İnsülin İnfüzyonunda Glukagon Sekresyonun Glikoz Konsantrasyonuna Etkisinin Analizi

Analysis of the Effect of Glucagon Secretion on Glucose Concentration During Insulin Infusion

Perihan Hatice AYDIN ve Fatih KARAASLAN
Medikal Modelleme ve Simülasyon Anabilim Dalı
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul, Türkiye
aydnperihanhatice@gmail.com, fatih.karaaslan@sbu.edu.tr

***Özetçe*— Glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesinde insülin ve glukagon hormonları kritik rol oynamaktadır. İnsülin, glikozun hücrelere alınıp depolanmasını sağlarken, glukagon karaciğerde glikoz üretimini artırarak kan dolaşımına glikoz salınımını destekler. Bu çalışmada, Stolwijk ve Hardy'nin geliştirdiği matematik modelindeki glikoz ve insülin dinamiklerine, glukagon mekanizmaları entegre edilmiştir. İnsülin infüzyonu sırasında ve sonrasında glukagonun kan glikoz konsantrasyonu üzerindeki etkilerini analiz etmek için bu model kullanılarak simülasyonlar yapılmıştır. Sonuç olarak, modele göre, insülin infüzyonu süresince, glukagonun kan glikoz konsantrasyonu üzerine etkisi yoktur.**

Anahtar Kelimeler — glikoz konsantrasyonu; glukagon sekresyonu; insulin infüzyonu; matematik model.

***Abstract*— Insulin and glucagon hormones play a critical role in the regulation of glucose concentration. While insulin facilitates the uptake and storage of glucose in cells, glucagon supports the release of glucose into the bloodstream by increasing glucose production in the liver. In this study, glucagon mechanisms were integrated into the glucose and insulin dynamics of the mathematical model developed by Stolwijk and Hardy. Simulations were conducted using this model to analyze the effects of glucagon on blood glucose concentration during and after insulin infusion. As a result, according to the model, glucagon has no effect on blood glucose concentration during insulin infusion.**

Keywords — glucose concentration; glucagon secretion; insulin infusion; mathematical model.

I. GİRİŞ

Kan glikoz konsantrasyonu, insülin ve glukagon gibi hormonların etkisiyle sıkı bir şekilde denetlenir. Pankreas, bu hormonların üretiminden sorumludur. [1-3]. Bu iki hormonun etkileri, gliseminin düzenlenmesinde birbirini tamamlayıcı bir nitelik taşır: İnsülin, glikozun kas, karaciğer ve yağ dokularına alınmasını ve bu dokularda glikojen olarak depolanmasını sağlayarak anabolik bir etki gösterir. Buna karşılık, glukagon, karaciğer glikojenolizi ve glukoneogenezi aktive ederek katabolik bir etki gösterir ve bu süreç sonunda glikozun kan dolaşımına salınmasını sağlar. Bu çalışmanın amacı; insülin infüzyonu esnasında ve sonrasında glukagonun kan glikoz konsantrasyonuna etkisini analiz etmektir.

II. YÖNTEM

Bu çalışmada, daha önce geliştirmiş olduğumuz glikoz-insülin-glukagon matematik modeli kullanılmıştır [4,5]. Bu modele ait denklemler Tablo 1'de , modele ait değişken ve parametreler Tablo 2'de yer almaktadır. Model denklemleri Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi kullanılarak, 0.01 saat adım genişliğinde çözülmüştür.

Modelde, Sönksen ve ark. deneysel çalışmasına benzer şekilde, insülin infüzyonu 3 saat süresince kademeli olarak artırılmış ve 3. saatin sonunda infüzyon durdurulmuştur [6]. Glukagonun, insülin infüzyonundan sonraki etkisini de gözlemek amaçlandığı için model, insülin infüzyonu bittikten sonra 7 saat daha çalıştırılmıştır. Glukagonun insülin infüzyonu sırasında ve sonrasında, kan glikoz konsantrasyonu üzerine etkisini analiz etmek için, glukagon sekresyonu, simülasyon süresince normal değerinde sabit tutulmuştur. Böylece glukagon, insülin infüzyonuna yanıt verememiştir. Bu sayede, glukagonun kan glikoz konsantrasyonu üzerine olan etkisi model kullanarak analiz edilmiştir.

TABLO II. MODEL DENKLEM VE AÇIKLAMASI

Denklem	*Açıklama*
$\frac{dG_k}{dt} = \frac{t_{kgç} + G_{inf} - t_{gk}}{ESSH}$	Glikoz konsantrasyonundaki dinamik değişimler, biyolojik sistemlerde temel bir düzenleme mekanizmasıdır ve karaciğerin glikoz metabolizması bu süreçte kritik bir rol oynar. Karaciğer, glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla glikoz üreterek ekstraselüler sıvı hacmindeki glikoz seviyelerini dengeler. Bu dengenin sağlanmasında, karaciğerden salınan glikoz miktarı ile toplam glikoz kullanımı arasındaki fark önemlidir. Glikoz konsantrasyonundaki değişim hızı ise bu farkın ekstraselüler sıvı hacmine bölünmesiyle hesaplanır
$t_{gk} = i_{gk} + i_{bgk} + i_{gç}$	Toplam glikoz kullanımı, insüline bağlı ve bağımsız glikoz kullanımları ile idrarla atılan glikoz miktarının toplamından oluşur [7,8].
$i_{bgk} = T \times G_k$	Glikoz düzeyi ve insülinden bağımsız dokuların glikoz kullanım katsayısı dikkate alınarak insülinden bağımsız glikoz kullanımı hesaplanır [7,8]
$i_{gk} = (W \times G_k \times \dot{I}_k)$	İnsülin ve glikoz seviyelerinin yanı sıra insüline duyarlı dokuların glikoz kullanım katsayısı ile orantılı şekilde, insüline bağımlı glikoz kullanımı hesaplanır.
$i_{gç} = 0 \qquad G_k < M$ $i_{gç} = Q \times (G_k - M)) \qquad G_k > M$	Belirli bir eşik değerin altındaki glikoz konsantrasyonlarında, idrarda glikoz bulunmaz. Ancak, glikoz konsantrasyonu bu eşiği aştığında, idrarda glikoz atılımı, glikozun eşik değeriyle olan farkı ve idrarda glikoz kaybı katsayısı arasındaki oran ile gerçekleşir.
$t_{kgç}=A\times B\times C\times G_a$	Karaciğerden toplam glikoz salınımı, glikoz, insülin ve glukagon seviyelerinin düzenleyici etkisi ile normal glikoz çıkışı arasındaki çarpım temel alınarak hesaplanmıştır.
$A = 2{,}2 - \frac{155}{88{,}98 + e^{6{,}5-\frac{\dot{I}_k\times 396{,}9}{8}}}$	Dale ve ark. deneysel çalışmalarına dayanarak, insülin konsantrasyonunun normalize edilmiş karaciğer glikoz çıkışı üzerindeki etkisi, eğri uydurma yöntemi kullanılarak belirlenmiştir [9]
$B = 1{,}6 - \frac{0{,}6841}{0{,}7251 + e^{4{,}568-\frac{G_k\times 10{,}08}{1{,}505}}}$	Cherrington ve ark. deneysel çalışmaları, glikoz konsantrasyonunun normalize edilmiş karaciğer glikoz çıkışı üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu etki, eğri uydurma yöntemi kullanılarak elde edilen verilerle gösterilmiştir [10].
$C = 0{,}7793 + \frac{1{,}402}{1{,}197 + e^{2{,}4-\frac{Gl_k\times 0{,}02621}{2}}}$	Shulman ve ark. deneysel araştırmaları, glukagon konsantrasyonunun normalize edilmiş karaciğer glikoz çıkışı üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu etki, eğri uydurma yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlarla gösterilmiştir [11].
$\frac{d\dot{I}_k}{dt} = \frac{\dot{I}_s + \dot{I}_{inf} - \dot{I}_y}{ESSH}$	İnsülin konsantrasyonundaki değişiklik, insülin üretimi ile yıkımının farkının hücre dışı sıvı hacmiyle orantılanmasıyla hesaplanır.
$F = \frac{(Z \times (G_k - K))}{N_{is}}$	İnsülin salınımı, kan glikoz seviyesi belirli bir eşik değerin üzerinde olduğunda, normal insülin salınımı olarak tanımlanır ve bu durum, kan glikoz seviyesinin insülin salınımı üzerindeki etkisi ile glukagonun insülin salınımına olan etkisi çarpımı ile modellenmiştir. Kan glikoz seviyesi eşik değerin altına indiğinde ise, Stolwijk ve Hardy'nin modeline benzer şekilde, insülin salınımının durduğu varsayılmıştır.
$\dot{I}_s = N_{is} \times F \times E \qquad G_k > K$ $\dot{I}_s = 0 \qquad G_k \leq K$	
$E = 0{,}9808 + \frac{0{,}05831}{0{,}3245 + e^{1{,}981-\frac{Gl_k\times 0{,}1643}{11}}}$	Schade ve ark. deneysel çalışmaları, glukagon seviyesinin normalize edilmiş insülin salınımı üzerindeki etkisini (E) incelemiş ve bu etki, eğri uydurma yöntemiyle belirlenmiştir[12].
$\dot{I}_y = L \times \dot{I}_k$	Hardy'nin modeline göre, insülin klerensi ile insülin konsantrasyonunun çarpımı ile insulin yıkımı hesaplanır.
$\frac{dGl_k}{dt} = \frac{G_s + Gl_{inf} - G_y}{ESSH}$	Glukagonun sekresyonu ile yıkımı arasındaki fark,hücre dışı sıvı hacmine bölünerek glukagon konsantrasyonundaki değişim oranı hesaplanır.
$G_s = D \times J \times G_{ns}$	Glukagon salınımı, insülin ve glikoz konsantrasyonlarının normalize edilmiş etkileri ile normal glukagon salınımı baz alınarak modellenmiştir.
$D = 1 - \frac{0{,}002572}{0{,}02655 + e^{2{,}709-\frac{\dot{I}_k\times(-8{,}655)}{-0{,}2578}}}$	Dale ve ark. deneysel çalışmaları, glikoz seviyesinin normalize edilmiş glukagon salınımı üzerindeki etkisini (D) incelemiş ve bu etki, eğri uydurma yöntemiyle belirlenmiştir [9].
$J = 0{,}8561 + \frac{0{,}03961}{0{,}01 + e^{\frac{G_k-1}{0{,}1244}}}$	Guyton ve ark. deneysel çalışmaları, glikoz seviyesinin normalize edilmiş glukagon salınımı üzerindeki etkisini (J) incelemiş ve bu etki, eğri uydurma yöntemiyle belirlenmiştir [1].

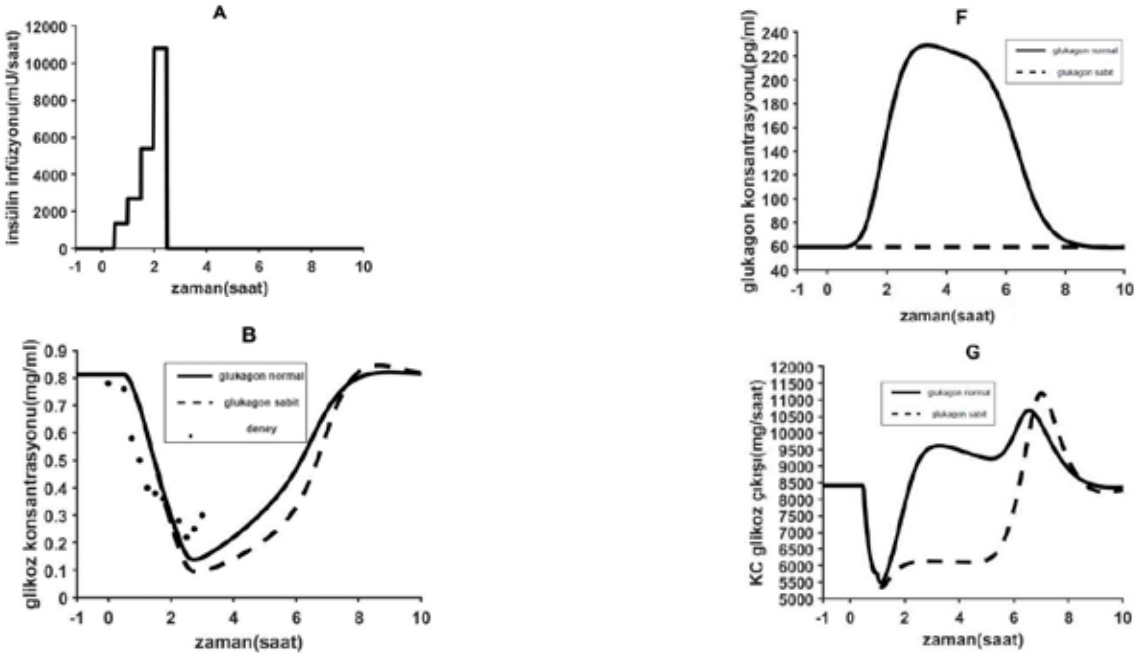
TABLO II. MODELİN DEĞİŞKENLERİ VE PARAMETRELERİ: SEMBOLLER, TANIMLAR VE NORMAL DEĞERLER

Sembol	*Tanım*	*Normal değer*
G_a	Karaciğerin bazal glikoz salınımı	8400 (mg/saat)
G_k	Glikoz Konsantrasyonu	0.81(mg/ml)
T	İnsülinden bağımsız doku glikoz kullanımı sabit kaysayısı	2470 (ml/saat)
W	İnsüline bağımlı doku glikoz kullanımı sabit katsayısı	139000(mg glikoz/saat)(1/(mUinsüli n/ml))(1/(mg glikoz/ml))
$İ_k$	Plazma insülin konsantrasyonu	0.055 (mU/ml)
$İ_s$	İnsülin sekresyonu	418 (mU/saat)
N_{is}	Bazal insülin salınımı	418 (mU/saat)
$İ_y$	İnsülin yıkılımı	418 (mU/saat)
Q	Glikozun idrarla atılma katsayısı	7200 (ml/saat)
M	Kan glikoz konsantrasyonu-tübüler reabsorbsiyon eşik değeri	2.5 (mg/ml)
ESSH	Ekstraselüler sıvı hacmi	15000 ml
L	İnsülin klerensi	7600 (ml/saat)
Z	İnsülin salınım katsayısı	1430(mU/ml)(mg/saat)
K	İnsülin salgılanmasının durduğu eşik glikoz konsantrasyonu	0.51 (mg/ml)
G_{lk}	Glukagon konsantrasyonu	58 (pg/ml)
G_s	Glukagon salınımı	2436000(pg/saat)
G_{ns}	Normal glukagon salınımı	2436000 (pg/saat)
G_c	Glukagon klerens	42000 (ml/saat)
G_y	Glukagon yıkılımı	2436000 (pg/saat)
A	İnsülin konsantrasyonun karaciğerde glikoz üretimine etkisi(N)	1
B	Glikoz konsantrasyonun karaciğerde glikoz üretimine etkisi(N)	1
C	Glukagon konsantrasyonun karaciğerde glikoz üretimine etkisi(N)	1
D	İnsülin konsantrasyonun glukagon salınımına etkisi(N)	1
J	Glikoz Konsantrasyonun glukagon salınımına etkisi (N)	1
E	Glukagon konsantrasyonun insülin salınımına etkisi(N)	1
G_{inf}	Glikoz infüzyon	0
G_{linf}	Glukagon infüzyonu	0
$İ_{inf}$	İnsülin infüzyonu	0
$t_{kgç}$	Toplam karaciğerden glikoz çıkışı	8400 (mg/saat)
i_{bgk}	İnsülinden bağımsız glikoz kullanımı	2000,7 (mg/saat)
i_{gk}	İnsüline bağımlı glikoz kullanımı	6192,45 (mg/saat)
$i_{gç}$	İdrar glikoz miktarı	0
t_{gk}	Total glikoz kullanımı	8193,15 (mg/saat)

III. SONUÇLAR

Modele yarım saat kademeli insülin infüzyonu ve sonrasında, modelin glikoz konsantrasyonu yanıtı Şekil B' de gösterilmiştir. Model glikoz konsantrasyon değeri, deneysel çalışma sonuçlarına çok yakındır. Glukagonun etkisini görmek için, insülin infüzyonu bittikten sonra da model çalıştırılmıştır. İnsülin infüzyonu süresince, glukagon konsantrasyonunun glikoz konsantrasyonu üzerine etkisi olmadığı gözlenmektedir. Bu sonuç fizyoloji bilgilerimize uygundur[1,2]. İnsülin infüzyonu süresince, insülin konsantrasyonu artmakta (Şekil D) ve bunun sonucunda, pankreastan insülin salınımı durmaktadır (Şekil C). İnsülin konsantrasyonu artışına bağlı olarak, glikoz konsantrasyonu azaldığı için, pankreastan glukagon sekresyonu artış göstermekte (Şekil E) ve sonucunda glukagon konsantrasyonu artmaktadır (Şekil F). İnsülin ve glukagon konsantrasyonu eş zamanlı arttığı halde, karaciğerden glikoz çıkışı azalmaktadır. Modelin bu sonucu, insülinin karaciğerden glikozun çıkışını azaltma etkisi, glukagonun artırıcı etkisinden fazla olduğu deneysel bilgisine uymaktadır [6]. İnsülin infüzyonu bittikten sonra (Şekil A), insülin konsantrasyonu azalmakta (Şekil D) ve böylece kan glikoz konsantrasyonu artmaya başlamaktadır (Şekil B). Böylece glukagon sekresyonu (Şekil E) ve glukagon konsantrasyonu azalmaktadır (Şekil F). Sonuç olarak karaciğerden glikoz çıkışı artış göstermektedir (Şekil G). Glukagonun, insülin infüzyonu sırasında ve sonrasında etkisini gözlemlemek için, glukagon sekresyonu diğer simülasyon süresince normal değerinde sabit tutulmuştur. Bu durumda, model değişkenleri, ayrık çizgiler halinde gösterilmektedir. İnsülin infüzyonunda, glikoz konsantrasyonunun azalması üzerinde, glukagonun etkisi olmadığı gözlenmektedir (Şekil B). Fakat insülin infüzyonu bittikten sonra, glukagon konsantrasyonu sabit kaldığı ve değişikliklere yanıt veremediği için, kan glikoz konsantrasyonu, daha düşük seviyede kalmaktadır (Şekil B). Glukagon sekresyonu ve konsantrasyonunun sabit olarak tutulduğu Şekil E ve Şekil F'de gözükmektedir. Glukagon konsantrasyonu sabit tutulduğu için, insülin infüzyonundan sonra, karaciğerden glikoz çıkışı, glukagonun etkisi altında olan değerden az olmaktadır.

Sonuç olarak, modele göre, insülin infüzyonu süresince, glukagonun kan glikoz konsantrasyonu üzerine etkisi yoktur. Çalışmanın bulguları, insülin infüzyonu süresince glukagonun kan glikoz konsantrasyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu, mevcut fizyolojik bilgiyle uyumlu bir sonuç olmakla birlikte, elde edilen veriler daha geniş bir klinik ve araştırma bağlamında da önemli bir potansiyel taşımaktadır. İnsülin ve glukagon gibi hormonların eşzamanlı etkilerinin dinamik olarak modellenmesi, diyabet tedavisinde daha etkili stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilir.



Şekil 2: Doğal glukagon sekresyonu ve normal değerinde sabit tutulmuş glukagon sekresyonu durumunda insülin infüzyonu

KAYNAKLAR

[1] J. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,* 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011, p. 107.

[2] K. E. Barrett, S. M. Barman, S. Boitano, and H. L. Brooks, *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2010, pp. 315-336.

[3] Unger, R. H. (1971). Glucagon physiology and pathophysiology. New England Journal of Medicine, 285, 443-449.

[4] P. H. Aydın, "Glikoz İnsülin Glukagon Etkileşimi Matematik Modeli," M.S. thesis, Dept. of Medical Modeling and Simulation, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey, 2023.

[5] P. H. Aydın and F. Karaaslan, "Eş Zamanlı İnsülin ve Glukagon Konsantrasyon Artışının Karaciğer Glikoz Üretimine Etkisinin Matematik Model Kullanarak Analizi," *Süleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Sciences*, in press.

[6] P. H. Sönksen, M. C. Srivastava, C. V. Tompkins, and J. D. Nabarro, "Growth-hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus," *Lancet*, vol. 2, pp. 155-159, 1972.

[7] J. E. Stolwijk and J. D. Hardy, "Regulation and Control in Physiology," in *Medical Physiology*, 1974, pp. 1343-1358.

[8] M. Khoo, *Physiological Control Systems*, New Jersey, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2000, pp. 124-128.

[9] D. S. Edgerton et al., "Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion," *JCI Insight*, vol. 23, p. 91863, 2017.

[10] A. D. Cherrington, "Control of glucose production in vivo by insulin and glucagon," *Comprehensive Physiology*, pp. 759-785, 2010.

[11] G. I. Shulman et al., "Glucose disposal during insulinopenia in somatostatin-treated dogs, The roles of glucose and glucagon," *J. Clin. Invest.*, vol. 62, pp. 487-491, 1978.

[12] D. S. Schade and R. P. Eaton, "The effect of short-term physiological elevations of plasma glucagon concentration on plasma triglyceride concentration in normal and diabetic man," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 9, pp. 253-257, 1977.