Método de Ackerman'et para estudo de Diabetes

Érika Patrícia Dantas de Oliveira, José Roberto Nogueira
Unesp - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Ciências e Tecnologia - Presidente Prudente - SP
Departamento de Matemática, Estatística e Computação
e-mail - erikapdantas@ig.com.br; jrnog@prudente.unesp.br

O diabetes mellitus é uma doença crônica, de caráter hereditário, que consiste em um disturbio do metabolismo dos carboidratos traduzido pela elevação anormal da glicose sanguínea e sua consequente passagem pela urina. Isto resulta de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina. Dadas as inter-relações do metabolismo, o diabetes afeta secundariamente outros setores do metabolismo, como o das proteínas, gorduras, água.

A utilização dos carboidratos alimentares e néo-produção de glicose no organismo estão sob o controle da atividade de diversos hormônios, cujo excesso ou deficit de secreção determinam desvios metabólicos mais ou menos acentuados.

Apresentaremos os principais hormônios que interferem neste processo metabólico:

1) **INSULINA**: É um hormônio protéico. São produzidos nas células beta do pâncreas, onde pode ser lançada na circulação ou armazenamento nos grânulos citoplasmáticos daquelas células.

O primeiro passo indispensável à metabolização é sua fosforilação, isto é, a sua esterificação à glicose-6-fosfato. Esta fosforilação é realizada por uma enzima, a hexoquinase, sendo o fósforo cedido pelo ATP (adenosina-trifosfato). Parece não haver dúvida de que a atividade da hexoquinase seja regulada pela insulina.

Existe a impossibilidade da glicose em transpor a membrana celular na ausência de insulina, e mais, que a insulina acelera intensamente o transporte da glicose através da membrana celular.

Assim, no diabetes o lipogênese está inibida porque o deficit de insulina determina um bloqueio da reação catalizada pela hexoquinase e que a insulina não intervem diretamente na síntese dos ácidos graxos. Esta apenas se torna possível quando existe glicólise concomitante, pois é ela que gera energia e agentes redutores indispensáveis à síntese de gorduras. Como a insulina facilita a glicólise, indiretamente contribui à síntese dos ácidos graxos.

2) **SOMATOTROFINA**: Um hormônio secretado pela hipófise. Diminui a liberação de glicose pelo fígado e acelera sua utilização periférica. A administração do hormônio, por outro lado, ativa a liberação de glicose pelo fígado, talvez devido a um aumento da glicose-6-fosfatase. E mais, o hormônio somatotrófico inibiria a hexoquinase e, portanto, a fosforilação da glicose.

Desta forma, diminui sensivelmente o músculo e a membrana adiposa para a insulina, reduzindo os efeitos desta sobre a glicose.

O diabetes é diagnosticado pelo **teste de tolerância a glicose (TTG)**, que consta do seguinte:

(a) colheita do sangue em jejum e esvaziamento da bexiga, desprezando esta amostra da urina;

(b) administração de 50 a 100g de glicose dissolvida em 300 a 400 ml de água, no caso de adultos;

(c) colheita de sangue, meia, uma, duas e três horas depois da ingestão da glicose;

(d) colheita de urina para pesquisa de glicose no fim da prova.

O presente modelo, criado por Ackerman'et, tem como objetivo uma descrição exata do sistema regulatório de glicose no sangue durante o TTG, pois este sistema é determinado por iterações de insulina-glicose, e um ou dois parâmetros para distinguir os indivíduos com dos sem diabetes.

Centralizando a atenção para 2 concentrações, isto é, a concentração de glicose no sangue, indicado por G, e a concentração de hormônios, indicado por H.

A glicose tende a se regularizar uniformemente no sangue, sendo influenciada e controlada por uma extensa variedade de hormônios, entre eles a insulina, que diminui G e aumenta H, e o cortisol, que aumenta G e diminui H.

Assim, temos o modelo básico ente pelas equações:

$$\frac{dG}{dt} = F_1(G,H) + J(t)$$
$$\frac{dH}{dt} = F_2(G,H)$$

A dependência de F_1 e F_2 em G e H significa que a mudança em G e H são determinadas por valores de G e H . A função $J(t)$ é a razão pela qual a concentração de glicose aumenta.

Denotando G_0 e H_0 como os valores iniciais temos que:

$$F_1(G_0,H_0) = 0$$
$$F_2(G_0,H_0) = 0$$

Desejamos a derivação de G e H pelos valores iniciais. Fazemos, então, a seguinte substituição:

$$g = G - G_0$$
$$h = H - H_0$$

Segue que:

$$\frac{dg}{dt} = F_1(G_0 + g, H_0 + h) + J(t)$$
$$\frac{dh}{dt} = F_2(G_0 + g, H_0 + h)$$

Agora, observe que, pelo Polinômio de Taylor, temos que:

$$F_1(G_0+g, H_0+h) = F_1(G_0,H_0) + \frac{\partial F_1(G_0,H_0)}{\partial G} g + \frac{\partial F_1(G_0,H_0)}{\partial H} h + e_1$$
$$F_2(G_0+g, H_0+h) = F_2(G_0,H_0) + \frac{\partial F_2(G_0,H_0)}{\partial G} g + \frac{\partial F_2(G_0,H_0)}{\partial H} h + e_2$$

onde e_1 e e_2 são valores muito pequenos em relação a g e h, podendo assim omiti-los. Note que os valores iniciais são G_0 e H_0, onde

$$F_1(G_0,H_0) = 0$$
$$F_2(G_0,H_0) = 0$$

Segue que:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{\partial F_1(G_0,H_0)}{\partial G} g + \frac{\partial F_1(G_0,H_0)}{\partial H} h + J(t)$$
$$\frac{dh}{dt} = \frac{\partial F_2(G_0,H_0)}{\partial G} g + \frac{\partial F_2(G_0,H_0)}{\partial H} h$$

Sabemos que $\partial F_1(G_0,H_0)/\partial G$ precisa ser negativo, pois a concentração de glicose no sangue está decrescendo sem interrupção. Similarmente, $\partial F_1(G_0,H_0)/\partial H$ precisa ser negativo, visto que um valor positivo de *h* tenderia a decrescer os níveis de glicose no sangue para facilitar o tecido da epiderme. O valor $\partial F_2(G_0,H_0)/\partial G$ precisa ser positivo, pois um valor positivo de *g* faz com que a glândula endócrina secretar os hormônios que tendem a crescer. Finalmente, $\partial F_2(G_0,H_0)/\partial H$ necessita ser negativo, haja vista que a taxa de concentração de hormônios no sangue decresce sem interrupção no metabolismo. Desta forma:

$$\frac{dg}{dt} = -m_1 g - m_2 h + J(t)$$
$$\frac{dh}{dt} = -m_3 h - m_4 g$$

onde m_1, m_2, m_3 e m_4 são constantes positivas. Visto que queremos somente medir a concentração de glicose no sangue, gostaríamos de remover a variável h, o que pode ser alcançado derivando a primeira equação por t, da seguinte forma:

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_2\frac{dh}{dt} + \frac{dJ}{dt}$$

Substituindo por dh/dt da segunda equação temos que:

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_2\frac{dh}{dt} + \frac{dJ}{dt} \Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_2(-m_3h + m_4g) + \frac{dJ}{dt}$$
$$\Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} + m_2m_3h - m_2m_4g + \frac{dJ}{dt}$$

Agora, observe que:

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2h + J(t) \Rightarrow m_2h = -\frac{dg}{dt} + -m_1g + J(t)$$

Conseqüentemente, obtemos:

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} + m_2m_3h - m_2m_4g + \frac{dJ}{dt} \Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} + m_3\left(-\frac{dg}{dt} + -m_1g + J(t)\right) - m_2m_4g + \frac{dJ}{dt} \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_3\frac{dg}{dt} - m_1m_3g + m_3J(t) - m_2m_4g + \frac{dJ}{dt} \Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} + m_1\frac{dg}{dt} + m_3\frac{dg}{dt} + m_1m_3g + m_2m_4g = m_3J(t) + \frac{dJ}{dt} \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \frac{d^2g}{dt^2} + (m_1+m_3)\frac{dg}{dt} + (m_1m_3 + m_2m_4)g = m_3J(t) + \frac{dJ}{dt}$$

Podemos reescrever a equação acima da seguinte maneira:

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

onde

$$\alpha = \frac{m_1 + m_3}{2}$$
$$\omega_0^2 = m_1m_3 + m_2m_4$$
$$S(t) = m_3J + \frac{dJ}{dt}$$

Note que o lado direito da equação acima é zero exceto para intervalos de tempo muito curtos nos quais a carga de glicose está inserida. Para nossa proposta, tomemos $t = 0$ como aquele no qual a carga de glicose acabou de ser totalmente ingerida. Portanto, para $t > 0$ satisfaz-se a seguinte equação linear de segunda ordem homogênea:

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha g\frac{dg}{dt} + \omega_0^2 g = 0$$

Esta equação possui coeficientes positivos. Daí, $g(t)$ tende a zero quando t tende ao infinito. Logo, nosso modelo está em conformidade com a realidade pretendida que a concentração de glicose no sangue tende a retornar eventualmente à concentração inicial.

A solução $g(t)$ da equação é de três formas distintas, dependendo de $\alpha^2 - \omega_0^2$ ser positivo, negativo ou zero. Assumiremos que é negativo, pois os demais casos são similares. Assim, a equação característica da expressão acima tem raízes complexas. Toda solução da equação, desta forma, terá a seguinte solução:

$$g(t) = Ae^{-\alpha t}\cos(\omega t - \delta)$$

onde $\omega^2 = \alpha^2 - \omega_0^2$. Conseqüentemente:

$$G(t) = G_0 + Ae^{-\alpha t}\cos(\omega t - \delta)$$

Agora, possuímos cinco constantes desconhecidas: A, G_0, α, ω e δ. Um caminho para determina-las é, depois de medir G_0 realizarmos outras quatro medições adicionais, G_1, G_2, G_3 e G_4 em tempos t_1, t_2, t_3 e t_4, resolvendo então o sistema para encontrar as variáveis.

Após determinar o valor de ω, temos um parâmetro para determinar se a pessoa é normal. Precisamos determinar *To*, onde $To=2\pi/\omega$. Assim, uma pessoa é dita normal se $To<4$ horas e se $To>4$horas indica diabetes.

O seguinte exemplo ilustra que o método funciona.

Exemplo: O paciente chega ao hospital com uma concentração de glicose no sangue de 70 mg. Após uma, duas, três e quatro horas são colhidas novas amostras de sangue, onde a concentração de glicose é 81 mg, 70 mg, 68 mg e 70 mg, respectivamente.

Utilizando o método de Alckerman´et, obtemos o seguinte sistema:

$$G_1 = 70 + Ae^{-\alpha}\cos(\omega - \delta) = 81$$
$$G_2 = 70 + Ae^{-2\alpha}\cos(2\omega - \delta) = 70$$
$$G_3 = 70 + Ae^{-3\alpha}\cos(3\omega - \delta) = 68$$
$$G_4 = 70 + Ae^{-4\alpha}\cos(4\omega - \delta) = 70$$

Segue que:

$$Ae^{-\alpha}\cos(\omega - \delta) = 11$$
$$Ae^{-2\alpha}\cos(2\omega - \delta) = 0$$
$$Ae^{-3\alpha}\cos(3\omega - \delta) = -2$$
$$Ae^{-4\alpha}\cos(4\omega - \delta) = 0$$

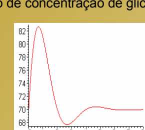
Utilizando o software matemático Maple V, para calcular o sistema encontramos com solução:

$$A = 25{,}79728667$$
$$\alpha = 0{,}8523740457$$
$$\delta = 1{,}570796327 = \pi/2$$
$$\omega = 1{,}5770796327 = \pi/2$$

Precisamos determinar se a pessoa é normal, isto é, precisamos calcular *To*. Segue que $To=2\pi/1/\pi/2=4$.

Portanto, a pessoa é normal.

O seguinte gráfico ilustra a variação de concentração de glicose da pessoa em função da hora após a ingestão de glicose.



Bibliografia:

ARDUINO, Francisco. **Diabetes Mellitus e suas complicações**. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu,1962.

BRAUN,Martin; COLEMAN, Courtney S.; DREW, Donald A. **Differential Equation Models**. Nova Yorque: Springer-Verlag, 1983.