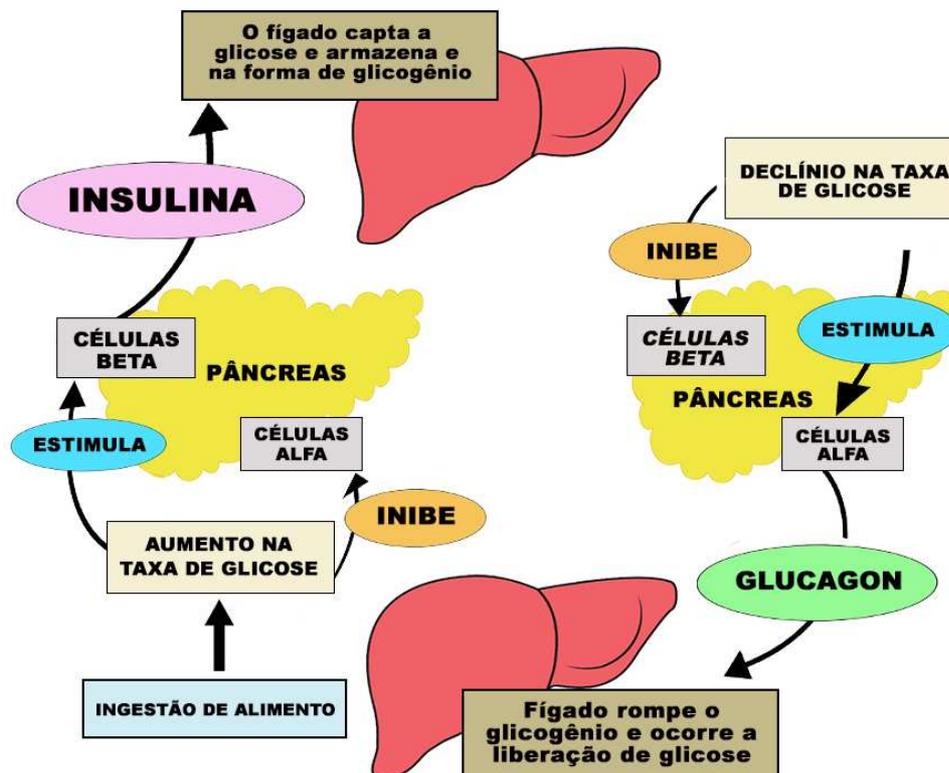
Fonte: O autor.

insulina. Esse hormônio é liberado em resposta ao aumento do nível de açúcar no sangue (58). A presença da insulina na corrente sanguínea estimula o fluxo da glicose nos tecidos (por exemplo, músculos), reduzindo a concentração de açúcar no sangue (60). Outra função da insulina é parar a liberação de gliconeogênese (produção de glicose pelo fígado usando compostos não-açúcares, tipo gordura (62)).

A ação da insulina começa quando ocorre a conexão com os receptores (64). A função do receptor é reconhecer o hormônio no sistema sanguíneo e por sequência produzir um sinal para a proteína transmembrana (64). Resumindo, a função da insulina é captar a glicose da corrente sanguínea para os tecidos. Mas existem alguns tecidos no qual não necessitam de insulina para a captação eficiente de glicose, como o cérebro e o fígado. Nesse caso, o fígado coleta as moléculas glicose e transforma em glicogênio, que é armazenado para ser usado como fonte de energia (65). Isso ocorre devido às células não utilizarem o transportador de glicose (GLUT) para importar a glicose, mas sim outro transportador que não é dependente de insulina.

Outro hormônio liberado pelo pâncreas é o glucagon. Secretado pelas células alfa, representando uma parcela de 10% das ilhotas de Langerhans (66). O glucagon é o hormônio hiperglicêmico do organismo, lançado na corrente sanguínea como resposta dos baixos níveis de açúcar no sangue (60, 64), ocasionando a liberação de glicogênio elevando os níveis do açúcar no sangue, evitando uma hipoglicemia (63). Quando se apresenta níveis de glicose baixos o glucagon é secretado de maneira crescente e estimula a liberação de glicogênio armazenado no fígado. O estoque pode ser de curto prazo (utilizado pelo cérebro (67)) e a outra forma de armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo (gordura corporal) para armazenamento de longo prazo.

Figura 2.4 – Esquema dos ciclos do equilíbrio dos níveis de glicose no sangue, através da liberação de dois hormônios, insulina e glucagon. Um ciclo pode iniciar com o aumento de glicose no sangue, fazendo as células beta lançarem doses de insulina no sistema sanguíneo, causando a redução da quantidade de açúcar no sangue. Outro ciclo inicia com a redução dos índices glicêmicos, estimulando as células alfas a secretarem o glucagon, conduzindo o fígado a liberar glicogênio no sangue, aumentando a glicemia. Assim, o ciclo se repete, mantendo os níveis corretos de glicose.



Fonte: O autor.

A Figura 2.4 mostra o uso dos hormônios no equilíbrio do açúcar no sangue, podendo iniciar de duas maneiras, com o “Aumento do açúcar” ou “Redução do açúcar”. O acréscimo de açúcar

no sangue normalmente ocorre por meio de uma refeição, fazendo o nível de açúcar no sangue subir, a presença da glicose estimula a produção de insulina pelas células beta no pâncreas. A insulina é liberada no sistema sanguíneo e a glicose absorvida pelas células (por exemplo, células musculares) e no fígado (na formação de glicogênio), por consequência, reduzem a concentração de glicose no sangue. A segunda situação é quando não ocorre uma refeição, no caso de exercícios de alta intensidade (exigido grandes quantidades de energia) ou quando a liberação de insulina é muito elevada, tais ações reduzem as concentrações de glicose no sangue (67). Desse modo, as células alfa são estimuladas a liberarem o glucagon, a presença do glucagon aciona a função do fígado na quebra do glicogênio estocado como suplementação rápida de glicose para o cérebro e outros tecidos (65). A liberação de glicogênio eleva os níveis de açúcar no sangue, evitando uma crise de hipoglicemia.

3 MODELOS MATEMÁTICOS

No princípio, para analisar o comportamento da concentração de açúcar no sangue, diversos trabalhos experimentais foram realizados nas primeiras décadas do século XX (36, 70). Diante das observações sobre o sistema regulatório da concentração de glicose e insulina, desenvolveram-se modelos matemáticos no qual descrevem os mecanismos da relação entre glicose e insulina (68, 69). O acréscimo de trabalhos relacionados a fisiologia do sistema de glicose e insulina auxiliaram pesquisadores a elaborarem modelos matemáticos relacionados a essas concentrações.

3.1 MODELO DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE

Na década de 60, alguns pesquisadores estavam atraídos pelo estudo das frequências naturais do organismo. Assim, compreender o funcionamento do corpo em curtos períodos, de no máximo uma hora, e em intervalos longos de 24 horas. Um dos interessados nesse campo da frequência do organismo era Ackerman, em 1964, desenvolveu um modelo matemático para descrever a relação entre a glicose e insulina utilizando duas equações diferenciais (37). O objetivo era analisar as periodicidades nos valores experimentais obtidos em um teste oral de tolerância à glicose. As equações descrevem o comportamento da curva de concentração de glicose no sangue ao longo do tempo. As equações matemáticas que descrevem o sistema glicose-insulina são

$$\frac{dG}{dt} = -r_1G - r_2I + L, \quad (3.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = r_3G - r_4I, \quad (3.2)$$

onde G e I são as concentrações de glicose e insulina, respectivamente, que variam no tempo. A Equação 3.1, r_1G é a taxa média de remoção de glicose independente da insulina, r_2I o aumento na taxa média de remoção de glicose dependente da insulina e L sendo a taxa de aumento de glicose devido à absorção do intestino. Na Equação 3.2 contém r_3G sendo o aumento da taxa de liberação de insulina devido à glicose e r_4I representando a taxa média de remoção de insulina independente da glicose.

Ackerman considera em seu trabalho I e G em um estado de jejum. Nessa condição $L = 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$, $\frac{dG}{dt} = 0$, $I = I_j$, $G = G_j$ sendo I_j e G_j as concentrações em jejum. Reescrevendo as Equações 3.1 e 3.2 acima utilizando as concentrações em jejum, onde $i \equiv I - I_j$ e $g \equiv G - G_j$.

As equações com os termos i e g são apresentadas como:

$$\frac{dg}{dt} = -r_1g - r_2i + L, \quad (3.3)$$

$$\frac{di}{dt} = r_3g - r_4i. \quad (3.4)$$

Reescrevemos as Equações 3.3 e 3.4 para eliminar a concentração de insulina, resultando em apenas uma equação diferencial. Primeiro encontramos a segunda derivada da Equação 3.3:

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -r_1\frac{dg}{dt} - r_2\frac{di}{dt} + \frac{dL}{dt}, \quad (3.5)$$

em seguida substituímos a Equação 3.4 na Equação 3.5

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -r_1\frac{dg}{dt} - r_2(-r_4i + r_3g) + \frac{dL}{dt}. \quad (3.6)$$

Isolando i da Equação 3.3

$$i = \frac{-\frac{dg}{dt} - r_1g + L}{r_2}, \quad (3.7)$$

substituindo a Equação 3.7 na Equação 3.6

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -r_1\frac{dg}{dt} + r_2\left(\left(\frac{-\frac{dg}{dt} - r_1g + L}{r_2}\right)r_4 - r_3g\right) + \frac{dL}{dt}. \quad (3.8)$$

Realizando as distribuições de r_2 e r_4 da Equação 3.8:

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -r_1\frac{dg}{dt} - r_4\frac{dg}{dt} - r_4r_1g + r_4L - r_3r_2g + \frac{dL}{dt}, \quad (3.9)$$

agrupando os termos em comum da Equação 3.41 e isolando $\frac{dL}{dt} + r_4L$:

$$\frac{d^2g}{dt^2} + (r_1 + r_4)\frac{dg}{dt} + (r_4r_1 + r_3r_2)g = \frac{dL}{dt} + r_4L. \quad (3.10)$$

Reescrevendo a Equação 3.10 em termos da constante de amortecimento $\alpha = r_1 + r_4$, a frequência natural $\omega_0 = r_4r_1 + r_3r_2$ e a força motriz $S(t)$:

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha\frac{dg}{dt} + \omega_0^2g = S(t), \quad (3.11)$$

Solucionando a Equação 3.11 definindo uma equação diferencial geral de segunda ordem homogênea (76):

$$a\ddot{y} + b\dot{y} + cy = 0, \quad (3.12)$$

onde a, b e c são constantes. A equação homogênea da Equação 3.11 é

$$\ddot{g} + 2\alpha\dot{g} + \omega_0^2g = 0. \quad (3.13)$$

A função exponencial $g = e^{xt}$ (onde x é uma constante) tem a propriedade de que sua derivada é um múltiplo por constante dela mesma: $\dot{g} = xe^{xt}$, além disso, a segunda derivada fica $\ddot{g} = x^2e^{xt}$. Substituindo na Equação 3.13:

$$x^2e^{xt} + 2\alpha xe^{xt} + \omega_0^2e^{xt} = 0, \quad (3.14)$$

deixando e^{xt} em evidência, obtemos:

$$e^{xt}(x^2 + 2\alpha x + \omega_0^2) = 0. \quad (3.15)$$

Resultando:

$$x^2 + 2\alpha x + \omega_0^2 = 0. \quad (3.16)$$

Assim, encontramos as raízes:

$$x_{1,2} = \frac{-2\alpha \pm \sqrt{4\alpha^2 - 4\omega_0^2}}{2}, \quad (3.17)$$

simplificando a Equação 3.17

$$x_{1,2} = -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}. \quad (3.18)$$

Na Equação 3.18 definimos $\omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2$, assim temos:

$$x_{1,2} = -\alpha \pm \sqrt{-\omega^2}, \quad (3.19)$$

onde ω é a frequência livre. Com isso, obtemos as raízes, dadas por:

$$x_{1,2} = -\alpha \pm i\omega. \quad (3.20)$$

As raízes pertencem ao grupo dos números complexos, portanto a solução é do tipo:

$$g = Ae^{(-\alpha+i\omega)t} + Be^{(-\alpha-i\omega)t}. \quad (3.21)$$

Mantendo $e^{-\alpha t}$ em evidência:

$$g = e^{-\alpha t}(Ae^{i\omega t} + Be^{-i\omega t}). \quad (3.22)$$

Usando a Equação de Euler $e^{i\omega t} = \cos\omega t + isen\omega t$ na Equação 3.22, obtemos:

$$g = e^{-\alpha t}(A(\cos\omega t + isen\omega t) + B(\cos\omega t - isen\omega t)), \quad (3.23)$$

$$g = e^{-\alpha t}((A+B)\cos\omega t + (A-B)isen\omega t). \quad (3.24)$$

Usando $g(0)=0$ (condição inicial sem aplicação de glicose) na Equação 3.24, então $A = -B$:

$$g = Be^{-\alpha t}sen\omega t \quad (3.25)$$

Fazendo $\dot{g}(0) = C$, obtemos:

$$\dot{g} = B(-\alpha e^{-\alpha t} \text{sen}\omega t + \omega e^{-\alpha t} \text{cos}\omega t), \quad (3.26)$$

obtemos:

$$C = B\omega, \quad (3.27)$$

$$B = \frac{C}{\omega}, \quad (3.28)$$

onde C tem dimensão de concentração por unidade de tempo. O modelo matemático da Equação 3.29 mostra a amplitude B não amortecida (representando um pico de glicose) e a glicose em jejum G_j

$$g = G_j + B \exp^{-\alpha t} \text{sen}\omega t. \quad (3.29)$$

Em seu trabalho Ackerman utilizou a Equação 3.29 para ajustar valores experimentais. Os dados coletados foram mensurados por meio de um teste oral de tolerância à glicose de sujeitos classificados como normais e diabéticos. Usando a Equação 3.29 e os valores da Tabela 3.1 foi gerada a Figura 3.1 que expõe três tipos de curvas (concentrações de glicose em função do tempo).

De acordo com Ackerman, o critério para anormalidade é $\omega_0^2 = r_4 r_1 + r_3 r_2$ (37) (última coluna da Tabela 3.1) caracterizando a responsividade do organismo (resposta do corpo), sendo o produto das constantes da taxa da produção de insulina devido à glicose e a utilização de glicose em função da ação da insulina, isso é, como o organismo responde removendo glicose em função da insulina e como ocorre a liberação de insulina na presença da glicose.

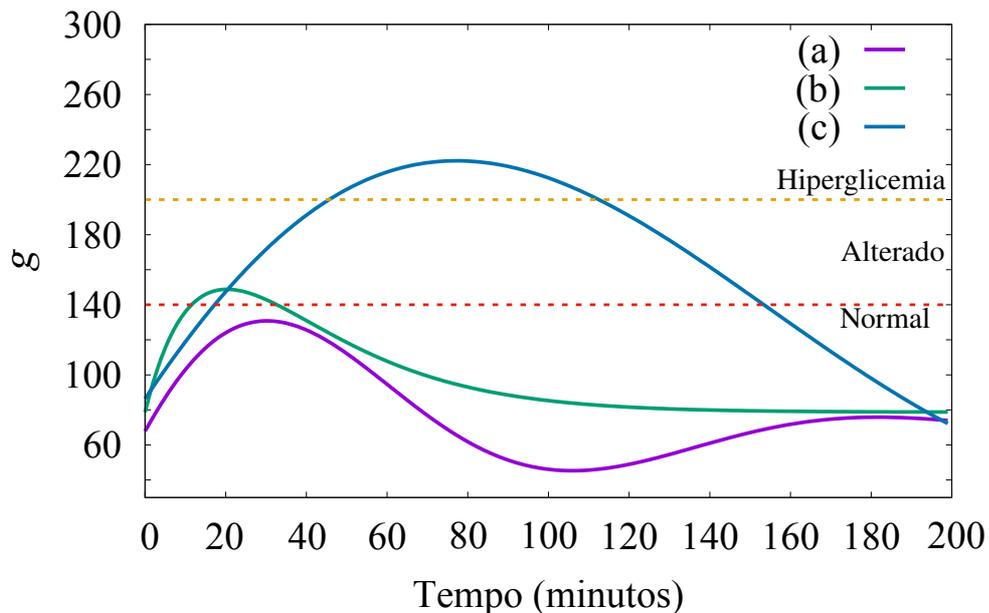
A Figura 3.1 mostra oscilações de três curvas de concentração de glicose, com auxílio dos valores do exame do teste oral de tolerância a glicose da Tabela 2.1 do capítulo anterior como referência para classificação das concentrações de glicose. As curvas (a) e (b) no tempo de 120 minutos estão abaixo da linha tracejada em vermelho, classificadas em normal. A diferença entre as duas curvas normais está no pico de glicose (B), remoção de glicose (α) e o tempo

Tabela 3.1 – Valores obtidos através de um teste de tolerância a glicose e utilizados para criar a Figura 3.1.

Fig 3.1	G_j (mg/100 ml)	B (mg/100 ml)	α ($\text{min}^{-1} \times 10^3$)	ω ($\text{min}^{-1} \times 10^3$)	ω_0^2 ($\text{min}^{-1} \times 10^3$)
(a)	67,8	100	13,90	41,50	1,915
(b)	78,7	1606	49,00	5,83	2,434
(c)	86,4	205	4,82	16,70	0,302

Fonte: Ackerman em 1964 (37).

Figura 3.1 – Curvas geradas usando a Equação 3.29 e os valores das Tabelas 2.1 e 3.1. Os valores da Tabela 2.1 do teste de tolerância a glicose limitam as concentrações de glicose em normais (abaixo da linha tracejada em vermelho (< 140)), alterados (acima de normal e abaixo da hiperglicemia (≤ 199)) e hiperglicemia (acima da linha tracejada em amarelo (≥ 200)), para um intervalo de tempo de 120 minutos. Usando os valores da Tabela 3.1 as curvas (a) e (b) são classificadas como normais e a curva (c) como alterado/hiperglicemia.



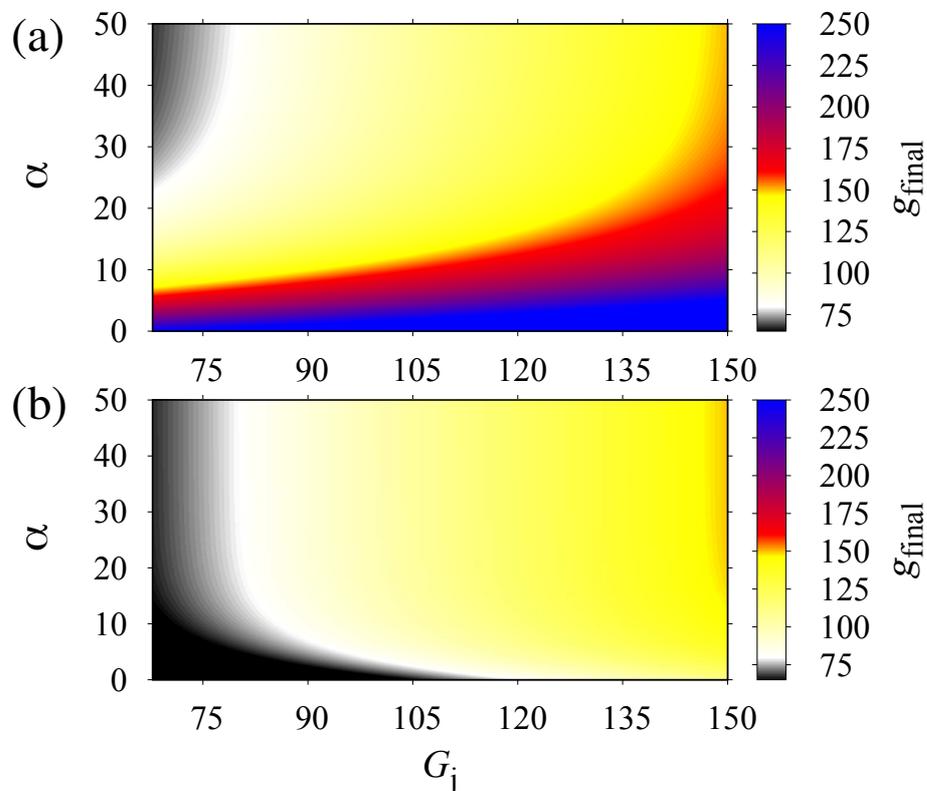
Fonte: O autor.

de resposta (ω). A curva (a) apresenta uma remoção de glicose menor, mas uma resposta mais rápida, fazendo a concentração de glicose oscilar mais rápido. A curva (b) tem um tempo de resposta mais lento, mas uma remoção de glicose acentuada, assim a concentração de glicose é reduzida rapidamente, compensando a resposta mais lenta. Desse modo, as curvas (a) e (b) de acordo com Ackerman são classificadas como normal. Na curva (c) é perceptível certa demora para atingir o valor máximo, isso ocorre pela baixa remoção de glicose, gerando uma alta amplitude, também a concentração de glicose permanece por mais de 60 minutos em

hiperglicemia, por conta da resposta lenta, finalizando em 120 minutos muito próximo da linha de hiperglicemia, logo o organismo não responde bem a doses de glicose, precisando de mais de 60 minutos para igualar em valores de glicemia com as curvas (a) e (b). Mesmo que a curva (c) atinja valores normais de glicose após 200 minutos, o valor ideal de g (indivíduo sem diabetes) em 120 minutos, deve ficar abaixo de 140 mg/dl (77) e como a concentração de g nesse instante para a curva (c) está próxima de 200 mg/dl, então pertence ao grupo diabético (3).

Usamos espaços de parâmetros para analisar o valor da concentração da glicose final em função do menor até o maior valor dos parâmetros de remoção de glicose (α) e glicemia em jejum (G_j) para a terceira curva (c) (diabético) com os valores de $B = 205$ e $\omega = 16,70$ da Tabela 3.1. A Figura 3.2 é composta por dois espaços de parâmetros, a Figura 3.2 (a) no tempo de 120 minutos, Figura 3.2 (b) para 200 minutos e as barras de cores exibem o valor da glicose final (g_{final}). Nas Figuras 3.2 (a) e (b) são identificadas cinco regiões, usando como referência

Figura 3.2 – Espaços de parâmetros de α versus G_j usando os valores $B = 205$ e $\omega = 16,7$ da curva (c) Tabela 3.1. As barras de cores indicam os valores da glicose final em dois tempo, 120 minutos (Figura 3.2(a)) e 200 minutos (Figura 3.2(b)).



Fonte: O autor.

os valores da Tabela 2.1 do exame de glicose. A primeira (cor preta) é quando g_{final} está abaixo

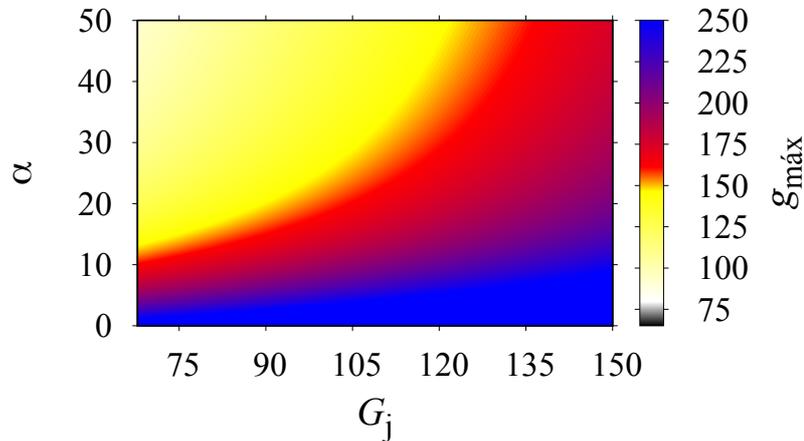
de 70 mg/dl, representando hipoglicemia. A segunda região (cores branca e amarela) referentes ao intervalo maior que 70 mg/dl e menor do que 140 mg/dl, níveis normais de glicose. A terceira região (cor vermelha) é maior que 140 mg/dl e menor que 200 mg/dl registrando um valor alterado de glicose (risco de desenvolver diabetes (78)). A última região (cor azul) acima de 200 mg/dl mostra quando o indivíduo já apresenta diabetes (79).

Na Figura 3.2 (a) quando a função de remoção de açúcar é reduzida, a concentração da glicose final no sangue aumenta, marcada na região de hiperglicemia. Por outro lado, se os valores de remoção de glicose forem altos e os valores de G_j são altos, a glicose final apresenta dificuldades de permanecer na região normal. Assim, indivíduos que apresentam valores elevados de glicose em jejum demonstram maiores riscos em desenvolver diabetes (80), ou seja, valores acima de 140 mg/dl após 120 minutos (3). No tempo de 200 minutos, como mostra a Figura 3.2 (b), os valores das concentrações de glicose final permanecem em maioria nas regiões normais. Pois, o organismo tem mais tempo, para processar a dose de glicose do exame. Contudo, apesar de os valores de glicemia estarem normais, não significa que o indivíduo está saudável, pois as condições de referências da Tabela 2.1 não valem mais como comparação, já que ultrapassou em 1 hora do tempo de referência que é de no máximo de 2 horas, sendo necessário outro tipo de exame para realizar algum diagnóstico.

Os picos de glicose em indivíduos saudáveis ocorre entre 30 e 60 minutos (81). Valores mensurados experimentalmente (82) de pacientes saudáveis de um teste oral de tolerância a glicose, exibiram concentrações de glicose em jejum de $76,7 \pm 4,6$ mg/dl e no pico de concentração $137,5 \pm 18,8$ mg/dl, finalizando em 120 minutos em $105,6 \pm 13,5$. A Figura 3.3 exibe um espaço de parâmetros da remoção de glicose (α) e a glicose em jejum (G_j) quando o valor da concentração de glicose atinge um valor máximo no intervalo de 200 minutos. A região classificada como normal está na cor amarela. Porém, é possível o valor da glicemia atingir as regiões de glicemia alterada e hiperglicemia e logo em seguida cair para a região normal. No entanto, a glicose em jejum influencia no pico máximo da glicose, já que, o valor da concentração de glicose da refeição somará com o valor da glicose em jejum, assim, quanto maior a glicose em jejum, maior será o pico de glicose. Porém, picos elevados de glicemia, não classificam pessoas como diabéticas, já que cada organismo responde de maneiras diferentes

quando expostos a doses de glicose. Por esse motivo, picos máximos de glicose não são usados para diferenciar pessoas saudáveis de diabéticas.

Figura 3.3 – Espaço de parâmetros de α versus G_j usando os valores $B = 205$ e $\omega = 16,7$ da curva (c) Tabela 3.1. A barra de cores indica o valor máximo da glicose no tempo final de 200 minutos.



Fonte: O autor.

3.2 MODELO GLICOSE-INSULINA COM CÉLULAS BETA

As células beta são responsáveis pela secreção de insulina (83). A destruição ou a incapacidade na função de ação dessas células causam redução ou absoluta deficiência na produção de insulina (84), levando ao diabetes tipo 1 ou tipo 2. Conhecendo tais características, foi registrada a presença atípica na função das células beta em algumas regiões rurais, de baixo nível econômico e desnutrição (85,86), como é o caso da Etiópia (87) e África subsariana (88). Esse subtipo de diabetes apresenta algumas características de DM1 e DM2, como hiperglicemia formada pela alta quantidade de açúcar no sangue e cetoacidose diabética, causado pelo acúmulo de cetonas no sangue (comum em DM1 (89) pela falta de insulina). Esse subtipo de diabetes gerado pelo déficit proteico é conhecida como diabetes mellitus por déficit de proteína (DMDP) (85).

Um modelo matemático proposto em 1987 por Bajaj (38) insere uma equação relacionada as células beta a outras duas equações que descrevem a variação dos níveis de glicose e insulina no tempo. Os resultados implicam na comparação das curvas de glicose e insulina de casos normais e com diabetes mellitus por déficit de proteína. No caso de DMDP, acontece a redução

da capacidade das células beta em resposta à liberação de insulina em relação a presença da glicose.

No modelo, Bajaj considera as células beta na fase de transformação de proliferação (entrando em atividade), multiplicação (aumento de células beta em atividade) e eliminação (redução de atividade) (38). A transformação de células beta da fase inativa (b_0) para a proliferativa depende da concentração de glicose g . O acréscimo da concentração de glicose a aumenta o número de células beta na fase de proliferação. A equação diferencial das células beta é dada por:

$$\frac{db}{dt} = r_5g(T - b) + r_6b(T - b) - r_7b, \quad (3.30)$$

a concentração de células em atividade b é determinada pela taxa de transformação de atividade das células beta r_5g , coeficiente exponencial do crescimento de células beta r_6b , taxa de redução (de atividade) r_7b e o número total de células beta T .

Obtendo a relação da glicose-insulina com as células beta a partir do modelo de Ackerman (37), porém sem absorção gastrointestinal:

$$\frac{dg}{dt} = -r_1g - r_2i, \quad (3.31)$$

$$\frac{di}{dt} = r_3g - r_4i. \quad (3.32)$$

Bajaj acrescenta as células beta na relação de glicose-insulina, e segue o trabalho de Turn (1979). Turn considera em seu modelo a deficiência de insulina e a resistência à insulina características predominantes na formação do diabetes (90). Em seu modelo, existe um número normal de células beta x e pode ocorrer uma redução da secreção de insulina $1/N$, devido a redução do número normal de células beta, no qual N está ligado na capacidade (%) das células beta. Com isso, há um aumento na quantidade de glicose no sangue. Portanto, Turn associa o nível de glicose como capacidade de célula beta N/x . Em vista disso, Bajaj substitui o termo $-r_1g$ da Equação 3.31 que representa a taxa de remoção de glicose independente de insulina

(38). O modelo se torna:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{r_1 N}{b} - r_2 i + c_1, \quad (3.33)$$

$$\frac{di}{dt} = r_3 g - r_4 i + c_2, \quad (3.34)$$

$$\frac{db}{dt} = r_5 g(T - b) + r_6 b(T - b) - r_7 b, \quad (3.35)$$

onde g e i representam a concentração de glicose e insulina no tempo t , b reproduz o número de células beta na fase de proliferação (células entrando em atividade), $r_1 N/b$ redução de glicose devido a concentração de células beta em atividade, $r_2 i$ é a remoção de glicose na presença de insulina, $r_3 g$ a liberação de insulina na presença de glicose, r_4 redução de insulina e c_1 e c_2 são constantes.

3.2.1 Estudos do Modelo Glicose-Insulina com Células Beta

Em seu modelo, Bajaj estudou dois grupos, saudáveis e diabéticos. A distinção entre os dois casos acontece pela redução do valor do parâmetro associado com o aumento de insulina, devido a presença de glicose r_3 . A Tabela 3.2 mostra os valores utilizados na simulação para não diabéticos. Os valores r_2 , r_3 e r_4 foram obtidos na observação de dados experimentais no controle de insulina no metabolismo de glicose (91). Os valores de r_5 , r_6 e r_7 foram obtidos para a equação das células beta, em resposta de estímulo constante de glicose. O valor da capacidade das células beta N é unitário e os valores de c_1 , c_2 e T , foram escolhidos arbitrariamente por Bajaj. Em relação aos diabéticos foram utilizados os mesmo valores da Tabela 3.2 e reduzido o parâmetro r_3 de 0.054 para 0.027. Bajaj estudou três condições iniciais no modelo e as comparou com trabalhos experimentais, com a finalidade de comprovar a funcionalidade do modelo. Também utiliza em seu trabalho a glicose basal igual a 0. Assim, é possível aplicar o modelo para qualquer valor basal, geralmente vale 100, mas pode variar de indivíduo para indivíduo.

Tabela 3.2 – Valores dos parâmetros usados na simulação.

r_1 min^{-1}	r_2 min^{-1}	r_3 min^{-1}	r_4 min^{-1}	r_5 min^{-1}	r_6 min^{-1}	r_7 min^{-1}	c_1 -	c_2 -	N -	T -
15,03	0,05	0,054	0,055	0,0003	0,0001	0,0025	0,1	0,3	1	10^3

Fonte: Bajaj em 1987 (38).

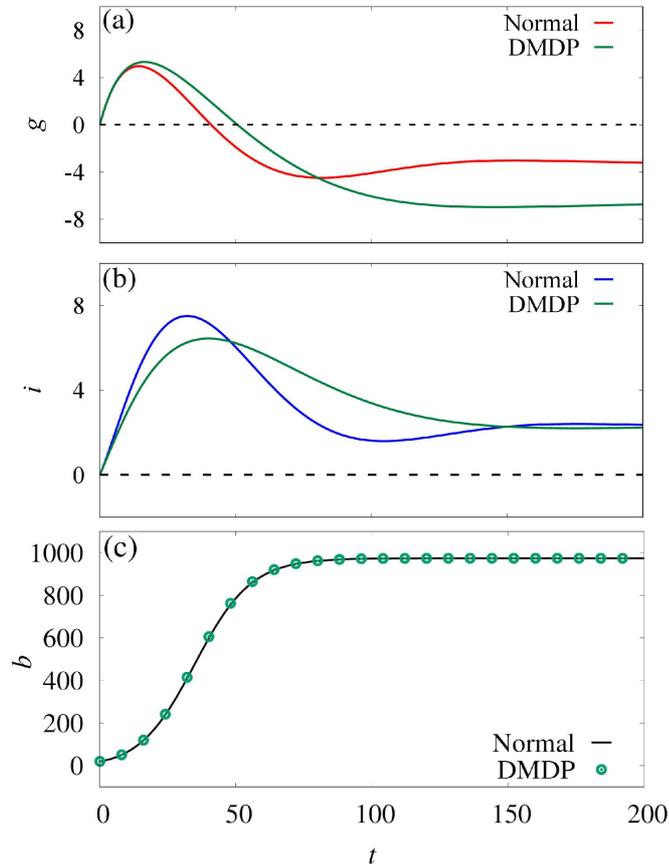
3.2.2 Concentração Basal de Glicose e Insulina

A Figura 3.4 mostra a diferença de concentração em jejum (sem refeição ou aplicação de glicose) da glicose, insulina e células beta em atividade, usando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$. Na Figura 3.4 em condições normais a concentração de glicose (Figura 3.4 (a)) aumenta, por consequência o número de células beta entram em atividade cresce ((Figura 3.4 (c))) e a liberação de insulina aumenta. Assim, a concentração de glicose reduz na presença da insulina, oscilando antes de atingir uma condição estacionária. Na oscilação os valores da concentração de glicose atingem números negativos, mas isso por conta que o valor basal é considerado zero, assim a glicose oscila acima ou abaixo do valor basal. Em adição, as flutuações da glicose são vistas como responsáveis pela oscilação de insulina (38), como observado nos dois trabalhos a seguir. O primeiro de 1974, que estudou as concentrações de glicose e insulina no sangue de cães em jejum, na tentativa de encontrar flutuações periódicas. Quando os cães recebiam injeções intravenosas constantes de glicose, as concentrações de insulina e glicose aumentavam. Depois caíam e finalmente estabeleciam a condição estacionária. Um sistema é dito estacionário se suas propriedades estatísticas não mudam com o tempo (92). O segundo trabalho (1977), é uma publicação sobre a alimentação e hormônios de macacos e humanos, onde ocorre uma simultaneidade nas oscilações das concentrações de glicose e insulina (93).

A presença da DMDP reduz a quantidade de insulina liberada. A Figura 3.4 (b) mostra a diferença entre as curvas de concentrações de insulina (azul é a normal e a verde com diabetes). A quantidade reduzida de insulina na presença do diabetes, faz com que a concentração de glicose leve mais tempo para reduzir e retornar ao valor basal.

O desenvolvimento de algum tipo ou subtipo de diabetes, não necessariamente irá afetar o número das células beta em atividade, como por exemplo a diabetes tipo 2, no qual a quantidade

Figura 3.4 – Níveis de concentrações de glicose, insulina e células beta em situação normal ($r_3 = 0,054$) e com DMDP ($r_3 = 0,027$). As condições iniciais usadas são $g(0) = 0$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$. A figura (a) contém a comparação das concentrações de glicose, A figura (b) a concentração de insulina e a figura (c) as células beta em atividade. A DMDP afeta a liberação de insulina, assim a concentração de glicose leva mais tempo para reduzir.



Fonte: O autor.

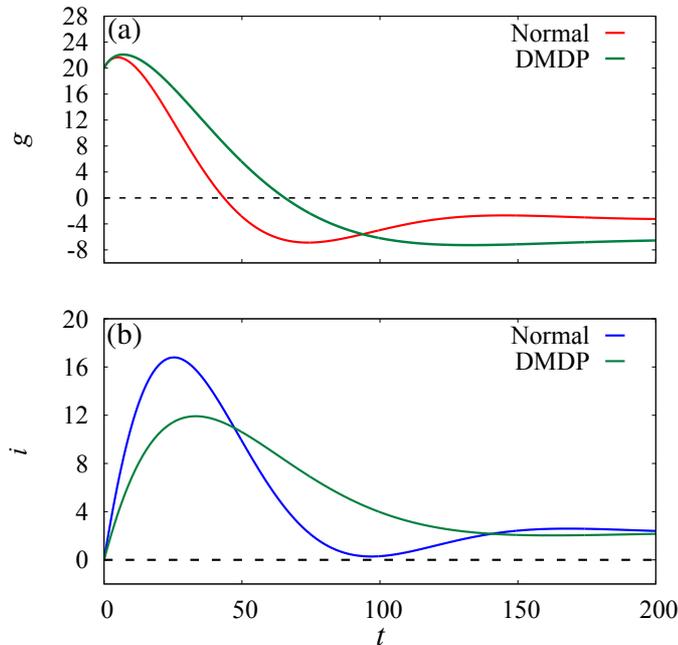
de células beta em atividade pode se manter, porém o organismo não consegue utilizar de maneira eficiente a insulina liberada pelas células. A Figura 3.4 (c) compara as células beta em atividade em função do tempo. No modelo o número de células não muda em ambos os casos, não diabético e diabético.

3.2.3 Níveis de Glicose e Insulina em Resposta a Estímulo de Glicose

Produzindo o efeito de um refeição, foi estudado os níveis de glicose e insulina em resposta a um estímulo intravenoso de glicose, No caso normal a Figura 3.5 mostra as curvas com as condições iniciais $g(0) = 20$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$, onde a injeção de glicose ($g = 20$) aumenta a amplitude da concentração de glicose no sistema, por consequência a quantidade de insulina

liberada é maior. Após a oscilação a concentração de glicose retorna próxima do nível basal (linha preta pontilhada). Bajaj observou que na presença de grandes injeções de glicose, a

Figura 3.5 – Comportamento temporal dos níveis de glicose e insulina em resposta de uma carga de glicose intravenosa. As condições iniciais usadas são $g(0) = 20$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 20$. (a) contém a comparação das concentrações de glicose e (b) as concentrações de insulina.



Fonte: O autor.

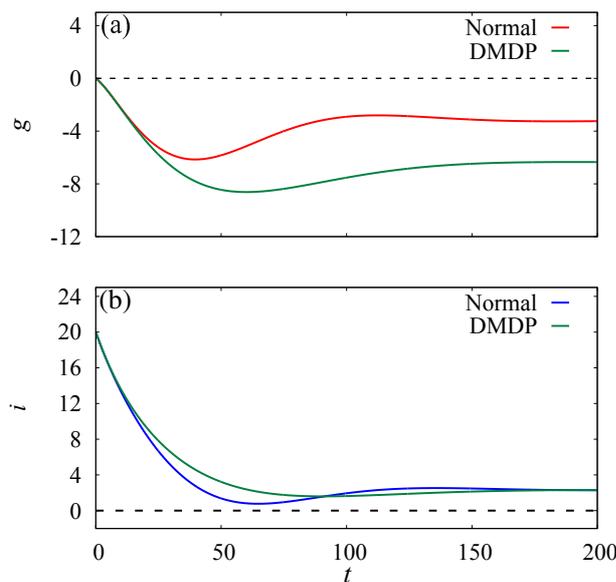
concentração de glicose apresenta um valor menor (mínimo) do que ao estado estacionário, em concordância ao trabalho de Atkins, na regularização da concentração de glicose em modelos experimentais. Atkins inspecionou 24 modelos matemáticos até o ano de 1971, comparando os dados teóricos com experimentais, sobre a regularização da glicose em cães e concluiu que para o modelo ser confiável, as curvas de glicose ou insulina devem conter um valor mínimo e que esse menor valor precisava ser abaixo do valor estacionário (94). Na Figura 3.5(b) é possível observar um máximo na curva de insulina (condição normal) seguindo de um mínimo e retornando para um valor acima do menor valor. Essa situação foi observada experimentalmente no trabalho de Kanazawa de 1966, que aplicou injeções intravenosa de glicose e xilitol (adoçante) em cães. Xilitol é um substituto para o açúcar, exceto para os cães, que é tóxico (95). A comparação entre glicose e xilitol, mostra que o pico de glicose no sangue dos cães foi três vezes maior do que com xilitol, entretanto, a liberação de insulina foi o dobro com xilitol do que glicose. Mas apenas com a injeção de glicose que ocorre o segundo pico

de insulina (96). A Figura 3.5 (b) exibe as concentrações de insulina, na presença do diabetes, existe uma liberação menor de insulina após a dose de glicose, afetando o resultado da glicose, levando a curva a ter um atraso maior para estabilizar e não retornar próxima da basal.

3.2.4 Níveis de Glicose e Insulina em Resposta a Injeção de Insulina

O estudo do comportamento da concentração de glicose e insulina com uma aplicação externa de insulina, essa condição é representada pelas condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 20$ e $b(0) = 20$. A curva de glicose está abaixo do nível basal, esse resultado segue semelhante ao trabalho de Dunn (97), que estudou o efeito da aplicação de insulina em níveis normais de glicose, isso é, em níveis de concentrações de glicose em jejum ou estacionários. Dunn, observou que a aplicação de insulina causa uma queda imediata na glicose, causando hipoglicemia. Contudo, a ação da insulina aumenta a liberação de glicogênio pelo fígado, elevando os níveis de glicemia, A Figura 3.6 (a) mostra a queda da glicose, na presença da aplicação de insulina. Após um intervalo de tempo, os níveis de glicose retornam próximos da basal. Na presença do diabetes, o índice glicêmico exibe uma queda maior, levando mais tempo no retorno, causando persistência na hipoglicemia.

Figura 3.6 – Curvas de glicose e insulina para injeção de insulina com as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 20$ e $b(0) = 20$. (a) contém a comparação das concentrações de glicose e (b) representa a comparação das concentrações de insulina.



Fonte: O autor.

Bajaj acrescentou uma equação para as células beta, com objetivo de criar um modelo que descrevesse um sistema de glicose-insulina usando diferentes condições iniciais e comparando com trabalhos experimentais. Em condições normais a presença da concentração de glicose, inicia a atividade das células beta (r_5g) e a secreção de insulina r_3g . O aumento da quantidade de insulina no sangue reduz a quantidade de glicose e na presença do diabetes por déficit de proteína (redução do parâmetro r_3) a quantidade de insulina liberada é menor, assim a concentração de glicose permanece no sangue por mais tempo, afetando o equilíbrio da glicemia. Porém, a quantidade de células beta em atividade não é afetada na presença do tipo de diabetes estudado, como mostra a Figura 3.4.

3.3 MODELO GLICOSE-INSULINA COM ABSORÇÃO DE GLICOSE

Em 1987, Bajaj desenvolveu o modelo de três equações diferenciais considerando as células beta (38). Na sequência, realizou um novo trabalho (39) baseado nas três equações e implementou uma quarta expressão matemática relacionada com absorção gastrointestinal. O modelo descreve o comportamento dos níveis de glicose e insulina em resposta a uma administração oral de glicose, em duas situações, normal e com diabetes mellitus insulina dependente (DM1). A nova equação que representa a função de absorção gastrointestinal, é dada por:

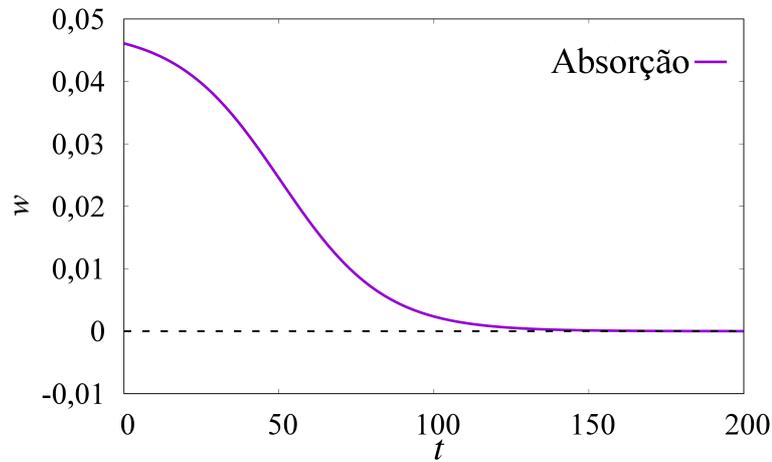
$$\frac{dw}{dt} = -zw + zp w^2, \quad (3.36)$$

no qual z e p são constantes que determinam a rapidez de absorção de glicose. A solução para a Equação 3.36 é:

$$w = \frac{1}{p + e^{at}}, \quad (3.37)$$

a Figura 3.7 descreve graficamente a função de w .

Figura 3.7 – Variação temporal da taxa de absorção (w) de glicose com os valores de z e p da Tabela 3.3 em um intervalo de 200 minutos. Os parâmetros z e p denotam a rapidez de absorção de glicose.



Fonte: O autor.

Acrescentando a nova equação, o modelo torna-se:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{Nr_1}{b} - r_2i + c_1 + wg, \quad (3.38)$$

$$\frac{di}{dt} = r_3g - r_4i + c_2 \quad (3.39)$$

$$\frac{db}{dt} = r_5g(T - b) + r_6b(T - b) - r_7b, \quad (3.40)$$

$$\frac{dw}{dt} = -zw + zp w^2, \quad (3.41)$$

sendo g e i a diferença entre níveis de glicose e insulina da concentração de jejum (basais), b caracteriza o número de células beta na fase de atividade, r_1N/b redução de glicose devido a concentração de células beta em atividade, r_2i é a remoção de glicose na presença de insulina, r_3g a liberação de insulina na presença de glicose, r_4 redução de insulina, r_5g taxa de transformação de atividade das células beta, r_6b coeficiente exponencial do crescimento de células beta, r_7b taxa de redução (de atividade), T o número total de células beta, z , p , c_1 e c_2 são constantes. Quando $w = 0$, o modelo é reduzido para o trabalho de 1987.

Em condições sem diabetes foram utilizados os valores da Tabela 3.3 e para obter um caso de diabetes tipo 1, Bajaj reduziu os valores de alguns parâmetros que estão na Tabela 3.4.

Foram obtidos dois tipos de resultados, sem e com absorção gastrointestinal. As condições iniciais sem absorção são retratadas sendo $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0$. Onde a

Tabela 3.3 – Valores de parâmetros utilizados em simulações para uma condição normal.

Nr_1 min^{-1}	r_2 min^{-1}	r_3 min^{-1}	r_4 min^{-1}	r_5 min^{-1}	r_6 min^{-1}	r_7 min^{-1}	c_1 -	c_2 -	z -	p -	T -
15,03	0,05	0,054	0,055	0,0003	0,0001	0,0025	0,1	0,3	0,06	20,7	1000

Fonte: Bajaj em 1990 (39).

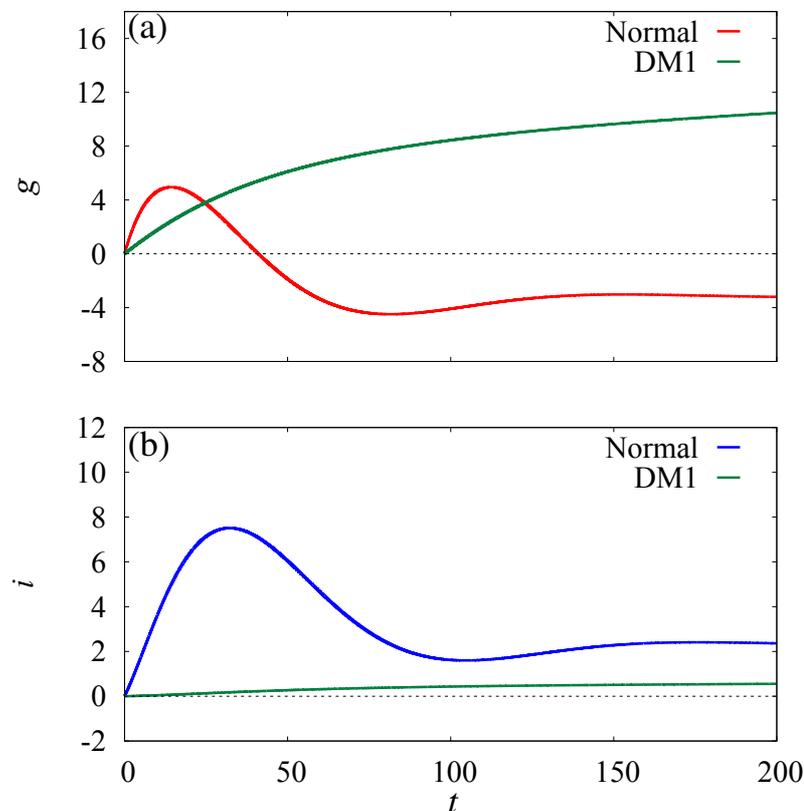
Tabela 3.4 – Valores empregados na simulação na condição de DM1.

$(Nr_1)'$ min^{-1}	r_2' min^{-1}	r_3' min^{-1}	T'	c_1'	c_2'
15,03/4	0,05/2,5	0,054/20	200	0,003	0,003

Fonte: Bajaj em 1990 (39).

concentração de glicose basal é igual a zero (linha pontilhada de cor preta das Figuras 3.8 e 3.9).

Figura 3.8 – Evolução temporal das concentrações de glicose (g) e insulina (i) utilizando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0$. A Figura 3.8(a) mostra a comparação normal da concentração do açúcar (curva vermelha) e o caso de DM1 (curva verde). A Figura 3.8 (b) exhibe a comparação da concentração do hormônio normal (curva azul) e o caso de DM1 (curva verde).



Fonte: O autor.

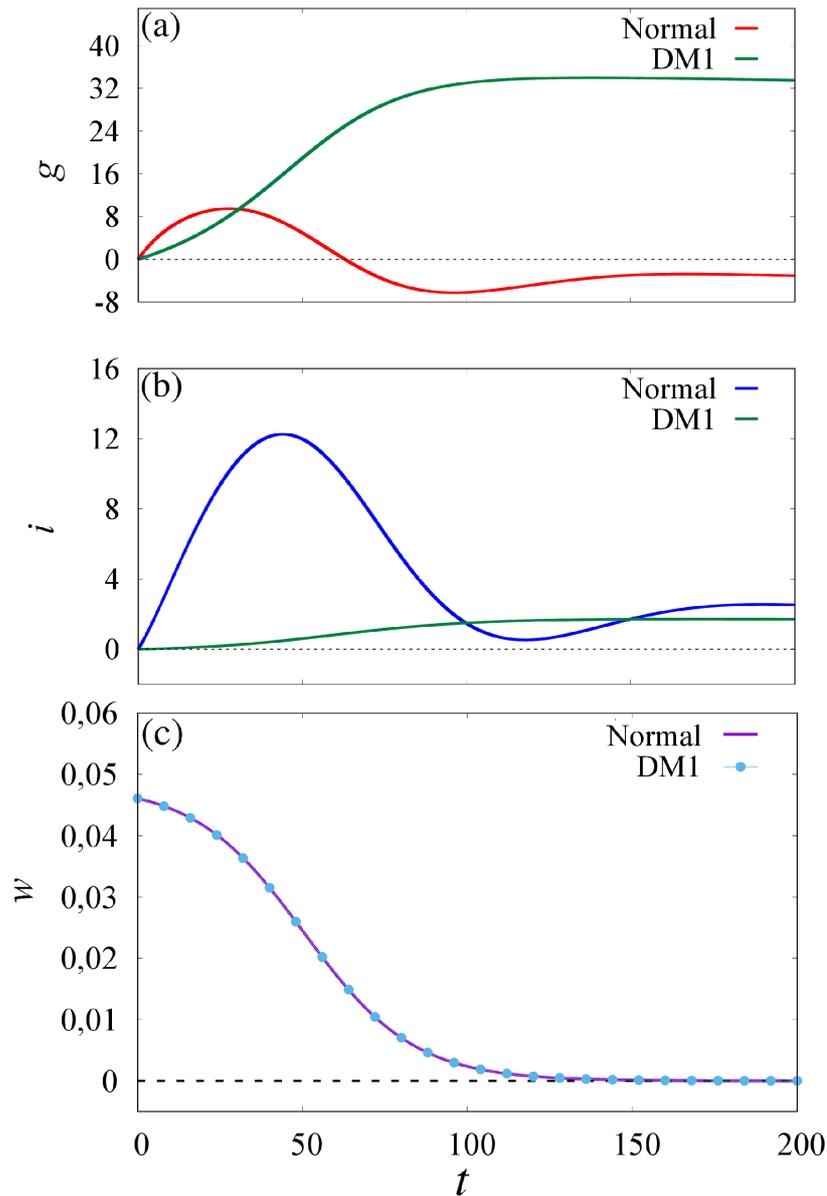
O resultado é exibido na Figura 3.8, dividido em Figura 3.8 (a) com as concentrações de glicose normal e DM1 e a Figura 3.8 (b) com as concentrações de insulina normal e DM1.

A curva em vermelho na Figura 3.8 (a) representa a concentração de glicose normal. Os níveis de g sobem, levando as células beta a entrarem em atividade e a elevar a concentração de insulina. Na presença de insulina, os níveis de glicemia retornam próximos de zero, o qual representa o nível basal. A insulina no caso normal está reproduzida na Figura 3.8 (b) em azul. Quando ocorre a oscilação da concentração de glicose, acontece o mesmo com o hormônio. Aplicando a condição de DM1 utilizando a Tabela 3.4 obtemos as curvas verdes. Na Figura 3.8 (a) é nítida a diferença entre as curvas de glicose, pois a concentração de glicose não retorna ou reduz para o nível basal, gerada pela redução das concentrações de insulina, exibida na curva verde na Figura 3.8 (b). A redução da concentração de insulina faz a quantidade de açúcar permanecer no sangue e se afastando do nível basal.

Acrescentando a absorção gastrointestinal nas condições iniciais, temos $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$. A curva da concentração de glicose (em vermelho) no caso normal (Figura 3.9 (a)) dispõe de um aumento significativo, dessa forma exigindo uma liberação maior de insulina, representada na curva azul da Figura 3.9 (b). O aumento da glicose na presença da quarta equação acontece em razão de que o trato intestinal é responsável pela absorção da glicose (98). Após as oscilações ambas as curvas (glicose e insulina) retornam para a condição basal. No momento em que é aplicado o caso de DM1 (Tabela 3.4), a curva de glicose triplica, por não existir insulina para reduzir a glicemia, pois na presença do diabetes tipo 1 os níveis de insulina produzidos pelas células beta são baixos ou inexistentes. Como os níveis do hormônio são baixos, a curva de glicose permanecerá alta. A Figura 3.9 (c) mostra a absorção gastrointestinal nas duas condições, normal e DM1. Nos resultados exibidos na Figura 3.9 (c) a presença do diabetes não afeta a absorção pelo intestino, assim a absorção da glicose ocorre normalmente.

Estudamos o comportamento do sistema variando os parâmetros r_2 e r_3 , pois têm funções mais impactantes no sistema regulatório de glicose-insulina. Através disso, foi possível observar o valor da glicemia final (g_{final}), contagem da concentração de açúcar após 200 minutos. Dentro desse intervalo de tempo, as concentrações de glicose devem permanecer próximas a

Figura 3.9 – Evolução temporal das concentrações de glicose (g) e insulina (i) utilizando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$. A figura (a) mostra que a curva normal da concentração do açúcar (curva vermelha) permanece com valores baixos comparado com o caso de DM1 (curva verde), onde os valores triplicam. A comparação da concentração do hormônio normal (curva azul) e o caso de DM1 (curva verde) exibida na figura (b) permanece semelhante a figura (a), pois no caso de DM1, o nível de insulina permanece baixo. A figura (c) exibe o comportamento da absorção de glicose pelo intestino, como a diabetes não afeta a absorção, as condições normal e DM1 tem o mesmo comportamento.

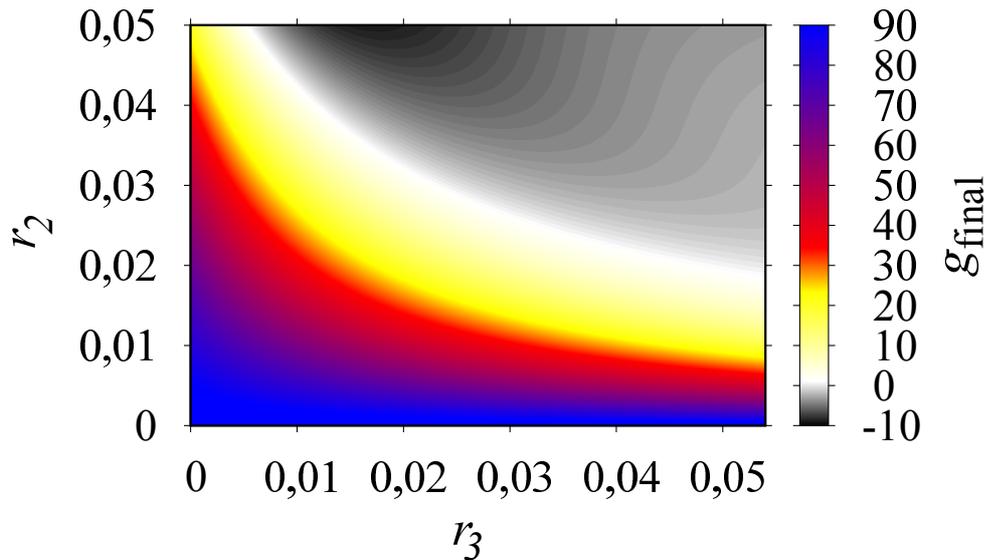


Fonte: O autor.

da basal (dada por 0). Nessa análise foram utilizados as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$, obtendo assim a Figura 3.10. A barra de cor denota o valor da glicose no tempo de 200 minutos. A região preta descreve os valores para baixa concentração

de glicose, levando a hipoglicemia, as regiões branca e amarela registram as concentrações normais de glicose, a faixa vermelha contém a concentração alterada de açúcar e azul exibe a permanência de maior concentração de açúcar, provocando hiperglicemia. Conforme o trabalho

Figura 3.10 – Espaço de parâmetros para r_2 (remoção de glicose), r_3 (liberação de insulina) e g_{final} na barra de cores, usando as condições iniciais $g(0) = 0$, $i(0) = 0$, $b(0) = 20$ e $w(0) = 0,046$. A região de cor preta é a condição de hipoglicemia, as regiões de cor branca e amarela os níveis de glicose são normais, o vermelho são os níveis alterados de glicose e a cor azul hiperglicemia.



Fonte: O autor.

de Bajaj (39), o caso de DM1 é considerado quando $r_2 \leq 0,02$ e $r_3 \leq 0,027$, dado que o nível de glicose fica alterado, como mostra a Figura 3.10 para a região próxima da cor vermelha.

Os resultados de DM1 foram obtidos pela redução dos valores dos parâmetros Nr_1 , r_2 , r_3 , T , c_1 e c_2 , exibidos na Tabela 3.4. A redução do valor de T marca a diminuição no número total de células beta. Compatível com caso de DM1, caracterizado pela destruição das células. O processo da redução do número de células beta faz com que as células restantes tentem manter os níveis de glicose normais, assim o excesso de trabalho pode levar a perda de células beta ou levar a incapacidade das células beta de desempenhar suas funções. Estas reduções de células beta estão presentes em casos de longa duração da doença na vida do indivíduo, pois as células beta são mais vulneráveis à apoptose durante o período de hiperglicemia persistente(99), níveis elevados de hemoglobina glicada e uso de tratamentos que estimulam continuamente as células beta na liberação de insulina (100). No modelo, essas funções relacionadas as células beta e redução da insulina são representadas por Nr_1 e r_3 .

A resistência da ação da insulina prejudica o uso da mesma pelos receptores. Assim, a quantidade de insulina requerida é maior para manter a mesma eficiência de uma condição normal. No modelo, essa resistência é atingida reduzindo o parâmetro r_2 (39), que representa a redução da concentração de glicose na presença de insulina.

4 MODELO DE GLICOSE-INSULINA COM MEDICAÇÃO

No século passado iniciou-se o uso de modelos matemáticos, de modo a observar e prever a dinâmica do diabetes. Entretanto, os modelos propostos não utilizam de um meio para solucionar o problema, mas apenas para desenvolver a doença, reduzindo os valores dos parâmetros responsáveis no controle da glicose e liberação de insulina. Neste trabalho, propomos uma solução com uso de medicamento antidiabético de acordo com o trabalho de Seifert (101), com interesse de encontrar quantidades da medicação que estabilize os níveis da concentração de glicose.

4.1 DESCRIÇÃO DO MODELO

Existem diferentes tratamentos para diabetes, os principais são por comprimidos antidiabéticos pertencentes ao grupo das biguanidas, que tem como princípio ativo a metformina (3). Adicionando uma nova equação diferencial representando a concentração de medicamento no modelo do Bajaj de 1987 (38). O novo modelo se torna:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{r_1 N}{b(t)} - r_2 i(t) + c_1 - \frac{p_g g(t) m(t)}{g_1 + g(t)}, \quad (4.1)$$

$$\frac{di}{dt} = r_3 g(t) - r_4 i(t) + c_2 - \frac{p_i i(t) m(t)}{g_2 + i(t)}, \quad (4.2)$$

$$\frac{db}{dt} = r_5 g(t)(T - b(t)) + r_6 b(t)(T - b(t)) - r_7 b(t), \quad (4.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = r_8 - r_9 m(t), \quad (4.4)$$

onde g e i são as concentrações de glicose e insulina no tempo t , b é o número de células beta, m é a concentração de medicamento, r_1 redução de glicose devido a concentração de células beta em atividade, r_2 é a remoção de glicose na presença de insulina, r_3 a liberação de insulina na presença de glicose, r_4 redução de insulina, r_5 taxa de transformação de atividade das células beta devido à presença de glicose, r_6 aumento exponencial de atividade das células beta, $r_7 b$ taxa de redução (de atividade), N fator de redução de capacidade das células beta. T número total de células beta, p_g e p_i coeficientes de interação de glicose e insulina, g_1 e g_2 Holling tipo 2, c_1 e c_2 são constantes, r_8 dose da medicação (usando metformina como princípio ativo) e r_9 a taxa de rejeição (103). A Equação 4.4 no modelo caracteriza a medicação, responsável por

reduzir a taxa de glicose e insulina em diferentes intensidades conforme a função de Holling tipo 2. Holling propôs tipos de respostas funcionais para modelar fenômenos de predação (104). A resposta funcional de um sistema é definida pelo consumo de presa por predadores a mudança na densidade de presa ou predador(105). A resposta funcional mais comum observada é a do tipo 2 (106), que é quando a taxa de consumo de presas por um predador aumenta à medida que a densidade da presa aumenta, mas desacelera e estabiliza em um platô, no qual a taxa de consumo permanece constante (107, 108). A interação com a medicação é feita pelos termos da Equação 4.1 ($p_g g(t)m(t)/g_1 + g(t)$) e da Equação 4.2 ($p_i i(t)m(t)/g_2 + i(t)$).

Para obter as condições de equilíbrio para o sistema, consideramos três diferentes situações dadas por (I) $(g, i, b, m) = (0, i_j, b_j, m_j)$, (II) $(g, i, b, m) = (g_{jj}, 0, b_{jj}, m_{jj})$ e (III) $(g, i, b, m) = (g_{jjj}, i_{jjj}, b_{jjj}, 0)$. A situação (I) ocorre tornando $g = 0$. As soluções obtidas são i_j , b_j e m_j :

$$i_j = \frac{1}{r_2} \left[c_1 + \frac{Nr_1 r_6}{r_6 T - r_7} \right], \quad (4.5)$$

$$b_j = T - \frac{r_7}{r_6}, \quad (4.6)$$

$$m_j = \frac{r_8}{r_9}. \quad (4.7)$$

Da Equação 4.5, quando $g = 0$, o nível de insulina tende a zero no limite de $r_2 \rightarrow \infty$. Da solução de b_j , se a perda de b for muito pequena, então b tende para T . Na Equação 4.7 m_j aumenta se a taxa de medicamento (r_8) diminui e m_j fica menor com o aumento da taxa de rejeição (r_9).

As soluções para o segundo caso (II) ocorre quando a insulina é igual a zero ($i = 0$). Solucionando, temos $g_{jj} = -\frac{c_2}{r_3}$, o qual não apresenta significado biológico. A solução para o medicamento se mantém $m_{jj} = r_8/r_9$, pois não depende da insulina. Combinando essas

respostas, obtemos três soluções possíveis para b :

$$\beta_1 = \frac{Nr_1r_9(g_1r_3 - c_2)}{c_2r_8p_g - c_1r_9(g_1r_3 - c_2)}, \quad (4.8)$$

$$\beta_2 = \frac{r_6T - g_{jj}r_5 - r_7 + \sqrt{(g_{jj}r_5 - r_6T + r_7)^2 + 4g_{jj}r_5r_6T}}{2r_6}, \quad (4.9)$$

$$\beta_3 = \frac{r_6T - g_{jj}r_5 - r_7 - \sqrt{(g_{jj}r_5 - r_6T + r_7)^2 + 4g_{jj}r_5r_6T}}{2r_6}. \quad (4.10)$$

O terceiro caso (III) corresponde a uma situação sem medicação. As soluções são escritas usando g_{jjj} . Dessa maneira, temos a solução para a insulina $i_{jjj} = (r_3g_{jjj} + c_2)/r_4$ e as soluções para células beta b

$$\gamma_1 = \frac{r_1r_4N}{g_{jjj}r_2r_3 + r_2c_2 - c_1r_4}, \quad (4.11)$$

$$\gamma_2 = \frac{r_6T - g_{jjj}r_5 - r_7 + \sqrt{(g_{jjj}r_5 - r_6T + r_7)^2 + 4g_{jjj}r_5r_6T}}{2r_6}, \quad (4.12)$$

$$\gamma_3 = \frac{r_6T - g_{jjj}r_5 - r_7 - \sqrt{(g_{jjj}r_5 - r_6T + r_7)^2 + 4g_{jjj}r_5r_6T}}{2r_6}. \quad (4.13)$$

As soluções encontradas mostram que na falta de medicação (m_{jjj}), a insulina (i_{jjj}) aumenta na presença da glicose (g_{jjj}) e b_{jjj} decresce com a função de g_{jjj} .

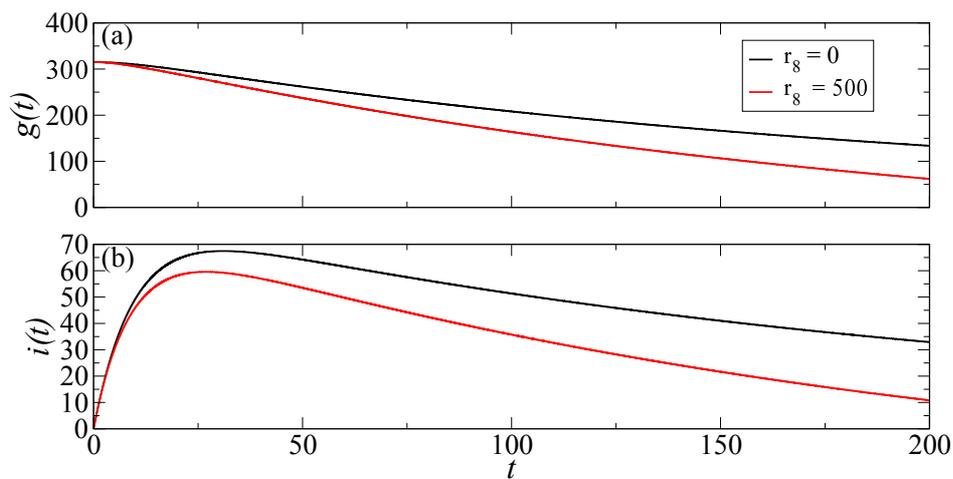
A Figura 4.1 mostra a evolução temporal da concentração de glicose (g) e da concentração da insulina (i) utilizando os parâmetros da Tabela 4.1. As condições iniciais utilizadas na solução da concentração de glicose sem medicamento (curva preta) são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$, $m(0) = 0$ e as condições iniciais aplicadas para a concentração de glicose com medicamento (linha vermelha) são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$ e $m(0) = 500$. Quando adicionado a dose do medicamento na simulação, a concentração de glicose (linha vermelha) fica próxima da concentração basal (concentração normal de glicose).

Tabela 4.1 – Parâmetros usados em simulação.

Descrições/Referências	Parâmetros	Valores
Taxa de remoção de glicose independente de insulina (37)	r_1	15,03
Aumento da remoção de glicose dependente de insulina (37)	r_2	0,02
Aumento da liberação de insulina devido à glicose (37)	r_3	0,026
Aumento da remoção de insulina independente da glicose (37)	r_4	0,11
Taxa de transformação (38)	r_5	0,026
Crescimento de b (38)	r_6	0,0001
Perda de atividade das células beta	r_7	0,25
Taxa de medicamento	r_8	0-850
Taxa de rejeição	r_9	0-0,7
Constantes (38)	c_1 e c_2	0,003
Holling tipo 2 (107, 108)	g_1 e g_2	1
Número total de células beta (39)	T	200-1000
Fator de redução (39)	N	1
Coefficiente de interação de $g(t)$ e $i(t)$	p_g e p_i	0,0004-0,0006

Fonte: Effect of medication in a glucose-insulin mathematical model (101).

Figura 4.1 – Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) na Figura 4.1 (a) e da insulina ($i(t)$) na Figura 4.1 (b) para os parâmetros da Tabela 4.1. A linha preta não contém uso do medicamento ($r_8 = 0$) e a linha vermelha com medicamento ($r_8 = 500$). As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$ e $r_9 = 0,3$.

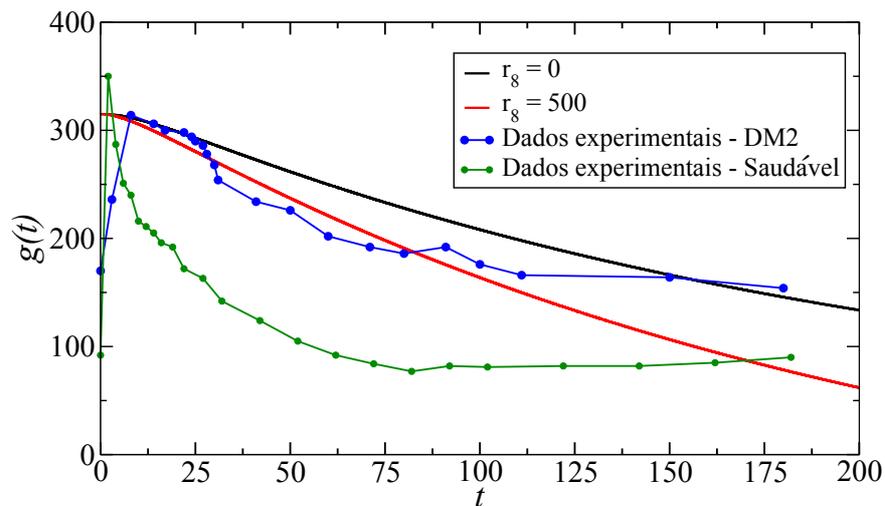


Fonte: O autor.

4.2 VALIDAÇÃO DO MODELO

Os dados apresentados na referência (109) são de um teste de tolerância à glicose em um caso de diabetes tipo 2. A Figura 4.2 mostra uma comparação entre os dados experimentais e as curvas da concentração de glicose ($g(t)$). A linha preta é sem medicamento ($r_8 = 0$), a linha vermelha com a concentração de medicamento ($r_8 = 500$) com rejeição de 30% ($r_9 = 0,3$) (103), os círculos azuis são os dados experimentais de um caso de diabetes tipo 2 (110) e os pontos verdes são dados experimentais de um caso normal (111). A curva de cor preta sem medicação tem um comportamento semelhante aos dados experimentais de um indivíduo com DM2, principalmente em relação aos valores finais, pois ambas as curvas permanecem em hiperglicemia. Quando aplicado a dose da medicação, a concentração de glicose reduz para a região de condição normal, próxima do valor de 100 de glicose (condição basal). Mostrando a eficiência da medicação, com a evolução do tempo, fazendo a concentração de glicose reduzir para os valores de indivíduos normais, exibido nos pontos verdes.

Figura 4.2 – Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) para os parâmetros da Tabela 4.1. A linha preta não contém uso do medicamento ($r_8 = 0$) e a linha vermelha com medicamento ($r_8 = 500$) e com absorção de 70% ($r_9 = 0,3$). Os pontos azuis são os valores experimentais de um caso de DM2 (110) e os pontos verdes são os valores experimentais de um caso normal (111). As condições iniciais usadas foram: $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$.



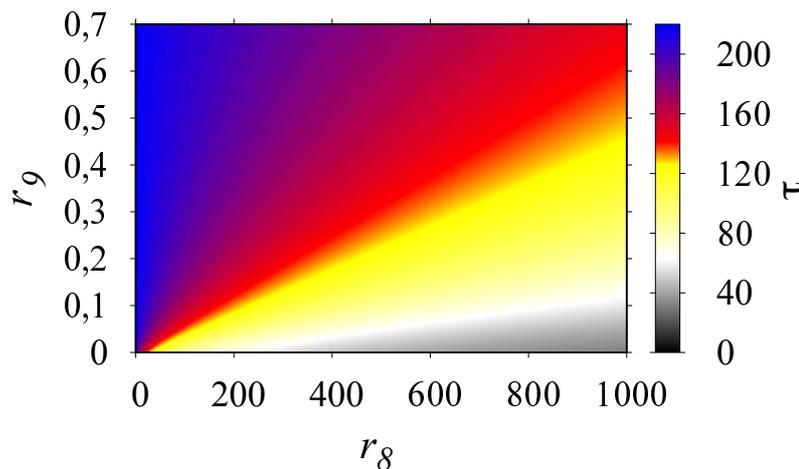
Fonte: O autor.

4.3 EFEITO DA MEDICAÇÃO NA CONCENTRAÇÃO DE GLICOSE NO SANGUE

Antidiabéticos são usados para controlar os níveis elevados de glicose no sangue. Contudo, as medicações apresentam características que determinam o tempo de duração da medicação e o quanto dela pode ser absorvida no organismo. No controle do diabetes é utilizado o dimetilbiguanida, que tem uma absorção do organismo entre 40 e 70% (102) e um tempo de meia-vida de 1,5 até 5 horas (103).

A Figura 4.3 exibe a análise do tempo τ necessário para que o valor da glicose atinja a concentração de 100 (valor da concentração basal), considerando diferentes valores dos parâmetros da dose de remédio (r_8) e a rejeição da medicação pelo organismo (r_9). Se a

Figura 4.3 – Espaço de parâmetros para a rejeição r_9 e a quantidade de medicamento administrada r_8 . A barra de cor indica o tempo τ para g atingir um valor igual a 100 (valor ideal de glicose em jejum). As condições iniciais usadas foram: $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$.

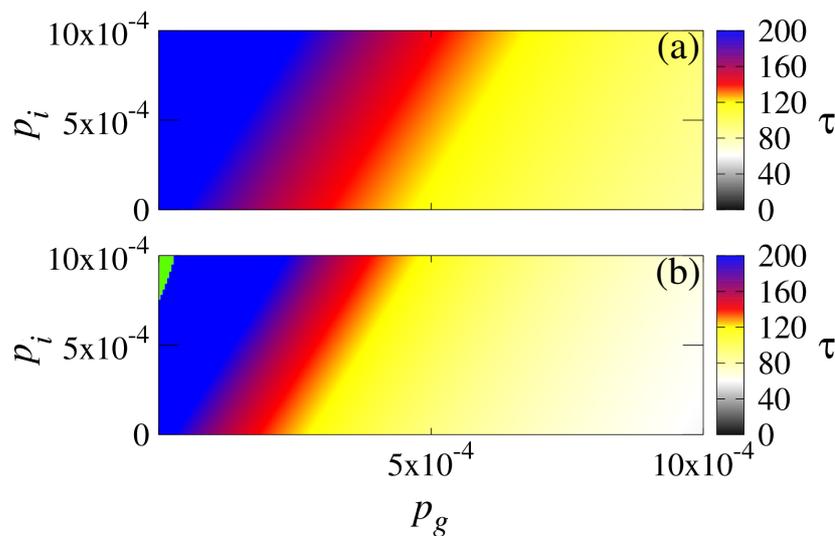


Fonte: O autor.

absorção da medicação pelo organismo for inferior a 70% (rejeição maior que 30%), então a dose de 500 consegue reduzir a concentração de glicose para o valor basal em um tempo próximo de 120 minutos. Se a rejeição for maior, causando uma absorção de apenas 50% da medicação, será necessária a dose máxima comercializada ($r_8 = 1000$) para a redução da glicemia (para o valor basal) no intervalo de tempo abaixo de 120 minutos (região de cor amarela). Quando o tempo está muito acima dos 120 minutos (região de cor vermelha) e abaixo dos 200 minutos (região de cor azul) é preciso mudanças nas doses ou a troca de antidiabético, e se o tempo está acima dos 200 minutos, significa que o tratamento é inadequado.

A Figura 4.4 exibe o tempo τ para o valor da glicose atingir a concentração de glicose basal, variando os valores dos parâmetros relacionados com os coeficientes de interação de insulina (p_i) e glicose (p_g), para as doses de medicação $r_8 = 500$ (Figura 4.4 (a)) e $r_8 = 850$ (Figura 4.4 (b)). Quando os valores do parâmetro da interação da glicose são baixos, o tempo necessário é maior para atingir o equilíbrio da glicose basal. Aumentando a dose da medicação (r_8) a interação do organismo com a glicose aumenta, favorecendo a redução da glicose abaixo do tempo de 120 minutos (região de cor amarela). A região verde (acima da cor azul) acontece quando o valor de g é maior do que 100 no intervalo computacional ($t = 2000$ minutos). A

Figura 4.4 – Espaço de parâmetros para uma interação dos coeficientes p_i e p_g para (a) $r_8 = 500$ e (b) $r_8 = 850$. A barra de cor corresponde o tempo τ para g atingir um valor igual a 100. A região verde mostra os valores em que g é maior do que 100 no tempo de simulação estipulado. As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$.

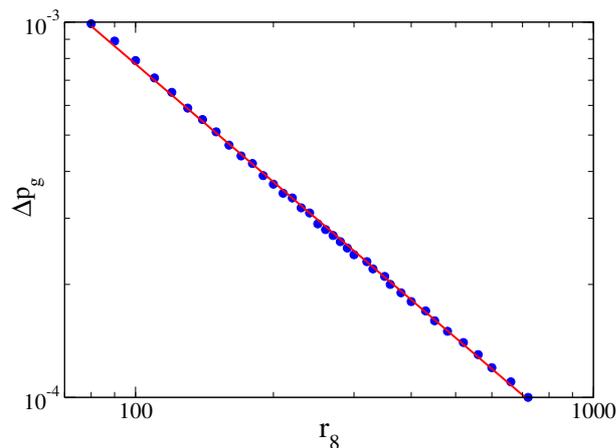


Fonte: O autor.

Figura 4.5, exibe a análise da variação Δ da interação com a glicose (p_g) da região de cor azul, alterando as doses de medicação até o valor máximo, com o tempo fixo de 180 minutos. Os círculos azuis foram obtidos variando o valor da medicação e da interação de glicose, a linha vermelha corresponde ao ajuste linear em representação log-log. O ajuste obtido através da interação de glicose com a medicação é $\Delta p_g = 0,094 r_8^{-1,044}$ com um coeficiente de correlação igual a -0,9997. O coeficiente de correlação determina se existe uma relação entre duas variáveis e se existe uma relação entre elas, podemos estabelecer quão forte ou quão significativa é a

relação, usando o coeficiente de correlação (112). Quando a correlação é 1 significa uma correlação positiva, se -1 significa uma correlação negativa entre as duas (se uma aumenta, a outra diminui). Um coeficiente de correlação 0 indica que não existe associação entre as variáveis. Quanto mais próximo de 1 ou -1 mais forte é a correlação, caso mais perto de 0 mais

Figura 4.5 – Variação da interação de glicose (Δp_g) em função do aumento da dose de medicamento (r_8). A linha vermelha representa o ajuste dado por $\Delta p_g = 0,094r_8^{-1,044}$ com um coeficiente de correlação igual a -0,9997.

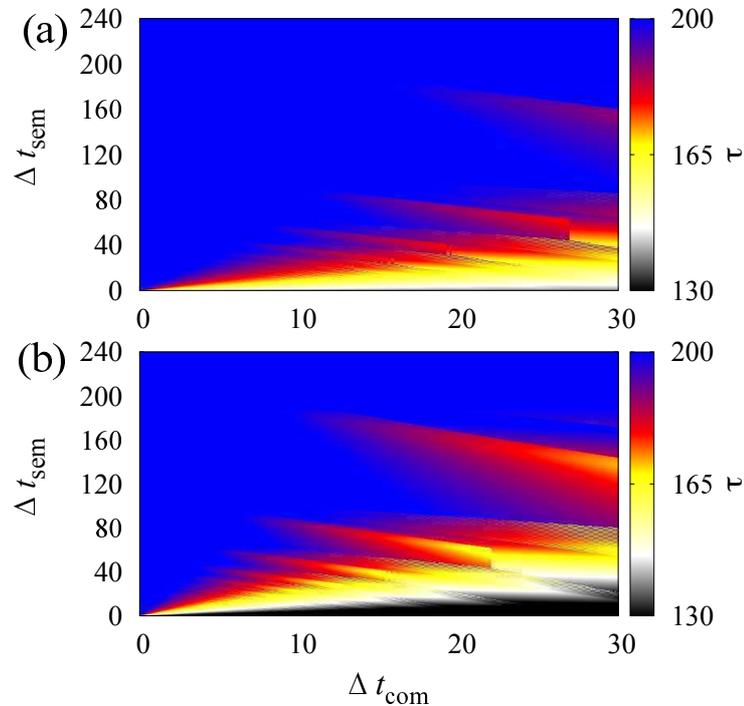


Fonte: O autor.

fraco (113). Obtemos um valor próximo de -1 para a relação da glicose com a medicação, assim quanto maior um menor será o outro.

Consideramos o tratamento com a presença da medicação seguido por um período prolongado sem dose. A dimetilbiguanida (103) é consumida em doses divididas, normalmente 2 ou 3 doses por dia, seguida por um tempo sem a medicação. A Figura 4.6 exibe o espaço de parâmetros Δt_{sem} versus Δt_{com} para $p_i = p_g = 0,0004$, para duas doses da medicação $r_8 = 500$ (Figura 4.6 (a)) e $r_8 = 850$ (Figura 4.6 (b)). Os intervalos de tempo Δt_{tsem} e Δt_{com} correspondem ao tempo sem administração da droga e o tempo de absorção do medicamento. A barra de cores denota o tempo τ para g atingir um valor igual a 100. Observamos que depois da ingestão da droga, o valor de τ é menor quando o tempo de absorção Δt_{com} é maior. Aumentando o tempo sem a medicação (Δt_{sem}), a quantidade de tempo (τ) para acorrer o equilíbrio da glicose aumenta. Portanto, a quantidade de medicamento assim como os intervalos de tempo Δt_{sem} e Δt_{com} exercem uma função crucial no controle de alta concentração de glicose.

Figura 4.6 – Espaço de parâmetros para o intervalo de tempo sem medicamento (Δt_{sem}) e tempo de absorção do medicamento (Δt_{com}) para dois valores de medicação $r_8 = 500$ (figura (a)) e $r_8 = 850$ (figura b). A barra de cor mostra o tempo τ para g atingir um valor igual a 100. Condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$, $b(0) = 315$, $r_9 = 0,3$ e $p_i = p_g = 0,0004$.



Fonte: O autor.

4.4 EFEITO DA MEIA-VIDA DA MEDICAÇÃO EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2

A meia-vida ($t_{1/2}$) de uma medicação é definida como a quantidade de tempo necessário para que a concentração da droga reduza pela metade da quantidade ou concentração do valor inicial (114). A equação a seguir é usada para calcular a meia vida

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (4.14)$$

onde k é a taxa de decaimento (115), que descreve a velocidade com que a medicação reduz. A equação de meia-vida de uma medicação é expressa como

$$C(t) = C_0 e^{-t/t_{1/2}}, \quad (4.15)$$

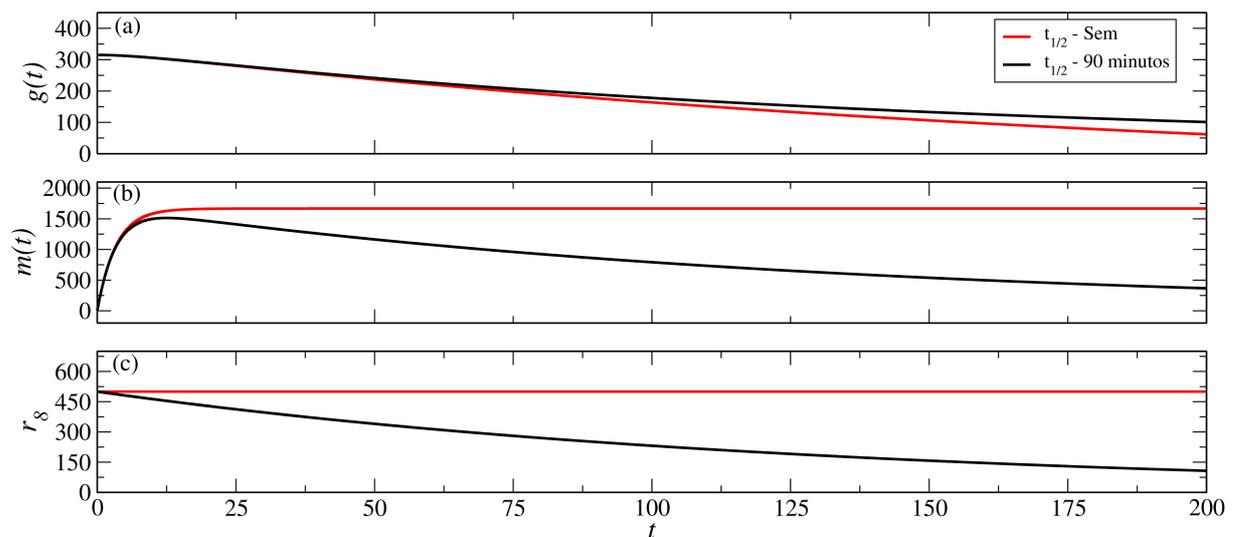
$C(t)$ é a concentração da medicação, C_0 é a concentração inicial da medicação, t é o tempo e $t_{1/2}$ é o tempo de meia-vida da medicação estudada. Aplicando a ação do tempo de meia-vida na Equação 4.4, resultando em

$$\frac{dm}{dt} = r_8 e^{-t/t_{1/2}} - r_9 m(t), \quad (4.16)$$

sendo $t_{1/2}$ o tempo de meia-vida da dimetilbiguanida.

Cada tipo de medicação tem seu próprio tempo de meia-vida. A dimetilbiguanida tem um tempo de meia-vida entre 1,5 até 5 horas (116). A Figura 4.7 exibe uma análise da concentração da glicose (Figura 4.7(a)), concentração da medicação (Figura 4.7(b)) e dose do remédio (Figura 4.7(c)) para um caso de diabetes tipo 2, sem e com o efeito do menor tempo da meia-vida da medicação, que é 90 minutos. Sob a ação da meia-vida, a concentração da medicação reduz pela metade quando o tempo atinge os 90 minutos, como consequência a concentração de medicamento é menor afetando suavemente a concentração de glicose, até a medicação ser eliminada do organismo. A Figura 4.8 mostra as variações dos valores dos parâmetros r_8 e $t_{1/2}$

Figura 4.7 – Evolução temporal das concentrações de glicose ($g(t)$), medicação ($m(t)$) e dose do remédio (r_8), sem e com influência da meia-vida do remédio. Utilizando dose de $r_8 = 500$, rejeição de $r_9 = 0,3$ e os parâmetros da Tabela 4.1, sob a ação da meia-vida de 90 minutos.

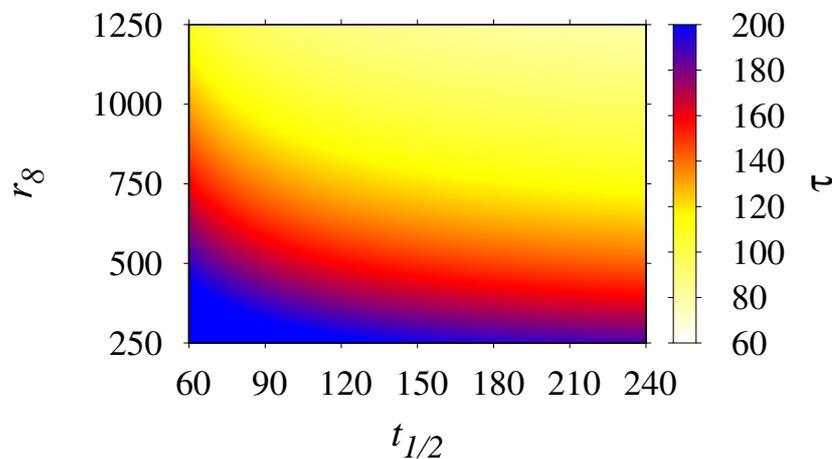


Fonte: O autor.

e a barra de cor exibe o tempo necessário τ para que a concentração de glicose alcance um valor igual a 100. Existe duas alternativas de tratamento, a primeira é usando uma dose maior de

medicação com um tempo de meia vida menor ou reduzir a dose da medicação e prolongar o tempo de meia vida, assim a medicação permanece por mais tempo no organismo. Em alguns casos é utilizado uma forma manipulada da metformina para que sua meia-vida passe das 6,5 horas, assim a medicação é administrada apenas uma vez ao dia, reduzindo os efeitos colaterais (116).

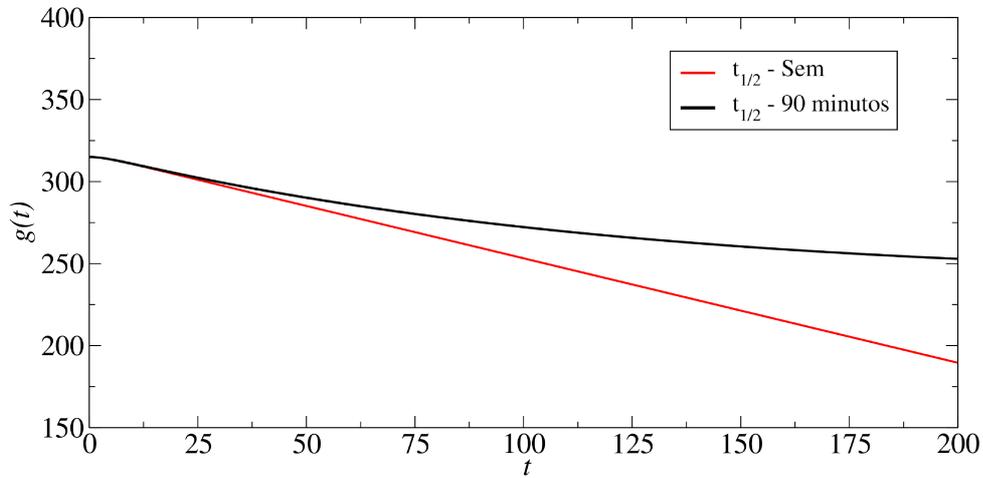
Figura 4.8 – Espaço de parâmetros da quantidade de dose da medicação (r_8), o tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e o tempo necessário para a glicose atingir um valor igual a 100 (τ) na barra de cores. As condições iniciais são $g(0) = 315$, $i(0) = 0$ e $b(0) = 315$ em um intervalo de tempo de 200 minutos, com uma rejeição de 30% ($r_9 = 0,3$) e os valores da Tabela 4.1. As regiões de interesse são as cores branca e amarela, onde o intervalo de tempo é inferior a 2 horas. A cor azul é a região em que demorou mais de 3 horas para o valor da glicemia atingir 100.



Fonte: O autor.

A diabetes tipo 1 é uma doença em que o principal tratamento é a base de insulino-terapia, já que os indivíduos produzem pouca insulina ou nenhuma quantidade do hormônio. Porém antes da identificação do tipo de diabetes, o tratamento é feito através da combinações de antidiabéticos para a redução da hiperglicemia, até que a identificação seja feita. O antidiabéticos do tipo sulfoniluréias não é eficiente em indivíduos que não possuem células beta capazes de produzir insulina (117), pois o medicamento aumenta o estímulo da liberação de insulina, sendo necessário células beta produtoras e sem as células o medicamento não funciona. Outro antidiabético é o dimetilbiguanida, facilitando o uso de insulina liberada (mesmo em pequenas quantidades), pelos receptores de insulina, aumentando a sensibilidade dos receptores que captam a insulina no sangue. A Figura 4.9 exhibe a concentração de glicose na presença da

Figura 4.9 – Evolução temporal da concentração de glicose ($g(t)$) para diabetes tipo 1 sem a liberação de insulina na presença da glicose ($r_3 = 0$). Com a falta do hormônio, apenas a medicação não é o suficiente para reduzir a concentração de glicose.



Fonte: O autor.

medicação ($r_8 = 500$) em um caso de diabetes tipo 1 sem a liberação de insulina na presença de glicose ($r_3 = 0$) usando os valores das Tabelas 3.3 e 3.4, sem e com o efeito da meia-vida da medicação. A falta da insulina causa hiperglicemia e o uso isolado da metformina como tratamento inicial não reduz a glicemia para indivíduos que não produzem insulina. Assim, após a tentativa do uso de antidiabéticos na redução da glicemia, o tratamento é trocado para o uso de insulina para diabéticos tipo 1.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de desordem no equilíbrio da concentração de glicose no sangue é chamada de diabetes e seus sintomas são conhecidos há milhares de anos. Todavia, foi só no século passado que se desenvolveram expressões matemáticas que descrevem as funções da glicose e insulina. Os modelos exercem uma função na compreensão do desenvolvimento e evolução do diabetes de maneira não invasiva.

Nesta dissertação, estudamos alguns modelos de equações diferenciais que descrevem a dinâmica da glicose e insulina. O primeiro proposto por Ackerman em 1964, descreve a periodicidade da glicose no organismo em um determinado intervalo de tempo. Reescrevendo o modelo Ackerman obteve a solução que depende da frequência natural (resposta do corpo). Arckeman utilizou a solução para ajustar os dados experimentais de um exame de ingestão de glicose, obtendo valores do parâmetro responsável por distinguir dois casos, saudável e com diabetes. Quando a resposta do organismo é baixa, a concentração de glicose no sangue se mantém na região de hiperglicemia, precisando de mais tempo para chegar em níveis normais. Os parâmetros de glicose em jejum (G_j) e a remoção de glicose (α), analisados no intervalo de 120 minutos, indicaram o aumento da glicose final quando G_j ultrapassa o valor de 130 mg/dl, mesmo com altos valores de redução de glicose (α), a glicemia fica em condição de hiperglicemia. Comprovando a eficiência do exame de sangue de glicemia em jejum na identificação de diabéticos quando os valores de glicose passam das medidas de referência (acima de 126 mg/dl). Valores cada vez mais altos de glicose ($G_{\text{máx}}$) são atingidos quando a concentração de glicose em jejum ultrapassa valores elevados, formando picos de glicose maiores de 200 mg/dl, região de hiperglicemia.

O próximo modelo estudado foi desenvolvido por Bajaj, em 1987, que acrescentou a terceira equação diferencial caracterizando o comportamento das células beta. Os resultados obtidos pelo modelo foram comparados com comportamentos experimentais de glicose e insulina, para diferentes condições iniciais. O aumento da concentração de glicose, ativa a função das células beta e por reação a liberação de insulina, reduzindo o nível de açúcar no sangue. A redução do valor do parâmetro responsável pela liberação de insulina r_3 , retratou a condição do diabetes por déficit de proteína. A redução do valor do parâmetro r_3 causa limitações na liberação de insulina, elevando o valor da glicemia no sangue, causando hiperglicemia. Além disso, o número de

células beta em atividade não altera nos dois casos (nesse tipo de diabetes), porém a insulina liberada é menor.

Posteriormente, em 1990, Bajaj acrescentou a partir da quarta equação a absorção gastrointestinal, onde acontece a absorção da glicose, favorecendo o aumento da concentração de glicose. Em condições normais (sem diabetes), a absorção gastrointestinal eleva a concentração de glicose, conseqüentemente maiores liberações de insulina, até retornar próximo do valor basal. No novo modelo, Bajaj aplica uma condição de diabetes mellitus tipo 1 alterando alguns valores dos parâmetros ligados a liberação de insulina e remoção de glicose. Na condição de diabetes tipo 1 e com a absorção do intestino, o valor da curva da concentração de glicose triplica, contudo não há liberação de insulina. Como não existem quantidades suficientes de insulina para reduzir a glicemia. A hiperglicemia está relacionada com a combinação de baixos valores dos parâmetros associados a liberação de insulina e remoção de glicose. Situação comum em diabetes tipo 1 sem a presença de insulina.

Todos os modelos anteriores investigaram casos normais do sistema de glicose-insulina e aplicações com diabetes. Nesta dissertação incluímos ao modelo uma equação diferencial representando a concentração do medicamento, implementada no modelo de 1987. De maneira inicial, consideramos um caso de diabetes tipo 2 e a concentração de glicose elevada, isto é, situação de hiperglicemia e sem medicamento. Então, acrescentamos uma dose do remédio (metformina) e observamos que a concentração de glicose reduz na presença da droga no caso de diabetes tipo 2. Na comparação com dados experimentais de diabetes tipo 2 e normal, as concentrações de glicose do modelo na presença do medicamento se aproximam dos valores de glicose de níveis normais.

Uma das características da medicação é a rejeição e o tempo de meia-vida. A metformina tem uma absorção entre 40 e 70%. O parâmetro relacionado a absorção é o r_9 , rejeição do medicamento. Quanto menor a absorção, maior será a quantidade de medicação necessária para reduzir o valor da concentração de glicose em um intervalo de tempo inferior a 120 minutos. Valores de tempo muito altos, estão ligados a dificuldade do corpo atingir o equilíbrio da glicose no sistema sanguíneo com a dose de medicação aplicada. A redução da glicemia está da mesma maneira relacionada com o tempo de absorção da medicação. Quanto maior o tempo

de absorção, mais rápido a glicemia atinge o valor basal de glicose.

A redução da concentração de glicose é influenciada pelo tempo em que a medicação permanece no organismo, conhecido como meia-vida. O efeito da meia-vida reduz a concentração da substância pela metade da quantidade inicial, até ser eliminada do organismo. A metformina tem um tempo de meia-vida de 1,5 a 5 horas, podendo ser prolongada através de manipulação. A análise de tempo de meia-vida de 60 até 240 minutos mostrou que é possível dois tipos de tratamento, com alta concentração de remédio e meia-vida reduzida ou doses menores de medicação com tempo de meia-vida prolongado.

Antes da identificação do tipo de diabetes, antidiabéticos são prescritos para a redução da glicemia. A medida que as células beta do diabético tipo 1 vão perdendo capacidade de liberar insulina o tratamento perde o efeito. O uso do modelo com medicação em uma condição de diabetes tipo 1 apresentou que o tratamento não é apropriado na condição em que a liberação de insulina é próxima de zero, levando a hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

- 1 GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
- 2 EGAN, A. M.; DINNEEN, S. F. What is diabetes?. **Medicine**, v. 47, n. 1, p. 1-4, 2019.
- 3 VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.
- 4 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 28, n. 1, p. S37, 2005.
- 5 DIABETES. **World Health Organization**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1>. Acesso em: 4, Jul, de 2023.
- 6 SEIDU, S.; COS, X.; BRUNTON, S.; JANSSON, S.P.O.; CASES-MATA, M; NEIJENS, A. M. J.; TOPSERVER, P.; KHUNTI, K. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. **Primary Care Diabetes**, v. 16, p. 223-244, 2022.
- 7 SUN, H.; SAEEDI, P.; KARURANGA, S.; PINKEPANK, M.; OGURTSOVA, K.; DUNCAN, B. B.; STEIN, C.; BASIT, A.; CHAN, J. C. N.; MBANYA, J. C.; PAVKOV, M. E.; RAMACHANDARAN, A.; WILD, S. H.; JAMES, S.; HERMAN, W. H.; ZHANG, P.; BOMMER, C.; KUO, S.; BOYKO, E. J.; MAGLIANO, D. J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 183, p. 109119, 2022.
- 8 AHMED, A. M. History of diabetes mellitus. **Saudi medical journal**, v. 23, n. 4, p. 373-378, 2002.
- 9 LAKHTAKIA, R. The history of diabetes mellitus. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 13, n. 3, p. 368, 2013.
- 10 MACCRACKEN, J; HOEL, D; JOVANOVIC, L. From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. **Postgraduate medicine**, v. 101, n. 4, p. 138-150, 1997.
- 11 BLASLOV, K; NARANDA, F. S.; KRULJAC, I; RENAR, I. P. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. **World journal of diabetes**, v. 9, n. 12, p. 209, 2018.
- 12 GEMMILL, C. L. The Greek concept of diabetes. **Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1033, 1972.
- 13 LAIOS, K.; KARAMANOU, M.; SARUDAKI, Z.; ANDROUTSOS, G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. **Hormones**, v. 11, n. 1, p. 109-113, 2012.
- 14 KARAMANOU, M. PROTAGEROUS, A.; TSOUICALAS, G.; ANDROUTSOS, G.; REBELAKOU-POULAKOU, E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. **World journal of diabetes**, v. 7, n. 1, p. 1, 2016.
- 15 EKNOYAN, G.; NAGY, J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 12, n. 2, p. 223-229, 2005.

- 16 YOUNG, F. G. Claude Bernard and the discovery of glycogen. **British medical journal**, v. 1, n. 5033, p. 1431, 1957.
- 17 AHMED, A. M. History of diabetes mellitus. **Saudi medical journal**, v. 23, n. 4, p. 373-378, 2002.
- 18 JOLLES, S. Paul Langerhans. **Journal of clinical pathology**, v. 55, n. 4, p. 243-243, 2002.
- 19 BUSNARDO, A. C.; DIDIO, L. J. A.; TIDRICK, R. R.; THOMFORD, N. R. History of the pancreas. **The American journal of surgery**, v. 146, n. 5, p. 539-550, 1983.
- 20 SAKULA, A. Paul Langerhans (1847–1888): a centenary tribute. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 81, n. 7, p. 414-415, 1988.
- 21 WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. **Clinical biochemist reviews**, v. 26, n. 2, p. 19, 2005.
- 22 ENGELHARDT, von D. **Diabetes, Its Medical and Cultural History: Outlines, Texts, Bibliography**. 1. ed. Berlin: Springer, 1989.
- 23 JOSHI, S. R.; PARIKH, R. M.; DAS, A. K. Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. **Journal-Association of Physicians of India**, v. 55, n. L, p. 19, 2007.
- 24 OWENS, D. R. Insulin preparations with prolonged effect. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 13, n. S1, p. S-5-S-14, 2011.
- 25 VECCHIO, I.; TORNALI.; BRAGAZZI, N. L.; MARTINI, M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 613, 2018.
- 26 PIERO, M. N.; NZARO, G. M.; NJAGI, J. M. Diabetes mellitus-a devastating metabolic disorder. **Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences**, v. 5, n. 40, p. 1, 2015.
- 27 HIMSWORTH, H. P. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. **Lancet**, v. 230, p. 127-130, 1936.
- 28 BAILEY, C. J. Biguanides and NIDDM. **Diabetes care**, v. 15, n. 6, p. 755-772, 1992.
- 29 PRABHAKARAN, S.; THIRUMAL, D.; GIMBUN, J.; RANGANATHAN, B. Metformin-A Panacea Pharmaceutical Agent through convergence revolution initiative. **Journal of Natural Remedies**, p. 69-79, 2017.
- 30 BAILEY, C. J. Metformin: historical overview. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1566-1576, 2017.
- 31 RENA, G. D.; GRAHAME, H.; EWAN, R. P. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017.
- 32 HIRSCH, I. B.; JUNEJA, R.; BEALS, J. M., ANTALIS, C. J.; WRIGHT, J.; EUGENE, E. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 5, p. 733-755, 2020.

- 33 BOLLI, G. B.; CHENG, A. Y.; & OWENS, D. R. Insulin: evolution of insulin formulations and their application in clinical practice over 100 years. **Acta Diabetologica** , v. 59, p. 1129-1144, 2022.
- 34 TIBALDI, J. M. Evolution of insulin development: focus on key parameters. **Advances in therapy**, v. 29, p. 590-619, 2012.
- 35 GREVILLE, G. D. The intravenous glucose tolerance equation. **Biochemical Journal**, v. 37, n. 1, p. 17, 1943.
- 36 BOLIE, V. W. Coefficients of normal blood glucose regulation. **Journal of applied physiology**, v. 16, n. 5, p. 783-788, 1961.
- 37 ACKERMAN, E.; ROSEVEAR, J. W.; MCGUCKIN, W. F. **A mathematical model of the glucose-tolerance test**. *Physics in medicine & Biology*, v. 9, n. 2, p. 203, 1964.
- 38 BAJAJ, J. S.; RAO, S. G.; KHARDORI, R. A mathematical model for insulin kinetics and its application to protein-deficient (malnutrition-related) diabetes mellitus (PDDM). **Journal of theoretical biology**, v. 126, n. 4, p. 491-503, 1987.
- 39 RAO, G. S.; BAJAJ, J. S.; RAO, J. S. A mathematical model for insulin kinetics II. Extension of the model to include response to oral glucose administration and application to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). **Journal of theoretical biology**, v. 142, n. 4, p. 473-483, 1990.
- 40 MELLITUS, Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 28, n. S37, p. S5-S10, 2005.
- 41 NETTO, A. P.; ANDRIOLO, A.; FILHO, F. F.; TAMBASCIA, M.; GOMES, M. B.; MELO, M.; SUMITA, N. M.; LYRA, RUY.; CAVALCANTI, S. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 31-48, 2009.
- 42 MALTA, D. C.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; MACHADO, I. E.; SILVA, A. G.; BERNAL, R. T. I.; PEREIRA, C. A.; DAMACENA, G. N.; STOPA, S. R.; ROSENFELD, L. G.; SZWARCOWALD, C. L. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. E190006. SUPL. 2, 2019.
- 43 WEYKAMP, C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. **Annals of laboratory medicine**, v. 33, n. 6, p. 393-400, 2013.
- 44 ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **The Lancet**, v. 358, n. 9277, p. 221-229, 2001.
- 45 AHMAD, K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. **Journal of traditional Chinese medicine**, v. 34, n. 2, p. 234-237, 2014.
- 46 FRIER, B. M. Hypoglycemia and driving performance. **Diabetes Care**, v. 23, n. 2, p. 148-148, 2000.

- 47 SHORR, R. I.; RAY, W. A.; GAUGHERTY, J. R.; GRIFFIN, M. R. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. **Archives of internal medicine**, v. 157, n. 15, p. 1681-1686, 1997.
- 48 CRYER, P. E.; FISHER, J. N.; SHAMOON, H. Hypoglycemia. **Diabetes care**, v. 17, n. 7, p. 734-755, 1994.
- 49 IDF Diabetes Atlas. **Diabetes around the world in 2021**. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 4 Jul. 2023.
- 50 PITTAS, A. G.; JOSEPH, N. A.; GREENBERG, A. S. Adipocytokines and insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 2, p. 447-452, 2004.
- 51 SHANIK, M. H.; XU, Y.; SKRHA, J.; DANKER, R.; ZICK, Y.; ROTH, J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?. **Diabetes care**, v. 31, n. 2, p. S262-S268, 2008.
- 52 DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E.; GROOP, L.; HENRY, R. R.; HERMAN, W. H.; HOLST, J. J.; HU, F. B.; KAHN, R.; RAZ, I.; SHULMAN, Gerald I.; SIMONSON, D. C.; TESTA, M. A.; WEISS, R. Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2015.
- 53 CAMPBELL, R. K.; WHITE JR, J. R.; SAULIE, B. A. Metformin: a new oral biguanide. **Clinical therapeutics**, v. 18, n. 3, p. 360-371, 1996.
- 54 ZIMMERMAN, B. R. Sulfonylureas. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 511-522, 1997.
- 55 SARKAR, A.; TIWARI, A.; BHASIN, P. S.; MITRA, M. Pharmacological and pharmaceutical profile of gliclazide: a review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, n. 1, p. 11-19, 2011.
- 56 SLACK, J. M. Developmental biology of the pancreas. **Development**, v. 121, n. 6, p. 1569-1580, 1995.
- 57 WEIR, G. C.; WEIR-BONNER, S. Islets of Langerhans: the puzzle of intraislet interactions and their relevance to diabetes. **The Journal of clinical investigation**, v. 85, n. 4, p. 983-987, 1990.
- 58 MOEDE, T.; LEIBIGER, I. B.; BERGGREN, P. Alpha cell regulation of beta cell function. **Diabetologia**, v. 63, p. 2064-2075, 2020.
- 59 KOESLAG, J. H.; SAUNDERS, P. T.; TERBLANCHE, E. A reappraisal of the blood glucose homeostat which comprehensively explains
- 60 RODRIGUEZ-DIAZ, R.; TAMAYO, A.; HARA.; CAICEDO, A. The local paracrine actions of the pancreatic a-cell. **Diabetes**, v. 69, n. 4, p. 550-558, 2020.
- 61 JO, J.; CHOI, M. Y.; KOH, D. Beneficial effects of intercellular interactions between pancreatic islet cells in blood glucose regulation. **Journal of theoretical biology**, v. 257, n. 2, p. 312-319, 2009.

- 62 EXTON, J. H. Gluconeogenesis. **Metabolism**, v. 21, n. 10, p. 945-990, 1972.
- 63 WHITE, M. F.; KAHN, C. R. The insulin signaling system. **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 1, p. 1-4, 1994.
- 64 KAHN, C. R.; WHITE, M. F. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. **The Journal of clinical investigation**, v. 82, n. 4, p. 1151-1156, 1988.
- 65 TIRONE, T. A.; BRUNICARDI, F. C. Overview of glucose regulation. **World journal of surgery**, v. 25, n. 4, p. 461, 2001.
- 66 TABORSKY JR, G. J. The physiology of glucagon. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 4, n. 6, p. 1338-1344, 2010.
- 67 CRYER, P. E.; GERICH, J. E. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 313, n. 4, p. 232-241, 1985.
- 68 MAKROGLOU, A.; LI, J.; KUANG, Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. **Applied numerical mathematics**, v. 56, n. 3-4, p. 559-573, 2006.
- 69 PALUMBO, P. DITLEVSEN, S.; BERTUZZI, A.; GAETANO, A. D. Mathematical modeling of the glucose-insulin system: A review. **Mathematical biosciences**, v. 244, n. 2, p. 69-81, 2013.
- 70 SOSKIN, S. The utilization of carbohydrate by totally depancreatized dogs receiving no insulin. **The Journal of Nutrition**, v. 3, n. 2, p. 99-120, 1930.
- 71 SOSKIN, S.; LEVINE, R. A relationship between the blood sugar level and the rate of sugar utilization, affecting the theories of diabetes. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 120, n. 4, p. 761-770, 1937.
- 72 FELLER, D. D.; CHAIKOFF, I. L.; STRISOWER, E. H.; SEARLE, G. L. Glucose utilization in the diabetic dog, studied with C14-glucose. **Journal of Biological Chemistry**, v. 188, p. 865-880, 1951.
- 73 SEARLE, G. L.; STRISOWER, E. H.; CHAIKOFF, I. L. Glucose pool and glucose space in the normal and diabetic dog. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 176, n. 2, p. 190-194, 1954.
- 74 STEELE, R.; WALL, J. S.; BODO, R. C.; ALTSZULER, N. Carbohydrate metabolism of hypophysectomized dogs as studied with radioactive glucose. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 187, n. 1, p. 25-31, 1956.
- 75 DUNN, D. F.; FRIEDMANN, B.; MAASS, A. R.; REICHARD.; G. A.; WEINHOUSE, S. Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs. **Journal of Biological Chemistry**, v. 225, n. 225, p. 8, 1957.
- 76 STEWART, J. **Cálculo, volume 2**. 7. ed. São Paulo: CENGAFE Learning, 2013.
- 77 BARTOLI, E.; FRA, G. P.; SCHIANCA, GP C. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. **European journal of internal medicine**, v. 22, n. 1, p. 8-12, 2011.

- 78 KUZUYA, T.; NAKAGAWA, S.; SATOH, J.; KANAZAWA, Y.; IWAMOTO, Y.; KOBAYASHI.; NANJO, K.; SASAKI, A.; SEINO, Y.; ITO, C.; SHIMA, K.; NONAKA, K.; KADOWAKI, T. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 55, n. 1, p. 65-85, 2002.
- 79 KATZUNG, B. G. **Basic & Clinical Pharmacology**. 14. ed. Estados Unidos: McGraw Hill/ Medical, 2017.
- 80 CHARLES, M. A.; BALKAU, B.; VAUZELLE-KERVROEDAN, F.; THIBULT, N.; ESCHWEGE, E. Revision of diagnostic criteria for diabetes. **The Lancet**, v. 348, n. 9042, p. 1657-1658, 1996.
- 81 GUAMES, M.; RAHMAN, S. A.; HUSSAIN, K. What is a normal blood glucose?. **Archives of disease in childhood**, v. 101, n. 6, p. 569-574, 2016.
- 82 FRECKMANN, G.; HAGENLOCHER, S.; BAUMSTARK, A.; JENDRIKE, N.; GILLEN, R. C.; ROSSER, K.; HAUG, C. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. **Journal of diabetes science and technology**, v. 1, n. 5, p. 695-703, 2007.
- 83 RORSMAN, P.; BRAUN, M. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. **Annual review of physiology**, v. 75, p. 155-179, 2013.
- 84 MAYFIELD, J. A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. **American family physician**, v. 58, n. 6, p. 1355, 1998.
- 85 CALDAS, A. R.; CARVALHO, A. C.; GIESTAS, A.; FERREIRA, M. A.; AMARAL, C.; FREITAS, C.; CARDOSO, M. H. Diabetes mellitus associada à desnutrição proteica: realidade ou ficção?. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. 1, p. 79-83, 2014.
- 86 ABU-BAKARE, A.; GILL, G. V.; TAYLOR, R.; ALBERTI, K. G. M. M. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome?. **The Lancet**, v. 327, n. 8490, p. 1135-1138, 1986.
- 87 ALEMU, S.; DESSIE, A.; SEID, E.; BARD, E.; LEE, P. T.; TRIMBLE, E. R.; PHILLIPS, D. I. D.; PARRY, E. H. O. Insulin-requiring diabetes in rural Ethiopia: should we reopen the case for malnutrition-related diabetes?. **Diabetologia**, v. 52, p. 1842-1845, 2009.
- 88 LEVITT, N. S. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. **Heart**, v. 94, n. 11, p. 1376-1382, 2008.
- 89 PETERS, A. L.; BUSCHUR, E. O.; BUSE, J. B.; COHAN, P.; DIMER, J. C.; HIRSCH, I. B. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. **Diabetes care**, v. 38, n. 9, p. 1687-1693, 2015.
- 90 TURNER, R. C.; HOLMAN, R. R.; MATTHEWS, D.; PETO, J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**, v. 28, n. 11, p. 1086-1096, 1979.

- 91 INSEL, P. A.; LILJENQUIST, J. E.; TOBIN, J. D.; SHERWIN, R. S.; WATKINS, P.; ANDRES, R.; BERMAN, M. Insulin control of glucose metabolism in man: a new kinetic analysis. **The Journal of clinical investigation**, v. 55, n. 5, p. 1057-1066, 1975.
- 92 OOKHTENS, M.; MARSH, D. J.; SMITH, S. W.; BERGMAN, R. N.; YATES, F. E. Fluctuations of plasma glucose and insulin in conscious dogs receiving glucose infusions. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 226, n. 4, p. 910-919, 1974.
- 93 GOODNER, C. J.; WALIKE, D. J.; KOERKER, D. J.; ENSINCK, J. W.; BROWN, A. C.; CHIDECKEL, E. W.; PALMER, J.; KALNASY, L. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. **Science**, v. 195, n. 4274, p. 177-179, 1977.
- 94 ATKINS, G. L. Investigation of some theoretical models relating the concentrations of glucose and insulin in plasma. **Journal of Theoretical Biology**, v. 32, n. 3, p. 471-494, 1971.
- 95 PETERSON, Michael E. Xylitol. **Topics in companion animal medicine**, v. 28, n. 1, p. 18-20, 2013.
- 96 KUZUYA, T.; KANAZAWA, Y.; KOSAKA, K. Plasma insulin response to intravenously administered xylitol in dogs. **Metabolism**, v. 15, n. 12, p. 1149-1152, 1966.
- 97 DUNN, D. F.; FRIEDMANN, B.; MAASS, A. R.; REICHARD, G. A.; WEINHOUSE, S. Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs. **J. biol. Chem**, v. 225, n. 225, p. 8, 1957.
- 98 DALLA MAN, C.; CAMILLERI, M.; COBELLI, C. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 53, n. 12, p. 2472-2478, 2006.
- 99 TABÁK, A. G.; JOKELA, M.; AKBARALY, T. N.; BRUNNER, E. J.; KIVIAKI, M.; WITTE, D. R. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. **The Lancet**, v. 373, n. 9682, p. 2215-2221, 2009.
- 100 WYSHAM, C.; SHUBROOK, J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. **Postgraduate Medicine**, v. 132, n. 8, p. 676-686, 2020.
- 101 SEIFERT, G. E.; TROBIA, J.; CRUZINIANI, E. F.; SOUZA, L. M. D.; SAYARI, E.; GABRICK, C. E.; IAROSZ, C. K.; SZEZECH, Jr. J. D.; CALDAS, L. IBERE.; BATISTA, M. A. Effect of medication in a glucose-insulin mathematical model. **Journal of Applied Nonlinear Dynamics**, p. 1-9, 2023.
- 102 GRAHAM, G.G.; PUNT, J.; ARORA, M.; DAY, R.O.; DOOGUE, M.P.; DUONG, J.; FURLONG, T.J.; GREENFIELD, J.R.; GREENUP, L.C.; KIRKPATRICK, C.M.; RAY, J.E. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 50, p. 81-98, 2011.
- 103 SCHEEN, A. J. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical pharmacokinetics**, v. 30, p. 359-371, 1996.

- 104 HOLLING, C. S. Some characteristics of simple types of predation and parasitism¹. **The canadian entomologist**, v. 91, n. 7, p. 385-398, 1959.
- 105 SOLOMON, M. E. The natural control of animal populations. **The Journal of Animal Ecology**, p. 1-35, 1949.
- 106 BEGON, M.; TOWNSEND, COLIN, R.; HARPER, J. L. **Ecology : From Individuals to Ecosystems**. 4. ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006.
- 107 PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 36, n. 7-8, p. 773-803, 2002.
- 108 PINHO, S. T. R.; RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. **Canadian Applied Mathematics Quarterly**, v. 4, n. 19, p. 369-384, 2011.
- 109 KARTONO, A.; MALIK, S.; SYAFUTRA, H.; WAHYUDI, S.; SUMARYADA, T. Pharmacokinetics simulation of Metformin in type 2 Diabetes Mellitus. In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2019. p. 012044.
- 110 KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, G. S.; QUON, M. J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2402-2410, 2000.
- 111 PACINI, G.; BERGMAN, R. N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 23, n. 2, p. 113-122, 1986.
- 112 TAYLOR, R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review. **Journal of diagnostic medical sonography**, v. 6, n. 1, p. 35-39, 1990.
- 113 ASUERO, A. G.; SAYAGO, A.; GONZÁLEZ, A. G. The correlation coefficient: An overview. **Critical reviews in analytical chemistry**, v. 36, n. 1, p. 41-59, 2006.
- 114 FAQI, A. S. **A comprehensive guide to toxicology in preclinical drug development**. 1 ed. Academic Press, 2012.
- 115 HINDERLITER, P.; SAGHIR, S. A. **Encyclopedia of Toxicology**. 3 ed. Academic Press, 2014.
- 116 SHELEME, T. **Metformin**: In Metformin-Pharmacology and Drug Interactions. 1 ed. IntechOpen, 2021.
- 117 FOSTER, R. H.; PLOSKER, G. L. Glipizide: A review of the pharmacoeconomic implications of the extended-release formulation in type 2 diabetes mellitus. **Pharmacoeconomics**, v. 18, p. 289-306, 2000.