

**REGRESSÃO LINEAR E A LÓGICA FUZZY NA ANÁLISE DE FATORES DE  
INFLUÊNCIA SOBRE A HEMOGLOBINA GLICADA DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**



<https://doi.org/10.56238/arev6n4-393>

**Data de submissão:** 23/11/2024

**Data de Publicação:** 23/12/2024

**Fábio Fontolan Sampaio**

Bacharel em Estatística (UNESP)

Faculdade de Ciências e Engenharia de Tupã, Universidade Estadual Paulista (UNESP)

E-mail: fabio.sampaio@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3919-4209>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9430261139765585>

**Henrique Villa Chagas**

Graduando em Medicina (UNIMAR)

Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: henriquevillachagas@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6690-127X>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5781672795516191>

**Jesselina Francisco dos Santos Haber**

Doutoranda em Direito (UNIMAR)

Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: haber.jesselina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8060-5928>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4504732146184670>

**Luís Roberto Almeida Gabriel Filho**

Doutorado em Agronomia (UNESP)

Faculdade de Ciências e Engenharia de Tupã, Universidade Estadual Paulista (UNESP)

E-mail: gabriel.filho@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-2806>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5255054247692798>

**Eduardo Federighi Baisi Chagas**

Doutorado em Desenvolvimento Humano e Tecnologias (UNESP)

Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

Programa de Pós-Doutorado da Faculdade de Ciências e Engenharia de Tupã (UNESP).

E-mail: [efbchagas@unimar.br](mailto:efbchagas@unimar.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-9082>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0168500869625770>

## RESUMO

O artigo apresenta um estudo sobre a análise dos fatores que influenciam os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Após uma caracterização inicial no conjunto de dados, utilizou-se a regressão linear e a lógica fuzzy para modelar e interpretar esses fatores, com foco adicional em relação ao estado nutricional e o método de administração de insulina. O estudo abrange uma amostra de 80 pacientes entre 4 e 19 anos e se baseia em dados coletados em um ambulatório médico de uma cidade do interior de São Paulo. Os resultados indicam uma diferença significativa nos níveis de HbA1c entre os métodos de administração de insulina (SICI e MDI), mas não entre diferentes estados nutricionais. O modelo de regressão linear aponta o tempo de diagnóstico e o colesterol total como fatores mais significativos para o modelo. Assim, a lógica fuzzy complementou a análise do estudo, permitindo uma representação visual tridimensional das variáveis e evidenciando que as duas variáveis afetam significativamente os níveis de HbA1c.

**Palavras-chave:** Hemoglobina Glicada. DM1. Regressão Linear. Lógica Fuzzy

## 1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina glicada (HbA1c) é um fator biológico muito importante para o acompanhamento do controle do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (SOCIEDADE BRSILEIRA DE DIABETES, 2019). Essa proteína, que é formada pela ligação entre a glicose e a hemoglobina, é representada pela média dos níveis de glicose no sangue dos últimos dois a três meses. Manter a HbA1c dentro dos limites recomendados é essencial para prevenir complicações a longo prazo, como retinopatia, nefropatia e neuropatia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Se direcionarmos nossos olhares para crianças e adolescentes com DM1, manter a HbA1c em níveis adequados é essencial para reduzir o risco de complicações agudas e crônicas. Um estudo realizado por Lind et al. (2019) destacou que o controle glicêmico inadequado aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento precoce de complicações microvasculares, sugerindo que o controle da HbA1c desde a juventude tem efeitos duradouros na prevenção dessas condições.

Considerando que, complicações do DM1 podem se manifestar precocemente, com impactos cumulativos, afetando a saúde futura e a qualidade de vida na idade adulta. Estas crianças e adolescentes com DM1 já enfrentam desafios emocionais e sociais significativos devido à rotina de controle da doença. Valores elevados de HbA1c podem indicar dificuldades no manejo da doença, levando a maiores índices de hospitalização e aumentando o estresse, a ansiedade e a preocupação tanto para os pacientes quanto para as famílias. Estudos mostram que crianças e adolescentes com bom controle glicêmico relatam maior bem-estar emocional e menor ansiedade, uma vez que o risco de episódios de hipoglicemia e hiperglicemia é reduzido. Conforme destacado por Smith et al. (2020), a qualidade de vida de jovens com DM1 está fortemente relacionada ao controle glicêmico, com melhores níveis de HbA1c associados a um menor impacto negativo nas atividades diárias e no desenvolvimento social e acadêmico.

Analizar os fatores que afetam a hemoglobina glicada, não é algo simples, principalmente em crianças e adolescentes. Vimos que muitos fatores, medidas antropométricas e ambulatoriais, por exemplo, podem influenciar o controle glicêmico e os valores de HbA1c. De acordo com Chiang et al. (2018), essas variáveis possuem uma relação complexa que, para suas análises, são necessárias a utilização de ferramentas estatísticas e matemáticas. As aplicações destas técnicas possuem o intuito de buscar a simplificação e facilitação do controle dos índices, através da modelagem de dados, servindo de suporte para os próprios pacientes, suas famílias e os profissionais da saúde que os acompanham.

A regressão linear e a lógica fuzzy são exemplos de ferramentas estatísticas valiosas para a análise da hemoglobina glicada em crianças e adolescentes com DM1. Ao combinar essas técnicas, é

possível obter uma visão mais completa e precisa da relação entre a HbA1c e os outros fatores, o que, segundo Castro e Novaes (2019), seus resultados podem auxiliar na tomada de melhores e mais precisas decisões sobre o controle da hemoglobina glicada, visando contribuir para a melhoria da qualidade de vida e a redução do risco de complicações. Pois, a regressão linear forneceria uma base para modelar as relações entre os fatores e a lógica fuzzy possui uma utilidade muito grande para situações em que lidamos com incertezas, imprecisões e verdades parciais, como diz Massad et al. (2004), como ocorre no controle glicêmico.

Assim, diante dessa complexa relação entre hemoglobina glicada e os diversos fatores que a influenciam, o estudo teve como objetivo analisar o uso da regressão linear e Lógica Fuzzy para identificar fatores que influenciam os valores de HbA1c em crianças e adolescentes com DM1.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional transversal analítico, cujos dados foram obtidos por meio de acesso ao banco de dados dos pacientes do Ambulatório Médico de Especialidades de uma Universidade do interior do Estado de São Paulo, nos anos de 2019 e 2020, e armazenados no banco de dados de um Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID).

Considerando os critérios de elegibilidade, foram incluídos no estudo 80 pacientes de ambos os sexos (masculino=47; feminino=33), com idade entre 04 e 19 anos e com diagnóstico de DM1 há, no mínimo, 12 meses.

Outros dados foram obtidos para caracterizar a amostra, além de sexo (masculino e feminino), idade (em anos) e o tempo de diagnóstico (em anos). Neste estudo foram utilizados dados de medidas antropométricas como o peso (em quilos) e altura (em metros) utilizados para o cálculo do Z-Escore do Índice de Massa Corporal (IMC-z) e categorizá-los de acordo com o Estado Nutricional (EN) em baixo-peso, eutrófico, sobre peso e obeso (de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (ONIS et al., 2007).

O Método de Administração de Insulina (MAI) foi agrupado em Sistema de Infusão Contínua de Insulina – SICI, conhecida como bomba de infusão de insulina, e pacientes com múltiplas doses de insulina – MDI.

Foram coletados dados de exames laboratoriais de glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c e triglicerídeos (TG).

O controle glicêmico foi avaliado pela dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c%) pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A Glicemia de jejum foi analisada pelo método enzimático colorimétrico e considerado normais valores <100 mg/dL. Os valores de HbA1c%

foram categorizados, devido ao perfil da população atendida, em menor que 7%, de 7% a 8% e maior que 8% (El Sayed et al., 2023). O colesterol total, HDL-c e TG foram analisados pelo método colorimétrico e o LDL-c foi calculado pela equação Friedewald (SIBAL et al., 2010).

Devido definição dos parâmetros iniciais na utilização da lógica fuzzy, os dados dos exames laboratoriais, foram categorizados de acordo com valores de referência sugeridos pela literatura. Assim, para interpretação diagnóstica, os parâmetros lipídicos foram categorizados em normais, limítrofes e elevados (FERRANTI & NEWBURGER, 2023). Entretanto, de acordo com o Manual Prático de Atualização, da Sociedade Brasileira de Pediatria, para a população brasileira entre 02 e 19 anos, é recomendado o uso de valores limítrofes com ponto de corte para identificação de valores alterados e a presença de dislipidemia é definida pela presença de ao menos um parâmetro lipídico alterado considerando:  $CT \geq 170 \text{ mg/dL}$ ;  $LDL-c \geq 110 \text{ mg/dL}$ ;  $HDL-c \leq 45 \text{ mg/dL}$ ;  $TG \geq 75 \text{ mg/dL}$  (0 a 9 anos) e  $\geq 90 \text{ mg/dL}$  (10 a 19 anos). Porém, para permitir a comparação com outros estudos, os parâmetros lipídicos também foram classificados como elevados quando:  $CT \geq 200 \text{ mg/dL}$ ;  $LDL-c \geq 130 \text{ mg/dL}$ ;  $HDL-c < 40 \text{ mg/dL}$ ;  $TG \geq 100 \text{ mg/dL}$  (0 a 9 anos) e  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  (10 a 19 anos).

A estatísticas descritivas dos dados, foram apresentadas de acordo com seus tipos, quantitativas ou qualitativas, através das médias e dos desvios-padrão ou pelas frequências absolutas e relativas.

Conhecendo os fatores de influência sobre a hemoglobina glicada (suposição fisiológica do metabolismo glicêmico), o estudo iniciara através da aplicação da técnica estatística da regressão linear, onde nosso objetivo será modelar essa relação dos fatores (variáveis independentes) e HbA1c (variável dependente). Assim, primeiramente, o modelo incluirá todos os fatores mencionados e, de forma progressiva, utilizando o método de eliminação de backward, serão retirados todos aqueles fatores que menos contribuirão para o modelo final, isto é, menos significativos estatisticamente. Por fim, através do coeficiente de determinação,  $R^2$ , será verificado o desempenho do modelo (valor mais próximo de 1), na qual se buscará o melhor modelo possível (com menos variáveis independentes) que explicará uma proporção significativa da variação de HbA1c.

Encontrado o melhor modelo de regressão linear para a hemoglobina glicada, as técnicas da lógica fuzzy foram aplicadas, para complementar a análise dos resultados. O intuito desta complementação foi de minimizar os possíveis erros de estimativa devido as incertezas e imprecisões no conjunto de dados. Assim, na primeira etapa foi realizada fuzzificação, que é a criação de conjuntos fuzzy, representados por conceitos linguísticos (classificações), através da transformação das variáveis independentes (valores numéricos) em funções de pertinência (graus entre 0 e 1) (ver Figuras 1, 2 e 3). Após a fuzzificação foram definidas as regras fuzzy de classificação, que são as relações entre as variáveis de entrada (variáveis do modelo de regressão linear) e a variável de saída (HbA1c), na qual

é apresentado os graus de pertinência (ver Tabela 5). Para finalizar a análise foi realizada a etapa de defuzzificação, que converte os resultados para valores numéricos mais precisos (na relação de previsão destes valores) (ver Tabela 6).

O nível de significância adotado foi de 5% e os dados foram analisados nos softwares JAMOVI versão 2.3.38, MATLAB versão 24.2.0 e MINITAB versão 21.2.

### 3 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a estatística descritiva das características da amostra em relação às variáveis quantitativas. Quanto a HbA1c, que representa o desfecho de interesse, os resultados da estatística descritiva indicam que a amostra é composta por pacientes em diferentes níveis de controle glicêmico.

Tabela 1: Estatísticas Descritivas das variáveis do estudo para 80 pacientes de 04 a 19 anos, com diagnóstico de DM1

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	12,563	3,579	4,00	19,00
Peso (kg)	49,119	17,178	18,70	112,40
Altura (m)	1,534	0,175	1,07	1,85
IMC-z (índice)	0,160	1,213	-4,50	2,90
Tempo de diagnóstico (anos)	4,275	2,977	1,00	14,00
CT (mg/dL)	165,263	34,011	87,00	246,00
TG (mg/dL)	82,349	52,816	21,72	343,00
LDL (mg/dL)	89,137	27,498	24,00	171,00
HDL (mg/dL)	55,285	10,553	23,00	76,00
HbA1c (%)	8,574	2,280	4,91	15,30

Fonte: Elaborado pelo autor

Considerando a HbA1c com desfecho de interesse, foram realizadas análises de associação para a categorização da HbA1c em relação a distribuição do sexo, método de administração de insulina e estado nutricional (tabela 2).

Importante salientar que, após conversar com especialistas, optou-se por ampliar a quantidade de categorias da HbA1c proposta por ElSayed et al. (2023), de três para quatro grupos. Esta decisão foi tomada para identificar situações mais refinadas entre os grupos e suas associações com os fatores estudados, pois, considerando os dados de HbA1c e sua relação com a glicemia média, os valores de HbA1c foram categorizados de acordo com as zonas alvos de glicemia em <7%, de 7% a 8%, >8% a

10% e > 10%, com as denominações de “Ideal”, “Aceitável”, “Elevada” e “Muito Elevada”, respectivamente.

Na avaliação, não foi observada associação entre o sexo e categoria de HbA1c. Foi verificada associação significativa entre categorias da HbA1c com o método de administração de insulina e estado nutricional. Entre os pacientes com HbA1c <7% e de 7 a 8% foi observada maior proporção de pacientes em uso do SICI. Entre os pacientes com HbA1c >8%, foi verificada maior proporção de sobrepeso.

Tabela 2: Tabela de Contingências para as categorias da Hemoglobina Glicada e as variáveis Sexo, Método de Administração de Insulina e Estado Nutricional.

Variáveis		HbA1c					P-valor
		< 7%	7% a 8%	> 8% a 10%	> 10%	Total	
Sexo	Masculino	10 21,3%	12 25,5%	15 53,2%	10 21,3%	47 100%	0,254
	Feminino	10 30,3%	3 9,1%	10 30,3%	10 30,3%	33 100%	
Método de Administração de Insulina	SICI	9 40,9%	6 27,3%	5 22,7%	2 9,1%	22 100%	0,045*
	MDI	11 19%	9 15,5%	20 34,5%	18 31%	58 100%	
Estado Nutricional	Baixo-peso	1 11,1%	2 22,2%	2 22,2%	4 44,4	9 100%	0,020*
	Eutrófico	13 25,5%	13 25,5%	12 23,5%	13 25,5%	51 100%	
	Sobrepeso	4 22,2%	0 0%	11 61,1%	3 16,7%	18 100%	
	Obeso	2 100%	0 0%	0 0%	0 0%	2 100%	

Nota 1: são apresentados os valores absolutos e a porcentagem por linha

Nota 2: \* indica associação significativa pelo teste do Qui-quadrado para p-valor < 0,05

Fonte: Elaborado pelo autor

Para identificar as variáveis independentes com melhor desempenho para prever valores de HbA1c foi construído um modelo de regressão linear múltipla pelo método de eliminação de backward. O modelo final escolhido (geral) foi apresentado na tabela 3, que indica efeito significativo do tempo de diagnóstico e do colesterol total sobre a HbA1c. Para aumentar a sensibilidade do modelo na busca por variáveis explicativas o modelo de regressão foi explorado sem a constante de regressão.

Tabela 3: Apresentação dos modelos de regressão linear e dos coeficientes de determinação, para o conjunto de dados de 80 pacientes de 04 a 19 anos, com diagnóstico de DM1, geral e separados pelos tipos de preditores categóricos

Situação	Modelo de Regressão Linear		R <sup>2</sup>
Geral	$HbA1c = 0,0822 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04888$ * Colesterol Total		93,83%
Estado Nutricional	Baixo-peso	$HbA1c = 0,0541 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04453$ * Colesterol Total	94,25%
	Eutrófico	$HbA1c = 0,0541 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04453$ * Colesterol Total + 1,169	
	Sobre peso	$HbA1c = 0,0541 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04453$ * Colesterol Total + 0,759	
	Obeso	$HbA1c = 0,0541 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04453$ * Colesterol Total - 1,52	
Método Administração de Insulina	SICI	$HbA1c = 0,0998 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04016$ * Colesterol Total	94,92%
	MDI	$HbA1c = 0,0998 * \text{Tempo de diagnóstico} + 0,04016$ * Colesterol Total + 1,969	

Fonte: Elaborado pelo autor

Também na Tabela 3, os modelos de regressão linear utilizando os preditores foram apresentados. Iniciando com o preditor Estado Nutricional, verificou-se que para cada um dos tipos identificados se obteve um modelo de regressão linear distinto, alterando apenas os valores da constante de regressão. Para o caso do preditor Método de Administração de Insulina, também se observou resultados diferentes para cada um dos métodos, distinguindo-os pela constante de regressão.

Definido os fatores de influência sobre HbA1c, foi iniciada a aplicação da Lógica Fuzzy pela etapa de fuzzificação, onde foi definida as funções de pertinência das variáveis de entrada (Tempo de Diagnóstico e Colesterol Total), de saída (HbA1c) e as regras fuzzy de classificação relacionadas com as interações entre as variáveis de entrada e de saída. Por fim, com a etapa de defuzzificação, os resultados linguísticos (classificações) foram convertidos em valores numéricos e construída a representação gráfica tridimensional.

Para o denominado Modelo-Fuzzy-Glicada, a etapa de fuzzificação com a variável de entrada Tempo de Diagnóstico (em anos), com domínio [0;15], representado pelas faixas de 0 até 5 anos e de acima de 5 até 15 anos, com os termos linguísticos “Menor 5 anos” e “Maior Igual 5 anos”, respectivamente, criou-se as funções de pertinência trapezoidais, conforme Figura 1.

Para a variável de entrada Colesterol Total (CT, em mg/dl), com domínio [0;400], representado pelas faixas de menores do que 170 mg/dl, de 170 até 190 mg/dl e maiores iguais do que 190 mg/dl, com os termos linguísticos “Ideal”, “Aceitável” e “Indesejável”, respectivamente, de acordo com Sociedade Brasileira de Pediatria, criou-se as funções de pertinência trapezoidais, conforme Figura 2.

Por fim, para a variável de saída Hemoglobina Glicada (em %), com domínio [0;20], representado pelas faixas de menores do que 7%, de 7% a 8%, maiores do que 8% até 10% e maiores do que 10%, com os termos linguísticos “Ideal”, “Aceitável”, “Elevada” e “Muito Elevada”, respectivamente, de acordo com a relação de HbA1c com a glicemia média e as zonas alvos de glicemia, criou-se a funções de pertinência trapezoidais, conforme Figura 3.

Figura 1: Função de Pertinência para Tempo de Diagnóstico  
**Membership Function Plot**

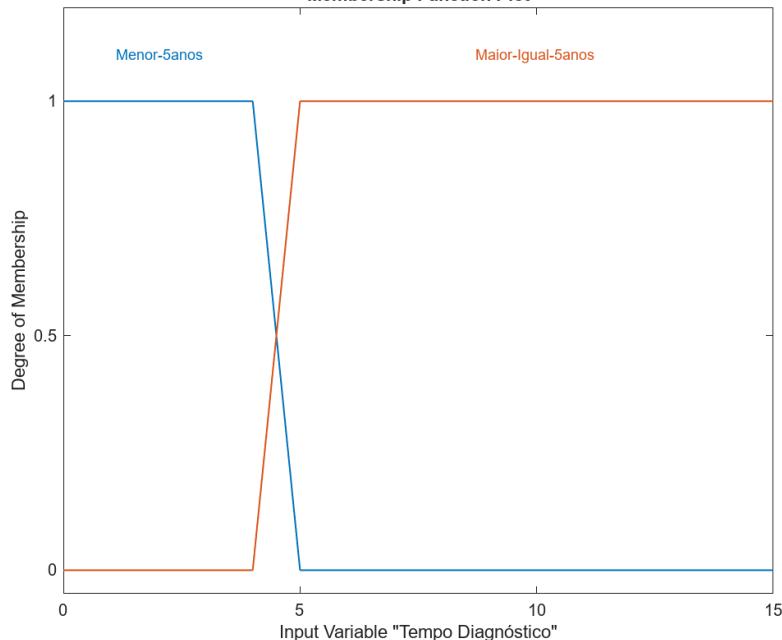


Figura 2: Função de Pertinência para Colesterol Total  
**Membership Function Plot**

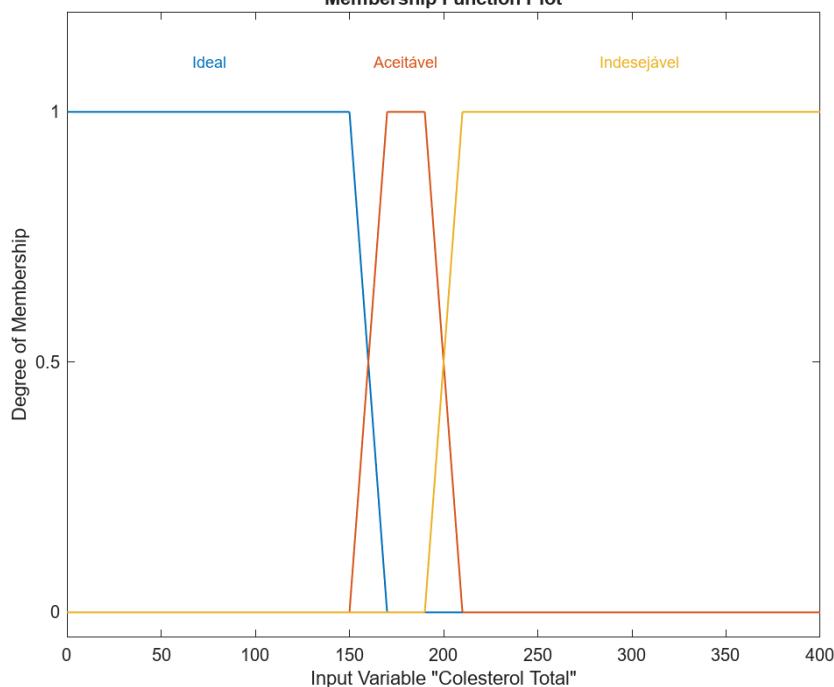
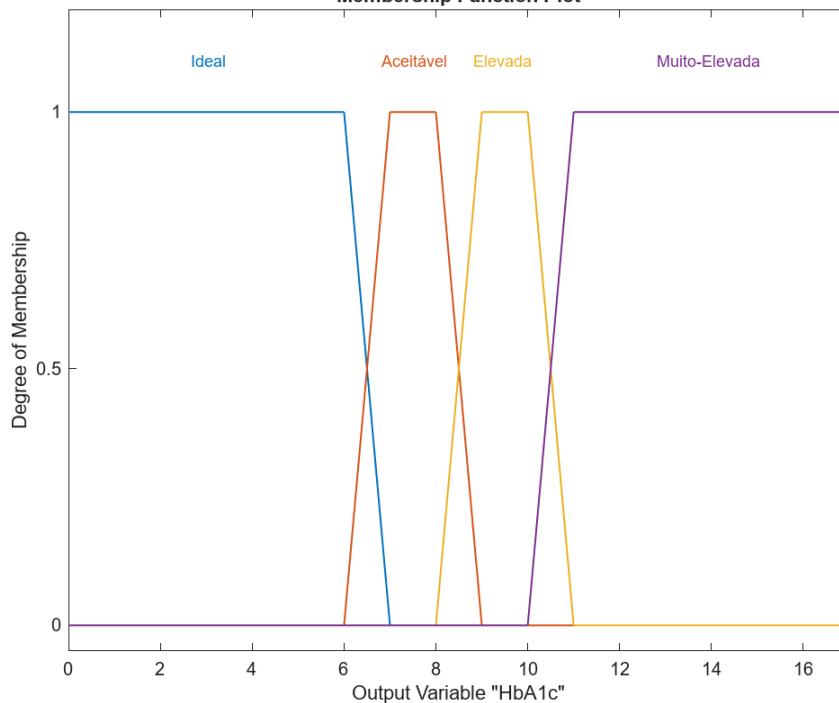


Figura 3: Função de Pertinência para HbA1c  
Membership Function Plot



Combinando os três conjuntos fuzzy, relacionando as duas variáveis de entrada com a variável de saída, das possibilidades geradas, observa-se um total de 06 regras.

Após diálogos com o especialista sobre o assunto, resolveu-se criar duas regras fuzzy de classificação, conforme são apresentadas na Tabela 4, denominadas de Situação Regra 1 e Situação Regra 2.

A diferença entre as situações está relacionada aos grupos do Tempo de Diagnóstico. Para a Situação Regra 1, os valores para classificação da variável de saída estão menos rígidos para o grupo com tempo de diagnóstico menores de 05 anos. E esta regra se inverte para a Situação Regra 2, passando o grupo com tempo de diagnóstico de maiores de 05 anos para uma situação menos rígida.

Tabela 4: Situações para as regras fuzzy de classificação para a relação entre as variáveis de entrada Tempo de diagnóstico e Colesterol Total e a variável de saída HbA1c, conforme definições para o Modelo-Fuzzy-Glicada

Situação	Tempo de diagnóstico	Colesterol Total	HbA1c
Regra 1	< 5 anos	Ideal	Ideal
	< 5 anos	Indesejável	Aceitável
	< 5 anos	Elevado	Elevado
	≥ 5 anos	Ideal	Aceitável
	≥ 5 anos	Indesejável	Elevado
	≥ 5 anos	Elevado	Muito Elevado
Regra 2	< 5 anos	Ideal	Aceitável
	< 5 anos	Indesejável	Elevada
	< 5 anos	Elevado	Muito Elevada
	≥ 5 anos	Ideal	Ideal
	≥ 5 anos	Indesejável	Aceitável
	≥ 5 anos	Elevado	Elevada

Fonte: Elaborado pelo autor

As figuras 4 e 5 apresentam as representações gráficas tridimensionais da etapa de defuzzificação, para a relação entre as variáveis Tempo de Diagnóstico e Colesterol Total, para explicar a variável Hemoglobina Glicada. O tipo de defuzzificação utilizado foi a centroide.

Figura 4: Representação Gráfica Tridimensional das variáveis Tempo de diagnóstico, CT e HbA1c, sob a Situação Regra 1

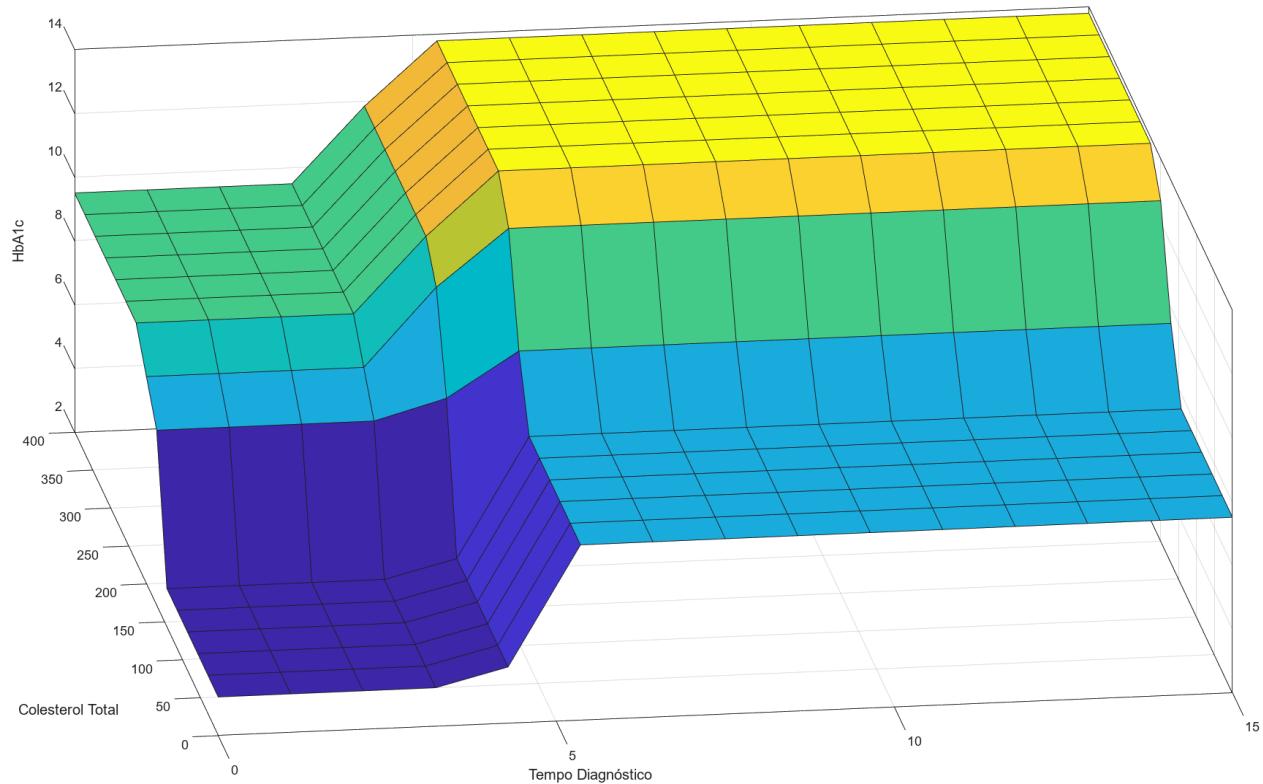
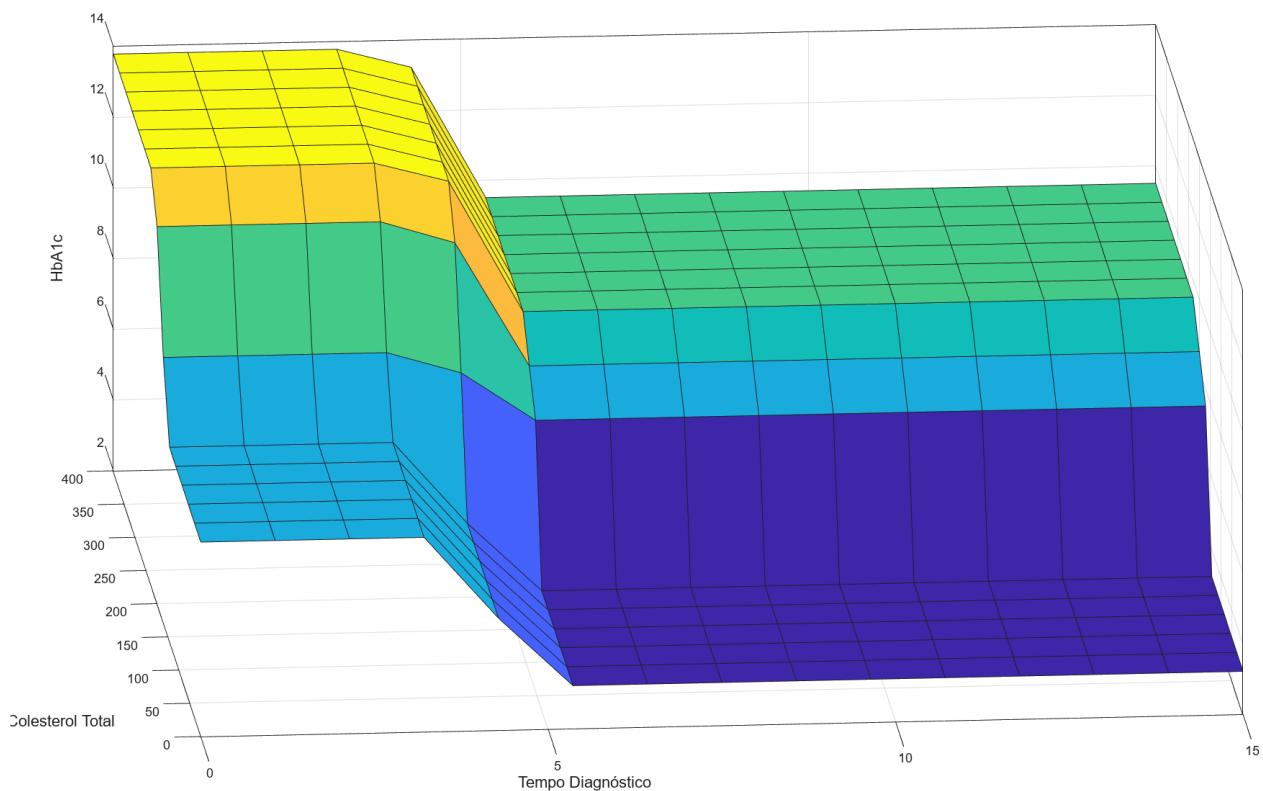


Figura 5: Representação Gráfica Tridimensional das variáveis Tempo de diagnóstico, CT e HbA1c, sob a Situação Regra 2



A defuzzificação nos modelos fuzzy converte os resultados das regras fuzzy para valores numéricos de HbA1c mais precisos, facilitando a aplicação e, até mesmo, a comparação com outros estudos. Para fins de exemplificação, foram apresentados os dados coletados e os dados observados após aplicação das técnicas estatísticas, de 10 pacientes (escolhidos de forma aleatória) do estudo (Tabela 7), através de seus valores no intervalo de 0-20%, onde classificou-se em cada intervalo, na qual representa a classificação do nível de Hemoglobina Glicada.

Os resultados apresentados na tabela 7 indicam que tanto do modelo de regressão, quanto os modelos Fuzzy apresentaram limitações para previsão dos valores e níveis de HbA1c considerando o colesterol total e tempo de diagnóstico. No modelo de regressão foi verificado que o nível de HbA1c foi previsto corretamente em apenas 40% dos casos. No modelo Fuzzy da regra 1 foi verificado que o sistema conseguiu prever corretamente o nível de HbA1c em apenas 20% dos casos. No modelo Fuzzy da regra 2 o sistema conseguir prever corretamente o nível de HbA1c em somente 30% dos casos.

Tabela 7: Comparação entre as classificações dos níveis de hemoglobina glicada para os casos dos dados coletados e os dados modelados pela regressão linear e pela lógica fuzzy

Dados Coletados				Dados Modelados					
				Regressão Linear		Fuzzy – Regra 1		Fuzzy – Regra 2	
TD	CT	HbA1c	Nível HbA1c	HbA1c	Nível HbA1c	HbA1c	Nível HbA1c	HbA1c	Nível HbA1c
1	201,00	5,88	1	9,91	3	8,59	3	12,8	4
3	224,00	15,20	4	11,20	4	9,50	3	13,8	4
3	154,00	10,20	4	7,77	2	3,58	1	7,94	2
4	172,92	8,55	3	8,78	3	7,50	2	9,50	3
5	179,00	6,90	1	9,16	3	9,50	3	7,50	2
6	203,00	7,20	2	10,42	4	13,1	4	8,77	3
6	170,00	7,30	2	8,80	3	9,50	3	7,50	2
7	212,00	14,20	4	10,94	4	13,8	4	9,50	3
9	139,00	7,60	2	7,53	2	7,50	2	3,21	1
11	184,00	6,00	1	9,90	3	9,50	3	7,50	2

Nota: Para interpretação no nível de HbA1c considerara categoria 1 (<7%), categoria 2 (7 a 8%), categoria 3 (>8% a 10%) e categoria 4 (>10%).

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4 DISCUSSÃO

Na amostra não foi verificada diferença significativa na distribuição de proporção entre os sexos. Foram incluídos no estudo somente registros de consultas com dados completos. No período de coleta de dados foi verifica um aumento do número de consultas com dados completos. O número inferior de consultas em 2019 a 2020 em relação a 2022 e 2023 se deve ao período de pandemia do COVID-19 e retorno gradativo das rotinas de consulta. A maior proporção da amostra utilizava o MDI como método de administração de insulina (tabela 1).

A Hemoglobina Glicada (HbA1c) é considerado um importante indicador no monitoramento do controle glicêmico em pessoas com diabetes. Reflete a média dos níveis de glicose no sangue nos últimos 2-3 meses e é um parâmetro determinante para avaliar o risco de complicações relacionadas ao diabetes (CHIANG et al., 2018). A falta de controle glicêmico, caracterizada por valores elevados de HbA1c, está relacionada com aumento do estresse oxidativo e na formação de produtos da glicação avançada (AGEs). Esses mecanismos, como descrito por Yamagishi et al. (2015), estão interligados e desempenham papéis centrais no desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares.

O estresse oxidativo é definido com um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante do organismo. A hiperglicemia aumenta a geração de ROS pela ativação da cadeia respiratória mitocondrial em células dependentes de glicose, como células endoteliais e renais. O excesso de glicose intracelular ativa vias metabólicas como a poliol (sorbitol), hexosamina e da proteína quinase C (PKC), contribuindo para o aumento do estresse oxidativo. Como descrito por Wang e Zhang (2024), essa condição tem como consequências danos a lipídeos (peroxidação lipídica), proteínas (oxidação) e DNA (mutações e disfunções). A disfunção endotelial por redução na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), promove vasoconstrição e inflamação agravando lesões teciduais.

Os Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) são compostos formados a partir de reações não enzimáticas entre açúcares redutores e proteínas, lipídeos ou ácidos nucleicos, promovidas pela hiperglicemia crônica. A formação dos AGEs é acelerada em condições de hiperglicemia e estresse oxidativo, com impacto sobre as proteínas estruturais como colágeno, reduzindo a elasticidade e promovendo rigidez tecidual. A ligação dos AGEs aos receptores RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) ativa cascatas intracelulares inflamatórias, como NF-κB, promovendo estresse oxidativo adicional. Esta condição estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6), o que leva a inflamação crônica agravando a disfunção microvascular e macrovascular (referências). Esses mecanismos reforçam a necessidade de intervenções precoces para evitar os danos causados pela hiperglicemia persistente, protegendo tecidos-alvo como rins, olhos, nervos e sistema cardiovascular. Portanto, a terapia do DM1 é essencialmente baseada na administração de insulina e monitoramento da glicemia para promover a manutenção da glicemia em valores aceitáveis. Além disto, uma abordagem nutricional, que envolve a contagem de carboidrato e mudanças de hábitos em relação a atividade física, contribui de forma significativa para o controle da doença. Desta forma, o manejo do DM1 exige uma abordagem multidisciplinar e um envolvimento ativo do paciente e sua família (CHIANG et al., 2018).

Embora a adesão a terapia com insulina seja o principal fator relacionado ao bom controle glicêmico, outros fatores como o tempo de diagnóstico, composição corporal e perfil lipídico, são apontados como fatores que podem influenciar o controle glicêmico e aumentar o risco de complicações. Estudos, como o de Rossaneis et al. (2019), destacam a importância de investigar o impacto dessas variáveis para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no controle da doença.

No entanto os modelos matemáticos utilizados para analisar o efeito de fatores de risco sobre indicadores de saúde e controle da doença podem fornecer resultados e perspectivas diferentes. Considerando a complexidade da interação dos mecanismos fisiológicos sobre o comportamento de um determinado desfecho, modelos de regressão linear múltipla e regressão logística são amplamente utilizados para os estudos que buscam investigar esta relação de causa-efeito (COX, 2021).

A regressão linear pode ser utilizada para identificar e quantificar a relação entre HbA1c e fatores de influência, como idade, tempo de diagnóstico, doses de insulina, frequência de monitoramento glicêmico, adesão ao tratamento, atividade física e fatores psicossociais. Este modelo de análise é relativamente simples e permite a interpretação direta de coeficientes quando estes apresentam relações lineares. No entanto, apresentam limitações para identificar relações não-lineares entre variáveis.

A Lógica Fuzzy é outro modelo matemático que pode ser utilizado para a análise de fatores de influência sobre um desfecho de interesse, embora seu uso ainda seja limitado nos estudos de pacientes com DM1. A Lógica Fuzzy lida bem com incertezas e dados imprecisos, atribuindo graus de pertinência (valores entre 0 e 1) em vez de categorizações rígidas. Como mostrado por Hasan et al. (2024), essa abordagem é útil para modelar relações complexas ou não-lineares entre variáveis e para incorporar fatores qualitativos, como qualidade de vida ou percepção de adesão ao tratamento. Assim, tem com vantagem a flexibilidade para lidar com incertezas, interpretação adaptativa e integração de variáveis qualitativas e quantitativas.

Apesar da Lógica Fuzzy parecer vantajosa em relação aos modelos de regressão, o uso integrado das duas abordagens pode fornecer interpretações mais próximas da realidade. Como demonstrado por Sahoo e Chakraverty (2024), a regressão linear pode fornecer uma visão inicial das associações entre variáveis, enquanto a Lógica Fuzzy pode capturar nuances adicionais e complementar as análises. Mas vale destacar, que a complexidade das interações biológicas em relação ao número de fatores de influência deve ser considerada, pois, nenhum dos modelos é capaz de captar todos os fatores que determinam a resposta de um desfecho de interesse. Vale destacar, que o presente estudo não tem como objetivo discutir aspectos fisiológicos do controle glicêmicos, mas analisar a

aplicação do uso da regressão e da Lógica Fuzzy para a investigação de fatores de influência sobre a HbA1c.

Os resultados indicam que a regressão linear apresentou coeficiente de determinação elevado ( $R^2 = 93,83\%$ ), sugerindo um bom ajuste aos dados. O alto valor do  $R^2$  se deve ao modelo de regressão sem a constante de regressão, o que não é indicado, pois, a constante de regressão fornece um ajuste importante do erro e aumenta a validade externa (referência). No entanto para aumentar a chance de identificar variáveis com potencial para a Lógica Fuzzy, optamos pelo uso da regressão sem a constante. Assim, não recomendamos que os valores de  $R^2$  apresentados sejam utilizados para a quantificação da relação de causa-efeito e nem para a análise da qualidade do modelo de regressão.

A limitação do modelo de regressão sem a constante pode ser verificada nos resultados da tabela 7, em que a precisão na previsão dos níveis de HbA1c foi limitada, identificando corretamente apenas 40% dos casos, o que sugere uma baixa validade externa do modelo. Isso é visto nos estudos de Schisterman et al. (2006), que discute as limitações dos modelos de regressão e propõem métodos para lidar com esses valores abaixo dos limites estabelecidos. Isso reflete a complexidade das interações entre os fatores estudados (tempo de diagnóstico e colesterol total) e outros potenciais influenciadores que podem não ter sido capturados pelo modelo linear. Estudos prévios apontam que variáveis como adesão ao tratamento, prática de atividade física e controle glicêmico diário podem desempenhar papéis significativos no controle da HbA1c e não foram incluídas nesse modelo. Por exemplo, Abdollahi et al. (2022) demonstraram que o autocontrole, incluindo adesão ao tratamento, prática de atividade física e monitoramento glicêmico diário, tem um impacto direto nos níveis de HbA1c. Além disso, Gomes e Negrato (2016) mostraram que a adesão aos regimes terapêuticos de insulina em pacientes é essencial para manter o controle glicêmico adequado.

Os modelos fuzzy foram desenvolvidos para traduzir as relações complexas entre as variáveis de entrada e saída. Apesar de sua flexibilidade para lidar com incertezas, os resultados demonstraram limitações em termos de precisão, com a Regra 1 prevendo corretamente apenas 20% dos casos e a Regra 2 prevendo corretamente apenas 30% dos casos. Como discutido por Zimmermann (2021), as limitações podem estar relacionadas à escolha das funções de pertinência e das regras fuzzy, que desempenham um papel central na modelagem. Sivanandam et al. (2007) destacam ainda que a simplicidade dos critérios definidos para as variáveis linguísticas pode influenciar negativamente na eficácia do modelo, sugerindo uma maior atenção nestes aspectos para poder gerar melhores resultados.

Neste sentido, estudos aplicados em diversos contextos clínicos estão cada vez mais criteriosos em certas escolhas para a previsão da hemoglobina glicada. Por exemplo, no estudo de Kalpana e

Kumar (2019), a ideia foi incorporar variáveis clinicamente relevantes para a previsão da glicada, combinando múltiplas regras fuzzy e funções de pertinência, para alcançar resultados significativos. Já Bressan et al. (2020), em seus estudos do uso da Lógica Fuzzy, as premissas estavam relacionadas com a combinação de ferramentas de árvore de decisão. Por isso, observou-se algumas limitações, mesmo baseadas com o auxílio de especialistas. As previsões baseadas nas simplicidades dos critérios definidos para as variáveis linguísticas e funções de pertinência, afetaram o estudo, fazendo com que a integração das variáveis, funções e regras fossem mais robustas.

Por fim, Araujo et al. (2019), considerou uma ampla gama de variáveis para a previsão, incluindo de histórico familiar a hábitos alimentares, para ter um processo de criação de regras fuzzy e de fuzzificação mais abrangente, baseado nos sintomas e fatores de risco. Comparando este presente estudo com estes mencionados, percebe-se a utilização de algumas ideias de cada um deles. De Kalpana e Kumar (2019), a ideia de incorporar apenas variáveis relevantes. De Bressan et al. (2020), com o auxílio de especialistas, criou-se as regras fuzzy. E de Araujo et al. (2019), foram levados em conta os sintomas e, principalmente, os fatores de risco.

Analisando as variáveis, os modelos identificaram que o tempo de diagnóstico e o colesterol total foram os principais preditores de HbA1c. O aumento do tempo de diagnóstico está associado ao maior risco de controle glicêmico inadequado, possivelmente devido a alterações na adesão ao tratamento e na resposta imunológica ao longo do tempo (referência). Da mesma forma, o colesterol total elevado reflete potencial resistência insulínica e maior risco cardiovascular, influenciando negativamente os níveis de HbA1c (MELO et al., 2023; MENEGUCCI et al., 2023).

Os achados reforçam a importância de uma abordagem multidimensional no manejo do DM1. Os sistemas fuzzy podem ser aprimorados para incluir fatores como adesão ao tratamento e suporte psicossocial. Apesar dos resultados indicarem limitações do modelo, os resultados sugerem a necessidade de atenção para estratégias de controle do perfil lipídico e educação continuada, especialmente em pacientes com maior tempo de diagnóstico. Além disso, informações relacionadas com o uso de tecnologias como CGM (monitoramento contínuo de glicose) e sistemas híbridos podem fornecer dados mais detalhados para alimentar os modelos.

Como dito anteriormente, é necessário considerar a complexidade da interação entre os fatores, pois, tanto a regressão linear quanto os modelos fuzzy não capturaram fatores comportamentais e ambientais que influenciam a HbA1c, sugerindo a necessidade de ampliar as variáveis estudadas. Assim, o aprimoramento dos modelos pode depender da integração de técnicas avançadas, como redes neurais fuzzy e aprendizado de máquina, que pode melhorar a previsão ao lidar com conjuntos de dados mais complexos e variáveis interdependentes.

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que, embora a regressão linear tenha mostrado um bom ajuste estatístico, a lógica fuzzy oferece maior potencial para incorporar a complexidade inerente ao controle glicêmico em crianças e adolescentes com DM1. A combinação das duas metodologias, aliada a variáveis adicionais, pode contribuir para intervenções clínicas mais eficazes e personalizadas. Deste modo, a individualização do tratamento e a experiência clínica do terapeuta deve ser levada em consideração para a melhor tomada de decisão clínica. Porém, a identificação de fatores de influência, mesmo que de forma discreta, por modelos matemáticos pode contribuir para uma prática clínica mais assertiva, que colabore com o controle da doença e de suas complicações.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade de Marília (UNIMAR), ao Programa de Pós-Doutorado da Faculdade de Ciências e Engenharia de Tupã da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de Bolsa Produtividade ao autor Luís Roberto Almeida Gabriel Filho (Proc. 317061/2023-2).

## REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, B.; GHAFFARI, M.; DOROSTEH, A. P.; RAKHSHANDEROU, S. The Role of Diabetes-Related Self-Management in Type II Diabetes Mellitus and Impact on HbA1c. *Journal of Diabetes Metabolism and its Complications*, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31487/j.JDMC.2022.01.01>. Acesso em: 18 dez. 2024.

ARAUJO, M. D. A.; MOREIRA, L. Y. M. R.; DE ARAÚJO, A. V. C.; DE BRITO, R. X. A Lógica Fuzzy Como Recurso Auxiliador na Predição da Diabetes do Tipo 2. In: ESCOLA REGIONAL DE COMPUTAÇÃO DO CEARÁ, MARANHÃO E PIAUÍ (ERCEMAPI), 7., 2019, São Luís/MA. Anais [...]. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2019. p. 17-24.

BAUMAN, C. D.; BAUMAN, J. M.; MOURÃO, D. M.; PINHO, L. de; BRITO, M. F. S. F.; CARNEIRO, A. L. G.; SILVEIRA, M. F.; SILVA, C. S. de O. e. Dyslipidemia prevalence in adolescents in public schools. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 73, n. 3, p. e20180523, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0523>. Acesso em: 18 dez. 2024.

BJORNSTAD, P.; DONAGHUE, K. C.; MAAHS, D. M. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 10, p. 809–820, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30035-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30035-4). Acesso em: 18 dez. 2024.

BRESSAN, G. M.; AZEVEDO, B. C. F. de.; SOUZA, R. M. de. A Fuzzy Approach for Diabetes Mellitus Type 2 Classification. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 63, p. e20180742, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020180742>. Acesso em: 18 dez. 2024.

CASTRO, A. P. P.; NOVAES, J. F. de. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 95, n. 2, p. 238–246, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2018.03.007>. Acesso em: 18 dez. 2024.

CHIANG, J. L.; MAAHS, D. M.; GARVEY, K. C.; HOOD, K. K.; LAFFEL, L. M.; WEINZIMER, S. A.; WOLFSDORF, J. I.; SCHATZ, D. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, v. 41, n. 9, p. 2026–2044, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dci18-0023>. Acesso em: 18 dez. 2024.

COX, L. A. Jr. Toward practical causal epidemiology. *Global Epidemiology*, v. 3, p. 100065, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2021.100065>. Acesso em: 18 dez. 2024.

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SBP. Dislipidemia na criança e no adolescente - Orientações para o pediatra. *Guia Prático de Atualização SBP*, v. 8, maio 2020a. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22336c-GPA\\_Dislipidemia\\_Criancas\\_e\\_Adolesc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22336c-GPA_Dislipidemia_Criancas_e_Adolesc.pdf). Acesso em: 18 dez. 2024.

ELHENAWY, Y. I.; ABDELMAGEED, R. I.; ZAAAFAR, D. K.; ABDELAZIZ, A. W. Adherence to Insulin Therapy Among Children with Type 1 Diabetes: Reliability and Validity of the Arabic Version of the 4-Item Morisky Medication Adherence Scale. *Patient Preference and Adherence*, v. 16, p. 1415–1421, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/PPA.S341061>. Acesso em: 18 dez. 2024.

FAGUNDES MELO, R. et al. Investigating the Incidence of Dyslipidemia among Brazilian Children and Adolescents Diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. 2024.

FERRANTI, S. D. de; NEWBURGER, J. W. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. UpToDate, 2023a. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-and-adolescentsdefinition-screening-and-diagnosis>. Acesso em: 18 dez. 2024.

FERRANTI, S. D. de; NEWBURGER, J. W. Dyslipidemia in children and adolescents: Definition, screening, and diagnosis. UpToDate, 2023b. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-and-adolescentsdefinition-screening-and-diagnosis>. Acesso em: 18 dez. 2024.

GOMES, M. B.; NEGRATO, C. A. Adherence to insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: A nationwide survey in Brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 120, p. 47–55, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.07.011>. Acesso em: 18 dez. 2024.

HASAN, N.; ISLAM, M. S.; HAYAT, M. T. A Fuzzy Logic Approach for Predicting Gestational Diabetes Mellitus Using Risk Factors. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ELECTRICAL ENGINEERING AND INFORMATION & COMMUNICATION TECHNOLOGY, 6., 2024, Dhaka. Proceedings [...]. Dhaka: IEEE, 2024. p. 1479-1484.

HOLM, H.; KENNBACH, C.; LAUCYTE-CIBULSKIENE, A.; NILSSON, P. M.; JUJIC, A. The impact of prediabetes and diabetes on endothelial function in a large population-based cohort. *Blood Pressure*, v. 33, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2298309>. Acesso em: 18 dez. 2024.

IZAR, M. C. de O.; FONSECA, F. A. H.; FALUDI, A. Á.; ARAÚJO, D. B. de; VALENTE, F.; BERTOLUCI, M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Em: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, v. 1, p. 1–28, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-19>. Acesso em: 18 dez. 2024.

KALPANA, M.; KUMAR, A. V. S. Fuzzy expert system for diabetes using fuzzy verdict mechanism. *International Journal of Advanced Networking and Applications*, v. 3, n. 2, p. 1128, 2011.

LIND, M. et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 21, p. 1972-1982, 2014.

MASSAD, E.; ORTEGA, N. R. S.; SILVEIRA, P. S. P. *Métodos Quantitativos em Medicina*. São Paulo: Manole, 2004.

MELO, K. F. S. et al. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. In: *Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes*. São Paulo: Conectando Pessoas, 2023. p. 1-29.

MENEGUCCI, T. et al. The Influence of Body Fat and Lean Mass on HbA1c and Lipid Profile in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diseases*, v. 11, n. 4, p. 125, 2023.

MONTEIRO, A. et al. Lipid profile of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Residência Pediátrica*, v. 12, n. 2, p. 1-6, 2022.

ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007.

RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. In: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. São Paulo: Conectando Pessoas, 2022. p. 1-28.

ROSSANEIS, M. A. et al. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 3, p. 997-1005, 2019.

SAHOO, M.; CHAKRAVERTY, S. Possibilistic linear and quadratic regression analysis for fuzzy random data and application. *Journal of Statistics and Management Systems*, v. 27, n. 6, p. 1095-1115, 2024.

SCHISTERMAN, E. F. et al. The limitations due to exposure detection limits for regression models. *American Journal of Epidemiology*, v. 163, n. 4, p. 374-383, 2006.

SHEN, C. Y. et al. Advanced Glycation End-Products Acting as Immunomodulators for Chronic Inflammation, Inflammaging and Carcinogenesis in Patients with Diabetes and Immune-Related Diseases. *Biomedicines*, v. 12, n. 8, p. 1699, 2024.

SIBAL, L. et al. Friedewald equation underestimates low-density lipoprotein cholesterol at low concentrations in young people with and without Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 27, n. 1, p. 37-45, 2010.

SILVA, T. P. R. et al. Total cholesterol and low-density lipoprotein alterations in children and adolescents from Brazil: a prevalence meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 67, n. 1, p. 19-44, 2023.

SIVANANDAM, N.; SAI, S.; DEEPA, S. N. *Introduction to fuzzy logic using MATLAB*. Berlin: Springer, 2007.

SMITH, J. K.; JOHNSON, L.; BROWN, R. Impact of Glycemic Control on Quality of Life in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 33, n. 5, p. 713-721, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad, 2019.

WANG, N.; ZHANG, C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants*, v. 13, n. 4, p. 455, 2024.

YAMAGISHI, S. et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Molecular Medicine*, v. 21, p. S32-S40, 2015.

ZIMMERMANN, H. J. *Fuzzy Set Theory – and Its Applications*. Boston: Springer, 2001.