

JOSÉ AUGUSTO LOPES, ENG. MEC., M.ENG.

Engenheiro Mecânico, Escola Politécnica da USP, 1991
Mestre em Engenharia, Escola Politécnica da USP, 1996

Modelagem, Simulação e Controle da Glicemia em Pacientes Diabéticos Hospitalizados

***Modeling, Simulation and Control of Blood
Glucose in Hospitalized Diabetic Patients.***

Tese apresentada à Escola Politécnica
da Universidade de São Paulo para a
Obtenção do Título de **Doutor em
Engenharia**

CONSULTA
FT-1665

São Paulo
1997-2002

JOSÉ AUGUSTO LOPES, ENG. MEC., M.ENG.

Engenheiro Mecânico, Escola Politécnica da USP, 1991
Mestre em Engenharia, Escola Politécnica da USP, 1996

Modelagem, Simulação e Controle da Glicemia em Pacientes Diabéticos Hospitalizados

***Modeling, Simulation and Control of Blood
Glucose in Hospitalized Diabetic Patients.***

Tese apresentada à Escola Politécnica
da Universidade de São Paulo para a
Obtenção do Título de ***Doutor em
Engenharia***

Área de Concentração:
Engenharia Mecânica

Orientador:
Prof. Dr. Agenor de Toledo Fleury

São Paulo
1997-2002

OK

RESUMO

Este trabalho apresenta uma contribuição em modelagem, simulação e controle da glicemia em pacientes diabéticos. Do ponto de vista de engenharia, é proposto um novo ambiente de controle em malha fechada, adequado para aplicação clínica em pacientes hospitalizados. Em modelagem matemática, é proposto um novo modelo de simulação do paciente diabético, a partir da evolução de um modelo fisiológico para o indivíduo saudável. Ainda, é proposto o uso clínico do modelo mínimo, bem como são identificados novos modelos linearizados. Num ambiente de simulação, que antecede a fase de testes clínicos, é validada a aplicação de uma proposta de controle preditivo, com bons resultados em relação a resultados recentes da literatura. Os resultados alcançados dizem respeito ao controle em malha fechada SISO (uma entrada e uma saída: leitura da glicemia e infusão de insulina), mas resultados com controle MIMO estão em avanço (duas entradas e duas saídas: leitura de glicemia em dois pontos diversos do corpo do paciente, e infusão de insulina e glicose, para prevenir episódios de hipoglicemia).

ABSTRACT

This work presents a contribution on modeling, simulation and control of blood glucose in diabetic patients. From engineering standpoint, a new closed-loop control environment is proposed, that should be adequate for clinical application on hospitalized patients. A new simulation model for the diabetic patient is presented, from an initial physiologic model developed for a health subject. Furthermore, the clinical use of a minimal model is proposed and new linearized models are identified. In this simulation environment, that precedes the clinical tests phase, a new proposal of predictive control application is validated, with promising results if compared with those related in the literature. The results shown here were obtained with application of SISO (Single-Input-Single-Output) closed-loop control (glicemic reading and insulin infusion), but new results with MIMO (Multiple-Input/Multiple-Output) control are in advance (glicemic readings on two different locations and glucose and insulin infusions).

ÍNDICE

Capítulo 1 - *Introdução ao Problema de Controle da Glicemia em Pacientes com Diabetes Mellitus*

<i>Prólogo ao Capítulo 1</i>	1
<i>Organização do Capítulo 1</i>	1
1.1 <i>Um Breve Discurso sobre a Fisiologia do Metabolismo, Em Especial sob o Metabolismo dos Carboidratos</i>	3
1.1.1 <i>Organização Morfológica: Visão Microscópica X Visão Macroscópica</i>	3
1.1.2 <i>Metabolismo Celular</i>	3
1.1.3 <i>Estados de Ativação Metabólica em Nível do Corpo Todo: Estado Basal, estado Intermediário e Estado Pós-Prandial</i>	5
1.1.4 <i>Metabolismo e Alimentação</i>	6
1.1.5 <i>O Papel Relativo entre Lipídios, Proteínas e Carboidratos como Substratos Combustíveis</i>	6
1.1.6 <i>Metabolismo dos Carboidratos</i>	8
1.2 <i>Diabetes Mellitus: Aspectos Gerais, Fisiopatologia e Complicações. A Importância do Controle Glicêmico</i>	21
1.2.1 <i>Diabetes Mellitus: Conceito e Importância</i>	21
1.2.2 <i>Tolerância à Glicose</i>	21
1.2.3 <i>Classificação</i>	22
1.2.4 <i>Prevalência</i>	22
1.2.5 <i>Complicações Agudas e Crônicas</i>	23
1.3 <i>O Paciente Diabético Tipo-1, as Terapêuticas Existentes e a Busca de Novas Soluções do Ponto de Vista Médico. A Situação no Brasil.</i>	26
1.3.1 <i>O Diabetes Tipo 1</i>	26
1.3.2 <i>Preparações de Insulina Disponíveis Comercialmente e Suas Características</i>	27
1.3.3 <i>Insulinoterapia</i>	28
1.3.4 <i>Observações Importantes</i>	30
1.3.5 <i>Novas Soluções Médicas</i>	30
1.4 <i>Soluções de Engenharia: os Diversos Níveis de Abordagem Tecnológica. A Bioengenharia de Sistemas Metabólicos</i>	31

1.4.1	<i>Sistema de Controle para Otimização da Terapêutica, sem Infusão Contínua de Insulina (Suporte à Decisão da Terapia)</i>	32
1.4.2	<i>Sistema de Controle Eventual para o Paciente Diabético Hospitalizado, com Infusão Contínua de Insulina</i>	32
1.4.3	<i>Sistema de Controle Externo (Portátil), com Infusão Contínua de Insulina</i>	32
1.4.4	<i>Sistema de Controle Interno (Implantável), com Infusão Contínua de Insulina</i>	33
1.5	<i>O Paciente Diabético Hospitalizado: a Importância do Controle Pré, Peri e Pós Operatório</i>	34
1.6	<i>A Engenharia de Controle e a Abordagem Clínica: A Importância de Cada Fase do Projeto</i>	36
1.7	<i>Observações Finais. Abordagem Proposta e a Sequência da Tese</i>	40

Capítulo 2 – Controle do Diabetes: Evolução Histórica e Estado-da-Arte

	<i>Prólogo ao Capítulo 2</i>	44
	<i>Organização do Capítulo 2</i>	44
2.1	<i>Modelos do Sistema Endócrino-Metabólico de Regulação da Glicemia</i>	45
2.1.1	<i>Comentários sobre a Evolução Histórica e os Tipos de modelos</i>	45
2.1.2	<i>Os Modelos Simplificados</i>	48
2.1.2.1	<i>Os Modelos Simplificados Globais</i>	48
2.1.2.2	<i>Os Modelos Simplificados Locais</i>	56
2.1.3	<i>Os Modelos Compreensivos</i>	69
2.2	<i>Técnicas de Controle Aplicadas à Regulação da Glicemia: uma Análise das Propostas Clássicas e as Recentes Aplicações de Controle Avançado</i>	85
2.3	<i>Sensores de Glicose e Bombas de Infusão: Estado da Arte</i>	108
2.3.1	<i>Sensores de Glicose</i>	108
2.3.2	<i>Bombas de Infusão</i>	113

Capítulo 3 – Modelagem Matemática do Sistema Endócrino-Metabólico de Regulação da Glicemia

	<i>Prólogo ao Capítulo 3</i>	115
	<i>Organização do Capítulo 3</i>	115
3.1	<i>Os Níveis de Modelagem Matemática: Modelo de Simulação, Modelo Fundamental, Modelo Mínimo e Modelos Linearizados. Domínio de Validade dos Modelos</i>	116
3.2	<i>O Modelo de Simulação</i>	118

3.2.1	<i>Modelo de Simulação (Fisiológico)</i>	118
3.2.1.1	<i>Generalidades</i>	118
3.2.1.2	<i>Hipóteses Globais e Valores Nominais Adotados para Alguns Parâmetros do Modelo</i>	125
3.2.1.3	<i>Nomenclatura</i>	132
3.2.1.4	<i>Esquema Geral do Modelo de Simulação</i>	132
3.2.1.5	<i>Modelo da Glicose e Substratos Associados</i>	134
3.2.1.6	<i>Modelos Hormonais</i>	158
3.2.2	<i>Modelo de Simulação (do Paciente Diabético)</i>	168
3.2.3	<i>Modelo de Simulação em Malha Fechada: Modelo de Simulação do Sistema Real Completo</i>	170
3.3	<i>O Modelo Fundamental</i>	176
3.4	<i>O Modelo Mínimo</i>	179
3.5	<i>Os Modelos Linearizados</i>	187
3.6	<i>Resultados de Simulação: Uma Análise Crítica da Validade de cada Modelo</i>	189
3.7	<i>Conclusões</i>	195
Capítulo 4 – Controle da Glicemia: Técnicas de Controle Preditivo (MPC) e Novas Propostas de Controle		
4.1	<i>Observações sobre o Controle em Malha Fechada de Metabólicos</i>	196
4.2	<i>Controle Preditivo: Conceitos Básicos</i>	197
Capítulo 5 – Resultados de Simulação		
5.1	<i>O Esquema de Simulação em Malha Fechada</i>	203
5.2	<i>Resultados de Simulação e Comparação com Resultados da Literatura...</i>	204
5.3	<i>O Esquema de Controle Proposto para a Regulação da Glicemia em Pacientes Diabéticos Hospitalizados</i>	207
Capítulo 6 – Conclusões		
6.1	<i>Conclusões</i>	209
6.2	<i>Próximas Atividades e Cronograma de Conclusão</i>	211

Bibliografia

***Anexo 1 : Modelagem Matemática de Sistemas Fisiológicos:
Conceitos Básicos e Nomenclatura***

Anexo 2 : Modelo de Simulação Fisiológico em Ambiente MatLab/Simulink™

Anexo 3 : Ambiente de Simulação em Malha Fechada (MatLab/Simulink™)

CAPÍTULO

1

Introdução ao Problema de Controle da Glicemia em Pacientes com Diabetes Mellitus

- 1.1 *Um Breve Discurso sobre a Fisiologia do Metabolismo, em Especial sobre o Metabolismo dos Carboidratos.*
- 1.2 *Diabetes Mellitus: Aspectos Gerais, Fisiopatologia e Complicações. A Importância do Controle Glicêmico.*
- 1.3 *O Paciente Diabético Tipo-1, as Terapêuticas Existentes e as Novas Soluções do Ponto de Vista Médico. A Situação no Brasil.*
- 1.4 *Soluções de Engenharia: os Diversos Níveis de Abordagem Tecnológica. A Bioengenharia de Sistemas Metabólicos.*
- 1.5 *O Paciente Diabético Hospitalizado: a Importância do Controle Pré, Peri e Pós Operatório.*
- 1.6 *A Engenharia de Controle e a Aplicação Clínica: A Importância de Cada Fase do Projeto.*
- 1.7 *Observações Finais, Abordagem Proposta e a Sequência da Tese.*

Prólogo ao Capítulo 1

Este primeiro capítulo tem dois objetivos básicos: em primeiro lugar, situar o projeto de pesquisa, tanto em termos da relevância médica do problema quanto da importância da contribuição de engenharia que ainda pode ser dada, mais especificamente considerando a Engenharia de Controle; ainda, em se tratando de uma tese de Bioengenharia, em que aspectos tão distintos e multidisciplinares estão envolvidos, visa apresentar descrições básicas e definições de termos médicos e de engenharia, que serão largamente aplicados e comentados nos capítulos posteriores, a fim de uniformizar a semântica da tese.

Organização do Capítulo 1

O capítulo está apresentado com base em uma sequência de raciocínio que contempla algumas questões básicas sobre o problema de controle da glicemia:

- *Como é* a fisiologia do sistema endócrino-metabólico de regulação da glicemia: um breve discurso sobre a fisiologia do metabolismo, em especial sobre o metabolismo dos carboidratos. Aqui, algumas definições e conceitos importantes são colocados, de modo a fundamentar uma base mínima para o entendimento dos capítulos subsequentes. Tal explanação da fisiologia será eventualmente retomada no Capítulo 3, na construção do Modelo Fisiológico.

- *O que ocorre* nas condições patológicas que definem os principais tipos de Diabetes Mellitus, e as principais complicações (agudas e crônicas) que podem advir ao paciente diabético. São apresentados dados recentes sobre prevalência, ressaltando o grave problema de Saúde Pública em que se constitui o Diabetes. As principais diferenças entre o Diabetes Tipo-1 e o Diabetes Tipo-2 são apontadas, justificando-se o interesse da tese no Diabetes Tipo-1. Este item tem o objetivo de esclarecer a importância do controle glicêmico, tema central da tese.

- *Como está* a situação atual do controle glicêmico. São apresentadas as terapias usualmente adotadas em âmbito clínico no Brasil. São esclarecidos os conceitos de controle em malha aberta, fechada e 'parcialmente fechada'.

- *O que pode ser feito* na aplicação da engenharia a este problema médico: os vários níveis de abordagem tecnológica e os vários escopos a que se propõem. As vantagens e limitações de cada linha de pesquisa. A Bioengenharia de Sistemas Metabólicos como uma proposta multidisciplinar para o estudo do problema.

- *Um caso particular* na aplicação da bioengenharia ao controle glicêmico: o caso do paciente diabético hospitalizado; a restrição do escopo da proposta de controle viabilizando um projeto com abordagem clínica. A importância do controle da glicemia especialmente nas fases pré, peri e pós operatórias.

- *Como fazer* ou desenvolver as fases de projeto de engenharia, considerando-se este caso particular do paciente em ambiente hospitalar. O papel da modelagem

matemática, da definição de sensores e atuadores, das entradas e saídas e do esquema de controle. A proposição de uma interface com a equipe médica e as vantagens que advém desta proposta.

- Finalmente, define-se *o que vai ser apresentado* na sequência, destacando a contribuição deste projeto de doutorado, onde se insere este trabalho e a sequência da tese.

1.1

Um Breve Discurso sobre a Fisiologia do Metabolismo, em Especial sobre o Metabolismo dos Carboidratos.**1.1.1 Organização Morfológica: Visão Microscópica X Visão Macroscópica**

A descrição da fisiologia, ou organização funcional, de um organismo superior pode ser feita em uma escala microscópica ou macroscópica. Para a descrição da fisiologia humana é útil ter em mente a organização morfológica do corpo humano, que pode ser caracterizada da seguinte maneira: i. a unidade morfológica (e também funcional) é a célula; juntamente com as células, os fluidos extracelulares formam os elementos básicos constituintes do corpo humano; ii. os diversos tipos celulares formam quatro famílias de tecidos: tecido epitelial, conectivo, muscular e nervoso; iii. vários tecidos estão agregados de modo a formarem um órgão; iv. órgãos com analogia estrutural e funcional formam sistemas (por exemplo, o sistema endócrino); v. um conjunto de sistemas que, independentemente da estrutura e origem, colaboram no desenvolvimento de uma mesma função fundamental, forma um aparelho (por exemplo, o aparelho cardiovascular).

Assim, para se compreender a fisiologia do metabolismo do ponto de vista macroscópico (do corpo todo), é necessário que alguns conceitos microscópicos (da célula) sejam bem definidos. Na verdade, as dinâmicas dos parâmetros globais relacionados ao metabolismo do corpo todo são o resultado do balanço líquido de todas as dinâmicas em nível microscópico e de suas interações.

1.1.2 Metabolismo Celular

Toda célula do corpo humano mantém sua sobrevivência e sua organização interna através de um estado de equilíbrio dinâmico dependente de nutrientes e energia livre obtidos do ambiente externo. Assim, chama-se de *metabolismo* ao conjunto de processos químicos orgânicos formado por centenas de reações catalisadas por enzimas, e que possui quatro funções específicas (**LEHNINGER, 1986**):

1. Obter energia química pela degradação de nutrientes ricos em energia provenientes do ambiente externo, sob a forma de alimentação;
2. Converter as moléculas dos nutrientes em unidades fundamentais precursoras das macromoléculas celulares;
3. Reunir e organizar estas unidades fundamentais em proteínas, ácidos nucleicos e outros componentes celulares;
4. Sintetizar e degradar biomoléculas necessárias às funções especializadas das células.

Apesar do esquema geral do metabolismo ser bastante complexo e formado por várias vias metabólicas, uma representação simplificada do *balanço* de substratos e energia no organismo é apresentado na *Figura 1.1*, com valores numéricos típicos para um indivíduo de 70 kg.

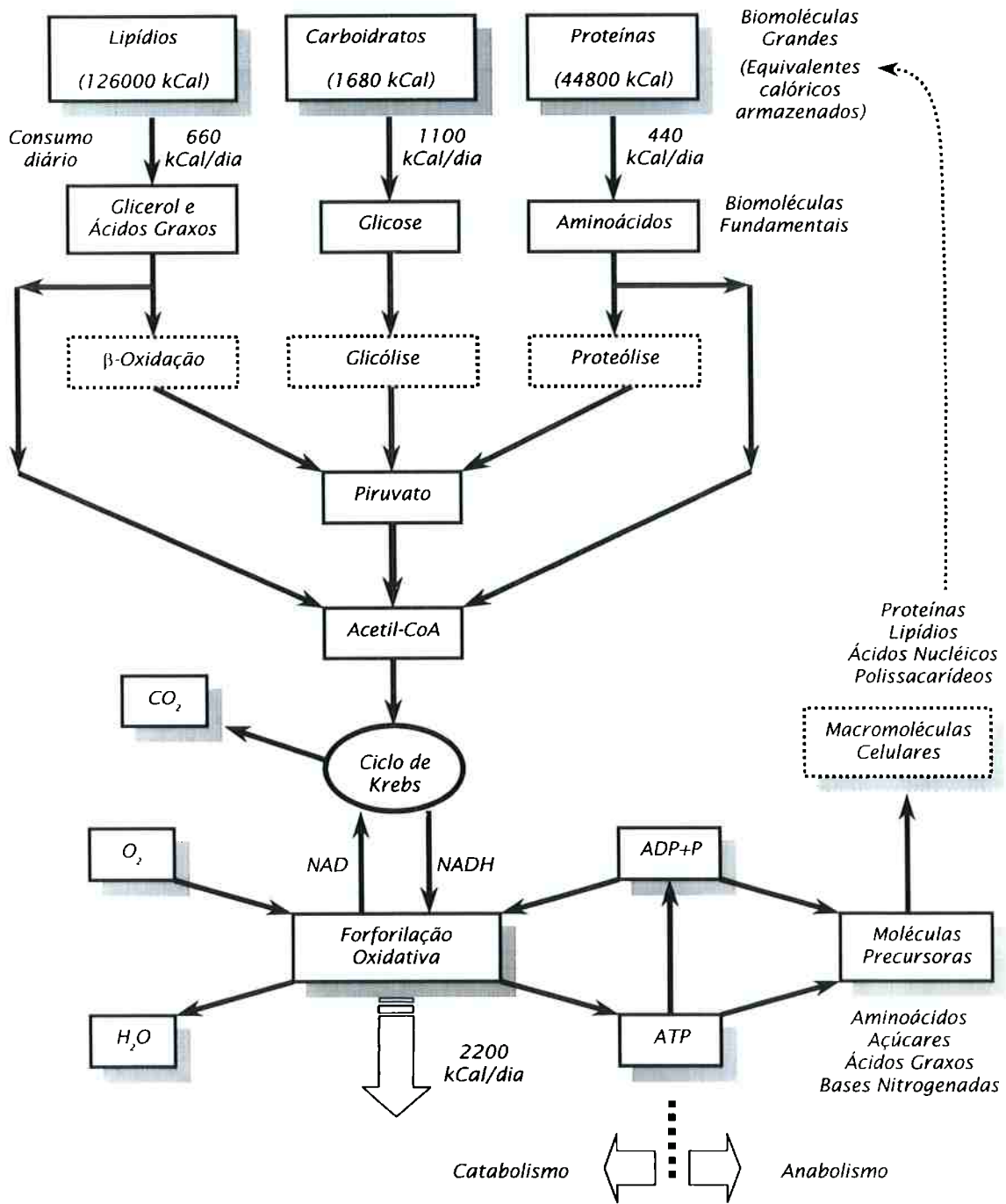


Figura 1.1
 Balanço de Substratos e Energia, para um indivíduo com 70 kg.
 (adaptado de BONADONNA, 1998)

O metabolismo celular está dividido em duas fases: catabolismo e anabolismo. O catabolismo constitui a fase degradativa do metabolismo, resultando na liberação de energia livre inerente à estrutura das moléculas orgânicas dos nutrientes. Já o anabolismo é a fase sintetizante do metabolismo, quando moléculas precursoras fundamentais são utilizadas na formação das macromoléculas componentes das células, às custas da energia disponível.

O catabolismo parte dos nutrientes (combustíveis) básicos (carboidratos, lipídios e proteínas) obtidos da alimentação ou dos depósitos celulares e, através de processos de degradação química, obtém as biomoléculas fundamentais (glicose, aminoácidos, glicerol e ácidos graxos). Essas biomoléculas participam de vários processos de 'quebra' em várias vias metabólicas, até chegarem aos produtos intermediários piruvato e acetil coenzima-A. Esses produtos intermediários entram no ciclo do ácido cítrico, ou ciclo de Krebs, onde o Carbono (C) é eliminado sob a forma de CO_2 e o produto, o NADH, entra, em conjunto com o Oxigênio (O_2), em um importante processo metabólico denominado *fosforilação oxidativa*. A fosforilação oxidativa, constituída por uma série de reações catalisadas por enzimas e que ocorre totalmente nas mitocôndrias da célula, proporciona a oxidação do hidrogênio, produzindo água e grandes quantidades de energia (GUYTON, 1992). Essa energia é utilizada na formação de ATP (Adenosina Trifosfato), molécula transportadora de energia e que permite a fase de anabolismo, garantindo todos os processos de biossíntese necessários à vida celular.

Portanto, o metabolismo se constitui num processo altamente complexo (e ainda não totalmente conhecido), que propicia o equilíbrio dinâmico celular de acordo com a interação do indivíduo com o meio ambiente.

1.1.3 Estados de Ativação Metabólica em Nível do Corpo Todo: *Estado Basal, Estado Intermediário e Estado Pós-Prandial*

Em geral, podem ser definidos três estados de ativação metabólica, relativos ao corpo todo, e que serão importantes nas considerações seguintes e dos próximos capítulos:

- Estado Basal: Refere-se à mínima atividade metabólica do corpo, em geral durante o repouso absoluto, enquanto a pessoa está acordada. Estritamente, o estado basal deve considerar os seguintes fatos (GUYTON, 1992):
 - i. O indivíduo deve estar em jejum de pelo menos 12 horas;
 - ii. Deve ser acessado após uma noite de sono tranquilo;
 - iii. Nenhuma atividade física vigorosa deve ter sido praticada pelo menos uma hora antes;
 - iv. Devem ser eliminados quaisquer fatores que provoquem excitação nervosa;
 - v. A temperatura do ar deve ser confortável, entre 20 e 26.5 °C.

- Estado Pós-Prandial: Diz respeito à fase anabólica do metabolismo, ativada durante um período de algumas horas após uma refeição.
- Estado Intermediário: caracteriza todo estado metabólico não-basal e não-pós-prandial, excitado por exemplo por atividade física ou exposição a tensão nervosa.

Eventualmente, na literatura, confundem-se os estados basal e intermediário, sendo denotados como basais quaisquer condições não-pós-prandiais. Mas é conveniente observar o rigor da definição.

1.1.4 Metabolismo e Alimentação

Devido ao fato de que a alimentação ocorre em intervalos discretos durante o dia, apesar das necessidades metabólicas celulares serem contínuas no tempo e com dinâmicas também independentes da alimentação (como, por exemplo, durante a realização de atividade física), o corpo humano utiliza o esquema da *Figura 1.1* de maneira completamente coordenada. Apesar dos processos de catabolismo e anabolismo ocorrerem simultaneamente nas células, existem ao longo do dia fases predominantemente catabólicas (onde são utilizadas as macromoléculas armazenadas, isto é, são utilizados recursos endógenos) e fases predominantemente anabólicas (onde são utilizadas macromoléculas provenientes da alimentação, ou seja, recursos exógenos).

A fase anabólica se inicia com a ingestão de alimentos e permanece ativa por várias horas. Neste período em que a admissão de nutrientes excede a demanda calórica, ocorre o armazenamento de substratos energéticos. A fase catabólica se inicia entre 4 e 6 horas após a alimentação (**GRIFFIN & OJEDA, 1996**) e permanece até a próxima refeição. Nesta fase, o metabolismo troca os combustíveis externos pelos substratos energéticos armazenados, responsáveis por suprir a demanda energética do corpo entre refeições.

1.1.5 O Papel Relativo entre Lipídios, Proteínas e Carboidratos como Substratos Combustíveis.

Apesar de toda a complexidade envolvida no metabolismo dos lipídios, proteínas e carboidratos, podem ser feitas algumas observações básicas que serão importantes na conclusão apresentada a seguir:

- Como se pode perceber na *Figura 1.1*, o consumo diário de carboidratos corresponde a uma parcela significativa em relação à quantidade total armazenada, contrariamente ao que acontece com os lipídios e proteínas (**BONADONNA, 1998**). Isto confere um papel importante para os mecanismos de regulação do metabolismo dos carboidratos, tanto aqueles relativos ao consumo quanto aos relativos à produção endógena ou absorção exógena;

- Tanto os lipídios quanto as proteínas e os carboidratos podem gerar energia com a utilização do oxigênio (energia aeróbica), isto é, através do chamado metabolismo oxidativo. Porém, os carboidratos são os únicos substratos combustíveis importantes que podem sintetizar ATP sem a utilização de oxigênio (energia anaeróbica), através da via de degradação ao ácido pirúvico. Esse diferencial do metabolismo dos carboidratos é particularmente importante durante a ocorrência de hipoxia (diminuição do oxigênio circulante) aguda, ou em caso de períodos de atividade física exaustiva (**GUYTON, 1992**).
- Os lipídios (ou seja, as gorduras neutras ou triglicerídios, os fosfolipídios e o colesterol) constituem o tipo de nutriente mais concentrado em termos de energia, produzindo cerca de 9 kCal/g, enquanto os carboidratos e proteínas produzem cerca de 4 kCal/g (**GUYTON, 1992**). Assim, o metabolismo dos lipídios compartilha com o metabolismo dos carboidratos grande relevância na produção de energia através de seu principal substrato, o ácido graxo livre, produzido através da hidrólise dos triglicerídios a ácidos graxos e glicerol. Um dos mecanismos que excita esta hidrólise é a queda do nível de glicose disponível nas células do tecido adiposo, que é o tecido responsável pelo armazenamento de grandes quantidades de gordura. Por outro lado, após uma refeição, o conteúdo de carboidratos disponíveis pode superar a capacidade de armazenamento, quando então estes são armazenados segundo depósitos de gordura. Assim, um chaveamento básico de vias metabólicas ocorre seja na falta de glicose seja no excesso de glicose armazenada, o que mostra a relação estreita entre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios.
- O metabolismo das proteínas adquire um papel relativo essencial quando ocorre jejum prolongado, e portanto quando já tenham sido utilizadas as quantidades armazenadas de carboidratos e boa parte dos depósitos de gordura. Como as proteínas são armazenadas principalmente nos músculos, este caso de intensificação do metabolismo das proteínas acarreta perda de massa muscular, além de ocorrer intensa produção de amônia e uréia (**SPERELAKIS & BANKS, 1993**). Em relação ao metabolismo em condições normais de alimentação, é importante observar que as cadeias de carbono dos aminoácidos são metabolizadas por vias que levam a produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos e lipídios (**ALTMAN & DITTNER, 1968**).
- A importância relativa dos vários substratos combustíveis pode ser analisada segundo uma visão macroscópica, quando se analisa um tecido, órgão ou sistema isolado. Assim, o metabolismo dos carboidratos, através da glicose como substrato combustível, é fundamental no consumo de oxigênio neuronal e portanto no funcionamento do sistema nervoso central (SNC). Por outro lado, os ácidos graxos livres são os principais substratos combustíveis para o coração e para o tecido

músculo esquelético, tanto no estado de repouso quanto no estado de atividade física moderada (ZIERLER, 1999). Eventualmente, fatores exógenos a que um indivíduo está sujeito, como a intensidade de atividade física ou mesmo um estado alterado de tensão nervosa, propiciam também o chaveamento de vias metabólicas, alterando o uso de substratos combustíveis em determinado tecido, órgão ou sistema.

A partir destas observações, pode-se concluir que o metabolismo dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas não são processos definidos por vias metabólicas isoladas, mas sim interdependentes. Ainda assim, os mecanismos que representam estes acoplamentos são altamente complexos do ponto de vista bioquímico, e ainda não completamente compreendidos. Como a proposta deste trabalho é analisar a dinâmica do substrato glicose, a primeira (e talvez principal) hipótese a ser considerada é o estudo isolado do metabolismo dos carboidratos. Esta simplificação é comum na literatura (ZIERLER, 1999) e torna factível a análise da dinâmica da glicose, ao menos do ponto de vista macroscópico (do corpo todo), que é o interesse central deste estudo.

1.1.6 *Metabolismo dos Carboidratos*

i) Absorção de Carboidratos da Dieta

Basicamente, a alimentação humana possui três fontes principais de carboidratos: o Amido (polissacarídeo básico da dieta), a Lactose (dissacarídeo encontrado no leite) e a Sacarose (dissacarídeo da cana de açúcar). O esquema geral indicativo dos nutrientes e transformações enzimáticas que ocorrem na digestão dos carboidratos está na *Figura 1.2*, onde estão indicados os três produtos finais (monossacarídeos) disponíveis no tubo digestivo. O amido é degradado a maltose através de várias enzimas desde a saliva, ocorrendo então a ação da maltase e da isomaltase no Trato Gastro Intestinal (TGI) até a absorção de glicose pela corrente sanguínea. Os outros dois nutrientes precursores, a lactose e a sacarose, também são em grande parte degradados a glicose no intestino, sendo o restante degradado para galactose e frutose pela lactase e sucrase, respectivamente, atingindo vias metabólicas específicas. Como balanço líquido do processo de degradação química, quantidades muito pequenas de frutose e galactose são encontradas na circulação sanguínea, sendo que a glicose constitui cerca de 95% de todos os monossacarídeos que circulam no sangue (GUYTON, 1992).

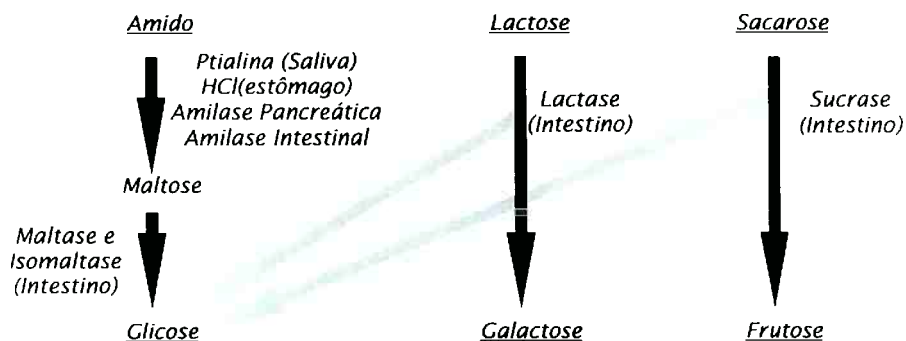


Figura 1.2
Esquema da Digestão dos Carboidratos (GUYTON, 1992).

ii) Glicose: Transporte na Circulação Sanguínea e Absorção Celular

A glicose absorvida da alimentação circula na corrente sanguínea pelo corpo todo, onde abastece tecidos e células. No sangue, a glicose é transportada por meio extra-celular na parte aquosa do plasma, e também por meio intra-celular, transportada e consumida nas hemácias. A variável utilizada para quantificar a glicose circulante em certo instante é a sua concentração. Dependendo do método de medição, pode-se acessar a concentração plasmática de glicose (mg de glicose/ dl de plasma) ou a concentração sanguínea (glicemia), definida em (mg de glicose/ dl de sangue). Assim, considerando que o plasma constitui cerca de 60% do volume sanguíneo, e que cerca de 7% do plasma é formado por proteínas, pode-se facilmente notar que a concentração plasmática de glicose é cerca de 15% superior ao valor da concentração sanguínea.

A glicose conduzida pelos vasos de grande calibre atinge sucessivamente artérias, arteríolas e pequenos capilares, onde ocorre difusão para o chamado fluido intersticial, líquido extracelular que permeia a microcirculação e que é o responsável pelo transporte de nutrientes até as células. Então, as células absorvem a glicose disponível por meio de mecanismos de difusão facilitada, onde transportadores de glicose específicos de cada tecido são responsáveis pela entrada da glicose na célula. Estes mecanismos de absorção dependem tanto da glicose *per se* quanto de sinais de controle provenientes de hormônios secretados pelo sistema endócrino (ver ítem v. a seguir).

iii) Homeostase da glicose

A Homeostasia, ou a condição de equilíbrio dinâmico, da glicose no sangue desempenha um papel fundamental na fisiologia do metabolismo. Assim, a despeito da condição de absorção exógena de glicose para a corrente sanguínea ou de um prolongado período de jejum, os níveis de glicemia são mantidos dentro de uma faixa estreita no

indivíduo saudável, o que ocorre devido a duas fases básicas do metabolismo da glicose (*Figura 1.3*): ora o excesso de glicose disponível é armazenado (fase do metabolismo anabólico ou ainda na fase pós-prandial), ora os depósitos de glicose são acionados para suprir as quantidades circulantes necessárias (fase de produção endógena, ou fase catabólica)

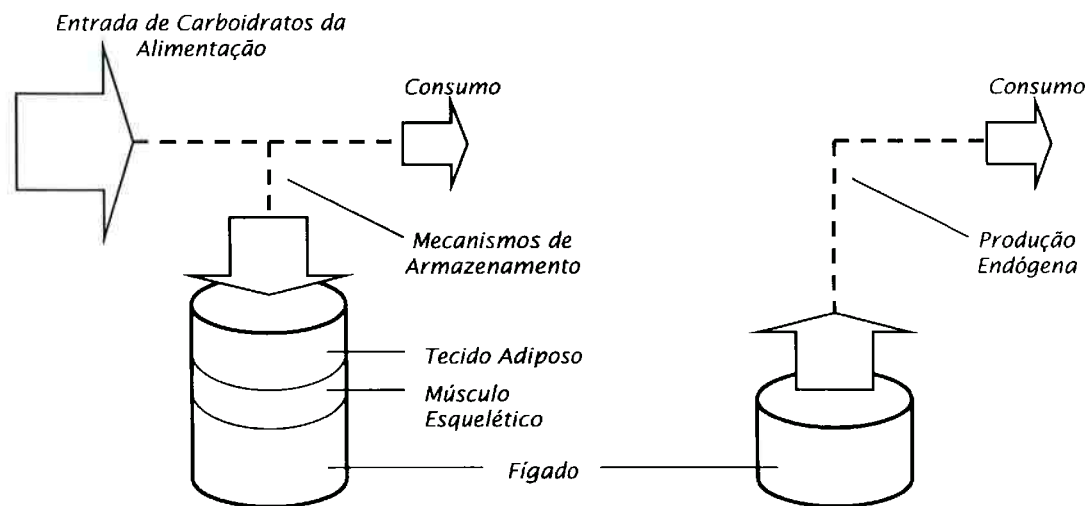


Figura 1.3
Fases de Armazenamento e Produção Endógena

Assim, no indivíduo normal, a Glicose Plasmática pode variar entre 70 e 140 mg/dl ao longo do dia, dependendo das condições de ingestão de alimentos e uso metabólico. Esta condição de equilíbrio dinâmico, regulada pela emissão de sinais de controle hormonais e ações metabólicas, é essencial para a manutenção dos níveis mínimos de glicose que devem estar à disposição do sistema nervoso central (que depende basicamente da glicose para gerar energia). Quando se excedem os limites superior ou inferior desta faixa fisiológica, iniciam-se dois importantes estados patológicos, que serão discutidos no item vi.: a hiperglicemia e a hipoglicemia, respectivamente.

Fase do Metabolismo Anabólico, ou Fase Pós-Prandial

Devido ao fato de que a quantidade disponível de glicose circulante no estado Pós-Prandial é superior à necessária ao consumo imediato, alguns mecanismos de armazenamento da glicose são acionados, a partir de importantes vias metabólicas.

Mecanismos de Armazenamento da Glicose

A glicose absorvida no Trato Gastro Intestinal (TGI) entra na circulação sanguínea diretamente na veia porta hepática, sendo conduzida primariamente ao fígado e,

em seguida, estando disponível para ser absorvida pelas células do corpo. Após sua absorção, a glicose é então utilizada para suprir as demandas locais de consumo energético, sendo o excesso armazenado na forma de glicogênio, que é um macropolímero da glicose. Apesar de todas as células do corpo possuírem a capacidade de armazenar algum glicogênio, quantidades mais significativas são armazenadas no fígado (5 a 8 % de seu peso) e nas células do tecido muscular (1 a 3% em peso) (GUYTON, 1992). Ao processo bioquímico de formação de glicogênio a partir da glicose chama-se **glicogênese**. Importante notar que os depósitos de glicogênio hepático e muscular possuem um limite físico de saturação máxima (compreendendo apenas algumas centenas de gramas), a partir do qual não é mais possível armazenar glicogênio. Quando isso acontece, o eventual excesso de glicose ainda disponível na circulação sanguínea é armazenado no tecido adiposo na forma de triglicerídios, podendo ser utilizado posteriormente através do metabolismo dos ácidos graxos.

Fase Catabólica

Quando a glicose absorvida pela alimentação já foi consumida ou armazenada, a homeostase da glicemia é mantida por uma complexa sequência catabólica (*Figura 1.4*). Primariamente, o fígado torna-se produtor (em relação ao balanço líquido) de glicose através do chaveamento da direção do fluxo glicose ↔ glicogênio. À via metabólica responsável pela quebra sucessiva do glicogênio até a formação de glicose dá-se o nome de **glicogenólise**.

Outra via metabólica importante na produção de glicose endógena é a formação de glicose a partir de outros precursores, isto é, a partir de aminoácidos, do glicerol e do lactato, processo chamado **gliconeogênese**. Fundamentalmente, a gliconeogênese ocorre no fígado, mas pode também ocorrer nos rins no caso de glicemia abaixo do nível normal.

A produção de glicose resultante das vias de glicogenólise e gliconeogênese é então basicamente consumida pelo Sistema Nervoso Central, sendo que os outros tecidos utilizam preferencialmente ácidos graxos de cadeia longa e corpos cetônicos, principalmente no Estado Basal (GRIFFIN & OJEDA, 1996).

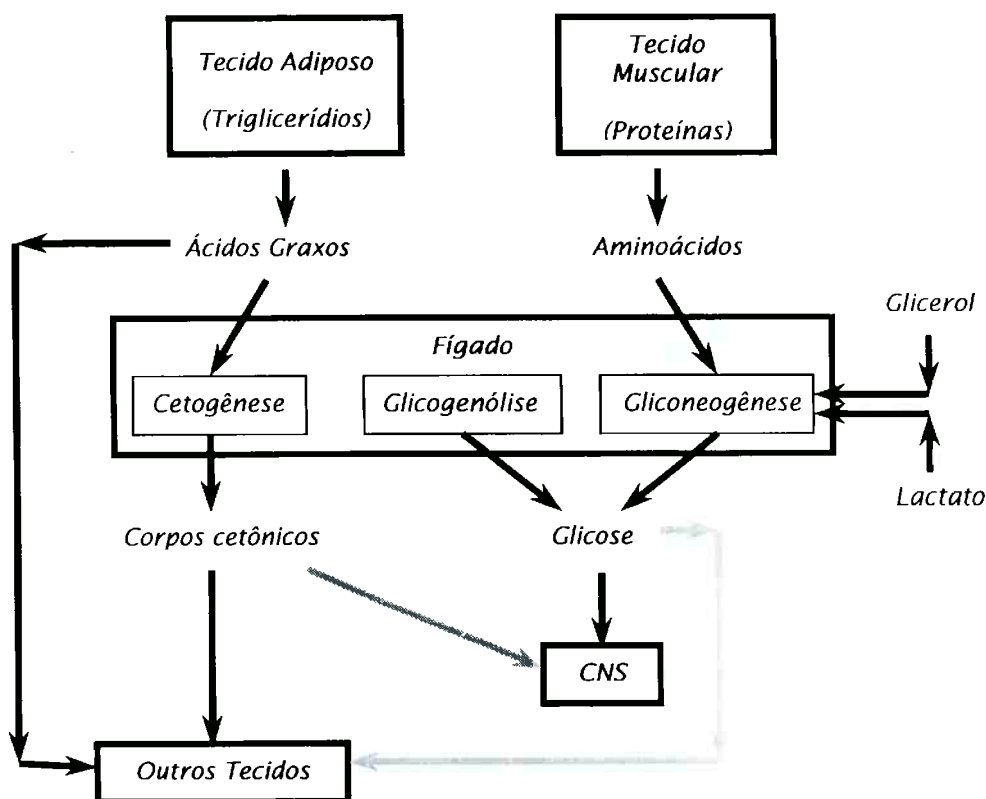


Figura 1.4
Esquema da sequência catabólica (GRIFFIN & OJEDA, 1996)

iv) O Fígado como Órgão Central no Metabolismo da Glicose:
Glicogênese e Glicogenólise Hepáticas

No fígado, órgão central na regulação do metabolismo da glicose, esta é armazenada na forma de glicogênio (glicogênese), que pode ser reconvertido em glicose através da glicogenólise (Figura 1.5). Ambas as vias metabólicas são catalisadas por uma série de enzimas, responsáveis pela velocidade das reações bioquímicas sucessivas.

O processo de glicogênese pela chamada via direta se inicia com a absorção da glicose sanguínea pelas células do fígado, livremente permeáveis à glicose (LONDON, 1966). A enzima glicoquinase catalisa a reação metabólica a glicose-6-fosfato, substrato que se mantém em equilíbrio com a glicose-1-fosfato através da enzima fosfoglucomutase. A glicose-1-fosfato também participa de uma reação de equilíbrio com a Uridina-Difosfato-Glicose (UDPG), catalisada pela enzima UDPG Pirofosforilase. Em seguida, a enzima glicogênio sintetase é então responsável pela formação do glicogênio hepático, fechando o processo de glicogênese. Na fase de metabolismo anabólico, a via direta de formação do glicogênio é responsável por cerca de 50% da produção de glicogênio hepático, enquanto

outros 50% são formados a partir da via indireta pela gliconeogênese do lactato (**GRIFFIN & OJEDA, 1996**), formado nos tecidos extra-hepáticos e que também é transformado a glicose-6-fosfato, a partir da qual é seguido o mesmo caminho até o glicogênio.

Já o processo de degradação química do glicogênio não é exatamente composto das mesmas reações que ocorrem na sua formação. Assim, a degradação é iniciada por um processo de fosforilação, catalisado por uma enzima específica, a fosforilase. A fosforilase encontra-se no estado inativo quando ocorre o armazenamento do glicogênio, devendo ser ativada por sinais hormonais (item v. a seguir). Outra enzima importante na glicogenólise é a fosfatase (glicose-6-fosfatase), que está presente basicamente no fígado, e que catalisa a reação da glicose-6-fosfato a glicose. Assim, o fígado constitui o único órgão capaz de devolver glicose à circulação sob a ação direta do depósito de glicogênio, o que não acontece por exemplo no tecido muscular, que usa os depósitos de glicogênio em outras vias metabólicas, especialmente na produção de energia para consumo local.

Esta cadeia de reações bioquímicas que ocorrem no fígado dependem basicamente de sinais de hormônios secretados pelo pâncreas endócrino, notadamente a insulina e o glucagon.

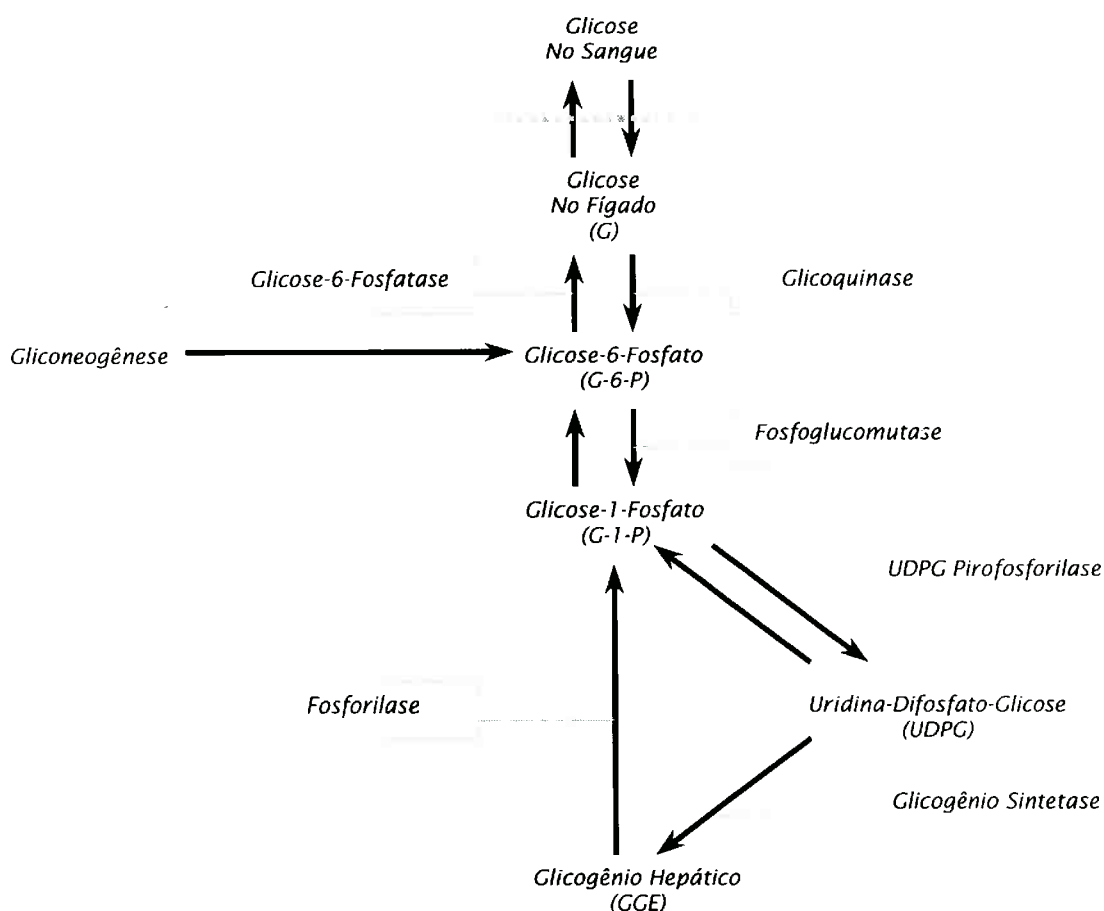


Figura 1.5
Reações do metabolismo do glicogênio hepático (**LONDON, 1966**)

v) *Pâncreas Endócrino e a Regulação da Homeostase da Glicose: Hormônios Reguladores e Contra-Reguladores.*

O pâncreas humano é uma glândula localizada entre o baço e o duodeno. O pâncreas recebe sangue arterial das artérias esplênica, hepática (situadas no abdome superior) e mesentérica superior (situada no abdome inferior), e o fluxo efluente escoar para a veia porta através das veias esplênica e mesentérica superior, sendo então conduzido ao fígado. Assim, o sangue rico em nutrientes sempre passa pelo pâncreas e pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica.

A parte endócrina do pâncreas é definida fisicamente pelas chamadas Ilhotas de Langerhans, que constituem cerca de 1 a 2% da massa pancreática e estão imersas em tecido exócrino, os ácinos pancreáticos (**MONTAGUE, 1983**). O pâncreas endócrino secreta alguns hormônios que exercem importantes sinais de controle sobre o metabolismo dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas, em especial sobre a regulação da homeostase da glicose.

As Ilhotas são formadas por quatro tipos de células (**HORSEMAN, 1993**) :

- células α (ou A), que correspondem a cerca de 25% das células da ilhota e se localizam na periferia, secretando o hormônio glucagon; este, por sua vez, regula o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras;
- células β (ou B), que correspondem a cerca de 60% das células da ilhota, localizam-se em sua parte central e secretam insulina, que controla o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras no fígado, músculo e tecido adiposo;
- células D, que secretam somatostatina e correspondem a 10% das células. Também se localizam na periferia da ilhota;
- células F, que secretam um polipeptídeo pancreático que provavelmente atua no controle do pâncreas exócrino.

A ação hormonal responsável pela diminuição da glicemia é chamada ação reguladora, enquanto aquela responsável pelo aumento da glicemia é chamada contra-reguladora. O único hormônio regulador é a insulina, enquanto que são contra-reguladores o glucagon, a epinefrina, a norepinefrina, a adrenalina, o cortisol e o hormônio do crescimento.

v.1) *A Insulina como Hormônio Regulador*

A insulina é um pequeno polipeptídeo formado por 51 aminoácidos em duas cadeias peptídicas conectadas por duas pontes dissulfeto: a cadeia A, com 21 aminoácidos (há uma ponte dissulfeto adicional nesta cadeia), e a cadeia B, com 30 aminoácidos (*Figura 1.6*). A insulina é formada a partir da clivagem proteolítica de um precursor protéico maior, com uma única cadeia, denominado proinsulina. Assim, a proinsulina é dividida em insulina e em

O pâncreas humano contém cerca de 180 unidades de insulina (1 unidade = 1 U = 40µg). Destas, aproximadamente 10 unidades (0.4 mg) são liberadas por dia no Estado Basal. Com o estímulo promovido pela alimentação, o pâncreas humano secreta aproximadamente 25 a 40 unidades de insulina por dia. A insulina é secretada diretamente na circulação portal e, no estado de jejum, sua concentração na veia porta é cerca de duas vezes maior que no restante da circulação. Isto reflete o fato de que o fígado é o principal local de degradação da insulina: cerca de 50% da insulina secretada pelo pâncreas é extraída pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.

Devido ao fato de a insulina ser uma proteína pequena e não ligada a uma proteína carregadora maior, ela é catabolizada rapidamente, com meia-vida no sistema circulatório de aproximadamente 5 a 7 minutos. Considerando, além deste fato, o significativo volume sanguíneo corporal em que é distribuída, obtém-se baixos níveis de concentração plasmática de insulina, da ordem de 10 µU/ml (= 0.4 ng/ml = 70 pM).

A secreção de insulina é maior após a ingestão oral de glicose do que após a infusão intravenosa de uma quantidade equivalente de glicose. Este é um resultado do estímulo combinado de vários peptídios gastrointestinais (ou hormônios do Trato Gastro-Intestinal (TGI), tais como *gastrina*, *secretina*, *CCK (colecistocinina)*, *PIG (polipeptídio inibitório gástrico)* e *enteroglucagon*), que aumentam a secreção de insulina e são secretados como resposta à ingestão de alimentos. Estes hormônios do TGI representam um *signal antecipador* do TGI para as ilhotas pancreáticas.

A resposta da insulina a elevações sustentadas do nível de glicose, tanto por ingestão oral ou infusão intravenosa, é bifásica:

- A *primeira fase* (aguda) corresponde a uma liberação transitória *rápida* de insulina. A secreção de insulina aumenta de até 10 vezes cerca de 5 minutos depois de uma elevação aguda da glicose sanguínea, diminuindo a pouco mais da metade após 5 a 10 minutos;
- A *segunda fase* da resposta secretória corresponde a um *aumento lento* e progressivo, proporcional tanto à duração do estímulo quanto ao nível de glicose anterior (pré-estímulo). Esta fase é parcialmente dependente da síntese de nova insulina. A manutenção do nível de insulina circulante pelo mecanismo de liberação lenta promove a conversão de glicose em lipídios, após a regulação inicial do nível de glicose plasmática.

Uma outra observação importante com respeito à secreção de insulina é que a exposição durante algum tempo a altos níveis de glicose aumenta a resposta em termos de secreção da insulina a um estímulo subsequente (*Figura 1.8*). Este efeito de *memória* pode persistir mesmo que o estímulo de glicose e a resposta da insulina tenham cessado, e pode

ocorrer mesmo se a resposta secretória original estiver bloqueada pela somatostatina ou por baixa concentração interna de Cálcio.

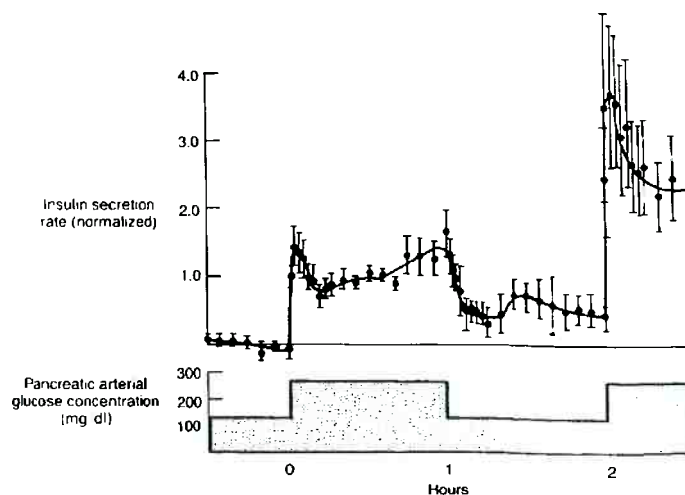


Figura 1.8
Amplificação da resposta da insulina devido a estímulos repetidos de glicose (TABORSKY, 1989)

Ações da Insulina

Ações sobre o metabolismo dos carboidratos.

A insulina influencia o metabolismo da glicose em todos os tecidos. Particularmente importante é o papel que exerce no *fígado*. Nas células hepáticas, a ação da insulina reduz a glicogenólise e a gliconeogênese, além de aumentar a síntese do glicogênio. Seu efeito global, portanto, consiste em *aumentar as reservas de glicogênio*.

Já no *músculo esquelético*, o ritmo do metabolismo dos carboidratos é limitado pela lentidão da captação de glicose. Assim, a insulina aumenta a captação da glicose e aminoácidos (utilizados para a síntese de glicogênio e proteínas, respectivamente), apesar de aumentar também a síntese de glicogênio e a glicólise.

No *tecido adiposo*, a insulina também aumenta a captação de glicose, além de intensificar a síntese de glicerol, o que afeta o metabolismo das gorduras.

Ações sobre o metabolismo das gorduras.

No *fígado*, a insulina causa lipogênese enquanto, no *tecido adiposo*, promove a aceleração da síntese de ácidos graxos, a formação de triglicerídios e a redução da lipólise.

Ações sobre o metabolismo das proteínas.

No *fígado*, a insulina reduz o catabolismo das proteínas e a oxidação dos aminoácidos, enquanto no *tecido muscular* estimula tanto a síntese de proteínas quanto a captação de aminoácidos.

v.2) O Glucagon como Hormônio Contra-Regulador

O glucagon é uma pequena molécula protéica, de cadeia simples constituída por 29 aminoácidos, e sintetizado unicamente nas células α (ou A) das ilhotas pancreáticas. O glucagon é um importante hormônio contra-regulador em relação à insulina, com a função primária de manter a normoglicemia. Ao contrário da insulina, o glucagon é secretado pelo pâncreas endócrino em resposta à falta de glicose, agindo no fígado e outros tecidos-alvo para promover a mobilização (em vez do armazenamento) de nutrientes combustíveis, em especial da glicose. A hiperglicemia diminui a secreção basal de glucagon, por exemplo durante um teste de tolerância à glicose (oral ou intravenoso) ou durante uma refeição baseada em carboidratos. Contrariamente, a hipoglicemia aumenta a secreção de glucagon tanto diretamente quanto pela ativação de nervos adrenérgicos.

Em relação às ações metabólicas, o glucagon é mais ativo sobre o fígado: age estimulando o fracionamento do glicogênio e a gliconeogênese, e inibindo a síntese do glicogênio e a oxidação da glicose.

Portanto, o glucagon acarreta uma elevação da glicose sanguínea, sendo usado para tratar a hipoglicemia nos pacientes inconscientes por via intramuscular e se houver dificuldade em se obter um acesso intravenoso; nestas circunstâncias, pode evitar um estado de coma profundo.

As ações do glucagon sobre os tecidos são, portanto, opostas àsquelas da insulina. Paradoxalmente, o glucagon potencializa a liberação de insulina.

v.3) Outros Hormônios Contra-Reguladores

Outros hormônios que são auxiliares na elevação rápida da glicemia são a epinefrina, a norepinefrina e a adrenalina. A epinefrina e a norepinefrina estimulam a glicogenólise e a gliconeogênese no fígado, além de estimularem concomitantemente a lipólise no tecido adiposo, provendo uma fonte alternativa de nutriente combustível e contribuindo para a diminuição do consumo de glicose. A adrenalina é um importante sinalizador para a diminuição de secreção da insulina.

Por outro lado, a manutenção da glicemia a longo-prazo é controlada primariamente pelo cortisol e pelo hormônio do crescimento. A principal ação do cortisol é aumentar a

gliconeogênese a partir de aminoácidos, mantendo assim o nível adequado de glicose disponível; já o hormônio do crescimento atua principalmente na estimulação da lipólise.

A *Figura 1.9* mostra um quadro resumo da contra-regulação da glicemia válido para níveis glicêmicos entre 30 e 80 mg/dl.

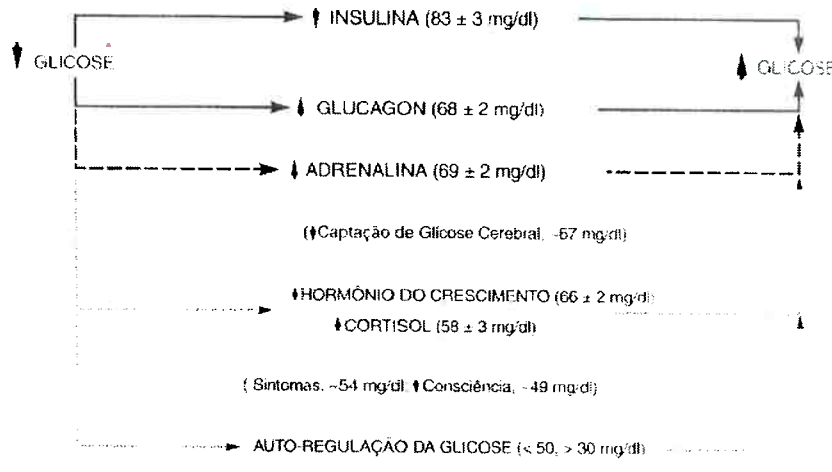


Figura 1.9
Esquema de contra-regulação da glicose (CRYER, 1993 apud DAVIDSON, 2001)

vi) *Disfunções na Homeostase da Glicose: Hipo e Hiperglicemia*

Quando a concentração de glicose plasmática cai abaixo de 70 mg/dl, seja pelo consumo excessivo, seja pela produção endógena insuficiente, seja pelo desvio da glicose para outras vias metabólicas (ou uma combinação destes eventos), diz-se que o indivíduo apresenta hipoglicemia. Durante um episódio de hipoglicemia, pode haver comprometimento do funcionamento cerebral em vários níveis sucessivos, e até resultar em coma ou morte. De acordo com a *Figura 1.9*, quando a glicemia abaixa de 80 mg/dl, já ocorre um decréscimo na secreção de insulina. Para concentrações de glicose inferiores a cerca de 70 mg/dl, ocorre um aumento na secreção de glucagon e adrenalina, sendo que ocorre diminuição no nível de consciência se o estado hipoglicêmico superar o limite de cerca de 50 mg/dl. Principalmente a partir deste ponto, pode ocorrer insuficiência de glicose para o funcionamento adequado do Sistema Nervoso Central (neuroglicopenia), podendo haver comprometimento importante do funcionamento cerebral. Portanto, esta manifestação aguda é altamente indesejável, e o estado hipoglicêmico deve ser sempre evitado ou, ao menos, rapidamente controlado. Para isto, podem ser adotadas algumas soluções: ingestão de nutrientes com alta quantidade de carboidratos, infusão intravenosa de glicose ou mesmo infusão de glucagon (intravenoso ou intramuscular).

Por outro lado, quando existe pouca absorção celular de glicose ou alta produção endógena (ou os dois eventos), situação que é ainda acentuada na fase pós-prandial, e a concentração de glicose plasmática atinge valores superiores a 140 mg/dl, diz-se que o indivíduo apresenta hiperglicemia. Para valores muito altos de glicose plasmática, a hiperglicemia pode ter como resultado agudo importante a cetoacidose, que pode levar o paciente ao coma e à morte. Porém, mesmo quando a hiperglicemia não atinge valores que não desencadeiam o estado de cetoacidose provoca, com o tempo, várias manifestações crônicas. Ao quadro de hiperglicemia está associado o quadro patológico do Diabetes Mellitus.

1.2

***Diabetes Mellitus: Aspectos Gerais, Fisiopatologia e Complicações.
A Importância do Controle Glicêmico.******1.2.1 Diabetes Mellitus: Conceito e Importância***

O *Diabetes Mellitus* caracteriza-se por um conjunto de distúrbios metabólicos crônicos, de etiologia múltipla, que atua principalmente no metabolismo dos carboidratos, mas também no metabolismo dos lipídios e proteínas, tendo como principais ocorrências primárias a deficiência total ou parcial na secreção de insulina pelo pâncreas, ou a ineficiência na atuação da insulina na absorção de glicose, ou ambos os fatos. O principal resultado deste conjunto de disfunções metabólicas é a alteração da homeostase da glicose, caracterizada por hiperglicemia, e que pode causar no paciente sintomas clássicos como glicosúria (perda de glicose pela urina), polidipsia (sede excessiva), poliúria (urina excessiva) e polifagia (fome excessiva).

Atualmente, o *Diabetes Mellitus* constitui um grave problema de saúde pública, chegando a ter características epidêmicas, dada a alta taxa de prevalência e o crescente número de pessoas afetadas (o número atual, de 150 milhões de pessoas, deve dobrar até o ano 2010 segundo a Organização Mundial de Saúde). Os pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* estão sujeitos a complicações crônicas graves (relatadas seguir), que comprometem tanto os grandes vasos (macroangiopatias: acidentes vasculares cerebrais, infartos do miocárdio e doenças vasculares periféricas) quanto os pequenos vasos (microangiopatias: a retinopatia e a nefropatia diabéticas) ou mesmo o sistema nervoso. Por exemplo, um paciente diabético possui um risco três a quatro vezes maior do que um sujeito não de desenvolver doenças cardio-vasculares (**DEL PRATO et al., 1998**). Além disso, ainda existem as complicações agudas, que podem expor o paciente a graves quadros clínicos, inclusive com risco de vida. Portanto, este quadro de risco de complicações compromete a produtividade do indivíduo, sua qualidade de vida e sua sobrevivência, e onera decisivamente o Sistema de Saúde.

1.2.2 Tolerância à Glicose

Por Tolerância à Glicose entende-se a capacidade do sistema endócrino-metabólico de regular a glicemia dentro da faixa fisiológica. Em geral, entre o estado fisiológico e o estado de hiperglicemia mantida do *Diabetes Mellitus*, ocorrem estágios que caracterizam alterações iniciais no quadro de tolerância à glicose, que são a glicemia de jejum (basal) alterada e a tolerância à glicose diminuída (IGT, *Impaired Glucose Tolerance*) (**SBD, 2000**). A glicemia de jejum alterada é definida quando são verificadas concentração de glicose plasmática de jejum entre 110 e 126 mg/dl e concentração de glicose plasmática após duas horas de um OGTT inferior a 140 mg/dl (**SBD, 2000**). Já no estado de tolerância à glicose diminuída são

verificadas concentração de glicose plasmática de jejum inferior a 126 mg/dl e concentração de glicose plasmática após duas horas de um OGTT entre 140 e 200 mg/dl (**SBD, 2000**). Ambos os estados podem evoluir para um quadro de Diabetes Mellitus, ou podem retornar à condição fisiológica.

1.2.3 Classificação

A classificação do Diabetes Mellitus, atualmente recomendada pela Organização Mundial de Saúde e adotada pelo Consenso Brasileiro de Diabetes (**SBD, 2000**), considera a etiologia e estabelece quatro divisões principais: *Diabetes Mellitus* Tipo 1, *Diabetes Mellitus* Tipo 2, *Diabetes Mellitus* Gestacional e Outros Tipos Específicos de *Diabetes Mellitus*.

- *Diabetes Mellitus* Tipo 1:

Resulta da destruição das células β do pâncreas, de natureza auto-imune ou por mecanismos ainda não conhecidos, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina.

- *Diabetes Mellitus* Tipo 2:

Caracterizado por graus variáveis de resistência à ação da insulina e deficiência relativa em sua secreção.

- *Diabetes Mellitus* Gestacional:

Caracterizado pela diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável e diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.

- Outros Tipos Específicos:

Esta categoria inclui vários tipos específicos, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças, com o uso de fármacos diabetogênicos e outros.

1.2.4 Prevalência

No mundo, o Diabetes Mellitus possui elevada taxa de prevalência, geralmente variando entre 5 e 10 %, dependendo da população considerada. No Brasil, a taxa de prevalência média nacional é de 7.6 % (**SBD, 2000**), variando entre 5.22% em Brasília e 9.66% em São Paulo (*Figura 1.10 a*).

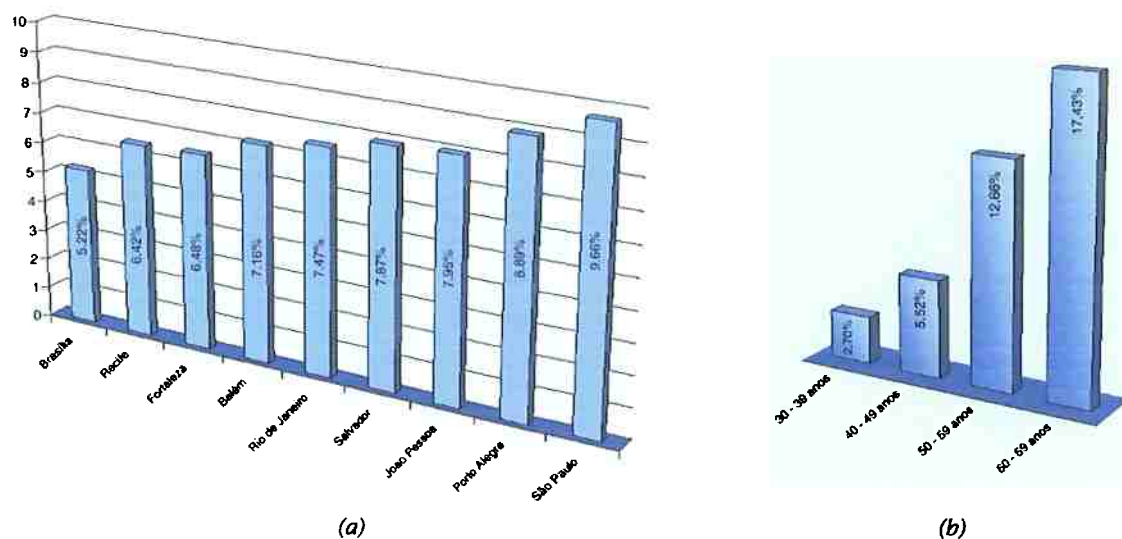


Figura 1.10
Prevalência do Diabetes Mellitus no Brasil (SBD, 2000):
(a) em alguns Estados; (b) por idade.

Do total de casos de Diabetes, a frequência relativa do Diabetes Tipo 2 fica na faixa de 80 a 90 % dos casos, enquanto que o Diabetes Tipo 1 corresponde a 10-20 % dos casos (TEIXEIRA E MACHADO, 1999). Como o Diabetes Tipo 2 acomete principalmente adultos com mais de 40 anos, note-se a evolução da prevalência total por idade, representada na Figura 1.10 b. Atualmente no Brasil estima-se que existam mais de 5 milhões de diabéticos (SBD, 1997), sendo cerca de 500 mil diabéticos Tipo-1.

1.2.5 Complicações Agudas e Crônicas

As principais complicações que podem ocorrer a um paciente diabético podem ser agudas, manifestando-se no curto espaço de tempo de horas ou dias e iniciadas por quadros extremos de desregulação glicêmica, ou crônicas, podendo se manifestar após anos de hiperglicemia moderada.

As principais complicações agudas são o Coma Hipoglicêmico, a Cetoacidose Diabética e o Estado Hiperosmolar Não-Cetótico. Por outro lado, as principais complicações crônicas são a Nefropatia (comprometimento renal), a Retinopatia (comprometimento da microcirculação da retina), a Neuropatia e as Doenças Cardio-Pulmonares e Vasculares Periféricas.

i. A Cetoacidose Diabética (CAD)

A Cetoacidose Diabética (CAD) consiste na ocorrência de acidose, desidratação e depleção eletrolítica devido à profunda carência de insulina eficaz, o que causa um quadro de

hiperglicemia grave (glicemia entre 300 e 800 mg/dl), além de cetonemia e acidose metabólica (DAVIDSON, 2001; BURIL et. al, 1999). Devido à deficiência de insulina, ocorre a diminuição da utilização de glicose pelos tecidos periféricos e o aumento da produção hepática de glicose, principalmente através da gliconeogênese, o que causa a hiperglicemia. A cetoacidose, por sua vez, é induzida pelo aumento da lipólise no tecido adiposo e da cetogênese hepática. É mais frequente nos pacientes diabéticos Tipo 1, representando a principal causa de óbito em pacientes com menos de 20 anos de idade (BURIL et. al, 1999).

ii. O Estado Hiperosmolar Não-Cetótico (EHNC)

Caracterizado por um quadro de hiperglicemia intensa (devido à resistência periférica à ação da insulina e diminuição da excreção renal), ausência de cetose ou acidose, desidratação profunda e alta osmolaridade plasmática. Em geral ocorre em pacientes diabéticos Tipo 2, com glicemia entre 600 e 2400 mg/dl (BURIL et. al, 1999).

iii. Complicações Crônicas

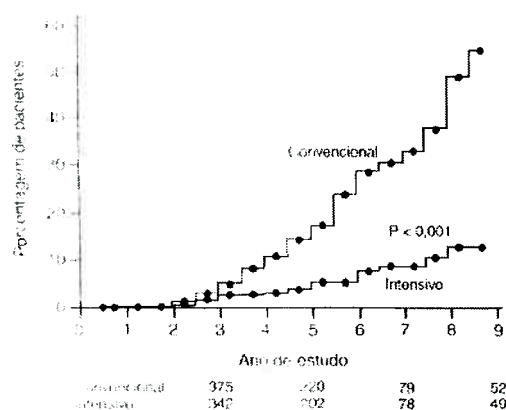
As complicações crônicas do Diabetes Mellitus são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade. As principais complicações crônicas associadas à presença continuada de hiperglicemia são relacionadas ao comprometimento da micro e macro circulação:

- *Nefropatia Diabética*: acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de insuficiência renal crônica terminal em pacientes que iniciam programas de diálise (SBD, 2000);
- *Oftalmopatia Diabética*: O Diabetes Mellitus pode afetar tanto a parte externa (cristalino), quanto a parte média (vítreo) ou interna (retina) do olho. A hiperglicemia pode promover mudança de forma no cristalino, induzindo um obscurecimento temporário da visão (DAVIDSON, 2001). Já a retinopatia diabética, que causa o comprometimento da microcirculação da retina, acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de cegueira em pacientes entre 25 e 74 anos (SBD, 2000),
- *Neuropatia*: Conjunto de distúrbios neurológicos, cujos mecanismos de origem não são completamente conhecidos, originados pela hiperglicemia mantida (DAVIDSON, 2001). A prevalência global é de 25 a 35% na população diabética, acometendo em maior grau os pacientes diabéticos Tipo 2. Os principais desdobramentos do quadro neuropático são a perda sensorial, ulceração e amputação dos membros inferiores (pé diabético), diarreia diabética, disfunção da bexiga e impotência sexual.

Importância do Controle Glicêmico

A importância do controle glicêmico pode ser retratada com base na ocorrência de complicações, tanto agudas quanto crônicas. As ocorrências agudas são obviamente decorrentes de estados críticos de desequilíbrio glicêmico, seja de hipoglicemia (coma hipoglicêmico) ou hiperglicemia (CAD e EHNC), sendo neste caso óbvia a importância da manutenção do estado normoglicêmico.

No caso de paciente diabético com quadro de hiperglicemia moderada, a relação direta deste quadro com o aparecimento de complicações crônicas não possuía evidências clínicas suficientes até a publicação em 1993 de um estudo prospectivo com 1441 pacientes, acompanhados por uma média de seis anos e meio, conduzido pelo *Diabetes Control and Complications Trial Group (DCCT, 1993)*. Este estudo comparou a progressão de complicações como a retinopatia (*Figura 1.11*) em pacientes diabéticos Tipo-1 seguindo terapia insulínica convencional (com uma ou duas infusões diárias de insulina) e seguindo terapia intensiva (três ou mais infusões diárias de insulina, ou uso de bomba de infusão contínua). De acordo com os resultados alcançados, concluiu-se que a terapia insulínica intensiva de fato atrasa o aparecimento e diminui a progressão da retinopatia, da nefropatia e da neuropatia diabéticas. Como resultado preocupante, foi verificado um aumento de 2 a 3 vezes na ocorrência de hipoglicemia severa.



(a)

<i>Pacientes Diabéticos Tipo 1 com Insulinoterapia Intensiva:</i>	
<i>Complicação</i>	<i>Redução do Risco</i>
<i>Retinopatia (Inicialmente ausente)</i>	76%
<i>Retinopatia (Inicialmente leve)</i>	54%
<i>Evolução para Retinopatia severa</i>	47%
<i>Aparecimento de Neuropatia Clínica</i>	60%
<i>Aparecimento de Doença Macrovascular</i>	41%

(b)

Figura 1.11

Alguns resultados do DCCT (1993): (a) Incidência cumulativa de retinopatia em pacientes diabéticos Tipo 1 recebendo terapia insulínica convencional ou intensiva ; (b) Redução no risco de algumas complicações em pacientes seguindo insulinoterapia intensiva

1.3

O Paciente Diabético Tipo-1, as Terapêuticas Existentes e a Busca de Novas Soluções do Ponto de Vista Médico. A Situação no Brasil.

1.3.1 O Diabetes Tipo 1

O Diabetes Tipo 1, ao contrário do Tipo 2 que acomete principalmente indivíduos com idade superior a 30 ou 40 anos, costuma se manifestar em idade precoce, na infância ou no início da adolescência. A *Figura 1.12* mostra os estágios de desenvolvimento do *Diabetes Mellitus* Tipo 1, basicamente marcado por predisposição genética do indivíduo: após alguns anos com massa normal de células β , iniciam-se eventos (**DAVIDSON, 2001**) que conduzem à destruição das células β por reações auto-imunes, com consequente diminuição na secreção de insulina. Após alguns anos, é atingido o estado diabético declarado, ainda com alguma secreção de insulina, que é completamente anulada em seguida (**DAVIDSON, 2001**).

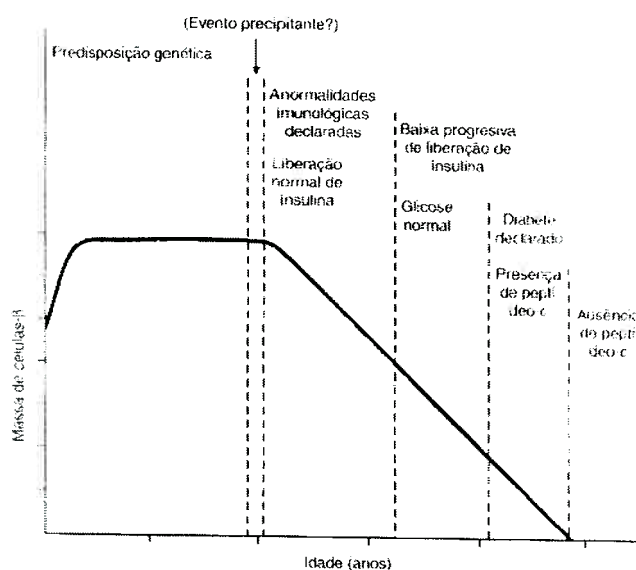


Figura 1.12
Estágios de desenvolvimento do Diabetes Mellitus Tipo 1
(EISENBARTH, 1984, apud DAVIDSON, 2001)

Por apresentar insuficiência insulínica acentuada ou completa, o paciente com diabetes Tipo-1 depende fundamentalmente da insulinização exógena em complementação às orientações nutricionais e de exercício (**SBD, 1997**).

A insulina, identificada no início da década de 20 (**BANTING & BEST, 1922**) e disponível comercialmente alguns anos depois, é portanto fundamental na sobrevivência do paciente diabético Tipo 1, sendo que a otimização da terapia constitui importante passo no sentido de se levar o padrão metabólico o mais próximo possível da faixa fisiológica (quase

normoglicemia), diminuindo assim os riscos de complicações agudas e crônicas, prolongando a vida do paciente e seu bem-estar.

1.3.2 Preparações de Insulina Disponíveis Comercialmente e Suas Características

Existem diversos tipos de insulina disponíveis comercialmente e que podem ser classificadas de um modo geral de acordo com as seguintes propriedades: concentração, fonte, pureza e tipo.

i) Concentração

Todas as insulinas comercializadas no Brasil possuem concentração padronizada de 100 U/ml (descrita por U-100), em ampolas de 10 ml.

ii) Fonte

A insulina comercializada pode ser de origem humana, suína ou bovina.

iii) Pureza

A pureza da insulina está associada à quantidade de pró-insulina que contém, medida em partes por milhão (ppm). Nos preparados impuros, existem menos de 10 ppm de pró-insulina, enquanto nas insulinas puras este valor é inferior a 1 ppm. O grau de pureza da insulina influencia fatores clínicos importantes, como a resposta antigênica (formação de anticorpos) e reações no local da injeção, que são mais acentuados nas insulinas com grau de impureza maior.

iv) Tipo de Ação

O Tipo de Ação das insulinas é caracterizado por três parâmetros importantes: Tempo de início da ação, Tempo do pico da atividade e Tempo de duração da ação. Basicamente, as insulinas podem ser divididas em quatro classes, de acordo com o tipo de ação:

- **Ação Ultra-Rápida (Insulina LisPro):** A insulina LisPro é um análogo monomérico da insulina, onde foram trocados os aminoácidos das posições 28 e 29. A ação se inicia em cerca de 15 minutos após a administração subcutânea, com pico de ação máxima em cerca de 1 hora e duração total da ação entre 3 e 5 horas. Pode ser injetada por via Subcutânea (SC), Intramuscular (IM) ou Intra-Venosa (IV);
- **Ação Rápida (Insulina Regular):** A insulina regular (insulina cristalina de zinco), que não contém agentes modificadores e portanto pode ser administrada também por via intra-venosa, inicia sua ação entre 30 minutos e 1 hora, com pico entre 2 e 4 horas e tempo de ação de 6 a 7 horas; também pode ser injetada por via Subcutânea (SC), Intramuscular (IM) ou Intra-Venosa (IV);

- Ação Intermediária (Insulina NPH, *Neutral Protamine Hagedorn*, e Insulina Lenta): Início da ação entre 3 e 4 horas da administração subcutânea, picos de ação entre 8 e 14 horas e tempo de ação entre 20 e 24 horas; Na insulina NPH, a protamina é o agente responsável pelo retardo na ação, enquanto na insulina lenta, o tamanho do cristal (tamponado por acetato) é o responsável pelo tempo de ação. Devido a estes agentes modificadores, estes tipos de insulina não devem ser injetados intravenosamente, e apenas por via subcutânea.
- Ação Prolongada (insulina ultra-lenta): Início da ação entre 6 e 8 horas, pico de ação entre 14 e 20 horas e duração da ação superior a 32 horas. Também deve ser injetada apenas por via subcutânea.

Para cada um destes tipos de insulina, os tempos de início, pico e duração da ação são definidos por faixas de tempo relativamente largas pelos fabricantes. Isto indica as possíveis variações dos valores entre indivíduos, e também para um mesmo indivíduo. Para um mesmo indivíduo, podem ocorrer variações nas curvas de ação das insulinas tanto devido a fatores que afetam a absorção subcutânea, como local da injeção, profundidade da injeção e calor no local da injeção (**LYRA & TEMPORAL, 1999**) quanto fatores que afetem o próprio metabolismo (*clearance*) da insulina.

1.3.3 Insulinoterapia

Atualmente, o paciente diabético insulino-dependente (Tipo-1) pode seguir uma terapia insulínica *convencional* ou *intensiva*.

i) Insulinoterapia convencional

O regime terapêutico convencional aplicado hoje em dia corresponde ao que seria a mínima dose diária de insulina para um razoável controle glicêmico. A dose inicial é escolhida na faixa de 0.2 a 1.2 U/(kg.dia) (**LYRA & TEMPORAL, 1999**), segundo um regime terapêutico em geral adotado entre as seguintes seguintes alternativas (**LYRA & TEMPORAL, 1999** e **DAVIDSON, 2001**):

- (a) Insulina NPH, em dose única pela manhã antes do desjejum, com dose inicial de cerca de 0.5 U/(kg.dia); ou
- (b) Insulina lenta, nas mesmas condições do item (a); ou
- (c) Insulina NPH+Regular, em dose única pela manhã antes do desjejum (2/3 de NPH e 1/3 de Regular);
- (d) Insulina NPH+Regular, em duas doses: uma antes do desjejum (dose equivalente a 2/3 da dose total, sendo 2/3 de NPH e 1/3 de Regular) e a segunda dose antes do jantar (dose equivalente a 1/3 da dose total, sendo 1/2 de NPH e 1/2 de Regular);

Em geral, é reconhecido que as alternativas (a) e (b) não conduzem a um bom controle glicêmico em pacientes com *Diabetes* já consolidado, sendo a alternativa (d) a mais utilizada.

ii) Insulinoterapia intensiva

É classificada como insulinoterapia intensiva (**LYRA & TEMPORAL, 1999**) o regime terapêutico que conta com ao menos 3 injeções diárias de insulina. Assim, existem as seguintes possibilidades (**LYRA & TEMPORAL, 1999** e **DAVIDSON, 2001**) :

- (a) Regime de três injeções diárias, sendo aplicadas Insulina NPH+Regular, em duas doses: uma dose antes do desjejum (dose equivalente a 2/3 da dose total, sendo 2/3 de NPH e 1/3 de Regular); e uma segunda dose, noturna, equivalente a 1/3 da dose total, dividida em duas injeções: antes do jantar (1/2 de Regular) e antes de dormir (1/2 de NPH);
- (b) Regimes de Múltiplas doses:
 - (b.1) Três doses de insulina Regular (75% da dose total), antes das principais refeições (desjejum, almoço e jantar), e uma dose de insulina NPH ou Lenta (25% do total), ao deitar.
 - (b.2) Três doses de insulina Regular (50% da dose total) antes das principais refeições, e mais duas doses de insulina NPH (50% do total), antes do desjejum e ao deitar.
- (c) Infusão contínua de insulina, com bomba de infusão (*Figura 1.13*): 40% da dose total no estado basal, e 60% dividido entre as doses pré-prandiais (aplicadas em bolus acionados manualmente em um botão, cerca de 30 minutos antes das refeições no caso de insulina Regular ou imediatamente antes ou depois da refeição, no caso de insulina LisPro).



Figura 1.13
Bomba de insulina de uso abdominal, em paciente diabético insulino dependente: infusão basal contínua, além de infusões isoladas comandadas pelo paciente antes das refeições.
(Extraído de **SCOBIE, 1998**)

1.3.4 Observações importantes

As medidas da glicemia devem ser realizadas em instantes que refletem a condição de ação da insulina. Tipicamente, são efetuadas leituras da glicemia antes do desjejum, e antes ou após as refeições, dependendo do tipo de insulina administrada. Em situações extremas, como no caso por exemplo de cirurgias complexas e longas, procede-se à verificação da glicemia de hora em hora.

Um fato relevante que pode acontecer quando da administração de insulina regular antes das refeições é a ocorrência de hipoglicemia pós-prandial, caso a insulina seja administrada imediatamente antes da refeição, não havendo sintonia entre os picos de ingestão de carboidratos e de ação da insulina. Estas ocorrências podem ser significativamente reduzidas quando da aplicação de insulina LisPro, que tem um início de ação quase imediato. Este fato exemplifica a necessidade de sintonia entre a aplicação da insulina (e sua curva de ação, influenciável por vários fatores) e a ingestão de glicose ou ainda a realização de atividade física ou exposição a situações de *stress* (também dependentes de vários fatores). Pode-se perceber, portanto, a dificuldade de se realizar um bom controle glicêmico (ou seja, atingir a quase normoglicemia) em malha aberta.

1.3.5 Novas soluções médicas.

Dado que o principal problema que ocorre no *Diabetes* Tipo 1 é a ausência de ilhotas pancreáticas responsáveis pela secreção de insulina, um procedimento possível do ponto de vista médico é a realização de um transplante de pâncreas, ou ainda um transplante de ilhotas. Em geral, o transplante de pâncreas (dependente de um doador) é aplicado somente para pacientes que já devem realizar transplante de rins, em estágio de nefropatia diabética avançada, e mesmo assim existem possibilidades significativas de rejeição e ativação do sistema auto-imune, com indução de resistência à insulina. Por outro lado, um transplante de ilhotas é viabilizado a partir de técnicas para isolar uma grande quantidade de ilhotas humanas, cujo progresso científico tem aumentado consideravelmente nos últimos anos (**LINETSKY, 1997**). Ultimamente, um grupo de pesquisadores canadenses da Universidade de Alberta (**SHAPIRO et al., 2000**) propôs o transplante de ilhotas em pacientes diabéticos Tipo 1 usando um esquema de imunossupressão livre de glicocorticóides. Os resultados são promissores do ponto de vista de insulino-independência e bom controle glicêmico, porém com escopo limitado a pacientes sujeitos previamente a hipoglicemia severa (com múltiplos episódios hipoglicêmicos) ou diabetes não-controlado mesmo seguindo um regime insulínico.

1.4 Soluções de Engenharia: os Diversos Níveis de Abordagem Tecnológica. A Bioengenharia de Sistemas Metabólicos.

A Engenharia pode contribuir tanto na identificação da classe do paciente diabético (ou seja, na análise e quantificação, a partir de modelos matemáticos, de parâmetros como grau de tolerância à glicose ou sensibilidade à insulina)¹ quanto em uma proposta para otimizar a terapêutica de infusão de insulina. Sob um ponto de vista mais geral, este ramo da engenharia, que estuda metabolismo e propõe métodos de análise e síntese em problemas médicos, seja a partir de estudos teóricos ou procedimentos e dados experimentais, com base nos conceitos de dinâmica de sistemas e controle de sistemas dinâmicos, é atualmente denominada *Bioengenharia de Sistemas Metabólicos*.

No que diz respeito à otimização da terapia de insulina no controle da glicemia, pode-se dizer que existem quatro níveis de soluções tecnológicas, todos tentando sucessivamente melhorar a infusão em malha aberta (com infusão contínua ou com múltiplas infusões diárias), que é o procedimento ainda utilizado, conforme mostrado no item anterior. Estes níveis de soluções tecnológicas são comentados a seguir com base na *Figura 1.14*.

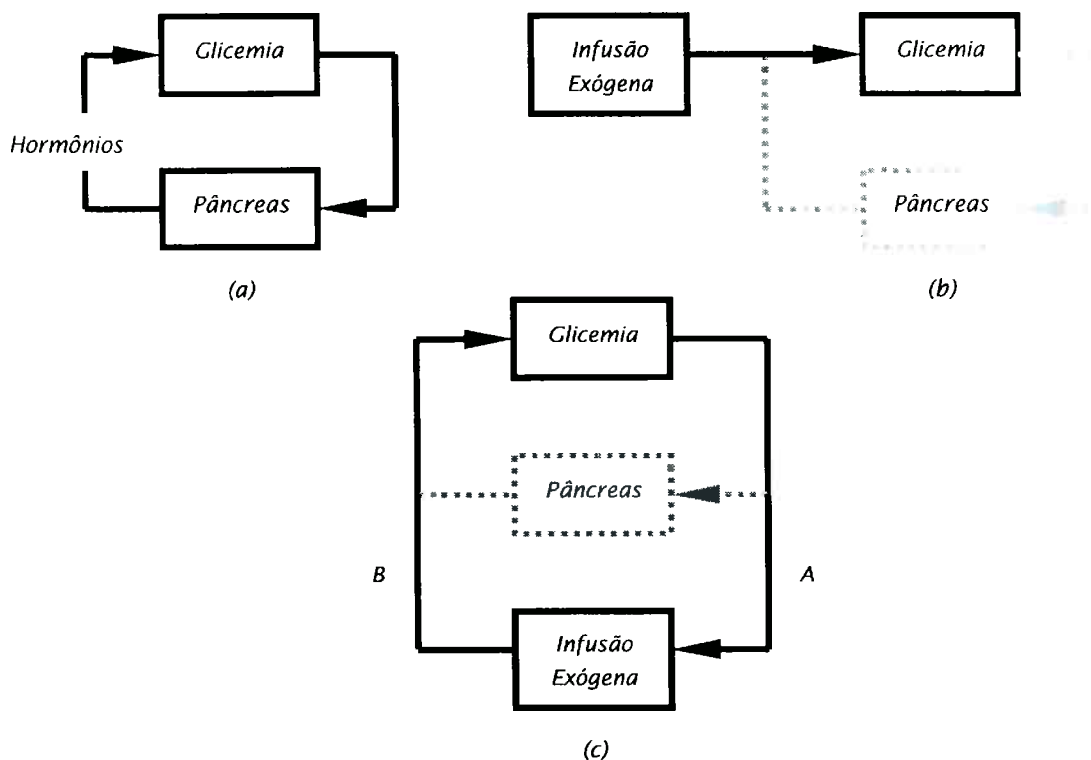


Figura 1.14
 (a) Situação Fisiológica (b) Controle em Malha Aberta (c) Controle em Malha Fechada

¹ A análise da Tolerância à Glicose e da Sensibilidade à Insulina será comentada nos Capítulos 2 e 3, porém não constitui o foco deste trabalho.

1.4.1 Sistema de Controle para Otimização da Terapêutica, sem Infusão Contínua de Insulina (Suporte à Decisão da Terapia).

Neste esquema de controle, o papel do controlador é simplesmente antecipar a análise do médico, decidindo sobre as doses e formulações de insulinas mais adequadas para o perfil glicêmico do paciente. No entanto, o paciente continua efetuando apenas a automonitoração com algumas medições diárias (A), e injetando a insulina manualmente (B). Apesar de ser tecnicamente uma versão limitada do controle em malha fechada (na literatura, este esquema é conhecido como 'malha semi-fechada'), pois apenas se baseia num número limitado de medições disponíveis para atualizar a terapia, já podem ser introduzidas melhoras significativas na tentativa de manutenção do padrão glicêmico normal, em relação ao controle em malha aberta. Este esquema de suporte à decisão da terapia, em geral com comunicação on-line com o médico ou com o centro de tratamento do paciente, diminui a frequência das visitas do paciente ao consultório ou ao hospital.

1.4.2 Sistema de Controle Eventual para o Paciente Diabético Hospitalizado, com Infusão Contínua de Insulina.

Neste caso, pode ser aproveitado o fato de que o paciente se encontra em circunstâncias especiais (em geral, com mobilidade e alimentação controladas) para se aplicar um controle em malha fechada, com infusão contínua de insulina. Neste caso específico, fatores limitantes como invasividade dos métodos de leitura da glicose (A) e infusão de insulina e glicose ou glucagon (B), tamanho do aparato de controle e possíveis problemas operacionais do aparelho (entupimentos, reações alérgicas ou inflamatórias) são menos prováveis, visto se tratar de controle por tempo limitado (durante um período de cirurgia, por exemplo). Ainda, pode ser efetuado o controle via computador, inclusive considerando uma interface gráfica onde a equipe médica possa acessar todos os parâmetros importantes, podendo inclusive modificar alguma variável de interesse.

1.4.3 Sistema de Controle Externo (Portátil), com Infusão Contínua de Insulina.

Considerando a necessidade de controle do perfil glicêmico do paciente em seu dia-a-dia, pode ser projetado um aparato de controle constituído basicamente de sensor de glicose (A) e bomba de insulina (B), e que o paciente deve portar consigo. Esta solução seria uma extensão direta do equipamento de infusão contínua em malha aberta, disponível hoje em dia (comentado no item 1.3 anterior) porém incorporando o sensor de glicose e um algoritmo para comandar o acionamento da bomba de infusão. Portanto, aqui se encontra o limite tecnológico que ocupa vários pesquisadores atualmente, além de importantes grupos farmacêuticos: disponibilizar um

equipamento de controle da glicemia portátil que consiga realizar a leitura não-invasiva 'contínua' (ou melhor, em curtos intervalos de amostragem) da glicemia, processar continuamente as novas medidas e, com algum algoritmo de controle (facilmente transferível para um microprocessador), comandar a infusão de insulina. A esta infusão de insulina continuamente controlada, a comunidade científica pretensamente chamou de *pâncreas artificial*.

1.4.4 Sistema de Controle Interno (Implantável), com Infusão Contínua de Insulina.

Neste caso, o pâncreas artificial deve possuir características adicionais relativas a um aparelho implantável, que o tornam ainda mais complexo, como biocompatibilidade, extrema confiabilidade e autonomia. Esta solução representa o máximo de sofisticação tecnológica requerida, não estando disponível até o momento. ◆

No Capítulo 2, a seguir, está apresentada uma revisão das pesquisas realizadas nestes quatro níveis e seus estágios atuais de desenvolvimento. Neste trabalho, entretanto, o foco está centrado no estudo de Modelagem, Simulação e Controle com vistas em um dispositivo do nível 1.4.2, de escopo limitado ao ambiente hospitalar, porém realizável e incorporando características interessantes (como a interatividade médio-paciente, por exemplo), o que não seria possível nas outras soluções.

1.5

O Paciente Diabético Hospitalizado: a Importância do Controle Pré, Peri e Pós Operatório.

No caso de pacientes diabéticos hospitalizados, podem ser utilizados os dois tipos de regimes insulínicos, convencional ou intensivo, de acordo com o perfil do paciente (diabético Tipo 1 ou Tipo 2, histórico do padrão glicêmico, etc.). Eventualmente, o valor inicial das doses pode ser atualizado pelo médico através da análise das medições da glicemia realizadas no dia anterior, através do acréscimo ou decréscimo de algumas unidades na dose, definidas com base na experiência (tentativa-e-erro).

O controle glicêmico é um parâmetro fundamental no sucesso de um procedimento cirúrgico, seja ambulatorial ou hospitalar. Em geral, uma cirurgia causa alterações profundas na rotina do paciente, induzindo um estado de *tensão nervosa* e alterando fatores do metabolismo, além do grau de invasividade da cirurgia, que também pode induzir *per se* alterações metabólicas importantes. Estas alterações são induzidas pelo aumento da secreção de hormônios contra-reguladores, somadas à diminuição na secreção de insulina: ocorre aumento da produção hepática de glicose, potencializando um quadro de hiperglicemia. Ainda, pacientes diabéticos mal compensados (com glicemia muito distante da faixa fisiológica) possuem comprometimento dos mecanismos de defesa humoral. Assim, durante a hiperglicemia provocada pelo *stress* cirúrgico, possíveis infecções ocultas (comuns em diabéticos) podem evoluir para um quadro grave de septicemia (**RAMOS, 1999**).

No período peri-operatório, cabe ressaltar que a anestesia interfere com vários hormônios, podendo ter ação hiperglicemiante (**RAMOS, 1999**). Antagonisticamente, devido à suspensão da alimentação por um período de algumas horas que antecede grande parte das cirurgias, o paciente deve receber infusão de solução glicosilada durante a cirurgia, para evitar hipoglicemia (a solução glicosilada é obrigatória em pacientes submetidos a anestesia geral) (**RAMOS, 1999**). A infusão de insulina durante a cirurgia deve ser feita sempre por infusão intravenosa, devido a possíveis alterações no padrão de absorção subcutânea.

Este ambiente torna-se propício, portanto, ao surgimento de complicações agudas, tanto relacionadas à cetoacidose quanto ao estado hipoglicêmico. Preferencialmente, o paciente deve ser conduzido à cirurgia com glicose plasmática inferior a 140 mg/dl, sendo toleráveis valores de até 250 mg/dl em casos de cirurgia de urgência. No período peri-operatório, o procedimento adotado para infusão de insulina e glicose, e acesso da glicemia, depende do porte da cirurgia. A *Figura 1.15* exemplifica um protocolo típico aplicado a um paciente diabético durante uma cirurgia de grande porte, havendo disponibilidade de bomba de infusão.

- Descontinuar o uso de toda insulina por via subcutânea após início da infusão;
- Usar 25 U de Insulina Regular;
- Monitorar a Glicemia a cada hora;
- Se a glicemia baixar de 80 mg/dl, administrar 25 ml de glicose a 25%; repetir a glicemia a cada 15 minutos até que ultrapasse 80 mg/dl; quando a glicemia aumentar, reiniciar a infusão de insulina; rever o critério de administração de glicose;
- Utilizar infusões separadas para a glicose e a insulina;
- Infundir insulina de acordo com o seguinte esquema:

Glicemia (mg/dl)	Insulina (U/h)
<80	0
81-100	0.5
101-140	1.0
141-180	1.5
181-220	2.0
221-260	2.5
261-300	3.0
301-340	4.0
>341	5.0

Figura 1.15
Protocolo para Infusão de Insulina e Glicose (RAMOS, 1999)

No período pós-operatório, a infusão de solução glicosilada deve ser mantida até que o paciente receba alimentação, e a infusão intra-venosa de insulina pode ser trocada por infusão subcutânea.

Fato relevante é que o bom controle glicêmico nas fases pré-peri e pós operatórias, se possível otimizando a terapêutica fixa (tanto aquela apresentada no item 1.3 quanto aquela da Figura 1.15), deve diminuir tanto a morbidade quanto a mortalidade do paciente diabético hospitalizado (HIRSCH & MCGILL, 1990; GAVIN, 1992; PEARCE, 1996). Assim, pode-se dizer que na fase pré-operatória o controle glicêmico viabiliza a cirurgia; na fase peri-operatória, constitui um dos fatores importantes no sucesso da cirurgia, e na diminuição da probabilidade de intercorrências; finalmente, no pós-operatório, favorece o retorno do paciente à rotina pré-operatória e ao esquema terapêutico já utilizado.

Por outro lado, para o paciente que se encontra hospitalizado apenas por motivo de tratamento clínico ou em fase de recuperação, igualmente é importante o controle glicêmico, tanto por auxiliar na prevenção de complicações agudas quanto por contribuir para a minimização das complicações crônicas, ao menos durante o período de hospitalização.

1.6

**A Engenharia de Controle e a Abordagem Clínica:
A Importância de Cada Fase do Projeto.**

Do ponto de vista de engenharia, a abordagem do controle da glicemia em malha fechada pode ser dividida em duas fases: uma fase de simulação, onde são testadas e comparadas algumas alternativas para a estratégia de controle a ser clinicamente utilizada, e que tem como objetivo diminuir a quantidade de testes clínicos a posteriori; e uma fase de implementação *in vivo*, onde é testada a proposta de otimização do regime insulínico pré-aprovada na fase anterior. Apesar de consecutivas no tempo, estas fases não devem ser independentes: a fase de simulação deve tentar reproduzir em computador os principais aspectos da prática clínica, e todas as dificuldades que podem ser previstas naquela etapa.

O sistema a ser controlado, isto é, o sistema endócrino-metabólico de regulação da glicemia no paciente diabético, incorpora algumas características que tornam a fase de simulação e o projeto do sistema de controle fundamentais na preparação da segunda fase, de testes clínicos:

- *Sistema de Ordem Elevada, com Poucas Variáveis Acessíveis à Medida Direta*

Como descrito anteriormente, há uma complexa rede de interconexões entre o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, além de sinais provenientes de hormônios e dos próprios substratos, e ainda do sistema nervoso. O sistema completo conta com centenas de reações enzimáticas, que acoplam dinâmicas extremamente rápidas com outras lentas. Infelizmente, deste sistema completo apenas o plasma é acessível à medida direta. Este fato torna o sistema real (ou melhor, um modelo fenomenológico completo do sistema real, se existisse) não observável. Portanto, apenas modelos de ordem reduzida têm chance de possuir identificabilidade *a priori*.

- *Sistema Dinâmico Não-Linear, Variante no Tempo*

Tanto a dinâmica da glicemia no estado fisiológico quanto aquela que descreve o paciente diabético são altamente não lineares, devido aos efeitos de 'chaveamento' produzidos pelos hormônios e pela não-linearidade intrínseca dos processos catalisados por enzimas (processos com saturação): cada reação enzimática (e são centenas delas no mapa metabólico global) é descrita matematicamente por um conjunto de 4 equações diferenciais não-lineares (FINKELSTEIN & CARSON, 1986). Além disso, à parte as dinâmicas que dependem de parâmetros individuais e levam a significativas variações entre indivíduos, existe uma importante variação na dinâmica da glicemia no tempo para um mesmo indivíduo.

- *Sistema Multivariável (MIMO, Multiple-Input-Multiplo-Output)*

O sistema possui várias entradas (estímulos que são responsáveis pelo controle metabólico e que são fisiologicamente manipuladas pelo complexo sistema de controle do corpo humano) e várias saídas (respostas controladas).

- *Sistema Incerto, ou Pobremente Conhecido*

Mesmo do ponto de vista bioquímico e endocrinológico, tanto a fisiologia completa da regulação da glicemia, quanto principalmente o estado patológico do Diabetes Mellitus não são completamente conhecidos. Ainda, quando são feitas as simplificações necessárias ao desenvolvimento de um modelo matemático, as dinâmicas desprezadas em geral levam a um grau de incerteza elevado.

- *Sistema com Trajetória de Referência, e não Set-Point fixo*

Tanto no estado pós-prandial quanto em outros estados transitórios, a secreção de insulina pelo sistema fisiológico permite que haja uma excursão relativa na curva glicêmica, apenas causando o retorno da glicemia aos valores normais de regime permanente dentro de algumas horas. Esta trajetória dinâmica de referência da glicose evita que ocorra hiperinsulinemia frequente, que causaria outros danos ao sistema endócrino-metabólico.

Considerando estes fatos, o sistema de controle da glicemia em malha fechada aplicado ao paciente diabético deve idealmente possuir algumas características, além daquelas básicas de estabilidade, boa rejeição a perturbações não-modeladas e bom desempenho com relação àquele fisiológico (quase normoglicemia):

- *Robustez à Estabilidade e ao Desempenho.*

Devido a ser um sistema de alta responsabilidade, cujo funcionamento inadequado pode comprometer inclusive a vida do paciente, é importante que as propriedades de estabilidade e desempenho do controlador sejam asseguradas dentro de uma provável faixa de operação, garantindo assim que no interior de uma região de operação prática possível (e não somente na condição nominal do modelo) tais propriedades de estabilidade e desempenho estejam asseguradas.

- *Sistema com Restrições*

Devem ser consideradas as restrições na bomba de infusão (restrições nas entradas manipuladas, ou seja, fluxo máximo de infusão e máxima variação no

fluxo de infusão) e também a faixa de confiabilidade do sensor de glicose. Estes fatos *per se* tornam o controlador não-linear, e exigem a aplicação de uma técnica de otimização dinâmica.

- *Sistema Multi-Taxa*

A taxa de amostragem do sistema de controle deve ser idealmente variável no tempo: No estado pós-prandial ou quando é detectado algum transitório importante, a taxa deve ser aumentada significativamente, no limite até a máxima taxa de medição permitida pelo sensor de glicose; já no estado basal ou no estado intermediário sem transitórios importantes, quando o valor da glicemia está numa faixa de regime permanente, a taxa pode ser bem mais alta, sem se comprometer a realimentação do sistema de controle.

- *Atualização com as Medidas Disponíveis*

O sistema de controle não deve ser fixo, ou seja, com a ação de controle definida completamente *off-line*; isto porque a atualização do controlador a partir das medidas recebidas *on-line* do(s) sensor(es) permite ao controlador incorporar valores reais, corrigindo problemas advindos de erros de modelagem, por exemplo. Neste sentido, a aplicação de um controlador adaptativo é interessante, condicionada ao período de amostragem disponível.

- *Detecção de Falhas*

É importante que o sistema de controle incorpore alguma lógica de detecção de falhas, ou sendo tolerante às falhas ou acionando alarmes.

Dadas estas observações sobre o sistema e sobre o controlador a ser projetado, podem ser estabelecidas algumas decisões que terão grande relevância do ponto de vista da aplicação clínica:

- *Modelo de Simulação Representativo do Paciente*

O Modelo de Simulação deve procurar incorporar o conhecimento disponível sobre a dinâmica da glicemia (modelo físico) e, mesmo sendo de ordem elevada, certamente ainda possuirá um grande número de dinâmicas não modeladas em relação ao sistema real e, portanto, um alto grau de incerteza. Portanto, o Modelo de Simulação constitui apenas um Modelo Nominal do paciente. De qualquer modo, com um Modelo de Simulação Nominal do paciente podem ser testadas perturbações tanto em parâmetros do modelo quanto em entradas (de vários tipos e intensidade), bem como ruídos de medida, tornando o procedimento de análise

mais próximo da realidade. Caso fosse escolhido como modelo de simulação um modelo de ordem inferior (restringindo o significado físico dos estados do modelo), podendo assim ser identificado a partir de dados experimentais, certamente estes estudos de simulação com variações significativas em vários parâmetros forçariam a uma extrapolação do modelo, isto é, uso fora da região para a qual foi identificado (e portanto sendo um modelo inválido). Ainda, não se pode esquecer que o sistema dinâmico representativo do paciente diabético deve incluir o (s) sensor (es) e atuador(es) utilizados. Tanto o sensor de glicose como o atuador, ou seja, a bomba de infusão contínua utilizada (de insulina e solução de glicose), devem ser modelados incluindo os respectivos ruídos.

- *Incorporação do Conhecimento 'a Priori' das Características do Paciente*

Como as características dinâmicas da glicemia variam bastante de paciente para paciente, é importante que se considere de alguma maneira um modelo identificado em base individual, a partir de dados obtidos de um teste de tolerância à glicose, quando este for realizável em âmbito clínico.

- *Proposta do Esquema de Controle e Comparação com Outros Alternativos*

O esquema de controle proposto, com as propriedades citadas anteriormente, deve ser exaustivamente simulado e comparado com propostas alternativas, de modo a se visualizar seu desempenho, sua estabilidade e sua robustez.

- *Proposta de Interface com a Equipe Médica : Intercorrências*

Como controle em malha fechada a ser utilizado em ambiente hospitalar, pode-se projetar uma interface com a equipe médica, que possibilite interação bidirecional. Neste caso, a equipe médica pode ter acesso on-line às principais variáveis envolvidas no controle da glicemia, inclusive com alarmes (insulina baixa no reservatório, previsão e /ou existência de episódio hipoglicêmico, falhas no sistema), além de poder interferir no sistema de controle, seja alterando um parâmetro, incluindo informações sobre uma perturbação no sistema (por exemplo, o conteúdo de carboidratos da próxima refeição), ou uma opção por infusão manual.

1.7

Observações Finais, Abordagem Proposta e a Sequência da Tese.

A introdução ao problema de controle da glicemia apresentada nos itens precedentes procurou caracterizar o problema médico relativo ao *Diabetes Mellitus* (ainda que de um ponto de vista superficial), mostrar a importância do controle glicêmico e as alternativas atualmente utilizadas e em desenvolvimento. A partir deste panorama, podem ser apresentadas algumas observações relativas à definição do escopo da presente proposta:

Diabetes Mellitus Tipo 1 x Tipo 2

O paciente diabético Tipo 1 apresenta comprometimento importante ou total da massa de ilhotas responsável pela secreção de insulina, ainda que a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina não esteja significativamente afetada; assim, depende basicamente da insulinação exógena para sobreviver. Já o paciente diabético Tipo 2 possui um comprometimento importante da ação insulínica nos tecidos (resistência à insulina) em conjunto com a intolerância à glicose, com secreção parcial de insulina pelo pâncreas. Assim, do ponto de vista de controle externo da glicemia via infusão hormonal, o quadro patológico do Diabetes Tipo 2 é mais complexo que aquele do Diabetes Tipo 1 e, apesar de pacientes diabéticos Tipo 2 necessitarem frequentemente de infusão de insulina em fases avançadas da doença, este tipo de proposta não constitui a terapia de primeira escolha. Sendo assim, a proposta apresentada na tese contempla a princípio o controle da glicemia em pacientes diabéticos Tipo 1, apesar da extensão do método a pacientes diabéticos Tipo-2 ser interessante e razoavelmente direta, na fase de testes clínicos.

Tipo de Ação: Malha Aberta x Malha Fechada

A proposta da tese visa a validação da substituição da ação em malha aberta (definição da terapia sem o acesso direto à evolução da curva glicêmica do paciente), em uso atualmente, pela ação de controle em malha fechada, cujos comandos de infusão são baseados no acesso à glicemia em tempo real. É claro, o controle em malha fechada depende da disponibilização de sensores que executem medidas em tempo real. Particularmente, existem vários métodos de medição utilizados em sensores de glicose, mas nenhum está ainda disponível comercialmente, devido a problemas de certificação envolvendo confiabilidade, calibração, repetibilidade, precisão e durabilidade, mas vários protótipos (em fase final) estão sendo testados (ver Capítulo 2, revisão de sensores). Deste modo, o esquema de infusão contínua em malha fechada analisado neste trabalho presume a disponibilidade de tal sensor de glicose, o que deve acontecer em um futuro breve.

Tipo de Insulina a ser Injetada

Com a disponibilização da insulina LisPro, de ação ultra-rápida, pode-se contar com uma diminuição no tempo de início, de pico e de duração da ação em relação à insulina regular, de ação rápida. Esta diferença no atraso e na cinética da ação torna este tipo de insulina mais adequado para o uso em infusão contínua, embora ainda seja utilizada também a insulina regular: ambas podem ser injetadas tanto por via IV (Intravenosa) quanto por via SC (Subcutânea). As demais insulinas, com tempos de ação mais longos (NPH, lenta e ultra-lenta) são mais adequadas para a terapia convencional ou para o regime de múltiplas doses (bolus basais de insulina NPH ou lenta, com bolus pré-prandiais de insulina LisPro ou regular).

O Controle da Glicemia em Ambiente Hospitalar

Por representar uma condição de monitoração contínua do paciente, seja por parte da equipe médica ou mesmo por parte da equipe de enfermagem, o ambiente hospitalar propicia uma oportunidade ímpar de controle por computador, onde o comando da bomba de infusão é feito diretamente pelo programa que contém o algoritmo de controle, via uma interface de comunicação. Este tipo de aplicação permite usufruir dos recursos de interação com o usuário propiciados pelo uso direto do computador, tanto no sentido de recursos gráficos quanto de modificação on-line de parâmetros importantes, como por exemplo é o caso da alimentação do paciente. Neste sentido, o esquema de controle a ser adotado pode encerrar um nível de complexidade relativamente maior do que aquele existente em um algoritmo implementado via microprocessador.

Tipo de Infusão: IV (Intravenosa) x SC (Subcutânea)

Por ser menos invasiva e causar menores incômodos ao paciente, em geral a infusão subcutânea é preferida à infusão intravenosa, principalmente quando aplicada por longos períodos. No caso do paciente hospitalizado, caso não haja outros medicamentos já administrados por via intravenosa, em geral prefere-se a via subcutânea: uma exceção importante é o caso do período peri-operatório, onde deve ser utilizada a via intravenosa. Portanto, ambas as vias são utilizáveis e devem ser estudadas.

Tipo de Controlador

Será utilizado um controlador preditivo baseado em modelo (*MPC, Model Predictive Control*). Este controlador faz uso de um modelo matemático do sistema (que pode ser tanto linear quanto não-linear) para prever as saídas do sistema dinâmico até um horizonte finito de predição, e compará-las com os valores de referência desejados. Então, é calculada a ação de controle que minimiza este desvio, ponderando também a intensidade da ação de controle. Este tipo de controlador possui algumas vantagens que o tornam adequado para

este tipo de aplicação, coerentemente com as observações apresentadas anteriormente no item 1.6:

- O controle pode ser estendido facilmente para sistemas com múltiplas entradas e múltiplas saídas (MIMO), podendo ser incluídas restrições (ou seja, limitações de grandezas) tanto nas variáveis de entrada, ou variáveis manipuladas, quanto nas variáveis de saída, ou variáveis medidas;
- Pode ser utilizado na versão adaptativa, com atualização on-line baseada nas novas medições disponíveis a cada intervalo de amostragem;
- Possui características de controle ótimo, incorporando uma função de otimização de desempenho;
- Por utilizar internamente um modelo matemático do sistema a ser controlado na previsão do ambiente dinâmico do sistema até um dado horizonte futuro, permite a antecipação da ação de controle em relação a um evento previsto, provocando uma ação de *feedforward*. Esta característica do controle preditivo propicia, por exemplo, que a ação de infusão de insulina seja iniciada antes de uma refeição;

Validação da Proposta em Ambiente de Simulação

O estudo realizado no âmbito desta tese não compreende a fase de testes clínicos, mas tão somente a fase de validação da proposta de controle em ambiente de simulação, onde o paciente diabético é substituído por um modelo de simulação.

Assim, será tratado o problema de controle da glicemia em malha fechada, com infusão contínua (seja de hormônios ou glicose) em um paciente diabético (*Figura 1.16*), considerando alternativas de aplicação de uma técnica de controle preditivo a um modelo matemático de simulação do paciente, com uma proposta do esquema global de controle prevendo uma aplicação clínica a princípio em ambiente hospitalar.

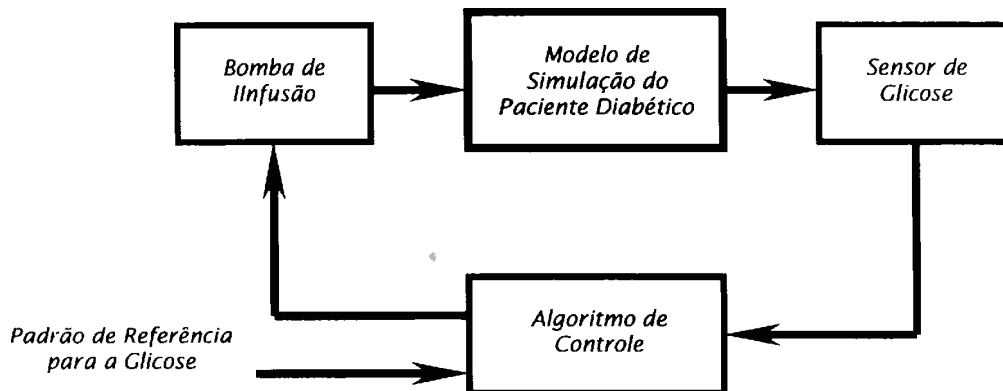


Figura 1.16
Esquema de Controle em Malha Fechada com Infusão Contínua

Sequência da Tese

No Capítulo 2, a seguir, é apresentada uma revisão crítica e o estado da arte dos principais temas relacionados ao problema de controle da glicemia e a um esquema em malha fechada como aquele da *Figura 1.16*: a evolução histórica dos modelos matemáticos relativos ao metabolismo da glicose, os sensores e atuadores já utilizados e aqueles disponíveis atualmente, os algoritmos de controle já utilizados e o que pode ser incorporado a este problema a partir dos novos resultados em teoria de controle. No Capítulo 3, são propostos e discutidos os diversos níveis de modelos matemáticos utilizados no esquema de controle. Um estudo descritivo dos algoritmos de controle preditivo e os esquemas de controle que serão aplicados estão apresentados no Capítulo 4, enquanto no Capítulo 5 estão os resultados de simulação, juntamente com uma discussão sobre estabilidade e desempenho. Considerando estes resultados, a proposta final de controle está no Capítulo 6, bem como uma comparação com alguns resultados da literatura. Finalmente, no Capítulo 7, estão as conclusões da pesquisa, com destaque para as contribuições e os novos caminhos a serem seguidos.

CAPÍTULO

2

Modelagem e Controle da Glicemia: Evolução Histórica e Estado-da-Arte

- 2.1 *Modelos do Sistema Endócrino-Metabólico de Regulação da Glicemia*
- 2.2 *Técnicas de Controle Aplicadas à Regulação da Glicemia: uma Análise das Propostas Clássicas e as Recentes Aplicações de Controle Avançado*
- 2.3 *Sensores de Glicose e Bombas de Infusão: Estado da Arte*

Prólogo ao Capítulo 2

Neste Capítulo pretende-se realizar uma revisão bibliográfica que indique a evolução histórica das abordagens aos problemas de modelagem e controle da glicemia, bem como os principais tópicos de pesquisa realizados hoje em dia e para onde apontam as perspectivas de desenvolvimentos futuros. Assim, o escopo deste Capítulo consiste de: i) revisão crítica dos principais modelos de substratos-hormônios (tipicamente glicose-insulina) apresentados na literatura, e seus respectivos objetivos de modelagem; ii) revisão crítica das técnicas aplicadas ao controle da glicemia, incluindo as implementações já realizadas; iii) estado da arte em sensores de glicose e bombas de infusão; iv) técnicas avançadas de controle e os resultados que podem ser agregados a uma nova proposta de controle da glicemia.

O objetivo central desta revisão, à parte a importância do sentido histórico e da indicação dos grupos de pesquisa com resultados relevantes, é apenas dar subsídios para a análise de viabilidade da proposta apresentada na tese, sem a intenção de esgotar o assunto. Sendo a literatura disponível vastíssima, espera-se tão somente relatar alguns dos trabalhos científicos considerados mais importantes, de modo a formar uma visão crítica do problema e das possibilidades de solução.

Organização do Capítulo 2

A sequência da revisão apresentada neste capítulo considera inicialmente a modelagem matemática relativa ao sistema endócrino-metabólico de regulação da glicemia, considerando as interações substratos-hormônios. Note-se a grande variedade de modelos apresentados na literatura, e suas diversas finalidades: desde modelos simples, que visam descrever parâmetros globais com importância fisiológica, passando por modelos formulados para controle até modelos compreensivos, mais detalhados e em geral utilizados como modelos de simulação. A apresentação segue a complexidade crescente dos modelos, bem como sua evolução histórica.

Em seguida, são abordadas as técnicas de controle (em malha fechada) aplicadas e os resultados já alcançados, desde as técnicas de controle clássico até recentes aplicações de controle avançado e controle robusto. Neste ponto, são relacionados também os equipamentos já desenvolvidos.

Como elementos constitutivos de fundamental importância na aplicação dos algoritmos de controle em malha fechada, os sensores e atuadores já utilizados ou ainda em desenvolvimento são apresentados e discutidos, fechando assim o panorama completo e caracterizando o estado-da-arte do controle da glicemia.

Finalmente, são apresentados e discutidos alguns conceitos e novas propostas da literatura de controle que podem ser importantes como aplicações ao problema aqui considerado, principalmente no que diz respeito ao controle do tipo preditivo (MPC, *Model Predictive Control*).

2.1

Modelos do Sistema Endócrino-Metabólico de Regulação da Glicemia.

2.1.1 Comentários sobre a Evolução Histórica e os Tipos de Modelos

As primeiras tentativas de modelagem matemática do sistema regulador da homeostase da glicose apareceram a partir da década de 40, na tentativa de aproximar os dados experimentais (*curve fitting*) de testes de tolerância à glicose, como pioneiramente apresentado em **HAMILTON & STEIN (1942)**. Com o conceito de *curve fitting*, a descrição matemática possui como escopo apenas a redução (ou seja, a aproximação e interpretação) de dados experimentais, sem a preocupação de representar mecanismos bioquímicos, e sim parâmetros fisiológicos globais. No final da década de 50 foram obtidos os primeiros resultados experimentais em cães com o uso de glicose marcada com ¹⁴C considerando um modelo simples de distribuição monocompartimental da glicose (distribuição uniforme da glicose no corpo todo): **STEELE (1959)** estudou a relação entre uma carga intravenosa de glicose e uma infusão constante de insulina sobre a produção hepática de glicose; **DE BODO et al. (1959)** analisaram a influência da insulina sobre a taxa de utilização de glicose nos tecidos e também sobre a produção hepática de glicose; ainda, **REICHARD et al. (1961)** estudaram as possíveis diferenças entre as taxas de consumo de glicose em indivíduos saudáveis e diabéticos.

Um modelo historicamente representativo do conceito de *curve fitting* (e considerado na literatura o primeiro modelo dinâmico do sistema glicose-insulina) foi apresentado por **BOLIE (1961)**, que considerou como estados dinâmicos apenas concentrações de insulina (**X**) e glicose (**Y**) extracelulares:

$$\begin{cases} v \frac{dX}{dt} = \dot{I} - F_1(X) + F_2(Y) \\ v \frac{dY}{dt} = \dot{G} - F_3(X, Y) - F_4(X, Y) \end{cases} \dots\dots\dots (Mod. 2.1)$$

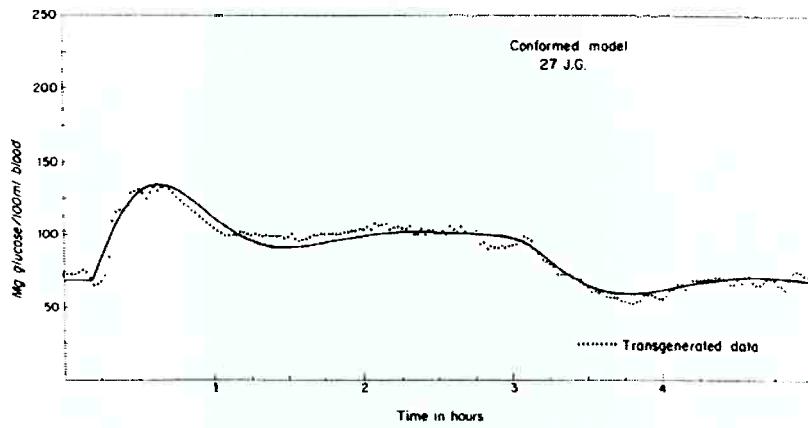
onde **i** corresponde à infusão intravenosa de insulina, **G** corresponde à infusão intravenosa de glicose, **F₁(X)** representa a taxa de *clearance* da insulina (dependente apenas da insulina), **F₂(Y)** representa a taxa de produção endógena de insulina (dependente apenas da glicose), **F₃(X,Y)** representa a taxa de acúmulo hepático de glicose (dependente tanto da insulina quanto da própria glicose) e **F₄(X,Y)** representa a taxa de utilização de glicose pelos tecidos (também dependente da glicose *per se* e da insulina). Em seguida o modelo foi linearizado em torno de valores fisiológicos médios, **X₀** e **Y₀**, chegando-se à seguinte descrição:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = p - \alpha x + \beta y \\ \frac{dy}{dt} = q - \gamma x - \delta y \end{cases} \dots\dots\dots (Mod. 2.2)$$

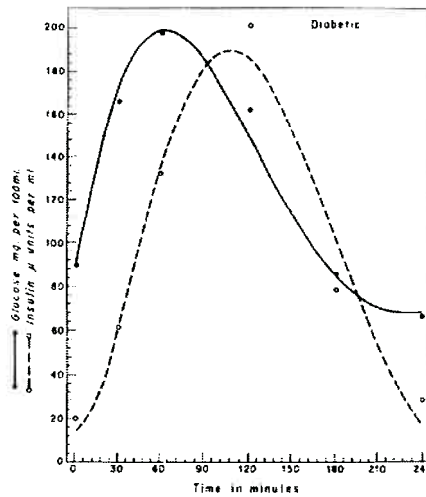
onde $x=X-X_0$, $y=Y-Y_0$ e α , β , γ e δ seriam os chamados coeficientes de regulação, sendo identificados através de experimentos em cães. Os coeficientes γ e δ englobam os efeitos da insulina e da glicose, respectivamente, sobre F_3 e F_4 . Note-se que o modelo foi desenvolvido apenas para o período do metabolismo anabólico, já que não considera, por exemplo, uma taxa de produção endógena de glicose (que de fato é bastante diminuída no período pós-prandial).

No final da década de 60, um trabalho importante nesta linha foi publicado por **ACKERMAN & GATEWOOD (1969)**, utilizando basicamente o mesmo modelo de **BOLIE**, porém considerando um teste de tolerância à glicose oral (segundo um perfil de absorção de glicose arbitrariamente definido) e identificado para pacientes saudáveis e pacientes diabéticos. Os resultados se mostraram bons do ponto de vista de aproximação matemática (*Figura 2.1 a. e b.*), porém ainda sem encerrar uma análise mais detalhada dos processos fisiológicos e bioquímicos básicos envolvidos na dinâmica da glicemia.

Os primeiros modelos descritivos da fisiologia segundo um ponto de vista mais microscópico, isto é, não apenas com interesse em parâmetros globais mas nos processos bioquímicos básicos envolvidos, também começaram a aparecer a partir da década de 60. **GOLDMAN (1960)** apresentou uma descrição funcional da regulação da homeostase da glicose, indicando a característica estrutural dos vários sinais de controle e canais de comunicação no processo endócrino-metabólico global. Um modelo incorporando os processos fisiológicos de glicosúria e secreção bifásica de insulina foi publicado por **CERASI (1967)**. Para resolver o problema de identificação do modelo, **CERASI** fixou vários parâmetros e apenas seis foram estimados através de regressão dos dados experimentais, tanto de insulina quanto de glicose. **CHARETTE et al. (1969)** descreveram uma das primeiras representações não-lineares com controle multi-hormonal. Foram incluídos os estados dinâmicos (compartimentos) representativos de um indivíduo controle de 70 kg, relativos à glicose plasmática, insulina e glucagon, e também considerada uma equação adicional para a descrição do nível de glicogênio hepático. A limitação básica deste modelo foi a incorporação arbitrária das funções não-lineares, com desempenho global adequado porém sem ainda maiores detalhes bioquímicos: as taxas de secreção hormonal foram expressas em termos de funções tangente hiperbólicas da concentração de glicose plasmática, e as taxas de metabolismo da glicose expressas por funções não-lineares da glicose plasmática e níveis hormonais. Parâmetros do modelo descrito no domínio de Laplace, como as constantes de tempo envolvidas nos três estados dinâmicos, foram obtidos através da interpretação de dados da literatura.



(a)



(b)

Figura 2.1

- (a) Comparação entre dados experimentais de um teste de tolerância à glicose oral e predição da curva glicêmica do modelo para um indivíduo são;
- (b) Comparação entre dados experimentais de um teste de tolerância à glicose oral e predição da curva glicêmica e da insulina do modelo para um indivíduo diabético
(ACKERMAN & GATEWOOD, 1969)

Assim, a partir da década de 70, ficaram bem constituídas duas linhas básicas de pesquisa em modelagem da glicemia: a primeira seguindo o conceito macroscópico de **modelo simplificado**, da qual fazem parte os chamados modelos mínimos, e a segunda linha, de alguma maneira com um conceito mais microscópico, tentando reproduzir os processos bioquímicos básicos, ou pelo menos os processos metabólicos com maior nível de detalhes, e cujos **modelos** são chamados de **compreensivos**.

2.1.2 Os Modelos Simplificados

Os modelos simplificados apresentados na literatura a partir da década de 70 são extensões dos modelos de **BOLIE (1961)** e de **ACKERMAN & GATEWOOD (1969)** e possuem alternativamente dois escopos básicos. Grande parte dos modelos simplificados busca representar as dinâmicas da glicose e da insulina (eventualmente incluindo o glucagon) após vários tipos de infusão de glicose, em indivíduos saudáveis ou pacientes diabéticos, quantificando assim parâmetros globais indicativos da dinâmica da glicemia em uma base individual. Os modelos contituídos sob este ponto de vista estão classificados a seguir (2.1.2.1) como *Modelos Simplificados Globais*. Outra finalidade dos modelos simplificados é a descrição do metabolismo local, tanto da glicose (por exemplo no fígado ou na absorção intestinal) quanto de hormônios, principalmente da secreção pancreática de insulina. Os Modelos incluídos nesta segunda classificação estão apresentados a seguir (2.1.2.2) simplesmente como *Modelos Simplificados Locais*.

2.1.2.1 Os Modelos Simplificados Globais

Como primeira extensão do modelo monocompartimental para a cinética da glicose proposto por **STEELE (1959)**, **STEELE et al. (1974)** apresentaram um modelo com dois compartimentos, identificado em experimentos em cães após infusão exógena de insulina, e portanto em estado não-estacionário. Os dois compartimentos considerados são hipotéticos, ou seja, não representam fisicamente uma região bem definida, mas apenas dois volumes de distribuição da glicose no meio aquoso extracelular: um volume com dinâmica rápida (ou seja, rapidamente atingindo o estado de equilíbrio), e outro volume com dinâmica lenta.

RADZIUK et al. (1974, 1978) quantificaram as taxas de aparecimento (R_a , *Rate of appearance*, equivalente à taxa de produção endógena), e desaparecimento (R_d , *Rate of disappearance*, equivalente à taxa de consumo), de glicose em experimentos com cães, em regime não-estacionário, com a infusão de marcadores de glicose (^3H e ^{14}C) (*Figura 2.2*). A distribuição não homogênea do sistema real (*Figura 2.2a*) foi modelada segundo três modelos alternativos: i) um modelo com um compartimento de glicose, com o volume de distribuição caracterizado por uma fração (entre 50% e 75%) do volume nominal V , correspondente a 25% do valor da massa corporal (*Figura 2.2b*); ii) um modelo bicompartimental, com a glicose sendo consumida nos dois compartimentos (um rápido e um lento) (*Figura 2.2c*); iii) um modelo a resposta impulsiva (*Figura 2.2d*). O modelo (bicompartimental) de **RADZIUK** é reconhecido na literatura por possibilitar melhores aproximações para os parâmetros R_a e R_d em relação ao modelo de **STEELE**.

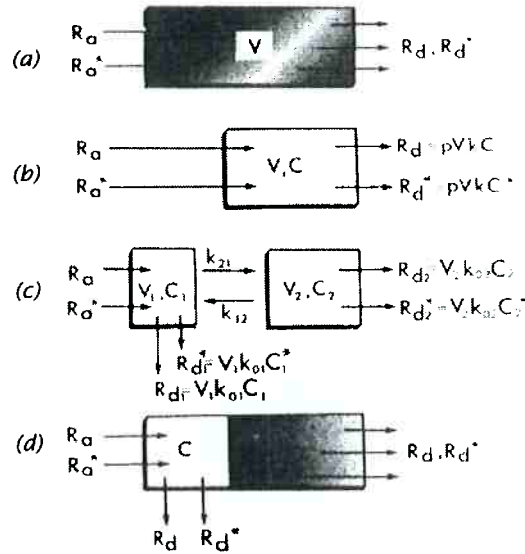


Figura 2.2
 Esquemas apresentados em **RADZIUK (1978)**: (a) representação da distribuição não-homogênea de glicose no sistema fisiológico; (b) modelo monocompartimental; (c) modelo bicompartimental; (d) modelo impulsivo.

Um modelo glicose-insulina com três compartimentos para cada subsistema (Figura 2.3 a) foi apresentado por **INSEL et al. (1974)**, e identificado com glicose marcada com ^{14}C (Figura 2.3 b) em **INSEL et al. (1975)**, considerando dados de um experimento específico: um *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico¹ em indivíduos saudáveis. Neste modelo, o compartimento central 6 corresponde ao volume de distribuição sanguíneo, trocando glicose com outros dois compartimentos: o compartimento 9, com uma dinâmica rápida, e com o compartimento 7, com uma dinâmica lenta. O consumo de glicose pelo Sistema Nervoso Central, insulino-independente, está aplicado diretamente no compartimento sanguíneo, enquanto o consumo de glicose mediado pela insulina é aplicado sobre o compartimento periférico em rápido equilíbrio com o compartimento sanguíneo. No modelo da Figura 2.3 a, está representada apenas a produção hepática (endógena) de glicose, enquanto na Figura 2.3 b está indicada também a entrada exógena, que representa a infusão de glicose necessária para manter fixa a glicemia, considerando a infusão de insulina do experimento. Com a infusão de glicose marcada com ^{14}C (*tracer*), pode ser medido um parâmetro do modelo da glicose (*tracee*), no caso a produção endógena (considerada a hipótese de indistinguibilidade entre as substâncias marcadora e marcada). Deste modo, pode ser calculada a taxa total de glicose consumida, pela simples subtração entre a glicose que foi injetada no experimento e a glicose endógena, medida. Uma proposta importante deste trabalho é a definição de um índice clínico que poderia quantificar a eficiência da insulina no

¹ Um *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico consiste num experimento onde o paciente é submetido a uma infusão pré-determinada de insulina (estado de insulina elevada), enquanto a glicemia é mantida num valor fixo (em geral, no valor basal), também através de infusão exógena controlada de glicose.

processo de absorção de glicose (um índice de sensibilidade à insulina): a relação entre a variação da taxa de glicose consumida e a variação unitária de insulina no compartimento com dinâmica lenta (compartimento 3).

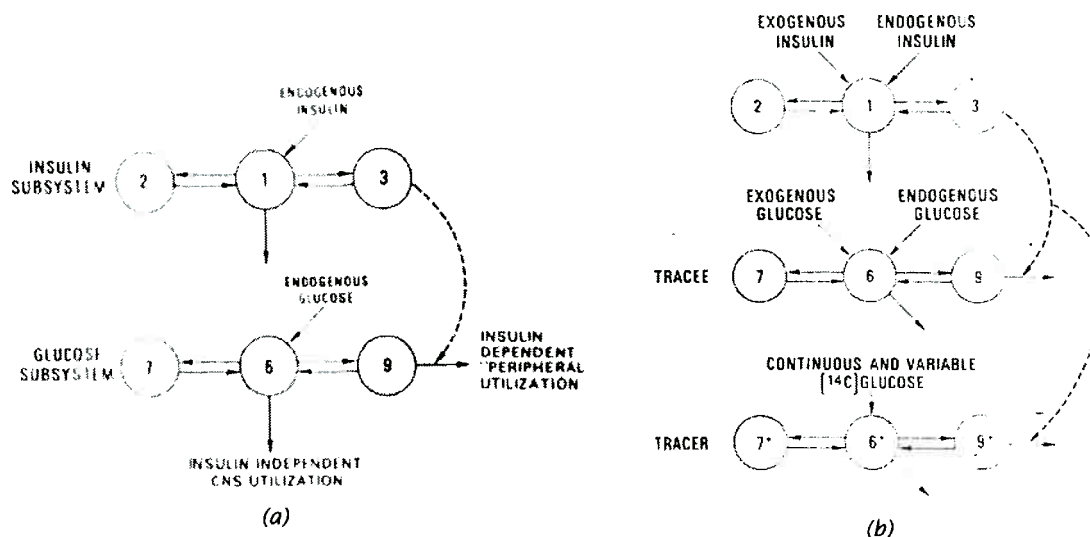


Figura 2.3

(a) Modelo com 3 compartimentos para cada subsistema (glicose e insulina) (INSEL, 1974);
 (b) Esquema de identificação do modelo com glicose (tracee) marcada com ¹⁴C (tracer), INSEL (1975)

BERGMAN et al. (1979) foram os pioneiros na idéia de estudar o que seria a estrutura de um modelo matemático mínimo para a descrição da interação dinâmica glicose-insulina. A identificação de tal modelo deveria propiciar a melhor aproximação possível em relação aos dados experimentais disponíveis de um experimento específico, um IVGTT (*Intra-Venous Glucose Tolerance Test*). Ainda, o modelo deveria indicar índices generalizados do quadro glicêmico individual (como um padrão de tolerância à glicose, por exemplo). A idéia central de tal modelo baseado numa descrição mínima diz respeito à análise das cinéticas da glicose e insulina separadamente, utilizando como entrada forçante as curvas de glicose e insulina para a identificação dos modelos tipo caixa-preta para a insulina e glicose, respectivamente (Figura 2.4a). Assim, a influência da glicose sobre a secreção de insulina caracterizaria um parâmetro de efetividade da glicose (TOFFOLO et al, 1980), enquanto a influência da insulina sobre o metabolismo da glicose caracterizaria um parâmetro de sensibilidade à insulina (BERGMAN et al., 1979). Foram testados os desempenhos de sete estruturas diferentes para o modelo matemático, tendo sido julgada mais adequada aquela representada pelo seguinte modelo (definido e posteriormente bastante discutido na literatura como *modelo mínimo*) (Figura 2.4b e c):

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = (P_1 - X) \cdot G(t) - P_1 \cdot G_b \\ \frac{dX(t)}{dt} = P_2 \cdot X(t) + P_3 \cdot I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - h) \cdot t - nI(t) \end{cases} \dots\dots\dots (Mod. 2.3)$$

onde:

- $G(t)$ é a concentração de glicose no plasma;
- $X(t)$ é a concentração de insulina no compartimento intersticial;
- $I(t)$ é a concentração de insulina no plasma;
- G_b é a concentração de glicose no plasma no estado basal;
- P_1 é um parâmetro relacionado à produção líquida de glicose no fígado, NHGB (*Net Hepatic Glucose Balance*);
- P_2 é um parâmetro relacionado à *clearance* de insulina no compartimento intersticial;
- P_3 é o coeficiente de transferência da insulina entre o compartimento plasmático e o compartimento intersticial;
- A sensibilidade à insulina, S_I , é definida como $-P_3/P_2$.

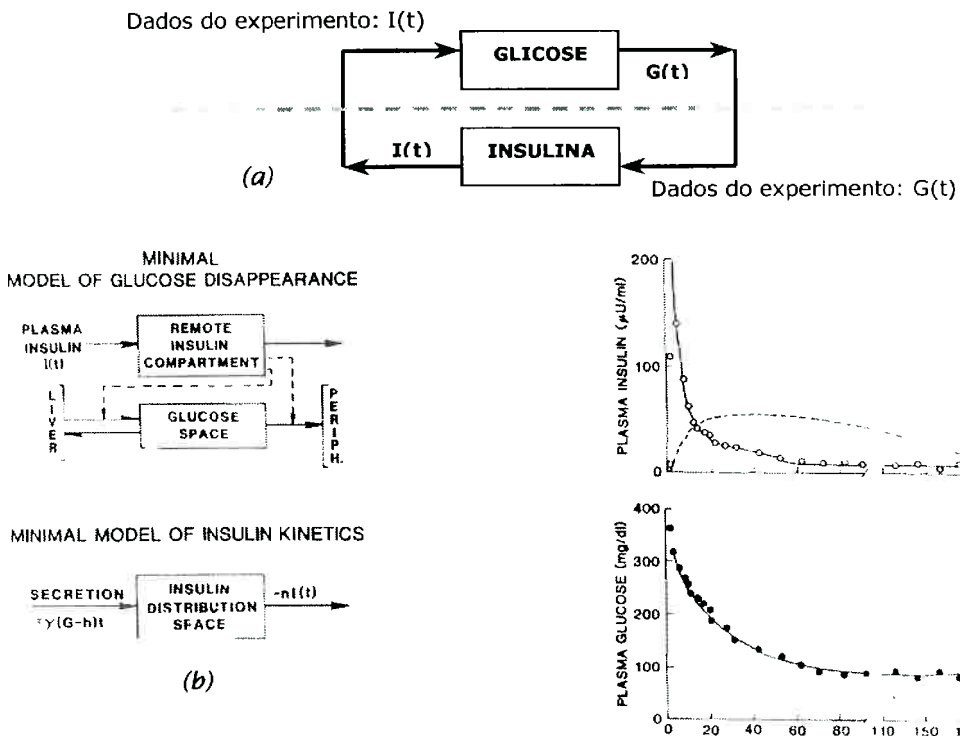


Figura 2.4
 (a) Esquema do Procedimento de Identificação;
 (b) Esquema representativo do modelo mínimo
 (c) Aproximação do modelo mínimo aos dados
 de glicose e insulina de um IVGTT
 (BERGMAN et al. 1979)

Com o Modelo Mínimo, **BERGMAN et al. (1981)** definiram parâmetros de tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, importantes na qualificação do estado patológico do paciente diabético e eventualmente na decisão da terapia (principalmente para o paciente diabético Tipo 2).

Utilizando os mesmos princípios de modelagem matemática mínima, **BERGER & RODBARD (1989)** apresentaram um modelo glicose-insulina (*Figura 2.5*) cujo objetivo principal era a representação matemática da absorção de insulina exógena pela via subcutânea em um paciente diabético. Foi utilizado um único compartimento para a glicose plasmática (**G**), dependente de uma entrada arbitrária **G_{in}** (representando conjuntamente tanto a absorção de carboidratos da dieta quanto a produção endógena) e de uma saída **G_{out}**, dependente da insulina e da própria concentração de glicose **G**. O modelo da insulina absorvida por via subcutânea (**A(t)**), discutido a seguir no item *Modelos Simplificados Locais*, considera um perfil de absorção dependente do tipo de insulina: regular, NPH, lenta ou ultralenta. A insulina absorvida da via subcutânea constitui então a entrada do compartimento de insulina plasmática (**I**), que age sobre o consumo de glicose através de um compartimento hipotético de insulina ativa (**I_E**), atrasado em relação ao compartimento plasmático. As equações do modelo estão reproduzidas a seguir (*Mod. 2.4*).

$$\frac{dG(t)}{dt} = \frac{G_{in}(t) - G_{out}(t)}{V_G}$$

$$I(t) = \frac{A(t)}{V_I}$$

$$G_{out}(t) = \frac{V_{m\acute{a}x} \cdot G}{K_m + G}$$

$$\frac{dI_E(t)}{dt} = k_1 \cdot I(t) - k_2 \cdot I_E(t)$$

..... (Mod. 2.4)

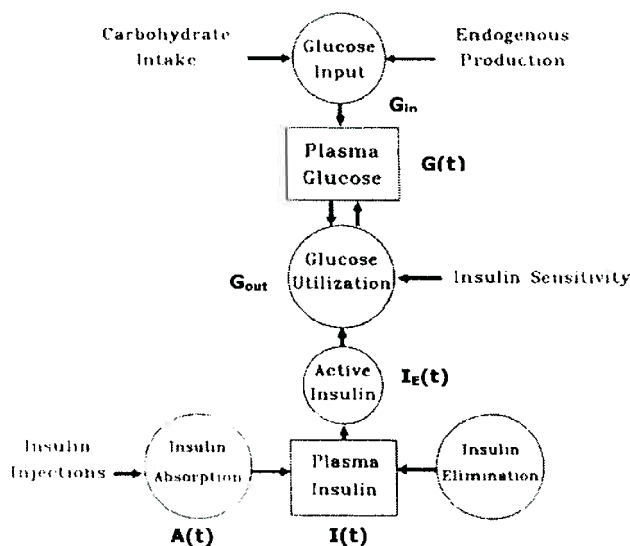


Figura 2.5
Esquema geral do modelo adotado por BERGER & RODBARD (1989)

Considerando a característica pulsátil da secreção de insulina, com oscilações de 'alta frequência' (períodos entre 8 e 15 minutos, **HANSEN et al, 1982**) sendo superpostas a oscilações ultradianas de 'baixa frequência' (entre 50 e 200 minutos, **HANSEN (1923)** e **KRAEGEN (1972)**), **STURIS et al. (1991)** propuseram um modelo glicose-insulina (*Figura 2.6a*) constituído por equações diferenciais não-lineares e relações funcionais, incorporando oscilações com constante de tempo predefinidas. As quatro malhas principais da interação glicose-insulina com realimentação negativa foram incluídas (*Figura 2.6 a*): o aumento da secreção de insulina provocado pelo aumento da glicose, provocando tanto a diminuição da produção de glicose quanto aumentando sua utilização; e a ação da glicose *per se*, cuja elevação também diminui sua produção e aumenta sua utilização. O esquema da *Figura 2.6 b*, com os três estados considerados (insulina plasmática $x(t)$, insulina num compartimento remoto $y(t)$ e glicose plasmática $z(t)$) foi descrito com as seguintes expressões matemáticas:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f_1(z) - E\left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2}\right) - \frac{x}{t_1} \\ \frac{dy}{dt} &= E\left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2}\right) - \frac{y}{t_2} \\ \frac{dz}{dt} &= f_5(h_3) + I - f_2(z) - f_3(z)f_4(y) \\ \frac{dh_1}{dt} &= \frac{3(x - h_1)}{t_3} \dots\dots\dots (Mod. 2.5) \\ \frac{dh_2}{dt} &= \frac{3(h_1 - h_2)}{t_3} \\ \frac{dh_3}{dt} &= \frac{3(h_2 - h_3)}{t_3} \end{aligned}$$

Onde:

- V_1 e V_2 são volumes de distribuição;
- f_1, f_2, f_3, f_4 e f_5 são relações funcionais, apresentadas na *Figura 2.6 c*;
- E é o coeficiente de transferência da insulina entre os compartimentos plasmático e remoto;
- h_1, h_2 , e h_3 representam os estados adicionais criados para a representação do atraso na atuação da insulina sobre a produção hepática de glicose;
- t_1 e t_2 são constantes de tempo;
- t_3 representa o atraso com o qual o fígado inibe a produção de glicose, dado um aumento de insulina: 36 min.

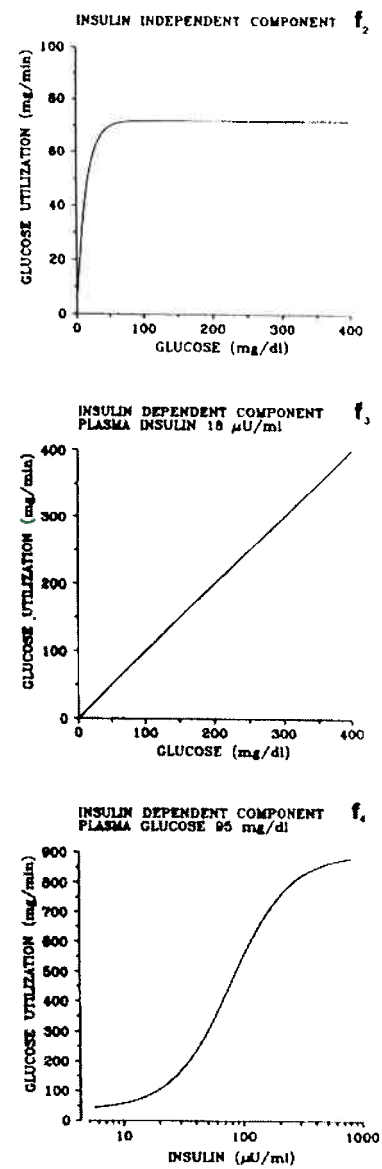
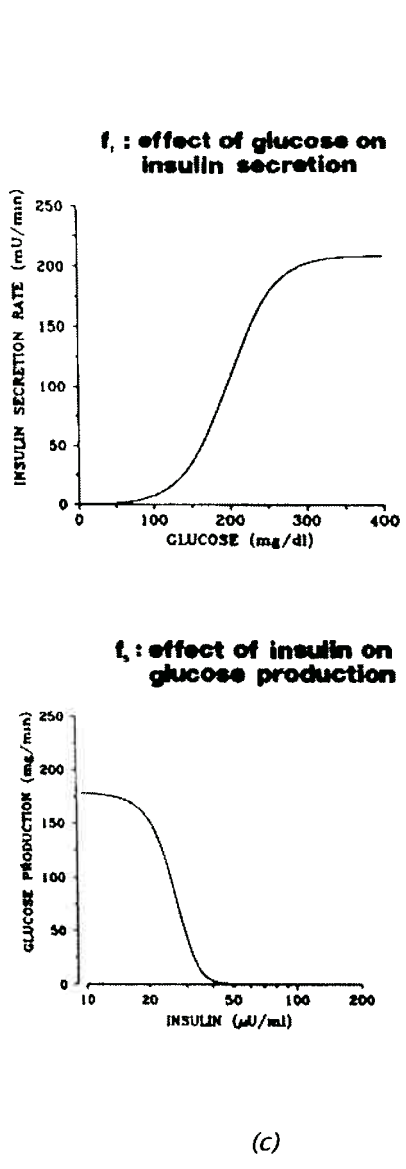
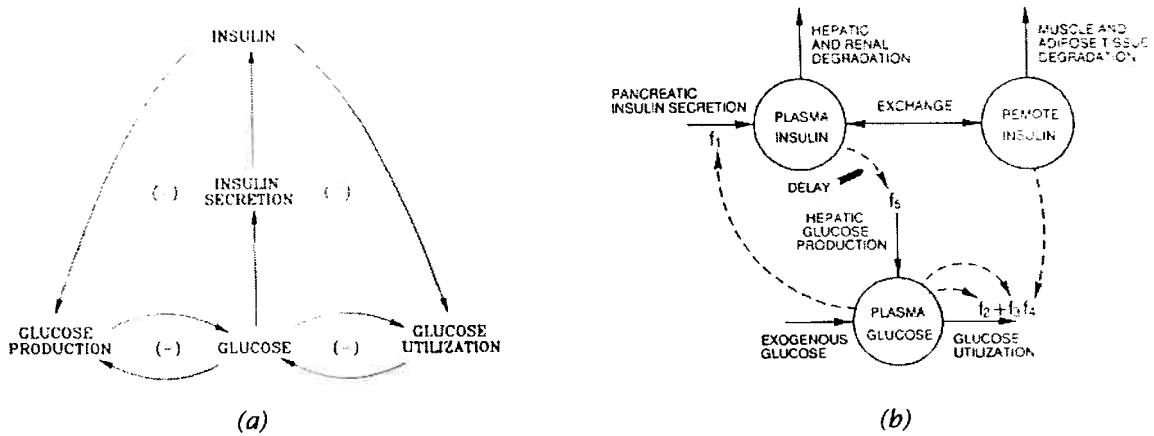
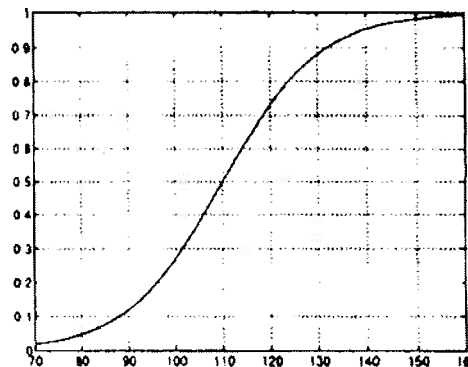


Figura 2.6 Modelo glicose-insulina considerando oscilações ultradianas, proposto por STURIS et al. (1991): (a) Malhas envolvidas (b) Esquema geral dos compartimentos e sinais de controle (c) Descrição das relações funcionais indicadas em (b)

Como proposta alternativa ao uso do sistema de três equações de primeira ordem na formulação do atraso da produção hepática de glicose no modelo proposto por **STURIS et al. (1991)**, **DROZDOV & KHANINA (1995)** propuseram a incorporação explícita do atraso na equação da glicose. Neste estudo, foi mantida a ordem do sistema, porém agora utilizando um sistema não-linear de equações diferenciais funcionais com o atraso explicitamente incluído. Esta nova formulação permitiu a correção do período das oscilações, usualmente o dobro do atraso: **DROZDOV & KHANINA** fixaram 80 minutos como período de oscilação, com 40 minutos de atraso, enquanto **STURIS et al.** obtiveram 120 minutos e 36 minutos, respectivamente.

NAYLOR et al. (1996) propuseram um modelo também com três estados: além da glicose, foi considerado apenas um compartimento para a insulina e foi incluído um compartimento para a ação contrareguladora do glucagon. Foi proposta uma função disparo (*trigger*) baseada numa descrição tangente-hiperbólica (**TRIGH**) (*Figura 2.7*), definida arbitrariamente para a produção de glicose ativada pelo glucagon, para o consumo de glicose insulino-dependente, para as secreções de insulina e glucagon ativadas pela glicose e para a supressão na secreção de glucagon pela insulina.



$$\text{TRIGH} = \frac{1 + \tanh\left(\frac{2v - l - h}{h - l}\right)}{2}$$

Figura 2.7
Função tangente-hiperbólica utilizada por **NAYLOR et al. (1996)**:
 v, l e h são os parâmetros de forma da função.

2.1.2.2 Os Modelos Simplificados Locais

Nesta revisão, estão classificados como modelo simplificados locais os modelos da literatura que dizem respeito a estudos específicos de determinados subsistemas relacionados ao metabolismo da glicose, como:

- Metabolismo regional da glicose: metabolismo cerebral, metabolismo cardíaco, metabolismo muscular e metabolismo hepático.
- Modelos de secreção de hormônios;
- Modelos da absorção subcutânea de insulina;
- Modelos da absorção intestinal de nutrientes.

Modelos do Metabolismo Regional da Glicose

Modelos do Metabolismo Cerebral

Apesar da complexidade do cérebro como órgão, em geral o metabolismo cerebral da glicose é representado nos modelos completos da glicemia (modelos de corpo todo) apenas como uma taxa constante de consumo, insulino-independente. Os modelos clássicos para o acesso mais detalhado das taxas de consumo de glicose cerebral fazem uso de dados experimentais obtidos com marcadores de glicose, que são utilizados na validação dos modelos compartimentais simplificados. Dois trabalhos publicados na década de 70 são pioneiros nestes modelos: **SOKOLOFF et al. (1977)** e **PHELPS et al., (1979)**. **SOKOLOFF et al. (1977)** utilizaram [¹⁴C]-Deoxy-Glicose como marcador para estudar a troca de glicose na barreira hemato-encefálica (entre o plasma e o tecido cerebral) de ratos, bem como sua fosforilação pela enzima hexoquinase, a partir de um modelo clássico de três compartimentos também conhecido como modelo 3K (*Figura 2.9 a*). **PHELPS et al., (1979)** estenderam o modelo 3K de **SOKOLOFF** para o estudo do metabolismo da glicose no cérebro humano, a partir de dados experimentais utilizando como marcador [¹⁸F]2-Fluor-Deoxy-D-glicose (FDG). Porém, o FDG não é um marcador ideal para a glicose pois, apesar de ser absorvido nos tecidos, como a glicose, não é metabolizado. Assim, foi criado um parâmetro empírico (LC, *Lumped Constant*) responsável pela estimação dos valores relativos à glicose, dados os valores referentes ao FDG. Neste novo modelo, foi introduzida a constante k_4^* (*Figura 2.9 b*) representando a hidrólise de FDG-6-P a FDG. A partir deste modelo, podem ser calculadas as taxas locais do metabolismo cerebral da glicose (LCMR_{glc}, *Local Cerebral Metabolic Rates for Glucose*) e, considerando a hipótese de que o cérebro seja formado por 50% de massa encefálica branca e 50% de massa encefálica cinzenta, **PHELPS et al. (1979)** indicam a taxa global de metabolização da glicose no

cérebro humano (CMR_{glc}) como $5.38 \pm 0.77 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g de tecido cerebral})^{-1}$. Considerando a massa cerebral de um adulto como 1400 g, tem-se uma CMR_{glc} de $75.32 \pm 10.78 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$.

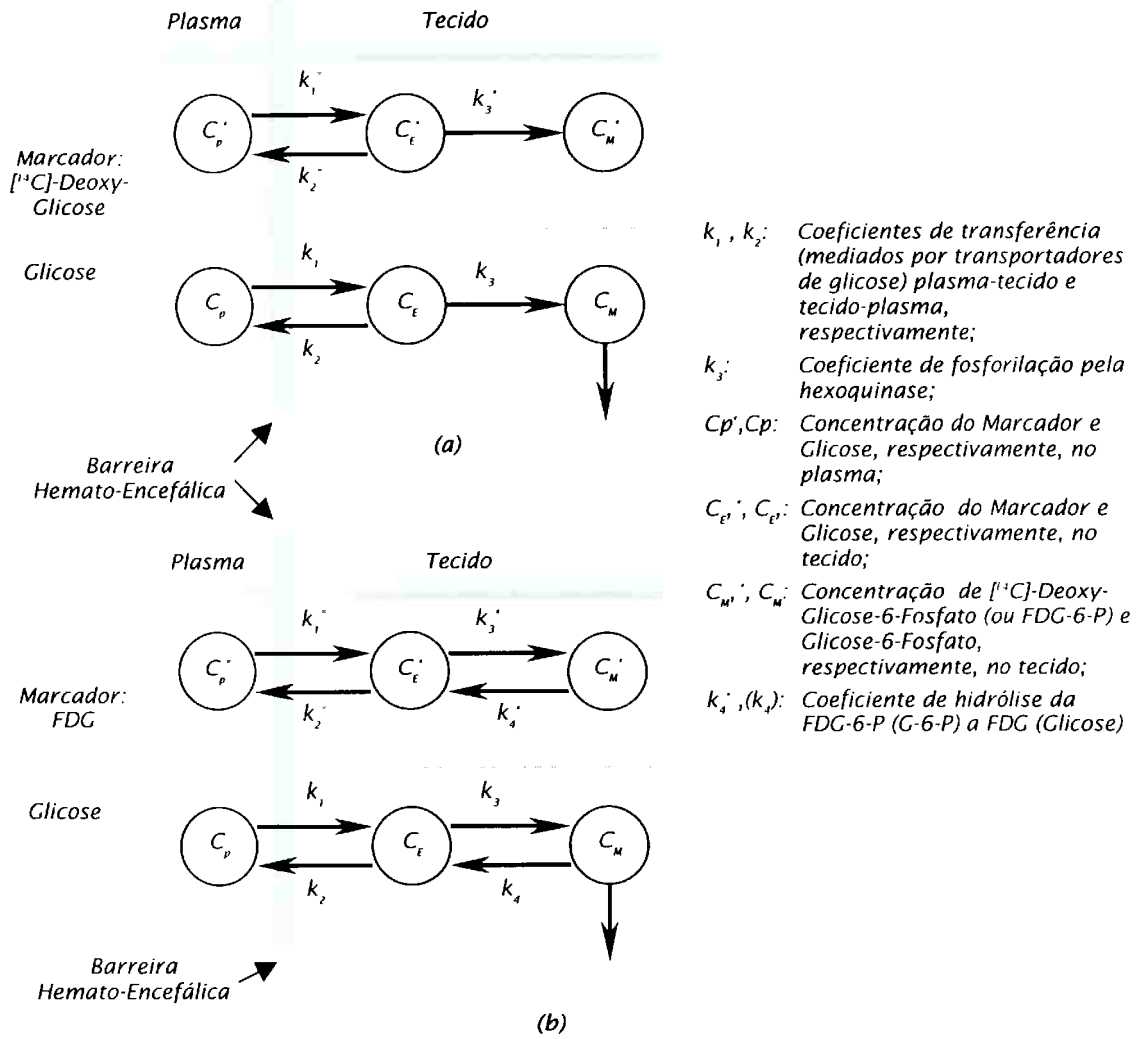


Figura 2.9
 Modelos para o metabolismo da glicose cerebral:
 (a) Modelo 3K proposto por **SOKOLOFF et al. (1977)**;
 (b) Modelo 4K proposto por **PHELPS et al. (1979)**;

Atualmente, o metabolismo cerebral da glicose é acessado também com o uso do FDG, mas através de técnicas modernas de tomografia, como a PET (*Positron Emission Tomography*) (**BONSON et al., 2000**), e ainda utilizando modelos com a estrutura de 3 compartimentos, como o 3K e o 4K, clássica na literatura.

Modelos do Metabolismo Cardíaco

Ao lado do metabolismo cerebral, o metabolismo cardíaco da glicose é tradicionalmente bastante estudado na literatura, principalmente por técnicas tomográficas e utilizando o [^{18}F]-DeoxyGlicose. **GAMBHIR et al. (1989)** utilizaram o mesmo modelo 4K a três compartimentos de **PHELPS et al. (1979)** para modelar a cinética do FDG e estimar a taxa de utilização de glicose no miocárdio (rMGU, *rate of Myocardial Glucose Uptake*). Para diferentes regiões de interesse (ROI's), foram obtidos valores entre 0.61 ± 0.21 e 1.52 ± 0.28 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{g de tecido cardíaco})^{-1}$. Em geral, os modelos locais do metabolismo cardíaco da glicose são utilizados na literatura para qualificar a evolução ou recuperação de situações patológicas, como no caso de pacientes com história prévia de infarto do miocárdio (**KNUUTI et al., 1995**).

Modelos do Metabolismo Muscular (Músculo-Esquelético)

Os estudos sobre o metabolismo da glicose no músculo esquelético reportados na literatura se referem predominantemente ao antebraço e aos músculos da coxa, pela facilidade de acesso a medições. Em geral, são utilizados dados de experimentos com dois ou mais marcadores de glicose.

JACKSON et al. (1985) utilizaram uma infusão de [$3\text{-}^3\text{H}$]-Glicose para estudar o metabolismo da glicose no antebraço após uma ingestão oral de glicose marcada com [^{14}C]. Um modelo multi-compartimental descrevendo a heterogeneidade do fluxo sanguíneo no antebraço foi proposto por **SACCOMANI et al. (1988)** utilizando 3-O-methylglicose e 2-Deoxy-D-glicose como marcadores. Subsequentemente, **SACCOMANI et al. (1996)** adaptaram este modelo multicompartimental (*Figura 2.10*) para acessar o efeito da insulina sobre as taxas de transporte e fosforilação no músculo esquelético do antebraço. Para a validação deste modelo foram utilizadas as curvas de desaparecimento de D-Mannitol (marcador extracelular não transportável ao interior da célula), 3-O- ^{14}C Metil-D-Glicose (marcador transportado ao interior da célula porém não metabolizado) e D- $^{3\text{-}^3\text{H}}$ Glicose (marcador que entra na célula e é metabolizado juntamente com a glicose), tanto no estado basal quanto em um estado de insulina elevada (através de um *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico). A identificação dos parâmetros do modelo, a partir dos dados experimentais, permite a estimação das taxas de transporte e fosforilação globais no músculo, cujos valores serão utilizados neste trabalho, no modelo de simulação apresentado no Capítulo 3.

Num trabalho mais recente, **KELLEY et al. (1999)** estudaram a regulação insulínica do transporte e fosforilação da glicose no músculo esquelético da perna,

mas agora através de dados experimentais acessados por tomografia PET e marcador FDG. Neste caso, foi novamente utilizado um modelo de três compartimentos (como o modelo 4K) para acessar a cinética do marcador da glicose no caso basal e em quatro estados hiperinsulinêmicos, sendo determinado o consumo local de glicose (*LGU, Leg Glucose Uptake*).

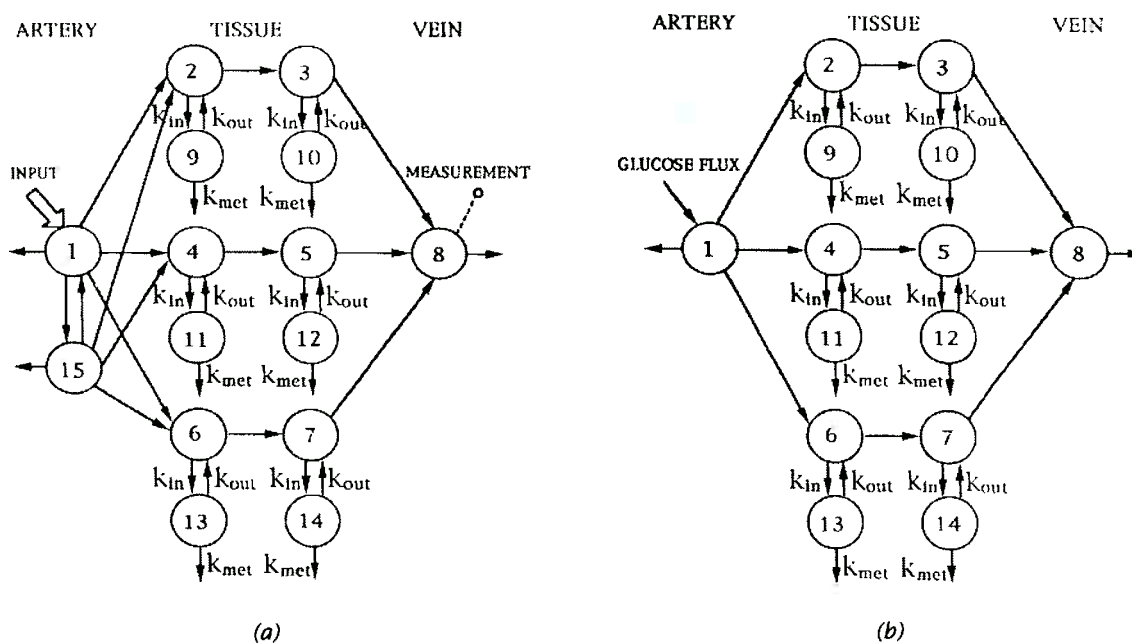


Figura 2.10
 Modelo para o metabolismo da glicose no músculo esquelético, proposto por SACCOMANI et al. (1996): (a) Modelo para o traçador; (b) Modelo para a glicose

Modelos do Metabolismo Hepático

Após os estudos pioneiros sobre o papel fundamental exercido pelo fígado na regulação da glicemia (SOSKIN et al., 1938), um modelo matemático representativo do metabolismo local da glicose no fígado, através das principais vias metabólicas envolvidas até a formação do glicogênio, foi apresentado por LONDON (1966). Este modelo, baseado em dados de cinética enzimática *in vitro* disponíveis na literatura e na formulação da teoria cinética de Briggs-Haldane (BRIGGS & HALDANE, 1925 apud LONDON, 1966) foi constituído por cinco equações diferenciais, para a glicose hepática, a glicose-6-fosfato, glicose-1-fosfato, Uridina-Difosfato-Glicose (UDPG) e glicogênio hepático, e considerando uma taxa constante de gliconeogênese.

A partir da década de 80, estudos com marcadores têm possibilitado o acesso *in vivo* de alguns processos importantes envolvidos no metabolismo hepático: SILLERUD & SHULMAN (1983) estudaram o armazenamento de glicogênio em fígados de ratos usando ressonância magnética nuclear (NMR), com marcação de

[¹³C]. **KATZ (1985)** apresentou um estudo sobre a variação da taxa de gliconeogênese *in vivo* com vários substratos marcados com [¹⁴C]. **ROTHMAN et al. (1991)** acessaram as taxas de glicogenólise hepática e gliconeogênese em humanos em jejum, através de [¹³C]NMR. **MAGNUSSON et al. (1994)** estudaram o balanço do glicogênio hepático em humanos tanto na situação basal quanto após infusão de glicose, verificando que tanto a síntese do glicogênio hepático quanto sua degradação ocorrem simultaneamente. Este trabalho foi estendido para o caso do período após uma refeição mista (**TAYLOR et al., 1996**), tendo sido obtidos resultados importantes sobre os perfis dinâmicos de glicose e insulina, que posteriormente foram agregados a um modelo matemático do corpo todo (**COBELLI et al., 2001**), comentado a seguir no parágrafo sobre Modelos Compreensivos. Recentemente, a Produção Endógena de Glicose (EGP) foi determinada através de um modelo matemático (mínimo) bi-compartimental, em conjunto com um procedimento de deconvolução (**VICINI et al., 1997**) e também através de uma técnica de *clamp* baseada na relação marcador/glicose (TTR, *Tracer-to-Tracee ratio*), aplicada após uma infusão intravenosa de glicose (IVGTT) em humanos sãos (**VICINI et al., 1999**).

Modelos de Secreção de Hormônios

Modelos de Secreção de Insulina

Um modelo que considera a secreção bifásica de insulina após um estímulo de glicose foi proposto por **GRODSKY (1970)** (*Figura 2.11*) considerando dois compartimentos associados a duas formas de insulina disponíveis no pâncreas: uma forma estável, que representa a insulina armazenada, e constituindo 98% da insulina pancreática, e uma forma lábil de insulina pronta para a secreção (2% da insulina total). As constantes de tempo entre compartimentos são, no modelo de **GRODSKY**, da ordem de 100 min para k_{12} e 1000 min para k_{21} (*Figura 2.11 a*). Com esta representação, o sinal de glicose ativa a secreção de insulina através de três mecanismos: comandando a secreção de insulina disponível propriamente, mas também ativando a transformação de insulina estável em insulina lábil e potencializando o processo de síntese de nova insulina. Se for desprezada a dinâmica entre os compartimentos de insulina estável e lábil, chega-se a uma representação monocompartimental (*Figura 2.11 b*). Através de comparação com dados experimentais, foi verificado que este modelo monocompartimental era adequado na predição da secreção de insulina como resposta a uma única infusão constante de glicose, mas quando eram feitas infusões sucessivas e crescentes de glicose, toda a insulina na forma lábil era liberada na primeira infusão e o

esvaziamento deste compartimento não permitia os sucessivos picos na secreção de insulina. Assim, o modelo de **GRODSKY** foi subsequentemente adaptado (**GRODSKY, 1972**) a partir da introdução do conceito de 'pacotes de insulina': o compartimento lábil seria formado por vários pacotes de insulina, cada qual com um valor de referência limite da glicose, secretando insulina apenas quando a glicemia excedesse este limite.

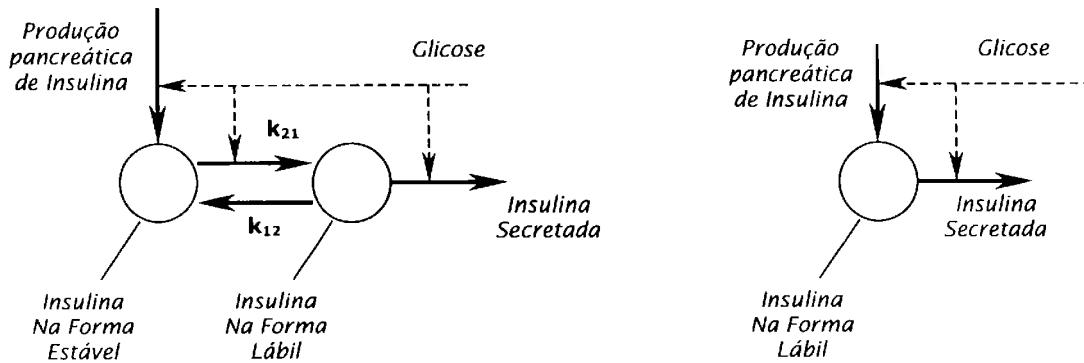


Figura 2.11 Modelos para a secreção de insulina, propostos por **GRODSKY et al. (1970)**: (a) Monocompartimental, (b) Bicompartimental

Um modelo considerando a ação da glicose sobre a secreção de insulina como um conjunto de ações multiplicativas foi proposto por **CERASI (1975)**. **CERASI** considerou três efeitos dinâmicos fundamentais na secreção da insulina: um efeito de iniciação, responsável pela primeira fase da secreção, imediatamente após o estímulo de glicose; uma fase de potenciação, característica da segunda fase de secreção, e uma realimentação negativa, característica da inibição da secreção de insulina *per se*. A **Figura 2.12 a** mostra um diagrama de blocos do modelo matemático, com o uso dos parâmetros multiplicativos indicados na **Figura 2.12 b**. A função **f(g)**, não-linear, descreve a influência de níveis variáveis de glicose no início da secreção de insulina, tendo sido adotada uma função tipo sigmóide.

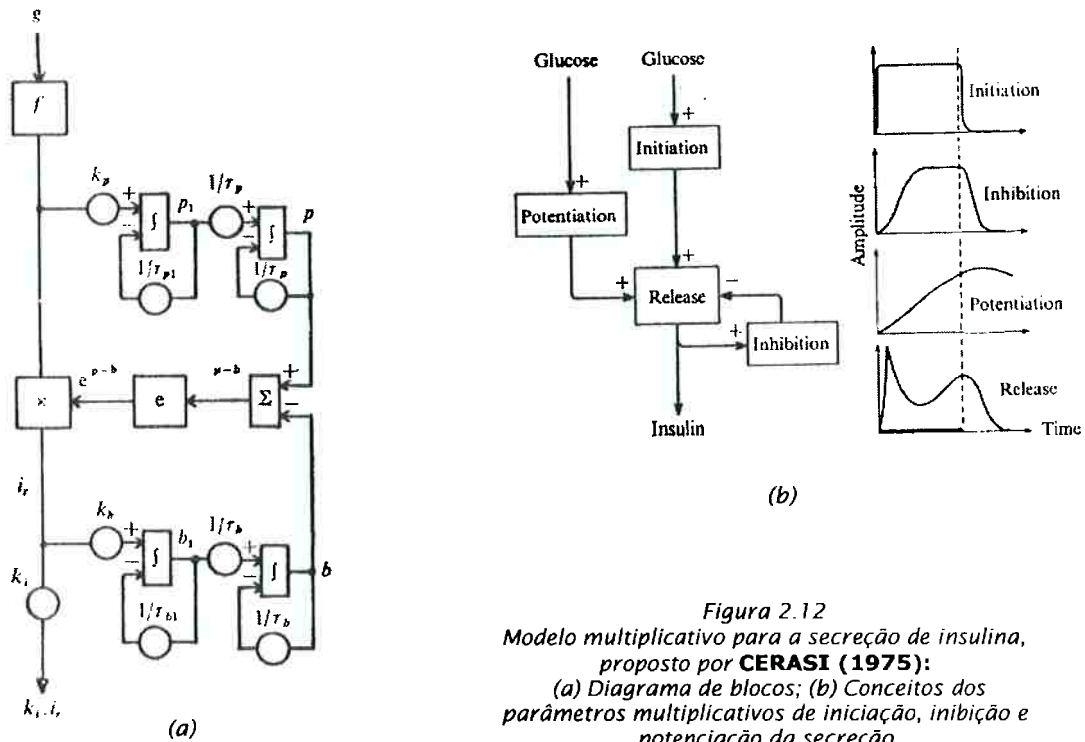


Figura 2.12
 Modelo multiplicativo para a secreção de insulina, proposto por **CERASI (1975)**:
 (a) Diagrama de blocos; (b) Conceitos dos parâmetros multiplicativos de iniciação, inibição e potenciação da secreção

Um modelo linear para a secreção de insulina, em que tanto a glicemia quanto sua taxa de variação influenciam a quantidade de insulina secretada em relação a um valor basal foi utilizado por **CRAMP & CARSON (1981)** e **FINKELSTEIN et al. (1986)** (Figura 2.13).

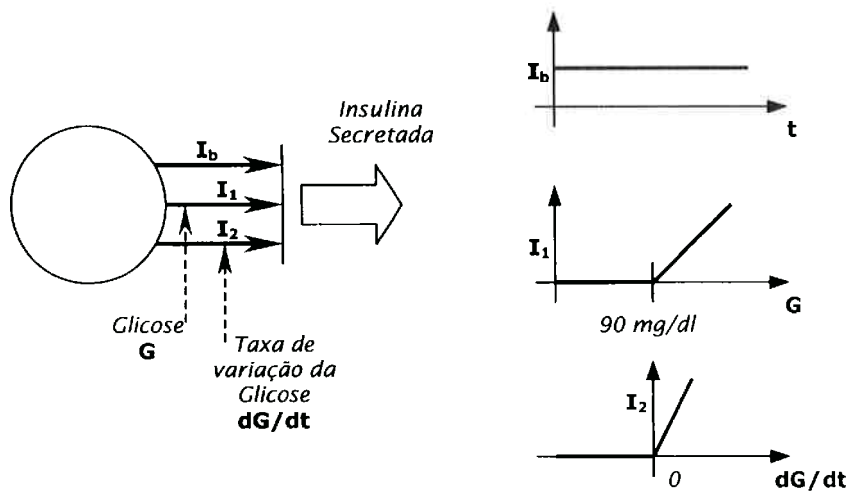


Figura 2.13
 Modelo linear para a secreção de insulina, proposto por **CRAMP & CARSON (1981)**

Posteriormente a estes trabalhos, os esforços sobre a quantificação da secreção de insulina foram concentrados no estudo de peptídio-C (secretado pelo pâncreas em quantidades equimolares com a insulina, porém não degradado pelo fígado), principalmente pela equipe do Prof. Polonsky, da Universidade de Chicago (**POLONSKY et al., 1985; POLONSKY et al., 1988**) e pela equipe da Profa. Toffolo, da Universidade de Padova (**TOFFOLO et al., 1995; TOFFOLO et al., 1998**). A partir do início da década de 90, tem sido utilizada também uma segunda estratégia de modelagem: a formulação de modelos tipo caixa-preta (entrada-saída) para a estimação do perfil de secreção de insulina a partir de dados de Peptídio-C no plasma. Isto é possível através da aplicação de técnicas especiais de deconvolução, já que o problema é mal-condicionado (**SPARACINO & COBELLI, 1996**).

Modelos de Secreção de Glucagon

Apesar da importância do glucagon como principal hormônio contra-regulador e de trabalhos experimentais importantes (**BENSON et al., 1977; UNGER & DOBBS, 1978; BOLLI et al., 1984**), a literatura apresenta poucos modelos matemáticos sobre a secreção de glucagon.

CRAMP & CARSON (1981) apresentaram um modelo para a secreção de glucagon com a mesma estrutura adotada para o modelo de secreção da insulina: a secreção total é composta por uma taxa de secreção basal, adicionada a duas parcelas que são funções da glicemia e da taxa de variação da glicemia (*Figura 2.14*).

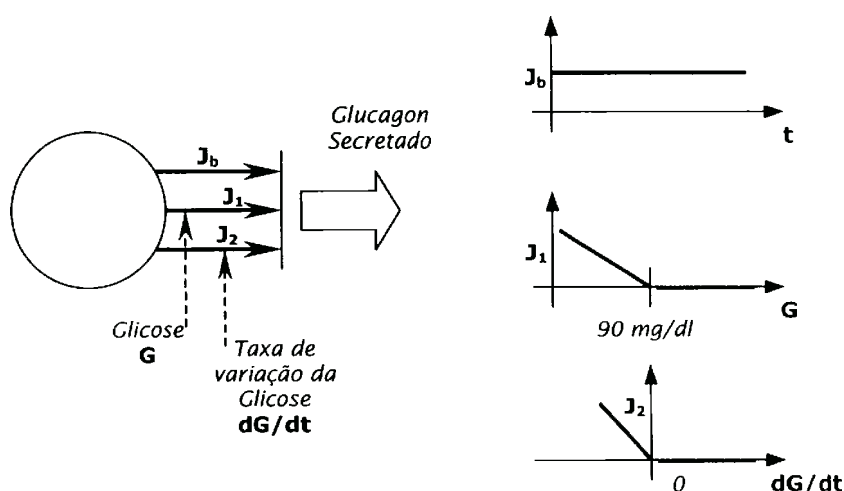


Figura 2.14
Modelo linear para a secreção de glucagon, proposto por **CRAMP & CARSON (1981)**

SORENSEN (1985) propôs um modelo para a secreção de glucagon baseado na ação multiplicativa, sobre o valor basal, dos sinais de glicose (**G**) e insulina (**I**), sendo que as duas funções multiplicativas são descritas por funções tangente-hiperbólicas (*Figura 2.15*).

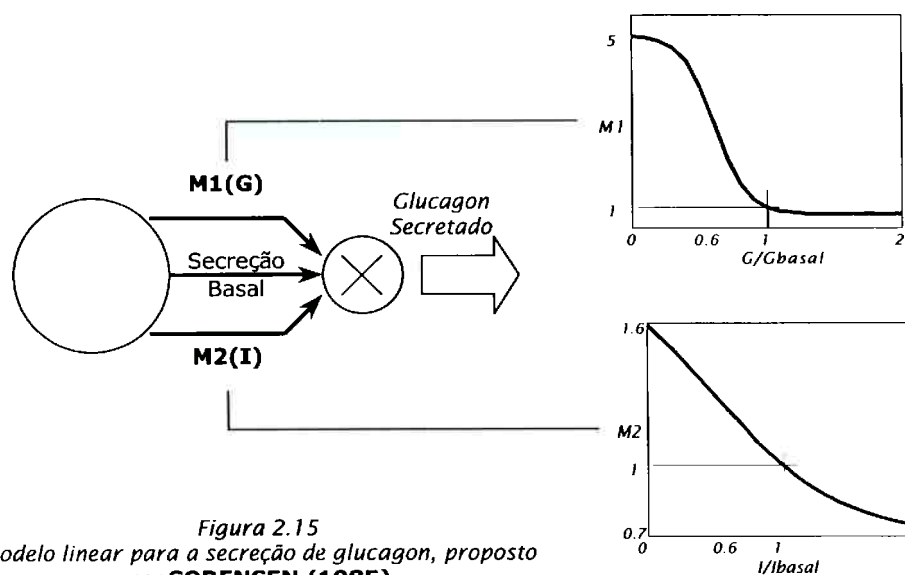


Figura 2.15
Modelo linear para a secreção de glucagon, proposto por **SORENSEN (1985)**

Modelos de Absorção Subcutânea de Insulina

A partir do início da década de 80, vários trabalhos na literatura foram dedicados ao entendimento do perfil de absorção de insulina pela via subcutânea em pacientes diabéticos. Este perfil de absorção é dependente de vários fatores, mas principalmente do tipo e da quantidade de insulina injetada e do local de injeção. **KOIVISTO & FELIG (1980)** verificaram a variabilidade na absorção de insulina de absorção rápida (insulina monocomponente Actrapid) em pacientes diabéticos, em três diferentes regiões anatômicas: braço, perna e abdome. Através dos efeitos sobre a curva glicêmica pós-prandial (*Figura 2.16*), pode-se observar que a insulina injetada no abdome possui absorção mais rápida, sendo portanto mais eficiente no controle pós-prandial da glicemia.

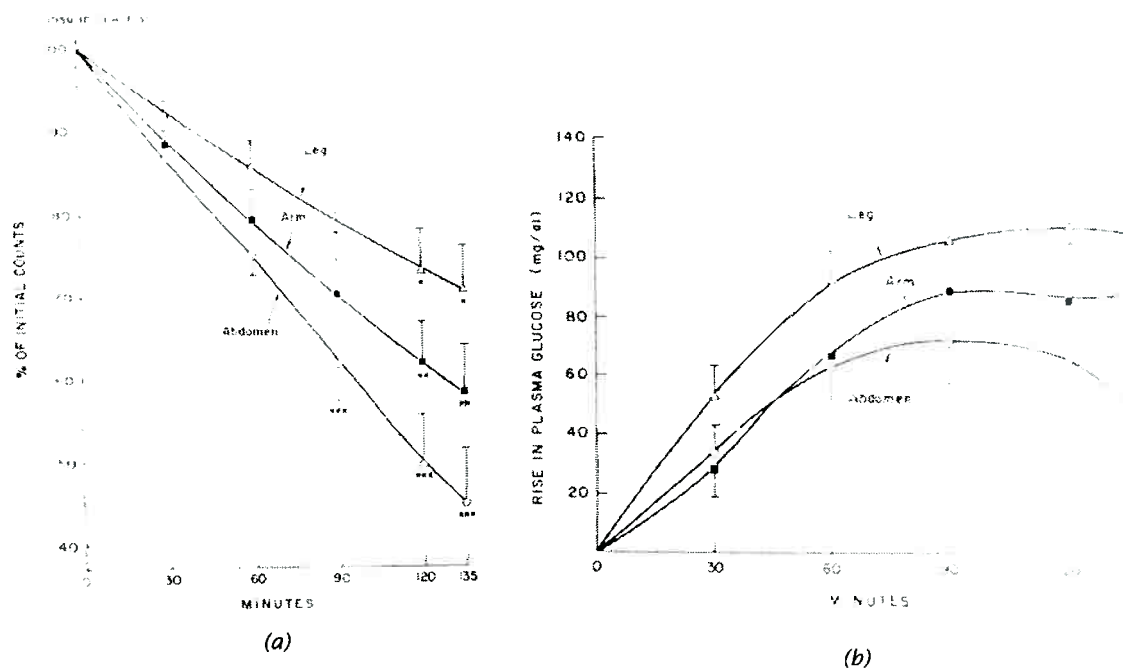


Figura 2.16
Evolução no tempo, durante o período pós-prandial, da (a) absorção de insulina pela via subcutânea em três diferentes locais de infusão: braço, perna e abdômen; (b) variação da glicemia, acima do valor basal. (KOIVISTO & FELIG, 1980)

Após este trabalho, várias publicações se dedicaram à modelagem matemática da absorção subcutânea da insulina, porém sem considerar o local de infusão. **KOBAYASHI et al. (1983)** apresentaram um módulo com um único compartimento subcutâneo de insulina de ação rápida (insulina Regular), sujeito a um atraso τ de 7 minutos após a infusão (Figura 2.17 a). **KRAEGEN & CRISHOLM (1984)** apresentaram um modelo bicompartimental, identificado com infusão de insulina de ação rápida (Actrapid) em sujeitos sãos, considerando a degradação (*clearance*) da insulina no depósito subcutâneo (Figura 2.17 b). Uma extensão do modelo de **KRAEGEN** foi apresentada por **PUCKETT et al. (1995)**, separando o compartimento do depósito subcutâneo do segundo compartimento, agora representando o fluido intersticial e considerando que a degradação da insulina ocorre somente no plasma (Figura 2.17 c). Este modelo foi identificado no caso de absorção de insulina regular em pacientes diabéticos.

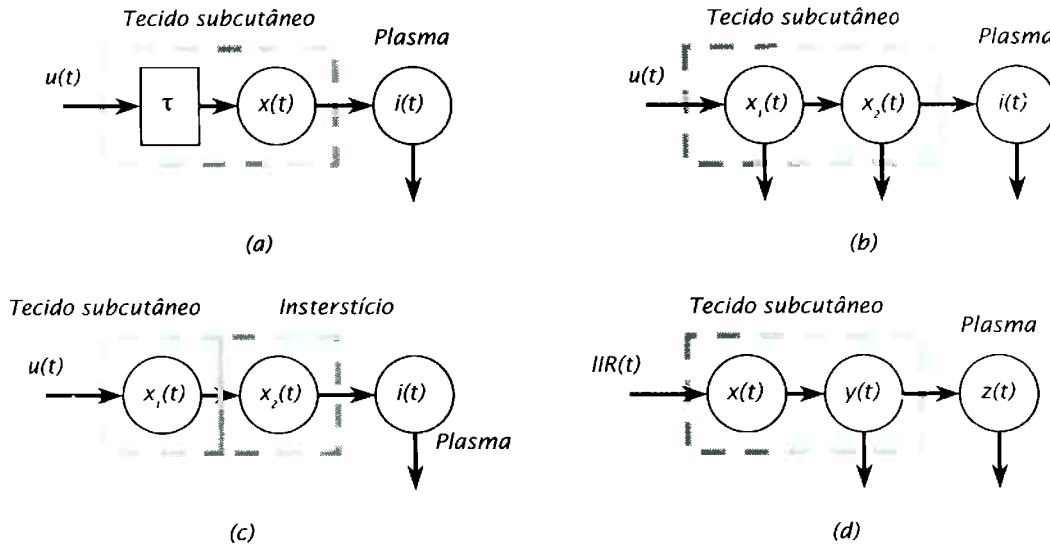


Figura 2.17 Modelos de Absorção subcutânea de insulina: (a) KOBAYASHI et al. (1983); (b) KRAEGEN et al. (1984); (c) PUCKETT et al. (1995); (d) SHIMODA et al. (1997).

Nesta linha de modelos compartimentais lineares descritos por três compartimentos, a versão mais recente foi apresentada por SHIMODA et al. (1997) (Figura 2.17 d). As equações do modelo estão descritas abaixo (Mod 2.6).

$$\begin{cases}
 \frac{dx(t)}{dt} = IIR(t) - k_1 \cdot x(t) \\
 \frac{dy(t)}{dt} = k_1 \cdot x(t) - (k_2 + k_3) \cdot y(t) \\
 \frac{dz(t)}{dt} = k_3 \cdot y(t) - k_4 \cdot z(t) \\
 I(t) = \frac{z(t)}{V}
 \end{cases} \dots\dots\dots (Mod. 2.6)$$

onde:

- x , y e z são as massas de insulina nos dois compartimentos subcutâneos e no plasma, respectivamente;
- IIR é a taxa de infusão de insulina;
- V representa o volume plasmático;
- k_1 , k_2 , k_3 e k_4 são os coeficientes de transferência entre compartimentos.

Um modelo baseado numa equação estrutural empírica (em vez da descrição compartimental adotada nos modelos anteriores) foi proposto por BERGER & RODBARD (1989), a partir de dados disponíveis na literatura. Assim, a porcentagem

de insulina absorvida (**A%**) do tecido subcutâneo a partir da dose impulsiva injetada (**D**), dependente do intervalo de tempo necessário para metade da insulina injetada ser absorvida (**T₅₀**), é dada por:

$$A\%(t) = 100 - \frac{100 \cdot t^s}{T_{50}^s + t^s} \dots\dots\dots (Mod. 2.7a)$$

onde **s** é um parâmetro dependente da taxa de absorção de diferentes tipos de insulina (ultralenta, lenta, regular ou NPH) e **T₅₀ = a.D+b**, com **a** e **b** parâmetros dependentes do tipo de insulina. Assim, a velocidade de absorção da insulina pelo plasma pode ser calculada através do produto da dose pela derivada temporal de **A**:

$$\dot{I}(t) = \frac{t^{s-1} \cdot s \cdot T_{50}^s \cdot D}{(T_{50}^s + t^s)^2} \dots\dots\dots (Mod. 2.7b)$$

Um modelo consideravelmente mais complexo foi proposto por **WACH et al. (1995)**, representando uma simplificação de um modelo a parâmetros distribuídos completo apresentado na literatura no final da década de 80 (**MOSEKILDE et al., 1989 apud WACH et al., 1995**). Assim, é considerado um depósito subcutâneo esférico em torno do local de infusão da insulina, e é admitida uma discretização espacial deste depósito para a caracterização das equações (a derivadas parciais) representativas dos processos de difusão, dissociação e absorção. Uma revisão deste e de outros modelos de absorção subcutânea da insulina foi recentemente apresentada por **NUCCI & COBELLI (2000)**.

Modelos de Absorção Intestinal de Nutrientes

Apesar dos vários estudos experimentais apresentados na literatura sobre o transporte e absorção intestinal de alimentos, tanto em animais (**CSÁKY & FISCHER, 1981; KARASOV & DIAMOND, 1983; KARASOV & DEBNAM, 1987; SOLBERG & DIAMOND, 1987; CHEESEMAN & MACNZ, 1989; CANT et al., 1999**) quanto em humanos (**GISOLFI et al., 1991; FERRARIS & DIAMOND, 1997; KUIKEN et al, 1999**), são raros os modelos matemáticos desenvolvidos.

LEHMANN & DEUTSCH (1992) apresentaram um modelo para a absorção intestinal de glicose (**G_{in}**) com dependência do conteúdo de carboidratos da dieta, considerando uma função (arbitrariamente definida) para o esvaziamento estomacal (**G_{empt}**) (*Figura 2.18*) e um coeficiente constante de absorção intestinal de glicose (**k_{gabs}**):

$$\left\{ \begin{array}{l} G_{in} = k_{gabs} \cdot G_{gut} \\ \frac{d}{dt} G_{gut} = G_{empt} - k_{gabs} \cdot G_{gut} \end{array} \right. \dots\dots\dots (Mod. 2.8)$$

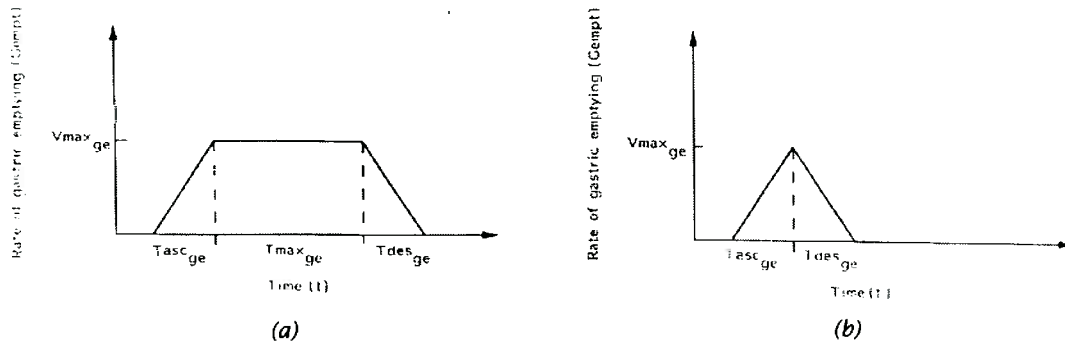


Figura 2.18
 Função de Esvaziamento Gástrico (G_{empt}), adotada no Modelo de absorção intestinal de glicose de **LEHMANN & DEUTSCH (1992)**:
 (a) ingestão de carboidratos superior a 10 g; (b) ingestão de carboidratos inferior a 10 g.

Já **WORTHINGTON (1997)** comparou o desempenho de três modelos compartimentais (com um, dois e três compartimentos, conforme *Figura 2.19*), todos dependentes do valor glicêmico da alimentação ingerida: no caso, os modelos foram verificados para um alimento de absorção rápida (bebida de cola) e absorção lenta (pão com queijo). Apesar da limitação estatística dos dados apresentados (as leituras de glicemia após a ingestão dos alimentos selecionados foram realizadas apenas em um indivíduo), **WORTHINGTON** conclui que um modelo (mínimo) para a absorção intestinal de glicose seria representado por apenas um compartimento fisiológico, porém com três parâmetros: o índice glicêmico, uma constante de tempo para o esvaziamento gástrico, e um atraso de transporte.

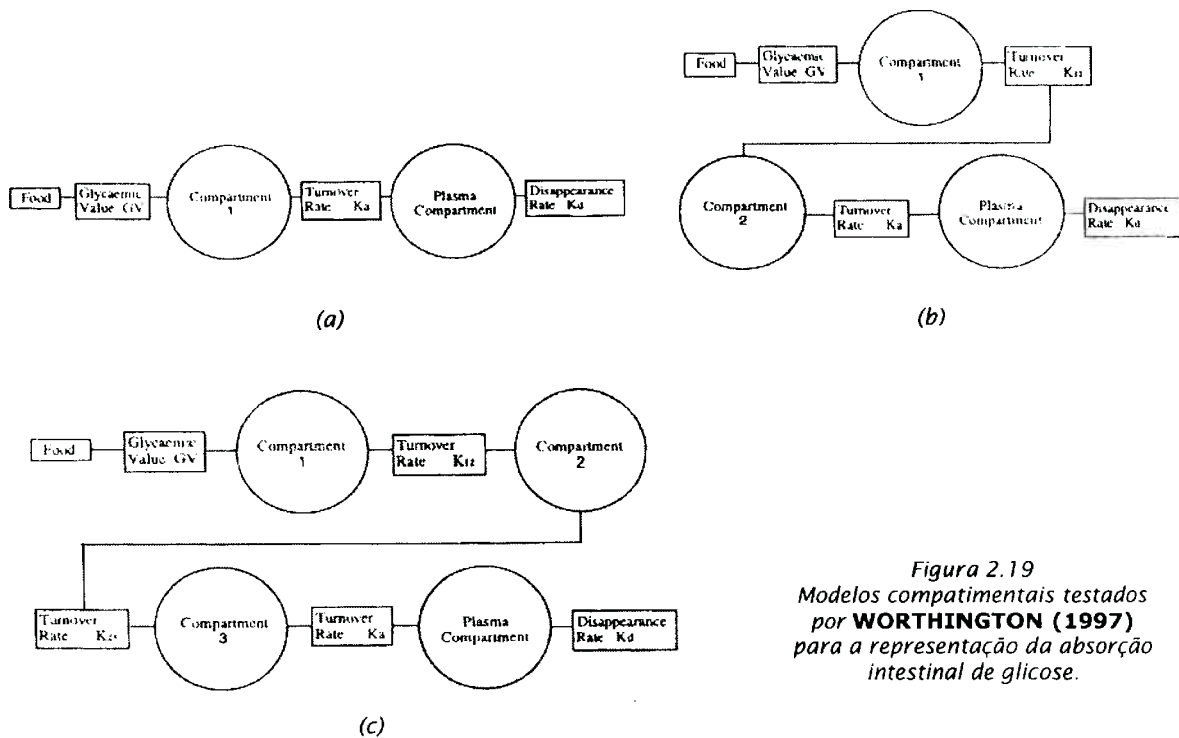


Figura 2.19
 Modelos compartimentais testados por **WORTHINGTON (1997)** para a representação da absorção intestinal de glicose.

2.1.3 Os Modelos Compreensivos

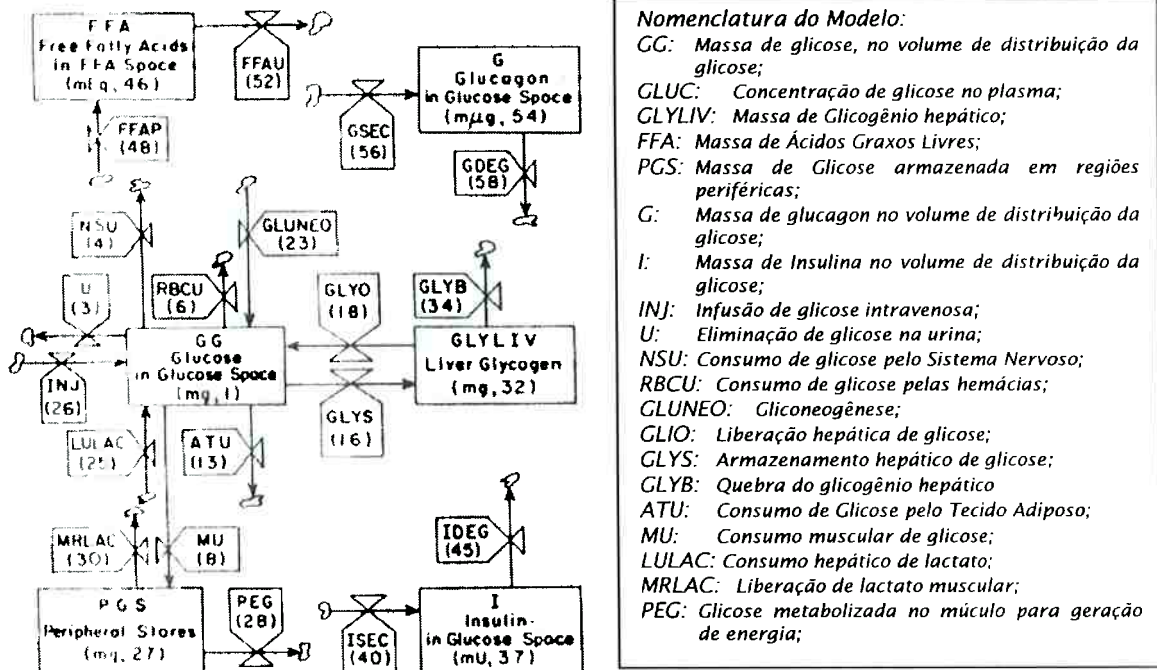
Os modelos chamados compreensivos tentam reproduzir o conhecimento fisiológico e bioquímico disponível, através de representações matemáticas mais detalhadas do sistema de regulação da glicemia. Estes modelos frequentemente podem incluir dinâmicas de outros substratos além da glicose (como aminoácidos, a glicose-6-fosfato hepática ou o glicogênio hepático), além de outros hormônios, como por exemplo o glucagon. O fato de tais modelos serem formulados para uma descrição em algum sentido mais microscópica que aquela dos modelos simplificados traz maior flexibilidade na análise da influência de vários parâmetros de interesse médico, porém acrescentando dificuldade de validação e, em geral, não permitindo a identificação completa do modelo a partir de medidas disponíveis.

FOSTER et al. (1973) apresentaram um modelo para a homeostase da glicemia (*Figura 2.8 a,b*) com a finalidade de aproximar dados experimentais de um IVGTT (infusão de 0.5 g/kg de massa corporal) em um curto período após a infusão de glicose: 12 minutos de infusão, sendo estudado um período de 2 horas após o termino da infusão. Foram considerados seis estados dinâmicos: glicose, glicogênio hepático, glicogênio muscular, ácidos graxos livres (FFA), insulina e glucagon plasmático, interrelacionados por 22 taxas de metabolização (adição ou remoção de substratos e hormônios de um compartimento) (*Mod. 2.9, legendas na Figura 2.8 a*).

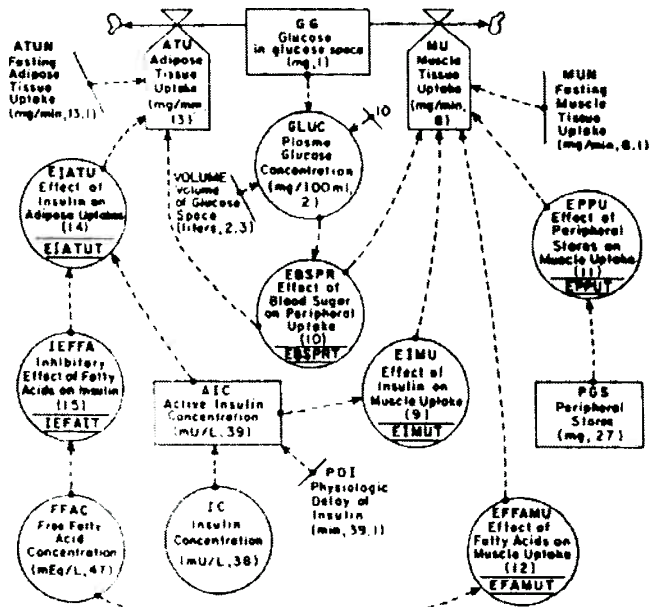
$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} [GG] &= INJ - U - NSU - RBCU + GLUNEO + GLYO - GLYS - ATU - MU + LULAC \\
 \frac{d}{dt} [GLYLIV] &= GLYS - GLYB \\
 \frac{d}{dt} [PGS] &= MU - PEG - MRLAC \\
 \frac{d}{dt} [FFA] &= FFAP - FFAU \\
 \frac{d}{dt} [I] &= ISEC - IDEG \\
 \frac{d}{dt} [G] &= GSEC - GDEG
 \end{aligned}
 \qquad \dots\dots\dots (Mod. 2.9)$$

De modo geral, as taxas metabólicas foram fixadas através do uso de funções multiplicativas (arbitrárias) aplicadas sobre o valor basal (alguns exemplos são mostrados na *Figura 2.8 c*). Através da modificação ou eliminação destas funções multiplicativas (por exemplo da glicose ou da taxa de variação da glicose sobre a secreção de insulina), o modelo fisiológico foi também simulado como representativo do estado diabético. Como discussões importantes das simulações realizadas foi dada ênfase ao modelo de secreção pancreática de insulina, e realçada a relevância limitada dos níveis de glucagon, FFA e armazenamento de

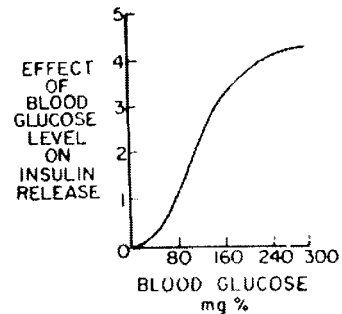
glicose periférica muscular nos resultados do modelo global. É claro, deve ser lembrado o período de interesse das simulações, pós IVGTT, como responsável por tais conclusões.



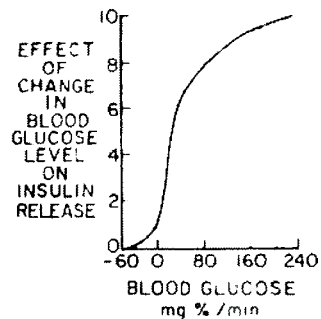
(a)



(b)



The influence of blood glucose on insulin release



(c)

Figura 2.8

Modelo da homeostase da glicemia proposto por FOSTER et al. (1973): (a) Esquema do Modelo, (b) Esquema geral dos sinais de controle, (c) Algumas funções multiplicativas utilizadas no modelo

Simultaneamente ao modelo de **FOSTER et al. (1973)**, **BERGMAN & BUCOLO (1973)** apresentaram um modelo dinâmico cujo interesse central estava direcionado ao pâncreas (através da caracterização da resposta insulínica a um aumento sustentado na concentração pancreática de glicose e aminoácidos) e ao fígado (através da caracterização do parâmetro NHGB, balanço líquido de glicose hepática). O modelo do pâncreas (*Figura 2.9a*), representado por um conjunto de 9 equações diferenciais, das quais três não-lineares, foi construído a partir das medições realizadas em um pâncreas canino, *in vitro*. O modelo considerou o efeito do atraso da ação da glicose sobre a transformação da insulina armazenada (**I_g**), denominada insulina granular, em insulina disponível para liberação imediata na membrana (**I_m**), bem como a influência direta dos aminoácidos na capacidade de secreção insulínica. Já o modelo dinâmico do fígado representa o parâmetro NHGB por uma curva de ganho estático não-linear, aplicada ao valor da concentração da glicose portal, seguida por um sistema de primeira ordem (*Figura 2.9b*).

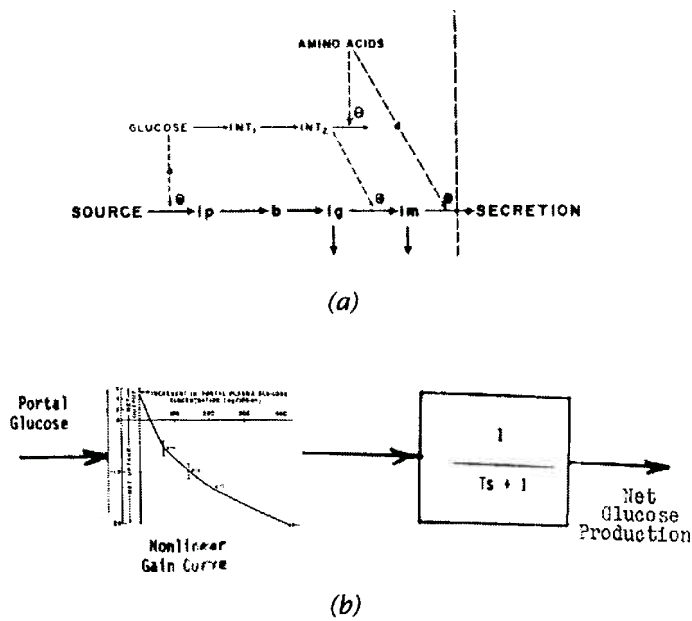


Figura 2.9
 (a) Modelo do Pâncreas e (b) modelo do Fígado
 (b) apresentados por **BERGMAN & BUCOLO (1973)**

O modelo desenvolvido por **CERASI et al. (1974)** também teve como escopo a reprodução da dinâmica do sistema glicose-insulina após uma infusão de glicose. Foi considerado um único compartimento para a glicose, cuja dinâmica depende do consumo (não-linear) de glicose pelos tecidos periféricos, da produção endógena de glicose durante um episódio hipoglicêmico e também da excreção renal (*Mod. 2.10, Figura 2.10*).

$$\begin{aligned}
 V_g \frac{dg}{dt} &= G_{in} - r_{KGE}(g) + r_{GIH}(g) - r_{PGU}(i_L, g) \\
 \frac{di_p}{dt} &= -\frac{1}{\tau_{ip}} i_p - r_i(i_p - i_i) + C_1 r_{PIR}(g) \\
 \frac{di_L}{dt} &= r_i \varepsilon_i (i_p - i_i) - r_{iL}(i_L - i_3) \\
 \frac{di_3}{dt} &= r_{iL} \varepsilon_{iL} (i_L - i_3) - \frac{1}{\tau_{i3}} i_3
 \end{aligned}
 \quad \dots\dots\dots (Mod. 2.10)$$

onde:

- G é a concentração de glicose acima do valor basal, no volume de distribuição V_g , e sujeita à infusão exógena intravenosa de glicose G_{in} ;
- r_{KGE} , r_{GIH} e r_{PGU} são as taxas de excreção renal de glicose, produção endógena de glicose durante a ocorrência de hipoglicemia e de consumo periférico de glicose pelos tecidos;
- i_p , i_L e i_3 são as concentrações de insulina nos compartimentos considerados: no plasma, fluido intersticial e um terceiro compartimento hipotético, respectivamente (valores relativos aos níveis basais);
- r_{PIR} é a taxa de secreção pancreática de insulina acima do valor basal;
- τ_{ip} e τ_{i3} são constantes de tempo de degradação da insulina;
- r_i e r_{iL} são coeficientes de transferência (constantes) entre compartimentos de insulina;
- ε_i e ε_{iL} são parâmetros de distribuição fracional;
- C_1 corresponde à fração de insulina que não é degradada na passagem através do fígado;

Uma contribuição importante deste modelo glicose-insulina é o modelo da secreção pancreática de insulina, analisado isoladamente em **CERASI (1975)** (e comentado anteriormente nos modelos simplificados locais), que considera agentes potenciadores e inibidores como responsáveis pelo perfil bifásico de secreção.

A idéia de se descrever a dinâmica da glicemia com base num modelo anatômico, considerando os principais órgãos e tecidos envolvidos, foi utilizada por **TIRAN et al. (1975)**. Foram definidos cinco órgãos e uma região para a descrição dos compartimentos de glicose e insulina (*Figura 2.11*) (coração, cérebro, intestino, rins, fígado e periferia): foi considerado um consumo constante de glicose pelo cérebro, intestino e hemácias, e ainda um consumo com dependência não-linear da insulina para a utilização pelo fígado e tecidos periféricos. Os órgãos foram interconectados entre si e com os tecidos periféricos através de uma representação do sistema circulatório, cujos parâmetros relativos a fluxos sanguíneos e

volumes de distribuição foram adotados segundo valores da literatura para um indivíduo normal de 70 kg. O escopo deste modelo continuou sendo a representação da glicemia num curto período após a infusão intravenosa de glicose. Subsequentemente à publicação deste trabalho, **TIRAN** e colaboradores passaram a privilegiar experimentos com animais, desenvolvendo um novo modelo para a dinâmica da insulina (**TIRAN et al., 1979**) e acoplando-o a um modelo da dinâmica da glicose (**TIRAN et al., 1981**), ambos baseados em dados de experimentos realizados com cães.

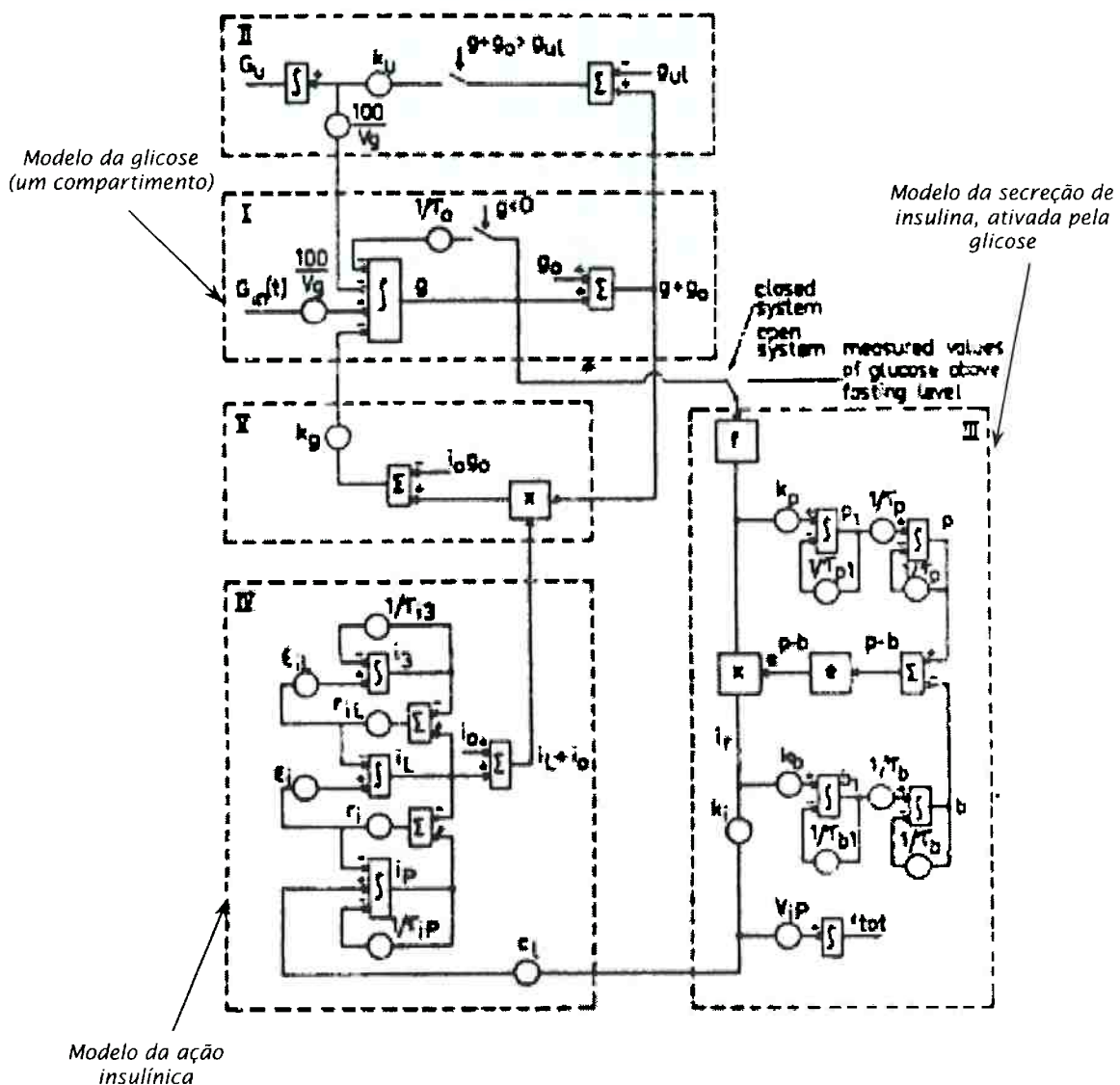


Figura 2.10 Diagrama de blocos, no espaço de Laplace, do modelo para o metabolismo ad glicose apresentado por CERASI et al. (1974):

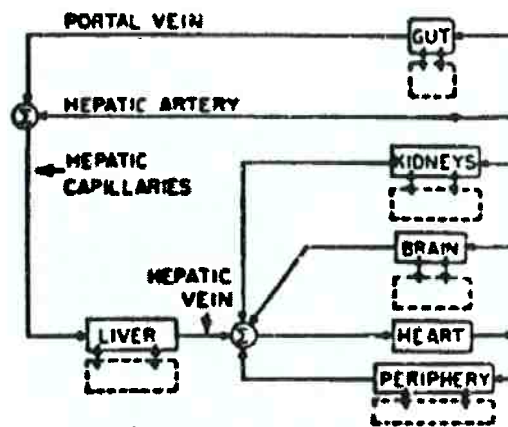


Figura 2.11

Fluxos e divisão anatômica adotados no modelo de **TIRAN et al. (1975)**:

Na mesma linha do modelo proposto por **TIRAN et al. (1975)**, **GUYTON et al. (1978)** também optaram pela formulação de um modelo multicompartimental com base em uma consideração anatômica de órgãos e tecidos (*Figura 2.12*): um compartimento central de glicose sanguínea troca glicose com dois compartimentos com consumo constante de glicose (cérebro e tecidos centrais, como o músculo cardíaco), além de também trocar glicose com outros três compartimentos com consumo variável de glicose, associados à excreção renal, ao consumo de glicose pela periferia e ao fígado. No fígado, foi ainda considerado um compartimento adicional para a representação do glicogênio armazenado, levando em conta a sinalização da insulina e da própria glicose nas vias metabólicas de glicogênese, glicogenólise e gliconeogênese. Na verdade, este modelo apresentado por **GUYTON et al. (1978)** é uma extensão de sua tese de doutorado, defendida junto à *Harvard Medical School* em 1973 (**GUYTON, 1973**). O modelo apresentado nesta tese de doutorado já havia também sido estendido no sentido de incorporar a absorção de glicose por via oral na dissertação de mestrado apresentada por Hillman junto ao MIT (**HILLMAN, 1977**).

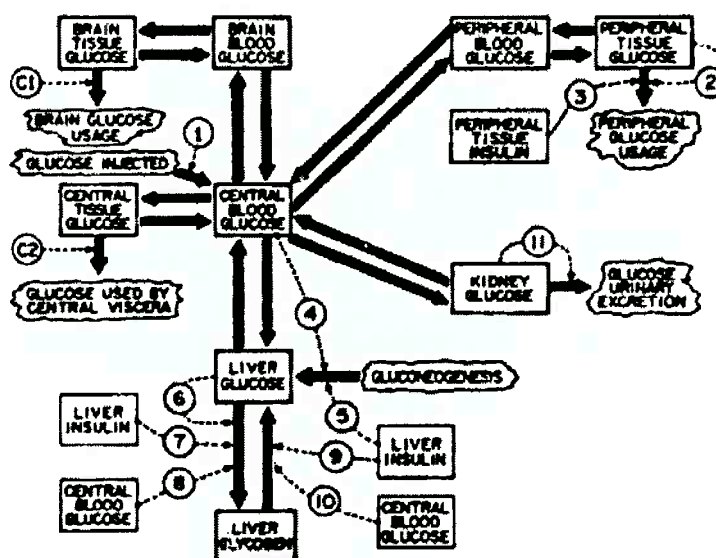


Figura 2.12
Esquema geral do modelo da glicemia apresentado por GUYTON et al. (1978)

Um modelo para o metabolismo da glicose centralizado no papel desempenhado pelo fígado foi apresentado por **CRAMP & CARSON (1981)**, Figura 2.13. Basicamente, o plasma portal foi separado do plasma propriamente, sendo os estados dinâmicos caracterizados nas duas regiões. O modelo completo está representado por nove equações diferenciais, sendo quatro correspondentes a substratos (glicose plasmática, G_p , e portal, G_i ; glicose-6-fosfato hepática, $G6P$ e glicogênio hepático, L_i) e cinco equações correspondentes a hormônios (Insulina plasmática, I_p , e portal, I_i , glucagon plasmático, J_p , e portal, J_i , e adrenalina plasmática, E_p). O metabolismo hepático da glicose foi modelado com base em dados de cinética enzimática disponíveis (**LONDON, 1966**), para as enzimas glicoquinase, glicogênio sintetase, fosforilase e glicose-6-fosfatase. A gliconeogênese e a glicólise foram admitidas com valores constantes. Neste modelo, os sinais dos hormônios têm duplo efeito sobre o metabolismo da glicose hepática: primeiramente são permissivos, ativando ou desativando dinâmicas em cada via metabólica; complementarmente, influenciam quantitativamente nas concentrações de substratos. Os parâmetros foram fixados como representativos de um indivíduo de 70 kg, considerando um fígado de massa 1.5 kg. Neste trabalho, foram apresentadas simulações considerando infusões exógenas variadas (infusão oral e intravenosa de glicose, e infusões intravenosas de insulina e glucagon). Também, foram estudadas perturbações em alguns parâmetros importantes do modelo, como variações na atividade da glicoquinase (conversão da glicose em glicose-6-fosfato), hexoquinase (transporte de glicose na periferia), fosforilase (conversão de glicogênio em glicose-6-

fosfato) e da glicose-6-fosfatase (conversão da glicose-6-fosfato em glicose). Ainda, foram simuladas situações de alteração na sensibilidade à insulina e ao glucagon.

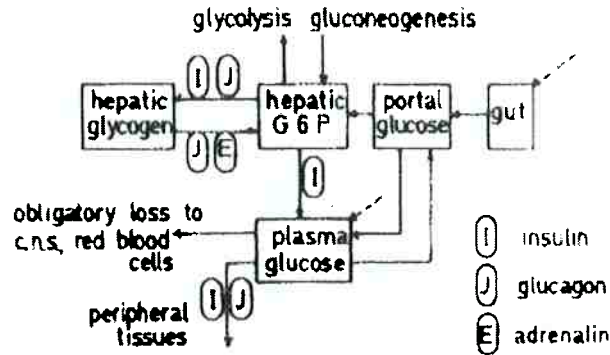


Figura 2.13

Esquema geral do modelo da glicemia apresentado por **CRAMP & CARSON (1981)**

COBELLI et al. (1983) apresentaram um modelo da glicemia baseado num único compartimento (extracelular) para a glicose, mas incorporando um modelo com cinco compartimentos para a insulina: dois compartimentos para o submodelo de secreção, considerando um compartimento de armazenamento e outro disponível para secreção imediata (como no modelo de **GRODSKY, 1970**, já comentado), e ainda três compartimentos para a cinética da insulina, considerando o fígado, plasma e fluido intersticial. Ainda o modelo considera a dinâmica do glucagon, também representada por um único compartimento.

Como continuação dos trabalhos de modelagem desenvolvidos por **HILLMAN (1977)** e **GUYTON (1978)**, **SORENSEN (1985)** apresentou em sua tese de doutorado, defendida junto ao MIT, modelos da glicemia (um modelo fisiológico e outro para o paciente diabético) também considerando uma análise anatômica. O modelo fisiológico (*Figura 2.14*) é constituído por 22 equações diferenciais não-lineares, das quais 11 estão associadas ao modelo da glicose, 10 associadas ao modelo da insulina (das quais 3 descrevem a secreção pancreática) e uma equação para o modelo do glucagon. O escopo do modelo é servir como simulador para o desenvolvimento e avaliação de estratégias de controle.

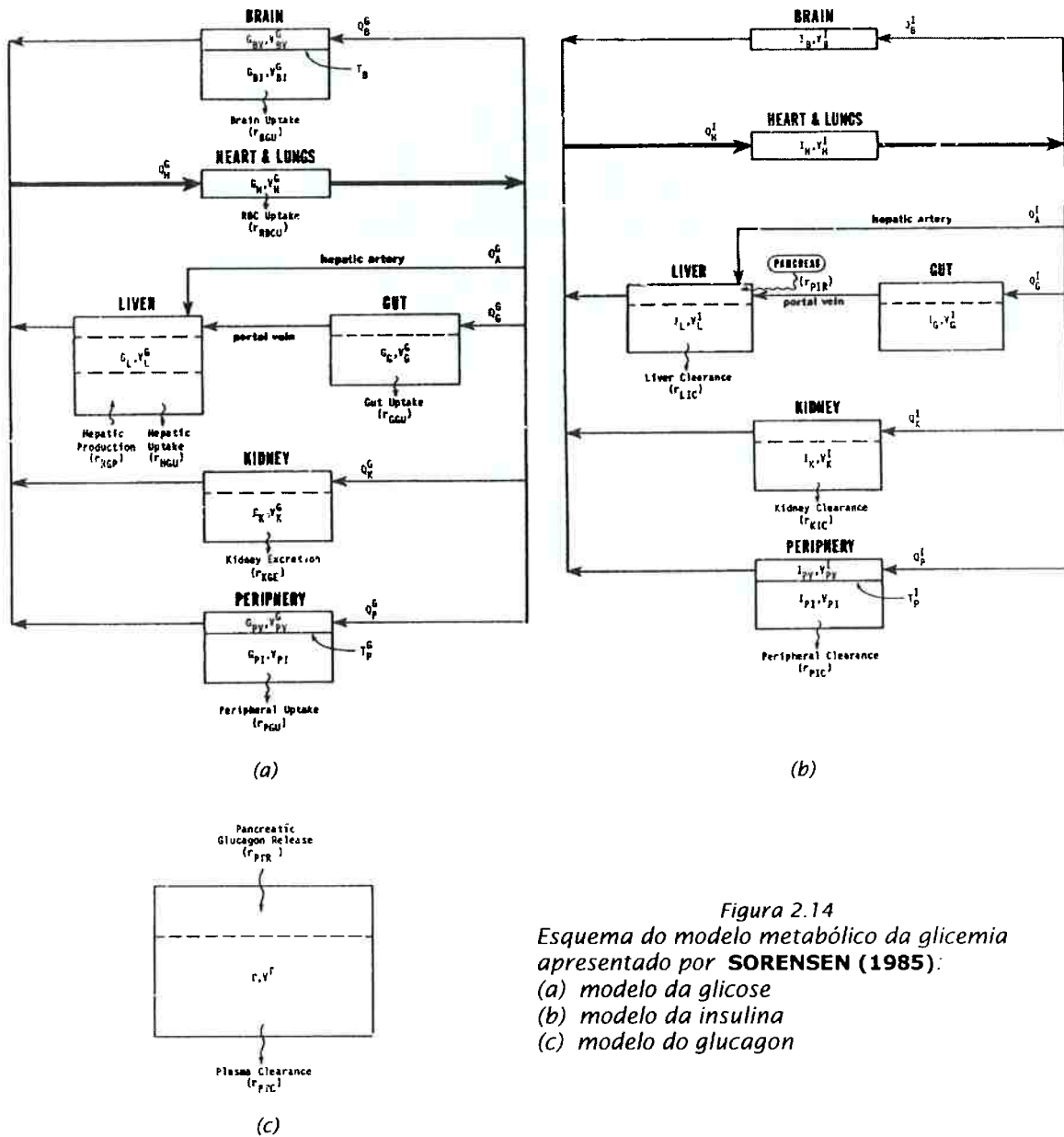


Figura 2.14
 Esquema do modelo metabólico da glicemia
 apresentado por SORENSEN (1985):
 (a) modelo da glicose
 (b) modelo da insulina
 (c) modelo do glucagon

No início da década de 90, uma formulação anatômico-funcional foi apresentada por **LEHMANN & DEUTSCH (1992)**, num modelo desenvolvido com a finalidade de avaliar ajustes na terapia insulínica oferecida ao paciente diabético. O modelo é composto por um conjunto de subsistemas, formados por:

- Uma função (arbitrária) para a taxa de absorção pós-prandial de glicose;
- Um consumo de glicose insulino-independente fixo, representativo do sistema nervoso central e hemácias;

- Um consumo de glicose insulino-dependente, representativo da absorção periférica pelos tecidos músculo-esquelético e adiposo, dependente de um parâmetro paciente-específico (**Sp**), ou sensibilidade periférica à ação da insulina;
- NHGB, dependente da concentração de glicose hepática e também dependente de outro parâmetro paciente-específico (**Sh**), ou sensibilidade à insulina no fígado;
- Excreção de glicose pelos rins, segundo um modelo linear quando é ultrapassado o limite de referência renal, e dependente da taxa de creatinina;
- Absorção de insulina pela via subcutânea (já que não se considera secreção pancreática), de acordo com o modelo proposto por **BERGER & RODBARD (1989)**. É considerado um compartimento adicional para a insulina ativa, com atraso em relação à dinâmica da insulina plasmática entre 10 e 15 min.

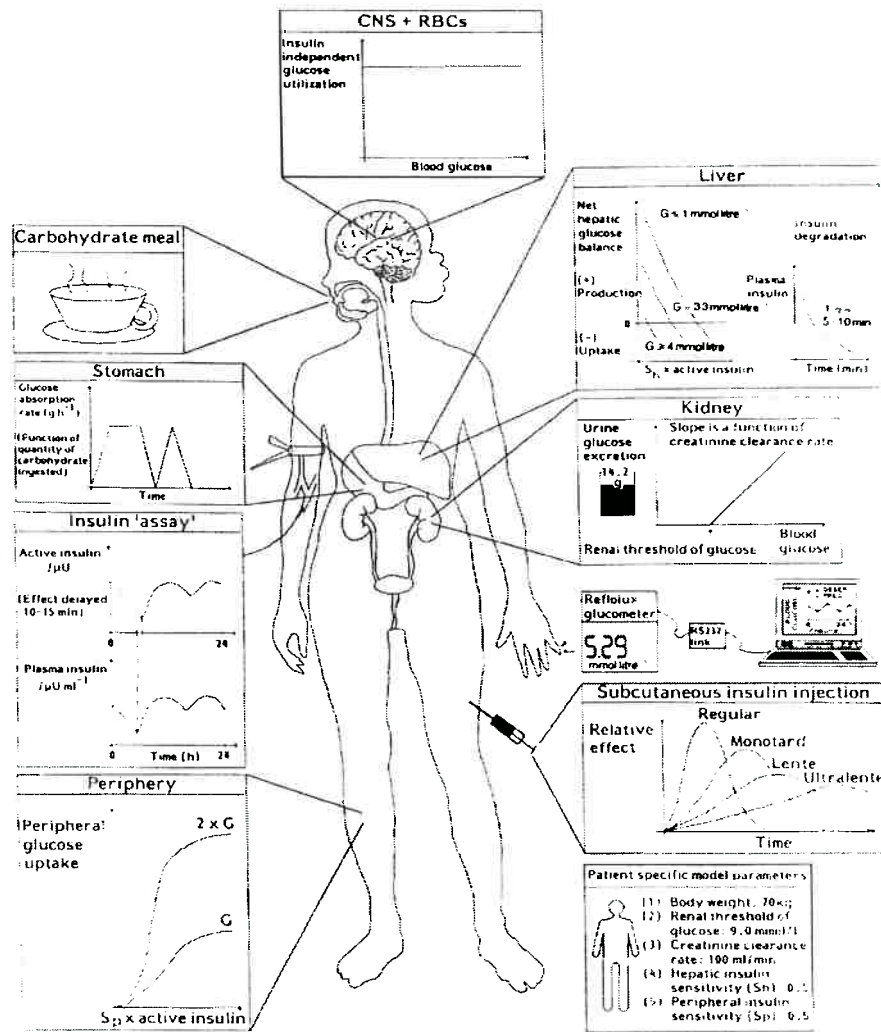


Figura 2.15
Esquema do modelo da glicemia (para o paciente diabético) apresentado por **LEHMANN & DEUTSCH (1992)**

Recentemente, **COBELLI et al. (1999 e 2001)** apresentaram um modelo (fisiológico) de simulação (*Figura 2.16 a* e *Figura 2.17*) cujo objetivo é a reprodução de dados experimentais de glicose e insulina em um período pós-prandial de uma refeição mista (*Figura 2.16 b*) obtidos a partir de técnicas de ressonância magnética nuclear (**TAYLOR et al., 1996**) em indivíduos sãos. Partindo do princípio que a absorção de glicose após uma refeição mista é consideravelmente mais lenta que aquela após um IVGTT, foi considerado apenas um compartimento para a glicose.

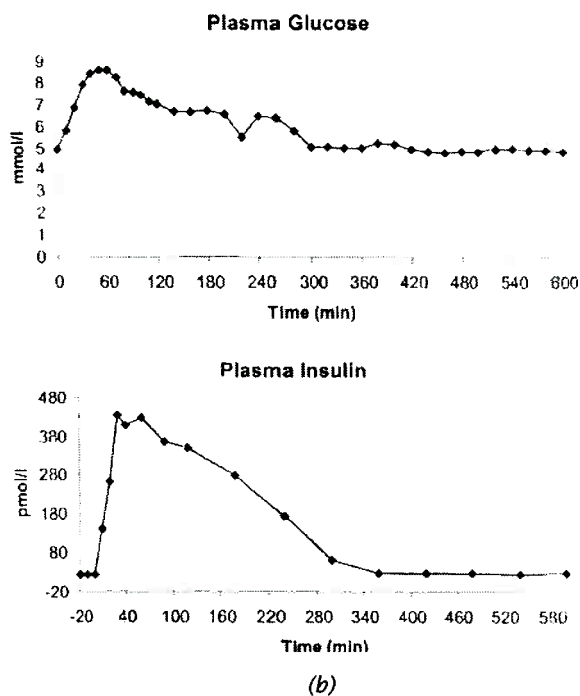
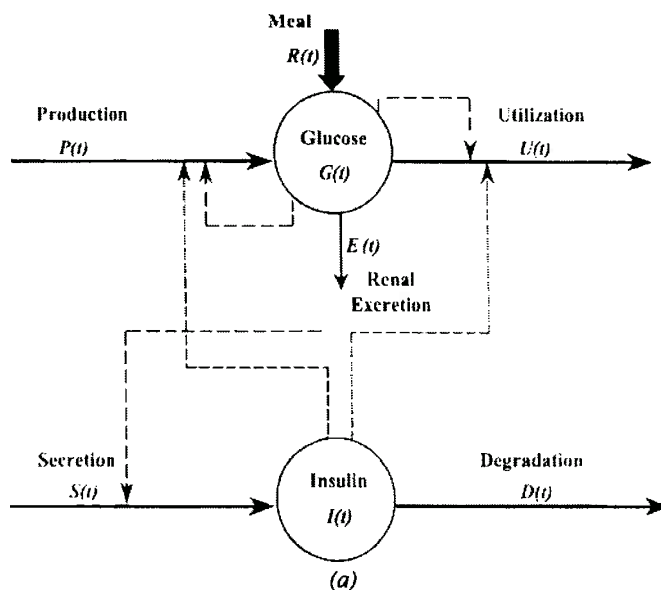


Figura 2.16
 (a) Esquema do modelo de simulação da glicemia apresentado por **COBELLI et al. (2001)** e (b) dados de glicose e insulina no período pós-prandial de uma refeição mista

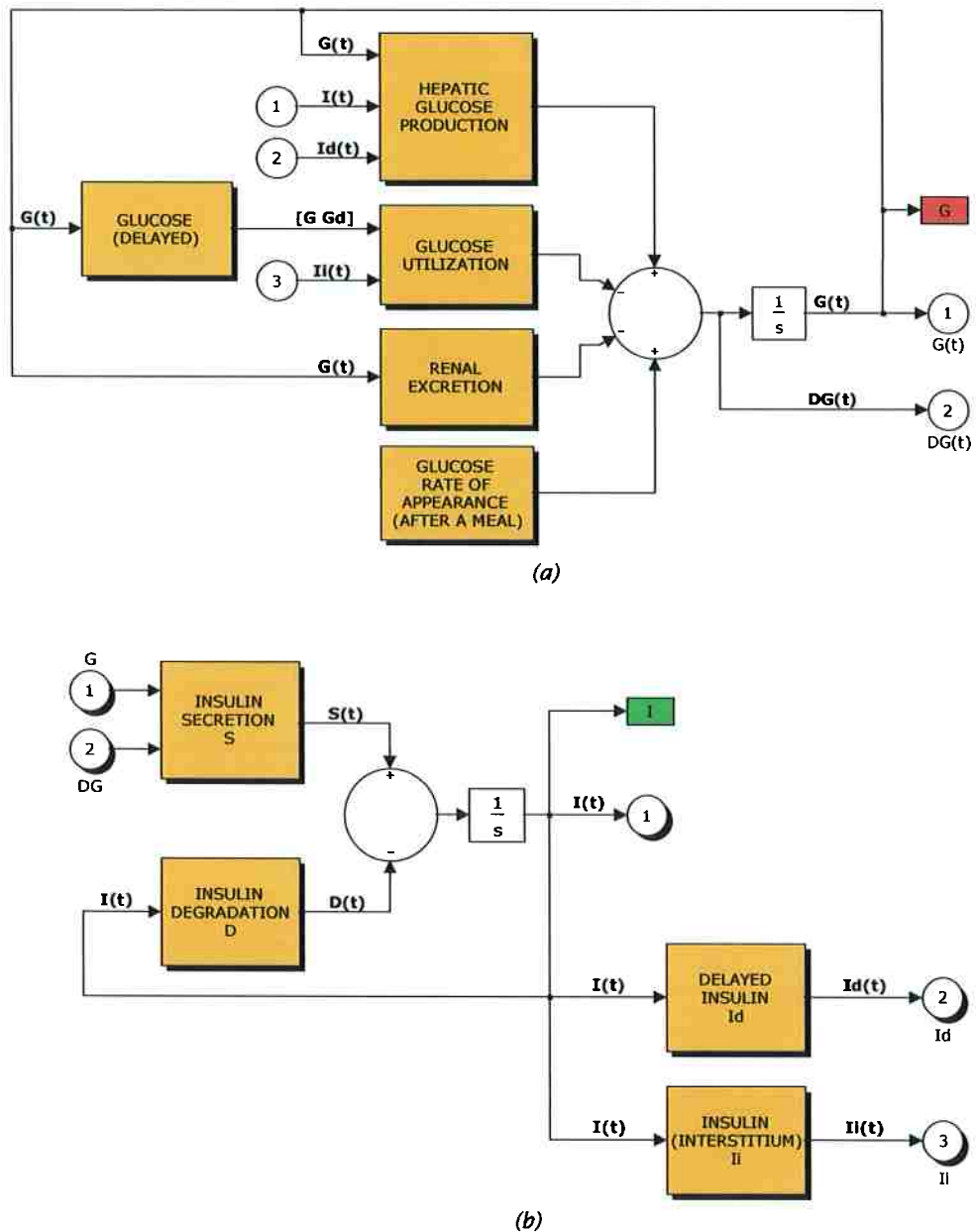


Figura 2.17
 Esquema dos principais blocos Simulink que descrevem o modelo de simulação da glicemia apresentado por COBELLI et al. (2001): (a) Submodelo da glicose e (b) Submodelo da insulina

O submodelo da glicose (Figura 2.17a.) considera a produção hepática de glicose (dependente da própria concentração de glicose, além da insulina plasmática e da insulina num compartimento com atraso em relação ao plasma), a utilização de glicose pela periferia (dependente da glicose e de uma ação com atraso da glicose, além da insulina no fluido intersticial), a excreção renal e uma entrada exógena de glicose correspondente à absorção pós-prandial. Já o submodelo da insulina considera a secreção pancreática (dependente da

glicose e da taxa de variação da glicose), e uma taxa linear de degradação da insulina no plasma. Completam o submodelo os compartimentos relativos à ação insulínica com atraso e à insulina no fluido intersticial.

Dentre os modelos compreensivos aqui apresentados, este constitui o único exemplo que pode ser identificado completamente a partir de dados experimentais, o que o torna não um modelo nominal, mas um modelo médio (ou seja, representa as dinâmicas específicas dos indivíduos que participaram dos experimentos, e cujos dados estão na *Figura 2.16 b*). Os resultados de simulação com este modelo (*Figura 2.18*) mostram os perfis das dinâmicas da glicose e insulina e da produção e utilização hepáticas da glicose, no período pós-prandial estudado. Devido ao interesse específico de representar os dados de um período pós-prandial, o modelo não considera a dinâmica do glucagon, o que é uma limitação em relação à possibilidade de extrapolar as simulações do modelo para períodos mais longos de tempo.

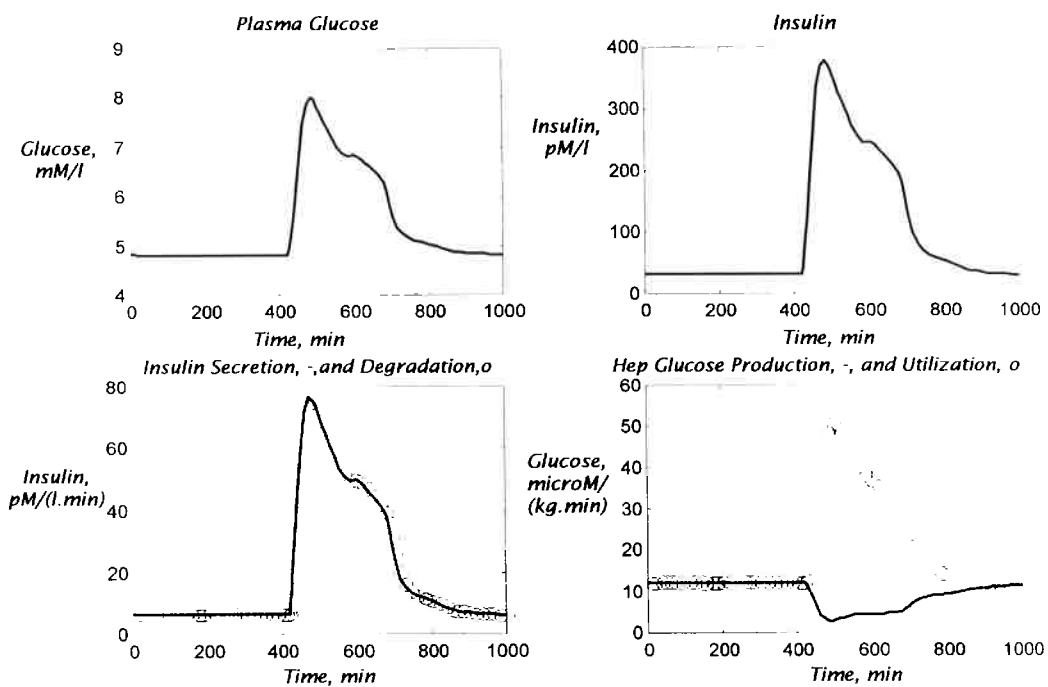


Figura 2.18

Resultados de simulação do modelo apresetnado por **COBELLI et al. (2001)**, considerando uma refeição mista standard (128 g de glicose total, sendo: 67% de carboidratos, 18% de lipídios e 15% de proteínas)

Comentários sobre os Modelos Simplificados e Compreensivos da Literatura

Os modelos simplificados e compreensivos da literatura aqui apresentados possuem uma série de características que os distingue fundamentalmente, relacionadas à ordem do sistema dinâmico, identificabilidade, tipo de descrição e escopo (*Tabela 2.1*).

	<i>Modelos Simplificados</i>	<i>Modelos Compreensivos</i>
<i>Ordem (Complexidade)</i>	<i>Baixa</i>	<i>Elevada</i>
<i>Identificabilidade</i>	<i>Identificáveis</i>	<i>Não Identificáveis</i>
<i>Tipo de Descrição</i>	<i>Corpo Todo / Local (Regional)</i>	<i>Corpo Todo</i>
<i>Escopo Geral</i>	<i>Análise quantitativa de parâmetros qualitativos globais (ou locais)</i>	<i>Simulação</i>

Tabela 2.1
Principais características dos modelos simplificados e compreensivos

Como subdivisões importantes dos modelos simplificados, foram apresentados os modelos simplificados globais, que constituem descrições do corpo todo e podem ser identificados para cada indivíduo, e os modelos simplificados locais, a partir dos quais pode ser estudado o metabolismo regional.

Em relação aos modelos simplificados globais, significativos avanços foram incorporados a estes modelos a partir dos modelos lineares propostos durante a década de 60 e início da década de 70, e que descreviam o metabolismo da glicose com excesso de simplificações. Uma proposta que teve importante consideração na literatura e desdobramentos importantes de pesquisa foi o modelo mínimo, proposto inicialmente em 1979 e cujos parâmetros podem ser identificados a partir de um IVGTT. Neste caso, devido às dinâmicas rápidas induzidas pela infusão intravenosa de glicose, os períodos de amostragem necessários às medições devem formar um protocolo experimental razoavelmente complexo, tornando o procedimento não muito atrativo do ponto de vista clínico. Porém, um esquema alternativo de identificação do modelo mínimo pode ser uma maneira interessante de incorporar o conhecimento do metabolismo da glicose específico de cada paciente.

Em relação aos modelos simplificados locais, a análise regional do metabolismo se torna mais rica à medida em que medições mais específicas são disponíveis a partir de técnicas recentes de medição, como a Ressonância Magnética Nuclear ou a Tomografia PET (O único tomógrafo PET disponível no Brasil foi adquirido no início de 2001, pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Algumas observações importantes a este respeito podem ser feitas:

- Dentre os modelos simplificados locais, o metabolismo da glicose no músculo esquelético tem merecido destaque nos últimos anos, tanto através de experimentos com múltiplos traçadores quanto com o uso de PET. Deste modo, podem ser acessadas taxas locais de consumo de glicose insulino-dependente;
- A secreção (fisiológica) da insulina, que pode ser modelada por mecanismos complexos e dinâmicas de ordem elevada, tem sido acessada experimentalmente através de modelos da cinética do peptídio-C. Porém, não se deve esquecer que este submodelo de secreção de insulina não deve comparecer ao modelo do paciente diabético Tipo-1, o que restringe um pouco sua importância no caso de simulações de controle em malha fechada;

Quanto aos modelos compreensivos, estes são utilizados na literatura basicamente como modelos de simulação, e em geral são desenvolvidos para o indivíduo são e depois estendidos para o paciente diabético. Pelo fato de possuírem ordem elevada, são em geral não identificáveis, à exceção do modelo apresentado por **COBELLI et al. (2001)**, e aqui classificado como compreensivo. Algumas observações são pertinentes:

- Em sua quase totalidade, os modelos compreensivos são baseados na descrição compartimental (a parâmetros concentrados), o que pressupõe a grande simplificação de distribuição uniforme da substância no compartimento indicado.
- São importantes as definições dos volumes de distribuição de substratos e hormônios nos respectivos compartimentos. **CRAMP & CARSON (1981)**, por exemplo, consideram a hipótese de distribuição da glicose apenas no plasma. A maioria dos outros modelos desenvolvidos, porém, considera a distribuição de glicose extracelular também no fluido intersticial, e de glicose intracelular nos glóbulos vermelhos e nos tecidos (adiposo e muscular);
- Em geral, o efeito do fígado é modelado através de parâmetros como a produção líquida de glicose (NHGP) ou o balanço líquido de glicose (NHGB). Isto se deve ao fato de que estas são as únicas variáveis mensuráveis *in vivo*, apesar de toda complexidade das vias metabólicas hepáticas. Valores de parâmetros de cinética enzimática são disponíveis na literatura apenas a partir de dados *in vitro*, o que limita a validação de uma proposta de descrição matemática mais acurada. Porém, na formulação de um modelo nominal, parece interessante a inclusão das vias metabólicas hepáticas, ao menos no sentido de se estudar a influência da variação de alguns destes parâmetros (que certamente caracterizam diferenças entre indivíduos). Este conceito foi central no trabalho de **CRAMP & CARSON (1981)**;
- É importante a inclusão do efeito contraregulador da glicemia, caracterizado principalmente pela ação do glucagon. Nos modelos simplificados, cujo escopo pode ser exclusivamente a descrição matemática da fase pós-prandial, em geral

este efeito é desconsiderado, mas quando se trata de um modelo de simulação (e portanto relativo a um período inclusive de jejum), a hipótese de inexistência da ação contrareguladora constitui uma simplificação extrema.

Como observação final, deve-se salientar que o sistema dinâmico (real) relativo ao metabolismo da glicose no corpo humano constitui um sistema multi-substratos, multi-hormonal, altamente não-linear, com uma cadeia hierárquica (multi-nível) de sinais de controle e ainda com acoplamento estreito com outras dinâmicas metabólicas de substratos energéticos diversos. Deste modo, considerando a complexa cadeia de reações enzimáticas que faz parte do mapa metabólico global, não é exagero pensar num sistema dinâmico com milhares de variáveis de estado. Ora, neste sentido qualquer modelo matemático, mesmo classificado como compreensivo, constitui uma abstração elevadíssima do sistema real, o que se reflete normalmente num alto grau de incerteza paramétrica. Esta limitação de todas as tentativas de modelagem matemática apresentadas na literatura foi fortemente realçada por dois trabalhos recentes: **LEHMANN & DEUTSCH (1998)** criticaram basicamente o conceito de modelagem compartimental, e a impossibilidade de retratar, com este tipo de modelo, até mesmo as variações diárias no metabolismo para um mesmo indivíduo; **ZIERLER (1999)** apresentou uma descrição bastante detalhada do metabolismo da glicose para o corpo todo, do ponto de vista médico, destacando que a hipótese de distribuição uniforme da glicose no corpo todo é muito restritiva. **ZIERLER** apontou para a necessidade de uma nova estratégia de modelagem matemática de sistemas metabólicos, que considere ao menos dinâmicas locais da glicose. Como o metabolismo da glicose constitui um sistema em que poucas variáveis são acessíveis à medida, um modelo completo a parâmetros distribuídos não é factível, e mesmo um modelo a parâmetros concentrados com ordem elevada (com centenas de estados, por exemplo) levaria a altos valores de incerteza em seus parâmetros.

Considerando este conjunto de observações, foi adotada a seguinte postura nesta tese: construir um modelo compreensivo de simulação, baseado numa segmentação anatômica do corpo humano, que incorpore informações recentes de modelos simplificados locais, e inclua as principais vias metabólicas do fígado; deste modo, o modelo de simulação continua a parâmetros concentrados, porém considerando a possibilidade de um número maior de compartimentos (e portanto de diferentes valores da glicemia). Isto torna a análise dinâmica factível e realista, fazendo com que o modelo seja flexível (aberto) à incorporação de novos resultados experimentais, além de poder ser realizado um estudo completo do desempenho do sistema de controle (infusão) a partir de perturbações em vários parâmetros de importância fisiológica. Já um modelo simplificado, representante das características individuais de cada paciente, deve ser agregado à estratégia de gerenciamento de controle. Os modelos matemáticos utilizados na tese estão apresentados a seguir no Capítulo 3.

2.2

Técnicas de Controle Aplicadas à Regulação da Glicemia: uma Análise das Propostas Clássicas e as Recentes Aplicações de Controle Avançado.

A primeira tentativa de aplicação de técnicas de controle em malha fechada com o objetivo de restabelecer o perfil fisiológico da curva glicêmica de pacientes diabéticos foi apresentada no início dos anos 60, através do uso de um controlador tipo PID (Proporcional-Integral-Derivativo) (**KADISH, 1964**). Mas apenas no início dos anos 70 as tentativas de aplicação de controle em malha fechada começaram a provocar grande interesse, tanto da comunidade científica quanto de empresas dispostas a comercializar alternativas do chamado pâncreas artificial. **PAGUREK et al. (1972)** apresentaram e experimentaram *in vivo* um controlador adaptativo para a glicemia que, apesar de não conseguir despertar interesse significativo no meio médico, encorajou futuras aplicações de controle avançado do tipo adaptativo ao problema.

Em 1974, dois trabalhos historicamente importantes (e bastante parecidos) configuram as primeiras tentativas de implementação de um pâncreas artificial, com relativo sucesso: **ALBISSER et al. (1974)** e **PFEIFFER et al. (1974)**.

ALBISSER et al. (1974 a,b) foram os primeiros a desenvolver um pâncreas artificial aplicado a testes clínicos em humanos (*Figura 2.18*). Este esquema de controle prevê a infusão de insulina e também de dextrose, a fim de evitar a ocorrência de episódios hipoglicêmicos (*Figura 2.18a*). Basicamente, o algoritmo de controle utilizado por **ALBISSER** acessa o valor da glicemia, G , a cada minuto (o sensor de glicose tem um atraso de leitura de 3 minutos e meio) e utiliza duas relações do tipo estático para associar as infusões de insulina (R_i) e dextrose (R_d):

$$\begin{cases} R_d = \frac{1}{2} \cdot M_d \cdot \left(1 - \tanh\left(\frac{G - B_d}{P_d}\right) \right) \\ R_i = \frac{1}{2} \cdot M_i \cdot \left(1 - \tanh\left(\frac{G_p - B_i}{P_i}\right) \right) \end{cases}$$

onde:

- M_d e M_i são as taxas máximas de infusão de dextrose e insulina, respectivamente;
- B_d e B_i são os valores da glicemia em que as infusões de dextrose e insulina atingem metade do valor máximo;
- P_d e P_i representam parâmetros de ajuste;
- G_p representa uma projeção da glicemia, dependente do valor da glicemia atual G e de um fator de diferença (**DF**), calculado com base na velocidade média de variação da glicemia (**A**) nos quatro instantes precedentes:

$$G_p = G + DF$$

$$DF = k_1 \cdot \left(e^{\left(\frac{A}{k_2}\right)} - 1 \right)$$

Curvas para R_i e R_d relativas a alguns valores dos parâmetros de projeto M , B e P estão mostradas na *Figura 2.19b*. O resultado de uma aplicação clínica do algoritmo de controle em um paciente hospitalizado está mostrado na *Figura 2.19c*, incluindo as taxas de infusão de insulina e dextrose. O experimento foi realizado em dois dias consecutivos, para se acessar o desempenho do controlador: no primeiro dia, foi registrada a curva glicêmica do paciente sob a terapia que este vinha seguindo (com infusão subcutânea de insulina); no segundo dia, foi aplicado o algoritmo proposto. Pelas curvas indicadas na *Figura 2.19c*, pode-se perceber o bom desempenho do algoritmo.

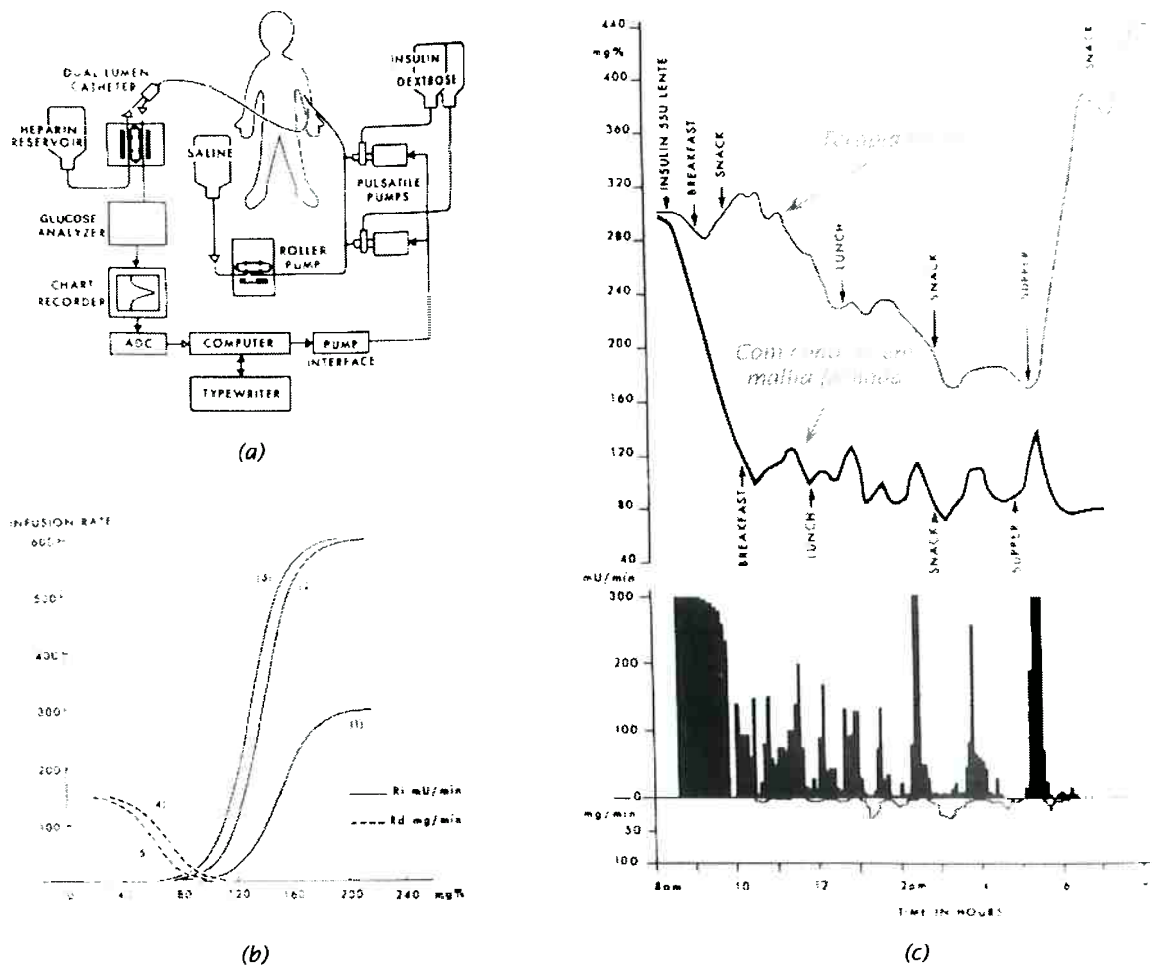


Figura 2.19

Pâncreas artificial proposto por ALBISSER et al. (1974 a,b): (a) Esquema experimental; (b) Curvas de R_i e R_d para alguns valores de M , P e B : (1) 300, 25 e 150; (2) 600, 25 e 140; (3) 600, 25 e 130; (4) 150, 20 e 70; (5) 150, 20 e 60; (c) Resultados obtidos: comparação das curvas glicêmicas com e sem controle em malha fechada, e as taxas de infusão de insulina e dextrose utilizadas.

Neste algoritmo de **ALBISSER**, pode-se perceber o papel fundamental envolvido no conceito da projeção do valor glicêmico G_p : além de compensar o atraso de medida do sensor e atuar como filtro de ruídos de medida, permite que a infusão seja baseada na taxa de variação da glicemia, incorporando assim o pico da primeira fase de secreção fisiológica de insulina. Assim, pode-se dizer que o algoritmo possui características de um controlador PD (Proporcional-Derivativo), onde as constantes de projeto (M , B , P , k_1 e k_2) deveriam ser definidas com base no peso do paciente e em sua necessidade diária de insulina, e calibrados de acordo com um procedimento de tentativa-e-erro.

Um esquema de controle muito parecido e simultâneo com aquele de **ALBISSER et al. (1974 a,b)**, foi proposto por **PFEIFFER et al. (1974)** com o nome de GCIIS (*Glucose Controlled Insulin Infusion System*), subsequentemente comercializado com o nome de **Biostator (CLEMENS et al., 1977; CLEMENS, 1979)**. O algoritmo de controle permitia a escolha entre dois modos básicos de operação (um terceiro modo de operação consistia de uma combinação dos dois modos básicos):

- Modo de **controle estático**:

No modo estático, a taxa de infusão de insulina dependia apenas da glicemia, através de uma função quadrática:

$$IR(t) = RI \cdot \left(\frac{G_v(t) - BI}{QI} + 1 \right)^2$$

onde:

- **IR** corresponde à taxa de infusão de insulina para o próximo minuto (mU/min);
- **RI** corresponde à taxa basal de infusão de insulina (mU/min);
- **BI** representa um valor escolhido para a glicemia basal, correspondente à infusão de insulina RI;
- **QI** é o inverso do ganho estático para a insulina;
- $G_v = 2M + (G + G_1 + G_2 + G_3 + G_4)/5$, onde $M = (2G + G_1 - G_3 - 2G_4)/10$ e G_i representa a leitura da glicemia no i -ésimo minuto anterior ao instante atual;

No caso de ocorrência de hipoglicemia, $G < BI$, a infusão de insulina era anulada ($IR=0$).

- Modo de **controle dinâmico**:

A taxa de infusão de insulina dependia da glicemia e de sua taxa de variação:

$$IR(t) = \frac{K_{R(F)}}{10} \cdot (G_v(t) - BI) \cdot \frac{RI}{100} \cdot M$$

onde:

- G_v , BI , RI e M são definidos igualmente como no caso estático;
- K_R (K_F) representa um ganho relativo a um incremento (diminuição) da glicemia;

Nos dois casos era permitida também a infusão de dextrose:

$$DR(t) = RD \cdot \left(\frac{BD - G}{QD} + 1 \right)^4$$

onde:

- DR representa a taxa de infusão de dextrose para o próximo minuto (mg/min);
- RD representa a taxa de infusão basal de dextrose (mg/min);
- BD corresponde ao valor escolhido para a glicemia basal, correspondente a RD ;
- QD é o inverso do ganho estático para a dextrose.

Como o **BIOSTATOR** foi praticamente o único sistema de controle da glicemia em malha fechada aplicado em ambiente hospitalar, alguns trabalhos subsequentes se dedicaram a analisar o desempenho do sistema de controle global (leitura de glicose, algoritmo de controle e sistema de infusão) utilizado no equipamento. **CHRISTIANSEN et al. (1981)** verificaram, em testes experimentais em 39 pacientes a confiabilidade do sistema de infusão, mas também salientaram a regressão inapropriada entre os valores glicêmicos acessados pelo equipamento e aqueles acessados por métodos de laboratório, de acordo com os procedimentos de calibração indicados pelo fabricante.

No final da década de 70, o esquema tradicional de controle Proporcional-Derivativo (PD) foi aplicado por outros pesquisadores: **FISCHER et al. (1978)** e **KAWAMORI et al. (1978)** aplicaram algoritmos de controle (bastante similares) sem a consideração de características estáticas não lineares ou mesmo projeções médias da glicemia em instantes anteriores, constituindo assim algoritmos ainda mais simples que aqueles de **ALBISSER** e **CLEMENS**. No algoritmo proposto por **FISCHER et al. (1978)**, por exemplo, a lei matemática de controle da infusão de insulina (IR) é simplesmente definida por:

$$IR(t) = a_0 + a_1 \cdot (G - BI) + a_2 \frac{dG}{dt}$$

onde a_0 corresponde à infusão basal de insulina, BI continua representando o valor basal (fixo) da glicemia (G) e a_1 e a_2 são os coeficientes do controlador.

Uma das primeiras aplicações da Teoria de Controle Ótimo ao controle da glicemia foi apresentada por **KIKUCHI et al. (1980)**, em experimentos com cães diabéticos. No esquema de controle SISO (*Single-Input-Single-Output*) (*Figura 2.20*) os ganhos de um controlador LQ (Linear-Quadrático) são selecionados para minimizar o seguinte índice de desempenho J :

$$J(u) = \int_0^{\infty} (x_1^2(t) + \rho u^2(t))$$

Onde:

- x_1 é o estado dinâmico representativo da glicemia;
- $u(t)$ é a ação de controle, isto é, o valor da infusão de insulina;
- ρ é um fator de ponderação;

Note-se o horizonte infinito no integrador, o que significa que os ganhos do controlador são constantes.

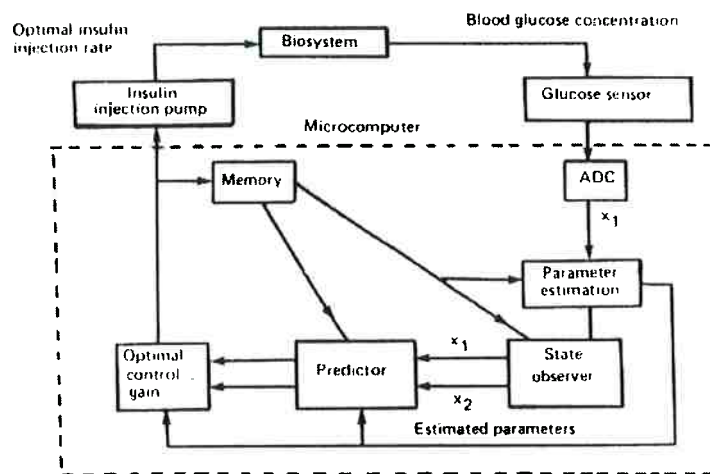


Figura 2.20

Esquema do sistema de controle via microcomputador adotado por **KIKUCHI et al. (1980)**. (ADC: conversor analógico-digital)

Assim, a ação de controle u que minimiza o índice de desempenho J acima, sujeita às restrições de estado de um modelo dinâmico linear de dois estados (x_1 glicose e x_2 insulina), descrito por um modelo como o de **ACKERMANN & GATEWOOD (1969)**, foi calculada através de uma aproximação da Equação de Riccati. A lei de controle resultante é descrita pelos ganhos de controle ótimo (K_1 e K_2) e dada por:

$$u(t) = -K_1 \cdot x_1(t) - K_2 \cdot x_2(t)$$

Um refinamento do controlador ótimo de **KIKUCHI** e colaboradores foi apresentado por **SWAN (1982)**, agora resolvendo uma equação algébrica não-linear de Riccati para a definição dos ganhos de controle ótimo K_1 e K_2 . Neste caso, os testes do controlador foram analisados apenas considerando um estado hiperglicêmico inicial do paciente diabético, sem considerar os transitórios de estados pós-prandiais.

Outra aplicação de controle ótimo foi apresentada por **BELLOMO et al. (1983)** (Figura 2.21) considerando um modelo matemático mais complexo para o paciente diabético (sistema de equações diferenciais não-lineares de 3.^a Ordem), que constitui as restrições dinâmicas no processo de otimização. Assim, considerando que os parâmetros característicos do paciente são estimados *a priori*, o problema de controle ótimo proposto consiste em otimizar o índice de desempenho:

$$J(u) = \sum_{k=0}^N [i_{rk}^2 + q \cdot (g_{ck} - g_0)^2]$$

Pelas simulações realizadas, a quantidade total de insulina injetada ao longo do dia, de modo contínuo, era superior à dose diária usual do paciente, no regime de múltiplas infusões, sugerindo a necessidade de melhor calibração dos parâmetros envolvidos no controle.

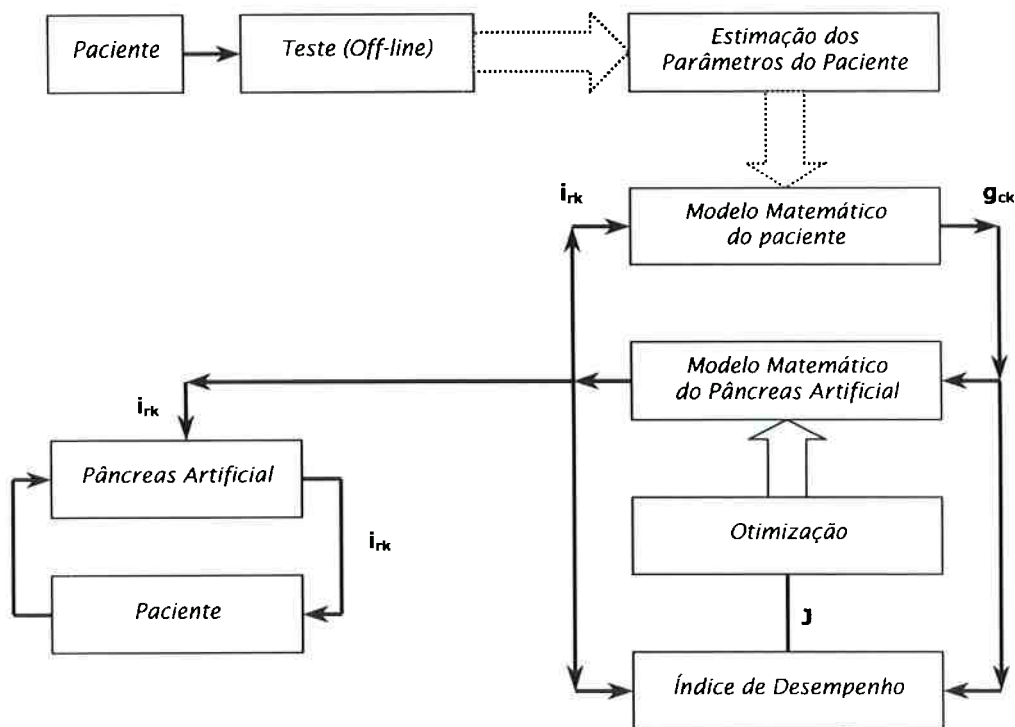


Figura 2.21 Esquema interativo de controle ótimo apresentado por **BELLOMO et al. (1982)**.

KONDO et al. (1982) aplicaram uma estratégia de controle adaptativo por modelo de referência (MRAC, *Model Reference Adaptive Control*) em experimentos com cães diabéticos, no qual o perfil glicêmico pode ser corrigido a partir de um nível elevado segundo um perfil desejado, estipulado pelo médico. O modelo de referência é baseado em um modelo discreto representado no domínio do operador atraso q^{-1} :

$$\mathbf{A}(q^{-1})\mathbf{y}(k) = q^{-2} \cdot b_0 \cdot \mathbf{B}(q^{-1}) \cdot \mathbf{u}(k) + q^{-2} \cdot \mathbf{C}(q^{-1}) \cdot v(k)$$

onde:

- $\mathbf{A}(q^{-1})$, $\mathbf{B}(q^{-1})$ e $\mathbf{C}(q^{-1})$ são os polinômios que descrevem a dinâmica discreta do modelo:

$$\mathbf{A}(q^{-1}) = \mathbf{1} + a_1 \cdot q^{-1} + a_2 \cdot q^{-2}$$

$$\mathbf{B}(q^{-1}) = \mathbf{1} + b_1 \cdot q^{-1}$$

$$\mathbf{C}(q^{-1}) = c_0 + c_1 \cdot q^{-1}$$

- $\mathbf{y}(k)$, $\mathbf{u}(k)$ e $v(k)$ representam a glicemia, a taxa de infusão de insulina e a admissão exógena de glicose, respectivamente, no instante k .

SORENSEN (1985) aplicou um controlador baseado em modelo interno (IMC, *Internal Model Control*), considerando um modelo linear simplificado através de uma aproximação (sistema de 1.ª ordem mais atraso) do modelo de simulação completo utilizado (comentado no item anterior, Modelos Compreensivos). Os resultados de simulação possuem desempenho bastante afetado quando os parâmetros do modelo diferem significativamente daqueles do paciente.

Também em 1985, o Grupo de Estudos em Diabetes de Karlsburg, Alemanha, apresentou uma série de resultados de experimentos em cães, utilizando a técnica de alocação de pólos (**SALZSIEDER et al., 1985**). O conceito envolvido, de reproduzir no paciente diabético a mesma dinâmica do sujeito são, foi desenvolvido e aplicado segundo os seguintes passos de projeto (*Figura 2.22*):

- (a) identificação do modelo (entrada-saída) no sujeito são, a partir da resposta impulsiva a uma infusão intravenosa de glicose:

$$\mathbf{G}(t) = \mathbf{K}_0 + \sum_{i=1}^m \mathbf{K}_i \cdot e^{-\alpha_i t}$$

onde $\mathbf{G}(t)$ é a concentração de glicose plasmática, representada por uma soma de exponenciais;

(b) desenvolvimento e identificação de um modelo para o paciente diabético (tipo 1). Foi utilizado um modelo linear em espaço-de-estado (e portanto válido somente em torno de um 'ponto de operação'), constituído por quatro estados: concentração de glicose (x), concentração de insulina plasmática (y), NHGB (u) e massa de insulina em um compartimento remoto ao plasma (z):

$$\frac{dx}{dt} = u - b_3 \cdot z + G_{exg}$$

$$\frac{dy}{dt} = -k_1 \cdot y + I_{exg} + \left[a_1 \cdot (x - x_w) + a_2 \cdot \frac{dx}{dt} \right]$$

$$\frac{du}{dt} = -k_0 \cdot u - b_1 \cdot b_3 \cdot y + b_1 \cdot b_3 \cdot z + b_1 \cdot (b_0 - G_{exg})$$

$$\frac{dz}{dt} = -k_2 \cdot z + k_2 \cdot y$$

onde:

- b_0, b_1, b_3, k_0, k_1 e k_3 são os parâmetros do modelo que devem ser identificados;
- G_{exg} é a taxa de infusão de glicose exógena;
- $\left[a_1 \cdot (x - x_w) + a_2 \cdot \frac{dx}{dt} \right]$ representa um controlador Proporcional-Derivativo; a_1 e a_2 são os parâmetros do controlador que devem ser calculados na alocação de pólos.

(c) projeto do controlador (a_1 e a_2) de modo que os polos do sistema em malha fechada coincidam com os polos da função de transferência identificada para o sujeito são. Assim, conhecida a resposta impulsiva relativa a um indivíduo normal, a resposta impulsiva da glicemia do paciente diabético sujeito ao controle em malha fechada deve ser equivalente.

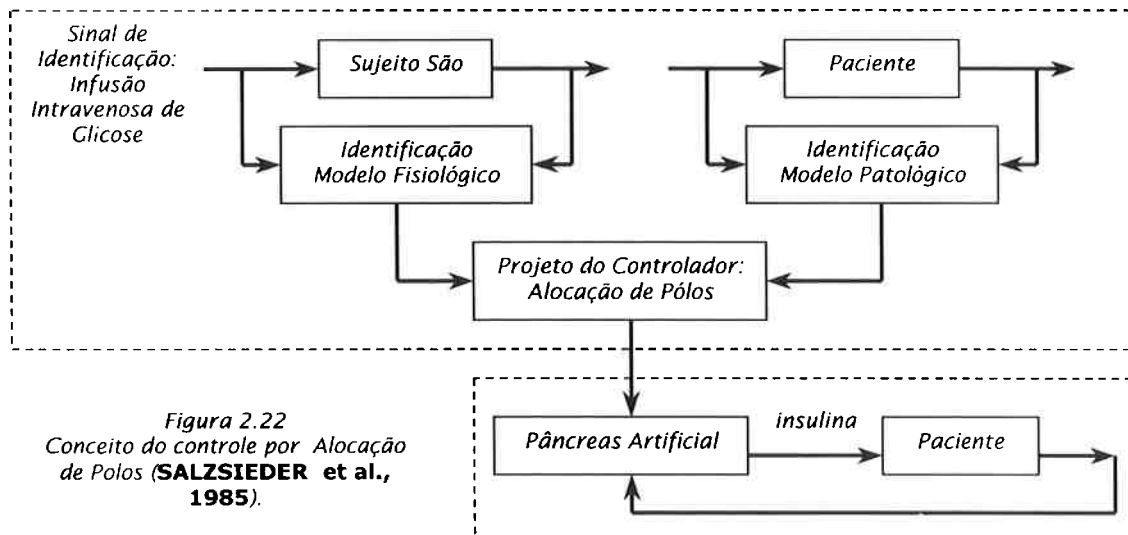


Figura 2.22
 Conceito do controle por Alocação de Polos (SALZIEDER et al., 1985).

Neste trabalho de **SALZSIEDER et al. (1985)** foram realizados testes em cães diabéticos sujeitos a uma infusão oral de glicose ($12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) durante o período de cinco horas, com resultados satisfatórios em relação à regulação da glicemia, porém com picos hiperinsulinêmicos importantes em relação àqueles que ocorrem na condição fisiológica. Os principais problemas desta metodologia são a utilização de um único modelo linear e também o fato de que os parâmetros são invariantes no tempo, já que a identificação é realizada *off-line*.

Posteriormente a este trabalho de **SALZSIEDER et al. (1985)**, o grupo alemão de Karlsburg propôs uma estratégia de Controle de Mínima Variância Adaptativo (**FISCHER et al. 1987**) (*Figura 2.23*), novamente testado em cães diabéticos sujeitos a uma infusão oral de glicose. Um modelo a tempo discreto estocástico (ARX, *Auto-Regressive with Exogenous Input*) é identificado on-line através de um procedimento de mínimos quadrados recursivo, sendo então calculada a ação de controle que minimiza a variância do desvio entre o valor medido da glicemia e aquele previsto pelo modelo, otimizando também a quantidade de insulina injetada. Os resultados, comparando o desempenho dos controladores de mínima variância adaptativo e não adaptativo, com um controle via alocação de polos, mostraram desempenhos bastante similares para o controlador adaptativo e por alocação de pólos, ambos bastante superiores àquele do controlador não adaptativo.

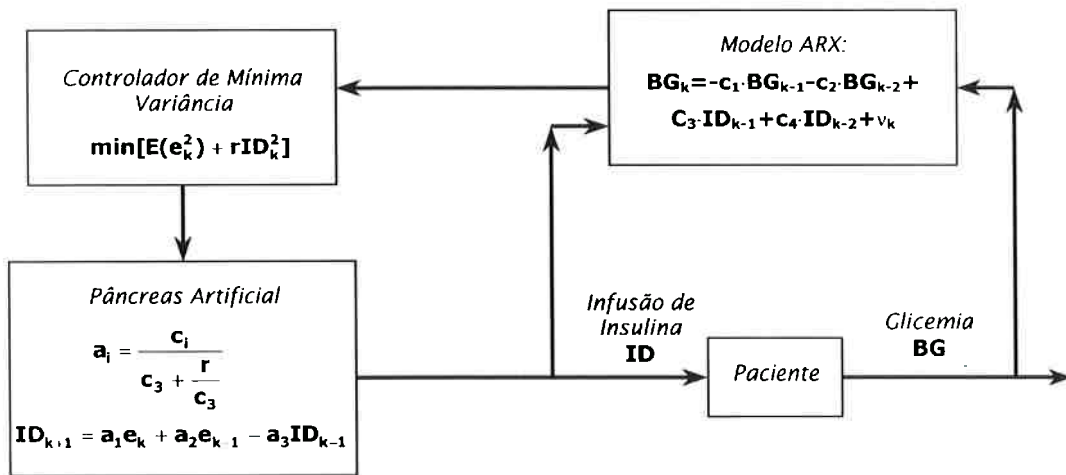


Figura 2.23
 Esquema do controlador de Mínima Variância Adaptativo proposto por **(FISCHER et al., 1987)**.
 ($e_k = BG_k - BG_0$, $BG_0 = 5 \text{ mmol/l}$)

MEHDI et al. (1988) apresentaram uma das primeiras aplicações de controle preditivo adaptativo: a partir da determinação da estrutura mais adequada de um modelo linear discreto com duas entradas (glicose e insulina) e uma saída (glicemia) (portanto um modelo MISO, *Multi-Input-Multiple-Output*), os parâmetros do modelo escolhido foram

estimados on-line recursivamente e então utilizados em dois esquemas de controle. Mínima Variância Generalizada (GMV, Generalized Minimum Variance) e um Controlador Preditivo Generalizado (GPC, Generalized Predictive Control). O melhor modelo linear inicial obtido, considerando um período de amostragem de cerca de um minuto, foi:

$$(1 - 1.10145 \cdot q^{-1} + 0.1166 \cdot q^{-2}) \cdot y(t) = \\ = q^{k_i} \cdot (0.0047 + 0.00385 \cdot q^{-1}) \cdot u(t) + q^{k_o} \cdot (-0.14435 + 0.18985 \cdot q^{-1}) \cdot v(t) + e(t)$$

A seguir, foram aplicados os controles GMV e GPC a este modelo, considerado como modelo interno e também como o modelo de simulação do paciente. Resultados de simulação para uma variação no valor de referência da glicemia estão representados na *Figura 2.24*. Pode-se perceber a ação antecipada do controle GPC a fim de seguir a nova referência, que é uma qualidade dos controladores do tipo preditivo, mas também um ambiente altamente oscilatório (inclusive com grandes amplitudes de oscilação, no caso do GMV), o que mostra que a ação de controle não teve as restrições necessárias à representação de um sistema real. A apresentação detalhada do controlador preditivo, que também será utilizado neste trabalho, está no Capítulo 4, e é omitida aqui por simplicidade.

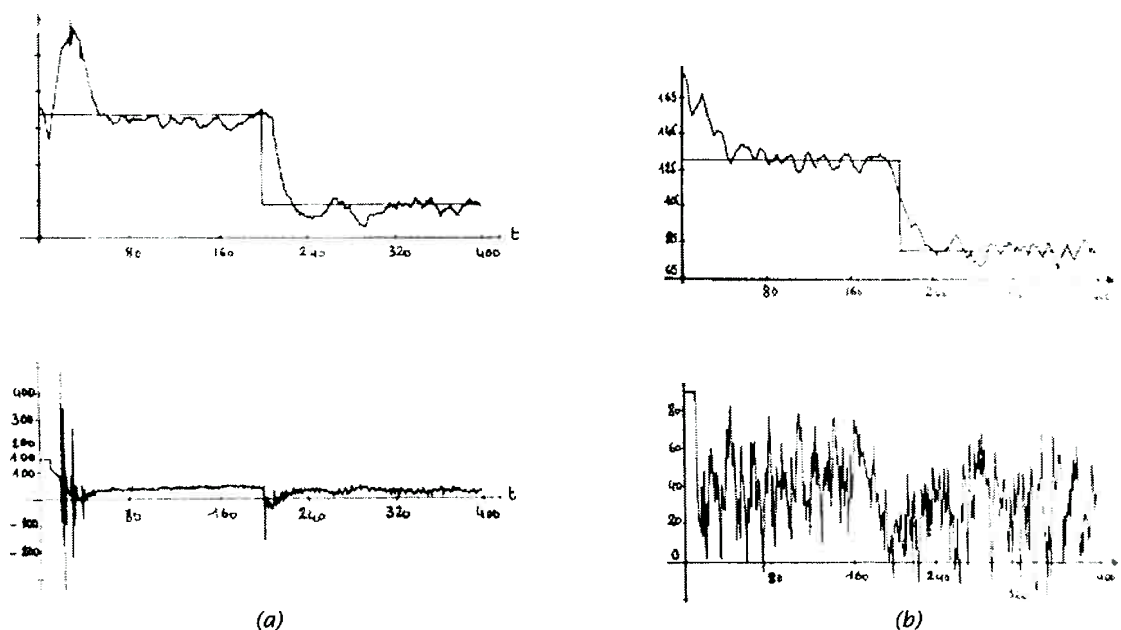


Figura 2.24
Resultados de controle apresentados em (MEHDI et al., 1988):
(a) Controlador GMV adaptativo (b) Controlador GPC adaptativo

Em 1989, é retomada a aplicação da teoria de controle ótimo ao problema de regulação da glicemia em dois trabalhos: OLLERTON (1989) e FISHER & TEO (1989).

OLLERTON (1989) calculou a taxa de infusão ótima de insulina para minimizar o índice de desempenho definido pelo desvio quadrático integral da glicemia ($G(t)$) em relação a um valor basal fixo (G_B):

$$J = \int_0^T (G(t) - G_B)^2 dt$$

As restrições dinâmicas foram representadas pelo modelo mínimo (**BERGMAN et al., 1981**), limitando também a infusão de insulina entre valores mínimo e máximo. Foram estudados dois períodos de amostragem diferentes: um curto (de 10 min), e outro longo (de 180 min). Com a discretização tanto do modelo mínimo quanto do índice de desempenho, foi aplicada então uma solução de controle ótimo baseada em segmentos discretos. Analisando os resultados apresentados (*Figura 2.25*), pode-se perceber que a aplicação do período de amostragem longo (*Figura 2.25 a*) conduziu a um controle razoável da glicemia, ainda que com período de estabilização bastante longo. Por outro lado, a utilização de um período de amostragem curto de 10 min, apesar de mais sensível a desvios da glicemia, produziu resultados não-realísticos para a infusão de insulina, com oscilações sustentadas de alta amplitude (*Figura 2.25 b*).

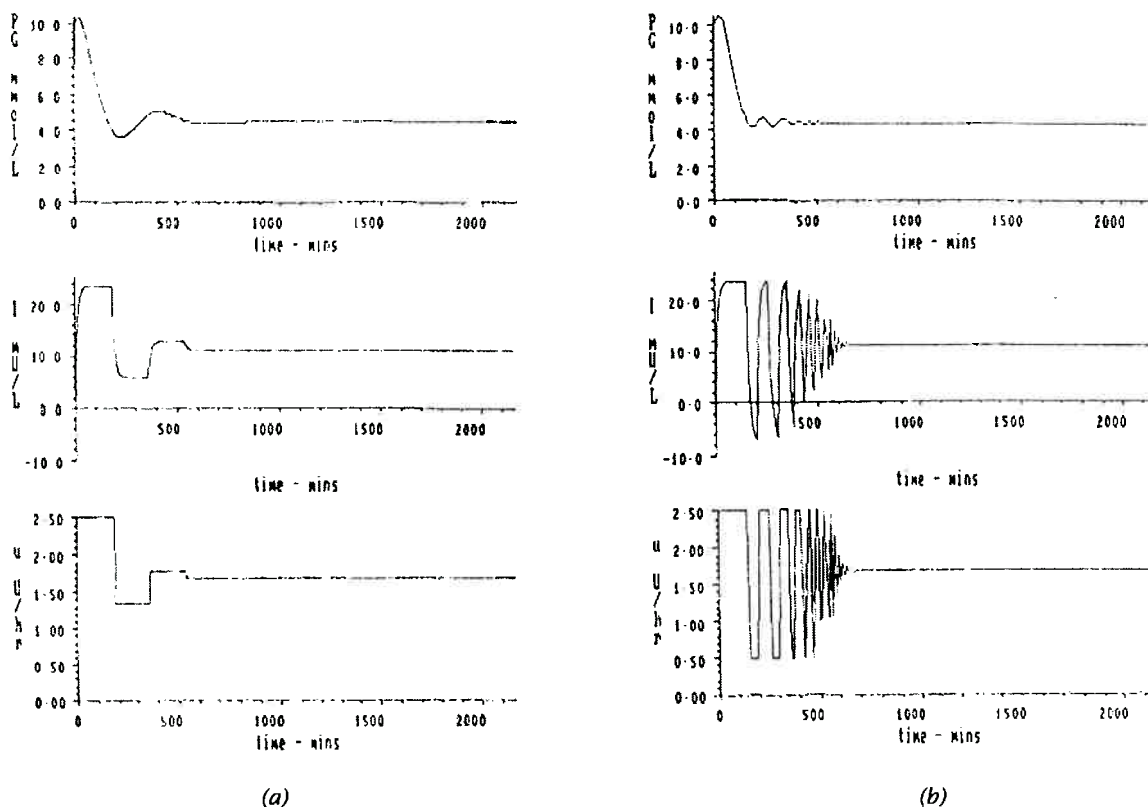


Figura 2.25
 Resultados da aplicação de controle ótimo alcançados por **(OLERTON, 1989)**: concentração de glicose plasmática, insulina e taxa de infusão de insulina para (a) um período longo de amostragem de 180 min e (b) um período curto de amostragem (10 min)

FISHER & TEO (1989) também apresentaram uma aplicação de controle ótimo considerando um índice quadrático de desempenho, porém ponderando também a infusão de insulina:

$$J(u) = \int_0^{\infty} [x_1^2(t) + \rho \cdot u^2(t)] dt$$

onde $x_1(t)$ representa a variação da glicemia (acima do valor basal) e $u(t)$ é a taxa de infusão de insulina. Novamente, o modelo de **ACKERMAN** foi utilizado na descrição das restrições dinâmicas. Foram então analisados três programas diferentes de infusão de insulina, a fim de controlar a glicemia de um paciente diabético tanto em um estado inicial hiperglicêmico (*Figura 2.26*) quanto em um estado pós-prandial: infusão inicial impulsiva (bolus) de insulina, infusão constante ou infusão sub-ótima (considerada para contornar a possibilidade de solução de controle ótimo irrealizável). Da análise dos resultados, **FISHER & TEO** concluíram que a infusão isolada (impulsiva) de insulina seria a melhor estratégia para a regulação da glicemia em um paciente inicialmente descompensado. De qualquer modo, o algoritmo proposto não é robusto às variações paramétricas para cada paciente, além do problema com o período de amostragem elevado (180 min), que não permite considerar dinâmicas rápidas.

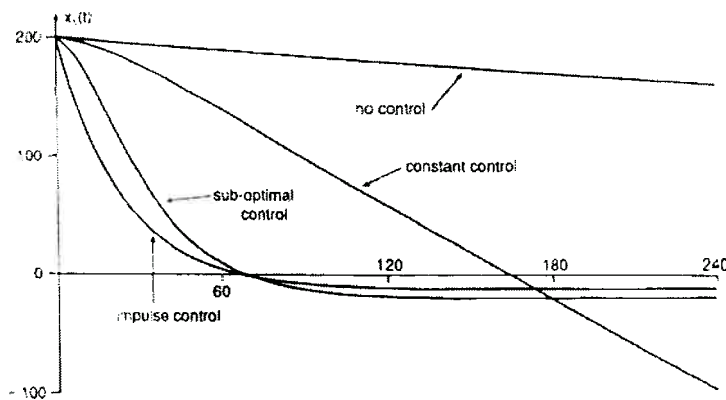


Figura 2.26
Resultados da aplicação de controle ótimo alcançados por **(FISHER & TEO, 1989)**, para a regulação de um estado inicial hiperglicêmico.

A única aplicação da Teoria de Controle Robusto ao problema de controle da glicemia foi apresentada por **KIENITZ & YONEYAMA (1993)**. Foi inicialmente utilizado um modelo linear de três estados (concentrações de glicose, **G**, e insulina, **I**, além de um terceiro estado representando a ação dos hormônios contrareguladores, **C**):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A_g \cdot x + B_{1g} \cdot p + B_{2g} \cdot u \\ y = C_g \cdot x \end{cases}, \quad x = \begin{bmatrix} G \\ I \\ C \end{bmatrix}$$

onde:

- A_g , B_{1g} , B_{2g} e C_g foram ajustados em valores nominais a partir da literatura;
- p representa a absorção de glicose exógena (foi admitida uma curva de absorção pós-prandial);
- u representa a taxa de infusão de insulina;

Este modelo foi estendido com a inclusão de dois estados: um filtro de primeira ordem passa-baixa, aplicado sobre a entrada exógena p , e um compensador responsável pela regulação do set-point constante da glicemia. O controlador H_x foi projetado com base nas variações de funções de peso (em frequência) e de parâmetros do sistema nominal, responsáveis pela representação de uma população de pacientes diabéticos. A simulação do controle pós-prandial da glicemia apresentou resultados bastante bons, dentro do envelope de 100 variações no modelo nominal (*Figura 2.27*).

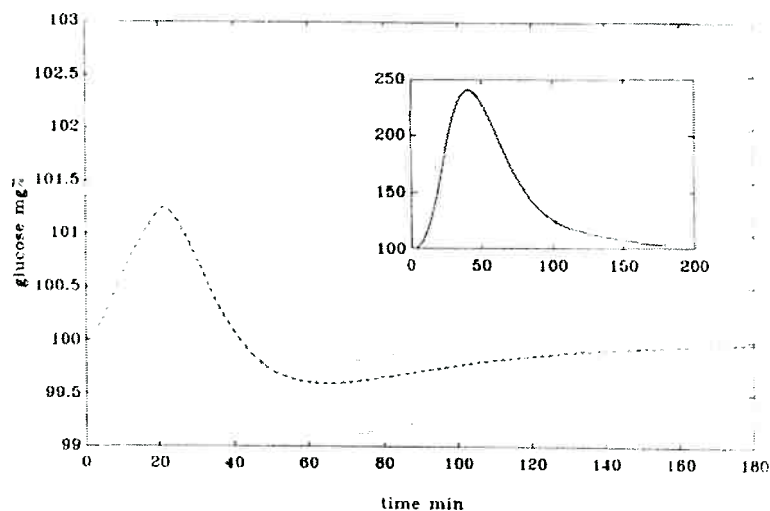
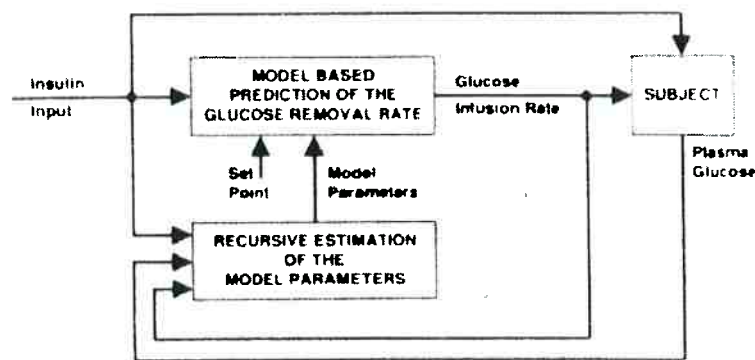


Figura 2.27

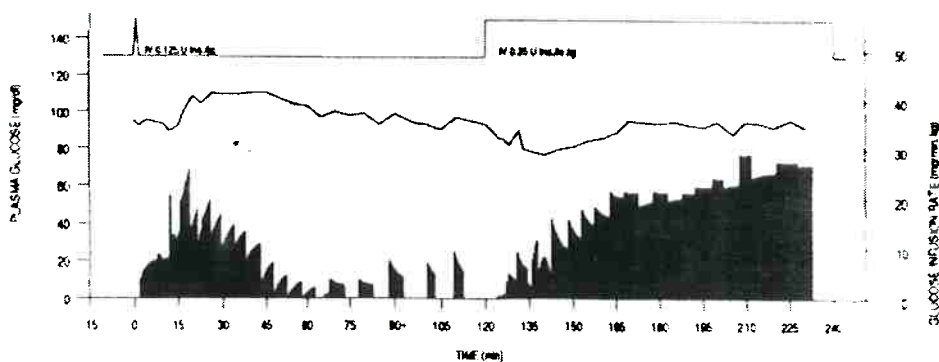
Resultado da aplicação de controle H_x apresentado por (KIENTZ & YONEYAMA, 1993), no estado pós-prandial. No canto superior direito está representada a resposta glicêmica em malha aberta. Na figura está mostrado o resultado com o modelo nominal, bem como os casos limites das 100 simulações desenvolvidas com variações paramétricas do modelo nominal.

CANDAS & RADZIUK (1994) aplicaram um controlador adaptativo baseado num modelo não-linear do sistema glicose-insulina a fim de manter a glicemia basal durante um *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Foi adotado um modelo não-linear constituído por quatro equações diferenciais (uma equação não-linear para a concentração de glicose e três equações lineares, para os compartimentos de insulina periférica, insulina ativa e para a taxa

de consumo de glicose insulino-dependente. A estratégia de controle considerou a predição da taxa de remoção de glicose do plasma, induzida pelo sinal de insulina exógena injetada. Os parâmetros do sistema são ajustados recursivamente após cada observação da glicemia, sendo a ação de controle definida pelo cálculo da ação inversa da equação da glicose no modelo não-linear considerado, requerida para ser mantido o valor basal (Figura 2.28 a). Assim, neste problema proposto, a única variável de controle é a taxa de infusão exógena de glicose.



(a)



(b)

Figura 2.28

Controlador adaptativo baseado em modelo não-linear da glicemia aplicado por (CANDAS & RADZIUK, 1994), e aplicado à infusão de glicose em um clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico: (a) Diagrama de blocos do controlador adaptativo; (b) resultado de aplicação em um dos experimentos com porcos, com aplicação de bolus de insulina seguido de infusão constante.

O desempenho do controlador foi testado *in vivo* em três porcos para três condições de infusão de insulina exógena (a secreção endógena foi bloqueada pela administração de somatostatina): *bolus* seguido por infusão contínua, *bolus* subcutâneo e uma sequência variável de infusões intravenosas contínuas. Na Figura 2.28b estão mostrados os bons resultados para o caso de *bolus* de insulina seguido por infusão constante contínua.

PARRISH & RIDGELY (1997) utilizaram um controlador não-linear baseado em Equações de Riccati dependentes do estado (SDRE, *State Dependent Riccati Equations*) como estratégia de controle da glicemia, tendo sido aplicado sobre um modelo linearizado da literatura (**NAYLOR et al, 1996**). O principal problema da aplicação deste tipo de controlador à regulação da glicemia é o fato de que vários estados do sistema metabólico humano não são acessíveis à medida, além do que a ação de controle pode ser excessivamente 'agressiva', resultando em infusão aumentada de insulina em relação à dose diária utilizada pelo paciente em malha aberta. Também, pela estrutura do controlador, pode haver erro de regime permanente, em relação a um valor de referência fixo.

A aplicação de controle por alocação de pólos foi retomada por **SHICHIRI et al. (1998)** através de um esquema de leitura subcutânea de glicose e infusão subcutânea de insulina. Neste caso, os dados de glicose (**G(t)**) e insulina (**I(t)**) durante um OGTT aplicado a um indivíduo normal são utilizados para identificar os parâmetros (**a,b,c**) de um modelo proporcional-derivativo:

$$I(t) = a \cdot G(t) + b \cdot \frac{dG(t)}{dt} + c$$

Utilizando um modelo linear para a absorção subcutânea de insulina, já descrito anteriormente em *Modelos Simplificados Locais (Mod 2.6)*, e fazendo com que a dinâmica da insulina no paciente diabético tenha a mesma dinâmica da insulina no indivíduo normal (**I(t)**) (desprezando derivadas de ordem superior), obtém-se:

$$IIR(t) = K_p \cdot G(t) + K_d \cdot \frac{dG(t)}{dt} + K_c$$

onde:

- **IIR** corresponde à taxa de infusão de insulina calculada;
- $K_p = \frac{a \cdot (k_2 + k_3) \cdot k_4 \cdot V}{k_3}$, $K_d = \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2 + k_3} + \frac{1}{k_4} + \frac{b}{a}$ e $K_c = d + \frac{c}{a} \cdot K_p$;
- **k₁**, **k₂**, **k₃**, **k₄** e **V** definidos como em *Mod 2.6*;
- **d** corresponde à taxa de infusão basal.

SHICHIRI et al. (1998) testaram esta estratégia de controle in vivo em 10 pacientes diabéticos tipo-1 hospitalizados, após um OGTT (75 g de glicose) e uma refeição mista, utilizando três esquemas terapêuticos: insulina regular (por via subcutânea), insulina LisPro (por via subcutânea) e insulina regular (por via intravenosa). Como esperado, os resultados alcançados quando se comparam as infusões intravenosa e subcutânea de insulina regular mostram a maior adequação da via intravenosa: a via subcutânea leva a doses maiores de insulina e à provável ocorrência de picos hiperglicêmicos seguidos de episódios de hipoglicemia. Já na comparação entre o uso de insulina regular por via intravenosa e de

insulina LisPro por via subcutânea os resultados foram praticamente similares, o que demonstra que a dinâmica de absorção mais rápida da insulina LisPro pode viabilizar o uso da via subcutânea para o uso terapêutico em malha fechada.

A partir do final da década de 90, no entanto, começam a ser retomadas as aplicações de controle preditivo (MPC, *Model Predictive Control*) ao problema de regulação da glicemia, após o trabalho inicial de **MEHDI et al. (1988)**. Os controladores preditivos, devido às características intrínsecas bastante apropriadas a este problema, e que serão largamente discutidas a partir do Capítulo 4 deste trabalho, passam a ter destaque na literatura.

TRAJANOSKI et al. (1998) propuseram um controlador preditivo não-linear (NPC, *Nonlinear Model Predictive Controller*) (*Figura 2.28 a*), também para medição subcutânea de glicose e infusão subcutânea de insulina, baseado na seguinte sequência de cálculo:

- a partir de um modelo compreensivo (baseado em lógica Fuzzy) adotado da literatura (**TRAJANOSKI & WACH, 1996**), foi realizada a identificação off-line de um modelo entrada-saída do tipo NARX (*Non-Linear AutoRegressive with Exogenous Inputs*),

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t)) + \mathbf{e}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{y}(t-1), \dots, \mathbf{y}(t-n_y), \mathbf{u}(t-1), \dots, \mathbf{u}(t-n_u)) + \mathbf{e}(t)$$

onde:

- $\mathbf{y}(t)$ é a saída do sistema no instante t , ou seja, a concentração de glicose subcutânea medida;
- $\mathbf{u}(t)$ é a entrada do sistema no instante t , ou seja, a taxa de infusão subcutânea de insulina;
- n_y e n_u representam os máximos períodos de ação das próprias saídas passadas e das entradas passadas, respectivamente, sobre a saída atual;
- $\mathbf{e}(t)$ é um ruído branco (média nula e não correlacionado);
- $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ é uma função não-linear.

No caso, a função \mathbf{f} foi aproximada por uma rede neural com função de base radial, a partir de um conjunto de dados $(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)$, $i=1..N$:

$$\mathbf{y}(t) = \sum_{i=1}^n \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{G}(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{c}_i\|)$$

Onde:

- \mathbf{w}_i são os pesos constantes da rede;
- \mathbf{c}_i representam os centros escolhidos para os dados a serem representados;
- $\|\cdot\|$ corresponde à norma euclideana;

- G é uma função contínua ($\mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$), chamada função de base radial:

$$G(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{c}_i\|) = \frac{1}{(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{c}_i\|^2 + \beta)^2}$$

- Tendo sido identificado o modelo não-linear, foi projetado um controlador preditivo (sem a inclusão de restrições) usando este modelo NARX como modelo interno de predição, para otimizar o índice de desempenho:

$$\min_{\mathbf{u}} \dots J = \left[\sum_{j=N_1}^{N_p} (\hat{\mathbf{y}}(t+j) - \mathbf{p}(t+j))^T \Gamma_e (\hat{\mathbf{y}}(t+j) - \mathbf{p}(t+j)) + \sum_{j=0}^{N_c-1} \Delta \mathbf{u}^T(t+j) \Gamma_u \Delta \mathbf{u}(t+j) \right]$$

onde:

- $\hat{\mathbf{y}}(t+j)$ é a predição da saída (glicose subcutânea) j instantes à frente do instante atual;
- \mathbf{p} representa o *set-point* fixo para a glicemia;
- Γ_e e Γ_u representam os pesos de ponderação sobre os erros preditos e as variações na infusão de insulina ($\Delta \mathbf{u}$), respectivamente;
- N_1 , N_p e N_c são os horizontes inicial e final de predição e horizonte de controle, respectivamente.

Os resultados obtidos a partir de simulações, utilizando os valores $N_1=1$, $N_p=25$, $N_c=1$, $\Gamma_e=1$, $\Gamma_u=15$ e um período de amostragem de 2 minutos estão ilustrados na *Figura 2.29 b*, em comparação com o desempenho do algoritmo clássico do Biostator, utilizando infusão intravenosa de insulina. Pode-se perceber a deficiência da via subcutânea (foi utilizado um análogo monomérico da insulina na infusão) em comparação com a via intravenosa do Biostator, tanto em relação ao pico glicêmico como quanto ao tempo de acomodação da glicemia.

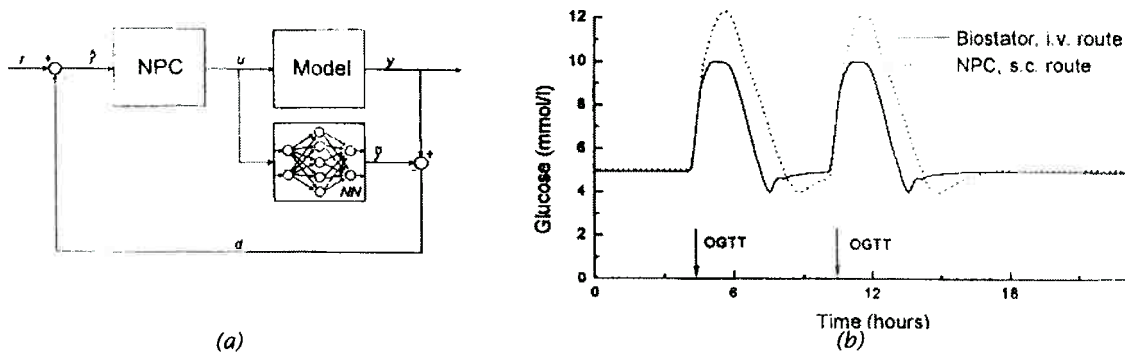


Figura 2.29
Esquema geral (a) e resultados de simulação (b) do controlador preditivo neural proposto por **TRAJANOSKI et al. 1998**.

Utilizando o modelo compreensivo de **SORENSEN (1985)** como simulador do paciente diabético, **PARKER et al. (1999)** compararam o desempenho de três estratégias de controle preditivo na regulação da glicemia através de infusão intravenosa de insulina: Controle Preditivo Linear (LMPC, *Linear Model Predictive Control*), Controle Preditivo com Estimação de Estados (MPC/SE, *MPC with state estimation*) e Controle Não-Linear Quadrático por Matriz Dinâmica com Estimação de Estados (NLQDMC/SE, *Non-Linear Quadratic Dynamic Matrix Control with State Estimation*).

No trabalho de **PARKER et al. (1999)**, o controlador preditivo linear é baseado num modelo de predição do tipo resposta ao degrau unitário, sendo otimizado o seguinte índice de desempenho:

$$\min_{\Delta \mathbf{U}(k)} \mathbf{J} = \left[\|\Gamma_y [\mathbf{S} \cdot \Delta \mathbf{U}(k) + \mathbf{e}(k+1 | k)]\|^2 + \|\Gamma_u \Delta \mathbf{U}(k)\|^2 \right]$$

Onde:

- $\Delta \mathbf{U}(k)$ representa a variação na infusão intravenosa de insulina no instante k ;
- Γ_y e Γ_u representam os pesos de ponderação do desvio do valor normoglicêmico fixo e da ação de controle, respectivamente;
- \mathbf{S} corresponde ao vetor constituído pelos coeficientes ($s(i)$) da resposta ao degrau unitário:

$$\mathbf{S} = [\mathbf{0} \quad s(1) \quad s(2) \quad \dots \quad s(M)]$$

onde M corresponde ao número de instantes de amostragem até o sistema alcançar novamente o regime permanente, após o degrau unitário (período de estabilização).

Na otimização do índice de desempenho \mathbf{J} foram consideradas as seguintes restrições:

$$0 \text{ mU/min} \leq \mathbf{U} \leq 66.25 \text{ mU/min} \quad \text{e}$$

$\Delta \mathbf{U}(k)^{\text{máx}} = 16.5625 \text{ um/min}$, tendo ainda sido adotada a restrição adicional na saída (glicemia medida): $\mathbf{y}(k) \geq 60 \text{ mg/dl}$, a ser verificada a posteriori.

No controle preditivo com estimação de estados foi utilizado um modelo interno discreto escrito em espaço-de-estado, sendo então acoplado um Filtro de Kalman para corrigir em parte o desvio entre a resposta estimada pelo modelo interno e a leitura da glicemia 'real' em cada instante atual de cálculo. Já o controlador NLQDMC/SE utilizou o modelo não-linear para estimar o efeito das entradas passadas sobre as predições das saídas

futuras, em vez de ser utilizado o modelo linear discreto. A predição das saídas (glicemia) nos instantes futuros é feita a partir da integração do modelo não-linear, incorporando um termo de correção do desvio atual, definido por $K_F \cdot [\mathbf{y}(\mathbf{k}) - \mathbf{C} \cdot \hat{\mathbf{x}}(\mathbf{k})]$, onde K_F é o ganho do Filtro Estendido de Kalman e o termo entre chaves representa o desvio entre a glicemia medida $\mathbf{y}(\mathbf{k})$ e a glicemia estimada). A ação de controle foi então calculada sem incluir restrições no processo de otimização.

Nas simulações foram utilizados períodos de amostragem de 5 minutos, horizonte de controle $m=2$, peso do desvio da normoglicemia $r_v=1$, peso da ação de controle $r_u=0$ e horizontes de predição p variáveis ($p=8$ no LMPC, $p=7$ no MPC/SE e $p=5$ no NLQDMC/SE). Os resultados de simulação (Figura 2.30) quando da aplicação de uma carga relativamente pequena de glicose sendo administrada por via oral (foi simulado um teste de tolerância à glicose por via oral) mostram a melhor adequação dos controladores MPC/SE e NLQDMC/SE, com pontos de hipoglicemia bem menos acentuada que nos casos do MPC linear e do IMC.

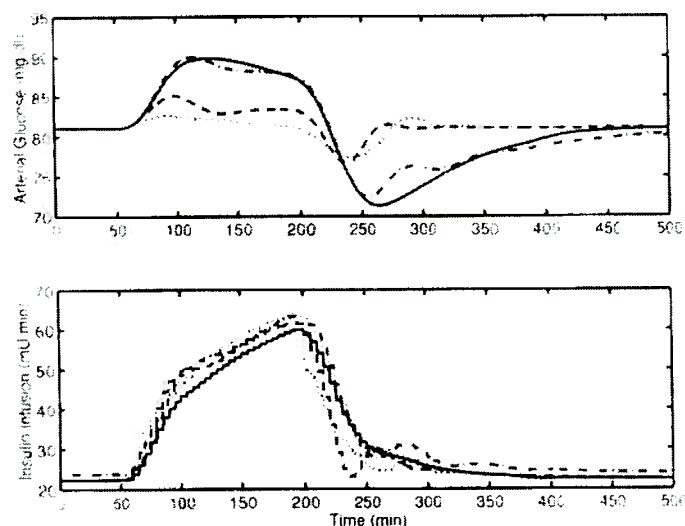


Figura 2.30

Resultados de simulação apresentados por (PARKER et al., 1999) considerando um OGTT de 50 g de glicose, utilizando diferentes estratégias de controle preditivo: LMPC (linha contínua), MPC/SE (linha tracejada), NLQDMC/SE (linha pontilhada) e IMC (controlador utilizado por SORENSEN, 1985) (linha traço-ponto)

A partir dos bons resultados alcançados no trabalho de 1999, PARKER e colaboradores continuaram na linha de controle preditivo, porém centralizando esforços sobre o controlador preditivo com estimação de estados (PARKER et al., 2001). Neste trabalho, foi focalizada a importância da facilidade de implementação do controlador em um chip digital, que possa ser agregado a uma bomba de infusão de insulina. Por este motivo, foi retomado o controlador MPC/SE, que possui desempenho melhor que o LMPC porém sem oferecer as dificuldades de cálculo on-line (integração do modelo não linear) do NLQDMC/SE. Por outro lado, para

facilitar ainda mais a implementação do controlador MPC/SE, foi considerada também uma alternativa onde as restrições não são incluídas no processo de otimização (o que permite solução analítica para a lei de controle), mas apenas consideradas como saturações impostas à ação de controle calculada (MPC/SE linear). Isto, apesar de tornar mais simples o cálculo da quantidade de insulina a ser injetada, pode provocar instabilidades do sistema, ou ao menos diminuir sua robustez. Ainda assim, os resultados de simulação mostrados (*Figura 2.31*), considerando a inclusão de incerteza em parâmetros como consumo periférico de glicose e produção hepática de glicose, são interessantes.

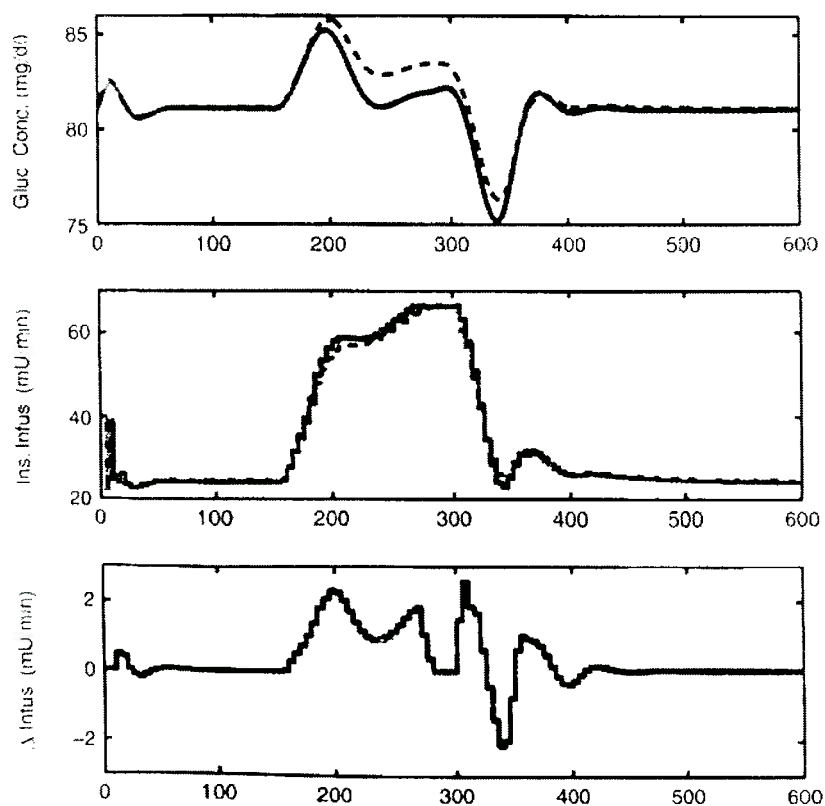


Figura 2.31

Resultados de simulação apresentados por (PARKER et al., 2001) para um controlador MPC/SE (linha continua) e MPC/SE linear (linha tracejada)

Comentários sobre as técnicas de controle já aplicadas ao controle da glicemia

Pela relação das aplicações de controle apresentadas na literatura, resumidas na *Tabela 2.2*, pode-se perceber que a maioria dos estudos foi realizado através de simulações em computador, sendo que a maioria dos testes *in vivo* foi feito apenas em animais, não tendo progredido para a fase de teste em humanos. Exceções a estas tentativas foram os trabalhos de **SHICHIRI et al. (1998)**, utilizando a via subcutânea, **ALBISSER et al. (1974)** e o Biostator de **CLEMENS**, única tentativa a ser transformada em produto, ambos utilizando a via intravenosa.

AUTORES	CONTROLE	APLICAÇÃO
KADISH (1964)	PID	Simulação
PAGUREK (1972)	Controle Adaptativo	In vivo / animais
ALBISSER et al. (1974)	PD	In vivo / humanos
PFEIFFER et al. (1974) CLEMENS et al. (1977) CLEMENS (1979)	PD (Biostator)	In vivo / humanos
FISCHER et al. (1978)	PD	Simulação
KAWAMORI et al. (1978)	PD	Simulação
KIKUCHI et al. (1980)	Controle Ótimo	In vivo / animais
SWAN (1982)	Controle Ótimo	Simulação
BELLOMO et al. (1982)	Controle Ótimo	Simulação
KONDO et al. (1982)	Controle Adaptativo	In vivo / animais
SORENSEN (1985)	IMC	Simulação
SALZSIEDER et al. (1985)	Alocação de Pólos	In vivo / animais
FISCHER et al. (1987)	Controle Adaptativo	In vivo / animais
MEHDI et al. (1988)	Controle Adaptativo	Simulação
OLLERTON (1989)	Controle Ótimo	Simulação
FISCHER & TEO (1989)	Controle Ótimo	Simulação
KIENITZ & YONEYAMA (1993)	Controle Robusto H_{∞}	Simulação
CANDAS & RADZIUK (1994)	Controle Adaptativo	In vivo / animais
PARRISH & RIDGELY (1997)	Controle Ótimo	Simulação
SHICHIRI et al. (1998)	Alocação de Pólos	In vivo / humanos
TRAJANOSKI et al. (1998)	Controle Preditivo Neural	Simulação
PARKER et al. (1999)	Controle Preditivo	Simulação
PARKER et al. (2001)	Controle Preditivo	Simulação

Tabela 2.2

Quadro-resumo das aplicações em controle da glicemia apresentadas na literatura.

Tipicamente durante a década de 70, a estratégia predominante de controle foi o controle clássico PID, tendo sido excluído o termo integral e conservadas apenas as ações proporcional e derivativa a fim de se diminuir o tempo de retorno à normoglicemia no período pós-prandial. De maneira geral, a limitação básica da aplicação do controle clássico à regulação da glicemia é o fato de que os parâmetros do controlador são fixos no tempo e em geral independentes das características do paciente, fazendo com que a estratégia de controle seja rígida o suficiente para provocar considerável perda de desempenho do controlador. Ainda assim, não se pode desconsiderar a importância (inclusive histórica) do algoritmo do Biostator que, apesar do tamanho do aparato, foi considerado adequado para o controle de curto prazo da glicemia em um paciente diabético hospitalizado.

Na década de 80, as tentativas de se estender as possibilidades de controle fornecidas pelo algoritmo PD foram focalizadas basicamente nas aplicações de controle ótimo e, secundariamente, de controle adaptativo. O controle ótimo, por agregar explicitamente a otimização dinâmica de um índice de desempenho onde podem ser ponderados tanto o desvio da normoglicemia quanto a quantidade de insulina infundida, já introduz avanços qualitativos importantes em relação ao controle clássico PD. Por outro lado, a aplicação de estratégias adaptativas através da estimação recursiva on-line dos parâmetros do modelo utilizado no controlador (direta ou indiretamente), possibilita a incorporação de variações no estado do paciente diabético e a redução do desvio entre a dinâmica indicada pelo modelo e a dinâmica real da glicemia. Interessante notar, na *Tabela 2.2*, que as aplicações de controle ótimo se deram principalmente através de simulações, à exceção do trabalho de **KIKUCHI et al. (1980)**, provavelmente devido às dificuldades de implementação de rotinas complexas de otimização. Por outro lado, praticamente todas as aplicações de controle adaptativo foram implementadas in vivo em testes com animais.

Na última década, os esforços de pesquisa na área de controle da glicemia refletem as características de um próximo pâncreas artificial: simplicidade e eficiência. O esquema de controle deve ser suficientemente simples para poder ser implementado *in vivo* (como o controle por alocação de pólos, utilizado por **SHICHIRI et al., 1998**), mas também deve possuir características de controle moderno. Neste sentido, a estratégia de controle deve possuir robustez à estabilidade e ao desempenho (isto é, controle confiável) (como na proposta de **KIENITZ & YONEYAMA, 1993**) e se possível incorporando algum mecanismo de otimização e adaptatividade à variação temporal das características dinâmicas da glicemia e às variações nas características entre pacientes.

Como estratégia de controle que encerra estas características desejáveis, os controladores preditivos formam o rol das últimas tentativas publicadas na literatura, seja através da infusão de insulina pela via subcutânea (**TRAJANOSKI et al, 1998**) ou pela via intravenosa (**PARKER et al, 1999 e 2001**). Em verdade, o controle preditivo possui características de controle ótimo (é otimizado um índice de desempenho quadrático), pode

ser adaptativo (o modelo interno pode ser atualizado on-line) e também possui características intrínsecas de robustez. Ainda, a ação de controle pode antecipar uma perturbação modelada ou uma mudança no valor desejado de estabilização (*set-point*), podendo ser aplicada a sistemas multivariáveis e de fase não-mínima. Às custas de esforço computacional (e portanto tempo de processamento), podem ser diretamente incluídas restrições em variáveis de estado, nas entradas (como taxas de infusão máxima e mínima ou variação máxima da taxa de infusão, de acordo com a bomba de infusão utilizada) ou nas saídas (valores máximo e mínimo da glicemia). Por outro lado, a aplicação bem sucedida de um controlador do tipo preditivo depende do uso de um modelo interno adequado, que descreva as dinâmicas principais do sistema a ser controlado e que não leve a extrapolações da posição do sistema (glicemia) demasiado errôneas em instantes futuros. Em outras palavras, as informações incorporadas ao controlador devem ser confiáveis, sob pena de levar o sistema a instabilidades e perda de desempenho.

No trabalho de **TRAJANOSKI et al. (1998)**, foi aplicado um controlador preditivo baseado num modelo não-linear descrito por um tipo específico de rede neural. Apesar disto, a lei de controle foi calculada apenas no caso sem restrições, e o uso da via subcutânea sem a aplicação da insulina ultra-rápida mostrou resultados bastante limitados. Já nos trabalhos de **PARKER et al. (1999 e 2001)**, considerando a via intravenosa, é sugerido um controlador preditivo baseado em um modelo linear, com a aplicação de um Filtro de Kalman para corrigir o desvio da medida em relação ao *set-point*, para cada nova amostragem da glicemia (controle preditivo com estimação de estados). Na verdade, a escolha deste controlador no trabalho de 2001 em relação às alternativas simuladas em 1999 se deve ao fato do melhor desempenho em relação ao controlador baseado num único modelo linear, e também à dificuldade de implementação do controle NLQDMC/SE, que teria um desempenho melhor. Por outro lado, o controlador preditivo com estimação de estados aplicado em **PARKER et al. (2001)** não incorpora nenhum tipo de restrição diretamente no processo de otimização para o cálculo da ação de controle, mas apenas saturações nas variáveis de entrada (que definem a infusão de insulina). Este procedimento, apesar de simplificar a implementação do controlador (que passa a ter uma forma analítica), introduz sérios riscos de instabilidades no sistema em malha fechada (e portanto diminui sua robustez).

O projeto de controle proposto nesta tese visa estender as últimas aplicações de controle preditivo da literatura, sendo simulado num ambiente mais exigente e completo (constituído por perturbações paramétricas impostas a um modelo nominal de simulação), e portanto mais representativo do paciente diabético.

2.3

Sensores de Glicose e Bombas de Infusão: Estado-da-Arte

2.3.1 Sensores de Glicose

De modo geral, o acesso aos valores da concentração de glicose (sanguínea, plasmática ou subcutânea) como passo inicial para a aplicação de algum método terapêutico para a correção da glicemia em pacientes diabéticos pode ser inicialmente classificado pela invasividade do método ou pela frequência da leitura (Figura 2.32).

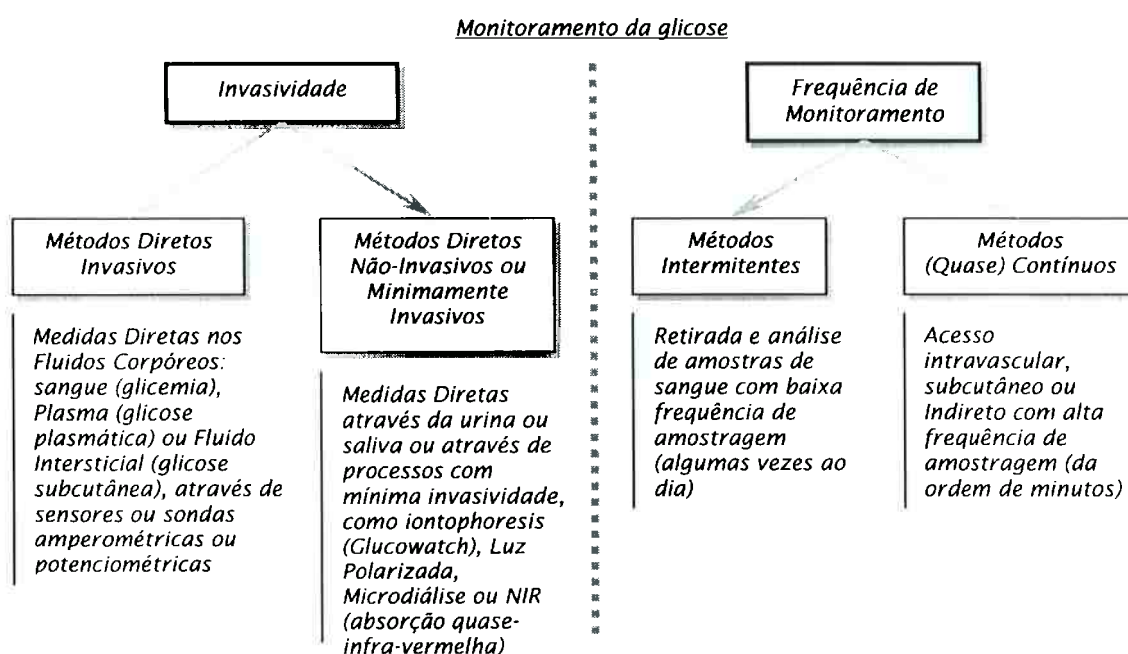


Figura 2.32

Classificação geral dos sensores de glicose quanto à invasividade e frequência de monitoramento.

As técnicas de leitura de glicose são consideradas invasivas quando há o contato mecânico direto do sensor com tecidos ou fluidos corporais do paciente. Por outro lado, medidas não-invasivas são obtidas sem contato mecânico, através do uso de propriedades (eletromagnéticas, térmicas, ópticas ou espectrais) específicas do sensor. Já com relação à frequência de leitura, os métodos intermitentes são utilizados principalmente na monitoração da glicemia no dia-a-dia do paciente diabético, para posterior análise e eventual correção da terapia por parte da equipe médica, caracterizando os tipos de sensores mais largamente utilizados hoje em dia. Porém, para a aplicação de controle em malha fechada, é necessário um método (quase) contínuo de medição. Obviamente, o acesso mais frequente ao valor da glicemia informa uma evolução temporal da curva glicêmica muito mais próxima do real (Figura 2.33).

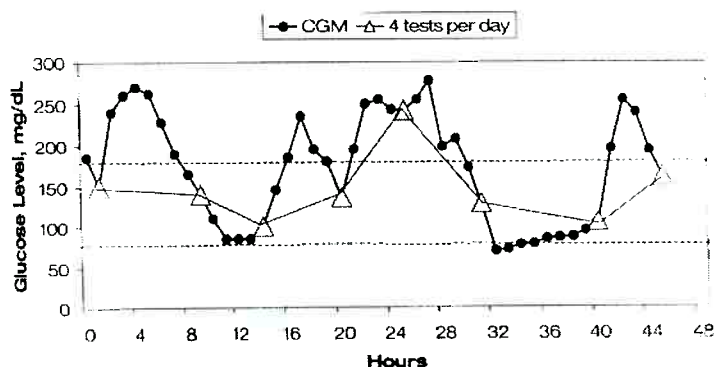


Figura 2.33 Evolução da leituras da glicemia durante um período de 48 horas, comparando monitoramento (quase) contínuo com um regime intermitente de leitura da glicose, baseado em quatro testes por dia (PICHERT et al. 2000).

Outro critério que é usualmente utilizado para a classificação dos sensores é referente ao método de transdução (Tabela 2.3): sensores colorimétricos, óticos, elétricos, térmicos ou a hidrogel. Pode-se perceber a presença da enzima glicose-oxidase (GOD, *Glucose Oxidase Enzyme*) como base da maioria dos mecanismos de transdução.

TIPO	COMPONENTE BIOLÓGICO
Sensores Colorimétricos	GOD e Peroxidase
Sensores Óticos:	
• Sensor Ótico a Fluorescência	Concanavalina A
• Sensor a Infra-Vermelho	-
• Sensor a Luz Polarizada	-
Sensores Elétricos	
• Sensores Potenciométricos	GOD
• Sensores Amperométricos	GOD
• Sensores a Semicondutores	GOD
Sensores Térmicos	GOD
Sensores a Hidrogel	GOD

Tabela 2.3 Classificação dos sensores pelo tipo de transdução utilizada (AHLUWALIA, 1998)

Assim, a fronteira atual de pesquisa consiste no desenvolvimento de sensores para o monitoramento contínuo, segundo métodos não-invasivos ou minimamente invasivos.

A rigor, um sensor adequado para o monitoramento contínuo da glicemia deveria possuir as seguintes propriedades (**WILKINS & ATANASOV, 1996; AHLUWALIA, 1998**):

- **Resposta rápida:** detecção de variações na concentração de glicose no intervalo de 1 a 5 minutos;
- **Precisão:** mesmo sob a ação de possíveis interferências em parâmetros fisiológicos, o desvio máximo da leitura não deveria exceder 10 mg/dl;
- **Sensibilidade:** deveria possuir alta relação sinal/ruído, detectando variações de até 2 mg/dl na concentração de glicose;
- **Faixa de aplicação:** possibilidade de acesso a concentrações de glicose na faixa de 20 a 600 mg/dl;
- **Estabilidade:** durante o período de operação do sensor, o sinal não deveria ter desvio superior a $\pm 5\%$ de seu valor médio sob condições idênticas das leituras (o que caracteriza a propriedade de repetibilidade); para isto, o sensor deve possuir estabilidade química e mecânica.
- **Especificidade à Glicose:** é importante que a glicose seja facilmente distinguível pelo sensor, a fim de que a medida não seja afetada pela presença de outras substâncias. Complementarmente, a resposta do sensor deve ser independente da condição hidrodinâmica do sangue ou da concentração sanguínea de oxigênio.

Neste contexto geral de qualificação dos sensores de glicose, inúmeras têm sido as publicações científicas e protótipos de produtos desenvolvidos ao longo da última década, a partir do trabalho original de **CLARK & LYONS (1962)** e da patente americana do primeiro sensor de glicose disponível comercialmente (**CLEMENS, 1971**). Podem ser destacados:

- **BRÜCKEL et al (1989)** utilizaram um sensor amperométrico para a monitoração contínua da glicemia e glicose subcutânea;
- **MENDELSON et al. (1990)** testaram *in vitro* um sensor baseado em espectroscopia por absorção de infra-vermelho;
- **KAYASHIMA et al. (1991)** (**ITO et al., 1994**) apresentaram e testaram (durante um OGTT) um sensor não-invasivo e quase contínuo para o monitoramento da glicemia, através da sucção transcutânea de fluido e posterior análise através de um transistor com efeito de campo íon-sensível. O sensor apresenta saída estável e um tempo de resposta inferior a 2 minutos, com um período de amostragem mínimo de 3,5 minutos.

- **LAURELL (1992)** descreveu o desenvolvimento de um sensor contínuo de glicose subcutânea através de microdiálise. **BOLINDER et al. (1993)** testaram um sensor com o mesmo princípio em pacientes diabéticos (tipo-1) hospitalizados por um período de 75 horas, com medidas a cada uma ou duas horas. **MEYERHOFF et al. (1992)** testaram *in vivo* (em indivíduos sãos) um sensor portátil também baseado em microdiálise. Na correlação entre a glicemia e a glicose subcutânea medida foi admitido um atraso de 6 minutos (**JANSSON et al., 1988**, haviam indicado um atraso de 10 minutos).
- **HAM et al. (1997)** apresentaram um método de regressão por mínimos quadrados e filtragem ótima para a determinação da concentração de glicose a partir de dados, em meio aquoso, de absorção em quase-infravermelho.
- **YAMAGUCHI et al. (1998)** apresentaram um sistema baseado em um sensor enzimático que correlaciona o valor da glicemia ao valor da concentração de glicose medido na saliva (cerca de 40 vezes inferior). O sistema de análise da saliva proposto pode medir concentrações de glicose na faixa de 0.1 a 10 mg/dl, com um coeficiente de variação de 7 a 14%. Devido à limitação do fluxo de saliva drenado por uma microseringa, o tempo de medida (atraso) corresponde a cerca de 10 minutos.

Em complemento a estes trabalhos, outros estudos reportaram o desenvolvimento, calibração e testes de sensores implantáveis (**ERTEFAI & GOUGH (1989)**; **LAGER et al. (1994)**, sensor eletrocatalítico; **ATANASOV et al. (1996)**; e **MCSHANE et al. (2000)**, sensor baseado em microesferas fluorescentes).

Em termos de protótipos, em fase de testes *in vivo* em humanos ou em animais, se destacam atualmente os sensores baseados em métodos minimamente invasivos, ainda que esforços para o desenvolvimento de sensores não-invasivos, principalmente baseados em tecnologia de infravermelho, estejam em avanço em empresas americanas e alemãs. Os principais protótipos de sensores minimamente invasivos em fase de testes, basicamente baseados em leituras da glicose no fluido intersticial (glicose subcutânea) são:

- **SpectRx**, um sensor baseado na emissão de laser para a criação de microporos na pele, que propiciam um caminho adequado para a captação de fluido intersticial. Os resultados iniciais dos testes mostram um coeficiente de correlação de 0.9 com as medidas correntes de laboratório, na faixa de glicemia entre 60 e 400 mg/dl;
- **Minimed CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)**, que prevê a inserção de um sensor através da pele a fim de acessar o fluido intersticial. O sensor é capaz de informar a concentração de glicose subcutânea em períodos de amostragem variáveis entre 3 e 5 minutos. Os principais problemas relatados dizem respeito à possibilidade de infecção do local e à necessidade de calibração duas vezes por dia;

- **Kumetrix**, que utiliza uma micro-agulha para penetrar na pele e colher uma quantidade muito pequena de sangue (100 nanolitros, ou 1/100 de uma gota), submetida a reagentes químicos dentro da micro-agulha para produzir uma cor, que é analisada através de laser;
- **Integ LifeGuide**, que acessa uma pequena quantidade de fluido intersticial (1/50 de uma gota, aproximadamente) através de um furo de 1,4 mm na pele, obtido pressionando-se o aparelho contra o antebraço. A leitura é acessada em cerca de 30 segundos.
- **Cygnus GlucoWatch**, aprovado recentemente pela FDA (*Federal Drug Administration*, dos Estados Unidos) e baseado no princípio de iontoforese: o aparelho, semelhante a um relógio de grandes dimensões, aplica na pele uma corrente elétrica extremamente baixa, o que permite 'puxar' moléculas de glicose através da pele (a partir do fluido intersticial) por meio de íons positivos e negativos. Estes íons se deslocam para o cátodo e o anodo de discos formados por gel, que constituem um 'autosensor'. No autosensor, as moléculas de glicose reagem com uma enzima GOD, formando peróxido de hidrogênio, cuja reação produz um sinal eletroquímico. A partir da calibração do sensor (que deve ser feita no máximo a cada 12 horas, de maneira não automática) com valores baseados em medidas convencionais de ponta de dedo, o aparelho infere a concentração de glicose (plasmática ou sanguínea, dependendo do método utilizado para calibração). Basicamente, o *GlucoWatch* oferece resultados de medições a cada 20 minutos, tomando a média de cada período de 10 minutos (3 minutos para acesso às moléculas de glicose e 7 minutos para a medição, propriamente): assim, cada resultado corresponde à medida da glicose com um atraso de cerca de 20 minutos (cerca de 15 minutos devido ao método de medição, e cerca de 5 minutos devido ao atraso de transporte entre sangue e interstício). A faixa de operação fica entre 40 e 400 mg/dl, com um coeficiente médio de variação de 10% (ainda que desvios de leitura mais significativos tenham sido reportados, como na *Figura 2.34*). Infelizmente, mesmo após um investimento de recursos da ordem de US\$ 100 milhões no desenvolvimento do aparelho (cuja idéia inicial contemplava também a infusão de insulina em malha fechada), a aprovação obtida pelo FDA considera numa série de limitações, como por exemplo a aplicação somente em pessoas maiores de 18 anos e não sujeitas a algum estado que provoque transpiração (que afeta diretamente os resultados da leitura). Ainda, as medidas não devem ser usadas exclusivamente na definição ou mudanças na terapia, o que inviabiliza seu uso em malha fechada, ao menos por enquanto.

Assim, a partir desta situação atual de pesquisa e dos testes in vivo com os primeiros protótipos, pode-se esperar para um curto prazo a disponibilização comercial de sensores

para monitoração contínua da glicemia, seja de modo portátil extracorpóreo ou mesmo implantável. De qualquer modo, a aplicação de controle em malha fechada restrita a pacientes hospitalizados caracteriza um ambiente menos exigente do sensor, podendo inclusive ser utilizado de maneira redundante.

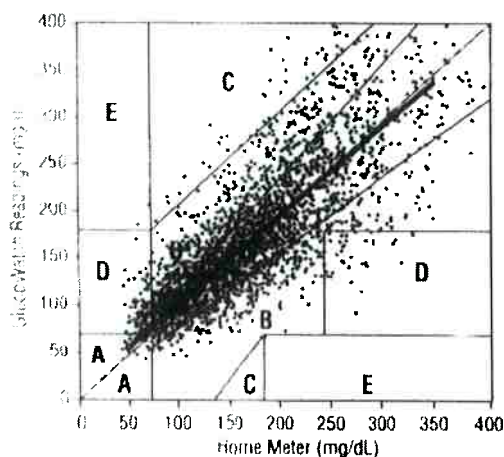


Figura 2.34
Correlação de medidas de glicemia entre o Gluowatch e um medidor standard de uso caseiro. As regiões indicam: (A) medições clinicamente adequadas; (B), (C) e (D) representam crescentes desvios de leitura; (E) representa desvios críticos de leitura, comprometendo completamente a decisão sobre a terapia.
(Retirado de <http://www.gluowatch.com>)

2.3.2 Bombas de Infusão

Atualmente, as bombas de infusão de insulina disponíveis comercialmente e utilizadas por pacientes diabéticos para a terapia insulínica (como na Figura 1.12) trabalham em malha aberta, com uma infusão basal programável e com um bolus, aplicado anteriormente às refeições, ativado pelo paciente. Com este sistema, ainda que sem a realimentação da glicemia necessária ao controle em malha fechada, são alcançados melhores resultados de controle glicêmico com relação ao uso de múltiplas injeções diárias. Algumas bombas deste tipo disponíveis ou em estágio final de desenvolvimento são:

- Animas R-1000 (infusão basal pode variar a cada 3 minutos, com degraus de 0.05 U/hr);
- Disetronic D-Tron (infusão basal também a cada 3 minutos; possui comunicação bidirecional via infravermelho, podendo permitir troca de dados com computador);
- Minimed 508 (também com comunicação via infravermelho, mas apenas para *downloads*);
- Disetronic Dahedi 25 (taxa máxima basal de 6 U/h, com variações máximas de 0.25 U; reservatório para 300 U);
- Debiotech / Johnson & Johnson (bomba de insulina miniaturizada, baseada no conceito de MEMS, *Micro-Electro-Mechanical-Systems*, cujo sistema de bombeamento subcutâneo infunde 150 nl por ciclo, com taxas basais de 0 a 35

U/h e bolus de 0 a 25 U. É operada e programada por um dispositivo de controle remoto; ainda está em desenvolvimento).

Com relação a sistemas de infusão em malha fechada, esforços de pesquisa têm sido desenvolvidos nos últimos 30 anos, com estudos relacionados às quatro rotas possíveis de infusão: intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal (região do abdomen). Dentre este elenco de bombas de infusão utilizadas em estudos de laboratório, pode-se fazer uma primeira classificação das bombas em extracorpóreas ou implantáveis. Tanto um tipo quanto outro apresenta alguns problemas na aplicação clínica (**SELAM & CHARLES, 1990**), o que ainda torna elevada a relação risco-benefício e justifica a não aplicação clínica generalizada por longos períodos de tempo. A única bomba utilizada em malha fechada que chegou ao mercado foi a bomba peristáltica utilizada no Biostator, para infusão intravenosa.

Atualmente, as únicas bombas de infusão controladas por computador disponíveis são bombas volumétricas de seringa, não específicas para infusão de insulina (como por exemplo o sistema Dipirifusor, Zeneca).

CAPÍTULO

3

Modelagem Matemática do Sistema Endócrino-Metabólico de Regulação da Glicemia

- 3.1 *Os Níveis de Modelagem Matemática: Modelo de Simulação, Modelo Fundamental, Modelo Mínimo e Modelos Linearizados. Domínio de Validade dos Modelos.*
- 3.2 *O Modelo de Simulação.*
- 3.3 *O Modelo Fundamental.*
- 3.4 *O Modelo Mínimo.*
- 3.5 *Os Modelos Linearizados.*
- 3.6 *Resultados de Simulação. Uma Análise Crítica da Validade de Cada Modelo.*
- 3.7 *Conclusões.*

Prólogo ao Capítulo 3

Neste Capítulo pretende-se apresentar os modelos matemáticos propostos e utilizados na tese, em seus quatro níveis de complexidade:

- O Modelo de Simulação, que substitui o paciente diabético na fase de simulação. Assim, pode-se proceder a uma análise inicial da estabilidade e do desempenho do ambiente de controle proposto, reduzindo a quantidade de experimentos clínicos a posteriori, com custos elevados, procedimentos complexos e nem sempre eticamente realizáveis. É apresentado primeiramente um Modelo de Simulação Fisiológico, para a seguir ser transformado no Modelo Patológico representativo do paciente diabético.

- O Modelo Fundamental, validado com base em dados médios disponíveis na literatura, e ainda com um grau de complexidade elevado;
- O Modelo Mínimo, que pode ser validado para cada paciente (modelo individual), a partir de dados obtidos de um teste de tolerância à glicose (um OGTT, por exemplo);
- Os Modelos Linearizados, simplificações máximas das dinâmicas da glicose e da insulina.

Após a apresentação dos modelos, são apresentados e discutidos alguns resultados de simulação como validação de cada modelo, seja esta quantitativa ou apenas qualitativa.

Organização do Capítulo 3

Os quatro tipos de modelos matemáticos utilizados na tese estão descritos com base na seguinte sequência:

- Escopo a que se propõe.
- Hipóteses utilizadas na modelagem matemática ou modelos locais adotados da literatura.
- Descrição matemática.
- Comentários e Discussões.

Em seguida à apresentação dos modelos, o desempenho de cada um é demonstrado através de alguns resultados de simulação. As simulações consideram algumas entradas de interesse, como um IVGTT, um OGTT padrão ou mesmo uma refeição mista.

3.1

Os Níveis de Modelagem Matemática: Modelo de Simulação, Modelo Fundamental, Modelo Mínimo e Modelo Linearizado. Domínio de Validade dos Modelos.

Os quatro níveis de modelagem matemática abordados neste capítulo representam os diversos níveis de complexidade que podem ser definidos quando se estuda o metabolismo, bem como a relação entre descrição fisiológica, escopo e identificabilidade do modelo. Modelos de ordem elevada, que procuram mimetizar os principais processos fisiológicos do metabolismo, tendem a ser não-identificáveis (validação apenas qualitativa), porém com escopo de descrição geral. Conforme o modelo se torna mais simples, e portanto porta uma descrição fisiológica mais pobre, tende a ser mais facilmente identificável univocamente, porém com domínio de validade restrito especificamente às condições em que foi identificado. É importante notar a definição do domínio de validade de cada modelo, em relação ao escopo para o qual foi construído.

O Modelo de Simulação

Como primeiro passo e ferramenta importante no processo de análise de um esquema de controle da glicemia, o Modelo de Simulação visa primariamente incorporar confiabilidade ao esquema de controle proposto, antes do início da fase de testes clínicos *in vivo*. O Modelo de Simulação Fisiológico¹ constitui a primeira etapa no desenvolvimento do Modelo de Simulação Patológico², que é responsável pela substituição do paciente diabético no ambiente de simulação. Este Modelo de Simulação retrata um *modelo nominal* das dinâmicas dos principais substratos e hormônios envolvidos na dinâmica da glicose sanguínea, basicamente construído através da representação matemática do conhecimento fisiológico disponível até o momento. Tal modelo assim desenvolvido é dito extensivo ou isométrico da fisiologia. Deste modo, podem ser simuladas várias condições de perturbação das dinâmicas no estado basal (por exemplo, a admissão de uma carga de glicose por diferentes vias), perturbações em parâmetros do metabolismo regional, diferenças individuais em parâmetros globais, como o débito cardíaco ou até mesmo a influência de erros de modelagem. Nestas condições perturbadas, pode ser analisado o desempenho da estratégia de controle, bem como sua estabilidade. Dadas estas características intrínsecas do Modelo de Simulação do desempenho do controlador frente a vários tipos de perturbações, paramétricas e não paramétricas, e ainda considerando-se que deve ser um modelo de ordem elevada, onde nem todas as dinâmicas são acessíveis à medida direta, este tipo de modelo é não-identificável a priori. Portanto, pode-se 'validar' tal Modelo de Simulação apenas

^{1,2} Por facilidade na escrita, ainda que não constituindo a expressão mais correta, deste ponto em diante adotam-se os termos 'Modelo de Simulação Fisiológico' e 'Modelo de Simulação Patológico' para se designar os Modelos de Simulação da glicemia no indivíduo saudável e no paciente diabético, respectivamente.

qualitativamente com respeito à adequação de vários tipos de respostas simuladas em comparação com resultados já conhecidos na literatura.

O Modelo Fundamental

Em um nível inferior de descrição fisiológica, o Modelo Fundamental representa um *modelo médio*, baseado em técnicas de medida apenas recentemente disponíveis (como a Ressonância Magnética Nuclear, NMR), e que portanto pode ser validado quantitativamente através de ajuste de curvas, porém não individualmente. Este modelo não é utilizado diretamente pelo controle, mas apenas pelo módulo de gerenciamento, com o escopo de incorporar informações adicionais sobre o metabolismo, porém com intervalo de confiança menor.

O Modelo Mínimo

Tradicionalmente na literatura, um Modelo Mínimo é aquele com o mínimo número de parâmetros concentrados, descrevendo as dinâmicas fundamentais da glicose e da insulina, e que pode ser validado quantitativamente em base individual, a partir da aplicação de testes de tolerância à glicose. Neste estudo, são utilizados dois tipos de Modelos Mínimos, com dois escopos diversos: o primeiro, Fisiológico, que representa a trajetória dinâmica a ser seguida como referência pelo controlador no estado pós-prandial, por exemplo. Este Modelo permite que o problema de controle não seja formulado como o do projeto de um regulador (com *set-point* constante), e sim de um seguidor: isto evita uma inconveniente situação de hiperinsulinemia pós-prandial, por exemplo; o segundo Modelo Mínimo, patológico, retrata o sistema dinâmico representativo do paciente a ser controlado.

Os Modelos Linearizados

Um Modelo Linearizado constitui uma simplificação do Modelo Mínimo, válido apenas em torno de um ponto de equilíbrio. Assim, é necessário um conjunto de Modelos Linearizados para a representação de toda a faixa de variação normal de parâmetros. Esta situação encontra-se representada na *Figura 3.1*, onde uma plotagem típica (qualitativa) do retrato de fase (Glicose x Insulina) mostra a validade limitada de cada modelo linearizado, e a necessidade de diversos modelos, para alguns 'pontos de operação' escolhidos.

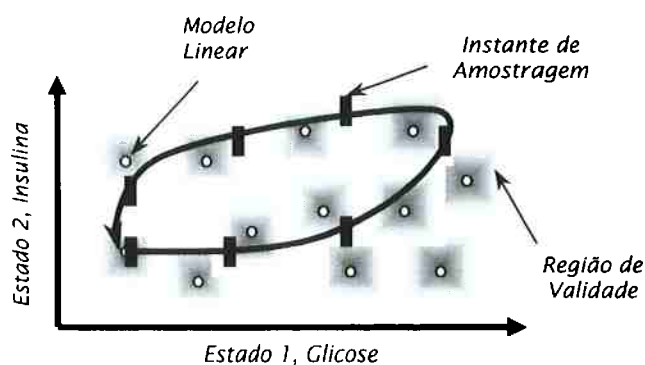


Figura 3.1
Curva Glicose x Insulina (típica), e o problema de definição dos modelos lineares, com regiões de validade limitadas.

3.2 O Modelo de Simulação

3.2.1 Modelo de Simulação (Fisiológico)

3.2.1.1 Generalidades

O Modelo de Simulação Fisiológico contempla uma formulação a parâmetros concentrados (postulação via equações diferenciais ordinárias), baseado em uma descrição anatômica. O modelo tem a característica de modelo compreensivo da fisiologia, onde se tenta reproduzir alguns dos principais processos elementares envolvidos na fisiologia da regulação da glicemia. A descrição anatômica foi escolhida em relação à descrição funcional com o objetivo de incorporar flexibilidade ao modelo, no sentido de permitir a inclusão de novos resultados baseados em técnicas modernas de medida, como por exemplo a tomografia PET ou a ressonância magnética nuclear, que acessam apenas o metabolismo regional.

O Modelo pode ser dito hierárquico, sendo constituído por *sistemas*, que são divididos em *subsistemas*, que contém *regiões* e que finalmente são formadas por *compartimentos* (Figura 3.2).

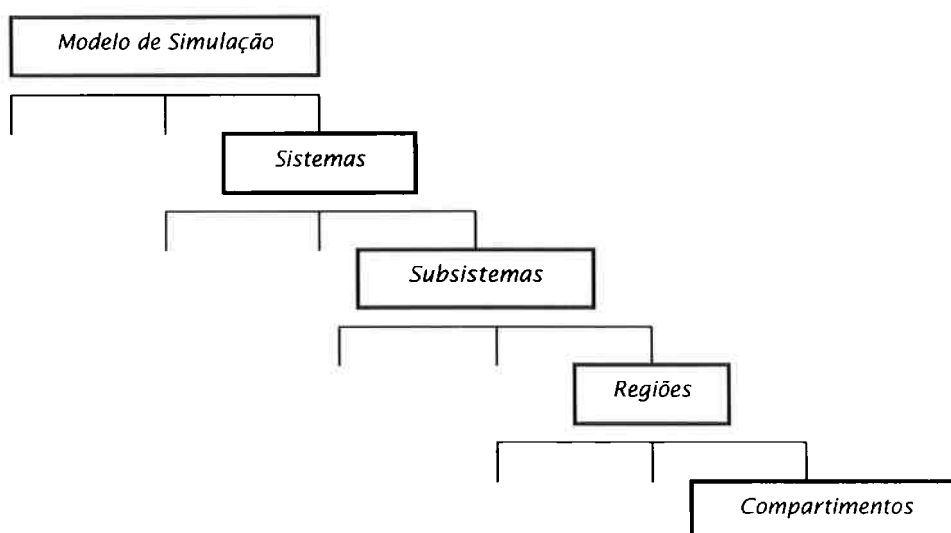


Figura 3.2
Característica Hierárquica do Modelo de Simulação

Sistemas e Subsistemas

Os Sistemas e Subsistemas adotados para o Modelo de Simulação estão representados na *Figura 3.3*. Tal divisão tenta representar as principais fontes e consumos de substratos e hormônios envolvidos na regulação da glicemia, a partir da circulação sanguínea, responsável pelo transporte de glicose pelo corpo. Assim, a circulação sistêmica foi dividida em três sistemas: Sistema Periférico Superior e Sistema Periférico Inferior, representantes de consumos de glicose (tanto insulino-dependente quanto insulino-independente) e da admissão exógena de glicose pelo Subsistema Enteral, além do Sistema Hepato-Pancreático, como sistema central no mecanismo de regulação, envolvendo o fígado e o pâncreas. Já a Circulação Pulmonar, ou pequena circulação, está concentrada no Sistema Cardio-Pulmonar, responsável pelo fechamento da malha da circulação.

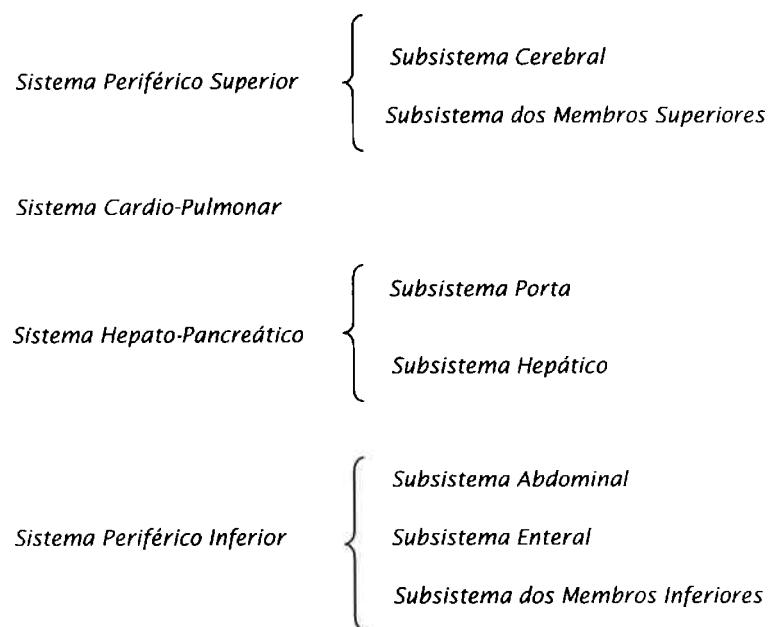


Figura 3.3
Divisão do Modelo de Simulação em Sistemas e Subsistemas

Os limites anatômicos de cada Subsistema, bem como a importância de cada um deles, são comentados a seguir.

Sistema Periférico Superior, Subsistema Cerebral (CE)

O Subsistema Cerebral está definido anatomicamente a partir do início da artéria carótida comum, logo acima do arco aórtico, e da bifurcação da veia cava superior nas veias jugulares interna e externa, engloba também a região do pescoço. Este

subsistema é importante visto se tratar de região com consumo de glicose significativo e insulino independente, característico do sistema nervoso central (SNC).

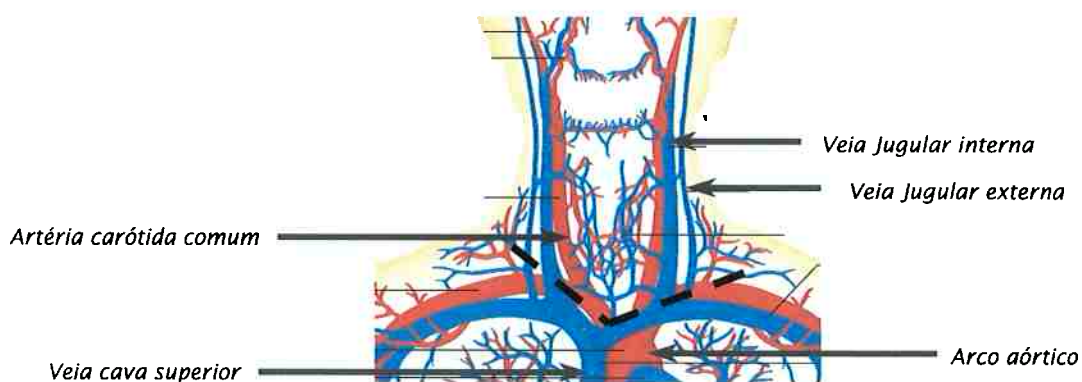


Figura 3.4
Limites anatômicos, subsistema (CE)

Sistema Periférico Superior, Subsistema dos Membros Superiores (MS)

O Subsistema dos Membros Superiores está definido a partir da artéria e veia subclávias, na região dos ombros, compreendendo a circulação dos braços e mãos, através principalmente da artéria e veia axilares, veia cefálica e artéria e veia braquiais. O consumo de glicose (insulino-dependente) ocorre principalmente no tecido músculo esquelético do braço, e também no tecido adiposo. Apesar de não representar uma parcela importante do consumo de glicose em relação ao metabolismo do corpo todo, constitui uma região anatômica interessante do ponto de vista de dados disponíveis na literatura, pela facilidade de acesso à medidas.

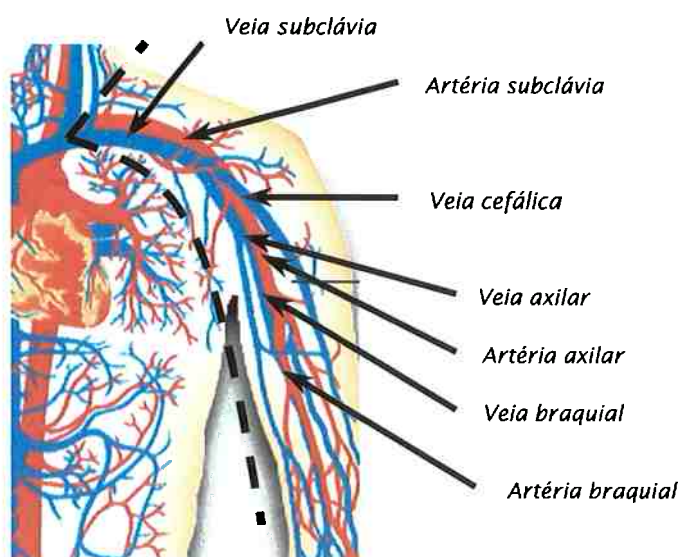


Figura 3.5
Limites anatômicos, subsistema (MS)

Sistema Cardio-Pulmonar (CP)

O Sistema Cardio-Pulmonar é formado pelo conjunto coração-pulmão, onde ocorre a Circulação Pulmonar, além de considerar a parte arterial inicial e a parte venosa final da Circulação Sistêmica, compreendendo a artéria aorta ascendente até o arco aórtico, e a artéria aorta descendente, até a bifurcação na artéria ilíaca comum, a veia cava superior até a bifurcação nas jugulares e a veia cava inferior, a partir da bifurcação da veia ilíaca comum (Figura 3.6).

Apesar do pulmão não apresentar função relevante no metabolismo da glicose, o sistema Cardio-Pulmonar apresenta consumo de glicose insulino-dependente no coração.

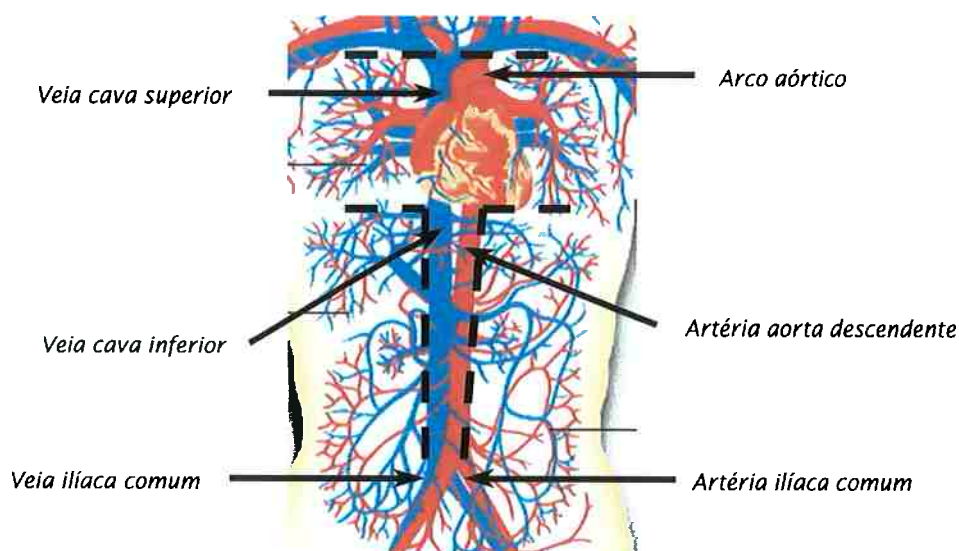


Figura 3.6
Limites anatômicos, subsistema (CP)

Sistema Hepato-Pancreático, Subsistema Porta (PO)

O Subsistema Porta está limitado à veia porta hepática (Figura 3.7), responsável pelo transporte de substratos absorvidos do estômago e intestinos ao fígado, além de receber os hormônios liberados pelo pâncreas e que atuam nos mecanismos bioquímicos de regulação da glicose no fígado.

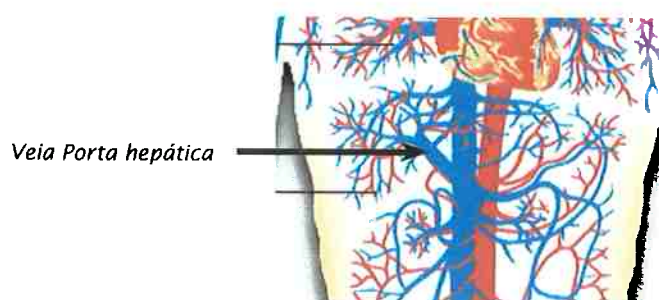


Figura 3.7
Limites anatômicos, subsistema (PO)

Sistema Hepato-Pancreático, Subsistema Hepático (HE)

O Subsistema Hepático compreende exclusivamente o limite anatômico do fígado. Neste subsistema se concretizam os principais mecanismos bioquímicos responsáveis pelo equilíbrio da glicemia, tanto de armazenamento da glicose na forma de glicogênio quanto na formação de glicose a partir do próprio glicogênio (glicogenólise) ou de outros precursores (gliconeogênese).

Sistema Periférico Inferior, Subsistema Abdominal (AB)

O Subsistema Abdominal compreende toda a região esplâncnica, a menos do fígado, do pâncreas e da veia porta hepática (já localizados em subsistemas específicos). Portanto, compreende especialmente os rins, e também o estômago e o intestino, no que diz respeito ao consumo de glicose.

Sistema Periférico Inferior, Subsistema Enteral (EN)

O Subsistema Enteral é considerado separadamente do Subsistema Abdominal com a finalidade de incorporar as dinâmicas de absorção de carboidratos da dieta, sendo portanto representado pelo estômago (considerando um atraso devido ao armazenamento estomacal) e intestino (absorção de glicose no íleo e jejuno).

Sistema Periférico Inferior, Subsistema dos Membros Inferiores (MI)

O Subsistema dos Membros Inferiores inicia-se anatomicamente na bifurcação da artéria aorta descendente na artéria ilíaca comum, e na bifurcação da veia cava inferior na veia ilíaca comum.

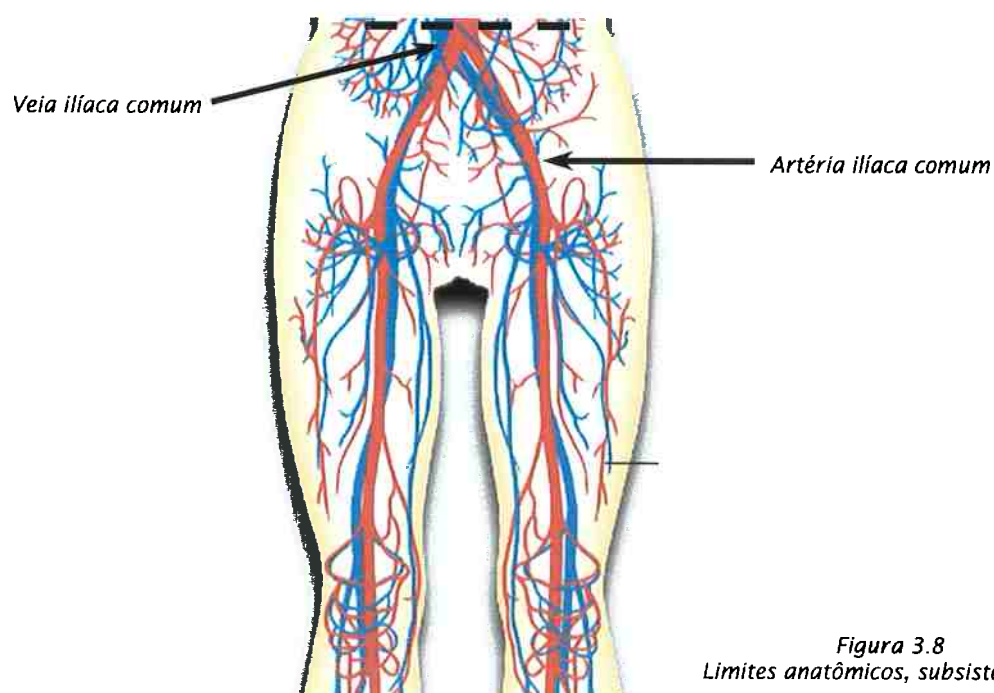


Figura 3.8
Limites anatômicos, subsistema (MI)

Regiões

Em cada subsistema, o sangue que flui pelas artérias atinge vasos de menor calibre, as arteríolas e os capilares e, por difusão, atinge o chamado fluido intersticial, responsável pelo transporte de nutrientes aos tecidos. A transferência de massa entre o fluido intersticial e os tecidos ocorre principalmente através do processo de difusão facilitada, com mediação hormonal. Nos tecidos, a glicose pode ser metabolizada ou então retornar ao interstício, de onde retorna aos capilares e à rede venosa, atingindo as veias de maior calibre.

Considerando o transporte de glicose pelo plasma, nota-se que a concentração de glicose arterial é sempre maior que a concentração de glicose venosa, devido ao consumo de cada subsistema. Considerando esta observação, parece mais adequado considerar uma divisão do plasma em duas regiões : uma região plasmática arterial, onde ocorre a admissão de substratos e hormônios no subsistema, e uma região plasmática venosa, que representa o retorno venoso de glicose a uma concentração menor. Em seguida, são consideradas a região do interstício e a região tecidual: o interstício recebe glicose da região plasmática arterial e a repassa à região tecidual, que a leva a outras vias metabólicas ou então a devolve ao interstício, para retornar à região plasmática venosa (Figura 3.9)

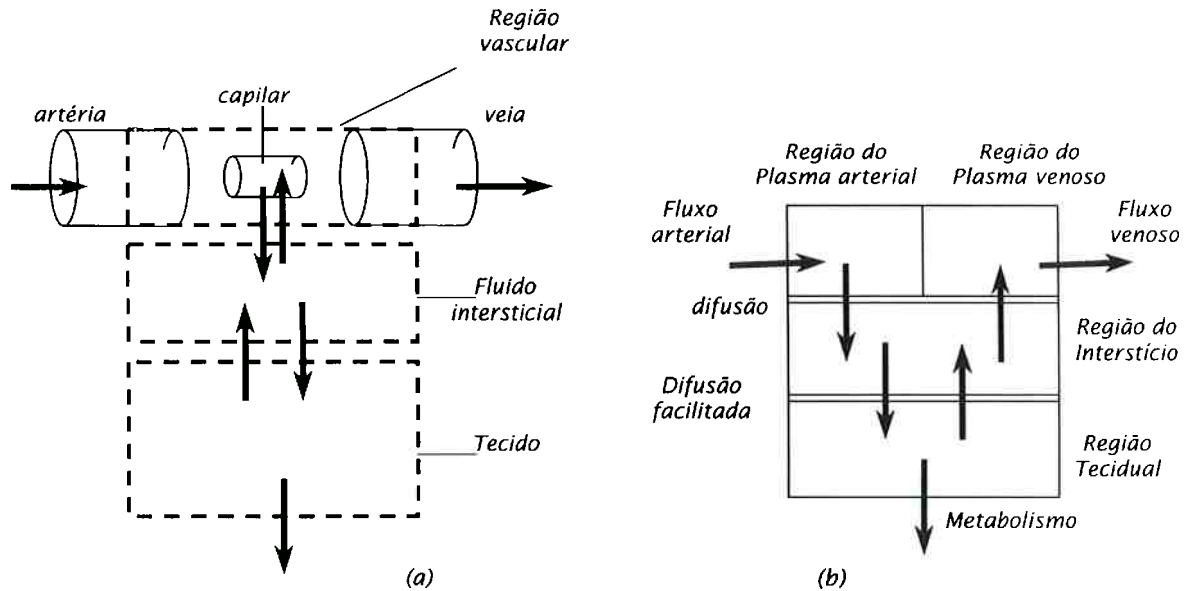


Figura 3.9 Esquema simplificado da irrigação de tecidos pelos capilares (a) e esquema adotado na modelagem (b).

Dependendo do Subsistema, as dinâmicas referentes às trocas de massa por difusão ou difusão facilitada indicadas na *Figura 3.9* podem ser suficientemente rápidas para que possam ser desconsideradas, ou até mesmo pode ocorrer de alguma substância não estar ativa em alguma das regiões. No primeiro caso, agregam-se duas regiões, considerando-se que a substância está distribuída em um volume igual à soma dos volumes das duas regiões; já no segundo caso, considera-se apenas o volume de distribuição da região onde a substância está ativa. Um exemplo destes dois casos particulares está na *Figura 3.10*.

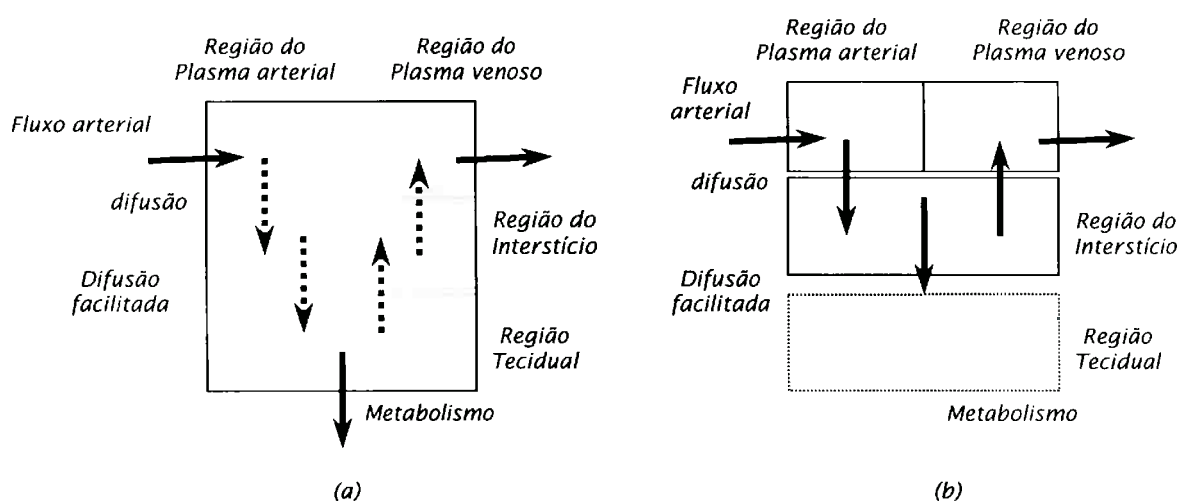


Figura 3.10

Dois casos particulares na definição das regiões de um subsistema: em (a), a substância se distribui pelos volumes de plasma, interstício e tecido, porém as duas barreiras plasma-interstício e interstício-tecido apresentam dinâmicas rápidas, o que leva à simplificação de se considerar apenas a dinâmica do metabolismo a partir do volume de distribuição total. Já em (b), onde a substância não penetra no tecido, considera-se apenas a difusão até o interstício, e o volume de distribuição é a soma dos volumes de plasma e de interstício.

Compartimentos

De acordo com os conceitos, definições e notações mostrados no anexo A, podem ser definidos compartimentos de glicose nas regiões plasmática arterial, plasmática venosa, intersticial e/ou tecidual para cada subsistema, bem como compartimentos plasmáticos de insulina ou glucagon, de acordo com as hipóteses sobre os volumes de distribuição de cada substância em cada subsistema.

3.2.1.2 Hipóteses Globais e Valores Nominais Adotados para Alguns Parâmetros do Modelo

Observações iniciais sobre as vias metabólicas consideradas

O modelo considera unicamente as principais vias metabólicas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, notadamente aquelas vias mais importantes na dinâmica da glicemia. Mesmo considerando a relação direta que existe entre o metabolismo das gorduras e o metabolismo dos carboidratos, as vias metabólicas relativas aos fluxos de glicose que resultam no armazenamento e refluxo de glicose a partir do tecido adiposo foram desconsideradas.

Substratos e Hormônios considerados. Compartimentalização adotada.

A glicose constitui o único substrato considerado em todos os sistemas. Porém, sendo o fígado um órgão central na regulação do metabolismo da glicose, o subsistema hepático é o único que considera outros substratos além da glicose, como a glicose-6-fosfato e o glicogênio.

Com relação aos hormônios, são considerados apenas a insulina, como principal hormônio regulador em situação hiperglicêmica, e o glucagon, como hormônio contra-regulador, em situação hipoglicêmica. Foram desconsideradas as ações de outros hormônios contra-reguladores, como o Hormônio do Crescimento (GH), a adrenalina, a epinefrina e o cortisol. A justificativa de tal simplificação se baseia em dois fatos: primeiro, as constantes de tempo das dinâmicas de contra-regulação de hormônios como o cortisol, o GH e a epinefrina são suficientes altas (de até semanas) para serem desconsideradas em um estudo de regulação da glicemia em curtos períodos; além disso, a maioria dos mecanismos envolvidos na contra regulação a partir destes hormônios não são perfeitamente entendidos ainda, dispondo-se de escassos dados experimentais que possam basear o desenvolvimento de modelos matemáticos significativos.

Generalização do caso Indivíduo Controle

Os valores nominais adotados para parâmetros como volumes e fluxos, apresentados a seguir, foram inicialmente considerados em relação ao assim chamado Indivíduo Controle (IC), aquele com massa corporal de 70 kg e a quem os valores da literatura geralmente se referem. Porém, como os pacientes diabéticos (Tipo-1) podem ser desde crianças até adultos obesos, o Modelo de Simulação ganha consideravelmente em flexibilidade sendo descrito por parâmetros normalizados em relação à massa corporal. Deste modo, os valores nominais adotados para os principais parâmetros estão relacionados por unidade de massa, cabendo portanto a multiplicação pela massa corporal do paciente para a obtenção dos valores numéricos absolutos.

Volumes de Distribuição

No corpo humano, a glicose se distribui na circulação sanguínea, no interstício e nos tecidos (*Figura 3.11*).

Na circulação sanguínea, a glicose está distribuída principalmente no plasma, com a função de transporte, e nos eritrócitos, que desempenham as funções de transporte, armazenamento e consumo insulino-independente. No plasma, porção extracelular do sangue, a glicose se distribui por cerca de 93% de seu volume, considerando 7% de volume plasmático ocupado por proteínas (**HARPER, 1979**). Já nos eritrócitos, cuja porcentagem em relação ao sangue total é definida pelo valor do Hematócrito H (definido a seguir), a glicose se distribui pela parte líquida, ocupando cerca de 72% de seu volume total.

O valor do Hematócrito, H

O Hematócrito define a porcentagem de tecido celular do sangue, formado pelos eritrócitos. O Hematócrito verdadeiro (**H_0**) pode ser determinado por um teste clínico de separação de uma amostra de sangue, a partir do Hematócrito medido (**H_{tc}**). Como não se consegue separar totalmente o plasma dos eritrócitos, o Hematócrito verdadeiro corresponde a uma porcentagem de cerca de 96% do Hematócrito medido (**$H_0 = 0.96 * H_{tc}$**). Tipicamente, o valor do Hematócrito verdadeiro H_0 , que depende do sexo da pessoa, é de 0.4 para Homens e 0.36 para mulheres (**GUYTON, 1992**). Um outro fato importante é que o valor do Hematócrito verdadeiro varia entre os vasos de grosso calibre e os pequenos capilares. De fato, nos vasos de diâmetro muito pequeno a quantidade de eritrócitos é muito menor que naqueles de calibre maior, em virtude da dificuldade do escoamento de sangue em tais regiões. Assim, para se considerar um valor médio representativo do corpo todo, pode ser assumido um valor para o Hematócrito (**H**) ligeiramente menor que o Hematócrito verdadeiro (**H_0**). Na literatura, um valor típico adotado é **$H = 0.91 * H_0$** (**GUYTON, 1992**). Portanto, considerando um valor de **$H_0 = 0.4$** , é adotado o valor nominal de **$H = 0.36$** .

Importante notar que o valor do Hematócrito pode variar bastante em algumas situações patológicas, por exemplo entre **$H = 0.10$** (paciente com anemia) e **$H = 0.65$** (paciente com policitemia). ◆

O volume sanguíneo total (**V^S**) adotado para um Indivíduo Controle (70 kg) é de 5000 ml (**GUYTON, 1992**), ou seja, **$V^S = 71.43$ ml/kg**. Para cada sistema considerado, o volume plasmático venoso é consideravelmente superior ao volume plasmático arterial. Segundo **GUYTON (1992)**, o volume plasmático sistêmico se constitui de 76% de volume plasmático venoso, e 24% de volume plasmático arterial. Esta divisão do plasma em plasma arterial e venoso possibilita ao Modelo de Simulação uma descrição mais próxima da realidade, onde,

em geral, se realizam medidas no sistema arterial e se infundem fármacos no sistema venoso.

Como os eritrócitos são impermeáveis à insulina, e portanto o metabolismo da glicose nos eritrócitos é insulino-independente, e devido ao conhecimento limitado sobre a quantificação dos mecanismos de fluxo entre os eritrócitos e o plasma (os eritrócitos serviriam de *buffers* de glicose para o plasma), admite-se a hipótese de distribuição homogênea de glicose nos eritrócitos do corpo todo. Portanto, o modelo considera uma distribuição vascular de glicose dividida em duas partes: um compartimento isolado (E) para a distribuição de glicose nos eritrócitos, com um volume de $0.72 \cdot H \cdot V^S$ e, para cada subsistema, uma distribuição plasmática de glicose de $0.93 \cdot (1-H) \cdot V^S$.

Quanto ao volume total de distribuição de glicose no corpo humano (V_{DG}), este varia com o estado em que se encontra o paciente. No estado basal, um valor típico para o V_{DG} é de 12000 ml, englobando os volumes de Interstício (V^I) e de Tecido (V^T).

Já os hormônios, tanto a insulina quanto o glucagon, se distribuem no plasma todo (*Figura 3.11*).

Na *Tabela 3.1* estão indicados todos os volumes de distribuição de glicose considerados, para cada subsistema, de acordo com as observações anteriores. Já a *Tabela 3.2* apresenta os volumes plasmáticos totais, onde se distribuem os hormônios insulina e glucagon.

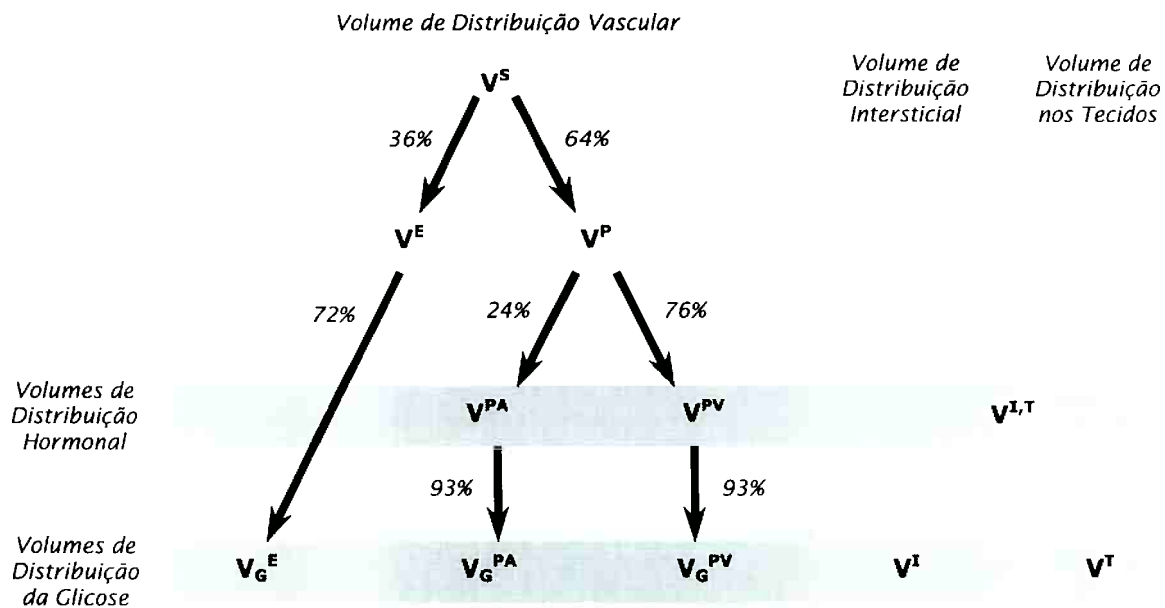


Figura 3.11
Volumes de Distribuição de Glicose e Hormônios.

<i>Subsistema</i>	V^S (valores adotados) (ml)	V_G^P (ml)	V_G^{PA} (ml)	V_G^{PV} (ml)	$V^{I,T}$ (ml)	$VDG =$ $V_G^P + V^{I,T}$ (ml)
CE	500	300	72	228	1100	1400
MS	200	120	29	91	340	460
CP	1800	1080	259	821	800	1880
AB	1000	600	144	456	2120	2720
HE	450	270	65	205	1100	1370
PO	450	270	-	270	-	270
MI	600	360	86	274	2240	2600
E	-	-	-	-	1300	1300
Total	5000	3000	655	2345	9000	12000

Tabela 3.1

Volume sanguíneo e volumes de distribuição de glicose em cada região (PA, PV ou I,T) de cada subsistema, para o Indivíduo Controle. Notar que os valores de volume vascular V^P , V^{PA} e V^{PV} já estão corrigidos para a glicose.

<i>Subsistema</i>	V^S (valores adotados) (ml/kg)	V_G^P (ml/kg)	V_G^{PA} (ml/kg)	V_G^{PV} (ml/kg)	$V^{I,T}$ (ml/kg)	$VDG =$ $V_G^P + V^{I,T}$ (ml/kg)
CE	7.14	4.29	1.03	3.26	15.71	20.00
MS	2.86	1.71	0.41	1.30	4.86	6.57
CP	25.71	15.43	3.70	11.73	11.43	26.86
AB	14.29	8.57	2.06	6.51	30.29	38.86
HE	6.43	3.86	-	-	15.71	19.57
PO	6.43	3.86	-	3.86	-	3.86
MI	8.57	5.14	1.23	3.91	32.00	37.14
E	-	-	-	-	18.57	18.57
Total	71.43	42.86	9.36	33.50	128.57	171.43

Tabela 3.2

Volume sanguíneo e volumes de distribuição de glicose em cada região (PA, PV ou IT) de cada subsistema, normalizados em relação à massa corporal P .

Subsistema	V^S (valores adotados) (ml)	V^P (ml) (a)	V^P (ml/kg) (b)	V^{PA} (ml) (a)	V^{PA} (ml/kg) (b)	V^{PV} (ml) (a)	V^{PV} (ml/kg) (b)	$V^{I,T}$ (ml) (a)	$V^{I,T}$ (ml/kg) (b)
	CE	500	320	4.57	77	1.10	243	3.47	-
MS	200	128	1.83	31	0.44	97	1.39	-	-
CP	1800	1152	16.46	276	3.94	876	12.51	-	-
AB	1000	640	9.14	154	2.2	486	6.94	-	-
HE	450	288	4.11	69	0.99	219	3.13	-	-
PO	450	288	4.11	-	-	288	4.11	-	-
MI	600	384	5.49	92	1.31	292	4.17	-	-
Total	5000	3200	45.71	699	9.99	2501	35.72	9000	128.57

Tabela 3.3

Volume sanguíneo e volumes de distribuição dos hormônios em cada região plasmática (arterial ou venosa) de cada subsistema, (a) para o indivíduo Controle e (b) normalizados em relação à massa corporal P . Notar que os valores se referem a valores totais de plasma.

Fluxos. Fluxo Basal e Fluxo Transitório (pós-prandial). Valores Nominiais Basais adotados.

Os fluxos sanguíneos para cada subsistema dependem do valor do Débito Cardíaco (DC), ou seja, do fluxo sanguíneo total bombeado pelo coração para a circulação sistêmica.

O Débito Cardíaco (DC)

O valor do Débito Cardíaco (DC) para o Indivíduo Controle em repouso absoluto (estado basal) corresponde a um valor nominal de 5000 ml/min (GUYTON, 1992). Considerando o valor normalizado em relação à massa corporal, obtém-se $DC = 71.43$ ml/(min.kg).

O valor de DC é influenciado principalmente pelo retorno venoso, que reflete as necessidades de consumo dos tecidos periféricos, mas também depende de vários outros fatores, dependendo do tipo de 'perturbação' que ocorre em relação ao estado basal. Portanto, é interessante que o Modelo de Simulação considere a possibilidade de variação no parâmetro DC , o que incorpora às simulações perturbações quantitativas reais e importantes, provocadas por dinâmicas não modeladas, mas que afetam significativamente os valores referentes ao metabolismo da glicose. Esta variação no parâmetro DC é representada por uma constante k^{DC} , que tipicamente pode variar entre 1 e 3.5. Assim, no caso mais geral, $DC = k^{DC} * 71.43$ ml/(min.kg). ♦

O modelo considera inicialmente os fluxos basais entre os compartimentos, cujos valores nominais são adotados a partir de valores da literatura (Tabela 3.4). Com os fluxos (em volume) basais entre dois compartimentos, e o volume do compartimento de partida, determina-se o coeficiente de transferência (k) entre os dois compartimentos. No caso de fluxos entre dois compartimentos plasmáticos, os coeficientes de transferência são considerados constantes (dinâmicas lineares), podendo ser não-lineares entre compartimentos que envolvam tecidos, com dinâmicas de Michaelis-Menten, por exemplo.

(Do Subsistema...) → (Para o Subsistema...)	F_b^s (valores da literatura) (ml/min)	F_b^s (valores adotados para o Indivíduo Controle, $DC =$ 5000 ml/min) (ml/min)	F_b^s (valores adotados para o Indivíduo Geral, $DC = k^{DC} * 71.43$ ml/(min.kg) (ml/min)
CP → CE	700 ^{1,2}	700 (14% DC)	0.14 * DC * P
CP → MS	-	300 (6% DC)	0.06 * DC * P
CP → AB		2500 (50% DC)	0.5 * DC * P
CP → HE	300 ^{1,2}	300 (6% DC)	0.06 * DC * P
CP → MI		1200 (24% DC)	0.24 * DC * P
Total (DC)	5000 ¹	5000 (DC)	DC * P

Tabela 3.4
Fluxos Sanguíneos Basais (em volume) entre os diversos subsistemas

(Do Compartimento de Glicose...) → (Para o Compartimento de Glicose...)	F_v^p (valores adotados para o Indivíduo Controle, $DC =$ 5000 ml/min) (ml/min)	F_v^p (valores adotados para o Indivíduo Geral, $DC = k^{DC} * 71.43$ ml/(min.kg) (ml/min)
CP ^{PA} → CE ^{PA}	420	0.084 * DC * P
CP ^{PA} → MS ^{PA}	180	0.036 * DC * P
CP ^{PA} → AB ^{PA}	1500	0.3 * DC * P
CP ^{PA} → HE ^{PA}	180	0.036 * DC * P
CP ^{PA} → MI ^{PA}	720	0.144 * DC * P

Tabela 3.5
Fluxos de Plasma Basais (em volume) entre os diversos compartimentos de glicose.

Glicose Sanguínea x Glicose Plasmática

O Modelo de Simulação descreve a dinâmica da glicose no sangue através de valores de Concentração Plasmática. A Concentração de glicose sanguínea (glicemia) sempre é ligeiramente inferior ao valor da concentração de glicose plasmática, dependendo do valor do hematócrito. Assim, com as hipóteses de distribuição do volume sanguíneo apresentadas na *Figura 3.11*, e considerando um valor do hematócrito de 0.36, obtém-se que a glicemia é cerca de 8.2% inferior ao valor da concentração plasmática de glicose³.

³ Denotando por MG^S , MG^P e MG^E as massas de glicose no sangue, plasma e eritrócitos, respectivamente; V^S , V^P e V^E os volumes sanguíneo, plasmático e de eritrócitos, respectivamente; e G^S , G^P e G^E as concentrações de glicose sanguínea, plasmática e nos eritrócitos; e ainda adotando como hipótese que o compartimento de glicose dos eritrócitos está em equilíbrio com o compartimento de glicose plasmática, ou seja, $G^P = G^E$, tem-se:

$$G^P = G^E \Rightarrow \frac{MG^P}{0.93 \cdot V^P} = \frac{MG^E}{0.72 \cdot V^E} \Rightarrow MG^E = \frac{0.72 \cdot V^E \cdot MG^P}{0.93 \cdot V^P}$$

$$G^S = \frac{MG^S}{V^S} = \frac{MG^E + MG^P}{V^E + V^P} = \frac{\frac{0.72 \cdot V^E \cdot MG^P}{0.93 \cdot V^P} + MG^P}{0.5625 \cdot V^P + V^P} = \frac{0.72 \cdot 0.5625 \cdot V^P}{0.93 \cdot V^P} + \frac{MG^P}{1.5625 \cdot V^P} = \frac{1.4355 \cdot MG^P}{1.5625 \cdot V^P} = 0.918 \cdot G^P$$

Portanto, com as hipóteses adotadas, G^S é cerca de 8.2% inferior à G^P . Se for admitido um valor de 0.4 para o hematócrito, essa proporção sobe para cerca de 14 %.

3.2.1.3 Nomenclatura

No Modelo de Simulação, foi adotada a nomenclatura apresentada na *Tabela 3.6*.

Variável	Significado	Unidade
$G()$	Concentração de Glicose	mg/dl
$INS()$	Concentração de Insulina	mU/ml
$GG()$	Concentração de Glucagon	μ g/ml
$MG()$	Massa de Glicose	mg
$MINS()$	Massa de Insulina	mU
$MGG()$	Massa de Glucagon	pg
$V()$	Volume	ml
Sobrescritos $PA, PV, e_{I,T}$	Regiões do Plasma Arterial, Plasma Venoso, Interstício e Tecido, respectivamente	
$k(a,b)$	Coeficiente de Transferência, para o Compartimento a , a partir do Compartimento b	min^{-1}
$FG(a,b)$	Fluxo em Massa, para o Compartimento a , a partir do Compartimento b	mg/min
$F_v(a,b)$	Fluxo em Volume, para o Compartimento a , a partir do Compartimento b	mL/min
$F(0,a)$	Fluxo de Consumo, a partir do Compartimento a	
$()_b$	Valor da variável no estado basal	
$()_{b,c}$	Valor da variável no estado basal, para o Indivíduo Controle	

Tabela 3.6
Nomenclatura adotada para o Modelo de Simulação

3.2.1.4 Esquema Geral do Modelo de Simulação

O esquema geral do modelo de simulação fisiológico está apresentado a seguir, na *Figura 3.12*.

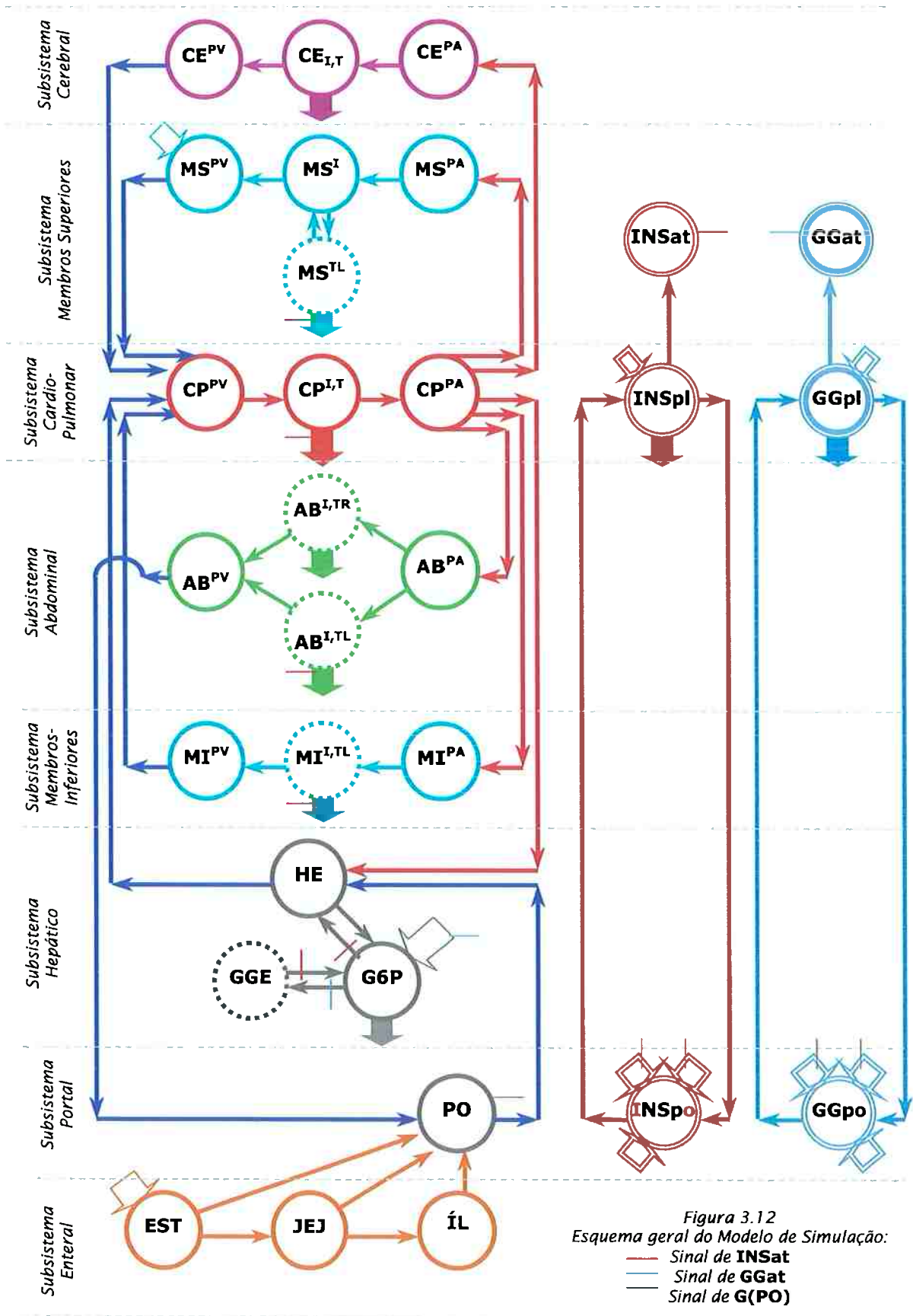


Figura 3.12
Esquema geral do Modelo de Simulação:
— Sinal de INSat
— Sinal de GGat
— Sinal de G(PO)

3.2.1.5 Modelo da Glicose e Substratos Associados

A) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Cerebral

O modelo do metabolismo da glicose no subsistema cerebral (*Figura 3.13*) está formado por três compartimentos: dois compartimentos vasculares do plasma arterial e venoso, além do terceiro compartimento, representando o volume de distribuição de glicose no fluido intersticial e tecido cerebral (de absorção rápida de glicose), constituído de massa encefálica branca e massa encefálica cinzenta.

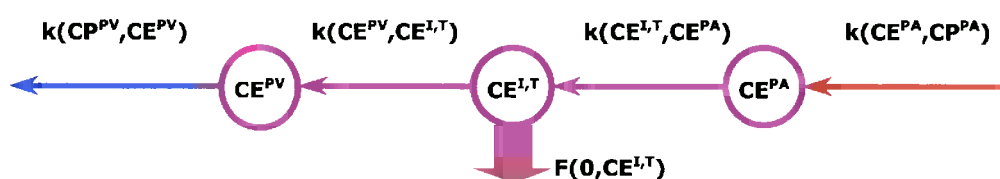


Figura 3.13
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema Cerebral

Como hipótese específica básica do Subsistema Cerebral, considera-se que a glicose consumida pelo cérebro se mantém num valor constante [(5.508/(100 g de encéfalo), valor na faixa média indicada por **PHELPS et al., 1979**], a despeito da velocidade de transporte facilitado através da barreira hemato-encefálica (mediada por transportadores hexose-específicos) ser mais elevada para a faixa de glicemia normal, ou superior a 3.9 mM (cerca de 70 mg.dl⁻¹). Isto significa que o consumo de glicose não é limitado superiormente pela capacidade de transporte dos transportadores, que chegariam a permitir uma velocidade de transporte duas vezes superior ao fluxo requerido pelo cérebro (**SOKOLOFF, 1986**). Para fluxos inferiores a 3.9mM, inicia-se a faixa de hipoglicemia, e a velocidade máxima disponível para o transporte de glicose limita o consumo de glicose cerebral, que passa a seguir a curva de Michaelis-Menten da cinética do transportador (*Figura 3.14*).

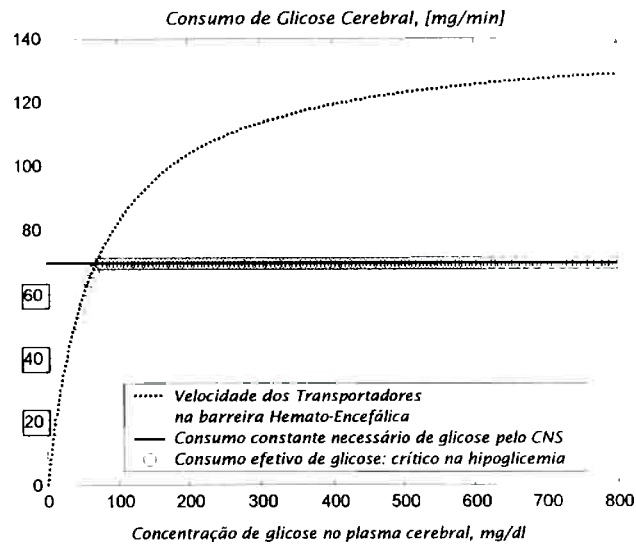


Figura 3.14
Consumo de Glicose Cerebral

A partir da Figura 3.13, podem ser escritas as equações de balanço de massa:

$$\frac{d}{dt} MG(CE^{PA}) = k(CE^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) - k(CE^{I,T}, CE^{PA}) \cdot MG(CE^{PA}) \quad (3.1)$$

$$\frac{d}{dt} MG(CE^{I,T}) = k(CE^{I,T}, CE^{PA}) \cdot MG(CE^{PA}) - k(CE^{PV}, CE^{I,T}) \cdot MG(CE^{I,T}) - F(0, CE^{I,T}) \quad (3.2)$$

$$\frac{d}{dt} MG(CE^{PV}) = k(CE^{PV}, CE^{I,T}) \cdot MG(CE^{I,T}) - k(CP^{PV}, CE^{PV}) \cdot MG(CE^{PV}) \quad (3.3)$$

Na Figura 3.15 estão indicados os valores de todos os parâmetros do subsistema CE no estado basal para o indivíduo Controle, enquanto na Figura 3.16 está caracterizado o caso geral.

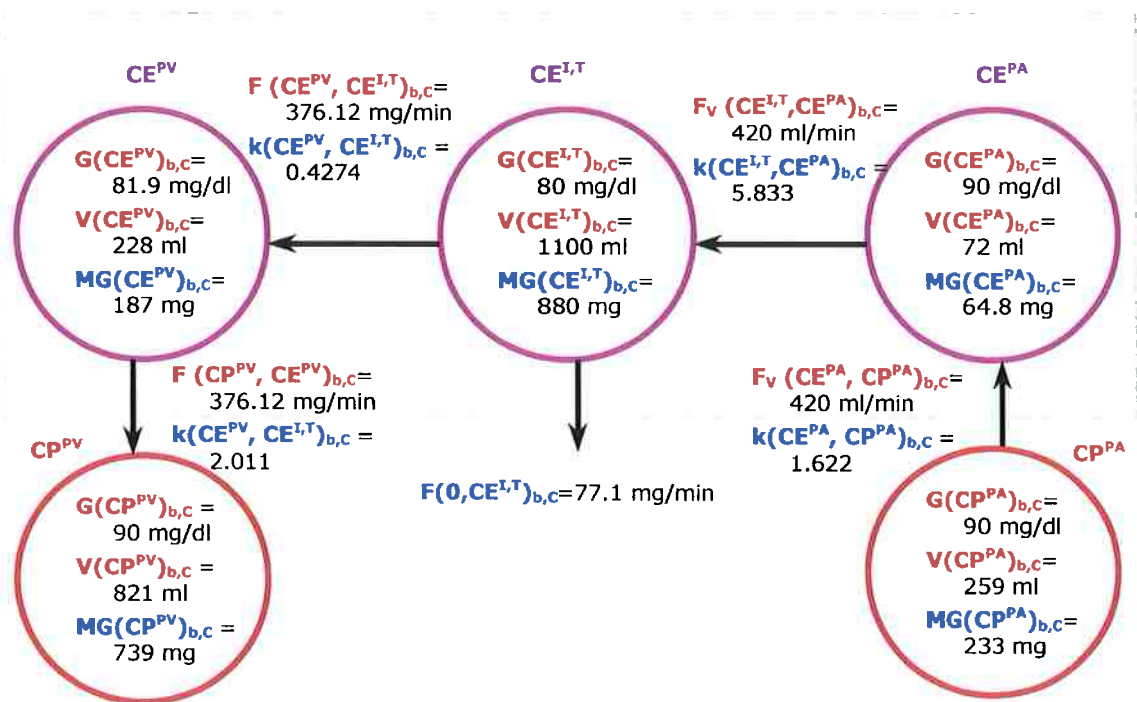


Figura 3.15
 Valores Nominais para os parâmetros do Subsistema CE
 (estado basal, indivíduo Controle)

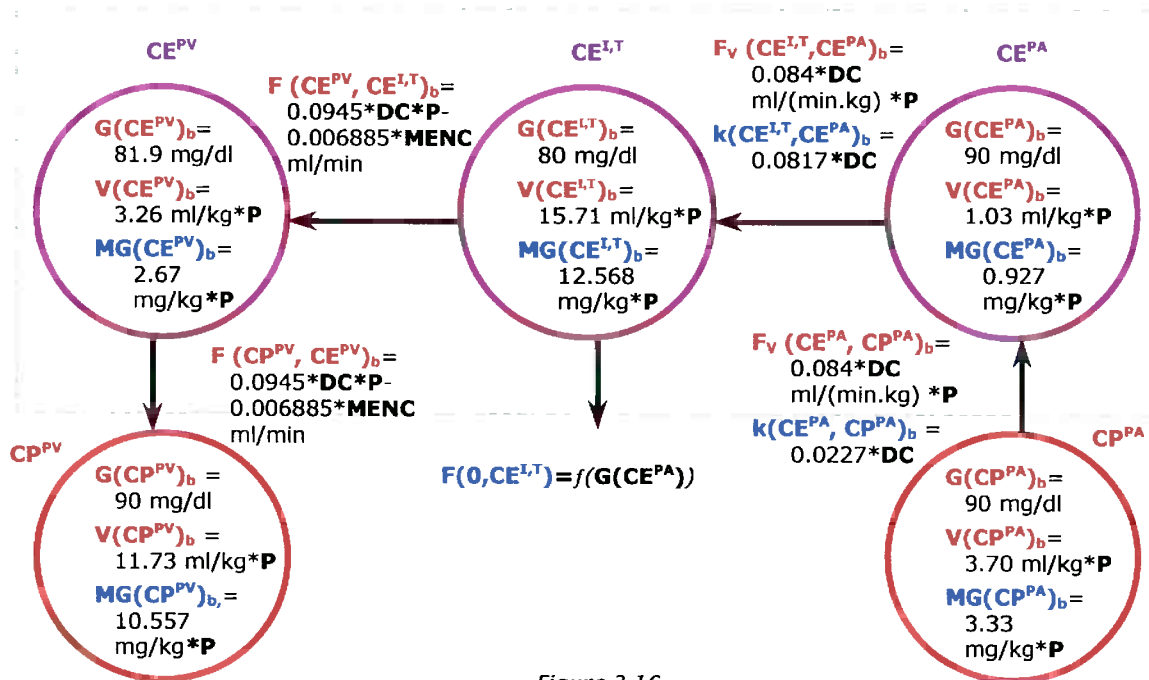


Figura 3.16
 Valores Nominais para os parâmetros do Subsistema CE
 (caso geral)

Portanto, complementarmente às Equações (3.1) a (3.3), pode-se escrever:

$$k(CE^{PA}, CP^{PA}) = 0.0227 * DC \tag{3.4}$$

$$k(CE^{I,T}, CE^{PA}) = 0.0817 * DC \tag{3.5}$$

$$k(CE^{PV}, CE^{I,T}) = (0.0945 * DC * P - 0.06885 * MENC) / (15.71 * P) \tag{3.6}$$

$$k(CP^{PV}, CE^{PV}) = (0.0945 * DC * P - 0.06885 * MENC) / (3.26 * P) \tag{3.7}$$

$$MG(CE^{PA})_{t=0} = 0.927 * P \tag{3.8}$$

$$MG(CE^{I,T})_{t=0} = 12.568 * P \tag{3.9}$$

$$MG(CE^{PV})_{t=0} = 2.67 * P \tag{3.10}$$

$$F(0, CE^{I,T}) = \begin{cases} 0.05508 * MENC, & \text{se } G(CE^{PA}) \geq 70 \text{ mg/dl} \\ \frac{0.11016 * MENC}{70 + G(CE^{PA})} * G(CE^{PA}), & \text{se } G(CE^{PA}) < 70 \text{ mg/dl} \end{cases} \tag{3.11}$$

B) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores

O metabolismo da glicose no subsistema dos Membros Superiores (MS), predominantemente no tecido músculo esquelético, foi recentemente acessado através do uso de técnica de traçadores múltiplos (SACCOMANI et. al., 1996), o que permite considerar separadamente um compartimento relativo ao fluido intersticial e um compartimento de tecido, onde a glicose vem metabolizada. Este foi o esquema adotado aqui, e está reproduzido na Figura 3.17.

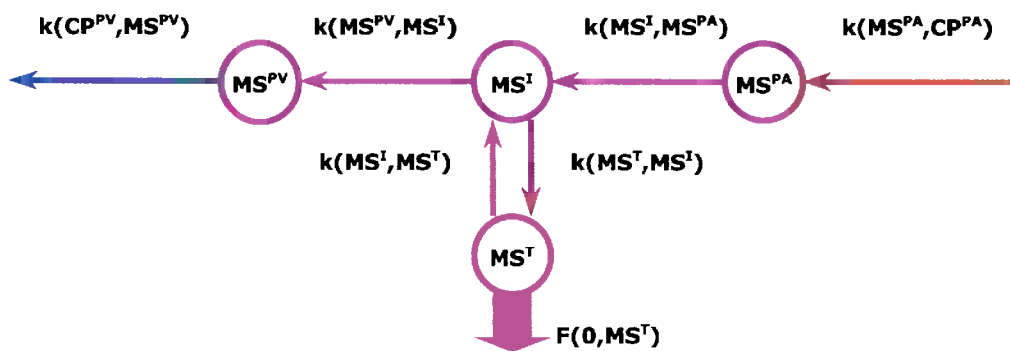


Figura 3.17
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores

A partir da estrutura compartimental adotada na Figura 3.17, pode-se escrever as seguintes equações de balanço de massa:

$$\frac{d}{dt} MG(MS^{PA}) = k(MS^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) - k(MS^I, MS^{PA}) \cdot MG(MS^{PA}) \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} MG(MS^I) = & k(MS^I, MS^{PA}) \cdot MG(MS^{PA}) - F(MS^T, MS^I) + \\ & + F(MS^I, MS^T) - k(MS^{PV}, MS^I) \cdot MG(MS^I) \end{aligned} \quad (3.13)$$

$$\frac{d}{dt} MG(MS^T) = F(MS^T, MS^I) - F(MS^I, MS^T) - k(0, MS^T) \cdot MG(MS^T) \quad (3.14)$$

$$\frac{d}{dt} MG(MS^{PV}) = k(MS^{PV}, MS^I) \cdot MG(MS^I) - k(CP^{PV}, MS^{PV}) \cdot MG(MS^{PV}) \quad (3.15)$$

Algumas hipóteses específicas adotadas neste subsistema são:

- A influência da insulina nos fluxos de glicose entre os compartimentos de fluido intersticial e do tecido músculo esquelético foi modelada considerando-se saturação de baixa concentração (inferior a cerca de 80 pmol/l) e também saturação de alta concentração (superior a cerca de 600 pmol/l). Esta dupla saturação foi caracterizada por curvas de tangente hiperbólica, passando pelos pontos experimentais de 43 pmol/l e 473 pmol/l, cujos dados estão indicados no trabalho de **SACCOMANI et al (1996)**.
- A influência da glicose por si, não abordada no trabalho de **SACCOMANI et al (1996)**, foi modelada através de curvas de saturação do tipo Michaelis-Menten, que devem refletir as cinéticas dos transportadores GLUT-4. Por falta de dados experimentais, foi considerada uma velocidade máxima de transporte correspondente a duas vezes aquela que ocorre quando da concentração normal de glicose.

Estas duas hipóteses estão agrupadas nas curvas representativas dos fluxos $MS^I \rightarrow MS^T$ e $MS^T \rightarrow MS^I$, conforme indicado a seguir na *Figura 3.18*. Nesta figura estão representados os valores nominais dos principais parâmetros do subsistema MS, incluindo as curvas de fluxo e de coeficientes de transferência. Note-se a influência da insulina também sobre os volumes de distribuição de glicose no interstício e também no músculo esquelético. As equações dos fluxos e coeficientes de transferência, bem como os valores iniciais das massas de glicose nos quatro compartimentos estão indicados nas Equações (3.16) a (3.26), a seguir.

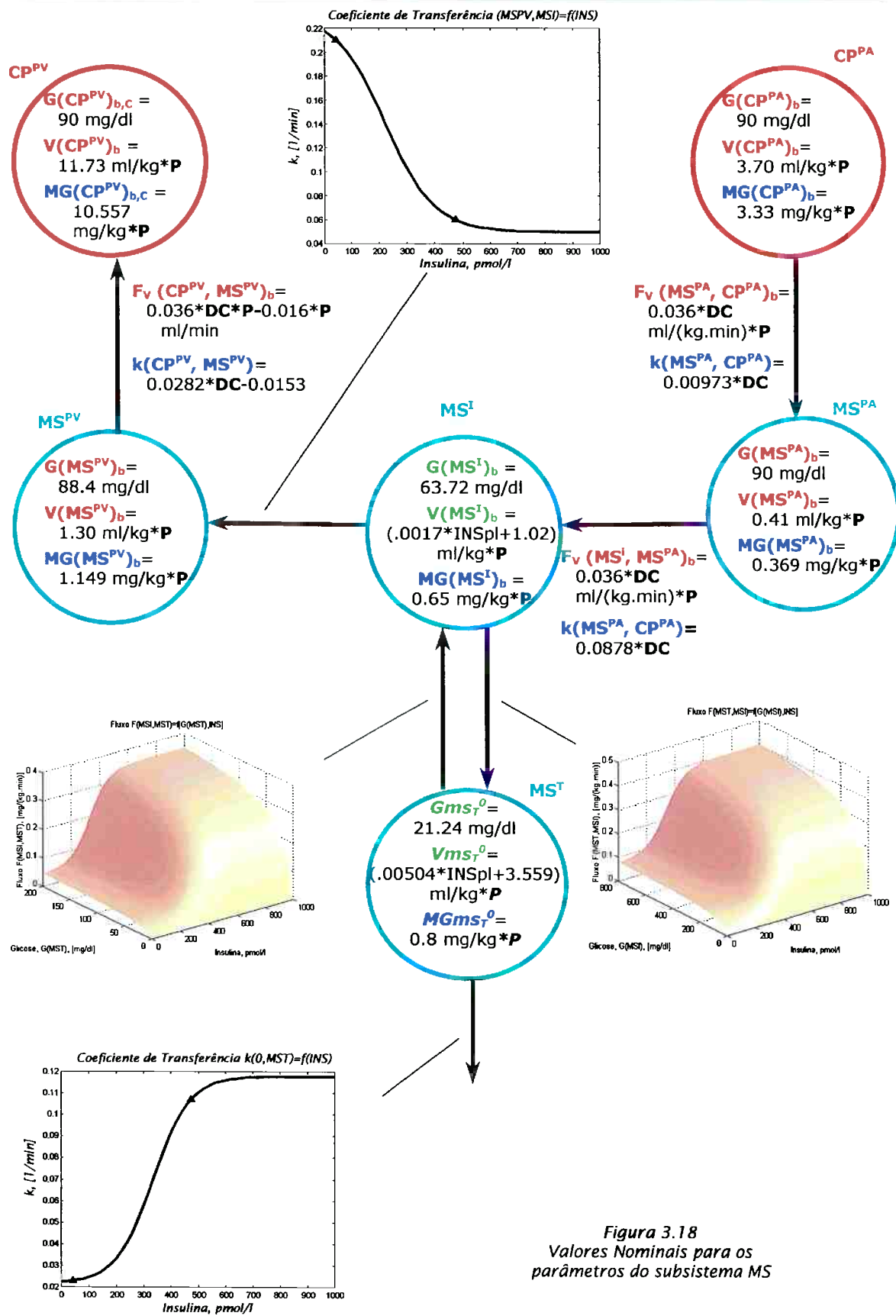


Figura 3.18
Valores Nominais para os
parâmetros do subsistema MS

$$F(\text{MS}^T, \text{MS}^I) = f[\text{INSat}, G(\text{MS}^I)] =$$

$$2 \cdot \frac{\left[\frac{0.1755 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot \text{INSat} - 200 - 465}{465 - 200} \right) \right)}{2} + 0.0415 \right]}{63.72 + G(\text{MS}^I)} \cdot G(\text{MS}^I) \cdot P \quad (3.16)$$

$$F(\text{MS}^I, \text{MS}^T) = f[\text{INSat}, G(\text{MS}^T)] =$$

$$2 \cdot \frac{\left[\frac{0.17 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot \text{INSat} - 200 - 455}{455 - 200} \right) \right)}{2} + 0.0238 \right]}{21.24 + G(\text{MS}^T)} \cdot G(\text{MS}^T) \cdot P \quad (3.17)$$

$$k(0, \text{MS}^T) = f[\text{INSat}] =$$

$$\frac{0.096 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot \text{INSat} - 200 - 468}{468 - 200} \right) \right)}{2} + 0.0218 \quad (3.18)$$

$$k(\text{MS}^{\text{PV}}, \text{MS}^I) = f[\text{INSat}] =$$

$$(0.2293 \cdot \text{DC} - 0.124) \cdot k_{\text{INSat}} \quad (3.19)$$

$$k(\text{MS}^I, \text{MS}^{\text{PA}}) = 0.0878 \cdot \text{DC} \quad (3.20)$$

$$k(\text{MS}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}}) = 0.00973 \cdot \text{DC} \quad (3.21)$$

$$k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{MS}^{\text{PV}}) = 0.0282 \cdot \text{DC} - 0.0153 \quad (3.22)$$

$$\text{MG}(\text{MS}^{\text{PA}})_0 = 0.369 \cdot P \quad (3.23)$$

$$\text{MG}(\text{MS}^I)_0 = 0.65 \cdot P \quad (3.24)$$

$$\text{MG}(\text{MS}^T)_0 = 0.8 \cdot P \quad (3.25)$$

$$\text{MG}(\text{MS}^{\text{PV}})_0 = 1.149 \cdot P \quad (3.26)$$

C) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Abdominal

O modelo do metabolismo da glicose no Subsistema Abdominal (AB) considera uma divisão do fluxo plasmático arterial de glicose em dois compartimentos de (interstício + tecido) característicos de duas dinâmicas diferentes (Figura 3.19):

- Um compartimento de absorção rápida de glicose $AB^{I,TR}$, basicamente caracterizado pelo sistema renal, onde ocorrem dois fenômenos muito importantes: a excreção de glicose na urina (RE) quando a concentração de glicose renal $G(AB^{I,TR})$ ultrapassa o limite de 180 mg/dl (GUYTON, 1992); e o consumo líquido de glicose renal (Net Renal Glucose Uptake, NRGU), que assume um valor positivo constante para valores de $G(AB^{I,TR})$ superiores a 100 mg/dl, porém podendo assumir um valor negativo (isto é, o valor da produção de glicose renal excedendo o valor do consumo renal) numa situação de hipoglicemia, o que retrata o processo de gliconeogênese renal (MEYER et al., 1999).
- Um compartimento de absorção lenta de glicose $AB^{I,TL}$, caracterizando a absorção de glicose no intestino e no estômago.

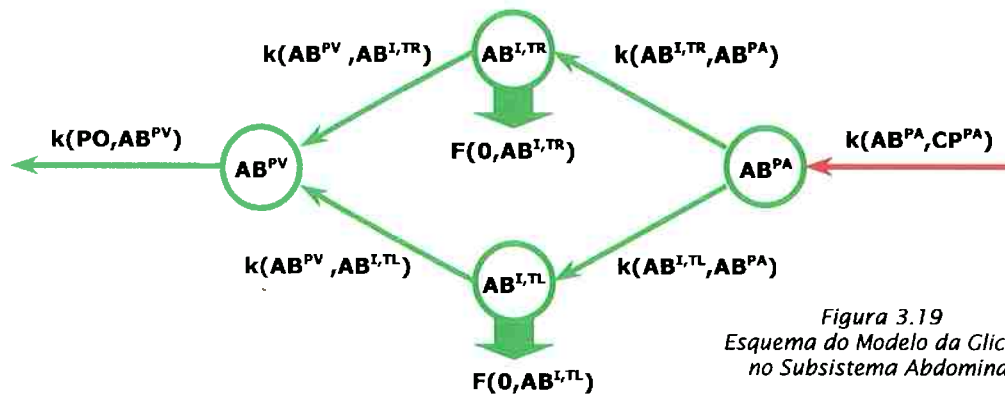


Figura 3.19
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema Abdominal

As equações de balanço de massa no subsistema abdominal são:

$$\frac{d}{dt} MG(AB^{PA}) = k(AB^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) +$$

$$-k(AB^{I,TR}, AB^{PA}) \cdot MG(AB^{PA}) - k(AB^{I,TL}, AB^{PA}) \cdot MG(AB^{PA}) \quad (3.27)$$

$$\frac{d}{dt} MG(AB^{I,TR}) = k(AB^{I,TR}, AB^{PA}) \cdot MG(AB^{PA}) +$$

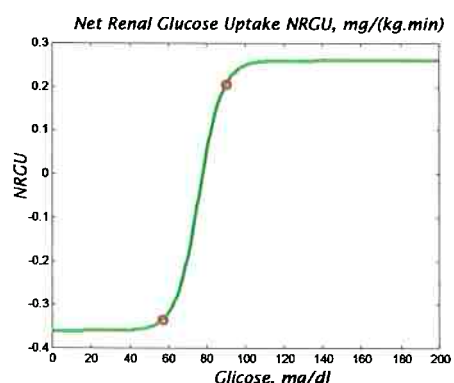
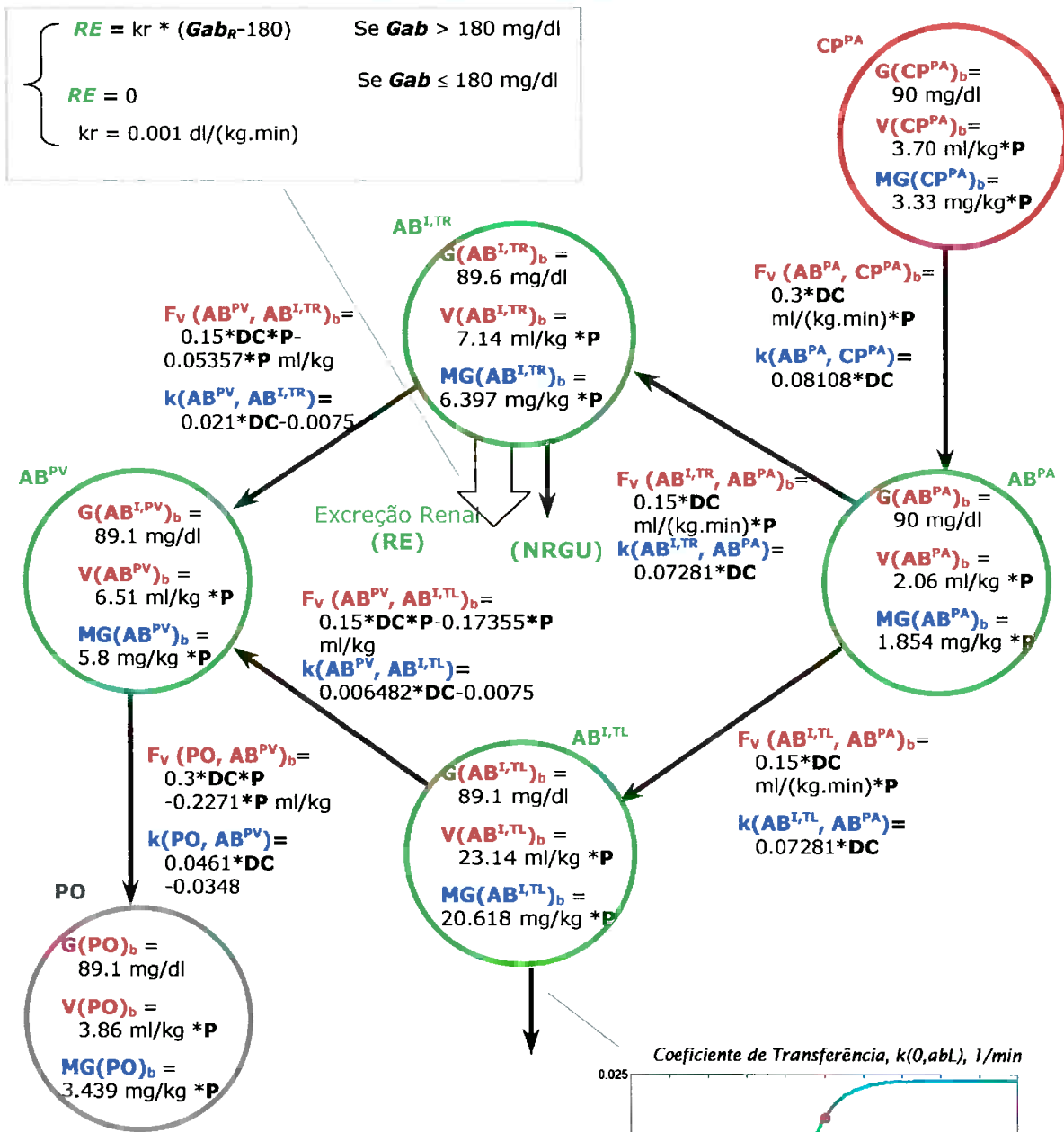
$$-k(AB^{PV}, AB^{I,TR}) \cdot MG(AB^{I,TR}) - NRGU - RE \quad (3.28)$$

$$\frac{d}{dt} MG(AB^{I,TL}) = k(AB^{I,TL}, AB^{PA}) \cdot MG(AB^{PA})$$

$$-k(AB^{PV}, AB^{I,TL}) \cdot MG(AB^{I,TL}) - F(0, AB^{I,TL}) \quad (3.29)$$

$$\frac{d}{dt} MG(AB^{PV}) = k(AB^{PV}, AB^{I,TR}) \cdot MG(AB^{I,TR}) +$$

$$+k(AB^{PV}, AB^{I,TL}) \cdot MG(AB^{I,TL}) - k(PO, AB^{PV}) \cdot MG(AB^{PV}) \quad (3.30)$$



(MEYER et al., 1999)

Figura 3.20
Valores Nominais para os parâmetros do subsistema AB

Neste modelo, está considerado o resultado recente obtido por MEYER et al. (1999) sobre os valores de consumo líquido de glicose nos rins, sendo admitida a liberação de glicose por gliconeogênese renal para valores hipoglicêmicos.

De acordo com a Figura 3.20, tem-se:

$$\text{NRGU} = \left[\frac{0.45 \cdot \left(1 + \tanh \left(\frac{2 \cdot G(\text{AB}^{\text{I,TR}}) - 63.8 - 87}{87 - 63.8} \right) \right)}{2} - 0.36 \right] \cdot P \quad (3.31)$$

$$k(0, \text{AB}^{\text{I,TL}}) = \frac{0.0172 \cdot \left(1 + \tanh \left(\frac{2 \cdot \text{INSat} - 300 - 512}{512 - 300} \right) \right)}{2} + 0.0084 \quad (3.32)$$

$$\text{RE} = \begin{cases} k_r \cdot [G(\text{AB}^{\text{I,TR}}) - 180] \cdot P & \text{se } G(\text{AB}^{\text{I,TR}}) > 180 \text{ mg/dl} \\ 0 & \text{se } G(\text{AB}^{\text{I,TR}}) \leq 180 \text{ mg/dl} \end{cases} \quad (3.33)$$

$$k(\text{AB}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}}) = 0.08108 \cdot \text{DC} \quad (3.34)$$

$$k(\text{AB}^{\text{I,TR}}, \text{AB}^{\text{PA}}) = 0.07281 \cdot \text{DC} \quad (3.35)$$

$$k(\text{AB}^{\text{I,TL}}, \text{AB}^{\text{PA}}) = 0.07281 \cdot \text{DC} \quad (3.36)$$

$$k(\text{AB}^{\text{PV}}, \text{AB}^{\text{I,TR}}) = 0.021 \cdot \text{DC} - 0.0075 \quad (3.37)$$

$$k(\text{AB}^{\text{PV}}, \text{AB}^{\text{I,TL}}) = 0.006482 \cdot \text{DC} - 0.0075 \quad (3.38)$$

$$k(\text{PO}, \text{AB}^{\text{PV}}) = 0.0461 \cdot \text{DC} - 0.0348 \quad (3.39)$$

D) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores

Nos membros inferiores (MI), contrariamente ao modelo dos membros superiores, foi considerado um único compartimento da glicose nas regiões do interstício e tecido, além dos compartimentos do plasma arterial e venoso (Figura 3.21).

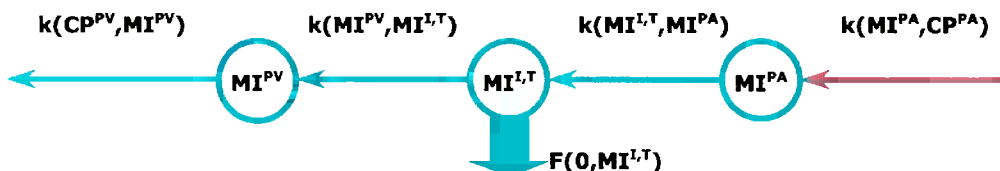


Figura 3.21
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores

A hipótese de desconsideração da dinâmica entre o interstício e o tecido muscular advém da tentativa de se reproduzir os dados obtidos por **KELLEY et al (1999)**, através de tomografia PET para a influência da insulina sobre a metabolização da glicose a Glicose-6-Fosfato (ou melhor, do FDG a FDG-6-Fosfato, considerando um fator de correspondência, *Lump Constant*, igual a 1), segundo um modelo 4K comentado anteriormente. Assim, a curva representativa do consumo de glicose engloba tanto a ação insulínica de dupla saturação quanto a ação da glicose *per se* na forma de uma curva de Michaelis-Menten (Figura 3.22), já que a glicose absorvida pelo tecido muscular e metabolizada a Glicose-6-Fosfato não retorna diretamente a glicose disponível, visto que o tecido muscular não possui Glicose-6-Fosfatase.

As equações de balanço de massa no Subsistema dos Membros Inferiores são:

$$\frac{d}{dt} MG(MI^{PA}) = k(MI^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) - k(MI^{I,T}, MI^{PA}) \cdot MG(MI^{PA}) \tag{3.40}$$

$$\frac{d}{dt} MG(MI^{I,T}) = k(MI^{I,T}, MI^{PA}) \cdot MG(MI^{PA}) - k(MI^{PV}, MI^{I,T}) \cdot MG(MI^{I,T}) - F(0, MI^{I,T}) \tag{3.41}$$

$$\frac{d}{dt} MG(MI^{PV}) = k(MI^{PV}, MI^{I,T}) \cdot MG(MI^{I,T}) - k(CP^{PV}, MI^{PV}) \cdot MG(MI^{PV}) \tag{3.42}$$

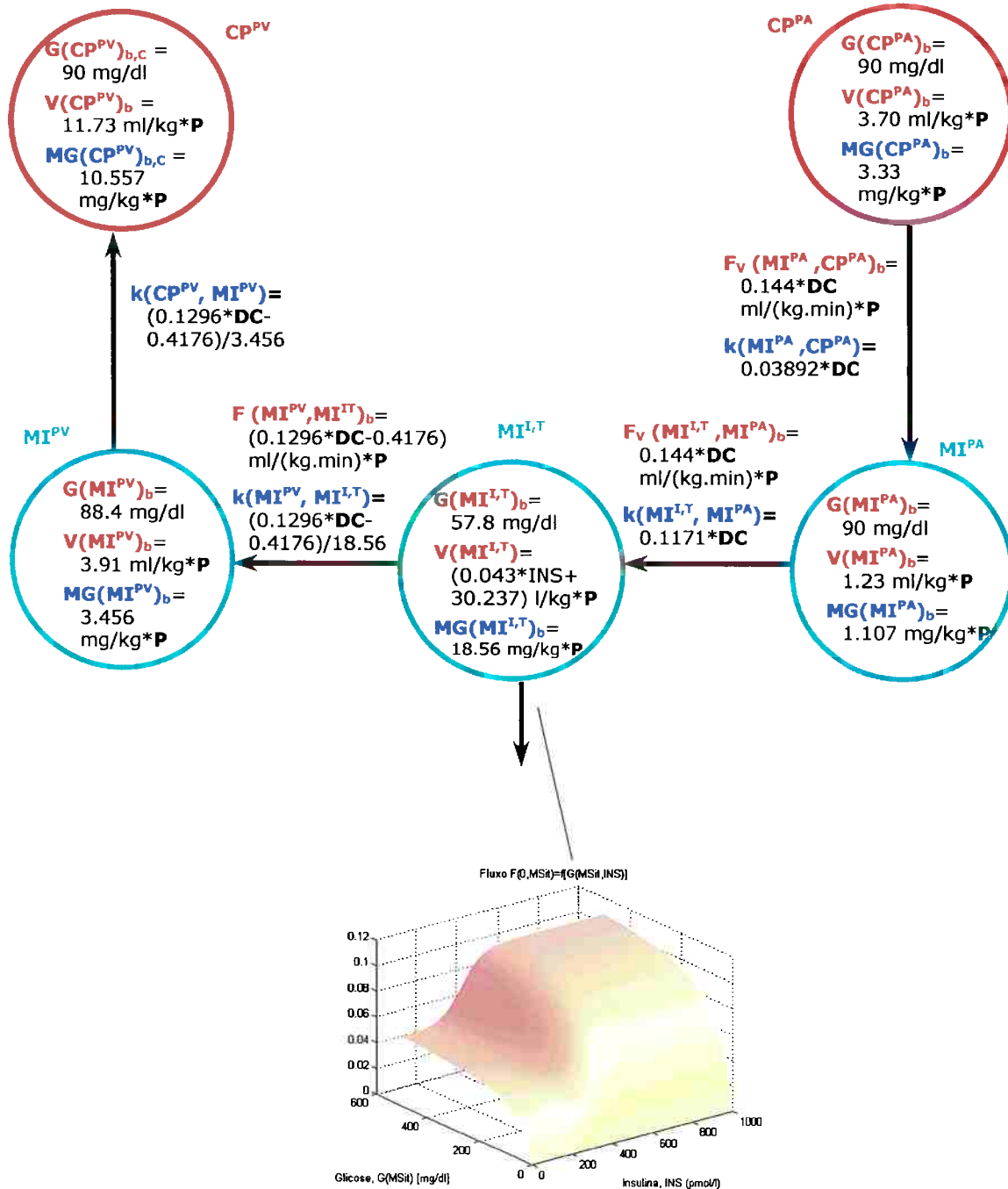


Figura 3.22
Valores Nominais para os parâmetros do subsistema MI

De acordo com a *Figura 3.22*, as equações relativas aos coeficientes de transferência e função de consumo são:

$$k(MI^{PA}, CP^{PA}) = 0.03892 \cdot DC \tag{3.43}$$

$$k(MI^{I,T}, MI^{PA}) = 0.1171 \cdot DC \tag{3.44}$$

$$k(MI^{PV}, MI^{I,T}) = (0.1296 \cdot DC - 0.4176) / 18.56 \tag{3.45}$$

$$k(CP^{PV}, MI^{PV}) = (0.1296 \cdot DC - 0.4176) / 3.456 \tag{3.46}$$

$$F(0, MI^{I,T}) = f[G(MI^{I,T}), INS] =$$

$$= \frac{2 \cdot \left[\frac{0.03 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot INS_{pl} - 200 - 400}{400 - 200} \right) \right)}{2} + 0.03 \right]}{58 + G(MI^{I,T})} \cdot G(MI^{I,T}) \cdot P \tag{3.47}$$

$$MG(MI^{PA})_0 = 1.107 \cdot P \tag{3.48}$$

$$MG(MI^{PA})_0 = 18.56 \cdot P \tag{3.49}$$

$$MG(MI^{PA})_0 = 3.456 \cdot P \tag{3.50}$$

E) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Porta

No Subsistema Porta, o fluxo eventual de glicose do Subsistema Enteral durante o período pós-prandial é adicionado ao fluxo proveniente da região do plasma venoso do Subsistema Abdominal, constituindo o fluxo de glicose que se dirige diretamente ao Subsistema Hepático (*Figura 3.23*).

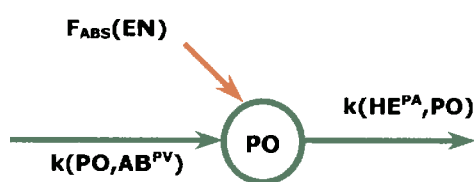


Figura 3.23
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema Porta

Desta maneira, o balanço de massa no Subsistema Porta conduz à Equação (3.51):

$$\frac{d}{dt} MG(PO) = k(PO, AB^{PV}) \cdot MG(AB^{PV}) - k(HE, PO) \cdot MG(PO) + F_{ABS}(En) \quad (3.51)$$

À parte a função de absorção de glicose exógena por via oral proveniente da alimentação ($F_{abs}(EN)$), apresentada e discutida no parágrafo *Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Enteral*, podem ser escritas as seguintes equações complementares, de acordo com a Figura 3.24:

$$k(PO, AB^{PV}) = 0.0461 \cdot DC - 0.03488 \quad (3.52)$$

$$k(HE, PO) = 0.07772 \cdot DC - 0.0588 \quad (3.53)$$

$$MG(PO)_0 = 3.439 \cdot P \quad (3.54)$$

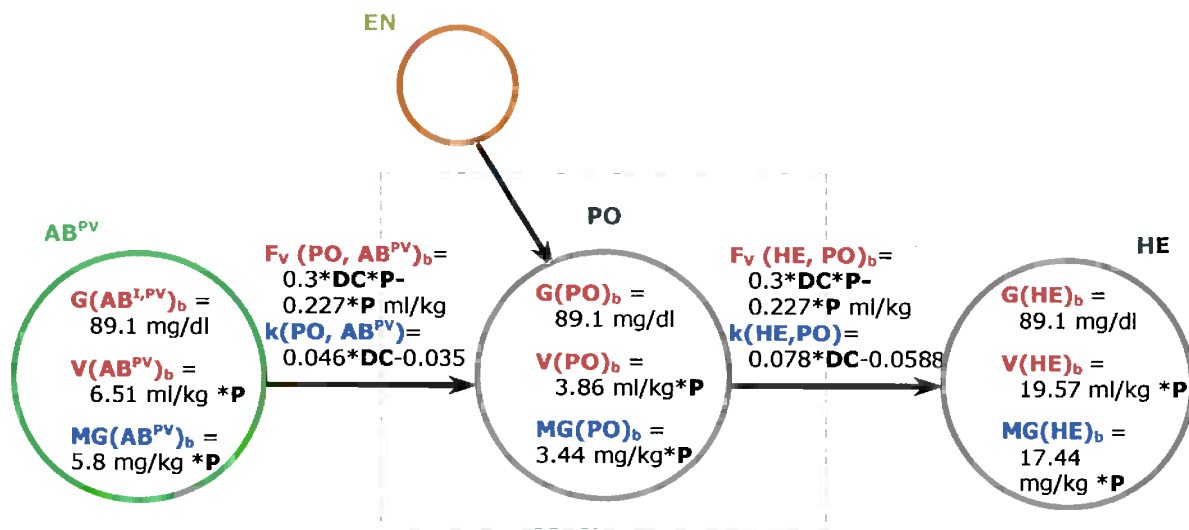


Figura 3.24
Valores Nominais para os parâmetros do subsistema PO

F) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Hepático

O modelo matemático do metabolismo da glicose no Subsistema Hepático está baseado no trabalho de **CRAMP & CARSON (1981)** e também em **FINKELSTEIN & CARSON (1986)**, cujo modelo considera as principais vias metabólicas da glicose no fígado e se constitui numa extensão do modelo teórico apresentado por **LONDON (1966)**.

Os fluxos de glicose provenientes da artéria hepática (ou seja, do plasma arterial do Subsistema Cardio-Pulmonar, e portanto rico em oxigênio) e da veia porta hepática (eventualmente transportando o fluxo de glicose recém-absorvido do Subsistema Enteral) atingem um único compartimento de plasma hepático (**HE**), assim definido por falta de significado físico para as regiões do plasma arterial e venoso no interior do fígado. A partir do compartimento **HE**, tanto pode ser armazenada glicose no compartimento do glicogênio hepático quanto pode haver uma produção endógena de glicose, sendo então definido o fluxo que retorna ao plasma venoso do Subsistema Cardio-Pulmonar (*Figura 3.25*). As principais vias metabólicas estão representadas através das cinéticas enzimáticas, definidas a partir de experimentos *in vitro*, entre o compartimento do plasma hepático (**HE**) e os compartimentos de glicose-6-fosfato (**G6P**) e do glicogênio hepático (**GGE**). Com esta representação, podem ser incorporados explicitamente os sinais hormonais da insulina e do glucagon no Subsistema Porta (**INS_{po}** e **GG_{po}**, respectivamente) às cinéticas da fosforilase, glicogênio-sintetase e glicose-6-fosfatase (*Figura 3.26*). Ainda, estão adicionadas ao compartimento da **G6P** os fluxos de gliconeogênese (**F_{Gneo}**) e glicólise (**F_{Glise}**), considerados constantes como em **FINKELSTEIN & CARSON (1986)**. Quanto ao fluxo constante de gliconeogênese, esta é uma hipótese bastante restritiva (e justificada pela falta de dados experimentais disponíveis), já que a formação de glicose a partir de precursores não-carboidratos depende do metabolismo de outros substratos além da glicose (por exemplo, do metabolismo dos ácidos graxos) e ainda depende da sinalização do glucagon. De qualquer modo, **F_{Gneo}** constitui um importante parâmetro onde podem ser simuladas, de maneira direta, perturbações representativas de dinâmicas não modeladas.

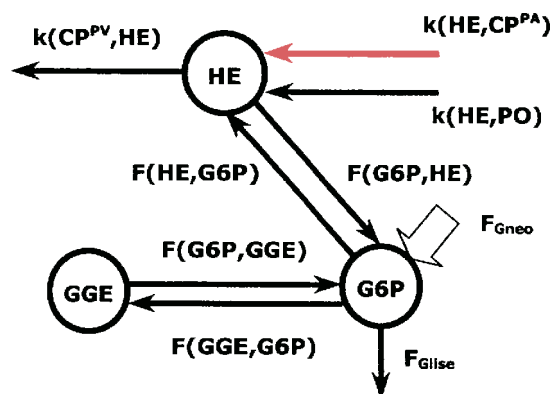


Figura 3.25
Esquema do Modelo da Glicose no Subsistema Hepático

As equações gerais de balanço de massa são:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \text{MG(HE)} = & k(\text{HE}, \text{CP}^{\text{PA}}) \cdot \text{MG}(\text{CP}^{\text{PA}}) + k(\text{HE}, \text{PO}) \cdot \text{MG}(\text{PO}) + \\ & - k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{HE}) \cdot \text{MG}(\text{HE}) + \text{F}(\text{HE}, \text{G6P})|_{\text{mg/min}} - \text{F}(\text{G6P}, \text{HE})|_{\text{mg/min}} \end{aligned} \quad (3.55)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} (\text{G6P}) = & \text{F}(\text{G6P}, \text{HE})|_{\text{mM/min}} - \text{F}(\text{HE}, \text{G6P})|_{\text{mM/min}} - \text{F}(\text{GGE}, \text{G6P})|_{\text{mM/min}} + \\ & + \text{F}(\text{G6P}, \text{GGE})|_{\text{mM/min}} + \text{F}_{\text{Gneo}} - \text{F}_{\text{Glise}} \end{aligned} \quad (3.56)$$

$$\frac{d}{dt} (\text{GGE}) = \text{F}(\text{GGE}, \text{G6P})|_{\text{mM/min}} - \text{F}(\text{G6P}, \text{GGE})|_{\text{mM/min}} \quad (3.57)$$

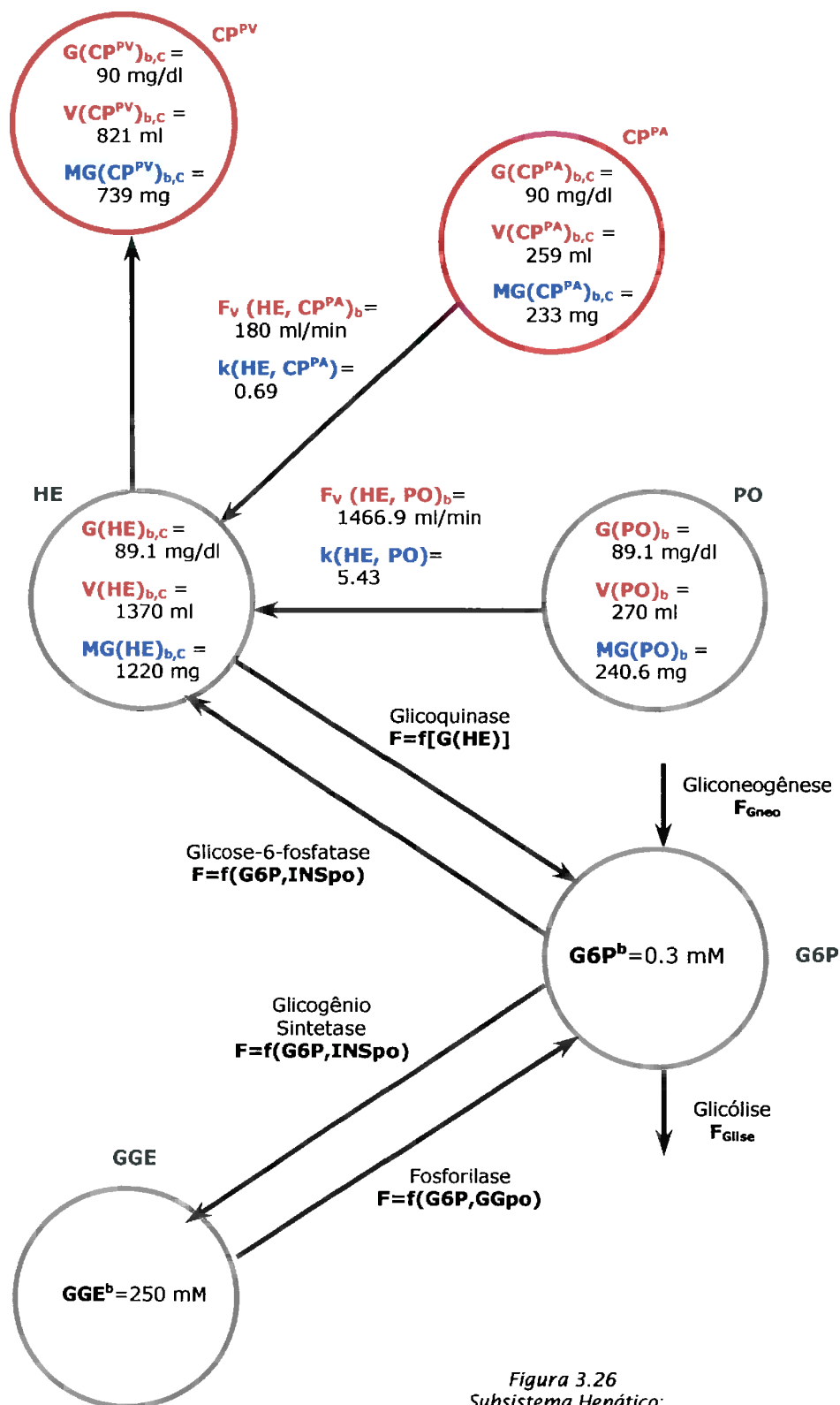
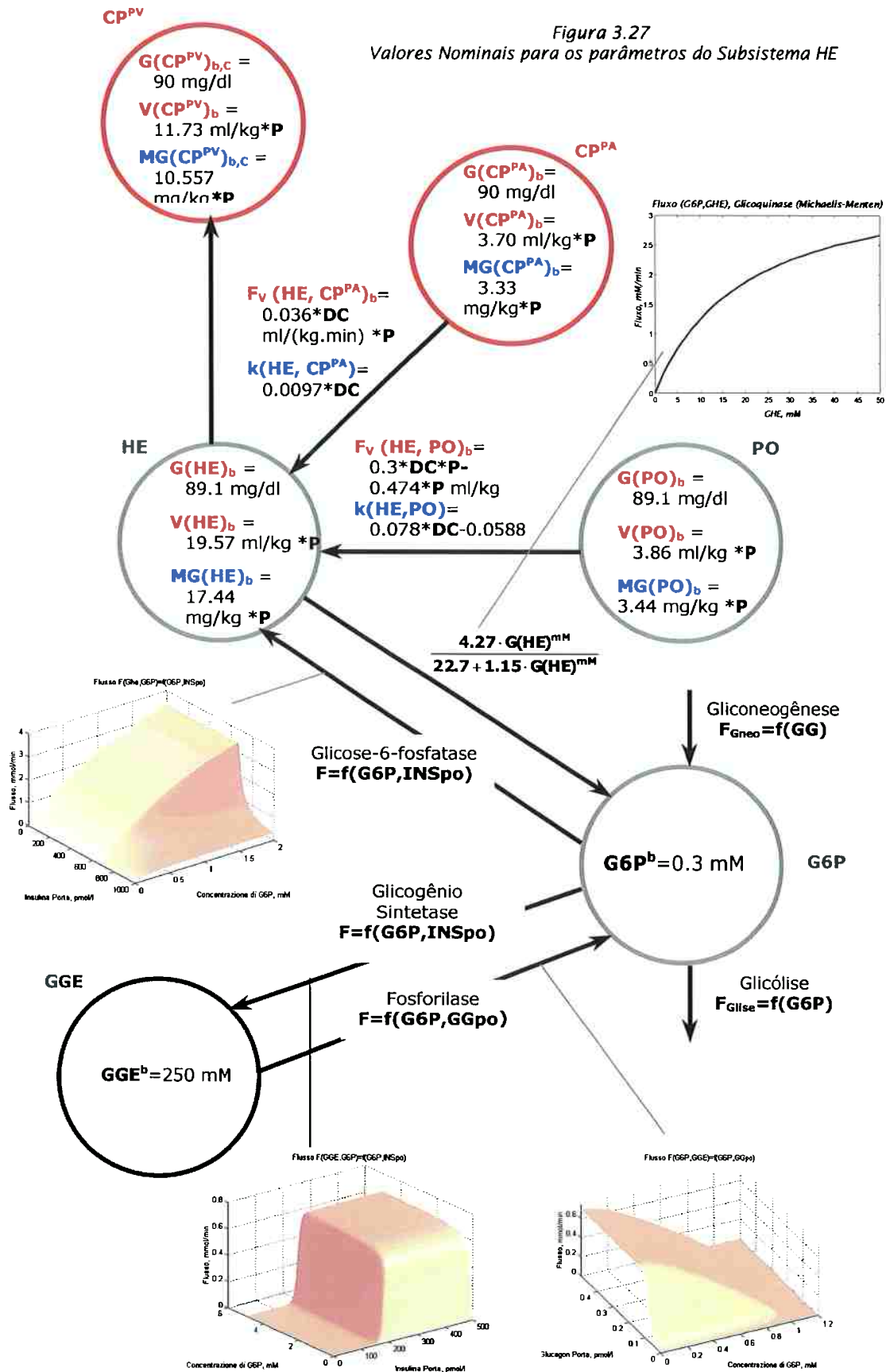


Figura 3.26
 Subsistema Hepático:
 Representação das principais vias metabólicas e indicações dos valores nominais para o caso basal, indivíduo controle

Figura 3.27
Valores Nominais para os parâmetros do Subsistema HE



$$k(\text{HE}, \text{CP}^{\text{PA}}) = 0.00973 \cdot \text{DC} \quad (3.58)$$

$$k(\text{HE}, \text{PO}) = 0.07772 \cdot \text{DC} - 0.0588 \quad (3.59)$$

$$k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{HE}) = 0.017169 \cdot \text{DC} + 0.101 \quad (3.60)$$

$$F(\text{G6P}, \text{HE}) \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = \frac{4.27 \cdot G(\text{HE})^{\text{mM}}}{22.7 + 1.15 \cdot G(\text{HE})^{\text{mM}}} \quad (3.61)$$

$$F(\text{HE}, \text{G6P}) \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = f(\text{G6P}, \text{INSpo}) =$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{6.82 \cdot \text{G6P}}{2 + \text{G6P}} & \text{Se INSpo} \leq 80 \text{ pmol/l} \\ \frac{6.82 \cdot \text{G6P}}{2 + \text{G6P} \cdot (\text{INSpo} - 50) / 30} & \text{Se INSpo} > 80 \text{ pmol/l} \end{array} \right. \quad (3.62)$$

$$F(\text{GGE}, \text{G6P}) \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = f(\text{G6P}, \text{INSpo}) =$$

$$= \frac{0.676 \cdot \left(1 + \tanh \left(\frac{2 \cdot \text{INSpo} - 100 - 200}{200 - 100} \right) \right)}{0.058 + \text{G6P}} \cdot \text{G6P} \quad (3.63)$$

$$F(\text{G6P}, \text{GGE}) \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = f(\text{G6P}, \text{GGpo}) =$$

$$= \left(\frac{0.03 - 0.0312 \cdot \text{G6P}}{\left(32 - \text{G6P} + \frac{11.1}{4 \cdot \text{G6P} + 1} \right) \cdot 1000} \right) \cdot \left(\frac{1 + \tanh \left(\frac{2 \cdot \text{GGpo} - 0.05 - 0.1}{0.1 - 0.05} \right)}{2} \right) \quad (3.64)$$

$$F_{\text{Gneo}} \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = 8 \text{ mmol/min} \quad (3.65)$$

$$F_{\text{Glise}} \Big|_{\text{mM}/\text{min}} = f(\text{G6P}) = 15 \cdot \text{G6P} \text{ mmol/min} \quad (3.66)$$

G) Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Cardio-Pulmonar

O Subsistema Cardio-Pulmonar (CP) representa basicamente o metabolismo da glicose no coração, concentrando também o compartimento das hemácias (RBC, *Red Blood Cells*), com consumo insulino-independente, como representado no esquema da *Figura 3.28*. Neste esquema, está ainda representado o compartimento pulmonar (P), porém com as hipóteses de consumo nulo de glicose, e sem dinâmica (não é considerado o atraso relativo ao fluxo $CP^{PV} \rightarrow P \rightarrow CP^{PA}$).

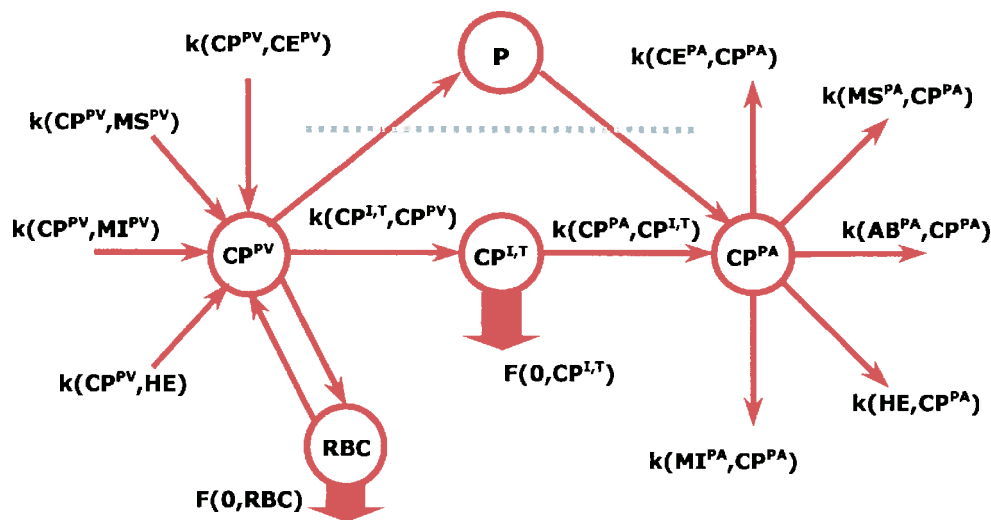


Figura 3.28
Esquema Compartmental do Modelo da Glicose no Subsistema Cardio-Pulmonar

Admite-se também que o compartimento (RBC) está em equilíbrio com o compartimento CP^{PV} , de onde é consumida uma taxa de glicose $F(0,RBC)$ constante e igual a 2.9 mg/min. Já o consumo cardíaco de glicose ($F(0,CP^{I,T})$) está concentrado num compartimento único, representativo do volume de distribuição do tecido muscular. O consumo cardíaco também é definido por uma curva de dupla saturação em relação à variação da insulina, entre os extremos de 3.6 e 19.6 mg/min (KNUUTI et al., 1995), para o indivíduo controle.

As equações associadas ao esquema compartmental adotado são:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} MG(CP^{PV}) = & k(CP^{PV}, CE^{PV}) \cdot MG(CE^{PV}) + k(CP^{PV}, MS^{PV}) \cdot MG(MS^{PV}) + \\ & + k(CP^{PV}, MI^{PV}) \cdot MG(MI^{PV}) + k(CP^{PV}, HE) \cdot MG(HE) + \\ & - F(0, RBC) - k(CP^{I,T}, CP^{PV}) \cdot MG(CP^{PV}) \end{aligned} \quad (3.67)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} MG(CP^{I,T}) = & k(CP^{I,T}, CP^{PV}) \cdot MG(CP^{PV}) + \\ & - k(CP^{PA}, CP^{I,T}) \cdot MG(CP^{I,T}) - F(0, CP^{I,T}) \end{aligned} \quad (3.68)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}MG(CP^{PA}) = & k(CP^{PA}, CP^{I,T}) \cdot MG(CP^{I,T}) - k(CE^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) + \\ & -k(MS^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) - k(AB^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) + \\ & -k(HE, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) - k(MI^{PA}, CP^{PA}) \cdot MG(CP^{PA}) \end{aligned} \quad (3.69)$$

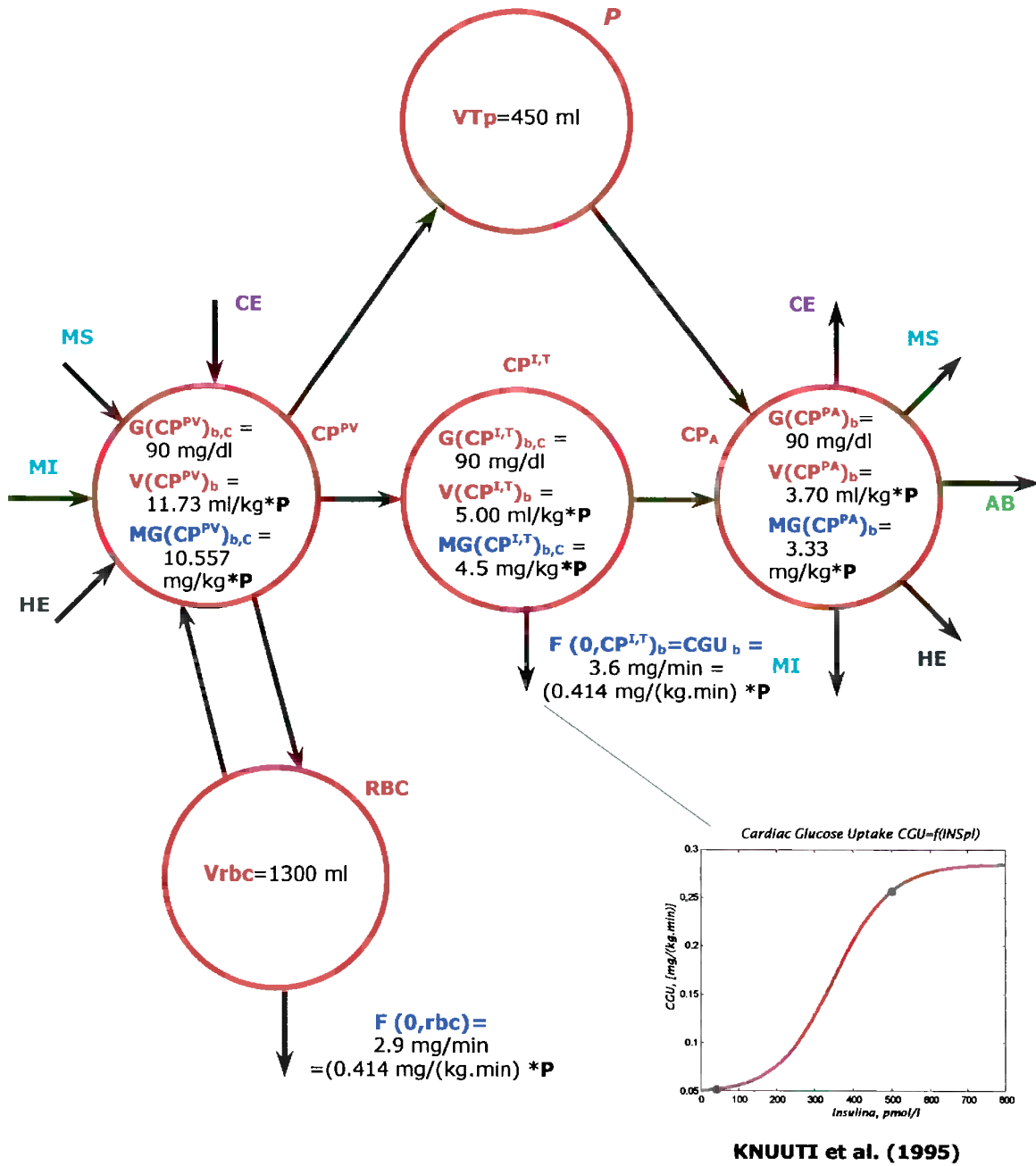


Figura 3.29
Valores Nominais para os parâmetros do subsistema CP

Os coeficientes de transferência $k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{CE}^{\text{PV}})$, $k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{MS}^{\text{PV}})$, $k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{MI}^{\text{PV}})$, $k(\text{CP}^{\text{PV}}, \text{HE})$, $k(\text{CE}^{\text{PA}}, \text{MS}^{\text{PA}})$, $k(\text{CE}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}})$, $k(\text{MS}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}})$, $k(\text{AB}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}})$, $k(\text{HE}, \text{CP}^{\text{PA}})$ e $k(\text{MI}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{PA}})$ já foram definidos anteriormente, nas equações (3.7), (3.22), (3.46), (3.60), (3.4), (3.21), (3.34), (3.58) e (3.43), respectivamente. Complementarmente, são definidos os seguintes coeficientes:

$$k(\text{CP}^{\text{I,T}}, \text{CP}^{\text{PV}}) = 0.05115 \cdot \text{DC} + 0.004348 \quad (3.70)$$

$$k(\text{CP}^{\text{PA}}, \text{CP}^{\text{I,T}}) = 0.12 \cdot \text{DC} \quad (3.71)$$

$$\text{CGU} = \frac{0.237 \cdot \left(1 + \tanh \left(\frac{2 \cdot \text{INSat} - 200 - 500}{500 - 200} \right) \right)}{2} + 0.048 \quad (3.72)$$

H) Modelo de Absorção de Glicose no Subsistema Enteral

No Subsistema Enteral é descrita a absorção de glicose no Trato Gastro-Intestinal (TGI) na fase pós-prandial. Na verdade, o processo de absorção direta de glicose é bastante complexo, e suas principais etapas (retenção e degradação química do alimento no estômago e fluxo através do intestino, provocado por uma mobilidade intestinal variável) são altamente dependentes do tipo (constituição sólida ou líquida) e conteúdo (porcentagem de carboidratos, proteínas e gorduras) da alimentação, dentre outros fatores. Na literatura, a quantidade de dados experimentais disponíveis sobre a absorção de glicose com base nesta possível variabilidade dinâmica é bastante escassa. Assim, para a modelagem matemática deste subsistema são adotadas as seguintes hipóteses:

- a) A quantidade total de glicose admitida por via oral é definida a partir do conteúdo total de carboidratos da dieta, C , em gramas; considera-se que a ingestão da quantidade C ocorre num instante isolado t_{REF} , que marca o instante inicial da refeição;
- b) É admitida uma pequena taxa de absorção estomacal de glicose (5%), denotada por $F_{\text{abs,est}}$, sendo o restante completamente absorvido pela membrana basolateral do intestino. Conforme **GUYTON (1992)**, a maior parte da absorção intestinal, 75% (ou 71.25% do total) se dá na parte superior do intestino delgado (ou jejuno, **JEJ**), enquanto os outros 25% (ou 23.75% do total) ocorrem na parte inferior (íleo, **ÍL**). O fluxo de absorção de glicose no jejuno é representado por $F_{\text{abs,jej}}$, enquanto o fluxo de absorção no íleo é representado por $F_{\text{abs,il}}$. O fluxo total de glicose que é absorvido (FG_{tot}) entra diretamente no Subsistema Porta (*Figura 3.30*).
- c) São adotados perfis básicos de absorção baseados em distribuições temporais de Rayleigh, que caracterizam dinâmicas de absorção inicial rápida até ser atingido um

pico, a partir do qual inicia-se uma dinâmica mais lenta de retorno à condição de absorção zero. Uma distribuição de Rayleigh (como aquela utilizada em estatística) pode ser descrita por uma equação geral $F=F(t,t_{INICIAL},A,B)$ do tipo:

$$F = A \cdot \frac{(t - t_{INICIAL})}{B^2} \cdot e^{-\left(\frac{(t - t_{INICIAL})^2}{2 \cdot B^2}\right)} \quad (3.73)$$

onde t representa o tempo, $t_{INICIAL}$ representa um instante inicial (no caso, o início da absorção), $(t_{INICIAL} + B)$ corresponde ao instante de pico da função e A representa o valor integral da função entre $t=t_{INICIAL}$ e $t \rightarrow \infty$.

Assim, com relação à hipótese b) anterior, a evolução temporal do fluxo total absorvido (FG_{tot}) corresponde à soma das distribuições de Rayleigh correspondentes aos fluxos de absorção no estômago ($F_{abs,est}$), no jejuno ($F_{abs,jej}$) e no íleo ($F_{abs,il}$), como indicado na *Figura 3.31*.

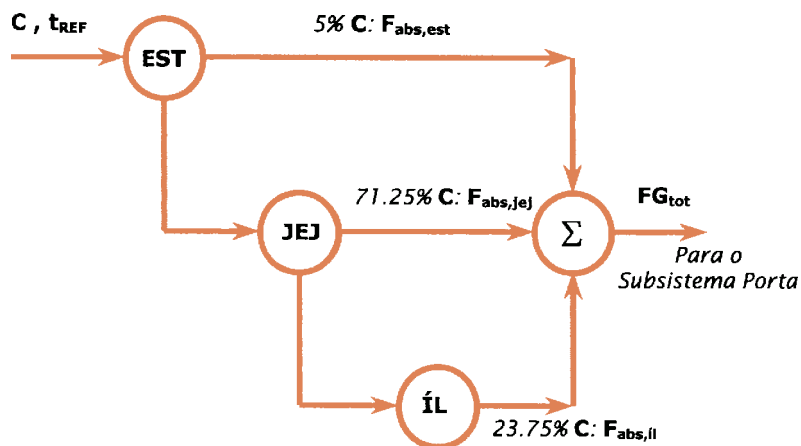


Figura 3.30
Esquema do modelo de absorção de glicose no Subsistema Enteral

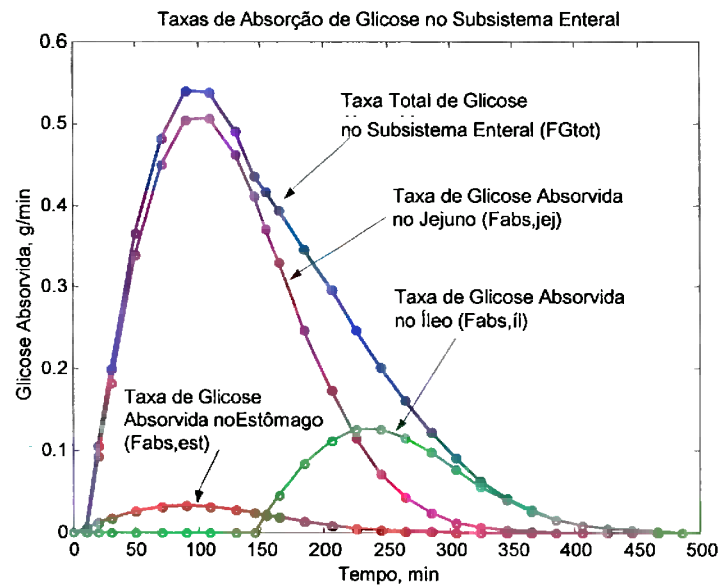


Figura 3.31
 Taxas básicas de absorção de glicose no Estômago ($F_{abs,est}$), no Jejuno ($F_{abs,jej}$) e no Íleo ($F_{abs,il}$), além da taxa Total (FG_{tot}), para: $t_{INICIAL}=t_{REF}=0$, $C=100$ (g), $B=90$ (min) e $T_{est}=10$ (min).

d) O fluxo de absorção no estômago (EST), $F_{abs,est}$, é responsável pela representação da resposta dinâmica quase imediata e que caracteriza a elevação da glicemia logo após o início da ingestão de carboidratos reportada na literatura (por exemplo, em **TAYLOR et al, 1996**, e em **WORTHINGTON, 1999**). Por outro lado, a pequena quantidade fracional arbitrariamente fixada para o total de glicose absorvida no estômago (5%) satisfaz a observação de que praticamente toda a glicose é absorvida no intestino delgado (**GUYTON, 1992**). Ainda, um outro parâmetro dinâmico importante na região (EST) é um atraso de transporte, denotado por T_{est} , e que corresponde ao tempo de acomodação gástrica do alimento⁴. Esta retenção estomacal permite a ação de várias enzimas sobre o bolo alimentar, transformando-o numa substância denominada quimo, pronta para ser transportada para o intestino⁵. Assim, o fluxo $F_{abs,jej}$ somente é iniciado após a ocorrência de T_{est} . As distribuições de Rayleigh para os fluxos $F_{abs,est}(t, t_{REF}, C)$ e $F_{abs,jej}(t, t_{REF}, C, T_{est})$ estão representadas nas Equações (3.74) e (3.75). Conforme pode ser notado nestas equações e também na *Figura 3.31*, o fluxo $F_{abs,est}$ é iniciado no instante t_{REF} com pico no instante $(t_{REF} + B)$. Do mesmo modo, o fluxo $F_{abs,jej}$ é iniciado no instante $(t_{REF} + T_{est})$, com pico no instante $(t_{REF} + T_{est} + B)$.

⁴ Na verdade, devido à hipótese a), T_{est} inclui também o intervalo de tempo entre o início (t_{REF}) e o fim da refeição.

⁵ Vale notar que o tempo de acomodação gástrica depende do tipo de alimento ingerido, já que alimentos líquidos vencem mais facilmente o esfíncter que conduz ao duodeno e ao intestino delgado.

e) Teoricamente, o fluxo de absorção de glicose no íleo (\dot{I}_L), $F_{abs,il}$, poderia ser caracterizado por duas situações extremas: um caso em que a quantidade de alimento ingerida fosse mínima, e então a absorção no íleo somente se iniciaria após o final da absorção no jejuno; e um segundo caso extremo, quando a quantidade de alimento ingerida chegasse a se distribuir por todo o jejuno: neste caso, a absorção no íleo se inicia nesse instante, e portanto, no pico de absorção no jejuno. Assim, o instante de início de absorção de glicose no íleo em relação à função de absorção no jejuno depende da quantidade de alimento ingerida. Aqui, o instante inicial para $F_{abs,il}$ foi adotado em $(t_{REF} + T_{est} + 1.5 \cdot B)$, entre as duas situações extremas, com pico de absorção em $(t_{REF} + T_{est} + 2.5 \cdot B)$, conforme Equação (3.76).

$$F_{abs,est} = 0.05 \cdot \frac{C \cdot (t - t_{REF})}{B^2} \cdot e^{\left(\frac{-(t - t_{REF})^2}{2 \cdot B^2} \right)} \quad (3.74)$$

$$F_{abs,jej} = 0.7125 \cdot \frac{C \cdot [t - (t_{REF} + T_{est})]}{B^2} \cdot e^{\left(\frac{[t - (t_{REF} + T_{est})]^2}{2 \cdot B^2} \right)} \quad (3.75)$$

$$F_{abs,il} = 0.2375 \cdot \frac{C \cdot [t - (t_{REF} + T_{est} + 1.5 \cdot B)]}{B^2} \cdot e^{\left(\frac{[t - (t_{REF} + T_{est} + 1.5 \cdot B)]^2}{2 \cdot B^2} \right)} \quad (3.76)$$

3.2.1.6 Modelos Hormonais

Diferentemente do modelo da glicose e substratos associados, o modelo dos hormônios, constituído pelo modelo da insulina e modelo do glucagon, não considera a distribuição hormonal em todos os subsistemas. Assim, são consideradas apenas três regiões: i) o plasma da veia porta hepática (**po**), que recebe diretamente a secreção pancreática; ii) O plasma total (exceto aquele já representado na veia porta) (**pl**) e iii) uma região remota ao plasma (**at**), representando o valor hormonal ativo na região do interstício e tecidos, completando assim o volume de distribuição hormonal, conforme *Figura 3.11* e *Tabela 3.3*. Esta simplificação admitida no modelo de simulação pode ser justificada pelas dinâmicas mais rápidas envolvidas no metabolismo hormonal em relação aos consumos de glicose, e também à relativa indisponibilidade de dados na literatura sobre o taxa de *clearance* dos hormônios em cada subsistema adotado.

A) Modelo da Insulina

O modelo da insulina considera um compartimento portal (**INS_{po}**), que recebe a insulina secretada pelo pâncreas (**INS_{sp}**), e que está em contato direto com o restante do plasma. A insulina plasmática (**INS_{pl}**), tipicamente com concentração equivalente à metade da concentração portal, pode então seguir por dois caminhos: ou retornar ao sistema porta, através da circulação sanguínea, ou então ser absorvida pelo fluido intersticial e pelos tecidos, região que caracteriza o compartimento de insulina ativa (**INS_{at}**), onde esta exerce o efeito de sinalização sobre o consumo de glicose nos tecidos insulino-dependentes (conforme *Figura 3.12*) e é também metabolizada, a uma taxa **k_{INS(0,at)}**. Em relação a **INS_{pl}**, **INS_{at}** possui características dinâmicas representativas do transporte de insulina desde o plasma até as células receptoras dos tecidos, incluindo um atraso de transporte (Δt_{INS}) e um sistema de primeira ordem (com constante de tempo τ_{INS} , e representada pelo estado adicional **INS_D**). Um esquema geral para o modelo da insulina está na *Figura 3.32*.

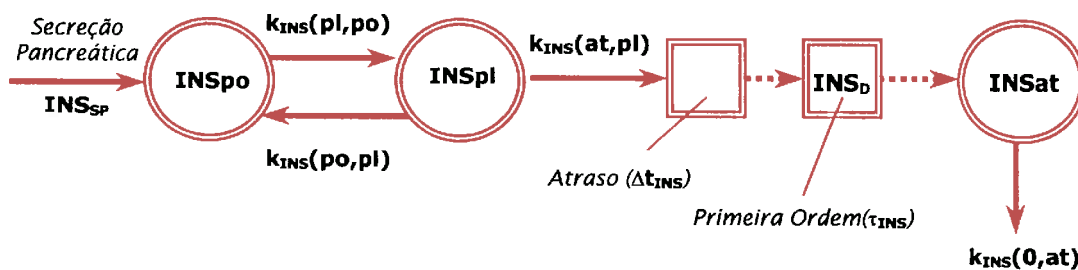


Figura 3.32 Esquema básico adotado no modelo da insulina

Os valores nominais para os compartimentos do modelo da insulina estão indicados na *Figura 3.33*.

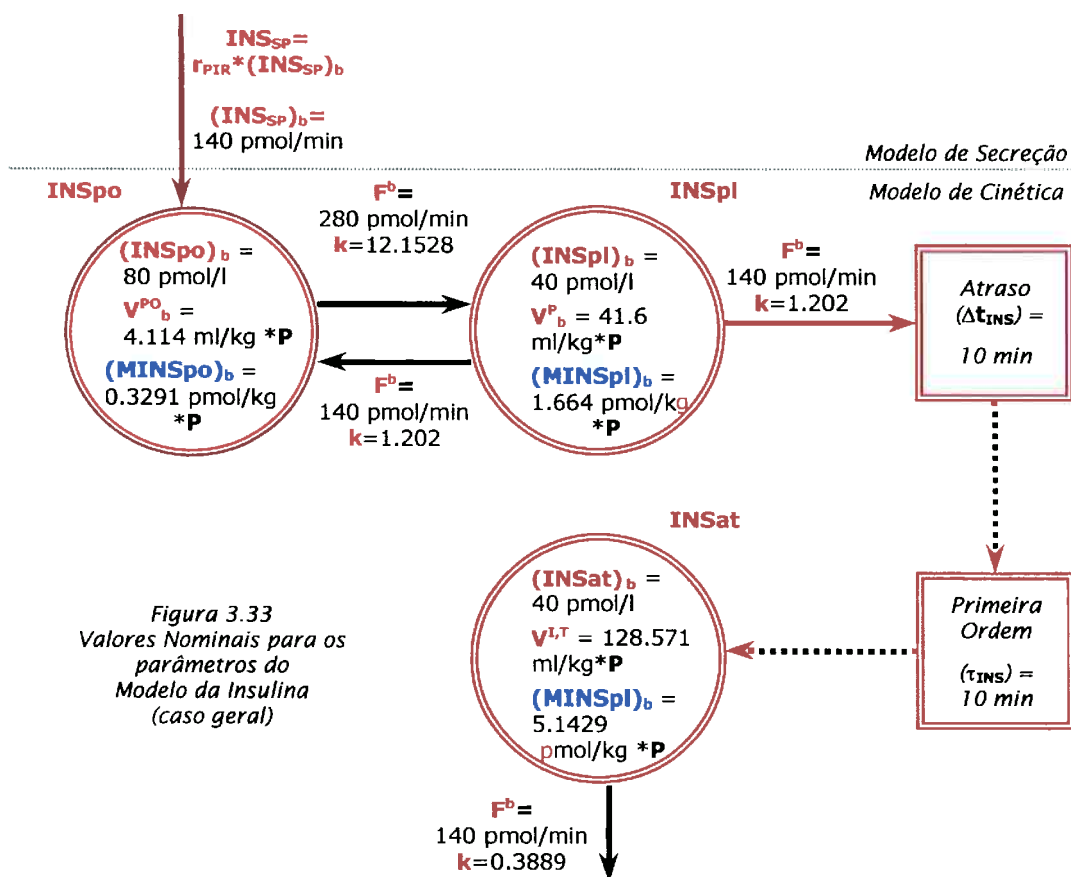


Figura 3.33
Valores Nominais para os parâmetros do Modelo da Insulina (caso geral)

De acordo com a Figura 3.33, podem ser escritas as seguintes equações para a cinética da insulina:

$$\frac{d}{dt} MINS_{po} = INS_{SP} - k_{INS}(pl, po) \cdot MINS_{po} + k_{INS}(po, pl) \cdot MINS_{pl} \quad (3.77)$$

$$\frac{d}{dt} MINS_{pl} = k_{INS}(pl, po) \cdot MINS_{po} - k_{INS}(po, pl) \cdot MINS_{pl} - k(at, pl) \cdot MINS_{pl} \quad (3.78)$$

$$\frac{d}{dt} MINS_{at}(t) = F_{INS}(at, pl) - k_{INS}(0, at) \cdot MINS_{at} \quad (3.79)$$

$$F_{INS}(at, pl) = \frac{1}{10} \cdot MINS_{pl}(t) \quad (3.80)$$

$$\frac{d}{dt} MINS_{d} = -\frac{1}{10} \cdot MINS_{d} + k(at, pl) \cdot MINS_{pl}(t - \Delta t_{INS}) \quad (3.81)$$

Adicionalmente ao valor nominal $\tau_{INS} = 10\text{min}$ adotado e já incorporado nas Equações (3.80) e (3.81) acima e à função de secreção (INS_{sp}), definida a seguir, os demais parâmetros são descritos pelas seguintes equações:

$$k_{INS}(pl, po) = 12.1528 \quad (3.82)$$

$$k_{INS}(po, pl) = 1.202 \quad (3.83)$$

$$k_{INS}(0, at) = 0.3889 \quad (3.84)$$

$$\Delta t_{INS} = 10 \text{ min} \quad (3.85)$$

$$(MINSpo)_0 = 0.3291 \text{ pmol/kg*P} \quad (3.86)$$

$$(MINSpl)_0 = 1.664 \text{ pmol/kg*P} \quad (3.87)$$

$$(MINSat)_0 = 5.1429 \text{ pmol/kg*P} \quad (3.88)$$

$$(INSat)_0 = 40 \text{ pmol/l} \quad (3.89)$$

O Modelo de Secreção de Insulina

Como modelo da secreção pancreática da insulina foi adaptado o modelo apresentado por **SORENSEN (1985)**, que constitui uma evolução dos modelos de **GRODSKY et al. (1972)**, **CERASI (1974)** e **LANDAHL & GRODSKY (1982)**. Os conceitos fisiológicos básicos envolvidos no modelo são os seguintes:

- (a) A taxa de secreção pancreática de insulina (INS_{sp}), num instante genérico t , se relaciona com a taxa de secreção basal ($INS_{sp,b}$) através de uma taxa de secreção ($rPIR$, *rate of pancreatic insulin release*) multiplicativa; esta taxa é definida por um fator de secreção S , dependente do valor da glicose no sistema porta, e normalizado em relação ao fator de secreção obtido para o caso de glicose portal basal.
- (b) A insulina pancreática é dividida em dois compartimentos: um 'grande' compartimento de insulina armazenada propriamente, Q_s , que, sob o estímulo da glicose portal, cede insulina a um compartimento 'menor', de insulina lábil, Q , disponível para a secreção. O modelo não considera um submodelo de produção pancreática de insulina, sendo admitida a hipótese de que a quantidade de insulina no compartimento Q_s , suficientemente grande, permanece constante. Assim, a glicose portal atua diretamente sobre a quantidade de insulina lábil Q para produzir a taxa de secreção pancreática de insulina INS_{sp} ;

- (c) O fluxo de insulina do compartimento Q_s para o compartimento Q é formado por duas parcelas: uma componente basal, $K \cdot Q_0$, e uma componente dependente de um fator de provisão P , ativado pela glicose portal;
- (d) No compartimento de insulina lábil, a glicose portal (G_{po}) exerce um efeito não-linear sobre a secreção rápida de insulina, efeito representado pela variável $X(G_{po})$. Por outro lado, esta ação é auto-inibida, efeito representado pela variável I ;
- (e) Portanto, a taxa de secreção INS_{SP} depende diretamente de X , I , Q e G_{po} , através do fator S : $S = S(X, I, Q, G_{po})$.

Estes conceitos estão representados no esquema da *Figura 3.34*.

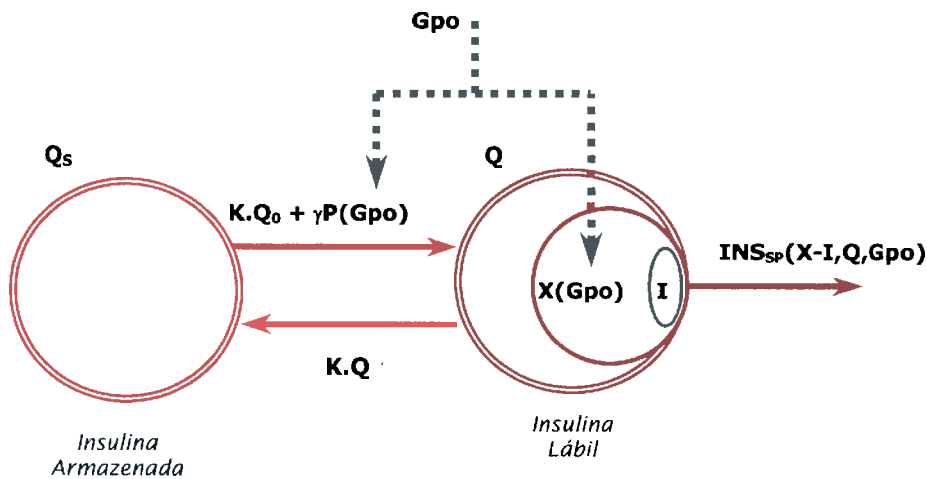


Figura 3.34
Esquema do Modelo de Secreção de Insulina

Assim, as equações dinâmicas do modelo de secreção da insulina, baseadas nos conceitos expostos acima e na equação de balanço de massa no compartimento Q , são:

$$INS_{SP} = r_{PIR} \cdot INS_{SP,b} = \frac{S(G_{po})}{S(G_{po,b})} \cdot INS_{SP,b} \quad (3.90)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \left\{ M_1 \cdot Y + M_2 \cdot [X(G) - I]^{0.1} \right\} \cdot Q \quad (3.91)$$

$$X(G) = \frac{G^{3.27}}{132^{3.27} + 5.93 \cdot G^{3.02}} \quad (3.92)$$

$$Y = [X(G)]^6 \quad (3.93)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = K \cdot (Q - Q_0) + \gamma \cdot P - S(G_{po}) \quad (3.94)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \cdot [X(G) - I] \quad (3.95)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \alpha \cdot [Y - P] \tag{3.96}$$

onde:

- **M1** e **M2** são taxas de transferência (min^{-1});
- **Y** representa um efeito da glicose na secreção(adimensional)
- α e β são inversos de constantes de tempo;
- **Q₀** é a quantidade de insulina lábil, extrapolada para o valor $G_{po}=0$.

A função empírica **X**, dada na *Equação (3.89)*, foi ajustada por **SORENSEN** para representar dados experimentais disponíveis de humanos para os picos de secreção de insulina em condições transitórias desde o estado basal até alguns estados de glicose elevada. Já os parâmetros **K**, α , β , **M₁**, **M₂**, γ e **Q₀** foram ajustados por mínimos quadrados a dados experimentais de testes IVGTT em humanos. Em conjunto com o modelo da cinética da insulina descrito anteriormente, o desempenho do modelo de **SORENSEN** com todos os parâmetros identificados durante um IVGTT mostrou-se inadequado na descrição quantitativa tanto dos picos de insulina quanto de seu retorno e secreção de segunda fase em relação a dados de uma refeição mista (por exemplo, como em **TAYLOR et al., 1996**). Assim, o modelo de secreção proposto por **SORENSEN** foi adaptado para se alcançar uma descrição quantitativa mais próxima da condição fisiológica, através da alteração de alguns valores de parâmetros do modelo original (*Tabela 3.6*). Os parâmetros α , β e γ foram mantidos com os valores originais ($\alpha=0.0482 \text{ min}^{-1}$, $\beta=0.931 \text{ min}^{-1}$ e $\gamma=0.575 \text{ U/min}$).

Parâmetro	Valor adotado por SORENSEN, 1985	Valor adotado neste trabalho
K	0.00794 min^{-1}	0.008 min^{-1}
M₁	0.00747 min^{-1}	0.007 min^{-1}
M₂	0.0958 min^{-1}	0.4 min^{-1}
δ	1.11	1.6
Q₀	6.33 U	7 U

Tabela 3.7
 Parâmetros do modelo de secreção de insulina proposto por **SORENSEN (1985)** alterados neste trabalho.

B) Modelo Hormonal do Glucagon

Analogamente ao modelo da insulina, o modelo do glucagon também é descrito por três compartimentos: um compartimento do glucagon no subsistema porta (**GGpo**), um compartimento do glucagon plasmático (**GGpl**) e um terceiro compartimento representando o glucagon ativo (**GGat**) (*Figura 3.35*). Note-se que os processos intra-hepáticos sinalizados pelo glucagon recebem o sinal do glucagon portal (**GGpo**), enquanto o glucagon ativo atuaria na diminuição do consumo periférico de glicose (fato ainda não incorporado ao modelo de simulação). Como no modelo da cinética da insulina, entre os compartimentos plasmático e ativo foram incorporadas duas características dinâmicas importantes: um atraso de transporte (Δt_{GG}) e um sistema de primeira ordem (com constante de tempo τ_{GG} , e representada pelo estado adicional **GG_D**).

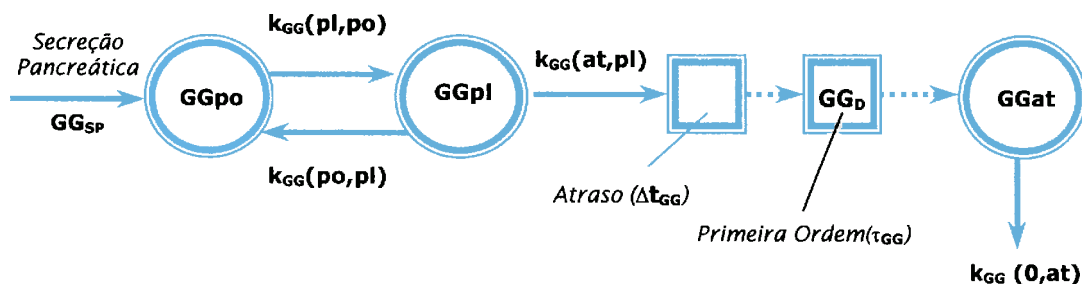


Figura 3.35
Esquema básico adotado no modelo do Glucagon

Os valores nominais para os compartimentos do modelo do glucagon estão indicados na *Figura 3.36*. De acordo com os dados desta figura, podem ser escritas as seguintes equações para a cinética do glucagon:

$$\frac{d}{dt} MGG_{po} = GG_{SP} - k_{GG}(pl, po) \cdot MGG_{po} + k_{GG}(po, pl) \cdot MGG_{pl} \tag{3.97}$$

$$\frac{d}{dt} MGG_{pl} = k_{GG}(pl, po) \cdot MGG_{po} - k_{GG}(po, pl) \cdot MGG_{pl} \tag{3.98}$$

$$\frac{d}{dt} MGG_{at}(t) = F_{GG}(at, pl) - k_{GG}(0, at) \cdot MGG_{at} \tag{3.99}$$

$$F_{GG}(at, pl) = \frac{1}{10} \cdot MGG_D(t) \tag{3.100}$$

$$\frac{d}{dt} MGG_D = -\frac{1}{10} \cdot MGG_D + k_{GG}(at, pl) \cdot MGG_{pl}(t - \Delta t_{GG}) \tag{3.101}$$

$$(GG_{SP})_b = 0.2 \text{ } \mu\text{g}/\text{min} \tag{3.102}$$

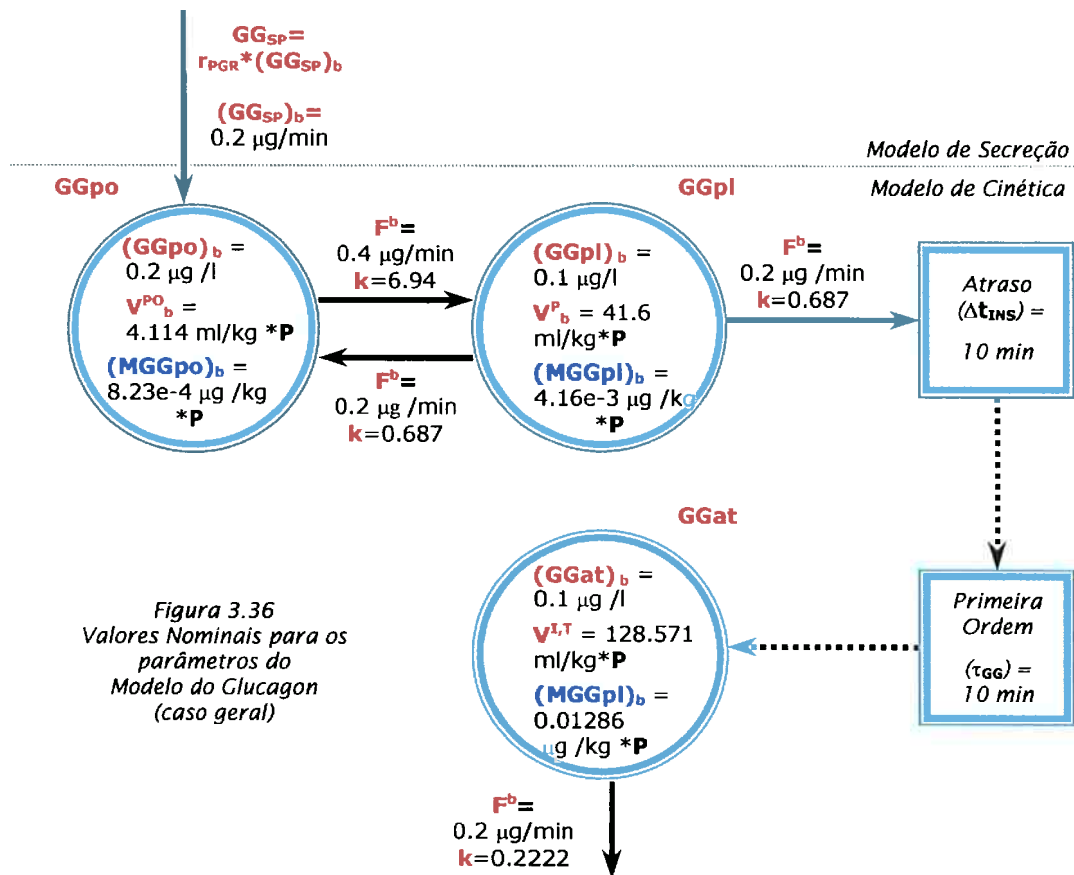


Figura 3.36
 Valores Nominais para os
 parâmetros do
 Modelo do Glucagon
 (caso geral)

Adicionalmente ao valor $\tau_{GG} = 10 \text{ min}$ adotado e já incorporado nas Equações (3.100) e (3.101) acima, e à função de secreção (GG_{sp}) , definida a seguir, os demais parâmetros são:

$$k_{GG}(pl, po) = 6.94 \quad (3.103)$$

$$k_{GG}(po, pl) = 0.687 \quad (3.104)$$

$$k_{GG}(0, at) = 0.2222 \quad (3.105)$$

$$\Delta t_{GG} = 10 \text{ min} \quad (3.106)$$

$$(MGG_{po})_0 = 0.000823 \mu\text{g}/\text{kg} * P \quad (3.107)$$

$$(MGG_{pl})_0 = 0.00416 \mu\text{g}/\text{kg} * P \quad (3.108)$$

$$(MGG_{at})_0 = 0.01286 \mu\text{g}/\text{kg} * P \quad (3.109)$$

$$(GG_{at})_0 = 0.1 \mu\text{g}/\text{l} \quad (3.110)$$

O Modelo de Secreção de Glucagon

Para o glucagon também foi adotado um modelo de taxa multiplicativa em relação ao valor basal, de modo que $GG_{SP} = r_{PGR} * GG_{SP,b}$. A taxa r_{PGR} é formada por três parcelas, representativas dos principais sinais recebidos pelo pâncreas e que afetam a secreção de glucagon: o sinal da glicose portal (G_{po}), $KGG[G_{po}]$; o sinal da taxa de variação da glicose portal (DG_{po}), $KGG[DG_{po}]$, e o sinal da insulina portal (INS_{po}), $KGG[INS_{po}]$ (Figura 3.37).

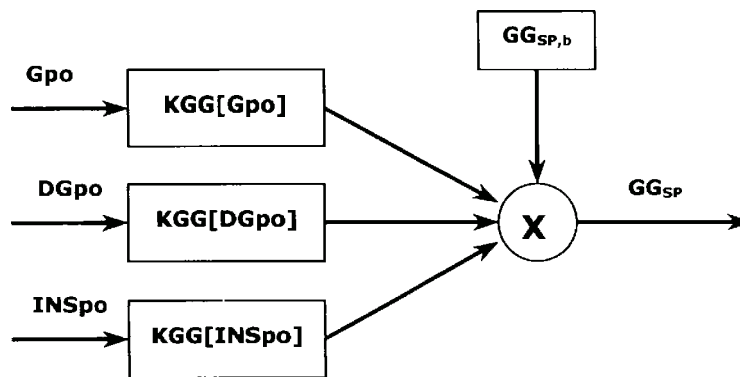


Figura 3.37 Esquema Multiplicativo do Valor Basal para a Secreção de Glucagon

A influência da glicose portal na secreção do glucagon está descrita como em SORENSEN (1985) (Figura 3.38), porém com um pico maior de secreção no caso de ocorrência de hipoglicemia grave, considerando o resultado de BOLLI et al. (1984): Concentração de insulina = 430 pmol/l, Glicemia (G) = 55 mg/dl e $KGG[G,INS]=2.8$ (isolando o efeito da glicose através do efeito da insulina como definido a seguir, obtém-se $KGG[G]=4$).

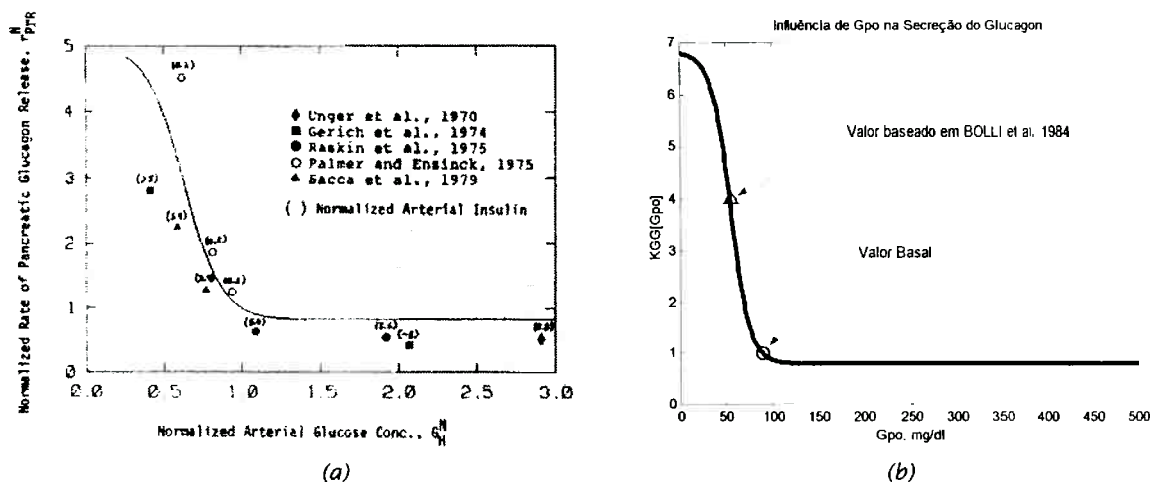


Figura 3.38

Fator de Influência da glicose sobre a secreção de glucagon: (a) Função adotada por SORENSEN, 1985; (b) Função adotada neste trabalho, considerando um resultado mais recente

A influência da taxa de variação da glicose portal na secreção do glucagon também foi modelada através de uma curva de dupla saturação (Figura 3.39), sendo que o limite máximo para a constante multiplicativa ($KGG[DGpo]$) foi admitido 25% acima do valor basal. Note-se, na Figura 3.39, que para valores de $DGpo$ entre 0 e -10 mg/(dl.min) os valores de $KGG[DGpo]$ aproximam os valores do modelo linear de **CRAMP & CARSON (1981)**, porém incorporando a não-linearidade da saturação, que melhor retrata a condição fisiológica.

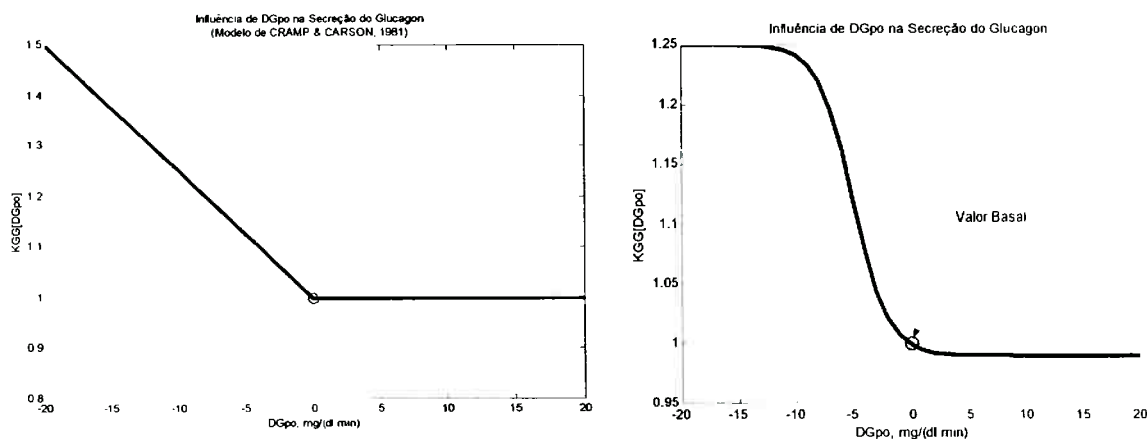


Figura 3.39

Fator de Influência da taxa de variação da glicose sobre a secreção de glucagon: (a) Função adotada por **CRAMP & CARSON (1981)**; (b) Função adotada neste trabalho, considerando dupla saturação

Já para a influência da insulina portal sobre a secreção do glucagon foi adotada uma função semelhante à função adotada por **SORENSEN (1985)** (Figura 3.40), porém com um fator multiplicativo da secreção para o caso hipotético de insulina portal nula fixado em 40% do valor basal. Note-se que valores de insulina superiores ao valor basal atuam na diminuição da secreção do glucagon para até 70% do valor basal.

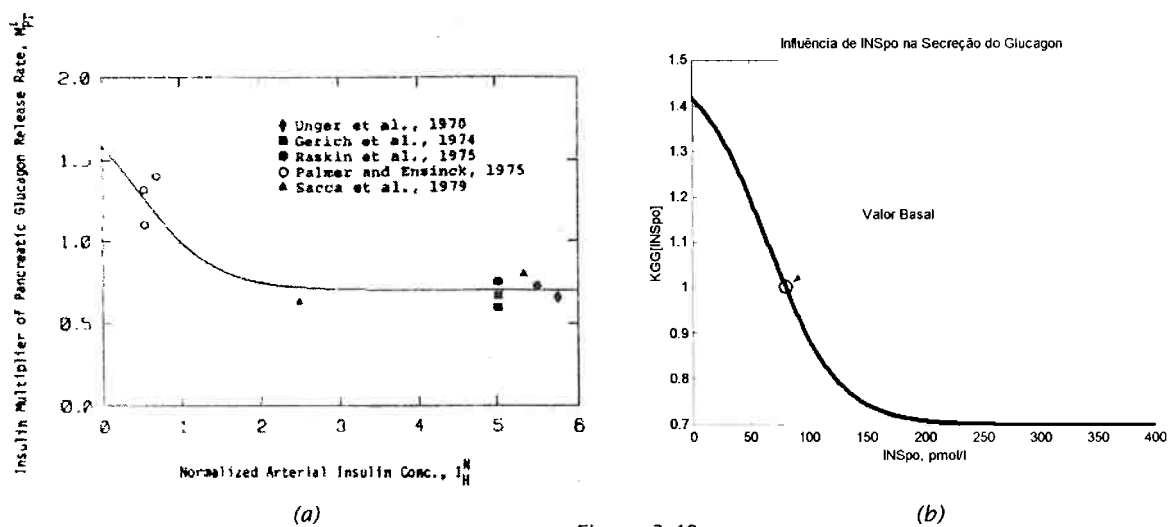


Figura 3.40

Fator de Influência da insulina portal sobre a secreção de glucagon: (a) Função adotada por **SORENSEN (1985)**; (b) Função adotada neste trabalho

Assim, os parâmetros do modelo de secreção do glucagon são descritos pelas seguintes equações:

$$\mathbf{GG}_{SP} = r_{PGR} \cdot \mathbf{GG}_{SP,b} \quad (3.111)$$

$$\mathbf{GG}_{SP,b} = 0.2 \text{ } \mu\text{g/min} \quad (3.112)$$

$$r_{PGR} = \mathbf{KGQ[Gpo]} \cdot \mathbf{KGQ[DGpo]} \cdot \mathbf{KGQ[INSpo]} \quad (3.113)$$

$$\mathbf{KGQ[Gpo]} = \frac{6 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot \mathbf{Gpo} - 76 - 35}{35 - 76} \right) \right)}{2} + 0.8 \quad (3.114)$$

$$\mathbf{KGQ[DGpo]} = \frac{0.26 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot (-\mathbf{DGpo}) - 2 - 8}{8 - 2} \right) \right)}{2} + 0.99 \quad (3.115)$$

$$\mathbf{KGQ[INSpo]} = \frac{0.8 \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{2 \cdot \mathbf{INSpo} - 125 - 5}{5 - 125} \right) \right)}{2} + 0.7 \quad (3.116)$$

3.2.2 Modelo de Simulação (do Paciente Diabético)

O modelo de simulação do paciente diabético, com atenção focalizada na descrição do Diabetes Mellitus Tipo-1, foi definido a partir do modelo fisiológico da glicemia, considerando as seguintes alterações e extensões:

- Eliminação ou redução drástica na secreção pancreática de hormônios (tanto de insulina quanto de glucagon);
- Consideração de vias de admissão para a infusão exógena de hormônios e/ou glicose;
- Adaptação dos valores das massas de glicose em todos os compartimentos e de alguns coeficientes de transferência entre compartimentos, de modo que o novo sistema dinâmico admita um outro ponto de equilíbrio, situado na faixa hiperglicêmica e que seja característico do paciente diabético sem controle da glicemia (sistema em malha aberta);

(a) Eliminação da função pancreática de secreção hormonal

Na representação do paciente diabético, foi adotada a característica básica do Diabetes Mellitus Tipo-1 através da secreção quase nula de hormônios pelo pâncreas, em vez da representação de mecanismos de resistência à ação insulínica periférica, como no Diabetes Mellitus Tipo-2. Esta escolha se deve ao fato de que os mecanismos que determinam a resistência à insulina no Diabetes Tipo-2 são bastante complexos, e cuja modelagem matemática fica bastante comprometida seja pela limitação de dados disponíveis na literatura, seja pelo conhecimento incompleto dos processos bioquímicos envolvidos.

Assim, a supressão da secreção hormonal pelo pâncreas está representada por uma secreção basal de insulina praticamente nula (1 pmol/min, contra 140 pmol/min no estado fisiológico), representativa de um estágio quase final de degradação auto-imune das células beta pancreáticas, como na *Figura 1.12*, e uma supressão total da secreção de glucagon.

(b) Vias de admissão para a infusão exógena de hormônios e/ou glicose

No modelo de simulação patológico, são admitidos dois locais principais de admissão exógena: uma local para infusão de insulina, em geral representando os membros superiores ou a região abdominal, e cuja taxa de infusão pode entrar diretamente no compartimento de insulina plasmática tanto por via intravenosa (IV) quanto por via subcutânea (SC); e um local para infusão de glicose (solução glicosada), que entra diretamente nos membros superiores, no compartimento do plasma venoso.

(c) Adaptações de parâmetros do modelo fisiológico

Para a descrição do paciente diabético, foi escolhido um estado hiperglicêmico caracterizado por valores de glicemia no estado basal de cerca de 300 mg/dl. Logicamente, a massa de glicose em cada compartimento foi adaptada para esta nova concentração, já que os volumes de distribuição foram considerados inalterados (a massa de glicose em cada compartimento foi multiplicada pelo fator de 3.3, em relação ao estado fisiológico). Além disto, alguns coeficientes de transferência e funções de consumo metabólico precisaram ser alteradas, de modo a descrever o novo ponto de equilíbrio e a nova dinâmica: após a alimentação, os picos da glicemia em malha aberta são maiores, além de ser também maior o tempo de retorno ao equilíbrio. Na verdade, poderia ser descrito um algoritmo iterativo para o estabelecimento dos novos valores paramétricos do modelo no caso patológico, cada novo conjunto de parâmetros descrevendo um novo estado hiperglicêmico, como em **SORENSEN (1985)**. Porém, neste trabalho, como foi escolhido para as simulações um único estado hiperglicêmico basal característico de um paciente diabético típico, tal procedimento iterativo foi desconsiderado e os novos parâmetros foram estabelecidos por um procedimento de tentativa-e-erro para se atingir o equilíbrio em cada subsistema. Estes parâmetros modificados do modelo fisiológico para o modelo patológico estão descritos na *Figura 3.41*.

<i>Parâmetro</i>	<i>Valor Fisiológico (F)</i>	<i>Valor Patológico (P)</i>
k(CEpv,CEit)	<i>Eq. 3.6</i>	$1.1794 * F$
k(CPpv,CEpv)	<i>Eq. 3.7</i>	$1.152 * F$
k(ABpv,ABitr)	<i>Eq. 3.37</i>	$1.007 * F$
k(ABpv,ABitl)	<i>Eq. 3.38</i>	$1.02116 * F$
k(O,Abitl)	<i>Eq. 3.32</i>	$F - 0.00588$
k(PO,ABpv)	<i>Eq. 3.39</i>	$1.01634 * F$
k(MIpv,MIit)	<i>Eq. 3.45</i>	$1.0284 * F$
k(O,MIit)	<i>Eq. 3.47</i>	$F/3 - 0.00067$
k(CPpv,MIpv)	<i>Eq. 3.46</i>	$1.0284 * F$
k(HE,PO)	<i>Eq. 3.53</i>	$1.0167 * F$
k(HE,G6P)	<i>Eq. 3.62</i>	$1.83 * F$
k(CPpv,HE)	<i>Eq. 3.60</i>	$0.87781 * F$

Figura 3.41
Parâmetros alterados no Modelo Patológico

3.2.3 **Modelo de Simulação em Malha Fechada:
Modelo de Simulação do Sistema Real Completo**

Para as simulações do esquema de controle proposto em malha fechada, o modelo do paciente diabético foi estendido para caracterizar o sistema dinâmico real completo, como na **Figura 3.42**.

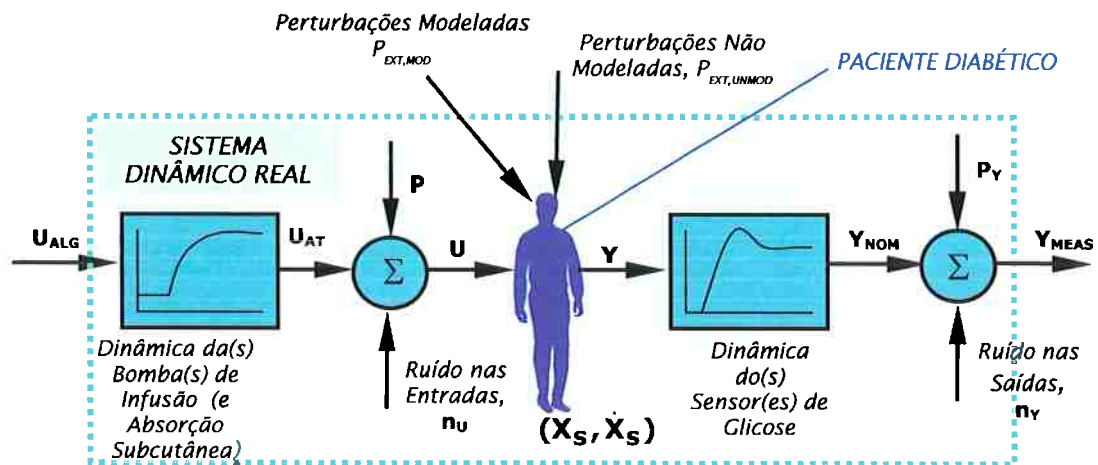


Figura 3.42
Elementos que compõem o sistema dinâmico real completo:
Paciente diabético + Sensor(es) de Glicose + Bomba(s) de Infusão.

Assim, o modelo de simulação em malha fechada resultante (**Anexo 2**), além do modelo patológico do paciente em malha aberta, considera:

- O Modelo do(s) sensor(es) de glicose utilizado(s), incluindo a dinâmica básica (tipicamente com atraso de medida e um ruído) e, no caso de sensor de glicose transcapilar, um modelo de transformação entre a glicemia ou glicose plasmática e a glicose medida pelo sensor (por exemplo, glicose transcapilar);
- O Modelo do atuador (bomba de insulina);
- No caso de infusão subcutânea de insulina, inclusão de um modelo de absorção que considere a infusão contínua de insulina, e não apenas infusões isoladas de insulina ao longo do dia (como tradicionalmente apresentado na literatura).

- Modelo do Sensor de Glicose

O sensor de glicose utilizado num esquema em malha fechada pode acessar a glicose tanto por via intravenosa quanto pela via subcutânea. No caso do sensor de glicose por via intravenosa (Sensor IV), o modelo deve considerar três parâmetros dinâmicos importantes:

- O período de amostragem do sensor;
- Um atraso, referente ao tempo dedicado à realização da leitura, tipicamente para a ocorrência da reação com a enzima glicose oxidase;
- - Um ruído de leitura, que incorpora os desvios estatísticos gerados pelo sensor.

Já no caso de um sensor de glicose por via subcutânea (Sensor SC), deve ser incorporada a diferença transitória entre as concentrações de glicose no sangue (ou plasmática) e subcutânea. **SCHMIDTKE et al. (1998)** apresentaram e validaram com estudos em ratos um modelo deste tipo (*Figura 3.44*), considerando um único compartimento subcutâneo. Com este modelo (*Eq. 3.117*), foram obtidas boas correlações com dados experimentais considerando nula a taxa de metabolização de glicose no tecido subcutâneo, representada pelo coeficiente k_r , tendo o coeficiente β variado entre 0.04 e 0.11 min^{-1} nos casos estudados, porém com valor constante para cada caso.

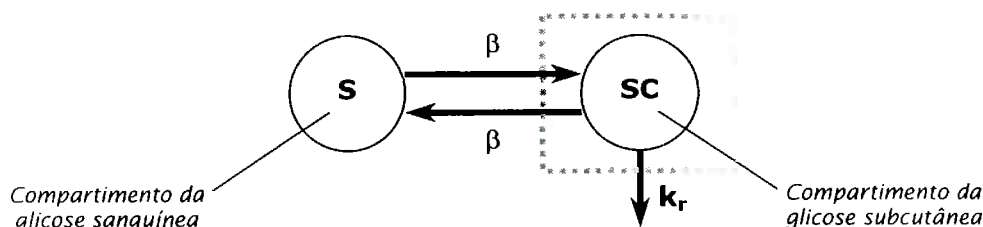


Figura 3.44
Modelo direto proposto por **SCHMIDTKE et al. (1998)**

$$\frac{d}{dt} \text{SC} = \beta \cdot (\text{S} - \text{SC}) - k_r \cdot \text{SC} \quad (3.117)$$

Assim, na simulação do Sensor SC, enquanto o modelo direto (isto é, a estimação dos valores de concentração subcutânea a partir dos valores da glicemia) é utilizado como indicador dos valores acessados pelo sensor, necessita-se de um modelo indireto responsável pela estimação dos valores da glicemia a partir dos valores de glicose subcutânea indicados pelo sensor. Como a construção do modelo indireto é baseada na derivada numérica da glicose subcutânea, que é na verdade um amplificador de ruído,

necessita-se de um filtro de regularização para adequar, de maneira suave, a estimativa da glicemia ao valor real.

O Modelo de Simulação do Sistema Real construído oferece as duas oportunidades de escolha: Sensor IV ou Sensor SC (Figura 3.45)

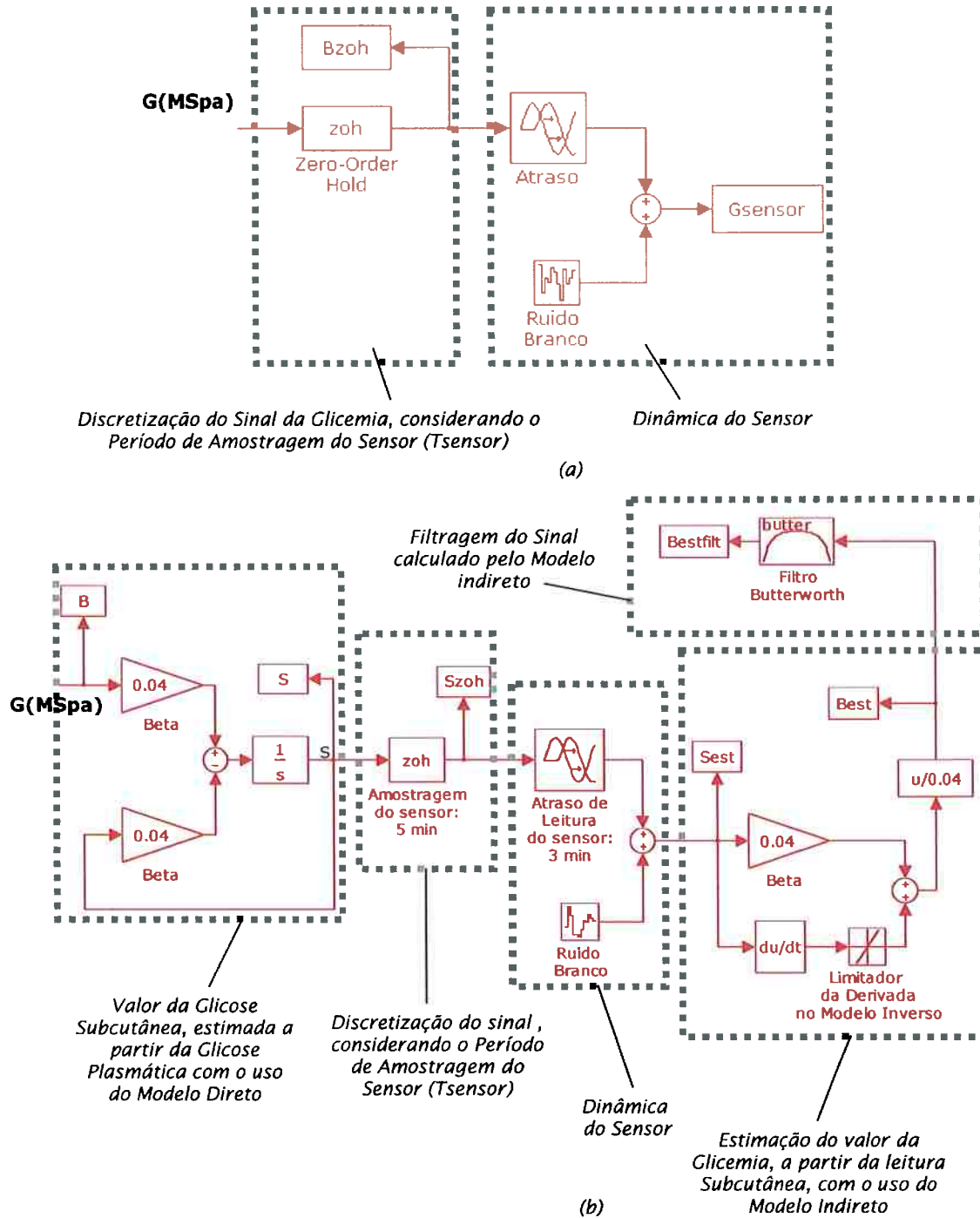
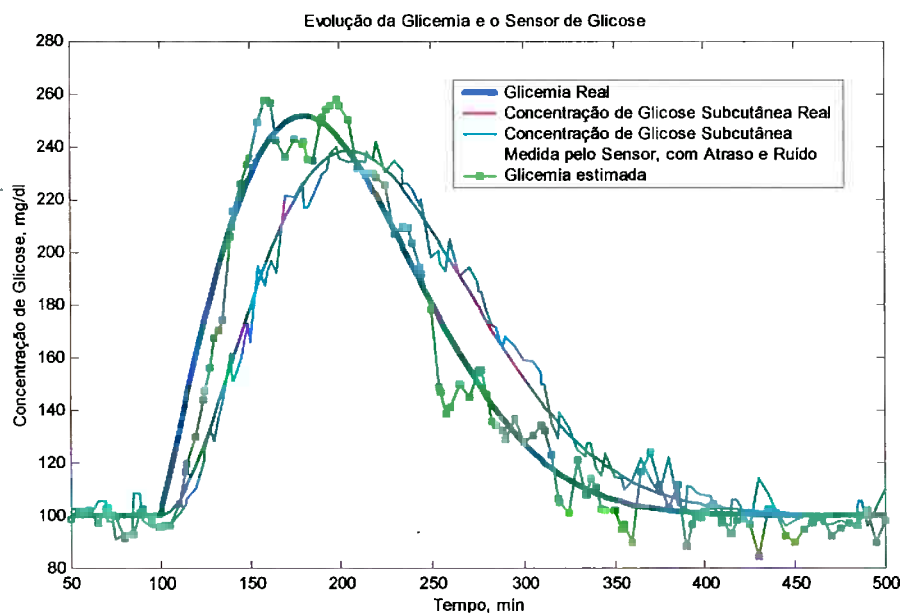
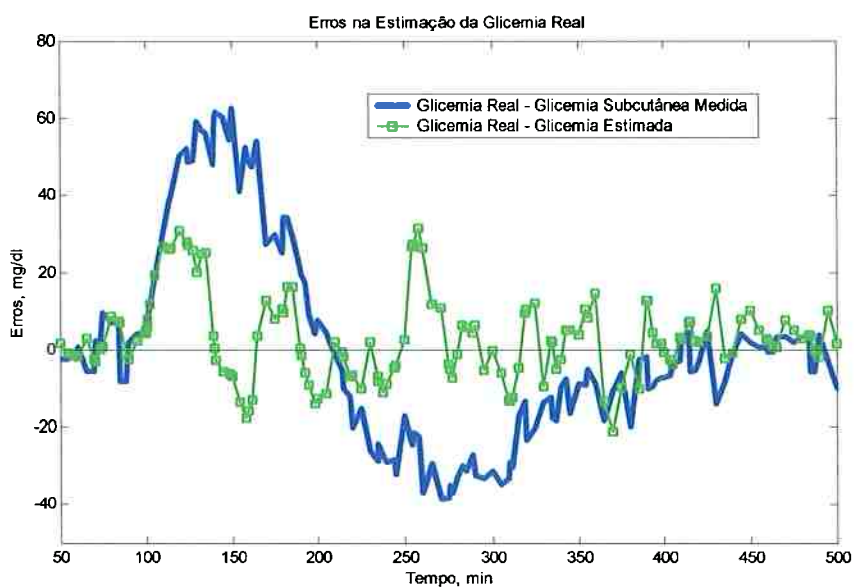


Figura 3.45 Modelos dos sensores de glicose: Sensor Intravenoso (Sensor IV) (a) e sensor subcutâneo (Sensor SC) (b).

Na *Figura 3.46* estão apresentadas simulações para uma variação arbitrária da glicemia real: note-se o efeito do ruído de medida sobre o valor de glicose subcutânea informada pelo sensor e a estimação da glicemia real através do modelo indireto, com o uso de um limitador da derivada e de um Filtro Butterworth.



(a)



(b)

Figura 3.46
 Evolução das curvas glicêmicas no modelo do sensor de glicose subcutâneo:
 (a) glicemia real X glicose subcutânea X glicose subcutânea indicada pelo sensor X glicemia estimada;
 (b) Desvios entre a glicemia real e a glicemia estimada

Modelo da Bomba de Infusão

Inicialmente, foi considerado apenas um ruído associado à bomba de infusão, característico dos desvios entre os valores das taxas de infusão comandadas pelo algoritmo de controle e aquelas realmente infundidas. O tempo de resposta da bomba é suficientemente pequeno para ser desprezado (*Figura 3.47*).

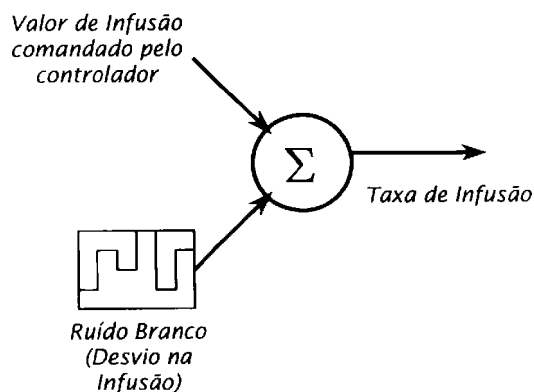


Figura 3.47
Modelo da Bomba de Infusão

Modelo da Absorção Subcutânea de Insulina

Foi adotado um modelo de absorção subcutânea (*Figura 3.48*) para a insulina exógena injetada (insulina LisPro), baseado no modelo de **BERGER & RODBARD (1989)** para doses impulsivas isoladas; os parâmetros deste modelo, apresentado no Capítulo 2 (*Mod. 2.7 a,b*) e relativos apenas às insulinas Regular, NPH, Lenta e Ultra-Lenta, foram adaptados para a absorção da insulina LisPro, considerando um pico de absorção de 15 minutos. Admitindo uma discretização minuto a minuto, considera-se a dose injetada pelo fluxo contínuo constante da bomba de infusão (neste minuto) e calcula-se a disponibilização plasmática da insulina injetada neste instante ao longo do tempo, dentro de um tempo de ação de 5 h (300 min). Para isto, é utilizada uma matriz móvel que armazena a ação das doses injetadas nas últimas 5 horas sobre o instante atual ('memória' da ação insulínica).

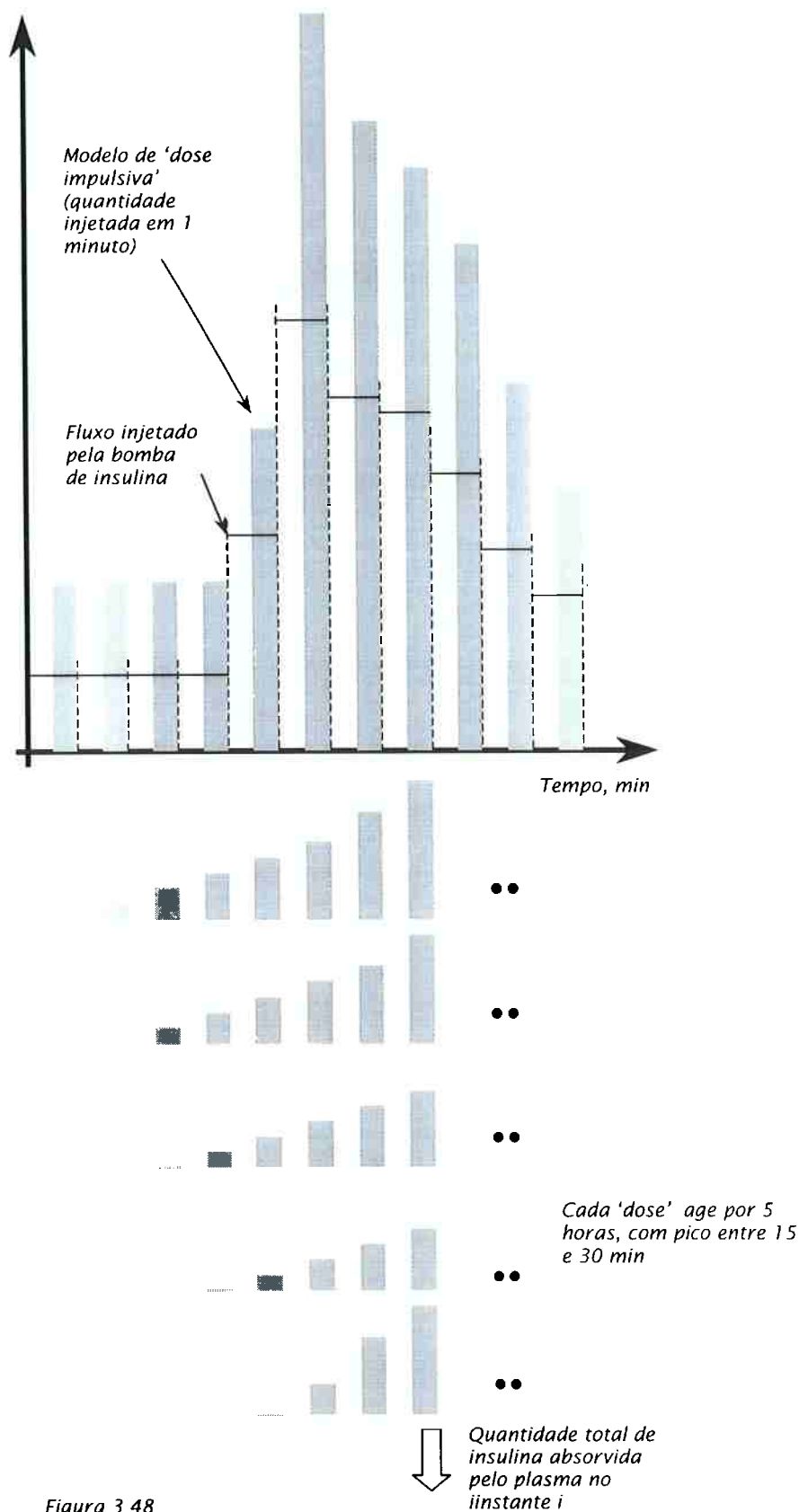


Figura 3.48
Modelo da Absorção subcutânea (Continua) da Insulina LysPro

3.3 O Modelo Fundamental

Como Modelo Fundamental, foi considerado o modelo (fisiológico) desenvolvido pela Equipe de Bioengenharia da Universidade de Padova (**COBELLI et al.**, a ser publicado), que constitui um recente avanço no sentido de incorporar novas dinâmicas tanto à insulina (insulina intersticial e insulina retardada) quanto à glicose (ação da glicose 'per se', considerando um compartimento de glicose extra com atraso), conforme comentado no Capítulo 2. O modelo, cujo esquema básico está na *Figura 3.49*, e que havia sido inicialmente escrito em MATLAB, foi implementado em ambiente SIMULINK (*Figura 2.17*) a fim de ser incorporado à proposta de controle final (ver Capítulo 6).

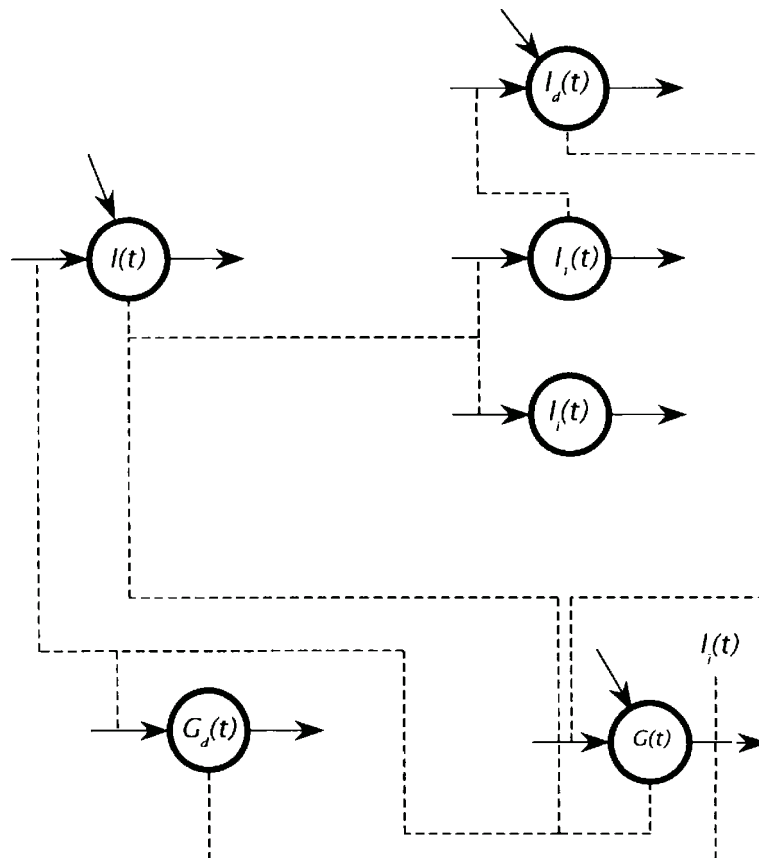


Figura 3.49
Esquema do Modelo (aqui, chamado de Fundamental) proposto por **COBELLI et al.** (a ser publicado): os círculos representam os 6 estados considerados (dois para a glicose e quatro para a insulina), enquanto as linhas tracejadas indicam sinais de controle fisiológico.

Submodelo da Glicose

O compartimento de glicose plasmática ($\mathbf{G(t)}$) recebe fluxos tanto da produção hepática ($\mathbf{P(t)}$) quanto da taxa de absorção pós-prandial ($\mathbf{R(t)}$); por outro lado, as duas vias de perda de glicose são referentes à utilização periférica ($\mathbf{U(t)}$) (tanto insulino-dependente quanto insulino-independente), e também à excreção renal ($\mathbf{E(t)}$), quando a concentração de glicose exceder o limite renal de 180 mg/dl. O submodelo da glicose está representado nas Equações (3.118) a (3.121).

$$\frac{d}{dt} \mathbf{G(t)} = \frac{\mathbf{P(t)}}{\mathbf{V}} - \frac{\mathbf{U(t)}}{\mathbf{V}} + \frac{\mathbf{R(t)}}{\mathbf{V}} - \frac{\mathbf{E(t)}}{\mathbf{V}} \quad (3.118)$$

$$\mathbf{P(t)} = \mathbf{p_1} - \mathbf{p_2} \cdot \mathbf{G(t)} - \mathbf{p_3} \cdot \mathbf{I_d(t)} - \mathbf{p_4} \cdot \mathbf{I(t)} \quad (3.119)$$

$$\mathbf{U(t)} = [\mathbf{p_5} - \mathbf{p_6} \cdot \mathbf{G_d(t)} + \mathbf{I_i(t)}] \cdot \mathbf{G(t)} \quad (3.120)$$

$$\mathbf{E(t)} = \mathbf{p_7} \cdot [\mathbf{G(t)} - \mathbf{p_8}] \quad , \text{ se } \mathbf{G(t)} > 180 \text{ mg/dl} \quad (3.121)$$

$$\mathbf{E(t)} = \mathbf{0} \quad , \text{ se } \mathbf{G(t)} < 180 \text{ mg/dl}$$

onde:

- $\mathbf{G(t)}$ é a concentração de glicose plasmática (mg/dl);
- $\mathbf{I(t)}$ é a concentração de insulina plasmática (pmol/l);
- $\mathbf{I_d(t)}$ corresponde a um sinal de insulina com atraso em relação à insulina plasmática;
- \mathbf{V} é o volume de distribuição da glicose (dl/kg);
- $\mathbf{p_1, \dots, p_8}$ são parâmetros do modelo, identificados com dados experimentais;

Submodelo da Insulina

O compartimento da insulina plasmática ($\mathbf{I(t)}$) recebe o fluxo da secreção pancreática ($\mathbf{S(t)}$) e possui apenas um fluxo de degradação metabólica, ($\mathbf{D(t)}$), representado por uma função linear de $\mathbf{I(t)}$. A insulina no compartimento plasmático sinaliza dois outros compartimentos: um compartimento de insulina no interstício, ($\mathbf{I_i(t)}$), e um compartimento fictício ($\mathbf{I_d(t)}$), que por sua vez sinaliza o fluxo de entrada no compartimento de insulina com atraso, ($\mathbf{I_d(t)}$). As Equações (3.122) a (3.127) representam o submodelo da insulina.

$$\frac{d}{dt} \mathbf{I(t)} = \mathbf{S(t)} - \mathbf{D(t)} \quad (3.122)$$

$$\begin{aligned} S(t) &= p_9 \cdot [G(t) - p_{10}] + p_{11} \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{se } \dot{G}(t) > 0 \\ S(t) &= p_9 \cdot [G(t) - p_{10}] + S_b & \text{se } \dot{G}(t) < 0 \end{aligned} \quad (3.123)$$

$$D(t) = p_{12} \cdot I(t) \quad (3.124)$$

$$\frac{d}{dt} I_i(t) = p_{13} \cdot [(I(t) - I_b) \cdot p_{14} - I_i(t)] \quad (3.125)$$

$$\frac{d}{dt} I_1(t) = p_{15} \cdot [I(t) - I_1(t)] \quad (3.126)$$

$$\frac{d}{dt} I_d(t) = p_{15} \cdot [I_1(t) - I_d(t)] \quad (3.127)$$

onde:

- S_b é a secreção pancreática basal de insulina (pmol/(kg.min));
- I_b é a concentração plasmática basal de insulina (pmol/l);
- p_9, \dots, p_{15} são parâmetros do modelo;

■

3.4

O Modelo Mínimo

Conceito

Como já relatado no Capítulo 2, a idéia central que caracteriza o modelo mínimo é a de representação da cinética de um substrato ou hormônio com o mínimo número de estados suficiente para a aproximação adequada dos dados de um teste de tolerância à glicose. Desenvolvido inicialmente por **BERGMAN et al. (1981)**, o modelo mínimo conta com uma descrição monocompartmental para a cinética da glicose (glicose plasmática) e uma dinâmica bicompartimental para a cinética da insulina (insulina no plasma e num compartimento remoto, fisiologicamente caracterizado pelo interstício). Um apelo à utilização de tal modelo é o emprego clínico na caracterização de parâmetros como a **efetividade da glicose** (S_G) e a **sensibilidade à insulina** (S_I) específicos daquele paciente analisado. A efetividade da glicose mede a capacidade da glicose *per se*, em condições de insulina basal, de estimular a utilização da glicose e a inibição de sua produção endógena; já a sensibilidade à insulina indica a capacidade da insulina em aumentar a efetividade da glicose.

Esquema e Representação Matemática

Um esquema do modelo mínimo está na *Figura 3.50*. Se for considerada a seguinte reparametrização:

$$\left\{ \begin{array}{l} X(t) = (k_4 + k_6) \cdot I(t) \\ S_G = k_1 + k_5 \\ p_2 = k_2 \\ S_I = \frac{k_2}{k_3} \cdot (k_4 + k_6) \end{array} \right. \quad (3.128)$$

, o modelo mínimo apresentado no Capítulo 2 (*Mod. 2.3*) pode ser reescrito como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} X(t) = -p_2 \cdot \{X(t) - S_I[I(t) - I_b]\} \end{array} \right. \quad (3.129)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} G(t) = -[S_G + X(t)] \cdot G(t) + S_G \cdot G_b \end{array} \right. \quad (3.130)$$

onde:

- $G(t)$ e G_b são as concentração de glicose plasmática e basal, respectivamente (mg/dl);

- $I(t)$ e I_b são as concentrações de insulina plasmática e basal, respectivamente (pmol/l);
- $G(0)=G_0$ é a concentração inicial de glicose, dependente da dose injetada no experimento e do volume (V) de distribuição da glicose;
- $X(0)=0$ é a condição inicial do compartimento de insulina remota X ;
- P_2 , S_G , S_I e V são os parâmetros do modelo, que devem ser identificados a partir dos dados experimentais.

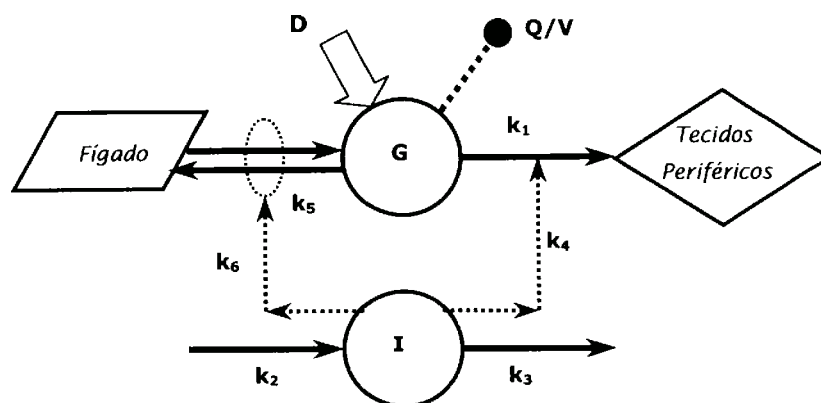


Figura 3.50
Esquema geral do modelo mínimo

Identificação dos parâmetros

Com a finalidade de identificar os parâmetros tanto do modelo mínimo no caso fisiológico de um indivíduo saudável quanto do modelo mínimo de um paciente diabético Tipo-1, foram utilizados os dados referentes à aplicação de dois protocolos de testes de tolerância à glicose intravenosa aos modelos de simulação:

- Um IVGTT típico, com o mesmo número e distribuição temporal de amostras como na prática clínica, aplicado ao modelo de simulação fisiológico; foi considerada uma carga de 17.5 g de glicose, aplicada a um paciente (controle) de 70 kg durante um período de 2 min;
- Um IVGTT modificado, com o mesmo número e distribuição temporal de amostras do IVGTT fisiológico, aplicado ao modelo de simulação patológico; neste caso, por se tratar da representação de um paciente diabético Tipo-1 com alto nível de glicose basal, foi aplicada uma carga basal de insulina de 31.5 pmol/min e, durante os 30 minutos de aplicação da carga total de glicose de 6.3 g, uma carga de insulina de 175 pmol/min.

Os dados obtidos estão na Tabela 3.8 e na Figura 3.51, a seguir.

PROTÓCOLOS:

IVGTT Fisiológico:

125 mg/(kg.min) de Glicose durante **2** min.

IVGTT Patológico:

3 mg/(kg.min) de Glicose durante **30** min.

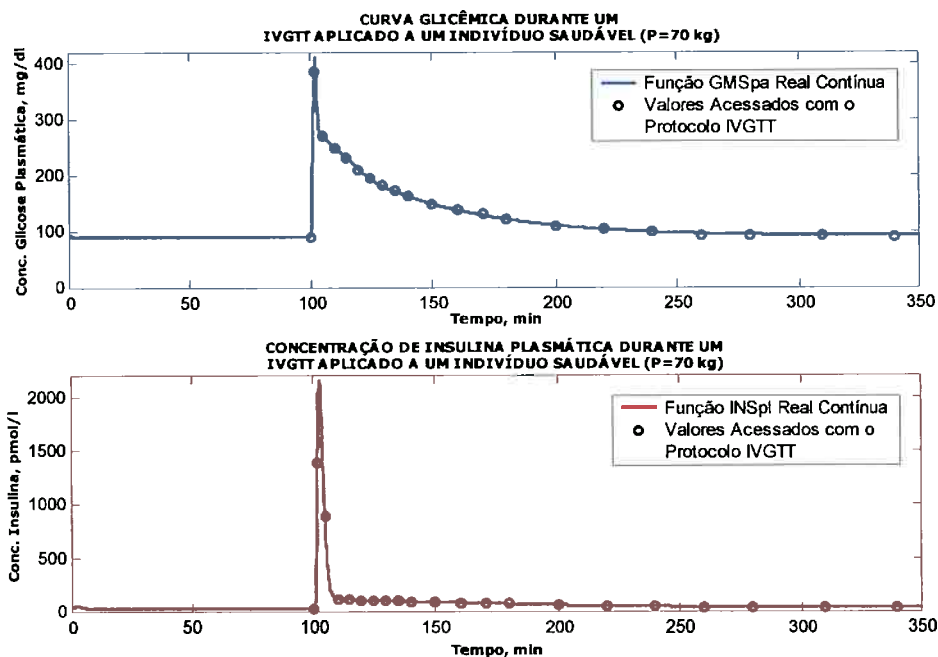
0.45 pmol/(kg.min) (Insulina) durante **540** min. (Infusão Basal)

2.5 pmol/(kg.min) (Insulina) durante **30** min. (Infusão Extra)

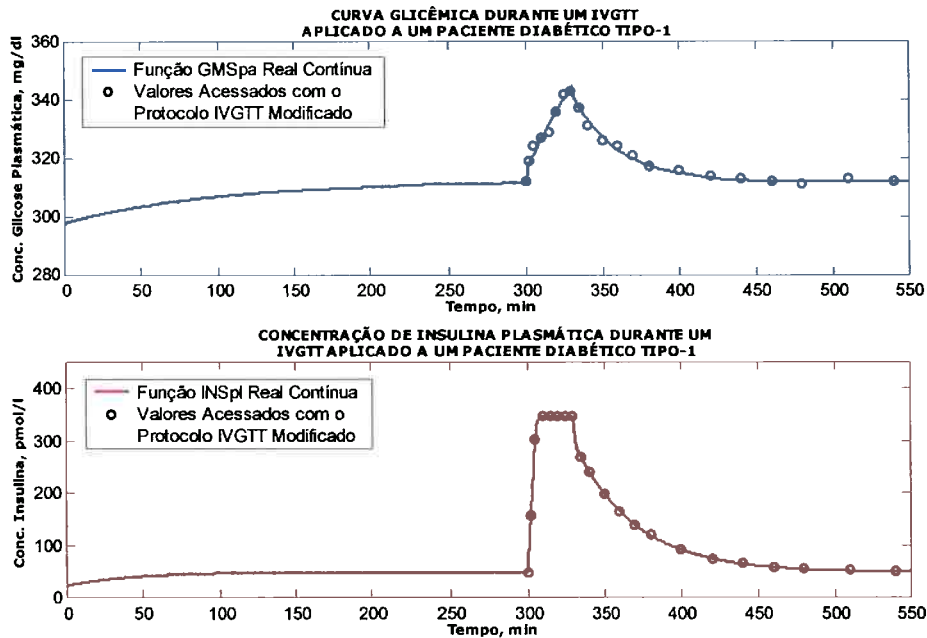
DADOS DOS EXPERIMENTOS (SIMULADOS):

Tempo (min)	IVGTT Fisiológico		IVGTT Patológico	
	MSpa_r	INSpl	MSpa_r	INSpl
0	90	29	312	48
2	383	1382	319	156
5	269	894	324	302
10	249	116	327	345
15	231	110	329	346
20	211	106	336	346
25	198	102	342	346
30	182	99	343	346
35	175	97	337	268
40	165	94	331	240
50	148	88	326	197
60	137	82	324	164
70	134	76	321	139
80	120	70	317	119
100	110	59	316	91
120	107	51	314	74
140	99	46	313	64
160	97	42	312	58
180	93	40	311	54
210	94	38	313	51
240	89	37	312	49

Tabela 3.8
Dados 'experimentais' (simulados) obtidos com dois protocolos IVGTT aplicados aos modelos de simulação (fisiológico e patológico)



(a)



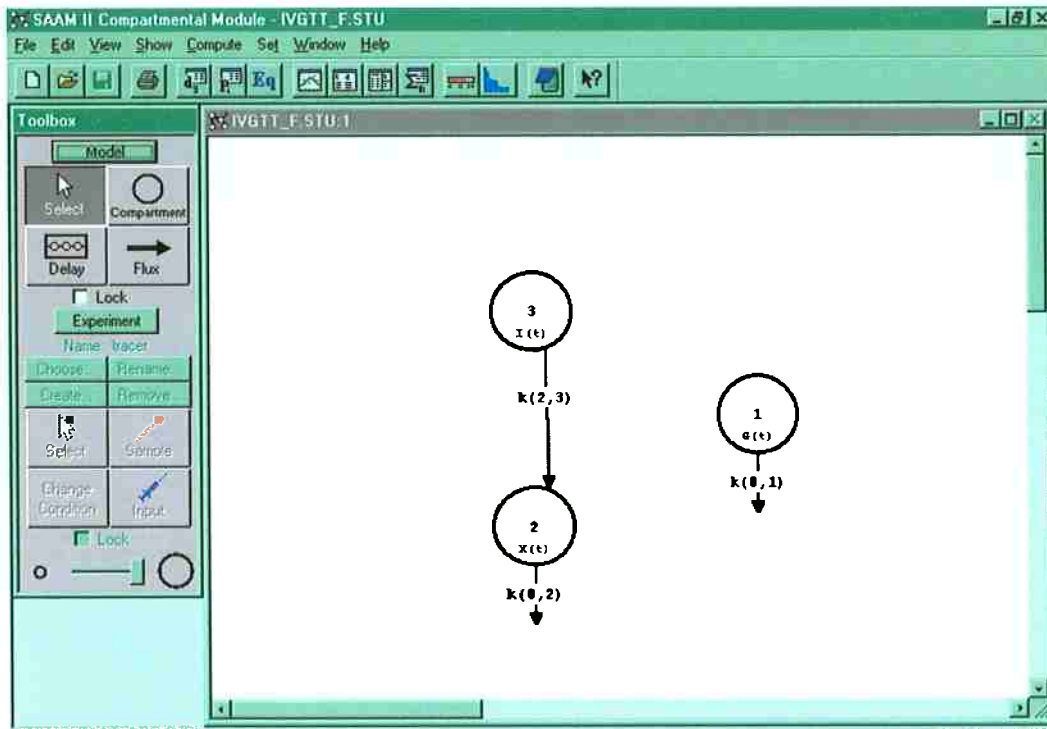
(b)

Figura 3.51
Curvas glicêmicas e de insulina contínuas e dados obtidos considerando um sensor de glicose com precisão de $\pm 4\%$: (a) com o Modelo de Simulação Fisiológico; (b) com o Modelo de Simulação Patológico

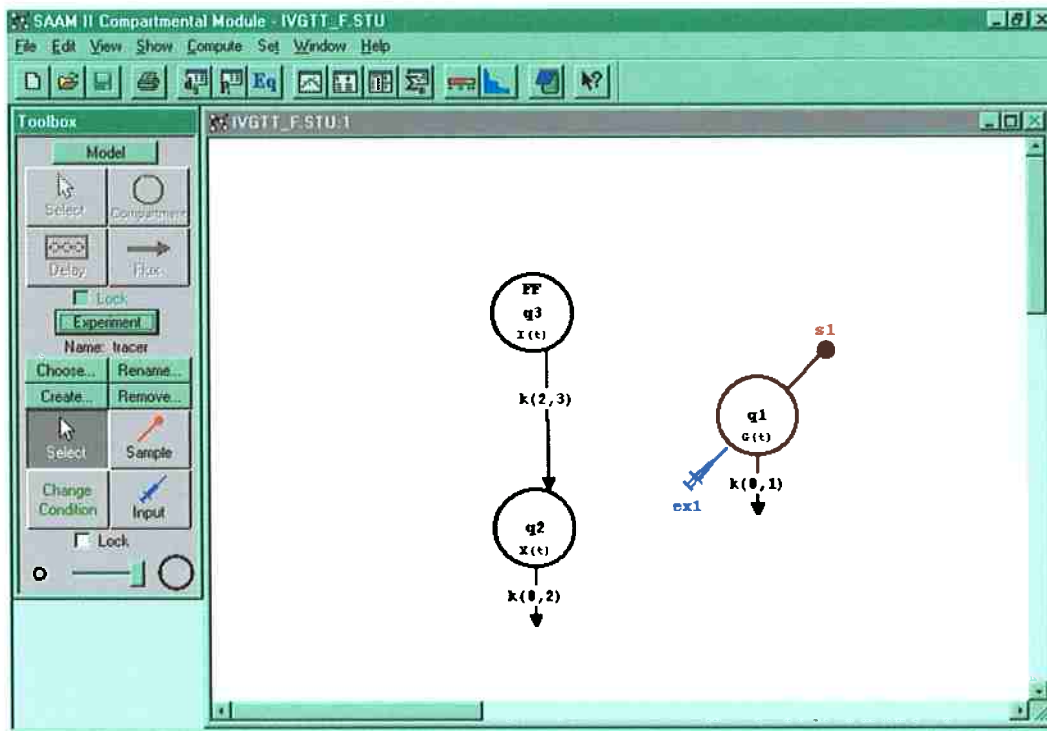
A partir dos dados apresentados na *Figura 3.51*, foi utilizado o programa SAAM II (*Figura 3.52*) para a identificação dos parâmetros tanto do modelo mínimo fisiológico quanto do modelo mínimo patológico. Os resultados dos procedimentos de identificação, conforme as respectivas curvas de aproximação da cinética da glicose e resíduos apresentadas nas *Figuras 3.53* e *3.54*, apontam para os parâmetros relacionados na *Tabela 3.9*.

Parâmetro	Valor Fisiológico (F)	Valor Patológico (P)
S_G [min^{-1}]	0.0154	0.0361
S_I [$\text{l}/(\text{min} \cdot \text{pmol})$]	0.0000435	0.0000001
V [dl/kg]	1.5544	1.7725
P_2 [min^{-1}]	0.3	0.0001

Tabela 3.9
Valores estimados para os parâmetros dos modelos mínimos fisiológico e patológico

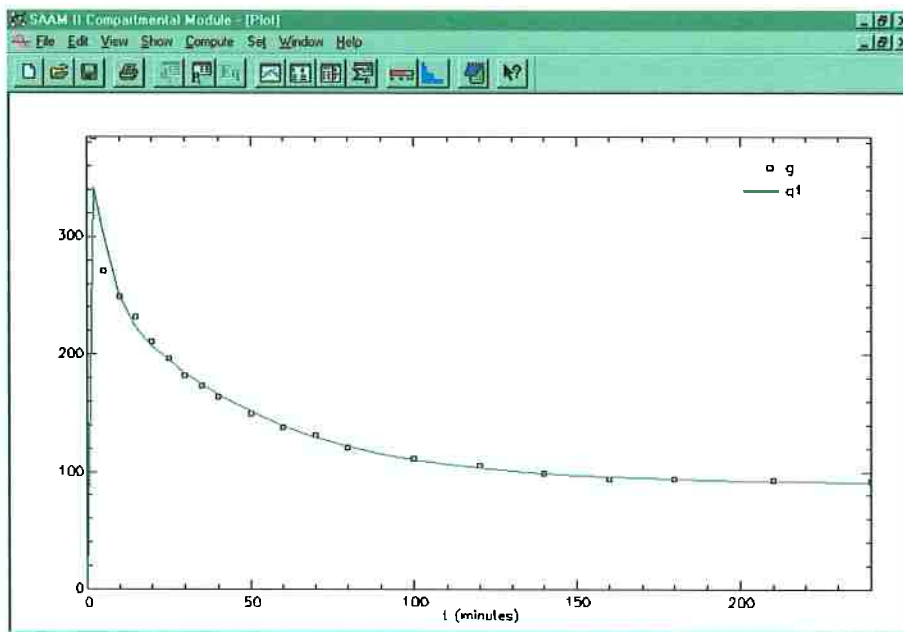


(a)

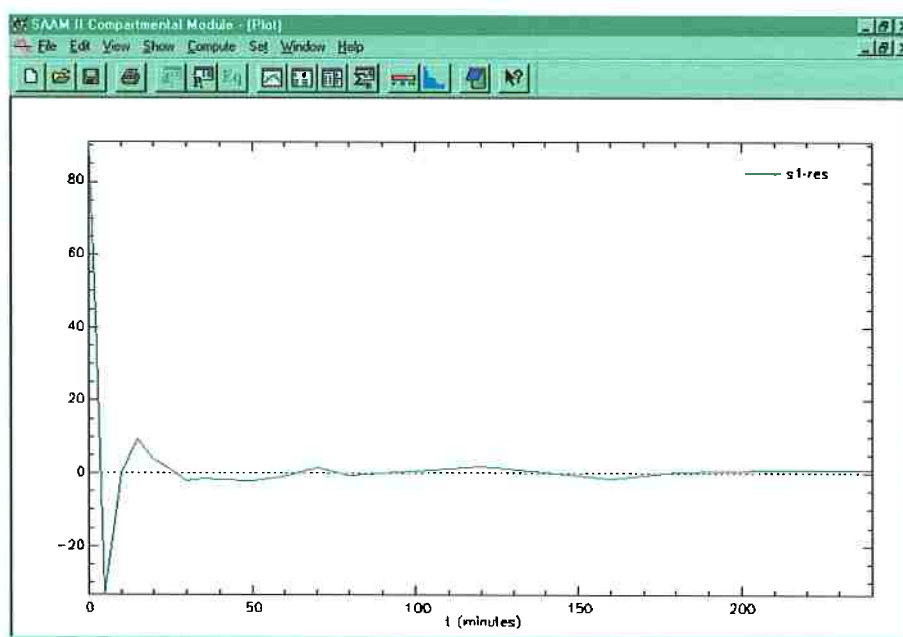


(b)

Figura 3.52 Identificação do Modelo Mínimo (Fisiológico/Patológico) com o programa SAAM II: (a) Modelo (b) Experimento

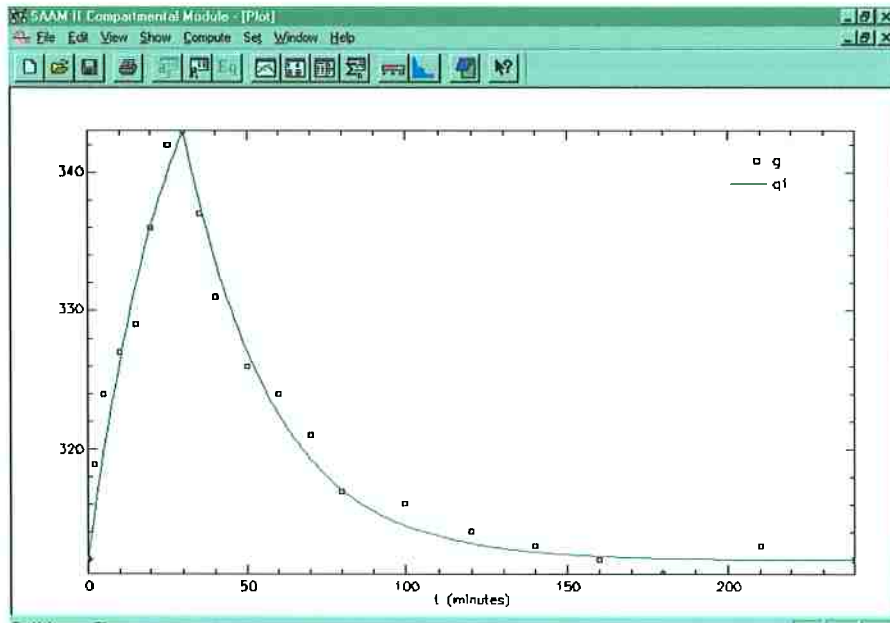


(a)

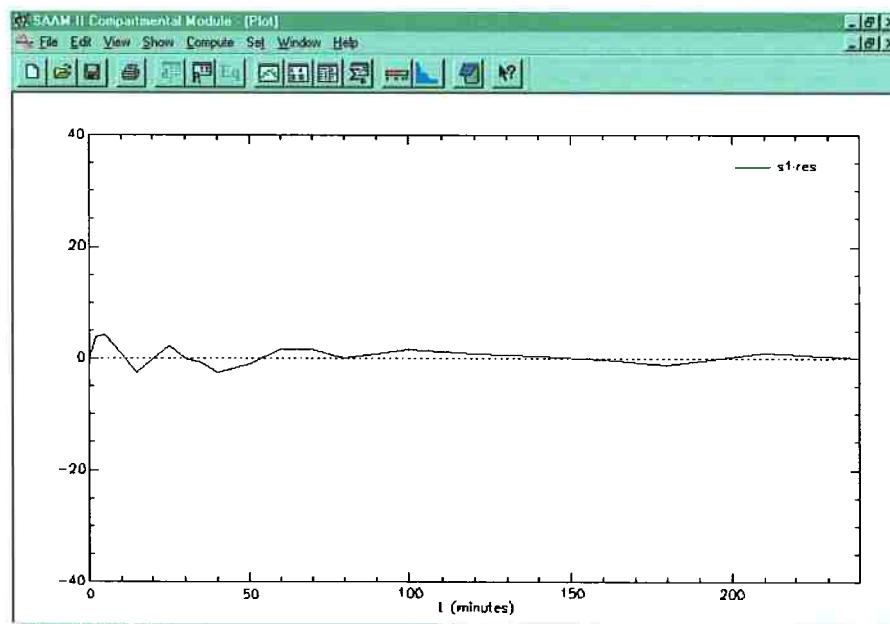


(b)

Figura 3.53
Identificação do Modelo Mínimo Fisiológico com o programa SAAM II:
 (a) Dados de Glicose Plasmática X Aproximação do Modelo
 (b) Resíduo da aproximação.



(a)



(b)

Figura 3.54
 Identificação do Modelo Mínimo Patológico com o programa SAAM II:
 (a) Dados de Glicose Plasmática X Aproximação do Modelo
 (b) Resíduo da aproximação.

3.5 Os Modelos Linearizados

A partir do modelo mínimo do paciente diabético disponível numa fase de aplicação clínica e orientado individualmente, podem ser identificados (off-line) modelos linearizados para várias regiões (glicose, insulina), por exemplo. Aqui, foi utilizado com este fim o pacote de Identificação do MatLab, através e algoritmo PEM (Predictive Error Method) (Figura 3.55). Assim, pode ser identificado um modelo discreto linear de acordo com o período de amostragem, e o número de entradas e saídas passadas que afetam a saída atual. Considerando o caso SISO (uma entrada e uma saída) e considerando as condições basais de insulina e glicose como no protocolo IVGTT modificado aplicado ao paciente diabético, com um período de amostragem de 5 minutos, foi obtido o seguinte modelo linear discreto:

$$\begin{aligned} y(k) - 0.97562 \cdot y(k - 1) = \\ 1.73025 \cdot u(k - 1) - 1.65181 \cdot u(k - 2) - 0.10688 \cdot u(k - 3) + \\ + 0.09177 \cdot u(k - 4) - 0.03153 \cdot u(k - 5) \end{aligned} \quad (3.131)$$

onde k representa o instante de amostragem; portanto, neste modelo, foi adotada uma 'janela' de 5 minutos para descrever a dependência da concentração de glicose atual em relação à concentração de glicose anterior, e uma 'janela' de 25 minutos para a dependência da concentração de glicose atual em relação às infusões (intravenosas) de insulina anteriores.

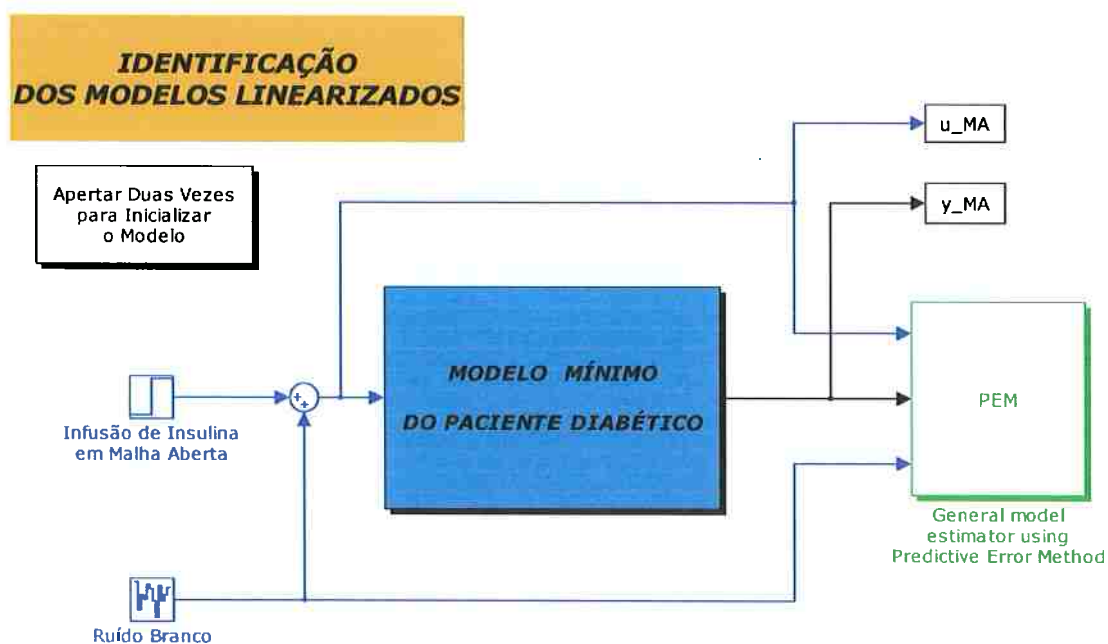


Figura 3.55 Identificação dos Modelos Linearizados para o caso SISO, a partir do Modelo Mínimo, em ambiente SIMULINK

Para o caso MIMO (duas entradas e duas saídas), e utilizando um esquema como na Figura 3.56, pode ser determinado um modelo linear discreto também para um caso inicial (infusão basal de insulina e infusão mínima de glicose):

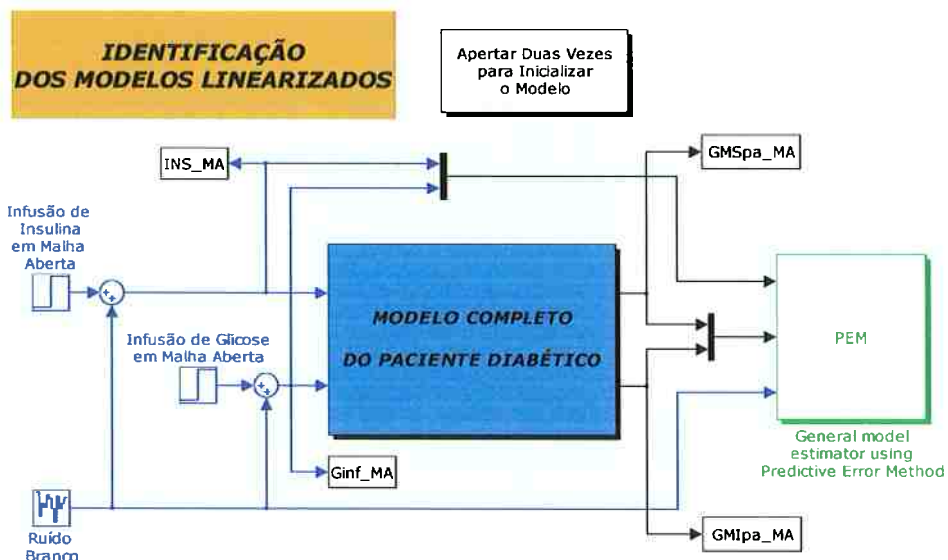


Figura 3.56
 Identificação dos Modelos Linearizados para o caso MIMO, a partir do modelo completo do paciente diabético, em ambiente SIMULINK

3.6

Resultados de Simulação: Uma Análise crítica da Validade de Cada Modelo.

Os resultados de simulação apresentados a seguir dizem respeito apenas ao modelo de simulação, central na validação do ambiente de simulação proposto e na análise dos resultados.

A *Figura 3.57* a seguir apresenta os perfis de absorção de glicose após quatro refeições distintas: café da manhã, almoço, café da tarde e jantar, aplicado tanto ao modelo de simulação de um indivíduo saudável quanto ao modelo de simulação do paciente diabético. Nas simulações apresentadas, foi escolhido um tempo de pico de absorção de uma hora, com um tempo de absorção total de cerca de 5 horas. Em outras simulações, estes parâmetros podem ser variados para simular as diferentes condições possíveis de absorção de alimentos, dependentes de várias variáveis para um mesmo paciente.

Nas *Figuras 3.58 a 3.61* estão simulações referentes ao metabolismo da glicose em um indivíduo saudável, durante 24 horas, submetido aos perfis de absorção de glicose da *Figura 3.57*. Nas concentrações de glicose, pode-se perceber as diferenças entre plasma arterial e venoso (em geral desconsideradas na literatura), bem como o pico de cerca de 130 mg/dl após a refeição principal. Também podem ser vistos os picos de secreção de insulina, bem como as quedas nas concentrações de glucagon. Com relação aos hormônios, também é interessante notar a descrição das diferenças entre concentrações plasmática e portal, reproduzindo a extração hepática de cerca de 50% de cada hormônio. Os consumos de glicose, reproduzidos nas *Figuras 3.59 e 3.61*, indicam o consumo total de referência no estado basal de cerca de 140 mg/min, com picos referentes à disponibilização de glicose sanguínea após as refeições. Os dois consumos de glicose insulino-independentes, no cérebro e nas hemácias, permanecem inalterados a despeito dos picos de insulina, enquanto a produção endógena de glicose pela via do glicogênio hepático diminui consideravelmente no período pós-prandial.

Já nas *Figuras 3.62 e 3.63* estão simulações referentes ao metabolismo da glicose em um paciente diabético, durante 24 horas, submetido novamente aos mesmos perfis de absorção de glicose da *Figura 3.57*. Estas simulações em malha aberta apresentadas presumem que o paciente não esteja submetido a nenhuma dose de insulina exógena. Com glicose plasmática basal em cerca de 280 mg/dl, as simulações descrevem dois fatos importantes: em primeiro lugar, existe um aumento no pico de glicose pós-prandial (o degrau fisiológico da glicose após o almoço, de 90 para 130 mg/dl, passou para um degrau entre 280 e 340 mg/dl); além disso, existe o aumento do tempo de retorno ao estado basal, com a consequente sobreposição nas absorções de glicose durante o dia, o que torna ainda mais crítico o perfil glicêmico do paciente.

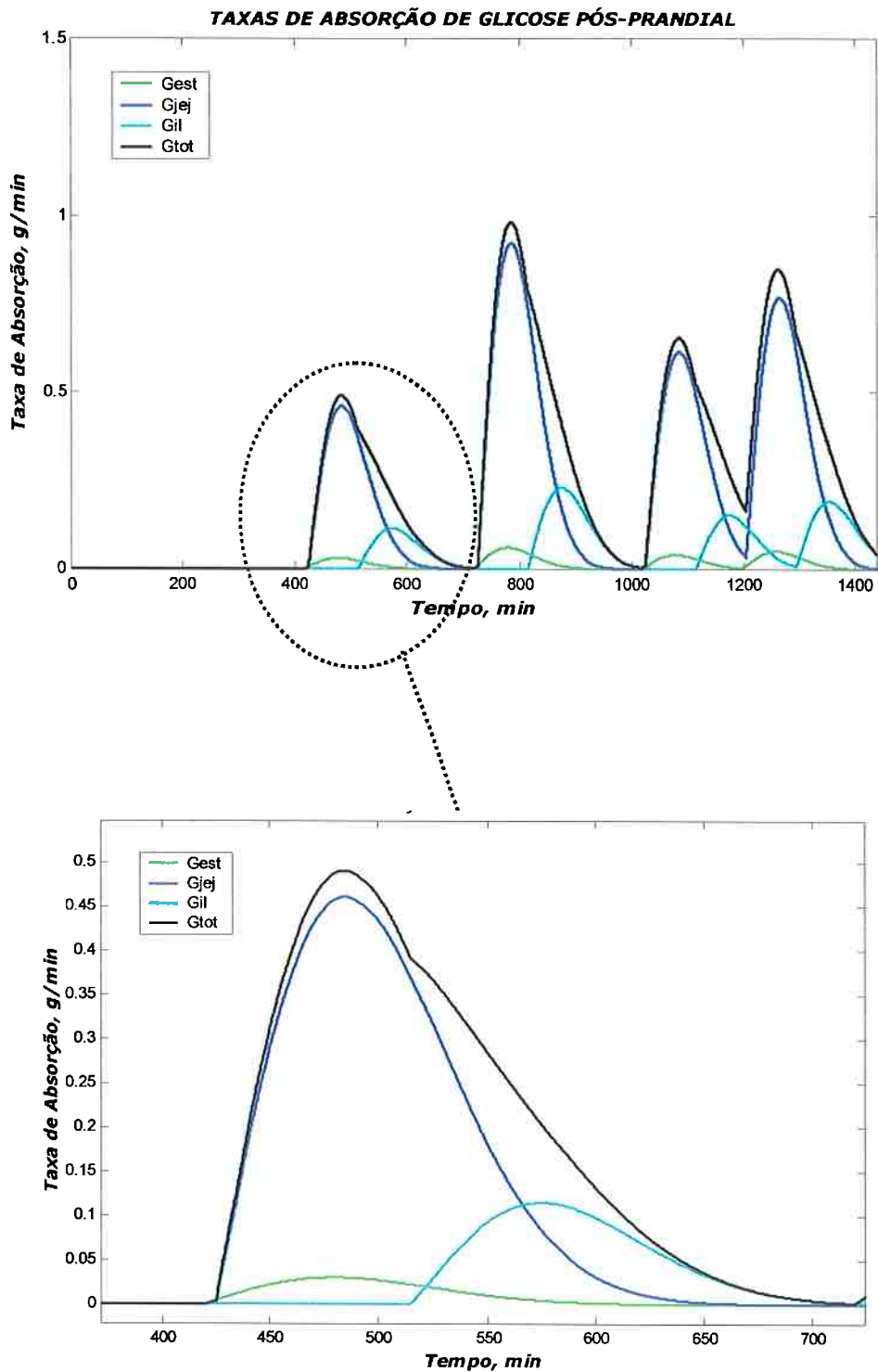


Figura 3.57
 Perfis de Absorção de Glicose durante 24 horas, considerando 4 refeições:
 t=420 min (7 horas), refeição com 60 g de carboidratos;
 t=720 min (12 horas), refeição com 120 g de carboidratos;
 t=1020 min (17 horas), refeição com 80 g de carboidratos;
 t=1200 min (20 horas), refeição com 100 g de carboidratos;

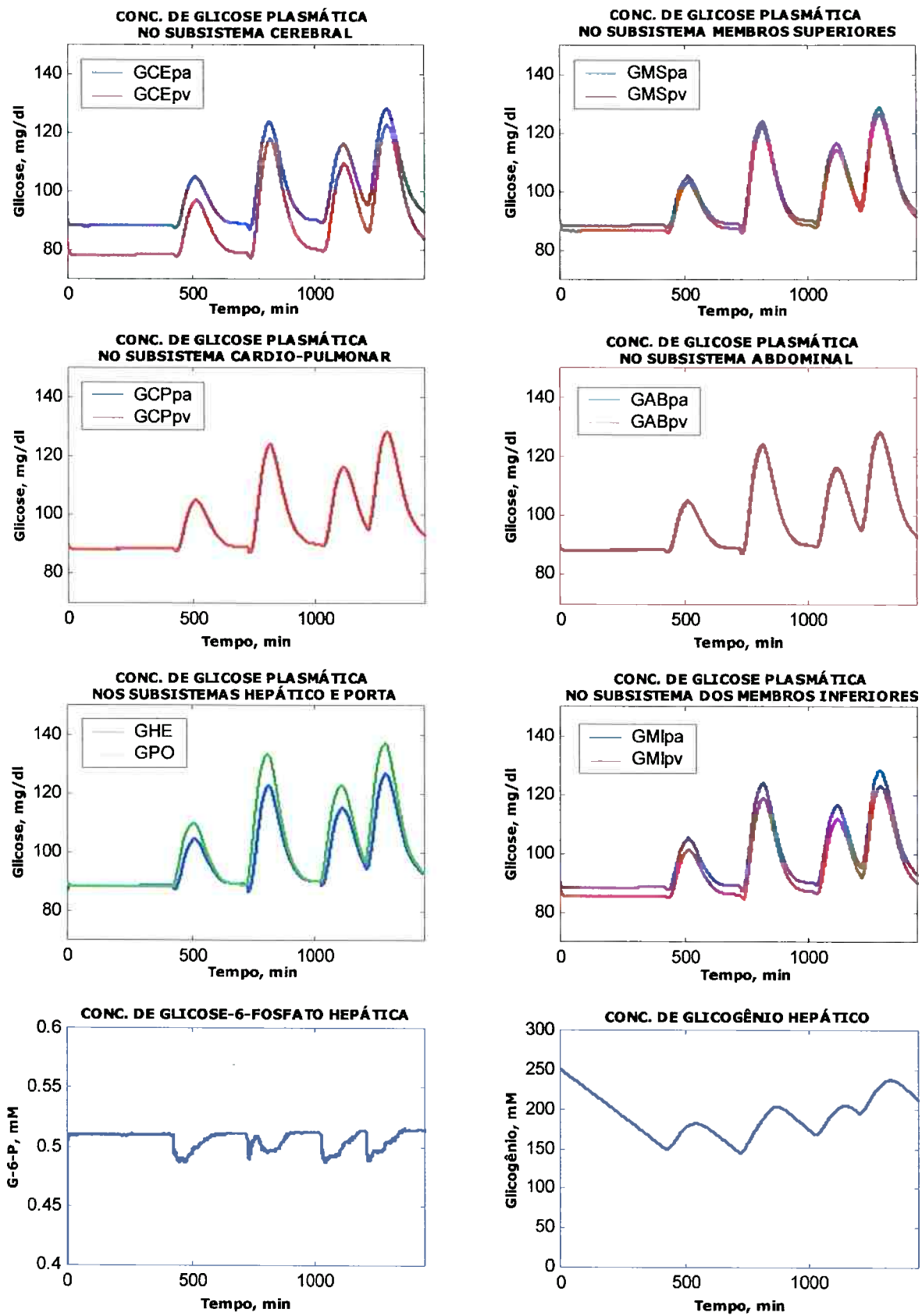


Figura 3.58 Concentrações de glicose e outros substratos durante 24 horas, para um indivíduo saudável com P=70 kg (controle).

3.7

Conclusões.

Neste Capítulo, foram apresentados modelos matemáticos com diferentes graus de complexidade, desde os modelos de simulação até aqueles linearizados, e válidos somente em torno de um ponto de equilíbrio. O uso de cada tipo de modelo na proposta final da tese pode ser analisado no capítulo 5, onde se encontra o ambiente de controle proposto.

- ABBAOUI, K.** Ecole de Médecine, Université Paris VI, France
CHERRUAULT, Y. Ecole de Médecine, Université Paris VI, France
New ideas for solving identification and optimal control problems related to biomedical systems. **Int. J. Biomed. Comput.**, vol. 36, p. 181-186, 1994.
- ACERINI, C.L.** Dept. of Pa+ediatrics, University of Oxford, UK
CHEETAM, T.D. Dept. of Paediatrics, University of Oxford, UK
EDGE, J.A. Dept. of Paediatrics, University of Oxford, UK
DUNGER, D.B. Dept. of Paediatrics, University of Oxford, UK
Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with Type-1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. **Diabetologia**, vol. 43, p. 61-68, 2000.
- ACHIMAS, A.** Dept. of Medical Informatics, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
TIGAN, S. Dept. of Medical Informatics, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
DRUGAN, T. Dept. of Medical Informatics, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
ARION, D. Dept. of Medical Informatics, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
An expert system for drug therapy in the treatment of diabetes mellitus. **New Ver. Appl. Expert Syst.** (UK), vol. 2, p. 119-137, 1996.
- ACKERMAN, E** College of Medical Sciences, University of Minnesota, USA
GATEWOOD, L.C. College of Medical Sciences, University of Minnesota, USA
Blood glucose regulation and diabetes. *In: Concepts and Models of Biomathematics (Simulation Techniques and Methods)*, Edited by F. Heinmets, **Marcel Dekker Inc.**, NY, USA, 1969. /Chapter 4/.
- AHLUWALIA, A.** Centro Interdipartimentale di Ricerca 'E. Piaggio', Università di Pisa
Sensori per il glucosio. *Volume 17, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 405-422, 1998.
- ALBERTOS, P.** Dept. Ing. Sistemas Computadores y Automatica, Univ. Politecnica de Valencia, Spain
ORTEGA, R. Facultad de Ingenieria, Universidad Nacional Autonoma de Mexico
On generalized predictive control: two alternative formulations. **Automatica**, vol. 25, n. 5, p. 753-755, 1989.
- ALBISSER, A.M.** Dept of Medical Engineering, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
LEIBEL, B.S. Dept of Surgical Research, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
EWART, T.G. Banting and Best Dept of Meccical Research, University of Toronto, Canada
DAVIDOVAC, Z. Institute of Medical Sciences, University of Toronto, Canada
BOTZ, C.K. Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Canada
ZINGG, W. Dept of Rehabilitation Medicine, Wellesley Hospital
An artificial endocrine pancreas. **Diabetes**, vol. 23, n. 5, p. 389-396, May 1974.
- ALBISSER, A.M.** Dept of Medical Engineering, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
LEIBEL, B.S. Dept of Surgical Research, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
EWART, T.G. Banting and Best Dept of Meccical Research, University of Toronto, Canada
DAVIDOVAC, Z. Institute of Medical Sciences, University of Toronto, Canada
BOTZ, C.K. Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Canada
ZINGG, W. Dept of Rehabilitation Medicine, Wellesley Hospital
SCHIPPER, H. Dept of Rehabilitation Medicine, Wellesley Hospital
GANDER, R. The Mount Sinal Hospital
Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. **Diabetes**, vol. 23, n. 5, p. 397-404, May 1974.

- ALBISSER, A.M.** Biomedical Research Division, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
Devices for the control of diabetes mellitus. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 67, n. 9, p. 1308-1320, September 1979.
- ALTMAN, P.L.**
DITTNER, D.S. (Editors)
Handbook of Metabolism (p.424-426: Pathways of Carbohydrate Metabolism),
Federation of American Societies for Experimental Biology, 1968.
- AMANN, N.** Institut für Systemdynamik und Regelungstechnik, Universität Stuttgart, Germany
OWENS, D.H. Centre for Systems and Control Engineering, University of Exeter, U.K.
ROGERS, E. Dept. of Electronics and Computer Science, University of Southampton, U.K.
Predictive optimal iterative learning control. **Int. J. Control**, vol. 69, n. 2, p. 203-226, 1998.
- AMMON, H.P.T.** Dept. of Pharmacology, Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Tübingen, Tübingen
Hyper- and hypoinsulinemia in type-2 diabetes: what may be wrong in the secretory mechanism of the B-cell. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, n. 105, suppl 2, p. 43-47, 1997.
- ANDERSON, D.H.** Department of Mathematics, Southern Methodist University
Compartmental modeling and tracer kinetics. *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 50, Springer-Verlag, 1983.
- ANDERSON, B.D.O.** RSISE, Australian National University, Australia
BRINSMED, T.S. RSISE, Australian National University, Australia
DE BRUYNE, F. RSISE, Australian National University, Australia
HESPANHA, J. EE-Systems, University of Southern California, Los Angeles, USA
LIBERZON, D. Dept of Electrical Engineering, Yale University, New Haven, USA
MORSE, A.S. Dept of Electrical Engineering, Yale University, New Haven, USA
Multiple model adaptive control. Part 1: finite controller coverings. **Int. J. Robust Nonlinear Contr.**, vol. 10, p. 909-929, 2000.
- ARLETH, T.** Dept of Medical Informatics, Aalborg University, Aalborg, Denmark
ANDREASSEN, S. Dept of Medical Informatics, Aalborg University, Aalborg, Denmark
FEDERICI, M.O. Dept of Internal Medicine and Endocrine and Metabolic Sciences, Univ degli studi di Perugia, Italy
BENEDETTI, M.M. Dept of Internal Medicine and Endocrine and Metabolic Sciences, Univ degli studi di Perugia, Italy
A model of the endogenous glucose balance incorporating the characteristics of glucose transporters. **Comp. Methods Programs Biom.**, vol. 62, p. 219-234, 2000.
- ÅSTRÖM, K.J.** Division of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden
WITTENMARK, B. Division of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden
Problems of identification and control. **J. Math. Anal. Appl.**, vol. 34, p. 90-113, 1971.
- ÅSTRÖM, K.J.** Division of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden
WITTENMARK, B. Division of Automatic Control, Lund Institute of Technology, Sweden
On self tuning regulators. **Automatica**, vol. 9, p. 185-199, 1973.
- ATANASOV, P.** Dept. of Chemical and Nuclear Eng, School of Engineering, University of New Mexico, USA
YANG, S. Dept. of Chemical and Nuclear Eng, School of Engineering, University of New Mexico, USA
SALEHI, C. Dept. of Chemical and Nuclear Eng, School of Engineering, University of New Mexico, USA
GHINDILIS, A.L. Dept. of Chemical and Nuclear Eng, School of Engineering, University of New Mexico, USA
WILKINS, E. Dept. of Chemical and Nuclear Eng, School of Engineering, University of New Mexico, USA
Short-term canine implantation of a glucose monitoring-telemetry device. **Med. Eng. Phys.**, vol. 18, n. 8, p. 632-640, 1996.
- BAEHRING, T.U.** Dept. of Internal Medicine III, University Hospital of Leipzig, Germany
SCHULZE, H. Dept. of Internal Medicine III, University Hospital of Leipzig, Germany
BORNSTEIN, S.R. Dept. of Internal Medicine III, University Hospital of Leipzig, Germany

- SCHERBAUM, W.A.** Dept. of Internal Medicine III, University Hospital of Leipzig, Germany
Using the World Wide Web - a new approach to risk identification of diabetes mellitus.
Int. J. of Med. Informatics, vol. 46, p. 31-39, 1997.
- BALCHEN, J.G.** Division of Engineering Cybernetics, The Norwegian Institute of Technology, Norway
LJUNGQUIST, D. Division of Engineering Cybernetics, The Norwegian Institute of Technology, Norway
STRAND, S. Division of Engineering Cybernetics, The Norwegian Institute of Technology, Norway
State-space predictive control. **Chem. Eng. Sci.**, vol. 47, n. 4, p. 787-807, 1992
- BANERJEE, P.** Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
SHAH, S.L. Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
The role of signal processing methods in the robust design of predictive control.
Automatica, vol. 31, n. 5, p. 681-695, 1995.
- BANTING, F.G.** University of Toronto, Canada
BEST, C.H. Medical Student, University of Toronto, Canada.
The internal secretion of the pancreas. **J. Lab. Clin. Med.**, vol. 7, p. 251-266, 1922.
- BARON, A.D.** Div of Endocrinology and Metabolism, Indiana University School of Medicine, Indiana, USA
Hemodynamic actions of insulin. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 30)** 267, p. E187-E202, 1994.
- BAYARD, D.S.** Lab of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, USA
MILMAN, M.H. Lab of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, USA
SCHUMITZKY, A. Dept. of Mathematics, University of Southern California, USA
Design of dosage regimens: a multiple model stochastic control approach. **Int. J. Biomed. Comput.**, vol. 36, p. 103-115, 1994.
- BELLAZZI, R.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia
MAGNI, P. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia
DE NICOLAO, G. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia
Bayesian analysis of blood glucose time series from diabetes home monitoring. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 47, n. 7, p. 971-975, July 2000.
- BELLAZZI, R.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
NUCCI, G. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
The subcutaneous route: closed-loop and partially closed-loop strategies in insulin dependent diabetes mellitus. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, to appear.
- BELLAZZI, R.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia
RIVA, A. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia
D'ANNUNZIO, J. Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia
FIOCCHI, S. Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia
STEFANELLI, M. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, università di Pavia
Controllo in anello parzialmente chiuso del diabete insulino-dipendente: le tecnologie dell'informazione a supporto della terapia convenzionale. *Volume 17, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 423-445, 1998
- BERGER, M.** Laboratory of Theoretical and Physical Biology, NIH, USA
RODBARD, D. Laboratory of Theoretical and Physical Biology, NIH, USA
Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous Insulin Injection. **Diabetes Care**, vol. 12, p. 725-736, 1989.
- BERGER, W.** Depts of Medicine and Surgery, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland
GOSCHKE, H. Depts of Medicine and Surgery, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland
MOPPERT, J. Depts of Medicine and Surgery, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland
KUNZLI, H. Depts of Medicine and Surgery, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland

- Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamide. **Horm. Metab. Res.**, vol. 5, p. 4-8, 1973.
- BERGMAN, R.N.** Div Metabolism, Dept. of Physiology and Biophysics, Univ of Southern California Medical School, USA
Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. **Diabetes** (Lilly Lecture 1989), vol. 38, n.6, p. 1512-1527, 1989.
- BERGMAN, R.N.** Biomedical Engineering center, Northwestern Univ Technological Institute, USA
IDER, Y.Z. Biomedical Engineering center, Northwestern Univ Technological Institute, USA
BOWDEN, C.R. Biomedical Engineering center, Northwestern Univ Technological Institute, USA
COBELLI, C. Laboratorio per Ricerche di Dinamica dei Sistemi e di Bioingegneria, Padova, Italy
Quantitative estimation of insulin sensitivity. **Am. J. Physiol.**, vol. 236, n.6, p. E667-E677, 1979.
- BERGMAN, R.N.** Dept. of Physiology and Biophysics, Univ Southern California School of Medicine, USA
PHILLIPS, L.S. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ Southern California School of Medicine, USA
COBELLI, C. Istituto di Elettrotecnica e di Elettronica, Università di Padova, Italy
Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. **J. Clin. Invest.**, vol. 68, p. 1456-1467, 1981.
- BLECKERT, G.** Technologie-Zentrum Informatik, Universität Bremen, Germany
OPPEL, U.G. Mathematisches Institut der Ludwig-maximilians-Universität München, Germany
SALZSIEDER, E. Gerhard Katsch Institut für Diabetes, Universität Greifswald, Karlsburg, Germany
Mixed graphical models for simultaneous model identification and control applied to the glucose-insulin metabolism. **Comp. Methods Programs Biomed.**, vol. 56, p. 141-155, 1998.
- BOBBIONI-HARSCH, E.** Laboratoires de Recherches Métaboliques, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland
ROHNER-JEANRENAUD, F. Laboratoires de Recherches Métaboliques, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland
KOUDELKA, M. Institut de Microtechnique de l'Université de Neuchâtel, Neuchâtel, Switzerland
DE RROIJ, N. Institut de Microtechnique de l'Université de Neuchâtel, Neuchâtel, Switzerland
JEANRENAUD, B. Laboratoires de Recherches Métaboliques, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland
Lifespan of subcutaneous glucose sensors and their performances during dynamic glycaemia changes in rats. **J. Biomed. Eng.**, vol. 15, p. 457-463, 1993.
- BOERNER, A.R.** Dept of Nuclear Medicine, University of Cologne, Germany
VOTH, E. Dept of Nuclear Medicine, University of Cologne, Germany
THEISSEN, P. Dept of Nuclear Medicine, University of Cologne, Germany
WIENHARD, K. Max-Planck-Institute of Neurological Research, Cologne, Germany
WAGNER, R. Max-Planck-Institute of Neurological Research, Cologne, Germany
SCHICHA, H. Max-Planck-Institute of Neurological Research, Cologne, Germany
Glucose metabolism of the thyroid in Graves' Disease measured by F18-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography. **Thyroid**, vol. 8, n.9, p. 765-772, 1998.
- BOGARDUS, C.** Phoenix Clin Research Sect, National Inst of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, USA
LILLIOJA, S. Phoenix Clin Research Sect, National Inst of Arthritis, Diabetes, Digest and Kidney Diseases, USA
HOWARD, B.V. Phoenix Clin Research Sect, National Inst of Arthritis, Diabetes, Digest and Kid Diseases, USA
REAVEN, G. Phoenix Clin Research Sect, National Inst of Arthritis, Diabetes, Digest and Kidney Diseases, USA
MOTT, D. Phoenix Clin Research Sect, National Inst of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, USA
Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. **J. Clin. Invest.**, vol. 74, p. 1238-1246, 1984.
- BOLIE, V.W.** College of Engineering and Veterinary Medicine, Iowa State university, USA
Coefficients of normal blood glucose regulation. **J. Appl. Physiol.**, vol. 16, p. 783-788, 1961.

- BOLINDER, J.** Dept. of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
UNGERSTEDT, U. Huddinge Hospital Research Centre, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
ARNER, P. Huddinge Hospital Research Centre, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients. **The Lancet**, vol. 342, p. 1080-1085, 1993.
- BOLLI, G.** Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
DE FEO, P. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
PERRIELLO, G. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
DE COSMO, S. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
COMPAGNUCCI, P. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
SANTEUSANIO, F. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
BRUNETTI, P. Istituto di Patologia Medica, Università di Perugia, Italy
UNGER, R.H. Veterans Administration Medical Center, University of Texas Southwestern Medical School, USA
Mechanisms of glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in man - role of the beta cell and arterial hyperinsulinemia. **J. Clin. Invest.**, vol. 73, p. 917-922, 1984.
- BOLLI, G.** Fogarty International Center, recipient of an International Research Fellowship
TSALIKIAN, E. Endocrine Research unit, Depts. of Medicine and Physiology, Mayo Medical School, USA
HAYMOND, M.W. Endocrine Research unit, Depts. of Medicine and Physiology, Mayo Clinic, USA
CRYER, P.E. Metabolism Division, Dept. of Medicine, Washington University School of Medicine, USA
GERICH, J.E. Metabolism Division, Dept. of Medicine, Washington University School of Medicine, USA
Defective glucose counterregulation after subcutaneous insulin in noninsulin-dependent Diabetes Mellitus: paradoxical suppression of glucose utilization and lack of compensatory increase in glucose production, roles of insulin resistance, abnormal neuroendocrine responses, and islet paracrine interactions. **J. Clin. Invest.**, vol. 73, p. 1532-1541, June 1984.
- BONADONNA, R.C.** Azienda Ospedaliera di Verona e Università di Verona
Il metabolismo humano: fundamenti. In: *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Patron editore, Bologna IT, p. 13-37, 1998.
- BOUKHRIS, A.** Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS
MOUROT, G. Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS
RAGOT, J. Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS
Non-linear dynamic system identification: a multi-model approach. **Int. J. Control**, vol. 72, n. 7/8, p. 591-604, 1999.
- BROEKHUYSE, H.M.** Biomedical Research Division, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
NELSON, J.D. Division of Endocrinology and Metabolism, Shaughnessy Hospital, Vancouver, Canada
ZINMAN, B. Toronto General Hospital, Canada
ALBISSER, A.M. Biomedical Research Division, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
Comparison of Algorithms for the closed-loop control of blood glucose using the artificial beta cell. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. BME-28, n. 10, p. 678-687, October 1981.
- BRUNDIN, Y.** Dept of Clinical Physiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
BRANSTROM, R. Dept of Clinical Physiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
WAHREN, J. Dept of Clinical Physiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
Effects of oral vs. Iv. Glucose administration on splanchnic and extrasplanchnic O₂ uptake and blood flow. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 34)**, vol. 271, p. E496-E504, 1996.
- CAMACHO, E.F.** Departamento de Ingenieria de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla, Spain
Constrained generalized predictive control. **IEEE Trans. Automat. Control**, vol. 38, n. 2, p. 327-332, February 1993.

- CAMACHO, E.F.** Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla, Spain
BORDONS, C. Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla, Spain
Model predictive control in the process industry. *Advances in Industrial Control Series*, Springer-Verlag, London, 1995.
- CAMACHO, E.F.** Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla, Spain
BERENGUEL, M. Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla, Spain
Robust adaptive model predictive control of a solar plant with bounded uncertainties. *Int. J. Adapt. Control Signal Process.*, vol. 11, p. 311-325, 1997.
- CANDAS, B.** Diabetes and Metabolism Research Unit, Ottawa Civic Hospital and University of Ottawa, Canada
RADZIUK, J. Diabetes and Metabolism Research Unit, Ottawa Civic Hospital and University of Ottawa, Canada
An adaptive plasma glucose controller based on a nonlinear insulin/glucose model. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, n. 2, p. 116-124, February 1994.
- CANNON, M.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
KOUVARITAKIS, B. Gyeongsang National University, Dept. of Control and Instrumentation, Korea
LEE, Y.I. Gyeongsang National University, Dept. of Control and Instrumentation, Korea
BROOMS, A.C. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Efficient non-linear model based predictive control. *Int. J. Control*, vol. 74, n. 4, p. 361-372, 2001.
- CARSON, E.R.** Centre for Measurement and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
ANDREASSEN, S. Centre for Measurement and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
CAVAN, D.A. Centre for Measurement and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
GOMEZ, E.J. Centre for Measurement and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
Computers in diabetes – an introduction. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, v.62, p. 153-155, 2000.
- CARSON, E.R.** Centre for Measurement and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
DEUTSCH, T. Computing Centre, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary
A spectrum of approaches for controlling diabetes. *IEEE Control Systems*, p. 25-31, December 1992.
- CAUMO, A.** S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Modellistica del glucosio. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 317-352, 1998.
- CAUMO, A.** S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
MICOSSI, P. S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Models for measuring hepatic glucose production from labelled IVGTT. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 339-344. /proceedings/
- CAUMO, A.** S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
VICINI, P. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Is the minimal model too minimal? *Diabetologia*, vol. 39, p. 997-1000, 1996.
- CERSOSIMO, E.** Dept of Medicine, State University of New York at Stony Brook, NY, USA
GARLICK, P. Dept of Surgery, State University of New York at Stony Brook, NY, USA
FERRETI, J. Dept of Radiology, State University of New York at Stony Brook, NY, USA
Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 39)* v.276, p. E78-E84, 1999.
- CHAMPION, M.C.** From University hospital, Ontario, Canada.
SHEPHERD, G.A.A. From University hospital, Ontario, Canada

- RODGER, N.W.** From University hospital, Ontario, Canada
DUPRE, J. From University hospital, Ontario, Canada
Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. **DIABETES** vol.29, p. 206-212, 1980.
- CHEN, Y-D.** Lan. of Molecular Biology, National Inst of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, USA
WESTERHOFF, H.V. Lan. of Molec Biology, Nat Inst of Diab and Diges and Kidney Dis, Bethesda, USA
How do inhibitors and modifiers of individual enzymes affect steady-state fluxes and concentrations in metabolic systems? **Mathematical Modelling**, vol. 7, p. 1173-1180, 1986.
- CHIARELLA, C.** School of Mathematical Sciences, The New South Wales Institute of Technology, Australia
SHANNON, A.G. Diabetes Research Unit, University of Wales College of Medicine, UK
An example of diabetes compartment modelling. **Math. Modelling**, vol. 7, p. 1239-1244, 1986.
- CHING, R.** Dept of Biochemistry, University of Auckland, New Zealand
GEDDES, R. Dept of Biochemistry, University of Auckland, New Zealand
SIMPSON, S.A. Dept of Biochemistry, University of Auckland, New Zealand
Compartmentation of glycogen metabolism in the liver. **Carbohydrate Research**, v. 139, p. 285-291, 1985.
- CHLUP, R.** 2nd Dept. of Medicine, Palacky University and Hospital, Olomouc, Czech Republic
VAVERKOVÁ, H. 3rd Dept. of Medicine, Palacky University and Hospital, Olomouc, Czech Republic
BARTEK, J. Dept. of Clinical Biochemistry, Palacky University and Hospital, Olomouc, Czech Republic
Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients: I. Effects on blood glucose control. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, n.105, suppl. 2, p. 70-77, 1997.
- CHOW, C.-M.** Johnson Controls Hong Kong Ltd.
KUZNETSOV, A.G. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CLARKE, D.W. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Successive one-step-ahead predictions in multiple-model predictive control. **Int. J. Systems Science**, vol. 29, n. 9, p. 971-979, 1998.
- CLAREMONT, D.J.** Division of Chemical Pathology, Guy's Hospital, London
Biosensors: clinical requirements and scientific promise. **J. of Med. Eng. Tech.**, vol. 11, n. 2, p. 51-56, 1987.
- CLAREMONT, D.J.** Dept. of Electronics, Bournemouth university, UK
The application of engineering and technology in the management of diabetes. **J. of Med. Eng. Tech.**, vol. 19, n. 6, p. 205-210, 1995.
- CLARKE, D.W.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
KANJILAL, P.P. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
MOHTADI, C. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
A generalized LQG approach to self-tuning control. Parts I and II. **Int. J. Control**, vol. 41, n. 6, p. 1509-1544, 1985.
- CLARKE, D.W.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
MOHTADI, C. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
TUFFS, P.S. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Generalized predictive control - I. The basic algorithm. **Automatica**, vol. 23, p. 137-148, 1987.
- CLARKE, D.W.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
MOHTADI, C. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
TUFFS, P.S. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Generalized predictive control - II. Extensions and Interpretations. **Automatica**, vol. 23, p. 149-160, 1987.

- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
CAUMO, A. S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
Using what is accessible to measure that which is not: necessity of model of system.
Metabolism, vol. 47, n.8, p. 1009-1035, 1998.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
MARI, A. Institute of System Dynamics and Bioengineering, National Research Council (LADSEB-CNR)
Control of diabetes with artificial systems for insulin delivery - algorithm independent limitations revealed by a modeling study. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 32, n. 10, p. 840-845, October 1985.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
NUCCI, G. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
DEL PRATO, S. Department of Metabolic Diseases, University of Padova, Italy
A physiological simulation model of the glucose-insulin system in the normal human.
IEEE Trans. Biomed. Eng., to appear.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
PACINI, G. CNR, Institute for System Dynamics and Bioengineering, Padua, Italy
TOFFOLO, G.M. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
SACCÀ, L. First Medical Clinic, University of Naples, Italy
Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 13)** v.250, p. E591-598, 1986.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
RUGGERI, A. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Evaluation of portal/peripheral route and of algorithms for insulin delivery in the closed-loop control of glucose in diabetes - a modeling study. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. BME-30, n. 2, p. 93-102, February 1983.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
RUGGERI, A. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Optimal design of sampling schedules for studying glucose kinetics with tracers. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 20)** v.257, p. E444-E450, 1989.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
RUGGERI, A. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
A reduced sampling schedule for estimating the parameters of the glucose minimal model from a labeled IVGTT. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 38, n. 10, p. 1023-1029, October 1991.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
RUGGERI, A. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
DISTEFANO III, J.J. Dept. of Computer Science and Medicine, University of California, USA
LANDAW, E.M. Dept. of Biomathematics and Pediatrics, University of California, USA
Optimal design of multioutput sampling schedules - software and applications to endocrine-metabolic and pharmacokinetic models. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 32, n. 4, p. 249-256, April 1985.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
SPARACINO, G. Servizio di Audiologia e Foniatria, Università di Padova
Modelli compartimentali. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 207-226, 1998.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
TOFFOLO, G.M. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy

- Constant specific activity input allows reconstruction of endogenous glucose concentration in non-steady state. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 21)** v.258, p. E1037-E1040, 1990.
- COBELLI, C.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
TOFFOLO, G.M. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
FERRARINI, E. CNR Inst of Clinical Physiology, Italy
A model of glucose kinetics and their control by insulin, compartmental and noncompartmental approaches. **Mathematical Biosciences**, v.72, p. 291-315, 1984.
- CORRADINI, M.L.** Dipartimento di Elettronica ed Automatica, Università di Ancona, Italy
ORLANDO, G. Dipartimento di Elettronica ed Automatica, Università di Ancona, Italy
A VSC algorithm based on generalized predictive control. **Automatica**, vol. 33, n. 5, p. 927-932, 1997.
- CLUETT, W.R.** Dept. of Chemical Engineering, University of Toronto, Canada
GOBERDHANSINGH, E. Dept. of Chemical Engineering, University of Toronto, Canada
Autotuning for model-based predictive control. **Automatica**, vol. 26, n. 4, p. 691-697, 1990.
- CRYER, P.E.** Div of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Washington University School of Medicine, Missouri, USA
Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 27)** 264, p. E149-E155, 1993.
- CSÁKY, T.Z.** Dept of Pharmacology, School of Medicine, University of Missouri, USA
FISCHER, E. Dept of Pharmacology, School of Medicine, University of Missouri, USA
Intestinal sugar transport in experimental diabetes. **Diabetes**, vol.30, p. 568-574, July 1981.
- DAS, I.** Dept. of Oncology, Tufts Univ School of Medicine, Boston, USA
SIE, H.-G. Dept. of Oncology, Tufts Univ School of Medicine, Boston, USA
FISHMAN, W.H. Cancer Research Dept, New England Medical Center Hospitals, Boston, USA
Labeling of rat liver glucose-1-phosphate, glucose-6-phosphate, uridine diphosphate glucose and glycogen during glycogen synthesis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.144, p. 715-722, 1971.
- DAVIDSON, M.B.** UCLA School of Medicine
Diabetes Mellitus: diagnóstico e tratamento. /Tradução: PÓVOA, L.C., Faculdade de Medicina da UFRJ/. **Editora Revinter**, 2001.
- DEEBA, E.Y.** Dept. of Computer and Mathematical Sciences, university of Houston, USA
KHURI, S.A. Dept. of Computer and Mathematical Sciences, university of Houston, USA
The solution of nonlinear compartmental models. **Mathl. Comput. Modelling**, vol.25, n. 5, p. 87-100, 1997.
- DEFRONZO, R.A.** Dept of Medicine, Yale University School of Medicine, New haven, USA
FERRANNINI, E. CNR Clinical Physiology Institute at University of Pisa, Italy
HENDLER, R. Dept of Medicine, Yale University School of Medicine, New haven, USA
FELIG, P. Dept of Medicine, Yale University School of Medicine, New haven, USA
WAHREN, J. Dept of Clinical Physiology of the Karolinska Institute at Huddinge Hospital, Huddinge, Sweden
Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. **Diabetes**, vol.32, p. 35-45, January 1983.
- DEL PRATO, S.** Cattedra di Malattie del Ricambio, Università di Padova, Italia
NOSADINI, R. Cattedra di Malattie del Ricambio, Università di Padova, Italia
TIENGO, A. Cattedra di Malattie del Ricambio, Università di Padova, Italia
TESSARI, P. Cattedra di Patologia Speciale Medica, Università di Padova, Italia
AVOGARO, A. Cattedra di Patologia Speciale Medica, Università di Padova, Italia
TREVISAN, R. Cattedra di Patologia Speciale Medica, Università di Padova, Italia

- VALERIO, A.** Cattedra di Patologia Speciale Medica, Università di Padova, Italia
MUGGEO, M. Cattedra di Malattie del Ricambio, Università di Verona, Italia
COBELLI, C. Istituto di Dinamica dei Sistemi e di Bioingegneria del CNR, Padova, Italia
TOFFOLO, G. Istituto di Dinamica dei Sistemi e di Bioingegneria del CNR, Padova, Italia
Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: evidence for insulin resistance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, vol.57, p.904-910, 1983.
- DEL PRATO, S.** Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova
TADDIOTO, F. Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova
BETTIO, M. Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova
De KRUTZENBERG, S.V. Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova
Il diabete mellito. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 99-108, 1998.
- DEMIRCIOGLU, H.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CLARKE, D.W. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CGPC with guaranteed stability properties. **IEE Proceedings-D**, vol. 139, n. 4, p. 371-379, July 1992.
- DE NICOLAO, G.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
MAGNI, L. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
SCATTOLINI, R. Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
Robust predictive control of systems with uncertain impulse response. **Automatica**, vol. 32, n. 10, p. 1475-1479, 1996.
- DE NICOLAO, G.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
SPARACINO, G. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Nonparametric input estimation in physiological systems: problems, methods, and case studies. **Automatica**, vol.33, n.5, p. 851-870, 1997.
- DEVI, B.G.** Liver Care Unit, Osmania General Hospital, India
HABEEBULLAH, C.M. Liver Care Unit, Osmania General Hospital, India
GUPTA, P.D. Centre for Cellular and Molecular Biology, Hyderabad, India
Glycogen metabolism during human liver development. **Biochemistry International**, vol.28, n.2, p.229-237, October 1992.
- DE WULF, H.** Laboratoire de Chemie Physiologique, Université de Louvain, France
HERS, H.G. Laboratoire de Chemie Physiologique, Université de Louvain, France
The stimulation of glycogen synthesis and of glycogen synthetase in the liver by the administration of glucose. **European J. Biochem.**, vol.2, p. 50-56, January 1967.
- DIAZ, C.** Sanofi Recherche, Labège, France
DIEU, P. Sanofi Recherche, Labège, France
LELLONG, P. Sanofi Recherche, Labège, France
FEUILLERAT, C. Sanofi Recherche, Labège, France
SALOME, M. Sanofi Recherche, Labège, France
Robust adaptive predictive control of the dissolved gaseous environment of submerged microbial processes. **Int. J. Adapt. Control Signal Proc.**, vol. 12, p. 347-364, 1998.
- DIAZ, H.** Electrical, Computer and Systems Engineering Dept., Rensselaer Polytechnic Institute, USA
DESROCHERS, A.A. Electrical, Comp and Systems Eng Dept., Rensselaer Polytechnic Institute, USA
Modeling of nonlinear discrete-time systems from Input-output data. **Automatica**, vol. 24, n. 5, p. 629-641, 1988.
- DISTEFANO, J.J. III** Associate Editor, American Journal of Physiology
Noncompartmental vs. Compartmental analysis: some bases of choice (Editorial). **Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 12)**, 243, p. R1-R6, 1982.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, vol.329, n. 14, p. 977-986, 1993.

- DOBBINS, R.L.** Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt Univ School of Medicine, Nashville, USA
DAVIS, S.N. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt Univ School of Medicine, Nashville, USA
NEAL, D.W. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt Univ School of Medicine, Nashville, USA
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
JASPAN, J. Dept. of Medicine, Tulane Univ School of Medicine, New Orleans, USA
CHERINGTON, A.D. Dept. of Medicine, Tulane Univ School of Medicine, New Orleans, USA
Compartmental modeling of glucagon kinetics in the conscious dog. **Metabolism**, vol. 44, n. 4, p. 452-459, April 1995.
- DOYLE III, F.J.** School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
OGUNNAIKE, B.A. E.I. DuPont deNemours & Co., Wilmington, USA
PEARSON, R.K. E.I. DuPont deNemours & Co., Wilmington, USA
Nonlinear model-based control using second-order Volterra models. **Automatica**, vol. 31, n. 5, p. 697-714, 1995.
- DROZDOV, A.** Institute for Industrial Mathematics, Bem-Gurion University of the Negev, Be'ersheba, Israel
KHANINA, H. Institute for Industrial Mathematics, Bem-Gurion University of the Negev, Be'ersheba, Israel
A model for ultradian oscillations of insulin and glucose. **Mathl. Comput. Modelling**, vol. 22, n. 2, p. 22-38, 1995.
- ELIA, M.** Dunn Clinical Nutrition Center, Cambridge, UK
FOLMER, P. Dunn Clinical Nutrition Center, Cambridge, UK
SCHLATMAN, A. Dept of Human Nutrition, Agricultural Univrdsity, Wageningen, The Netherlands
GOREN, A. Dept of Human Nutrition, Agricultural Univrdsity, Wageningen, The Netherlands
AUSTIN, S. Dept of Gastroenterology, Univedrsity of Ankara, Turkey
Carbohydrate, fat and protein metabolism in muscle and in the whole body after mixed meal ingestion. **Metabolism**, vol. 37, p. 542-551, June 1988.
- ELSHAFEI, A-L** Dept. of Electrical Engineering, The University of British Columbia, Canada
DUMONT, G. Dept. of Electrical Engineering, The University of British Columbia, Canada
ELNAGGAR, A. Dept. of Electrical Engineering, The University of British Columbia, Canada
Perturbation analysis of GPC with one-step control horizon. **Automatica**, vol. 27, n. 4, p. 725-728, 1991.
- ERTEFAI, S.** Dept. of Appl Mechanics and Eng Sci, Bioengineering Group, University of California at San Diego, USA
GOUGH, D.A. Dept. of Appl Mech and Eng Sci, Bioeng Group, University of California at San Diego, USA
Physiological preparation for studying the response of subcutaneously implanted glucose and oxygen sensors. **J. Biomed. Eng.**, vol. 11, p. 362-368, September 1989.
- FADDY, M.J.** Dept. of Statistics, University of Birmingham, Birmingham
Nonlinear stochastic compartmental models. **IMA J. Math. Appl. Med. & Biol.**, vol. 2, p. 287-297, 1985.
- FADDY, M.J.** Dept. of Mathematics, The University of Queensland, Australia
Difusion approximations for stochastic compartmental models. **IMA J. Math. Appl. Med. & Biol.**, vol. 10, p. 179-186, 1993.
- FAVIER, G.** Signal and Systems Laboratory, university of Ice-Sophia Antipolis, France
DUBOIS, D. Laboratoire de la Direction des Constructions et Armes Navales, Toulon, France.
A review of k-step-ahead predictors. **Automatica**, vol. 26, n. 1, p. 75-84, 1990.
- FERRARIS, R.P.** Physiology Dept, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, USA
DIAMOND, J. Physiology Dept, University of California Medical School, Los Angeles, USA
Regulation of intestinal sugar transport. **Physiol. Rev.**, vol.77, p. 257-302, 1997.



- FINEGOOD, D.T.** Dept of medicine and Physiology, University of Alberta, Edmonton, Canada
TZUR, D. Surgical Medical Reserach Institute, University of Alberta, Edmonton, Canada
Reduced glucose effectiveness associated with reduced insulin release: na artifact of the minimal-model method. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 34)** v.271, p. E485-E495, 1996.
- FINKELSTEIN, L.** Centre for Meas and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
CARSON, E.R. Centre for Meas and Information in Medicine, Dept. of Systems Science, City University, UK
Mathematical modelling of dynamic biological systems. **Research Studies Press**, Hertfordshire, England, 1986. /2nd edition/
- FISCHER, M.** Darmstadt University of Technology, Institut of Automatic Control, Germany
NELLES, O. Darmstadt University of Technology, Institut of Automatic Control, Germany
ISERMANN, R. Darmstadt University of Technology, Institut of Automatic Control, Germany
Predictive control based on local linear fuzzy models. **Int. J. Systems Science**, vol. 29, n. 7, p. 679-697, 1998.
- FISHER, M.E.** Dept. of Mathematics, University of Western Australia, Australia
TEO, K.L. Dept. of Mathematics, University of Western Australia, Australia
Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 36, n. 4, p. 479-485, April 1989.
- FISHER, M.E.** Dept. of Mathematics, University of Western Australia, Australia
A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 38, n. 1, p. 57-61, January 1991.
- FOO, Y.K.** Leun Wah Electric Co., Singapore
SOH, Y.C. School of Electrical and Electronic Engineering, Nanyang Technological University, Singapore
Robust stability bound for systems with structured and unstructured perturbations. **IEEE Trans. Automat. Control**, vol. 38, n. 7, p. 1150-1154, July 1993.
- FORKER, E.L.** Liver Service, Dept of Medicine, University of Iowa, USA
LUXON, B. Liver Service, Dept of Medicine, University of Iowa, USA
Hepatic transport kinetics and plasma disappearance curves: distributed modeling versus conventional approach. **Am. J. Physiol.**, vol. 235, p. E648-E660, 1978.
- FOSS, M.C.** Dept of Internal Medicine, School of Medicine of Ribeirão Preto, USP, Brazil
VLACHOKOSTA, F.V. E.P. Joslin Research Lab, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, USA
AOKI, T.T. Dept. of Internal Medicine, University of California at Davis, USA
Carbohydrate, lipid and amino acid metabolism of insulin-dependent diabetic patients regulated by an artificial beta-cell. **Diabetes Research**, vol. 11, p. 1-8, 1989.
- GALL, M.-A.** Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
MATHIESEN, E.R. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
SKOTT, P. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
MUSAEUS, L. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
DAMM, S. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
BECK-NIELSEN, H. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
PARVING, H.-H. Hvidore Hospital, Klampenborg, Denmark
Effect of multiple insulin injections with a pen injector on metabolic control and general well-being in insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Research**, vol. 11, p. 97-101, 1989.
- GARCÍA, C.E.** Shell Development Company, Houston, USA
PRETT, D.M. Dept. of Chemical Engineering, California Institute of Technology, USA
MORARI, M. Dept. of Chemical Engineering, California Institute of Technology, USA
Model predictive control: theory and practice - a survey. **Automatica**, vol. 25, n. 3, p. 335-348, 1989.

- GARCIA, E.V.** Emory University School of Medicine
FABER, T.L. Emory University School of Medicine
GALT, J.R. Emory University School of Medicine
COOK, D. Emory University School of Medicine
FOLKS, R.D. Emory University School of Medicine
Advances in nuclear emission PET AND SPECT imaging. **IEEE Eng. Med. Biol.**, p. 21-33, October 2000.
- GERICH, J.** Endocrine Research Unit, Dept. of Medicine and Physiology, Mayo Medical School, USA
CRYER, P. Endocrine Research Unit, Dept. of Medicine and Physiology, Mayo Clinic, USA
RIZZA, R. Endocrine Research Unit, Dept. of Medicine and Physiology, Mayo Clinic, USA
Hormonal Mechanisms in acute glucose counterregulation: the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone, and cortisol. **Metabolism**, vol. 29, n. 11, p. 1164-1175, November 1980.
- GLAZOS, M.P.** Cummins Engine Company, Columbus, USA
ZAK, S.H. School of Electrical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
Practical stabilization of nonlinear/uncertain dynamic systems with bounded controllers. **Int. J. Control**, vol. 62, n. 1, p. 153-171, 1995.
- GODFREY, K.R.** Dept. of Engineering, University of Warwick, UK
The identifiability of parameters of models used in biomedicine. **Mathematical modelling**, vol. 7, p. 1195-1214, 1986.
- GODFREY, K.R.** Dept. of Engineering, University of Warwick, UK
A mathematical model for time-varying pharmacokinetics. In: *IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 103-108. /proceedings/
- GONZALEZ, A.** CNRS-IMP Universite de Perpignan, France
LEYRIS, J.P. CNRS-IMP Universite de Perpignan, France
Application of generalized predictive control in MIMO systems to greenhouse climate regulation. **Int. J. Systems Science**, vol. 27, n. 1, p. 27-32, 1996.
- GOPINATH, R.S.** Dept. of Chemical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
BEQUETTE, B.W. Dept. of Chemical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
The design of nonlinear predictive controllers: application to a drug infusion system. In: *Methods of Model Based Process Control: Proceeding of the NATO Advanced Study Institute*, Antalya, Turkey, 7-17 Aug. 1994 (Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, p. 607-625, 1995).
- GOPINATH, R.S.** Dept. of Chemical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
BEQUETTE, B.W. Dept. of Chemical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
ROY, R.J. Biomedical Engineering Dept., Rensselaer Polytechnic Institute, USA
KAUFMAN, H. Electrical, Computer and Systems Engineering Dept., Rensselaer Polytechnic Institute, USA
Issues in the design of a multirate model-based controller for a nonlinear drug infusion system. **Biotechnol. Prog.**, vol. 11, p. 318-332, 1995.
- GOSSNER, J.R.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
KOUVARITAKIS, B. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
ROSSITER, J.A. Dept. of Mathematical Sciences, Loughborough University, UK
Stable generalized predictive control with constraints and bounded disturbances. **Automatica**, vol. 33, n. 4, p. 551-568, 1997.
- GOUVÊA, M.T.** Chemical Engineering Department, University of São Paulo, Brazil
ODLOAK, D. Chemical Engineering Department, University of São Paulo, Brazil
ROSSMPC: a new way of representing and analysing predictive controllers. **Trans. IchemE**, vol. 75, part A, p. 1-15, October 1997.
- GRODSKY, G.M.** Dept. of Biochemistry, University of California Medical Center, San Francisco, USA

- BENNETT, L.L.** Dept of Physiology, University of California Medical Center, San Francisco, USA
SMITH, D.F. Metabolic Research Unit, University of California Medical Center, San Francisco, USA
SCHMID, F.G. Metabolic Research Unit, University of California Medical Center, San Francisco, USA
Effect of pulse administration of glucose or glucagon on insulin secretion in vitro.
Metabolism, vol. 16, n.3, p. 222-233, 1967.
- GRIFFIN, J.E.** University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
OJEDA, S.R. Oregon Regional Primate Research Center
Textbook of endocrine physiology. **Oxford University Press**, NY, Third Edition, 1996.
- GRIMBLE, M.J.** Industrial Control Unit, University of Strathclyde, Glasgow, UK
Generalized predictive optimal control: an introduction to the advantages and limitations. **Int. J. Systems Sci.**, vol. 23, n. 1, p.85-98, 1992.
- GUYTON, A.C.**
Tratado de fisiologia médica. / Revisão da Tradução: ESBÉRARD, C.A., Faculdade de Medicina da UFES/ **Guanabara Koogan**, 1992.
- GYORI, I.** Computing Centre, Szeged University, School of Medicine, Szeged, Hungary
Connections between compartmental systems with pipes and integro-differential equations. **Math. Modelling**, vol. 7, p. 1215-1238, 1986.
- HAM, F.M.** Electrical Engineering Program, Florida Institute of Technology, USA
KOSTANIC, I.N. Electrical Engineering Program, Florida Institute of Technology, USA
COHEN, G.M. Dept. of Biological Sciences, Florida Institute of Technology, USA
GOOCH, B.R. Holmes Regional Medical Center, Melbourne, USA
Determination of glucose concentrations in an aqueous matrix from NIR spectra using optimal time-domain filtering and partial least-squares regression. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 44, n. 6, p. 475-485, June 1997.
- HAMANN, G.E.** Institute of Biomedical Engineering, The University of Toronto, Canada
DOYLE, D.J. Institute of Biomedical Engineering, The University of Toronto, Canada
PUMPSIM: A software package for simulating computer-controlled drug infusion pumps. **J. Biomed. Eng.**, vol. 14, p. 73-76, January 1992.
- HANNA, A.K.** Endocrine-Metabolic Division, Dept. of Medicine, Toronto General Hospital, Canada
ZINMAN, B. Endocrine-Metabolic Division, Dept. of Medicine, Toronto General Hospital, Canada
NAKHOODA, A.F. Endocrine-Metabolic Division, Dept. of Medicine, Toronto General Hospital, Canada
MINUK, H.L. Endocrine-Metabolic Division, Dept. of Medicine, Toronto General Hospital, Canada
STOKES, E.F. Research Institute, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada
ALBISSER, A.M. Research Institute, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada
LEIBEL, B.S. Research Institute, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada
MARLISS, E.B. Research Institute, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada
Insulin, glucagon, and amino acids during glycemic control by the artificial pancreas in diabetic man. **Metabolism**, vol. 29, n. 4, April 1980.
- HARDIN, C.D.** Dept. of Physiology, University of Missouri, Columbia, USA
KUSHMERICK, M.J. Dept. of radiology, University of Washington, Seattle, USA
ROBERTS, T.M. Dept. of radiology, University of Washington, Seattle, USA
Vascular smooth muscle glycogen metabolism studied by ¹³C-NMR. **J. Vasc. Res.**, vol. 32, p. 293-300, 1995.
- HARRIS, N.D.** Dept. of Medical Physics and Clinical Technology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
BAYKOCHEV, S.B. Dept. of Medical Physics and Clin Tech, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
MARQUES, J.L.B. Dept. of Medical Physics and Clinical Tech, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
COCHRANE, T. Dept. of Diabetes and Endocrinology, Northern General Hospital, Sheffield, UK
GEORGE, E. Dept. of Diabetes and Endocrinology, Northern General Hospital, Sheffield, UK
HELLER, S.R. Diabetes Research unit, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
WARD, J.D. Diabetes Research unit, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

A portable system for monitoring physiological responses to hypoglycaemia. **J. of Med. Eng. Tech.**, vol. 20, n. 6, 1996.

HEALTH EQUIPMENT INFORMATION Bath Institute of Medical Engineering

Evaluation report: infusion pumps and controllers. *J. Medical Eng. Tech.*, vol. 12, p. 167-171, 1988.

HILDEBRANDT, P. Novo Research Institute, Denmark

BIRCH, K. Novo Research Institute, Denmark

SESTOFT, L. Novo Research Institute, Denmark

VOLUND, A. Novo Research Institute, Denmark

Dose-dependent subcutaneous absorption of porcine, bovine and human NPH insulins. vol. 215, p. 69-73, 1984.

HOFMANN, A.F. Div of Gastroenterology, Dept of Medicine, Univ of California at San Diego

MOLINO, G. Istituto di Medicina Interna, Clinica Medica II, Università di Torino, Italy

MILANESE, M. Istituto di Medicina Interna, Clinica Medica II, Università di Torino, Ital

BELFORTE, G. Centro di Elaborazione Numerale dei Segnali, Istituto di Elettrotecnica, Politecnico di Torino

Description and simulation of a physiological pharmacokinetic model for the metabolism and enteropathic circulation of bile acids in man - cholic acid in healthy man. **J. Clin. Invest.**, vol. 71, p. 1003-1022, 1983.

HOLMAN, G.D. The School of Biology and Biochemistry, The University of Bath, UK

KASUGA, M. The 2nd Dept. of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Japan

From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport. **Diabetologia**, vol. 40, p. 991-1003, 1997.

HOME, P.D. Dept. of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine, University of Newcastle, UK

PICKUP, J.C. Unit for Metabolic Medicine, Guy's Hospital, London, UK

KEEN, H. Unit for Metabolic Medicine, Guy's Hospital, London, UK

ALBERTI, K.G.M.M. Lab for Endocrine Physiology and Pharmacology, Nat Inst for Medical Res, London

PARSONS, J.A. Lab for Endocrine Physiology and Pharmacology, Nat Inst for Medical Res, London

BINDER, C. Steno Memorial Hospital, Gentofte.

Continuous subcutaneous insulin infusion: comparison of plasma insulin profiles after infusion or bolus injection of the mealtime dose. **Metabolism**, vol. 30, n. 5, p. 439-442, 1981.

HORGAN, J. IEEE Spectrum

Medical electronics. **IEEE Spectrum**, p. 89-94, January 1985.

HUGH, P. Dept of Bioengineering, Univ of Washington, Seattle, USA

BARRET, R. Dept of Mathematics, University of Southern California, USA

BELL, B.M. Dept of Mathematics, University of Southern California, USA

COBELLI, C. Dept of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy

GOLDE, H. Dept of Mathematics, University of Southern California, USA

SCHUMITZKY, A. Dept of Mathematics, University of Southern California, USA

VICINI, P. Dept of Bioengineering, Univ of Washington, Seattle, USA

FOSTER, D.M. Dept of Bioengineering, Univ of Washington, Seattle, USA

SAAM II: simulation, analysis and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. **Metabolism**, vol. 47, n. 4, p. 484-492, 1998.

INSEL, P.A. Clinical Physiology Branch, NIH, Baltimore City Hospitals, Maryland, USA

LILJENQUIST, J.E. Clinical Physiology Branch, NIH, Baltimore City Hospitals, Maryland, USA

TOBIN, J.D. Clinical Physiology Branch, NIH, Baltimore City Hospitals, Maryland, USA

SHERWIN, R.S. Clinical Physiology Branch, NIH, Baltimore City Hospitals, Maryland, USA

WATKINS, P. Laboratory of Theoretical Biology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA

ANDRES, R. Laboratory of Theoretical Biology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA

BERMAN, M. Laboratory of Theoretical Biology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA

Insulin control of glucose metabolism in man - a new kinetic analysis. **J. Clin. Invest.**, vol. 55, p. 1057-1066, May 1975.

- ITO, N.** Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
KAYASHIMA, S. 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
KIMURA, J. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
KURIYAMA, T. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
ARAI, T. Dept. of Medical Engineering, National Defense Medical College, Saitama, Japan
KIKUCHI, M. Dept. of Medical Engineering, National Defense Medical College, Saitama, Japan
NAGATA, N. 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
Development of a transcutaneous blood-constituent monitoring method using a suction effusion fluid collection technique and a ion-sensitive field-effect transistor glucose sensor. **Med. & Biol. Eng. & Comput.**, vol. 32, p. 242-246, 1994.
- JACQUEZ, J.A.** Department of Physiology and Biostatistics, University of Michigan, Ann Arbor
Theory of production rate calculations in steady and non-steady states and its application to glucose metabolism. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 25)** 262, p. E779-E790, 1992.
- JACQUEZ, J.A.** Department of Physiology and Biostatistics, University of Michigan, Ann Arbor
SIMON, C. Department of Mathematics, Economics and Public Policy, University of Michigan, Ann Arbor
Qualitative theory of compartmental systems. **Siam Review**, n.35, p. 43-79, 1993.
- JANSSON, P.-A.** Department of Medicine II, University of Gothenburg, Sweden
FOWELIN, J. Department of Medicine II, University of Gothenburg, Sweden
SMITH, U. Department of Medicine II, University of Gothenburg, Sweden
LONNROTH, P. Department of Medicine II, University of Gothenburg, Sweden
Characterization by microdialysis of intercellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 18)** 255, p. E218-E220, 1988.
- JENG, C-Y** Division of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Medicine, National Defense Medical Center, Taiwan
SHEU, W. H-H Div of Endocr and Metabolism, Dept. of Medicine, National Defense Medical Center, Taiwan
FUH, M. M-T Div of Endocr and Metabolism, Dept. of Medicine, National Defense Medical Center, Taiwan
CHEN, Y-D I. Div of Endocrinology, Gerontology and Metabolism, Dept. of Medicine, Stanford University, USA
REAVEN, G.M. Div of Endocr, Gerontology and Metabolism, Dept. of Medicine, Stanford University, USA
Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. **Diabetes**, vol. 43, p. 1440-1444, december 1994.
- JEUKENDRUP, A.E.** Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
WAGENMAKERS, A.J.M. Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
STEGEN, J.H.C.H. Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
GIJSEN, A.P. Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
BROUNS, F. Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
SARIS, W.H.M. Dept of Human Biology, Nutrition Research Centre, Maastricht University, The Netherlands
Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 39)** 276, p. E672-E683, 1999.
- KAHN, B.B.** Diabetes Unit, Beth Israel Hospital, Boston, USA
Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. **J. Clin. Invest.**, vol. 89, p. 1367-1374, May 1992.
- KAHN, C.R.** Joslin Diabetes Center, Dept of Medicine, Harvard Medical School, Boston, USA
Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes. **Diabetes**, vol. 43, p. 1066-1080, August 1994.
- KARASOV, W.H.** Physiology Dept, University of California Medical Center, Los Angeles, USA
DIAMOND, J.M. Physiology Dept, University of California Medical Center, Los Angeles, USA
Adaptive regulation of sugar and amino acid transport by vertebrate intestine. **Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 8)** 245, p. G443-G462, 1983.

- KARSAI, G.** Institute for Software integrated Systems, Vanderbilt University
SZTIPANOVITZ, J. Institute for Software integrated Systems, Vanderbilt University
A model-based approach to self-adaptive software. **IEEE Intelligent Systems**, p. 46-53, 1999.
- KATSILAMBROS, N.** First Dept of Propædeutic Medicine, King Paul's Hospital, Athens University, Greece
VERYKOKIDOU, H. First Dept of Propædeutic Medicine, King Paul's Hospital, Athens University, Greece
PHILIPIDES, P. First Dept of Propædeutic Medicine, King Paul's Hospital, Athens University, Greece
MOIRAS, G. First Dept of Propædeutic Medicine, King Paul's Hospital, Athens University, Greece
DAIKOS, G.K. First Dept of Propædeutic Medicine, King Paul's Hospital, Athens University, Greece
Comparison of intravenous and subcutaneous insulin infusions in man. **The Lancet**, p. 609-610, March 1979.
- KATZ, D.** Dept. of Mathematics, California State University, USA
D'ARGENIO, D.Z. Dept. of Biomedical Engineering, University of Southern California, USA
Stochastic control of pharmacokinetic systems: open-loop feedback strategies. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems, Venice, Italy, 1988*, p. 391-396. /proceedings/
- KATZ, J.** Dept. of Biochemistry Research, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA
Determination of gluconeogenesis in vivo with ¹⁴C-labeled substrates. **Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 17) 248**, p. R391-R399, 1985.
- KATZ, J.** Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA
McGARRY, J.D. Dept. of Internal Medicine and Biochemistry, University of Texas Health Science Center, USA
The glucose paradox: is glucose a substrate for liver metabolism ?. **J. Clin. Invest.**, vol. 74, p. 1901-1909, 1984.
- KAYASHIMA, S.** 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
ARAI, T. Dept. of Medical Engineering, National Defense Medical College, Saitama, Japan
KIKUCHI, M. Dept. of Medical Engineering, National Defense Medical College, Saitama, Japan
SATO, N. 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
NAGATA, N. 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
TAKATANI, O. 3rd Dept. of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan
ITO, N. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
KIMURA, J. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
KURIYAMA, T. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
KANEYOSHI, A. Central Research Laboratories, NEC Corporation, Kanagawa, Japan
New noninvasive transcutaneous approach to blood glucose monitoring: successful glucose monitoring on human 75 g OGTT with novel sampling chamber. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 38, n. 8, p. 752-757, August 1991.
- KELLEHER, J.K.**
TCA Cycle models: implications for tracer estimates of gluconeogenesis. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems, Venice, Italy, 1988*, p. 351-355. /proceedings/
- KELLEY, D.E.** Dept. of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA
MINTUN, M.A. Department of Veterans Affairs, Pittsburgh, USA
WATKINS, S.C. Dept of Radiology, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA
SIMONEAU, J.-A. Physical Activity Sciences Laboratory, Laval University, Quebec, Canada
JADALI, F. Department of Veterans Affairs, Pittsburgh, USA
FREDRICKSON, A. Dept of Radiology, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA
BEATTIE, J. Dept. of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA
THÉRIAULT, R. Physical Activity Sciences Laboratory, Laval University, Quebec, Canada
The effect of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. **J. Clin. Invest.** v. 97, p. 2705-2713, 1996.
- KELLEY, D.E.** Dept. of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

- WILLIAMS, K.V.** Medical Research Service, Veterans Affairs Medical Center, Pittsburgh, USA
PRICE, J.C. Dept of Radiology, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA
Insulin regulation of glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle assessed by PET. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 40)** v. 277, p. E361-E369, 1999.
- KHOTARE, M.V.** Chemical Engineering, California Institute of Technology, USA
BALAKRISHNAN, V. School of Electrical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
MORARI, M. Institut für Automatik, Swiss Federal Institute of Technology, Switzerland
Robust constrained model predictive control using linear matrix inequalities. **Automatica**, vol. 32, n. 10, p. 1361-1379, 1996.
- KIEFFER, T.J.** Dept of Medicine and Physiology, University of Alberta, Edmonton, Canada
HABENER, J.F. Laboratory of Molecular Endocrinology, Harvard Medical School, Boston, USA
The glucagon-like peptides. **Endocrine Reviews**, vol. 20, n. 6, p. 876-913, 1999.
- KIENITZ, K.H.** Divisão de Engenharia Eletrônica, Instituto Tecnológico de Aeronáutica, Brazil
YONEYAMA, T. Divisão de Engenharia Eletrônica, Instituto Tecnológico de Aeronáutica, Brazil
A robust controller for insulin pumps based on H-infinity theory. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 40, n. 11, p. 1133-1137, November 1993.
- KIM, H.C.** Dept. of Biomedical Engineering, Seoul National University, Seoul, Korea
BAE, Y.H. Dept of Materials Science and Engineering, Kwangju Inst of Science and Technology, Korea
KIM, S.W. Dept of Pharmaceutics, University of Utah, USA
Innovative ambulatory drug delivery system using an electrolytic hydrogel infusion pump. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 46, n.6, p. 663-669, June 1999.
- KISAALITA, W.S.** Dept. of Biol. & Agric. Eng., University of Georgia, USA
PATEL, V.C. Dept. of Biol. & Agric. Eng., University of Georgia, USA
HILL, E.P. Dept. of Biol. & Agric. Eng., University of Georgia, USA
Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a biological example for teaching feedback controller tuning and selection. **Comput. Educ. J.**, vol. 7, n. 1, p. 75-80, 1997.
- KNUUTI, M.J.** Turku Cyclotron - PET Center, Turku, Finland
MAKI, M. Turku Cyclotron - PET Center, Turku, Finland
YKI-JARVINEN, H. Dept of Nuclear Medicine, Turku University, Finland
LIISA, M. Dept of Nuclear Medicine, Turku University, Finland
HARKONEN, R. Dept of Clinical Physiology and Medicine, Turku University, Finland
HAAPARANTA, M. Dept of Medicine, Helsinki University, Finland
NUUTILA, P. Dept of Nuclear Medicine, Turku University, Finland
The effect of insulin and FFA on myocardial glucose uptake. **J. Mol. Cell Cardiol.**, vol. 27, p. 1359-1367, 1995.
- KOIVISTO, V.A.** Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
FELIG, P. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. **Annals of Internal Medicine**, vol. 92, p. 59-61, 1980.
- KOUVARITAKIS, B.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
ROSSITER, J.A. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Bicausal representations and multivariable generalized predictive control. **Automatica**, vol. 27, n. 5, p. 819-828, 1991.
- KOUVARITAKIS, B.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
ROSSITER, J.A. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CHANG, A.O.T. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Stable generalized predictive control: an algorithm with guaranteed stability. **IEE Proceedings-D**, vol. 139, n. 4, p. 349-362, July 1992.

- KOUVARITAKIS, B.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
ROSSITER, J.A. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CHANG, A.O.T. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Singular-value-decomposition approach to multivariable generalized predictive control. **IEE Proceedings-D**, vol. 140, n. 3, p. 145-154, May 1993.
- KOUVARITAKIS, B.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
ROSSITER, J.A. Dept. of Mathematical Sciences, Loughborough University, UK
SCHURMANS, J. Dept. of Mathematical Sciences, Loughborough University, UK
Efficient robust predictive control. **IEEE Trans. Automat. Contr.**, vol. 45, n. 8, p. 1545-1549, August 2000.
- KRAEGER, E.W.** Garvan Institute of Medical Research, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia
CHISHOLM, D.J. Garvan Institute of Medical Research, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia
McNAMARA, M.E. Garvan Institute of Medical Research, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia
Timing for insulin delivery with meals. **Horm. Metab. Res.**, vol. 13, p. 365-367, 1981.
- KRAEGER, E.W.** Garvan Institute of Medical Research, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia
CHISHOLM, D.J. Garvan Institute of Medical Research, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia
Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modelling studies. **Diabetologia**, vol. 26, p. 208-213, 1984.
- KUIKEN, S.D.** Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Minnesota, USA
SAMSOM, M. Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Minnesota, USA
CAMILLERI, M. Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Minnesota, USA
MULLAN, B.P. Section of Nuclear Medicine, Mayo Clinic, Minnesota, USA
BURTON, D.D. Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Minnesota, USA
KOST, L.J. Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Minnesota, USA
HARDYMAN, T.J. Section of Nuclear Medicine, Mayo Clinic, Minnesota, USA
BRINKMANN, B.H. Section of Nuclear Medicine, Mayo Clinic, Minnesota, USA
O'CONNOR, M.K. Section of Nuclear Medicine, Mayo Clinic, Minnesota, USA
Development of a test to measure gastric accommodation in humans. **Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 40)** **277**, p. G1217-G1221, 1999.
- KURLAND, I.J.** Dept of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University, Nashville, USA
D'ARGENIO, D.Z. Dept. of Biomedical Engineering, University of Southern California, Los Angeles, USA
A minimal model of liver glycogen metabolism: feasibility for predicting flux rates. **J. theor. Biol.**, vol. 135, p. 343-358, 1988.
- KWOK, K.E.** Dept of Chemical Engineering, University of British Columbia, Vancouver, Canada
SHAH, S. Dept of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
CLANACHAN, A.S. Dept of Pharmacology, University of Alberta, Edmonton, Canada
FINEGAN, B.A. Dept of Anaesthesia, University of Alberta, Edmonton, Canada
Evaluation of a long-range adaptive predictive controller for computerized drug delivery systems. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 42, n. 1, p. 79-85, January 1995.
- LAGER, W.** Corporate Research and Development, Siemens AG, Erlangen, Germany
LUCADOU, I.V. Corporate Research and Development, Siemens AG, Erlangen, Germany
PREIDEL, W. Corporate Research and Development, Siemens AG, Erlangen, Germany
RUPRECHT, L. GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Munich, Germany
SAEGER, S. Physiology & Biocybernetics Institute, University of Erlangen, Germany
Electrocatalytic glucose sensor. **Med. & Biol. Eng. & Comput.**, vol. 32, p.247-252, 1994.
- LAKSHMANAN, N.M.** School of Chemical Eng, Georgia Tech, USDA
ARKUN, Y. School of Chemical Eng, Georgia Tech, USDA
Estimation and model predictive control of non-linear batch processes using linear parameter varying models. **Int. J. Control**, vol. 72, n. 7/8, p. 659-675, 1999.

- LAU, C.-H.** Center of Multimedia Digital Sign Process, Dept. of Electr and Information, The Hong Kong Polytechnic Univ, Hong Kong
FENG, D. Center of Multimedia Digital Sign Process, Dept. of Electr and Inform, The Hong Kong Polytechnic Univ, Hong Kong
HUTTON, B.F. Biomedical and Multimedia Inform Technol Research Group, University of Sydney, Australia
LUN, D.P.-K. Center of Multim Digital Sign Proc, Dept. of Electr and Inform, The Hong Kong Polytechnic Univ, Hong Kong
SIU, W.-C. Center of Multim Digital Signal Proc, Dept. of Electr and Inform, The Hong Kong Polytechnic Univ, Hong Kong
Dynamic imaging and tracer kinetic modeling for emission tomography using rotating detectors. **IEEE Trans. Med. Imag.**, vol. 17, n.6, p.986-993, 1998.
- LAURELL, T.** Dept. of Electrical Measurements, Lund University, Sweden
A continuous glucose monitoring system based on microdialysis. **J. of Med. Eng. Tech.**, vol. 16, n.5 , p. 187-193, 1992.
- LAVOIE, C.** Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation, Université di Montreal, Canada
DUCROS, F. Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation, Université di Montreal, Canada
BOURQUE, J. Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation, Université di Montreal, Canada
LANGELIER, H. Div of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Canada
CHIASSON, J.-L. Div of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Canada
Glucose metabolism during exercise in man: the role of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glucose production and gluconeogenesis. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, vol. 75, p.26-35, 1997.
- LEE, J.H.** School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
COOLEY, B.L. Exxon Chemical Company, Baton Rouge Plastics Plant, LA, USA
Min-max predictive control techniques for a linear state-space system with a bounded set of input matrices. **Automatica**, vol. 36, p. 463-473, 2000.
- LEE, J.H.** Dept. of Chemical Engineering, Auburn University, USA
MORARI, M. Dept. of Chemical Engineering, California Institute of Technology, USA
GARCIA, C.E. Shell Development Comapny, Houston, USA
State-space interpretation of model predictive control. **Automatica**, vol. 30, n. 4, p. 707-717, 1994.
- LEE, J.H.** Dept. of Chemical Engineering, Auburn University, USA
YU, Z. Dept. of Chemical Engineering, Auburn University, USA
Worst-case formulations of model predictive control for systems with bounded parameters. **Automatica**, vol. 33, n. 5, p. 763-781, 1997.
- LEE, S.-H.** Dept. of Electrical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, South Korea
LIM, J.-T. Dept. of Electrical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, South Korea
Switching control of H_{∞} gain scheduling controllers in uncertain nonlinear systems. **Automatica**, vol. 36, p. 1067-1074, 2000.
- LEE, Y.I.** Dept. of Control and Instrumentation Engineering, Seoul National University, Seoul
KWON, W.H. Dept. of Control and Instrumentation Engineering, Seoul National University, Seoul
NOH, S. Dept. of Control and Instrumentation Engineering, Seoul National University, Seoul
A receding horizon predictive control and its related GPC with stability properties. **Control -Theory & Advanced Tech.**, vol. 10, n. 3, p.523-537, September 1994.
- LEHMANN, E.D.** Diabetic Research Lab, Dept. of Endocr and Chemical Pathology, St Thomas'Hospital, London, UK
DEUTSCH, T. Computer Centre, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary
A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. **J. Biomed. Eng.**, vol. 14, p. 235-242, may 1992.
- LEHMANN, E.D.** Diabetic Research Lab, Dept. of Endocr and Chemical Pathology, St Thomas'Hospital, London, UK
DEUTSCH, T. Computer Centre, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary
Insulin dosage adjustment in diabetes. **J. Biomed. Eng.**, vol. 14, p. 243-249, may 1992.
- LEHMANN, E.D.** Academic Dept of Radiology, St. Bartholomew's Hospital, London, UK

- DEUTSCH, T.** Centre for Informatics, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary
Compartmental models for glycaemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality. **Comp. Methods Programs Biom.**, vol. 56, p. 193-204, 1998.
- LEHMANN, E.D.** Diabetic Research Lab, Dept. of Endocr and Chemical Pathology, St Thomas'Hospital, London, UK
HERMANYI, I. 1st Dept. of Internal Medicine, Erzsebet Hospital, Budapest, Hungary
DEUTSCH, T. Computer Centre, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary
Retrospective validation of a physiological model of glucose-insulin interaction in type-1 diabetes-mellitus. **Med. Eng. Phys.**, vol. 16, p. 193-202, May 1994.
- LEHNINGER, A.L.** The John Hopkins University
Princípios de bioquímica. /Tradução: LODI, W.R. & SIMÕES, A.A., Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP/ **Sarvier Editora de Livros Médicos**, SP, 1986.
- LI, Z.G.** School of Electrical and Eletronic Eng, Nanyang Technological University, Singapore
WEN, C.Y. School of Electrical and Eletronic Eng, Nanyang Technological University, Singapore
SOH, Y.C. School of Electrical and Eletronic Eng, Nanyang Technological University, Singapore
Switching controllers and their applications in bilinear systems. **Automatica**, vol. 37, p. 477-481, 2001.
- LIKOTHANASSIS, S.D.** Dept. of Computer Engineering and Informatics, university of Patras, Greece
KATSIKAS, S.K. Dept. of Mathematics, University of Aegean, Greece
Multi-model minimum variance control. **Int. J. Adapt. Control Signal Process.**, n. 12, p. 527-535, 1998.
- LING, K.V.** School of Electrical and Electronic Engineering, Nanyang Technological University, Singapore
LIM, K.W. School of Electrical Engineering, University of New South Wales, Australia
A state space GPC with extensions to multirate control. **Automatica**, vol. 32, n. 7, p. 1067-1071, 1996.
- LINKENS, D.A.** Dept. of Control Engineering, University of Sheffield, UK
HACISALIHZADE, S.S. Institute of Automatic Control, ETH, Swiss
Computer control systems and pharmacological drug administration: a survey. **J. of Med. Eng. Tech.**, vol. 14, p. 41-54, 1990.
- LINKENS, D.A.** Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
MAHFOUF, M. Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
Supervisory generalized predictive control and fault detection for multivariable anaesthesia. **IEE Proc.- Control Theory Appl.**, vol. 141, n. 2, March 1994.
- LONDON, W.P.** Dept. of Medicine, Harvard Medical School, USA
A theoretical study of hepatic glycogen metabolism. **J. of Biol. Chem.** vol. 241, n. 13, p. 3008-3022, 1966.
- LOPES, J.A.** Departamento de Engenharia Mecânica, Escola Politécnica da USP, Brazil
FLEURY, A.T. Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo, Brazil
Mathematical modeling of blood glucose metabolism and the artificial pancreas development. *In: X Congresso Brasileiro de Engenharia Mecânica, Águas de Lindóia, SP, 1999 /proceedings/*
- LU, P.** Dept. of Aerospace Engineering and Engineering Mechanics, Iowa State University, USA
Optimal predictive control of continuous nonlinear systems. **Int. J. Control**, vol. 62, n. 3, p.633-649, 1995.
- LYRA, R.** Instrtuto de Endocrinologia do Recife, Brasil
TEMPORAL, A. Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Brasil
Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo-1. *In: Endocrinologia Clínica, VILAR, L. et al., Capítulo 28, Medsi Editora Médica e Científica, RJ, p. 382-391, 1999.*

- MAGNI, L.** Dipartimento di Informatica e Sistemistica, Università di Pavia, Italy
NIJMEIJER, H. Faculty of Mechanical Eng, Dynamics and Control Group, Eindhoven University of Technology, Netherlands
VAN DER SCHAFT, A.J. Faculty of Mathematical Sciences, University of Twente, Netherlands
A receding-horizon approach to the nonlinear H_∞ control problem. **Automatica**, vol. 37, p. 429-435, 2001.
- MAGNUSSON, I.** Dept. of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
ROTHMAN, D.L. Dept. of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
JUCKER, B. Dept. of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
CLINE, G.W. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
SHULMAN, R.G. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
SHULMAN, G.I. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
Liver glycogen turnover in fed and fasted humans. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 29)** v.266, p. E796-E803, 1994.
- MAHFOUF, M.** Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
LINKENS, D.A. Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
ASBURY, A.J. Dept. of Anaesthesia, Western Infirmary, University of Glasgow, UK
GRAY, W.M. Dept. of Anaesthesia, Western Infirmary, University of Glasgow, UK
PEACOCK, J.E. Dept. of Anaesthesia, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
Generalized predictive control (GPC) in the operating theatre. **IEE Proceedings-D**, vol. 139, n. 4, p. 404-420, July 1992.
- MAHFOUF, M.** Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
LINKENS, D.A. Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
ASBURY, A.J. Dept. of Anaesthesia, Western Infirmary, University of Glasgow, UK
Generalized predictive control (GPC): a powerful control tool in medicine. **IEE Proc.-Control Theory Appl.**, vol. 144, n. 1, January 1997.
- MAHFOUF, M.** Div of Mechanical Engineering, The University of Manchester, UK
LINKENS, D.A. Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
Non-linear generalized predictive control (NLGPC) applied to muscle relaxant anaesthesia. **Int. J. Control**, vol. 71, n. 2, p. 239-257, 1998.
- MANER, B.R.** School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
DOYLE III, F.J. School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
OGUNNAIKE, B.A. E.I. DuPont deNemours & Co., Wilmington, USA
PEARSON, R.K. E.I. DuPont deNemours & Co., Wilmington, USA
Nonlinear model predictive control of a simulated multivariable polymerization reactor using second order Volterra models. **Automatica**, vol. 32, n. 9, p. 1285-1302, 1996.
- MANIAR, V.M.** Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
SHAH, S.L. Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
FISHER, D.G. Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
MUTHA, R.K. Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
Multivariable constrained adaptive GPC: theory and experimental evaluation. **Int. J. Adapt. Control Signal Process.**, vol. 11, p. 343-365, 1997.
- MAO, K.Z.** Dept. of Automatic Control and Systems Engineering, University of Sheffield, UK
CHAI, T.Y. Research Center for Automation, Northeastern University, People's Republic of China
Model predictive control algorithms for systems with slow sampled outputs. **IEE Proc.-Control Theory Appl.**, vol. 143, n. 6, November 1996.
- MARI, A.** CNR Institute for System Dynamics and Bioengineering (LADSEB), Padua, Italy
Circulatory models of intact-body kinetics and their relationship with compartmental and non-compartmental analysis. **J. theor. Biol.**, v.160, p. 509-531, 1993.
- MARI, A.** CNR Institute for System Dynamics and Bioengineering (LADSEB), Padua, Italy

Assessment of insulin sensitivity with minimal model: role of model assumptions.
Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 35) v.272, p. E925-E934, 1997.

- MARI, A.** CNR Institute for System Dynamics and Bioengineering (LADSEB), Padua, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
CHERRINGTON, A. D. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University, USA
McGUINNESS, O.P. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University, USA
A model for the study of glucose kinetics in non-steady state. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems, Venice, Italy, 1988, p. 357-362. /proceedings/*
- MAYNE, D.Q.** Dept of Electrical and Electronic Eng, Imperial College of Science, Technology and Medicine, UK
RAWLINGS, J.B. Dept. of Chemical Eng, University of Wisconsin, USA
RAO, C.V. Dept. of Chemical Eng, University of Wisconsin, USA
SCOKAERT, P.O.M. Centre National d'Etudes des Telecommunications, France Telecom, France
Constrained model predictive control: stability and optimality. **Automatica**, vol. 36, p. 789-814, 2000.
- MCMAHON, M.** Endocrine Research Unit, Mayo Clinic and Foundation, Minnesota, USA
MARSH, H. Endocrine Research Unit, Mayo Clinic and Foundation, Minnesota, USA
RIZZA, R. Endocrine Research Unit, Mayo Clinic and Foundation, Minnesota, USA
Comparison of the pattern of postprandial carbohydrate metabolism after ingestion of a glucose drink or a mixed meal. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, vol. 68, n. 3, p. 647-653, 1989.
- MECKLENBURG, R.S.** Section of Endocrinology and Diabetes, Virginia Mason Clinic, Washington, USA
Acute complications associated with the use of insulin infusion pumps. p. 40-43.
(fonte ignorada)
- MEHDI, D.** Université de Nancy I et Institut National Polytechnique de Lorraine, France
LISSANE, S. Université de Nancy I et Institut National Polytechnique de Lorraine, France
HUMBERT, C. Université de Nancy I et Institut National Polytechnique de Lorraine, France
MUSS, J.P. Laboratoire d'Informatique Médicale, Faculté de Médecine, France
Adaptive control of glucose concentration in diabetic subject's blood. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems, Venice, Italy, 1988, p. 191-195. /proceedings/*
- MENDELSON, Y.** Dept. of Biomedical Engineering, Worcester Polytechnic Institute, USA
CLERMONT, A.C. Dept. of Biomedical Engineering, Worcester Polytechnic Institute, USA
PEURA, R.A. Dept. of Biomedical Engineering, Worcester Polytechnic Institute, USA
LIN, B.-C. Dept. of Biomedical Engineering, Worcester Polytechnic Institute, USA
Blood glucose measurement by multiple attenuated total reflection and infrared absorption spectroscopy. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 37, n. 5, p. 458-465, May 1990.
- MEYER, C.** Dept. of Medicine, University of Rochester School of Medicine, NY, USA
DOSTOU, J.M. Dept. of Medicine, University of Rochester School of Medicine, NY, USA
GERICH, J.E. Dept. of Physiology and Pharmacology, University of Rochester School of Medicine, NY, USA
Role of the Human Kidney in glucose counterregulation. **Diabetes**, vol. 48, p. 943-948, May 1999.
- MEYERHOFF, C.** Institut für Diabetes Technologie an der Universität Ulm, Ulm, FRG
BISCHOF, F. Institut für Diabetes Technologie an der Universität Ulm, Ulm, FRG
STERNBERG, F. Institut für Diabetes Technologie an der Universität Ulm, Ulm, FRG
PFEIFFER, E.F. Institut für Diabetes Technologie an der Universität Ulm, Ulm, FRG
On line monitoring of subcutaneous tissue glucose in men by combining portable glucosensor with microdialysis. **Diabetologia**, vol. 35, p. 1087-1092, 1992.
- MIN, B.G.** Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, South Korea
WOO, E.J. Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, South Korea

An electrical equivalent circuit model of glucose-insulin kinetics during intravenous glucose tolerance tests in dogs and in man. **Mathematical modelling**, vol. 7, p.1187-1193, 1986.

MONTAGUE, W.

Diabetes and the endocrine pancreas: a biochemical approach. **Crom Helm, London & Camberra**, 1983.

MOSCA, E. Dipartimento di Sistemi e Informatica, Università di Firenze, Italy

LEMOS, J.M. Instituto de Engenharia de Sistemas e Computadores, Lisboa, Portugal

MENDONÇA, T.F. Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Portugal

NISTRÌ, P. Dipartimento di Sistemi e Informatica, Università di Firenze, Italy

Adaptive predictive control with mean-square input constraint. **Automatica**, vol. 28, n. 3, p. 593-597, 1992.

MOSCA, E. Dipartimento di Sistemi e Informatica, Università di Firenze, Italy

ZHANG, J. Dept. of Automatic Control, Northeast University of Technology, People's Republic of China

Stable redesign of predictive control. **Automatica**, vol. 28, n. 6, p. 1229-1233, 1992.

MUTHA, R.K. Dept. of Chemical Eng., University of Toronto, Canada

CLUETT, W.R. Dept. of Chemical Eng., University of Toronto, Canada

PENLIDIS, A. Dept. of Chemical Eng., University of Waterloo, Canada

Nonlinear model-based predictive control of control nanaffine systems. **Automatica**, vol. 33, n. 5, p. 907-913, 1997.

NAJSON, F. Israel Institute of Technology, Israel

KREINDLER, E. Israel Institute of Technology, Israel

On the Lyapunov approach to robust stabilization of uncertain nonlinear systems. **Int. J. Robust & Nonlinear Control**, vol. 6, p. 41-63, 1996.

NAYLOR, J.S. Dept. of Electrical Engineering, Auburn University, USA

HODEL, A.S. Dept. of Electrical Engineering, Auburn University, USA

SCHUMACHER, D. Wright Laboratory, Armament Directorate, WL/MNAG Eglin AFB, USA

Simulation issues in the development of an artificial pancreas. *In: SPIE - Int. Soc. Opt. Eng.*, vol. 2878, p. 128-142, 1996. /proceedings/

NERMOEN, I. Department of Medicine, University Hospital of Tromsø, Norway

JORDE, R. ; Department of Medicine, University Hospital of Tromsø, Norway

SAGER, G. ; Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Tromsø, Norway

SUNDSFJORD, J. Department of Clinical Chemistry, University Hospital of Tromsø, Norway

BIRKELAND, K. Hormone Laboratory, Aker University Hospital, Oslo, Norway

Effects of exercise on hypoglycaemic responses in insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolism**, vol. 24, n. 2, p.131-136, 1998.

NESIC, D. Dept. of Systems Engineering, Australian National University, Australia

A note on dead-beat controllability of generalised Hammerstein systems. **Systems & Control Letters**, vol. 29, p.223-231, 1997.

NI, T.-C. Dept of Physiology and Biophysics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA

ADER, M. . Dept of Physiology and Biophysics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA

BERGMAN, R.N. . Dept of Physiology and Biophysics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA

GIRARD, J.R. . Dept of Physiology and Biophysics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA

Reassessment of glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal model analysis: a theoretical evaluation of the single compartment glucose distribution assumption. **Diabetes**, vol. 46, n. 2, p. 1813-1821, November 1997.

NUCCI, G. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy

COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy

- Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. **Comp. Methods Programs Biom.**, v.62, p. 249-257, 2000.
- OLLERTON, R.L.** School of Mathematical Sciences, University of Technology, Sydney, Austrália
Application of optimal control theory to diabetes mellitus. **Int. J. Control**, vol. 50, n. 6, p. 2503-2522, 1989.
- ORDYS, A.W.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CLARKE, D.W. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
A state-space description for GPC controllers. **Int. J. Systems Sci.**, vol. 24, n.9, p. 1727-1744, 1993.
- ORDYS, A.W.** Industrial Control Center, Dept. of Electrical and Electronic Eng, Unviersity of Strathclyde, UK
KOCK, P. MAN GmbH, Munich, Germany
Cosntrained predictive control for multivariable systems with application to power systems. **Int. J. Robust Nonlinear Control**, vol. 9, p. 781-797, 1999.
- PACINI, G.** CNR Institute of System Dynamics and Bioengineering (LADSEB)
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
A minimal model of C-peptide secretion and kinetics: fundamentals and clinical use.
In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems, Venice, Italy, 1988, p. 363-369. /proceedings/
- PALAZZO, P.** Artificial Organs Lab, Esaote Biomedica SPA, Genova, Italy
VITI, V. Artificial Organs Lab, Esaote Biomedica SPA, Genova, Italy
A new glucose-clamp algorithm - theoretical considerations and computer simulations.
IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 37, n. 5, p. 535-542, May 1990.
- PALETTA, B.** Medizinisch-Chemisches Institut und Pregl-Labor, Universität Graz, Austria
ESTELBERGER, W. Medizinisch-Chemisches Institut und Pregl-Labor, Universität Graz, Austria
POROD, G. Institut für Experimentalphysik, Universität Graz, Austria
System Identification of the control of gluconeogenesis in the intact organism under conditions of long-term stress. **J. Math. Biology**, vol. 11, p. 143-153, 1981.
- PARKER, R.S.** Medizinisch-Chemisches Institut und Pregl-Labor, Universität Graz, Austria
ESTELBERGER, W. Medizinisch-Chemisches Institut und Pregl-Labor, Universität Graz, Austria
POROD, G. Institut für Experimentalphysik, Universität Graz, Austria
System Identification of the control of gluconeogenesis in the intact organism under conditions of long-term stress. **J. Math. Biology**, vol. 11, p. 143-153, 1981.
- PARKER, R.S.** Dept. of Chemical Engineering, University of Delaware, USA
DOYLE III, F.J. Dept. of Chemical Engineering, University of Delaware, USA
PEPPAS, N.A. Dept. of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
A model-based algorithm for blood glucose control in type-I diabetic patients. **IEEE Trans. Biom. Eng.**, vol. 46, n. 2, p. 148-156, February 1999.
- PARKER, R.S.** Dept. of Chemical Engineering, University of Delaware, USA
DOYLE III, F.J. Dept. of Chemical Engineering, University of Delaware, USA
PEPPAS, N.A. Dept. of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
Blood glucose control in type I diabetic patients using the intravenous route. **IEEE Trans. Biom. Eng.**, to appear.
- PELLEGRINETTI, G.** Moog Corporation, NY, USA
ZHAO, H. Motorola, IL, USA
BENTSMAN, J. Dept. of Mechanical and Industrial Eng, University of Illinois at Urbana-Champaign, USA
Unconstrained H_x predictive control with H_∞ prediction: single-input-single-output case. **Int. J. Robust Nonlinear Control**, vol. 10, p. 1279-1316, 2000.
- PÉNICAUD, L.** Centre de Recherches sur la Nutrition, CNRS, France

- KANDÉ, J.** Centre de Recherches sur la Nutrition, CNRS, France
LE MAGNEN, J. Laboratoire de Neurophysiologie Sensorielle et Comportementale, Collège de France, France
GIRARD, J.R. Laboratoire de Neurophysiologie Sensorielle et Comportementale, Collège de France, France
Insulin action during fasting and refeeding in rat determined by euglycemic clamp. **Am. J. Physiol.**, vol. 46, n. 2, p. 148-156, 1985.
- PHELPS, M.E.** Div of Nuclear Medicine, UCLA School of Medicine, USA
HUANG, S.C. Div of Nuclear Medicine, UCLA School of Medicine, USA
HOFFMAN, E.J. Lab of Nuclear Medicine and Radiation Biology, UCLA, USA
SELIN, C. Lab of Nuclear Medicine and Radiation Biology, UCLA, USA
SOKOLOFF, L. Lab of Cerebral Metabolism, National Institutes of Health, Bethesda, USA
KUHL, D.E. Lab of Cerebral Metabolism, National Institutes of Health, Bethesda, USA
Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-deoxy-d-glucose: validation method. **Ann. Neurol.**, v. 6, p. 371-388, 1979.
- PFEIFFER, E.F.** Dept. of Endocrinology and Metabolism, university of Ulm, Germany
THUM, C.H. Dept. of Endocrinology and Metabolism, university of Ulm, Germany
CLEMENS, A.H. Life Science Instruments, Miles Laboratories, Indiana, USA
The artificial beta-cell - a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). **Horm. Metab. Res.**, p. 339-342, 1974.
- POLONSKY, K.S.** Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
GIVEN, B.D. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
HIRSCH, L. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
SHAPIRO, E.T. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
TILLIL, H. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
BEEBE, C. Pritzker School of Medicine, Chicago, USA
GALLOWAY, J. Pritzker School of Medicine, Chicago, USA
FRANK, B. Eli-Lilly and Company, Indiana, USA
KARRISON, T. Eli-Lilly and Company, Indiana, USA
VAN CAUTER, E. The Institute of Interdisciplinary Research, Free University of Brussels, Belgium
Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. **J. Clin. Invest.**, v. 81, p. 435-441, 1988.
- POLONSKY, K.S.** Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
LICINIO-PAIXAO, J. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
GIVEN, B.D. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
PUGH, W. Dept. of Medicine and Statistics, University of Chicago, USA
RUE, P. Pritzker School of Medicine, Chicago, USA
GALLOWAY, J. Pritzker School of Medicine, Chicago, USA
KARRISON, T. Eli-Lilly and Company, Indiana, USA
FRANK, B. Eli-Lilly and Company, Indiana, USA
Use of biosynthetic human c-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type-1 diabetic patients. **J. Clin. Invest.**, v. 77, p. 98-105, 1985.
- RADZIUK, J.** Dept. of Physiology and Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Canada
NORWICH, K.H. Dept. of Physiology and Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Canada
VRANIC, M. Dept. of Physiology and Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Canada
Experimental validation of measurements of glucose turnover in nonsteady state. **Am. J. Physiol.**, v. 234, p. E84-E93, 1978.
- RADZIUK, J.** Dept. of Medicine, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada
PYE, S. Dept. of Medicine, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada
MORISHIMA, T. Dept. of Medicine, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada
DAVIES, G. University of Geneva, Switzerland
SEIGLER, D.E. Dept. of Medicine, University of Miami, USA
REEVES, M.L. Dept. of Medicine, University of Miami, USA

Investigations on insulin kinetics. In: *IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 371-376. /proceedings/

- RAITAKARI, M.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- NUUTILA, P.** Dept of Medicine, University of Turku, Turku, Finland
- RUOTSALAINEN, U.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- LAINEN, H.** Dept of Medicine, University of Turku, Turku, Finland
- TERAS, M.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- IIDA, H.** Research Institute for Brain and Blood Vessels, Alita, Japan
- MAKIMATTILA, S.** Dept of Medicine, University of Helsinki, Finland
- UTRIAINEN, T.** Dept of Medicine, University of Helsinki, Finland
- OIKONEN, V.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- SIPILA, H.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- HAAPARANTA, M.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- SOLIN, O.** Accelerator Lab, Abo Akademi, Turku, Finland
- WEGELIUS, U.** Turku Positron Emission Tomography Center, University of Turku, Turku, Finland
- KNUUTI, J.** Dept of Nuclear Medicine, University of Turku, Turku, Finland
- YKI-JARVINEN, H.** Dept of Medicine, University of Helsinki, Finland
- Evidence for dissociation of insulin stimulation of blood flow and glucose uptake in human skeletal muscle: studies using [^{15}O]H $_2\text{O}$, [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography. **Diabetes**, vol. 45, p. 1471-1476, 1996.
- RAMOS, A.** Faculdade de Medicina da UFPb
- Cirurgia no diabético. In: *Endocrinologia Clínica*, **VILAR, L. et al.**, Capítulo 28, Medsi Editora Médica e Científica, RJ, p. 490-499, 1999.
- RAWLINGS, J.B.** Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas at Austin, USA
- MUSKE, K.R.** Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas at Austin, USA
- The stability of constrained receding horizon control. **IEEE Trans. Automat. Control**, vol. 38, n. 10, p. 1512-1516, October 1993.
- REICHARD, G.A.** Institute for Cancer Research, Pennsylvania, USA
- JACOBS, A.G.** Institute for Cancer Research, Pennsylvania, USA
- KIMBEL, P.** Institute for Cancer Research, Pennsylvania, USA
- HOCELLA, N.J.** Albert Einstein Medical Center, Pennsylvania, USA
- WEINHOUSE, S.** Home for the Jewish Aged, Pennsylvania, USA
- Blood glucose replacement rates in normal and diabetic humans. **J. Appl. Physiol.**, vol. 16, p. 789-795, 1961.
- REGITTNIG, W.** Dept of Biophysics, Inst of Biomedical Engineering, Graz Univ of Technology, Austria
- TRAJANOSKI, Z.** Dept of Biophysics, Inst of Biomedical Engineering, Graz Univ of Technology, Austria
- LEIS, H.-J.** Dept of Biochemical Analysis, Karl Franzens University, Graz, Austria
- ELLMERER, M.** Dept of Biochemical Analysis, Karl Franzens University, Graz, Austria
- WUTTE, A.** Dept of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism, Karl Franzens University, Graz, Austria
- SENDLHOFFER, G.** Dept of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism, Karl Franzens University, Graz, Austria
- SCHAUPP, L.** Dept of Biophysics, Inst of Biomedical Engineering, Graz Univ of Technology, Austria
- BRUNNER, G.A.** Dept of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism, Karl Franzens University, Graz, Austria
- WACH, P.** Dept of Biophysics, Inst of Biomedical Engineering, Graz Univ of Technology, Austria
- PIEBER, T.R.** Dept of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism, Karl Franzens University, Graz, Austria
- Plasma and interstitial glucose dynamics after intravenous glucose injection - evaluation of a single-compartment glucose distribution assumption in the minimal models. **Diabetes**, vol. 48, p. 1070-1081, May 1999.
- RICHALET, J.** ADERSA, Verrières-le-Buisson, France
- Industrial applications of model based predictive control. **Automatica**, vol. 29, n. 5, p. 1251-1274, 1993.
- RICKER, N.L.** Dept. of Chemical Engineering, university of Washington, USA
- Use of quadratic programming for constrained internal model control. **Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.**, vol. 24, p.925-936, 1985.



- ROBINSON, B.D.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
CLARKE, D.W. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Robustness effects of prefilter in generalized predictive control. **IEE Proceedings-D**, vol. 138, n. 1, p. 404-420, January 1991.
- RODEN, M.** Div of Endocrinology and Metabolism, Univ of Bienna Medical School, Austria
STINGL, H. Div of Endocrinology and Metabolism, Univ of Bienna Medical School, Austria
CHANDRMOULI, V. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
SCHUMANN, W.C. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
HOFER, A. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
LANDAU, B.R. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
NOWOTNY, P. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
WALDHAUS, W. Dept of Medicine, Case Western Reserve Univ, Ohio, USA
SHULMAN, G.I. Howard Hughes Medical Institute, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. **Diabetes**, vol. 49, p. 701-707, May 2000.
- ROSSITER, J.A.** Dept. of Mathematical Sciences, Loughborough University, UK
KOUVARITAKIS, B. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
GOSSNER, J.R. Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
Feasibility and Stability results for constrained stable generalized predictive control. **Automatica**, vol. 31, n. 6, p. 863-877, 1995.
- ROSTGAARD, M.** IMSOR, Technical University of Denmark
POULSEN, N.K. IMSOR, Technical University of Denmark
RAVN, O. SL, Technical University of Denmark
General predictive control using the delta operator. *IEEE 32nd Conference on Decision and Control, Texas, USA, p.1769-1774, 1993. /proceedings/*
- ROTHMAN, D.L.** Dept of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
MAGNUSSON, I. Dept of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
KATZ, L.D. Dept of Diagnostic Radiology, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
SHULMAN, R.G. Dept of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
SHULMAN, G.I. Dept of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA
Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. **Science**, vol. 254, p. 573-576, October 1991.
- ROTHWELL, D.** National Institute for Medical Research, London, UK
SUTHERLAND, I.A. National Institute for Medical Research, London, UK
PICKUP, J.C. Guy's Hospital Medical School, London, UK
BENDING, J.J. Guy's Hospital Medical School, London, UK
KEEN, H. Guy's Hospital Medical School, London, UK
PARSONS, J.A. Guy's Hospital Medical School, London, UK
A new miniature, open loop, extracorporeal insulin infusion pump. **J. Biomed. Eng.**, vol. 5, p. 178-184, July 1983.
- RUDENSKY, A.S.** Diabetes Research Labs, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK
MATTHEWS, D.R. Diabetes Research Labs, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK
LEVY, J.C. Diabetes Research Labs, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK
TURNER, R.C. Diabetes Research Labs, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK
Understanding 'insulin resistance': both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. **Metabolism**, vol. 40, n.9, p. 908-917, September 1991.
- RUDIN, M.** Core Technologies Area, Novartis Pharma Research, Switzerland
BECKMANN, N. Core Technologies Area, Novartis Pharma Research, Switzerland
PORSZASZ, R. Core Technologies Area, Novartis Pharma Research, Switzerland
REESE, T. Core Technologies Area, Novartis Pharma Research, Switzerland
BOCHELEN, D. Nervous System Dept., Novartis Pharma Research, Switzerland

- SAUTER, A.** Nervous System Dept., Novartis Pharma Research, Switzerland
In vivo magnetic resonance methods in pharmaceutical research: current status and perspectives. **NMR in biomedicine**, vol. 12, p. 69-97, 1999.
- SACCOMANI, M.P.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
BONADONNA, R. Div Metabolic Diseases, Univ of Verona School of Medicine and Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy
BIER, D.M. Div of Diabetes, University of Texas Health Science Center, USA
DE FRONZO, R.A. Children's Nutrition Research Center at Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
A model to measure insulin effects on glucose transport and phosphorylation in muscle: a three-tracer study. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 33)** v.270, p. E170-E185, 1996.
- SACCOMANI, M.P.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
GABANA, A. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
FERRANNINI, E. 2nd Medical Clinic, University of Pisa and CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy
BONADONNA, R. Dept. of Medicine, Yale University School of Medicine, USA
GELFAND, R.A. Dept. of Medicine, Yale University School of Medicine, USA
DE FRONZO, R.A. Dept. of Medicine, Yale University School of Medicine, USA
Modeling glucose kinetics in vivo in the human forearm: rationale and a dual tracer study. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 345-350. /proceedings/
- SACCOMANI, M.P.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
Qualitative experiment design in physiological system identification. **IEEE Control Systems**, p.18-23, December 1992.
- SACCOMANI, M.P.** Dipartimento di Elettronica e Informatica, Università di Padova, Italia
ANDOLFATO, L. Dipartimento di Elettronica e Informatica, Università di Padova, Italia
AUDOLY, S. Dipartimento di Ingegneria Strutturale, Università di Cagliari, Italia
D'ANGIÒ, L. Dipartimento di Matematica, Università di Cagliari, Italia
Identificabilità a priori di modelli compartimentali: il software GLOBI2. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Pàtron editore, Bologna IT, p. 263-276, 1998.
- SALZSIEDER, E.** Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
ALBRECHT, G. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
FISCHER, U. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
FREYSE, E.-J. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
Kinetic modeling of the gluco-regulatory system to improve insulin therapy. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 32, n. 10, p. 846-855, October 1985.
- SALZSIEDER, E.** Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
ALBRECHT, G. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
FISCHER, U. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
STOEWHAS, H. Central Institute of Diabetes, Karlsburg, GDR
Computer-Aided support system to improve insulin treatment in type I diabetes. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 209-215. /proceedings/
- SANCHES, J.M.M.** School of Mining Engineering, Technical University of Madrid, Spain
RODELLAR, J. Dept. of Applied Mathematics III, Technical University of Catalonia, Spain
Adaptive predictive control: limits of stability. **Int. J. Adapt. Control Signal Process.**, vol. 11, p. 263-283, 1997.

SBD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES)

Consenso brasileiro sobre Diabetes: diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus Tipo-2, Maio 2000.

- SCATTOLINI, R.** Dipartimento di Elettronica, Politecnico di Milano, Italy
Multi-rate self-tuning predictive controller for multi-variable systems. **Int. J. Systems Sci.**, vol. 23, n. 8, p. 1347-1359, 1992.
- SCHADE, D.S.** University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA
EATON, R.P. University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA
FRIEDMAN, N.M. University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA
SPENCER, W.J. Sandia Laboratories, Livermore, California, USA
Intraperitoneal Delivery of Insulin by a portable microinfusion pump. **Metabolism**, vol. 29, n. 8, August 1980.
- SCHENKER, B.** TCL, ETH, Switzerland
AGARWAL, M. TCL, ETH, Switzerland
Long-range prediction for poorly-known systems. **Int. J. Control**, vol. 62, n. 1, p. 227-238, 1995.
- SCHMIDTKE, D.W.** Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas, Austin, USA
FREELAND, A.C. Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas, Austin, USA
HELLER, A. Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas, Austin, USA
BONNECAZE, R.T. Dept. of Chemical Engineering, The University of Texas, Austin, USA
Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol. 95, p.294-299, January 1998.
- SCOBIE, I.N.** Dept of Medicine, Medway Hospital, Gillingham, UK
An atlas of diabetes mellitus – The encyclopedia of visual medicine series. **Parthenon Publishing Group, Spain**, 1998.
- SCOKAERT, P.O.M.** Dept. of Chemical Engineering, University of Wisconsin-Madison, USA
RAWLINGS, J.B. Dept. of Chemical Engineering, University of Wisconsin-Madison, USA
MEADOWS, E.S. Dept. de Elettronica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil
Discrete-time stability with perturbations: application to model predictive control. **Automatica**, vol. 33, n. 3, p. 463-470, 1997.
- SELAM, J-L.** Diabetes Research Program, Dept. of Medicine, University of California at Irvine
CHARLES, M.A. Diabetes Research Program, Dept. of Medicine, University of California at Irvine
Devices for insulin administration. **Diabetes Care**, vol. 13, n. 9, September 1990.
- SHANNON, A.G.** School of Mathematical Sciences, university of Technology, Sydney, Australia
HOGG, J.M. School of Mathematical Sciences, university of Technology, Sydney, Australia
OLLERTON, R.L. Dept. of Mathematics, University of Western Sydney, Australia
LUZIO, S. Diabetes Research unit, university of Wales College of Medicine, Wales
OWENS, D.R. Diabetes Research unit, university of Wales College of Medicine, Wales
A mathematical model of insulin secretion. **IMA J. Math. Appl. Med. Biol.**, n.11, p. 245-266, 1994.
- SHERWIN, R.S.** Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
SHAMOON, H. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
HENDLER, R. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
SACCÀ, L. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
EIGLER, N. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
WALESKY, M. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, USA
Epinephrine and the regulation of glucose metabolism: effect of diabetes and hormonal interactions. **Metabolism**, vol. 29, n. 11, 1146-1151, November 1980.
- SHOOK, D.S.** Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada

- MOHTADI, C.** Dept. of Engineering Science, Oxford University, UK
SHAH, S.L. Dept. of Chemical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada
 Identification for long-range predictive control. **IEE Proceedings-D**, vol. 138, n. 1, p. 75-83, January 1991.
- SINDELAR, D.K.** Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
CHU, C.A. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
VENSON, P. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
DONAHUE, E.P. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
NEAL, D.W. Dept. of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
CHERRINGTON, A.D. Dept. of Mol Phys and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA
 Basal hepatic glucose production is regulated by the portal vein insulin concentration. **Diabetes**, vol. 47, p. 523-529, April 1998.
- SKYLER, J.S.** University of Miami, USA
 Intensive insulin therapy: a personal and historical perspective. p. 33-39. (fonte ignorada)
- SOKOLOFF, L.** Laboratory of Cerebral Metabolism, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
REIVICH, M. Dept of Neurology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA
KENNEDY, C. Laboratory of Cerebral Metabolism, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
DES ROSIERS, M.H. Laboratory of Cerebral Metabolism, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
PATLAK, C.S. Theoretical Statistics and Mathematics Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
PETTIGREW, K.D. Theoretical Stat and Mathematics Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
SAKURADA, O. Laboratory of Cerebral Metabolism, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
SHINOHARA, M. Laboratory of Cerebral Metabolism, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA
 The [¹⁴C]-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. **J. of Neurochemistry**, vol. 28, p. 897-916, 1977.
- SÖNKSEN, P.** Dept. of Medicine, United Medical School of Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK
WILLIAMS, C. William Harvey Hospital, Kent, UK
 Information technology in diabetes care - 'Diabeta': 23 years of development and use of a computer-based record for diabetes care. **Int. J. Biomed. Comput.**, vol. 42, p. 67-77, 1996.
- SPARACINO, G.** Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italy
COBELLI, C. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italy
 A stochastic deconvolution method to reconstruct insulin secretion rate after a glucose stimulus. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 43, n. 5, p. 512-529, May 1996.
- SPENCER, W.J.** Systems Div, Sandia National Laboratories, USA
 For diabetics: an electronic pancreas. **IEEE Spectrum**, p. 38-42, June 1978.
- SPENCER, W.J.** Systems Div, Sandia National Laboratories and School of Medicine, University of New Mexico, USA
 A review of programmed insulin delivery systems. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. BME-28, n. 3, p. 237-251, March 1981.
- STEIL, G.M.** Div of Diabetes and Hypertension, School of Medicine, University of Southern California, USA
MURRAY, J. Dept. of Physiology and Biophysics, School of Medicine, University of Southern California, USA
BERGMAN, R.N. Dept. of Phys and Biophysics, School of Medicine, University of Southern California, USA
BUCHANAN, T.A. Dept. of Phys and Biophysics, School of Medicine, University of Southern California, USA
 Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model - implications for study design. **Diabetes**, vol. 43, p. 1365-1371, November 1994.
- SUHONEN, L.** Dept of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki Univ Central Hospital, Finland
HIILESMÄÄ, V. Dept of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki Univ Central Hospital, Finland
TERAMO, K. Dept of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki Univ Central Hospital, Finland

- Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type-1 diabetes mellitus. **Diabetologia**, vol. 43, p. 79-82, 2000.
- TAN, Y.** School of Engineering Science, Simon Fraser University, British Columbia, Canada
- VAN CAUWENBERGHE, A.** Automatic Control Laboratory, University of Gent, Belgium
- Nonlinear one-step-ahead control using neural networks: control strategy and stability design. **Automatica**, vol. 32, n. 12, p. 1701-1706, 1996.
- TANIGUCHI, A.** 1st Dept. of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital, Osaka, Japan
- NAKAI, Y.** College of Medical Technology, Kyoto University, Japan
- DOI, K.** 1st Dept. of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital, Osaka, Japan
- FUKUSHIMA, M.** 2nd. Dept. of Internal Medicine, Kyoto University, Japan
- NAGATA, I.** 1st Dept. of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital, Osaka, Japan
- KAWAMURA, H.** College of Medical Technology, Kyoto University, Japan
- IMURA, H.** 2nd. Dept. of Internal Medicine, Kyoto University, Japan
- SUZUKI, M.** Institute of Health and Sports Sciences, Tsukuba University, Ibaraki, Japan
- TOKUYAMA, K.** Institute of Health and Sports Sciences, Tsukuba University, Ibaraki, Japan
- Glucose Effectiveness in two subtypes within impaired glucose tolerance. **Diabetes**, vol. 13, p. 1211-1216, October 1994.
- TAYLOR, R.** Human Diabetes and Metabolism Research Center, Medical School, Newcastle upon Tyne, UK
- MAGNUSSON, I.** Dept of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, USA
- ROTHMAN, D.L.** Dept of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, USA
- CLINE, G.W.** Dept of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, USA
- CAUMO, A.** San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy
- COBELLI, C.** Department of Electronics and Informatics, University of Padua, Italy
- SHULMAN, G.I.** Dept of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, USA
- Direct assessment of liver glycogen storage by ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and regulation of glucose homeostasis after a mixed meal in normal subjects. **J. Clin. Invest.**, vol. 97, p. 126-132, January 1996.
- TEIXEIRA, L.** Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Brasil
- MACHADO, A.C.** Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Brasil
- Diabetes Mellitus - Novos critérios de classificação e diagnóstico. *In: Endocrinologia Clínica*, **VILAR, L. et al., Capítulo 28, Medsi Editora Médica e Científica**, RJ, p. 353-362, 1999.
- THAKKER, K.M.** Depts. of Pharmacy and Pharmaceutics and Physiology and Biophysics, Virginia University, USA
- MIKULECKY, D.C.** Depts. of Pharmacy, Pharmaceutics and Physiol and Biophys, Virginia University, USA
- Modeling and simulation of the nonlinear dose-plasma concentration response of phenylbutazone on periodic multiple oral dosing: a mechanistic approach. **Mathematical modelling**, vol. 7, p. 1181-1186, 1986.
- THOMPSON, M.** Center for the Analysis of Health Practices, Harvard School of Public Health, Boston, USA
- Public policy toward the development and evaluation of devices for the control of diabetes. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 67, n. 9, p. 1320-1322, September 1979.
- THORELL, A.** Dept. of Surgery at Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- NYGREN, J.** Dept. of Surgery at Karolinska University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- HIRSHMAN, M.F.** Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Massachusetts, USA
- HAYASHI, T.** Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Massachusetts, USA
- NAIR, K.S.** Division of Endocrinology and Metabolism, Mayo Clinic, Minnesota, USA
- HORTON, E.S.** Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Massachusetts, USA
- GOODYEAR, L.J.** Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Massachusetts, USA
- LJUNGVIST, O.** Dept. of Surgery at Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 39) 276**, p. E754-E761, 1999.
- TOFFOLO, G.** Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia

- CEFFALU, W.T.** Department of Medicine, University of Vermont, Burlington
COBELLI, C. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
 β -cell function during insulin-modified intravenous glucose tolerance test successfully assessed by the c-peptide minimal model. **Metabolism**, vol. 48, n.9, p. 1162-1166, 1999.
- TOFFOLO, G.** Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
COBELLI, C. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
Modelli Classici. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Patron editore, Bologna IT, p. 165-188, 1998.
- TOFFOLO, G.** Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
DE GRANDI, F. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
COBELLI, C. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
Estimation of beta-cell sensitivity from intravenous glucose tolerance test c-peptide data - knowledge of the kinetics avoids errors in modeling the secretion. **Diabetes**, vol. 44, p. 845-854, July 1995.
- TRAJANOSKI, Z.** Dept of Biophysics, Institute of Biomedical Engineering, Graz University of Technology, Austria
REGITTNIG, W. Dept of Biophysics, Institute of Biomedical Engineering, Graz University of Technology, Austria
WACH, P. Dept of Biophysics, Institute of Biomedical Engineering, Graz University of Technology, Austria
Simulation studies on neural predictive control of glucose using the subcutaneous route. **Comp. Methods and Programs Biom.**, vol. 56, p.133-139, 1998.
- TRESP, V.** Dept of Information and Communications, Siemens AG, Germany
BRIEGEL, T. Dept of Computer Science, Technische Universität München, Germany
MOODY, J. Computer Science Dept., Oregon Graduate Institute, Portland, USA
Neural-network models for the blood glucose metabolism of a diabetic. **IEEE Trans. Neural Networks**, vol. 10, n. 5, p.1204-1213, September, 1999.
- TZIAMPAZIS, E.** School of Chemical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA
SAMBANIS, A. School of Chemical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA
Engineering a normally responsive bioartificial pancreas based on glucose-hypersensitive cells. **Comput. Biol. Med.**, vol. 26, n. 3, p.231-240, 1996.
- UNGER, R.H.** University of Texas Health Science Center, Dallas, USA
Meticulous control of diabetes: benefits, risks and precautions. **Diabetes**, vol. 31, p.479-483, 1982.
- VANDEURSEN, J.M.** Departement Elektrotechniek, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium
PEPERSTRAETE, J.A. Departement Elektrotechniek, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium
Internal model control with improved disturbance rejection. **Int. J. Control**, vol. 62, n. 4, p. 983-999, 1995.
- VARNER, J.** Institute of Biotechnology, ETH-Zurich
RAMKRISHNA, D. School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, USA
Mathematical models of metabolic pathways. **Current Opinion in Biotechnology**, vol. 10, p.146-150, 1999.
- VEIKKO, A.** Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, Connecticut, USA
FELIG, P. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, Connecticut, USA
Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. **Annals of Internal Medicine**, vol. 92, p.59-61, 1980.
- VERROTA, D.** Dept of Biopharmaceutical Sciences, University of California at San Francisco, USA

- A general solution for nonparametric control of a linear system using computer-controlled infusion pumps. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 46, n. 1, p. 44-50, January 1999.
- VICINI, P.** Dept. of Bioengineering, University of Washington, Seattle, USA
CAUMO, A. S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal models: consequences of undermodeling assessed by Monte Carlo simulation. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 46, n. 2, p. 130-137, February 1999.
- VICINI, P.** Dept. of Bioengineering, University of Washington, Seattle.
COBELLI, C. Dipartimento di Elettronica ed Informatica, Università di Padova, Italia
Modelli a parametri distribuiti. *Volume 17, Bioingegneria dei Sistemi Metabolici, Gruppo Nazionale di Bioingegneria*, Patron editore, Bologna IT, p. 189-206, 1998.
- VICINI, P.** Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
ZACHWIEJA, J.J. Pennington Biomedical Research Center, Louisiana, USA
YARASHESKI, K.E. Metabolism Division, Washington University School of Medicine, Missouri, USA
BIER, D.M. Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA
CAUMO, A. S. Raffaele Scientific Institute, University of Milan, Italy
COBELLI, C. Dept. of Electronics and Informatics, University of Padova, Italy
Glucose production during na IVGTT by deconvolution validation with tracer-to-tracee clamp technique. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 39) 276**, p. E285-E294, 1999.
- VØLUND, A.** Novo Research Institute, Bagsværd, Denmark
MORTENSEN, H.B. Dept. of Pediatrics, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Denmark
Biokinetic modeling of glycated haemoglobin for assessment of blood glucose control in diabetes. *In: IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 385-390. /proceedings/
- YAMAGUCHI, M.** Bio-Applications & Systems Engineering, Tokyo university of Agriculture and Technology, Japan
MITSUMORI, M. Bio-Applications & Systems Eng, Tokyo university of Agriculture and Technology, Japan
KANO, Y. Bio-Applications & Systems Eng, Tokyo university of Agriculture and Technology, Japan
Noninvasively measuring blood glucose using saliva: a bloodless procedure based on na enzyme-sensor system. **IEEE Eng. Med. Biol.**, p. 59-63, May/June 1998.
- YOUN, J.H.** Dept. of Physiology and Biophysics, Univ of Southern California Medical School
BERGMAN, R.N. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ of Southern California Medical School
Patterns of glycogen turnover in liver characterized by computer modeling. **Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 16)** vol. 253, p. E360-E369, 1987.
- YOUSEFPOR, M.** Dept. of Mechanical and Aeronautical Engineering, University of California at Davis, USA
PALAZOGLU, A. Dept. of Chemical Eng and Materials Science, University of California at Davis, USA
HESS, R. Dept. of Mechanical and Aeronautical Engineering, University of California at Davis, USA
Robust control design for SISO systems based on constrained optimization. **Int. J. Control**, vol. 62, n. 2, p.477-491, 1995.
- YU, C.** BOC Group, Group Technical Center, Murray Hill, USA
ROY, R.J. Dept. of Biomedical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
KAUFMAN, H. Dept. of Electrical, Computer and Systems Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
BEQUETTE, B.W. Dept. of Chemical Engineering, Rensselaer Polytechnic Institute, USA
Multiple-model adaptive predictive control of mean arterial pressure and cardiac output. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 39, n. 8, p. 765-778, August 1992.
- WACH, P.** Institute of Biomedical Engineering, Graz University of Technology, Austria
TRAJANOSKI, Z. Institute of Biomedical Engineering, Graz University of Technology, Austria

- KOTANKO, P.** Dept. of Internal Medicine, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Austria
SKRABAL, F. Dept. of Internal Medicine, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Austria
 Numerical approximation of mathematical model for absorption of subcutaneously injected insulin. **Med. & Biol. Eng. & Comput.**, vol. 33, p.18-23, 1995.
- WALDHÄUSL, W.K.** Div Clin Endocrinology and Diabetes Mellitus, Medizinische Universitätsklinik, Wien, Austria
GASIC, S. Div Clin Endocrinology and Diabetes Mellitus, Medizinische Universitätsklinik, Wien, Austria
BRATUSCH-MARRAIN, P. Div Clin Endocrin and Diab Mellitus, Med Universitätsklinik, Wien, Austria
KORN, A. Div Clin Endocrinology and Diabetes Mellitus, Medizinische Universitätsklinik, Wien, Austria
NOWOTNY, P. Div Clin Endocrinology and Diabetes Mellitus, Medizinische Universitätsklinik, Wien, Austria
 Feedback inhibition by biosynthetic human insulin of insulin release in healthy human subjects. **Am. J. Physiol.**, p. E476-E482, 1982.
- WALDHÄUSL, W.K.** Div Clin Endocrinology and Diabetes Mellitus, Medizinische Universitätsklinik, Wien, Austria
BRATUSCH-MARRAIN, P. Div Clin Endocrin and Diab Mellitus, Med Universitätsklinik, Wien, Austria
KOMJATI, M. Div Clin Endocrin and Diab Mellitus, Med Universitätsklinik, Wien, Austria
BREITENECKER, F. Div Math of Control, , Technische Universität, Wien, Austria
TROCH, I. Div Math of Control, , Technische Universität, Wien, Austria
 Blood glucose response to stress hormone exposure in healthy man and insulin dependent diabetic patients: prediction by computer modeling. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 39, n. 8, p. 779-790, August 1992.
- WAHREN, J.** Dept. of Clinical Physiology and Medicine, Huddinge Hospital, Stockholm, Sweden
SATO, Y. Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Japan
ÖSTMAN, J. Dept. of Clinical Chemistry, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
HAGENFELDT, L. Dept. of Clinical Chemistry, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden
FELIG, P. Dept. of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, Connecticut, USA
 Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics at rest and in response to exercise. **J. Clin. Invest.**, vol. 73, p. 1367-1376, May 1984.
- WATANABE, R.M.** Dept. of Exercise Science, University of Southern California School of Medicine, USA
LOVEJOY, J. Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State Univ, USA
STEIL, G.M. Dept. of Physiology and Biophysics, , University of Southern California School of Medicine, USA
DIGIROLAMO, M. Dept. Medicine, Div of Gerontology and Geriatric Medicine, Emory Univ School of Medicine, USA
BERGMAN, R.N. Dept. of Physiology and Biophysics, , University of Southern California School of Medicine, USA
 Insulin sensitivity accounts for glucose and lactate kinetics after intravenous glucose injection. **Diabetes**, vol. 44, p. 954-962, August 1995.
- WILKINS, E.S.** Dept. of Chemical and Nuclear Engineering, University of New Mexico, Albuquerque, USA
 Towards implantable glucose sensors: a review. **J. Biomed. Eng.**, vol. 11, p. 354-361, September 1989.
- WILKINS, E.S.** Dept. of Chemical and Nuclear Engineering, University of New Mexico, Albuquerque, USA
ATANASOV, P. Dept. of Chemical and Nuclear Engineering, University of New Mexico, Albuquerque, USA
 Glucose monitoring: state of the art and future possibilities. **Med. Eng. Phys.**, vol. 18, n. 4, p.273-288, 1996.
- WOLFE, R.R.** Metabolism Unit, Shriners Burns Institute, USA
ROSENBLATT, J.I. Office of Biomathematics, The University of Texas Medical Branch, USA
LAYMAN, D.K. Dept. of Food & Nutrition, University of Illinois, USA
 The role of models in metabolic research: a physiological perspective. In: *IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems*, Venice, Italy, 1988, p. 21-30. /proceedings/
- WORTHINGTON, D.R.L.** Sinergistic Consulting, Inc., La Honda, USA
 Controlling blood glucose: insights from an engineering control systems perspective. **Med. Inform.**, vol.22, n. 1, p. 5-19, 1997.
- WORTHINGTON, D.R.L.** Sinergistic Consulting, Inc., La Honda, USA

Minimal model of food absorption in the gut. **Med. Inform.**, vol.22, n. 1, p. 35-45, 1997.

ZAMES, G. Dept. of Electrical Eng, MIT, USA

On the input-output stability of time-varying nonlinear feedback systems: Part I: conditions derived using concepts of loop gain, conicity and positivity. **IEEE Trans. Automatic Control**, vol. AC-11, n. 2, p. 228-238, 1966.

ZANG, L.-H. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA

LAUGHLIN, M.R. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA

ROTHMAN, D.L. Dept. of Internal Medicine, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA

SHULMAN, R.G. Dept. of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale Univ School of Medicine, New Haven, USA

^{13}C NMR relaxation times of hepatic glycogen in vitro and in vivo. **Biochemistry.**, vol.29, p. 6815-6820, 1990.

ZHANG, Y.M. Welding Research and Development Lab, University of Kentucky, USA

KOVACEVIC, R. Dept. of Mechanical Engineering, Southern Methodist University, Dallas, USA

Neurofuzzy model-based predictive control of weld fusion zone geometry. **IEEE Trans. Fuzzy Systems**, vol. 6, n. 3, p. 389-401, August 1998.

ZHU, Q.M. Dept. of Control Engineering, University of Sheffield, UK

WARWICK, K. Dept. of Cybernetics, University of Reading, UK

DOUCE, J.L. Dept. of Engineering, University of Warwick, UK

Adaptive general predictive controller for nonlinear systems. **IEE Proceedings-D**, vol. 138, n. 1, p. 33-40, January 1991.

ZIERLER, K. Endocrine and Metabolism Div, Dept. of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, USA

Whole body glucose metabolism. **Am. J. Physiol.**, vol.276, p. E409-E426, 1999.

ZINMAN, B. Samuel Lunenfeld Research Unit, Mt Sinai Hospital, Toronto, Canada

TILDESLEY, H. University of British Columbia

CHIASSON, J.-L. Centre de Recherche Hôtel-Dieu de Montreal, Canada

TSUI, E. Samuel Lunenfeld Research Unit, Mt Sinai Hospital, Toronto, Canada

STRACK, T. Eli-Lilly Canada, Ontario

Insulin LisPro in CSII - Results of a double-blind crossover study. **Diabetes**, vol.46, p. 440-443, March 1997.

ANEXO 1

1. Modelagem compartimental

1.1 Introdução

As grandezas fundamentais envolvidas na análise quantitativa do funcionamento de sistemas endócrino-metabólicos *in vivo*, principalmente fluxos de produção, transporte e utilização de substratos e hormônios, são quase sempre inacessíveis à medida direta. Normalmente, o único local acessível à medida é o plasma e a 'medida' de todos os parâmetros da parte inacessível depende de algum método (indireto) de estimação. Isto é necessariamente feito através do uso intensivo de modelos matemáticos, que ligam as variáveis acessíveis às aquelas inacessíveis, a partir de hipóteses estruturais sobre seu funcionamento.

1.2 Conceitos fundamentais

Compartimento

Um compartimento é um conjunto de matéria que se comporta de maneira homogênea (*Figura i.1*), tendo propriedades físico-químicas bem definidas. Note-se que um compartimento não necessita de um contorno físico bem definido, entretanto a quantidade de um determinado material em um espaço fisiológico frequentemente é associada a um compartimento. As partículas de um compartimento são influenciadas por forças que causam sua transferência a outro(s) compartimento(s), sendo que todas as partículas possuem a mesma probabilidade de migrarem a outro compartimento, visto que são indistinguíveis pelo sistema. A transição de um compartimento a outro ocorre através de alguma barreira física ou transformação química. Ainda, associa-se a cada compartimento uma característica de *volume* ou *tamanho* (ANDERSON, 1983).

Por exemplo, a quantidade de glicose no plasma constitui um compartimento, assim como a quantidade de insulina nas células B do pâncreas. Se, na análise de um certo sistema, for necessário ou útil estudar a evolução temporal de mais de uma substância no mesmo espaço físico, pode-se associar a este espaço físico mais de um compartimento, um para cada substância. Por exemplo, a insulina e a glicose no plasma são considerados dois compartimentos, assim como a glicose e seus metabólitos no tecido muscular ou no fígado podem formar vários compartimentos.

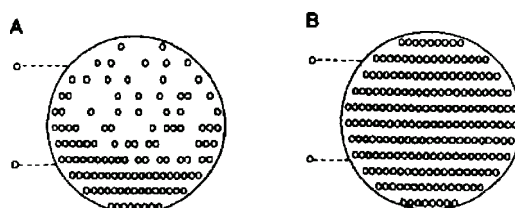


Figura i.1.

Distribuição não-homogênea (A) e homogênea (B) de uma substância. Apenas o volume (B) pode ser considerado um compartimento (COBELLI & SPARACINO, 1998)

Modelo compartimental

Um modelo compartimental consiste de um conjunto de compartimentos, interconectados entre si. As conexões representam fluxo de matéria entre os compartimentos. Frequentemente existem entradas (do ambiente externo) em um ou mais compartimentos, bem como saídas, que caracterizam excreção de material ao ambiente externo. Neste caso, trata-se de um *modelo compartimental aberto*. Caso não haja troca de material com o meio externo, tem-se um *modelo compartimental fechado*.

Um exemplo de um modelo compartimental esquemático está na *Figura i.2*. Este seria um modelo a cinco compartimentos, sendo que as concentrações do substrato e hormônio se influenciam entre compartimentos consecutivos, com uma entrada exógena de substrato no compartimento 1 e saídas (excreções) de substrato nos compartimentos 1 e 2 e do hormônio no compartimento 5. Note-se que, nesta representação, são acessíveis à leitura apenas as concentrações do substrato no compartimento 1 e do hormônio no compartimento 4. Deste modo, diz-se que os compartimentos 1 e 4 são acessíveis à medida, enquanto os demais são inacessíveis (por exemplo, por motivos de Ética Médica).

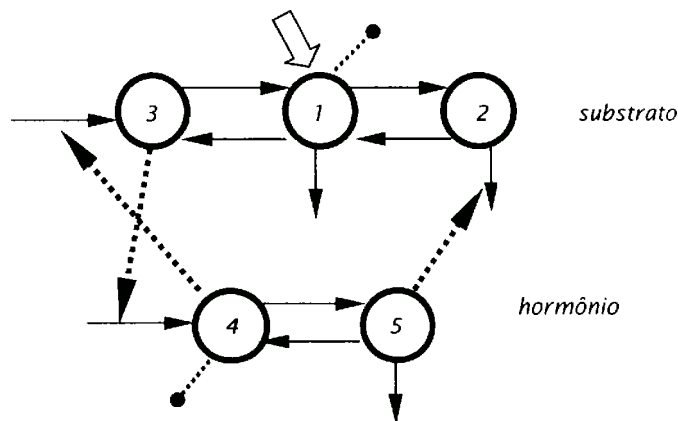


Figura i.2
Exemplo esquemático de um modelo compartimental
(COBELLI & SPARACINO, 1998)

1.3 Aspectos da formulação matemática

Na *Figura i.3*, está representado o esquema genérico de um compartimento, a partir do qual podem ser construídas relações matemáticas baseadas no princípio de conservação de massa.

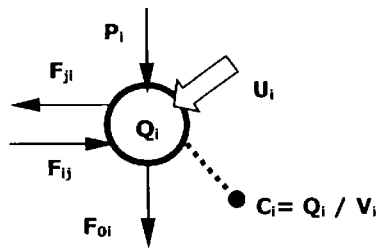


Figura i.3.
Esquema de um compartimento, utilizado na
formulação matemática

Na *Figura i.3*, Q_i representa a massa da substância em questão no compartimento i . A flecha denotada por F_{ji} caracteriza o fluxo que abandona o compartimento i em direção ao compartimento j , enquanto aquela denotada por F_{ij} denota o fluxo que entra no compartimento i , procedente do compartimento j . A flecha P_i indica um fluxo endógeno que entra no compartimento i , e pode indicar por exemplo a produção de um substrato ou a secreção de um hormônio. U_i indica uma entrada exógena, por exemplo uma infusão intravenosa no compartimento plasmático, enquanto F_{oi} indica um fluxo que abandona o sistema (excreção). O fato de o compartimento i ser acessível à medida é representado pela indicação de uma linha tracejada com um pequeno círculo na extremidade. Geralmente, nos sistemas endócrino-metabólicos, é feita a medida da concentração C_i .

Este modelo pode ser expresso matematicamente, considerando o princípio da conservação de massa no compartimento i , como:

$$Q_i(t) = \sum_{j=1}^n F_{ij}(t) - \sum_{j=1}^n F_{ji}(t) - F_{oi}(t) + P_i(t) + U_i(t), \quad \text{com } Q_i(0) = Q_{i0}$$

Em geral, os fluxos F , tanto de entrada como de saída do compartimento i , dependem das massas dos compartimentos. Esta dependência se dá através do chamado *coeficiente fracionário de transferência*, k , da seguinte maneira:

$$F_{ij} = k_{ij} \cdot Q_j(t)$$

sendo que k_{ij} , o coeficiente fracionário de transferência entre os compartimentos i e j pode depender da massa Q de cada um dos n compartimentos do sistema.

Existem algumas formulações para o valor de k mais utilizadas; são elas (**COBELLI & SPARACINO, 1998**):

Relação de Hill:

$$k_{ij}[Q_j(t)] = \frac{V_M Q_j^{q-1}(t)}{K_M + Q_j^q(t)}$$

Por esta relação, o coeficiente k é tanto maior quanto menor é a massa do compartimento inicial Q_j ; V_M , q e K_M são parâmetros positivos.

Relação de Michaelis-Menten:

$$k_{ij}[Q_j(t)] = \frac{V_M}{K_M + Q_j(t)}$$

A relação de Michaelis-Menten é uma simplificação da relação de Hill, com $q=1$.

Relação de Langmuir:

$$k_{ij}[Q_j(t)] = \alpha \left[1 - \frac{Q_i(t)}{\beta} \right]$$

Nesta relação o fluxo depende da massa do compartimento de chegada: quanto maior a massa no compartimento de chegada, menor o k . α e β são parâmetros positivos.

1.4 Alguns exemplos de modelagem compartimental relacionados às dinâmicas da glicose e insulina.

Os modelos compartimentais são largamente utilizados para descrever a cinética de traçadores (isótopos radioativos ou estáveis) e dos respectivos elementos *marcados*, bem como a dinâmica de fármacos em geral, internamente ao organismo.

A utilização de traçadores no estudo de sistemas endócrino-metabólicos é invariavelmente uma necessidade, tanto para caracterizar os parâmetros de interesse do sistema (coeficientes fracionários de transferência, volumes dos compartimentos e massas das substâncias nos compartimentos) em estado estacionário, como para auxiliar na caracterização do estado não-estacionário. Portanto, neste contexto, um *elemento marcado* é uma substância endógena que se deseja estudar (por exemplo, a glicose), e da qual temos um modelo estrutural do tipo compartimental. Ainda, o *traçador* é uma substância exógena, que o organismo não distingue do elemento marcado, mas que se distingue no momento da medição (por exemplo, a glicose marcada com um isótopo radioativo ^3H ou ^{14}C , ou com um isótopo estável ^2H).

1.4.1 O modelo de Steele

O modelo de Steele (*Figura i.4*), originariamente proposto em 1959 e já referenciado no Capítulo 2, é largamente utilizado para medir, em condições de estado não-estacionário, o fluxo de produção de uma substância, tipicamente glicose (ou também leucina ou lipídios). É um modelo compartimental de apenas um compartimento (e portanto, bastante simples) que, longe de fornecer uma descrição precisa do sistema (a cinética da glicose não é monocompartimental), permite chegar a uma fórmula simples para o fluxo de produção durante uma perturbação, a partir dos dados de concentração plasmática do marcador e elemento marcado.

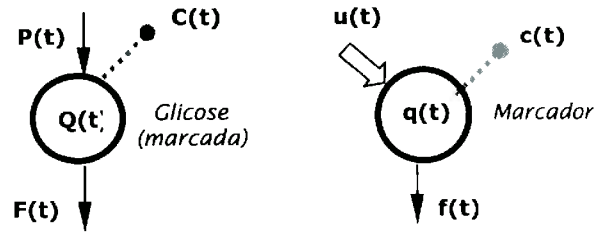


Figura i.4.

Modelo monocompartimental representativo da Equação de Steele. $Q(t)$ e $q(t)$ são as massas, variantes no tempo, do elemento marcado (glicose) e do traçador, $P(t)$ e $F(t)$ representam respectivamente os fluxos de produção e utilização de glicose, $f(t)$ é o fluxo de utilização do traçador e u é sua velocidade de infusão (constante).

Escrevendo o balanço de massa para o elemento marcado (glicose) e também para o marcador, tem-se:

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) = P(t) - F(t) = P(t) - k(t)Q(t) \\ \dot{q}(t) = u - f(t) = u - k(t)q(t) \end{cases}$$

Notando que $k(t)$ é o mesmo nas duas equações (assumindo que o traçador é ideal, e portanto não pode ser distinguível do elemento marcado), isolando o fluxo de produção de glicose $P(t)$ e considerando $z = q(t)/Q(t)$, pode-se escrever a equação:

$$P(t) = \frac{u}{z(t)} - v \frac{C(t)}{z(t)} z(t)$$

Nesta equação, v e $C(t)$ representam respectivamente o volume de distribuição de glicose no organismo e sua concentração. A partir desta equação, Steele introduziu o conceito de *fração de compartimento (pool fraction)*, para compensar o erro introduzido pela hipótese de distribuição uniforme de glicose no corpo todo (resultado da simplificação em um compartimento). Desta forma, foi assumido que o modelo pode descrever somente uma fração $p.v$ do compartimento total de glicose, com $p=0.5$ inicialmente (este valor varia na literatura entre 0.5 e 0.8). Portanto:

$$P(t) = \frac{u}{z(t)} - p v \frac{C(t)}{z(t)} z(t) \quad \text{Equação de Steele}$$

Como, fixado um valor para v , todos os outros termos do segundo membro desta equação podem ser medidos experimentalmente, pode ser determinado o fluxo de produção de glicose.

1.4.2 Modelo cinético da insulina

A princípio, pode-se estudar o sistema relativo à insulina no corpo humano a partir de três processos fundamentais (**Figura i.5**): secreção pelo pâncreas, extração hepática e cinética. Um modelo não-linear proposto (**FROST et al, 1973 apud TOFFOLO & COBELLI, 1998**) para descrever a cinética da insulina numa ampla faixa de valores de concentração

(até 300 $\mu\text{U/ml}$) é um modelo a dois compartimentos, como representado na *Figura i.5*. Neste modelo, é assumido que o fluxo de eliminação da insulina do compartimento acessível (que é o compartimento plasmático) depende de um modo não-linear da quantidade de insulina no compartimento, segundo uma lei do tipo Michaelis-Menten.

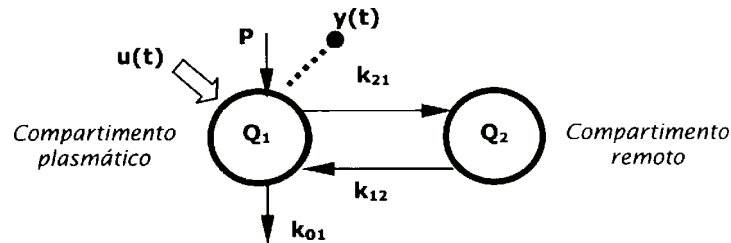


Figura i.5.

Modelo compartimental da cinética da insulina.

(k_{01} representa uma eliminação irreversível, P é a secreção pós-hepática de insulina, $u(t)$ é uma entrada exógena e $y(t)$ representa a medida efetuada).

1.5 Identificação e validação de modelos fisiológicos

Quando se constrói um modelo matemático, o passo inicial é o que se chama de processo de *identificação*. Nesta fase, é escolhido o tipo de modelo que aproximará o sistema em estudo, a partir do conhecimento a priori. Assim, são definidas as hipóteses razoáveis e seu domínio de validade. Este pode ser um modelo do tipo entrada-saída (isto é, uma expressão matemática que relacione somente as medidas acessíveis ou estimadas às entradas impostas ao sistema, como na *Figura i.6*), ou um modelo do tipo estrutural (definido por um conjunto de equações que devem aproximar as interações físico-químicas do sistema, como um modelo compartimental). Após decidida a estrutura do modelo, a fase de Identificação é completada com o processo de *estimação* dos parâmetros que definem o modelo escolhido. Um esquema geral do processo de identificação é mostrado na *Figura i.7*.

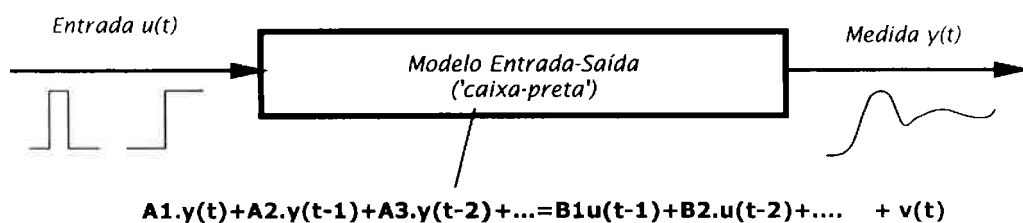


Figura i.6.
Modelo entrada-saída

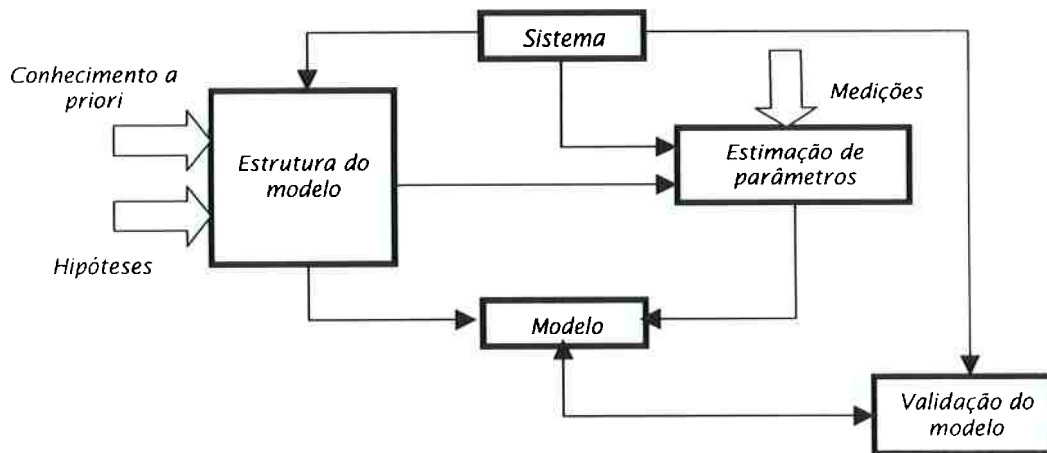


Figura i.7.
Processo de Identificação

Uma primeira questão que aparece quando se fala de associação de um modelo estrutural (tipo compartimental, por exemplo) a um determinado sistema é se ele pode ser identificado. Esta característica é chamada *identificabilidade a priori*, e define a possibilidade de se estimar todos os parâmetros do modelo ao menos no caso ideal em que não se tem erros nem no modelo e nem nas medidas do sistema. Neste sentido, existe um software (chamado GLOBI 2) que verifica, através de um procedimento padrão, se o modelo compartimental escolhido é identificável a priori ou não.

Dado que a estrutura do modelo escolhida seja identificável a priori, deve ser projetado um experimento que possibilite o acesso a todos os parâmetros desejados, considerando que existem compartimentos inacessíveis às medidas e que, mesmo as medidas disponíveis contém ruído. A fase de projeto de um experimento é de fundamental importância, visto que o número de medições acessadas deve ser sempre minimizado, seja pela característica de invasividade, seja pelo desconforto causado ao paciente pelas condições do teste. O projeto otimizado de um experimento *in vivo* está fora do escopo desta tese, apenas ressaltando que também existe um software que desenvolve esta tarefa em alguns casos, chamado OSSMIMO.

No caso de se determinar valores fisiológicos isolados, como por exemplo a taxa de secreção pancreática de insulina num indivíduo, podem ser realizados testes de tolerância à glicose, como o IVGTT (*Intra-Venous Glucose Tolerance Test*) ou o OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*). O IVGTT, por exemplo, consiste de uma perturbação no sistema fisiológico causada por uma injeção rápida (1 a 2 min) de uma dose padrão de glicose, geralmente de até 300 mg por quilo de peso corporal com um certo número de medições, nas três horas subsequentes, das concentrações plasmáticas de glicose, insulina e peptídeo-C.

Quando se parte de um modelo compartimental (modelo estrutural), e dado que este seja identificável a priori (univocamente ou não), deve ser utilizado um procedimento de estimação de parâmetros, a fim de adaptar os parâmetros do modelo às medições realizadas no sistema. Tipicamente, esta é a saída adotada quando se estuda tanto o estado estacionário quanto o estado não-estacionário de uma substância (por exemplo a glicose) a nível do corpo todo, mediante modelos compartimentais do elemento marcado (a própria substância) e do marcador (CAUMO & COBELLI, 1998).

Uma apresentação formal das estratégias de estimação paramétrica não cabe neste trabalho, visto ser necessária também uma formalização estatística sobre o tratamento dado às medições. Apenas para citar, os métodos mais utilizados são: estimação por mínimos quadrados, estimação por mínimos quadrados não-lineares e estimação de máxima verossimilhança. Como método mais utilizado, o estimador de mínimos quadrados minimiza o erro quadrático entre o modelo e os dados obtidos, considerando o tipo estatístico do erro de medida.

Finalmente, o caso mais complicado é aquele em que se deseja construir um modelo detalhado (seja da dinâmica da glicose, da insulina ou da interação entre as duas) a nível regional, isto é, considerando isoladamente um determinado órgão ou tecido (como o músculo esquelético, o fígado, os rins, o coração ou o cérebro). Neste caso, é importante não só um modelo *temporal*, mas também um modelo *espacial*, que considere a heterogeneidade da distribuição da substância em estudo no interior do órgão. Ora, isto fere o princípio básico da modelagem compartimental, e portanto é utilizada uma outra classe de modelos, os chamados *modelos a parâmetros distribuídos*. Com um modelo deste tipo, podem ser consideradas as interações entre sangue, interstício e célula (Figura i.8), a um custo de se aumentar a complexidade matemática, visto que o modelo agora é baseado em *equações diferenciais parciais* e não mais em *equações diferenciais ordinárias*, como na modelagem compartimental.

Com este enfoque, é possível medir a heterogeneidade do fluxo de uma substância no Homem através do uso de técnicas modernas e não-invasivas, como a tomografia computadorizada (PET-Positron Emission Tomography) ou a Ressonância Magnética Nuclear (NMR-Nuclear Magnetic Resonance). Com estas técnicas, é possível medir o fluxo local em diversas regiões de interesse de um órgão, obtendo-se assim um 'mapa' da distribuição do fluxo *in vivo*. Na Figura i.9, pode ser vista a distribuição de fluxo local no tecido muscular humano, imagem obtida através de PET.

Nestes casos mais complicados de modelos a parâmetros distribuídos, é necessário considerar técnicas de processamento de imagens, onde tal mapa é interpretado como uma distribuição de frequências naquela região de interesse, para a qual é então possível calcular

o valor médio e a dispersão do fluxo. Com estas medições, é possível então estimar parâmetros do modelo distribuído adotado (VICINI & COBELLI, 1998).

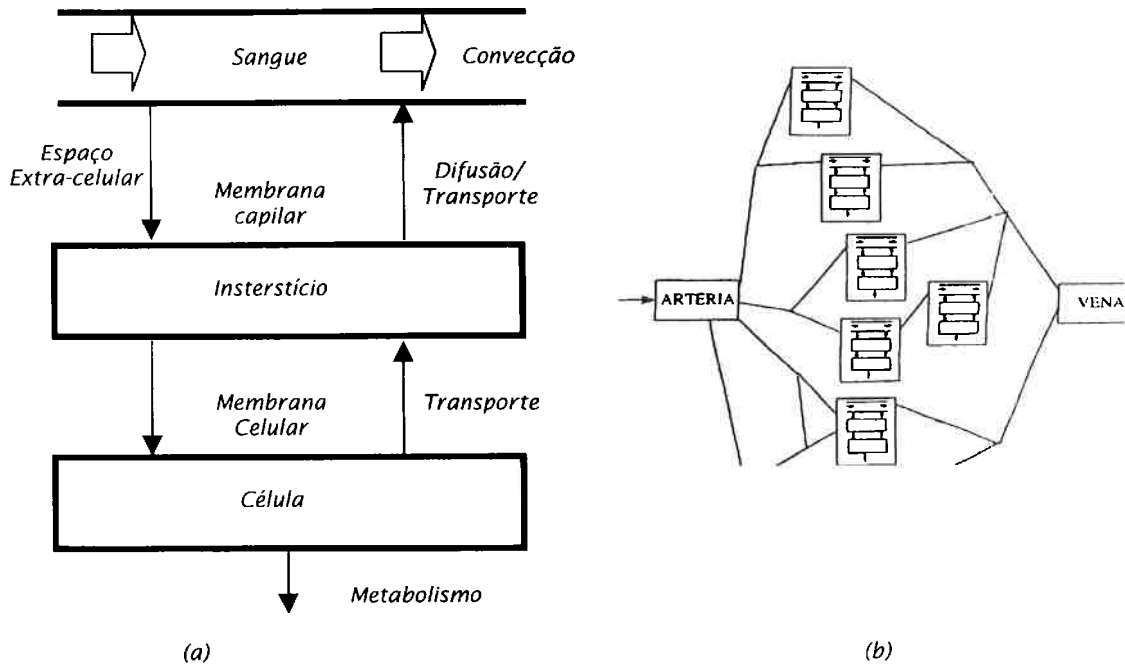


Figura i.8.

(a) Esquema dos processos de troca sangue-tecido no caso da glicose: após o transporte por convecção no fluxo plasmático, há a difusão no fluido intersticial, de onde ocorre o transporte através da membrana celular até o interior da célula, onde ocorre o metabolismo. (b) Esquema geral da árvore vascular de um órgão ou tecido, onde o transporte e o metabolismo ocorrem a nível capilar (VICINI & COBELLI, 1998).

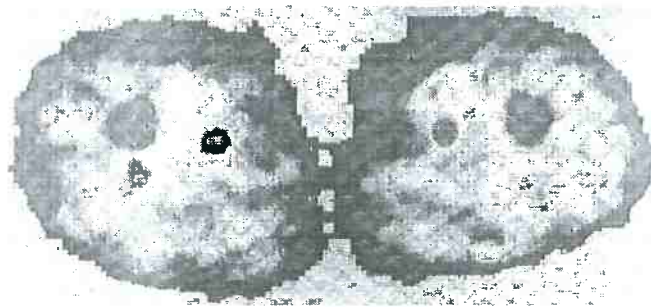


Figura i.9.

Distribuição heterogênea do fluxo local no tecido muscular humano (perna), medida através de PET com água marcada com ^{15}O . As diversas escalas de cinza representam diversos valores de fluxo (VICINI & COBELLI, 1998).

Validação

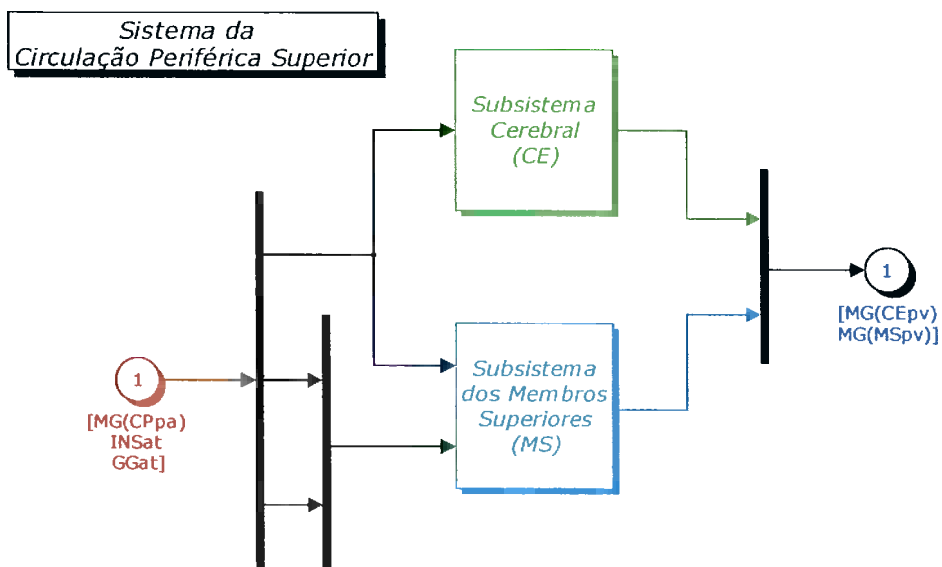
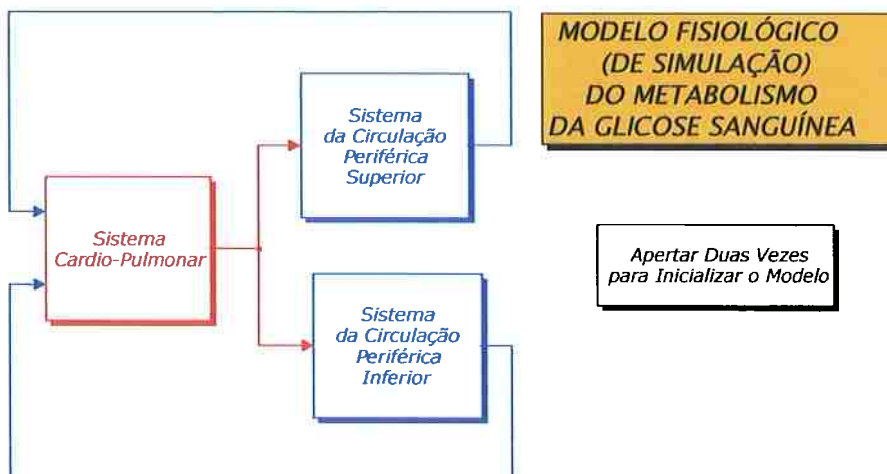
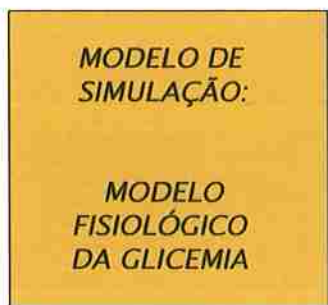
A fase de validação de um modelo consiste em estabelecer se ele é realmente adequado como representante do sistema em estudo, considerando as finalidades inicialmente propostas. Um exemplo típico deste fato são as faixas de variação das concentrações de insulina e glicose nas quais o modelo é válido: para um estudo comparativo entre algoritmos de controle, por exemplo, o modelo pode eventualmente possuir uma faixa de validade menor que aquela necessária para implementação de um pâncreas artificial *in vivo*.

Inicialmente, o modelo deve ter consistência, isto é, não deve conter contradições lógico-matemáticas. Ainda, deve ser verificada a validade externa do modelo, a partir de princípios *empíricos* (verificar se o modelo está de acordo com outros dados experimentais disponíveis, dentro do escopo de interesse), *teóricos* (verificar se o modelo não está em desacordo com outras teorias já aceitas), *pragmáticos* (o domínio de validade do modelo é realmente aceitável para a sua finalidade?) e *eurísticos* (o modelo possui potencialidade intrínseca, isto é, permite a verificação das hipóteses sobre o sistema?).

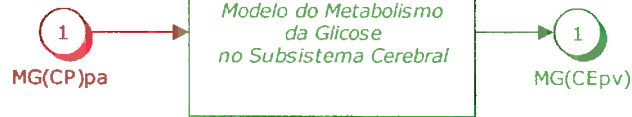
Logicamente, as fases de identificação e validação são muito próximas, e com alto grau de interação: aspectos da fase de validação já devem ter sido considerados na fase de identificação, bem como qualquer resultado inadequado na fase de validação deve ser suficiente para refazer a identificação do modelo.



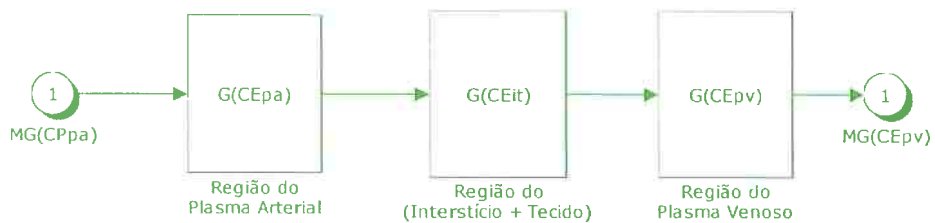
ANEXO 2



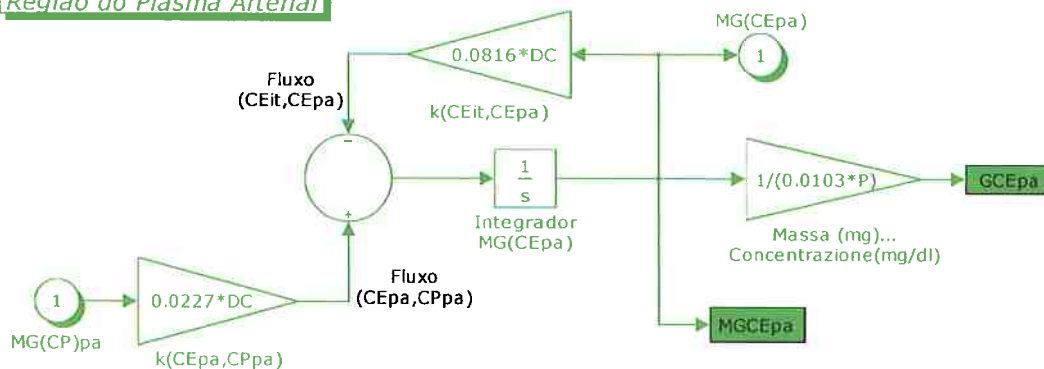
Subsistema Cerebral (CE)

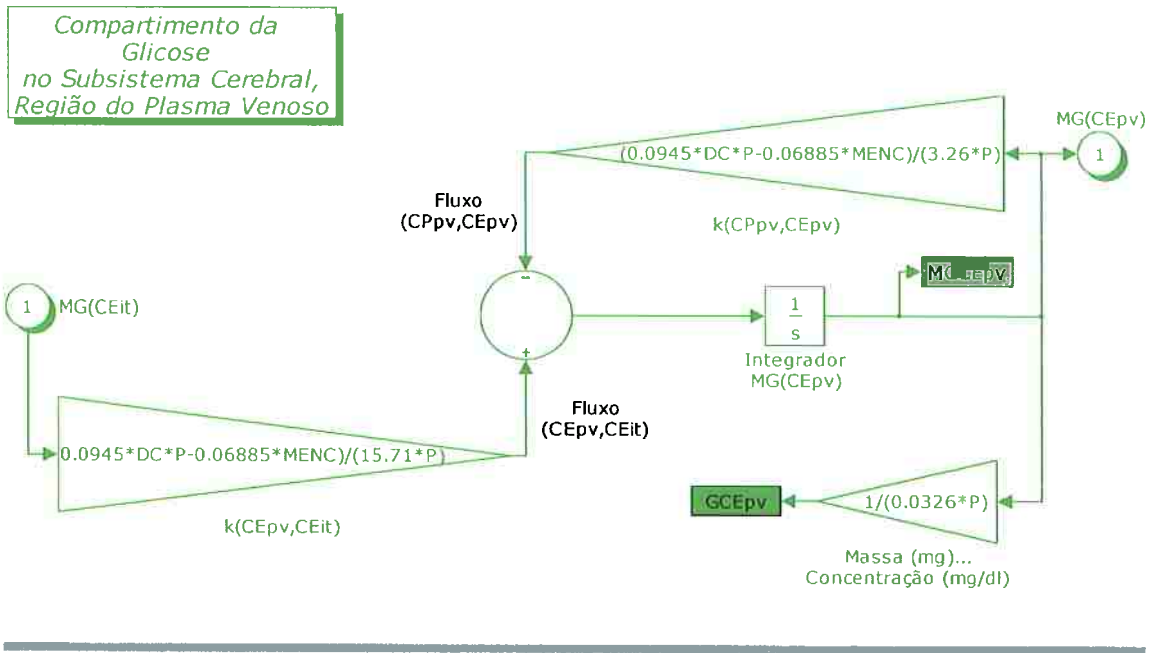
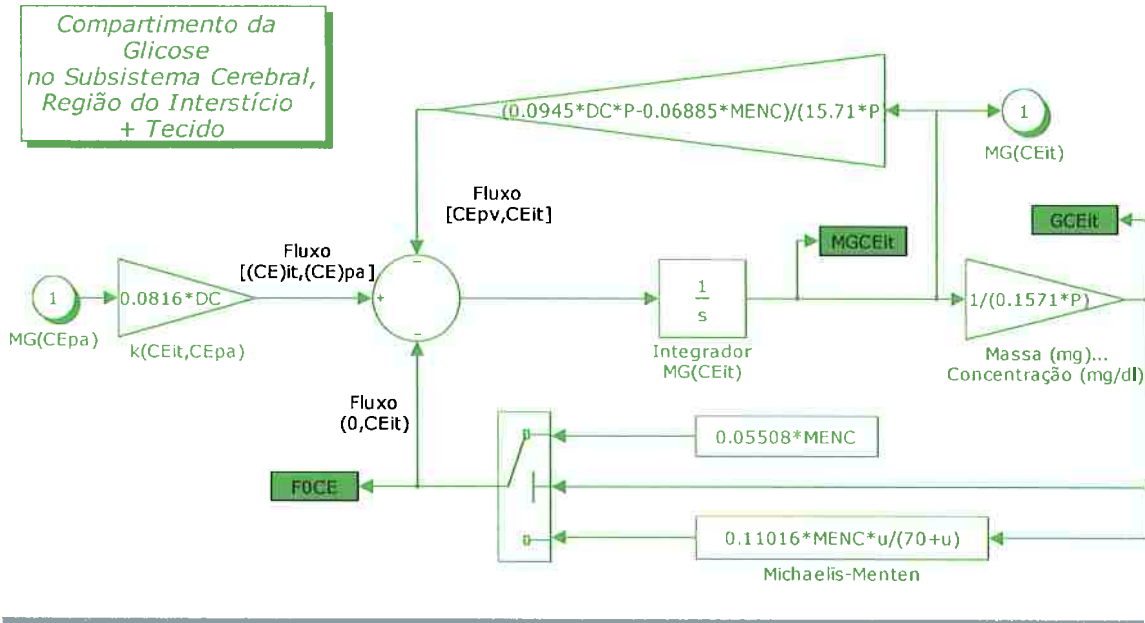


Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Cerebral

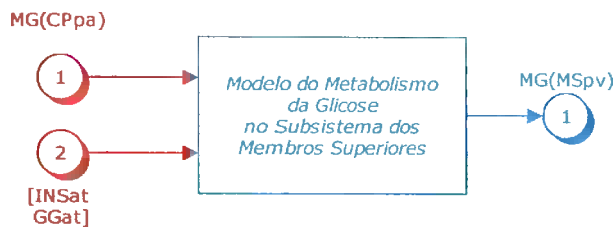


Compartimento da Glicose no Subsistema Cerebral, Região do Plasma Arterial

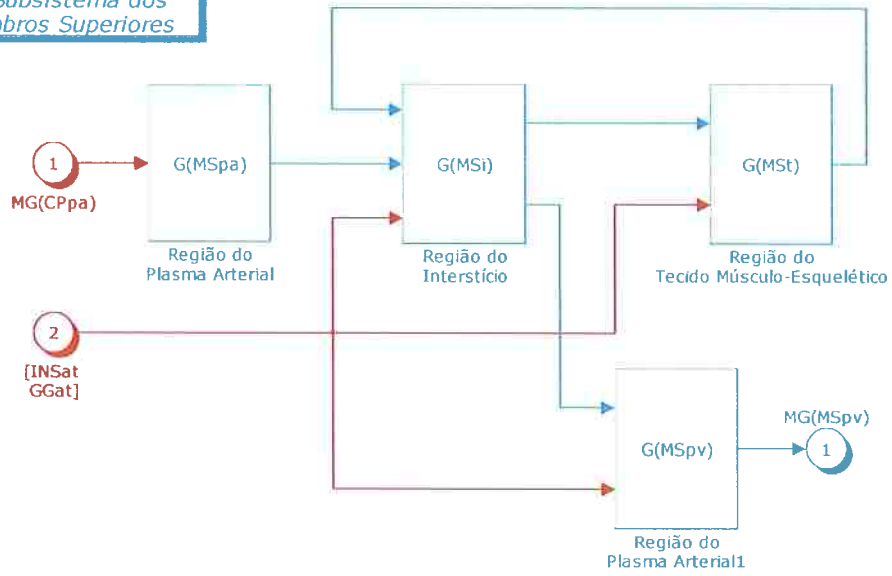




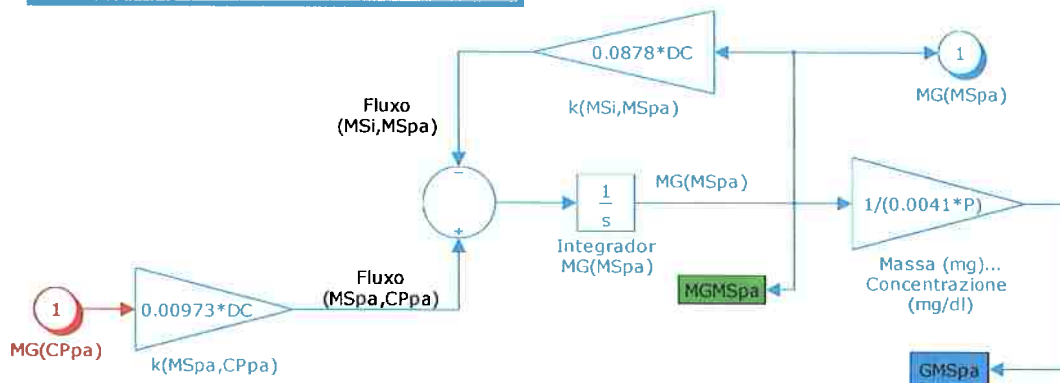
Subsistema dos Membros Superiores (MS)



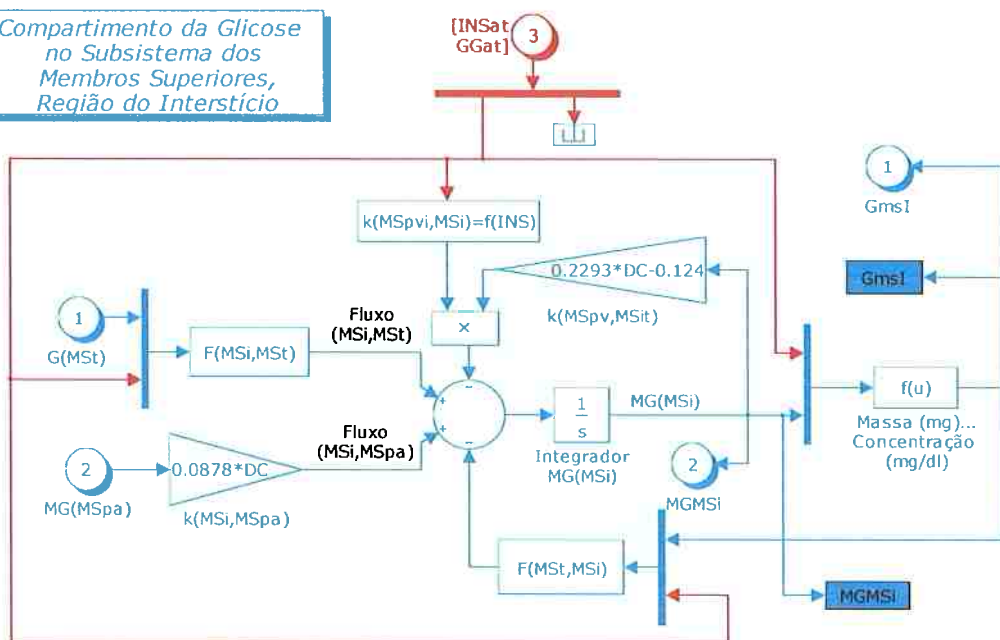
Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores



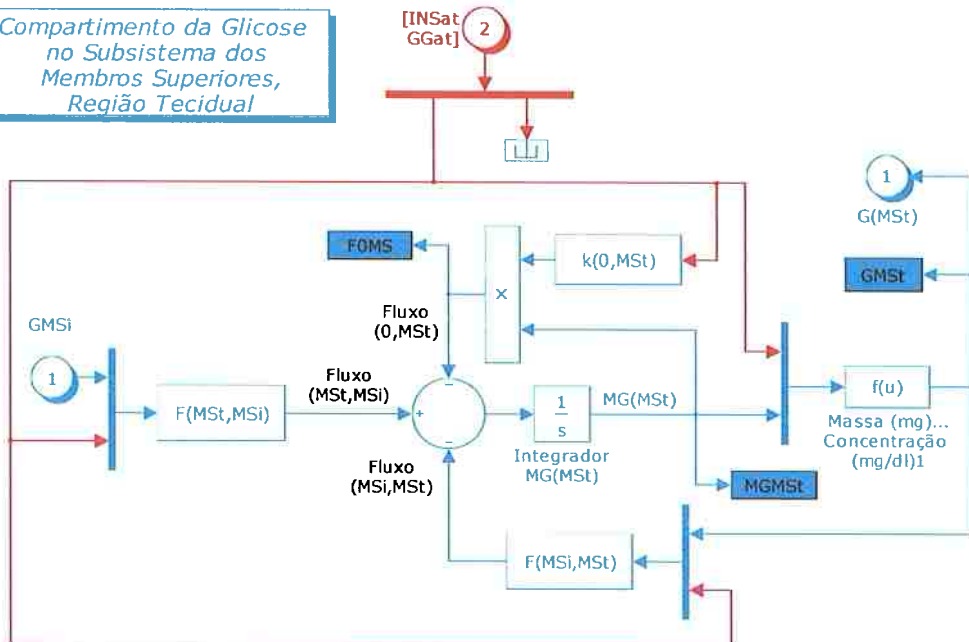
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores, Região do Plasma Arterial



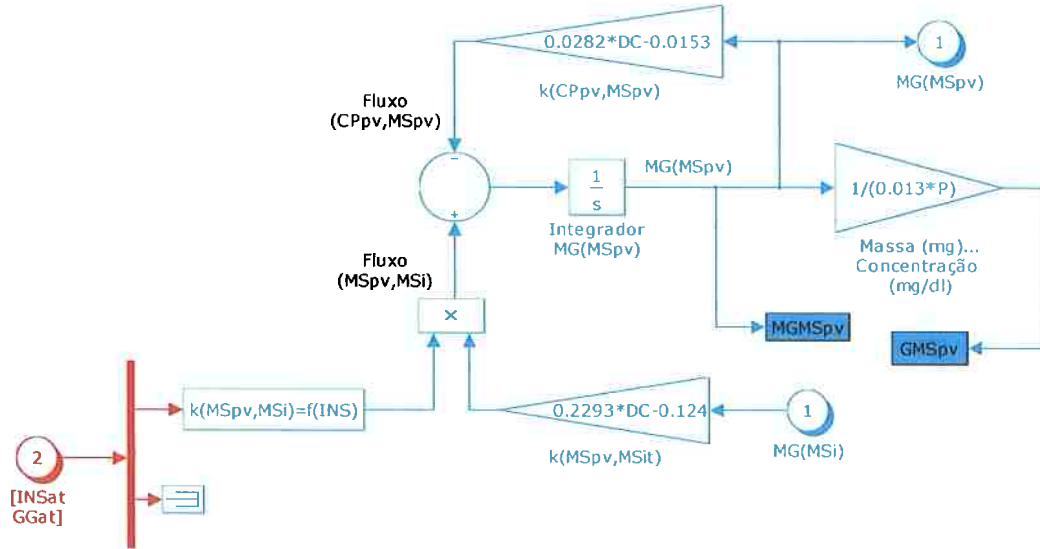
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores, Região do Interstício



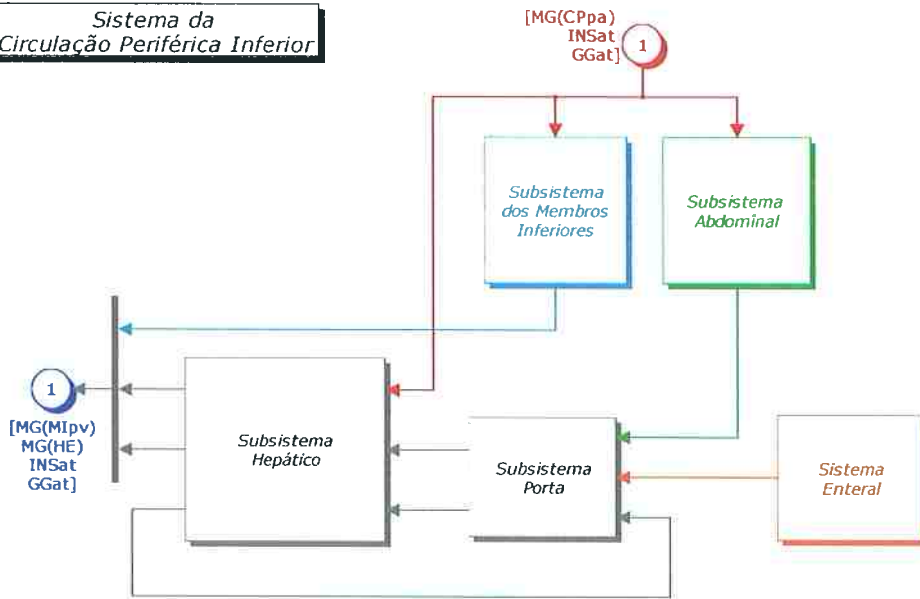
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores, Região Tecidual



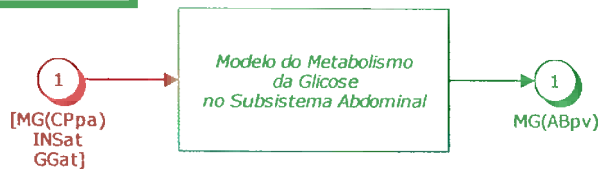
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Superiores, Região do Plasma Venoso



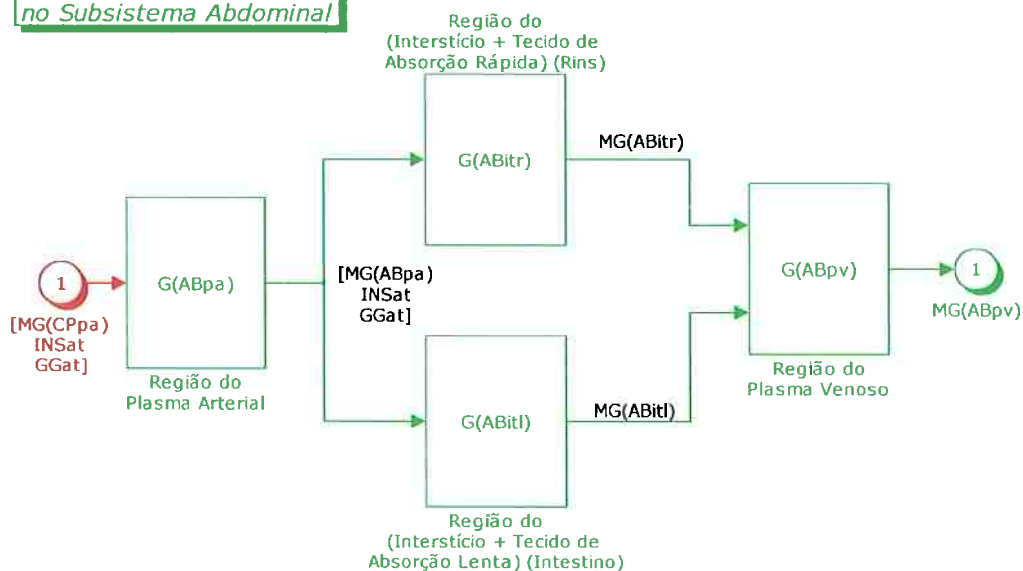
Sistema da Circulação Periférica Inferior



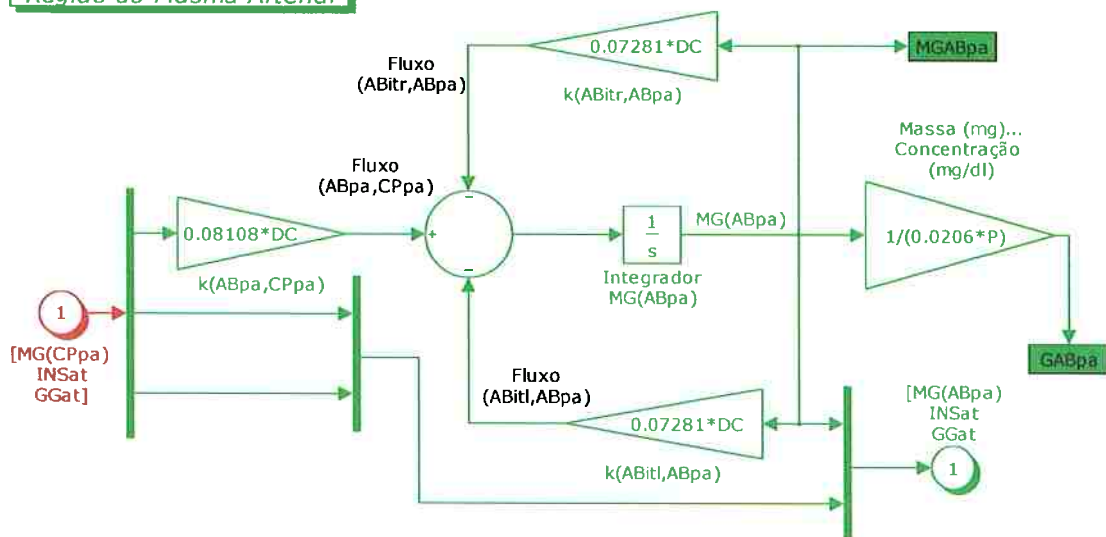
Subsistema Abdominal



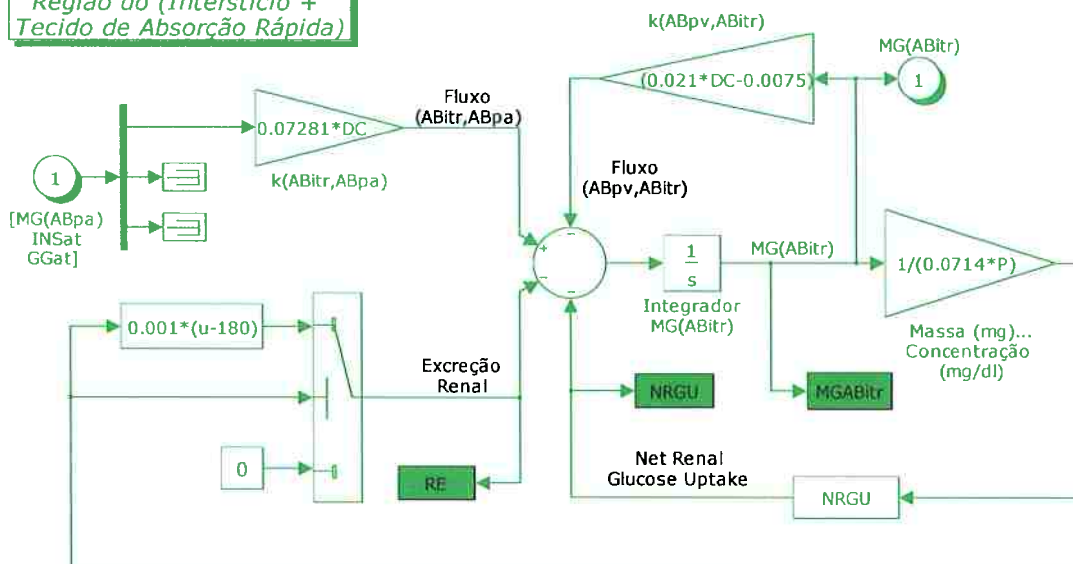
Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Abdominal



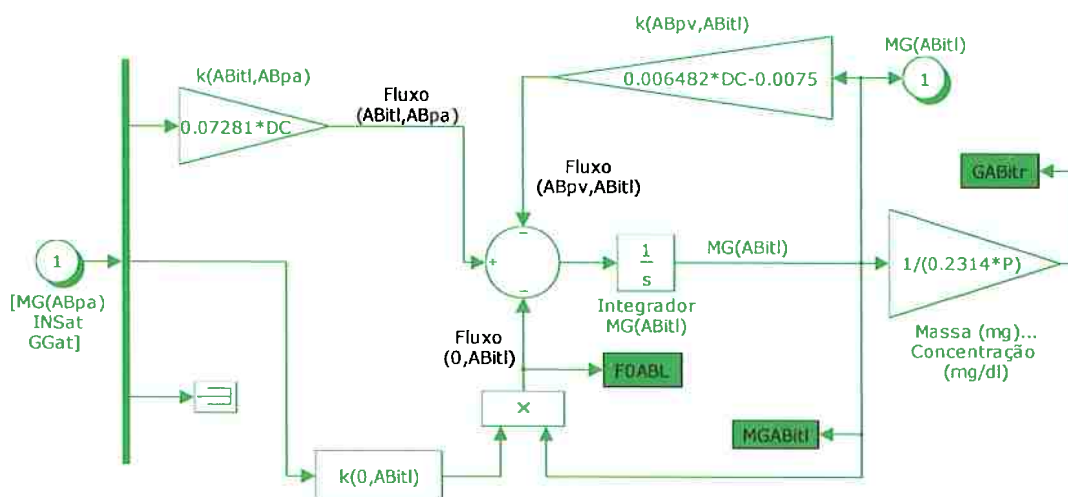
Compartimento da Glicose no Subsistema Abdominal, Região do Plasma Arterial



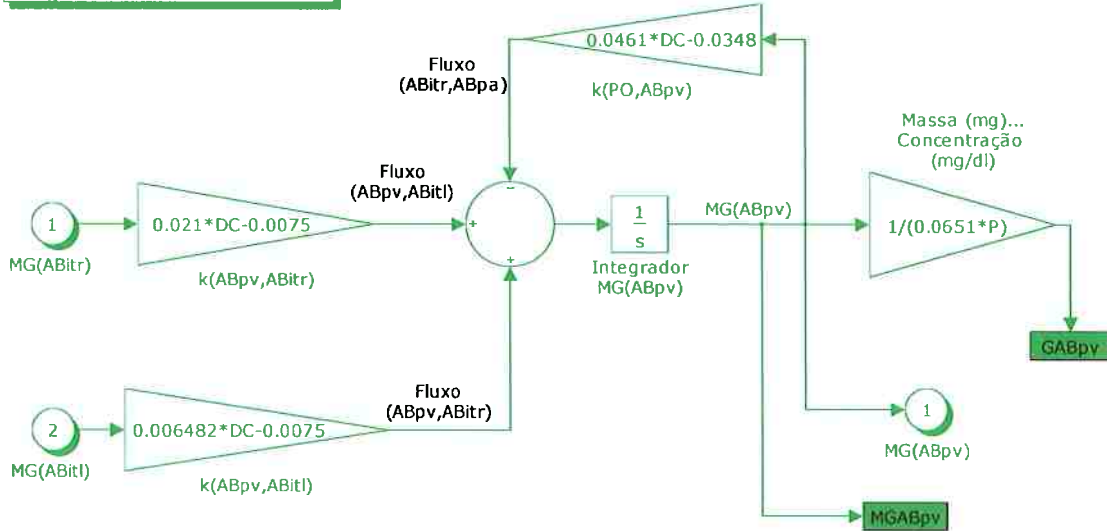
Compartimento da Glicose no Subsistema Abdominal, Região do (Interstício + Tecido de Absorção Rápida)



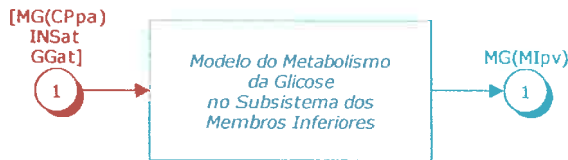
Compartimento da Glicose no Subsistema Abdominal, Região do (Interstício + Tecido de Absorção Lenta)



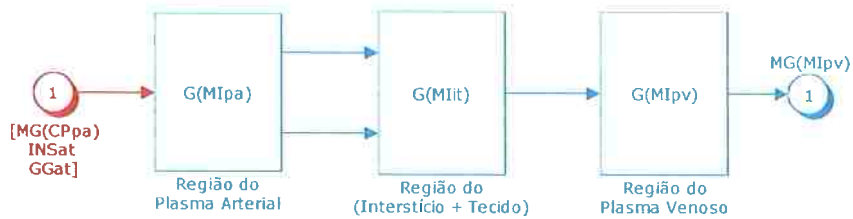
Compartimento da Glicose no Subsistema Abdominal, Região do Plasma Venoso



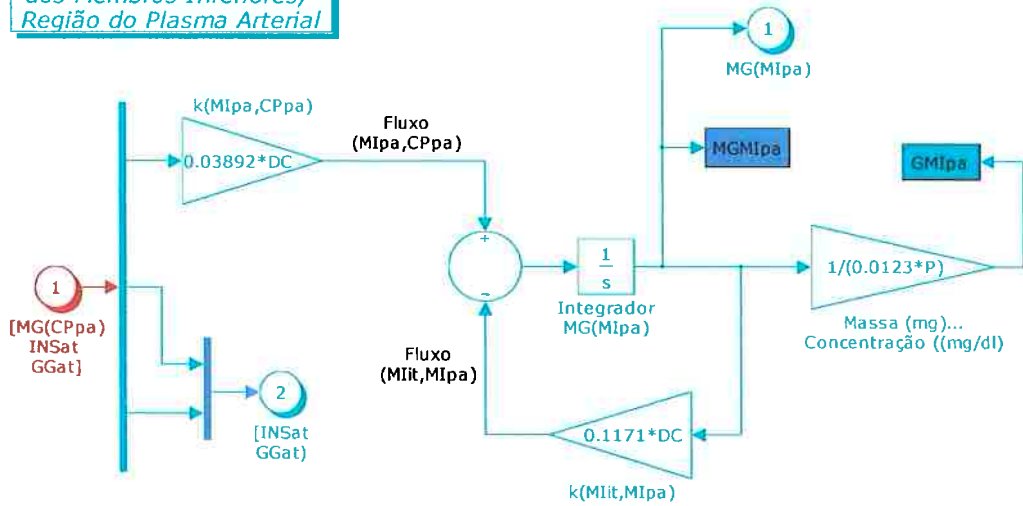
Subsistema dos Membros Inferiores



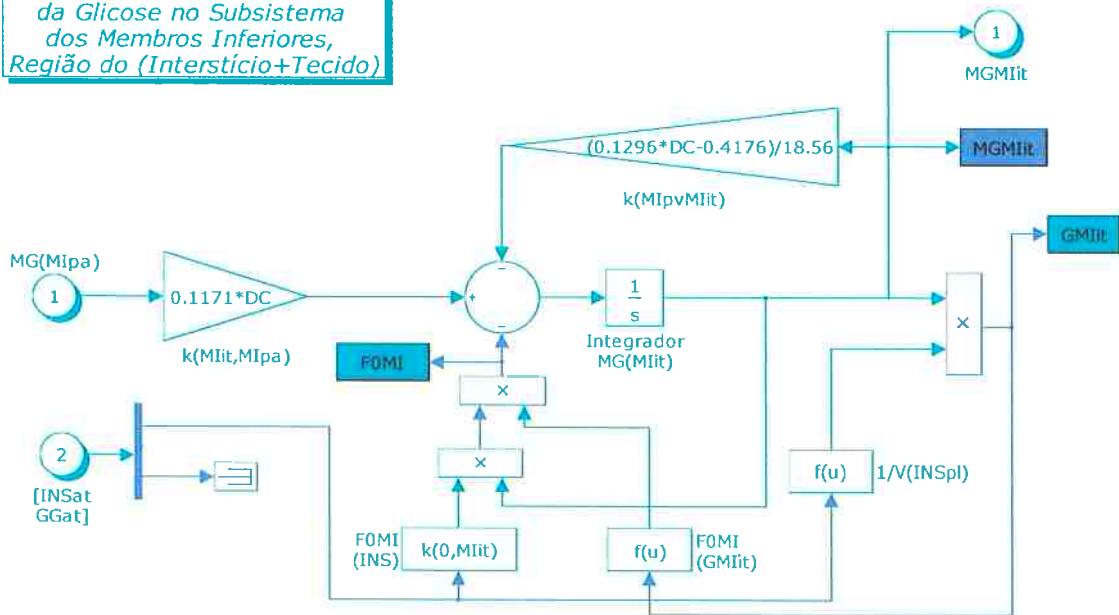
Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores



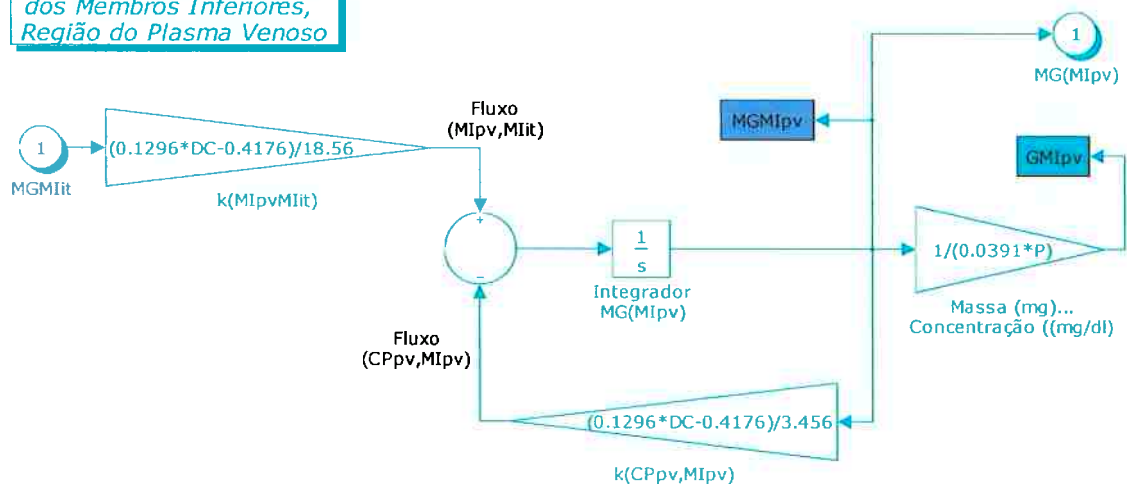
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores, Região do Plasma Arterial



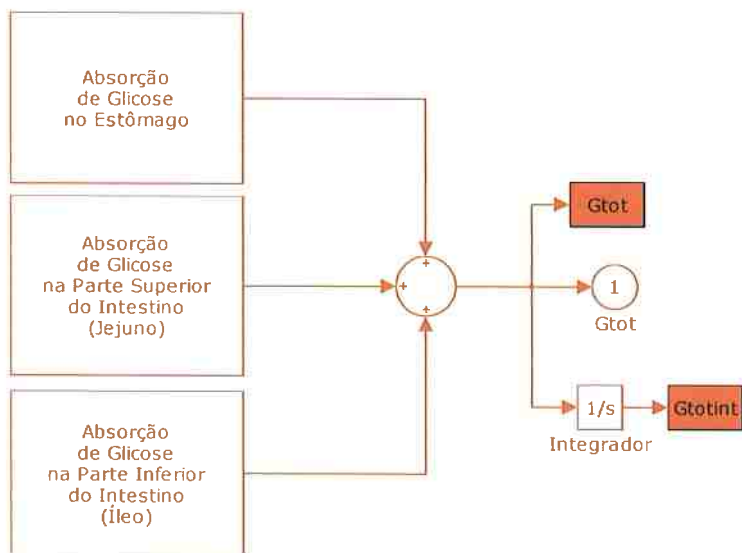
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores, Região do (Interstício+Tecido)



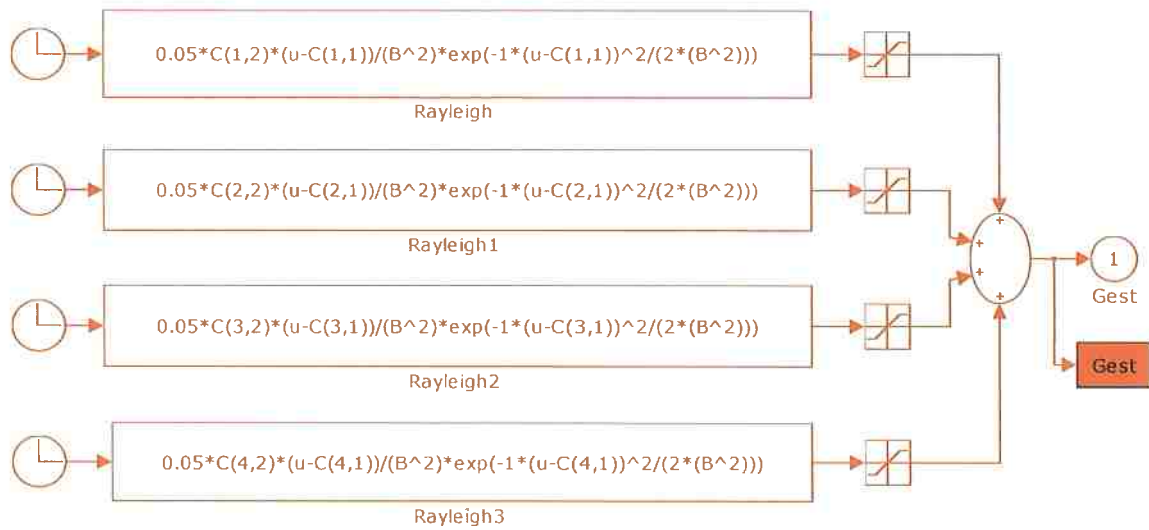
Compartimento da Glicose no Subsistema dos Membros Inferiores, Região do Plasma Venoso



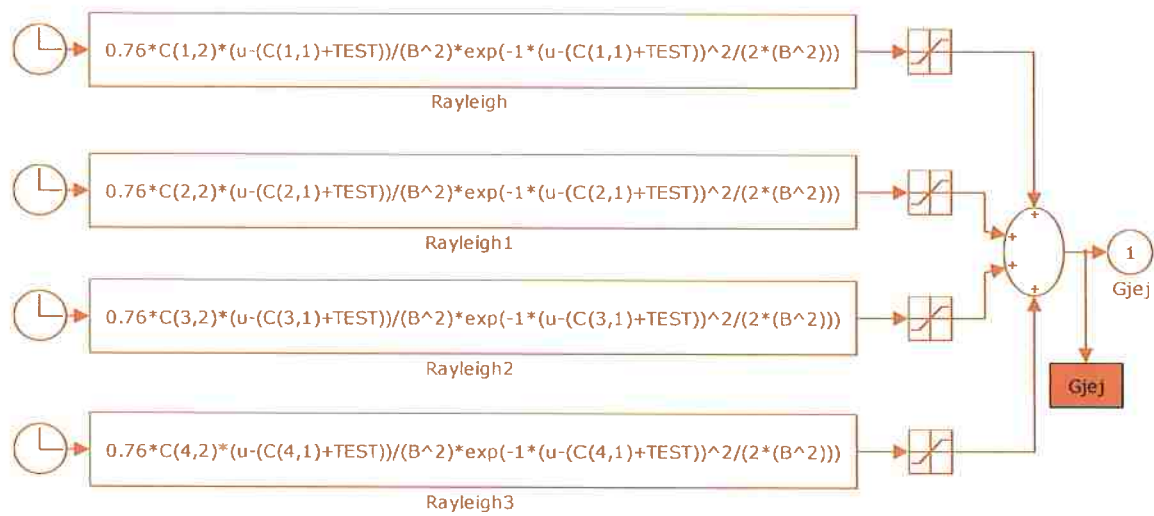
Sistema Enteral



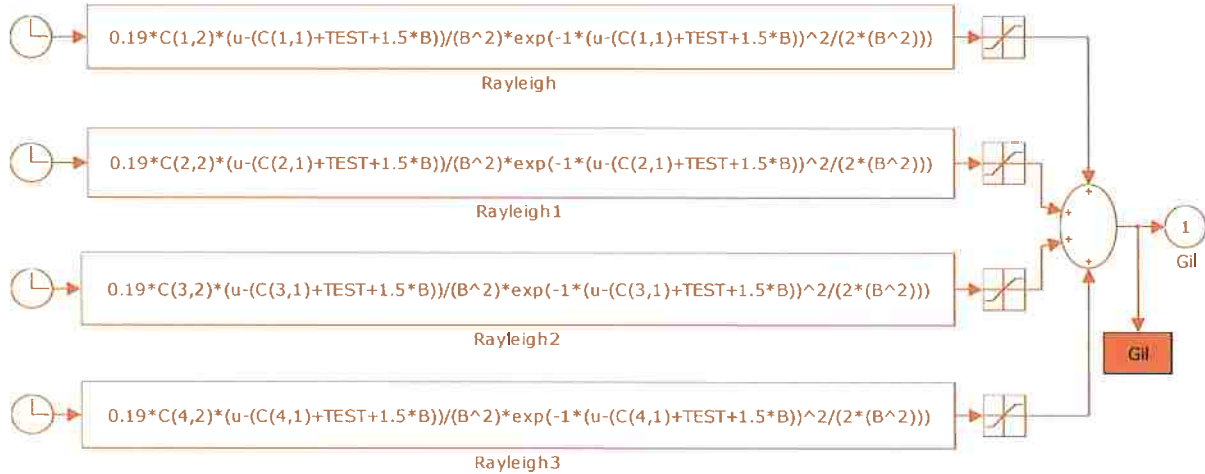
Absorção de Glicose no Estômago



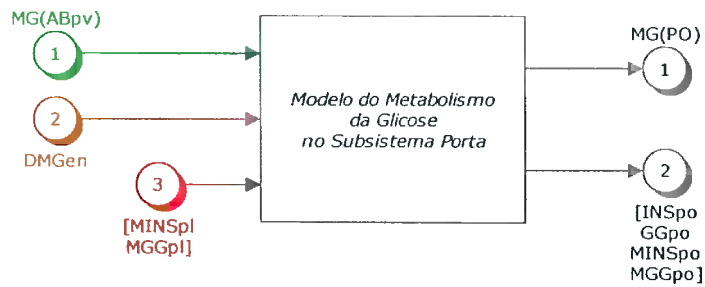
Absorção de Glicose no Jeju



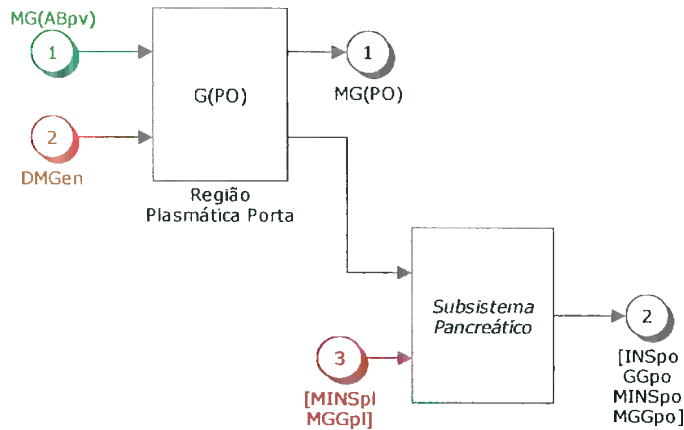
Absorção de Glicose no Íleo



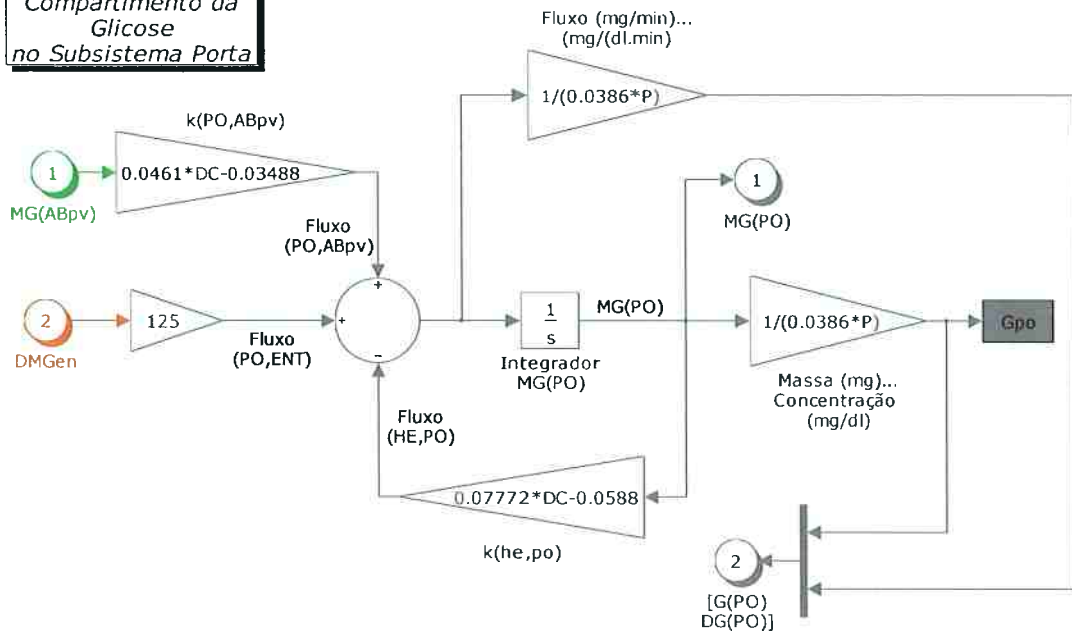
Subsistema Porta



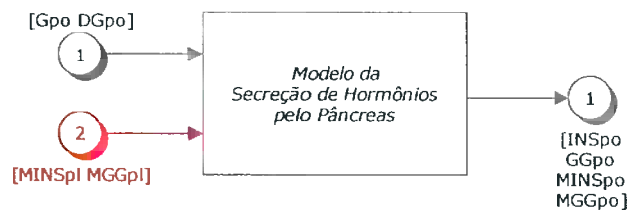
Subsistema Porta: Região Plasmática Porta + Subsistema Pancreático



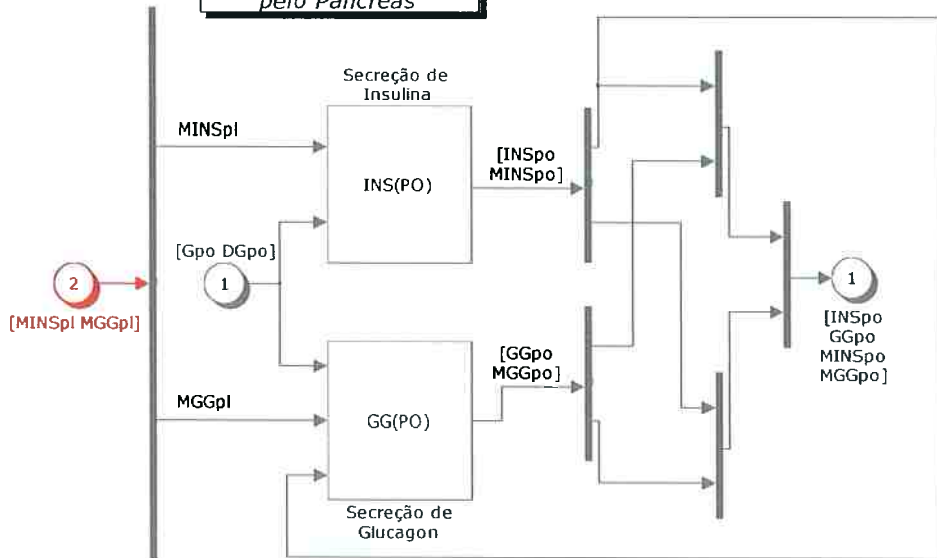
Compartimento da Glicose no Subsistema Porta

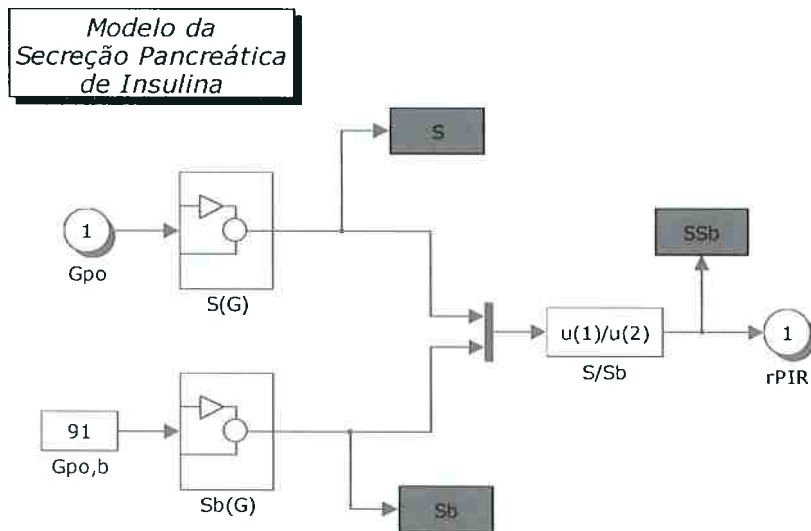
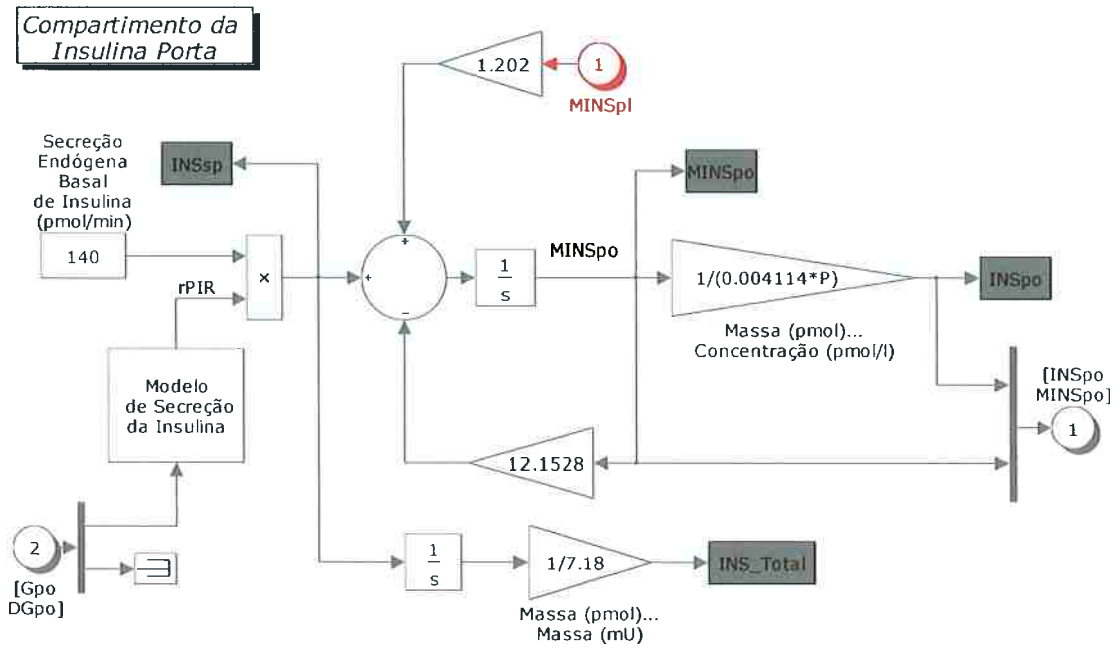


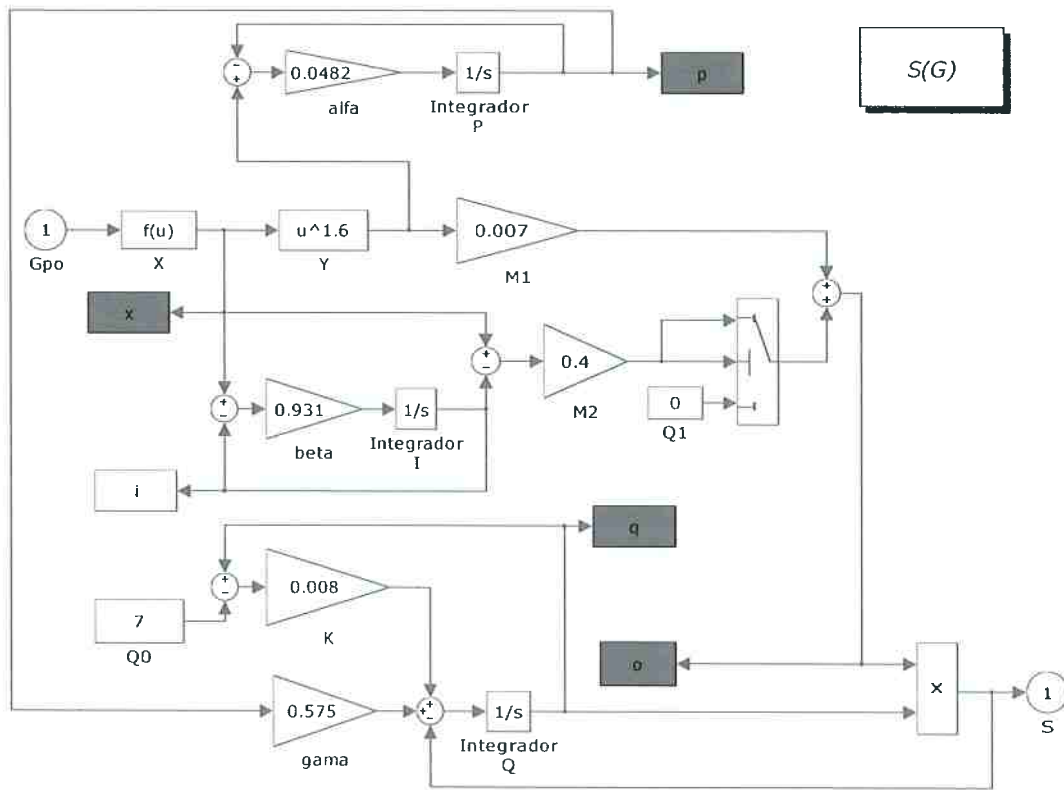
Subsistema Pancreático



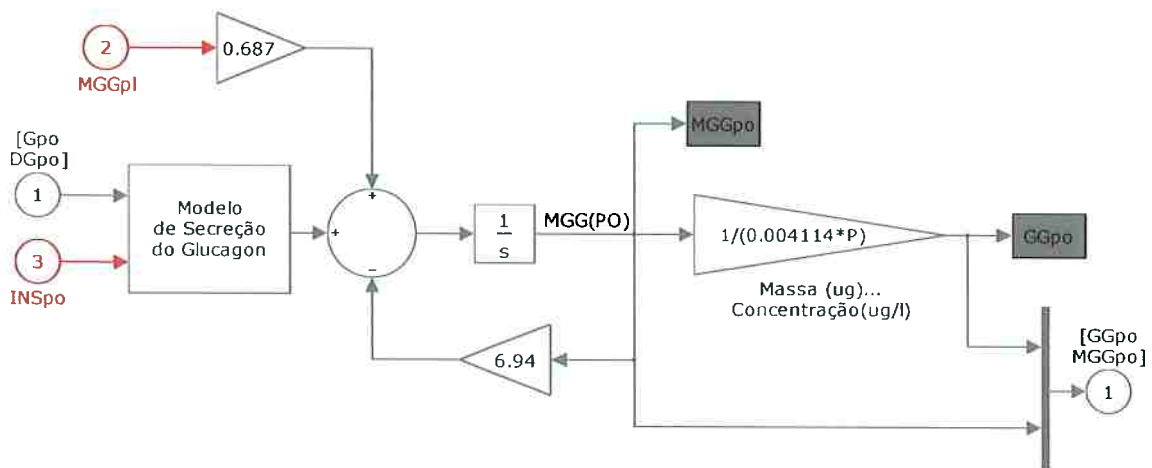
Modelo da Secreção de Hormônios pelo Pâncreas



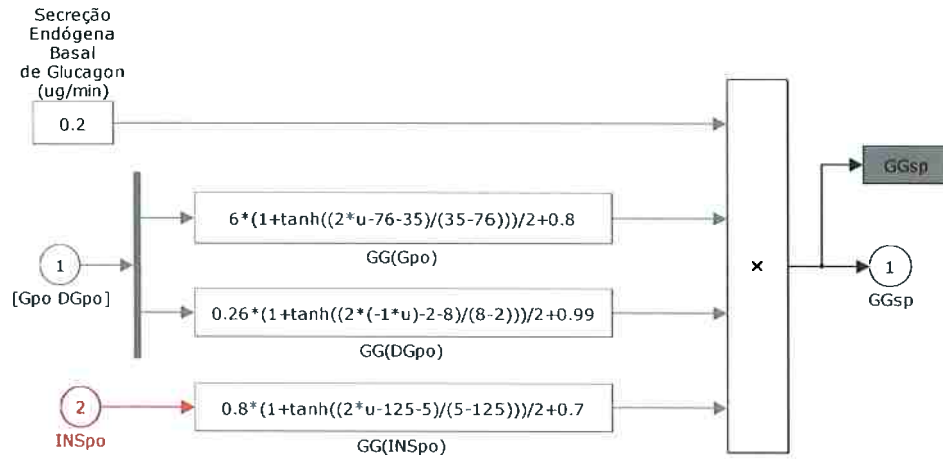




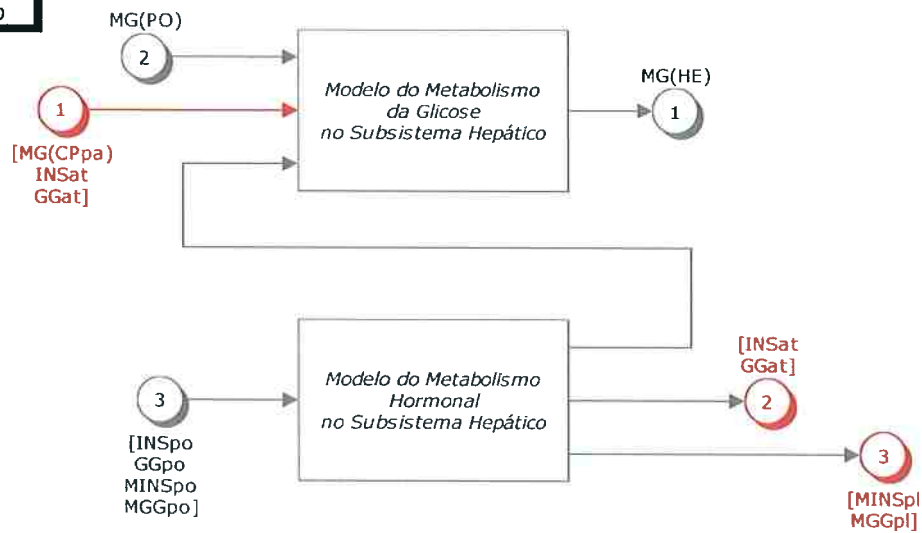
Compartimento do Glucagon Porta (Secreção Pancreática de Glucagon)



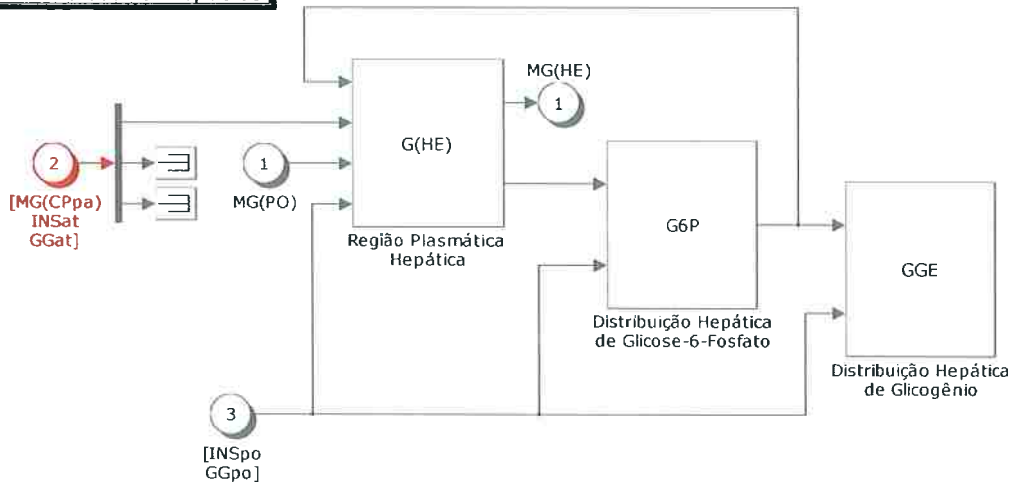
Modelo de Secreção do Glucagon



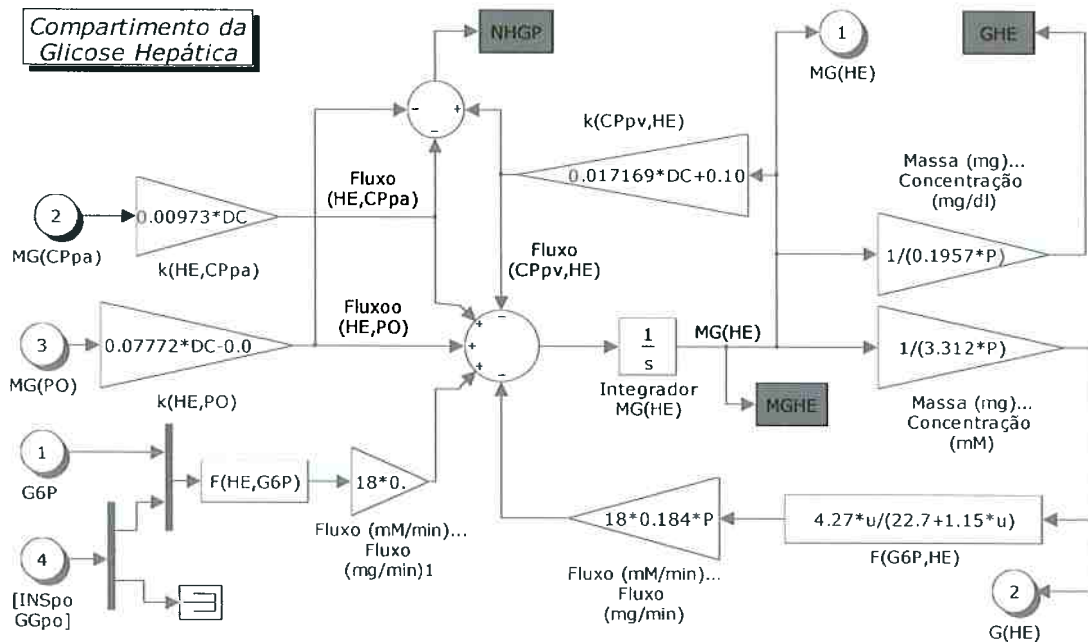
Subsistema Hepático



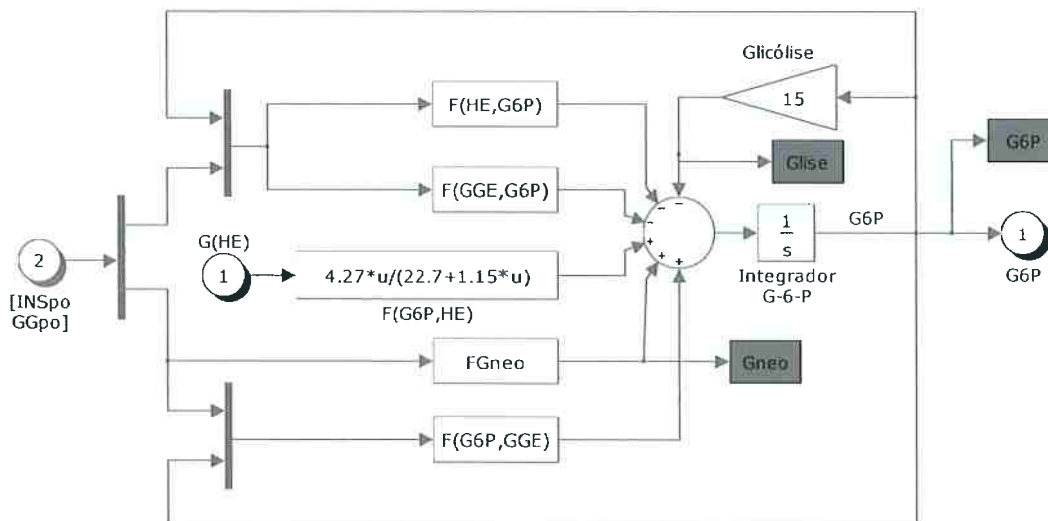
Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Hepático



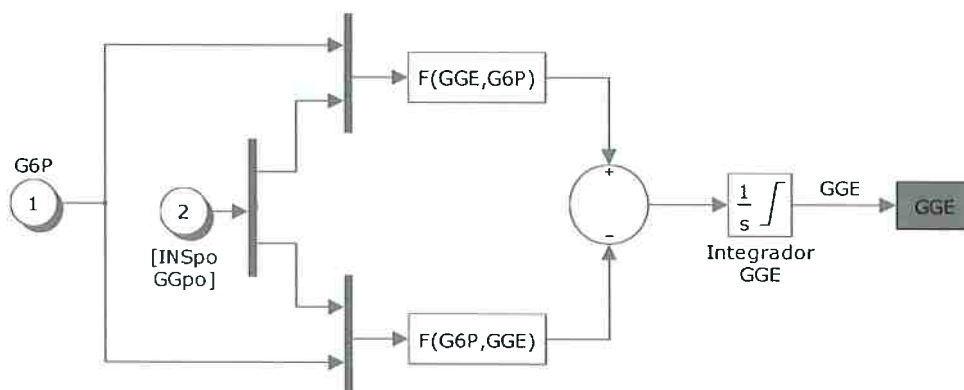
Compartimento da Glicose Hepática



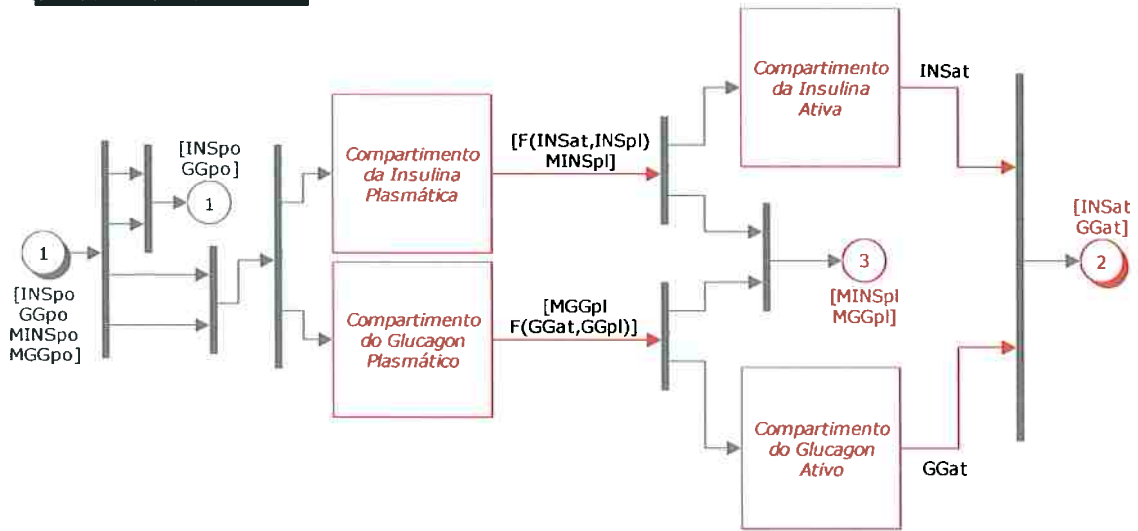
Compartimento da Glicose-6-Fosfato Hepática



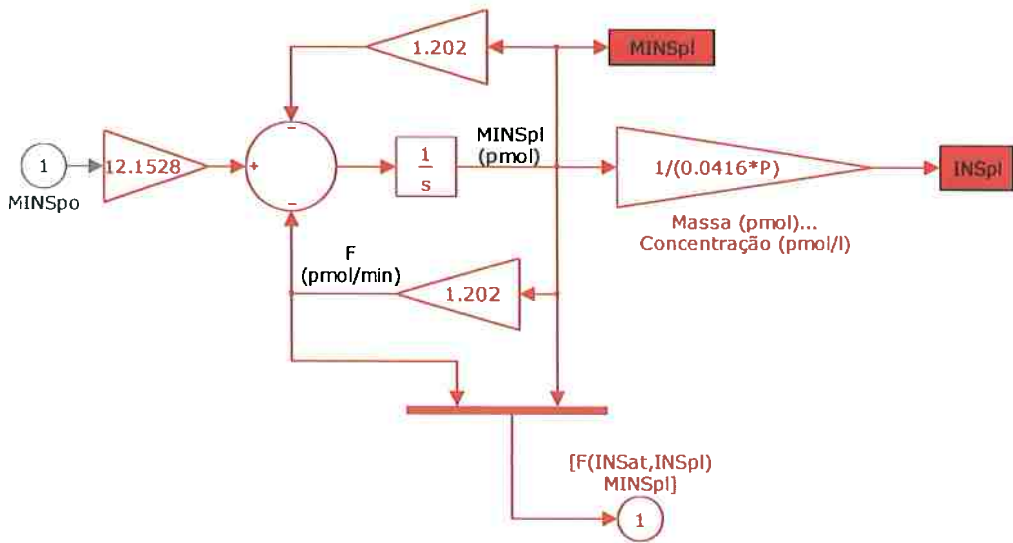
Compartimento do Glicogênio Hepático



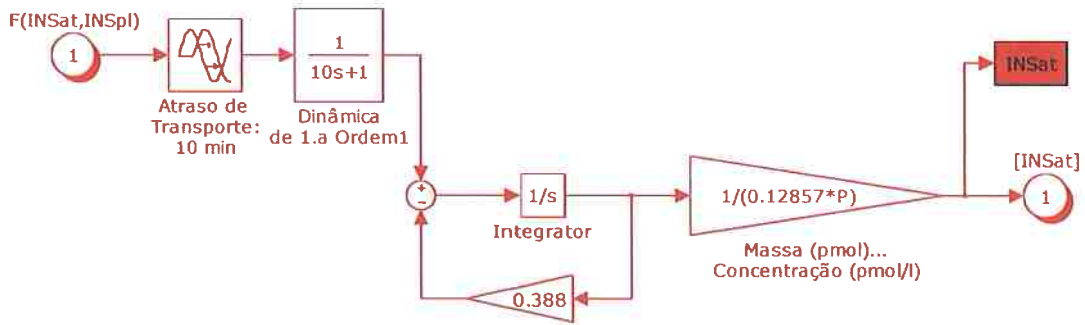
Modelo do Metabolismo Hormonal no Subsistema Hepático



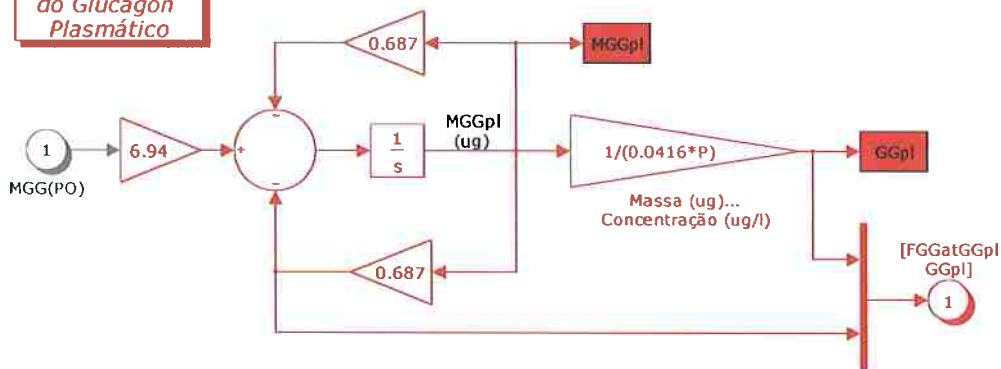
Compartimento Insulina Plasmática



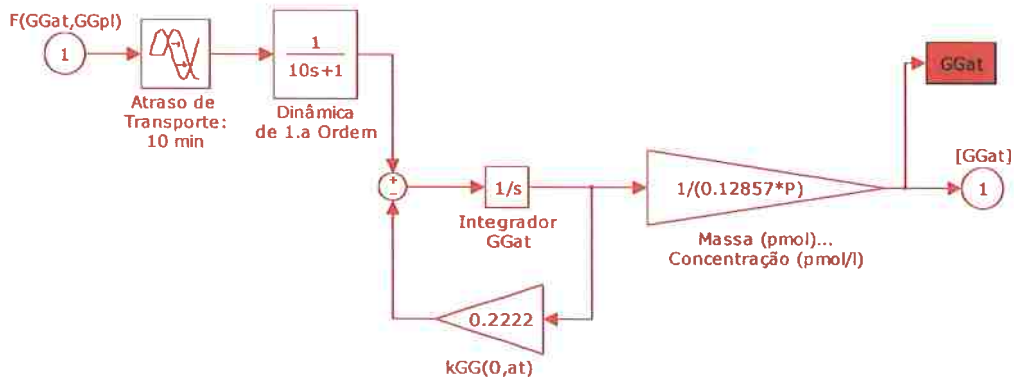
Compartimento Insulina Ativa



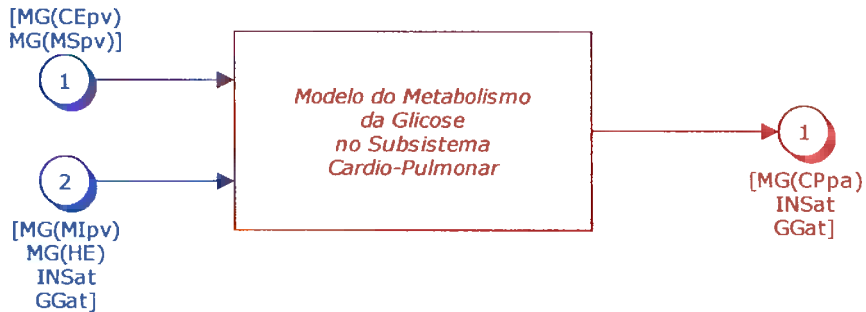
Compartimento do Glucagon Plasmático



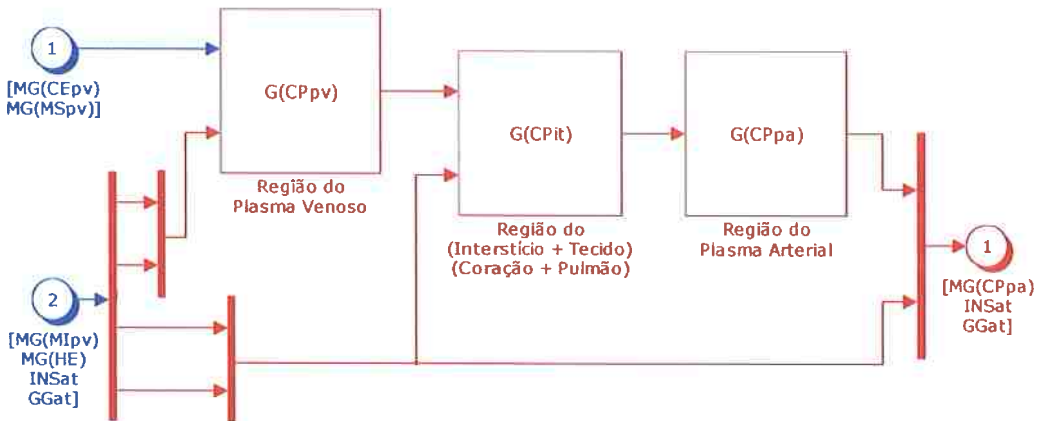
Compartimento do Glucagon Ativo



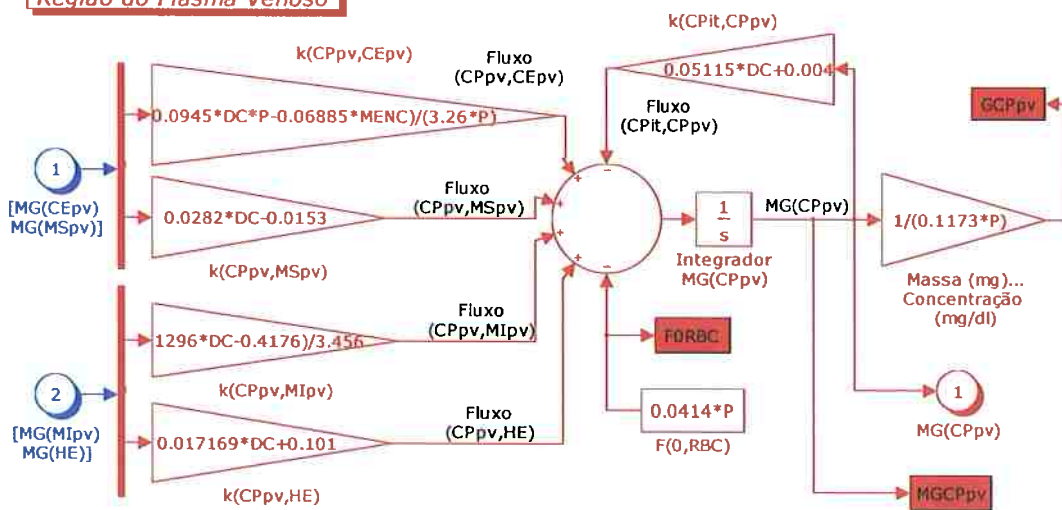
Sistema Cardio-Pulmonar

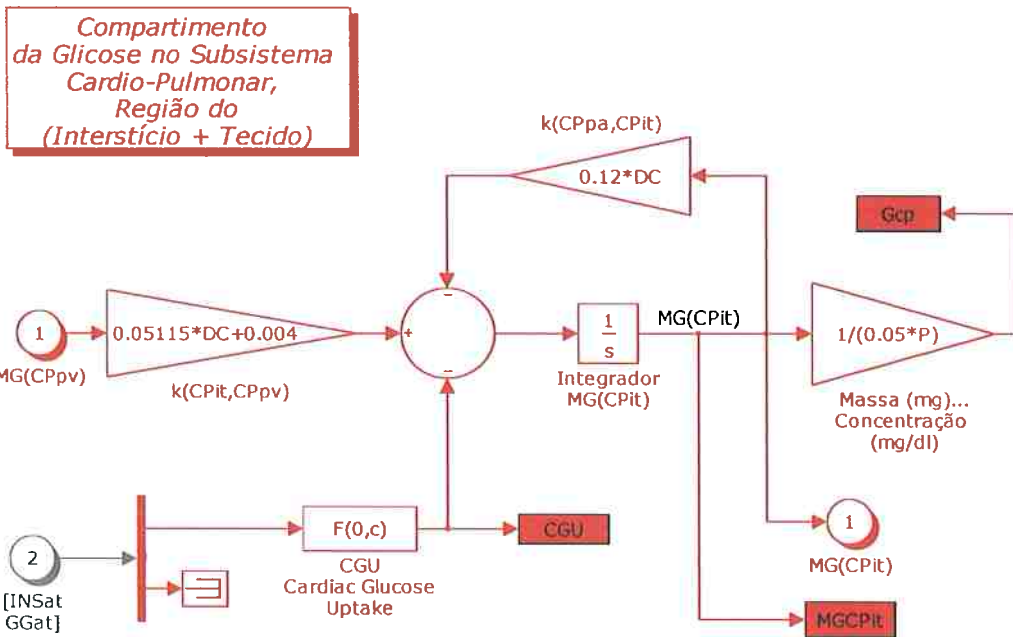


Modelo do Metabolismo da Glicose no Subsistema Cardio-Pulmonar

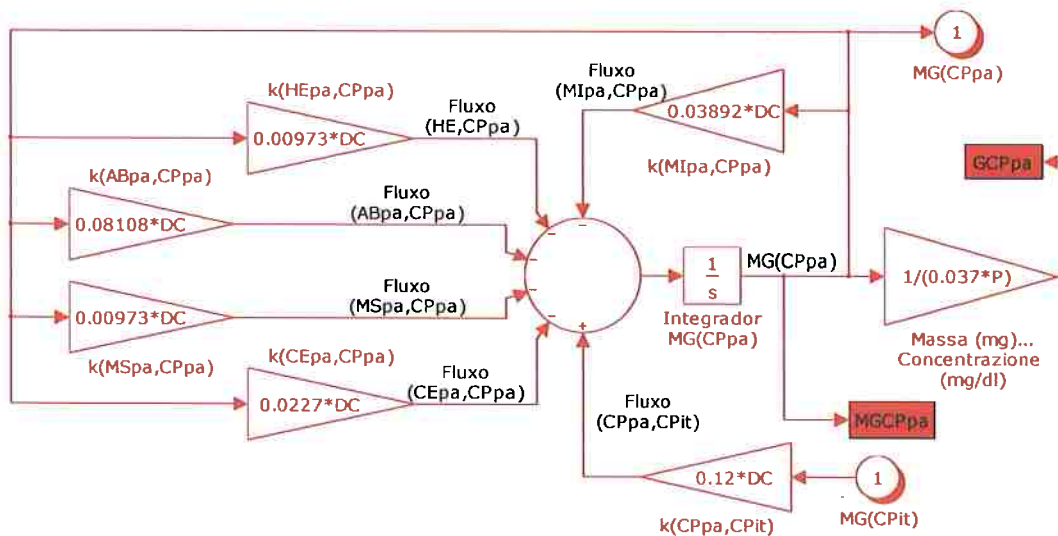


Compartimento da Glicose no Subsistema Cardio-Pulmonar, Região do Plasma Venoso





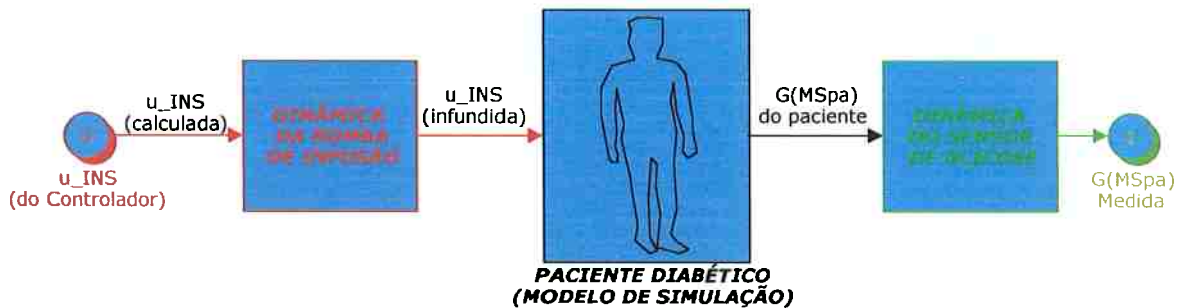
Compartimento da Glicose no Subsistema Cardio-Pulmonar, Região do Plasma Arterial



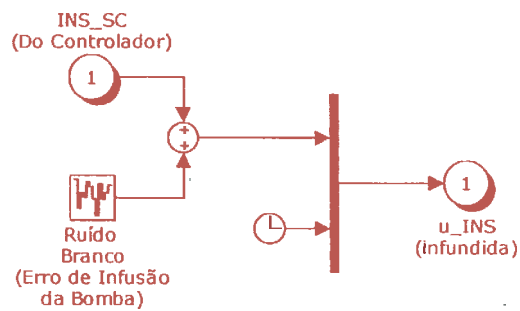
AMBIENTE DE SIMULAÇÃO EM MALHA FECHADA



SISTEMA DINÂMICO REAL

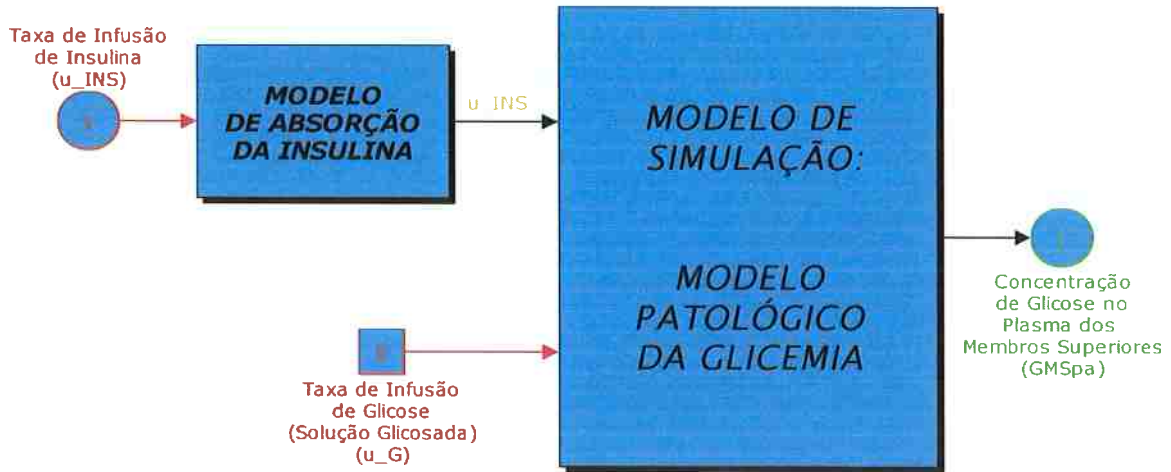


BOMBA DE INFUSÃO

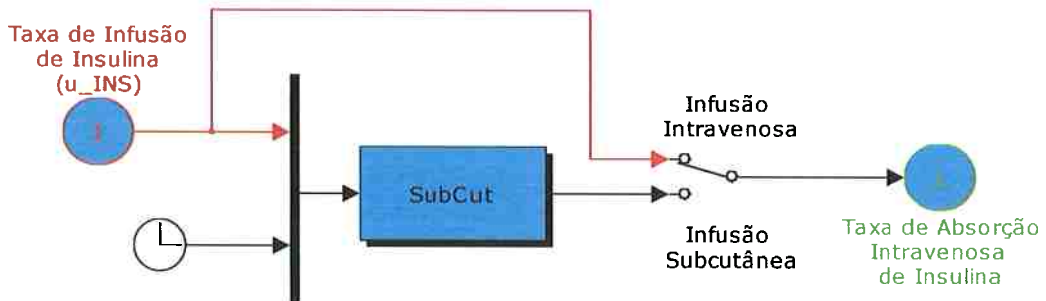


**PACIENTE DIABÉTICO
(MODELO DE SIMULAÇÃO
DO METABOLISMO DA GLICOSE)**

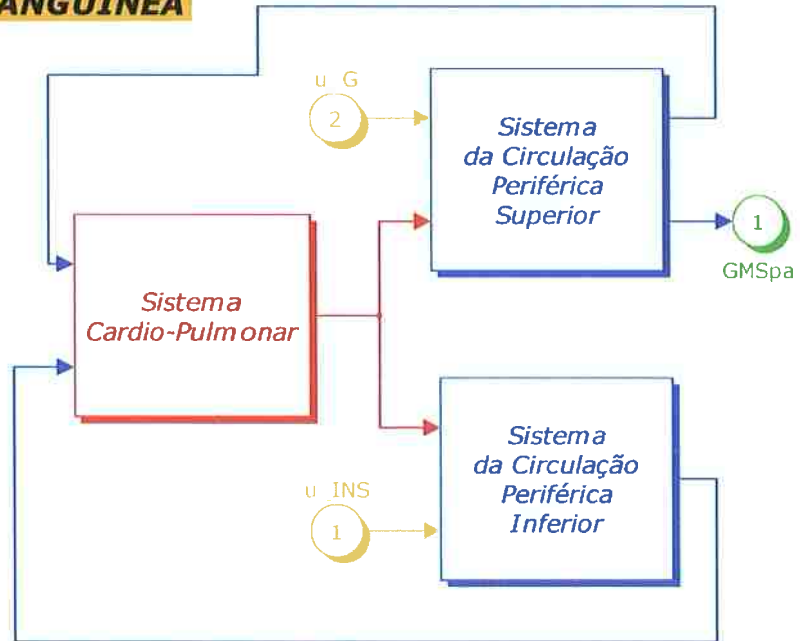
Apertar Duas Vezes
para Inicializar o Modelo



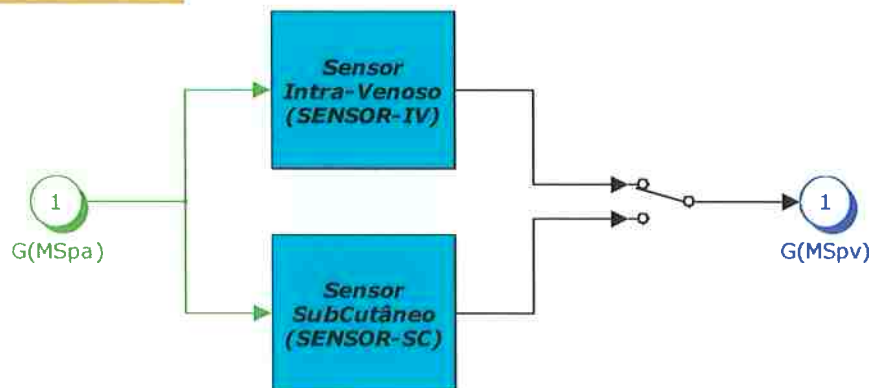
**MODELO DE ABSORÇÃO
DA INSULINA**



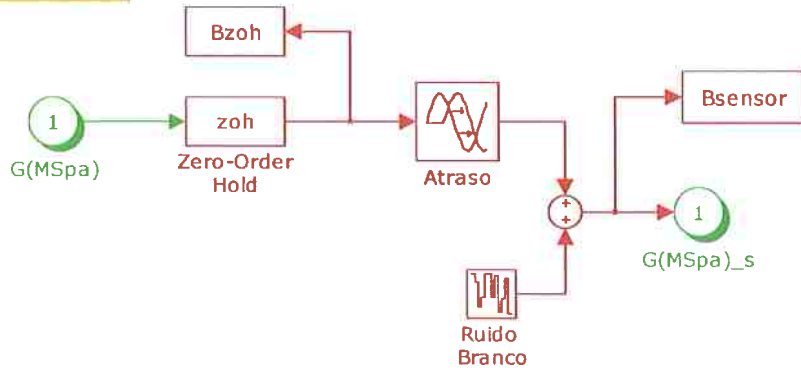
**MODELO PATOLÓGICO
(DE SIMULAÇÃO)
DO METABOLISMO
DA GLICOSE SANGUÍNEA**



**DINÂMICA
DO(S) SENSOR(ES)
DE GLICOSE**



SENSOR-IV



SENSOR-SC

