

Determinación de los parámetros del Modelo de Bergman para ratones diabéticos tratados con *Ibervillea sonorae*

Sotelo-De Ávila Alejandro Artemio¹, Rico Ascención Itzamná Omar¹, Sánchez González Rodrigo¹, Sánchez Velarde Emmanuel Salvador¹, Ramírez Sotelo María Guadalupe², Cabrera Llanos Agustín Ignacio¹.

¹Departamento de Bioprocesos, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, México D.F.

²Departamento de Bioingeniería, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional,

Resumen— En este artículo se muestra la identificación de los parámetros de modelo mínimo de Bergman para la interacción de glucosa-insulina en tres etapas: la evolución de la concentración de insulina, la evolución de la glucosa y la interacción propia de la glucosa-insulina. En primer lugar, la dinámica de la glucosa medida en ratones sanos tratados con los extractos de raíz de *Ibervillea sonorae* en una gama de 100-400 mg / kg; Del mismo modo, para los ratones previamente inducidos con diabetes mellitus tipo 2, se determinan los diferentes valores de los parámetros obtenidos y se comparan mostrando cómo influyen en la dinámica del modelo de Bergman. Los valores de la interacción de glucosa-insulina se obtuvieron in vivo, mediante muestras de sangre de los ratones, en intervalos definidos. La evolución y la variabilidad de la estimación se muestran en forma gráfica; también el error de estimación se cuantifica mediante curvas de rendimiento, que describen el comportamiento del sistema.

Keywords— Bergman, diabetes, identificación, *Ibervillea sonorae*, simulink.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede usar la insulina eficazmente [1]. La insulina es una hormona producida en el páncreas que señala a las células para que envíen los transportadores de glucosa hacia la membrana celular, permitiendo que ingrese a la célula y convirtiéndose en la energía necesaria para su funcionamiento. Una persona con diabetes no absorbe adecuadamente la glucosa, y la glucosa sigue circulando por la sangre (una afección conocida como hiperglucemia), lo cual daña con el tiempo los tejidos del cuerpo. Hay tres tipos principales de diabetes:

La diabetes tipo 1 es causada por una reacción autoinmune, el sistema de defensa del cuerpo ataca las células beta productoras de insulina en el páncreas.

En la diabetes tipo 2 (DM2), la más común, el cuerpo puede producir insulina, pero o bien esto no es suficiente o bien el cuerpo no puede responder a sus efectos, dando lugar a una acumulación de glucosa en sangre.

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes

(IDF, por sus siglas en inglés) en 2013 se registraron 4,600 millones de casos de diabetes en población adulta (de 20 a 79 años) internacionalmente, de los cuales 8, 723,420 casos de estos fueron registrados en México [2].

Para realizar cualquier tipo de investigación biomédica se hace preciso experimentar con animales. Los modelos de animales son usados para buscar posibles soluciones a los padecimientos, enfermedades y alteraciones presentes en los seres humanos.

Los animales diabéticos han contribuido a entender las causas, consecuencias y tratamiento de este síndrome metabólico, aunque no representen exactamente los aspectos de la enfermedad en el ser humano [3].

Para describir el modelo de ratón diabético, a los animales de experimentación, se les indujo DM2 con estreptozotocina, y como hipoglucemiante se utilizó extracto de raíz de *Ibervillea sonorae*, el cual ha sido estudiado por su efecto antidiabético, a diferentes concentraciones con diferentes extractos [4].

El modelo de interacción glucosa e insulina fue propuesto como modelo de aproximación muy efectivo para estimar la sensibilidad de la insulina y la efectividad de la glucosa, lo cual es muy útil para el estudio de la diabetes [5].

II. METODOLOGÍA

A. Modelo ratón diabético

Para determinar experimentalmente el modelo glucosa-insulina en ratas sanas se realizó una cinética en 5 grupos, cada uno conformado por 5 animales sanos: un grupo de control negativo al cual se le administró agua purificada, tres grupos administrados con extracto de raíz de *Ibervillea sonorae*, en dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg; y un grupo de control positivo, administrado con 6 mg/kg de glibeipirida. Con el fin de obtener las variaciones de glucemia durante un periodo de 8 horas.

De la misma manera para determinar el modelado con animales diabéticos se realizó una cinética en 5 grupos,

cada uno conformado por 5 animales a los cuales se les indujo DM2. El grupo de control negativo al cual se le administró agua purificada, los grupos administrados con una dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg, y grupo de control positivo, administrado con 6 mg/kg de glimepirida. Con el fin de obtener las variaciones de glucemia durante un periodo de 8 horas.

B. Modelo de Bergman

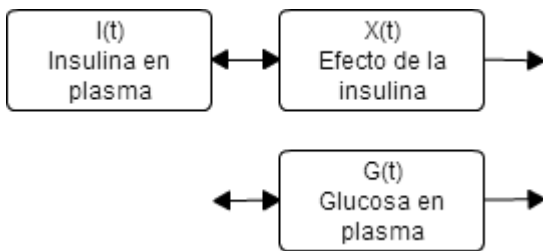


Figura 1 Diagrama del modelo resumido de la interacción glucosa-insulina..

El modelo mínimo fue desarrollado por Bergman et al. en 1979, este es comúnmente usado para analizar resultados de tolerancia de glucosa en humanos y animales de laboratorio [4]. El método más utilizado es proporcionar una dosis de glucosa a un paciente de manera intravenosa, durante un periodo de 60 segundos, y los niveles de glucosa e insulina se registran. Esta dosis de glucosa eleva inmediatamente los niveles de concentración de glucosa en plasma, forzando a que las células β del páncreas secreten insulina. La insulina en el plasma se incrementa por este medio, mientras que la ingesta de glucosa por músculos, hígado y tejido es incrementada por la insulina remota en acción. Esto baja la concentración de glucosa en el plasma, haciendo que las células β secreten menos insulina, por lo que un efecto de retroalimentación surge. El modelo integrado de glucosa-insulina llamado Modelo de Bergman, está ilustrado en la figura 1, este está descrito por las ecuaciones diferenciales no lineales obtenidas por medio de métodos compartimentales presentadas a continuación [6].

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -[p_1 + x(t)]G(t) + p_1 Gb + p(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - Ib] \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -n[I(t) - Ib] + u(t) \end{aligned} \quad (1)$$

Dónde las variables que cambian respecto al tiempo son:

$G(t)$: concentración de glucosa en plasma [mg/dl] en el tiempo t [min]; $I(t)$: concentración de insulina en plasma [μ U/ml] en el tiempo t [min]; $X(t)$: efecto de la insulina

sobre la desaparición neta de glucosa [min^{-1}]; $u(t)$: función gaussiana que representa el aumento de glucosa debido a la ingesta de alimento.

Y los parámetros que fueron considerados como constantes representan lo siguiente:

G_b : nivel de glucosa basal [mg/dl]; I_b : nivel de insulina basal [μ U/ml]; n : orden de decrecimiento para la insulina en plasma [min^{-1}]; p_1 : valor máximo inicial de la curva de interacción glucosa-insulina [mg/dl]; p_2 : tasa de disminución de glucosa en tejido por unidad de insulina [min^{-1}]; p_3 : tasa de incremento de glucosa después de la acción de la insulina.

C. Uso de Matlab –Simulink

Este modelo fue programado dentro del ambiente Simulink de Matlab para poder ser comparado con los datos reales obtenidos y se le añadieron bloques para determinar la cantidad de energía asociada al error, basados en la ecuación (2)

$$J = \frac{1}{T} \int_0^T |e\%| dt \quad (2)$$

Donde J representa el índice de desempeño del error relativo porcentual ($e\%$) en un intervalo de tiempo (T); este índice sirve para medir la eficiencia en nuestra aproximación para la obtención de los parámetros deseados.

Los datos reales de la cinética del ratón sano y diabético fueron guardados en formato *.mat para poder ingresarlos al ambiente de simulink, como se muestra en la figura 2, de la misma forma fueron ingresados los valores de error estándar medio de la cinética; esto para observar el rango dentro del cual podría estar el valor de la simulación y así, obtener una curva más cercana a la realidad.

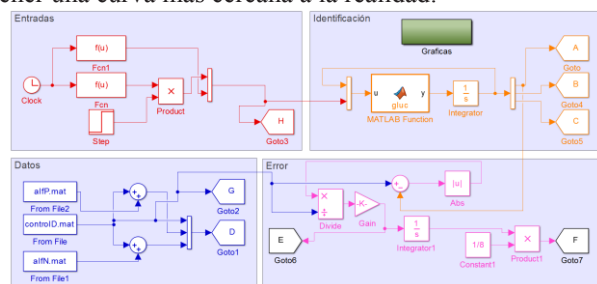


Figura 2 Modelo a bloques de interacción glucosa-insulina en Simulink.

Para reproducir correctamente el modelo glucosa-insulina, se crearon dos curvas de “alimentación”; cada una representando glucosa e insulina, respectivamente.

La base para la curva de glucosa fue una función gaussiana:

$$u(t) = ae^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}} \quad (3)$$

Cuyos valores en a , b y c fueron cambiando para ajustarse a los datos reales de la cinética del ratón.

Mientras que para la curva de insulina se utilizó la misma función pero multiplicada por un escalón, a este se le ajustó el tiempo de inicio; de esta forma se garantizó una mejor representación de la curva creada con los datos reales.

Las variables que se utilizaron para estimar la curva de la interacción glucosa-insulina fueron p_1 , p_2 y p_3 , los valores iniciales del integrador a la salida del bloque MATLAB function y las curvas de alimentación.

III. RESULTADOS

A. Comparación entre el sistema y el modelo real

Grificando los datos reales obtenidos de los animales sanos y la estimación del modelo, se obtiene un índice de desempeño de 0.5025. Como se observa en la figura 3, donde se estimaron los valores del grupo de animales administrados con una dosis de 400 mg/kg, la recta se ajusta con un índice de desempeño muy bajo. Por igual, con los datos del control positivo del grupo de animales sanos se ajustaron los parámetros del modelo para obtener un índice de desempeño 3.9650. Y como se muestra en la figura 4 la curva de estimación se acerca mucho al modelo real de animal sano.

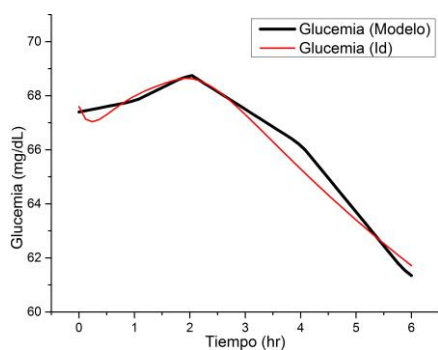


Figura 3 Gráfica de estimación, grupo con dosis de 400 mg/kg, animales sanos.

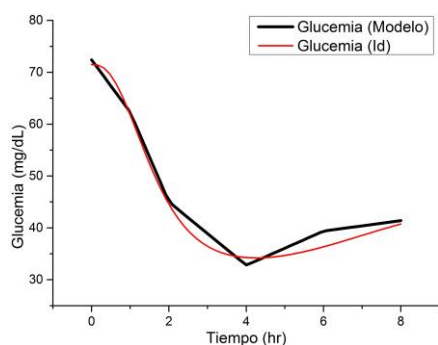


Figura 4 Gráfica de estimación, grupo de control positivo, animales sanos.

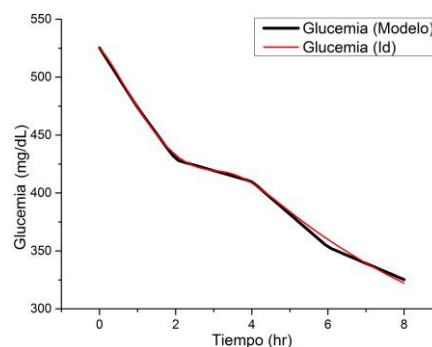


Figura 5 Gráfica de estimación, grupo administrado con dosis de 200 mg/kg, animales diabéticos.

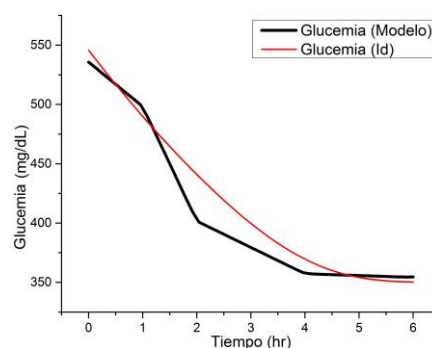


Figura 6 Gráfica de estimación, grupo de control positivo, animales diabéticos.

Por igual, para el grupo de animales diabéticos se graficaron tanto los datos reales del modelo como la curva de estimación. Mostrando en la figura 5 el grupo de ratones administrado con una dosis de 200 mg/kg, con un índice de desempeño de 0.4754. Y de la misma manera, en la figura 6, se muestran los datos del grupo de control positivo y su curva de estimación obteniendo un índice de desempeño de 0.9624.

B. Cinética y parámetros calculados

Se muestran los resultados de la cinética de ratones sanos en la tabla 1.

Tabla 1: Valores de medición de glucemia en animales sanos.
Glucemia (mg/dL)*

Grupo	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
Control (-)	69.00	72.40	70.20	73.40	68.00	64.20
100 mg/kg	72.00	72.20	67.40	65.40	65.80	61.40
200 mg/kg	72	73	75.2	65.2	63.8	61.6
400 mg/kg	67.40	67.80	68.80	66.20	61.20	66.80
Control (+)	72.40	62.30	45.00	32.80	39.40	41.40

*Se presenta el valor promedio de las mediciones, con un error estándar promedio máximo de 10.47% y de 1.55% mínimo.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la cinética en ratones diabéticos.

Tabla 2: Valores de medición de glucemia en animales diabéticos.

Grupo	Glucemia (mg/dL)*					
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
Control (-)	573.0	572.6	573.0	574.6	576.0	565.0
100 mg/kg	556.3	546.7	503.0	491.0	487.0	485.7
200 mg/kg	526.3	473.7	428.7	410.0	363.3	325.3
400 mg/kg	596.0	415.7	396.7	367.7	329.3	297.0
Control (+)	535.7	498.3	401.7	357.3	354.3	367.7

*Se presenta el valor promedio de las mediciones, con un error estándar promedio máximo de 5.17% y de 0.10% mínimo.

Se muestran los resultados de los parámetros obtenidos a través de la curva de estimación del modelo de interacción glucosa-insulina, en la tabla 3 para animales sanos y en la tabla 4 para animales diabéticos.

Animales sanos					
Grupo	p1	p2	p3	Error% max	Error dinámico
Control (-)	1	1x10 ⁻⁸	0.055	1.1265	0.5025
100 mg/kg	0.75	0.001	1.3	1.5091	0.4293
200 mg/kg	1.7	1	0.45	2.6625	0.9688
400 mg/kg	0.009	5.5	1	1.3206	0.3428
Control (+)	1.1	0.001	1.09	7.6001	3.9650

Tabla 3: Valores de los parámetros y errores obtenidos de la simulación del modelo de interacción glucosa-insulina para animales sanos.

Animales diabéticos					
Grupo	p1	p2	p3	Error% max	Error dinámico
Control (-)	0.009	37	4	0.3268	0.1251
100 mg/kg	1.1	1.7	1.3	1.8706	0.7980
200 mg/kg	0.31	0.03	0.57	1.8486	0.4754
400 mg/kg	0.4	1.3	0.3	4.7221	1.3190
Control (+)	0.7	0.48	0.65	3.1193	0.9624

Tabla 4: Valores de los parámetros y errores obtenidos de la simulación del modelo de interacción glucosa-insulina para animales diabéticos.

C. Discusión de los valores de los parámetros obtenidos

Mediante el cambio de cada uno de los parámetros (valores iniciales del integrador, curvas de alimentación y variables expresadas en el modelo de interacción glucosa-insulina) fue posible determinar en qué manera afectaban al modelo.

Comenzando con los valores iniciales del integrador que se encuentra a la salida del bloque MatLab function, se encontró que el primer valor expresa el nivel de inicio de la curva en el tiempo cero, el segundo valor determina la dirección y el valor de la pendiente con la que la curva crece durante el primer segundo; mientras que el tercer valor describe qué tan pronunciada será la curva durante las primeras dos horas.

Para el modelado de la interacción glucosa-insulina se utilizaron las gráficas y tablas de valores obtenidas para determinar el comportamiento de la simulación mediante los diferentes valores que tomaban los siguientes parámetros: $p_1, p_2, p_3, G_B, I_B, n$.

Se encontró que p_1 representaba el valor máximo hasta donde la curva podía subir dentro de la primera hora, por lo que representa el valor de glucosa que se e^4 servaron cambios en la forma en que la insulina disminuye la glucosa; si p_2 es un valor muy grande, entonces la curva se ve forzada a llegar a un valor máximo y mantenerse ahí, desde las primeras tres horas hasta el final de la simulación; por lo que representa la tasa de disminución de glucosa por unidad de insulina. Mientras que el valor de p_3 era el último valor que la simulación adquiría, representando el valor del incremento de glucosa después de la acción de la insulina; por lo que podía ser modificado para subir o bajar la última curva de la simulación. [5]

El modelo de Bergman ha sido simulado utilizando técnicas Bayesianas y cadenas de Markov en lo cual difiere de la simulación con datos reales que realizamos.

IV. CONCLUSIONES

Se obtuvo que los parámetros de los ratones diabéticos, en comparación con los de los ratones sanos, tienen valores mayores, esto indica que la variación de estos parámetros nos da características de la patología, mostrando que el modelo de Bergman describe la dinámica de glucosa e insulina de una manera eficiente.

Se comprueba que el extracto de raíz de *Ibervillea sonorae* como hipoglucemiante tiene efectos en todos los parámetros, indicando su actividad farmacéutica en base a nuestra descripción y estimación, en comparación a otros estudios recientes, que solo lo muestra con glibeipirida u otra insulina comercial.

REFERENCIAS

1. Alberti K, Zimmet P, Defronzo R. (1997) International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, England. Sec-ond edition.
2. Federación Internacional de Diabetes. (2013) Atlas de la DIABETES de la FID 6a edición. Bruselas, Bélgica ISBN: 2-930229-80-2
3. Hugues B, Rodriguez G et al, (2001) Temas de revisión, Animales de laboratorio en la endocrinología: Biomodelos de la diabetes mellitus tipo 1. Rev Cubana Endocrinol 2001;12(3):168-77
4. García Aranda, M. I., Tesis de Maestría en Ciencias de Bioprocesos: Identificación química y farmacológica de compuestos activos de Ibervillea sonorae como hipoglu-cemiante, Instituto Politecnico Nacional, México, D.F, 5 de Julio de 2013. p 53.
5. Andersen K, Højbjerg M, (2003) A Bayesian Approach to Bergman's Minimal Model, Denmark
6. Chee F, Fernando T, (2007) Closed-Loop Control of Blood Glucose, Springer-Verlag Berlin Heilderber, ISSN 0170-8643.