

## Eş Zamanlı İnsülin ve Glukagon Konsantrasyon Artışının Karaciğer Glikoz Üretimine Etkisinin Matematik Model Kullanarak Analizi\*

Perihan Hatice AYDIN<sup>1</sup>, Fatih KARAASLAN<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Modelleme ve Simülasyon Anabilim Dalı, 34668, İstanbul, Türkiye

(Alınış / Received: 17.06.2024, Kabul / Accepted: 09.08.2024, Online Yayınlanma / Published Online: 23.08.2024)

### Anahtar Kelimeler

Glikoz,  
İnsülin,  
Glukagon,  
Matematik model

**Özet:** Sağlıklı bireylerde, kan glikoz değeri dar bir aralıkta korunur. İnsülin hormonu, kan glikoz konsantrasyonu artışı ile birlikte salgılanır. Dokularda glikoz kullanımını artırıp karaciğerde glikoz üretimini azaltarak, glikoz konsantrasyonunun normal seviyelere düşmesini sağlar. Glukagon ise, glikoz konsantrasyonu düştüğünde salgılanır ve karaciğerden glikozun serbest bırakılmasını artırarak, glikoz konsantrasyonunun artmasına etki eder. İnsülin ve glukagon hormonlarının, karaciğerde glikoz üretimi üzerine olan bu zıt etkileri bilinmesine rağmen, eş zamanlı insülin ve glukagon artışının karaciğerde glikoz üretimine etkisi hakkında yapılmış az sayıda in vivo çalışma vardır. İnsülin ve glukagonun, eş zamanlı artışında, karaciğerden glikoz çıkışını test etmek için bir matematik model geliştirilmiştir. Glikoz, insülin ve glukagon dinamiklerini içeren bu model, glikoz tolerans testi, insülin infüzyonu, insülin ve glikoz infüzyonu, glukagon infüzyonu çalışmalarına benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Daha sonra, modelde, eş zamanlı olarak, insülin ve glukagon infüzyonu ile, kan insülin ve glukagon konsantrasyonları yaklaşık 4 katına çıkarıldığında, karaciğerden glikoz çıkışının azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç, insülin hormonunun karaciğer glikoz üretimini inhibe edici özelliğinin, glukagonun glikoz üretimini uyarıcı etkisinden daha güçlü olduğu hipotezini desteklemektedir.

## Analysis of the Effect of Simultaneous Increase in Insulin and Glucagon Concentrations on Hepatic Glucose Production Using a Mathematical Model

### Keywords

Glucose,  
Insulin,  
Glucagon,  
Mathematical model

**Abstract:** In healthy individuals, blood glucose levels are maintained within a narrow range. The hormone insulin is released in response to an increase in blood glucose concentration. By enhancing glucose uptake in tissues and reducing glucose production in the liver, it helps lower glucose concentration to normal levels. Conversely, glucagon is secreted when glucose concentration decreases and stimulates the release of glucose from the liver, thereby increasing glucose concentration. Despite the known opposing effects of insulin and glucagon on hepatic glucose production, there have been few in vivo studies investigating the simultaneous effects of increased insulin and glucagon levels on hepatic glucose production. A mathematical model was developed to test the hepatic glucose output during simultaneous insulin and glucagon elevation. This model, incorporating glucose, insulin, and glucagon dynamics, has been observed to produce results similar to those obtained in glucose tolerance tests, insulin infusion studies, insulin and glucose infusion studies, and glucagon infusion studies. Subsequently, when insulin and glucagon infusion were simultaneously increased, resulting in approximately fourfold elevation of blood insulin and glucagon concentrations, a decrease in hepatic glucose output was observed. This finding supports the hypothesis that the inhibitory effect of insulin on hepatic glucose production is stronger than the stimulatory effect of glucagon on glucose production.

\*Bu çalışma, Perihan Hatice Aydın'ın 'Glikoz, insülin ve glukagon etkileşimi matematik modeli' başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

## 1. Giriş

Sağlıklı bir insanda, kan glikoz konsantrasyonu dar bir aralıkta (70-110 mg/dL) kontrol edilir. Kan glikoz konsantrasyonunun bu dar aralıkta tutulması, vücudun sağlıklı bir şekilde çalışması için önemlidir. İnsülin ve glukagon normal kan glikoz konsantrasyonunu korumak için önemli geri bildirim kontrol sistemleri olarak işlev görürler. Glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde, artan insülin salınımı, kan glikoz konsantrasyonunu normal seviyelere doğru azaltmaktadır [1-7]. Düşük kan glikozu durumunda ise, glukagon, karaciğerdeki glikoz depolarını parçalayarak (glikojenoliz), kan glikoz seviyesini artırır. Beyin, retina ve gonadların germinal epiteli optimal enerji ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli miktarda kullanabilecekleri tek besin glikozdur. Bu nedenle, kan glikoz konsantrasyonunun sabit seviyede tutulması gerekir. Karaciğer, önemli kan glikoz kontrol mekanizması olarak işlev görmektedir. Yemekten sonra kan glikoz konsantrasyon seviyesi yükseldiğinde ve insülin salınım hızı arttığında, bağırsaktan emilen glikozun yaklaşık üçte ikisi glikojen formunda karaciğerde depolanmaktadır. Kan glikoz konsantrasyonu ve insülin salınım hızı düştüğünde, karaciğer daha sonraki saatlerde glikozu tekrar kana salarak serbest bırakır. Böylece, karaciğer kan glikozu seviyesindeki dalgalanmaları azaltır. Ancak, ciddi karaciğer hastalıklarında kan glikoz konsantrasyonunu dar bir aralıkta tutmak neredeyse imkansız hale gelmektedir [2].

Normal koşullar altında, insülin ve glukagon, normoglisemiye (kan glikoz konsantrasyonunun normal seviyesi) sağlamak için zıt yönde etki eden düzenleyici hormonlardır. İnsülinin karaciğerde glikoz üretimini azaltıcı etkisi olmasına karşılık glukagonun ise karaciğerde glikoz üretimini artırıcı etkisi olduğu çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat, insülin ve glukagonun eş zamanlı artışının karaciğer glikoz üretimi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar nispeten azdır [8]. Bu çalışmamızda, insülin ve glukagonun eş zamanlı ve eş katlı konsantrasyon artışının karaciğer glikoz üretimi üzerine etkisini matematik model kullanarak analiz etmek amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada, Stolwijk ve Hardy'nin matematik modelindeki glikoz ve insülin dinamiklerine, glukagon mekanizmaları entegre edilmiştir. Bu şekilde geliştirilen yeni model matlab/simulink'te kurulmuştur [9,10]. Stolwijk ve Hardy'nin modelinde, karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değerinde sabit olarak kabul edilmiştir. Fakat karaciğerden kana

glikoz geçişi, kan glikoz konsantrasyonu, insülin ve glukagon konsantrasyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Glikoz konsantrasyonu arttığı zaman, karaciğer glikoz çıkışı azalmakta, kan glukagon konsantrasyonu arttığı zaman ise karaciğer glikoz çıkışı artış gösterir. İnsülin hormonu ise karaciğerden kana glikoz geçişini inhibe etmektedir. Ayrıca, kan glikoz seviyesi azaldığında, glukagon sekresyonu artarak, karaciğerden glikoz çıkışını artırarak, kan glikoz regülasyonunda önemli fonksiyon görmektedir. Bu sebeplerle, fizyolojiye daha yakın bir model geliştirmek amacıyla, Stolwijk ve Hardy'nin modelinde, karaciğerden glikoz çıkışı üzerine insülin, glukagon ve kan glikoz konsantrasyonlarının etkileri ve glikoz konsantrasyonu azaldığında aktive olan glukagon mekanizmaları eklenmiştir. Böylece geliştirilen yeni matematik modelin bilgisi 2.1. kısmında verilmektedir.

**Tablo 1.** Model Parametrelerinin Sembol, Tanım ve Normal Değerleri

Sembol	Tanım	Normal Değerler
Ga	Karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değeri	8400 (mg/saat)
Gk	Glikoz Konsantrasyonu	0.81(mg/ml)
T	İnsülinin bağımsız doku glikoz kullanımı sabit katsayısı	2470 (ml/saat)
W	İnsüline bağımlı doku glikoz kullanımı sabit katsayısı	139000(mg glikoz/saat)(1/(mUinsülin/ml))(1/(mg glikoz/ml))
ik	Plazma insülin konsantrasyonu	0.055 (mU/ml)
İs	İnsülin sekresyonu	418 (mU/saat)
Nİs	Normal insülin sekresyonu	418 (mU/saat)
İy	İnsülin yıkımı	418 (mU/saat)
Q	İdrar glikoz kaybı katsayısı	7200 (ml/saat)
M	Kan glikoz konsantrasyonu	2.5 (mg/ml)

	-tübüler reabsorbsiyon eşik değeri	
ESSH	Ekstraselüler sıvı hacmi	15000 ml
L	İnsülin klerens	7600 (ml/saat)
Z	İnsülin salgılama katsayısı	1430(mU/ml)(mg/saat)
K	İnsülin salgılanmasının durduğu eşik glikoz konsantrasyonu	0.51 (mg/ml)
<i>Glk</i>	Glukagon konsantrasyonu	58 (pg/ml)
Gs	Glukagon sekresyonu	2436000(pg/saat)
Gns	Normal glukagon sekresyonu	2436000 (pg/saat)
Gc	Glukagon klerens	42000 (ml/saat)
Gy	Glukagon yıkımı	2436000 (pg/saat)
A	İnsülin konsantrasyonu n karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
B	Glikoz konsantrasyonu n karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
C	Glukagon konsantrasyonu n karaciğerde glikoza etkisi(N)	1
D	İnsülin konsantrasyonu n glukagon sekresyonuna etkisi(N)	1
J	Glikoz Konsantrasyonu	1

	n glukagon sekresyonuna etkisi (N)	
E	Glukagon konsantrasyonu n insülin sekresyonuna etkisi(N)	1
Ginf	Glikoz infüzyon	0
Glinf	Glukagon infüzyonu	0
İinf	İnsülin infüzyonu	0
tkgç	Toplam karaciğerden glikoz çıkışı	8400 (mg/saat)
ibgk	İnsülin bağımsız glikoz kullanımı	2000,7 (mg/saat)
igk	İnsüline bağımlı glikoz kullanımı	6192,45 (mg/saat)
igç	İdrarda glikoz çıkışı	0
tgk	Toplam glikoz kullanımı	8193,15 (mg/saat)

## 2.1. Geliştirilen matematik model

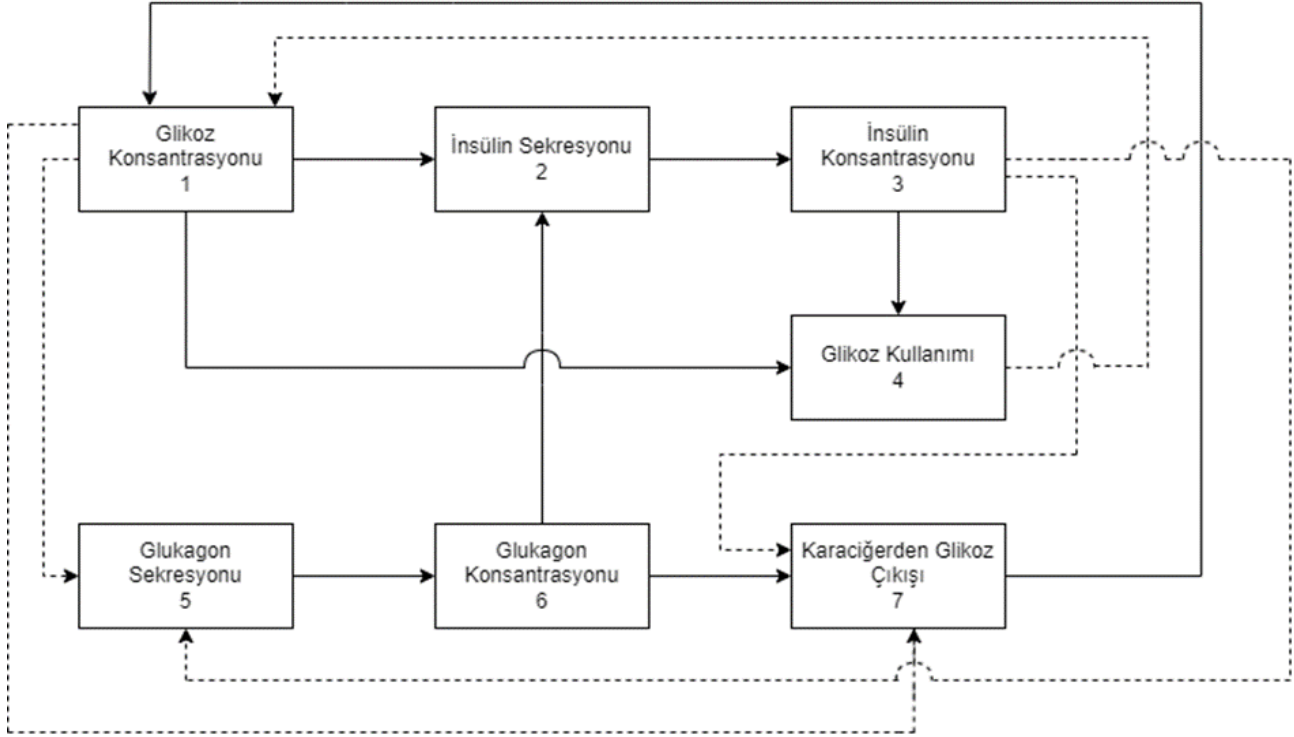
Glikoz-insülin-glukagon etkileşimi içeren model, 7 adet blok ile aşağıda açıklanmaktadır. Modelin blok diyagramı Şekil 1'de, Matlab-Simulink diyagramı ise ekte yer alan Şekil 2' de dir. Modelin, değişken ve parametreleri hakkında bilgiler Tablo 1'de yer almaktadır. Model denklemleri, 0.01 saat adım genişliğiyle Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi kullanılarak 2021b Matlab/Simulink 'te çözülmüştür (Şekil 2).

### Blok 1: Glikoz Konsantrasyonu

Modelde, tkgç, karaciğerden glikoz çıkışı, *tgk*, toplam glikoz kullanımı, ESSH, ekstraselüler sıvı hacmi ve Ginf glikoz infüzyonu olmak üzere, glikoz konsantrasyonu (Gk) denklem 1'de hesaplanmaktadır. Simülasyonların birkaç saatten fazla olmaması, kanama veya kan hacmini artırıcı uygulamalar yapılmaması sebebiyle, ekstraselüler (hücre dışı) sıvı hacminin normal değerinde sabit kaldığı kabul edilmiştir.

$$\frac{dGk}{dt} = \frac{tkg\check{c} + Ginf - tgk}{ESSH} \quad (1)$$

Kan glikoz konsantrasyonu eşik değerin üzerinde ise, insülin salınımı ( $\dot{I}s$ ), normal insülin sekresyonu ( $Nis$ ), kan glikoz konsantrasyonunun normalize insülin



**Şekil 1.** Blok Diyagram. Düz ok aynı yönde etkiyi, noktalı ok ise zıt yönde etkiyi temsil etmektedir

## Blok 2: İnsülin Sekresyonu

İnsülin sekresyonunda en önemli faktör plazma glikoz konsantrasyonudur [11]. Kan glikoz konsantrasyonu artışı, pankreastan insülin salınımını artırırken, glikoz konsantrasyonu azalışı, insülin sekresyonunu azaltır [12-15]. İnsülin salınımında etkili faktörlerden birisi de glukagon hormonudur. Plazma glukagon artışı, insülin sekresyonunu uyarırken, glukagon konsantrasyonu azalışı, insülin salınımı üzerine inhibe edici etkisi bulunmaktadır [15-20]. Geliştirdiğimiz modelde, insülin sekresyonunun, kan glikoz konsantrasyonu ve glukagon konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği kabul edilmiştir.

Stolwijk ve Hardy'nin modeline [9,10] benzer şekilde;  $Gk$ , kan glikoz konsantrasyonu;  $K$ , insülin salınımının durduğu kan glikoz eşik değeri;  $Nis$ , normal insülin sekresyonu ve  $Z$ , İnsülin salgılama katsayısı olmak üzere, kan glikoz konsantrasyonunun insülin sekresyonu üzerine olan normalize etkisi ( $F$ ) -denklem 2 'te hesaplanmaktadır.

Glukagonun, insülin sekresyonu üzerine etkisi, Schade ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışma [21] sonuçlarından elde edilen veriler kullanılarak, eğri uydurma yöntemi ile denklem 3 elde edilmiştir.  $E$ , glukagonun ( $Gk$ ) normalize insülin sekresyonu üzerine olan etkisini göstermektedir.

sekresyonu üzerine etkisi ( $F$ ) ve glukagonun normalize insülin sekresyonu üzerine etkilerinin ( $E$ ) çarpımı olarak modellenmiştir (denklem 4). Kan glikoz konsantrasyonu eşik değerin altında ise, Hardy'nin modeline- Stolwijk ve Hardy [9,10] benzer şekilde, insülin sekresyonunun durduğu kabul edilmiştir (denklem 5).

$$F = \frac{(Z \times (Gk - K))}{Nis} \quad (2)$$

$$E = 0.9808 + \frac{0.05831}{0.3245 + e^{\frac{1.901 - Gk \times 0.1643}{11}}} \quad (3)$$

$$\dot{I}s = Nis \times F \times E \quad Gk > K \quad (4)$$

$$\dot{I}s = 0 \quad Gk \leq K \quad (5)$$

## Blok 3: İnsülin Konsantrasyonu

$\dot{I}s$ , insülin sekresyonu,  $\dot{I}y$ , insülin yıkımı,  $\dot{I}inf$ , insülin infüzyonu ve  $ESSH$ , ekstraselüler sıvı hacmi olmak üzere, insülin konsantrasyonu ( $\dot{I}k$ ) denklem 6'da hesaplanmaktadır.

$$\frac{d\dot{I}k}{dt} = \frac{\dot{I}s + \dot{I}inf - \dot{I}y}{ESSH} \quad (6)$$

$$\dot{I}y = L \times \dot{I}k \quad (7)$$

İnsülin yıkımı (İy), insülin klerensi (L) ve insülin konsantrasyonunun (İk) çarpımı olarak modellenmiştir [9,10].

#### Blok 4: Glikoz Kullanımı

Modelde, toplam glikoz kullanımı (tgk), Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde, insüline bağımlı glikoz kullanımı (igk), insülden bağımsız glikoz kullanımı (ibgk) ve idrarla glikoz kaybının (igç) toplamı olarak hesaplanmaktadır-[9,10].

$$tgk = igk + ibgk + igç \quad (8)$$

Glikoz, çoğu dokuda insülden bağımsız olarak kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla geçiş yapmak ister. Dokuların insülden bağımsız glikoz alma hızı (ibgk), glikoz kullanım oranı (T) ile kan glikoz konsantrasyonunun çarpımına eşittir [9,10].

$$ibgk = T \times Gk \quad (9)$$

Kas ve yağ dokusu gibi bazı hücrelerde, glikozun dokulara girişi insüline bağımlıdır. Hücrelerin glikoz alma hızı (igk), plazmadaki insülin konsantrasyonu (İk) glikoz konsantrasyonu (Gk) ve insüline bağımlı doku glikoz kullanım katsayısı (W) ile orantılıdır [9,10].

$$igk = (W \times Gk \times İk) \quad (10)$$

Glikoz konsantrasyonu (Gk) belirli bir eşik değerin (M) altında kaldığında, kandaki glikoz idrara geçmez. Ancak glikoz konsantrasyonu bu eşik değeri aştığında, böbrek tübüler glikoz reabsorbsiyonu yetersiz kalır[22-25] böylece glikoz böbrekler tarafından glikoz konsantrasyonu (Gk) ve eşik plazma glikoz konsantrasyonu (M) arasındaki fark (Gk-M) ile orantılı (Q) şekilde idrara atılır (igç) [9,10].

$$igç = 0 \quad Gk < M \quad (11)$$

$$igç = Q \times (Gk - M) \quad Gk > M \quad (12)$$

#### Blok 5: Glukagon Sekresyonu

Glukagon sekresyonuna, kan glikoz konsantrasyonu yanında insülin konsantrasyonu ve sinir sistemi doğrudan etki etmektedir [26]. Kan glikoz konsantrasyonunda azalma, glukagon salınımını uyurarak, karaciğerden glikoz çıkışını artırmakta, böylece kan glikoz seviyesini normal seviyeye çıkarmaya yardımcı olmaktadır [27,28]. İnsülinin ise glukagon sekresyonu üzerine inhibe edici etkisi vardır. İnsülin konsantrasyonunda artış, doğrudan etki ile glukagon sekresyonunu azaltmaktadır[29]. Modelde, glukagon sekresyonunun, kan glikoz konsantrasyonu ve insülin konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği kabul edilmiştir.

Dale ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışma sonuçlarından elde edilen verilerin , eğri uydurma yöntemi ile kullanılması sonucunda, insülin konsantrasyonuna bağlı olarak, normalize glukagon sekresyonunun nasıl değiştiği (D) bulunmuştur (denklem 14)[30]. Aynı şekilde, Jhon ve arkadaşlarının deneysel çalışma sonuçlarından elde edilen veriler ile, kan glikoz konsantrasyonunun, normalize glukagon salınımı üzerine etkisi tespit edilmiştir (J) (denklem 15) [1]. Böylece, glukagon sekresyonu (Gs), normal glukagon sekresyonu (Gns) ile insülinin ve glikoz konsantrasyonlarının, normalize glukagon sekresyonuna etkilerinin çarpımı olarak modellenmiştir (denklem 13).

$$Gs = D \times J \times Gns \quad (13)$$

$$D = 1 - \frac{0.002572}{0.02655 + e^{2.709 - \frac{Ik \times (-8.655)}{-0.2578}}} \quad (14)$$

$$J = 0.8561 + \frac{0.03961}{0.01 + e^{\frac{Gk-1}{0.1244}}} \quad (15)$$

#### Blok 6: Glukagon Konsantrasyonu

Glukagon konsantrasyonu (Glk), Gs, glukagon sekresyonu, Gy, glukagon yıkımı, Glinf, glukagon infüzyonu ve ESSH, ekstraselüler sıvı hacmi olmak üzere, denklem 16'da modellenmiştir.

$$\frac{dGk}{dt} = \frac{Gs + Glinf - Gy}{ESSH} \quad (16)$$

#### Blok 7: Karaciğerden Glikoz Çıkışı

İnsülin, doğrudan etki ile, karaciğerde depolanmış glikozun yıkımını inhibe etmekte, böylece karaciğerden glikoz çıkışı azalmaktadır. Diğer yanda ise, glukagon, karaciğerde depolanmış glikozun (glikojen) yıkımını artırarak (glikojenoliz), karaciğerden glikoz çıkışını artırır. Artan kan glikoz seviyesi ise, karaciğerden glikoz çıkışını azaltmaktadır.

Modelde, karaciğerden toplam glikoz çıkışı (tkgç), insülin, glukagon ve glikoz konsantrasyonunun, karaciğerden normal glikoz çıkışına (Ga) etkilerinin çarpımı ile hesaplanmaktadır (denklem 17). İnsülin konsantrasyonunun karaciğer glikoz çıkışına etkisi (A), Dale ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarından [30] eğri uydurma ile elde edilmiştir (denklem 18). Glukagon ve glikozun karaciğer glikoz çıkışına etkileri ise Shulman [31] ve Cherrington [32] çalışmalarından alınmıştır (denklem 19 ve 20).

$$tkgç = (A \times B \times C \times Ga) \quad (17)$$

$$A = 2.2 - \frac{155}{88.98 + e^{6.5 - \frac{Ik \times 396.9}{8}}} \quad (18)$$

$$B = 1.6 - \frac{0.6841}{0.7251 + e^{4.568 - \frac{Gk \times 10.08}{1.505}}} \quad (19)$$

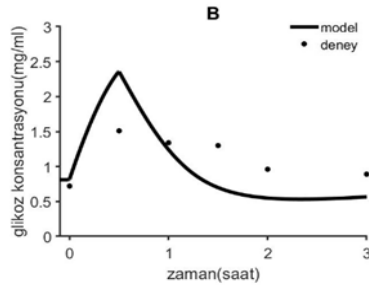
$$C = 0.7793 + \frac{1.402}{1.197 + e^{2.4 - \frac{Gk \times 0.02621}{2}}} \quad (20)$$

### 3. Bulgular

Model sonuçları, gerçek veriler ile aşağıda 7 başlık altında karşılaştırılmış ve analiz edilmiştir.

#### 3.1. Modelin glikoz tolerans testi ile karşılaştırılması

Michael ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen glikoz infüzyonu deneyinde, ortalama 30 dakika boyunca 64400 mg/saat hızında glikoz infüzyonu yapılmış ve kan glikoz konsantrasyonları üç saat boyunca ölçülmüştür [33]. Bu çalışma ile benzer şekilde, modelde, aynı miktar ve hızda glikoz infüzyonu yapılarak (Şekil 3A), glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir (Şekil 3B). Şekil 3B'ye bakıldığında, modelin glikoz infüzyonuna verdiği yanıtın gerçek verilere oldukça yakın olduğu görülmektedir.

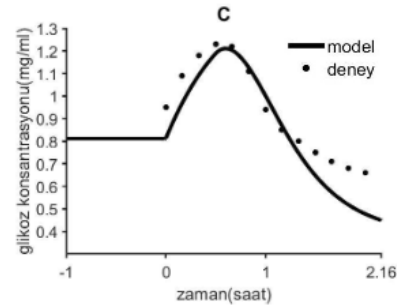
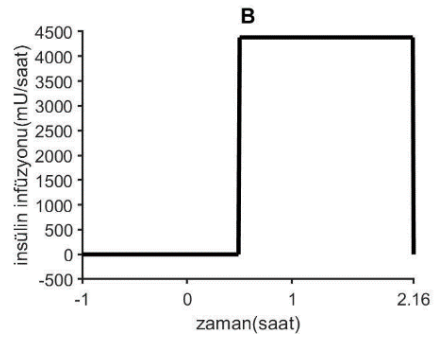
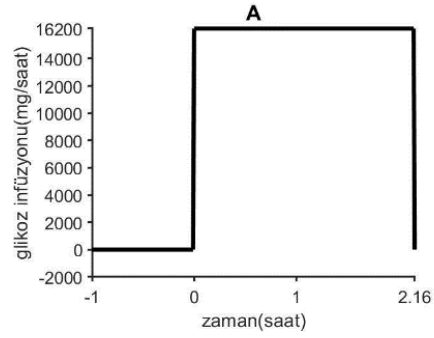


**Şekil 3.** (A) Glikozun, 30 dk süresince ve 64400 mg/saat hızında infüzyonu (B) Glikoz infüzyonunun glikoz konsantrasyonuna etkisi.

#### 3.2. Modelin insülin ve glikoz infüzyonu ile test edilmesi

Elrick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen glikoz ve insülin infüzyonu deneyinde, 1 saat süresince 16200 mg/saat hızında glikoz infüzyonu yapılırken, glikoz infüzyonunun başlangıcından 30 dakika sonra 30 dakika boyunca 4380 mU/saat hızında insülin infüzyonu yapılmıştır [34]. Kan glikoz konsantrasyonları 2.16 saat boyunca ölçülmüştür. Bu çalışmaya benzer şekilde, aynı miktar ve hızlarda glikoz infüzyonu (Şekil 4A) ve insülin infüzyonu (Şekil 4B) modelde yapılarak plazma glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir. Modelin glikoz konsantrasyon yanıtı, gerçek kan glikoz konsantrasyonlarıyla karşılaştırıldığında, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir (Şekil 4C). Bu bulgu, geliştirilen modelin glikoz ve insülin

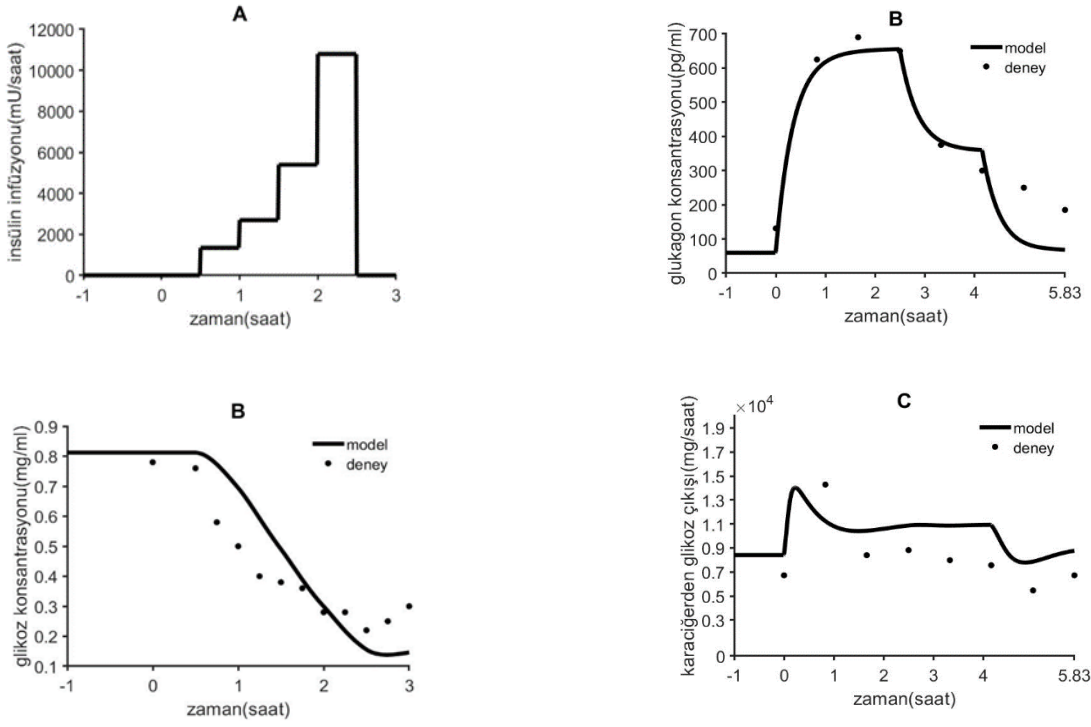
infüzyonlarının etkilerini gerçeğe yakın olarak simüle ettiğini göstermektedir.



**Şekil 4.** (A) Glikozun 16200 mg/saat 2.16 saat süresince infüzyonu (B) İnsülin 4380 mU/saat hızında infüzyonu (C) İnsülin ve glikoz infüzyonunun glikoz konsantrasyonuna etkisi.

#### 3.3. Modelin insülin infüzyonu ile test edilmesi

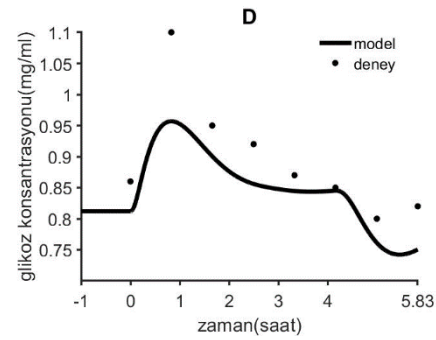
Sönksen ve arkadaşlarının, sağlıklı kişiler üzerinde yaptığı çalışmada, insülin infüzyonu, yarım saat boyunca artan dozlarda uygulanmıştır [35]. Bu infüzyon dozları sırasıyla 1344 mU/saat, 2694 mU/saat, 5394 mU/saat ve 10794 mU/saat olarak belirlenmiştir. Simülasyon süresi, deneysel çalışma gibi 3 saattir. Bu deneysel çalışma ile benzer şekilde, aynı miktar ve hızlarda insülin infüzyonu (Şekil 5A) modele yapılmış ve plazma glikoz konsantrasyonu çıkışı elde edilmiştir. Modelin gerçek kan glikoz konsantrasyonlarıyla karşılaştırılması sonucunda, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir (Şekil 5B).



**Şekil 5.** (A) Modelde insülin infüzyonu. 1344 mU/saat, 2694 mU/saat, 5394 mU/saat ve 10794 mU/saat hızında insülin infüzyonu (B) İnsülin infüzyonunun, glikoz konsantrasyonuna etkisi.

### 3.4. Modelin glukagon infüzyonu ile test edilmesi

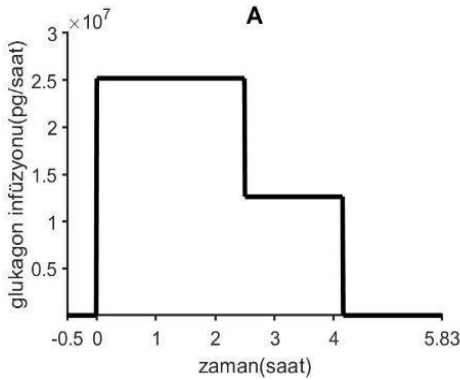
Judith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde, 2.5 saat boyunca 25.200.000 pg/saat hızında glukagon infüzyonu uygulanmış ve daha sonra doz yarıya düşürülerek 1.66 saat süresince 12.600.000 pg/saat hızında infüzyon devam etmiştir [36]. Aynı doz ve sürede, glukagon infüzyonu modele yapılmış (Şekil 6A) ve modelin glukagon konsantrasyonu (Şekil 6B), karaciğerden glikoz çıkışı (Şekil 6C) ve plazma glikoz konsantrasyonu çıkışları elde edilmiştir (Şekil 6D). Modelin deneysel verilerle karşılaştırılması sonucunda, modelin gerçeğe yakın sonuçlar verdiği gözlenmektedir.



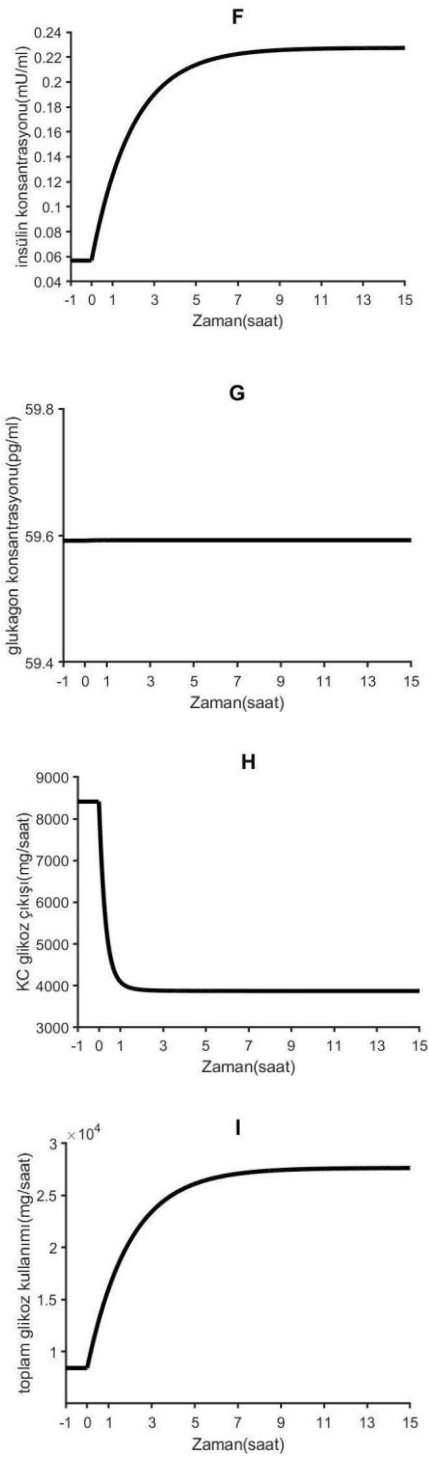
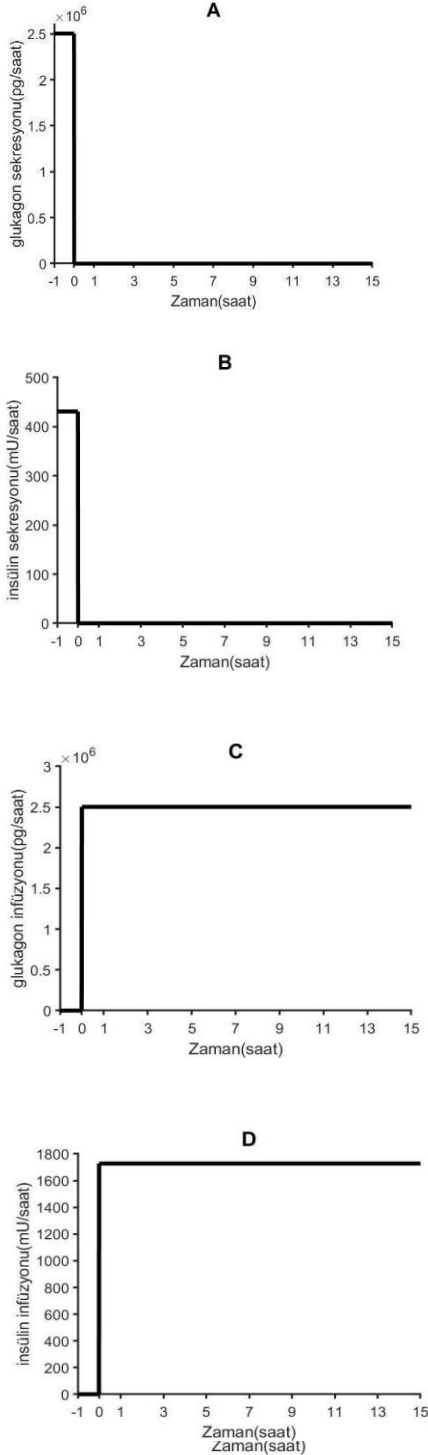
**Şekil 6.** (A) Glukagon infüzyonu 25.200.000 pg/saat hızında ve daha sonra doz yarıya düşürülerek 1.66 saat süresince 12.600.000 pg/saat hızında infüzyon (B) Glukagon infüzyonunun glukagon konsantrasyonuna etkisi (C) Glukagon infüzyonunun karaciğerde glikoz çıkışına etkisi (D) Glukagon konsantrasyonunun glikoz konsantrasyonuna etkisi

### 3.5. Glukagon infüzyon hızı sabit tutulurken, insülin infüzyon hızı dört kat artırılması

Kurt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır [8]. Daha sonra glukagon normal sekresyon değerinde, sabit hızda verilmiştir. İnsülin ise, normal sekresyonunun 4 katı kadar, 3 saat süresince enjekte edilmiştir. Deney boyunca, kan glikoz konsantrasyonu, glikoz enjeksiyonu ile sabit tutulmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışı azalmış ve glikoz kullanımı artmıştır. Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde glukagon sekresyonu (Şekil 7A) ve insülin sekresyonu (Şekil 7B) infüzyon öncesi sıfıra indirilmiştir Glukagon infüzyonu normal sekresyon değeri olan 2436000 pg/saat hızında uygulanmıştır. (Şekil 7C) İnsülin infüzyonu normal değeri olan 438 mU/saat hızından, 4 katı olan 1752 mU/saat hızına



çıkarılmıştır (Şekil 7D). Simülasyon süresince glikoz konsantrasyonu sabit tutulmuştur (Şekil 7E). İnsülin konsantrasyonu, infüzyon hızına paralel olarak, normal değerinin 4 katına yani 0.055 mU/ml'den 0.22 mU/ml artmıştır (şekil 7F). Glukagon konsantrasyonu ise, normal glukagon infüzyonu yapılması sebebiyle, simülasyon süresince normal konsantrasyon değeri olan 58 pg/ml de sabit kalmıştır. (Şekil 7G). İnsülin infüzyonu ile karaciğerden glikoz çıkışı 8400 mg/saat hızından yaklaşık 4000 mg/saat hızına düşmüştür (Şekil 7H). Toplam glikoz kullanımı yaklaşık 3 kat artmıştır (Şekil 7I).



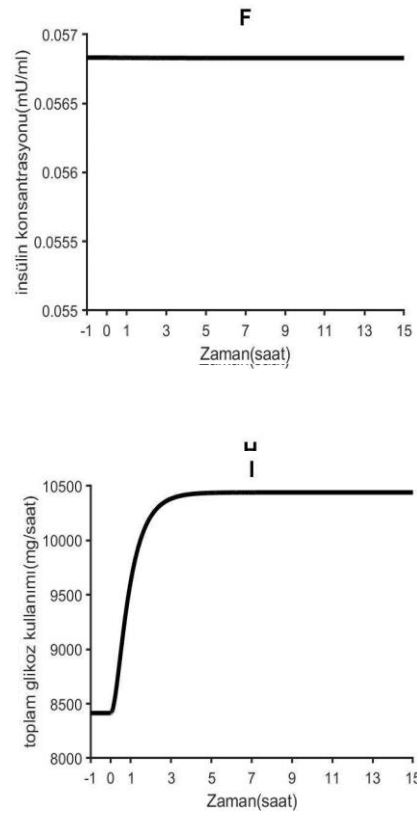
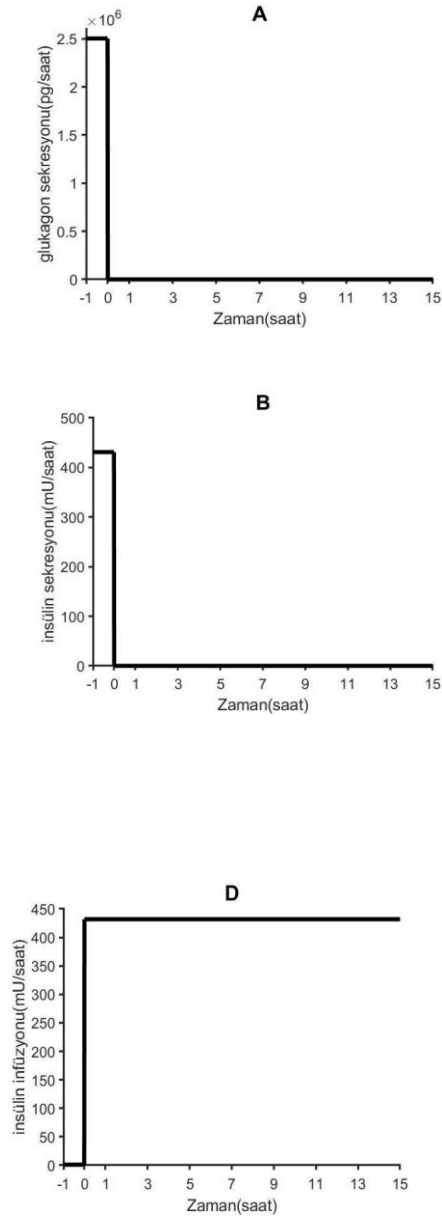
**Şekil 7.** İnsülin infüzyon hızının 4 katına çıkarılması ile (A)glukagon sekresyonu (B)insülin sekresyonu (C)glukagon infüzyonu (D)insülin infüzyonu (E)glikoz konsantrasyonu (F) insülin konsantrasyonu (G)glukagon konsantrasyonu (H)karaciğerden glikoz çıkışı(I)toplam glikoz kullanımı

### 3.6. İnsülin infüzyon hızı sabit tutulurken, glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması

Kurt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır [8]. Daha sonra insülin normal sekresyon değerinde, sabit hızda verilmiştir. Glukagon infüzyonu ise, normal glukagon

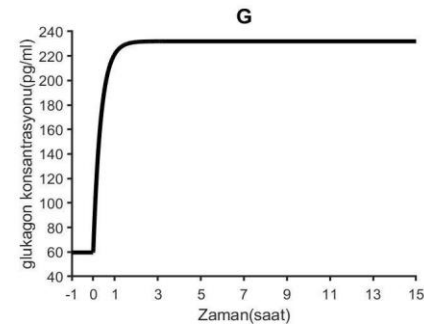


sekresyonunun 4 katı kadar 3 saat süresince yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışı, kan glikoz konsantrasyonu ve glikoz kullanımı artmıştır. Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde, glukagon sekresyonu (Şekil 8A) ve insülin sekresyonu (Şekil 8B) infüzyon öncesi durdurulmuştur. İnsülin infüzyonu, normal sekresyon hızı olan 438 mU/saat uygulanmıştır. (Şekil 8D) Glukagon infüzyonu ise, normal sekresyon hızı olan 2.436.000 pg/saat değerinden, 4 katı olan 9.744.000 pg/saat hızına çıkarılmıştır. (Şekil 8C) İnsülin ve glukagonun bu infüzyonlarına modelin verdiği yanıt, deneysel çalışmaya benzer şekilde Glukagon konsantrasyonu 58 pg/ml'den 232 pg/ml artmıştır (şekil 8G). İnsülin konsantrasyonu 0.055 mU/ml de sabit kalmıştır (Şekil 8F). Glikoz konsantrasyonu artışı gözlemlenmekte olup (Şekil 8E), karaciğerden glikoz çıkışı (Şekil 8H) ve toplam glikoz kullanımı (Şekil 8I) da artmıştır.



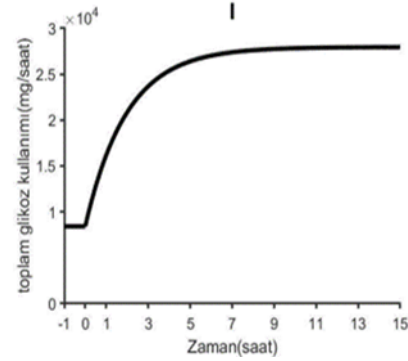
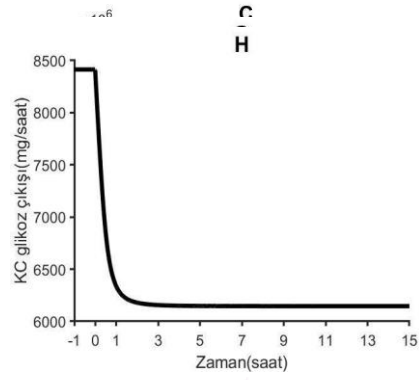
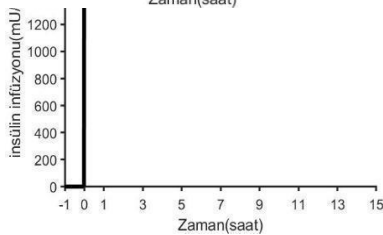
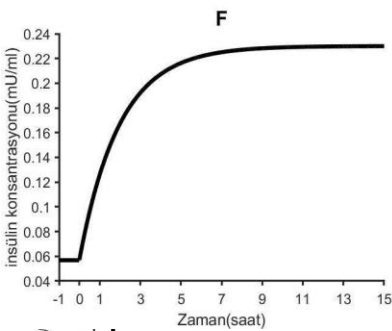
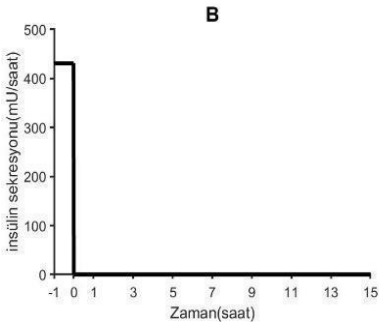
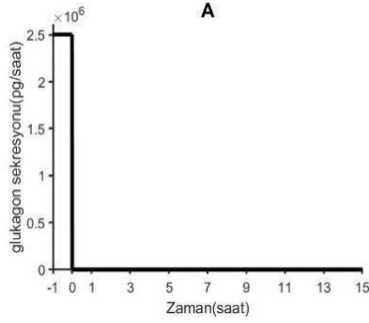
**Şekil 8.** Glukagon infüzyon hızının 4 katına çıkarılması ile (A)glukagon sekresyonu (B)insülin sekresyonu (C)glukagon infüzyonu (D)insülin infüzyonu (E)glikoz konsantrasyonu (F) insülin konsantrasyonu (G)glukagon konsantrasyonu (H)karaciğerden glikoz çıkışı (I)toplam glikoz kullanımı

### 3.7. İnsülin infüzyon hızı ve glukagon infüzyon hızının dört kat artırılması



Kurt ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, insülin ve glukagon sekresyonunu durdurmak için somatostatin enjeksiyonu yapılmıştır [8]. Daha sonra insülin ve glukagon sekresyonlarının 4 katı kadar enjeksiyon 3 saat süresince yapılmıştır. Deney boyunca, kan glikoz konsantrasyonu, glikoz enjeksiyonu ile sabit tutulmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, karaciğerden kana glikoz çıkışının azaldığı ve glikoz kullanımı artmıştır. Deneysel çalışmaya benzer şekilde, modelde, glukagon sekresyonu (Şekil 9A) ve insülin sekresyonu (Şekil 9B) durdurulmuş ve glukagon (Şekil 9C) ve insülin (Şekil 9D). normal

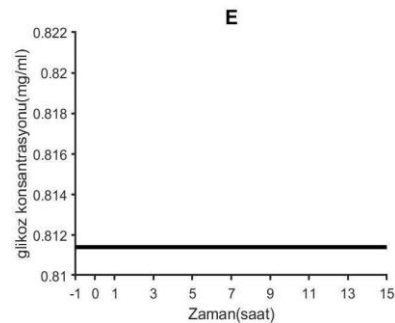
sekresyonlarının 4 katı enjekte edilmiştir. Kan glikoz konsantrasyonu, deneysel çalışmaya benzer şekilde, normal değerinde sabit tutulmuştur (Şekil 8E). İnsülin konsantrasyonu (Şekil 9F) ve glukagon konsantrasyonu (Şekil 9G), deneysel çalışmaya benzer şekilde yaklaşık olarak normal değerinin 4 katına çıkmıştır. Yine deneysel çalışmaya benzer olarak, modelde, karaciğerden glikoz çıkışı yaklaşık %60 kadar azalmıştır (Şekil 9H). Glikoz kullanımı ise yaklaşık %75 artmıştır. Toplam glikoz kullanımı %60 artmıştır (Şekil 9I).



**Şekil 9.** Glukagon infüzyonu ve insülin infüzyon hızının 4 katına çıkarılması ile (A) glukagon sekresyonu (B) insülin sekresyonu (C) glukagon infüzyonu (D) insülin infüzyonu (E) glikoz konsantrasyonu (F) insülin konsantrasyonu (G) glukagon konsantrasyonu (H) karaciğerden glikoz çıkışı (I) toplam glikoz kullanımı

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Sağlıklı bireylerde kan glikoz seviyesi dar bir aralıkta sabit kalır. İnsülin hormonu, kan glikoz konsantrasyonu arttığında salgılanarak dokularda glikoz kullanımını artırır ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır. Glukagon ise, glikoz konsantrasyonu düştüğünde salgılanarak karaciğerden glikoz salınımını artırır. İnsülin ve glukagon hormonlarının karaciğer üzerindeki zıt etkileri bilinmekte olup, ancak eş zamanlı insülin ve glukagon artışının karaciğerde glikoz üretimine etkisini inceleyen in vivo çalışmalar sınırlıdır. Bu sebeple, insülin ve glukagonun, eş zamanlı artışında, karaciğerden glikoz çıkışını test etmek için tarafımızca bir matematik model geliştirilmiştir. Stolwijk ve Hardy, kan glikoz konsantrasyonu regülasyonu için bir matematik model geliştirmiştir [9,10]. Onların bu modelinde, karaciğerden kana glikoz çıkışı normal değerinde sabittir. Glikoz konsantrasyonu değişimine karşı, insülin salınımı değişmektedir. Glikoz konsantrasyonu



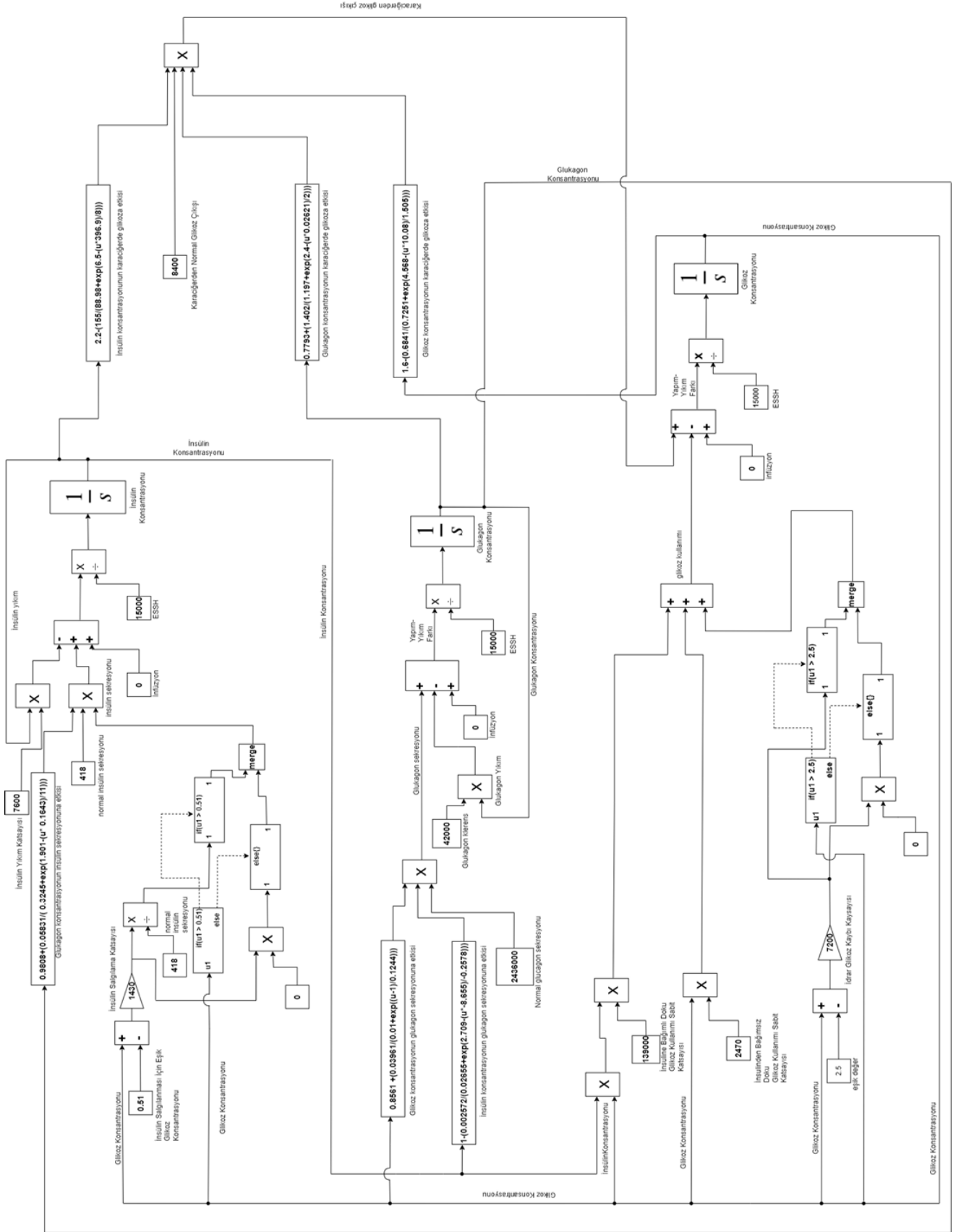
artışında, insülin salınımı artmakta, artan insülin salınımı ise dokularda glikoz kullanımını artırarak, kan glikoz konsantrasyonunun normale dönmesine yardımcı olmaktadır. Kan glikoz konsantrasyonu azalmasında ise tersi olaylar gelişmektedir. Fizyoloji bilgilerimize göre ise, karaciğerde glikoz üretimi, kan insülin konsantrasyonu yanında, glukagon ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir [1,2]. Plazma insülin artışı, karaciğerde glikoz üretimini azaltırken, plazma glukagon artışı, karaciğerde glikoz üretimini artırmaktadır. Kan glikoz artışı ise, insüline benzer şekilde, karaciğerde glikoz üretimini azaltmaktadır [1,2]. Fizyolojiye daha yakın bir model geliştirmek için, Stolwijk ve Hardy'nin modelinde, karaciğerden glikoz çıkışına; insülin, glukagon ve glikoz konsantrasyonu etkileri eklenerek yeni bir matematik model elde edilmiştir. Geliştirdiğimiz bu model öncelikle sağlıklı insanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışma sonuçları ile test edilmiştir. Model; glikoz tolerans testi, insülin infüzyonu, insülin ve glikoz infüzyonu, glukagon infüzyonu deneysel çalışmalarına yakın sonuçlar vermiştir. Daha sonra modelde, Kurt ve arkadaşlarının deneysel çalışmasına [8] benzer şekilde, insülin ve glukagon infüzyonu ile insülin ve glukagon konsantrasyonları, normal değerlerinin 4 katına çıkarılmıştır. Modelde, insülin ve glukagon konsantrasyonlarının eş zamanlı ve eşit oranlı artışında, karaciğerden glikoz çıkışının azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç, insülinin karaciğerde glikoz üretimini inhibe edici etkisinin, glukagonun karaciğerde glikoz üretimini artırıcı etkisinden daha büyük olduğu hipotezini desteklemektedir. Diyabet tedavisinde insülin infüzyonu, hipoglisemi riskini beraber getirmektedir. Bu sebeple, eş zamanlı olarak, insülin yanında glukagon uygulamasının (dual tedavi) hipoglisemi riskini azaltabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır [37]. Model, diyabet hastalığını simüle edecek şekilde geliştirildikten sonra, dual tedavinin etkilerini analiz etmek için kullanılabilir.

## Kaynakça

- [1] Hall, J.E. 2011. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th ed., Elsevier, USA ,939-954.
- [2] Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L., 2010. Ganong's Review of Medical Physiology, 24th ed., McGraw Hill, New York, 315-336
- [3] Henquin, J.C., Dufrane D., Kerr, J., Nenquin, M. 2015. Dynamics of Glucose-Induced Insulin - Secretion in Normal Human Islets. Am J Physiol Endocrinol Metab,309, 640-650.
- [4] Bertin, F.R., Taylor, S.D., Bianco, A.W., Sojka-Kritchevsky, J.E. 2016. The Effect of Fasting Duration on Baseline Blood Glucose Concentration, Blood Insulin Concentration, Glucose/Insulin Ratio, Oral Sugar Test, and Insulin Response Test Results in Horses. Journal of Veterinary Internal Medicine. 30, 1726-1731.
- [5] Bouche, C., Lopez, X., Fleischman, E., Cypess, A., O'Shea, S., Stefanovski, D., Bergman, R., Rogatsky, E., Stein, D., Kahn, C.D., Kulkarni, R., Goldfine, A.B. 2010. Insulin Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Healthy Humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(10), 4770-4775.
- [6] Nesher, R., Cerasi, E. 2002. Modeling Phasic Insulin Release. Diabetes, 51, 53-59.
- [7] Muscelli, E., Mari, A., Natali, A., Astiarraga, A., Camastra, S., Frascerra, S., Holst, J.J., Ferrannini, E. 2006. Impact of Incretin Hormones on  $\beta$  Cell Function in Subjects with Normal or Impaired Glucose Tolerance. Am J Physiol Endocrinol Metab, 291, 1144-1150.
- [8] Steiner, K. E., Williams, P. E., Lacy, W. W., Cherrington, A.D. 1990. Effects of Insulin on Glucagon-Stimulated Glucose Production in the Conscious Dog. Metabolism, 39(12), 1325-1333.
- [9] Khoo, M. 2000. Physiological Control Systems, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 124-128.
- [10] Stolwijk, J.E., Hardy, J.D. 1974. Regulation and Control in Physiology. Medical Physiology, 13th ed., V.B. Mountcastle. C.V Mosby, St.Louis, 1343-1358.
- [11] Prato, D., Leonetti S., Simonson, F., Sheehan, P., Matsuda, M., DeFronzo, R.A. 1994. Effect of Sustained Physiologic Hyperinsulinaemia and Hyperglycaemia on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Man. Diabetologia, 37, 1025-1035.
- [12] O'Connor, MD., Landahl, H. D., Grodsky, G.M. 1977. Role of Rate of Change of Glucose Concentration as a Signal for Insulin Release. Endocrinology, 101(1), 85-8.
- [13] Steil, G.M., Grodsky, G.M. 2013. The Artificial Pancreas: is It Important to Understand How the  $\beta$  Cell Controls Blood Glucose?. J Diabetes Sci Technol., 7(5),1359-1369.
- [14] Steil G.M, Rebrin K, Janowski R, Darwin C, Saad M.F. 2003. Modeling Beta-Cell Insulin Secretion--Implications for Closed-Loop Glucose Homeostasis. Diabetes Technol Ther, 5(6), 953-964.
- [15] Mari, A., Schmitz, O., Gastaldelli, A., Oestergaard, T., Nyholm, B., Ferrannini, E. 2002. Meal and Oral Glucose Tests for Assessment of Beta-Cell Function: Modeling Analysis in Normal Subjects, Am J Physiol Endocrinol Metab, 283(6), 1159-1166.
- [16] Richter, E.A., Galbo, H., Holst, J.J., Sonne, B. 1981. Significance of Glucagon for Insulin Secretion and Hepatic Glycogenolysis During Exercise in Rats. Horm Metab Res., 13(6),323-326.

- [17] Kaneto, A., Kaneko, T., Kajinuma, H., Kosaka, K. 1977. Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide Infused Intrapancreatically on Glucagon and Insulin Secretion, *Metabolism*, 26(7),781-786.
- [18] Galbo, H., Holst, J.J., Christensen, N.J. 1979. The Effect of different diets and of insulin on the Hormonal Response to Prolonged Exercise. *Acta Physiol Scand*, 107(1),19-32.
- [19] Raskin, P., Unger, R.H. 1978. Glucagon and Diabetes. *Med Clin North Am.*, 62(4),713-722.
- [20] Felig, P., Wahren, J., Sherwin, R., Hendler, R. 1976. Insulin, Glucagon, and Somatostatin in Normal Physiology and Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 25(12),1091-1099.
- [21] Schade, D.S., Eaton, R.P. 1977. The Effect of Short term Physiological Elevations of Plasma Glucagon Concentration on Plasma Triglyceride Concentration in Normal and Diabetic Man. *Horm Metab Res*, 9(4),253-257.
- [22] DeFronzo, R. A., Davidson, J. A., Del Prato, S. 2012. The Role of the Kidneys in Glucose Homeostasis: a New Path Towards Normalizing Glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(1), 5-14.
- [23] Triplitt, C.L. 2012. Understanding the Kidneys' role in Blood Glucose Regulation. *American Journal of Managed Care*, 18(1), 11.
- [24] Mather, A., Pollock, C. 2011. Glucose Handling by the Kidney, *Kidney International*, 79, 1-6.
- [25] De Marco, V. G., Aroor, A. R., Sowers, J. R. 2014. The Pathophysiology of Hypertension in Patients With Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(6), 364-376.
- [26] Wanner, M. 1986. *Handbook of Experimental Pharmacology*. ss 1-83. Born, G. V. R., Farah, A., Herken, H., Welch, A. D., eds. 1985. Continuation of *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Vol. 78, The Tetracyclines. Editors, Hlavka, J. J., Boothe, J. H. SPB Academic Publishing, Netherlands, 803s.
- [27] Ohneda, A., Aguilar, E., Eisentraut, A. M., Unger, R. H. 1969. Control of Pancreatic Glucagon Secretion by Glucose. *Diabetes*, 18(1), 1-10.
- [28] Unger, R. H., Aguilar, E., Müller, W. A., Eisentraut, A. M. 1970. Studies of Pancreatic Alpha Cell Function in Normal and Diabetic Subjects. *The Journal of Clinical Investigation*, 49(4), 837-848.
- [29] Cooperberg, B. A., & Cryer, P. E. 2010. Insulin Reciprocally Regulates Glucagon Secretion in Humans. *Diabetes*, 59(11), 2936-2940.
- [30] Edgerton, D.S., Kraft, G., Smith, M., Farmer, B., Williams, P.E., Coate, K.C., Printz, R.L., O'Brien, R.M., Cherrington, A.D. 2017. Insulin's Direct Hepatic Effect Explains the Inhibition of Glucose Production Caused by Insulin Secretion. *JCI Insight*. 2(6),1863.
- [31] Shulman, G.I., Liljenquist, J.E., Williams, P.E., Lacy, W.W., Cherrington, A.D. 1978. Glucose Disposal During Insulinopenia in Somatostatin-Treated Dogs, The Roles of Glucose and Glucagon. *J Clin Invest*. 62(2),487-491.
- [32] Cherrington, A. D. 2010. Control of Glucose Production in Vivo by Insulin and Glucagon. *Comprehensive Physiology*, 759-785.
- [33] Perley, M.J., Kipnis, D.M. 1967. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects. *J Clin Invest*, 46(12),1954-1962.
- [34] Elrick, H., Hlad, J., Arai, Y., Smith A. 1956. The Interaction of Glucagon and Insulin on Blood Glucose. *J Clin Invest*, 35(7),757-762.
- [35] Sönksen, P.H., Srivastava, M.C., Tompkins, C.V., Nabarro, J.D. 1972. Growth-Hormone and Cortisol Responses to Insulin Infusion in Patients with Diabetes Mellitus. *Lancet*, 2(7769),155-159.
- [36] Fradkin, J., Shamon, H., Felig, P., Sherwin, R.S. 1980. Evidence for an Important Role of Changes in Rather Than Absolute Concentrations of Glucagon in the Regulation of Glucose Production in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 50(4),698-703.
- [37] Pedersen, C., Bouman, S. D., Porsgaard, T., Rosenkilde, M. M., Roed, N. K. 2018. Dual Treatment with a Fixed Ratio of Glucagon and Insulin Increases the Therapeutic Window of Insulin in Diabetic Rats. *Physiological Reports*, 6(6), 1-9.

Ek A.



Şekil 2. Matlab/Simulink Diyagramı (integratörlerin ilk değerleri değişkenlerin normal değeri)