

VI CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD 4, 5 y 6 de junio de 2015 “Generación de Nuevas Técnicas de Diagnóstico y Tratamiento”

SEGUIMIENTO DEL MODELO DE BERGMAN CON RED NEURONAL DIFERENCIAL EN LABVIEW PARA RATONES DIABÉTICOS TRATADOS CON *IBERVILLEA SONORAE*

Sotelo De Ávila Alejandro Artemio^a, Sánchez González Rodrigo^a, Rico Asensión Itzamná Omar^a, Sánchez Velarde Emmanuel Salvador^a, Ramírez Sotelo María Guadalupe^a, Cabrera Llanos Agustín Ignacio^a

^aUnidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional Av. Acueducto s/n Barrio Laguna de Ticomán, Gustavo A. Madero, México D.F., México acabrerall@ipn.mx

RESUMEN

En este artículo se muestra la estimación 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 glucosa / insulina propia interacción. 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 inducidas con diabetes mellitus tipo 2 valores se determinaron los diferentes valores de los parámetros obtenidos se comparan mostrando cómo influyen en la dinámica del modelo de Bergman. Los valores de la interacción de glucosa / insulina donde obtenerse in vivo mediante muestras de sangre de los ratones cada hora. 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 se asociaron a la energía que está implícito en la diferencia entre los valores de los parámetros obtenidos y los datos obtenidos en la cinemática de los ratones. Los resultados indican el nivel estimado alcanzado, donde el valor superior de la curva de rendimiento era de 3,0128, mientras que el inferior era 0,1978, con valores de error estándar entre 1,55% y 10,47%.

1. 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.

VI CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015
“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”

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 sonora*, 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].

2. TEORÍA

Modelo ratón diabético

Para determinar experimentalmente el modelo de 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 sonora*, 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 glimepirida. Con el fin de obtener las variaciones de glucemia durante un periodo de 8 horas, obteniendo los datos de la tabla 1.

Tabla 1: Valores de medición de glucemia en animales sanos.

Grupo	Glucemia (mg/dL)*					
	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.

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

VI CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015
“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”

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, obteniendo los datos de la tabla 2.

Tabla 2: Valores de medición de glucemia en animales diabéticos.
Glucemia (mg/dL)*

Grupo	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.

Modelo de Bergman

Modelo de Bergman

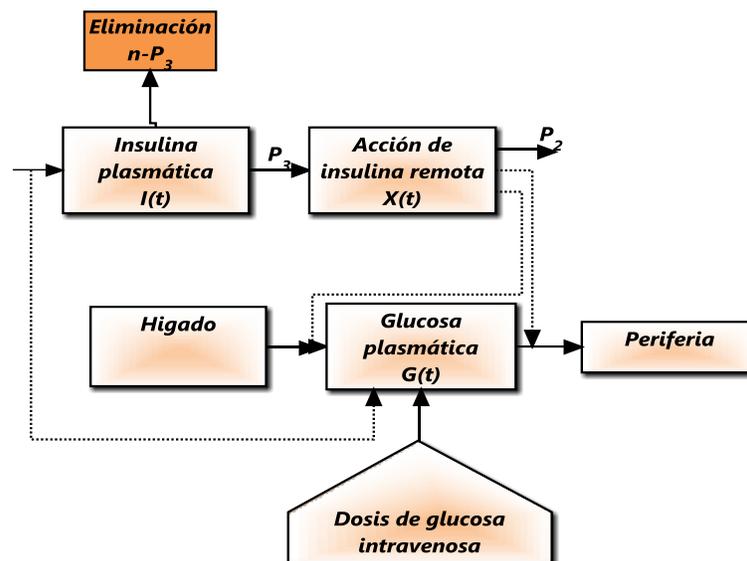


Figura 1 Modelo de Bergman, describiendo la cinética de glucosa e insulina.

El modelo de glucosa e insulina 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,

VI

CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015

“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”

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 compartamentales presentadas a continuación [6].

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= -[p_1 + x(t)]G(t) + p_1G_b + p(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -n[I(t) - I_b] + u(t)\end{aligned}\quad (1)$$

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.

Red Neuronal Diferencial

Una red neuronal diferencial, es un algoritmo de seguimiento que asemeja el funcionamiento de una neurona, ya que esta se modifica o aprende a través del intercambio de información de retroalimentación que viene desde las últimas capas, cambiando el comportamiento que esta misma tendrá y acercando al valor deseado, con menos error por cada iteración, siguiendo el esquema de la Figura 2.

VI CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015
 “Generación de Nuevas Técnicas de Diagnóstico y Tratamiento”

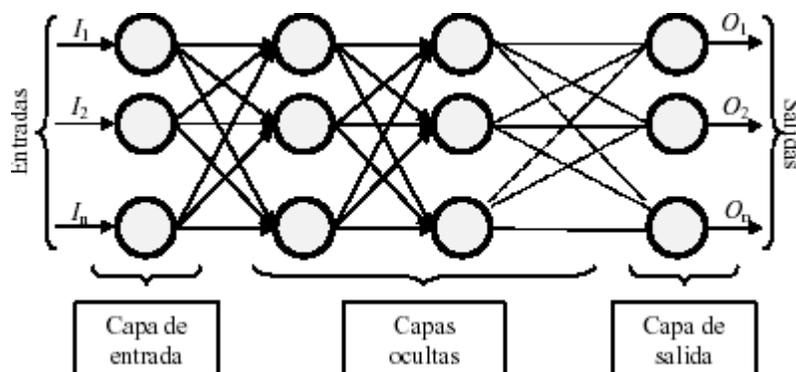


Figura 2 Red Neuronal.

Uso de LabView

El modelo fue programado en la interfaz a bloques de LabView, para poder ser comparado con los datos reales obtenidos y hacer una comparación gráfica.

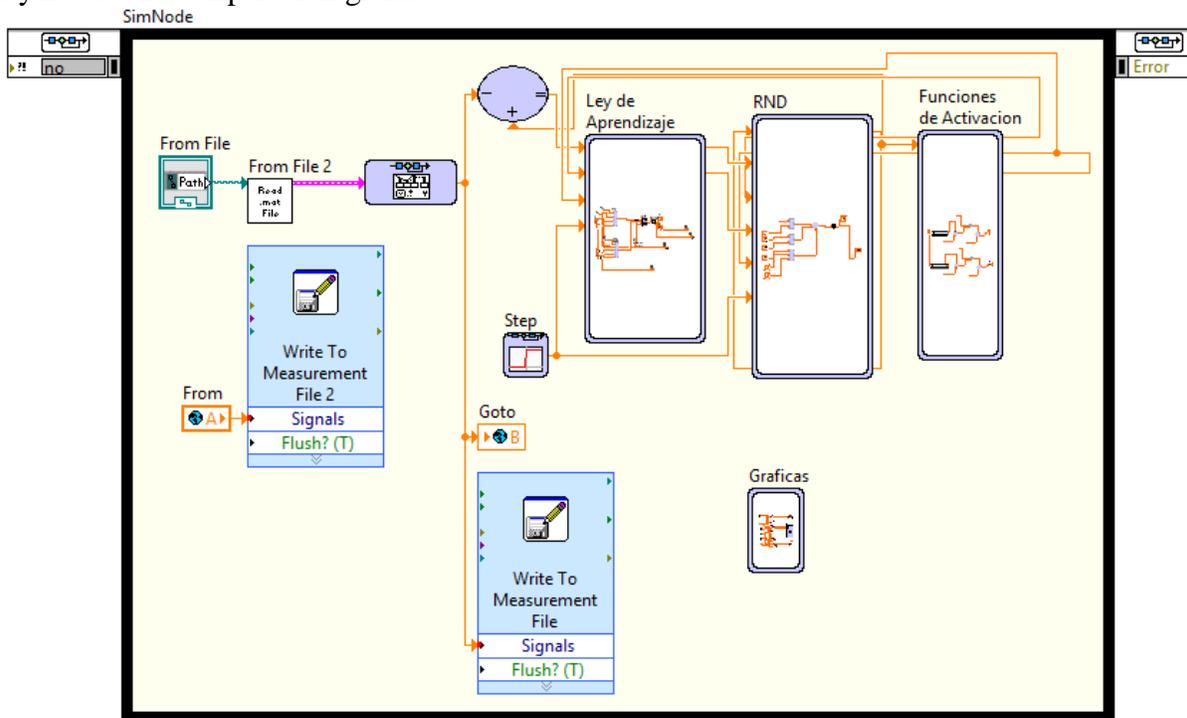


Figura 3 Red Neuronal Diferencial en LabView

La red se programó a bloques en el entorno de LabView, accediendo a los datos a través de un archivo .mat, el cual contiene el valor de glucemia con su respectiva hora, este entro a la Red Neuronal Diferencial, y se hizo el seguimiento hasta terminar los 6 datos, y obteniendo los valores de la red en comparación al modelo de Bergman.



VI

CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015

“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”

3. PARTE EXPERIMENTAL

Gráficas y errores.

Graficando los datos reales obtenidos de los animales sanos y la identificación del modelo y el seguimiento de la red neuronal diferencial, se obtienen las gráficas 1, 3, 5 y 7. Como se observa en la gráfica 1, donde se estimaron los valores del grupo de animales administrados con una dosis de 200 mg/kg, la recta se ajusta con un error relativo muy pequeño, como se muestra en la gráfica 2. Por igual, con los datos del control positivo del grupo de animales sanos se ajustaron los parámetros del modelo para obtener errores relativos más grandes que los grupos tratados con el extracto de la raíz. Y como se muestra en la figura 4 la curva de estimación se acerca mucho al modelo real de animal sano.

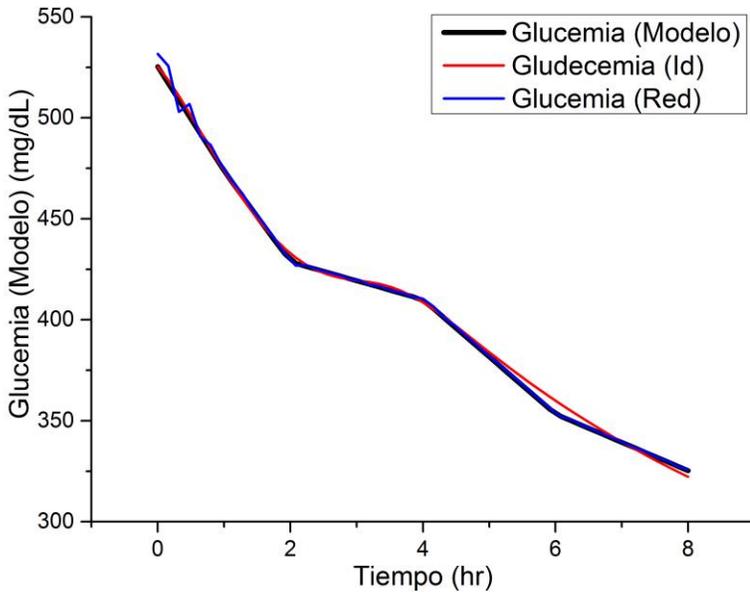
Graficas de grupos de animales diabéticos y sanos, con su error relativo porcentual entre la Identificación del modelo de Bergman y la Red Neuronal Diferencial.

VI

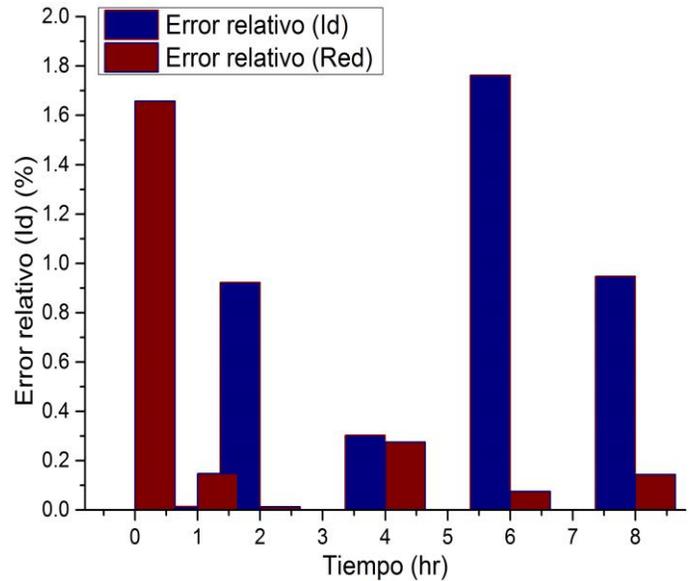
CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015

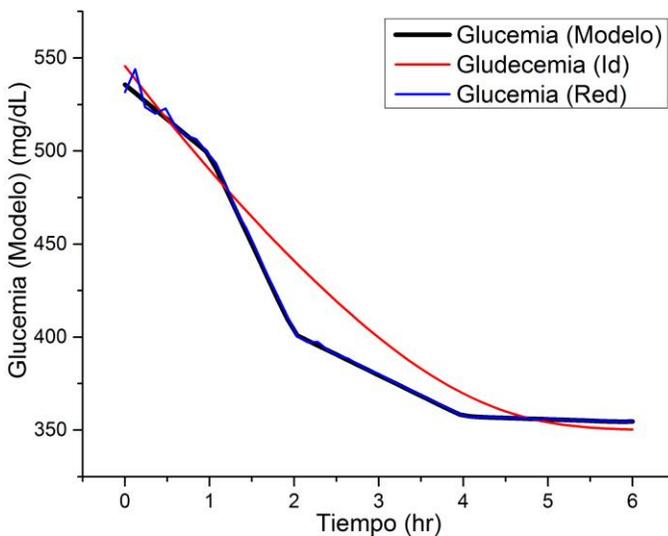
“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”



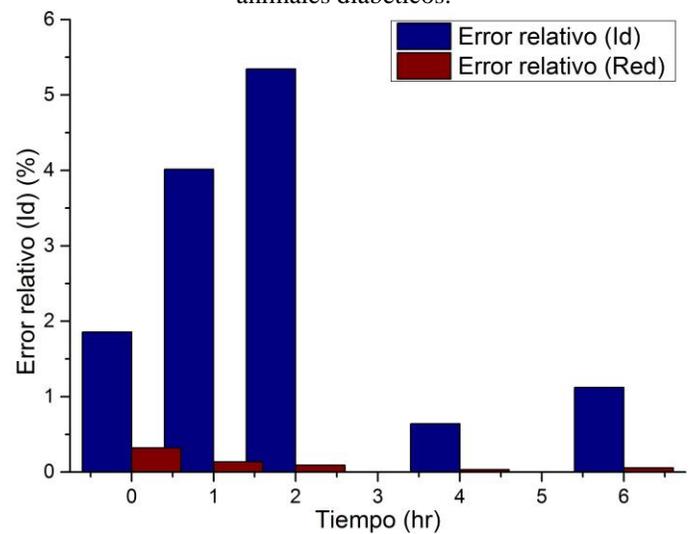
Grafica 1 Identificación y Red, grupo con dosis de 200 mg/kg, animales diabéticos.



Grafica 2 Comparación de error relativo porcentual entre Identificación y RND, grupo con dosis de 200 mg/kg, animales diabéticos.



Grafica 3 Identificación y Red, grupo de control positivo, animales diabéticos.



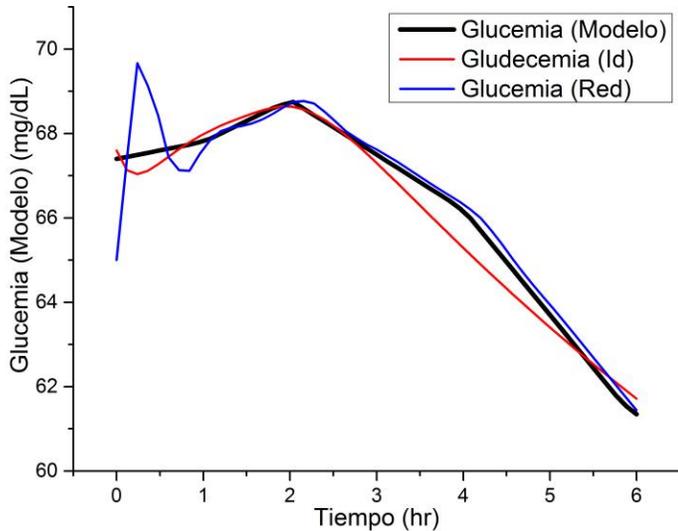
Grafica 4 Comparación de error relativo porcentual entre Identificación y RND, grupo de control positivo, animales diabéticos.

VI

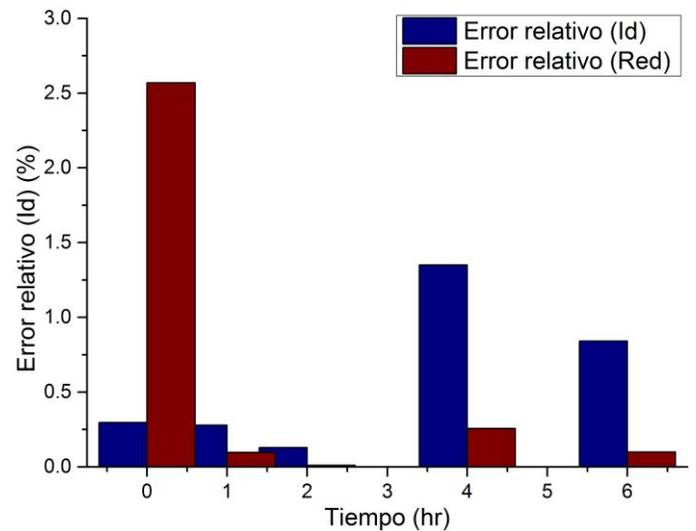
CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015

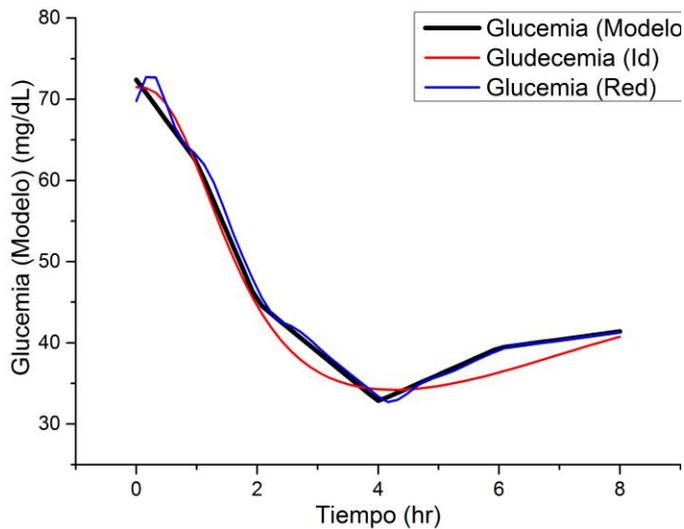
“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”



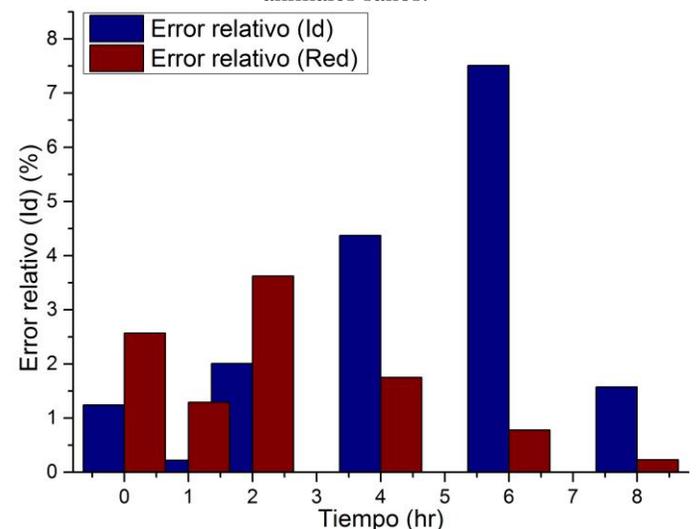
Grafica 5 Identificación y Red, grupo con dosis de 400 mg/kg, animales sanos.



Grafica 6 Comparación de error relativo porcentual entre Identificación y RND, grupo con dosis de 200 mg/kg, animales sanos.



Grafica 7 Identificación y Red, grupo de control positivo, animales sanos.



Grafica 8 Comparación de error relativo porcentual entre Identificación y RND, grupo de control positivo, animales sanos.

Grafica 9 Identificación y Red, grupo de control con dosis de 200 mg/kg, animales diabéticos.

Grafica 10 Identificación y Red, grupo de control positivo, animales diabéticos.

Graficas de ratones sanos (control positivo), modelo, identificación y red con error relativo.



VI CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

4, 5 y 6 de junio de 2015
“Generación de Nuevas Técnicas
de Diagnóstico y Tratamiento”

4. 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.

Se compara el error relativo entre la Red Neuronal Diferencial y la Identificación del Modelo de Bergman, obteniendo errores menores tanto en la red, siendo 0.01456% el menor y 7.50933% el mayor, obteniendo los menores en los grupos tratados con el extracto de la raíz a diferencia del control positivo tratado con glimepirida..

BIBLIOGRAFÍA (TIMES NEW ROMAN, bold, 12 pt. justificado a la izquierda)

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 Bioproce-sos: Identificación química y farmacológica de compuestos ac-tivos de *Ibervillea sonorae* como hipoglu-cemiante, Instituto Po-litecnico Nacional, México, D.F, 5 de Julio de 2013. p 53.
5. Andersen K, Højbjerg M, (2003) A Bayesian Approach to Berg-man’s Minimal Model, Denmark
6. Chee F, Fernando T, (2007) Closed-Loop Control of Blood Glu-cose, Springer-Verlag Berlin Heilderber, ISSN 0170-8643.