

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ANÁLISIS DINÁMICO DE LA GLUCEMIA**

Tesis que presenta

Héctor Miguel Trujillo Arriaga

PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

Asesor

Dr. Rubén Román Ramos

12 de abril de 2007

## INDICE

	página
GLOSARIO .....	1
RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	8
REGULACIÓN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA .....	9
ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS .....	10
ANTECEDENTES .....	11
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DM .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
DINÁMICA DE LA GLUCEMIA .....	18
HIPÓTESIS .....	24
OBJETIVOS .....	24
GENERAL .....	24
PARTICULARES .....	24
JUSTIFICACIÓN .....	25
MATERIAL Y MÉTODOS .....	26
ANÁLISIS ESTÁTICO .....	27
ANÁLISIS DINÁMICO .....	28
FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA .....	29
DERIVADA EN EL TIEMPO DE DESPLAZAMIENTO .....	31
RESULTADOS .....	31
A) DETERIORO DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN EL PICO	
HIPERGLUCÉMICO .....	32

B) ANÁLISIS DINÁMICO .....	39
ESTUDIOS PRELIMINARES .....	39
RESULTADOS EXPERIMENTALES .....	54
SISTEMA PROPUESTO .....	126
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	129
DISCUSIÓN .....	139
CONCLUSIONES .....	158
PERSPECTIVAS A FUTURO .....	164
REFERENCIAS HEMERO-BIBLIOGRÁFICAS .....	REF - 1

#### ANEXOS

ANEXO No. 1 HIPERGLUCEMIA .....	A1-1
ANEXO No. 2 DIABETES MELLITUS .....	A2-1
ANEXO No. 3 MEDICION DE LA GLUCEMIA .....	A3-1
ANEXO No. 4 CURVA DE TOLRANCIA ORAL A LA GLUCOSA .....	A4-1
ANEXO No. 5 DETERIORO DE LA GLUCOSA EN EL AYUNO (IFG)	
DETERIORO DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (IGT). .....	A5-1
ANEXO No. 6 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR	
EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA .....	A6-1
ANEXO No. 7 ALGORITMO. ....	A7-1
ANEXO No. 8 LINEALIDAD. ....	A8-1
ANEXO No. 9 FUNCION DE TRANSFERENCIA, MODELO MECÁNICO	
EQUIVALENTE, ANÁLISIS DE ESTABILIDAD, ANÁLISIS DE	
SENSIBILIDAD Y SIMULACIÓN. ....	A9-1

ANEXO No. 10 TABLA DE CONTINGENCIAS .....	A10-1
ANEXO No. 11 REJILLA DE ERROR DE CLARKE .....	A11-1
ANEXO No. 12 RESULTADOS EXPERIMENTALES (ANÁLISIS DINÁMICO) .....	A12-1
ANEXO NO. 13 PLANO DE FASE .....	A13-1
ANEXO NO. 14 ARTÍCULOS PUBLICADOS .....	A14-1

## **DEDICATORIA**

**A Dios.**

A mi esposa **Julita**, a mi hijo **Rodrigo**, a mi hija **Mariana**,

. . . por su amor y por su paciencia.

Al Dr. **Rubén Román Ramos**,

. . . por el apoyo incondicional y la confianza para conmigo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, (CONACYT), por haberme considerado como Becario CONACYT y haberme apoyado económicamente para la realización de este trabajo.

Al Dr. Rubén Román Ramos, que me abrió las puertas del Laboratorio de Farmacología de la DCBS de la UAM – I, y que sin su apoyo, este trabajo no hubiera sido posible.

## GLOSARIO

CTGO	Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECDCDM	The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
Glucemia	gr. <i>glykys</i> = dulce y <i>haima</i> = sangre. Presencia de glucosa en la sangre. Por extensión, concentración de glucosa en la sangre.
[G] <sub>t</sub>	Valor de concentración de la glucosa (plasmática, sanguínea o capilar) en el tiempo t.
Hiper glucemia	Valores de concentración de glucosa sanguínea anormalmente altos.
Hipoglucemia	Valores de concentración de glucosa sanguínea anormalmente bajos.
IFG	Impaired Fasting Glucose (Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Ayuno).
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa)
IHP	Impaired Hyperglycemic Peak (Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Pico Hiper glucémico).
NDDG	National Diabetes Data Group
PTGO	Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral.
WESDR	Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy
WHO	World Health Organization

## RESUMEN

La glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ), es un carbohidrato simple, abundantemente disponible y fácilmente metabolizable que, cuando se oxida, produce la energía necesaria para todos los procesos vitales. El organismo humano y los animales superiores, obtienen la glucosa tanto por vía exógena, a través de la ingesta de los alimentos, como por vía endógena, a través de determinados procesos metabólicos (i. e. glucogénesis, gluconeogénesis y glucogenolisis). Cuando el metabolismo de los carbohidratos se altera, se generan diversas patologías. La Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral (CTGO) es una prueba de Laboratorio Clínico diseñada para cuantificar el metabolismo de los carbohidratos y por ello, una herramienta útil en el diagnóstico de algunas de las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos como son: La Intolerancia a la Glucosa en el Ayuno (IFG), la Intolerancia a la Glucosa (IGT) y la Diabetes Mellitus (DM), de las cuales, esta última es la más importante. La CTGO es una prueba de la cual es posible extraer mucha más información, sin embargo, por las condiciones en que actualmente se realiza, esta información permanece inexplorada. Esto propicia, por una parte, que existan algunos valores de concentración de glucosa sanguínea elevados, frecuentemente no detectados, y que pudieran correlacionarse con el IFG, el IGT o la DM, y por la otra, una descripción y cuantificación inadecuada del comportamiento dinámico de la glucemia.

Bajo estas premisas, se desarrolló el presente trabajo que pretende demostrar que:

- a) Existe una anormalidad del metabolismo de los carbohidratos, adicional a la Intolerancia a la Glucosa en el Ayuno (IFG) y la Intolerancia a la Glucosa (IGT), que pudiera considerarse como un indicador temprano del desarrollo de la DM, definido en

la presente Tesis como un Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Pico Hiperglucémico o Impaired Hyperglycemic Peak (IHP).

- b) Es factible describir el comportamiento dinámico de la glucemia a través de un sistema formado por un número finito de subsistemas, donde la entrada a este sistema es una serie de excitaciones impulsivas desplazadas en el tiempo y la salida es la sumatoria de las respuestas a impulso de cada subsistema, sumadas a la concentración basal.

Con el propósito de corroborar estas hipótesis, se realizaron Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral en más de 400 sujetos voluntarios, aparentemente sanos, empleando un intervalo de muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos. Los datos de cada CTGO se separaron en dos grupos: El Grupo No. 1, formado con 100 sujetos, orientado a demostrar la existencia del IHP y el Grupo No. 2, formado con 225 sujetos, orientado a demostrar que la dinámica de la glucemia se puede representar como una suma de funciones de un mismo tipo.

Ambos grupos se procesaron considerando tres intervalos de muestreo: dos de ellos, ampliamente empleados tanto en la literatura como en la práctica clínica:  $\Delta t = 60$  minutos y  $\Delta t = 30$  minutos, y el intervalo de muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos.

Al analizar los datos empleando  $\Delta t = 10$  minutos, fue posible detectar, en el Grupo No. 1, la presencia del IHP en el 25% de los casos, lo que no fue posible con el empleo de cualquiera de los otros dos intervalos de muestreo. Esto justifica la hipótesis a).

El alto valor del coeficiente de correlación ( $> 0.95$ ), entre los datos experimentales y los datos calculados del Grupo No. 2, empleando un análisis dinámico, justifica la hipótesis b).

Los resultados del análisis dinámico hacen evidente la existencia de mecanismos metabólicos contrarreguladores, mismos que tienen dos funciones principales: proteger al organismo contra la hipoglucemia y mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea. El análisis dinámico permite, además de asociar a las excitaciones impulsivas con la única excitación exógena de glucosa y con las excitaciones endógenas, el postular que los mecanismos contrarreguladores son altamente sensibles a las tendencias a la hipoglucemia. Se propone que la detección del IHP, tanto en tiempo como en magnitud, el análisis del sistema a través de la interpretación de los parámetros calculados y el comportamiento dinámico de la glucemia y su eventual correlación entre las funciones propuestas con el evento fisiológico, coadyuvarían en la prevención y en la detección temprana de la Diabetes Mellitus.

## ABSTRACT

Glucose ( $C_6H_{12}O_6$ ), is a simple carbohydrate, widely available and easily metabolizable, that when oxidates, generates necessary energy for all vital processes. Human organism and higher animals, obtain glucose exogenously, through food intake, or endogenously, through specific metabolic processes (i. e. gluconeogenesis, neoglucogenesis and glycogenolysis). When carbohydrate metabolism is altered, it generates several pathologies. Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), is a clinical laboratory test designed for carbohydrate metabolism quantification, hence a useful tool on the diagnosis of some of the carbohydrate metabolism abnormalities such as: Impaired Fasting Glucose (IFG), Impaired Glucose Tolerance (IGT) and Diabetes Mellitus (DM), where the last one is the most important of them. It is possible to extract a lot more information from an OGTT, but due to the conditions on which is presently performed, this information remain unexploited. This allows, on one hand, the existence of some higher values of blood glucose concentration which are not detected, and presumably related with IFG, IGT or DM, and on the other hand, an inadequate quantification and description of glycemia dynamics.

Based on the above, this work postulates that:

- a) There exists a carbohydrate metabolism abnormality, additional to IFG and IGT, which can be considered as an earlier indicator of DM development, defined in this Thesis as Impaired Hyperglycemic Peak (IHP).

b) It is feasible to describe dynamic glycemia behaviour through a system composed by a finite number of subsystems, where system input is a set of delayed impulse excitations, and system output, is a summatory of the impulse responses of each subsystem, plus basal concentration.

In order to corroborate these hypotheses, OGTT were performed on more than 400 volunteers, which were apparently healthy subjects, using a sample interval of  $\Delta t = 10$  minutes. Data of each OGTT were separated into two groups: Group No. 1, formed with 100 subjects, oriented to demonstrate the existence of IHP and Group No. 2, formed with 225 subjects, oriented to demonstrate that glycemic dynamics can be represented as a sum of functions of the same kind. Both groups were processed considering three sample intervals: Two of them, commonly used on literature and clinical practice:  $\Delta t = 60$  minutes and  $\Delta t = 30$  minutes, and the proposed  $\Delta t = 10$  minutes interval. When data analysis were performed using  $\Delta t = 10$  minutes, it were possible to detect IHP in 25% of the cases in Group No. 1, but it were not possible with the use of any other of the two intervals. This justifies hypotheses a).

The higher correlation coefficient ( $> 0.95$ ), between experimental and calculated data, using dynamic analysis in Group No. 2, justifies hypotheses b).

Using Dynamic Analysis results, it was evident the existence of counterregulatory metabolic mechanisms of which the principal functions are: to protect against hypoglycemia and preserve blood glucose homeostasis.

Dynamic Analysis associates impulsive excitations with the unique exogenous excitation and endogenous excitations, and postulates that counterregulatory mechanisms are highly

sensitive to hypoglycemic tendencies. It is proposed that IHP detection, both in time and magnitude, the system analysis through calculated parameters interpretation and dynamic behaviour of glycemia, and its eventual correlation between the proposed functions with the physiological even, may contribute on in the prevention and early detection of Diabetes Mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ), es un carbohidrato simple que, al oxidarse, representa, para los organismos vivos, la principal fuente de energía. El adecuado suministro de glucosa es vital, y por ello debe, bajo cualquier circunstancia, garantizarse, a fin de contar con la fuente primaria de combustible para la realización de los múltiples y diferentes procesos metabólicos, en particular, los que se realizan en ciertos tejidos como son: el sistema nervioso, los eritrocitos y el sistema músculo esquelético.

El ser humano obtiene la glucosa de diferentes fuentes:

- a) La mayor parte de los carbohidratos, tanto simples como complejos, son ingeridos con la dieta. Los carbohidratos complejos se metabolizan para formar carbohidratos simples como la glucosa y la fructosa. Estas son transportadas al hígado, en donde la fructosa se convierte en glucosa. Una parte de la glucosa se libera a la circulación sanguínea, mientras que otra parte se almacena en el mismo hígado en forma de glucógeno.

Sin embargo, la glucosa es una sustancia que, además de obtenerse de manera exógena con la dieta, también se obtiene de manera endógena a través de diferentes mecanismos:

- b) La Glucogénesis, que es la síntesis de glucógeno a partir de glucosa.
- c) La Gluconeogénesis, que es la síntesis de glucosa o glucógeno a partir de precursores no derivados de los carbohidratos, i. e. grasas y aminoácidos.
- d) La Glucogenólisis, que es la conversión de glucógeno en glucosa.

La energía necesaria para mantener las funciones vitales del organismo, se obtiene a través de la oxidación de la glucosa en piruvato y lactato, proceso conocido con el nombre de Glucólisis.

La gluconeogénesis es un proceso que se realiza principalmente en el hígado y en los riñones. Es el mecanismo por excelencia que garantiza el aporte necesario de glucosa, a partir de lípidos y proteínas, cuando los carbohidratos ingeridos con la dieta, o no son suficientes, o son rápidamente metabolizados. Los mecanismos involucrados en la ingesta, degradación y síntesis, tanto del glucógeno como de la glucosa, generan una compleja dinámica de la glucosa que se refleja de manera directa en la glucemia, por lo que muchos organismos, entre los que se cuenta el ser humano, han desarrollado mecanismos muy especializados para su regulación (1).

REGULACION DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA.- El mantenimiento de la homeostasis de la glucemia, es uno de los mecanismos fisiológicos más finamente regulados, en el que participan: el hígado, los tejidos extrahepáticos, varias hormonas y el sistema nervioso central (2). Las células nerviosas, hepáticas y renales, son libremente permeables a la glucosa, por lo que no requieren de la presencia de la insulina, pero en el resto de los tejidos, el transporte de glucosa desde la sangre hacia los tejidos, se enfrenta con una barrera: la membrana celular. Al nivel de la membrana celular, el transporte de la glucosa está regulado por la insulina, que es una proteína (un polipéptido) sintetizada y secretada por las células  $\beta$  del páncreas, de tal manera que el exceso de insulina genera hipoglucemia y la falta de insulina genera hiperglucemia. Sin embargo, no es solamente la falta de insulina la que genera hiperglucemia, pues ésta también puede presentarse por la ingesta de

alimentos, o por la acción de algunas hormonas antagónicas a la insulina y que participan en el metabolismo de los carbohidratos, tales como los glucocorticoides, la epinefrina, el glucagón, la tirosina, el cortisol y la hormona del crecimiento, entre otras (ANEXO No. 1).

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.- Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, principalmente de la glucosa, son la causa principal de ciertos estados patológicos, entre las que se pueden mencionar:

- a) Glucogenólisis hepatorenal (Enfermedad de Von Gierke). Las células hepáticas y las células de los tubos contorneados renales se encuentran cargadas de glucógeno. Sin embargo, estos depósitos de glucógeno no pueden ser metabolizados y como consecuencia, el sujeto presenta hipoglucemia, cetosis e hiperlipemia.
- b) Glucogenólisis por deficiencia de la miofosforilasa (Síndrome de Mc Ardle). Los sujetos presentan una tolerancia al ejercicio notablemente disminuida, a pesar de que los músculos esqueléticos presentan un contenido anormalmente elevado de glucógeno y después de realizar ejercicio, no puede evidenciarse la presencia de lactato. Sin embargo, si se administra glucagón o epinefrina, la concentración de glucosa sanguínea se eleva.
- c) Diabetes Mellitus (DM) o Diabetes Sacarina. Considerada, por su incidencia y prevalencia, como la más importante de las enfermedades relacionadas con el metabolismo anormal o alterado de los carbohidratos (ANEXO No. 2).

Por otra parte, la hiperglucemia genera obesidad, engrosamiento y pérdida de elasticidad en la capa interna de las paredes arteriales (arteriosclerosis), lo que, junto con las alteraciones

en los valores de los lípidos (triglicéridos y colesterol), favorece la fijación de los lípidos, en forma de placas, en la íntima de las paredes arteriales (aterosclerosis), lo que reduce la luz intraarterial y como consecuencia, se genera hipertensión arterial. Es claro entonces que la determinación de la glucemia es fundamental para la detección de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que actualmente se dispone de diferentes métodos, tanto directos como indirectos para poder cuantificarla. (ANEXO No. 3).

A pesar de que los métodos indirectos para la determinación de la glucemia son de gran utilidad, además de la no invasividad de algunos de ellos (i. e. glucosuria), éstos no permiten observar los cambios que presenta la glucemia ante un estímulo específico. Es por ello que, para obtener una descripción de la dinámica de la glucemia, es necesario realizar, bajo condiciones controladas, pruebas agudas del tipo Estímulo - Respuesta. Una de estas pruebas, la más conocida y utilizada, es la Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO) que, al graficar los valores de concentración de glucosa sanguínea, genera la Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral (CTGO). (ANEXO No. 4).

## ANTECEDENTES

La DM es la alteración metabólica de los carbohidratos más importante, afecta a 175 millones de personas en todo el mundo, y en México está considerada, tanto por su prevalencia (10.9 %), como por su incidencia (9 %), como la primera causa de muerte (22). Es por ello que conviene presentar la forma en que actualmente se realiza el diagnóstico de esta enfermedad y considerar, tanto a los criterios actuales de diagnóstico, como a la DM misma, como un punto de referencia constante a lo largo del presente trabajo.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DM.- A lo largo de la Historia, se han propuesto diferentes métodos y criterios para la detección, el diagnóstico y la clasificación de la DM. Dentro de los criterios más recientes, se pueden mencionar: El criterio del National Diabetes Data Group (NDDG) (23), el criterio de la World Health Organization (WHO) (24) y finalmente, el criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM), avalado por la American Diabetes Association (ADA) (20, 21). Estos criterios de clasificación y diagnóstico se desarrollaron con el fin de establecer, a nivel mundial, una referencia común, rápida y barata que fuera útil para estudios epidemiológicos, pero sobre todo, para el diagnóstico clínico de la DM. La clasificación y el diagnóstico de las anormalidades empleando estos criterios, siempre se realiza considerando solamente los valores de concentración de glucosa plasmática que se obtienen en ciertos puntos específicos de tiempo durante una CTGO. El criterio del ECDCDM (20, 21), que actualmente es aceptado a nivel mundial como el criterio de referencia, define las siguientes anormalidades del metabolismo de los carbohidratos:

- a) El Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Ayuno (Impaired Fasting Glucose o IFG), conocida también en algunas publicaciones como Intolerancia a la Glucosa en el Ayuno: Se diagnostica cuando la concentración de glucosa plasmática en condiciones de ayuno se encuentra en el rango:  $100 \text{ mg/dl} \leq [G]_0 \leq 126 \text{ mg/dl}$ . Sin embargo, la detección del IFG no requiere de la administración de la carga de glucosa, por lo que esta anormalidad, estrictamente, no pertenece a la CTGO.
- b) El Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa (Impaired Glucose Tolerance o IGT), conocida también en algunas publicaciones como Intolerancia a la Glucosa:

Se considera como la primera manifestación bioquímica detectable del desarrollo de la DM y se diagnostica cuando la concentración de glucosa plasmática, ya sea postcarga o postprandial se encuentra en el rango de:  $140 \text{ mg/dl} \leq [G]_{120} < 200 \text{ mg/dl}$  en la muestra de las dos horas.

- c) La Pre Diabetes: Se diagnostica cuando se detecta la presencia del IFG y/o del IGT (25).
- d) La Diabetes Mellitus (DM): En ausencia de los síntomas característicos, el diagnóstico provisional de DM se realiza cuando en la CTGO se presenta uno o ambos de los siguientes valores de concentración de glucosa plasmática:  $[G]_0 \geq 126 \text{ mg/dl}$  y/o  $[G]_{120} \geq 200 \text{ mg/dl}$ . En este caso, se deberá suspender la prueba y verificar el diagnóstico con una prueba subsiguiente, misma que deberá realizarse, necesariamente, dentro de los dos o tres días posteriores a la prueba inicial. Esta segunda prueba es definitiva y definitiva, en el sentido de confirmar o descartar el diagnóstico provisional de DM.

De manera general, actualmente el diagnóstico de DM se realiza con base en los valores de concentración de glucosa sanguínea dados por el criterio del ECDCDM que se presentan en la Figura 1, y debido a la manera en que está diseñado, éste bien puede ser considerado como un criterio de diagnóstico estático.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.- La CTGO se ha usado en la clínica médica durante más de 90 años, y a pesar de que es la herramienta por excelencia para la detección de las primeras manifestaciones bioquímicas del desarrollo de la DM (IFG e IGT), la forma en que actualmente se realiza e interpreta esta prueba, debe, necesariamente, ser revisada debido a los siguientes argumentos:

- El criterio del ECDCDM considera solamente dos valores de glucemia que se obtienen en tiempos bien definidos:  $g(0) = [G]_0$  y  $g(120) = [G]_{120}$ .
- Mucha de la discusión, incluso reciente, y plasmada en el cambio que propone el ECDCDM para el valor de  $[G]_0$  (de  $\leq 110$  mg/dl (6.11 mmol/l) en 1997 a  $\leq 100$  mg/dl (5.56 mmol/l) en 2002), está dirigida a encontrar el mejor método para determinar los valores de glucemia,  $[G]_0$  y  $[G]_{120}$ , que definan mejor el diagnóstico de DM (25).
- La experiencia mundial acumulada durante más de 10 años de uso de los indicadores tempranos: IFG e IGT (ANEXO No. 5), ha mostrado que estos no han sido del todo suficientes para resolver dos de los grandes problemas de la Diabetología actual: a) la prevención eficaz y b) la detección precoz.
- El criterio de diagnóstico basado en la medición de la concentración de glucosa sanguínea, ya sea en ayuno  $[G]_0$  y/o aleatoria  $[G]_t$ , es insuficiente para un adecuado diagnóstico de las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos, y en particular, de la DM.
- Desde los años 1960's, se reconoció que el valor de  $[G]_0$ , como único valor diagnóstico, es inadecuado e insuficiente, puesto que no detecta a muchas personas que en realidad

presentan DM, ya que la presencia de ésta, sólo se hace evidente durante el desarrollo de una CTGO.

- El valor de  $[G]_0$ , es claramente el parámetro glucémico menos predictivo con respecto a la mortalidad por Accidente Vascular Cerebral (AVC) y complicaciones de la DM (13, 29).
- El valor de  $[G]_{120} \geq 200$  mg/dl (11.11 mmol/l) para el diagnóstico de DM, se determinó con base en el desarrollo de retinopatía en 77 de 1, 213 sujetos (6.35 %) a quienes se les hizo un seguimiento de entre 3 y 8 años a partir de una CTGO de referencia (30, 31).
- El tiempo que existe entre cada una de las muestras durante una CTGO es muy grande, por lo que es de esperar que en muchos casos, principalmente en aquellos en los que se sospecha la existencia de anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos, existan uno o más valores de glucemia  $\geq 200$  mg/dl en cualquier otro tiempo diferente a los establecidos para la realización de una CTGO (32).
- Las curvas generadas a partir de los muestreos  $\Delta t = 60$  minutos y  $\Delta t = 30$  minutos hasta una duración máxima de 120 minutos, son incompletas, y no describen el fenómeno real, por lo que presentan una información vaga y en muchas ocasiones hasta errónea del control glucémico de un paciente.
- La falta de una información correcta y oportuna sobre el comportamiento de los valores de la glucemia, propicia un retraso en la detección temprana del desarrollo de la DM y/o en el diagnóstico de la DM, lo que permite el avance de las complicaciones propias de esta enfermedad.

- Todos los criterios se basan en la idea de una curva y presuponen, y así se considera hasta la fecha, que cada uno de los valores de glucemia que se obtienen durante una CTGO pertenecen a una única curva o función.
- Los parámetros de esta curva única, asumida como una sola función, no están descritos ni definidos (33).
- Los valores de la glucemia en ayunas son razonablemente reproducibles, mientras que la glucemia a las dos horas, presenta poca reproducibilidad (13).
- Existen opiniones diversas con respecto a la reproducibilidad y la carencia de reproducibilidad de la CTGO (34, 35, 36, 37, 38, 39).
- Se sabe que sin la realización de una CTGO, existe una gran proporción de sujetos que tienen un valor aislado de hiperglucemia postprandial  $\geq 200$  mg/dl (11.11 mmol/l), pero que presentan FPG  $\leq 126$  mg/dl (7 mmol/l). Estudios prospectivos realizados en estos sujetos, revelan que esta anormalidad no sólo es común, sino que además, en estos sujetos, se duplica el riesgo de mortalidad (4).
- Por la forma en que actualmente se realiza la CTGO, existen posiciones encontradas con respecto a la utilidad clínica de esta prueba (29, 31).
- Debido al alto riesgo de provocar una hiperglucemia severa que pudiera llevar a un sujeto a desarrollar, desde un estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico, hasta una cetoacidosis láctica, la realización de la CTGO está contraindicada en pacientes con diagnóstico de DM.

DINÁMICA DE LA GLUCEMIA.- Contrario a la visión de un criterio estático como el del ECDCDM, que propone realizar el diagnóstico de las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos con base en solamente dos valores de concentración de glucosa plasmática obtenidos durante una CTGO:  $g(0) = [G]_0$  y  $g(120) = [G]_{120}$ , la amplia evidencia experimental sugiere que la glucemia, ante un estímulo exógeno, la ingesta de una carga de glucosa, se comporta como una variable dinámica que desencadena un proceso muy complejo que, como respuesta inicial, incrementa el valor de la concentración de la glucosa sanguínea. Sin embargo, la insulina también es liberada, como consecuencia del aumento repentino en la concentración de la glucosa sanguínea, por lo que, un tiempo después de la ingesta de la carga, la glucemia debe tender a disminuir, y como consecuencia, presentar una tendencia hacia la hipoglucemia. Esta tendencia a la hipoglucemia, potencialmente peligrosa, debe ser revertida y en ausencia de otra excitación exógena, el organismo activa principalmente dos mecanismos endógenos contrarreguladores, ambos hiperglucemiantes: la glucogenólisis y la gluconeogénesis, que compensan la tendencia a la hipoglucemia. Esta contrarregulación, bajo ciertas condiciones, puede ser excesiva, por lo que la glucemia se eleva nuevamente y obliga al organismo, un tiempo después, a disminuir otra vez la glucemia, etc.

Es decir, existe un comportamiento dinámico de la glucemia susceptible de describirse empleando las técnicas propias del Análisis de Sistemas, en particular, conceptos de la Teoría de Control (i. e. Identificación de Sistemas, Optimización, Función de Transferencia, Modelado, Simulación, Predicción, etc.).

En la literatura especializada se reporta un hecho indiscutible: la liberación de glucosa endógena por parte de diferentes estructuras orgánicas. La liberación de glucosa endógena

más conocida, es la hepática, pero también existe liberación de glucosa endógena muscular y renal (40, 41) y en otros artículos (42, 43), se presenta evidencia de liberación de glucosa endógena en el intestino delgado de ratas. Algunos hechos que evidencian la liberación de glucosa endógena en humanos son:

- a) La liberación de glucosa endógena sistémica, renal y hepática, es mayor en los sujetos diabéticos que en los sujetos normales (Figura 2) (44). Esto es particularmente importante, puesto que el incremento anormal en la liberación de glucosa endógena está íntimamente relacionada con la retinopatía y el inicio del desarrollo de la DM (45).

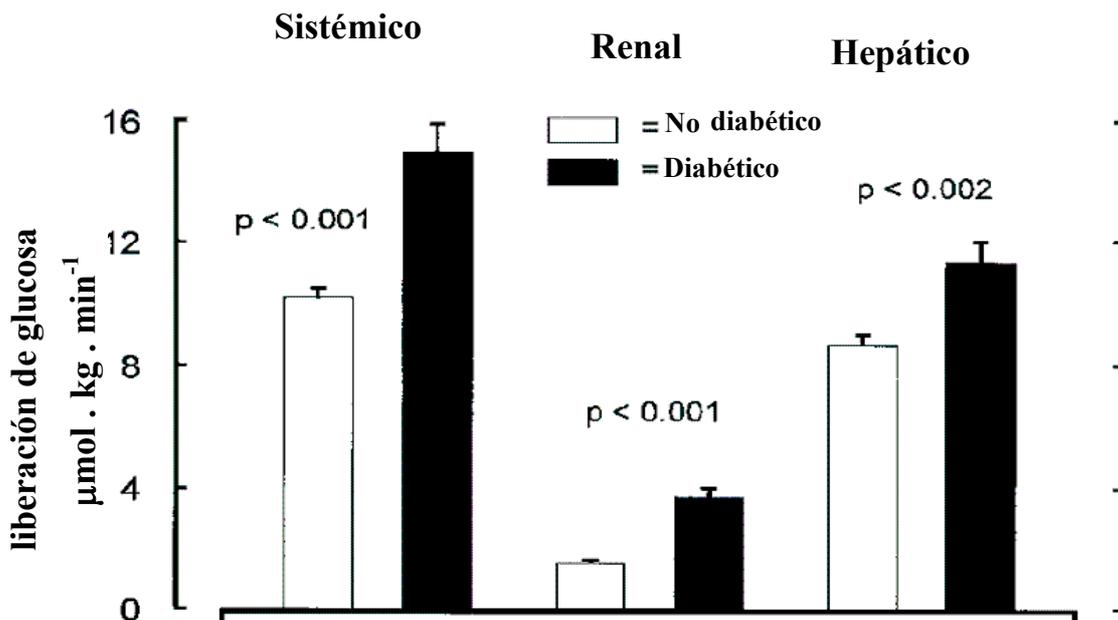


Figura 2. Gráfica comparativa en la que se muestra que la liberación de glucosa endógena, en general, es mayor en los sujetos diabéticos con respecto a los sujetos no diabéticos. Tomado de Meyer et. al. (44).

- b) Existen varias hormonas, tales como: insulina, glucagón, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento, que están ligadas al metabolismo de la glucosa y a

los mecanismos contrarreguladores asociados con la liberación de glucosa endógena. En dos estudios similares (46, 47), la insulina se presenta como una excitación escalón, lo que necesariamente produce hipoglucemia, y como consecuencia, la respuesta de las diferentes hormonas contrarreguladoras (hiperglucemiantes). Estas hormonas responden, en unos casos, de una manera muy similar a la respuesta a escalón de un sistema de segundo orden subamortiguado y en otros casos, de una manera muy similar a la respuesta a impulso de un sistema de segundo orden subamortiguado (Figura 3.a y Figura 3.b).

- c) Ante una excitación impulsiva, la liberación de glucosa endógena parece obedecer a dos hechos importantes (41).
  - i) La forma de la curva de liberación de glucosa endógena se asemeja mucho a la respuesta a impulso de un sistema de segundo orden (Figura 4).
  - ii) La aparición de la glucosa endógena total, es prácticamente la suma de las glucosas endógenas hepática y renal (Figura 4).

Esta evidencia permite postular que las excitaciones endógenas son los mecanismos contrarreguladores responsables de compensar las tendencias a la hipoglucemia.

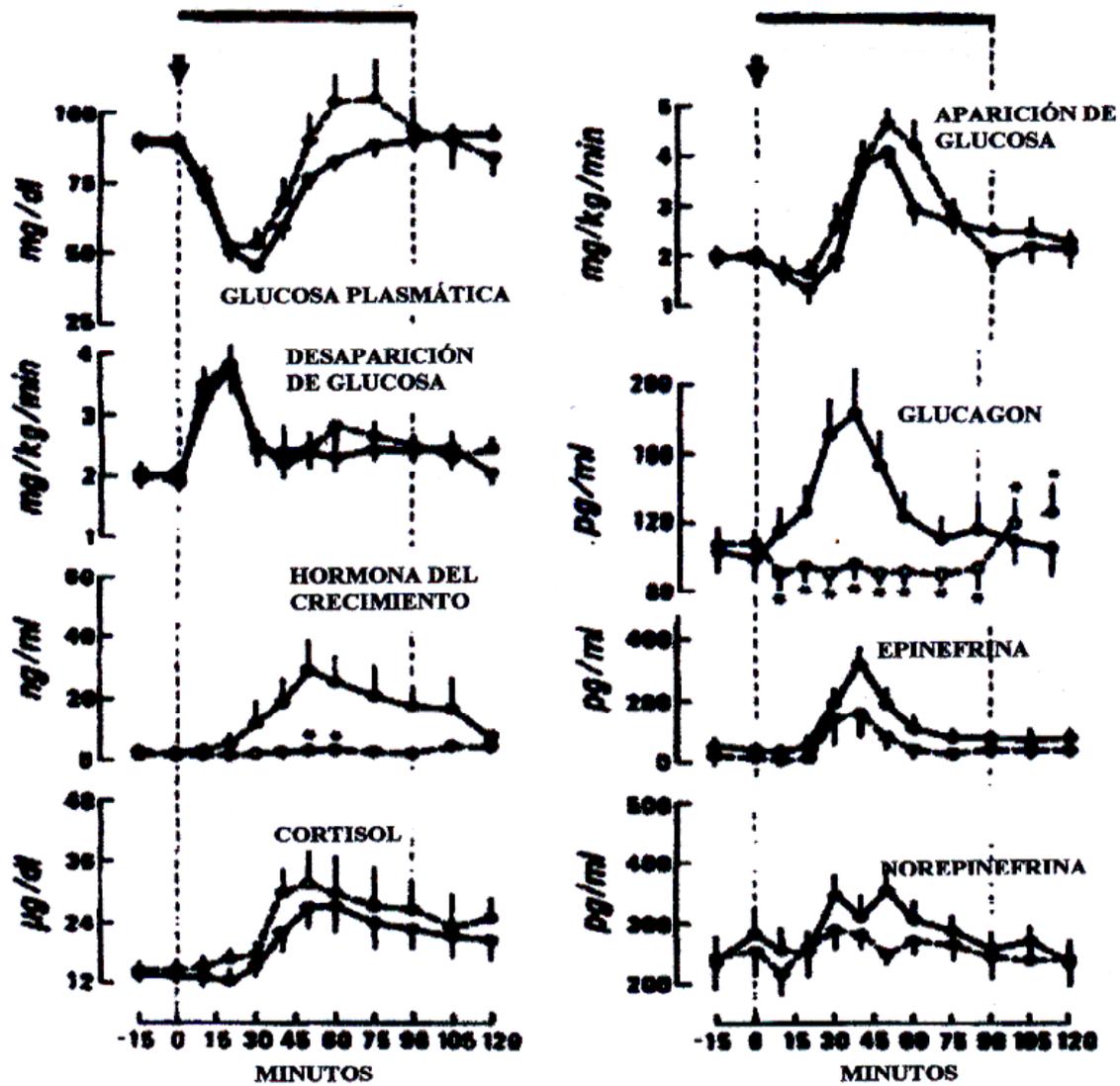


Figura 3.a. Respuesta de las hormonas: glucagón, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento ante una pinza hipoglucémica súbita (infusión constante de insulina) en sujetos humanos sanos, con CTGO normales. Nótese el tiempo de retraso que existe en algunas de las respuestas. Adaptado de Rizza et. al. (46) (ver texto).

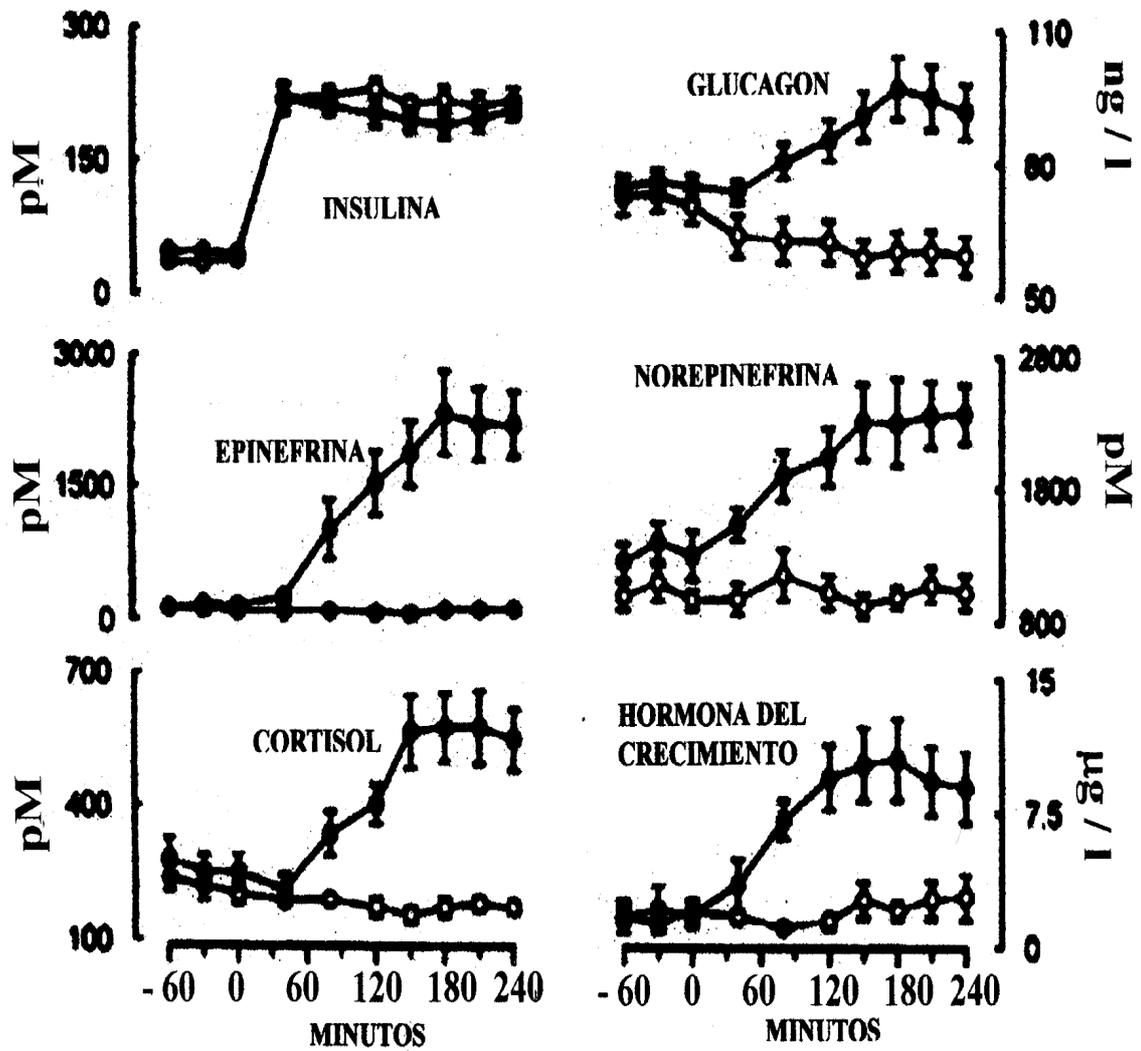


Figura 3.b. Respuesta de las hormonas: glucagón, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento ante una pinza hipoglucémica súbita (infusión constante de insulina) en sujetos humanos sanos, con CTGO normales. Nótese el tiempo de retraso que existe en algunas de las respuestas. Adaptado de Meyer et. al. (47) (ver texto).

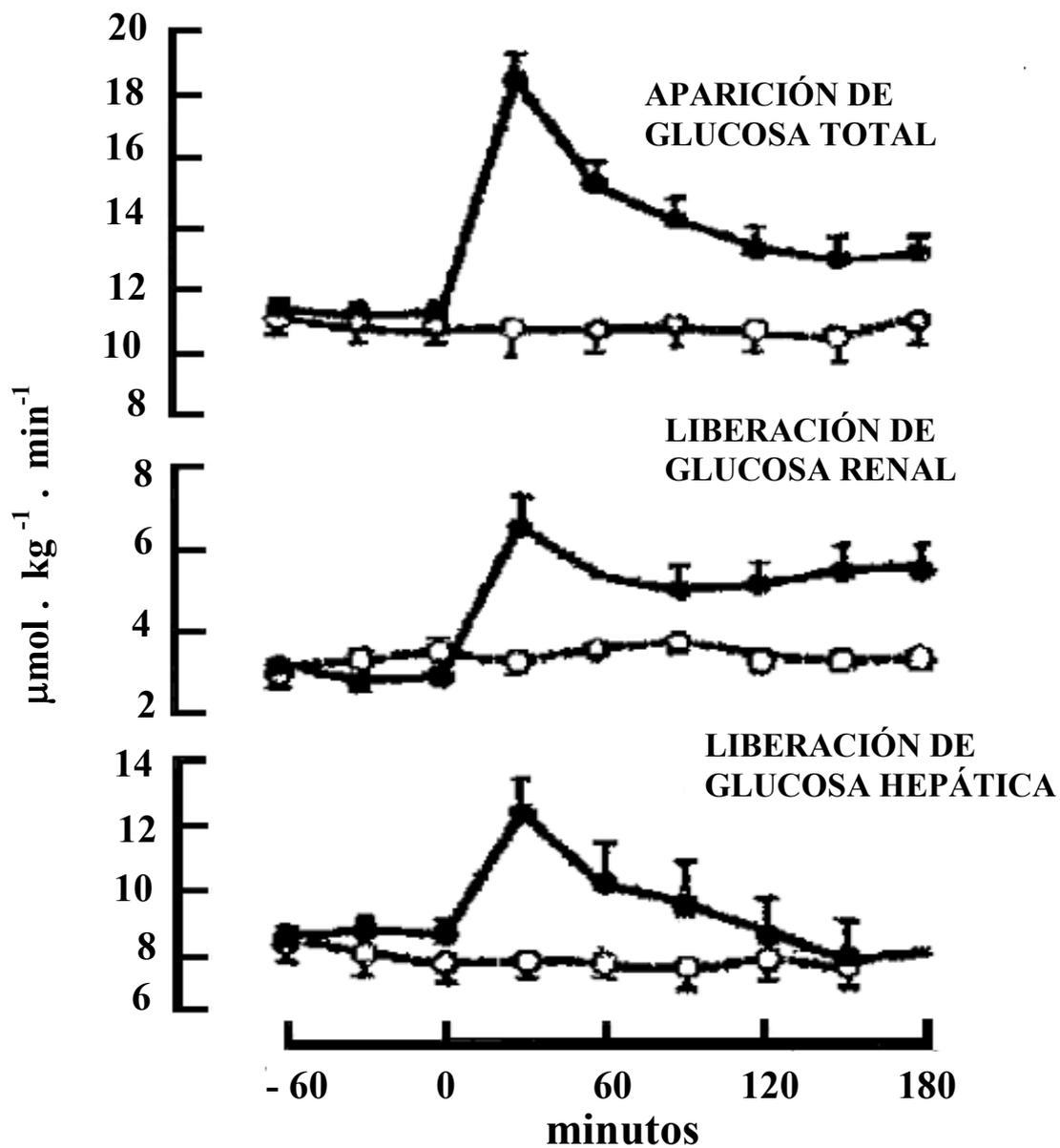


Figura 4. En la gráfica se observa que: La liberación de glucosa endógena se asemeja a la respuesta a impulso de un sistema de segundo orden y la glucosa liberada total, es la suma de las glucosas hepática y renal. Modificado de Gerich et. al. (41).

## HIPÓTESIS

Ante una excitación impulso unitario durante una PTGO, un intervalo de muestreo más frecuente (i. e.  $\Delta t = 10$  minutos), permite:

- 1.- Detectar la existencia de hiperglucemias que no son detectadas con el empleo de los muestreos estándar.
- 2.- Describir el comportamiento dinámico de la glucemia como una suma de funciones senoidales exponencialmente amortiguadas, desplazadas en el tiempo.

## OBJETIVOS

GENERAL.- Demostrar que un intervalo de muestreo más frecuente (i. e.  $\Delta t = 10$  minutos), como una modificación en la realización de la CTGO:

- a) coadyuva en el diagnóstico de una anormalidad del metabolismo de los carbohidratos, diferente a las ya conocidas, y que puede ser considerada como un factor de riesgo en el desarrollo temprano de la DM.
- b) es condición necesaria para que, con base en el algoritmo desarrollado, se pueda describir, de manera más objetiva, el comportamiento dinámico de la glucemia, lo que permitiría la detección temprana y/o el retraso en el establecimiento de la DM.

PARTICULARES.- Se presentan seis objetivos específicos:

- A) Definir un intervalo de muestreo tal, que permita la detección de la elevación máxima de glucemia (pico hiperglucémico).

- B) Determinar una duración de la prueba tal, que permita observar la respuesta del sistema a una única excitación exógena oral.
- C) Proponer una forma alternativa para evaluar e interpretar la CTGO.
- D) Definir un método formal que permita, con base en el análisis dinámico, prevenir o al menos detectar el inicio temprano del desarrollo de las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, y en particular, de la DM.
- E) Desarrollar una herramienta que permita obtener la correlación entre los parámetros de las funciones y el evento fisiológico.
- F) Desarrollar un posible método complementario y/o alternativo que coadyuve en el diagnóstico de la DM, con base en el análisis dinámico de la glucemia.

#### JUSTIFICACION

Más allá de los avances farmacéuticos o terapéuticos que puedan coadyuvar en el control de la DM, la mejor estrategia es evitar o al menos retrasar lo más posible, el desarrollo de esta enfermedad. Las graves consecuencias de las complicaciones y el alto costo personal, familiar, social, laboral y económico de esta enfermedad, justifican ampliamente todos y cada uno de los esfuerzos realizados o por realizar, a fin de contar con una herramienta eficaz que permita lograr, con un alto grado de confiabilidad, la prevención y/o de detección temprana de la DM. De acuerdo con la experiencia acumulada de más de 10 años, se sugiere que la poca información que proporciona una CTGO y por lo tanto su bajo poder diagnóstico, puede deberse, fundamentalmente, a dos factores importantes:

- a) Los intervalos de muestreo empleados.
- b) El no considerar el comportamiento dinámico de la glucemia.

Si la detección adecuada del IHP y el conocimiento de los parámetros de comportamiento dinámico de la CTGO, realmente pueden coadyuvar en la prevención y/o en la detección temprana de la DM, el presente proyecto está ampliamente justificado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Los sujetos estudiados son alumnos y exalumnos de la UAM Iztapalapa, empleados de la misma Universidad, algunos de sus familiares y algunos sujetos externos. Todos ellos, aparentemente sanos.
- La población estudiada consta de dos grupos: el Grupo No. 1, con 100 sujetos, y el Grupo No. 2, con 225 sujetos.
- Los sujetos del Grupo No. 1, son los primeros 100 sujetos que llegaron al Laboratorio de Farmacología del Área de Investigación Médica, Departamento de Ciencias de la Salud, de la DCBS para realizarse la prueba que cumplieron con los criterios de inclusión y a quienes se les practicó una PTGO empleando el muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos y una duración de 120 minutos.
- Los sujetos del Grupo No. 2, son sujetos elegidos de manera aleatoria de una base de datos experimentales de más de 400 CTGO realizadas, a quienes se les practicó una

PTGO empleando el muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos y una duración mínima de 180 minutos.

- Se estudiaron también algunos casos obtenidos de la literatura.
- Todos los sujetos estudiados cumplieron con los siguientes criterios:
  - a) Criterios de inclusión: Sujetos con ausencia de signos, síntomas y/o diagnóstico de diabetes mellitus, sin ningún tratamiento médico y edad entre los 20 y los 70 años.
  - b) Criterios de exclusión: Hipoglucemia, hiperglucemia basal, situaciones de estrés causadas por cualquier estado físico o emocional, menstruación, embarazo, daño hepático o renal y sugerencia médica.
- Todos los sujetos fueron instruidos sobre los posibles riesgos y beneficios del estudio y se recabó su consentimiento informado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki (ANEXO No. 6).
- Los valores de la concentración de glucosa sanguínea se determinaron empleando un glucómetro Accutrend Sensor<sup>®</sup> y tiras reactivas Accu – Chek<sup>®</sup> (basadas en el método de Glucosa – Oxidasa – Peroxidasa), ambos de los Laboratorios Roche.

#### ANÁLISIS ESTÁTICO

- Este análisis se realizó bajo la consideración de que el valor de  $[G]_{120}$  es el valor crítico para el diagnóstico de IGT y de DM. Los 100 casos del Grupo No. 1, se analizaron punto a punto, desde el minuto 0 hasta el minuto 120, a fin de localizar el máximo pico hiperglucémico.

- La valoración de las anomalías encontradas se hizo empleando el criterio del ECDCDM.

## ANÁLISIS DINÁMICO

- Después de varios intentos fallidos, empleando otros algoritmos (Polinomios de orden 'n', Análisis Compartamental, Algoritmo de Prony), el análisis dinámico para los 225 casos del Grupo No. 2, se realizó con base en el algoritmo desarrollado por Trujillo (48) y para los fines de la presente Tesis, modificado por el mismo autor, a fin de reconstruir la señal  $g(t)$  que describe la dinámica de la glucemia (ANEXO No. 7).
- Se consideró que existe una elevación (disminución) entre dos valores consecutivos de glucemia, si:  $[G]_{t+1} > 0.05 \cdot [G]_t$  ( $[G]_{t+1} < 0.05 \cdot [G]_t$ ).
- La dinámica de la glucemia se consideró como un sistema compuesto por N subsistemas lineales (ANEXO No. 8), de segundo orden, donde:
  - a) Las excitaciones están consideradas, todas ellas, como impulsos unitarios y formadas, para el primer subsistema, por la única excitación exógena (la ingesta de la carga de glucosa) y para el resto de los subsistemas, por las excitaciones endógenas.
  - b) La salida del sistema es una señal  $g(t)$ , conformada por la suma de N funciones lineales, senoidales exponencialmente amortiguadas, desplazadas en el tiempo, de manera que:

$$g(t) = [G]_0 + f(t; C_1, \alpha_1, \omega_1, tr_1; C_2, \alpha_2, \omega_2, tr_2; \dots; C_N, \alpha_N, \omega_N, tr_N)$$

$$g(t) = [G]_o + \sum_{i=1}^N f_i(t)$$

$$g(t) = [G]_o + \sum_{i=1} C_i \cdot \exp(-\alpha_i \cdot (t - tr_i)) \cdot \sin(\omega_i \cdot (t - tr_i)) \cdot u(t - tr_i) \quad \dots [1]$$

Donde  $[G]_o$  es el valor de la concentración de glucosa plasmática basal en [mg/dl], y para la  $i$ -ésima función:  $C_i$  = Amplitud [mg/dl];  $\alpha_i$  = Factor de amortiguamiento [ $\text{min}^{-1}$ ];  $\omega_i$  = Frecuencia angular [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ];  $t$  = tiempo [min];  $tr_i$  = Tiempo de desplazamiento [min];  $u(t - tr_i)$  = Escalón unitario desplazado  $tr_i$  unidades de tiempo.

La identificación óptima de estos parámetros se realizó empleando el algoritmo desarrollado por Trujillo (48), mismo que se basa en una búsqueda secuencial, de uno a la vez, en la dirección de los ejes coordenados, en un espacio 'n' dimensional.

FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA.- Si se considera que la salida de cada  $i$ -ésimo subsistema, en su correspondiente tiempo de desplazamiento,  $tr_i$ , es una función senoidal, exponencialmente amortiguada, de la forma:  $f(t) = C \cdot \exp(-\alpha \cdot t) \cdot \sin(\omega \cdot t) \cdot u(t)$ , entonces su correspondiente Transformada de Laplace es:

$$F(S) = \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega n^2} \quad \dots [2]$$

Si se considera que para cada  $i$ -ésimo subsistema la excitación es un impulso unitario, se tiene que:

$$x(t) = \delta(t), \text{ y consecuentemente, } X(S) = 1 \dots [3]$$

Por lo tanto, con base en [2] y [3], la Función de Transferencia para cada subsistema, en el tiempo de desplazamiento, puede expresarse de acuerdo con [4]:

$$H(S) = F(S)/X(S) = F(S) = \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2} = \frac{C \cdot \omega \cdot \frac{1}{S^2 + \omega_n^2}}{1 + (2 \cdot \alpha \cdot S) \cdot \frac{1}{S^2 + \omega_n^2}} \dots [4]$$

y el diagrama de bloques para cada subsistema, es el que se presenta en la Figura 5.

De acuerdo con [4],  $H(S) = F(S)$ , y consecuentemente, aplicando la Transformada Inversa de Laplace,  $h(t) = f(t)$ . Por lo tanto, cuando al sistema se le aplica una sumatoria de excitaciones impulso unitario,  $\delta_i(t - tr_i)$ , - la ingesta de la carga de glucosa, o las excitaciones endógenas -, la suma algebraica de las salidas de cada uno de los  $i$ -ésimos subsistemas,  $f_i(t)$ , describe y define al sistema mismo.

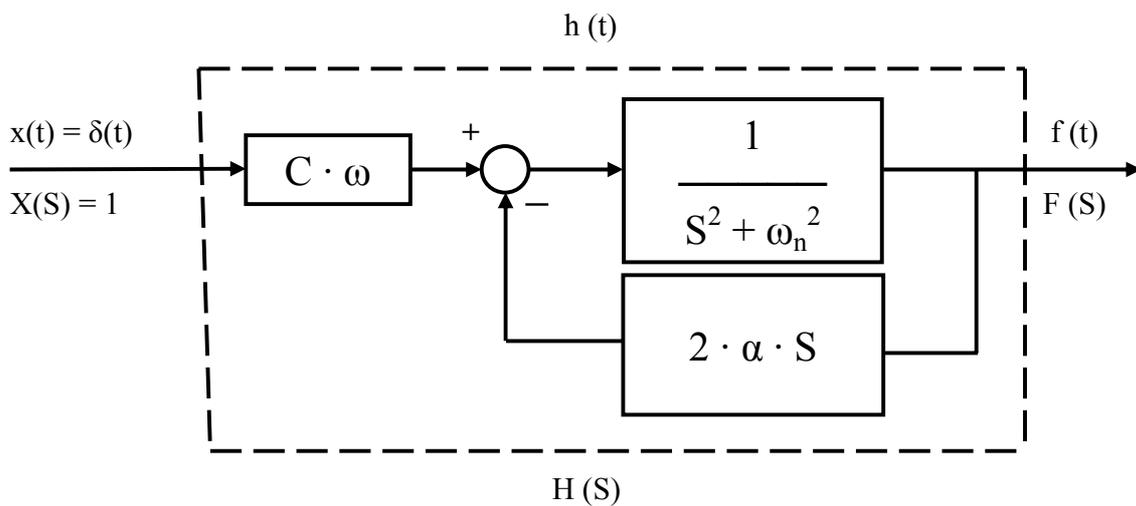


Figura 5. Diagrama de bloques obtenido de la Función de Transferencia [4].

Con base en la Función de Transferencia y el diagrama de bloques, es posible construir la representación canónica del sistema, proponer un modelo mecánico equivalente y obtener la representación del mismo en forma de ecuaciones diferenciales en el dominio del tiempo. Con esta información, es posible hacer la simulación para cada caso (ANEXO No. 9).

DERIVADA EN EL TIEMPO DE DESPLAZAMIENTO.- Evaluando la primera derivada de la  $i$ -ésima función  $f_i(t)$  en el tiempo de desplazamiento,  $t = tr_i$ , se tiene que:

$$f'(tr_i) = C \cdot \exp(-\alpha \cdot (t - tr_i)) \cdot [\omega \cdot \cos(\omega \cdot (t - tr_i)) - \alpha \cdot \sin(\omega \cdot (t - tr_i))]$$

$f'(tr_i) = C \cdot (1) \cdot [\omega \cdot (1) - \alpha \cdot (0)]$  Entonces, el valor es la pendiente de la función  $f_i(t)$  evaluada en el tiempo de desplazamiento  $tr_i$  es:  $f'(tr_i) = C \cdot \omega$ .

Nótese que la ganancia del bloque de entrada de la Función de Transferencia  $H(S)$ , es también  $C \cdot \omega$ .

## RESULTADOS

Las CTGO del Grupo No. 1 se analizaron empleando un muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos y una duración de la prueba de dos horas (120 minutos). Las CTGO del Grupo No. 2 se analizaron empleando un muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos y una duración de la prueba de al menos tres horas (180 minutos). Sin embargo, a fin de observar y cuantificar las diferencias entre una CTGO realizada con los muestreos estándar y el muestreo propuesto, el análisis se realizó empleando tres intervalos de muestreo:

- a)  $\Delta t = 60$  minutos   b)  $\Delta t = 30$  minutos   c)  $\Delta t = 10$  minutos.

Con estos intervalos de muestreo, es posible mostrar que la dinámica de la glucosa sanguínea puede verse:

- i) Como una señal compuesta por una sola función (monofunción,  $N = 1$ ).
- ii) Como una señal compleja compuesta por la suma de al menos dos funciones (multifunción,  $N \geq 2$ ).

Con el fin de contar con una referencia común a partir de la cual se puedan hacer comparaciones cualitativas y cuantitativas, se realizó el mismo análisis para todos los casos dentro de un mismo grupo. Los resultados se presentan en dos partes: una para el Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Pico Hiperglucémico (IHP) (Grupo No. 1) y otra para el Análisis Dinámico (Grupo No. 2).

#### A) DETERIORO DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN EL PICO HIPERGLUCÉMICO (Impaired Hyperglycemic Peak o IHP).

Puesto que las hiperglucemias (ANEXO No. 1) son anormales y están fuertemente correlacionados con el desarrollo de las complicaciones diabéticas (4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 27), en la presente Tesis, se propone considerar al pico máximo, como una más de las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos y como un indicador temprano del desarrollo de la DM, por lo que se propone definir a esta alteración como un deterioro de la tolerancia a la glucosa en el pico hiperglucémico o Impaired Hyperglycemic Peak o IHP.

De los 100 casos del Grupo No. 1, se detectaron 25 casos (25 %) con valores de hiperglucemia  $\geq 200$  mg/dl en por lo menos una muestra. Una vez obtenidos los datos, éstos se analizaron empleando tres muestreos diferentes:  $\Delta t = 60$  minutos,  $\Delta t = 30$  minutos y  $\Delta t = 10$  minutos y para cada uno de estos 25 casos, se estableció el diagnóstico de acuerdo con el criterio del ECDCDM. Los valores de glucemia, los tiempos de muestra y el diagnóstico asociado a cada caso, dependiendo del intervalo de muestreo considerado, se presentan en la Tabla 1.

De la valoración diagnóstica para estos 25 casos, son claros los siguientes hechos:

Si  $[G]_0 < 100$  mg/dl y  $[G]_{120} < 140$  mg/dl se consideran valores normales, entonces:

- a) Si solamente se consideran las dos muestras que propone el criterio del ECDCDM, existen 15 casos (60 %) que debieran considerarse como normales.
- b) Si  $\Delta t = 60$  minutos, existen 12 casos (48 %) que debieran considerarse como normales.
- c) Si  $\Delta t = 30$  minutos, existen 8 casos (32 %) que debieran considerarse como normales.
- d) Existen 15 casos (60 %) en los que la única alteración detectada, es el IHP.
- e) El IHP detectado con el empleo de un determinado muestreo, no necesariamente es el mismo que el detectado con otro muestreo.

La distribución de las anomalías encontradas: IHP, IGT e IFG, ya sea aisladas o en combinación y los casos clasificados como normales, se presentan en la Figura 6 y la distribución temporal del IHP se muestra en la Figura 7.

Tabla 1. Valores experimentales de concentración de glucosa en los 25 casos encontrados con por lo menos un valor de concentración de glucosa > 200 mg/dl. En la parte derecha de la Tabla, se presenta el diagnóstico, considerando cada uno de los muestreos empleados.

tiempo [minutos]													diagnóstico		
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	$\Delta t = 10$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 60$
concentración [mg/dl]															
77	92	144	187	217	218	197	185	169	140	105	76	58	IHP	N	N
76	76	132	163	214	204	171	154	134	83	78	80	114	IHP	N	N
78	92	144	186	209	185	157	144	124	114	108	92	50	IHP	N	N
81	100	162	180	208	176	163	155	129	114	112	115	115	IHP	N	N
85	83	125	160	206	195	159	152	139	146	125	111	86	IHP	N	N
76	76	116	160	190	213	178	185	170	158	151	135	96	IHP	N	N
72	126	160	157	158	201	159	137	129	113	112	119	122	IHP	N	N
72	103	130	143	155	194	170	216	213	164	166	141	124	IHP	N	N
80	132	176	203	207	161	140	127	134	131	118	89	81	IHP	IHP	N
99	138	174	214	192	203	192	217	191	144	141	129	82	IHP	IHP	N
93	114	190	223	231	197	168	178	174	180	175	143	128	IHP	IHP	N
68	86	148	203	217	200	210	168	181	134	127	124	118	IHP	IHP	IHP
60	139	154	215	208	202	210	183	151	133	116	87	31	IHP	IHP	IHP
57	66	131	181	203	245	240	185	190	194	156	149	135	IHP	IHP	IHP
93	103	173	195	203	206	211	187	164	141	154	150	119	IHP	IHP	IHP
85	131	149	189	211	208	184	187	172	165	167	163	142	IGT,IHP	IGT	IGT
75	68	84	135	182	195	207	220	199	198	214	205	197	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT,IHP
66	81	104	177	209	206	205	202	202	207	208	198	167	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT,IHP
77	97	164	193	208	222	241	218	218	182	179	167	152	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT,IHP
62	72	114	148	191	215	230	218	224	213	211	167	156	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT,IHP
72	76	90	132	143	172	194	197	205	201	199	184	148	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT
97	122	194	197	209	225	223	227	218	188	154	136	151	IGT,IHP	IGT,IHP	IGT,IHP
108	111	183	212	220	182	135	128	117	91	73	84	91	IFG,IHP	IFG,IHP	IFG
102	97	114	158	179	219	217	228	216	199	218	166	159	IFG,IGT, IHP	IFG,IGT IHP	IFG,IGT IHP
114	118	218	248	273	253	253	254	262	270	250	220	170	IFG,IGT IHP	IFG,IGT IHP	IFG,IGT IHP

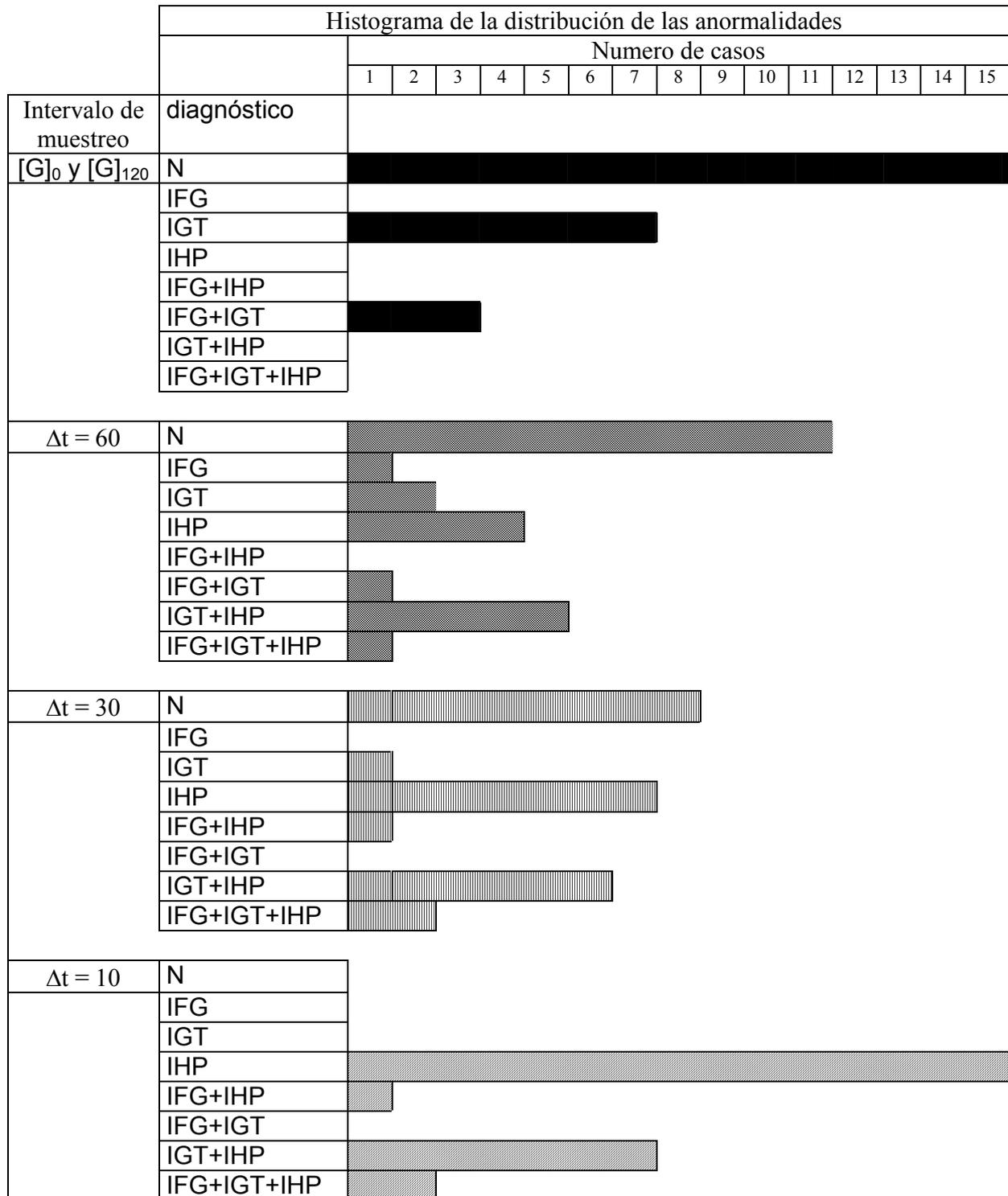


Figura 6. Distribución de las anomalías encontradas (IHP, IGT e IFG), ya sea aisladas o en combinación y los casos clasificados como normales (N), con respecto a cada uno de los muestreos empleados.

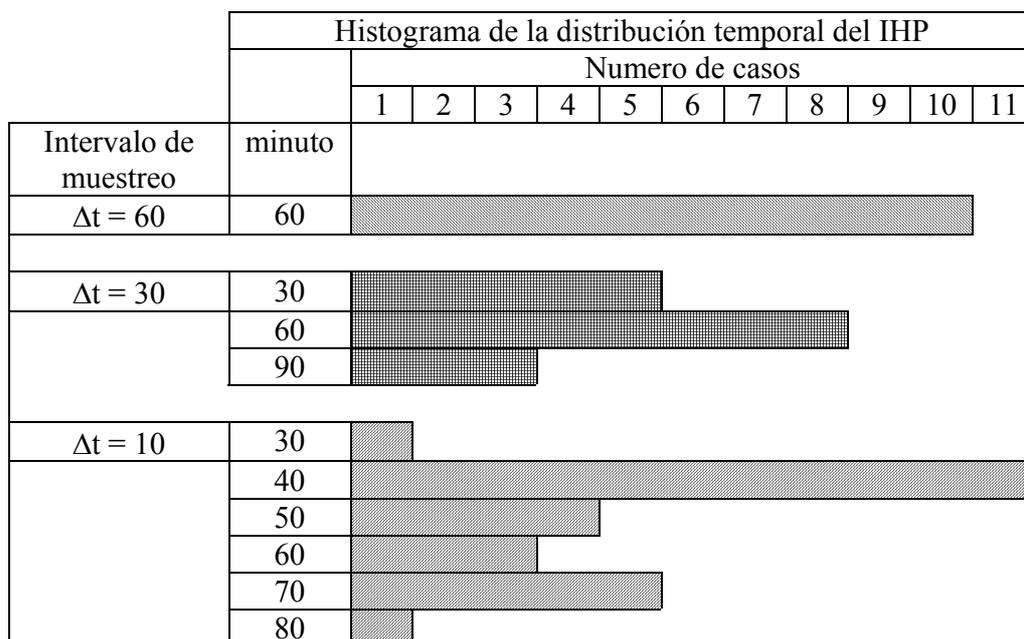


Figura 7. Distribución del IHP con respecto a los tiempos de toma de muestra para cada uno de los intervalos de muestreo empleados.

De acuerdo con el criterio del ECDCDM, el diagnóstico de IFG, IGT y en el caso de sujetos asintomáticos, el diagnóstico de la DM, presentan ambos una dicotomía: existen o no existen. Esto implica que la sensibilidad y la especificidad, para cualquiera de los muestreos empleados, son ambos unitarios. Sin embargo, para el IHP, dependiendo del intervalo de muestreo empleado, los valores obtenidos para la sensibilidad, cambian.

Si se construye la Tabla de Contingencias que se muestra en la Tabla 2, entonces se pueden definir ciertos indicadores (ANEXO No. 10).

Tabla 2. Tabla de Contingencias:

		ENFERMEDAD	
		presente	ausente
PRUEBA	positiva	a (VP)	c (FP)
	negativa	b (FN)	d (VN)

Donde se define:

VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos

FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{FP} + \text{VN})$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \text{VN} / (\text{FN} + \text{VN})$$

$$\text{Relación de Verosimilitud Positiva} = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad})$$

$$\text{Relación de Verosimilitud Negativa} = (1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$$

Los resultados obtenidos para el IHP, dependiendo del intervalo de muestreo, se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Variaciones en la detección del IHP, en el Grupo No. 1, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

	IHP		
	$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
sensibilidad	0.29	0.60	1.00
especificidad	1.00	1.00	1.00
valor predictivo positivo	1.00	1.00	1.00
valor predictivo negativo	0.62	0.83	1.00
relación de verosimilitud positiva	$\infty$	$\infty$	$\infty$
relación de verosimilitud negativa	0.71	0.40	0.0

La estrecha relación del IHP con los valores de glucemia  $> 200$  mg/dl, la experiencia personal y la información documentada contenida en otra tesis doctoral (Candidato a doctor, José Luis Eduardo Flores Sáenz), actualmente en desarrollo en el Laboratorio de Farmacología de la DCBS de la UAM – I, muestran que:

- a) Casos con IHP que siguieron las indicaciones médicas, no desarrollaron DM.

b) Casos con IHP que no siguieron las indicaciones médicas, desarrollaron DM en el corto plazo (6 a 24 meses).

Con esta base, se propone que el IHP, definido y detectado en la presente Tesis, puede ser considerado como un nuevo indicador temprano del desarrollo de la DM. Tesis, puede ser considerando como un nuevo indicador temprano del desarrollo de la DM.

## B) ANÁLISIS DINÁMICO.

### ESTUDIOS PRELIMINARES

Se realizaron estudios preliminares con tres casos no pertenecientes a ninguno de los dos grupos, con el objeto de poder sustentar los supuestos de las hipótesis presentadas.

Puesto que para todos los casos, la concentración de glucosa basal se considera como el valor homeostático de referencia, sólo se deben calcular los valores para  $C$ ,  $\alpha$  y  $\omega$ .

CASO I. Este primer caso, es una continuación del análisis realizado en la Tesis de Maestría de Trujillo (48). Empleando las gráficas contenidas en un clásico de la literatura, publicado por Davidsohn I. y Henry, JB. (53), para los casos Normal (N), Diabetes Moderada (DM) y Diabetes Severa, (DS), considerando un intervalo de 20 minutos ( $\Delta t = 20$ ), es posible reconstruir los valores de la concentración de glucosa sanguínea que se muestran en la Figura 8. Los valores de concentración de glucosa, tanto experimentales como calculados, se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores reconstruidos para los casos Normal, Diabetes Moderada y Diabetes Severa, obtenidos de las gráficas de la Figura 8. y los correspondientes valores calculados con la función propuesta para  $g(t)$ .

tiempo [min]	Normal		Diabetes moderada		Diabetes severa	
	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]
0	88	88	135	135	207	207
20	122	125.5601	177	183.9330	257	248.4945
40	133	133.1628	204	201.2451	284	277.3541
60	128	122.4010	200	202.0707	297	296.3263
80	106	105.4322	195	195.1887	306	307.6570
100	88	90.7314	187	185.9404	312	313.1701
120	81	82.0468	177	175.5410	312	314.3368
140	81	79.3945	168	166.5530	311	312.3344
160	85	80.8072	158	158.9827	310	308.0970
180	90	83.9114	148	152.8873	309	302.3581

Los parámetros calculados con el algoritmo desarrollado en la presente Tesis y los parámetros estadísticos para los casos: Normal (N), Diabetes Moderada (DM) y Diabetes Severa (DS), se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros calculados, obtenidos con el algoritmo modificado para este trabajo, a partir de Trujillo (47), para los casos: Normal (N), Diabetes Moderada (DM) y Diabetes Severa (DS) y los correspondientes parámetros estadísticos.

	Parámetros dinámicos			Parámetros estadísticos			
	K [mg/dl]	$\alpha$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	r [adim]	r <sup>2</sup> [adim]	m [mg/dl]/min	ordenada [mg/dl]
N	91.513	1.5876x10 <sup>-2</sup>	2.9951x10 <sup>-2</sup>	0.9635	0.9284	1.0323	-3.2554
DM	783.55	1.9300x10 <sup>-2</sup>	4.600x10 <sup>-3</sup>	0.9910	0.9822	0.9639	7.1082
DS	719.75	8.143x10 <sup>-3</sup>	3.395x10 <sup>-3</sup>	0.9939	0.9879	1.0279	-9.8820

Los parámetros calculados con el algoritmo desarrollado en la Tesis de Maestría (48) y los parámetros estadísticos para los casos: Normal (N) y Diabetes Moderada (DM), se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros calculados, obtenidos con el algoritmo desarrollado por Trujillo (48), en su Tesis de Maestría, para los casos: Normal (N) y Diabetes Moderada (DM) y los correspondientes parámetros estadísticos.

	Parámetros dinámicos			Parámetros estadísticos			
	K [mg/dl]	$\alpha$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	r [adim]	r <sup>2</sup> [adim]	m [mg/dl]/min	ordenada [mg/dl]
N	93.454	1.62x10 <sup>-2</sup>	3.05x10 <sup>-2</sup>	0.9897	0.9796	1.0074	-1.7467
DM	783.546	1.93x10 <sup>-2</sup>	4.60x10 <sup>-3</sup>	0.9914	0.9829	1.0319	8.6319

En la Tabla 6, no se muestran los parámetros del caso Diabetes Severa (DS), puesto que en la Tesis de Maestría se realizó el análisis para este caso considerando un sistema de segundo orden sobremortiguado y se representó como dos funciones exponenciales decrecientes y por lo tanto, no son del mismo tipo de función propuesta en la presente Tesis. La Rejilla de Error de Clarke (ANEXO No. 11), se muestra en la Figura 9.

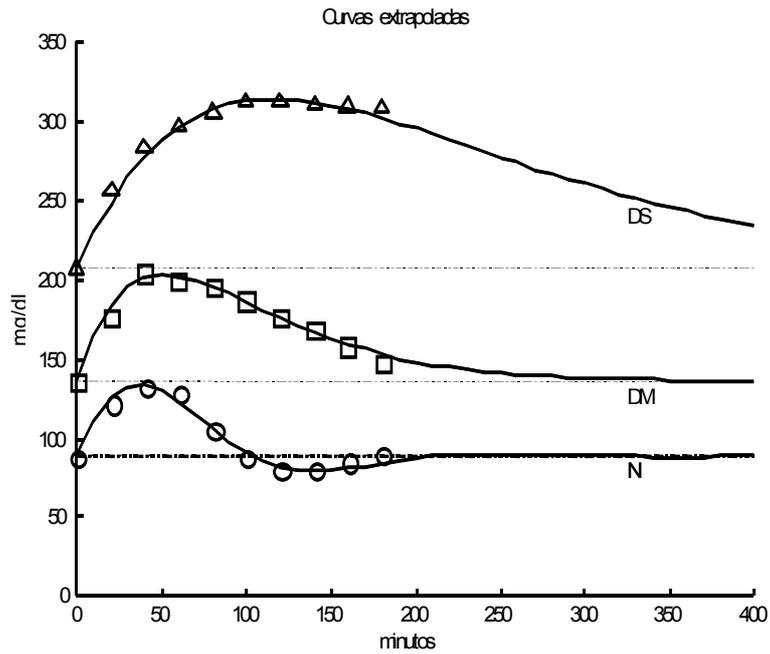


Figura 8. Valores reconstruidos ( $\circ$  = Normal,  $\square$  = Diabetes moderada,  $\Delta$  = Diabetes severa) y gráficas teóricas para los casos: Normal (N), Diabetes Moderada (DM) y Diabetes Severa (DS). Modificado de Davidsohn & Henry (53). Con permiso de W. B. Saunders Co.

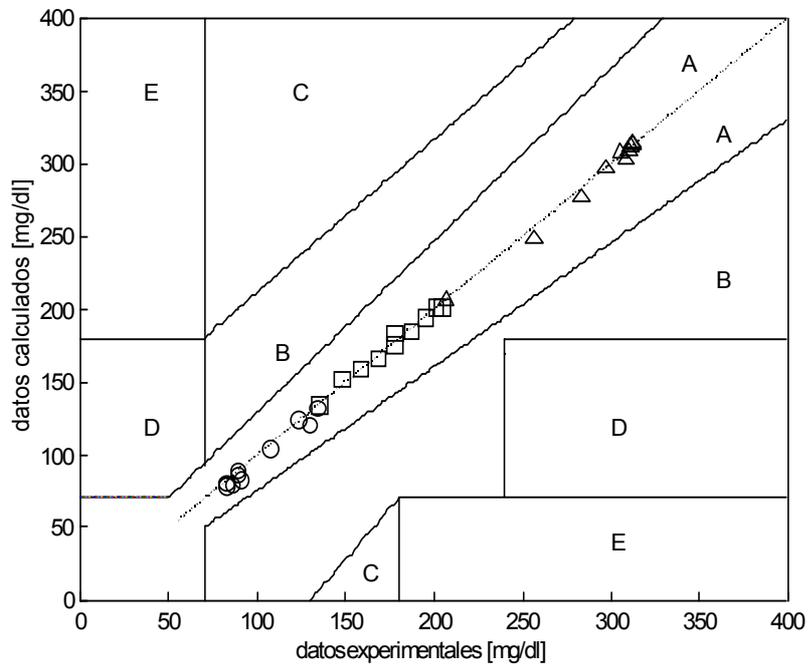


Figura 9. Rejilla de Error de Clarke. Se presentan las regresiones lineales para los casos Normal ( $\circ$ ), Diabetes moderada ( $\square$ ) y Diabetes Severa ( $\Delta$ ). Ver Tabla 5.

INTERVALO DE MUESTREO.- Se sabe que:  $T = 1/f$  y  $f = \omega / (2 * \pi)$ , por lo que  $T = (2 * \pi) / \omega$ . El teorema del muestreo requiere tomar las muestras, por lo menos, al doble de la frecuencia máxima contenida en la respuesta del sistema, es decir:  $T_{\text{muestreo}} = \pi / \omega$ .

Para los tres casos considerados (N, DM, DS), la mayor frecuencia angular se presenta para el caso Normal ( $\omega = 0.03 \text{ min}^{-1}$ ). A fin de garantizar la recuperación de la señal, se propone muestrear a ocho veces la frecuencia máxima, por lo que:  $T_m = \pi / (4 * 0.03) = 26.1799$  minutos. Este resultado justifica  $\Delta t = 20$  minutos, pero también podría justificar  $\Delta t = 30$  minutos, tal como se emplea en la práctica clínica actual.

FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA.- En el dominio de la frecuencia, a la relación de la variable de salida,  $G(S)$ , con respecto a la variable de entrada,  $X(S)$ , ambas en términos de la Transformada de Laplace, se le conoce como la Función de Transferencia  $H(S)$  y se le define como  $H(S) = G(S)/X(S)$ , por lo que  $G(S) = H(S) \cdot X(S)$ . Si se considera que la excitación es un impulso unitario,  $x(t) = \delta(t)$ , entonces  $X(S) = 1$ , por lo que  $H(S) = G(S)$ , o de manera equivalente, en el dominio del tiempo,  $h(t) = g(t)$  (Anexo No. 9). Es decir, que la respuesta del sistema y el sistema, son exactamente iguales, y por lo tanto, la dinámica del sistema, tanto en tiempo como en frecuencia, se conoce del todo a través de la respuesta del sistema a un impulso unitario. A partir de los parámetros obtenidos, cuya base de tiempo está en minutos y cambiando la base de tiempo a segundos, es posible construir las Funciones de Transferencia, tanto en la base de tiempo de minutos como en la base de tiempo de segundos. Estas Funciones de Transferencia se muestran en la Tabla 7. Por otra parte, empleando la Función de Transferencia, es posible realizar algunas manipulaciones teóricas que no son factibles de obtener en el sistema real, como por ejemplo, la respuesta

en frecuencia. Los diagramas de Bode y de Nyquist y el patrón de Polos para estos casos se muestran en la Figura 10.

Tabla 7. Funciones de Transferencia para los casos Normal, Diabetes Moderada y Diabetes Severa.

caso	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
$G(S)_N$	$\frac{2.741}{S^2 + 3.175 \times 10^{-2} S + 1.149 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.568 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.292 \times 10^{-4} S + 3.192 \times 10^{-7}}$
$G(S)_{DM}$	$\frac{3.604}{S^2 + 3.86 \times 10^{-2} S + 3.937 \times 10^{-4}}$	$\frac{6.007 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.433 \times 10^{-4} S + 1.093 \times 10^{-7}}$
$G(S)_{DS}$	$\frac{2.444}{S^2 + 1.629 \times 10^{-2} S + 7.783 \times 10^{-5}}$	$\frac{4.073 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.714 \times 10^{-4} S + 2.1621 \times 10^{-8}}$

El margen de ganancia y el margen de fase, se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Margen de ganancia y margen de fase para cada uno de los tres casos considerados

	Normal	Diabetes Moderada	Diabetes Severa
Margen de Ganancia [dB]	36.9	40.2	76.2
Margen de Fase [grados]	$\infty$	$\infty$	$\infty$

A pesar de la semejanza en los resultados (Tabla 5 y Tabla 6), el enfoque de una sola función (48), no explica las excitaciones endógenas, y los muestreos convencionales ( $\Delta t = 60$  y  $\Delta t = 30$ ), no detectan el tiempo de retraso.

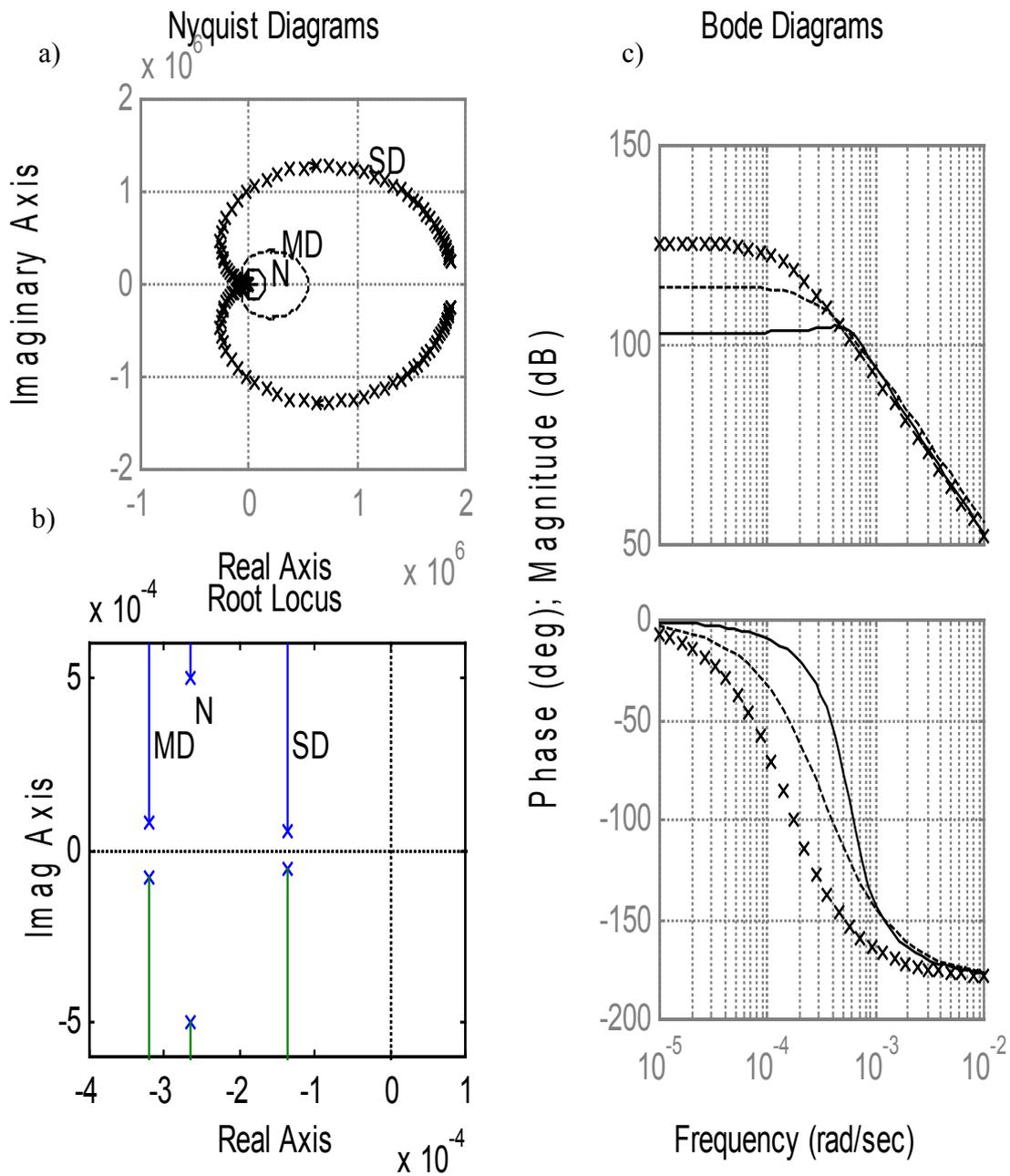


Figura 10. Análisis de la respuesta en frecuencia de una CTGO: a) Diagrama de Nyquist. b) Lugar Geométrico de las Raíces. c) Diagramas de Bode.

Caso II. Con el fin de establecer que la duración de la prueba no puede terminar a los 120 minutos, en la Tabla 9 se presentan los datos experimentales obtenidos de un sujeto sano, justo antes de su egreso por alta del Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, del IMSS, de la Ciudad de México, D. F.

Tabla 9. Datos experimentales de una CTGO, empleando  $\Delta t = 30$  minutos.

tiempo [min]	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	63	138	156	132	93	89	49	44	52	60	60

Una primera aproximación, empleando todos los valores y considerando una sola función, se presenta en la Figura 11.

i) Duración de la prueba: 300 minutos. Número de funciones:  $N = 1$ .

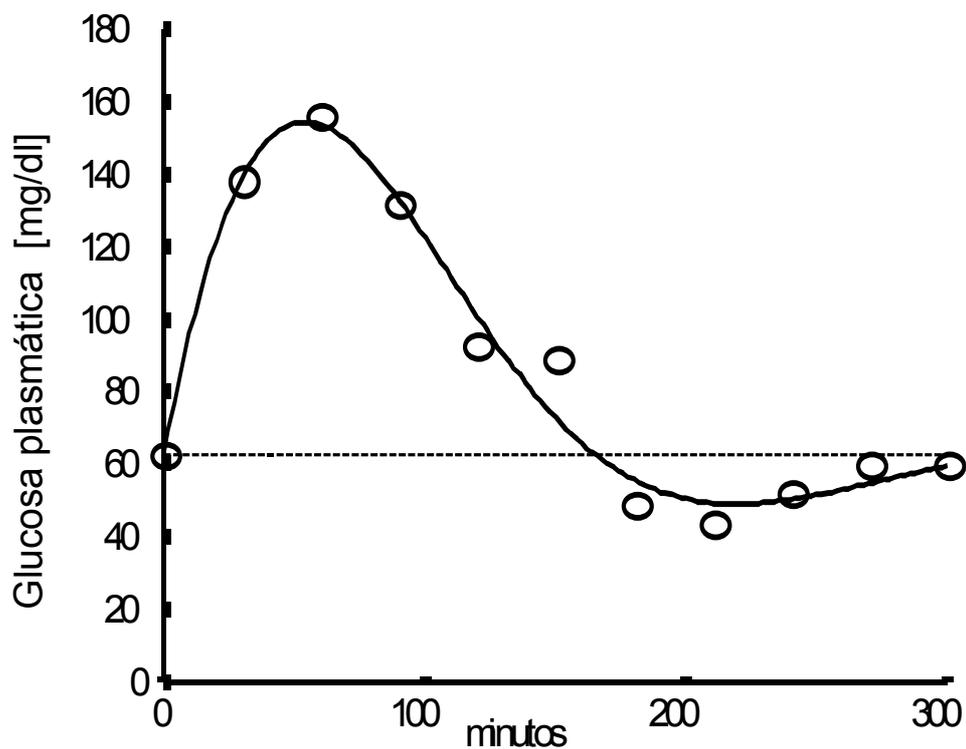


Figura 11. Aproximación de los valores experimentales de una CTGO a una sola función.

Si se consideran tres duraciones diferentes: 120 minutos (Figura 12), 180 minutos (Figura 13 y Figura 14) y 300 minutos (Figura 15 y Figura 16), las aproximaciones son también diferentes. Este resultado preliminar permite sugerir que la duración de la prueba estándar, que es de a lo más 120 minutos, no es suficiente ni adecuada.

ii) Duración de la prueba: 120 minutos. Número de funciones:  $N = 1$ .

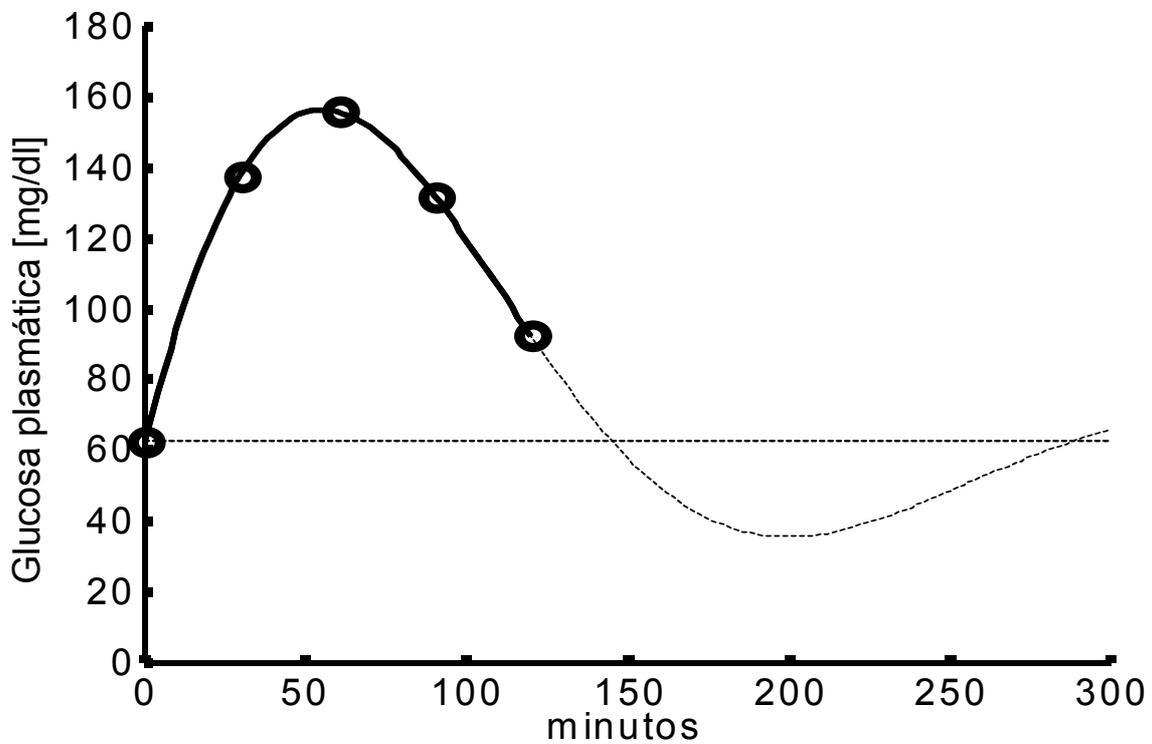


Figura 12. Aproximación de los valores experimentales de una CTGO a una sola función considerando la duración de la prueba hasta 120 minutos. Nótese la tendencia a la hipoglucemia.

iii) Duración de la prueba: 180 minutos. Número de funciones:  $N = 2$ .

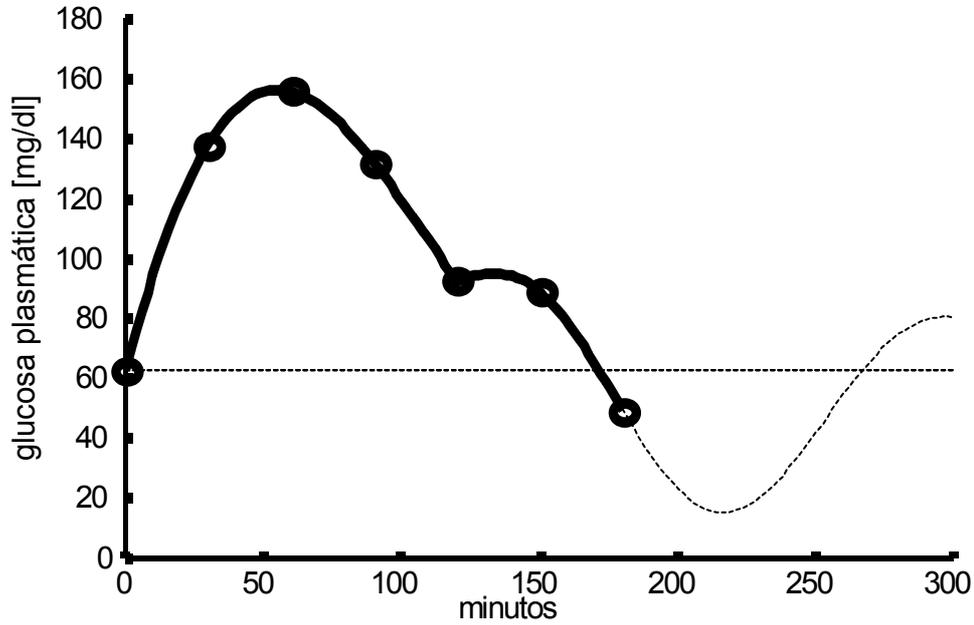


Figura 13. Aproximación de los valores experimentales de una CTGO a dos funciones considerando la duración de la prueba hasta 180 minutos. Nótese la tendencia a la hipoglucemia severa.

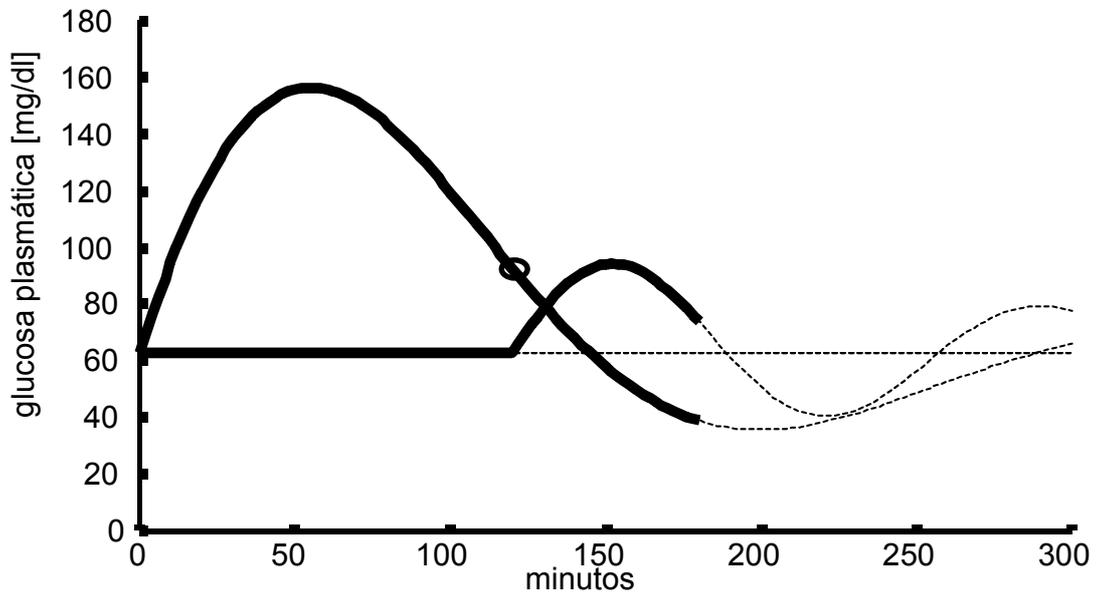


Figura 14. Las dos funciones que conforman la aproximación de una CTGO considerando la duración de la prueba hasta 180 minutos.

iii) Duración de la prueba: 300 minutos. Número de funciones:  $N = 3$ .

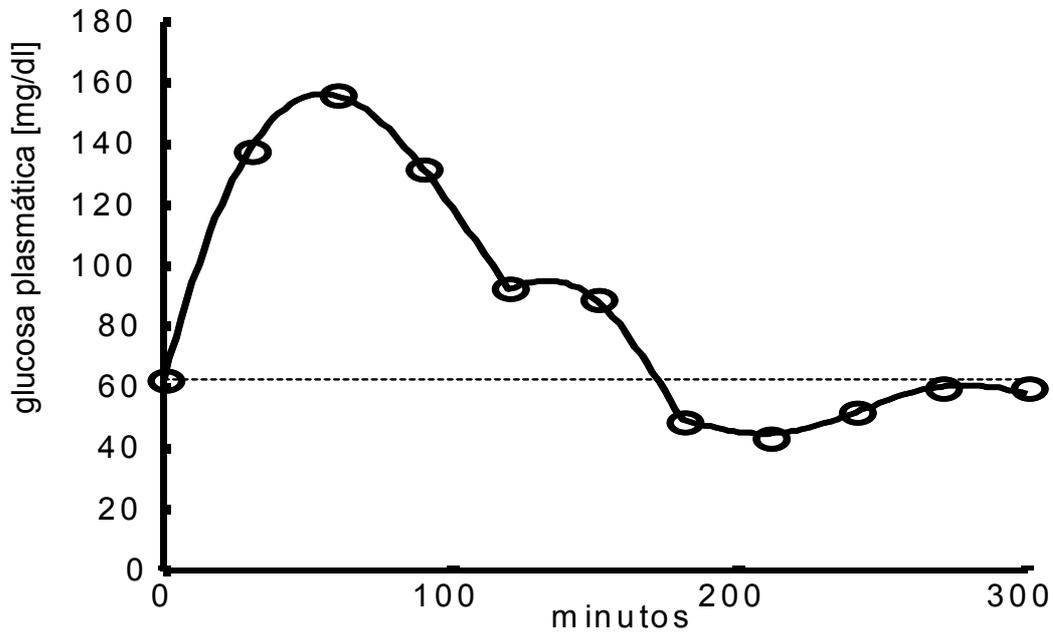


Figura 15. Aproximación de los valores experimentales de una CTGO a tres funciones considerando la duración de la prueba hasta 300 minutos. Nótese que la tercera función revierte la tendencia a la hipoglucemia y propicia la tendencia a recuperar la normoglucemia.

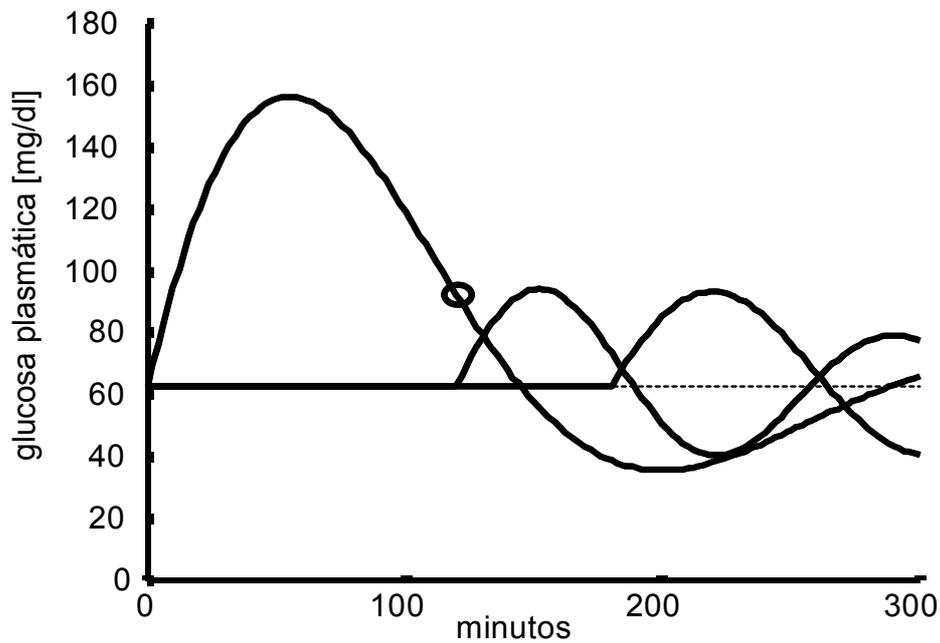


Figura 16. Las tres funciones que conforman la aproximación de una CTGO considerando la duración de la prueba hasta 300 minutos.

En la Tabla 10 se muestran los valores experimentales y los valores calculados si se considera a la señal  $g(t)$  como una sola función ( $N = 1$ ) y los valores calculados para la señal  $g(t)$  considerada como la sumatoria de tres funciones ( $N = 3$ ). La Figura 17 muestra tres gráficas: los datos experimentales ajustados a una sola función ( $N = 1$ ) y los mismos datos experimentales ajustados con la sumatoria de tres funciones ( $N = 3$ ), y la diferencia entre ambos ajustes. La Rejilla de Error de Clarke y los parámetros estadísticos para ambos ajustes, se muestran en la Figura 18.

Tabla 10. Datos experimentales, valores calculados y parámetros estadísticos considerando una sola función ( $N = 1$ ) y tres funciones ( $N = 3$ ).

tiempo [min]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl] ( $N = 1$ )	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl] ( $N = 3$ )
0	63	63	63
30	138	138.8947	138.2552
60	156	153.6166	155.7641
90	132	132.9198	132.1157
120	93	100.7837	92.4417
150	89	72.8516	88.9054
180	49	72.8516	49.5317
210	44	49.325	45.0949
240	52	50.3499	51.8684
270	60	54.7925	60.3665
300	60	59.58	58.2526
parámetros estadísticos:			
coeficiente de correlación		0.9700	0.9998
pendiente [mg/dl]/min		0.9983	0.9983
ordenada de origen [mg/dl]		6.3246	0.1115

Nótese que cuando se considera la duración de la prueba hasta los 180 minutos, la extrapolación de la curva muestra una tendencia hacia una hipoglucemia severa (Figura 13) que es compensada (Figura 15). Estos resultados sugieren la existencia de uno o más mecanismos contrarreguladores, definidos y considerados en esta Tesis como *excitaciones*

endógenas, mismas que son las responsables de proteger al organismo contra las tendencias a la hipoglucemia.

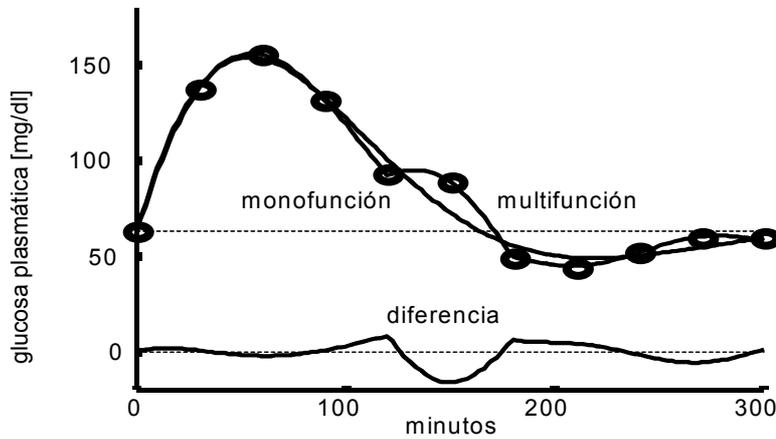
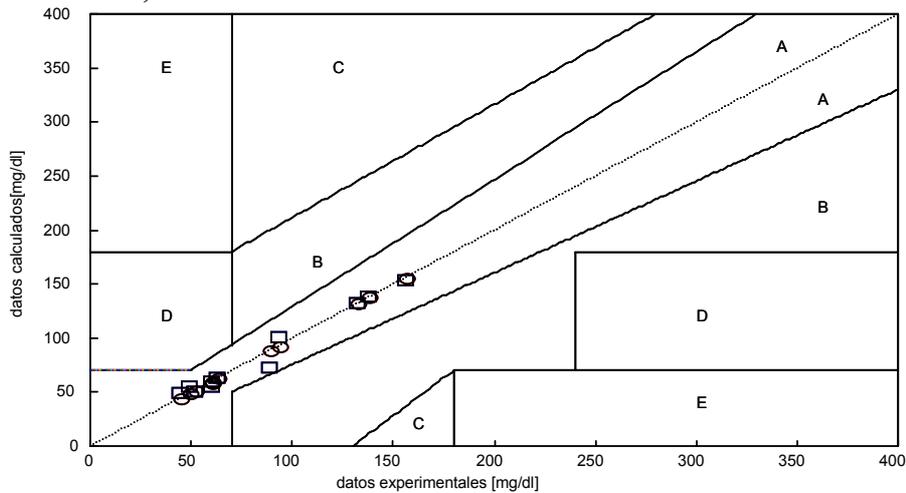


Figura 17. Comparación de las curvas generadas para cuando los datos experimentales se ajustan a una sola función ( $N = 1$ ) y a la suma de tres funciones ( $N = 3$ ). Se presenta también la diferencia entre ambos ajustes. Duración de la prueba: 300 minutos, intervalo de muestreo:  $\Delta t = 30$  minutos.



	monofunción	trifunción
r	0.9864	0.9998
$r^2$	0.9730	0.9997
m	0.9783	0.9983
ordenada	1.4629	0.1115

Figura 18. Rejilla de Error de Clarke y parámetros de las rectas de regresión lineal para las CTGO considerando la duración de la prueba hasta 300 minutos,  $\Delta t = 30$  minutos y diferente número de funciones. ( $N = 1$ ;  $\square$  y  $N = 3$ ;  $\circ$ )

CASO III. Se generaron tres funciones arbitrarias empleando  $\Delta t = 2$  minutos (Figura 19.a). La sumatoria de estas tres funciones simula una CTGO con características muy similares a una CTGO real. (Figura 10.b). Los valores “experimentales” simulados, se tomaron de la resultante de esta sumatoria considerando el intervalo de muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos. Estos valores “experimentales” simulados, se procesaron con el algoritmo propuesto (ANEXO No. 7), obteniéndose los siguientes resultados:

- a) Los valores de glucemia “experimentales” simulados, se presentan en la Tabla 11.
- b) Los valores “experimentales” simulados y los valores calculados, se presentan en la Tabla 12.
- c) Los datos “experimentales” simulados y la señal recuperada, se muestran en la Figura 19.b.
- d) Los parámetros de las señales teórica y recuperada se muestran en la Tabla 13.

Tabla 11. Valores “experimentales” simulados para la CTGO hipotética. Los valores de concentración de glucosa sanguínea están en mg/dl.

0 min	10 min	20 min	30 min
86	86	159.43	193.47
	40 min	50 min	60 min
	194.07	172.13	210.61
	70 min	80 min	90
	216.83	198.61	165.57
	100 min	110 min	120
	179.47	163.26	133.73
	130 min	140 min	150
	103.55	80.45	67.48
	160 min	170 min	180
	64.18	68.00	75.65

La evaluación de la señal  $g(t)$  en un tiempo determinado, es la suma de las ‘n’ funciones en ese tiempo en particular. Para  $t = 120$  minutos, que es un tiempo crítico dentro de la CTGO:

$g(120) = [G]_0 + f_1(120) + f_2(120) + f_3(120)$  ó  $g(120) = 86 - 20.2776 + 0.6430 + 67.4417$   
 $= 133.8071$  mg/dl, muy cercano al valor teórico de 133.7267 mg/dl, lo que representa una  
diferencia de 0.0804 mg/dl y un error de 0.0601 %. Este punto crítico está representado por  
el círculo aislado en la Figura 19.a.

Tabla 12. Valores “experimentales” simulados y calculados para la CTGO hipotética

0 min		10 min		20 min		30 min	
exp	calc	exp	calc	exp	calc	exp	calc
86	86	86	86	159.43	159.4839	193.47	193.4602
		40 min		50 min		60 min	
		exp	calc	exp	calc	exp	calc
		194.07	194.0403	172.13	172.1840	210.61	210.7066
		70 min		80 min		90 min	
		exp	calc	exp	calc	exp	calc
		216.83	216.8709	198.55	198.5860	165.57	165.7215
		100 min		110 min		120 min	
		exp	calc	exp	calc	exp	calc
		179.47	179.7214	163.28	163.4259	133.73	133.8071
		130 min		140 min		150 min	
		exp	calc	exp	calc	exp	calc
		103.55	103.6595	80.45	80.6405	67.48	67.7190
		160 min		170 min		180 min	
		exp	calc	exp	calc	exp	calc
		64.18	64.3863	68.00	68.0973	75.65	75.5801

Tabla 13. Parámetros teóricos y calculados para cada una de las tres funciones que forman la señal  $g(t)$  generada.

	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
teórico	200	$2.0 \times 10^{-2}$	$4.65 \times 10^{-2}$	10
calculado	201.02602	$2.01548 \times 10^{-2}$	$4.635963 \times 10^{-2}$	10
	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
teórico	190	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.49 \times 10^{-2}$	50
calculado	190.7727	$1.523186 \times 10^{-2}$	$4.474004 \times 10^{-2}$	50
	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
teórico	180	$3.0 \times 10^{-2}$	$4.0 \times 10^{-2}$	90
calculado	180.6427	$3.047444 \times 10^{-2}$	$3.994494 \times 10^{-2}$	90

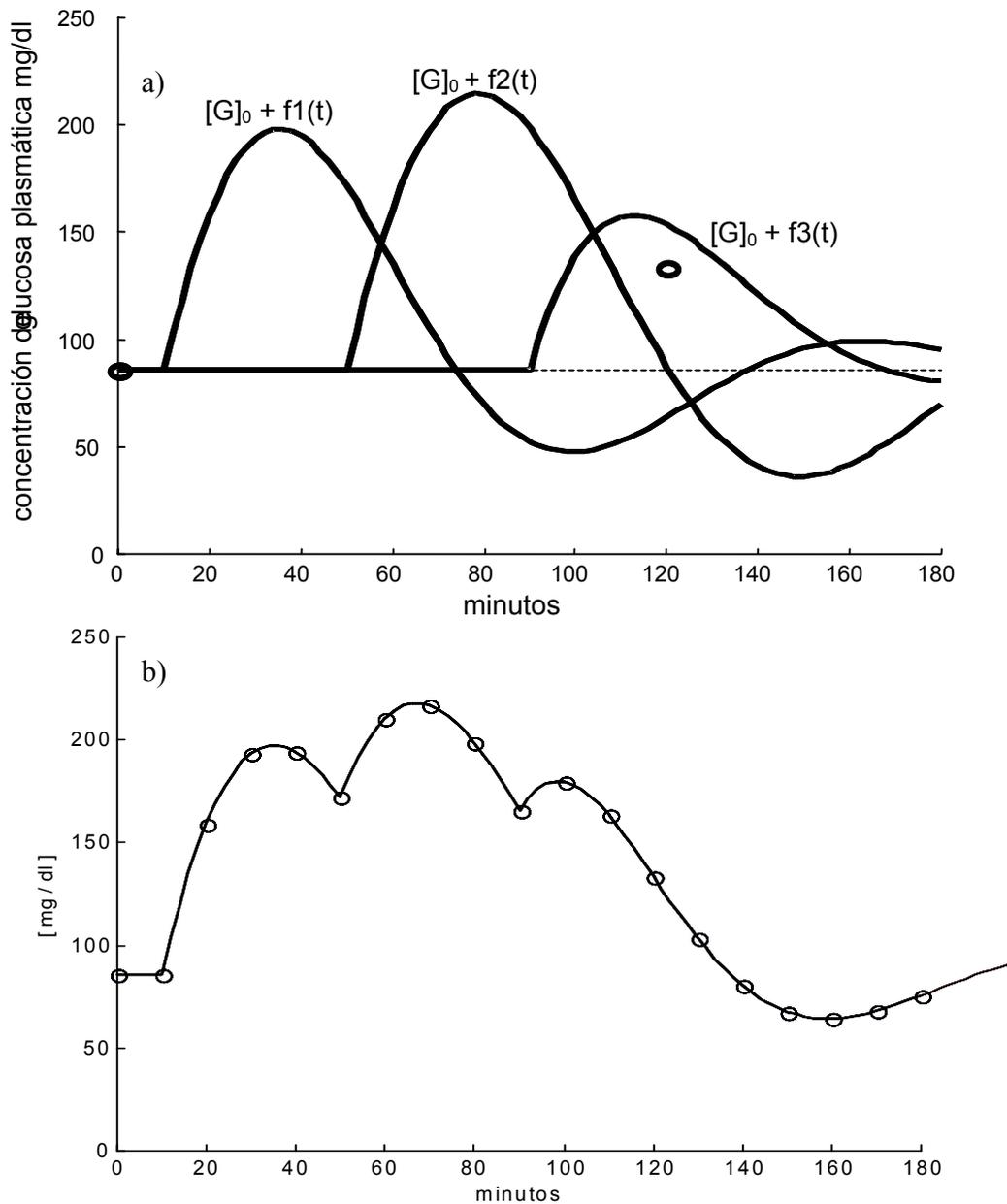


Figura 19. Curvas teóricas. a) Funciones generadas que representan cada una de las componentes de la señal hipotética  $g(t)$ . b) Resultado de la sumatoria de las funciones generadas: Los círculos son los valores “experimentales” simulados de  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$  para  $t = 0, 10, 20, \dots, 180$ . La línea continua es la aproximación generada con el algoritmo desarrollado.

$$\begin{aligned}
 g(t) = & 86 + 201.0260 \cdot e^{-0.0202 \cdot (t-10)} \cdot \text{sen}(0.0464 \cdot (t-10)) \cdot u(t-10) \\
 & + 190.7727 \cdot e^{-0.0125 \cdot (t-50)} \cdot \text{sen}(0.0447 \cdot (t-50)) \cdot u(t-50) \\
 & + 180.6427 \cdot e^{-0.0305 \cdot (t-90)} \cdot \text{sen}(0.0399 \cdot (t-90)) \cdot u(t-90)
 \end{aligned}$$

## RESULTADOS EXPERIMENTALES

Por obvias razones de espacio, no es posible presentar los resultados obtenidos del análisis de los 225 casos del Grupo No. 2, por lo que en este apartado se presenta un resumen de los resultados de seis de estos casos. Estos casos se eligieron por las siguientes razones:

- 1) Caso A (Anormal). Para cada uno de los tres intervalos de muestreo, se genera una función con una dinámica diferente. La recuperación del valor basal ocurre hasta el minuto 250 y se evidencia la ausencia de las excitaciones endógenas.
- 2) Caso B (Normal). Dependiendo del intervalo de muestreo y la duración de la prueba, los mismos datos generan dinámicas diferentes (2, 3 y 5 funciones). A pesar del diferente número de funciones, las tres dinámicas son normales.
- 3) Caso C (Normal). Dependiendo del intervalo de muestreo, los mismos datos generan dinámicas diferentes (1, 2 y 3 funciones). Este caso presenta una tendencia a la hipoglucemia. Sin embargo, para cuando  $t \rightarrow \infty$ , se observa la recuperación de la concentración de glucosa basal.
- 4) Caso D (Anormal). Con el empleo de los intervalos de muestreo convencionales, se generan curvas normales descritas por una sola función. Con el muestreo propuesto, se evidencian dos valores hiperglucémicos y una dinámica descrita por cuatro funciones.
- 5) Caso E (Anormal). Con el empleo de los intervalos de muestreo convencionales, se generan curvas hiperglucémicas descritas por una sola función, con tendencia hacia una hipoglucemia severa. Con el muestreo propuesto, se generan dos funciones, y se observa la recuperación de la concentración basal para cuando  $t \rightarrow \infty$ .

6) Caso F (Anormal). Caso obtenido de la literatura. Cuando los datos se procesan con el algoritmo desarrollado, se generan 10 funciones, y a partir de la máxima frecuencia angular contenida en estas diez funciones, se justifica el intervalo de muestreo propuesto.

Los resultados de otros 10 (diez) casos ilustrativos, se encuentran reportados en el ANEXO No. 12. Se recomienda al lector la consulta de este Anexo.

Caso A

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla 14. Nótese que, a fin de recuperar el valor del nivel basal, fue necesario prolongar el estudio hasta el minuto 250.

Tabla 14. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso A, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
81	86	147	187	196	231	253
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	259	261	259	257	258	255
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	250	266	232	205	204	184
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>	<b>210 min</b>	<b>220 min</b>	<b>230 min</b>	<b>240 min</b>
	177	160	142	128	126	113
	<b>250 min</b>					
	82					

a) Criterio Estático:

El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla 15.

Tabla 15. Diagnóstico del Caso A, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 81 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 255 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Diabetes Mellitus, IHP en $[G]_{140}$		

b) Análisis Dinámico:

i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso A, empleando  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$ minutos				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	420.7881	$7.1774 \times 10^{-3}$	$1.1698 \times 10^{-2}$	0

En la Figura 20 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura 21 se presenta la extrapolación de esta función en la que se puede observar que la glucemia tiende a recuperar el valor basal.

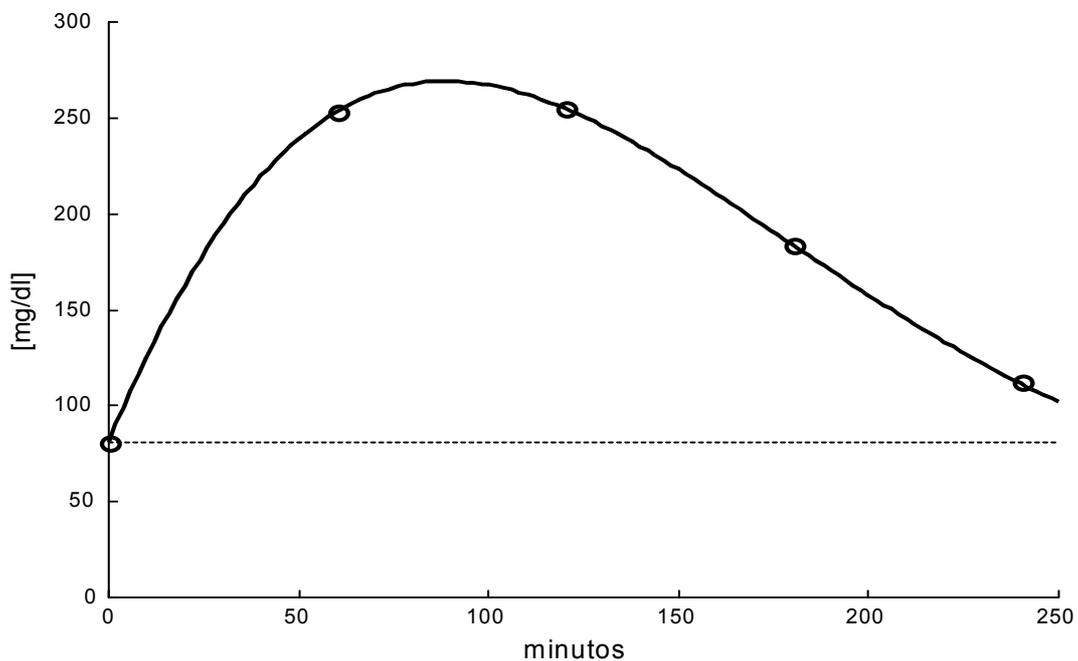


Figura 20. Curva de aproximación para el Caso A, usando  $\Delta t = 60$  minutos y una duración de 240 minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

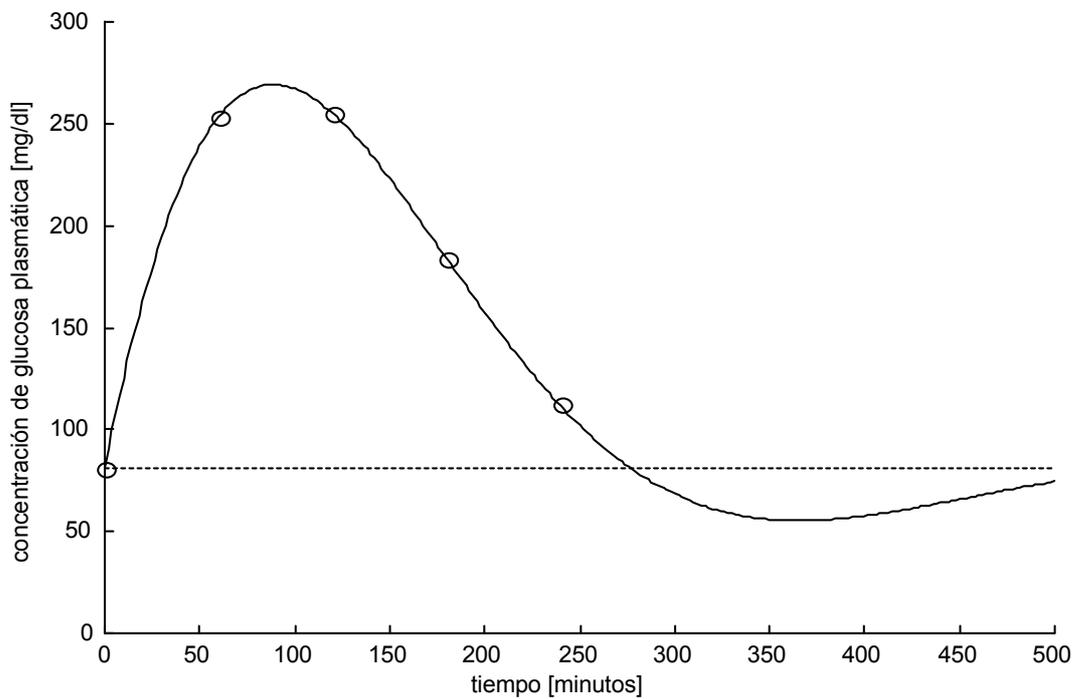


Figura 21. Extrapolación de la curva de aproximación para el Caso A, usando  $\Delta t = 60$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso A, empleando  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	374.0108	$3.2308 \times 10^{-3}$	$1.1697 \times 10^{-2}$	0

En la Figura 22 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una única señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

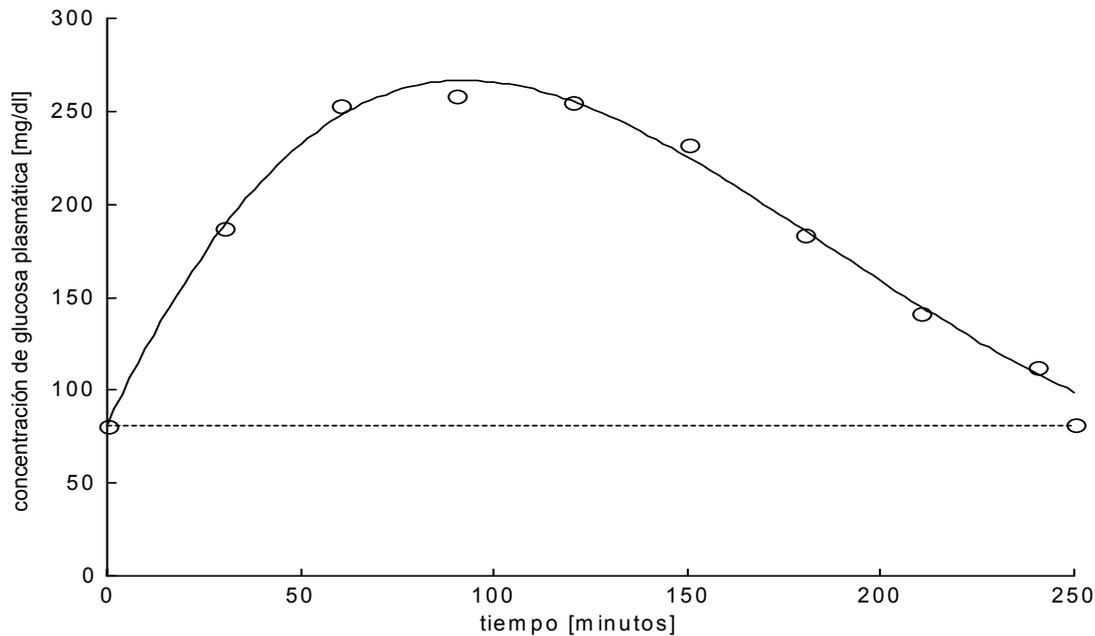


Figura 22. Curva de aproximación para el Caso A, usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 240 minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso A, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	413.0022	$7.410626 \times 10^{-3}$	$1.248427 \times 10^{-2}$	10

Los parámetros del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso A.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	$C_1$ [cm]	$M_1$ [g]	$B_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	413.0022	$4.8060 \cdot 10^3$	1.1872	$2.8139 \times 10^{-4}$

En la Figura 23 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

Es de hacer notar tres hechos importantes:

- a) Sólo con el empleo de este muestreo fue posible detectar el tiempo de retraso de 10 minutos de la única función que conforma la señal  $g(t)$ .
- b) Aún empleando el muestreo de 10 minutos, no fue posible detectar ninguna excitación endógena.
- c) Dependiendo del intervalo de muestreo, es posible detectar más de una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl. Esto se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Numero de glucemias con valores de concentración  $\geq 200$  mg/dl, dependiendo del intervalo de muestreo empleado para el Caso A.

$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
2	4	13

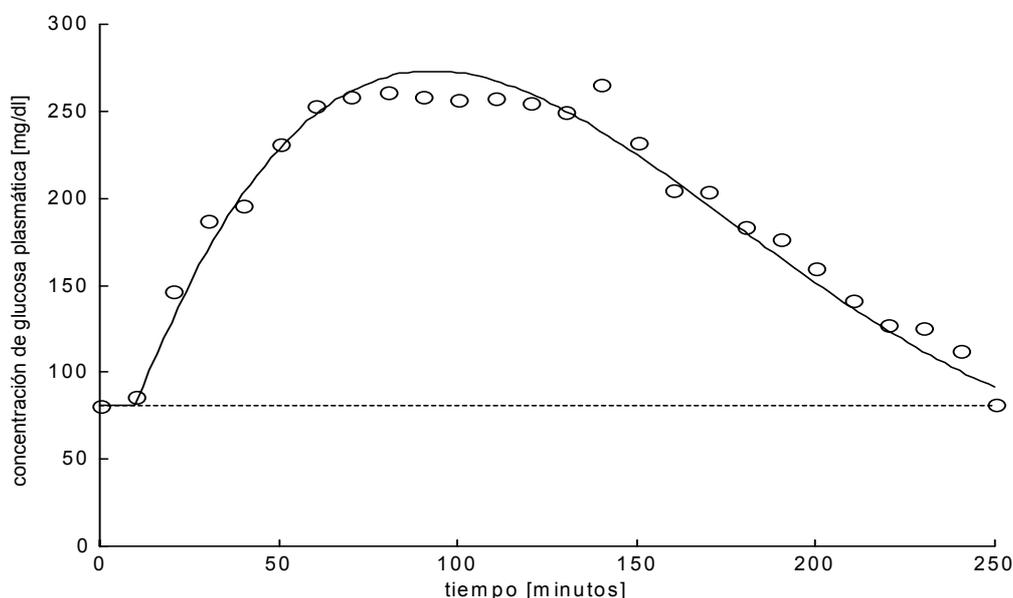


Figura 23. Curva de aproximación para el Caso A, usando  $\Delta t = 10$  minutos y una duración de 240 minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura 24). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura 25.

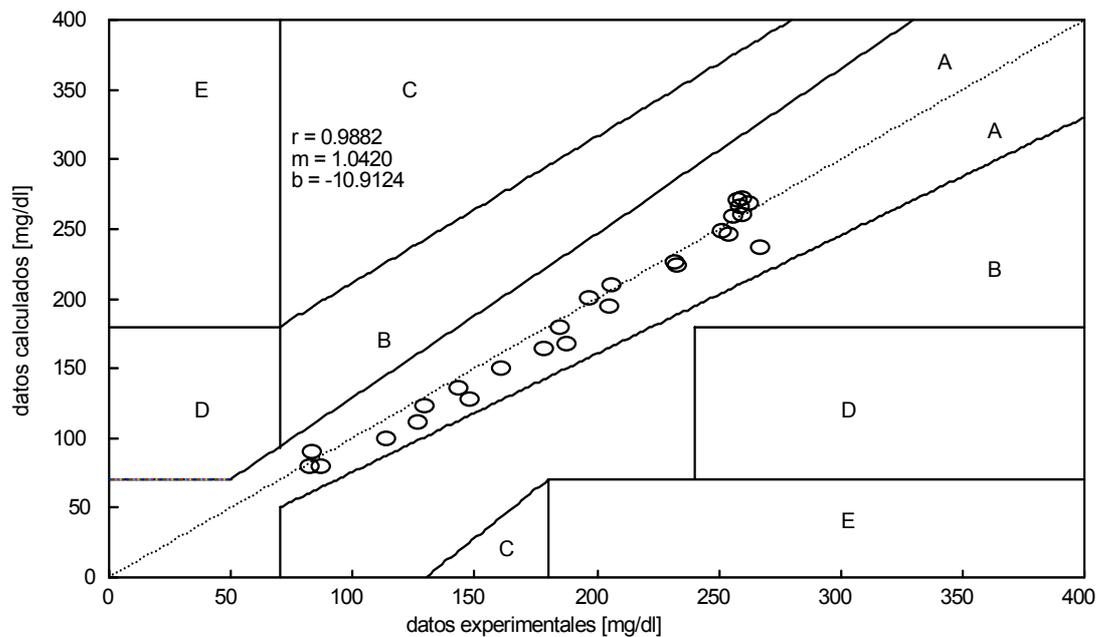


Figura 24. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso A.

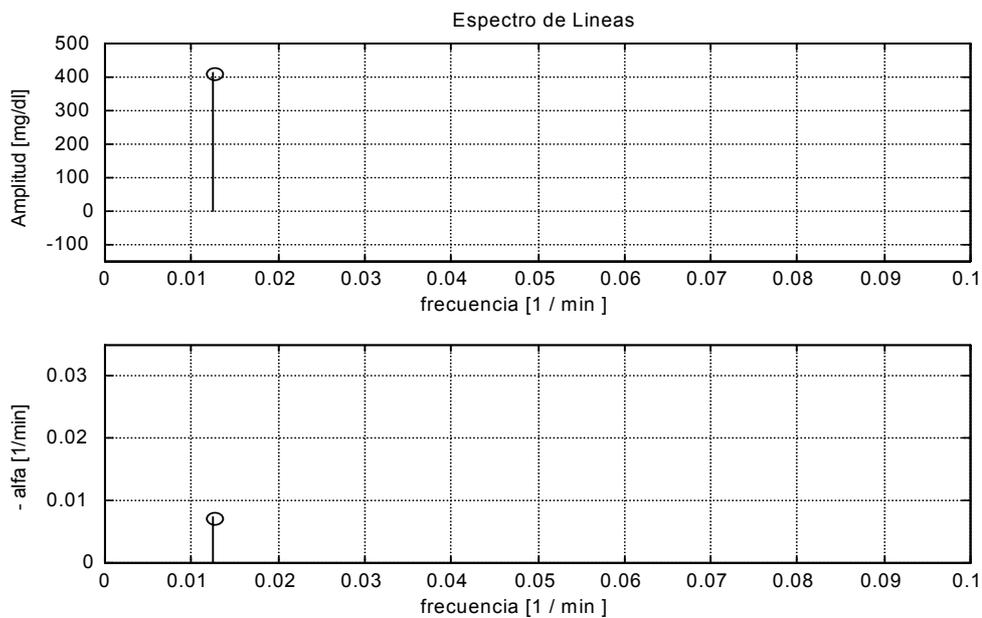


Figura 25. Espectro de líneas para el Caso A (N = 1).

Con estos parámetros y considerando que la función  $f_1(t)$  es la respuesta a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Funcion de Transferencia. En la Tabla 21 se presenta la función de transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla 21. Función de Transferencia de la señal  $g(t)$  para el Caso A, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
$F_1(S)$	$\frac{5.156}{S^2 + 1.482 \times 10^{-2} S + 2.108 \times 10^{-4}}$	$\frac{8.593 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.47 \times 10^{-4} S + 5.855 \times 10^{-8}}$

En la Figura 26 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo.

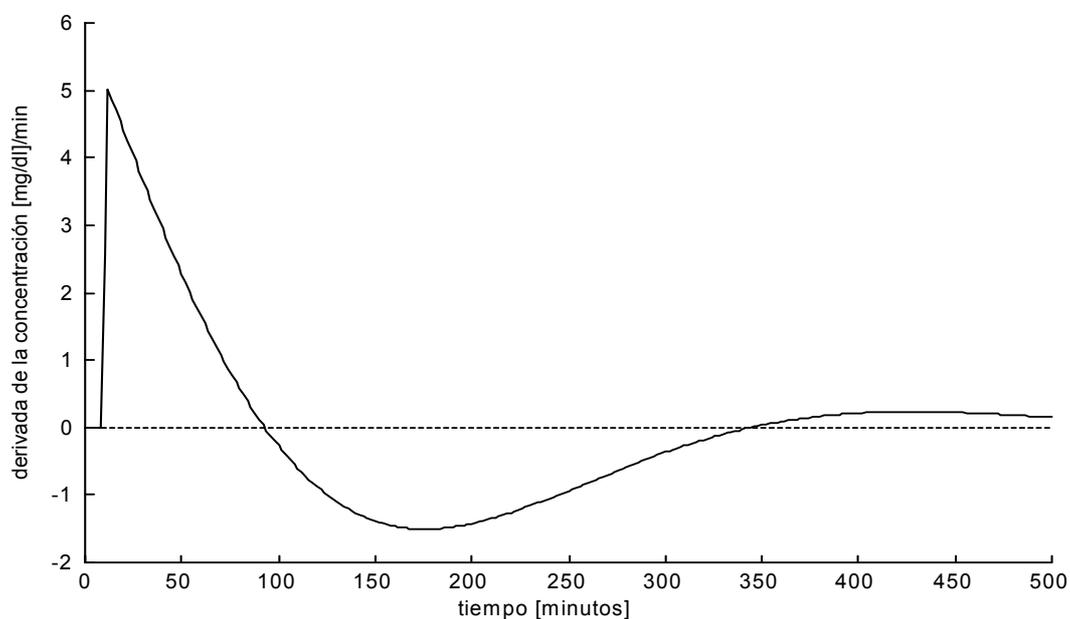


Figura 26. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso A.

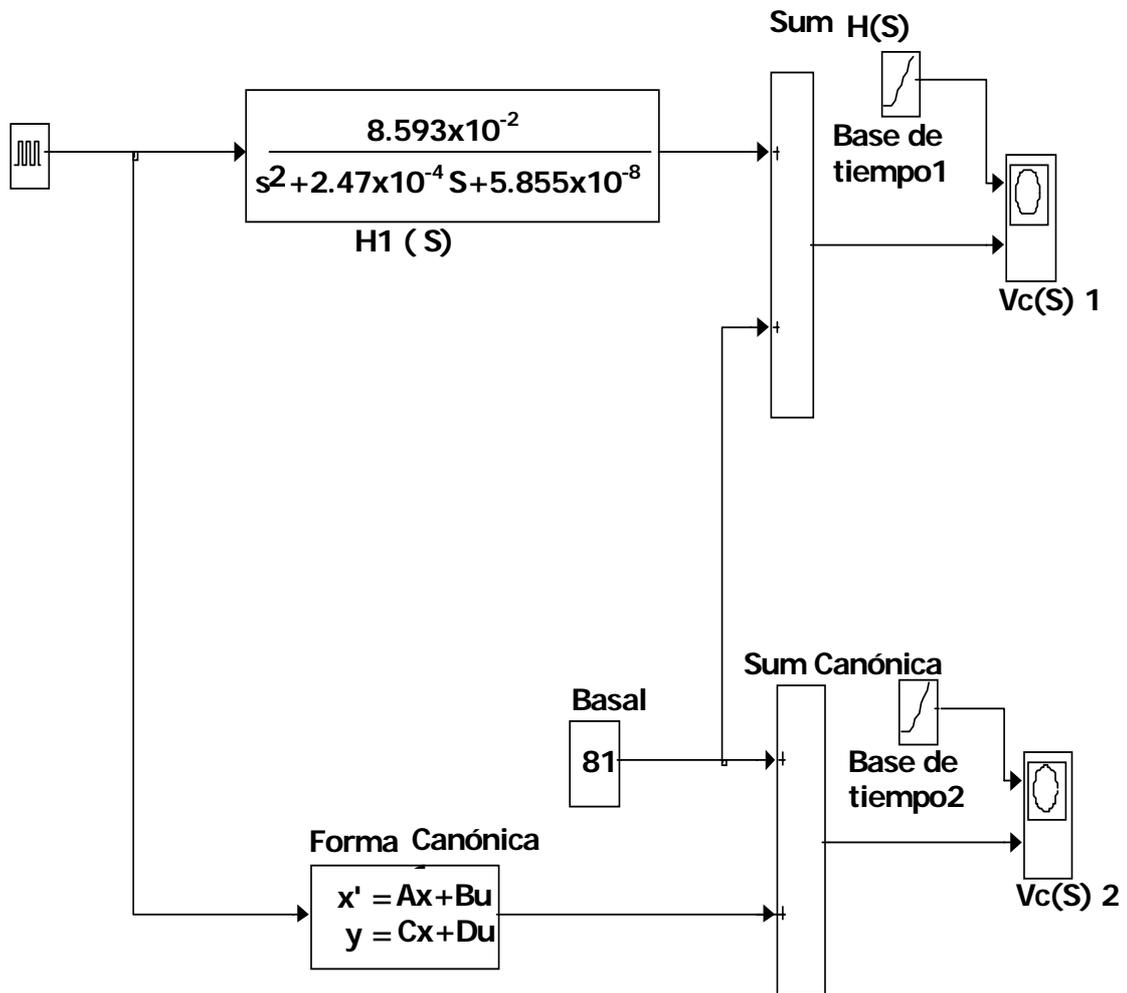


Figura 27. Alambrado de simulación en SIMULINK, para el sistema del Caso A.

En la Figura 27 se muestra el alambrado en SIMULINK® (The MathWorks, Inc.) y en la Figura 28 se presenta la comparación de los resultados obtenidos a partir de los parámetros calculados y la simulación para este sistema. Nótese la ausencia de las excitaciones endógenas. La gráfica de la ubicación de los polos del sistema y las gráficas del diagrama de Bode, se presentan en la Figura 29.

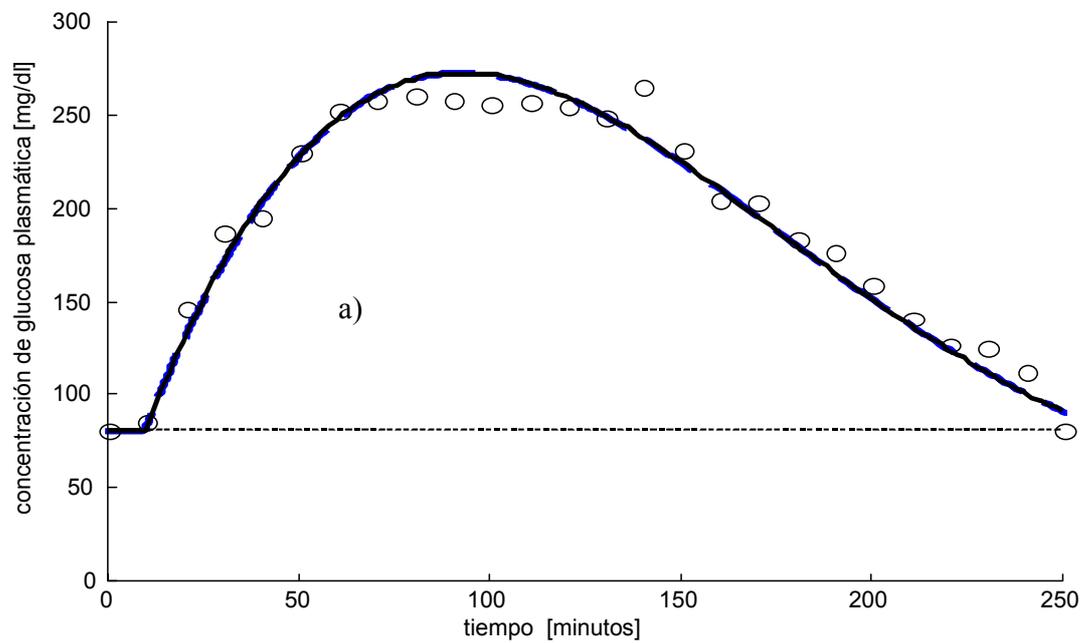


Figura 28. Comparación de las gráficas obtenidas con el algoritmo desarrollado (trazo continuo) y la simulación del sistema (trazo discontinuo) para el Caso A. Nótese la concordancia entre las curvas.

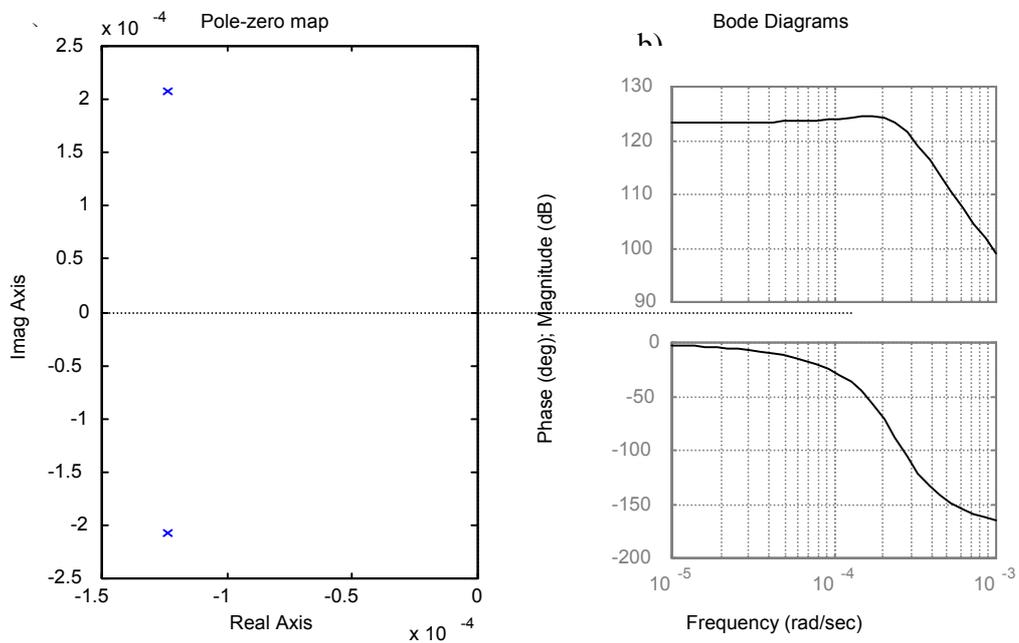


Figura 29. Análisis de respuesta en frecuencia para el Caso A.  
a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagramas de Bode.

Con la información obtenida, es posible construir una representación espacial (ANEXO No 13) en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ,  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación espacial se presenta en la Figura 30.

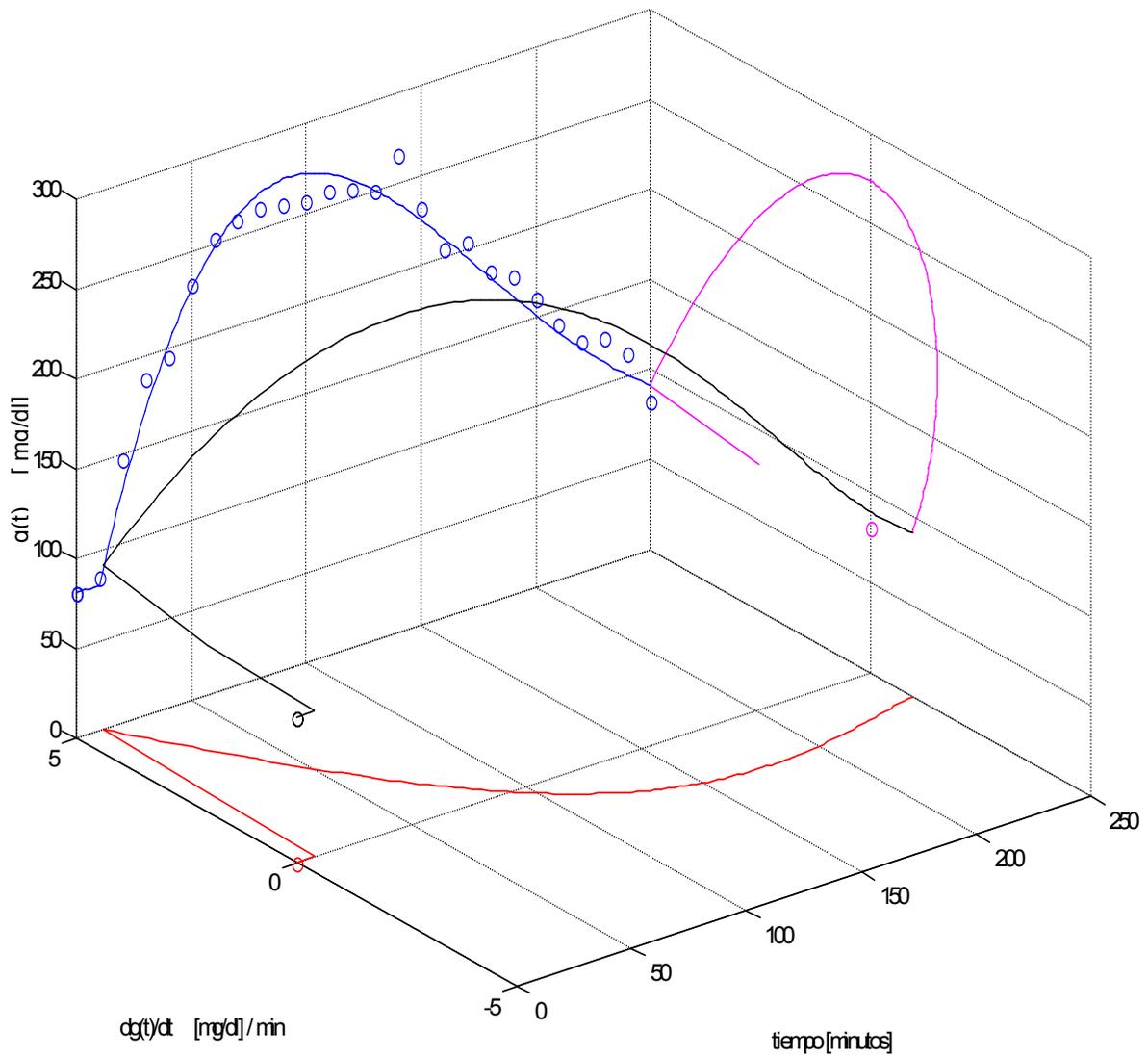


Figura 30. Representación espacial de la señal  $g(t)$ . Se observan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

## Caso B

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo, para el Caso B, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
76	82	92	142	134	123	118
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	96	127	124	96	80	102
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	121	120	129	105	90	90
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>				
	82	74				

a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM, se presenta en la Tabla 23.

Tabla 23. Diagnóstico del Caso B, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 76 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 102 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

b) Análisis Dinámico

i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Considerando este intervalo de tiempo, los datos experimentales se puede ajustar a una única función (Figura 31). Los parámetros para esta función se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24. Parámetros calculados para la señal  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ , para el Caso B, empleando  $\Delta t = 60$  minutos.

f <sub>1</sub> (t)	Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$			
	C <sub>1</sub> [mg/dl]	$\alpha_1$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega_1$ [rad.min <sup>-1</sup> ]	tr <sub>1</sub> [min]
	128.6572	$1.301455 \times 10^{-2}$	$1.291104 \times 10^{-2}$	0

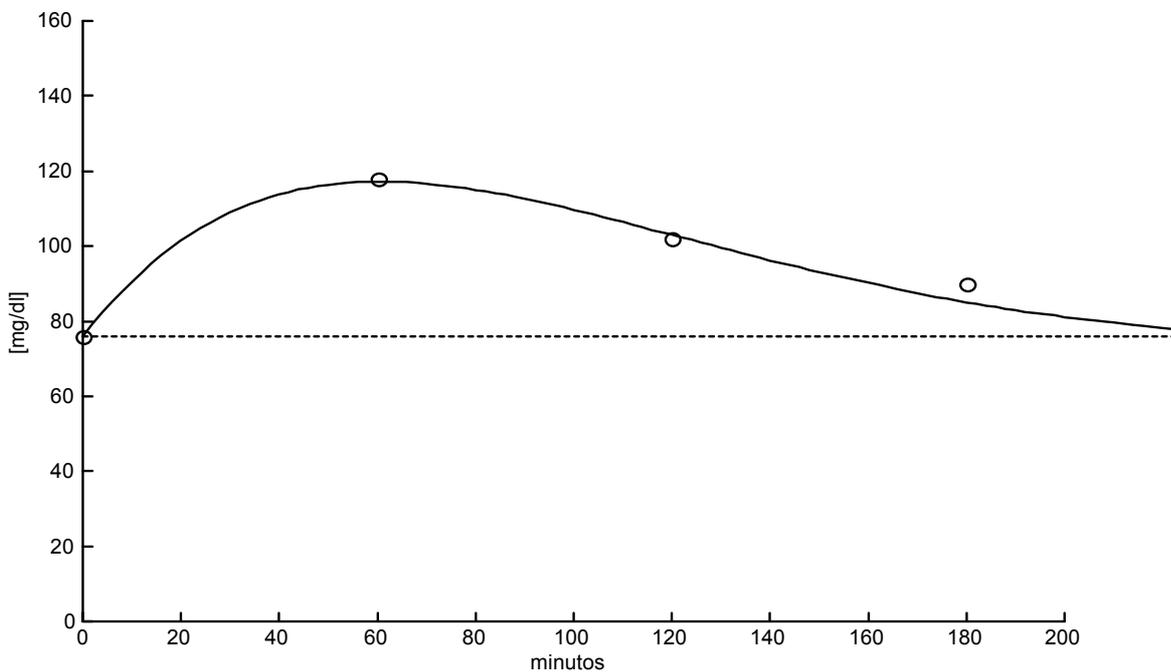


Figura 31. Curva de aproximación para el Caso B, si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Considerando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ver de dos maneras:

- a) Si la curva se realiza solamente hasta el minuto 120, los valores experimentales se pueden ajustar razonablemente bien a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la Figura 32 se observa que esta señal tiende al valor basal de una manera suave a medida que  $t \rightarrow \infty$  y en la Figura 33, se presentan las gráficas para cada una de estas dos funciones. Nótese la tendencia a la hipoglucemia de la función  $f_1(t)$  que es compensada por la función  $f_2(t)$ .

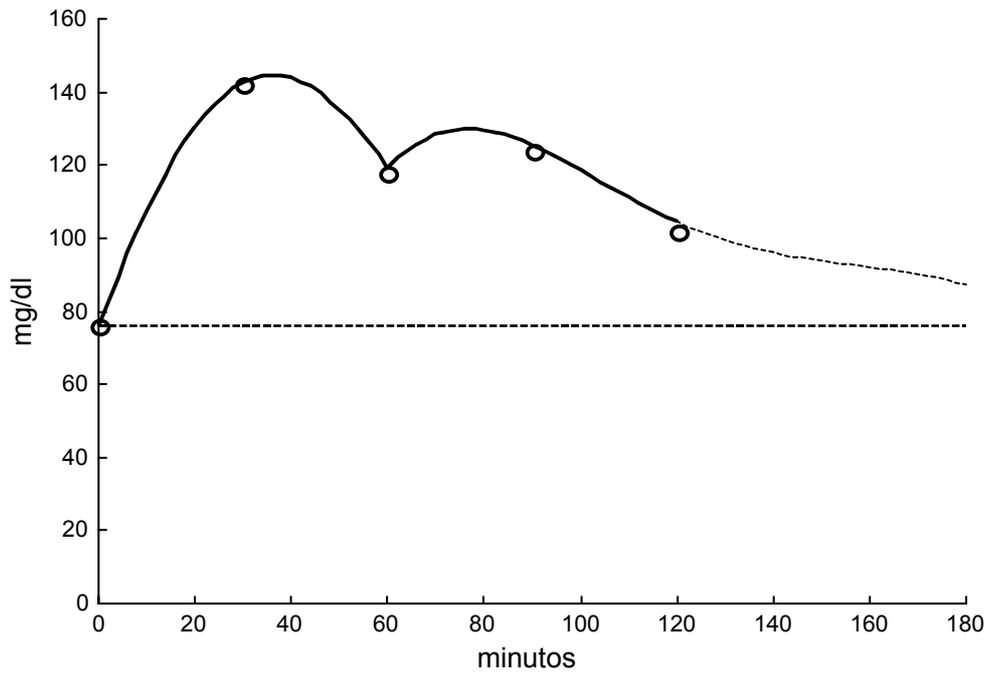


Figura 32. Curva de aproximación para el Caso B, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 120. Nótese que la señal  $g(t)$  tiende a recuperar el valor basal. La señal es del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

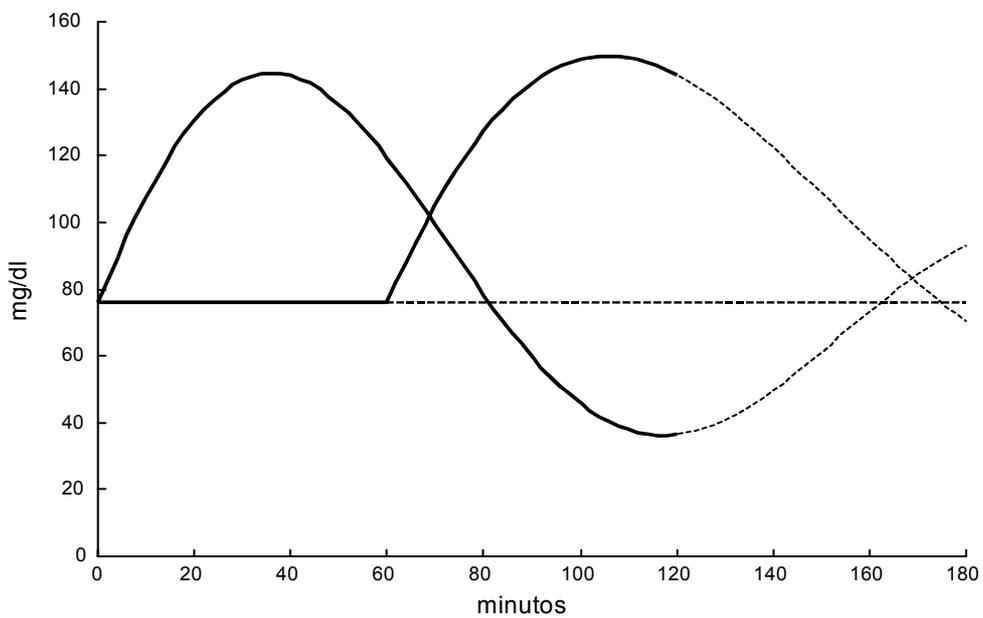


Figura 33. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso B, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 120.

Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso B, empleando  $\Delta t = 30$  y una duración de la prueba de 120 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	88.7473	$6.705441 \times 10^{-3}$	$3.87067 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_2$ [min]
	109.3268	$7.81197 \times 10^{-3}$	$2.88589 \times 10^{-2}$	60

b) Si la curva se realiza hasta el minuto 180, los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ . Nótese que en este caso,  $[G]_{185}$  sólo cruza el nivel del valor basal (Figura 34). En la Figura 35, se presentan las gráficas para cada una de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$  para el Caso B, empleando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de la prueba de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	88.7473	$6.705441 \times 10^{-3}$	$3.87067 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_2$ [min]
	109.3268	$7.81197 \times 10^{-3}$	$2.88589 \times 10^{-2}$	60
$f_3(t)$	$C_3$ [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_3$ [min]
	49.76474	$4.665114 \times 10^{-3}$	$4.590695 \times 10^{-2}$	120

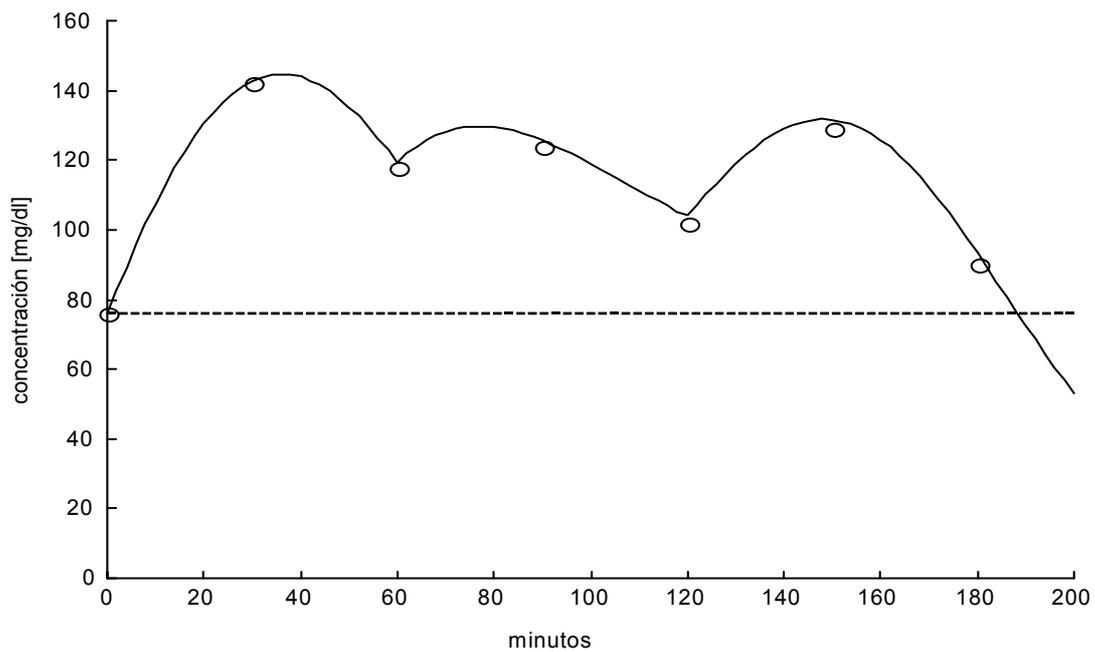


Figura 34. Curva de aproximación para el Caso B, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 180. Nótese que la señal  $g(t)$  cruza el valor basal. La señal es del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

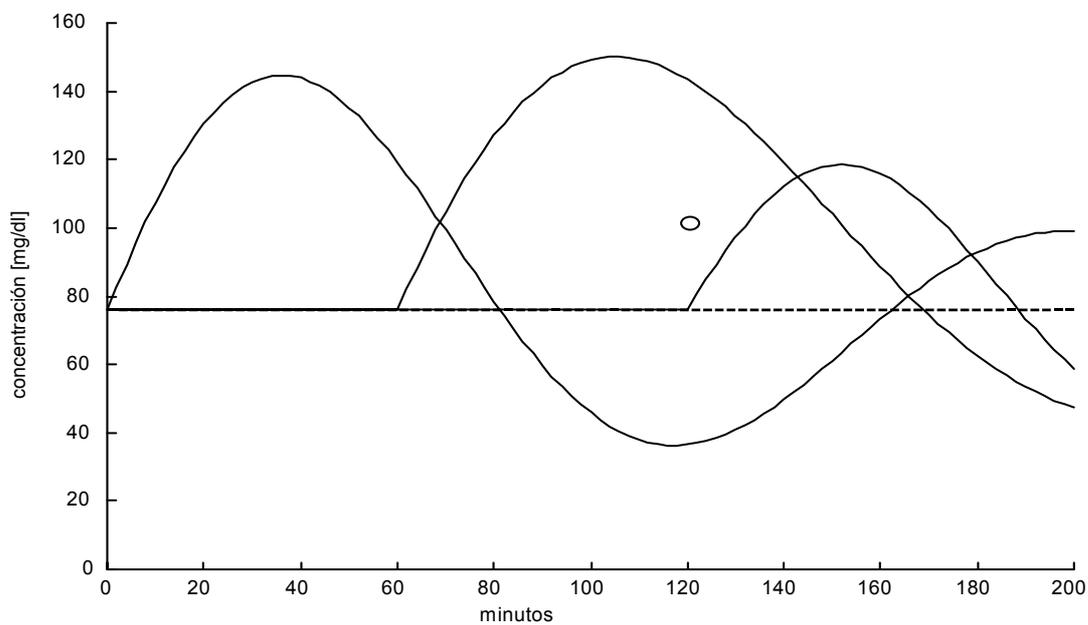


Figura 35. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso B, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 180. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal se puede ajustar a la suma de cinco funciones ( $N = 5$ ). Los parámetros calculados para estas cinco funciones, se presentan en la Tabla 27. En la Figura 36, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ . En la Figura 37, se presentan las gráficas para cada una de estas cinco funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ , mismo que es la resultante de la sumatoria de las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$ .

Tabla 27. Parámetros calculados para las funciones:  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $f_4(t)$  y  $f_5(t)$ , para el Caso B, empleando  $\Delta t = 10$  y una duración de la prueba de tres horas.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	78.17936	$8.673767 \times 10^{-3}$	$4.46844 \times 10^{-2}$	10
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_2$ [min]
	149.095	$3.581636 \times 10^{-2}$	$5.20061 \times 10^{-2}$	70
$f_3(t)$	$C_3$ [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_3$ [min]
	76.035484	$5.998 \times 10^{-3}$	$6.0398 \times 10^{-2}$	110
$f_4(t)$	$C_4$ [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_4$ [min]
	54.08622	$3.412503 \times 10^{-2}$	$5.246692 \times 10^{-2}$	140
$f_5(t)$	$C_5$ [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_5$ [min]
	55.79775	$2.8583 \times 10^{-2}$	$8.146 \times 10^{-2}$	170

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla 28.

Tabla 28. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso B.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	$C_1$ [cm]	$M_1$ [g]	$B_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	78.17936	$1.3428 \times 10^3$	$3.8822 \times 10^{-1}$	$7.7280 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	$C_2$ [cm]	$M_2$ [g]	$B_2$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_2$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	149.095	$1.1537 \times 10^3$	1.3774	$1.2779 \times 10^{-3}$
$f_3(t)$	$C_3$ [cm]	$M_3$ [g]	$B_3$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_3$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	76.035484	$9.9341 \times 10^2$	$1.9862 \times 10^{-1}$	$1.0166 \times 10^{-3}$
$f_4(t)$	$C_4$ [cm]	$M_4$ [g]	$B_4$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_4$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	54.08622	$1.1436 \times 10^3$	1.3008	$1.2444 \times 10^{-3}$
$f_5(t)$	$C_5$ [cm]	$M_5$ [g]	$B_5$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_5$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	55.79775	$7.3656 \times 10^2$	$7.0177 \times 10^{-1}$	$1.5248 \times 10^{-3}$

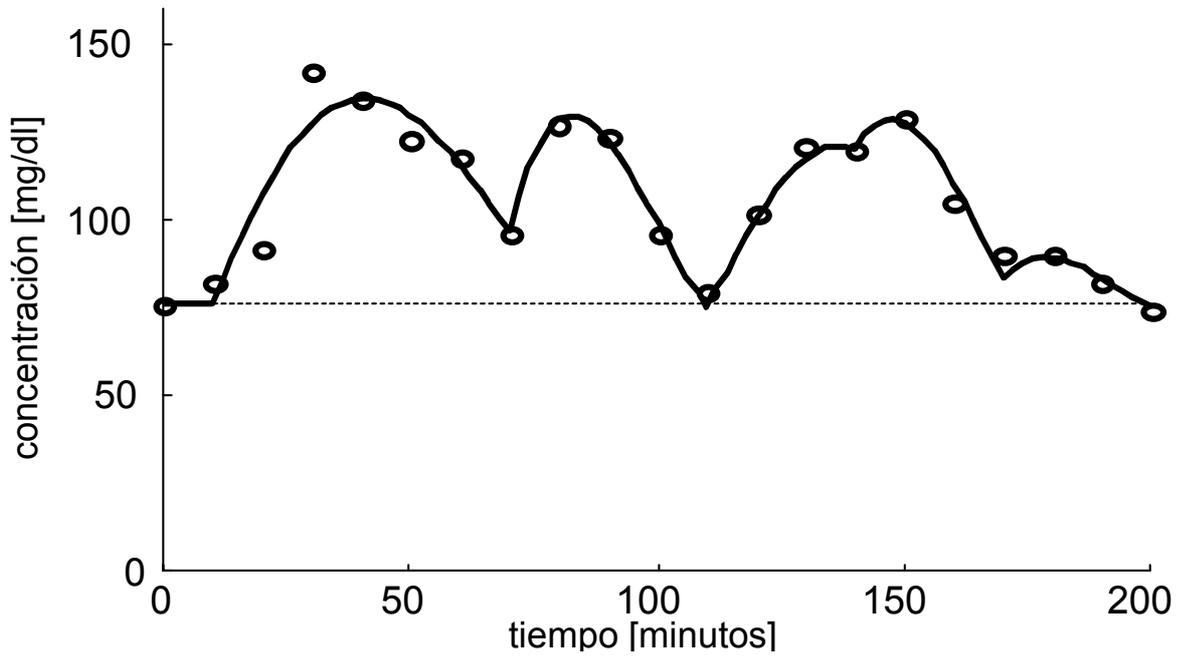


Figura 36. Curva de aproximación para el Caso B, si  $\Delta t = 10$  minutos. La señal es del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ .

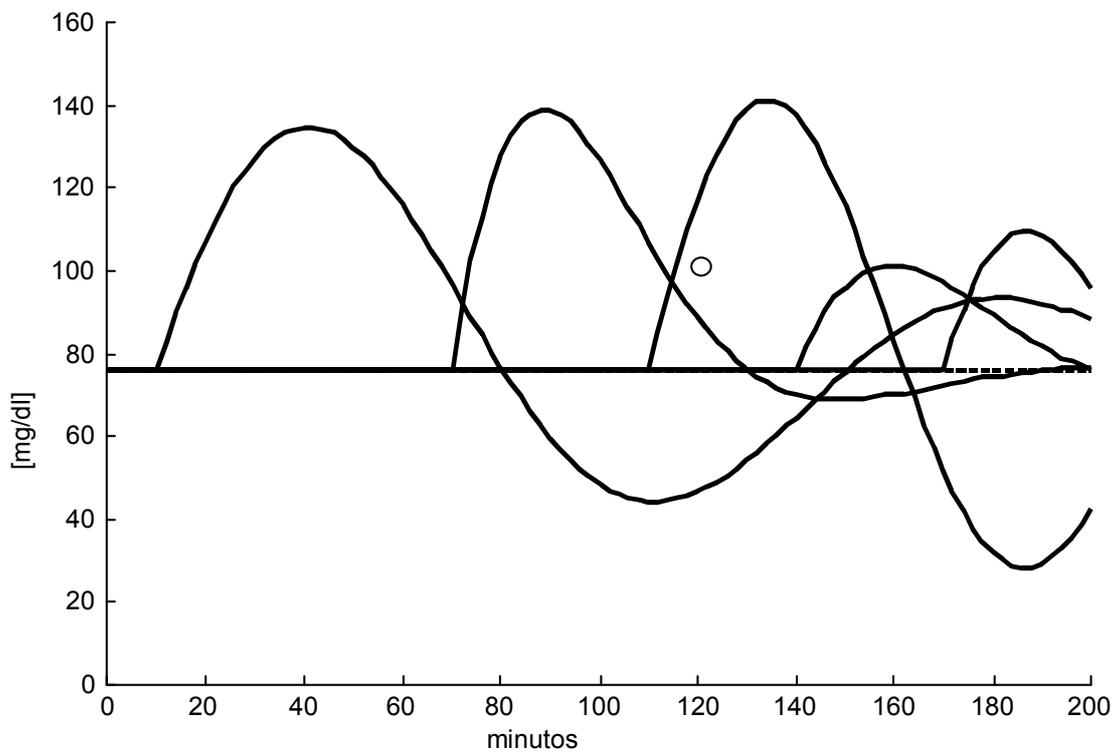


Figura 37. Las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso B.

Nótese el tiempo de retraso de 10 minutos de la señal  $g(t)$  en la Figura 36 y la tendencia hacia la hipoglucemia de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_3(t)$  en la Figura 37.

Empleando la Rejilla de Error de Clarke (Figura 38), se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados.

El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presenta en la Figura 39.

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla 29 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

En la Figura 40 se presenta la primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo.

Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la derivada de la glucemia en los tiempos en que se presentan las dos excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla 30.

Para los mismos datos, el empleo de los diferentes intervalos de muestreo, genera curvas aparentemente diferentes. En la Figura 41 se presenta, con diferentes trazos de línea, las dinámicas que se verían empleando los muestreos de  $\Delta t = 60$ ,  $\Delta t = 30$  y  $\Delta t = 10$  minutos y en la Tabla 31 se presenta un resumen de estas diferencias.

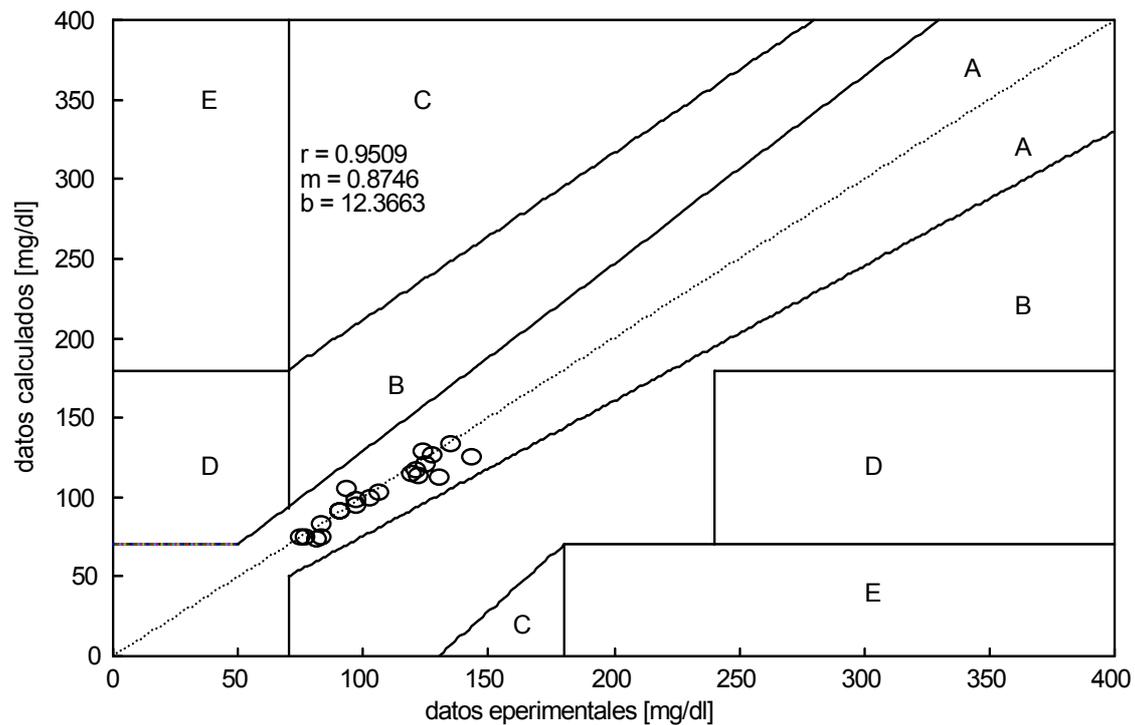


Figura 38. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso B.

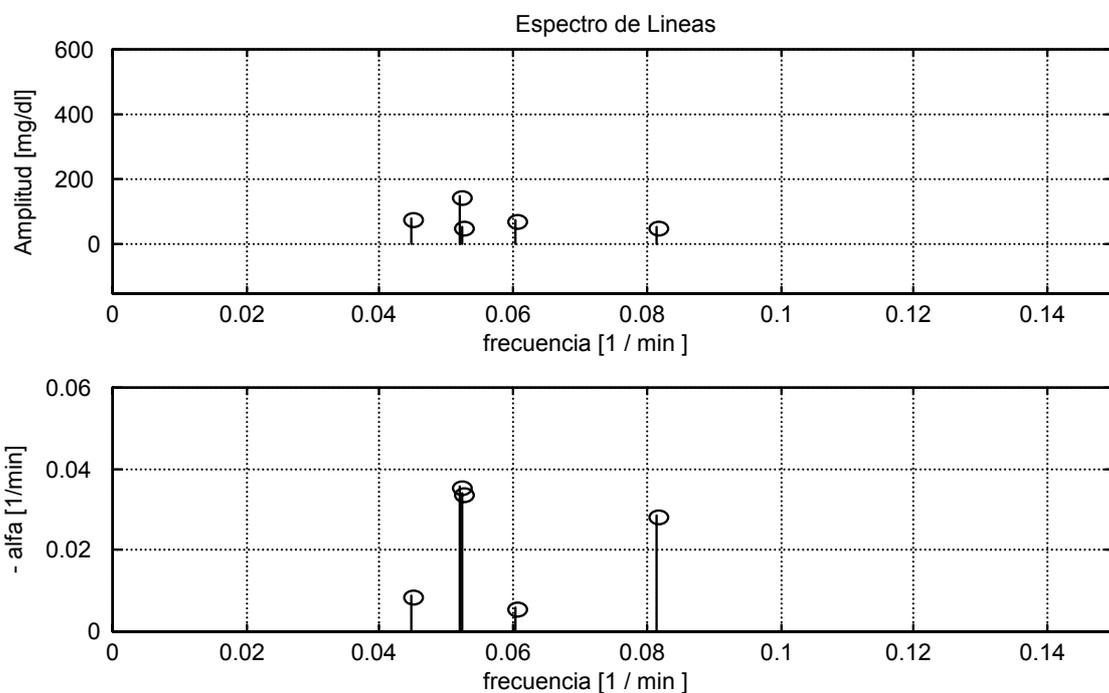


Figura 39. Espectro de líneas para el Caso B (N = 5).

Tabla 29. Funciones de Transferencia calculadas para cada una de las funciones de la señal g(t) considerando la base de tiempo en minutos y en segundos, para el Caso B.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F <sub>1</sub> (S)	$\frac{3.493}{S^2 + 1.735 \times 10^{-2} S + 2.0727 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.822 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.891 \times 10^{-4} S + 5.755 \times 10^{-7}}$
F <sub>2</sub> (S)	$\frac{7.754}{S^2 + 7.163 \times 10^{-2} S + 3.987 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.292 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.194 \times 10^{-3} S + 1.108 \times 10^{-6}}$
F <sub>3</sub> (S)	$\frac{4.592}{S^2 + 1.2 \times 10^{-2} S + 3.684 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.654 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.999 \times 10^{-4} S + 1.0231 \times 10^{-6}}$
F <sub>4</sub> (S)	$\frac{2.838}{S^2 + 6.825 \times 10^{-2} S + 3.917 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.73 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.138 \times 10^{-3} S + 1.088 \times 10^{-6}}$
F <sub>5</sub> (S)	$\frac{4.545}{S^2 + 5.717 \times 10^{-2} S + 7.453 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.575 \times 10^{-2}}{S^2 + 9.528 \times 10^{-4} S + 2.07 \times 10^{-6}}$

Tabla 30. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo. tr son los tiempos de retraso en los que se presentan las cuatro excitaciones endógenas.

tr [minutos]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	d g(t)/dt [mg/dl/min]
70	96	96.6476	- 4.0718
110	80	75.1993	- 2.0896
140	120	120.3030	-0.2024
170	90	92.4350	- 2.2723

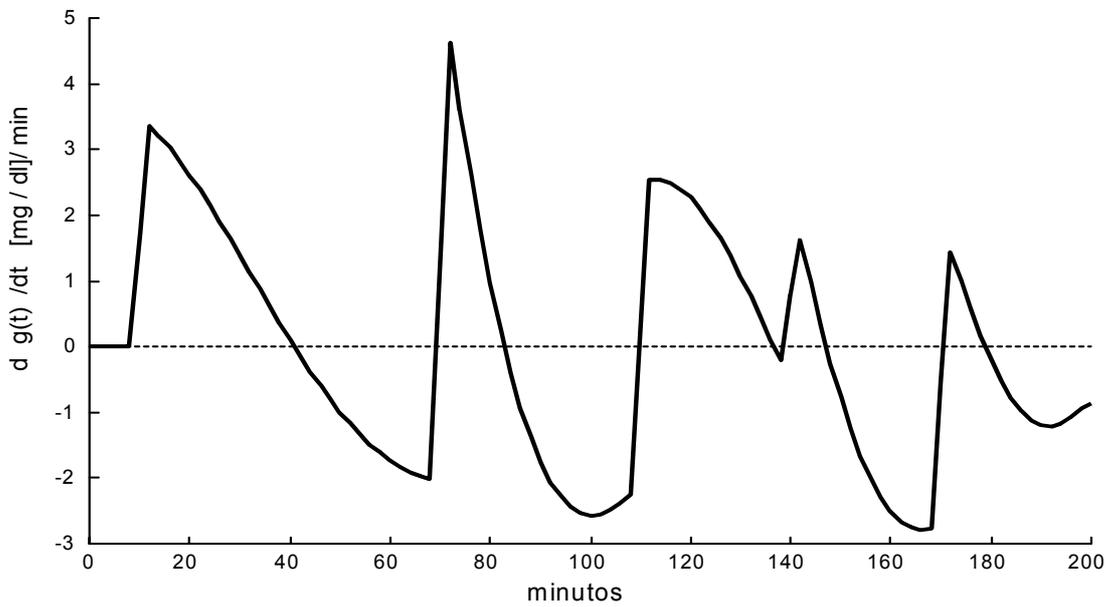


Figura 40. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso B.

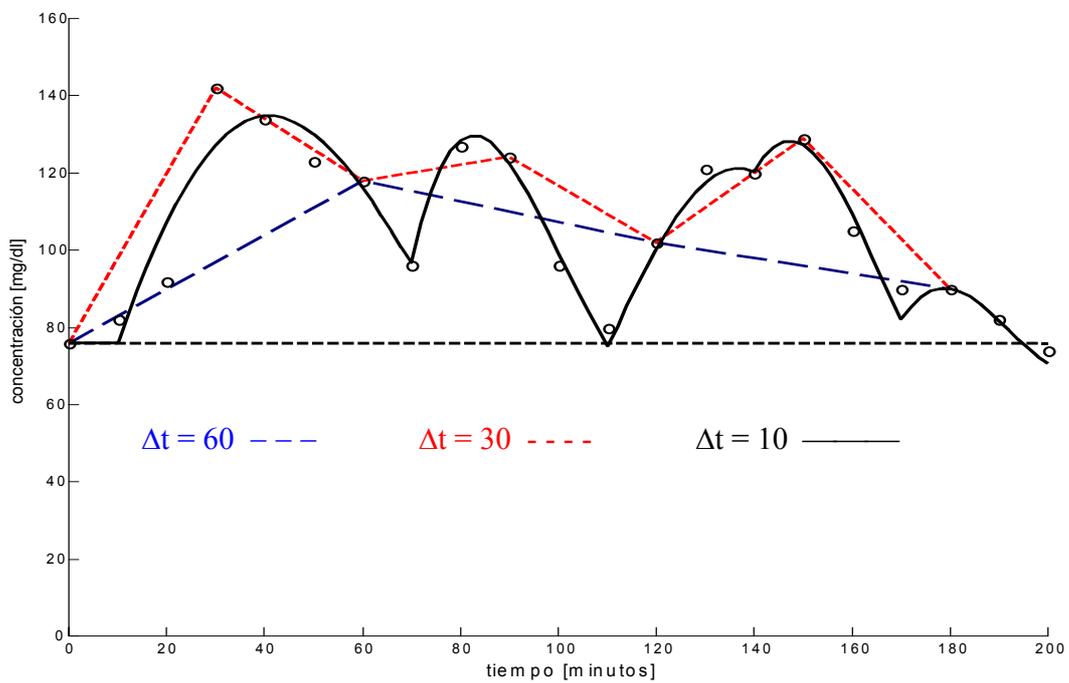


Figura 41. El empleo de los diferentes intervalos de muestreo, genera visualizaciones de comportamiento de la CTGO aparentemente diferentes.

Tabla 31. Diferencias que se presentan en diferentes puntos de interés con el empleo de los diferentes intervalos de muestreo.

t [min]	$\Delta t = 60$ minutos	$\Delta t = 30$ minutos	$\Delta t = 10$ minutos
0	Tiempo de retraso: 0	Tiempo de retraso: 0	Tiempo de retraso: 10
30	Pendiente positiva	Máximo experimental	Pendiente positiva
40	Pendiente positiva	Pendiente negativa	Máximo calculado
60	Máximo aparente	Mínimo local	Pendiente negativa
70	Pendiente negativa	Pendiente positiva	Mínimo local
90	Pendiente negativa	Máximo local	Pendiente negativa
110	Pendiente negativa	Pendiente negativa	Mínimo local
120	Pendiente negativa	Mínimo local	Pendiente positiva
150	Pendiente negativa	Máximo local	Máximo local
180	Pendiente negativa	Pendiente negativa	Máximo local

En la Figura 42 se muestra el alambrado en SIMULINK<sup>®</sup> (The MathWorks, Inc.) para este sistema. Este alambrado simula el sistema de tres maneras: a) Funciones de Transferencia , b) Espacio de Estados (Forma Canónica) y Ecuaciones Diferenciales (Sistema mecánico).

En la Figura 43 se presenta la comparación de los resultados obtenidos a partir de los parámetros calculados con el algoritmo desarrollado y la simulación del sistema

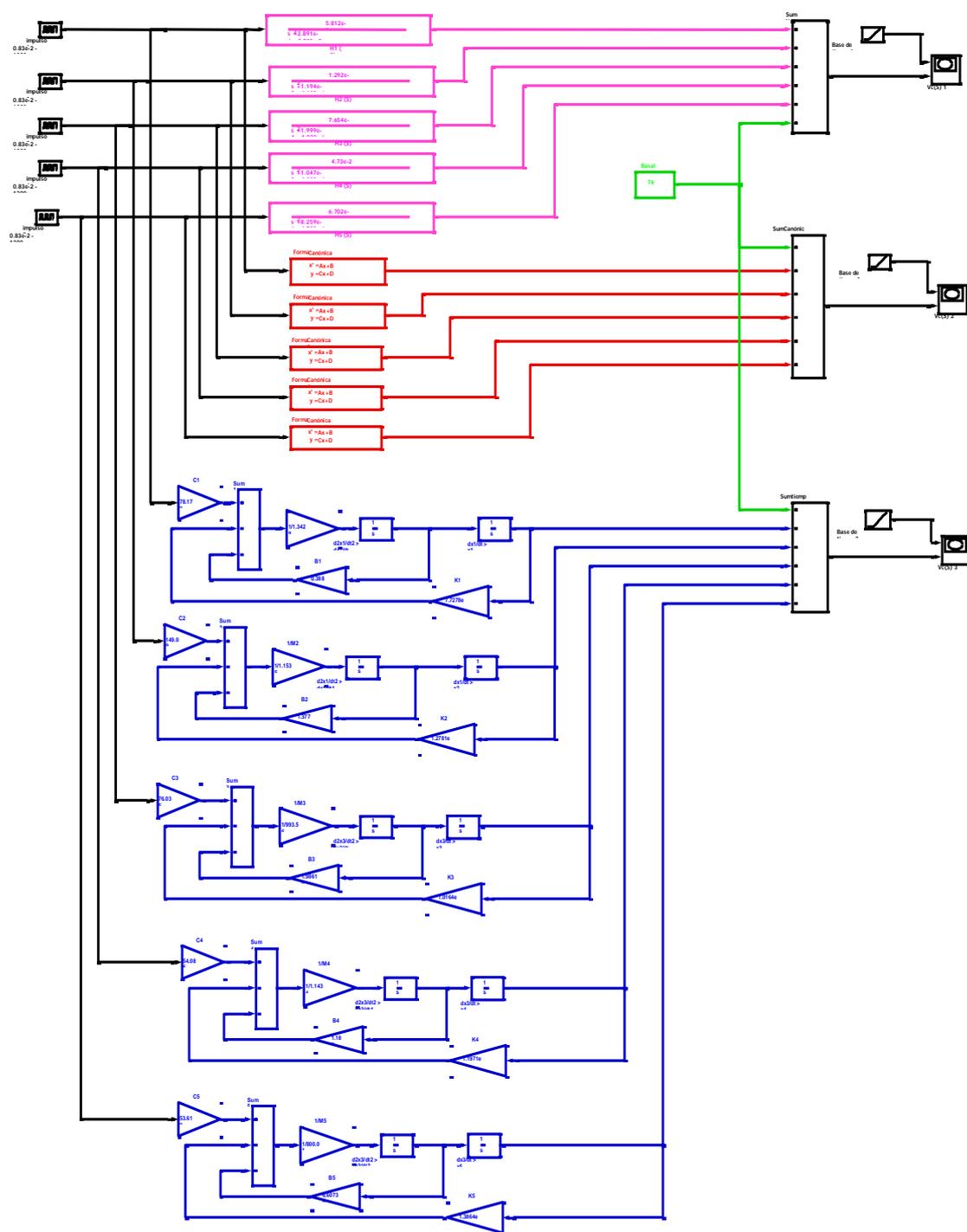


Figura 42. Alambrado de simulación en SIMULINK®, para el sistema del Caso B. Consultar el ANEXO No 9.

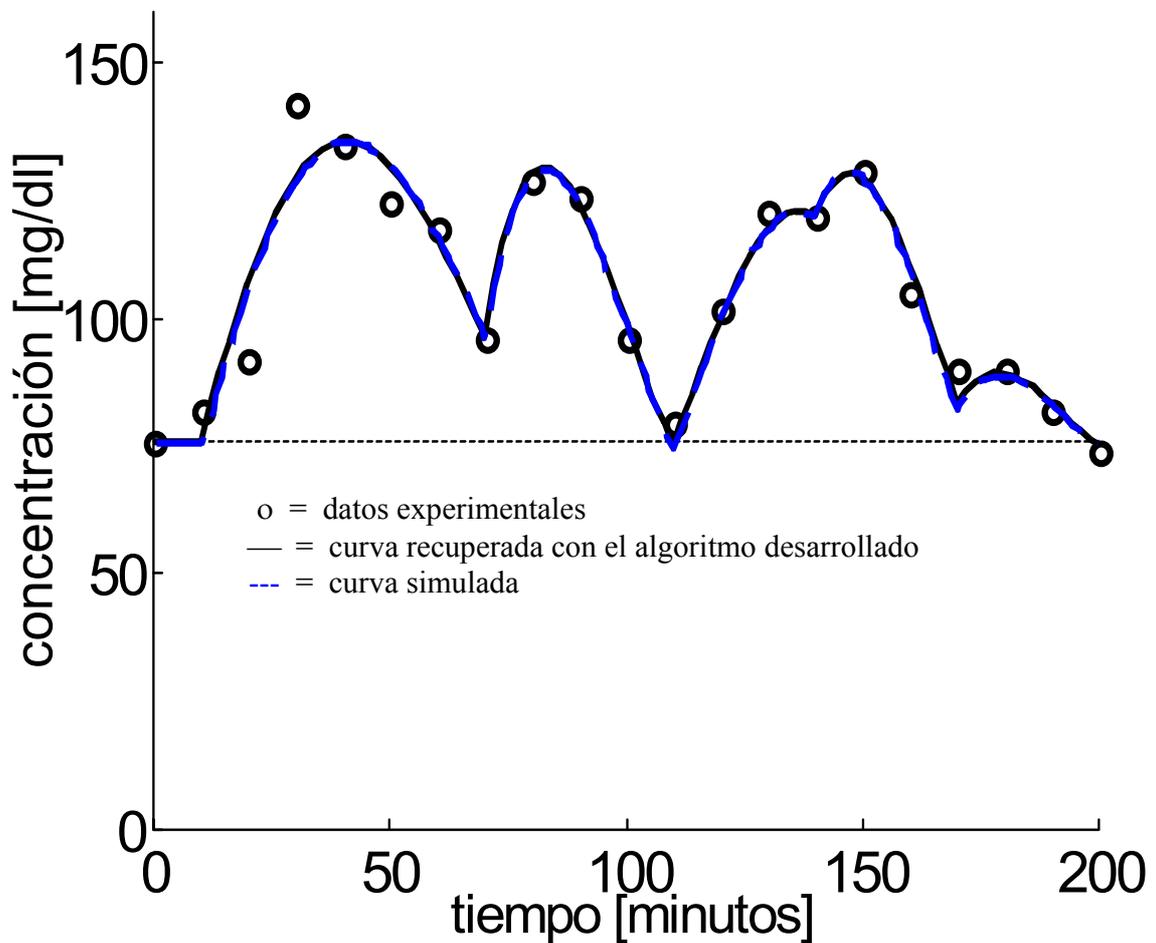


Figura 43. Comparación de las gráficas obtenidas con el algoritmo desarrollado (trazo continuo) y la simulación del sistema (trazo discontinuo) para el Caso B. Nótese la coincidencia entre ambos trazos.

Con la información obtenida, es posible construir una representación espacial en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$ ,  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$  (Plano de Fase). Esta representación espacial se presenta en la Figura 44.

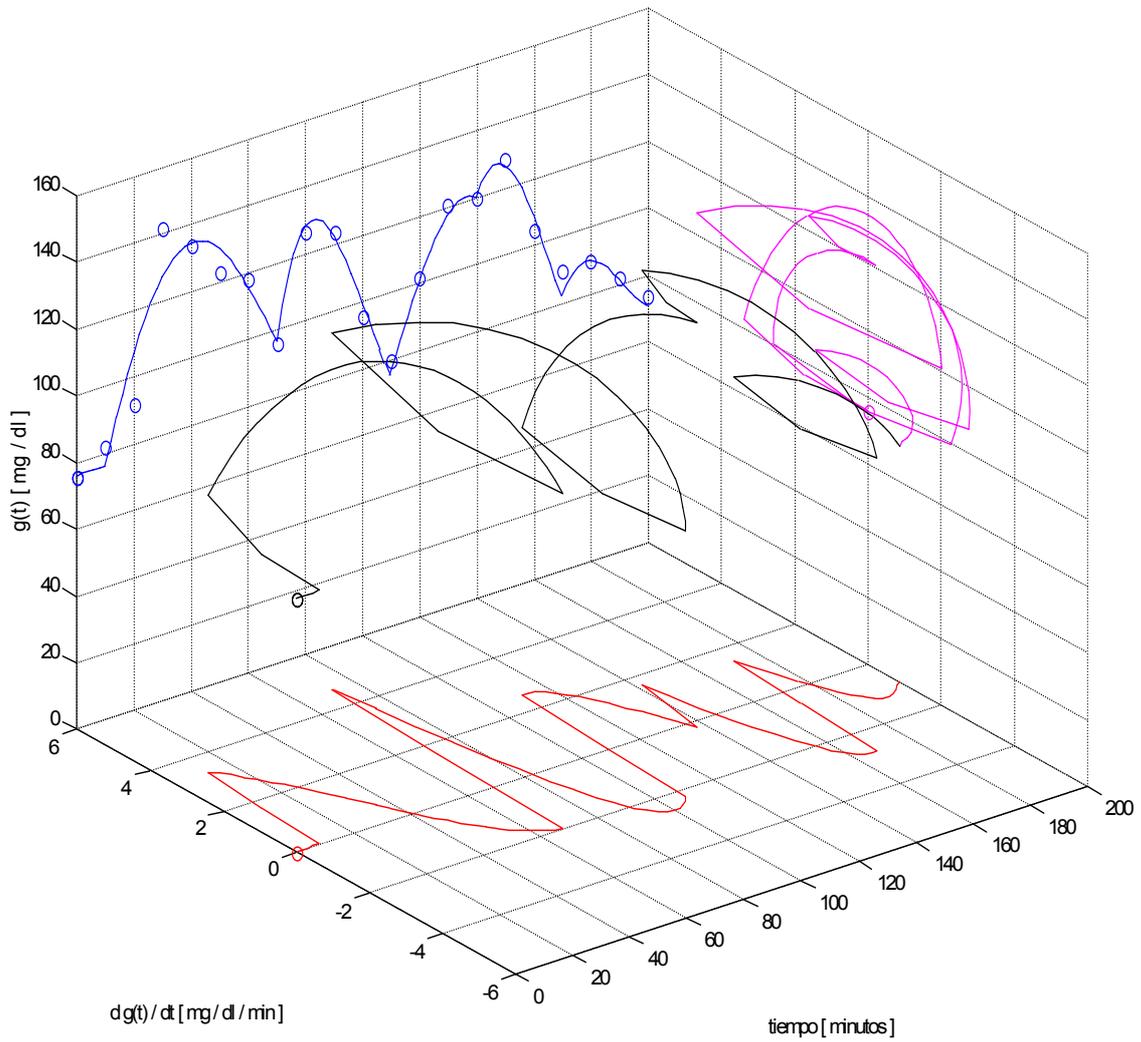


Figura 44. Representación espacial para el Caso A. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$   $dg(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $dg(t)/dt$  (Plano de Fase).

### Caso C

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso C, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
70	76	79	101	115	109	110
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	98	84	97	90	106	108
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	100	91	79	69	56	46
	<b>190 min</b>					
	43					

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM, se presenta en la Tabla 33.

Tabla 33. Diagnóstico del Caso C empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 70 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 108 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

- b) Análisis Dinámico:

- i)  $\Delta t = 60$  minutos.

En la Figura 45 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal conformada por una única función del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia.

Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 34.

Tabla 34. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso C, empleando  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	46.5900	$3.3932 \times 10^{-10}$	$1.9043 \times 10^{-2}$	0

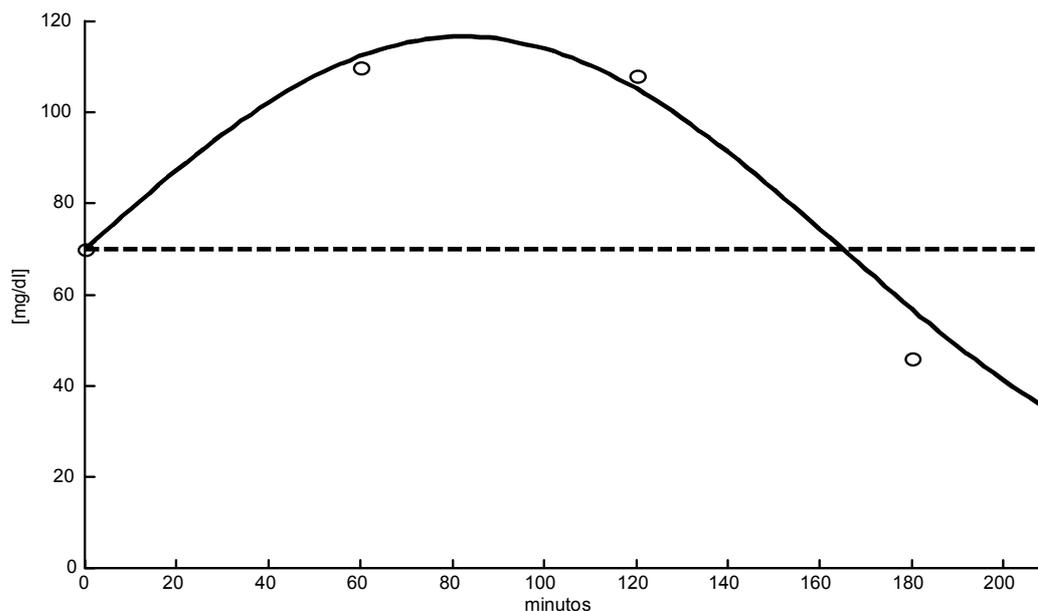


Figura 45. Curva de aproximación para el Caso C, si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla 35.

Tabla 35. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso C.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	53.2566	$4.7355 \times 10^{-3}$	$2.4647 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$tr_2$ [min]
	55.0625	$1.1834 \times 10^{-2}$	$3.5185 \times 10^{-2}$	90

En la Figura 46 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia. En la Figura 47 se presenta la gráfica de las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$ , donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal  $g(t)$  es la suma de tres funciones ( $N = 3$ ). En la Figura 48 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ . Nótese la tendencia a recuperar el nivel basal. En la Figura 49 se presenta la gráfica de cada una de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla 36.

Tabla 36. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$  para el Caso C, empleando  $\Delta t = 10$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	115.2308	$2.8546 \times 10^{-2}$	$3.6663 \times 10^{-2}$	20
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_2$ [min]
	33.2703	$2.2056 \times 10^{-2}$	$9.3145 \times 10^{-2}$	80
$f_3(t)$	$C_3$ [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_3$ [min]
	78.4248	$1.5979 \times 10^{-2}$	$5.4074 \times 10^{-2}$	100

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla 37.

Tabla 37. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso C.

Parámetros del sistema mecánico equivalente $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	$C_1$ [cm]	$M_1$ [g]	$B_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	115.2308	$1.6365 \times 10^3$	1.5572	$9.8149 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	$C_2$ [cm]	$M_2$ [g]	$B_2$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_2$ [ $\text{n} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	33.2703	$6.4416 \times 10^2$	$4.7358 \times 10^{-1}$	$1.6395 \times 10^{-3}$
$f_3(t)$	$C_3$ [cm]	$M_3$ [g]	$B_3$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_3$ [ $\text{n} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	78.4248	$1.1096 \times 10^3$	$5.9100 \times 10^{-1}$	$9.7993 \times 10^{-4}$

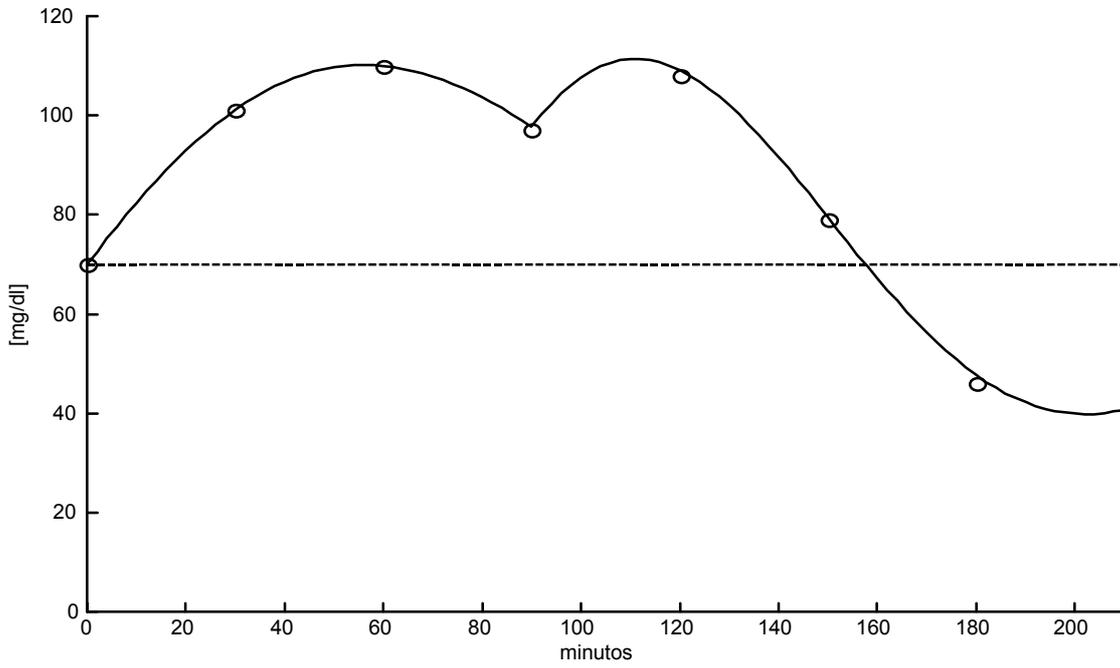


Figura 46. Curva de aproximación para el Caso C, si  $\Delta t = 30$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$

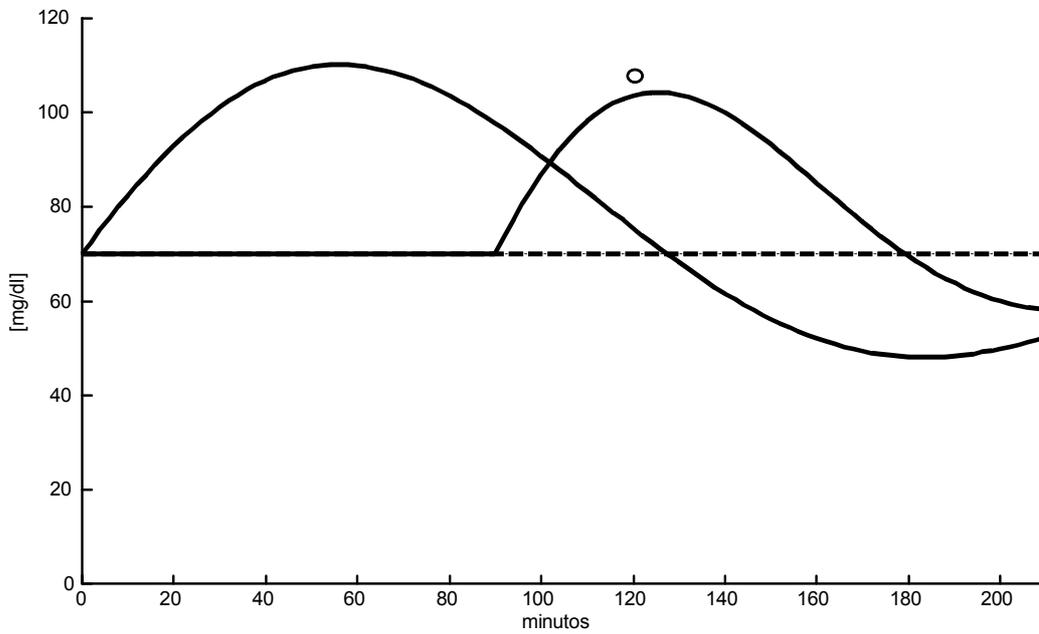


Figura 47. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso C, si  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

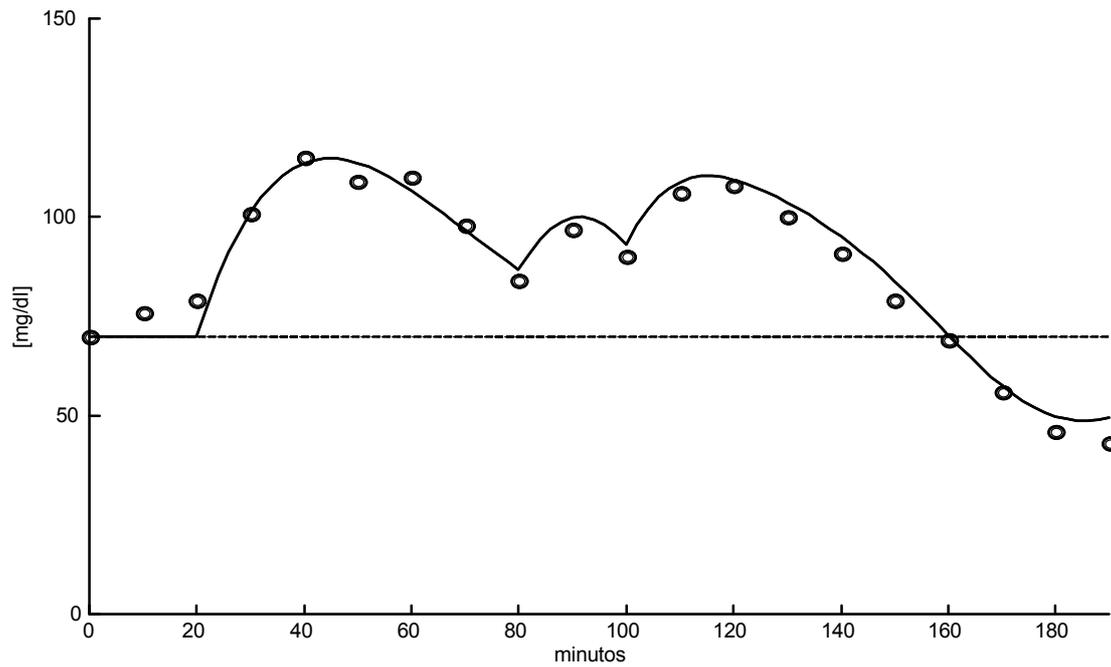


Figura 48. Curva de aproximación para el Caso C. La señal  $g(t)$  cruza el valor basal en  $t = 160$  minutos y es del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

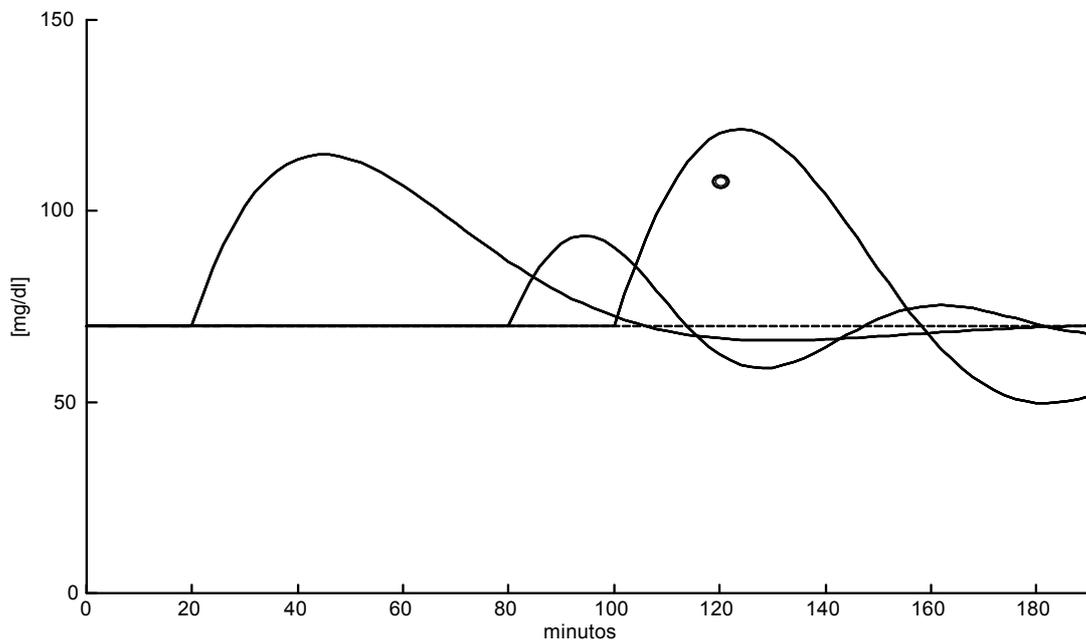


Figura 49. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso C. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura 50). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presenta en la Figura 51. Con los parámetros calculados y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla 38 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla 38. Funciones de Transferencia calculadas para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  considerando la base de tiempo en minutos y en segundos para el Caso C.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
$F_1(S)$	$\frac{4.225}{S^2 + 5.709 \times 10^{-2} S + 2.159 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.041 \times 10^{-2}}{S^2 + 9.515 \times 10^{-4} S + 5.997 \times 10^{-7}}$
$F_2(S)$	$\frac{3.099}{S^2 + 4.411 \times 10^{-2} S + 9.162 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.165 \times 10^{-2}}{S^2 + 7.352 \times 10^{-4} S + 2.545 \times 10^{-6}}$
$F_3(S)$	$\frac{4.241}{S^2 + 3.196 \times 10^{-2} S + 3.179 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.068 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.326 \times 10^{-4} S + 8.831 \times 10^{-7}}$

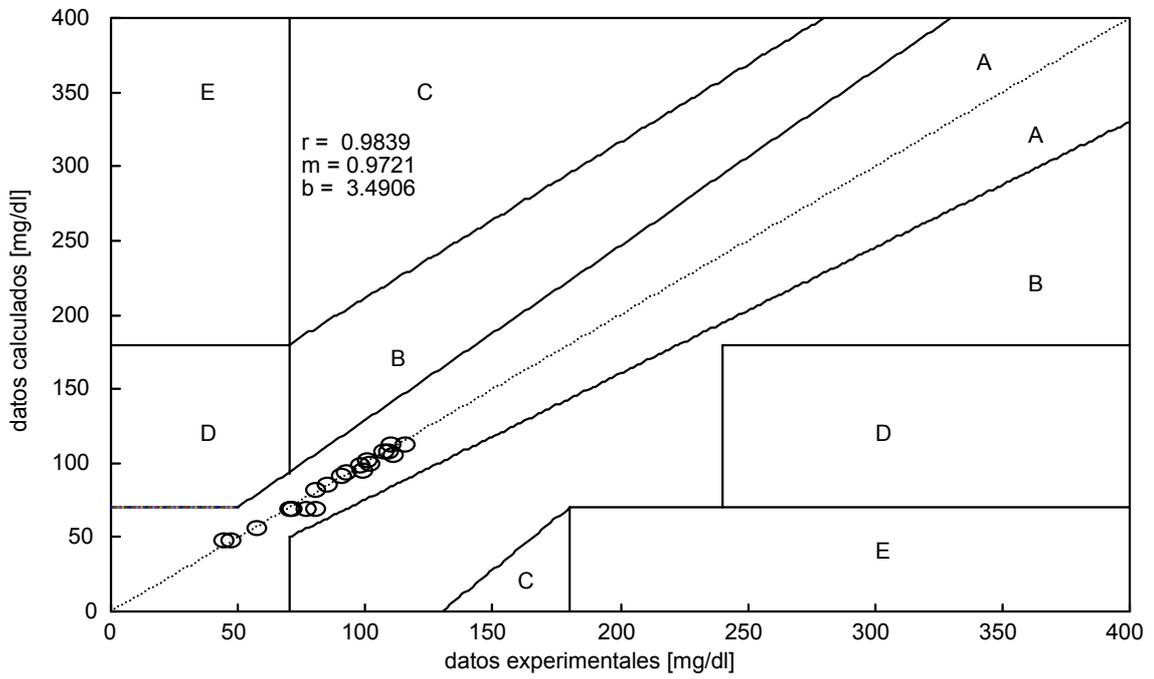


Figura 50. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso C.

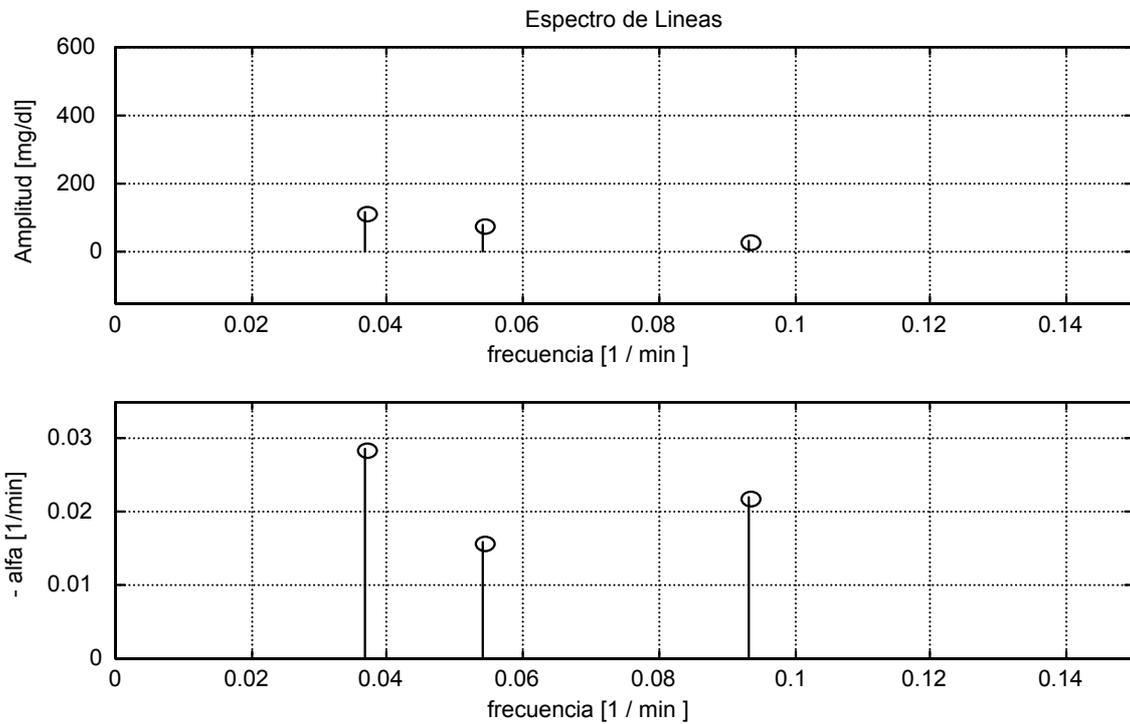


Figura 51. Espectro de líneas para el Caso C. (N = 3).

En la Figura 52 se presenta la primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de las pendientes de la glucemia en tiempos en que se presentan las excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla 39.

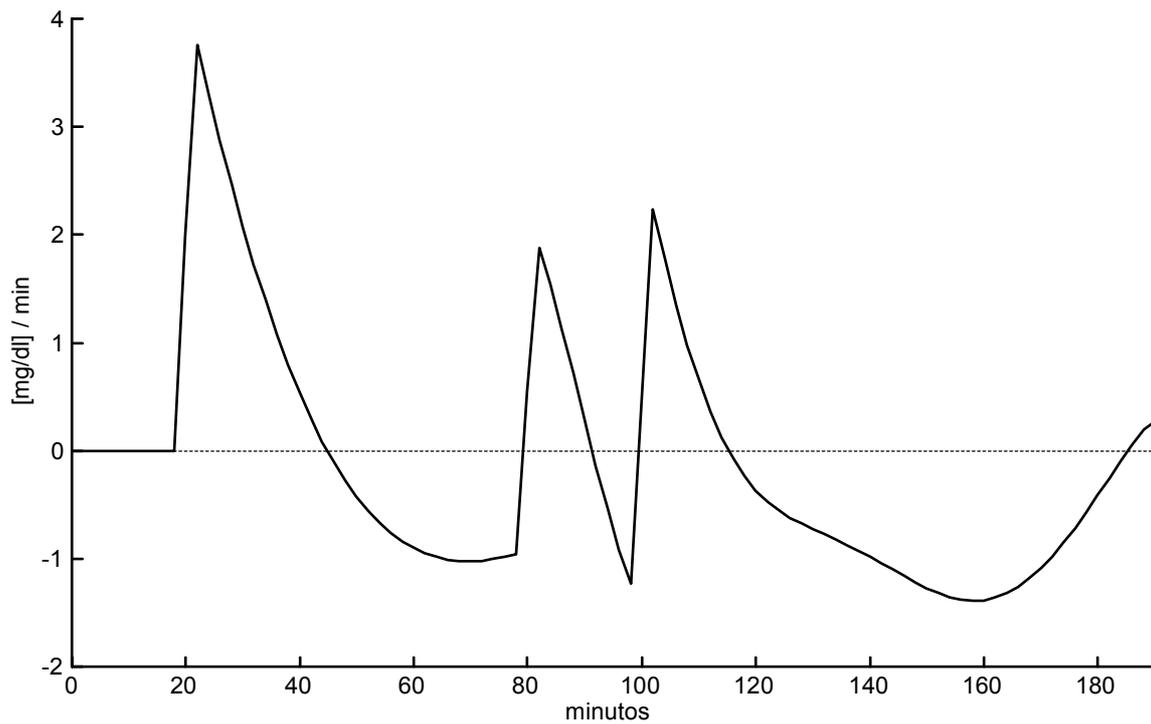


Figura 52. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso C.

Tabla 39. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las dos excitaciones endógenas para el Caso C.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
80	84	86.8064	- 0.9584
100	90	92.9279	- 1.5065

La gráfica de la ubicación de los polos del sistema y las gráficas del diagrama de Bode, se presentan en la Figura 53.

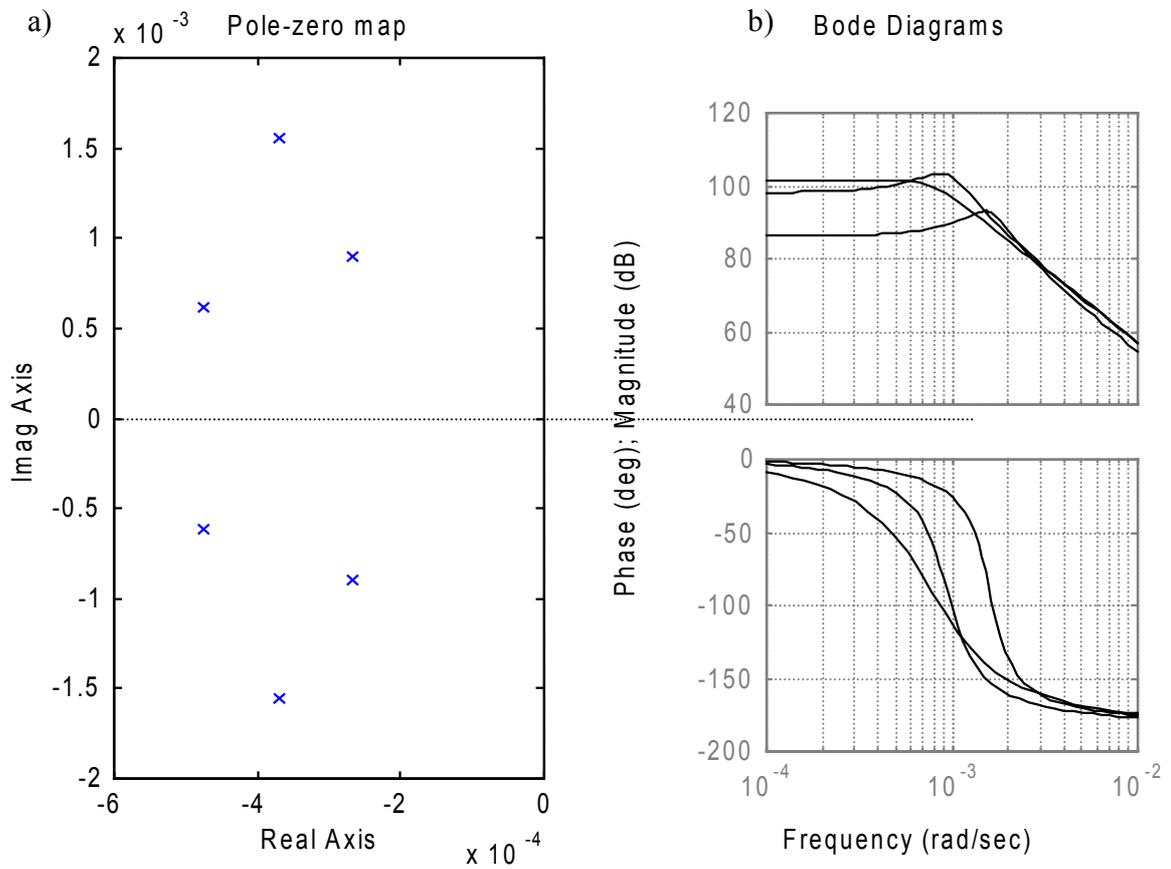


Figura 53. Análisis de respuesta en frecuencia para el Caso C.  
a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagramas de Bode.

Con la información obtenida, es posible construir la representación espacial que se muestra en la Figura 54, en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

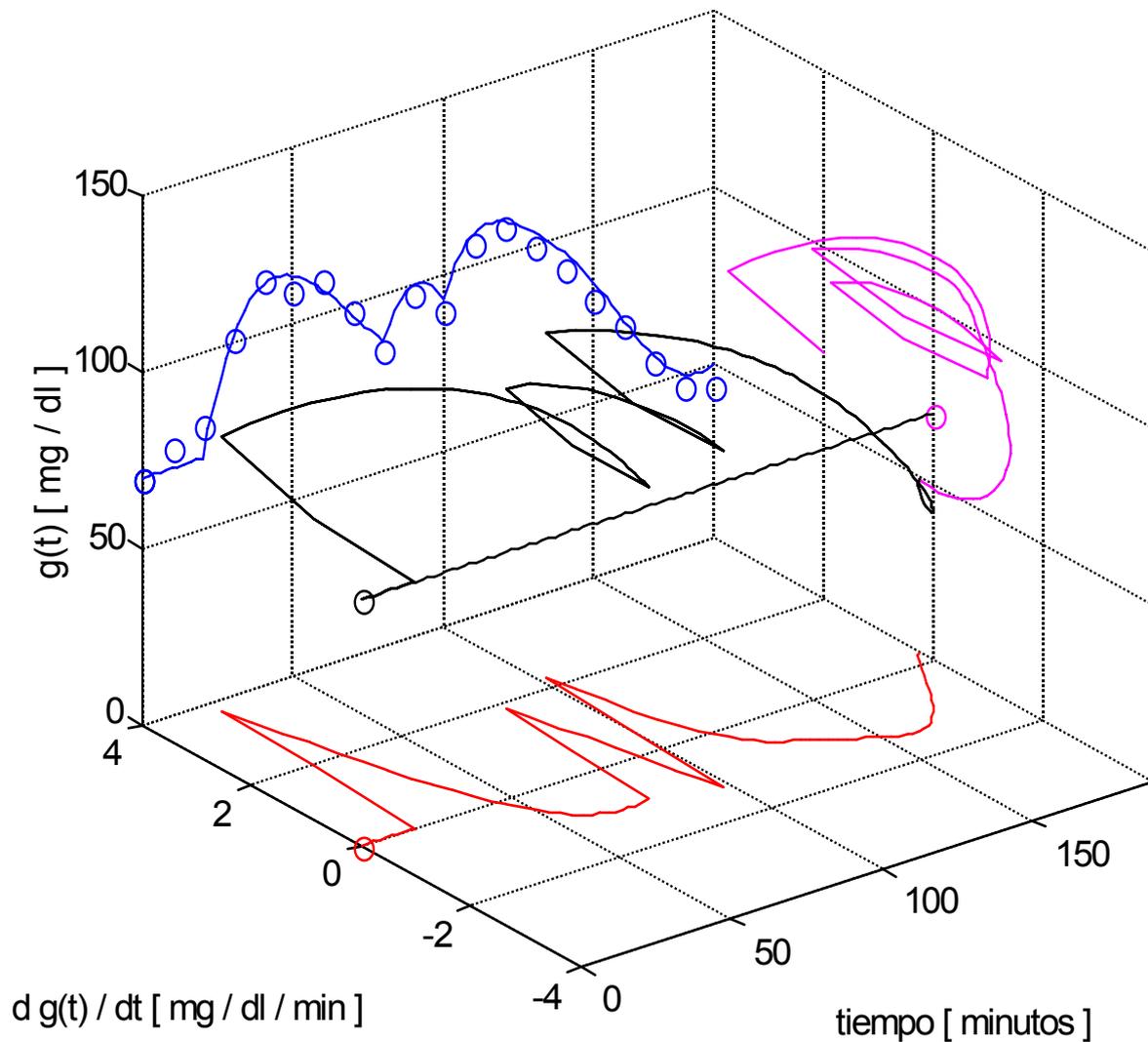


Figura 54. Representación espacial para el Caso C. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$ . (Plano de Fase).

En la Figura 55 se muestra el alambrado en SIMULINK® (The MathWorks, Inc.) para este sistema. Este alambrado simula el sistema de dos maneras: a) Funciones de Transferencia y b) Espacio de Estados (Forma Canónica), y en la Figura 56 se presenta la comparación de los resultados obtenidos a partir de los parámetros calculados y la simulación del sistema. Nótese la coincidencia entre los trazos.

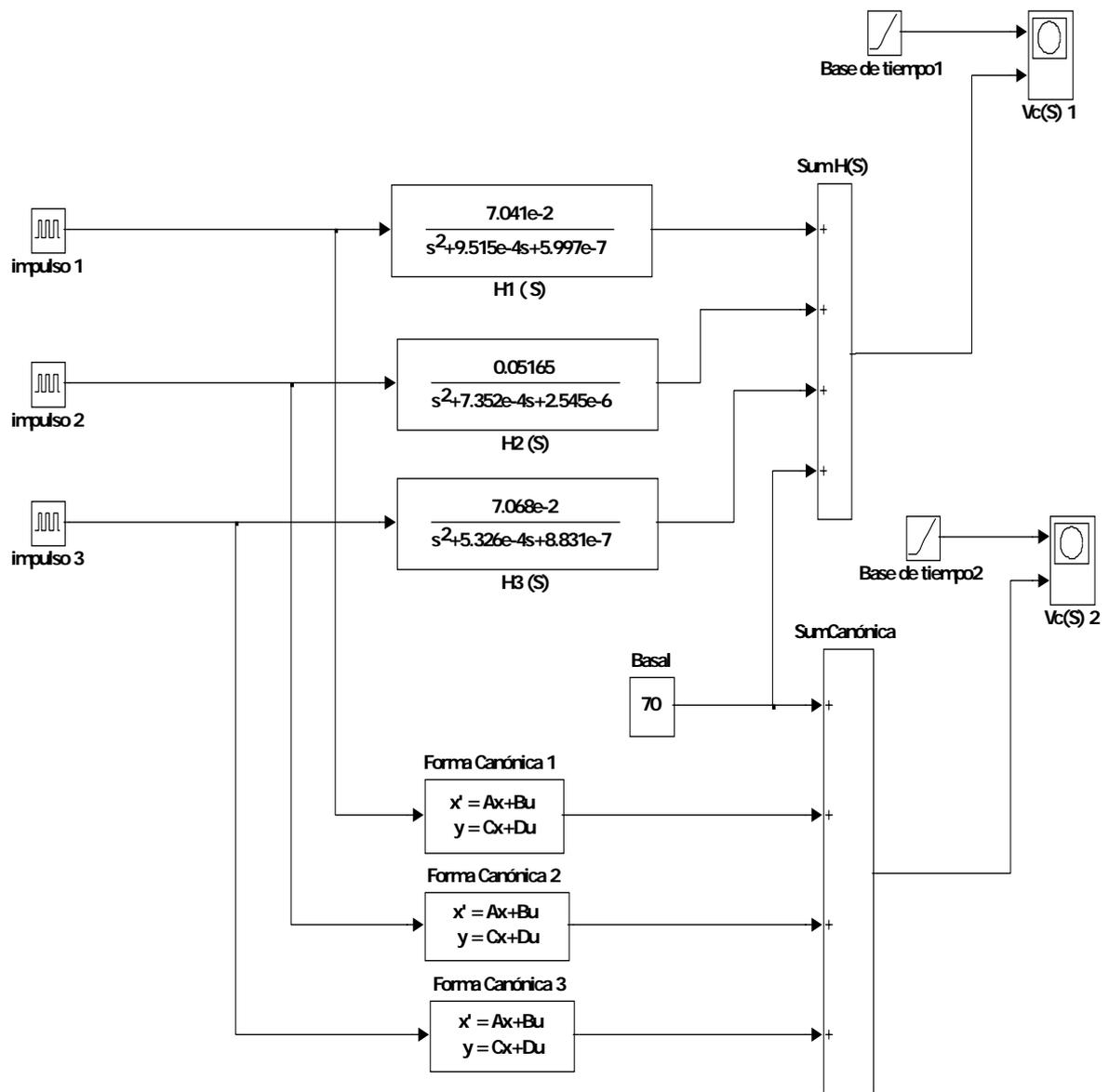


Figure 55. Alambrado de simulación en SIMULINK<sup>®</sup>, para el sistema del Caso C. Consultar el ANEXO No 9.

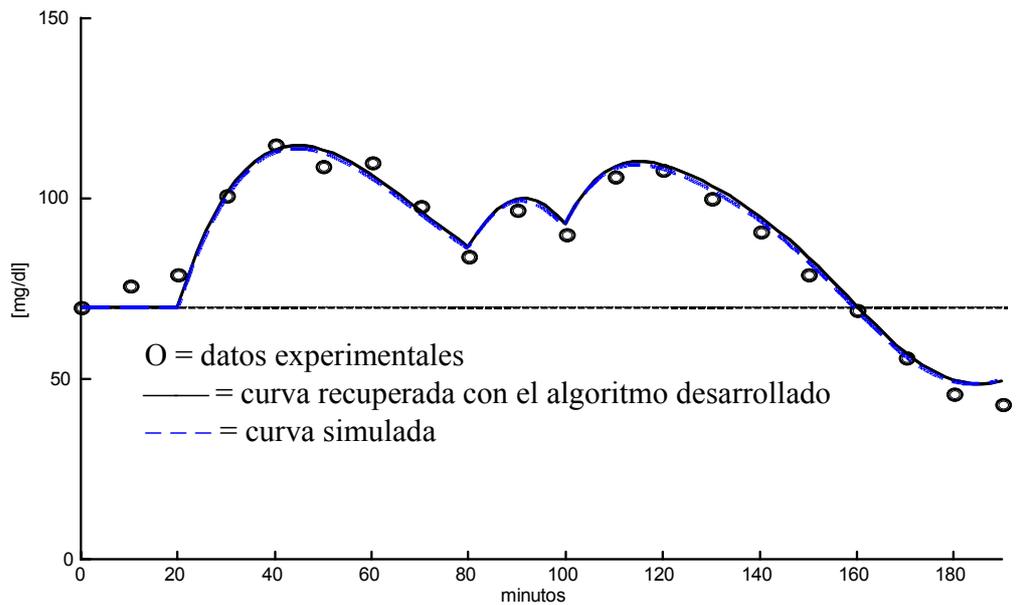


Figura 56. Comparación de las gráficas obtenidas con el algoritmo desarrollado (trazo continuo) y la simulación del sistema (trazo discontinuo) para el Caso C.

Si se extrapola la señal  $g(t)$ , se observa la capacidad de predicción del modelo, pues la tendencia hipoglucémica que se presenta en el minuto 180 se compensa y cuando el tiempo tiende a infinito, la recuperación del nivel basal de la glucemia es evidente (Figura 57).

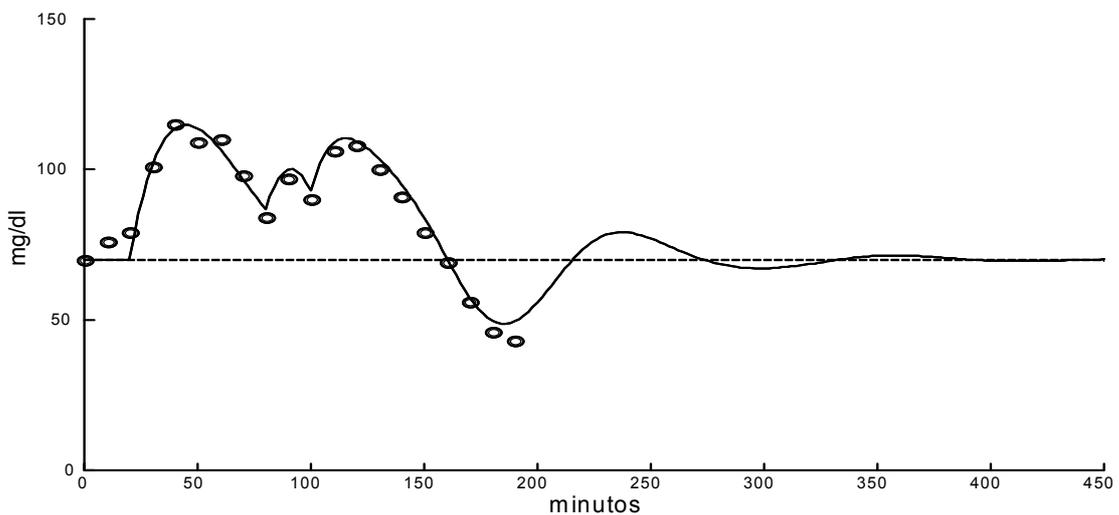


Figura 57. Curva extrapolada de aproximación para el Caso C. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ . La extrapolación permite observar que la respuesta del sistema tiende a recuperar el nivel basal.

### Caso D

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso D, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
82	100	128	150	165	168	162
70 min	80 min	90 min	100 min	110 min	120 min	
210	201	154	157	134	133	
130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	
107	79	85	77	59	63	

a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla 41.

Tabla 41. Diagnóstico del Caso D, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 82 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 133 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{70}$		

b) Análisis Dinámico:

i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 42.

Tabla 42. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso D, empleando  $\Delta t = 60$ .

$F_1(t)$	Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$			
	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	119.2791	$4.854034 \times 10^{-3}$	$1.912648 \times 10^{-2}$	0

En la Figura 58 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

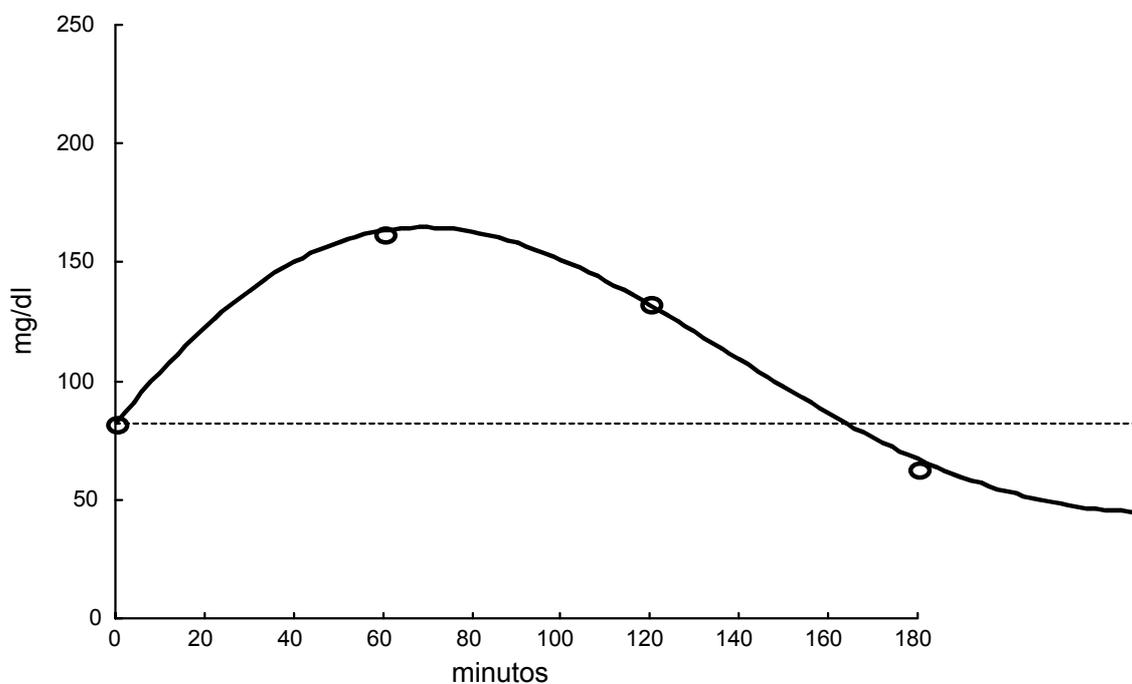


Figura 58. Curva de aproximación para el Caso D. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla 43.

Tabla 43. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso D, empleando  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$F_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	128.0094	$5.549215 \times 10^{-3}$	$2.021878 \times 10^{-2}$	0

En la Figura 59 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

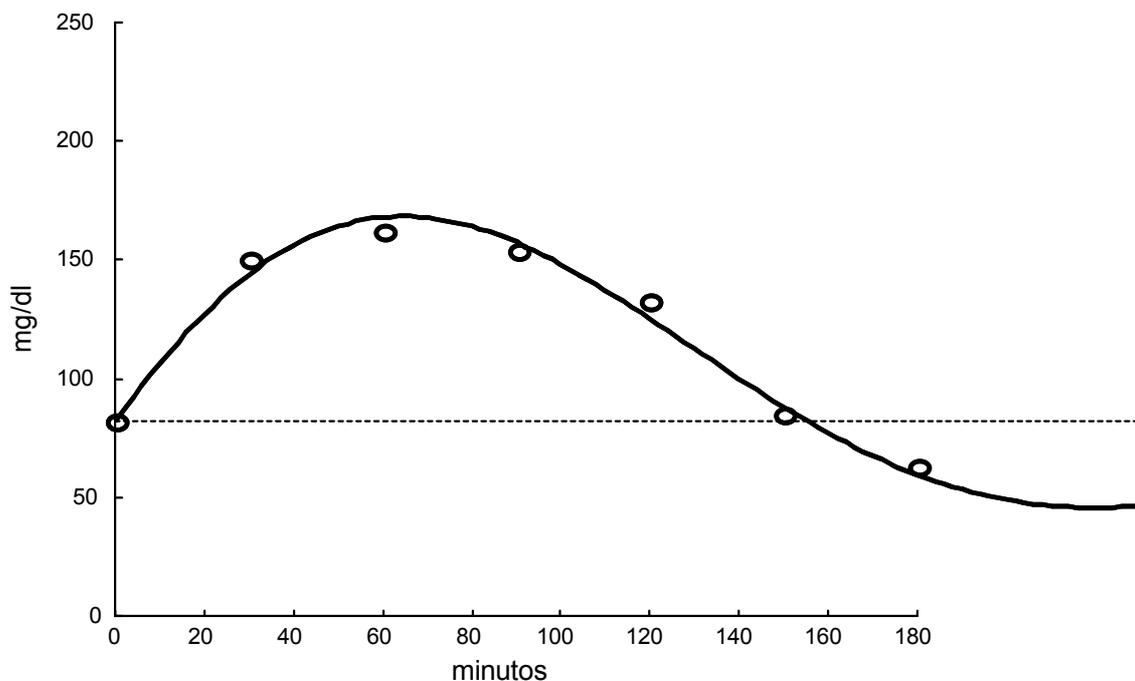


Figura 59. Curva de aproximación para el Caso D. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 30$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales es la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ). En la Figura 60 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , en la Figura 61 se presenta la gráfica de estas cuatro funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ , Los parámetros calculados para estas cuatro funciones se presentan en la Tabla 44.

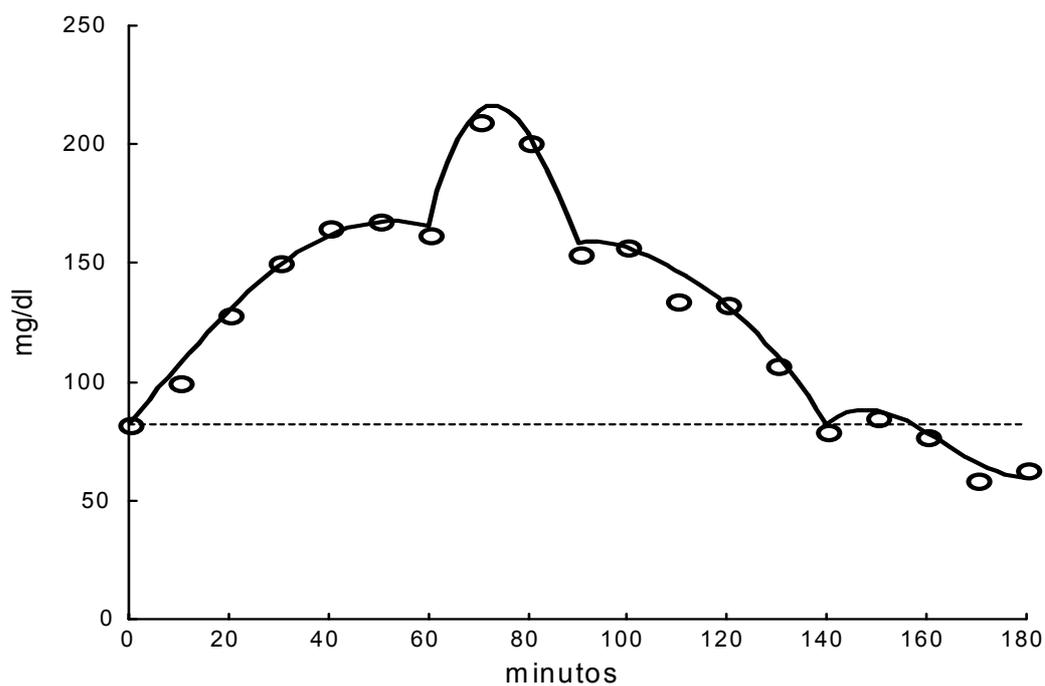


Figura 60. Curva de aproximación para el Caso D. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , si  $\Delta t = 10$  minutos.

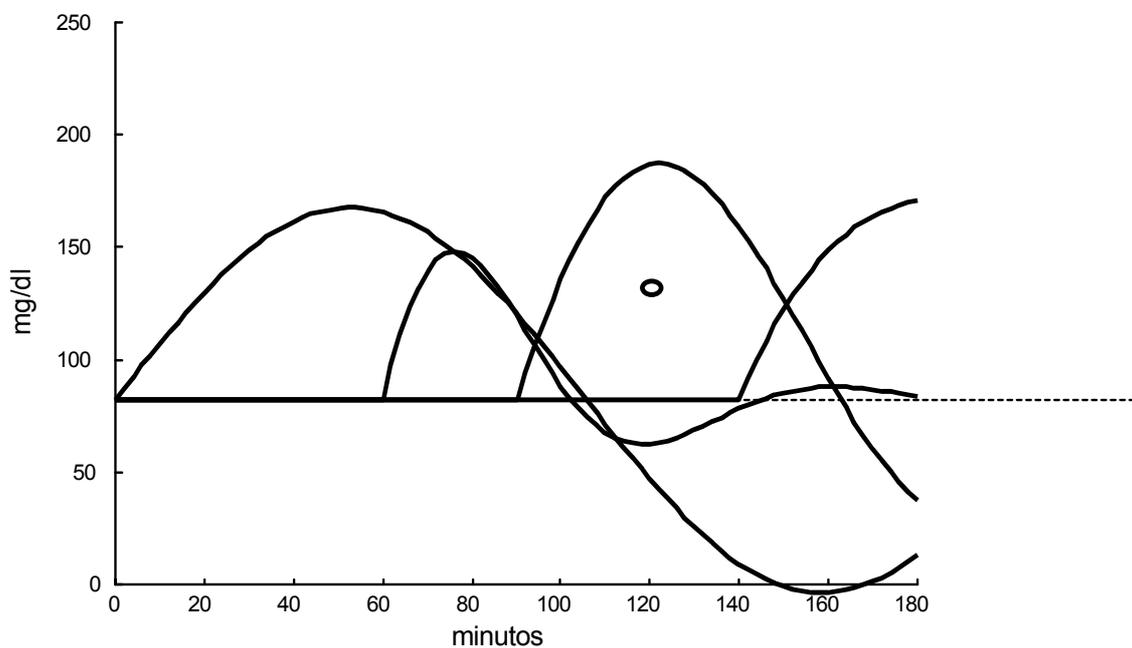


Figura 61. Cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso D, usando  $\Delta t = 10$  minutos. El círculo es  $[G]_{120}$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia de  $f_1(t)$  y  $f_3(t)$

Tabla 44. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$  y  $f_4(t)$  para el Caso D.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	85.59839	$6.968557 \times 10^{-9}$	$2.971543 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_2$ [min]
	112.8007	$2.871285 \times 10^{-2}$	$7.417891 \times 10^{-2}$	60
$f_3(t)$	$C_3$ [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_3$ [min]
	140.1996	$8.352527 \times 10^{-3}$	$4.309068 \times 10^{-2}$	90
$f_4(t)$	$C_4$ [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_4$ [min]
	382.531403	$1.8670 \times 10^{-2}$	$1.278 \times 10^{-2}$	140

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente se presentan en la Tabla 45.

Tabla 45. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso D.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	$C_1$ [cm]	$M_1$ [g]	$B_1$ [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	$K_1$ [ $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]
	85.59839	$2.0192 \times 10^3$	$4.6902 \times 10^{-7}$	$4.9526 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	$C_2$ [cm]	$M_2$ [g]	$B_2$ [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	$K_2$ [ $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]
	112.8007	$8.0886 \times 10^2$	$7.7415 \times 10^{-1}$	$1.4215 \times 10^{-3}$
$f_3(t)$	$C_3$ [cm]	$M_3$ [g]	$B_3$ [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	$K_3$ [ $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]
	140.1996	$1.3924 \times 10^3$	$3.8767 \times 10^{-1}$	$7.4516 \times 10^{-4}$
$f_4(t)$	$C_4$ [cm]	$M_4$ [g]	$B_4$ [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]	$K_4$ [ $\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ ]
	382.531403	$4.6948 \times 10^3$	2.9218	$6.6758 \times 10^{-4}$

En este caso particular, con el empleo del muestreo propuesto ( $\Delta t = 10$  minutos), fue posible detectar dos muestras con un valor igual o superior a los 200 mg/dl:  $[G]_{70} = 210$  y  $[G]_{80} = 201$  mg/dl. Es decir, el IHP se localizó en  $t = 70$  minutos, mismo que no hubiera sido detectado con cualquiera de los otros dos muestreos. Empleando la Rejilla de Error Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura 63). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura 63.

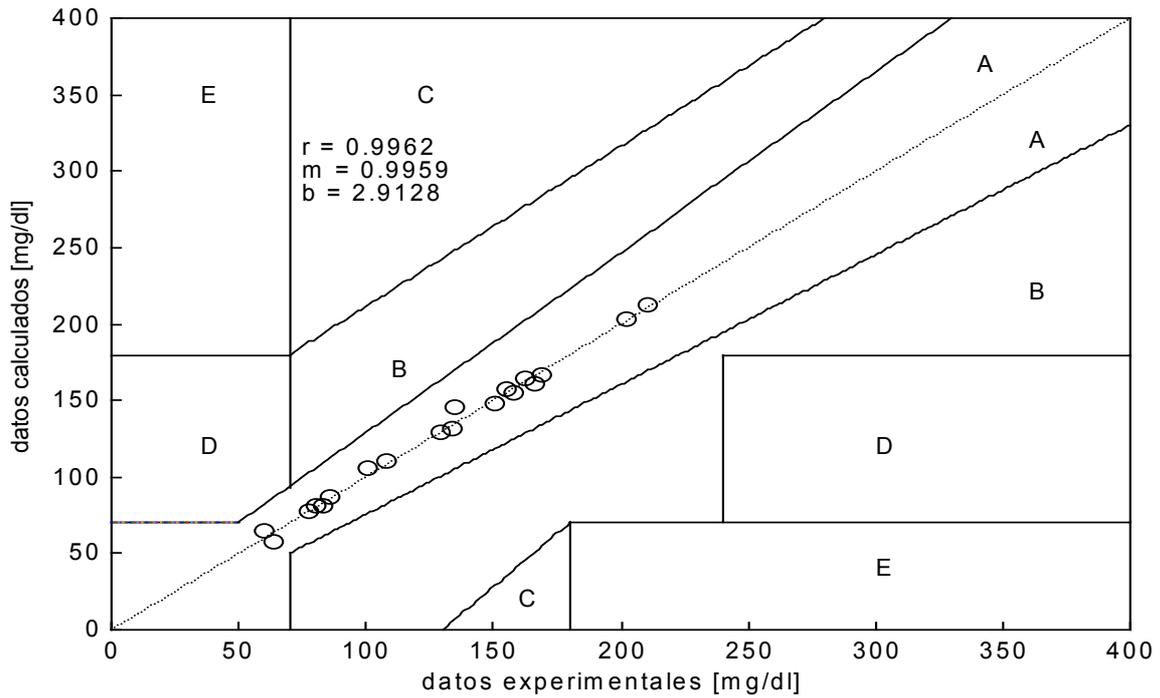


Figura 62. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso D.

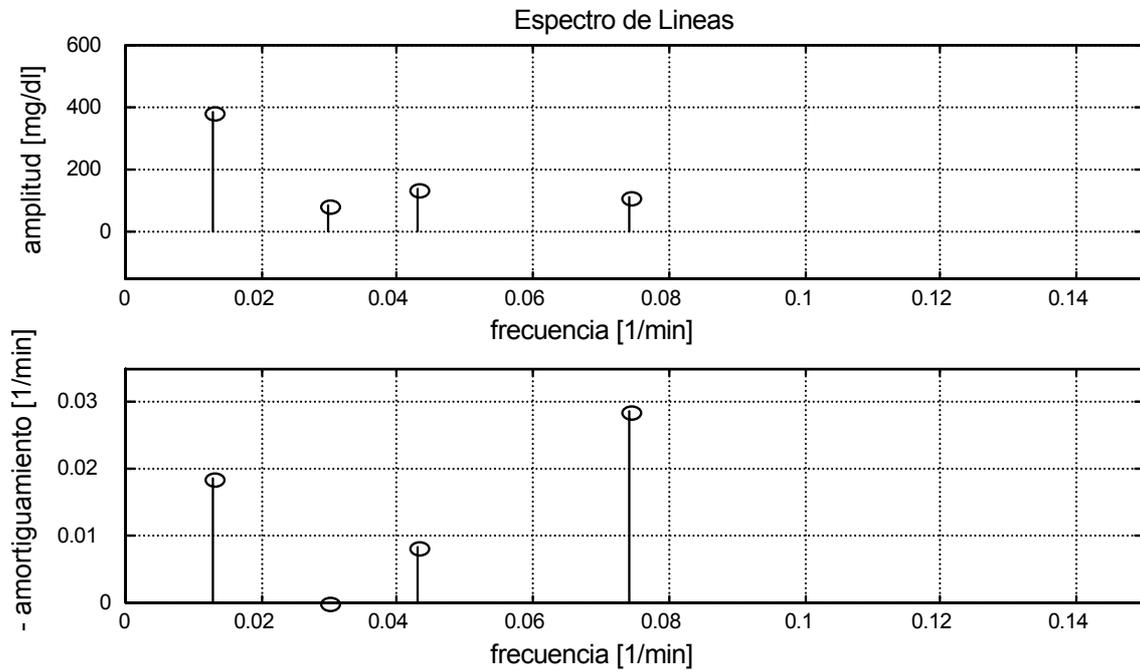


Figura 63. Espectro de líneas para el Caso D (N = 4).

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla 46 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura 64 se presenta la primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla 47.

Tabla 46. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  para el Caso D, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
$F_1(S)$	$\frac{2.544}{S^2 + 1.394 \times 10^{-8} S + 8.83 \times 10^{-4}}$	$\frac{4.239 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.323 \times 10^{-10} S + 2.453 \times 10^{-7}}$
$F_2(S)$	$\frac{8.367}{S^2 + 5.743 \times 10^{-2} S + 6.327 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.395 \times 10^{-1}}{S^2 + 9.571 \times 10^{-4} S + 1.757 \times 10^{-6}}$
$F_3(S)$	$\frac{6.041}{S^2 + 1.671 \times 10^{-2} S + 1.927 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.007 \times 10^{-1}}{S^2 + 2.784 \times 10^{-4} S + 5.352 \times 10^{-6}}$
$F_4(S)$	$\frac{4.889}{S^2 + 3.734 \times 10^{-2} S + 5.119 \times 10^{-4}}$	$\frac{8.148 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.223 \times 10^{-4} S + 1.422 \times 10^{-7}}$

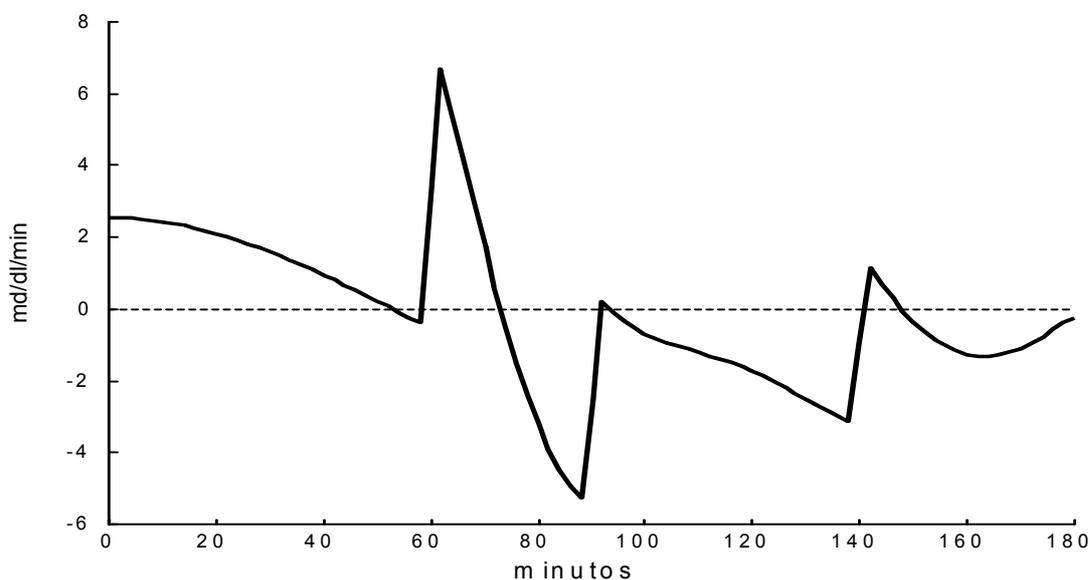


Figura 64. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso D.

Tabla 47. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso D.  $t_r$  son los tiempos de retraso en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
60	162	165.6796	- 0.5352
90	154	158.3674	- 5.4924
140	79	82.2943	- 3.2659

En la Figura 65 se muestra el alambrado en SIMULINK<sup>®</sup> (The MathWorks, Inc.) y en la Figura 66 se presenta la comparación de los resultados obtenidos a partir de los parámetros calculados y la simulación del sistema.

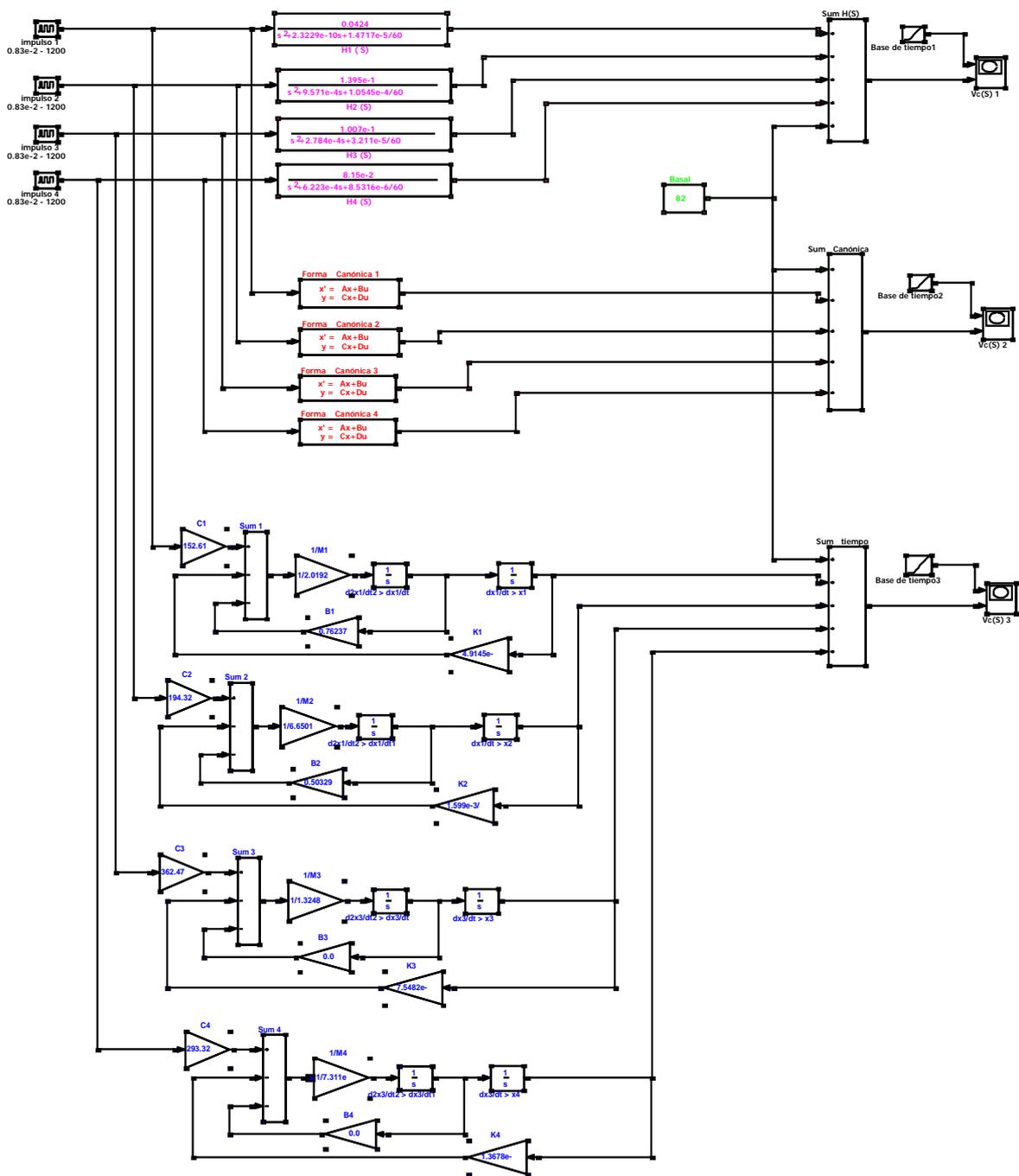


Figure 65. Alambrado de simulación en SIMULINK, para el sistema del Caso D.

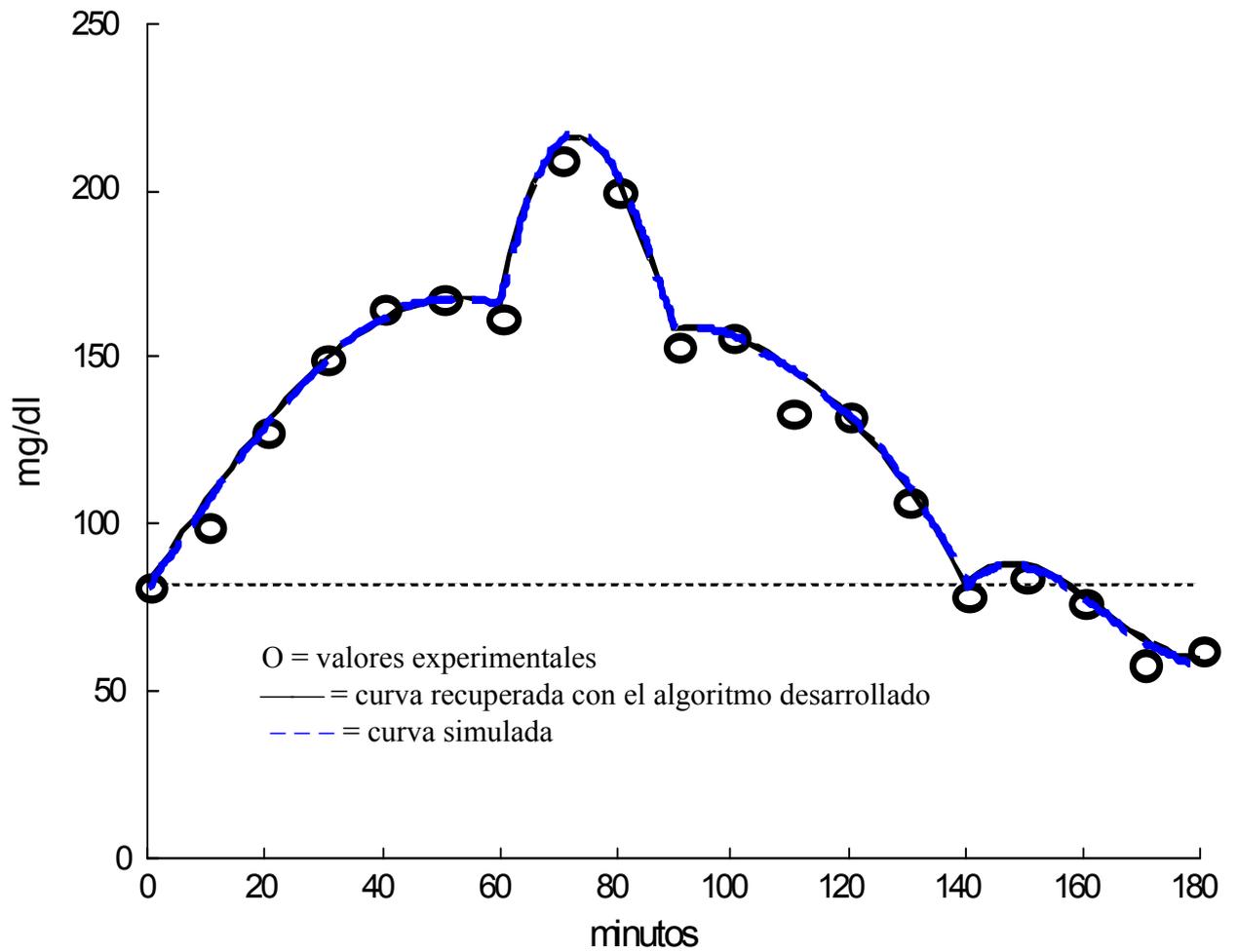


Figura 66. Comparación de las gráficas obtenidas con el algoritmo desarrollado (trazo continuo) y la simulación del sistema (trazo discontinuo) para el Caso D. Nótese la concordancia entre los trazos.

Con la información obtenida, es posible construir una representación espacial en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación espacial se presenta en la Figura 67.

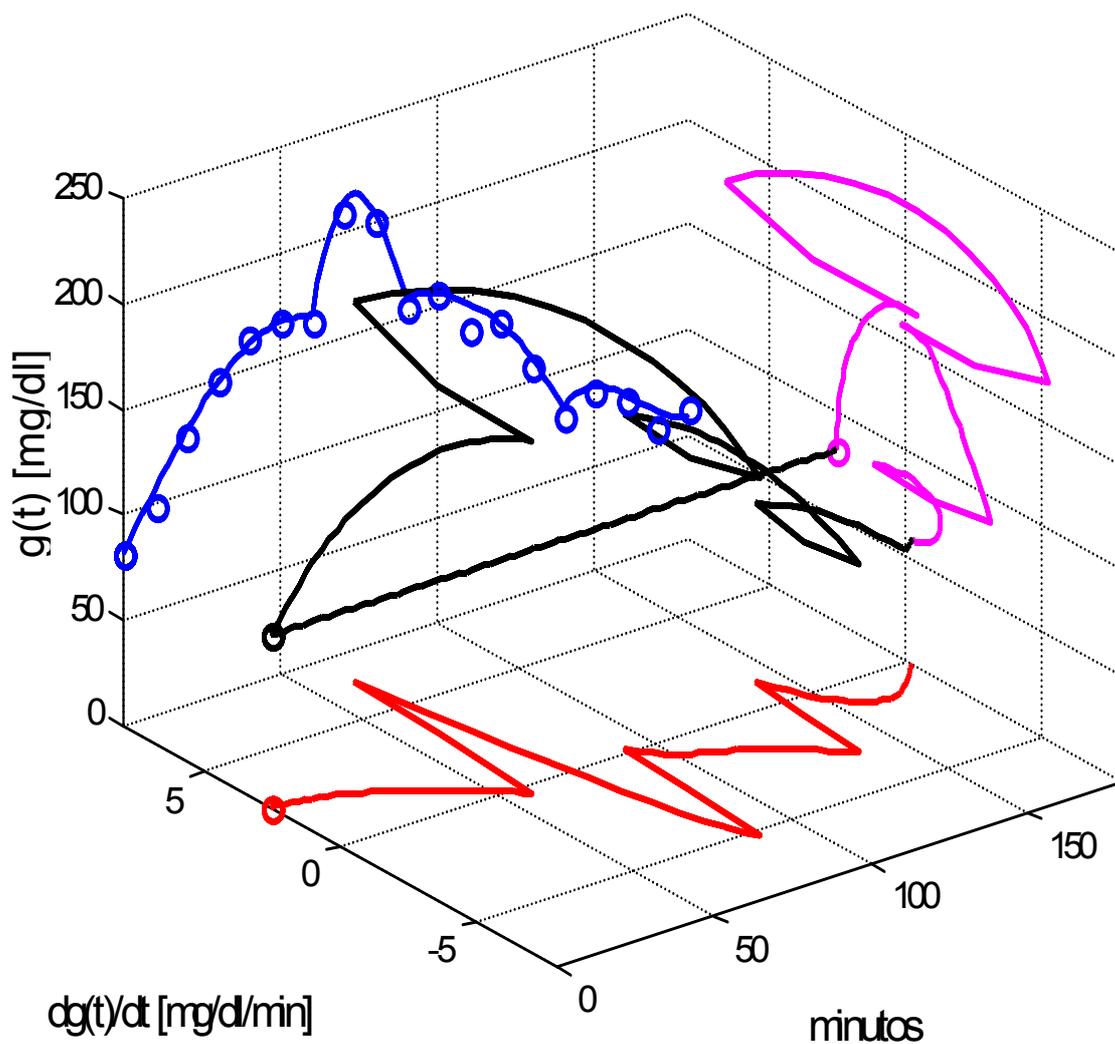


Figura 67. Representación espacial para el Caso D. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso E

Los valores experimentales de concentración de glucosa, obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla 48.

Tabla 48. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso E, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
86	133	173	222	244	262	269
70 min	80 min	90 min	100 min	110 min	120 min	
267	248	209	161	138	116	
130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	
78	126	128	122	94	77	

a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla 49.

Tabla 49. Diagnóstico del Caso E, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 86 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 116 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{60}$		

Puesto que los valores para  $[G]_0 (< 100 \text{ mg/dl})$  y  $[G]_{120} (< 140 \text{ mg/dl})$ , son normales y el sujeto no presenta sintomatología, a pesar de la existencia de siete valores hiperglucémicos, de acuerdo con el criterio del ECDCDM, no se puede diagnosticar Diabetes Mellitus.

b) Análisis Dinámico:

i)  $\Delta t = 60$  minutos.

En principio, dependiendo de la duración de la prueba, es posible observar la curva de dos maneras diferentes:

- a) Si se considera que la prueba termina en el minuto 120, es posible ajustar los datos experimentales a una sola función. Sin embargo, es clara la aparente tendencia hacia una hipoglucemia severa que llegaría a valores incompatibles con la vida (Figura 68).
- b) Si se considera que la prueba termina en el minuto 180, también es posible ajustar los datos experimentales a una sola función, aunque el valor para  $[G]_{180}$  queda relativamente alejado de la curva. Sin embargo, la tendencia hacia la hipoglucemia es menos severa (Figura 69).

Nótese que con ambas duraciones, se detectó un sólo valor,  $[G]_{60} \geq 200$  mg/dl.

Los parámetros calculados para cada una de estas funciones se presentan en las Tablas 50 y 51 para las duraciones de 120 minutos y 180 minutos, respectivamente.

Tabla 50. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso E, si  $\Delta t = 60$  minutos y la duración es de 120 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (a)				
F1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	210.4688	$1.91969 \times 10^{-3}$	$2.422093 \times 10^{-2}$	0

Tabla 51. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso E, si  $\Delta t = 60$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (b)				
F1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	360.1163	$1.1379874 \times 10^{-2}$	$2.332429 \times 10^{-2}$	0

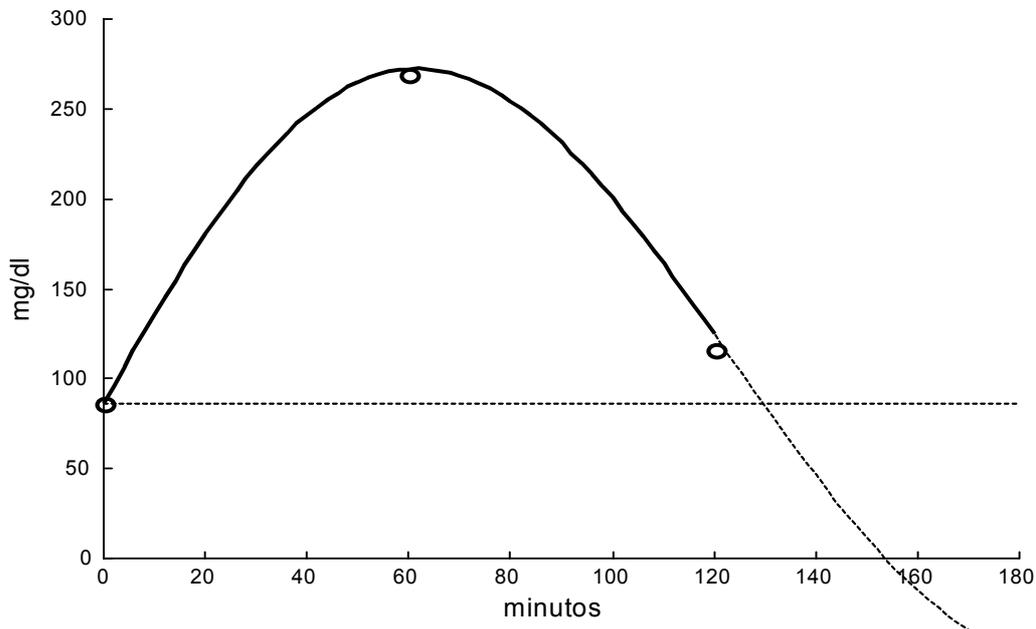


Figura 68. Curva de aproximación para el Caso E. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$  minutos y una duración de 120 minutos. Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia severa.

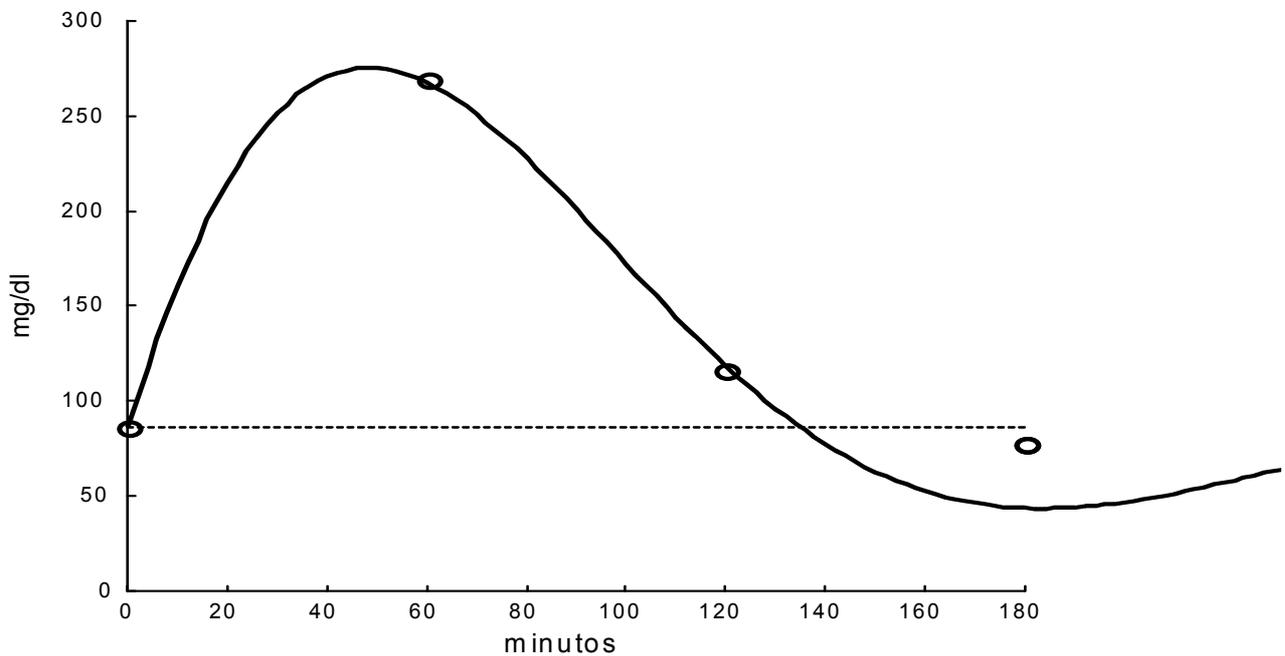


Figura 69. Curva de aproximación para el Caso E. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$  minutos y una duración de 180 minutos. Nótese que la tendencia hacia la hipoglucemia es más moderada y existe una tendencia hacia la recuperación espontánea.

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

En principio, dependiendo de la duración de la prueba, es posible observar la curva de dos maneras diferentes:

a) Si se considera que la prueba termina en el minuto 120, es posible ajustar los datos experimentales a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . Es clara, sin embargo, la aparente tendencia hacia la hipoglucemia severa, misma que eventualmente llegaría a valores incompatibles con la vida (Figura 70).

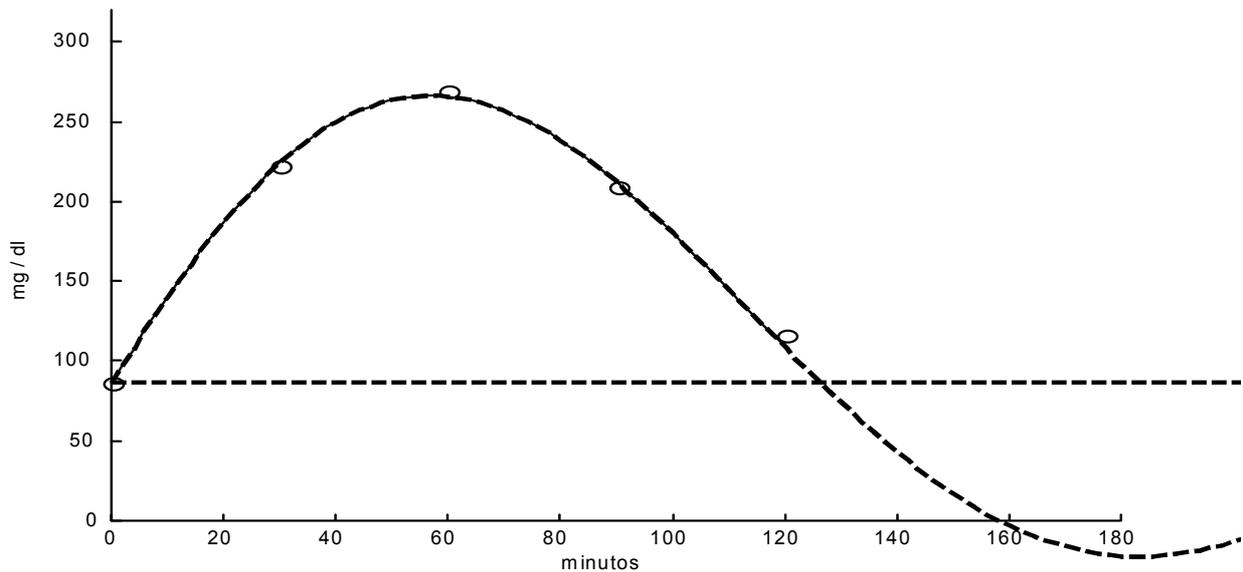


Figura 70. Curva de aproximación para el Caso E. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 120 minutos. Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia.

Los parámetros calculados para esta función, se presentan en la Tabla 52.

Tabla 52. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso E, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración es de 120 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (a)				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	474.4788	$1.545778 \times 10^{-2}$	$1.740674 \times 10^{-2}$	0

b) Si se considera que la prueba termina en el minuto 180, es posible ajustar los datos experimentales a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . Es clara la presencia de una excitación endógena en el minuto 120 que compensa la tendencia hacia la hipoglucemia severa de la función  $f_1(t)$  (Figuras 71 y 72).

Los parámetros calculados para estas funciones se presentan en las Tabla 53.

Tabla 53. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso E, si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (b)				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_1$ [min]
	237.9366	$4.649306 \times 10^{-3}$	$2.459845 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	$\text{tr}_2$ [min]
	137.459991	$5.625 \times 10^{-3}$	$3.4698 \times 10^{-2}$	120

Nótese que con ambas duraciones, se detectaron tres valores de glucemia:  $[G]_{30}$ ,  $[G]_{60}$  y  $G]_{90} \geq 200$  mg/dl.

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

Esta curva comienza en  $t = 0$  con un valor de glucemia normal:  $[G]_0 = 86$  mg/dl, y la glucemia en  $t = 120$  minutos,  $[G]_{120} = 116$  mg/dl, es también normal, por lo que, en ausencia de síntomas y de acuerdo con el criterio del ECDCDM, éste debiera ser considerado como un caso normal. Sin embargo, existen ciertas particularidades en el comportamiento de la glucemia que sugieren fuertemente la presencia de anomalías en el metabolismo de los carbohidratos. En la Figura 73 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$  y en la Figura 74 se presenta la gráfica para cada una de estas dos funciones.

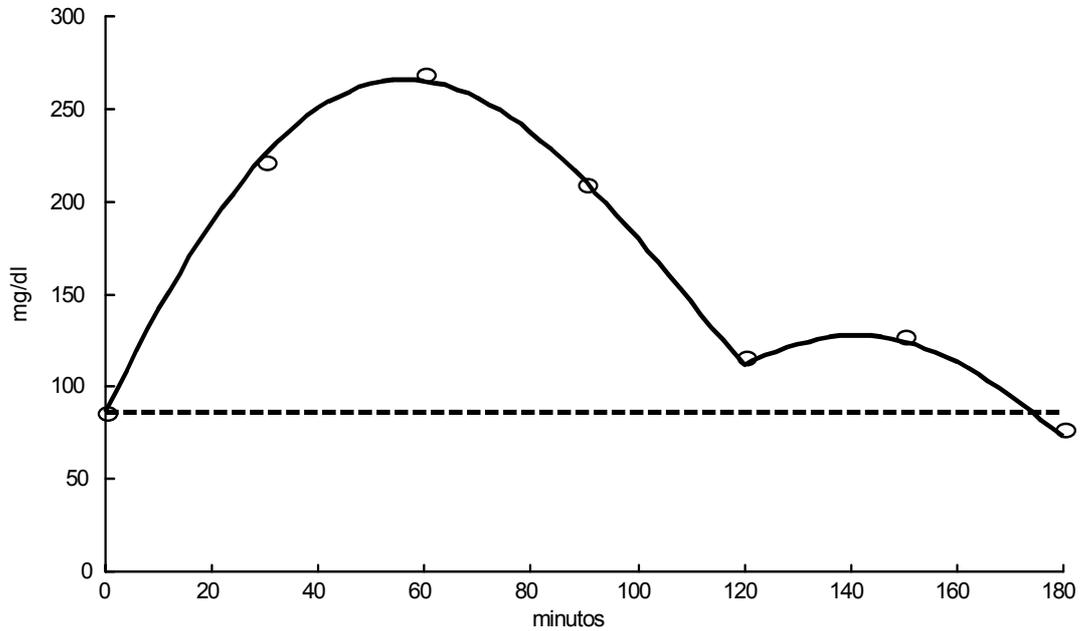


Figura 71. Curva de aproximación para el Caso E. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$  usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 180 minutos. Nótese la compensación de la tendencia a la hipoglucemia severa.

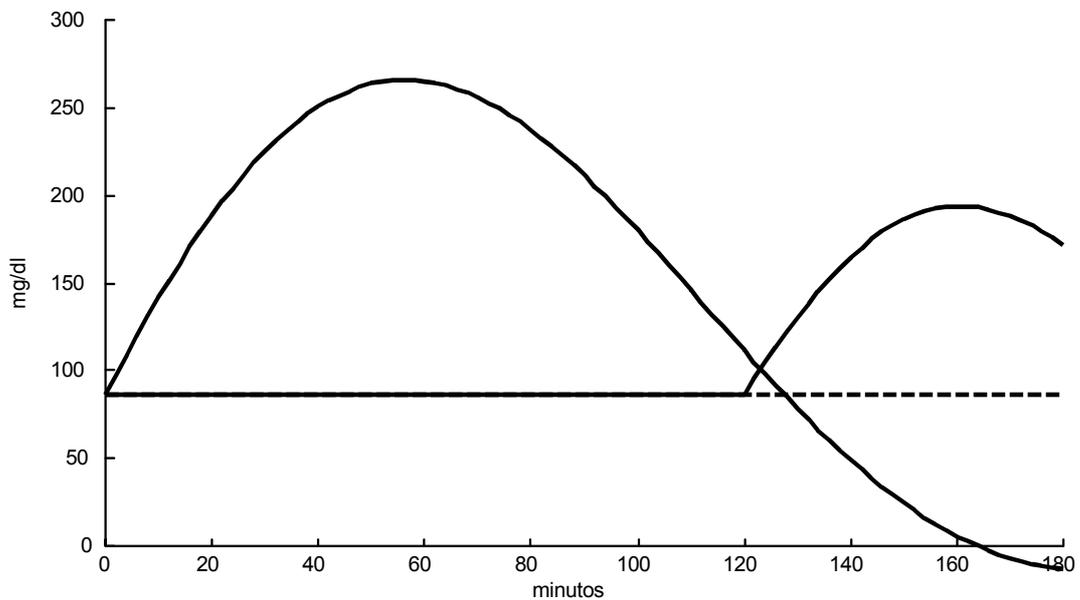


Figura 72. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso E, usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 180 minutos.

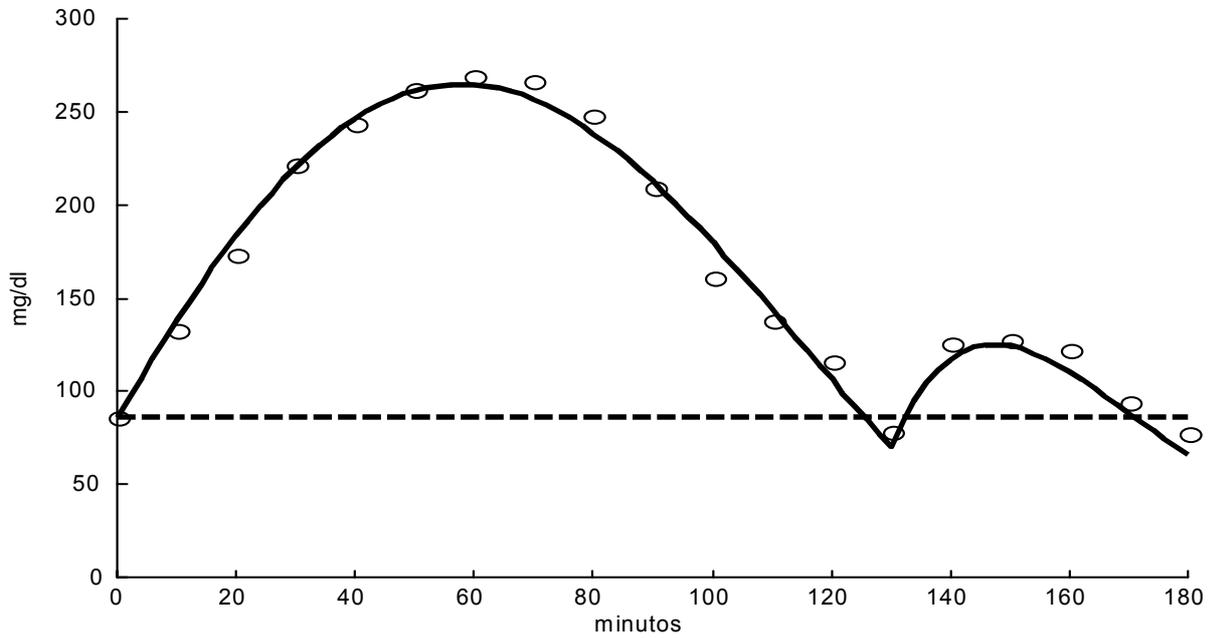


Figura 73. Curva de aproximación para el Caso E. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ , usando  $\Delta t = 10$  minutos.

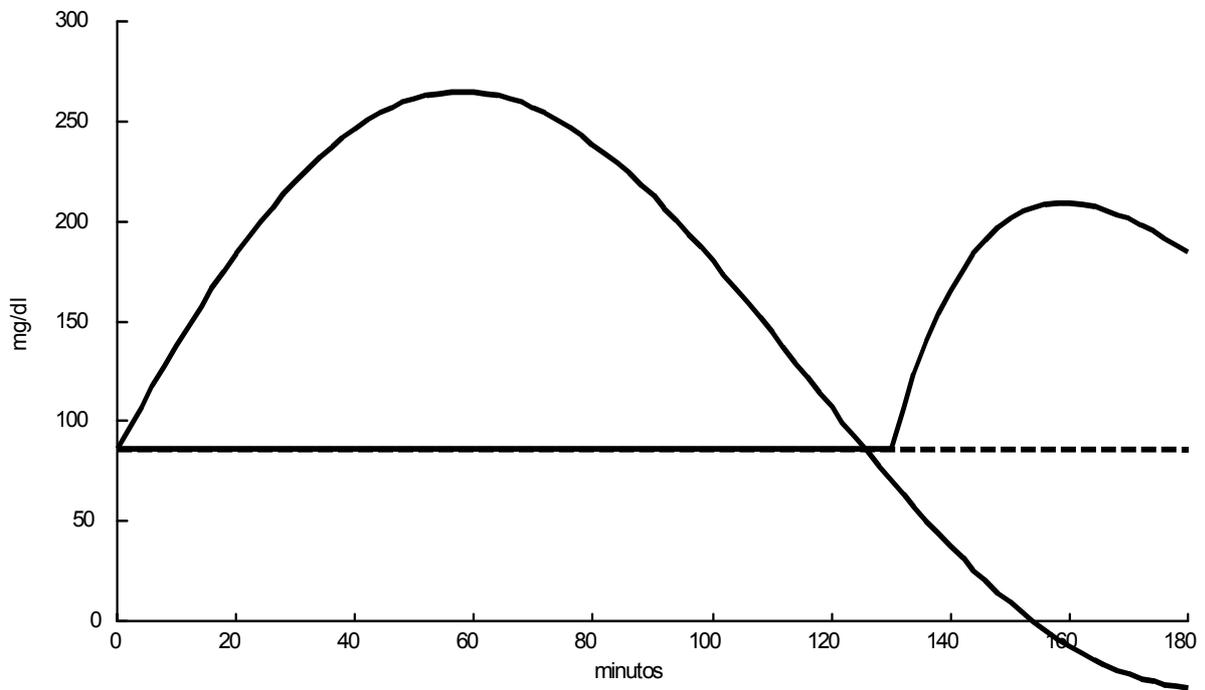


Figura 74. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso E, usando  $\Delta t = 10$  minutos.

Los parámetros calculados para las dos funciones se presentan en la Tabla 54.

Tabla 54. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso E, si  $\Delta t = 10$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	216.9184	$3.1912135 \times 10^{-3}$	$2.499075 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	$C_2$ [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_2$ [min]
	517.8558	$3.019856 \times 10^{-2}$	$2.097379 \times 10^{-2}$	130

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla 55.

Tabla 55. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso E.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	$C_1$ [cm]	$M_1$ [g]	$B_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_1$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	216.9184	$2.4009 \times 10^3$	$2.5539 \times 10^{-1}$	$4.2330 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	$C_2$ [cm]	$M_2$ [g]	$B_2$ [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	$K_2$ [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	517.8558	$2.8607 \times 10^3$	2.8796	$1.0742 \times 10^{-3}$

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura 75). El espectro de líneas, amplitud .vs.

frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura 76.

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de

Transferencia para cada subsistema. En la Tabla 56 se presentan estas Funciones de

Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo

convencional en segundos. En la Figura 77 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con

respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de

la pendiente de la glucemia para el tiempo en el que se presenta la única excitación

endógena detectada, se presentan en la Tabla 57.

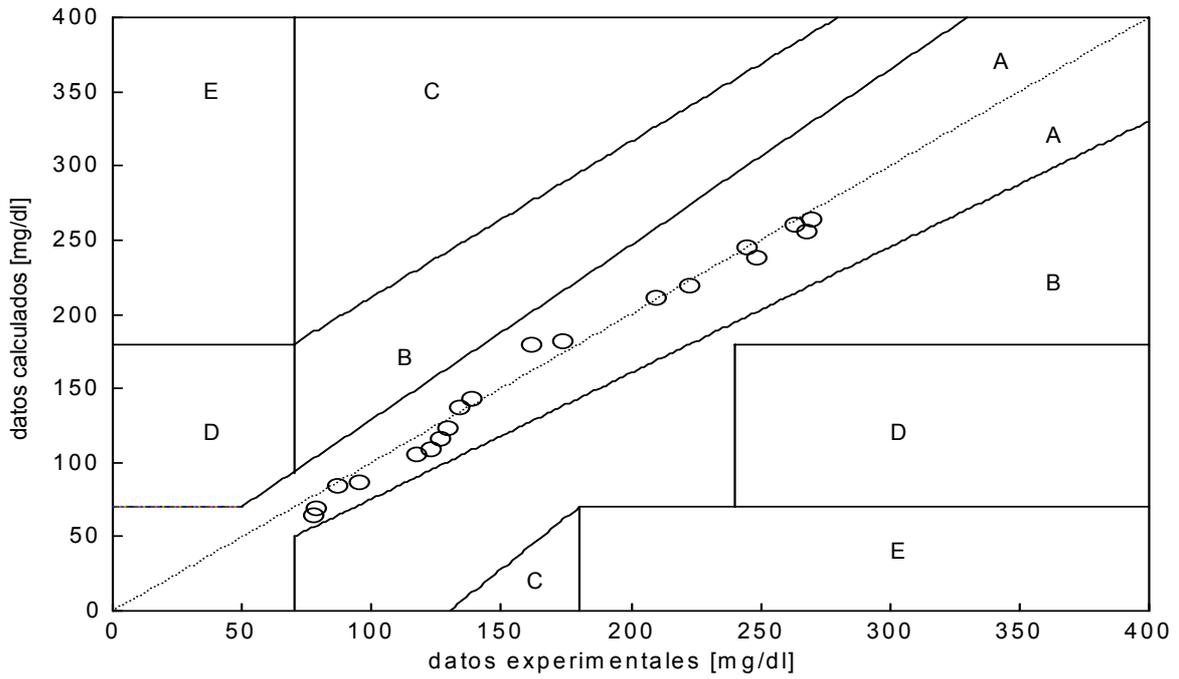


Figura 75. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso E.

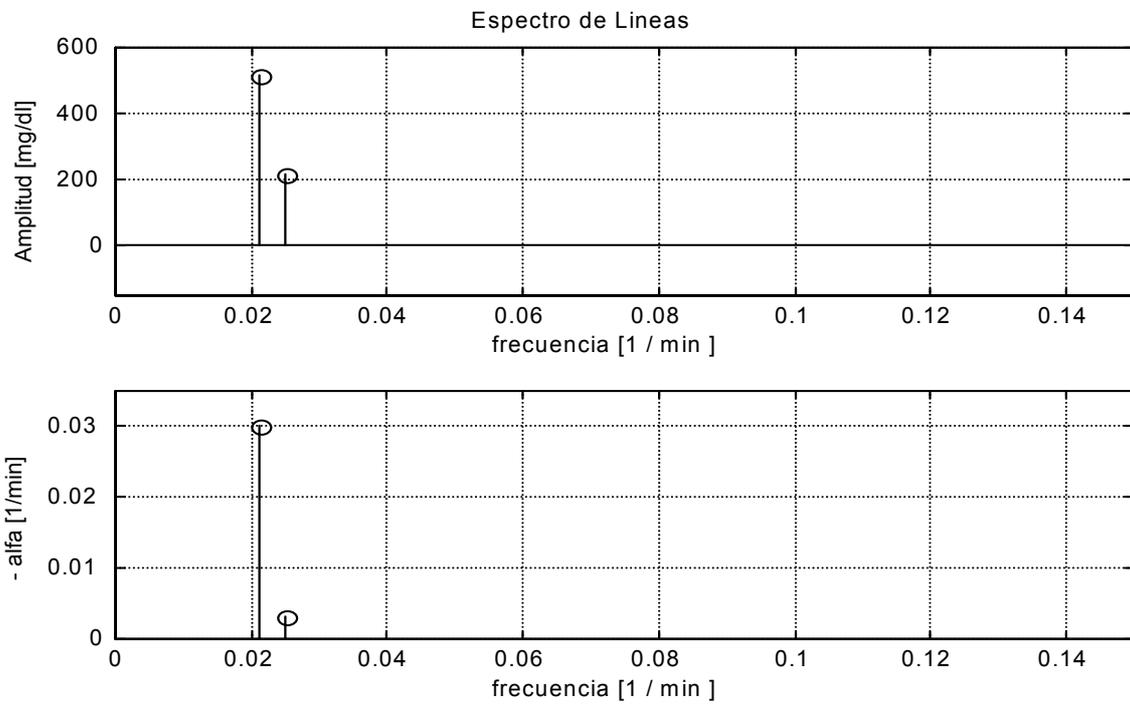


Figura 76. Espectro de líneas para el Caso E (N = 2).

Tabla 56. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  para el Caso E, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
$F_1(S)$	$\frac{5.421}{S^2 + 6.382 \times 10^{-3} S + 6.3472 \times 10^{-4}}$	$\frac{9.035 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.064 \times 10^{-4} S + 1.763 \times 10^{-7}}$
$F_2(S)$	$\frac{10.86}{S^2 + 6.04 \times 10^{-2} S + 1.352 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.81 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.0075 \times 10^{-3} S + 3.755 \times 10^{-7}}$

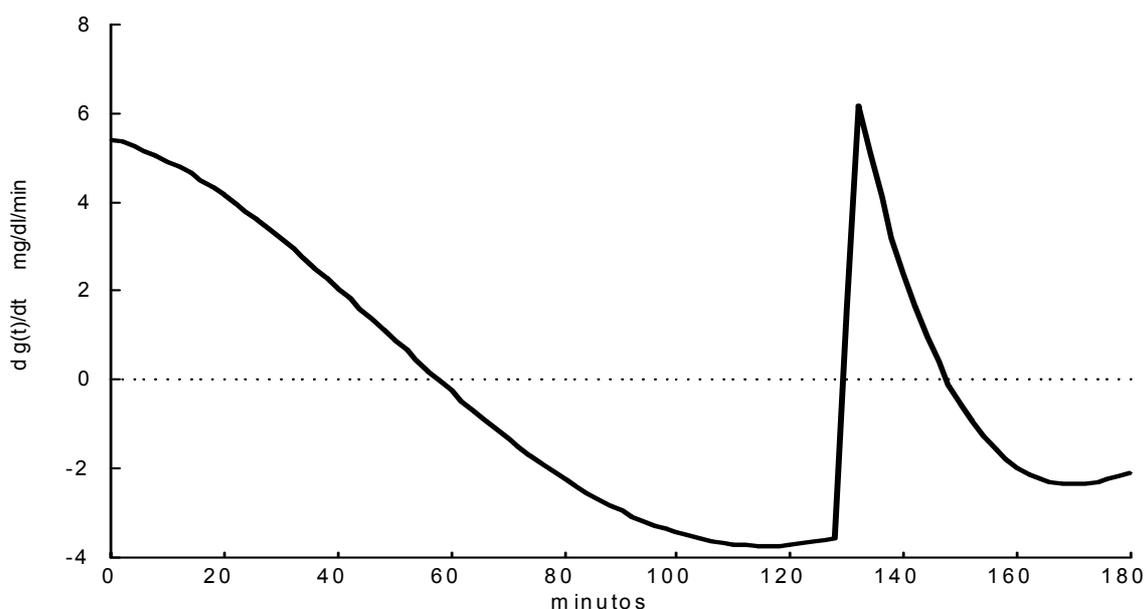


Figura 77. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso E.

Tabla 57. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso E.  $t_r$  es el tiempo en el que se presentan la única excitación endógena.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
130	78	70.6717	- 3.5093

Si se extrapola esta suma de funciones (Figura 78), se observa que alrededor del minuto 200, se presenta una segunda tendencia a la hipoglucemia y posteriormente una tendencia a la hiperglucemia alrededor del minuto 300 para luego presentar disminuciones y elevaciones de la glucemia. Sin embargo, cuando el tiempo tiende a infinito, la glucemia tiende a recuperar el valor basal. Debido a la permanencia de los valores de la glucemia por arriba de los 200 mg/dl durante un poco más de 60 minutos en  $f_1(t)$  y la particular dinámica de la glucemia, este caso podría ser considerado como una diabetes descompensada. Sin embargo, la señal  $g(t)$  describe satisfactoriamente la dinámica de la glucemia, por lo que podría decirse que esta dinámica, lejos de ser aleatoria o caótica, es explicable.

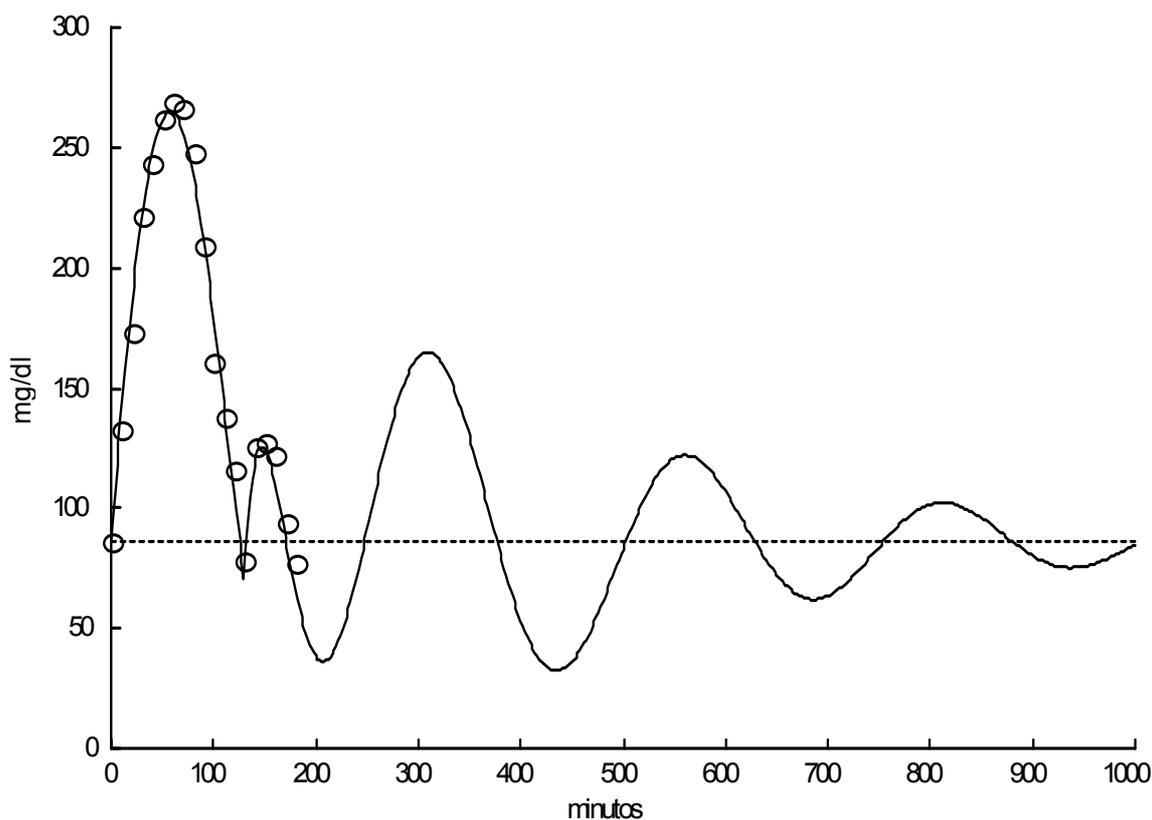


Figura 78. Extrapolación de la señal  $g(t)$  para el Caso E. Nótese que para cuando  $t \rightarrow \infty$ , la señal  $g(t)$  tiende a  $[G]_0$ .

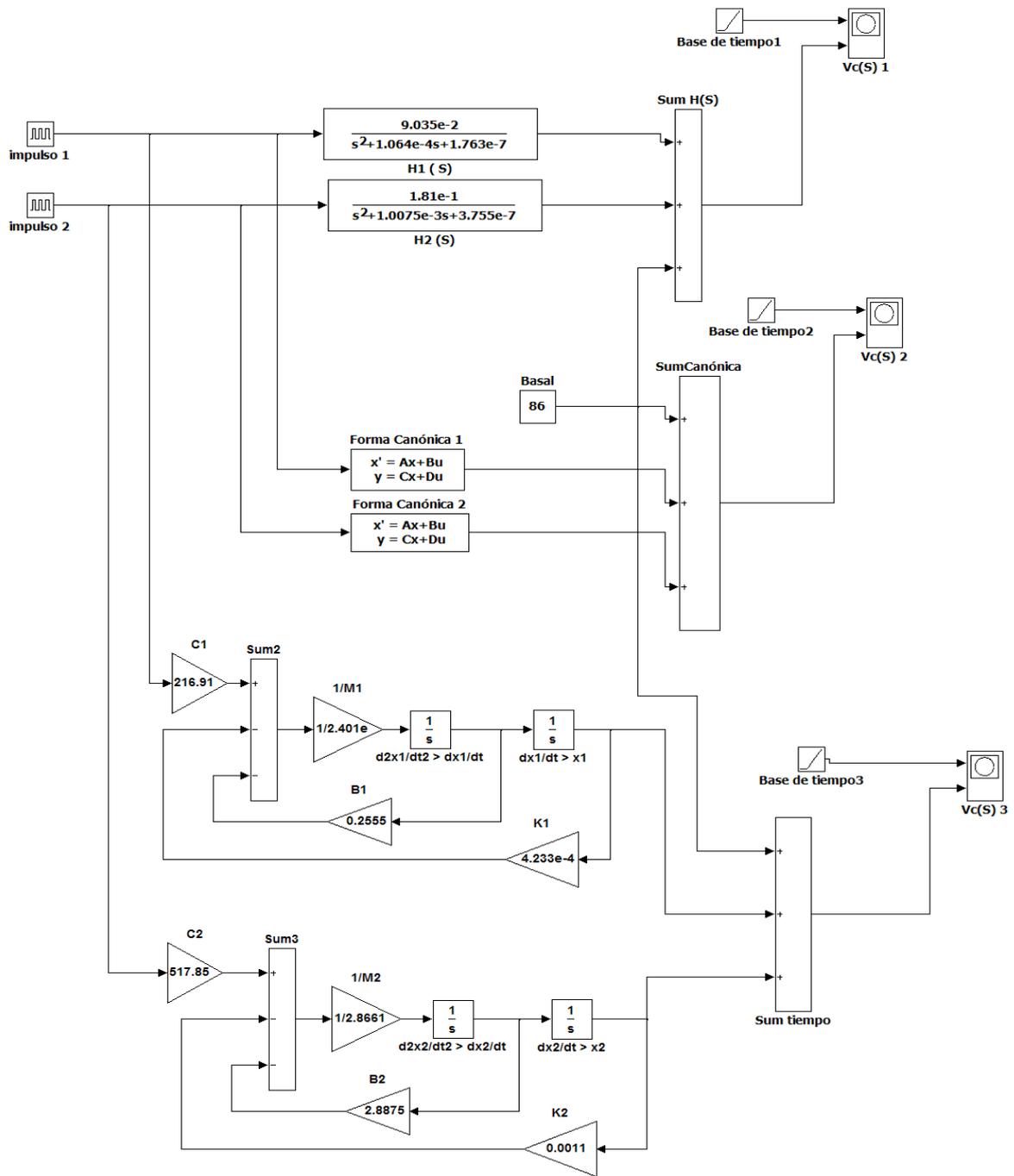


Figure 79. Alambrado de simulación en SIMULINK, para el sistema del Caso E.

En la Figura 79 se muestra el alambrado en SIMULINK® (The MathWorks, Inc.) y en la Figura 80 se presenta la comparación de los resultados obtenidos a partir de los parámetros calculados y la simulación para este sistema.

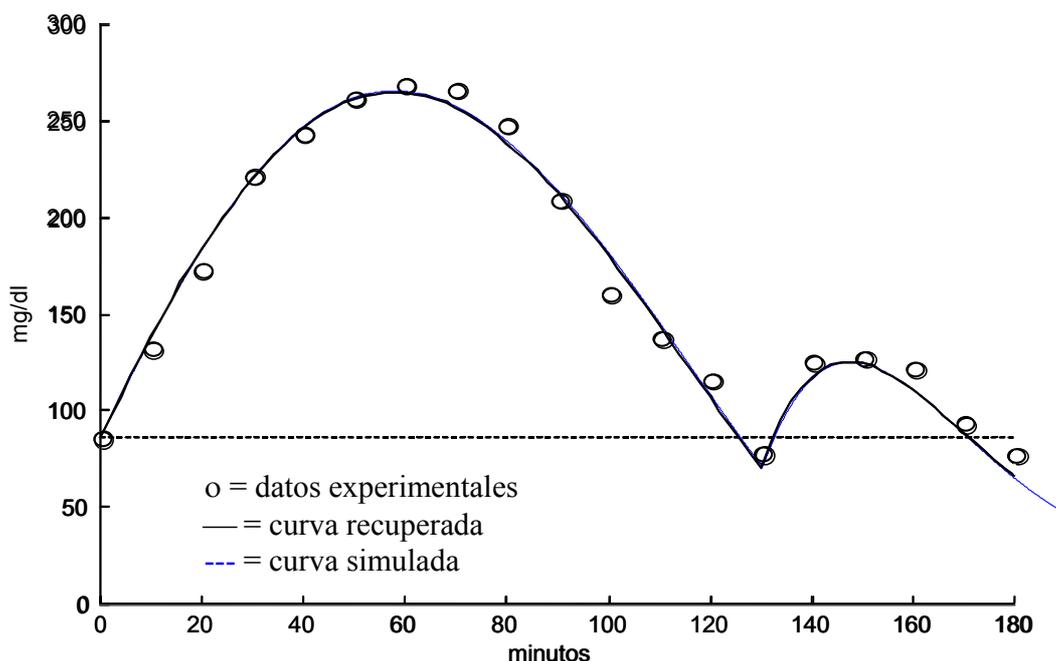


Figure 80. Comparación de las gráficas obtenidas con el algoritmo desarrollado (trazo continuo) y la simulación del sistema (trazo discontinuo) para el Caso E. Nótese la concordancia entre las dos curvas.

Con la información obtenida, es posible construir una representación espacial en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación espacial se presenta en la Figura 81.

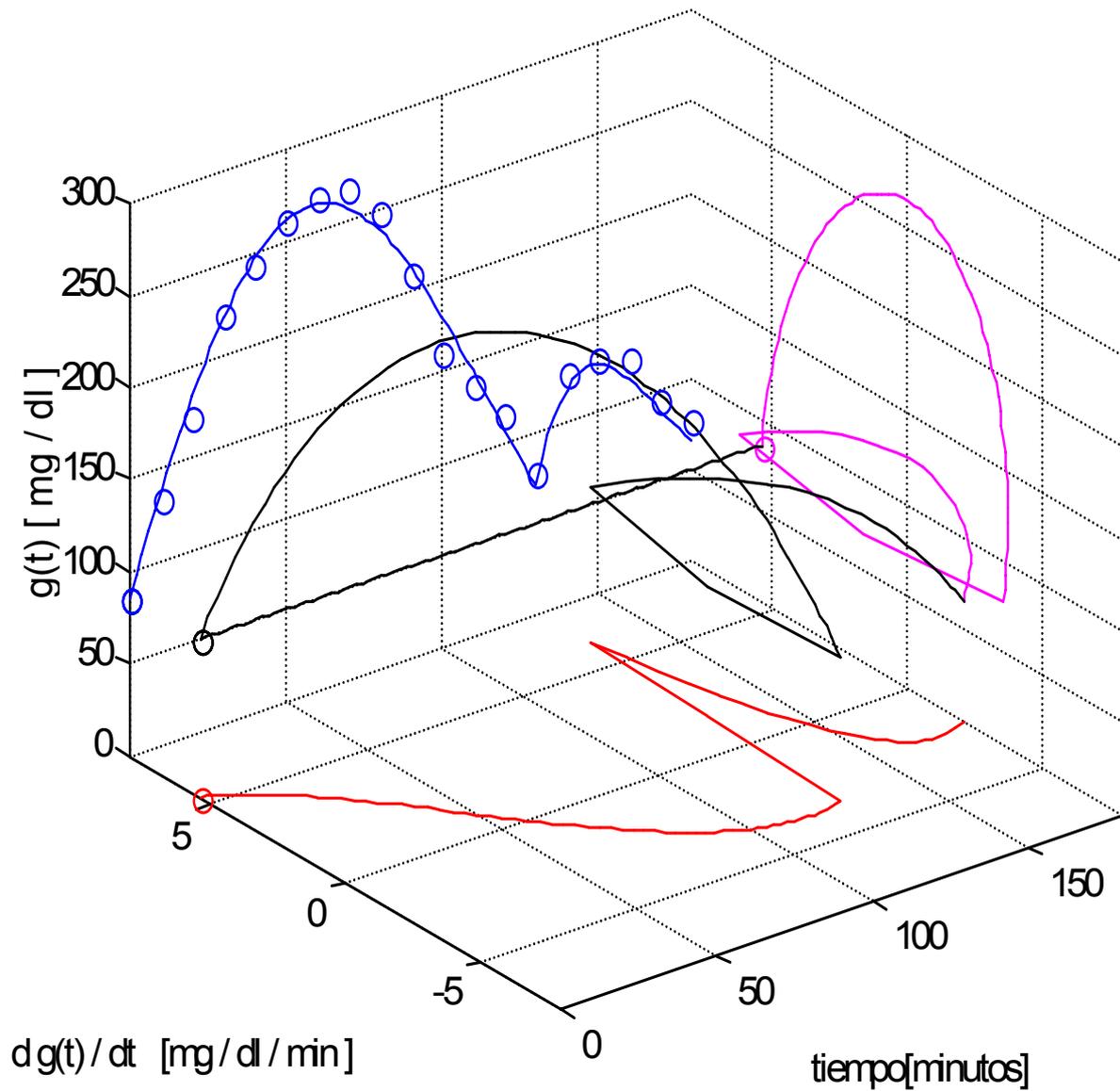


Figura 81. Representación espacial para el Caso E. Se muestran los planos:  
 $g(t)$  .vs.  $t$ ,  $dg(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $dg(t)/dt$  .vs.  $g(t)$ .

## Caso F

Se presenta el análisis de un caso obtenido de la literatura (55, 56). Este es un caso excepcional en el que las muestras se obtuvieron empleando un intervalo de muestreo de  $\Delta t = 1.5$  minutos. En la Tabla 58, se presentan los datos experimentales de concentración de glucosa plasmática vs. tiempo. En la Figura 82 se presenta la gráfica de los datos experimentales y el resultado de la aproximación obtenida por Ackerman et. al. (55, 56) empleando un sistema compartamental, no lineal, de segundo orden. A partir de los datos de la Tabla 58 y empleando el algoritmo aquí propuesto, se generó la señal  $g(t)$  que se presenta en la Figura 83. Esta señal está conformada por 10 funciones. Los parámetros de estas 10 funciones, se presentan en la Tabla 59.

La máxima frecuencia angular contenida en la señal  $g(t)$  es  $\omega = 0.1947 \text{ rad} \cdot \text{min}^{-1}$ , por lo que el intervalo óptimo de muestreo debe ser de:  $T_m = \pi / (2 \times 0.1947) = 8.0678$  minutos. Este resultado justifica el intervalo de muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos y si se considera que éste es el intervalo de muestreo óptimo, entonces las muestras obtenidas para este caso F, están sobremuestreadas.

Obsérvese que existe más de una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl (Tabla 60), por lo que éste es, de acuerdo con el criterio del ECDCDM, un caso anormal. Los valores del tiempo en los que se presentan las nueve excitaciones endógenas, la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de la pendiente de la glucemia, se presentan en la Tabla 61. Existen diferencias importantes entre la aproximación propuesta por Ackerman et. al. (55, 56) y la aquí presentada. Estas diferencias se presentan en la Tabla 62.

Tabla 58. Valores experimentales considerando  $\Delta t = 1.5$  minutos para el Caso F.

<b>0</b>	<b>1.5</b>	<b>3.0</b>	<b>4.5</b>	<b>6.0</b>	<b>7.5</b>	<b>9.0</b>	<b>10.5</b>	<b>12.0</b>	<b>13.5</b>	<b>15.0</b>
91.53	91.53	90.88	89.61	86.43	91.51	91.51	92.15	93.42	95.33	96.6
	<b>16.5</b>	<b>18.0</b>	<b>19.5</b>	<b>21.0</b>	<b>22.5</b>	<b>24.0</b>	<b>25.5</b>	<b>27.0</b>	<b>28.5</b>	<b>30.0</b>
	102.32	106.76	110.58	116.93	122.02	133.46	137.27	142.99	165.23	183.02
	<b>31.5</b>	<b>33.0</b>	<b>34.5</b>	<b>36.0</b>	<b>37.5</b>	<b>39.0</b>	<b>40.5</b>	<b>42.0</b>	<b>43.5</b>	<b>45.0</b>
	190.65	189.38	198.3	191.94	194.19	198.3	201.48	203.38	207.2	200.84
	<b>46.5</b>	<b>48.0</b>	<b>49.5</b>	<b>51.0</b>	<b>52.5</b>	<b>54.0</b>	<b>55.5</b>	<b>57.0</b>	<b>58.5</b>	<b>60.0</b>
	194.49	199.57	204.65	204.65	200.84	195.12	196.39	195.12	191.94	188.51
	<b>61.5</b>	<b>63.0</b>	<b>64.5</b>	<b>66.0</b>	<b>67.5</b>	<b>69.0</b>	<b>70.5</b>	<b>72.0</b>	<b>73.5</b>	<b>75.0</b>
	184.32	180.5	175.42	172.24	167.79	165.25	161.44	160.17	162.71	165.25
	<b>76.5</b>	<b>78.0</b>	<b>79.5</b>	<b>81.0</b>	<b>82.5</b>	<b>84.0</b>	<b>85.5</b>	<b>87.0</b>	<b>88.5</b>	<b>90.0</b>
	169.07	162.71	161.44	163.98	165.25	169.07	169.07	155.08	153.81	163.98
	<b>91.5</b>	<b>93.0</b>	<b>94.5</b>	<b>96.0</b>	<b>97.5</b>	<b>99.0</b>	<b>100.5</b>	<b>102.0</b>	<b>103.5</b>	<b>105.0</b>
	161.44	161.44	160.8	160.8	165.25	170.34	174.34	174.15	174.15	175.42
	<b>106.5</b>	<b>108.0</b>	<b>109.5</b>	<b>111.0</b>	<b>112.5</b>	<b>114.0</b>	<b>115.5</b>	<b>117.0</b>	<b>118.5</b>	<b>120.0</b>
	173.51	169.07	166.52	163.98	169.07	169.07	165.89	169.07	169.07	166.52
	<b>121.5</b>	<b>123.0</b>	<b>124.5</b>	<b>126.0</b>	<b>127.5</b>	<b>129.0</b>	<b>130.5</b>	<b>132.0</b>	<b>133.5</b>	<b>135.0</b>
	162.71	161.44	160.17	153.18	149.18	143.62	138.54	133.46	128.37	127.1
	<b>136.5</b>	<b>138.0</b>	<b>139.5</b>	<b>141.0</b>	<b>142.5</b>	<b>144.0</b>	<b>145.5</b>	<b>147.0</b>	<b>148.5</b>	<b>150.0</b>
	124.56	123.79	121.38	119.47	119.47	117.57	114.39	111.21	109.94	108.04
	<b>151.5</b>	<b>153.0</b>	<b>154.5</b>	<b>156.0</b>	<b>157.5</b>	<b>159.0</b>	<b>160.5</b>	<b>162.0</b>	<b>163.5</b>	<b>165.0</b>
	104.22	101.68	97.87	97.87	98.5	99.14	99.77	99.77	101.68	100.41
	<b>166.5</b>	<b>168.0</b>	<b>169.5</b>	<b>171.0</b>	<b>172.5</b>	<b>174.0</b>	<b>175.5</b>	<b>177.0</b>	<b>178.5</b>	<b>180.0</b>
	99.14	97.23	95.96	91.51	86.43	84.52	81.34	78.8	80.07	78.8
	<b>181.5</b>	<b>183.0</b>	<b>184.5</b>	<b>186.0</b>	<b>187.5</b>	<b>189.0</b>	<b>190.5</b>	<b>192.0</b>	<b>193.5</b>	<b>195.0</b>
	78.17	74.99	73.08	71.18	67.36	62.28	63.55	63.55	64.82	62.28
	<b>196.5</b>	<b>198.0</b>	<b>199.5</b>	<b>201.0</b>	<b>202.5</b>	<b>204.0</b>	<b>205.5</b>	<b>207.0</b>	<b>208.5</b>	<b>210.0</b>
	66.73	69.91	70.54	72.45	74.99	78.17	81.34	81.34	82.62	85.16
	<b>211.5</b>	<b>213.0</b>	<b>214.5</b>	<b>216.0</b>	<b>217.5</b>	<b>219.0</b>	<b>220.5</b>	<b>222.0</b>	<b>223.5</b>	<b>225.0</b>
	83.89	87.06	88.97	85.79	88.97	90.88	86.43	83.89	83.89	81.34
	<b>226.5</b>	<b>228.0</b>	<b>229.5</b>	<b>231.0</b>	<b>232.5</b>	<b>234.0</b>	<b>235.5</b>	<b>237.0</b>	<b>238.5</b>	<b>240.0</b>
	78.8	73.72	72.45	67.36	63.55	59.74	57.2	55.92	57.2	57.83
	<b>241.5</b>	<b>243.0</b>	<b>244.5</b>	<b>246.0</b>	<b>247.5</b>	<b>249.0</b>	<b>250.5</b>	<b>252.0</b>	<b>253.5</b>	<b>255.0</b>
	59.74	59.74	57.2	55.92	50.84	50.84	50.84	50.84	50.84	55.92
	<b>256.5</b>	<b>258.0</b>	<b>259.5</b>	<b>261.0</b>	<b>262.5</b>	<b>264.0</b>	<b>265.5</b>	<b>267.0</b>	<b>268.5</b>	<b>270.0</b>
	54.65	54.65	57.2	59.1	59.1	62.28	63.55	63.55	68.63	67.36
	<b>271.5</b>	<b>273.0</b>	<b>274.5</b>	<b>276.0</b>	<b>277.5</b>	<b>279.0</b>	<b>280.5</b>	<b>282.0</b>	<b>283.5</b>	<b>285.0</b>
	69.91	69.91	71.81	71.81	69.91	71.81	71.81	72.45	72.45	72.45
	<b>286.5</b>	<b>288.0</b>	<b>289.5</b>	<b>291.0</b>	<b>292.5</b>	<b>294.0</b>	<b>295.5</b>	<b>297.0</b>	<b>298.5</b>	<b>300.0</b>
	72.45	73.72	75.23	75.23	75.23	75.62	75.62	75.62	76.26	77.53

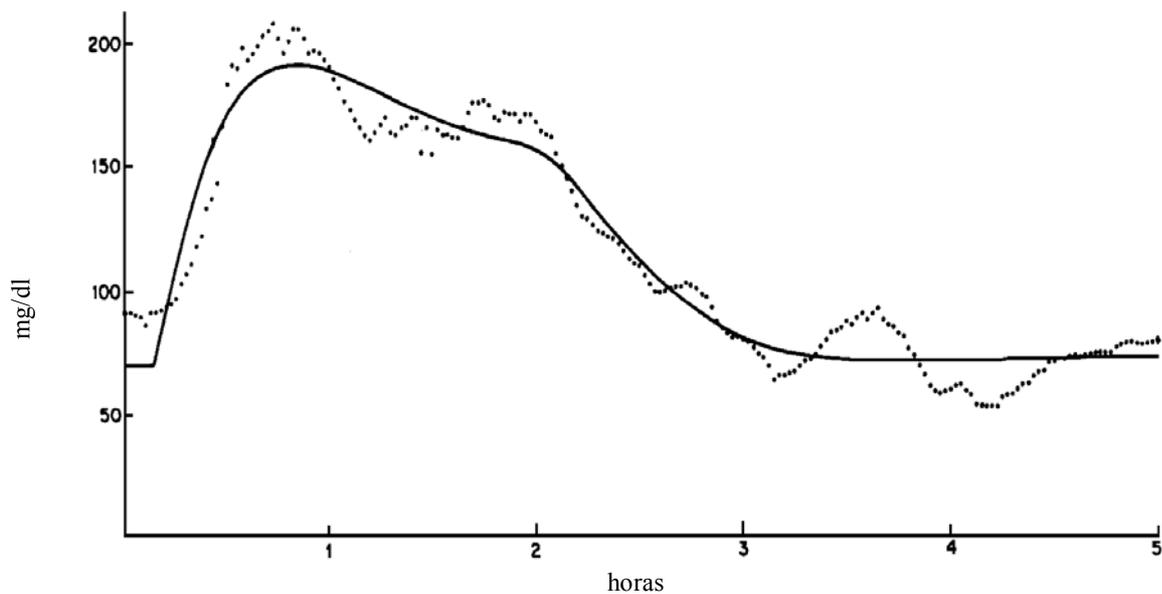


Figura 82. Ejemplo seleccionado para procesar con el algoritmo desarrollado considerando  $\Delta t = 1.5$  minutos. Reimpreso de Ackerman et. al. (55, 56) con permiso de Elsevier.

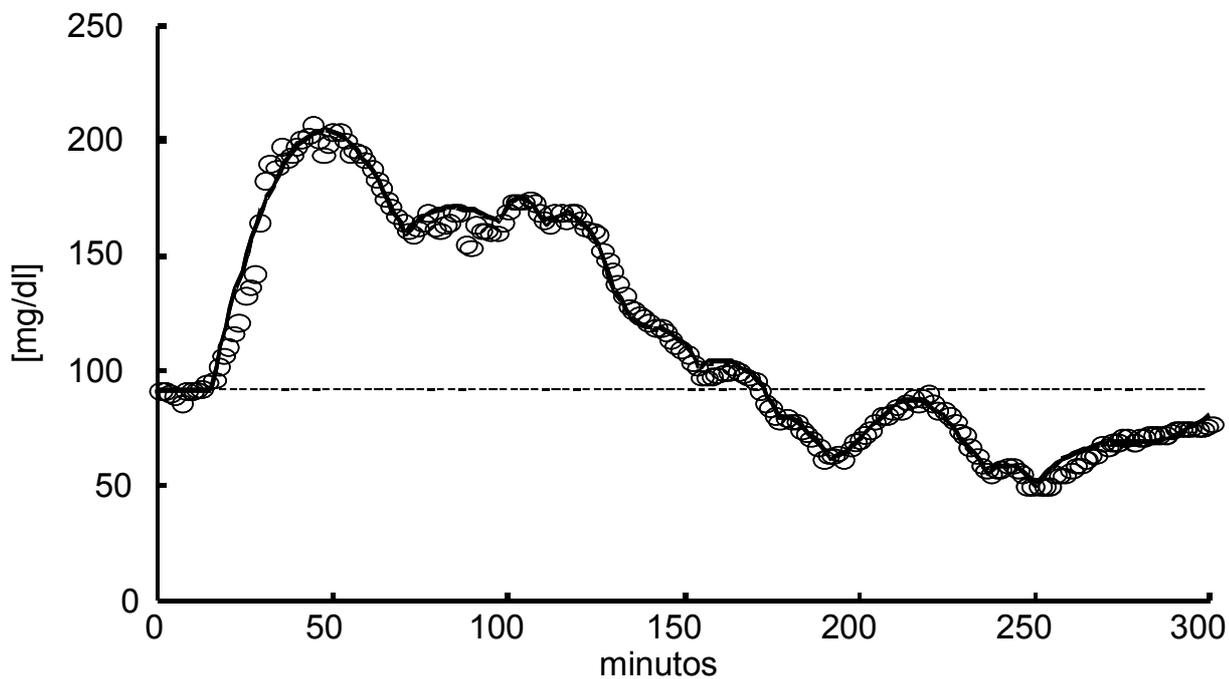


Figura 83. Valores experimentales y señal recuperada para el Caso F, con el algoritmo desarrollado.

Tabla 59. Parámetros calculados para cada una de las diez funciones que conforman la señal  $g(t)$  generada para el Caso F, usando  $\Delta t = 1.5$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 1.5$ minutos				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	147.8562	$7.806285 \times 10^{-3}$	$4.258978 \times 10^{-2}$	15.0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	258.2953	$1.156266 \times 10^{-2}$	$2.09866 \times 10^{-2}$	69.0
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	26.18957	$7.559057 \times 10^{-2}$	$17.10062 \times 10^{-2}$	96.0
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	19.3304	$2.66569 \times 10^{-2}$	$19.46849 \times 10^{-2}$	109.5
$f_5(t)$	C5 [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr5 [min]
	-154.181168	0.0	$1.7710 \times 10^{-2}$	127.5
$f_6(t)$	C6 [mg/dl]	$\alpha_6$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_6$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr6 [min]
	36.15828	$6.320705 \times 10^{-3}$	$9.877382 \times 10^{-2}$	153.0
$f_7(t)$	C7 [mg/dl]	$\alpha_7$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_7$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr7 [min]
	123.690010	0.0	$3.1616 \times 10^{-2}$	175.5
$f_8(t)$	C8 [mg/dl]	$\alpha_8$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_8$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr8 [min]
	18.61791	$6.540664 \times 10^{-10}$	$10.99486 \times 10^{-2}$	189.0
$f_9(t)$	C9 [mg/dl]	$\alpha_9$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_9$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr9 [min]
	112.0075	$5.917281 \times 10^{-2}$	$3.491862 \times 10^{-2}$	235.5
$f_{10}(t)$	C10 [mg/dl]	$\alpha_{10}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_{10}$ [ $\text{rad}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	tr10 [min]
	104.8824	$1.958851 \times 10^{-9}$	$3.574042 \times 10^{-2}$	249.0

Tabla 60. Glucemias con valores iguales o superiores a los 200 mg/dl para el Caso F.

minuto	40.5	42.0	43.5	45.0	49.5	51.0	52.5
mg / dl	201.48	203.38	207.2	200.84	204.65	204.65	200.84

Tabla 61. Valores de tiempo,  $[G]_{\text{exp}}$ ,  $[G]_{\text{calc}}$  y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso F. tr es el tiempo de desplazamiento en minutos en el que se presenta la excitación endógena.  $d g(t)/dt$ , es el valor de la derivada de la glucemia en el tiempo de desplazamiento considerado.

tr	69.0	96.0	109.5	127.5	153.0	175.5	189.0	235.5	249.0
$[G]_{\text{exp}}$	165.25	160.80	166.52	149.18	101.68	81.34	62.28	57.20	50.84
$[G]_{\text{calc}}$	163.88	165.79	166.40	147.19	104.89	84.80	66.70	57.72	52.59
$d g(t)/dt$	-2.485	-0.497	-1.525	-3.339	-1.779	-2.296	-1.385	-1.539	-1.210

Tabla 62. Diferencias encontradas entre los ajustes obtenidos por Ackerman et. al. (55, 56) y en esta investigación.

Ackerman et. al. (Figura 82)	Trujillo (Figura 83)
Los valores basales: experimental y calculado, son diferentes.	Los valores basales: experimental y calculado, son los mismos.
La aproximación presenta un tiempo de retraso a un nivel inferior que la concentración basal.	Reproduce el tiempo de retraso al nivel de la concentración basal.
La aproximación es una sola función continua.	La aproximación es la resultante de la sumatoria de diez funciones ( $N = 10$ ).
Es un modelo compartamental, no lineal, de segundo orden.	Es un modelo lineal de orden 20.
No reproduce adecuadamente los máximos y mínimos relativos.	Reproduce adecuadamente toda la dinámica de la glucemia.

La Rejilla de Error de Clarke se ilustra en la Figura 84, el espectro de líneas, se presenta en la Figura 85. Puesto que el número de funciones que conforman este caso, es de  $N = 10$ , esto implica que lo que implica que el orden del sistema es  $M = 2 * N = 20$ . En la Figura 86 se muestran las gráficas de estas 10 funciones.y la primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo, se presenta en la Figura 87. La ubicación de los polos del sistema y los Diagramas de Bode, se presentan en la Figura 88.

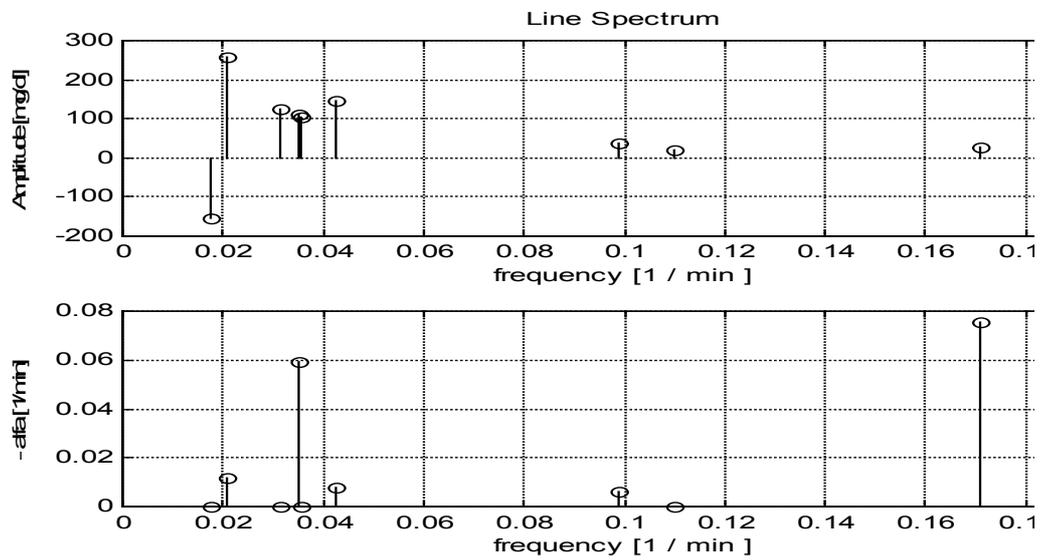
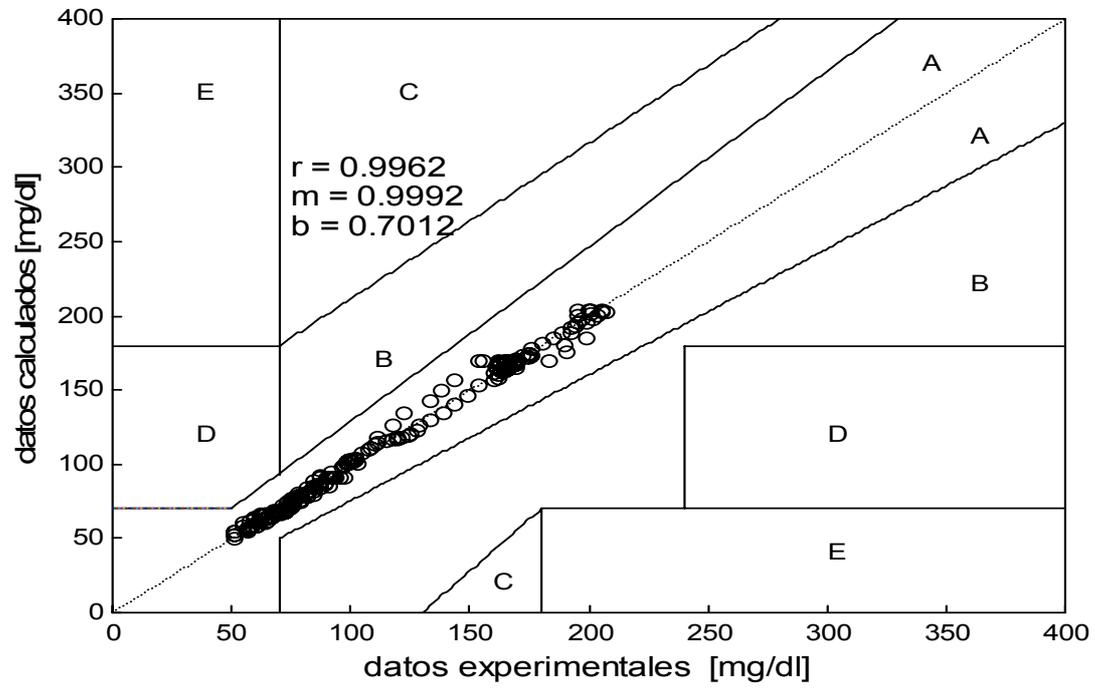


Figura 85. Espectro de líneas para el Caso F.

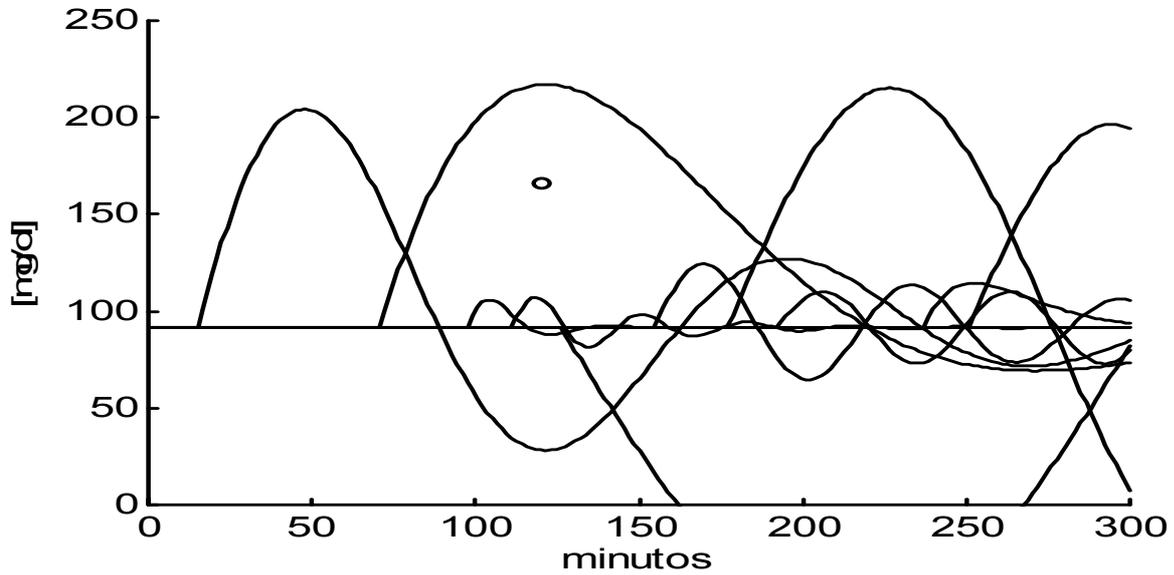


Figura 86. Las diez funciones que conforman la señal  $g(t)$  del Caso F. El círculo aislado representa el valor de  $[G]_{120}$ .

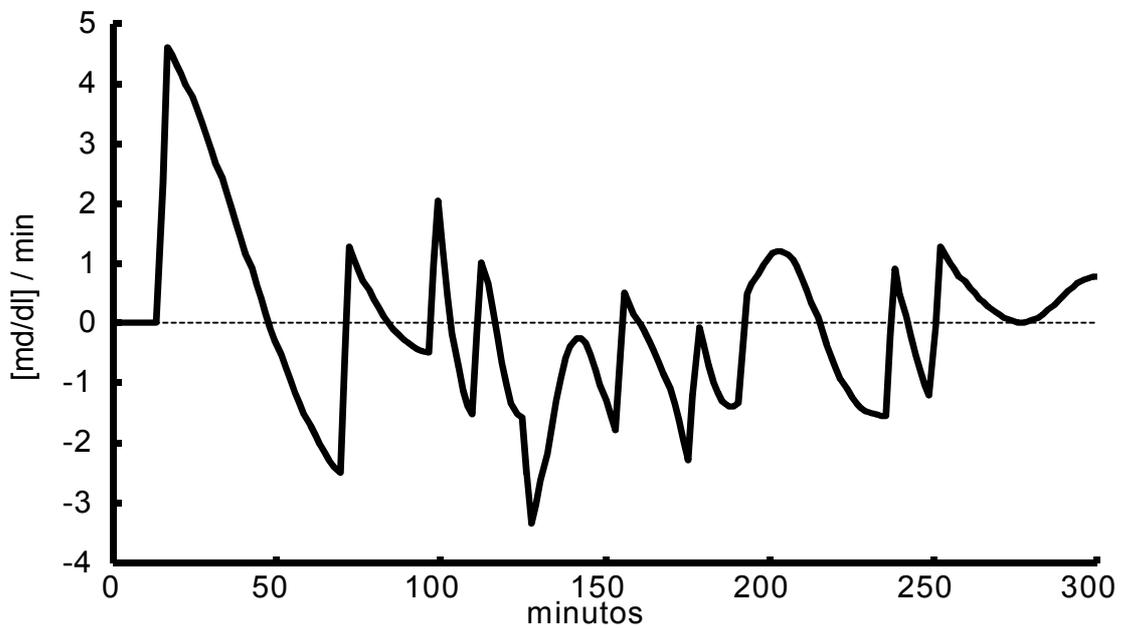


Figura 87. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo del Caso F.

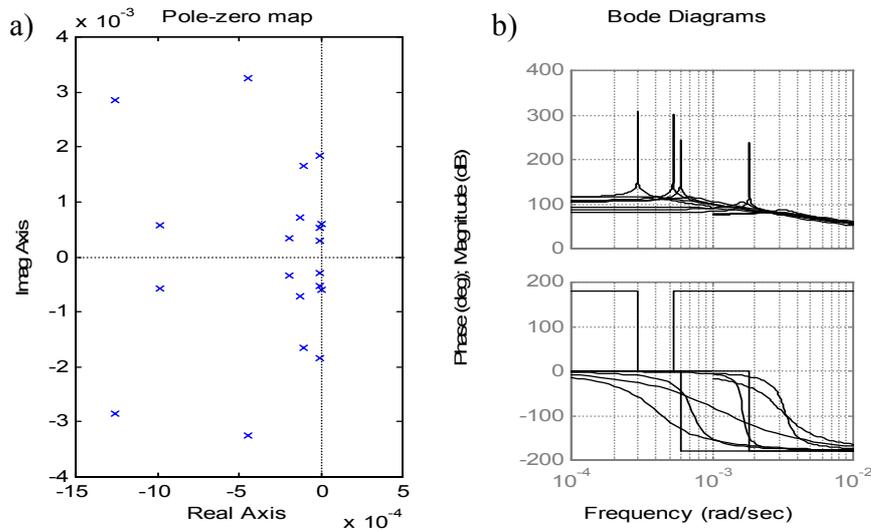


Figura 88. Análisis de la respuesta en frecuencia del Caso F.  
 a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagrama de Bode.

Con la información obtenida, es posible construir una representación espacial en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación espacial se presenta en la Figura 89.

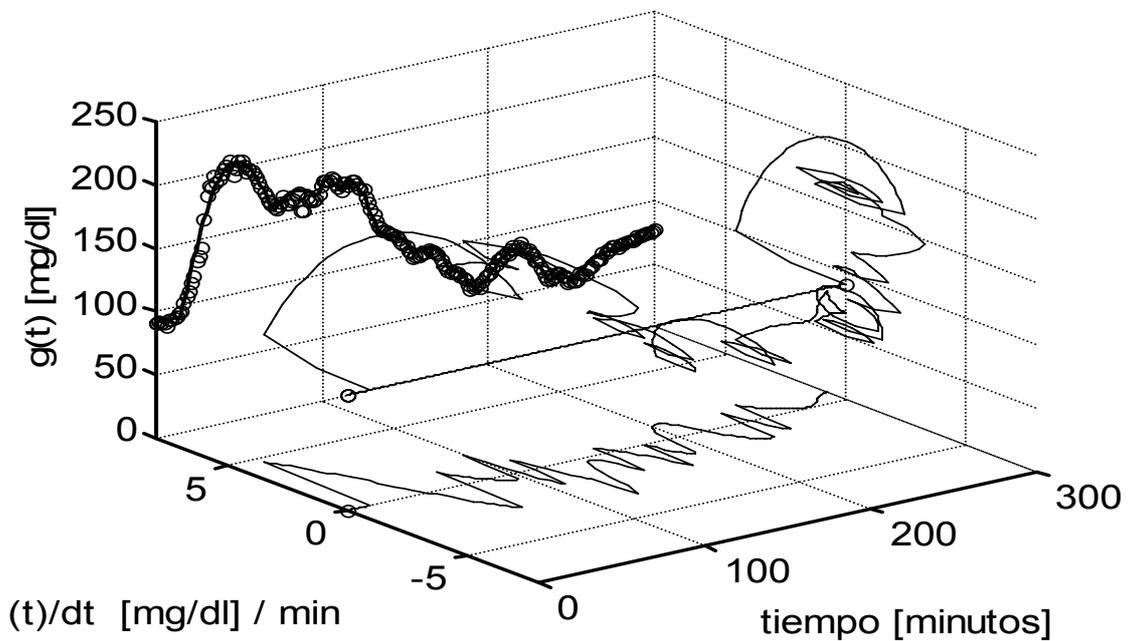


Figura 89. Representación espacial de la señal  $g(t)$  del Caso F. Se observan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

## SISTEMA PROPUESTO

El sistema global puede considerarse como un conjunto de subsistemas que forman un banco de  $N$  filtros paso – bajos, adaptables, en donde cada filtro tiene la misma estructura, y los parámetros de cada filtro se adaptan a los valores de concentración de cada segmento analizado, por lo que cada subsistema está descrito por sus parámetros característicos. En la Figura 90 se presenta la propuesta del mecanismo completo. Una forma de explicar la rápida elevación de la glucemia, es considerar la existencia de una vía neuronal de prealimentación que actúa directamente en el hígado, lo que produce glucólisis, y la glucosa obtenida, se vierte directamente en la vena suprahepática. La función  $f_1(t)$ , es la respuesta del primer subsistema ( $h_1(t)$ ) a la excitación impulso inicial: la carga de glucosa. La concentración de glucosa  $g(t)$ , puede seguir una de dos rutas: sin insulina (DM1) o con insulina (Normal o DM2). Cuando se detecta una cierta tendencia a la hipoglucemia, determinada por un valor particular en la pendiente negativa y además por un valor de la concentración de glucosa suficientemente alejado del valor de referencia (el valor de la concentración basal), es entonces cuando se puede presentar la primera excitación endógena que es capaz de excitar a un segundo subsistema ( $h_2(t)$ ), que genera la función  $f_2(t)$ . En otras palabras, se propone que el mecanismo que genera las excitaciones endógenas, se comporta como una compuerta AND, cuya salida es capaz de elicitar una excitación endógena siempre y cuando se cumplan simultáneamente ciertas condiciones. La respuesta de este segundo subsistema se suma a la respuesta del primer subsistema ( $g(t) = f_1(t) + f_2(t)$ ), y se repite el ciclo  $N$  veces ( $g(t) = f_1(t) + f_2(t) + \dots + f_n(t)$ ), en ausencia de cualquiera otra excitación exógena hasta que eventualmente se obtiene un valor estable de concentración de glucosa sanguínea cuya derivada debe tender a cero y que, en principio,

debe ser el valor basal. En caso de que no se recupere el valor basal, el sistema contempla la administración, vía parenteral, de insulina, en el caso de hiperglucemia, o de glucosa, en el caso de hipoglucemia. Por otra parte, este enfoque permite postular que, una vez terminada la acción de una variable en particular, el sistema podría disponer de esta misma variable para generar, un tiempo después, otra excitación endógena, esto es, se postula la existencia de un *tiempo refractario metabólico*. En otras palabras: Si se considera que la respuesta del sistema está caracterizada por N funciones, es posible que una o más de estas funciones puedan ser generadas por una misma variable u hormona contrarreguladora.

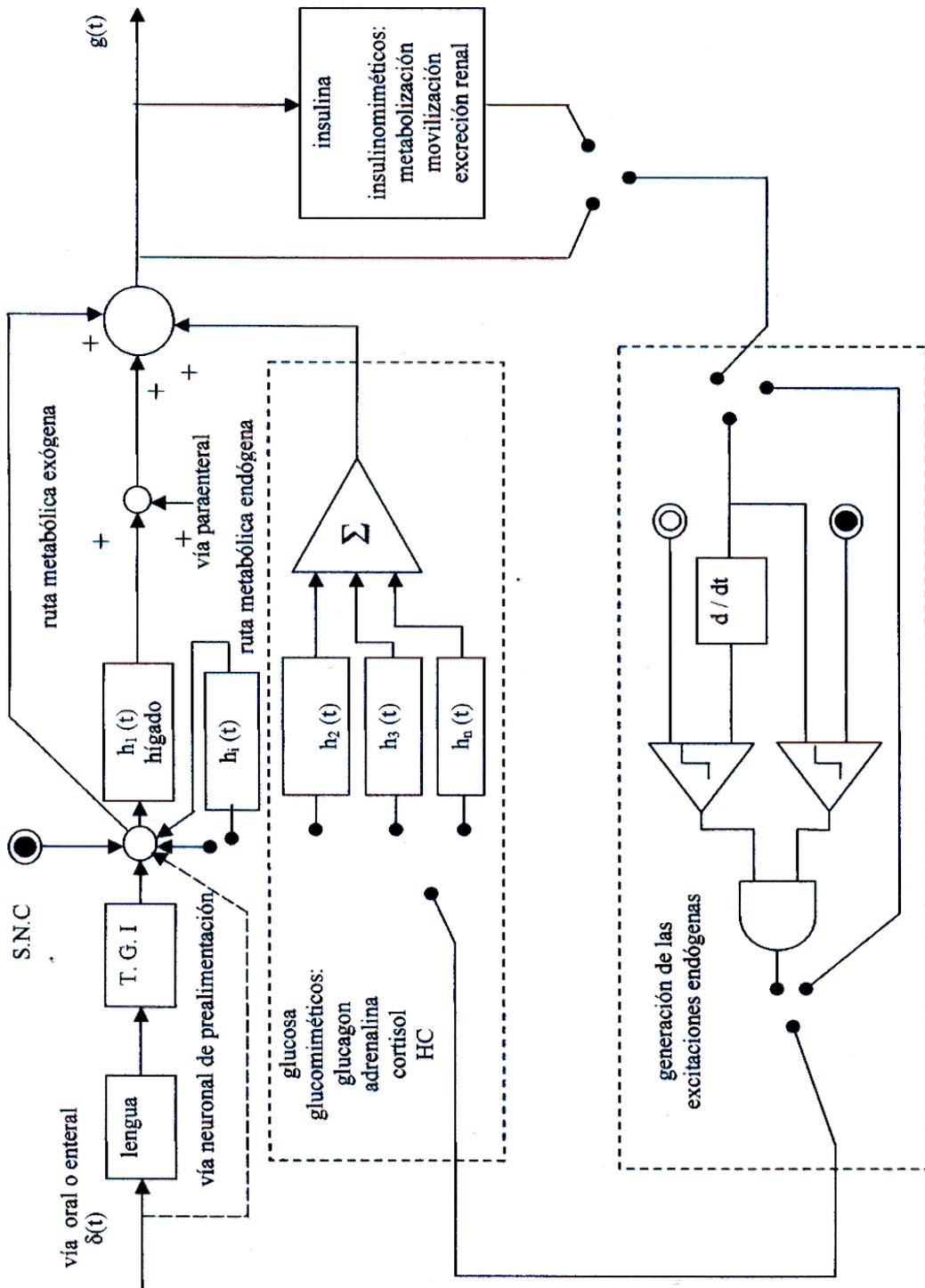
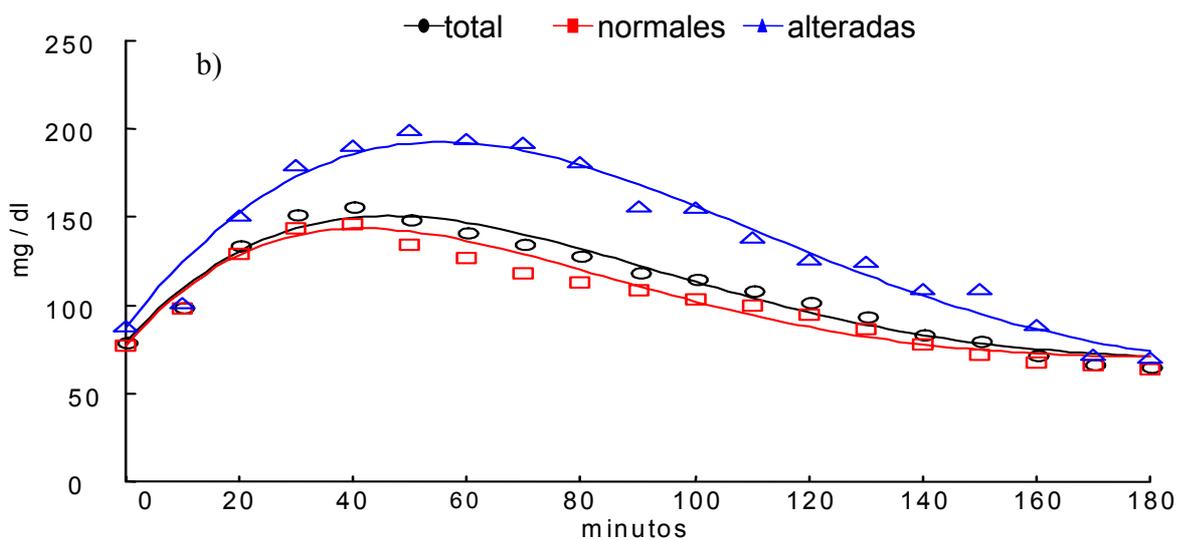
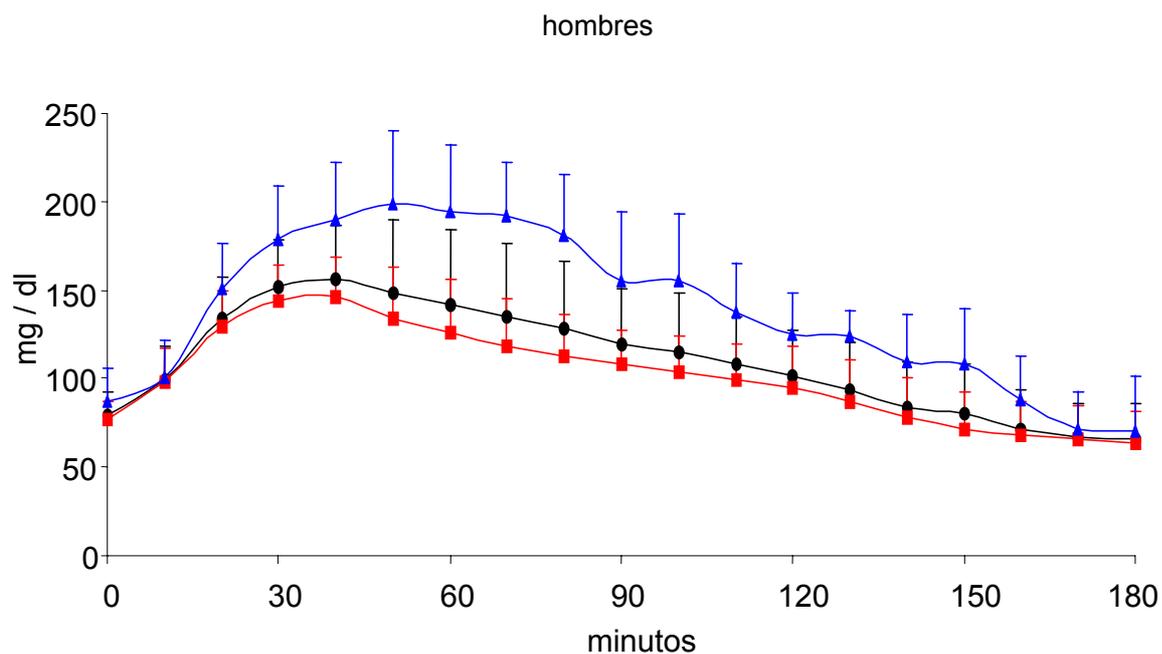


Figura 90. Sistema propuesto para describir la dinámica de la glucemia

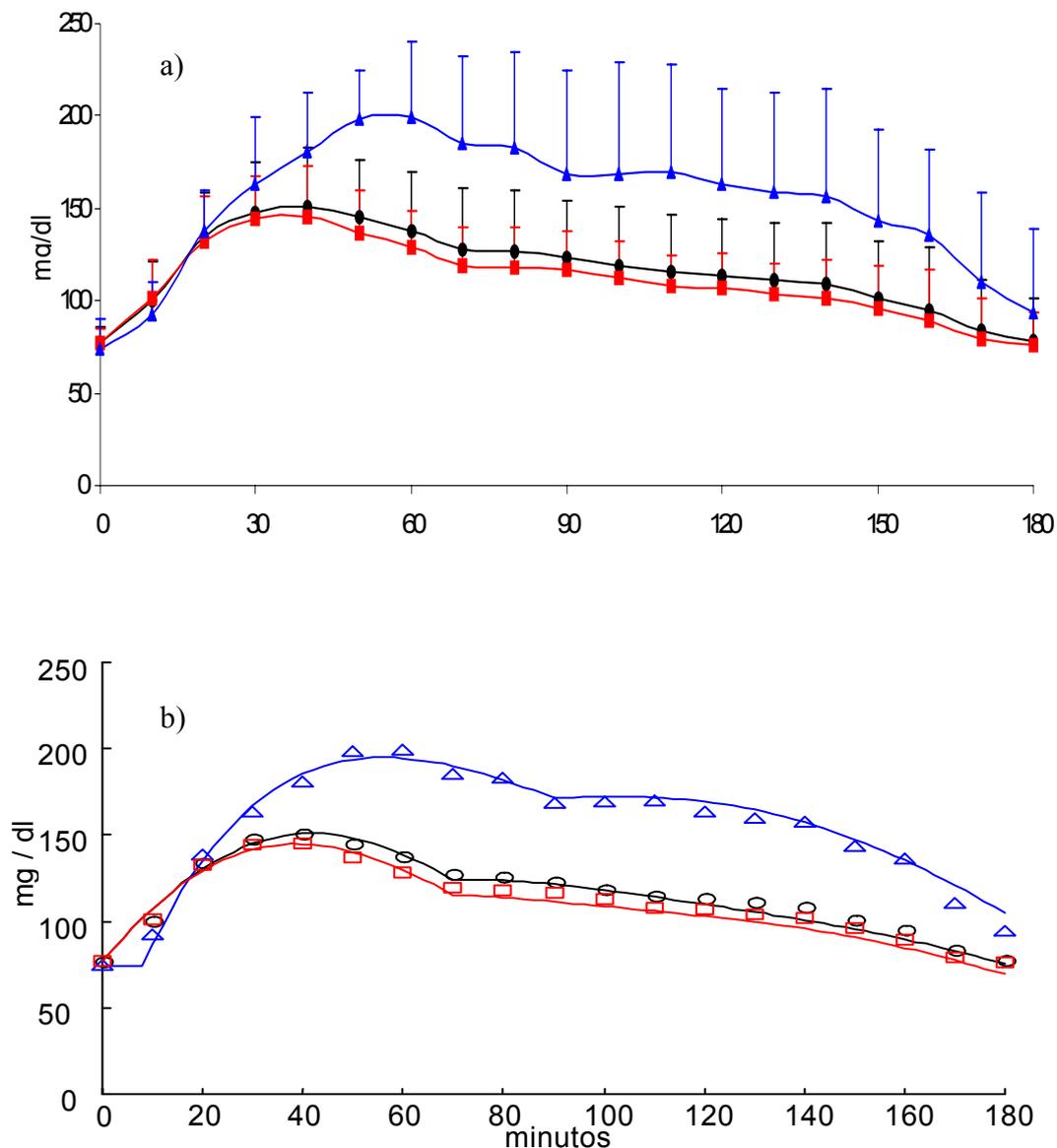
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Existe una imposibilidad médica y ética para la realización de la CTGO en sujetos con diagnóstico conocido de Diabetes Mellitus, ya sea de Tipo 1 o de Tipo 2, por lo que no es posible contar con dos poblaciones: una de sujetos normales y otra de sujetos diabéticos entre las que pudieran hacerse comparaciones. Por otra parte, los casos con Diabetes Mellitus, están eliminados de este proyecto, conforme a los criterios de exclusión. Sin embargo, durante el desarrollo de la presente Tesis, se detectaron algunos casos que se clasificaron como diabéticos, pero éstos son verdaderos hallazgos; son sujetos que, a pesar de reportar valores de  $[G]_0$  dentro de los rangos de normalidad, desarrollaron curvas diabéticas en el transcurso de una CTGO, y de estos se cuenta con muy pocos casos, menos de 10, por lo que cualquier análisis estadístico, considerando estos casos, estará, desde su inicio, necesariamente sesgado. Tanto el enfoque como los parámetros aquí presentados son originales y novedosos. Esto explica la ausencia de reportes de estudios en los que se considere el tiempo de muestreo y el uso de parámetros similares a los aquí propuestos, y consecuentemente, explica también, la ausencia de estudios estadísticos que aporten información respecto de las características estadísticas de la población. Puesto que el grueso de la población estudiada pertenece a la clase media, uno de los trabajos inmediatos que se deben hacer, es precisamente la realización de un número de CTGO estadísticamente significativo en poblaciones de diferentes estratos sociales, diferentes regímenes alimenticios, diferentes regiones geográficas, etc. Sin embargo, y como una muestra de las tendencias que se esperaría encontrar, se presenta un análisis de los datos del Grupo No. 2 bajo tres clasificaciones: sexo, Índice de Masa Corporal (IMC), y edad. Se presenta también una clasificación con el empleo del discriminador encontrado: la frecuencia angular.



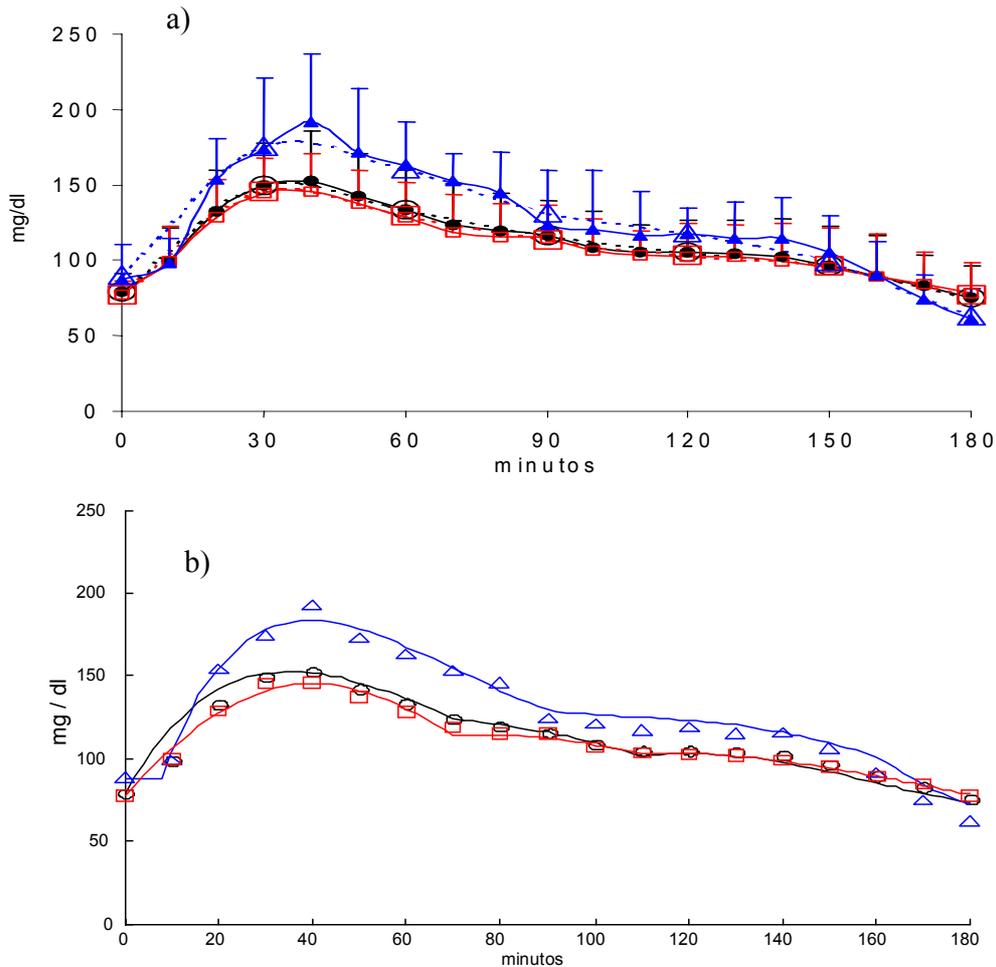
	$g(t)$	ABC [mg/dl] • min x10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$79.15 + 166.82640 \cdot \exp(-0.0143 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0212 \cdot t)$	2.0162
Alteradas (Δ)	$87.5556 + 206.45550 \cdot \exp(-0.0101 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0198 \cdot t)$	2.5533
Normales (□)	$76.7097 + 171.13751 \cdot \exp(-0.0170 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0219 \cdot t)$	1.8981

Figura 91. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos masculinos del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□). ABC = Area Bajo la Curva.



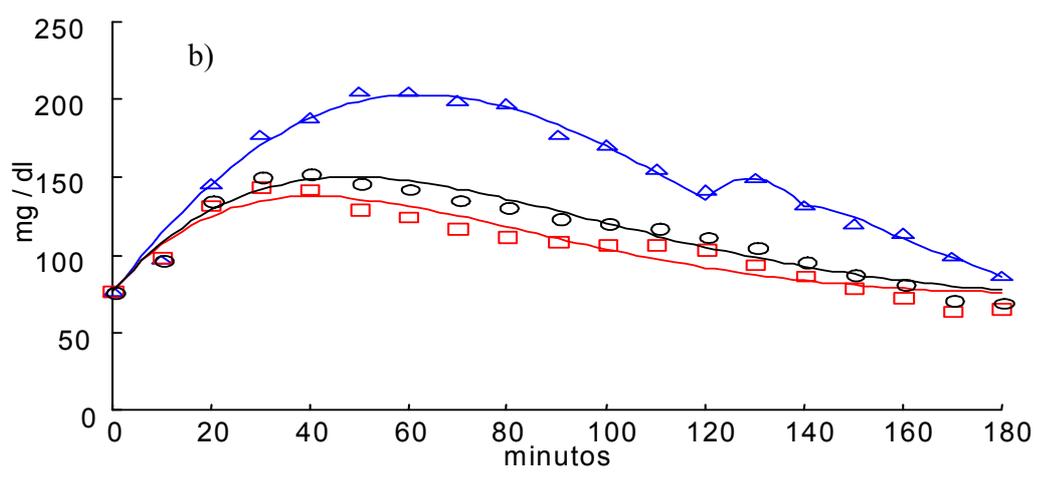
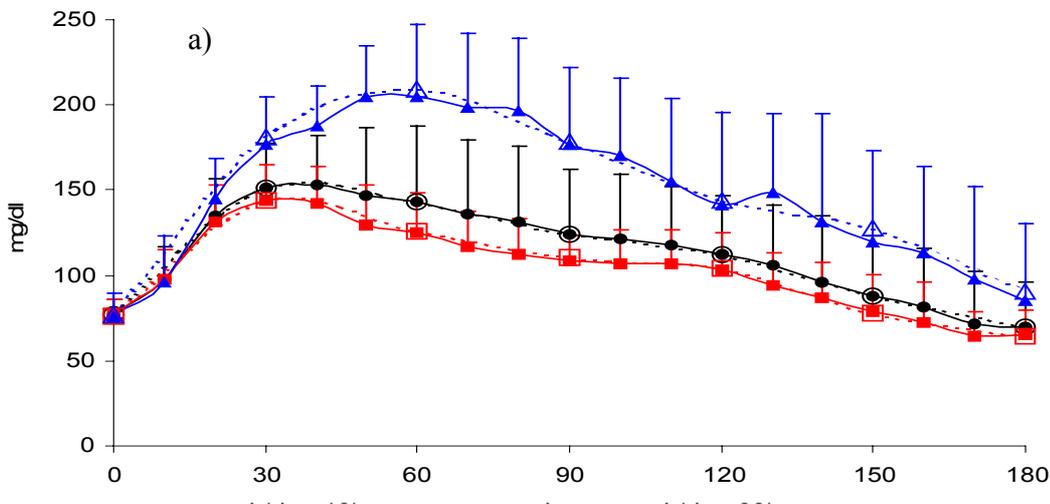
	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$77.0714 + 100.8067 \cdot \exp(-0.0069 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0326 \cdot t) + 64.9757 \cdot \exp(-9.4440 \times 10^{-10} \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.0270 \cdot (t - 70))$	2.0867
Alteradas (Δ)	$74.2857 + 443.0789 \cdot \exp(0.017461 \cdot (t - 8)) \cdot \text{sen}(0.01417 \cdot (t - 8)) + 41.0466 \cdot \exp(-1.5215 \times 10^{-9} \cdot (t - 90)) \cdot \text{sen}(0.03028 \cdot (t - 90))$	2.8357
Normales (□)	$76.8333 + 103.9717 \cdot \exp(-0.0099 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0330 \cdot t) + 49.9733 \cdot \exp(-6.270242 \times 10^{-9} \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.0289 \cdot (t - 70))$	1.9768

Figura 92. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos femeninos del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



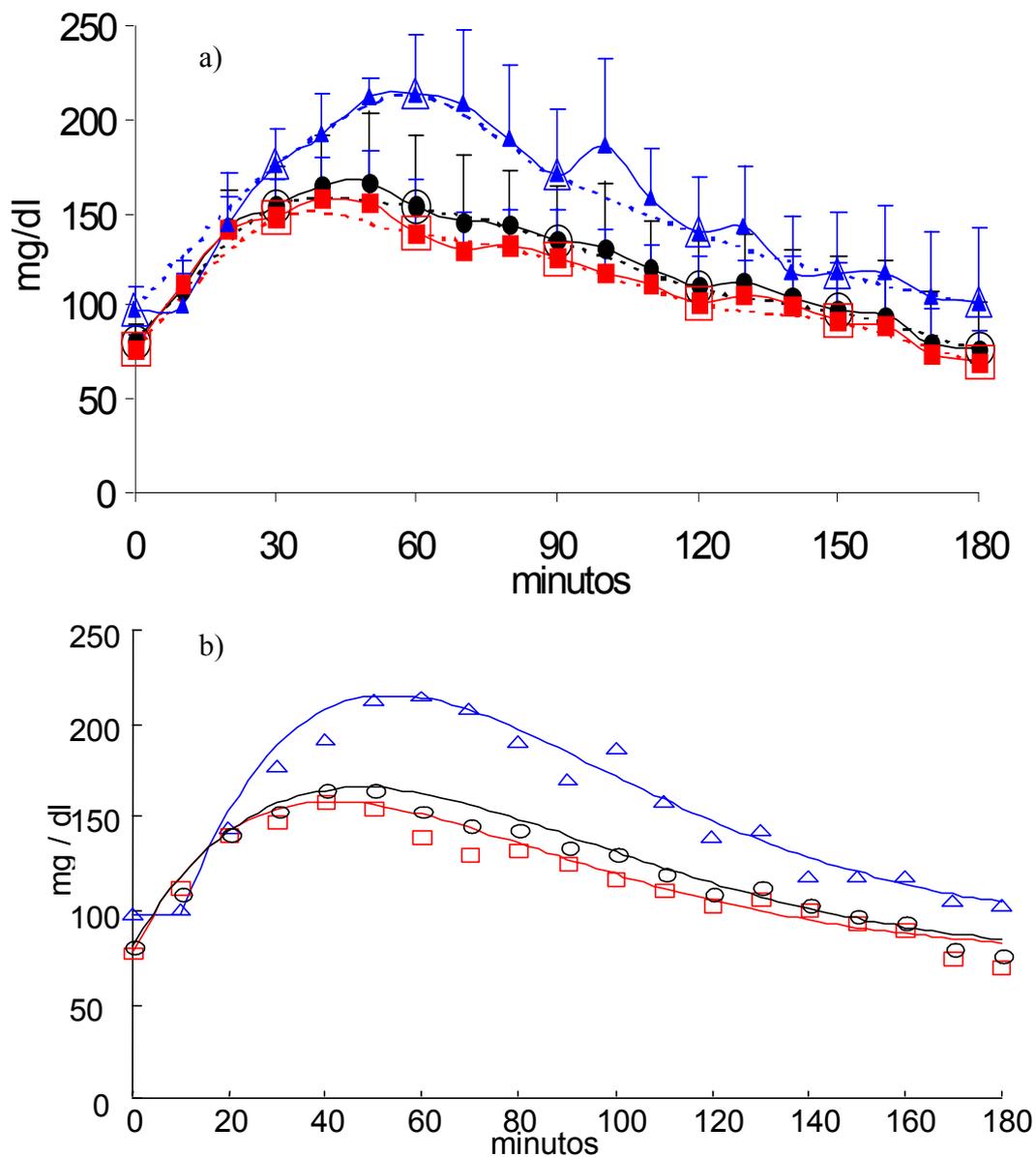
	$g(t)$	ABC [mg/dl·minx10 <sup>4</sup> ]
Totales (○)	$79.175 + 185.975 \cdot \exp(-0.0199 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0260 \cdot t) + 17.3905 \cdot \exp(-0.0 \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.04795 \cdot (t - 70)) + 30.4306 \cdot \exp(1.511658 \times 10^{-9} \cdot (t - 110)) \cdot \text{sen}(0.0381 \cdot (t - 110))$	2.0537
Alteradas (Δ)	$87.8333 + 410.92511 \cdot \exp(-0.0281 \cdot (t - 8)) \cdot \text{sen}(0.0190 \cdot (t - 8)) + 22.6852 \cdot \exp(-2.0322 \times 10^{-9} \cdot (t - 90)) \cdot \text{sen}(0.0367 \cdot (t - 90)) - 20.67704 \cdot \exp(-0.0189 \cdot (t - 160)) \cdot \text{sen}(0.0515 \cdot (t - 160))$	2.3737
Normales (□)	$77.6470 + 87.9204 \cdot \exp(-0.0063 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0348 \cdot t) + 54.0216 \cdot \exp(-0.0 \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.03406 \cdot (t - 70)) + 31.6736 \cdot \exp(-1.7469 \times 10^{-9} \cdot (t - 110)) \cdot \text{sen}(0.0223 \cdot (t - 110))$	1.9933

Figura 93. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con  $20 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$  (peso normal), del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



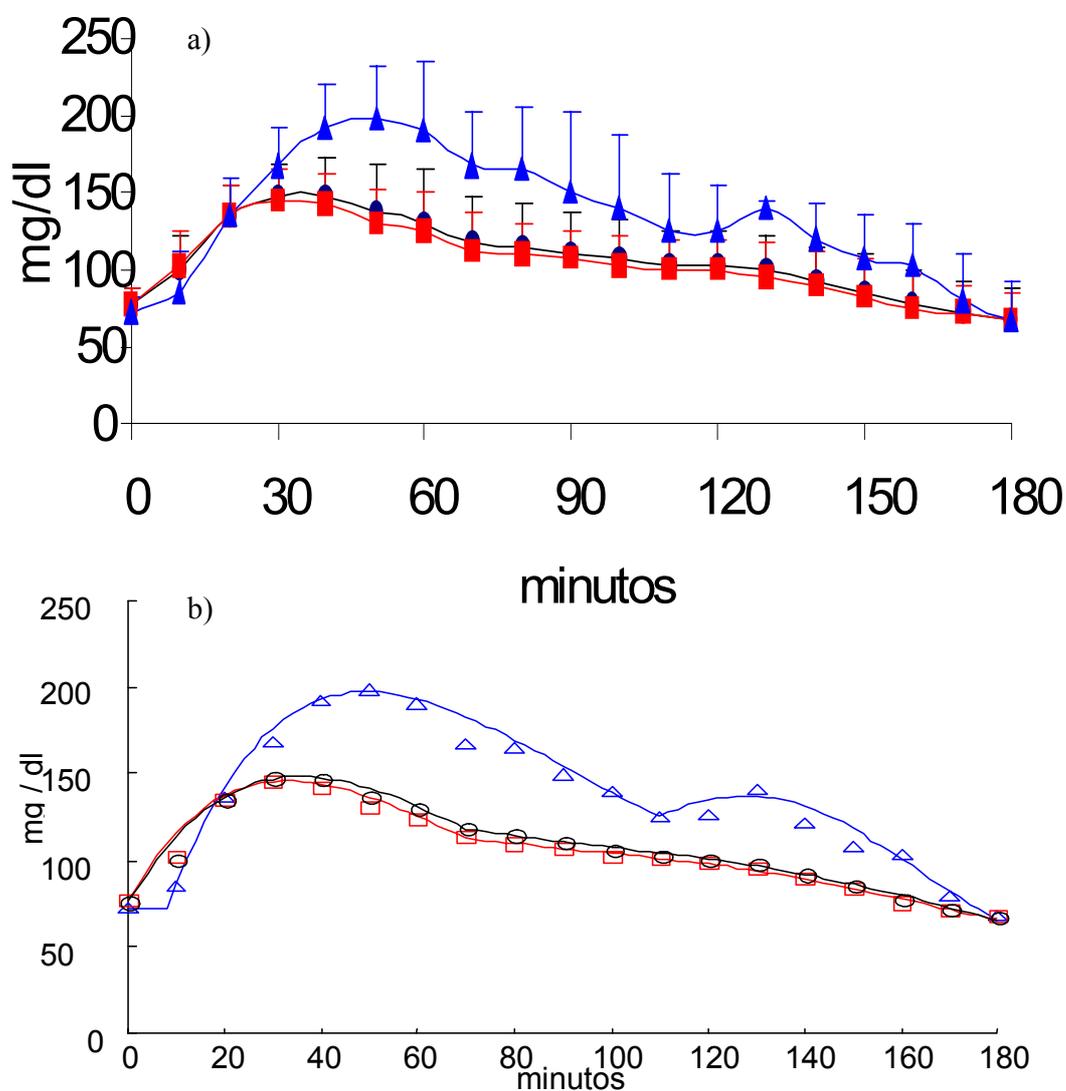
	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$76.6 + 214.8327 \cdot \exp(-0.01584 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.017 \cdot t)$	2.0915
Alteradas (Δ)	$76.375 + 197.6685 \cdot \exp(-0.0064 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0204 \cdot t) + 50.63806 \cdot \exp(-0.0223 \cdot (t - 120)) \cdot \text{sen}(0.089 \cdot (t - 120)) + 58.7907 \cdot \exp(-1.2344 \times 10^{-8} \cdot (t - 140)) \cdot \text{sen}(0.052 \cdot (t - 140))$	2.7623
Normales (□)	$76.67 + 197.0983 \cdot \exp(-0.0195 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0185 \cdot t)$	1.9027

Figura 94. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con  $25 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso), del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



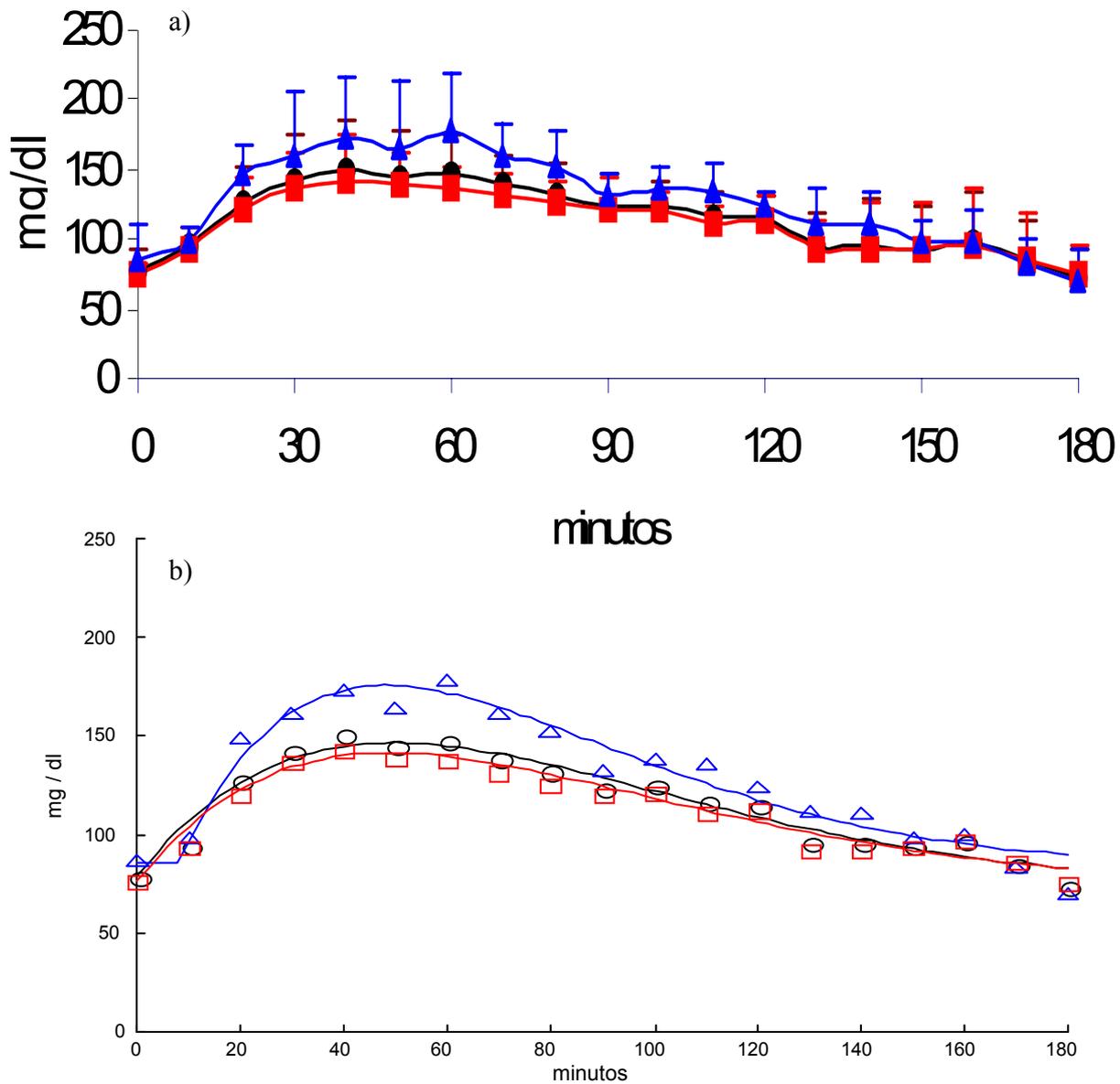
	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$81.5 + 271.3438 \cdot \exp(-0.0169 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0161 \cdot t)$	2.2972
Alteradas (Δ)	$97.5 + 436.5708 \cdot \exp(-0.0195 \cdot (t - 10)) \cdot \text{sen}(0.0157 \cdot (t - 10))$	2.8635
Normales (□)	$77.5 + 385.84848 \cdot \exp(-0.0218 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0131 \cdot t)$	2.1702

Figura 95. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con  $30 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$  (obesidad premórbida), del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



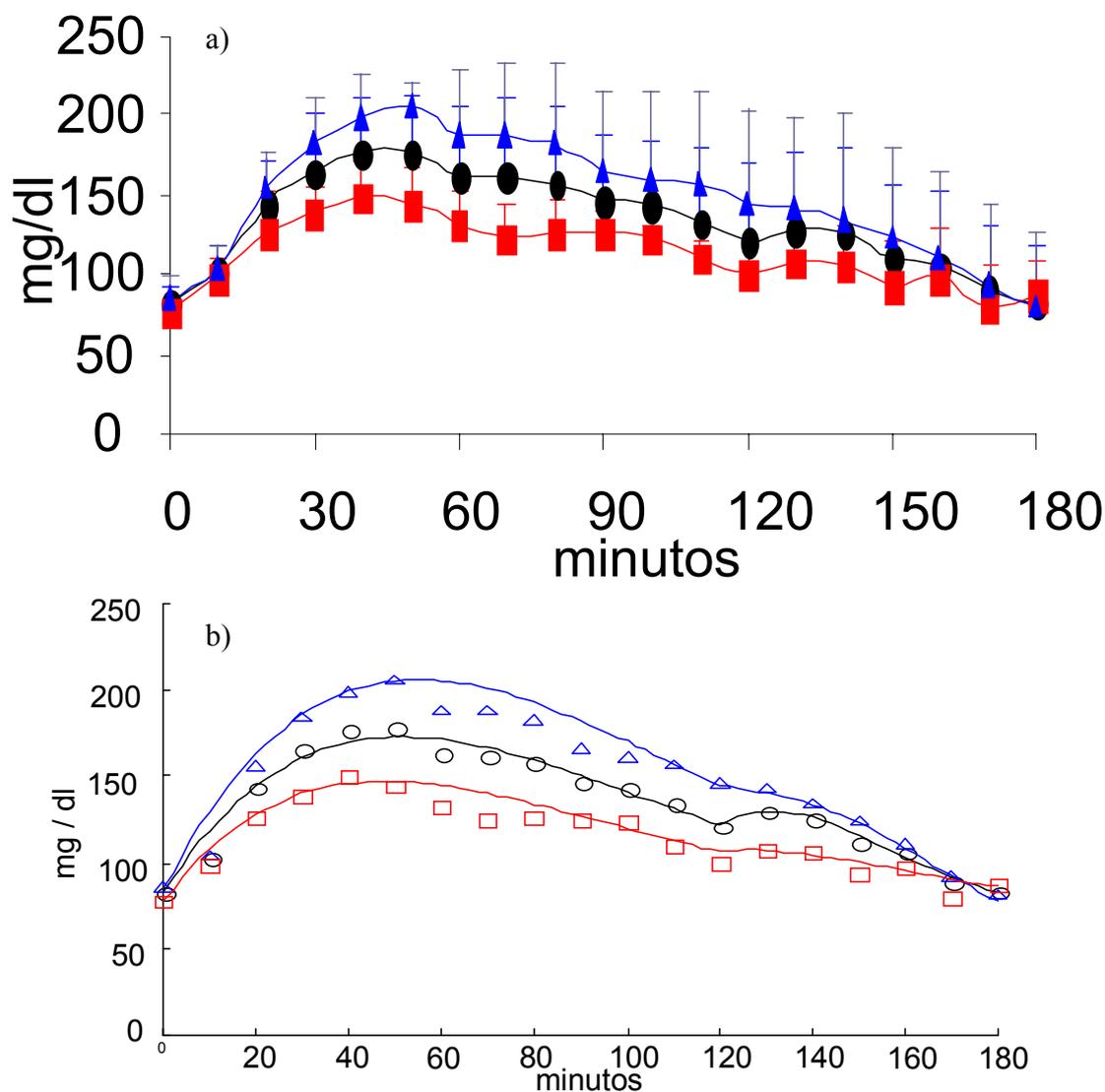
	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$76.3077 + 157.3937 \cdot \exp(0.0175 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0287 \cdot t) + 30.51038 \cdot \exp(-1.416 \times 10^{-4} \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.0299 \cdot (t - 70))$	1.9770
Alteradas (△)	$71.6 + 410.745 \cdot \exp(-0.0195 \cdot (t - 8)) \cdot \text{sen}(0.0183 \cdot (t - 8)) + 52.25103 \cdot \exp(-0.0096 \cdot (t - 110)) \cdot \text{sen}(0.0482 \cdot (t - 110))$	2.5352
Normales (□)	$76.8085 + 170.3629 \cdot \exp(-0.0208 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0284 \cdot t) + 27.05383 \cdot \exp(-0.0017 \cdot (t - 70)) \cdot \text{sen}(0.0316 \cdot (t - 70))$	1.5360

Figura 96. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con edad < 30 años del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (△), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$78.4375 + 215.1839 * \exp(-0.016*t)*\text{sen}(0.0155*t)$	2.1085
Alteradas (Δ)	$85.75 + 365.4433 * \exp(-0.0216(t - 8))*\text{sen}(0.0156*(t - 8))$	2.3499
Normales (□)	$76 + 243.2248 * \exp(-0.0173*t)*\text{sen}(0.0138*t)$	2.0544

Figura 97. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con  $30 < \text{edad} < 40$  años del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estandar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.



	$g(t)$	ABC [mg/dl]•minx10 <sup>4</sup>
Totales (○)	$82.5 + 242.2545 \cdot \exp(-0.0142 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.017 \cdot t) + 43.94453 \cdot \exp(-0.0305 \cdot (t - 120)) \cdot \text{sen}(0.054 \cdot (t - 120))$	2.4594
Alteradas (Δ)	$84.875 + 300.0139 \cdot \exp(-0.0125 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.017 \cdot t)$	2.7822
Normales (□)	$77.42857143 + 224.7335 \cdot \exp(-0.0167 \cdot t) \cdot \text{sen}(0.0156 \cdot t)$	2.0870

Figura 98. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de los sujetos con 40 < edad < 50 años del Grupo No. 2. a) Interpolación y desviación estándar, b) Funciones calculadas .vs. valores experimentales. La tabla muestra los valores de los parámetros de las funciones calculadas y los valores del Area Bajo la Curva para los casos: total de sujetos (○), casos con curvas alteradas (Δ), casos con curvas normales (□).ABC = Area Bajo la Curva.

Puesto que se conoce cada uno de los parámetros de cada una de las funciones del sistema, y con base en los espectros de línea, que sugieren que las alteraciones se presentan cuando existen frecuencias angulares bajas, se encontró que un buen discriminador entre los casos alterados y los casos normales, es un valor de frecuencia angular específico:  $\omega = 3.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ . En la Tabla 63 se muestran los porcentajes en la detección de casos que presentan una frecuencia  $\omega \leq 3.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  en una cualquiera de sus componentes y al menos una de las dos alteraciones: IGT o DM.

Tabla 63. Tabla de contingencias para la detección del IGT y la DM, empleando como discriminador, el valor de  $\omega \leq 3.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$

Detección de IGT y/o DM							
		$\Delta t = 60$		$\Delta t = 30$		$\Delta t = 10$	
PRUEBA		presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente
positiva		50%	50%	48%	19%	64%	1%
negativa		0%	0%	5%	28%	0%	35%

Si se considera como éxito a la suma de los Verdaderos Positivos (VP) + los Verdaderos Negativos (VN) y como fracaso, a la suma de los Falsos Positivos (FP) + los Falsos Negativos (FN), entonces, la proporción de éxitos y fracasos, considerando cada uno de los tres intervalos de muestreo, es la que se muestra en la Tabla 64.

Tabla 64. Porcentajes de éxito – fracaso en la detección del IGT y la DM, empleando como discriminador, el valor de  $\omega \leq 3.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$

Detección de IGT y/o DM					
$\Delta t = 60$		$\Delta t = 30$		$\Delta t = 10$	
éxito	fracaso	éxito	fracaso	éxito	fracaso
50%	50%	76%	24%	99%	1%

## DISCUSIÓN

### A) $[G]_0$ e IHP

Las concentraciones basales de glucosa sanguínea,  $[G]_0$  no están correlacionadas con los valores encontrados de IHP:  $r = 0.2656$  para el muestreo estándar y  $r = 0.3236$  para el muestreo propuesto, lo que concuerda con la afirmación planteada por Jaakko (29) en el sentido de que  $[G]_0$  no es predictivo con respecto a las complicaciones de la DM.

### B) DIAGNÓSTICO

Una adecuada impresión diagnóstica debe considerar, además de los valores de la glucemia, la dinámica global del proceso. Los valores de glucemia normal, tanto en ayuno como a las dos horas, no garantizan ni implican, necesariamente, el que se obtenga una curva normal. Solamente en el caso de que ambos valores sean claramente elevados, es posible obtener una interpretación diagnóstica válida. En esta Tesis se presenta la evidencia de que, en una CTGO, a pesar de que los valores de  $[G]_0$  y  $[G]_{120}$  puedan ser normales, es posible el desarrollo de curvas con valores claramente hiperglucémicos e incluso, en algunos casos, el desarrollo de curvas con IHP y/o evidentemente diabetoideas. Por lo tanto, estos dos valores, por sí mismos, no pueden considerarse como un criterio confiable para descartar la presencia de DM. Con esta base, se sugiere que la información que proporciona una CTGO está contenida no sólo en los valores de concentración de la glucosa sanguínea, sino también en el comportamiento dinámico de la glucemia, mismo que es posible describir a través de los parámetros aquí presentados. Por otra parte, es claro que empleando cualquiera de los muestreos estándar, existen varios casos que pasarían por curvas normales cuando

en realidad, empleando el intervalo de muestreo propuesto, se evidencia la existencia de anomalías importantes en el metabolismo de los carbohidratos (Falsos Negativos). De manera similar, de acuerdo con la experiencia adquirida por los estudios realizados durante más de diez años, existen varios casos que, de acuerdo con el criterio del ECDCDM, pasarían como casos diagnosticados con DM, cuando en realidad, considerando el Análisis Dinámico, son sujetos normales, o en el peor de los casos, sujetos con alteraciones de leves a moderadas, pero no diabéticos (Falsos Positivos).

### C) TOMA DE LAS MUESTRAS

La concentración de la glucosa sanguínea, es una bioseñal. Sin embargo, ésta es una señal muy lenta, no eléctricamente transducible y hasta el momento, solamente cuantificable a través de métodos enzimáticos. Por otra parte, en todo momento debe considerarse que el estudio de la CTGO se realiza en un sujeto humano, por lo que no es posible obtener un número de muestras tan grande como en el caso de otro tipo de bioseñales (i. e. electrocardiografía y electroencefalografía). Si  $\Delta t = 10$  minutos, y la prueba dura al menos 180 minutos, se requiere de al menos 19 muestras.

En general, las muestras se obtienen empleando alguno de los siguientes métodos:

- a) Método de la extracción de sangre venosa. Este es el método estándar que emplea una aguja y una jeringa. Obviamente, este método es poco práctico, muy molesto y doloroso. Si se considerara  $\Delta t = 1$  minuto, el obtener al menos 181 muestras por este método es, obviamente, inadmisibles.

- b) Método de perfusión con solución salina. Este método emplea una solución salina y un catéter. El sujeto se canaliza con la solución salina y cada vez que se deba tomar una muestra de sangre, se detiene la perfusión de la solución salina, se desconecta al sujeto, y se colecta la muestra. Debido a que inicialmente la sangre está localmente diluida, con este método se deben extraer  $(2 \text{ ml / muestra}) \times (19 \text{ muestras}) = 38 \text{ ml}$ . Si se considera  $\Delta t = 1 \text{ minuto}$ , sería necesaria la extracción mínima de  $(2 \text{ ml / muestra}) \times (181 \text{ muestras}) = 362 \text{ ml}$  de sangre, lo que significaría la extracción de un volumen sanguíneo importante. En otras palabras: Por una parte, sería una hemorragia controlada, misma que pudiera conducir a lipotimias por hipotensión, generadas por hipovolemia, y por la otra, ya que el volumen de sangre extraído sería importante, la concentración misma de la glucosa en sangre pudiera verse modificada. Es decir, un muestreo totalmente inadmisibles.
- c) Método del glucómetro, lancetas y tiras reactivas. El empleo de este método no necesariamente implica el realizar 19 punciones, puesto que la experiencia de más de 10 años, muestra que, en la mayoría de los casos, es posible obtener varias muestras, generalmente entre 3 y 5, de una misma punción, por lo que, como regla general, se requiere de un mínimo de 4 y hasta un máximo de 7 punciones. Este método permite obtener lecturas rápidas y confiables con volúmenes pequeños de sangre (2 - 3  $\mu\text{l}$ ), y la posibilidad de repetir, en caso de duda, alguna medición en un tiempo muy breve y es, con mucho y hasta ahora, el mejor método para la obtención de las muestras.

#### D) INTERVALO DE MUESTREO

Para los casos muestreados con  $\Delta t = 10$  minutos, la máxima frecuencia angular fue de  $\omega_{\max} = 0.15 \text{ rad} \cdot \text{min}^{-1}$ . Para el caso muestreado con  $\Delta t = 1.5$  minutos, la máxima frecuencia angular fue de  $\omega_{\max} = 0.1947 \text{ rad} \cdot \text{min}^{-1}$ .

Se sabe que:  $T = 1/f$  y  $f = \omega / (2 * \pi)$ , por lo que  $T = (2 * \pi) / \omega$ .

El teorema de muestreo de Nyquist, requiere muestrear por lo menos al doble de la frecuencia máxima contenida en la respuesta del sistema, por lo que  $T_{\text{muestreo}} = 1 / (2 * f) = \pi / \omega$ . Para asegurar la recuperación óptima de la señal, se propone muestrear a cuatro veces la frecuencia máxima contenida en la señal, por lo que:

$$T_{\text{muestreo}} @ \Delta t = 10 \text{ minutos} = \pi / (2 * 0.15) = 10.472 \text{ minutos}$$

$$T_{\text{muestreo}} @ \Delta t = 1.5 \text{ minutos} = \pi / (2 * 0.1947) = 8.0678 \text{ minutos}$$

Estos valores justifican el intervalo de muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos.

#### E) DURACIÓN DE LA PRUEBA

De acuerdo con los resultados obtenidos, una CTGO no puede ni debe terminarse con base en:

- a) Un criterio estrictamente temporal, ( $t_{\max} = 120$  minutos o  $t_{\max} = 180$  minutos)
- b) El hecho de que, en un cierto tiempo, cercano a las tres horas, se obtenga un valor de glucemia cercano al valor basal ( $[G]_t @ t \approx 180 \approx [G]_0$ ).

Los argumentos para soportar estas aseveraciones son los siguientes:

- 1) Para las muestras comprendidas en el rango  $120 \leq t \leq 180$  minutos, en general la glucemia no ha recuperado el valor basal, y todavía existe una dinámica de la glucemia suficientemente importante como para hacer caso omiso de ella.
- 2) Para las muestras comprendidas en el rango  $180 \leq t < \infty$  minutos, en muchos casos se presentan valores superiores al valor basal y en otros casos, la glucemia no ha llegado aún a un valor estable, por lo que es del todo conveniente continuar la curva para tiempos superiores a los 180 minutos ( i. e. 190, 200, 210, 240, . . . 300, . . . minutos) a fin de poder contar con los puntos suficientes que permitan garantizar la recuperación del estado estable.
- 3) En muchos casos, durante el desarrollo de la prueba, se observó que el comportamiento de la curva alrededor de las tres horas, llegó a un valor de glucemia inferior al basal. Esto, en muchos casos, es solamente indicativo de que la glucemia cruza por el nivel basal, por lo que la curva debe continuarse a fin de verificar cualquiera de los dos estadios: la recuperación de la glucemia o la tendencia hacia una hipoglucemia franca.
- 4) En la medida de lo posible, hacia el final de la prueba, es deseable el garantizar un valor constante en la señal de salida, es decir, que la derivada de la señal de salida tienda a cero a medida que el tiempo tienda a infinito.

#### F) DERIVADA DE LA GLUCEMIA CON RESPECTO AL TIEMPO EN LOS TIEMPOS DE DESPLAZAMIENTO

Puesto que los valores de la derivada de la glucemia con respecto al tiempo en cada uno de los tiempos de desplazamiento se encuentran en un estrecho rango comprendido

entre los  $0.8949 \text{ [ mg / dl ] / min}$  y los  $-7.3733 \text{ [ mg / dl ] / min}$  (o equivalentemente, entre los  $8.9490 \text{ [ } \mu\text{g / ml ] / min}$  y los  $-73.733 \text{ [ } \mu\text{g / ml ] / min}$ ), se sugiere la existencia de algún mecanismo que, además de ser sensible a la concentración de la glucosa sanguínea, también sea extremadamente sensible a la tasa de cambio en la concentración de la glucosa sanguínea (57, 58, 59, 60, 61), es decir, a su derivada con respecto al tiempo y que en primera instancia detecta la tendencia a la hipoglucemia y posteriormente desencadena un mecanismo compensatorio como una forma de autoprotección a fin de evitar las peligrosas tendencias hacia la hipoglucemia y las reacciones neurológicas y cardiovasculares relacionadas con estas. Se sugiere que este mecanismo pudiera ser un grupo celular, localizado en algún órgano en particular, íntimamente relacionado con la gluconeogénesis hepática, o como sugieren algunos estudios realizados en ratas, en el lóbulo ventromedial del hipotálamo. (62, 63, 64, 65).

#### G) EXCITACIONES ENDÓGENAS

1. En general, si se emplea el intervalo de  $\Delta t = 60$  minutos, los datos experimentales se ajustan, de una manera aparentemente adecuada, a una sola curva, misma que muestra una dinámica de la glucemia muy simple, y en donde las desviaciones que se presentan entre los valores experimentales y los valores calculados, bien pueden explicarse empleando el concepto estadístico de la desviación estándar. Es de hacer notar que en algunos casos en que se realiza la CTGO con este muestreo, es clara una aparente tendencia hacia la hipoglucemia. Esta aparente hipoglucemia tendería a ser muy severa, potencialmente peligrosa e hipotéticamente podría llegar a valores de concentraciones de glucosa sanguínea francamente incompatibles con la vida (Figuras 35, 55).  
Obviamente, no es posible aceptar a esta dinámica como adecuada ni realista, puesto

que no es congruente con el proceso fisiológico – metabólico que se observa en la realidad. Por otra parte, si se considera que cuando se realiza una CTGO existe una sola excitación exógena, la ingesta de la carga de glucosa en  $t = 0$ , la única alternativa posible y plausible que se tiene para explicar las elevaciones en la glucemia, y el hecho de que la señal  $g(t)$  que describe la dinámica de la glucemia esté conformada por más de una función, tal como es posible observar con base en los resultados obtenidos, es postular la existencia de una o más excitaciones endógenas, mismas que deben estar controladas por un mecanismo interno de autorregulación o contrarregulación, cuya función importantísima y principal, es la de proteger al organismo precisamente contra las hipoglucemias. Esta afirmación se sustenta fisiológicamente en los trabajos realizados por varios autores. (44, 45, 46, 47, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74) y está mediada por diferentes hormonas (67, 75, 76).

2. Haciendo un análisis un poco más cuidadoso de este mecanismo, y de acuerdo con los resultados obtenidos, pareciera ser que cuando se presenta una tendencia hacia la hipoglucemia, y el valor de concentración de glucosa sanguínea está relativamente alejada del valor basal, es cuando se presentan estas excitaciones endógenas (Figuras 28, 38, 48, A12.68, A12.79). Es muy interesante observar que en algunos casos, la excitación endógena supera en amplitud a la primera elevación de la glucemia asociada con la excitación exógena (Figuras A12.100, A12.122). Es de hacer notar también que en los estudios realizados, las amplitudes de las excitaciones endógenas son mayores en el caso de los sujetos diabéticos que en el caso de los sujetos normales, tal como lo afirman Gerich (41) y Meyer (44) (Figura A12.161).

3. Por otra parte, cuando la concentración de glucosa sanguínea está cerca del valor basal, y a pesar de la tendencia hipoglucémica, en casi todos los casos esta excitación endógena no se presenta. La ausencia de las excitaciones endógenas también es posible, tal como se evidencia por los resultados obtenidos en el Caso E. La ausencia de estas excitaciones endógenas solo puede explicarse por una incapacidad del sistema para detectar la(s) tendencia(s) hacia la hipoglucemia. Esta incapacidad podría explicarse por la presencia de una o más de las siguientes causas:

- a) Una inhabilitación de los receptores, que detectan la disminución instantánea de la concentración de la glucosa sanguínea, posiblemente localizados en el lóbulo ventromedial del hipotálamo, debida a:
  - 1) Saturación
  - 2) Oclusión
  - 3) Degeneración
  - 4) Tumoración
  - 5) Infección y/o inflamación
  - 6) Isquemia y/o necrosis
  - 7) Daño neurológico
- b) La priorización de otras rutas metabólicas.
- c) Otras causas.

#### H) EXCITACIONES IMPULSO

Si se considera que la duración de una CTGO generalmente es de 180 minutos y el tiempo de ingesta de la carga es de un minuto, este tiempo representa el 0.5555 % de la

duración de la prueba. Es decir, que comparada con la duración de la prueba, la duración de la excitación exógena tiende a cero, lo que justifica que la ingesta de la carga de glucosa deba hacerse en un tiempo muy reducido, preferentemente en un tiempo menor a un minuto a fin de asegurar las características de una excitación impulso. Por otra parte, con base en los resultados presentados, es posible afirmar que la señal de salida  $g(t)$  del sistema se puede considerar como la sumatoria de las respuestas a un impulso unitario desplazado en el tiempo para cada una de las Funciones de Transferencia de cada subsistema. Esto justifica la suposición inicial de que los datos experimentales son en realidad la respuesta a un conjunto de excitaciones impulso, donde cada función  $f_i(t)$  es la respuesta del subsistema  $h_i(t)$  a una excitación impulso unitario.

#### I) NÚMERO DE FUNCIONES

Con base en la propiedad de que la solución por excelencia de una ecuación diferencial lineal es una función exponencial decreciente y en general, la solución de un sistema de segundo orden es la suma de dos exponenciales complejas conjugadas con parte real negativa, o equivalentemente, una senoidal exponencialmente amortiguada, entonces siempre es posible plantear la solución de un sistema formado por  $N$  ecuaciones diferenciales lineales de segundo orden, como un sistema de orden  $M = N \cdot 2$ .

Esto implica necesariamente que, si inicialmente se plantea un determinado modelo del sistema como un conjunto de  $N$  ecuaciones diferenciales (lineales o no) de primer orden, automáticamente se restringe la solución del sistema a la identificación de  $N$  funciones. Esto genera un grave conflicto, puesto que no es posible saber *a priori*

cuantas son las funciones involucradas en la dinámica de un sistema en particular. En otras palabras: Si inicialmente se plantea un número predeterminado y reducido de funciones, es altamente probable que el sistema esté subdeterminado.

#### J) FRECUENCIA ANGULAR.

En los pocos casos con diagnóstico de DM, se presenta al menos una función con una frecuencia angular baja. Si se considera, con base en los espectros de línea presentados, a la frecuencia angular como un discriminador y se establece como criterio que  $\omega \leq 3.2 \times 10^{-2} \text{ rad} \cdot \text{min}^{-1}$  en una cualquiera de las funciones que conforman la señal  $g(t)$ , entonces los porcentajes en la detección de casos con DM empleando este discriminador, se presentan en la Tabla 65.

Tabla 65. Distribución de porcentajes en la detección de DM empleando a  $\omega$  como discriminador, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

Detección de DM si $\omega \leq 3.2 \times 10^{-2} \text{ rad} \cdot \text{min}^{-1}$		
$\Delta t = 60$ minutos	$\Delta t = 30$ minutos	$\Delta t = 10$ minutos
50%	76%	99.6%

En los casos con anomalías, (Figuras 91 a 98), existe un corrimiento hacia la derecha del valor máximo de la glucemia. Esto significa que las anomalías pueden describirse por una señal de baja frecuencia, lo que coincide con los resultados obtenidos.

#### K) NO LINEALIDAD .VS. LINEALIDAD

En la literatura, prácticamente todos los modelos que se reportan son modelos no lineales, sin embargo, esos modelos presentan algunas particularidades:

- En la mayor parte de los casos, la aproximación obtenida con estos modelos no describe adecuadamente la dinámica de la glucemia, debido a que, si bien es cierto que dentro de ciertos rangos de valores la aproximación sigue a los valores experimentales, también es cierto que en otros rangos, la aproximación no reproduce los valores experimentales (77, 78).
- Ligan la glucosa con la insulina de manera indisoluble a través del producto  $[G] \cdot [I]$ .
- La mayoría de los modelos sólo consideran a estas dos variables, y sólo algunos autores consideran la influencia de las hormonas contrarreguladoras.
- Son sistemas de orden reducido, generalmente, de segundo orden (55, 56, 77).
- Para un número reducido de variables, las aproximaciones son aceptables. (55, 56, 77, 78, 79, 80, 81).
- Existen también modelos que presentan una alta complejidad: 34 ecuaciones diferenciales no lineales. (82).

Como ejemplo de las discrepancias que se presentan entre los valores experimentales y las aproximaciones obtenidas con modelos no lineales, se presentan dos casos: El modelo presentado en la Figura 82, que es la aproximación de un modelo compartamental, no lineal, de segundo orden, propuesto por Ackerman et. al. (55, 56) y el modelo propuesto por Fernández et. al. (82), (Figura 99), basado en una linealización del Modelo Mínimo, propuesto por Bergman et. al. (79).

- Los resultados del presente proyecto, muestran que un enfoque lineal es una buena opción para describir adecuadamente la dinámica de la glucemia, y con base en esta, obtener interpretaciones que corroboran lo que sucede en la realidad.

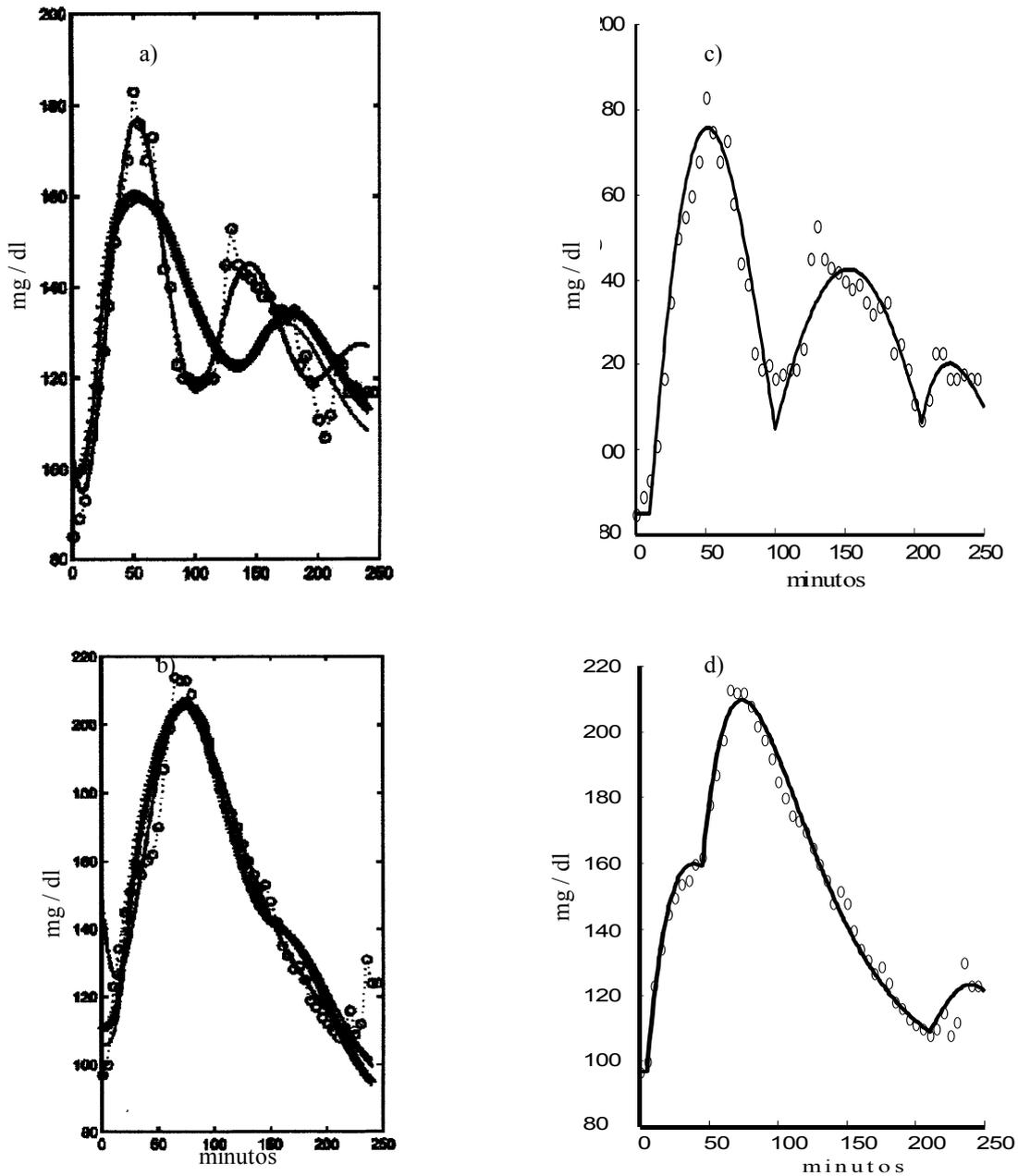


Figura 99. Gráficas que muestran las aproximaciones obtenidas con un modelo no lineal, con respecto a los valores promedio de los datos experimentales de siete sujetos empleando tres procesamientos diferentes. a) Caso normal, b) Caso diabético. (o = valores experimentales, --o-- = interpolación lineal. Tomado de Fernández et. al. (82), y el resultado de la aproximación obtenida a partir de los mismos datos experimentales, empleado el Análisis Dinámico. c) Caso normal, d) Caso diabético. (o = valores experimentales). Nótese las diferencias al inicio y al final de las aproximaciones.

L) REPRODUCIBILIDAD. Diferentes trabajos reportan que, bajo las mismas condiciones experimentales, la CTGO describe curvas diferentes, aún para el mismo grupo de personas en pruebas realizadas en días diferentes, e incluso, curvas diferentes para una misma persona en una misma sesión. Este hecho ha generado posiciones antagónicas respecto a si la CTGO es o no reproducible (34, 35, 36, 37, 38, 83, 84, 85, 86, 87). Esta carencia de reproducibilidad se ilustra en la Figura 100 y en la Figura 101, con dos casos obtenidos de la literatura, (86, 87). En estas figuras se observa que, efectivamente, tanto durante una misma sesión, y ante un mismo estímulo, las curvas obtenidas, para el caso de sujetos sanos ( $g_s$ ) y para el caso de sujetos diabéticos ( $g_d$ ), presentan parámetros diferentes para cada una de las funciones (Figura 100), así como también cuando se realiza la misma prueba en días diferentes (Figura 101).

Con esta base se plantea que, de la misma manera que en una misma persona, los ciclos cardíacos (los complejos QRS), no son exactamente iguales (variabilidad de la frecuencia cardíaca), así también, en una misma persona, debido a la amplia variabilidad biológica y a los ciclos circadianos (88), las CTGO no son exactamente iguales, por lo que también existe una variabilidad de la CTGO (89, 90). Es esta variabilidad la que se reporta en la literatura como una carencia de reproducibilidad de la CTGO (91, 92).

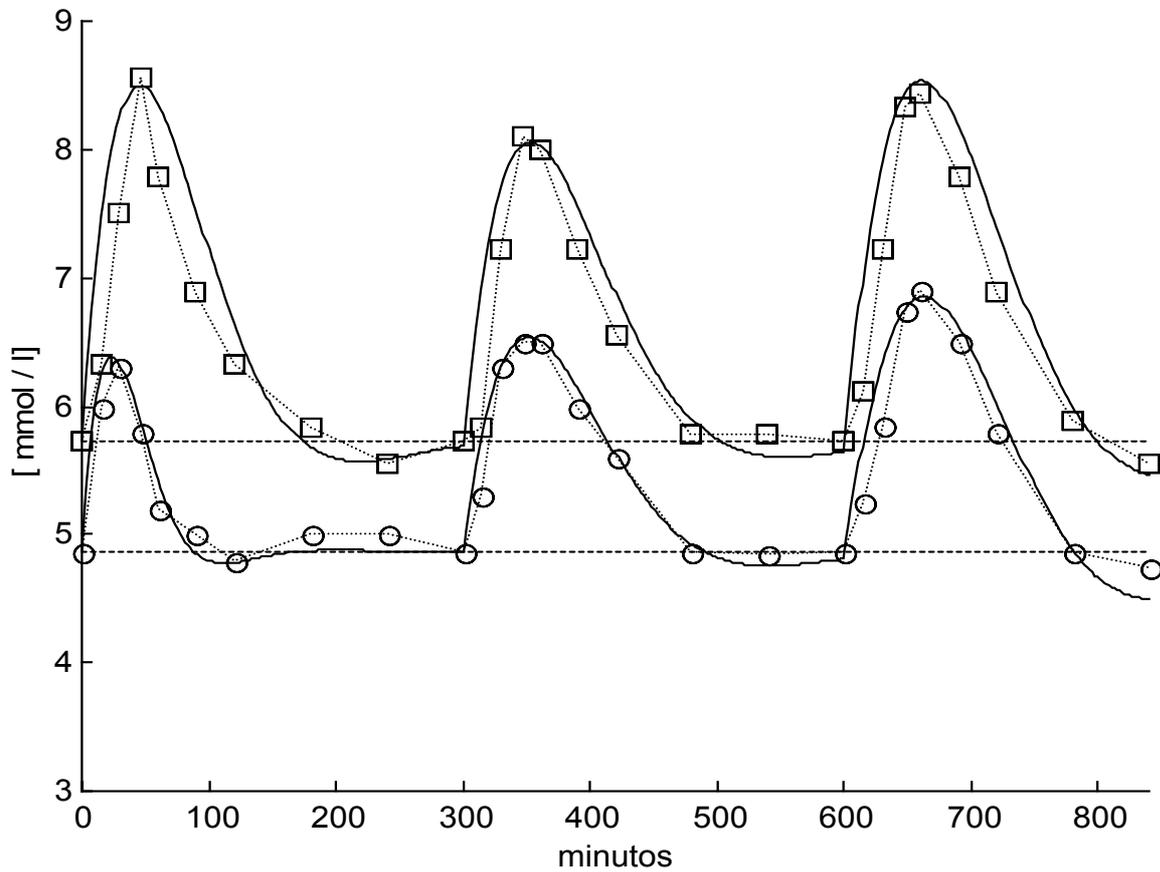


Figura 100. Curvas de Tolerancia a la Glucosa realizadas en el mismo grupo de sujetos durante la misma sesión.  $g_s(t)$  = sujetos sanos ( $\circ$ ),  $g_d(t)$  sujetos diabéticos ( $\square$ ). Adaptado de Tató et. al. (86).

$$\begin{aligned}
 g_s(t) &= 4.87 + [4.233842 \cdot e^{-0.03122457 \cdot t} \cdot \text{sen}(0.03555737 \cdot t)] \cdot [u(t)] \\
 &+ [4.574514 \cdot e^{-0.01419324 \cdot (t-300)} \cdot \text{sen}(0.01662644 \cdot (t-300))] \cdot [u(t-300)] \\
 &+ [3.995640 \cdot e^{-0.00924733 \cdot (t-600)} \cdot \text{sen}(0.01741486 \cdot (t-600))] \cdot [u(t-600)] \\
 g_d(t) &= 5.73 + [7.955594 \cdot e^{-0.01645457 \cdot t} \cdot \text{sen}(0.01814833 \cdot t)] \cdot [u(t)] \\
 &+ [6.778839 \cdot e^{-0.01444380 \cdot (t-300)} \cdot \text{sen}(0.01558842 \cdot (t-300))] \cdot [u(t-300)] \\
 &+ [6.904682 \cdot e^{-0.01140198 \cdot (t-600)} \cdot \text{sen}(0.01579776 \cdot (t-600))] \cdot [u(t-600)]
 \end{aligned}$$

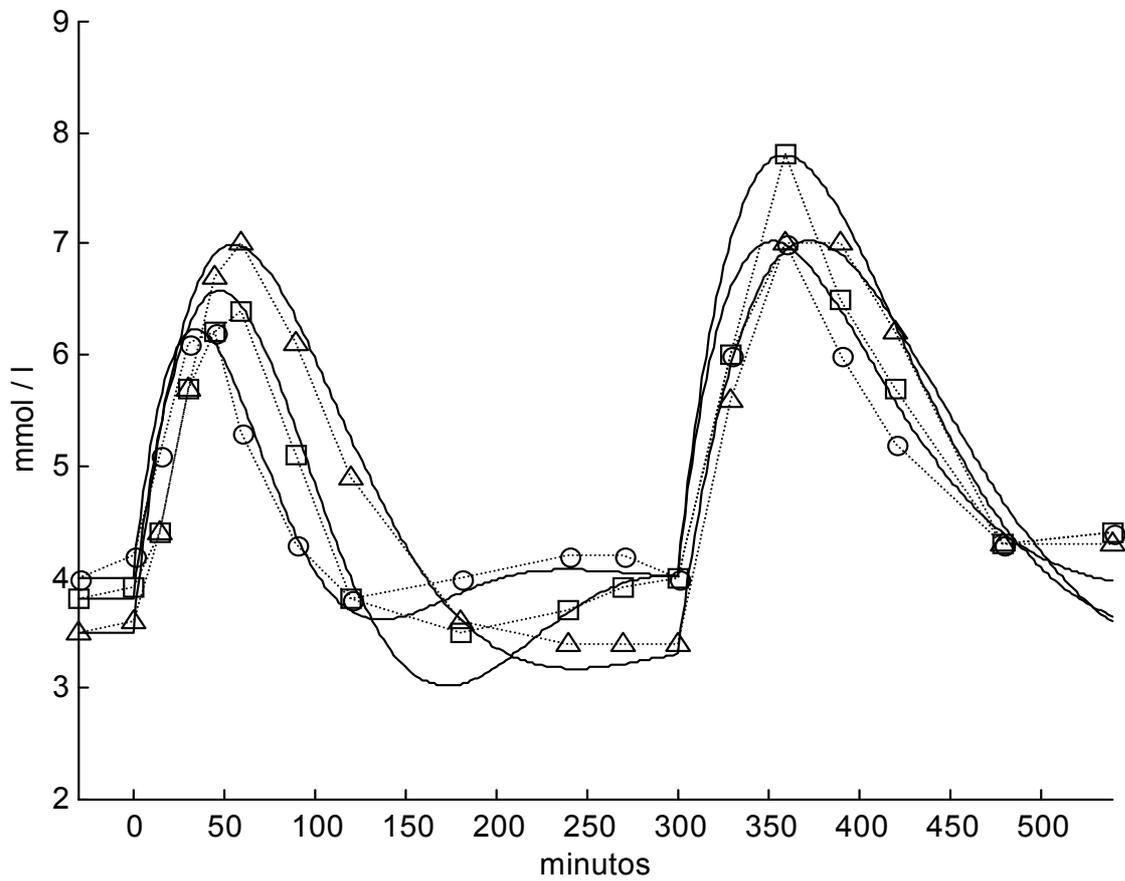


Figura 101. Curvas de Tolerancia a la Glucosa realizadas en el mismo grupo de sujetos sanos en días diferentes. Cada curva se realizó con al menos 10 días de diferencia. Adaptado de Zenobi et. al. (87).

$$\begin{aligned}
 g_1(t) &= 4.0 + [4.634778 \cdot e^{-0.01717157 \cdot t} \cdot \text{sen}(0.03067168 \cdot t)] \cdot [u(t)] \\
 &+ [10.601295 \cdot e^{-0.01581286 \cdot (t-300)} \cdot \text{sen}(0.01363439 \cdot (t-300))] \cdot [u(t-300)] \quad (\circ) \\
 g_2(t) &= 3.5 + [8.817091 \cdot e^{-0.01263997 \cdot t} \cdot \text{sen}(0.01667374 \cdot t)] \cdot [u(t)] \\
 &+ [9.19148 \cdot e^{-0.01000605 \cdot (t-300)} \cdot \text{sen}(0.01263981 \cdot (t-300))] \cdot [u(t-300)] \quad (\square) \\
 g_3(t) &= 3.8 + [4.849144 \cdot e^{-0.01013403 \cdot t} \cdot \text{sen}(0.02500192 \cdot t)] \cdot [u(t)] \\
 &+ [10.693988 \cdot e^{-0.01189634 \cdot (t-300)} \cdot \text{sen}(0.01421726 \cdot (t-300))] \cdot [u(t-300)] \quad (\Delta)
 \end{aligned}$$

#### M) DESVENTAJAS

- Se requiere de una persona dedicada exclusivamente a la toma de las muestras y al registro de los datos.
- Mayor numero de muestras.
- Mayores molestias físicas al paciente.
- Mayor costo.
- Tiempo de computo para el procesamiento de los datos.

#### N) VENTAJAS

- Descripción de la dinámica de la glucemia, lo que coadyuva a que el médico obtenga una mejor impresión diagnóstica.
- Detección, tanto del tiempo de ocurrencia como de la magnitud de las excitaciones endógenas.
- Reducción en el número, tanto de Falsos Positivos como de Falsos Negativos.
- Detección temprana del desarrollo de las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos, lo que permite la prevención, incluso farmacológica, de la DM.

## O) IMPLICACIONES

### a) Detección temprana.

Los resultados obtenidos sugieren que la localización y magnitud del IHP y la dinámica de la glucemia, pueden cambiar drásticamente dependiendo del intervalo de muestreo empleado. Con esta base, se propone que una adecuada detección de las hiperglucemias con valores  $\geq 200$  mg/dl y el correspondiente tiempo de ocurrencia, pueden ser factores importantes en la detección temprana del desarrollo de la DM2 y coadyuvaría a tomar las acciones necesarias a fin de mantener a la glucemia lo más cercano posible a los valores normales.

### b) Errores de diagnóstico e iatrogenias.

Los datos presentados revelan que cuando se emplea un muestreo estándar, es posible encontrar casos con valores de  $[G]_0$  y  $[G]_{120}$  dentro del rango de normalidad e inclusive obtener curvas consideradas como normales, a pesar de la existencia de valores  $\geq 200$  mg/dl. Por tanto, puede decirse que el intervalo de muestreo empleado comúnmente en la práctica clínica, puede llevar a una inadecuada interpretación de los resultados de la CTGO evitando la detección temprana de la DM2. Si se considera el consenso de que la DM2 comienza al menos 10 años antes del diagnóstico, es altamente probable que las complicaciones visuales, cardiovasculares y renales, ya existan al momento del diagnóstico. Es claro entonces que el empleo de los muestreos estándar, han generado errores de diagnóstico y hasta iatrogenias. De esto se desprende la relevancia de contar con herramientas de diagnóstico temprano como los ya existentes y reconocidos, el IFG y el IGT, además del IHP y los parámetros de comportamiento dinámico, a fin de detectar de manera temprana, el posible inicio de la DM2.

## P) SUGERENCIAS

- a) Se sugiere realizar todas las CTGO empleando el muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos.
- b) Si solamente se quisiera detectar la presencia del IHP con base en el muestreo estándar ( $\Delta t = 30$  minutos) y los resultados no evidenciaran esta anomalía, pero se sospechara de su existencia, se sugiere realizar otra CTGO empleando las muestras complementarias:  $[G]_{40}$ ,  $[G]_{50}$ ,  $[G]_{70}$  y  $[G]_{80}$ .
- c) Con la finalidad de reducir costos, la CTGO puede realizarse con el empleo de un glucómetro, de los muchos que existen en el mercado, lancetas y tiras reactivas. (93).
- d) Debido a que las enfermedades cardiovasculares representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los sujetos con DM2, el poder disminuir los valores de glucemia es muy importante, por lo que en aquellos casos en los que existe hiperglucemia, pero aún no se considera el diagnóstico de DM, se sugiere:
  - 1) Recomendar el establecimiento de un programa preventivo con base en una dieta reducida en calorías, o fraccionada (5 ó 6 comidas al día), a fin de disminuir los valores máximos posprandiales (94). y la práctica de ejercicio físico de tipo aeróbico (94, 95, 96).
  - 2) En caso de requerirse, iniciar un tratamiento con base en agentes como las biguanidas y las tiazolidinedionas, que disminuyen la resistencia a la insulina, (97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104).

e) El corrimiento del valor máximo hacia la derecha o hacia la izquierda, justifica los dos esquemas actuales de tratamiento:

Si el corrimiento del valor máximo de la glucemia es hacia la derecha, esto corresponde a una señal de baja frecuencia, por lo que:

DM2: Ingesta del medicamento hipoglucemiante en un tiempo positivo con respecto a la hora de inicio de las comidas.

DM1: Insulina lenta.

Si el corrimiento del valor máximo de la glucemia es hacia la izquierda, esto corresponde a una señal de alta frecuencia, por lo que:

DM2: Ingesta del medicamento hipoglucemiante en un tiempo negativo con respecto a la hora de inicio de las comidas.

DM1: Insulina rápida

Estas sugerencias son consecuencia de la experiencia acumulada de más de diez años que se ha tenido en el Laboratorio de Farmacología. Por una parte, en los casos en que los sujetos han seguido las recomendaciones 1), las CTGO subsecuentes, valoradas e interpretadas usando el Análisis Dinámico, han mostrado una mejoría significativa en el comportamiento de la glucemia, al grado de que en algunos casos, las anormalidades desaparecen por completo y por la otra parte, la sugerencia 2), ha proporcionado la base para establecer un exitoso programa de prevención farmacológica de la Diabetes Mellitus Tipo 2, y el tema para el desarrollo de otra tesis doctoral.

## CONCLUSIONES

La realización de la CTGO en más de 400 casos empleando el intervalo de muestreo propuesto de  $\Delta t = 10$  minutos, es más adecuada debido a que:

- a) Permite la detección de anomalías del metabolismo de los carbohidratos que no es posible detectar con los intervalos de muestreo empleados actualmente en la práctica clínica.
  - b) Cumple con el Teorema de Muestreo, lo que permite la recuperación de la señal  $g(t)$ .
- 1) Si bien es cierto que en los criterios de diagnóstico, una glucemia aleatoria,  $[G]_t \geq 200$  mg/dl, se debe considerar como un diagnóstico provisional de DM, también es cierto que en los casos formalmente diagnosticados con DM, en prácticamente todos ellos, existe la presencia de al menos uno de los dos indicadores tempranos del desarrollo de la DM: el IFG y/o el IGT. Esto hace una diferencia importante con respecto a los casos aparentemente sanos, pero detectados solamente con IHP, puesto que en la mayor parte de estos casos, esta anomalía existe aún sin la presencia de IFG y/o IGT.
  - 2) El IHP es una alteración del metabolismo de los carbohidratos, que hasta antes de este trabajo, no había sido detectada, y con base en los resultados, es una alteración más frecuente que el IFG o el IGT.
  - 3) Los resultados sugieren que el IHP aparece antes que el IFG y el IGT, por lo que puede considerarse como un indicador temprano del desarrollo de la DM.
  - 4) El diagnóstico diferencial que puede establecerse entre:
    - Un caso de Pre diabetes

- Un caso con diagnóstico provisional de DM y
- Un caso con diagnóstico de IHP

hace una diferencia significativa desde el punto de vista del impacto psicológico en el paciente.

5) Los parámetros obtenidos para cada una de las N funciones que describen el comportamiento de los datos experimentales son adecuados, queriendo decir con esto que:

- Es posible obtener una señal definida como la sumatoria de una o más funciones senoidales amortiguadas desplazadas en el tiempo de duración infinita.
- En ningún caso se obtiene una constante como respuesta a una excitación impulso unitario.
- En ningún caso se obtienen funciones senoidales no amortiguadas como respuesta a una excitación impulso unitario.
- En ningún caso se obtienen funciones exponenciales no amortiguadas como respuesta a una excitación impulso unitario.

7) Puesto que con la CTGO estándar no es posible obtener la sumatoria de las N funciones de la señal, tampoco es posible establecer una correlación adecuada entre las funciones generadas por las excitaciones endógenas y el evento metabólico-fisiológico.

- Es posible obtener la Función de Transferencia y la respuesta a impulso para cada uno de los subsistemas, por lo que es posible conocer la dinámica del sistema completo.

- Cuando los valores experimentales tienden a mantenerse en un rango de valores cercanos al valor basal a medida que el tiempo tiende a infinito, entonces puede decirse que se tiene la información completa que permite describir funciones completas y por lo tanto, obtener interpretaciones válidas.
- 8) Se propone que la interpretación la CTGO con el enfoque propuesto, es independiente del método empleado en la determinación de los valores de la concentración de glucosa sanguínea (i. e. glucosa - oxidasa - peroxidasa, ortotoluidina, hexocinasa etc.), puesto que la relación que existe entre cada uno de estos métodos, es solamente una constante de proporcionalidad y un desplazamiento en la amplitud. Esto garantiza que, desde el punto de vista dinámico, no se afecta el comportamiento del sistema, por lo que la interpretación, empleando los datos obtenidos por cualquiera de estos métodos, debiera ser la misma.
- 9) De acuerdo con los resultados presentados y el hecho de que el valor de la glucemia en el tiempo de muestreo crítico, el minuto 120, puede verse como la suma de las concentraciones de glucosa sanguínea de dos o más funciones, donde excepto la primera función, asociada con la excitación exógena, una o más de las demás funciones pueden ser nulas, se puede decir que este valor es solamente la resultante medible de un conjunto de procesos metabólicos y en general, el valor medido de la glucemia en cualquier punto de la PTGO, es la suma de diferentes variables y factores, cuya resultante medible, es un valor particular de glucemia en un tiempo particular. Esto explica el hecho de que  $[G]_0$  presente reproducibilidad, puesto que éste es un valor de reposo, previo a la ingesta de la carga de glucosa, mientras que  $[G]_{120}$ , es la resultante

medible de varios procesos, lo que implica una gran dispersión en los valores de glucemia, y por lo tanto, poca reproducibilidad.

- 10) De acuerdo con los resultados presentados, el enfoque más adecuado para el análisis de este tipo de sistemas, es considerar al sistema como un conjunto de  $N$  subsistemas lineales, de segundo orden.
- 11) El enfoque propuesto permite interpretaciones válidas que se justifican plenamente con la inclusión de los conceptos de los tiempos de desplazamiento y las excitaciones endógenas.
- 12) Con base en las características de comportamiento obtenidas, se puede afirmar, sin lugar a dudas, que el sistema estudiado es un conjunto de subsistemas estables, puesto que cada subsistema es un sistema que contiene sólo polos, y todos ellos tienen parte real no positiva.
- 13) El sistema completo puede considerarse como un conjunto de subsistemas de Respuesta a Impulso Infinita (Infinite Impulse Response - IIR).
- 14) En particular, el sistema global puede considerarse como un banco de filtros paso – bajos, adaptables, en donde si bien es cierto que todos los filtros tienen la misma estructura, los parámetros de cada uno de los filtros se adaptan a los valores de concentración de cada segmento analizado, por lo que cada subsistema (filtro), está descrito por sus propios parámetros característicos.
- 15) Se propone que la comparación de las dinámicas obtenidas en dos estudios consecutivos para un mismo sujeto, evaluando los valores de glucemia, los valores de los parámetros y eventualmente el diferente número de funciones, deberá ser indicativo de alguna de las siguientes tres situaciones:

- a) La evolución del sistema hacia un estado de normalidad.
- b) La evolución del sistema hacia un deterioro en el metabolismo de los carbohidratos.
- c) La no evolución del sistema.

16) De acuerdo con el estudio del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), en aproximadamente el 21 % de los casos, al momento del diagnóstico de DM ya existe daño vascular asociado con episodios de hiperglucemia. En esta Tesis, se propone que esto es debido, al menos en parte, a la presencia del Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa en el Pico Hiperglucémico o Impaired Hyperglycemic Peak (IHP). Es evidente, sin embargo, que con el empleo de una CTGO estándar, estas hiperglucemias sólo a veces pueden ser detectadas y obviamente es imposible detectarlas si solamente se emplean las dos muestras que establece el criterio del ECDCDM.

17) Es altamente probable que cada función obtenida esté directamente relacionada con una de las variables involucradas en el proceso fisiológico – metabólico particular de cada individuo, tales como la glucosa misma, la insulina, el péptido - C, la hormona del crecimiento, la adrenalina, el glucagón, etc. . Sin embargo, aunque el modelo aquí presentado no es aún capaz de hacer esta identificación de manera directa y aislada, éste sigue la dinámica de la glucemia razonablemente bien, por lo que pudiera considerarse que este modelo constituye una herramienta que eventualmente pudiera coadyuvar en esta identificación.

- 18) Se propone que la información contenida en una CTGO está no solamente en el valor de la concentración de la glucosa sanguínea, sino también en los parámetros que describen el comportamiento dinámico de la glucemia.
- 19) Puesto que el análisis dinámico propuesto en esta Tesis evalúa el comportamiento del sistema con base en los parámetros dinámicos y no solamente, como actualmente se hace, con la evaluación de los valores de la concentración de la glucosa sanguínea, podría ser posible que, estimulando con una carga menor y analizando los resultados, se pudiera obtener una mejor impresión diagnóstica en sujetos diagnosticados con DM, así como en sujetos con riesgo (desnutrición, embarazo, etc.) y/o poco o no colaboradores (neonatos, psicóticos, etc.). Esto, obviamente, redundaría en una mejor estrategia de tratamiento y seguimiento para estos pacientes.
- 20) Se plantea que la evaluación dinámica pudiera emplearse como una herramienta clínica complementaria que coadyuve en el diagnóstico temprano de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de la Diabetes Mellitus misma y por ende, una herramienta muy importante en la prevención de la DM.
- 21) Los altos valores del coeficiente de correlación obtenidos entre los valores medidos y los valores calculados ( $r > 0.95$ ), validan ampliamente la modificación propuesta en el intervalo de muestreo de la CTGO.
- 22) La descripción de la dinámica de la glucemia que se presenta en este trabajo, evidencia, de una manera muy clara, varias características (IHP, tiempo de retraso, excitaciones endógenas, multifunción), que hasta antes del presente trabajo, no habían sido detectadas, y por consiguiente, no han sido descritas ni estudiadas, y mucho menos consideradas dentro de la práctica clínico – epidemiológica, por lo que este trabajo

representa una nueva herramienta de análisis e interpretación de la CTGO, además de presentar un enfoque totalmente original que aporta información nueva y relevante.

23) Finalmente, puede decirse que la dinámica de la glucemia revela un proceso metabólico sumamente complejo pero factible de analizarse a partir de la propuesta aquí presentada. La descripción de esta dinámica, es una opción de solución que presenta simplicidad dentro de la complejidad y que bien podría interpretarse como una “fotografía metabólica”. Es decir, el estado que guarda el metabolismo de los carbohidratos de un determinado sujeto al momento de realizar la CTGO.

#### PERSPECTIVAS A FUTURO

1. Realizar curvas, tanto temporales como pareadas de: [G], [I], [GH], [Colesterol], [Triglicéridos], [Cortisol], [Adrenalina], [Noradrenalina], etc. y encontrar las posibles correlaciones, tanto entre ellas, como con el evento fisiológico.
2. Algunos resultados muestran claramente que, después de la ingesta de la carga, la glucosa sanguínea en el punto de muestra, (brazo, yema de los dedos, etc.), comienza a elevarse, ya sea en un tiempo  $t = 0$  (Figuras 62, A12.18, A12.57, A12.68, A12.79, A12.90, A12.100, A12.149, A12.160), o con un cierto tiempo de retraso (Figuras 25, 37, 74, A12.32, A12.44, A12.122, A12.136, A12.171, A12.181), lo que sugiere un retraso en la absorción de la glucosa ingerida, o en la respuesta de la señal neuronal de prealimentación, o ambos, o por alguna otra razón. Este tiempo de retraso se encontró en el 30% de los casos, por lo que se sugiere realizar los estudios que permitan dilucidar los mecanismos responsables de este retraso y sus posibles implicaciones en el metabolismo de los carbohidratos.

3. Establecer un programa de seguimiento, a mediano y a largo plazo, a fin de evaluar los parámetros dinámicos, de sujetos:
  - Normales con antecedentes heredofamiliares de DM
  - Normales sin antecedentes heredofamiliares de DM
  - Con presencia de uno o más los indicadores tempranos (IFG, IGT, IHP, Pre Diabetes)
4. Bajo condiciones estrictamente controladas (Realización del estudio dentro de un Hospital de tercer nivel, con presencia de personal médico y paramédico altamente capacitado y dedicado exclusivamente al estudio, Visto Bueno del Comité de Ética del Hospital, etc.), realizar CTGO's en sujetos normales y/o con diagnóstico conocido de DM, empleando diferentes magnitudes de la carga de glucosa. Se espera que, con independencia de la magnitud de la carga de glucosa, los parámetros dinámicos sean esencialmente los mismos. Como ejemplo de que esto puede ser cierto, en la Figura 102 se presentan dos curvas obtenidas a partir de los datos presentados por Förster et. al. (105), a dos cargas de glucosa: 200 gr. y 300 gr.
5. Encontrar 'el' algoritmo que permita optimizar la magnitud de la carga de glucosa, como una función, por ejemplo del peso, la edad,  $[G]_0$ , el IMC, etc.

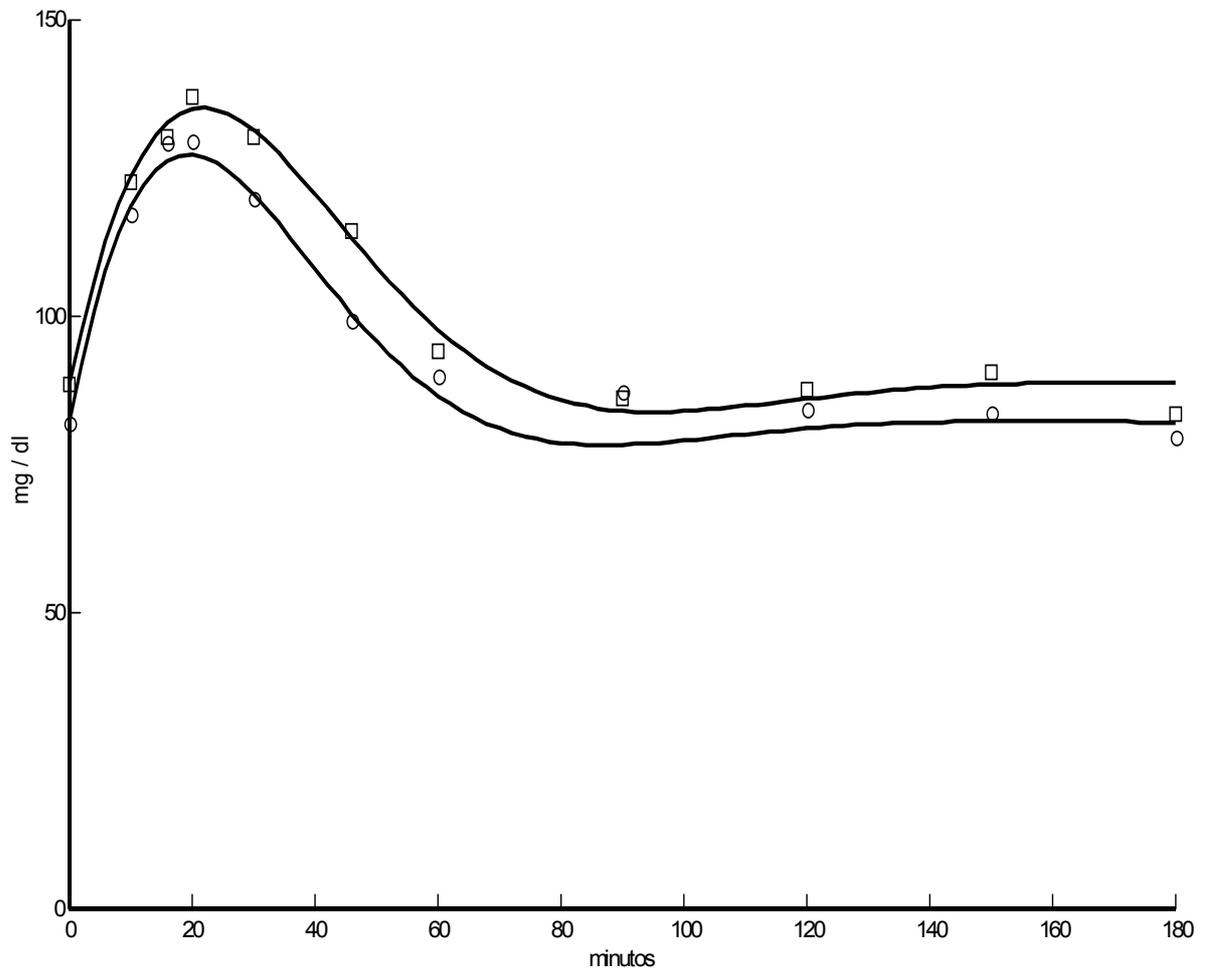


Figura 102. Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral empleando dos cargas:  
 Carga de glucosa = 200 gr. (○):  $g(t) = 82.0 + 118.1046.e^{-0.03678980.t} \cdot \text{sen}(0.04639741.t)$   
 Carga de glucosa = 300 gr. (□):  $g(t) = 88.4 + 116.5441.e^{-0.03185672.t} \cdot \text{sen}(0.04282653.t)$   
 Adaptado de Förster et. al. (105).

## REFERENCIAS HEMERO-BIBLIOGRÁFICAS

1. Lecavalier L, Bolli G, Cryer P, Gerich J. Contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans. *Am. J. Physiol.* 256 (Endocrinol. Metab. 19): E844-E851, 1989.
2. Carnethon MR, Jacobs DR, Sidney S, Liu K. Influence of Autonomic Nervous System Dysfunction on the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26: 3035-3041, 2003.
3. Bourn DM, Mann JL, McSkimming BJ, Waldron MA, Wishart JD: Impaired Glucose Tolerance and NIDDM: Does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 17: 1311 – 1319, 1994.
4. Méndola J. Gomis R: Diabetes Mellitus Tipo 2. Nuevo enfoque terapéutico para una nueva epidemia. *Endocrinología y Nutrición.* 47: 215 – 220, 2000.
5. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, and Klein R. Diabetic Retinopathy (Technical review). *Diabetes Care.* 21: 143 – 156, 1998.
6. Klein R: Hyperglycemia and Microvascular and Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care.* 18: 258 – 268, 1995.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 15: 1875 – 1891, 1992.
8. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 21: 157 – 159, 1998.

9. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy (Position Statement). *Diabetes Care*. 25 : S90 – S93, 2002.
10. Yudkin JS, Alberti KGMM, Mclarty DG, Swai ABM. Impaired Glucose Tolerance (Regular Review). *BMJ*. 301: 397 – 402, 1990.
11. DECODE Study Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetics?. Reanalysis of European epidemiological data *BMJ* 317: 371 – 375,1998.
12. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic Criteria. *Lancet*. 354: 617 – 621,1999.
13. American Diabetes Association. Postprandial Blood Glucose. Consensus Statement. *Diabetes Care*. 24: 775 – 778, 2001.
14. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-Extremity Amputation in People With Diabetes. *Epidemiology and Prevention*. *Diabetes Care*. 12: 24 – 31, 1989.
15. Klein R, Klein B, Moss S. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: a review. *Diabetes Metab. Rev*. 5: 5559 – 5570, 1989.
16. Narins BE, Narins RG. Clinical Features and Health-Care Costs of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 11: 833 – 839, 1998.
17. Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ. Excess Costs of Medical Care for Patients With Diabetes in a Managed Care Population. *Diabetes Care*. 20: 1396 – 1402, 1997.
18. King, Hilary; Aubert, Ronald E.; Herman, William H. Global Burden of Diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21 (9) : 1414 – 1431, 1998.

19. Tamada, Janet A; Lesho, Matthew; Tierney, Michael J. Keping Watch on Glucose. New Monitors help fight the long-term complications of diabetes. *IEEE-Spectrum* april 2002 pp. 52 – 57.
20. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183 – 1197, 1977.
21. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 25, Suppl 1: S5 - S20, 2002.
22. Secretaría de Salud. Diabetes, principal causa de muerte en México. Comunicado de prensa No. 057. 01 febrero 2006.
23. National Diabetes Data Group: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057, 1979.
24. World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., (Tech. Rep. Ser., No. 727), 1985.
25. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167, 2003.
26. Lindhal B, Weinehall L, Asplund K, Hallmans G. Screening for Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 22: 1988 – 1992, 1999.
27. Harris MI. Impaired Glucose Tolerance in the US Population. *Diabetes Care*.12: 464 –474, 1989.

28. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al.: Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 21: 518 – 524, 1998.
29. Jaakko Tuomilehto. Point: A Glucose Tolerance Test Is Important for Clinical Practice. *Diabetes Care*. 25: 1880-1882, 2002.
30. Davidson MB, Peters AL, Schriger DL. An alternative approach to the diagnosis of diabetes with a review of the literature. *Diabetes Care* 18: 1065-1071, 1996.
31. Davidson MB Counterpoint: The Oral Glucose Tolerance Test Is Superfluous *Diabetes Care* 25: 1883-1885, 2002.
32. Trujillo Arriaga HM, Román Ramos R, Alarcón Aguilar FJ, Carrasco Sosa S, Contreras Weber CC. Glucemia Máxima en la Prueba de Tolerancia a la Glucosa. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 17: 13 – 20, 1996.
33. Tschritter O, Fritsche A, Shirkavand F, Machicao F, Häring H, Stumvoll M. Assessing the Shape of the Glucose Curve During an Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care* 26: 1026-1033, 2003.)
34. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin and Glucose Responses to Identical Oral Glucose Tolerance Test Performed Forty-eight Hours Apart. *Diabetes* 23: 449-453, 1974.
35. Kosaka K, Mizuno Y, Kuzuya T. Reproducibility of the Oral Glucose Tolerance Test and the Rice-Meal Test in Mild Diabetics. *Diabetes* 15: 901-904, 1966.
36. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vires H, Kostene PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM. Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 39: 298-305, 1996.

37. Ko GTC, Chan JNC, Woo J, Lau E, Yeung VTF, Chow C-C, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factor. *Ann Clin Biochem* 35: 62-67, 1998.
38. Ganda OP, Day JL, Soeldner JS, Connon JJ, Gleason RE. Reproducibility and Comparative Analysis of Repeated Intravenous and Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes* 27: 715-725, 1978.
39. Barret-Connor E. The Oral Glucose Tolerance Test, revisited. *European Heart Journal*. 23: 1229-1231, 2002.
40. Stumvoll, M; Meyer, C; Mitrakou, A; Gerich, J. E. Important role of the kidney in human carbohydrate metabolism. *Medical Hypotheses*. 52(5): 363 – 366, 1999.
41. Gerich, John E.; Meyer, Christian; Woerle, Hans J.; Stumvoll, Michael. Renal gluconeogenesis. Its Importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. Vol. 24: 382 – 391, 2001.
42. Fabienne Rajas, Martine Croset, Carine Zitoun, Sandrine Montano, Gilles Mithieux. Induction of PEPCK Gene Expression in Insulopenia in Rat Small Intestine. *Diabetes*. 49: 1165 – 1168, 2000.
43. Martine Croset, Fabienne Rajas, Carine Zitoun, Jean-Marc Hurot, Sandrine Montano, Gilles Mithieux,. Rat Small Intestine Is an Insulin-Sensitive Gluconeogenic Organ. *Diabetes*. 50: 740 – 746, 2001.
44. Meyer, Christian; Stumvoll, M; Nadkarni, Veena; Dostou, Jean; Mitrakou, Asimina; Gerich, John. Abnormal Renal and Hepatic Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes. *J. Clin. Invest*. 102: 619 – 624, 1998.

45. Perriello G, Pampanelli S, Del Sindaco P et al. Evidence of Increased Systemic Glucose Production and Gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes*. 46: 1010 – 1016, 1997.
46. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of Glucagon, Catecholamines, and Growth Hormone in Human Glucose Counterregulation. *J. Clin. Invest.* 64:62-71, 1979.
47. Meyer, Christian; Dostou, Jean M; Gerich, John E. Role of the Human Kidney in Glucose Counterregulation. *Diabetes Care*. 48: 943 – 948, 1999.
48. Trujillo Arriaga HM. Desarrollo de un Algoritmo de Aproximación Funcional y Propuesta de Valoración para la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa. Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica. UAM. 1988.
49. Sheps SB, Schechter MT. The assessment of diagnostic tests: A survey of current medical research. *JAMA* 252: 2418 - 2422, 1984.
50. Mant J. Is the test effective? In: Dawes M, Davies P, Gray A, et al, editors. Evidence-based practice. Toronto:C hurchill Livingstone; 1999 p.133-137.
51. Sánchez T NA. ¿Son la sensibilidad y la especificidad medidas obsoletas para determinar la bondad de una prueba diagnóstica?. *Revista de la Facultad Nacional de Salud Pública*. Antioquia, Medellín, Colombia. enero-junio 2002. Vol. 20. No. 1. 2002.
52. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología clínica*. 2a edición. Madrid, España: Masson, Williams & Wilkins; 1998.
53. Davidsohn I., Henry JB. *Todd-Sanford's Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 15<sup>th</sup> edition. W. B. Saunders Co. 1974. Ackerman Eugene, Gatewood, Laël. Modified Compartmental Analysis. In *Mathematical Models in the Health Sciences*. Chap. 3. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1979.

54. Clarke, WL; Cox, D; Gonder-Frederick, LA; Carter, W; Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 10: 622 – 628, 1987.
55. Ackerman Eugene, Gatewood Laël. Modified Compartmental Analysis. In *Mathematical Models in Health Sciences*. Chap 3. University of Minnesota Press. Minneapolis, 1979
56. Gatewood, Laël, Ackerman, Eugene, Rosevear John W, Molnar, George D. Modeling Blood Glucose Dynamics. *Behavioral Science*. 15: 72 – 87, 1970.
57. De Fronzo RA, Andres R, Bledsoe TA, Boden G, Faloona G, Tobin JD. A test of the Hypothesis that the Rate of Fall in Glucose Concentration Triggers Counterregulatory Hormonal Responses in Man. *Diabetes* 26: 445-452, 1977.
58. Lilavivathana U, Brodows RG, Woolf PD, Campbell RG. Counterregulatory Hormonal Responses to Rapid Glucose Lowering in Diabetic Man. *Diabetes* 28: 873-877, 1979.
59. Genter P, Berman N, Jacob M, Ipp E. Counterregulatory hormones oscillate during steady-state Hypoglycemia. *Am. J. Physiol.* 275 (Endocrinol. Metab. 38): E821-E829, 1998.
60. Cryer PE. Glucose Counterregulation: prevention and correlation of hypoglycemia in humans. *Am. J. Physiol.* 264 (Endocrinol. Metab. 27): E149-E155, 1993.
61. Mitrakou A, Mokan M, Ryan C, Veneman T, Cryer P, Gerich J. Influence of Plasma Glucose Rate of Decrease on Hierarchy of Responses to Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76: 462-465, 1993.
62. Borg, MA; Borg, WA; Tamborlane, WV; Brines, ML; Shulman, GI. Chronic Hypoglycemia and Diabetes Impair Counterregulation Induced by Localized 2-

- Deoxi-Glucose Perfusion of the Ventromedial Hypothalamus in Rats. *Diabetes*. 48: 584 – 587, 1999.
63. Borg Sherwin, Doring, Borg, Shulman. Local Ventromedial Hypothalamus Glucopenia Triggers Counterregulatory Hormone Release. *Diabetes*. 44: 180 – 184, 1995.
64. Borg, Tamborlane, Shulman, Sherwin. Local Lactate Perfusion of the Ventromedial Hypothalamus Suppresses Hypoglycemic Counterregulation. *Diabetes*. 52: 663 – 666, 2003.
65. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 26:1902 – 1912, 2003.
66. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M. Influence of Obesity and Type 2 Diabetes on Gluconeogenesis and Glucose Output in Humans. A Quantitative Study. *Diabetes*. 49: 1367 – 1373, 2000.
67. Woerle, Meyer, Popa, Cryer, Gerich. Renal Compensation of Impaired Hepatic Glucose Release During Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Further Evidence for Heparorenal Reciprocity. *Diabetes*. 52: 1386 – 1392, 2003.
68. Galassetti P, Davis SN. Effects of Insulin *per se* on Neuroendocrine and Metabolic Counter-Regulatory Responses to Hypoglycaemia. *Clinical Science*. 99: 351 – 362, 2000.
69. Calles-Escandón J, Jaspan J, Robbins DC. Postprandial Oscillatory Patterns of Blood Glucose and Insulin in NIDDM. Abnormal Diurnal Insulin Secretion Patterns and Glucose Homeostasis Independent of Obesity. *Diabetes Care*. 12: 709 – 714, 1989.
70. Cryer P. Glucose Counterregulation. Prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am. J. Physiol*. 264: E149 – E155, 1993.

71. Gerich, J. Glucose counterregulation and its Impact on Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 37: 1608 – 1617, 1998.
72. Gerich, J. Hyperglycaemia and Counterregulation in Type 2 Diabetes. *Lancet*. 356: 1946 –1947, 2000.
73. Levy, Carol J; Kinsley, Brendan T; Bajaj, Mandeep; Simonson, Donald C. Effect of Glycemic Control on Glucose Counterregulation. *Diabetes Care*. 21: 1330 – 1338, 1998.
74. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912, 2003.
75. Cryer, PE; Gerich, JE. Relevance of Glucose Counterregulatory Systems to Patients with Diabetes: Critical roles of Glucagon and Epinephrine. *Diabetes*. 6: 95 – 99, 1983.
76. Santiago JV, Clarke WL, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine, Norepinephrine, Glucagon, and Growth Hormone Release in Association with Physiological Decrements in the Plasma Glucose Concentration in Normal and Diabetic Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 51: 877-883, 1980.
77. Della Corte, M.; Romano, S.; Voeghelin, M. R. And Serio, M. On a mathematical Model for the Analysis of the Glucose Tolerance Curve. *Diabetes*. 19: 445 – 449, 1970.
78. Celeste, Ruby; Ackerman, Eugene; Gatewood, Laël C.; Reynolds, Clayton; Molnar, George D. The Role of Glucagon in the Regulation of Blood Glucose: Model Studies. *Bulletin of Mathematical Biology*. 40: 59 – 77, 1978
79. Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R. and Cobelli, C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology* 236 : E667 – E677, 1979.

80. Steil, Garry M; Volund, Aage; Kahn, Steven E; Bergman, Richard N. Reduced Sample Number for Calculation of Insulin Sensitivity and Glucose Effectiveness From the Minimal Model. *Diabetes*. 42: 250 – 256, 1993.
81. Ruiz-Velázquez E., Femat R., Campos-Delgado D. U. Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking  $H_\infty$  problem. *Control Engineering Practice*. 12: 1179-1195, 2004.
82. Fernández M, Acosta D, Villasana M, Streja D. Enhancing Parameter Precision and the Minimal Modeling Approach in Type 1 Diabetes. 26<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE in Medicine and Biology Society, San Francisco, Ca. 2004.
83. Tuomilehto J. Point: A Glucose Tolerance Test Is Important for Clinical Practice. *Diabetes Care* 25: 1880-1882, 2002.
84. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oetegaard T, Hyholm B, Ferranninni E. Meal and oral glucose test for assesment of  $\beta$ -cell function: modeling analysis on normal subjects. *Am. J. Endocrinol. Metab.* 283: E1159-E1166, 2002.
85. Owens DR, Wragg KG, Briggs PI, Luzio S, Kimber G, Davies C. Comparison of the Metabolic Response to a Glucose Tolerance Test and Standarized Test Meal and Response to Serial Test Meals in Normal Healthy Subjects. *Diabetes Care* 2: 409-413, 1979.
86. Tató F, Tató F, Beyer J, Schrezenmeir J. Circadian Variation of Basal and Postprandial Insulin Sensivity in Health Individuals and Patients With Type-1 Diabetes. *Diabetes Research*. 17: 13-24, 1991.

87. Zenobi PD, Graf S, Ursprung H, Froesch ER. Effects of Insulin-like Growth Factor-I on Glucose Tolerance, Insulin Levels, and Insulin Secretion. *J. Clin. Invest.* 89: 1908-1913, 1992.
88. Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky K. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am. J. Physiol.* 262 (Endocrinol. Metab. 25) : E467-E475, 1992.
89. Trujillo A. HM, Román R. R, Alarcón A. FJ, Lazarevich I, Flores S. JL. Variabilidad del Metabolismo de la Glucemia. Memorias del XVII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica. Vol. 16, No. 1, pp 57, 1995. Querétaro, Qro. 1995.
90. Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial Response of Plasma Ghrelin Levels to Various Test Meals in Relation to Food Intake, Plasma Insulin, and Glucose. *JCEM* 89 (6): 3048-3054, 2004.
91. Schousboe K, Henriksen, JE, Kyvik, KO, Sørensen, TIA, Petersen, PH. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 62: 623 – 630, 2002.
92. Caumo A, Bergman RN, Cobelli, C. Insulin Sensitivity from Meal Tolerance Tests in Normal Subjects: A Minimal Model Index. *JCEM* 85: 4396-4402, 2000.
93. Fanghänel, G, Sánchez-Reyes L, Morales M, et al.: Comparative Accuracy of Glucose Monitors. *Archives of Medical Research.* 29: 325 – 329, 1998.
94. Gulias-Herrero A, Gómez-Pérez FJ: Diabetes y ejercicio. In Gómez-Pérez FJ, Rull-Rodrigo JA. (ed.). *Tratado de Diabetología*. First edition. Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, México. 1997, pp. 455 – 470.
95. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care*. Supplement 1. 21: S40 – S44, 1998.

96. Larsen JJS, Dela E, Kjær M, Galbo H. The Effect of Moderate Exercise on Postprandial Glucose Homeostasis in NIDDM Patients. *Diabetologia* 40: 447 – 453, 1997.
97. Román-Ramos R, Flores-Sáenz JLE, Alarcón-Aguilar FJ, Contreras-Weber CC, Rivas-Vilchis JF, Trujillo-Arriaga HM. Normalización de la Tolerancia a la Glucosa con Rosiglitazona. *Investigación Médica Internacional*. 27: 9 – 13, 2000.
98. Fonseca, V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Randomized Controlled Trial *Journal of American Medical Association* 283: 1695 – 1702, 2000.
99. Inzucchi, Silvio E; Maggs, David G; Spollet, GERALYN R; Page, Stephanie L; Rife, Frances S; Walton, Veronika and Shulman, Gerald I. Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus. *N. Engl J. Med.* 338: 867 – 872, 1998.
100. Mehmood A. Khan, John V. St. Peter, and Jay L. Xue. A Prospective, Randomized Comparison of the Metabolic Effects of Pioglitazone or Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Who Were Previously Treated With Troglitazone. *Diabetes Care*. 25: 708 – 711, 2002.
101. Luna, Beatriz; Feinglos, Mark N. Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. Fam. Physician*. 63: 1747 – 1756, 2001.
102. Parulkar, Akhil; Pendergrass, Merri; Granda-Ayala, Ramona; Lee, Tri Richard; Fonseca, Vivian A. Nonhyperglycemic Effects of Thiazolidinediones. *Ann. Intern. Med.* 134: 61 –71, 2001.

103. Kalbag, Jyoti B; Walter, Yulia H; Nedelman, Jerry R; McLeod, James F. Mealtime Glucose Regulation With Nateglinide in Healthy Volunteers. *Diabetes Care*. 24: 73 – 77, 2001.
104. Flores-Saenz, JL; Trujillo-Arriaga, HM; Rivas-Vilchis, JF; Mendez-Francisco, JD; Alarcón-Aguilar, FJ; Román-Ramos, Rubén. Crossover and Double Blind Study with Metformin and Rosiglitazone in Impaired Glucose Tolerance Subjects. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 46: 143 – 147, 2003.
105. Förster H, Haslbeck M, Mehnert H. Metabolic Studies Following the Oral Ingestion of Different Doses of Glucose. *Diabetes* 21:1102-1108, 1972.

## ANEXO No. 1

### HIPERGLUCEMIA

La glucemia medida durante un ayuno mayor de seis horas, puede ser:

- baja ( $< 60$  mg/dl)
- normal ( $60 \text{ mg/dl} \leq [G]_0 \leq 100 \text{ mg/dl}$ )
- moderadamente elevada (IFG) ( $100 \text{ mg/dl} \leq [G]_0 \leq 125 \text{ mg/dl}$ )
- anormalmente elevada (DM) ( $> 126$  mg/dl).

Después de la administración de una carga de glucosa, o después de ingerir un desayuno, la respuesta fisiológica normal esperada, es una elevación en el valor de la glucemia. Esta elevación, en la mayoría de los casos, es de leve ( $< 150$  mg/dl) a moderada ( $< 180$  mg/dl). Sin embargo, en algunos casos y por diversas razones, la glucemia medida de manera casual o aleatoria, es anormalmente elevada ( $[G]_t > 200$  mg/dl) no importando si su origen es postcarga o postprandial.

A estas glucemias anormalmente elevadas, se les define como Hiperglucemia.

Aunque no existe evidencia concluyente de la existencia de algún umbral en particular de valores de concentración de glucosa plasmática correlacionado con el desarrollo de las complicaciones de la DM, es bien sabido que la hiperglucemia está íntimamente correlacionada con la patogénesis de estas complicaciones, por lo que está considerada como uno de las primeras anormalidades del metabolismo de los carbohidratos y está fuertemente asociada con:

- a) La presencia de la retinopatía diabética (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)
- b) El desarrollo y el diagnóstico de la DM2.

- c) El riesgo de desarrollar enfermedades vasculares, mismas que pueden llevar a una falla coronaria, y/o a una falla cardíaca y/o a un accidente vascular cerebral (AVC) (10).
- d) Un incremento en las neoplasias (4).

Cuando se presenta hiperglucemia, parte de esta glucosa se adhiere a las proteínas estructurales de los vasos sanguíneos (arterias y arteriolas) modificando su rigidez mecánica, lo que a su vez conduce al desarrollo de las micro y macro angiopatías. Esto ha sido confirmado por los resultados obtenidos por el grupo de estudio DECODE (11, 12), en los que se ha demostrado que tanto la morbilidad como la mortalidad debidas a las complicaciones cardiovasculares que se presentan en la DM2 están mucho más correlacionadas con la hiperglucemia, postcarga o postprandial, que con el valor de la glucemia basal, y éste valor, por sí solo, no es suficiente para identificar a los sujetos con un factor de riesgo aumentado de muerte asociado con la hiperglucemia (13).

## **ANEXO No. 2**

### **DIABETES MELLITUS**

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde hace muchos siglos. Ésta es una enfermedad crónico – degenerativa, no infecto-contagiosa, que resulta de una severa alteración en el metabolismo de los carbohidratos y cuya principal característica, es la presencia de una elevada concentración de glucosa en la sangre o hiperglucemia. Ésta es una enfermedad tan compleja, que de hecho se le considera como un síndrome, y a pesar de haber sido muy estudiada, existen todavía muchos aspectos de ella que, o son poco claros, o han sido mal entendidos, o no han sido estudiados adecuadamente, o simplemente, no han sido detectados. La hiperglucemia que caracteriza a esta enfermedad casi siempre está relacionada con una o más de las siguientes tres causas:

- a) Insuficiencia total o parcial en la producción y/o liberación de la insulina.
- b) Reducida actividad biológica de la insulina.
- c) Resistencia a la insulina.

**SINTOMATOLOGÍA.-** Los principales síntomas característicos de esta enfermedad son:

- a) Hiperglucemia.- Valores elevados en la concentración de la glucosa sanguínea.
  - a)  $\geq 126$  mg/dl o  $\geq 7.0$  mmol/l o  $\geq 1\ 260$   $\mu$ g/ml en ayuno
  - b)  $\geq 200$  mg/dl o  $\geq 11.11$  mmol/l o  $\geq 2\ 000$   $\mu$ g/ml en una muestra aleatoria
- b) Glucosuria.- Presencia de glucosa en la orina.
- c) Poliuria.- Micciones abundantes y frecuentes (seis o más durante el día).
- d) Nicturia.- Micciones frecuentes y abundantes (tres o más durante la noche).
- e) Polidipsia.- Sed quemante y apremiante.
- f) Polifagia.- Apetito insaciable.

- g) Visión borrosa.
- h) Pérdida rápida de peso.
- i) Astenia.- Cansancio y fatiga extremos.
- j) Adinamia.- Sensación de desgano y falta de motivación para la realización de las actividades cotidianas.

CLASIFICACIÓN DE LA DM.- En general, la DM puede clasificarse en cuatro grandes grupos:

a) Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), anteriormente conocida como Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID) o Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) o Diabetes Mellitus Juvenil, clasificada en dos tipos principales:

- 1) DM producida por una ausencia de la producción de insulina, generalmente causada por una alteración autoinmune que produce autoanticuerpos, mismos que atacan y destruyen de manera selectiva a las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas, las únicas células de todo el organismo humano capaces de sintetizar y liberar insulina.
- 2) DM Idiopática.

Debido a la ausencia de insulina, las personas que padecen DM1, requieren de la administración de insulina para poder mantener la supervivencia. Puesto que la insulina es destruida por las enzimas proteolíticas del intestino, ésta se administra, hasta el día de hoy, de manera exógena por vía parenteral, normalmente a través de una inyección subcutánea.

b) Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), anteriormente conocida como Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) o Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) o Diabetes de la Madurez, que puede variar desde la presencia de la resistencia a la insulina, definida como una situación en donde la producción de insulina puede ser normal e incluso superior a la normal y aún así, la presencia de la hiperglucemia es del todo evidente, hasta un defecto predominantemente secretorio caracterizado por una insuficiencia relativa en la producción, la actividad biológica y/o la liberación de insulina, con o sin la presencia de la resistencia a la insulina. Las personas que padecen este tipo de DM pueden ser controladas con dieta, ejercicio y/o la administración de fármacos hipoglucemiantes y/o antihiperglucemiantes por vía oral, mismos que requieren, necesariamente, de la presencia de la insulina para ejercer su acción y en algunos casos, puede ser necesario el uso de insulina exógena para el control de esta enfermedad.

Además de la fuerte y bien conocida influencia de los factores genéticos, otro de los factores directamente relacionados con el desarrollo de la DM 2, es la presencia del síndrome “X”, también conocido como metabólico o plurimetabólico. Este es característico en prácticamente todas las personas que padecen Diabetes Mellitus tipo 2, que incluye, pero no está limitado a: sobrepeso u obesidad central, disfunción endotelial, estados protrombóticos y proinflamatorios, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, dislipidemia y resistencia a la insulina, con o sin la presencia de hiperglucemia. Sin embargo, hasta la fecha, no es claro qué es lo que se presenta primero, si la DM2 como consecuencia del Síndrome Metabólico, o el Síndrome Metabólico como consecuencia de la DM2. Por otra parte, en la mayoría de los casos, la DM2 cursa asintomática y sólo se

detecta cuando las complicaciones ya están presentes y éstas se hacen evidentes a través de la sintomatología.

- c) Diabetes gestacional, un tipo de DM, generalmente transitoria, que se presenta durante el embarazo y se controla con dieta e insulina exógena.
  
- d) Otros tipos específicos, cuya etiología puede ser muy diversa:
  - 1) Defectos genéticos en la función de las células  $\beta$  del páncreas.
  - 2) Defectos genéticos en la acción de la insulina.
  - 3) Enfermedades del páncreas exócrino (i. e. carcinoma pancreático, pancreatitis, pancreatectomía, etc.).
  - 4) Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma).
  - 5) Inducida por drogas u otros agentes químicos (Vacor, pentamidinas, etc.).
  - 6) Infecciones.
  - 7) Formas poco comunes pero específicas de DM inducida por agentes inmunes.
  - 8) Otros síndromes genéticos asociados con la DM (Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Síndrome de Wolfram, etc.).

Características de la DM1:

- Se presenta con más frecuencia en niños.
- El inicio de la enfermedad es muy rápido, con sed apremiante, micciones frecuentes, pérdida de peso importante y empeoramiento del estado general de salud en un período de días a semanas.

- Generalmente no existen antecedentes familiares; sin embargo, cuando éstos existen y son fuertes, los riesgos de padecer esta enfermedad se incrementan de manera importante.
- Se requiere de la aplicación de inyecciones de insulina para el control adecuado de la glucemia y consecuentemente, la supervivencia del individuo.
- Los niveles de glucosa sanguínea son muy sensibles a pequeños cambios en la dieta, el ejercicio y la dosis de insulina.

#### Características de la DM2:

- Se presenta con más frecuencia en adultos mayores de 35 años, aunque en los últimos años, ha sido cada vez es más frecuente su detección y diagnóstico en personas más jóvenes.
- El inicio de la enfermedad es lento, con sed, micciones frecuentes, pérdida de peso moderada y empeoramiento del estado general de salud en un período de semanas a meses.
- Frecuentemente se detectan antecedentes heredo-familiares de DM2.
- La mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico de la DM2, presentan sobrepeso u obesidad.
- Los niveles de glucosa sanguínea pueden mejorar sensiblemente con la pérdida moderada de peso, el control en la dieta y la práctica de ejercicio físico moderado.

Es posible prevenir o retrasar la DM2 si se establece una rutina de pérdida moderada de peso junto con la práctica de ejercicio físico de tipo aeróbico. La detección de alguno de los indicadores tempranos del desarrollo de la DM: IFG, IGT y/o IHP, coadyuvan en el criterio médico para decidir la prevención farmacológica de la DM2.

En sujetos con diagnóstico de DM2, el tratamiento inicia con dieta y ejercicio, seguido del uso de hipoglucemiantes o normoglucemiantes o antihipeglucemiantes orales, y en ciertos casos, con la administración ocasional de insulina para el control y regulación de la glucemia.

COMPLICACIONES DE LA DM.- Las complicaciones más frecuentes que se presentan en la Diabetes Mellitus, generalmente asociadas con la presencia de hiperglucemia, son:

- a) Retinopatía, que se inicia con visión borrosa y generalmente termina en ceguera total irreversible.
- b) Nefropatía, que afecta al glomérulo y puede llegar a insuficiencia y falla renal total.
- c) Micro y macroangiopatías, que producen modificaciones importantes e irreversibles en la elasticidad de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que favorece la generación de la aterosclerosis y que, por la isquemia que produce, es la causa principal de enfermedades del corazón, derrames cerebrales, infartos y Accidente Vascular Cerebral (AVC); estas angiopatías, junto con la neuropatía, producen una disminución en la velocidad de conducción nerviosa, mismas que reducen de manera importante la sensibilidad nerviosa y el flujo sanguíneo, principalmente en las extremidades inferiores, lo que puede generar el desarrollo y las posteriores complicaciones del pie diabético, que pueden llegar hasta la amputación de una o de las dos extremidades inferiores por gangrena gaseosa (14).

- d) Coma.
- e) Muerte.

A pesar del transcurso del tiempo y el avance en el conocimiento de esta enfermedad, la DM se sigue considerando como un padecimiento no curable pero sí controlable. Este control generalmente se realiza con diversas terapias, entre las que se incluye una dieta baja en carbohidratos y la práctica de ejercicio físico, además de la administración, si así se requiere, de fármacos hipoglucemiantes orales y/o de insulina exógena. Sin embargo, el control que se puede obtener está, en muchos casos, muy lejos de ser el óptimo.

A fin de ilustrar la preocupación mundial que actualmente prevalece respecto a esta enfermedad, considérese la siguiente información: Entre los años de 1995 y 2025 se espera que, entre la población adulta de los países en desarrollo, la DM se incremente en un 170%. Para el caso particular de México, considerado como uno de los diez primeros países con una alta proyección de esta enfermedad, principalmente en el grupo de edad comprendido entre los 45 y 65 años, se espera un incremento importante en los casos diagnosticados de DM. La tendencia que se espera para el año 2025, se presenta en la Figura A2.1.

Finalmente, la DM se considera como una enfermedad silenciosa, puesto que en muchos pacientes cursa de manera asintomática, y la presencia de los síntomas son solamente el reflejo de las complicaciones. Uno de los estudios que avalan esta afirmación son los resultados del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (Figura A2.1). (15) Las complicaciones están directamente correlacionadas con la presencia de hiperglucemia crónica, misma que, en la mayoría de los casos, no es detectada a tiempo. Por otra parte, existe el consenso general de que por cada persona diagnosticada con DM, existe al menos otra persona que presenta ya la enfermedad pero que cursa asintomática y

que por cualquier razón, aun no ha sido detectada. Esto último es muy importante, puesto que la DM es una enfermedad ampliamente diseminada que afecta aproximadamente al 15% de la población mundial, y se considera que de esta población, alrededor de un 10% está diagnosticada con DM1, aproximadamente el 80 % está diagnosticada con DM2 y el restante 10 %, comprende los casos de Diabetes gestacional y los otros tipos de DM. En México, la DM está considerada como:

- a) La primera causa de muerte a nivel nacional.
- b) Una de las principales causas de muerte a nivel hospitalario.
- c) La primera causa de la amputación de una o de las dos extremidades inferiores por causas no traumáticas.
- d) Una de las principales causas de incapacidad laboral, ya sea temporal o permanente.

Por todo lo hasta ahora expuesto, es claro que la DM es una enfermedad muy costosa, y que representa un muy complejo y severo problema de salud, tanto a nivel nacional como a nivel mundial (16, 17, 18) (Figura A2.2)

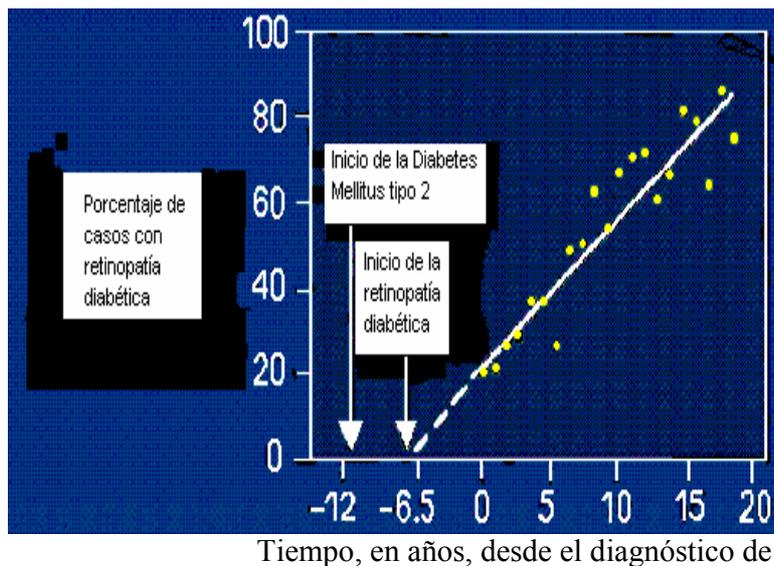


Figura A2.1. Prevalencia de la retinopatía diabética a partir del momento del diagnóstico de DM2. Adaptado de (15).

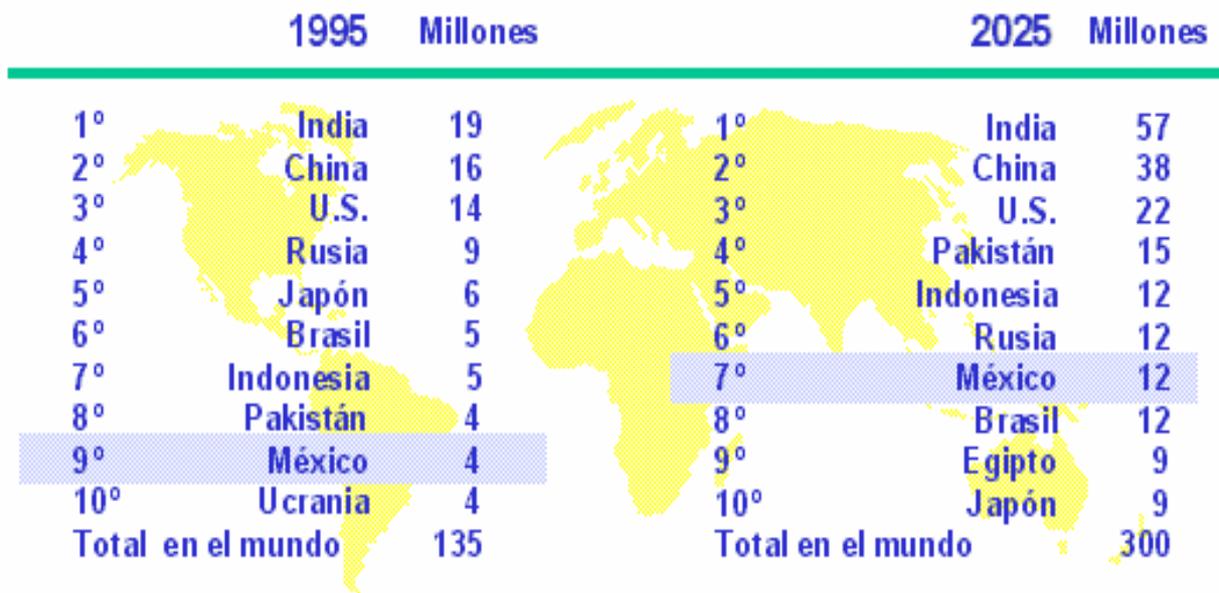


Figura A2.2. Previsión mundial del desarrollo de la Diabetes Mellitus. Tomado de (18).

### **ANEXO No. 3**

#### **MEDICIÓN DE LA GLUCEMIA**

La concentración de glucosa en plasma y/o sangre es, hasta el momento, una variable no eléctricamente transducible, lo que implica que, cada vez que se deba realizar una determinación del valor de la concentración de glucosa sanguínea, es absolutamente necesaria la obtención de una muestra de sangre, ya sea venosa o capilar. Estas muestras se obtienen empleando uno o más de los siguientes métodos:

**MEDICIÓN DIRECTA DE LA GLUCEMIA.**- Entre algunos de los métodos que miden la glucemia de una manera directa, se pueden mencionar los siguientes:

- a) Punción digito - capilar. Es necesario hacer una punción en la yema de uno de los dedos de la mano empleando una lanceta estéril, y la determinación se realiza empleando tiras reactivas (Glucosa – Oxidasa – Peroxidasa) y un glucómetro.
- b) Extracción venosa.- Se obtiene una muestra de sangre directamente de la vena con ayuda de una jeringa. La determinación se puede hacer empleando algún método de laboratorio clínico (Glucosa-Oxidasa-Peroxidasa, Ortotoluidina, etc.), empleando un Autoanalizador o con tiras reactivas.
- c) Perfusión. Se canaliza al sujeto y se perfunde con una solución salina (NaCl al 5%). Para obtener una muestra útil, es necesario desechar la primera sangre extraída, puesto que ésta está diluida con la solución salina. La determinación se puede hacer en sangre total o en plasma, empleando algún método de laboratorio clínico (Glucosa-Oxidasa-Peroxidasa, Ortotoluidina, etc.), empleando un Autoanalizador o con tiras reactivas

- d) Monitoreo crónico. Existen algunos aparatos de implante crónico que emplean electrodos desechables que manejan volúmenes de sangre del orden de unos cuantos  $\mu\text{l}$ , y con los que es posible obtener, “in situ”, una determinación de la concentración de glucosa sanguínea cada 5 minutos (19).

MEDICIÓN INDIRECTA DE LA GLUCEMIA.- Entre algunos de los métodos que miden la glucemia de una manera indirecta, se pueden mencionar los siguientes:

- a) Glucosuria.- Ésta no es una medición directa de la glucemia, pero puede ser útil en el diagnóstico de hiperglucemia.
- b) Cetonuria.- Los cuerpos cetónicos son productos intermedios del catabolismo de las grasas. En la DM, este catabolismo se encuentra incrementado, precisamente por la deficiencia de insulina y la necesidad de obtener energía a través de la gluconeogénesis.
- c) Proteínas glicadas.- Las proteínas pueden pasar por un proceso de glicación por la incorporación no enzimática de glucosa, misma que depende directamente de la concentración de glucosa en el medio, de manera que los sujetos diabéticos presentan concentraciones más elevadas de estas proteínas glicadas. En la práctica, se emplean dos de ellas:
- 1) Hemoglobina glicada o glucosilada. De las proteínas glicadas, las más importantes son la HbA1 y la HbA1c. Puesto que la glucosa del medio se adhiere a la hemoglobina de los eritrocitos, este método proporciona una buena medición de la glucemia promedio durante el tiempo de vida media de los

eritrocitos (aproximadamente 3 meses) y si bien pueden servir como coadyuvantes en el diagnóstico de la DM, no reflejan el comportamiento dinámico de la glucemia ni los estados agudos de hipoglucemia.

- 2) Fructosamina. La glucosa forma glucoproteínas estables con varias proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina y puesto que las proteínas, glicadas o no, sufren un catabolismo que tarda aproximadamente 17 días, ésta es una técnica que, a diferencia de la HbA1c, mide la glucemia media de las dos últimas semanas. Esta técnica tampoco es capaz de describir el comportamiento dinámico de la glucemia ni los estados agudos de hipoglucemia.

## **ANEXO No. 4**

### **CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL (CTGO)**

Esta es una prueba de laboratorio clínico desarrollada para valorar la forma en que un paciente responde (metaboliza, tolera la glucosa), cuando se le administra, por vía oral, una determinada cantidad de glucosa (estímulo). Es por ello que esta prueba debiera llamarse Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral. Sin embargo, en los usos y costumbres dentro del gremio médico, prevalece, aún hasta nuestros días, el término más conocido de Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa o CTOG.

La CTGO es una prueba de Laboratorio Clínico que se realiza con base en un procedimiento estándar que consiste en:

#### **CONDICIONES**

- Garantizar la ingesta de al menos 150 gramos de carbohidratos diarios, durante los tres días previos a la realización de la prueba.
- Garantizar un ayuno de entre 8 y 14 horas.
- La prueba se debe realizar entre las 07: 00 y las 08 : 00 horas a fin de evitar, en la medida de lo posible, la interferencia de eventos metabólicos relacionados con los ciclos circadianos.
- Previo a, y durante la prueba, el paciente no debe fumar, ni ingerir bebidas que contengan alcohol y/o cafeína o sus derivados (café, chocolate o té).

## DESARROLLO

- El paciente no debe ingerir ningún tipo de alimento y/o bebida, excepto, si así se desea, agua en cantidades moderadas.
- El paciente debe, en la medida de lo posible, estar relajado y en todo momento, evitar cualquier situación de esfuerzo y/o estrés, ya sea físico, emocional y/o intelectual. Es por ello que deberá evitarse cualquier tipo de lectura, hacer o atender llamadas telefónicas, salir del recinto donde se realiza la prueba, etc.
- Se debe obtener una muestra de sangre, ya sea venosa o capilar, a fin de determinar la concentración de glucosa sanguínea en ayuno ( $[G]_0$ ). A este valor también se le conoce como concentración basal o valor de glucosa basal, o glucemia basal.
- Verificar que, de acuerdo con el criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM) (20, 21), el valor de esta concentración basal se encuentre en el rango:

$$60 \text{ mg/dl} \leq [G]_0 < 100 \text{ mg/dl} \quad \text{Normal}$$

o

$$100 \leq [G]_0 \leq 126 \text{ mg/dl} \quad \text{IFG (Impaired Fasting Glucose)}$$

- Una vez realizada esta verificación, se administra por vía oral, en un tiempo considerado como  $t = 0$ , una carga de glucosa que deberá ser ingerida lo más rápidamente posible, en todo caso, en un tiempo no mayor a un minuto.
- De manera estándar, la carga de glucosa es una solución compuesta de:
  - a) 250 ml de agua.
  - b) 1.75 gramos de glucosa anhidra por cada kilogramo de peso corporal, hasta un máximo de 75 gramos.

Esto implica que a cualquier persona que pese más de 42.86 Kg, se le deberá administrar la carga con 75 gr de glucosa anhidra.

Con el objeto de enmascarar un poco el sabor tan dulce de la carga, se puede agregar el jugo de la mitad de un limón de tamaño mediano.

- Tomar muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo a fin de determinar, en cada una de estas muestras, la concentración de glucosa en sangre y/o en plasma.

De manera general, los intervalos de muestreo que se consideran como estándar, y que se emplean en la práctica clínica, son dos: a)  $\Delta t = 60$  minutos y b)  $\Delta t = 30$  minutos.

Los tiempos que se consideran estándar en cuanto a la duración de la prueba son dos:

a) 120 minutos y b) 180 minutos.

Si durante el desarrollo de la prueba, el paciente presenta algún problema (mareo, náusea, lipotimia, hipoglucemia, hiperglucemia, etc.), la prueba deberá suspenderse de inmediato y el responsable de aplicar la prueba, deberá actuar en consecuencia.

## **ANEXO No. 5**

### **DETERIORO DE LA GLUCOSA EN EL AYUNO (IMPAIRED FASTING GLUCOSE)**

### **DETERIORO DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE)**

Puesto que el control de la DM2 no es del todo óptimo, su prevención es de la mayor importancia. Una forma de lograr esta prevención es el detectar, de manera muy temprana, algunos de los factores responsables del desarrollo de la DM2.

Hasta la fecha, empleando la CTOG estándar, es posible detectar y diagnosticar dos indicadores tempranos de las anormalidades del metabolismo de la glucosa:

- a) El Deterioro de la Glucosa en el Ayuno o Impaired Fasting Glucose (IFG) y
- b) El Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa o Impaired Glucose Tolerance (IGT)

La presencia de al menos uno de estos dos factores, define el diagnóstico de Pre-diabetes.

La justificación de que el IGT es realmente un indicador temprano, radica en el hecho de que existe una fuerte evidencia epidemiológica entre las concentraciones de glucosa plasmática  $\geq 140$  mg/dl en la muestra de las 2 horas y la aparición de la DM2, por lo que la presencia del IGT se considera como una fase previa del desarrollo de la DM2 y por ende, también se considera, hasta la fecha, como el mejor indicador temprano del desarrollo de la DM2 (10, 26, 27, 28).

El IFG está considerado por el ECDCDM como un indicador temprano, debido a la búsqueda de un cierto valor crítico de glucemia en ayunas: En 1997  $\geq 110$  mg/dl, y en 2002  $\geq 100$  mg/dl, que junto con la presencia del IGT, pueda prevenir el desarrollo de la Diabetes Mellitus.

Puesto que al momento del diagnóstico de DM2, las alteraciones microvasculares muy frecuentemente ya existen (15), la detección temprana de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos a través de la CTOG, permitiría sugerir al paciente realizar cierto tipo de acciones específicas, ya sea preventivas o correctivas, a fin de evitar que estas alteraciones microvasculares se compliquen y puedan comprometer a otros tejidos u órganos.

**ANEXO No. 6**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLÍNICA**

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
dd mmm aaaa

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

**Análisis Dinámico de la Glucemia**

El objetivo del estudio es: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Se me ha explicado que mi participación consistirá en : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios, derivados de mi participación en el estudio, y que son los siguientes: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

El investigador principal, se ha comprometido conmigo a responder cualquier pregunta y a aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios y cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. (En caso de que el proyecto modifique o interfiera mi tratamiento habitual, el investigador principal se compromete a proporcionarme, aun sin yo solicitarlo, toda la información, veraz y oportuna, sobre cualquier otro procedimiento alternativo y adecuado, que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo por parte de mi médico tratante.

El investigador principal me ha dado amplias seguridades de que se respetarán los principios contenidos en la **Declaración de Helsinki**, que no se me identificara en absoluto en ninguna de las presentaciones o publicaciones que se deriven de los resultados de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad, serán manejados de forma absolutamente confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer con respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del investigador principal**

**Testigos:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ANEXO No. 7

### ALGORITMO

#### I. NÚMERO DE FUNCIONES

El número de funciones involucradas en la dinámica del sistema y los tiempos de desplazamiento,  $tr_i$ , se determinan con base en dos criterios:

- a) La obtención del análisis espectral de los datos experimentales.
- b) El cálculo de la segunda derivada con respecto al tiempo, tanto de los valores originales, como de la aproximación "spline cúbica" de los datos originales.

Una vez conocido el número de funciones y los correspondientes tiempos de desplazamiento,  $tr_i$ , a los valores experimentales se les resta el valor de la concentración basal,  $[G]_0$ , y se segmenta la tabla de datos para realizar cada una de las aproximaciones funcionales.

La aproximación multifuncional se realiza en varios pasos:

Para el primer segmento ( $i = 1$ ), se consideran los valores experimentales comprendidos entre  $tr_1$  y  $tr_2$ . Este primer segmento de la tabla de datos corresponde a la primera función,  $f_1(t)$ , y define a la primera secuencia,  $f_1[n] = [G1]$ . Esta secuencia se procesa empleando el algoritmo desarrollado para obtener los parámetros óptimos que ajustan la función  $f_1(t)$  asociada con este segmento.

Para el segundo segmento ( $i = 2$ ), se consideran los datos experimentales comprendidos entre  $tr_2$  y  $tr_3$ . Estos datos corresponden a la suma de las funciones  $f_1(t) + f_2(t) = [G2]$ , por lo que la diferencia entre los datos originales del segundo segmento, y la extrapolación de la función  $f_1(t)$  obtenida en el primer segmento, define la segunda secuencia  $f_2[n] = [G2] - f_1[n]$ . Esta segunda secuencia se procesa con el algoritmo desarrollado para obtener los parámetros óptimos que ajustan la función  $f_2(t)$  asociada con este segmento.

Para el N-ésimo segmento ( $i = N$ ), se consideran los datos comprendidos entre  $t_{rN}$  e  $\infty$ . Estos datos corresponden a la suma de las funciones  $f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + \dots + f_N(t) = [G_N]$ , por lo que la diferencia entre los datos originales del N-ésimo segmento y la extrapolación de la sumatoria de las funciones obtenidas en los segmentos anteriores, define la última secuencia:  $f_N[n] = [G_N] - (f_1[n] + f_2[n] + f_3[n] + \dots + f_{N-1}[n])$ . Esta última secuencia se procesa con el algoritmo desarrollado para obtener los parámetros óptimos que ajustan la última función,  $f_N(t)$ , asociada con este último segmento.

De manera general:

$$f_i(t) = f([G_i]) = f(f_i[n]) \quad \text{y} \quad f_i(t) = [G_i] - \sum_{i=2}^{N-1} f_{i-1}[n]$$

La sumatoria de las funciones:  $f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + \dots + f_N(t)$ , sumada a la concentración basal,  $[G]_0$ , define la señal  $g(t)$ . Cada una de las funciones,  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $\dots$ ,  $f_N(t)$ , se obtienen, empleando el siguiente:

## II. ALGORITMO

convant = 0; B = número de bits; M = número de valores experimentales.

**INICIO:** lectura de las secuencias de datos:  $t[n]$  y  $g[n]$ .

% Cálculo de los valores semilla para los parámetros:

$C$ ,  $\alpha$  y  $\omega$  en función de los datos experimentales.

### ITERACIONES:

$$P(1, 1) = C \quad P(1, 2) = \alpha \quad P(1, 3) = \omega$$

desde  $j = 1$  hasta 3

desde  $i = 1$  hasta  $2 * B$

$$P(i, j) = P(i, j) \pm [P(i, j) / (2^i)]$$

$$e = \sum_{m=1}^M \left| g[m] - [P(i, 1) * \text{EXP}(-P(i, 2) * t[m]) * \text{SIN}(P(i, 3) * t[m])] \right|^2$$

siguiente i

% Búsqueda del valor mínimo de e.

% Identificación del k-ésimo parámetro P ( k, j ), asociado con este error mínimo.

P ( i, j ) = P ( k, j )

siguiente j

conv = SQRT { [ C - P ( k, 1 ) ] ^ 2 + [ α - P ( k, 2 ) ] ^ 2 + [ ω - P ( k, 3 ) ] ^ 2 }

si conv = convant, entonces **TERMINA**

si conv ≠ convant, entonces C = P ( k, 1 ), α = P ( k, 2 ), ω = P ( k, 3 )

convant = conv

ir a **ITERACIONES**

B puede ser cualquier número potencia de 2 (i. e. 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, . . . )

En el caso particular del presente proyecto, se usó B = 32.

## ANEXO No. 8

### LINEALIDAD

Para un Sistema Lineal e Invariante con el Tiempo (SLIT) se define:

A) Linealidad:

- a) Si la salida  $y_1(t)$  esta determinada por la excitación  $x_1(t)$ , o equivalentemente, la salida  $a \cdot y_1(t)$  corresponde a la entrada  $a \cdot x_1(t)$ , donde  $a$  es una constante arbitraria y
- b) Si la salida  $y_2(t)$  esta determinada por la excitación  $x_2(t)$ , o equivalentemente, la salida  $b \cdot y_2(t)$  corresponde a la entrada  $b \cdot x_2(t)$ , donde  $b$  es una constante arbitraria y
- c) Si la salida  $y_3(t)$  esta determinada por la excitación  $x_3(t)$ , o equivalentemente, la salida  $c \cdot y_3(t)$  corresponde a la entrada  $c \cdot x_3(t)$ , donde  $c$  es una constante arbitraria, y . . .

d) Por otra parte, si cuando se excita al sistema con la suma de entradas:

$a \cdot x_1(t) + b \cdot x_2(t) + c \cdot x_3(t) + . . .$ , la salida que se obtiene es:

$a \cdot y_1(t) + b \cdot y_2(t) + c \cdot y_3(t) + . . .$

Entonces, si la sumatoria de las salidas:  $a \cdot y_1(t) + b \cdot y_2(t) + c \cdot y_3(t) + . . .$ , debida a cada una de las entradas individuales:  $a \cdot x_1(t)$ ,  $b \cdot x_2(t)$ ,  $c \cdot X_3(t)$ , . . . , es igual a la salida:  $a \cdot y_1(t) + b \cdot y_2(t) + c \cdot y_3(t) + . . .$ , debida a la suma de entradas:  $a \cdot x_1(t) + b \cdot x_2(t) + c \cdot x_3(t) + . . .$ , se dice que el sistema es lineal.

Esto se presenta de manera gráfica en la Figura A8.1.

Como corolario, si un determinado sistema es lineal, también admite superposición.

B) Invariancia con el tiempo: Se dice que un sistema es invariante con el tiempo si:

a)  $x(t) \Rightarrow y(t)$  entonces  $x(t - t_0) \Rightarrow y(t - t_0)$

C) Estabilidad: Se dice que un sistema es estable si:

a) A entradas acotadas se obtienen salidas acotadas y

b) Si para cuando  $t \rightarrow \infty$ ,  $y(\infty) \rightarrow 0$

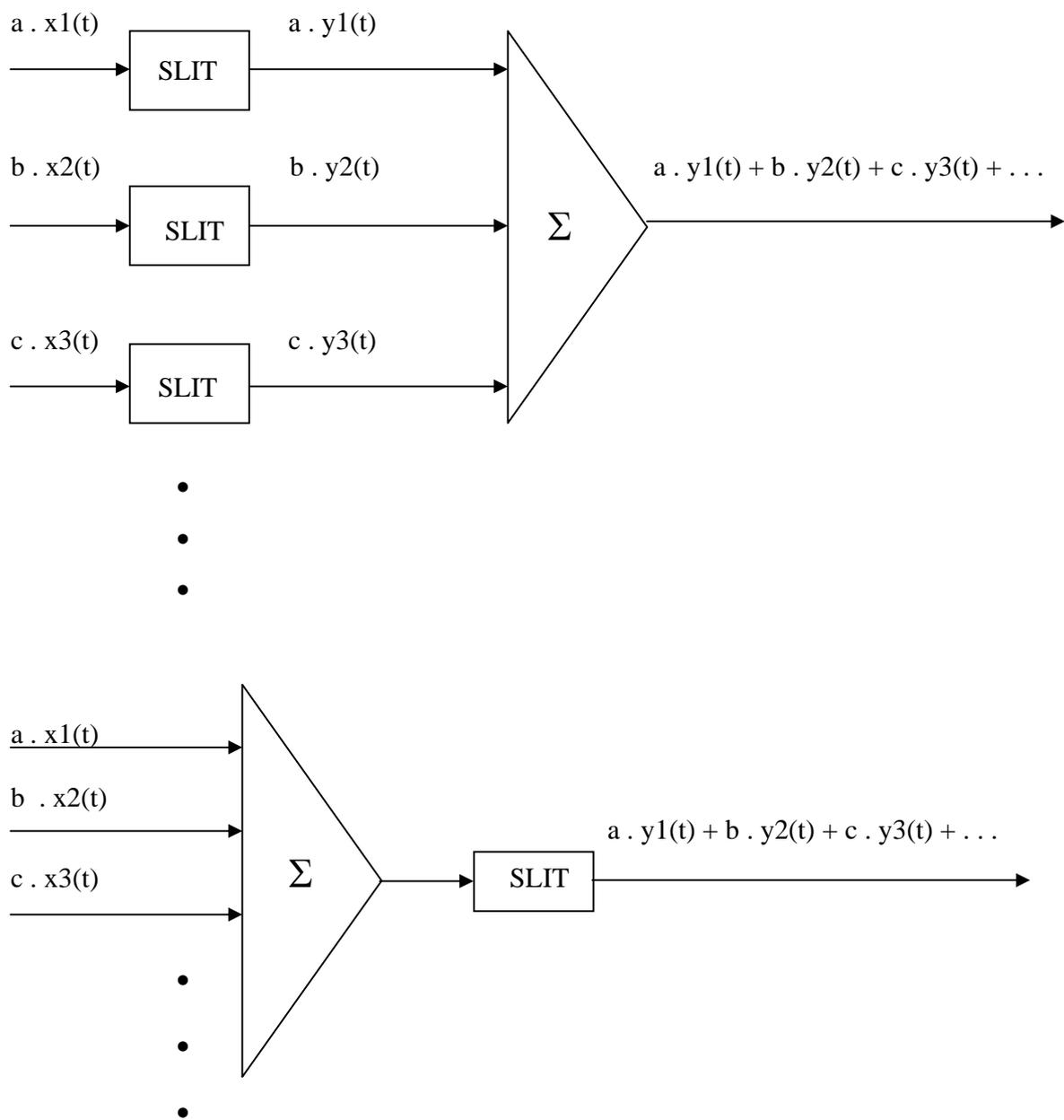


Figura A8.1. Representación esquemática del concepto de linealidad.

## ANEXO No. 9

### FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA, MODELO MECÁNICO EQUIVALENTE, ANÁLISIS DE ESTABILIDAD, ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y SIMULACIÓN

#### FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA

La forma general para la representación de un Sistema Lineal Invariante con el Tiempo (SLIT), en función del Espacio de Estados (Forma o Representación Canónica) es:

$$\dot{x}(t) = [A] \cdot x(t) + [B] \cdot u(t) \quad [A9.1]$$

$$y(t) = [C] \cdot x(t) + [D] \cdot u(t)$$

Esta representación es general, y puede describir sistemas con múltiples entradas y múltiples salidas (Multi Input Multi Output o MIMO). Si el sistema a considerar, como es el caso que se propone, es un sistema de una sola entrada y una sola salida (Single Input Single Output o SISO), entonces:

$x(t)$  es el Vector de Estados, de dimensión  $[n \times 1]$

$\dot{x}(t)$  es la derivada con respecto al tiempo del Vector de Estados, de dimensión  $[n \times 1]$

$u(t)$  es la Entrada de Control, de dimensión  $[n \times 1]$

$y(t)$  es la Salida del Sistema, de dimensión  $[1 \times 1]$

$[A]$  es la Matriz del Sistema o Matriz de la Planta, de dimensión  $[n \times n]$

$[B]$  es la Matriz de Entrada o Matriz de Control, de dimensión  $[n \times 1]$

$[C]$  es la Matriz de Salida o Matriz de Medición, de dimensión  $[1 \times n]$

$[D]$  es la Matriz de Transmisión Directa, de dimensión  $[1 \times n]$

Si  $[A]$  y  $[B]$  son matrices de coeficientes constantes, entonces el sistema es invariante con el tiempo.

En la Figura A9.1 se muestran las relaciones entre los vectores y las matrices.

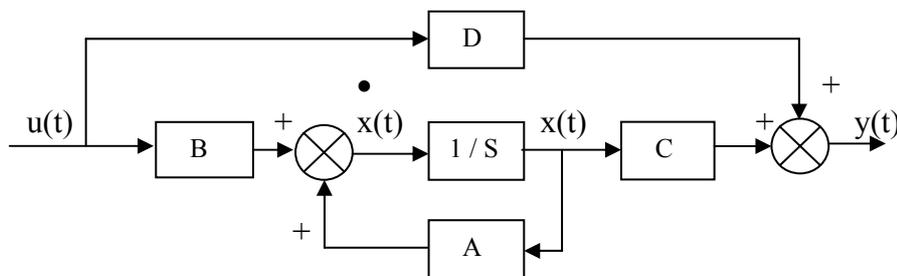


Figura A9.1. Relaciones entre los vectores y las matrices en un Sistema de Control.  
Esta representación es una forma de visualizar las ecuaciones [A9.1]

La Función de Transferencia de un Sistema Lineal Invariante con el Tiempo, se define como la relación de la señal de la salida con respecto a la señal de la entrada en términos de la Transformada de Laplace, sujeta a condiciones iniciales nulas.

Aplicando la Transformada de Laplace al conjunto de ecuaciones [A9.1], se tiene que:

$$S \cdot X(S) = [A] \cdot X(S) + [B] \cdot U(S)$$

Factorizando a  $X(S)$ :

$$X(S) \cdot [S \cdot I - A] = [B] \cdot U(S)$$

Despejando a  $X(S)$ :

$$X(S) = [S \cdot I - A]^{-1} \cdot [B] \cdot U(S)$$

Substituyendo en la expresión de la salida:

$$Y(S) = [C] \cdot [S \cdot I - A]^{-1} \cdot [B] \cdot U(S) + [D] \cdot U(S)$$

Factorizando a  $U(S)$ :

$$Y(S) = \{ [C] \cdot [S \cdot I - A]^{-1} \cdot [B] + [D] \} \cdot U(S)$$

Entonces, la Función de Transferencia es:

$$\mathbf{H(S)} = \mathbf{Y(S)/U(S)} = [\mathbf{C}] \cdot [\mathbf{S \cdot I - A}]^{-1} \cdot [\mathbf{B}] + [\mathbf{D}] \quad [\text{A9.2}]$$

El diagrama de bloques para cada subsistema, obtenido con base en los parámetros calculados en el presente trabajo, es el que se muestra en la Figura A9.2.

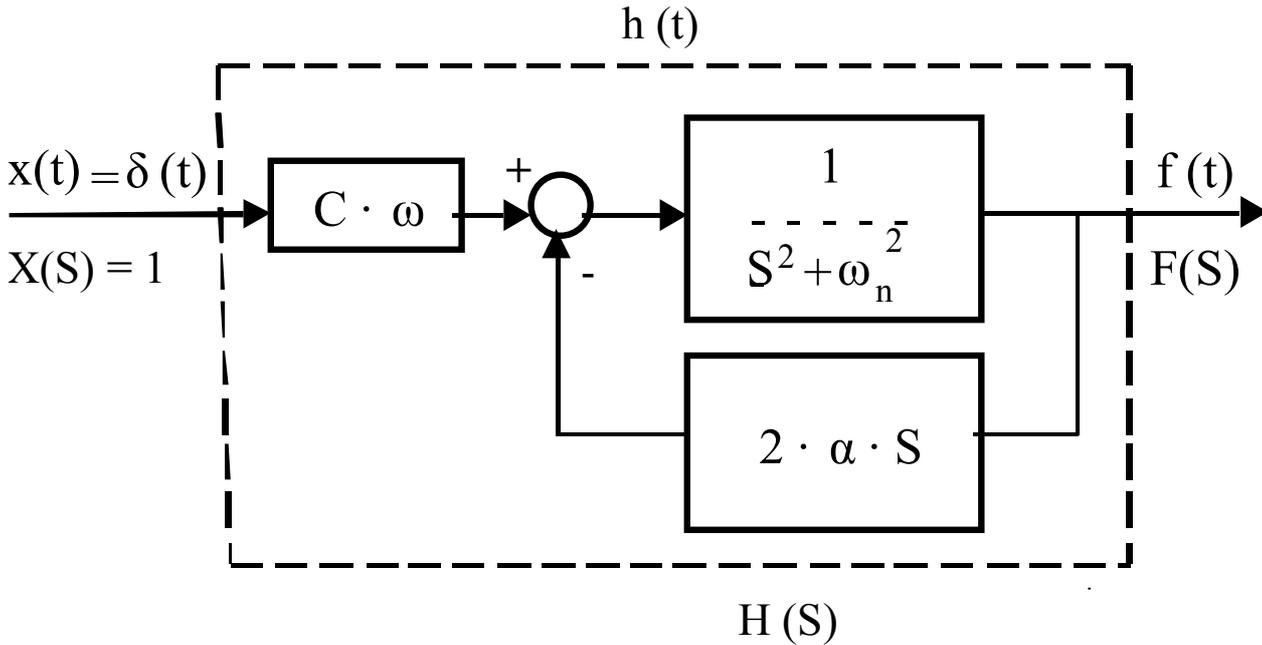


Figura A9.2. Diagrama de bloques propuesto para cada subsistema en función de los parámetros calculados.

De acuerdo con el diagrama de bloques de la Figura A9.2, la función de transferencia para cada subsistema es:

$$\mathbf{H(S)} = \mathbf{F(S)/X(S)} = \mathbf{F(S)} = \frac{\mathbf{C \cdot \omega}}{\mathbf{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega n^2}} = \frac{\mathbf{C \cdot \omega \cdot \frac{1}{S^2 + \omega n^2}}}{\mathbf{1 + (2 \cdot \alpha \cdot S) \cdot \frac{1}{S^2 + \omega n^2}}}$$

[A9.3]

## MODELO MECÁNICO EQUIVALENTE

Una forma equivalente de visualizar el comportamiento dinámico de la glucemia, es a través del empleo de analogías. En este anexo, se propone una analogía entre el sistema propuesto y un modelo mecánico equivalente Masa – Amortiguador – Resorte (MBK) y se presenta en la Figura A9.3.

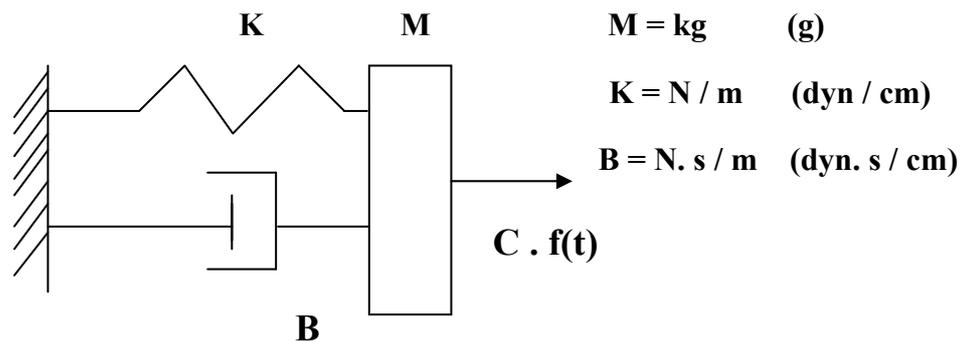


Figura A9.3. Sistema mecánico equivalente.

La ecuación diferencial que rige el comportamiento dinámico del sistema mecánico de la Figura A9.3 es:

$$C \cdot f(t) = M \cdot \frac{d^2x(t)}{dt^2} + B \cdot \frac{dx(t)}{dt} + K \cdot x(t) \quad [\text{A9.4}]$$

Aplicando la Transformada de Laplace en la ecuación [A9.4], se obtiene la ecuación [A9.5].

$$C \cdot F(S) = (M \cdot S^2 + B \cdot S + K) \cdot X(S) \quad [\text{A9.5}]$$

Si se considera que la excitación a este sistema es un impulso unitario,  $f(t) = \delta(t)$ , entonces  $F(S) = 1$ , por lo que la Función de Transferencia es:

$$H(S) = X(S)/F(S) = X(S) \frac{C/M}{S^2 + S \cdot B/M + K/M} = \frac{C/M \cdot \frac{1}{S^2 + K/M}}{1 + (S \cdot B/M) \cdot \frac{1}{S^2 + K/M}}$$

[A9.6]

Puede observarse que las funciones de transferencia [A9.3] y [A9.6], son equivalentes.

Por otra parte, de la ecuación [A9.5], se tiene que:

$$F(S) \cdot C/M - S \cdot B/M \cdot X(S) = (S^2 + K/M) \cdot X(S) \quad [A9.7]$$

A partir de la Función de Transferencia [A9.6], o de la ecuación [A9.7], se puede construir el diagrama de bloques de la Figura A9.4.

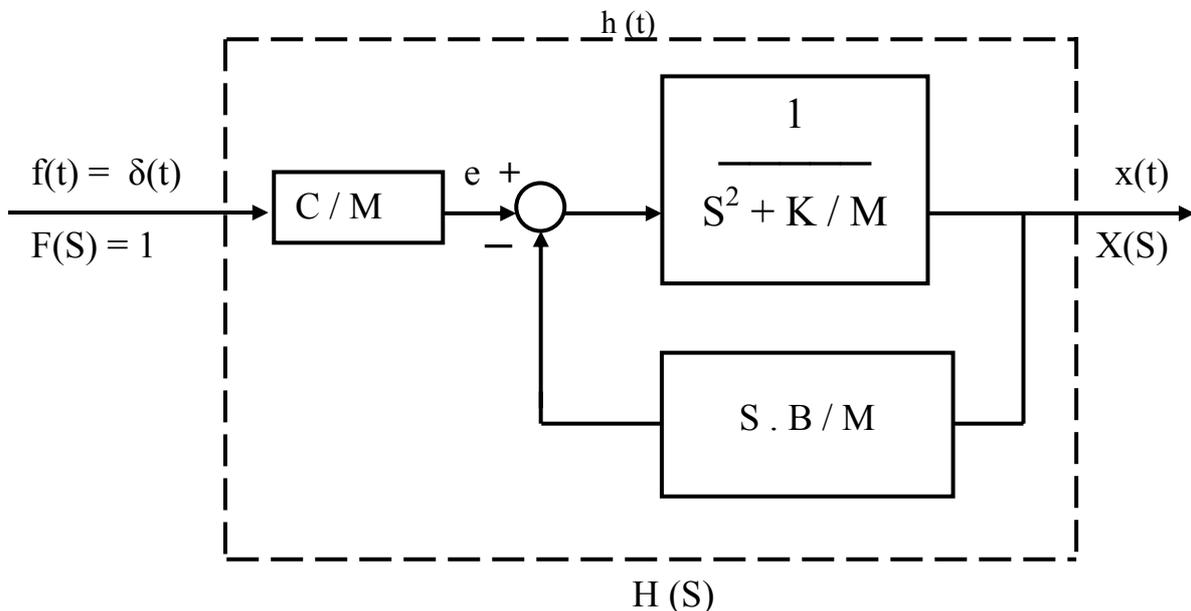


Figura A9.4. Diagrama de bloques del sistema mecánico equivalente.

Comparando las funciones de transferencia [A9.3] y [A9.6], es posible obtener los parámetros del modelo mecánico equivalente en función de los parámetros del sistema propuesto:

$$M = 1/\omega \quad B = 2 \cdot \alpha \cdot M \quad K = M \cdot \omega_n^2 = M \cdot (\alpha^2 + \omega^2)$$

De la definición de los parámetros del sistema mecánico, es posible obtener un sistema consistente equivalente de unidades:

Sistema Internacional de Unidades (SI): Si  $N = \text{Kg} \cdot \text{m} \cdot \text{seg}^{-2} \Rightarrow J = \text{N} \cdot \text{m}$ , entonces:

$$M = \text{kg} \quad B = \text{N} \cdot \text{seg} \cdot \text{m}^{-1} \quad K = \text{N} \cdot \text{m}^{-1}$$

Sistema cgs: Si  $\text{dyn} = \text{g} \cdot \text{cm} \cdot \text{seg}^{-2} \Rightarrow \text{erg} = \text{dyn} \cdot \text{cm} = 10^{-7} \text{ J}$ , entonces:

$$M = \text{g} \quad B = \text{dyn} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-1} \quad K = \text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$$

Puesto que el sistema propuesto es un sistema de segundo orden, se tiene que:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\omega n^2 & -2a \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u(t) \quad [\text{A9.7}]$$

$$y(t) = [C \cdot \omega \quad 0] \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + [0] u(t)$$

o equivalentemente:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -K/M & -B/M \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u(t) \quad [\text{A9.8}]$$

$$y(t) = [C/M \quad 0] \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + [0] u(t)$$

Aplicando la ecuación [A9.2] a las representaciones matriciales [A9.7] y [A9.8], se llega a las funciones de transferencia definidas por [A9.3] y [A9.6] respectivamente.

## ANÁLISIS DE ESTABILIDAD

Se dice que un sistema es estable cuando:

- a) A entradas acotadas se obtienen salidas acotadas y
- b) Cuando  $t \rightarrow \infty$ , la amplitud de la señal de salida,  $y(\infty) \rightarrow 0$

La función propuesta cumple con estos supuestos.

Además, la Función de Transferencia del sistema propuesto es:

$$F(S) = \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega n^2} \quad \text{por lo que el arreglo de Routh – Hurwitz es:}$$

$$\begin{array}{l|ll} f_2 & 1 & \omega n^2 \\ f_1 & 2 \cdot \alpha & \\ f_0 & \omega n^2 & \end{array}$$

Entonces:

- No existen cambios de signo en los coeficientes de la primera columna del arreglo, aún para el caso en que  $\alpha = 0$  (sistema no amortiguado o marginalmente estable), por lo que el sistema es estable  $\forall \alpha > 0$ .
- Al no existir ceros, no existe la posibilidad de que el Lugar Geométrico de las Raíces (LGR) presente trayectorias contenidas dentro del semiplano derecho.
- Al no existir ceros, el sistema es de Fase Mínima.

Estos argumentos garantizan la estabilidad del sistema propuesto.

## ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Considérese el diagrama de bloques de la Figura A9.5.

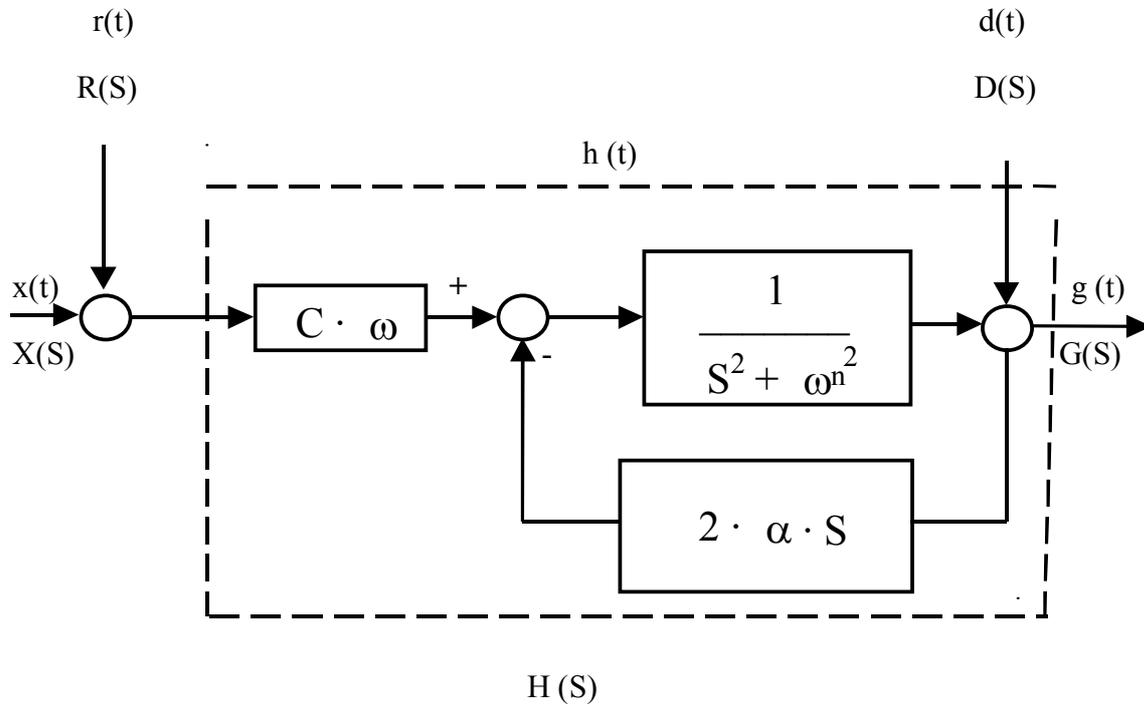


Figura A9.5. Diagrama de bloques para el Análisis de Sensibilidad.

Donde  $R(S)$  son las perturbaciones en la entrada,  $D(S)$  son las perturbaciones en la salida y la Función de Transferencia del Sistema es:

$$H(S) = \frac{G(S)}{X(S)} = \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2}$$

Considérense los casos donde las perturbaciones,  $R(S)$  y  $D(S)$ , son nulas.

a) Sensibilidad de  $H(S)$  con respecto a  $C$ :

$$\frac{dH(S) / H(S)}{dC / C} = \frac{C}{H(S)} \cdot \frac{\partial H(S)}{\partial C} = \frac{C \cdot [S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2]}{C \cdot \omega} \cdot \frac{\partial}{\partial C} \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2} = 1$$

Entonces:

$$\frac{H(S)}{C} = 1$$

b) Sensibilidad de H(S) con respecto a  $\omega$ :

$$\frac{dH(S)/H(S)}{d\omega/\omega} = \frac{\omega}{H(S)} \cdot \frac{\partial H(S)}{\partial \omega} = \frac{\omega \cdot [S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2]}{C \cdot \omega} \cdot \frac{\partial}{\partial \omega} \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2} = 1$$

Entonces:

$$\frac{H(S)}{S} = 1$$

c) Sensibilidad de H(S) con respecto a  $\alpha$  :

$$\frac{dH(S)/H(S)}{d\alpha/\alpha} = \frac{\alpha}{H(S)} \cdot \frac{\partial H(S)}{\partial \alpha} = \frac{\alpha \cdot [S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2]}{C \cdot \omega} \cdot \frac{\partial}{\partial \alpha} \frac{C \cdot \omega}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2}$$

$$= \frac{-2 \cdot \alpha \cdot S}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2} \quad \text{Pero } S = j \cdot \omega ; S^2 = -\omega^2 \text{ y } \omega_n^2 = \alpha^2 + \omega^2$$

Entonces

$$\frac{H(S)}{S} = \frac{2 \cdot \omega}{(\alpha^2 + 4 \cdot \omega^2)^{1/2}} \operatorname{tg}^{-1} \left( \frac{\alpha}{2 \cdot \omega} \right)$$

Si  $\alpha \ll \omega$  entonces

$$\frac{H(S)}{S} \rightarrow 1$$

Considérense ahora los casos en donde  $R(S) \neq 0$  y  $D(S) = 0$  y  $R(S) = 0$  y  $D(S) \neq 0$

Por simplicidad, considérese que:

$$K = C \cdot \omega \quad G(S) = \frac{1}{S^2 + \omega_n^2} \quad H(S) = 2 \cdot \alpha \cdot S$$

i) Sensibilidad con respecto a R(S):

$$T_r(S) = \frac{K \cdot G(S)}{1 + G(S) \cdot H(S)} \rightarrow \frac{H(S)}{T_r(S)} = \frac{G(S) / X(S)}{G(S) / R(S)} = \frac{K \cdot G(S) / [1 + G(S) \cdot H(S)]}{K \cdot G(S) / [1 + G(S) \cdot H(S)]} = 1$$

ii) Sensibilidad con respecto a D(S) :

$$T_d(S) = \frac{1}{1 + G(S) \cdot H(S)} \rightarrow \frac{H(S)}{T_d(S)} = \frac{G(S) / X(S)}{G(S) / D(S)} = \frac{K \cdot G(S) / [1 + G(S) \cdot H(S)]}{1 / [1 + G(S) \cdot H(S)]}$$

$$= K \cdot G(S) = C \cdot \omega \cdot \frac{1}{S^2 + \omega_n^2} = \frac{1}{S^2 + \alpha^2 + \omega^2} = \frac{C \cdot \omega}{\alpha^2}$$

Los resultados se resumen en la Tabla A9.1, en donde se muestra que el sistema sólo es sensible a modificaciones en  $\alpha$ , es decir, en el factor de retroalimentación, es decir, en el único factor susceptible de modificación por parte del investigador.

Tabla A9.1 Análisis de Sensibilidad

		S = 0	S = j . $\omega$
$\frac{H(S)}{S}$	1	nd	nd
$\frac{C}{H(S)}$	1	nd	nd
$\frac{\omega}{H(S)}$	$\frac{-2 \cdot \alpha \cdot S}{S^2 + 2 \cdot \alpha \cdot S + \omega_n^2}$	0	$\frac{2 \cdot \omega}{(\alpha^2 + 4 \cdot \omega^2)^{1/2}} \angle \text{tg}^{-1}\left(\frac{\alpha}{2 \cdot \omega}\right)$
$\frac{H(S)}{R(S)}$	1	nd	nd
$\frac{H(S)}{D(S)}$	$\frac{C \cdot \omega}{\alpha^2}$	nd	nd

## SIMULACIÓN

Despejando la derivada de mayor orden en la ecuación [A9.4], se tiene que:

$$d^2x(t)/dt^2 = f(t) \cdot C / M - B / M \cdot dx(t)/dt - K / M \cdot x(t) \quad [A9.9]$$

A partir de la ecuación [A9.9], se obtiene el alambrado de simulación que se presenta en la Figura A9.6.

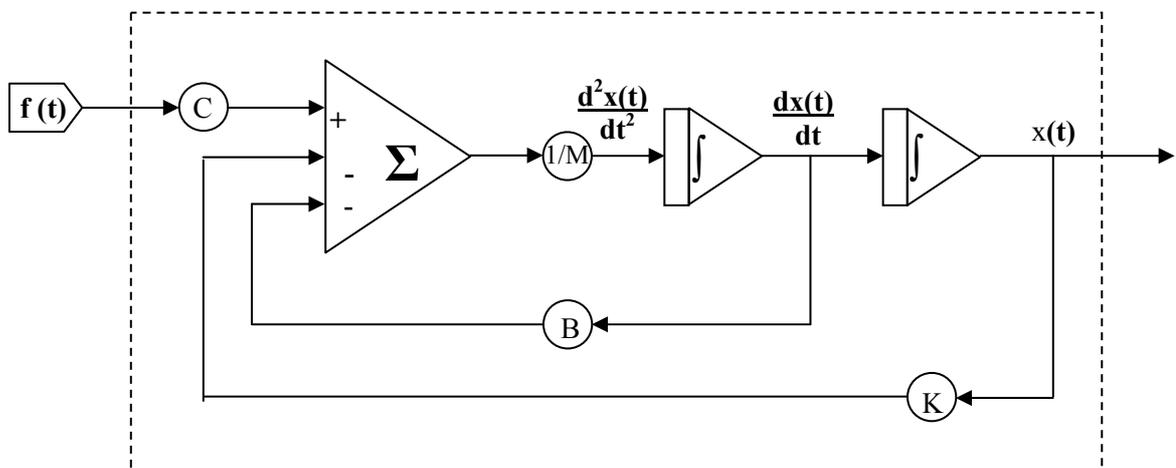


Figura A9.6. Alambrado de simulación para el sistema mecánico equivalente.

De manera general, cada subsistema se puede simular de tres maneras equivalentes:

- Función de Transferencia (ecuación [A9.6] )
- Espacio de Estados (ecuación [A9.8] )
- Ecuaciones Diferenciales (ecuación [A9.9] )

En la Figura A9.7, se presenta el alambrado en SIMULINK (The MathWorks, Inc.) para cada subsistema.

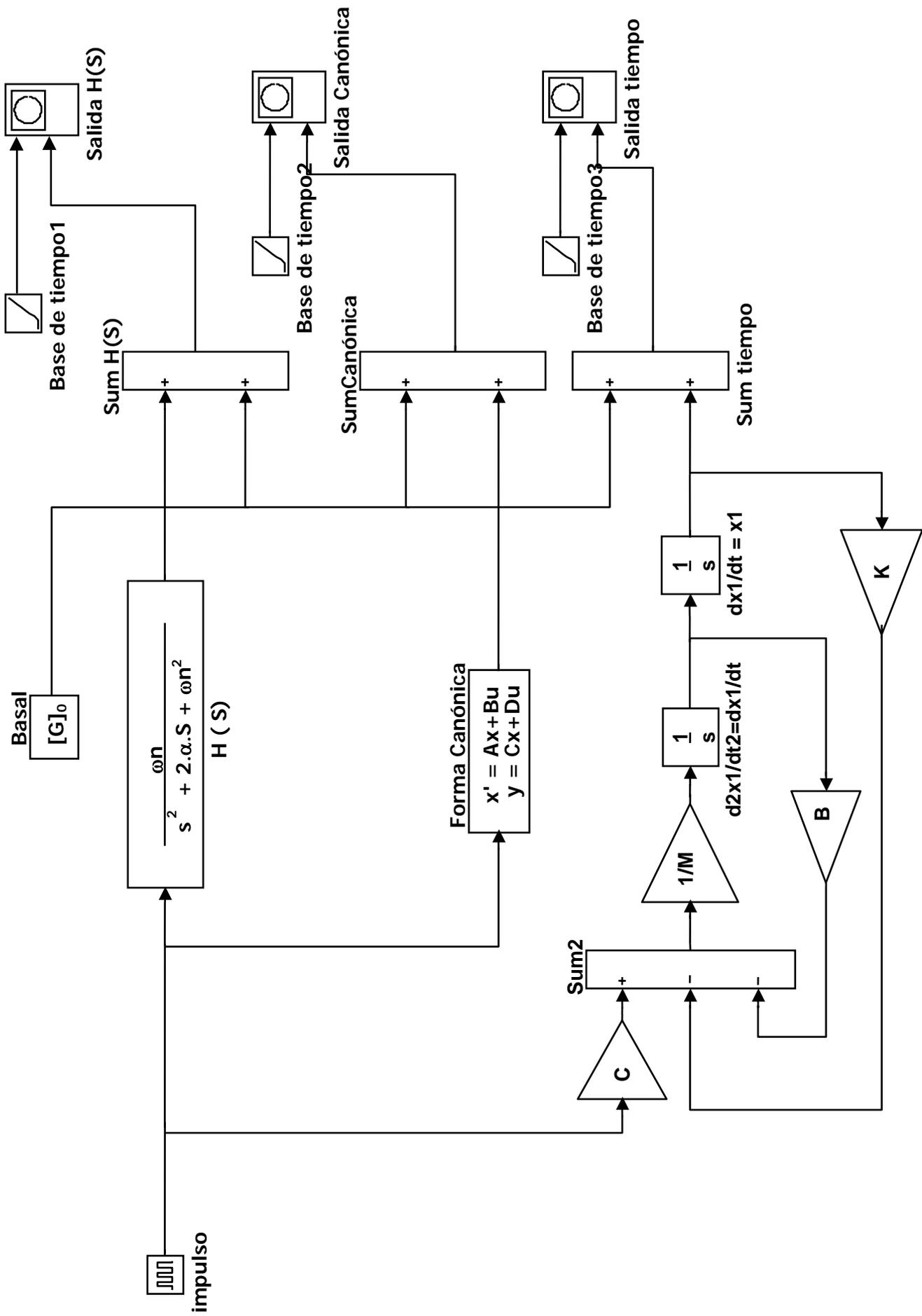


Figura A9.7. Diagrama de alabrado para la simulación de cada subsistema.

## ANEXO No. 10

### EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Considérese la Tabla de Contingencias que se muestra en la Tabla A10.1 (49, 50, 51, 52)

Tabla A10.1 Tabla de Contingencias para el diagnóstico.

		Patología		
		Presente	Ausente	
Prueba	Positiva	a (VP)	b (FP)	Positivos $N_p = a + b$
	Negativa	c (FN)	d (VN)	Negativos $N_n = c + d$
		Enfermos $N_e = a + c$	Sanos $N_s = b + d$	Total N

Donde:

VP = Verdaderos Positivos: Sujetos que en la prueba resultan positivos y presentan la patología.

VN = Verdaderos Negativos: Sujetos que en la prueba resultan negativos y no presentan la patología.

FP = Falsos Positivos: Sujetos que en la prueba resultan positivos, pero no presentan la patología.

FN = Falsos Negativos: Sujetos que en la prueba resultan negativos, pero presentan la patología.

Se define:

Sensibilidad (S): Es la proporción de los Verdaderos Positivos (VP) con respecto al total de los casos patológicos.

$$\text{Sensibilidad} = a / (a + c) = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

Especificidad (E): es la proporción de Verdaderos Negativos (VN) con respecto al total de los casos que no presentan la patología.

$$\text{Especificidad} = d / (b + d) = \text{VN} / (\text{FP} + \text{VN})$$

Valor Predictivo Positivo (VPP): es la proporción de los casos que verdaderamente presentan la patología, con respecto al número de casos positivos (Np).

$$\text{VPP} = a / (a + b) = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP}) = \text{VP} / (\text{Np})$$

Valor Predictivo Negativo (VPN): es la proporción de los casos que no presentan la patología con respecto al número total de casos negativos (Nn).

$$\text{VPN} = d / (c + d) = \text{VN} / (\text{FN} + \text{VN}) = \text{VN} / \text{Nn}$$

Aunque los índices VPP y VPN son de interés en la práctica clínica, presentan el grave inconveniente de que se calculan a partir de la Tabla de Contingencias, por lo que su valor numérico depende de la proporción de los casos patológicos presentes en la muestra estudiada. Es por ello que se definen otros dos índices:

El Cociente de Probabilidad Positivo (CPP), también conocido como cociente o razón de verosimilitud positiva o likelihood ratio of positive test, definido como:

$$\text{CPP} = S / (1 - E)$$

El Cociente de Probabilidad Negativo (CPN), también conocido como cociente o razón de verosimilitud negativa o likelihood ratio of negative test, definido como:

$$\text{CPN} = (1 - S) / E$$

La gran ventaja de los cocientes CPP y CPN, con respecto al Valor Predictivo Positivo (VPP) y al Valor Predictivo Negativo (PN), es que, a diferencia de éstos, no dependen de la proporción de casos patológicos presentes en la muestra y se pueden determinar a partir de la sensibilidad (S) y de la especificidad (E), además de que son invariables con respecto a la Prevalencia (P).

$$\text{Prevalencia} = (FN + VP) / (VP + VN + FP + FN)$$

Si se comparan dos pruebas diagnósticas, A y B, y se calculan sus respectivos CPP y CPN, entonces:

- a) Si ocurre que  $\text{CPP}_A > \text{CPP}_B$ , se dice que la prueba A es mejor que la prueba B para confirmar la presencia de enfermedad.
- b) Si ocurre que  $\text{CPN}_A < \text{CPN}_B$ , se dice que la prueba A es mejor que la prueba B para confirmar la ausencia de enfermedad

Como regla general, las pruebas con  $\text{CPP} > 10$  y con  $\text{CPN} < 0.1$ , son clínicamente útiles.

ANEXO No. 11

REJILLA DE ERROR DE CLARKE

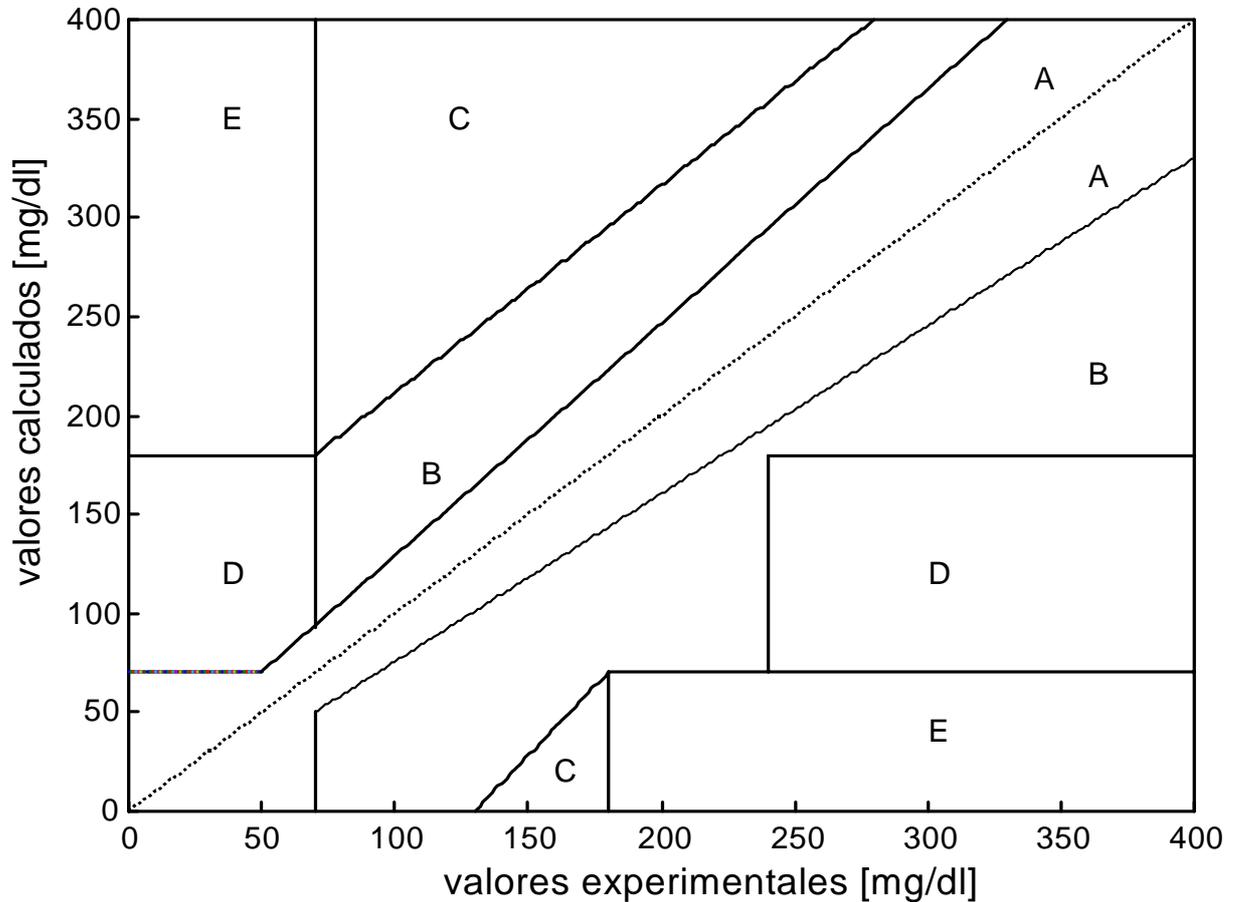


Figura A11.1. Rejilla de Error de Clarke. Tomado de Clarke et. al. (54).

Esta rejilla es la recta de regresión lineal ideal, inscrita en un plano dividido en cinco zonas.

zona	interpretación
A	Valores de glucemia dentro de una variación $\leq \pm 20\%$ con respecto al valor de referencia. Clínicamente exacto.
B	Valores de glucemia con una variación $> \pm 20\%$ con respecto al valor de referencia sin la existencia de riesgo terapéutico.
C	Valores de glucemia $> 180$ mg/dl o $< 70$ mg/dl con respecto a los valores de referencia, valores considerados como errores sin daño terapéutico evidente
D	Fallas peligrosas en la detección y corrección de hipo y/o hiperglucemias
E	Resultados evidentemente peligrosos y significativamente erróneos

En la práctica, esta rejilla de error se emplea, comúnmente, para valorar la exactitud y precisión de los diferentes glucómetros comerciales de uso doméstico, ampliamente empleados para el automonitoreo de la concentración de glucosa sanguínea, en realidad capilar, en los pacientes diabéticos. De una misma muestra de sangre, se obtienen dos valores: Uno de ellos, empleando un método de laboratorio clínico estándar de referencia, y el otro, con el glucómetro a evaluar. El eje horizontal representa los valores de referencia obtenidos con el método estándar y el eje vertical representa los valores medidos con el glucómetro a evaluar.

En la presente tesis, se sugiere emplear esta rejilla de error como una medida de la exactitud de los valores calculados con respecto a los valores experimentales y así establecer la validez clínica de la CTOG modificada.

## ANEXO No. 12

### RESULTADOS EXPERIMENTALES (ANÁLISIS DINÁMICO)

A fin de presentar al lector una base más sólida con respecto a la verificación de las hipótesis presentadas en el presente trabajo, en este Anexo se presentan los resultados de 10 casos seleccionados. Estos 10 casos se seleccionaron debido a que cada uno de ellos presenta al menos una característica importante o interesante que sólo pudo detectarse empleando el Análisis Dinámico. En todos los casos se empleó una duración de la prueba de al menos tres horas (180 minutos) y un muestreo de  $\Delta t = 10$  minutos. Sin embargo, a fin de observar las diferencias que se obtienen con el empleo de diferentes muestreos, cada caso se analizó considerando:

$$\Delta t = 60 \text{ minutos} \quad \Delta t = 30 \text{ minutos} \quad \Delta t = 10 \text{ minutos}$$

. Empleando estos intervalos de muestreo, es posible mostrar que la dinámica de la glucosa sanguínea puede verse:

- i) Como una señal simple, compuesta por una sola función (monofunción,  $N = 1$ ).
- i) Como una señal compleja, compuesta por la suma de al menos dos funciones (multifunción,  $N \geq 2$ ).

En todos los casos se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki.

Caso No. 1

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.9.

Tabla A12.9. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo, empleando el intervalo de muestreo propuesto, para el Caso No. 1.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
65	82	124	132	150	146	135
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	118	94	86	113	121	118
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	118	97	95	91	74	77
	<b>190 min</b>					
	78					

- a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.10.

Tabla A12.10. Diagnóstico para el Caso No.1, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 65 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 118 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

- b) Análisis Dinámico :

- i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). (Figura A12.13). En la Figura A12.14, se muestra la curva de ajuste y la localización de  $[G]_{120}$ . Los parámetros calculados para esta única función se presentan en la Tabla A12.11.

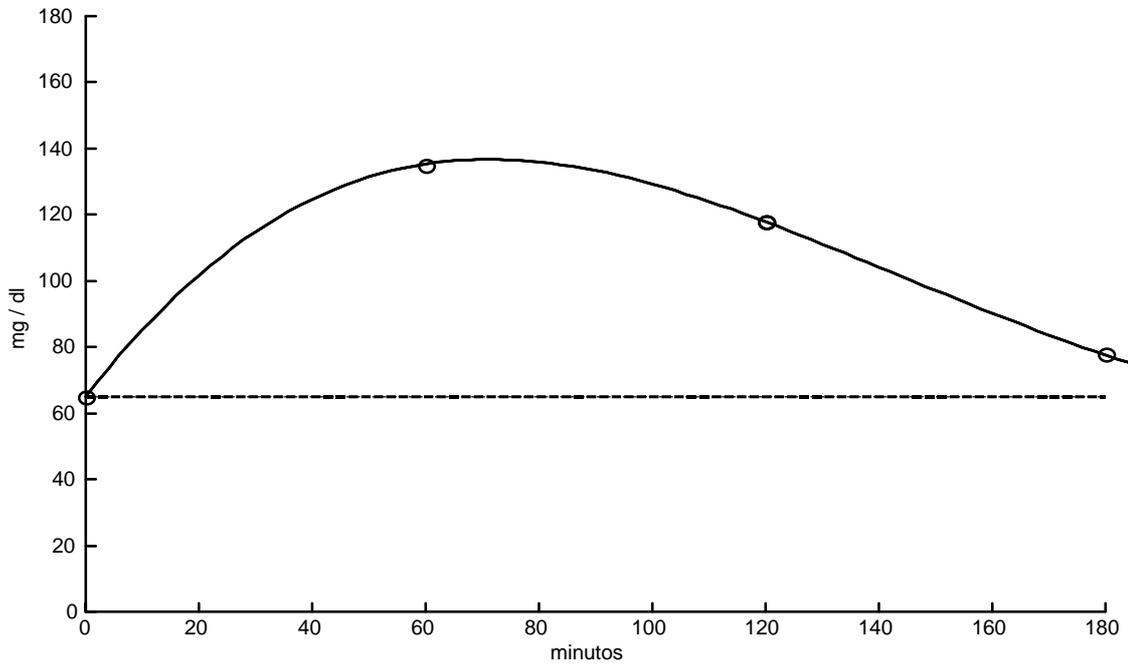


Figura. A12.13. Curva de aproximación para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

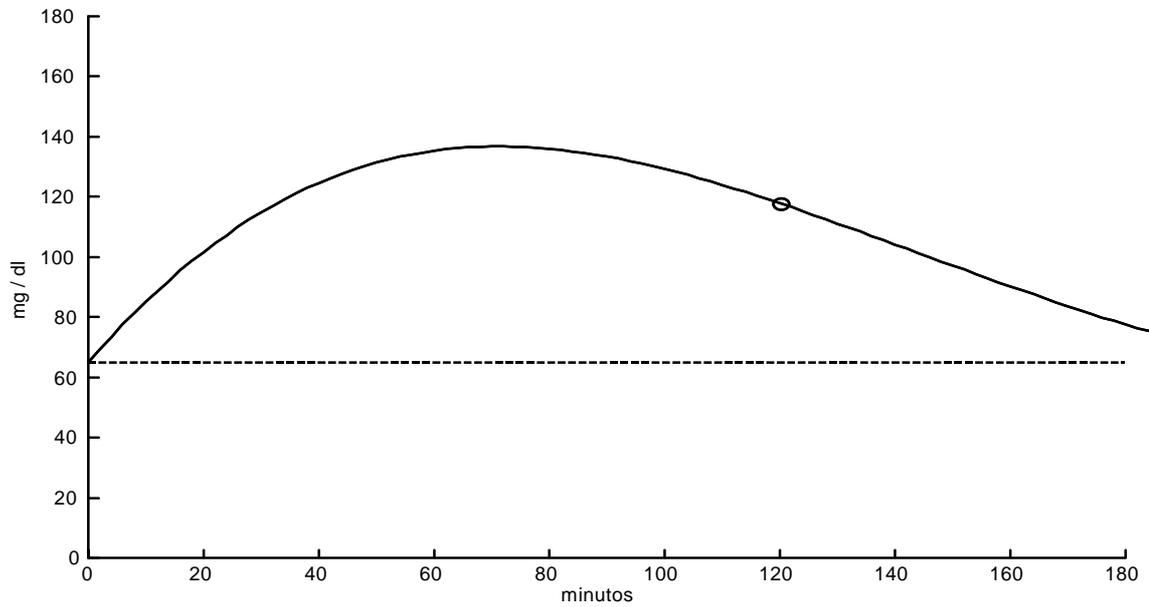


Figura A12.14. Curva de aproximación para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 60$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.11. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No. 1, empleando  $\Delta t = 60$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f1(t)$	$C1$ [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr1$ [min]
	141.9127	$7.9277 \times 10^{-3}$	$1.536261 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.15 se presenta esta señal  $g(t)$  extrapolada hasta el minuto 450, en donde se pueden observar cuatro características:

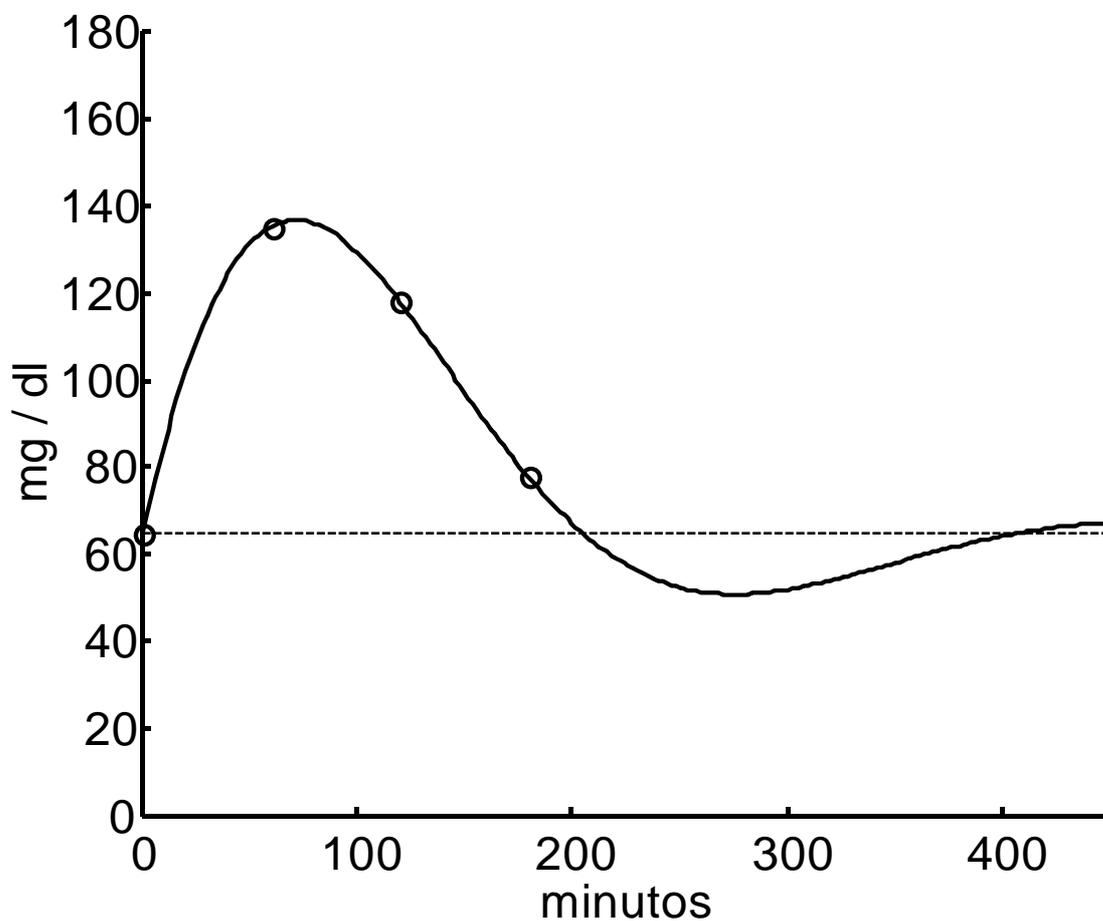


Figura A12.15. Curva extrapolada de aproximación para el Caso No. 1 si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t)$ . La extrapolación permite observar que la respuesta del sistema tiende a recuperar el nivel basal.

- a) Los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .
- b) La señal  $g(t)$  cruza el valor basal alrededor del minuto 205.
- c) La señal  $g(t)$  sugiere una hipoglucemia transitoria.
- d) La curva de glucemia tiende a recuperar el valor basal  $[G]_0$ , para cuando  $t \rightarrow \infty$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.12.

Tabla A12.12. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 30$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	101.3499	$5.715973 \times 10^{-3}$	$3.042495 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	238.7637	$1.936238 \times 10^{-2}$	$2.148345 \times 10^{-2}$	90

En la Figura A12.16, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . Nótese la presencia de una primera excitación endógena contrarreguladora en  $t = 90$  minutos y que la curva de glucemia no llega a recuperar el valor basal. En la Figura A12.17, se presentan las dos funciones que conforman esta señal, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Nótese que este valor

no pertenece a ninguna de las dos funciones y que puede interpretarse como la resultante de la suma algebraica de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$ .

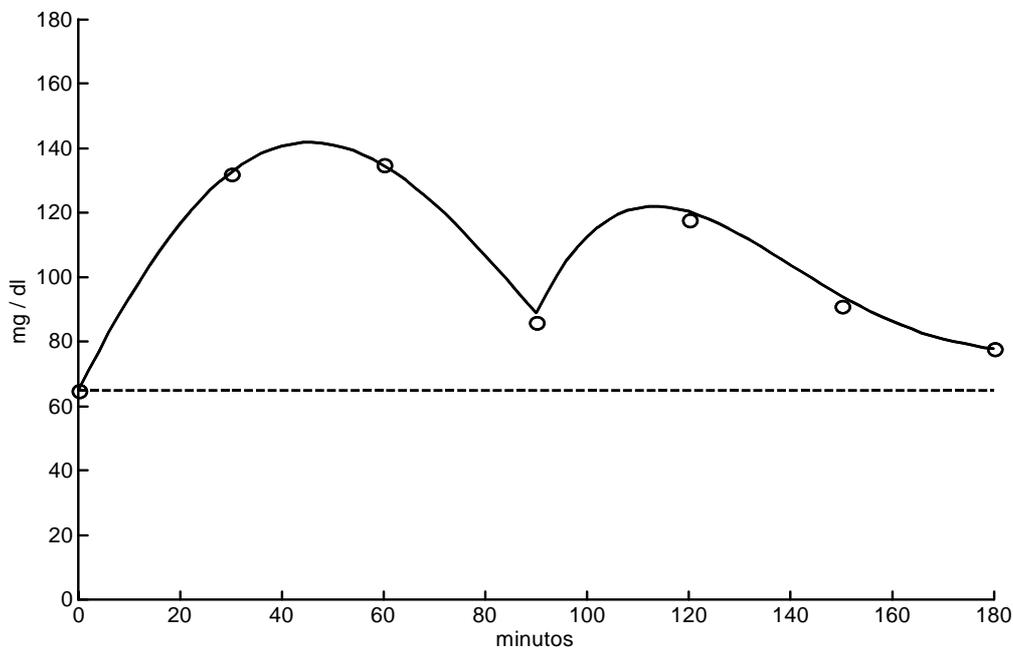


Figura A12.16. Curva de aproximación para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 30$  minutos. Nótese que la señal no recupera el valor basal y que la señal es del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

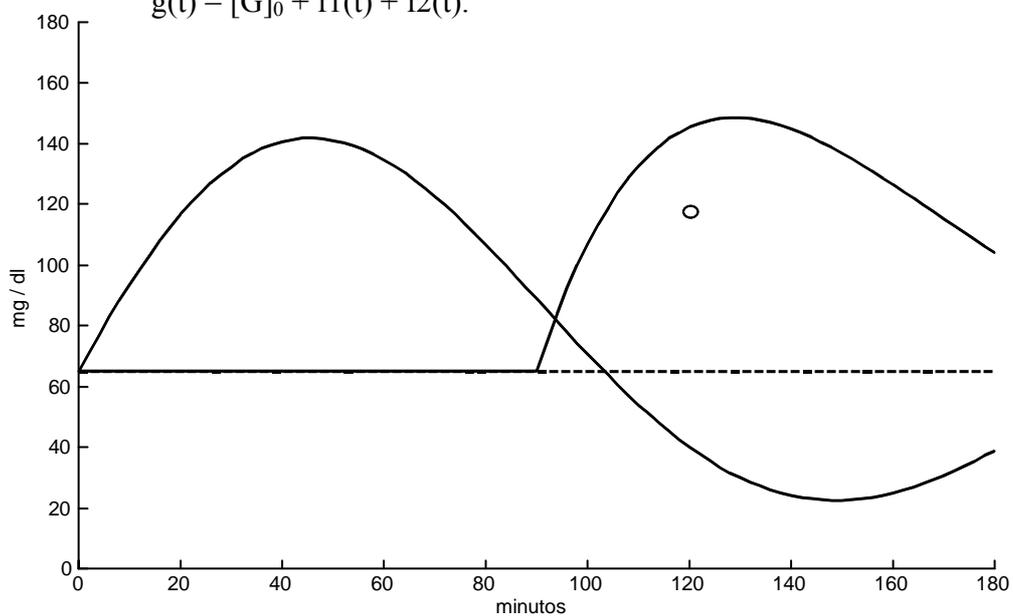


Figura A12.17. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 30$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal se puede ajustar a la suma de tres funciones ( $N = 3$ ). Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia de la función  $f_1(t)$  y la presencia de dos funciones contrarreguladoras: Una,

$f_2(t)$ , de una amplitud importante en  $t = 90$  minutos y la otra,  $f_3(t)$ , de una amplitud pequeña que compensa la curva a partir del minuto 160, además de que la curva de

glucemia no llega al valor basal. En la Figura A12.18, se observa que los valores

experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

Nótese que la tercera función es la que hace que los valores tiendan a un valor estable. En

la Figura A12.19 se presentan las gráficas para cada una de estas tres funciones, donde el

círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ , mismo que es la resultante de la suma de las funciones

$f_1(t)$  y  $f_2(t)$ .

Tabla A12.13. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$  para el Caso No. 1, empleando  $\Delta t = 10$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo cuando $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	94.71082	$3.738378 \times 10^{-3}$	$3.332299 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	263.9001	$2.165782 \times 10^{-2}$	$2.687692 \times 10^{-2}$	90
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	4.418915	$1.434019 \times 10^{-2}$	$1.3265 \times 10^{-1}$	160

Tabla A12.14. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 1, empleando  $\Delta t = 10$  minutos.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [g]	B1 [dyn.s.cm $^{-1}$ ]	K1 [dyn.cm $^{-1}$ ]
	94.71082	$1.8006 \times 10^3$	$2.2437 \times 10^{-1}$	$5.6237 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [g]	B2 [dyn.s.cm $^{-1}$ ]	K2 [dyn.cm $^{-1}$ ]
	263.9001	$2.2324 \times 10^3$	1.6116	$7.3882 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [g]	B3 [dyn.s.cm $^{-1}$ ]	K3 [dyn.cm $^{-1}$ ]
	4.418915	$4.5232 \times 10^2$	$2.1621 \times 10^{-1}$	$2.2367 \times 10^{-3}$

Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla A12.13 y los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.14.

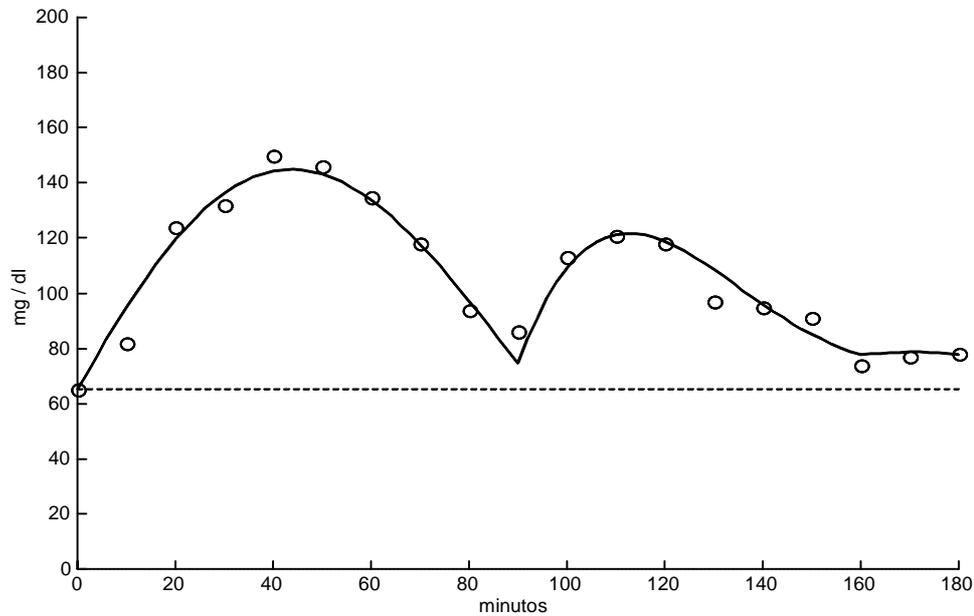


Figura A12.18. Curva de aproximación para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 10$  minutos. Nótese que la señal es del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$  y que no recupera el valor basal.

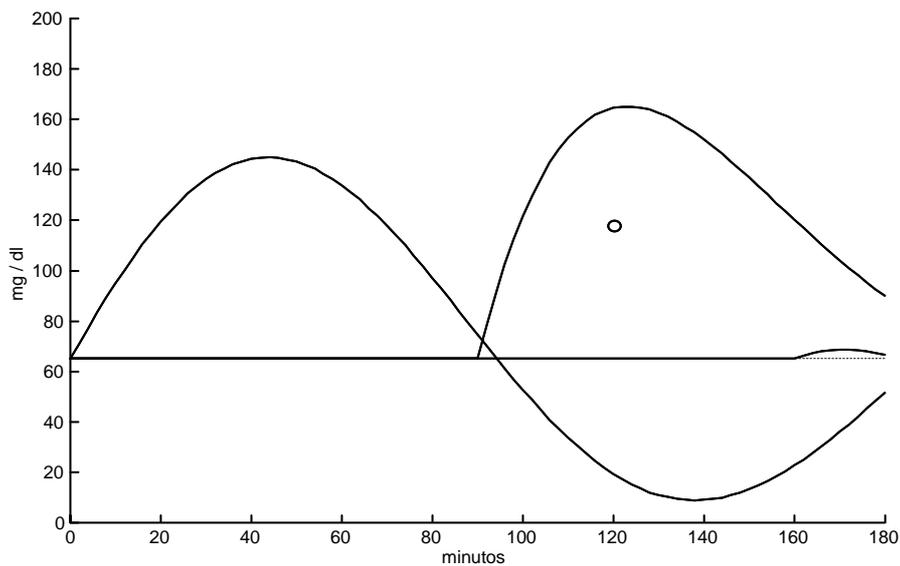


Figura A12.19. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 1, si  $\Delta t = 10$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

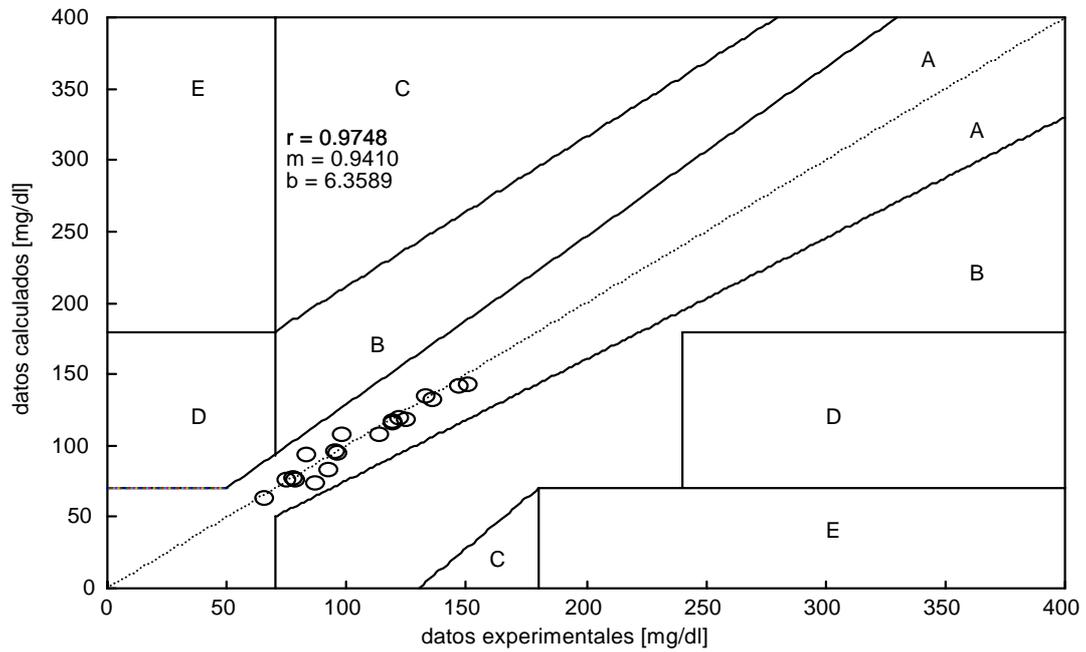


Figura A12.20. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 1.

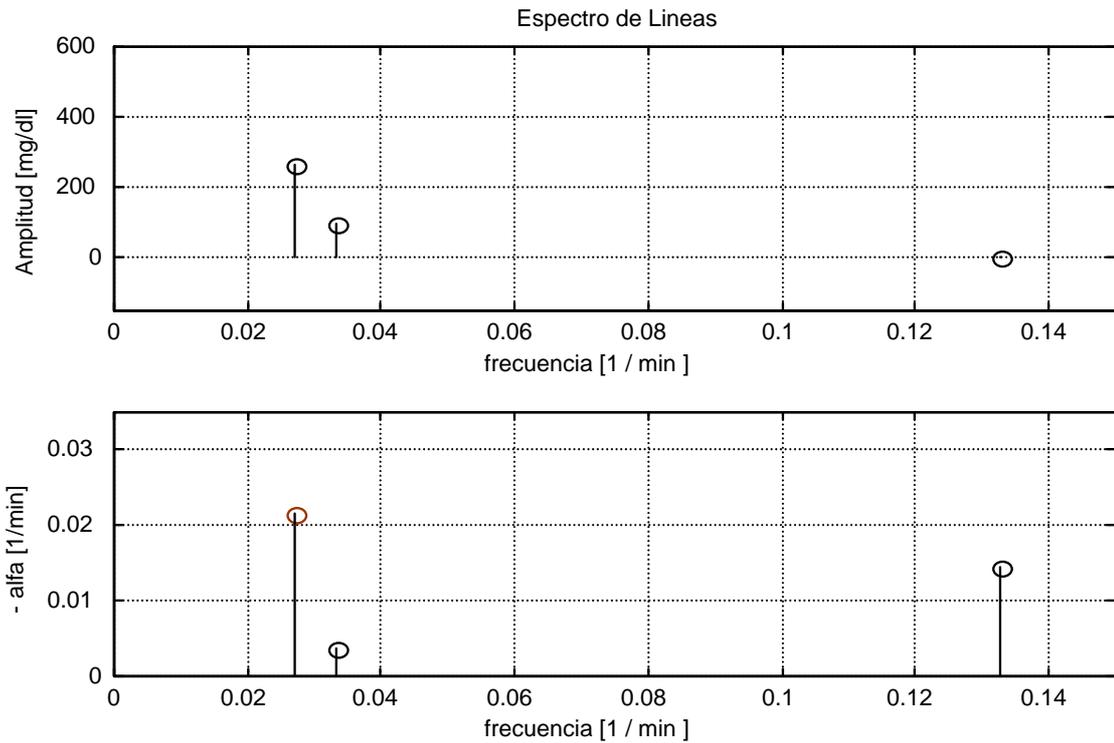


Figura A12.21. Espectro de líneas para el Caso No. 1 (N = 3).

En la Figura A12.20 se muestra la Rejilla de Error de Clarke, en la que se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados. El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.21. Con los parámetros calculados y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.15 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.22, se presenta la primera derivada de la señal g(t) con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la derivada de la glucemia en los tiempos en que se presentan las dos excitaciones endógenas, se muestran en la Tabla A12.16.

Tabla A12.15. Funciones de Transferencia calculadas para cada una de las funciones de la señal g(t) considerando la base de tiempo en minutos y en segundos para el Caso No. 1.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{3.156}{S^2 + 7.477 \times 10^{-3} S + 1.124 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.26 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.246 \times 10^{-4} S + 3.123 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{7.093}{S^2 + 4.332 \times 10^{-2} S + 1.191 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.182 \times 10^{-1}}{S^2 + 7.219 \times 10^{-4} S + 3.31 \times 10^{-7}}$
F3(S)	$\frac{5.862 \times 10^{-1}}{S^2 + 2.868 \times 10^{-2} S + 1.78 \times 10^{-2}}$	$\frac{9.769 \times 10^{-3}}{S^2 + 4.78 \times 10^{-4} S + 4.945 \times 10^{-6}}$

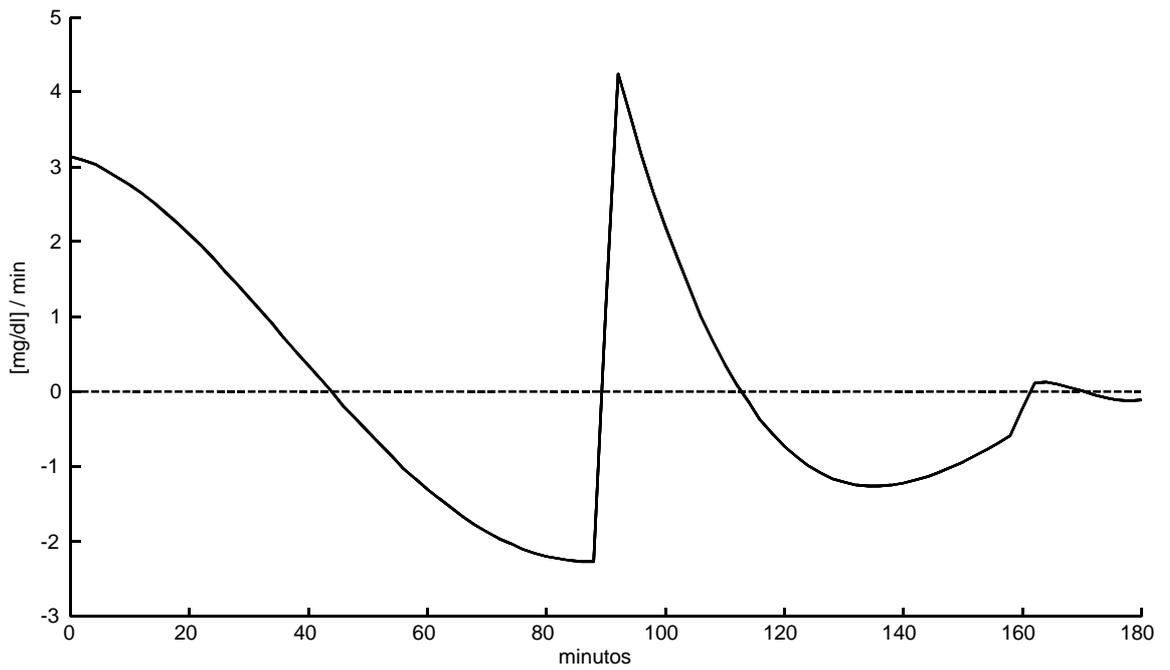


Figura A12.22. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 1.

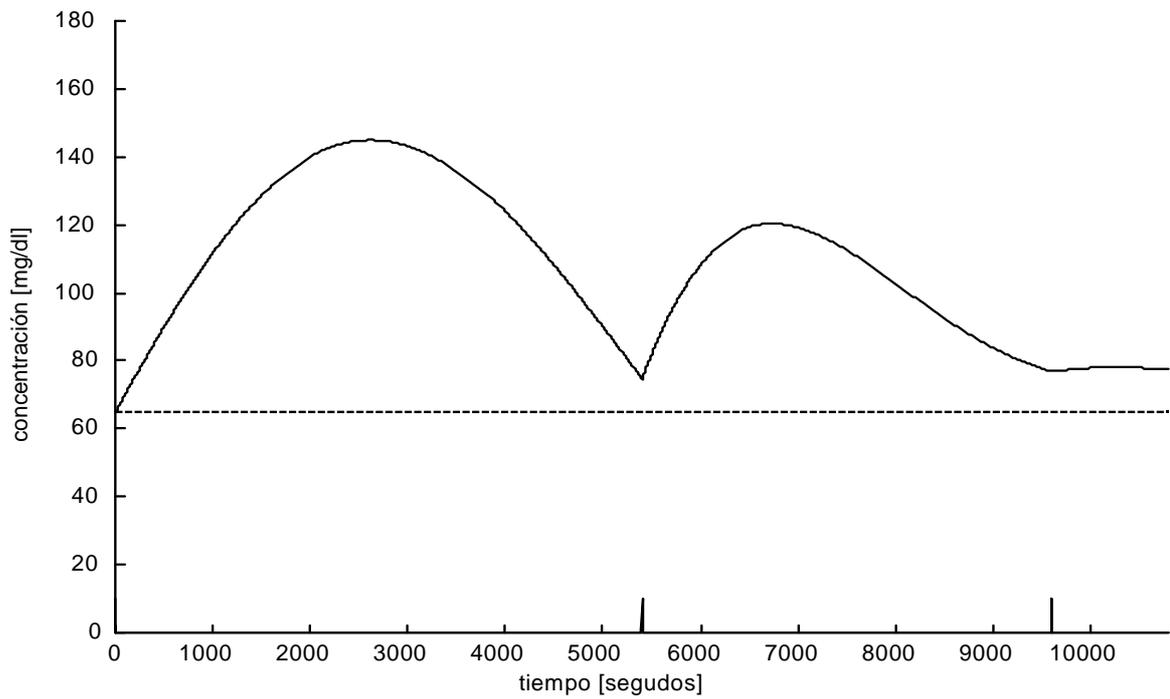


Figura A12.23. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 1.

Tabla A12.16. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo. Los tiempos  $t_r$ , son los tiempos en los que se presentan las dos excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
90	86	74.6094	- 2.2658
160	74	70.4523	- 0.2836

En la gráfica de la Figura A12.23, se presenta la sumatoria de las respuestas a impulso para cada una de las tres funciones. Con la información obtenida, es posible realizar un análisis de la respuesta en frecuencia del sistema (Figura A12.24).

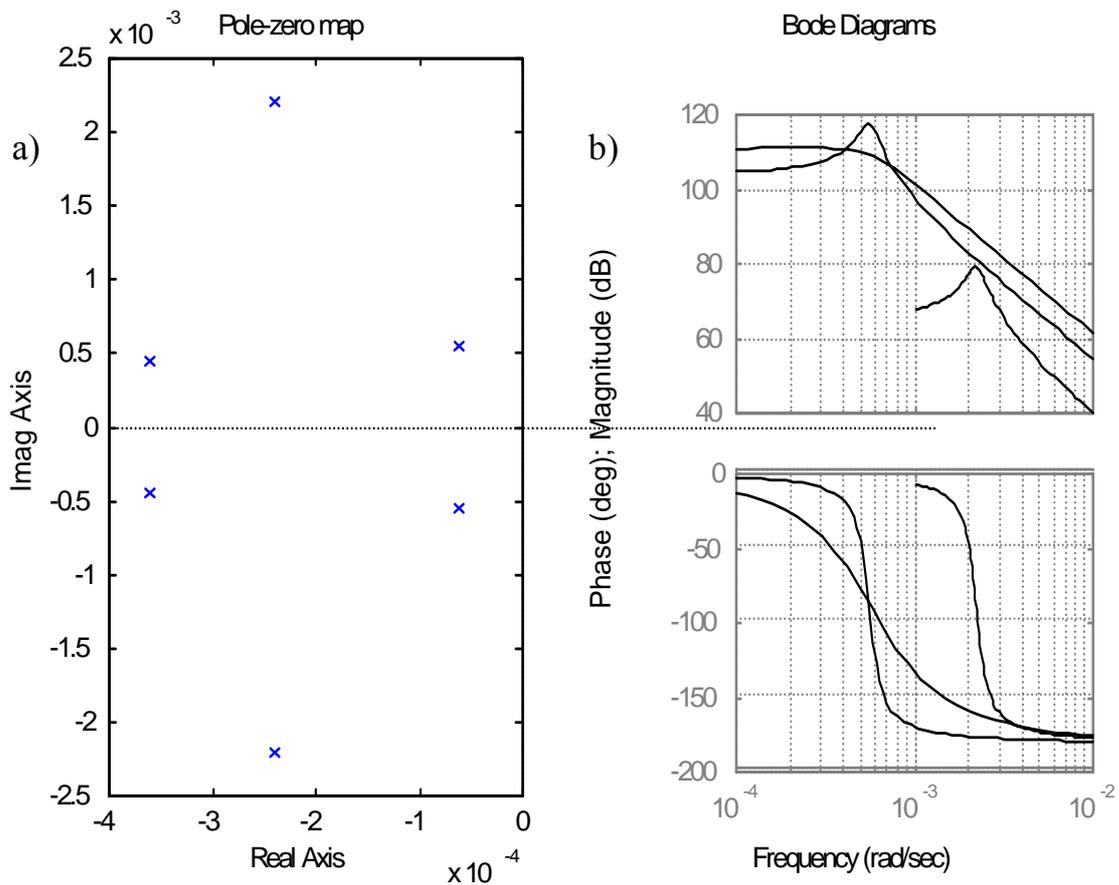


Figura A12.24. Análisis de respuesta en frecuencia para el Caso No. 1.  
a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagramas de Bode.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase), se presenta en la Figura A12.25.

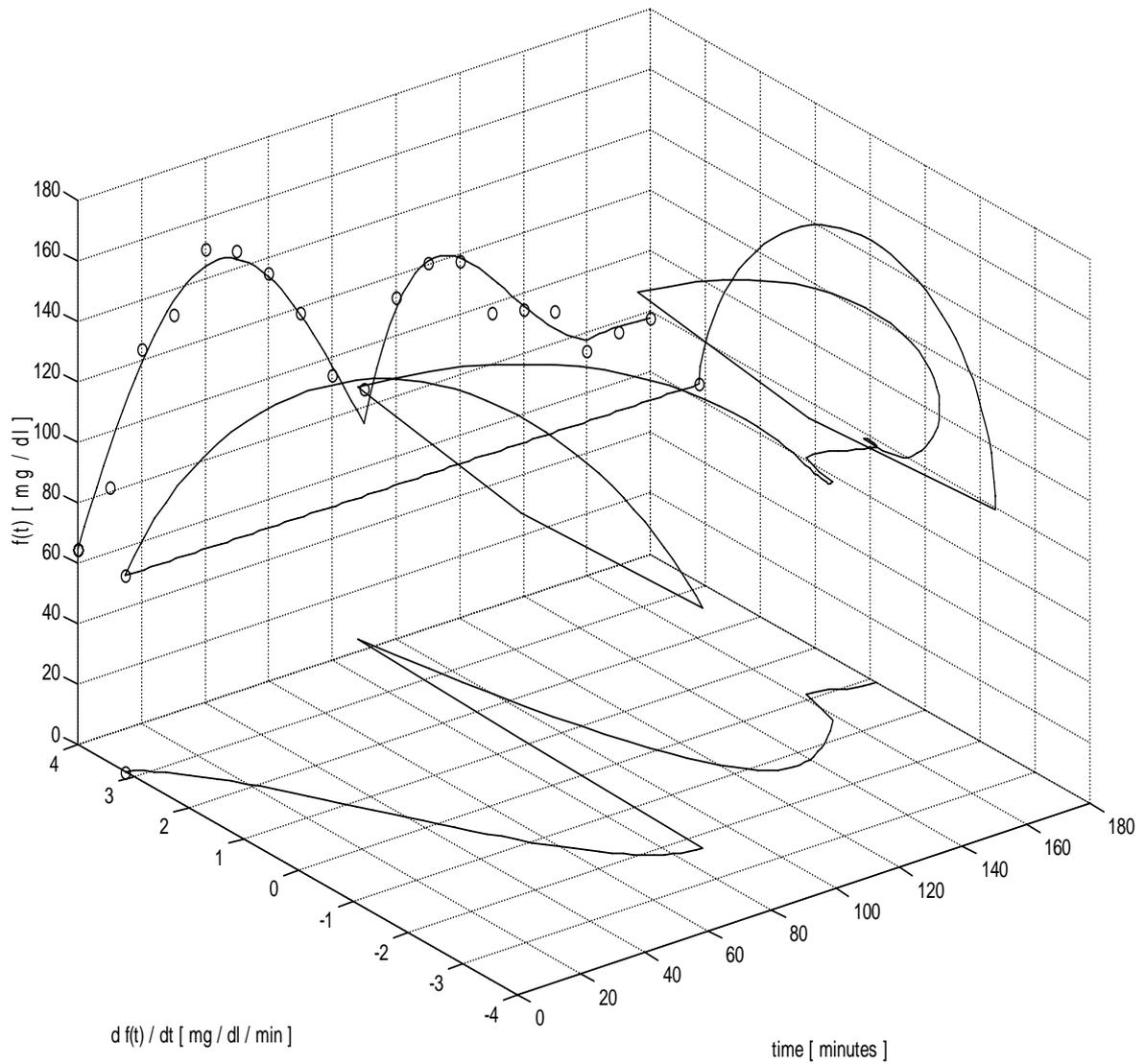


Figura A12.25. Representación tridimensional para el Caso No. 1. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 2

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.35.

Tabla A12.35. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo, para el Caso No. 2, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
60	104	130	137	150	157	160
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	137	126	133	116	113	115
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	104	123	120	79	63	53

a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.36.

Tabla A12.36. Diagnóstico del Caso No. 2, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 60 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 115 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

b) Análisis Dinámico :

i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar razonablemente bien a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta única función se presentan en la Tabla A12.37.

Tabla A12.37. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f1(t)$	$C1 \text{ [mg/dl]}$	$\alpha1 \text{ [min}^{-1}\text{]}$	$\omega1 \text{ [rad . min}^{-1}\text{]}$	$tr1 \text{ [min]}$
	183.1193	$8.162009 \times 10^{-3}$	$1.856893 \times 10^{-2}$	0

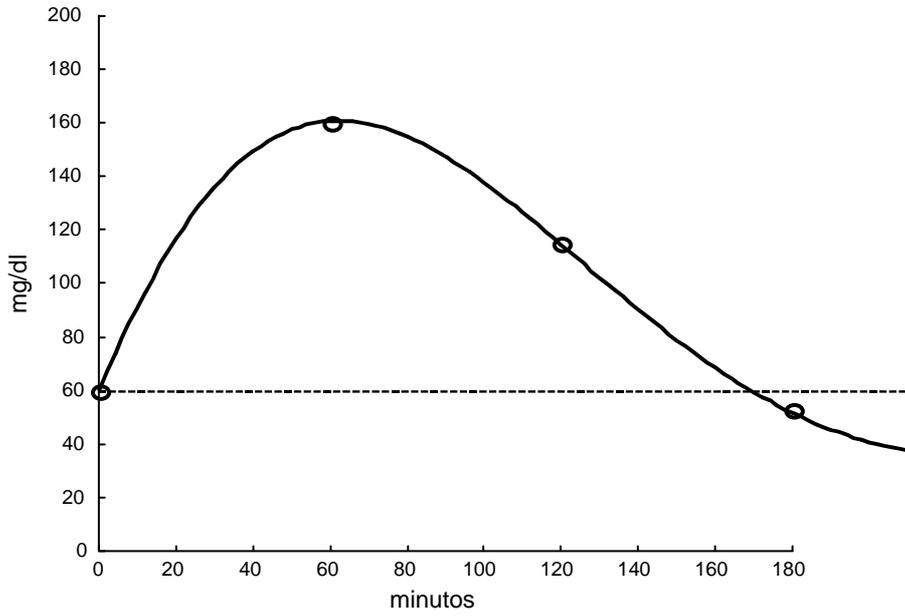


Figura A12.53. Curva de aproximación para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

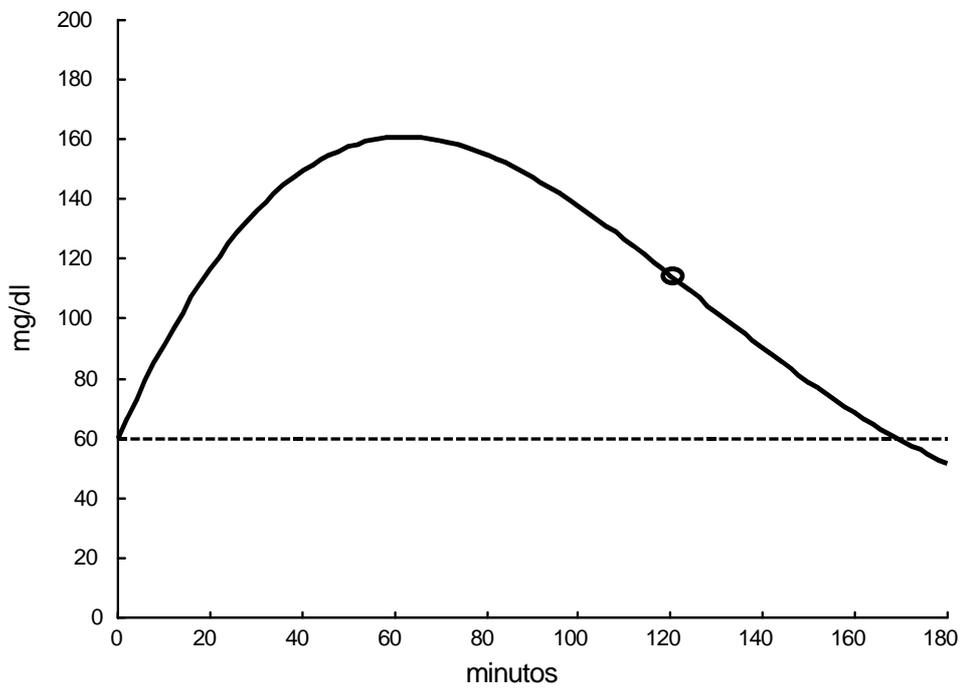


Figura A12.54. La única función para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 60$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

En la Figura A12. 53 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.54 se presenta la gráfica de esta función, en donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Nótese que, aunque el valor experimental de la muestra de los 180 minutos está por debajo del valor basal, la tendencia de la señal indica que la dinámica de la glucemia sólo cruza por éste nivel. Esto indica claramente que la curva todavía continúa, por lo que sería necesario obtener algunos valores experimentales más allá de las tres horas, a fin de obtener una curva más completa. Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.38.

Tabla A12.38. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	201.7094	$1.05812 \times 10^{-2}$	$1.873523 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	37.09802	$1.48504 \times 10^{-8}$	$5.602517 \times 10^{-2}$	120

En la Figura A12.55 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la Figura A12.56 se presenta la gráfica de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

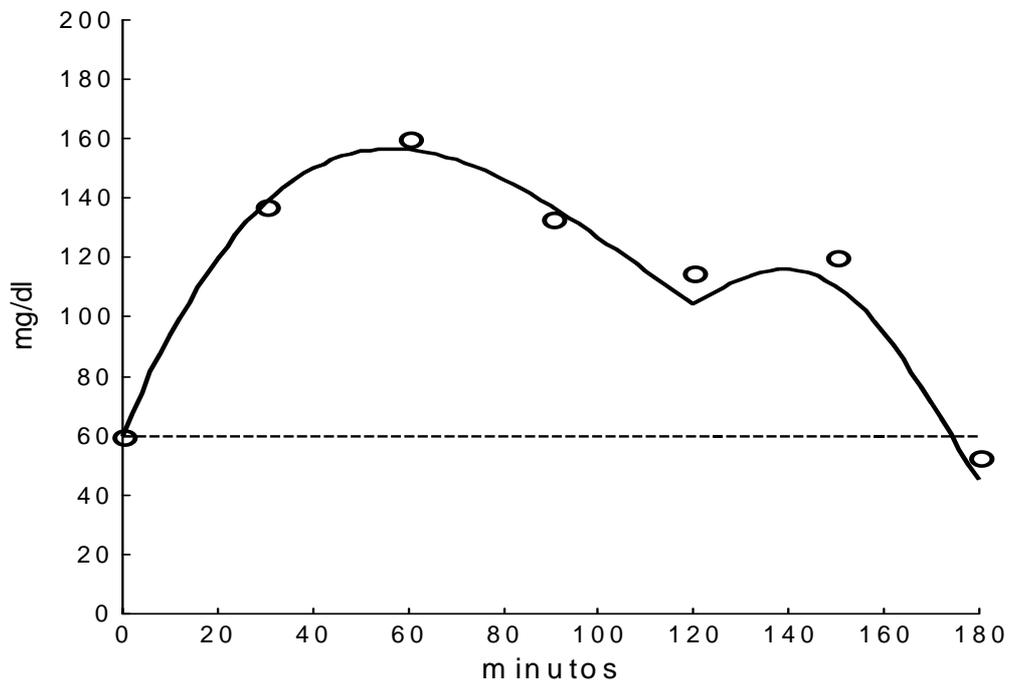


Figura A12.55. Curva de aproximación para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 30$  minutos. Nótese que la curva cruza el nivel del valor basal poco antes de las tres horas y que la señal es del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

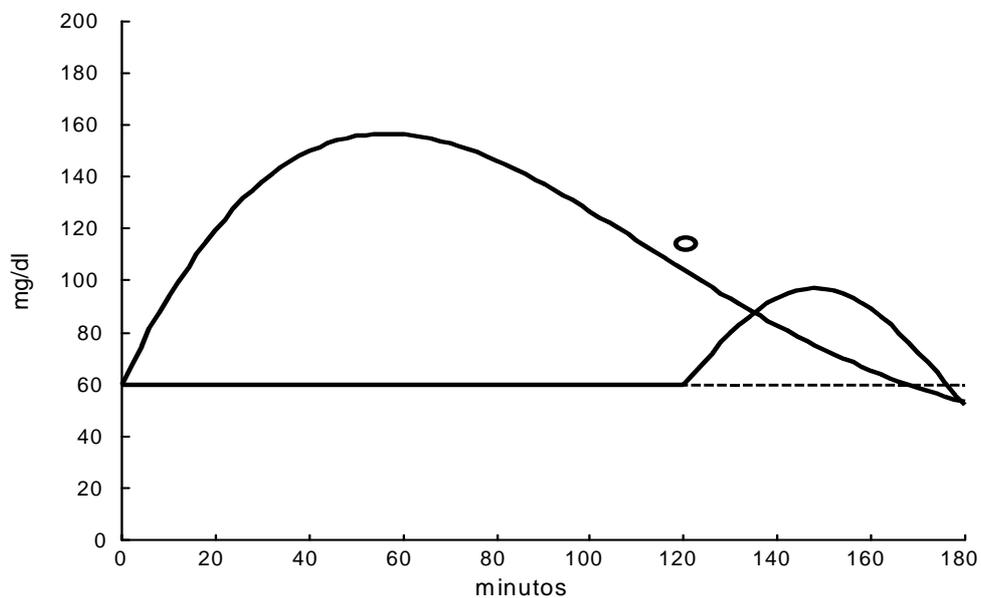


Figura A12.56. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 30$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a cinco funciones ( $N = 5$ ). Los parámetros calculados para estas cinco funciones se presentan en la Tabla A12.39.

Tabla A12.39. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $f_4(t)$  y  $f_5(t)$  para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	163.1596	$9.814049 \times 10^{-3}$	$2.574599 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	37.2167	$2.270422 \times 10^{-2}$	$9.022366 \times 10^{-2}$	80
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	71.117485	0.0	$4.5289 \times 10^{-2}$	100
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	27.612511	0.0	$8.2068 \times 10^{-2}$	130
$f_5(t)$	C5 [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr5 [min]
	148.3086	$3.670105 \times 10^{-3}$	$3.192356 \times 10^{-2}$	160

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente (Consultar, se presentan en la Tabla A12.40.

Tabla A12.40. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [g]	B1 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-1}$ ]	K1 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	163.1596	$2.3305 \times 10^3$	$7.6237 \times 10^{-1}$	$4.9145 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [g]	B2 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K2 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	37.2167	$6.6501 \times 10^2$	$5.0329 \times 10^{-1}$	$1.5990 \times 10^{-3}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [g]	B3 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K3 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	71.117485	$1.3248 \times 10^3$	0.0	$7.5482 \times 10^{-4}$
$f_4(t)$	C4 [cm]	M4 [g]	B4 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K4 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	27.612511	$7.3110 \times 10^2$	0.0	$1.3678 \times 10^{-3}$
$f_5(t)$	C5 [cm]	M5 [g]	B5 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K5 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	148.3086	$1.8795 \times 10^3$	$2.2993 \times 10^{-1}$	$5.3909 \times 10^{-4}$

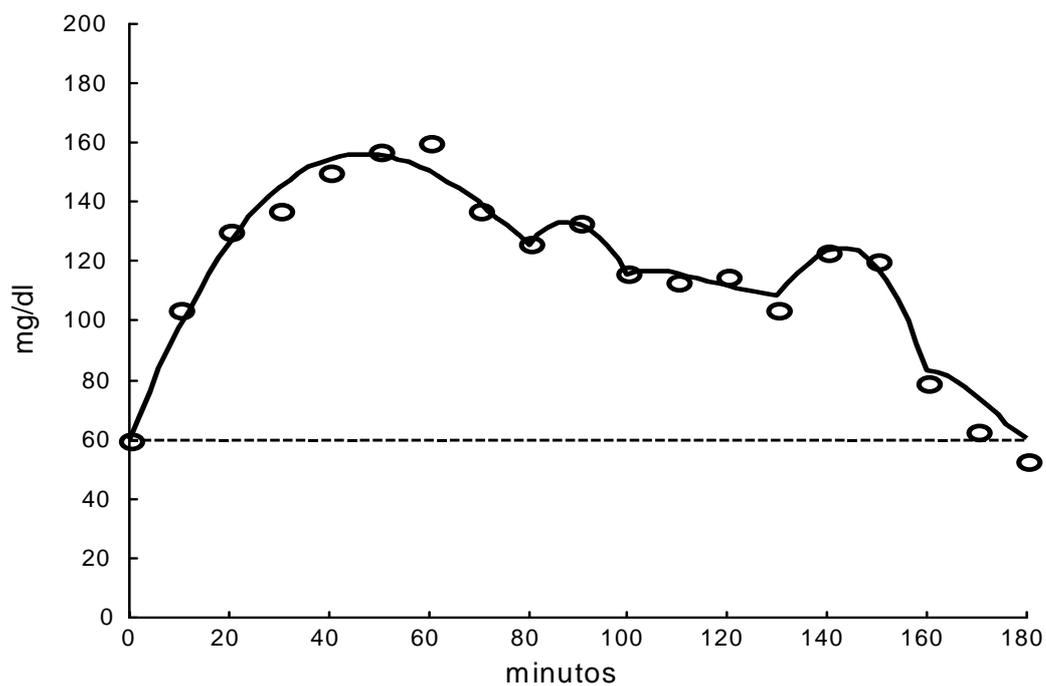


Figura A12.57. Curva de aproximación para el Caso No. 2. Nótese que la curva cruza el nivel del valor basal a las tres horas y que la señal es del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ .

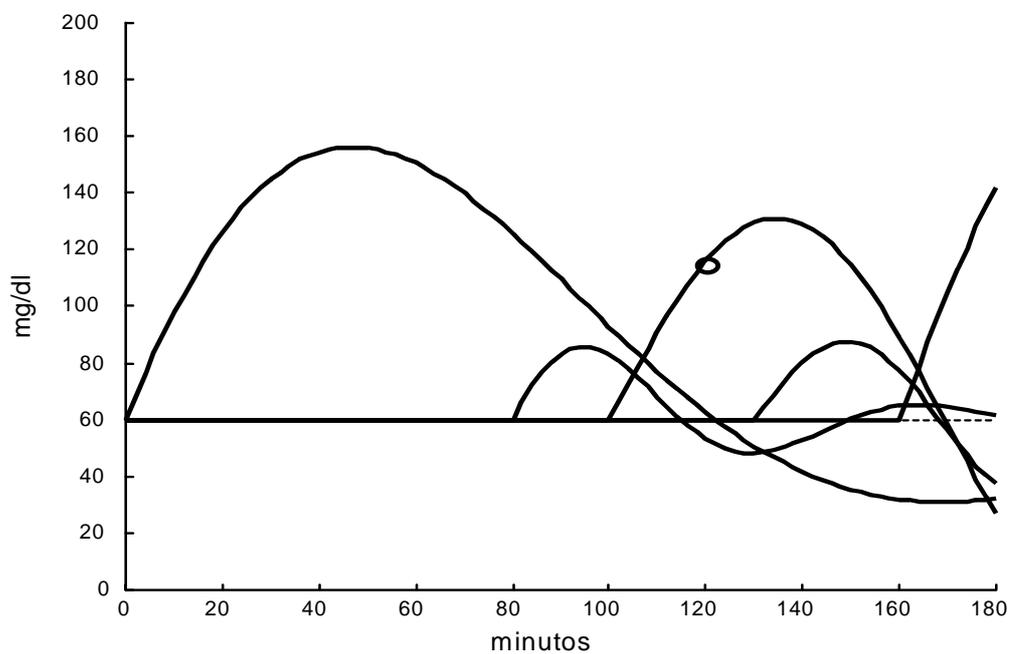


Figura A12.58. Las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

En la Figura A12.57 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ . En la Figura A12.58 se presentan las gráficas para cada una de estas cinco funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ , mismo que es la resultante de la suma de las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$ . Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia de la función  $f_1(t)$ . Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.59). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.60. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.41 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.61 se presenta la primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la derivada de la glucemia en los tiempos en que se presentan las cuatro excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.42. La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las cinco Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.62.

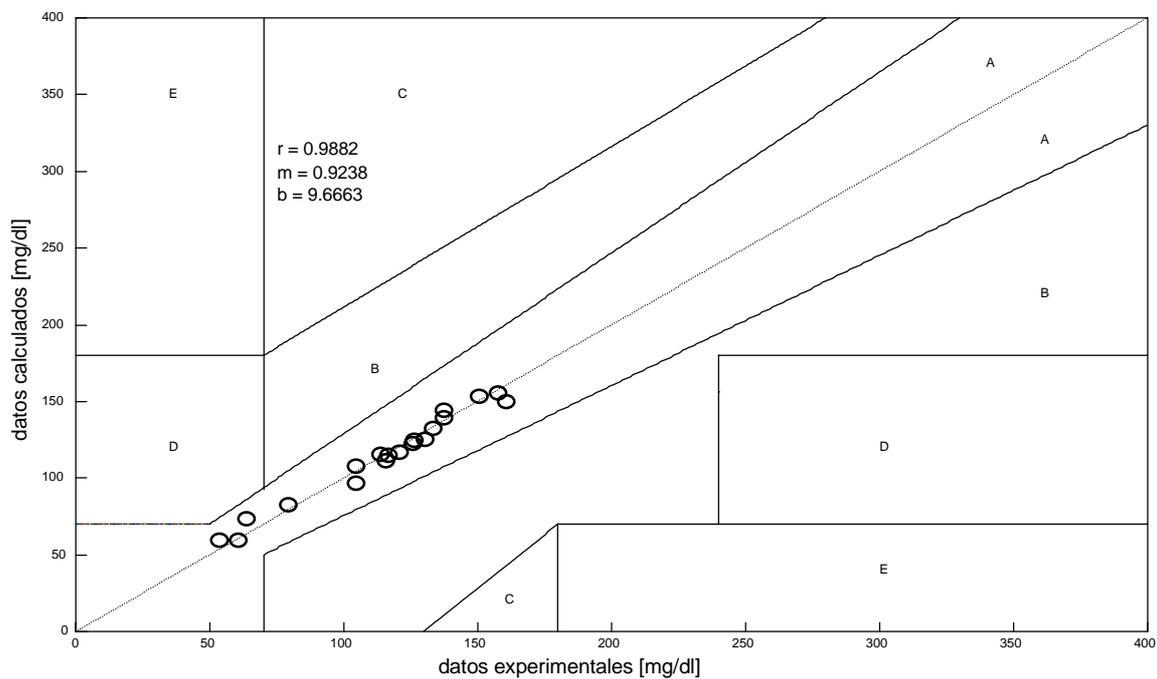


Figura A12.59. Rejilla de error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 2.

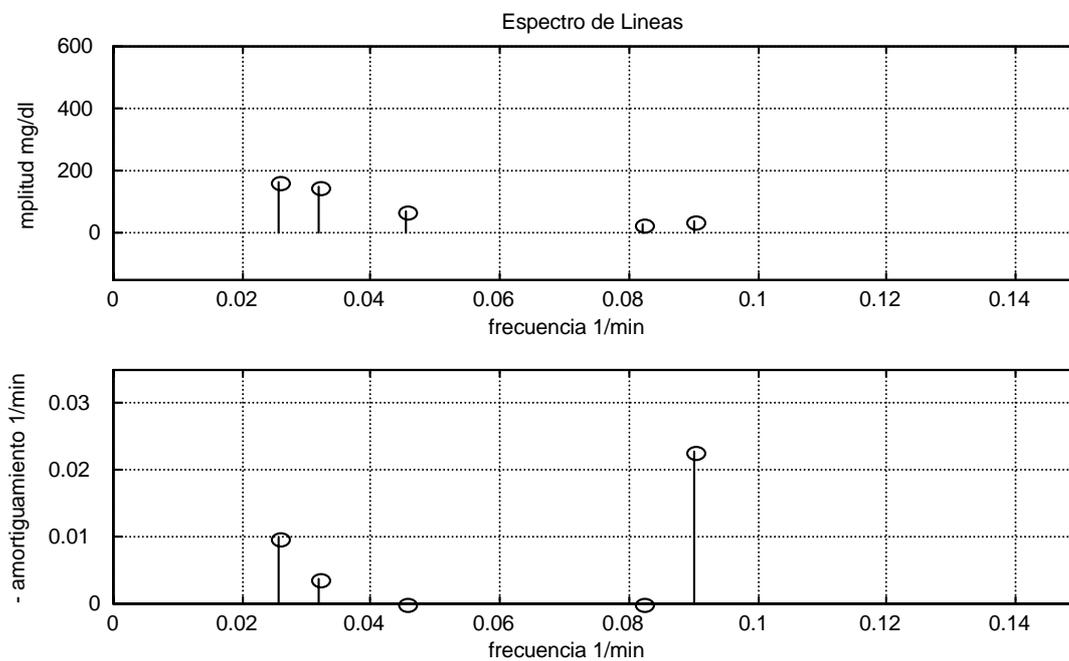


Figura A12.60. Espectro de líneas para el Caso No. 2 (N = 5).

Tabla A12.41. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 2, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{4.201}{S^2 + 1.963 \times 10^{-2} S + 7.592 \times 10^{-4}}$	$\frac{7.001 \times 10^{-2}}{S^2 + 3.271 \times 10^{-4} S + 2.109 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{3.358}{S^2 + 4.541 \times 10^{-2} S + 8.656 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.596 \times 10^{-2}}{S^2 + 7.568 \times 10^{-4} S + 2.404 \times 10^{-6}}$
F3(S)	$\frac{3.221}{S^2 + 2.051 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.368 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.697 \times 10^{-7}}$
F4(S)	$\frac{2.266}{S^2 + 6.735 \times 10^{-3}}$	$\frac{3.777 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.871 \times 10^{-6}}$
F5(S)	$\frac{4.735}{S^2 + 7.34 \times 10^{-3} S + 1.033 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.891 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.223 \times 10^{-4} S + 2.868 \times 10^{-7}}$

Tabla A12.42. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 2. tr son los tiempos en los que se presentan las cuatro excitaciones endógenas.

tr [minutos]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	d g(t)/dt mg/dl/min]
80	126	125.6944	- 1.5434
100	116	115.8347	- 2.6549
130	104	108.5144	- 0.3325
160	79	83.3547	- 4.6842

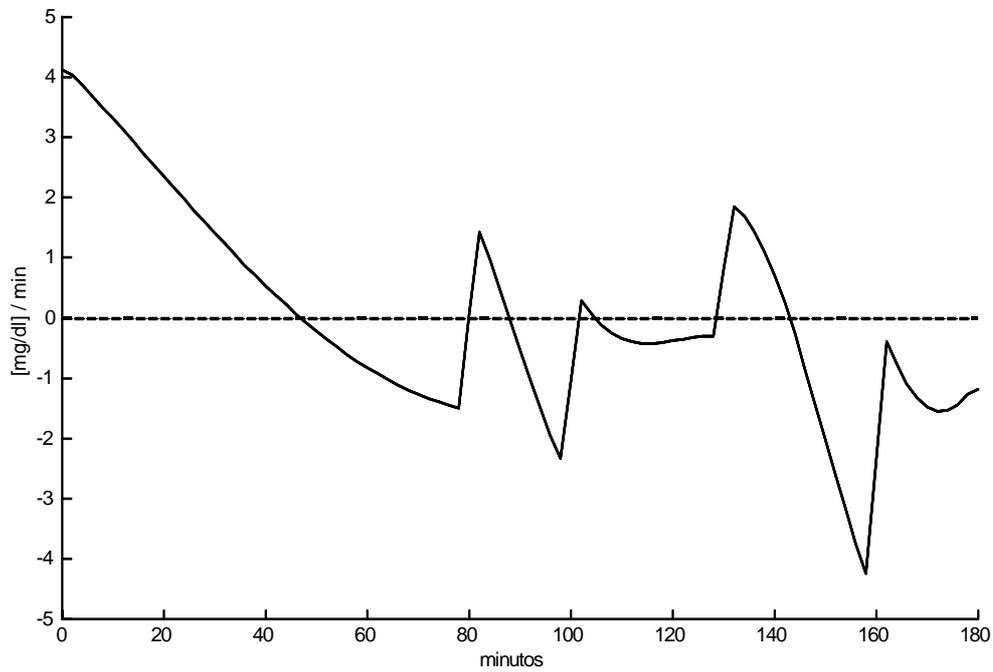


Figura A12.61. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 2.

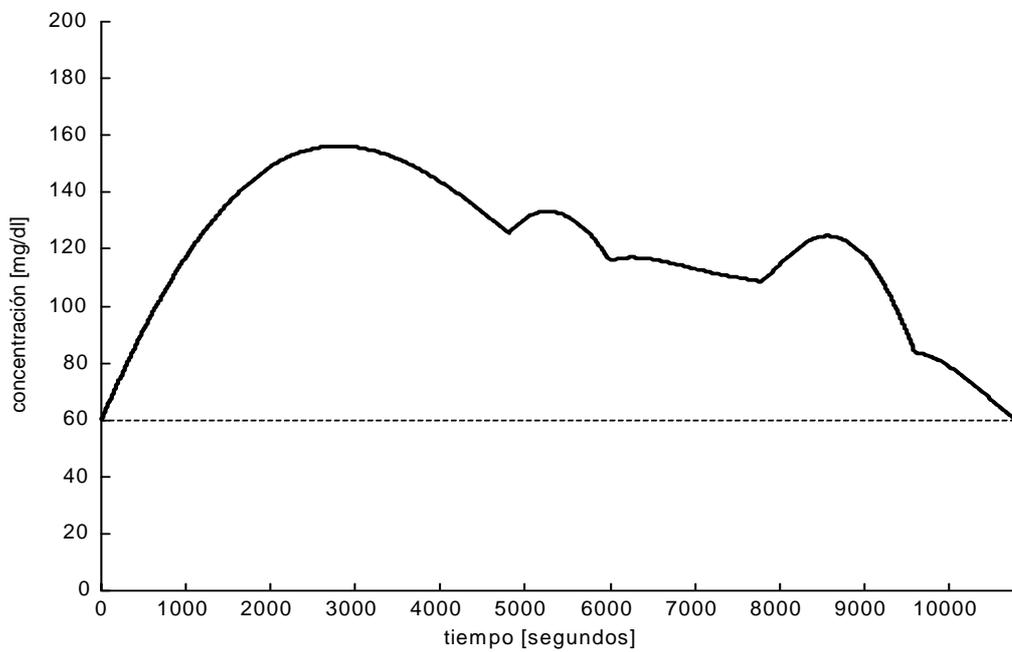


Figura A12.62. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

La representación tridimensional se presenta en la Figura A12.63.

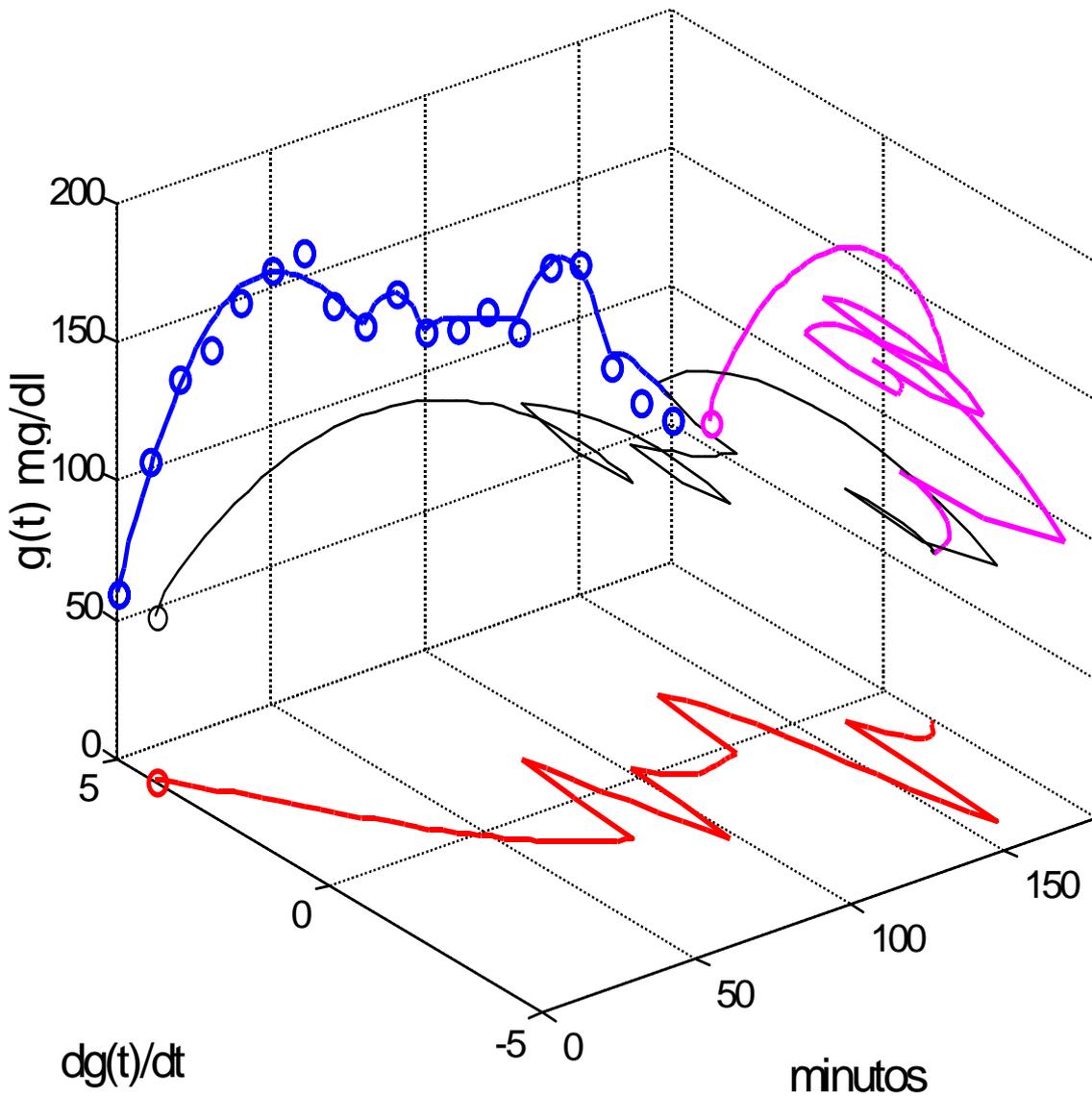


Figura A12.63. Representación tridimensional para el Caso No. 2. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 3

Los valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea, obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.43. Nótese que en la búsqueda del valor basal, la curva se extendió hasta los 300 minutos y aun así, en el sentido estricto, no se llegó a recuperar el valor de la concentración basal.

Tabla A12.43. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 3, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
63	91	126	134	142	152	162
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	146	139	143	144	152	141
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	140	131	118	123	103	100
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>	<b>210 min</b>	<b>220 min</b>	<b>230 min</b>	<b>240 min</b>
	126	114	125	136	138	131
	<b>250 min</b>	<b>260 min</b>	<b>270 min</b>	<b>280 min</b>	<b>290 min</b>	<b>300 min</b>
	118	101	85	80	76	71

- a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.33.

Tabla A12.44. Diagnóstico del Caso No. 3, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 63 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 141 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IGT en $[G]_{120}$		

b) Análisis Dinámico :

i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.45.

Tabla A12.45. Parámetros calculados para la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	259.9742	$9.963111 \times 10^{-3}$	$1.266824 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	71.19021	$2.028127 \times 10^{-3}$	$2.395595 \times 10^{-2}$	180

En la Figura A12.64, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . En la Figura A12.65 se presenta la gráfica de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  también se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.46.

Tabla A12.46. Parámetros calculados para la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	373.2876	$1.280502 \times 10^{-2}$	$9.503463 \times 10^{-3}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	62.6494	$4.212098 \times 10^{-3}$	$2.887892 \times 10^{-2}$	180

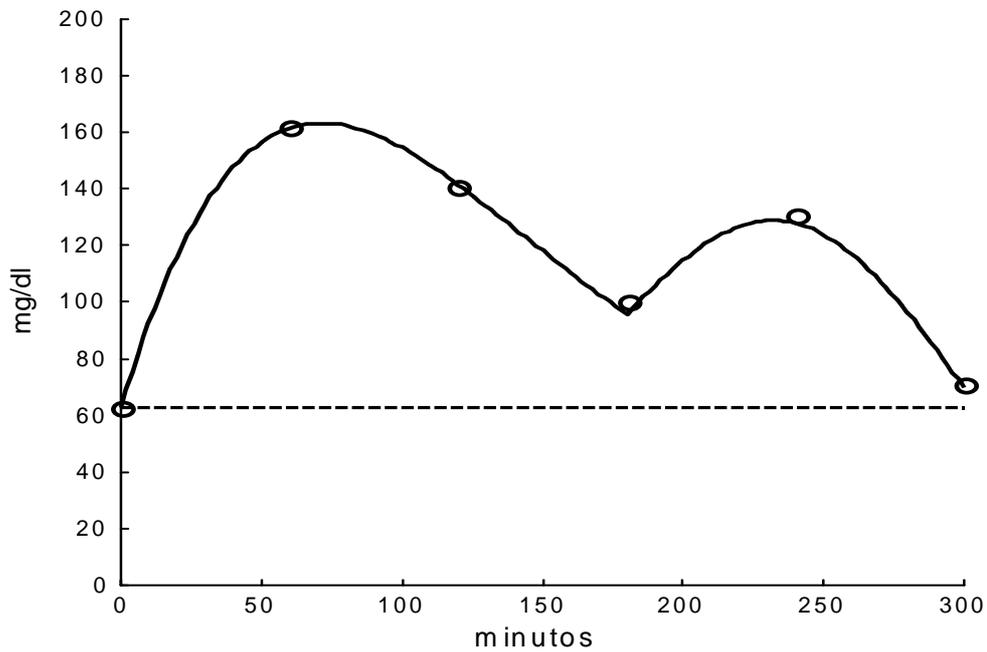


Figura A12.64. Curva de aproximación para el Caso No. 3, si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

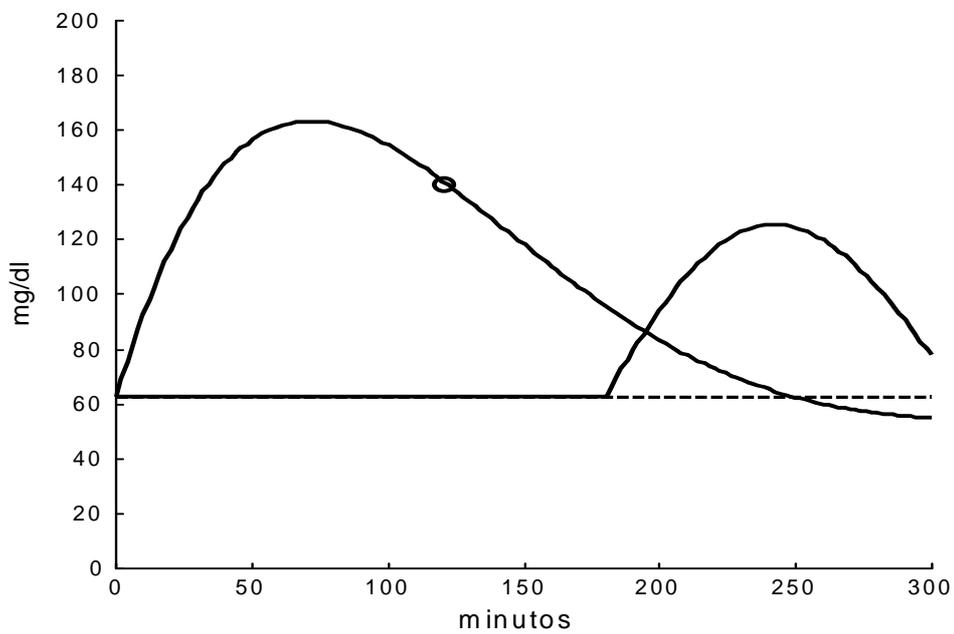


Figura A12.65. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3, si  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

En la Figura A12.66 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . En la Figura A12.67, se presenta la gráfica de estas funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Nótese que, a pesar de que para ambos muestreos,  $\Delta t = 60$  minutos y  $\Delta t = 30$  minutos, se obtiene como resultado dos funciones que describen la dinámica de la glucemia razonablemente bien, los valores de los parámetros de las funciones que describen cada caso, son diferentes.

ii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal se puede ajustar a la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ). Los parámetros calculados para estas cuatro funciones, se presentan en la Tabla A12.47.

Tabla A12.47. Parámetros calculados para la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3, si  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	148.4055	$7.778273 \times 10^{-3}$	$2.243206 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	97.08107	$3.507893 \times 10^{-3}$	$1.835169 \times 10^{-2}$	80
f3(t)	C3 [mg/dl]	$\alpha 3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	73.5086	$1.1898 \times 10^{-8}$	$2.813266 \times 10^{-2}$	180
f4(t)	C4 [mg/dl]	$\alpha 4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	155.227554	0.0	$1.1539 \times 10^{-2}$	270

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.48. En la Figura A12.68, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t) + f3(t) + f4(t)$ . En la Figura A12.69 se presenta la gráfica de estas cuatro funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

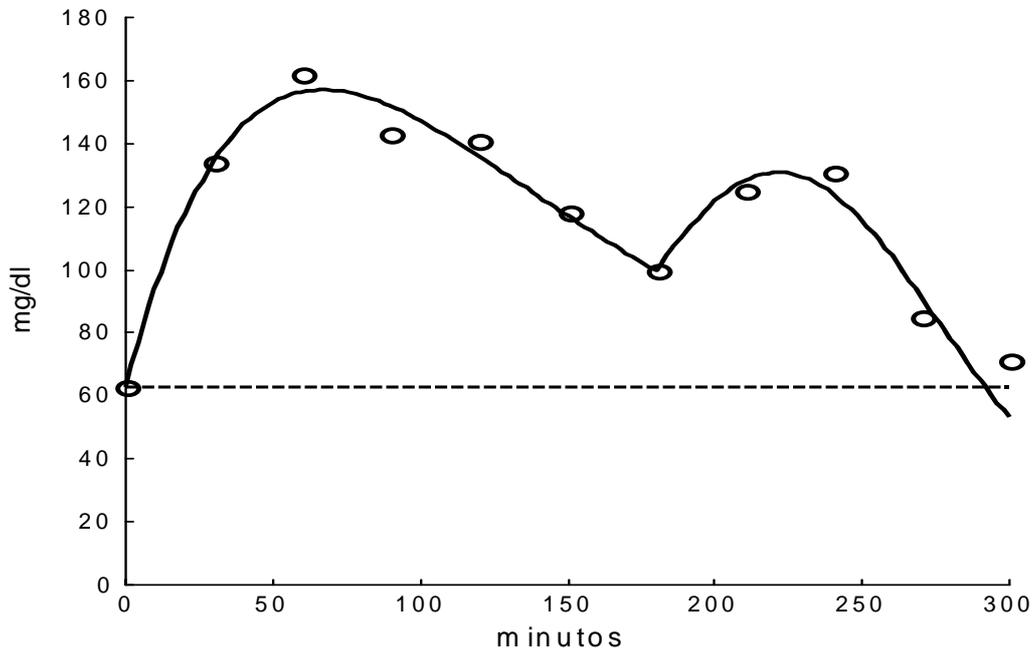


Figura A12.66. Curva de aproximación para el Caso No.3, si  $\Delta t = 30$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

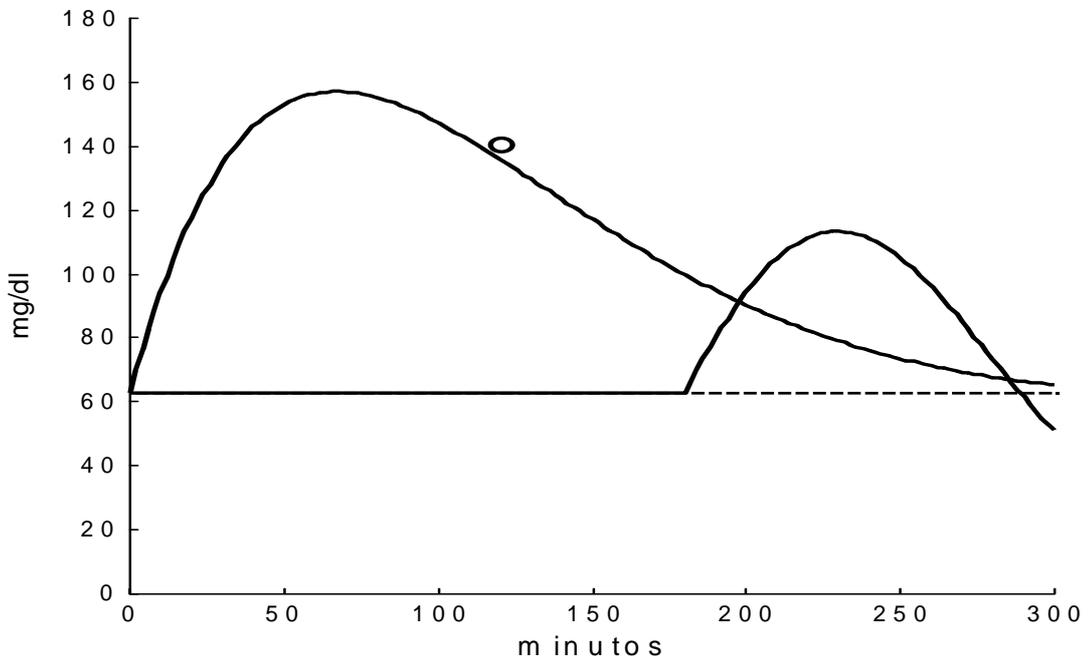


Figura A12.67. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No.3, si  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

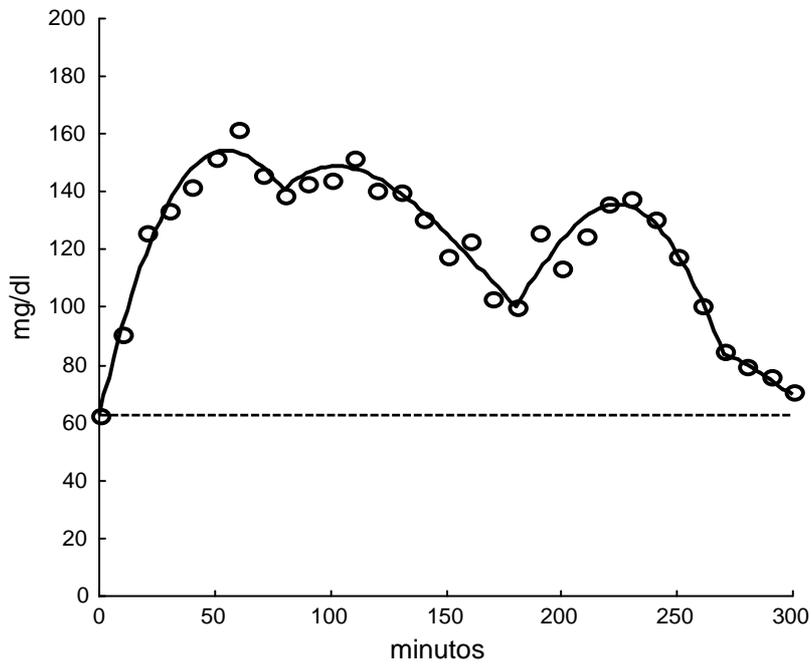


Figura A12.68. Curva de aproximación para el Caso No. 3. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$  usando  $\Delta t = 10$ .

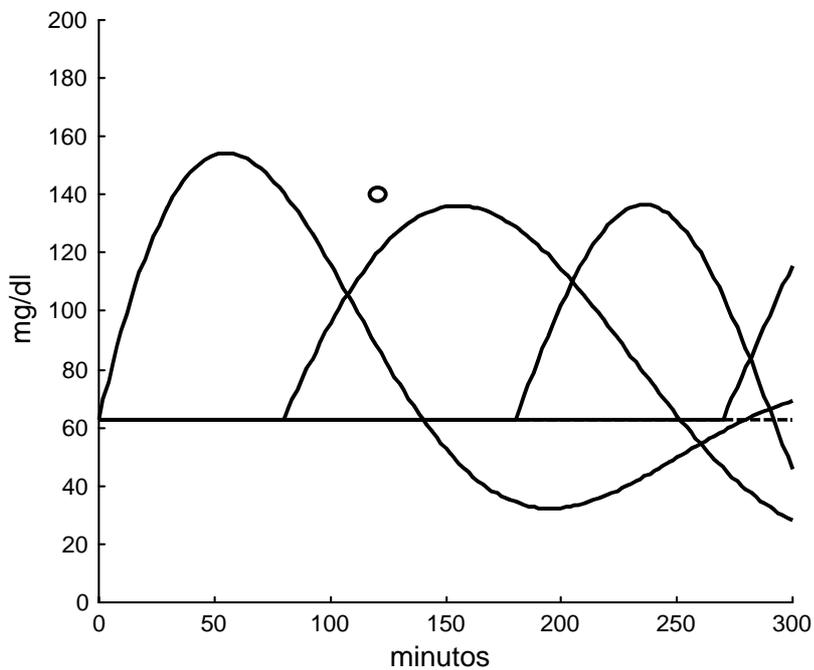


Figura A12.69. Las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3, usando  $\Delta t = 10$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.48. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 3.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [cm]	M1 [g]	B1 [dyn.seg. cm <sup>-1</sup> ]	K1 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	148.4055	2.6747x10 <sup>3</sup>	6.9350 x10 <sup>-1</sup>	4.1882 x10 <sup>-4</sup>
f2(t)	C2 [cm]	M2 [g]	B2 [dyn.seg.cm <sup>-1</sup> ]	K2 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	97.08107	3.2695 x10 <sup>3</sup>	3.8230 x10 <sup>-1</sup>	3.1704 x10 <sup>-4</sup>
f3(t)	C3 [cm]	M3 [g]	B3 [dyn.seg.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	73.5086	2.1328 x10 <sup>3</sup>	8.4585 x10 <sup>-7</sup>	4.6888 x10 <sup>-4</sup>
f4(t)	C4 [cm]	M4[g]	B4 [dyn.seg.cm <sup>-1</sup> ]	K4 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	155.227554	5.1998 x10 <sup>3</sup>	0.0	1.9232 x10 <sup>-4</sup>

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.70). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.71. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.49 se presentan estas funciones de transferencia. En la Figura A12.72 se presenta la derivada de la señal g(t) con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada, y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.50.

La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las cuatro Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.73.

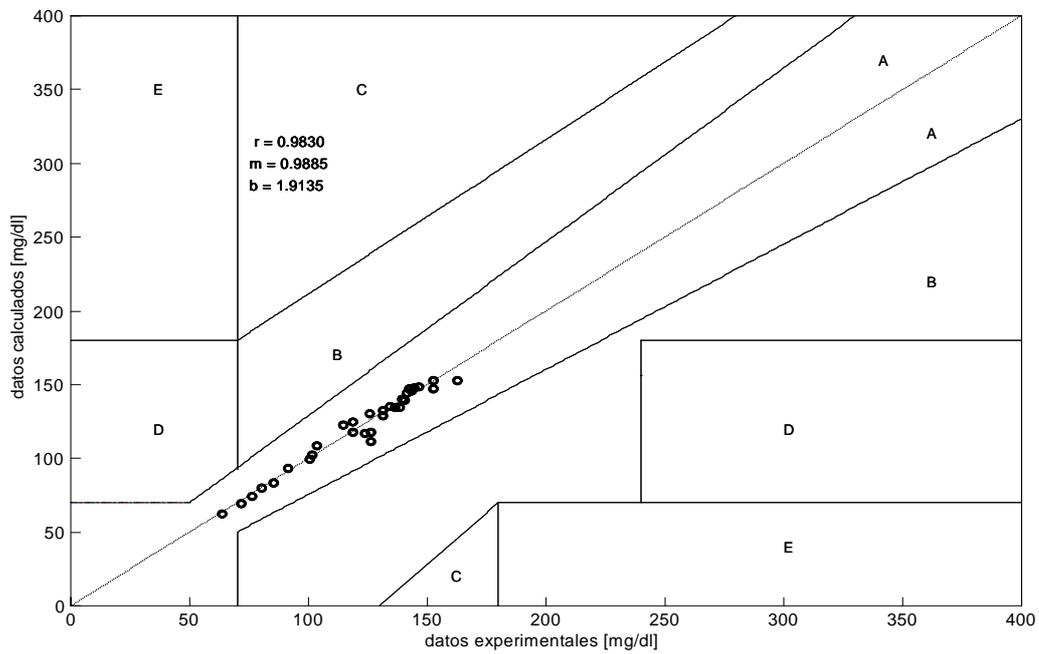


Figura A12.70. Rejilla de error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 3.

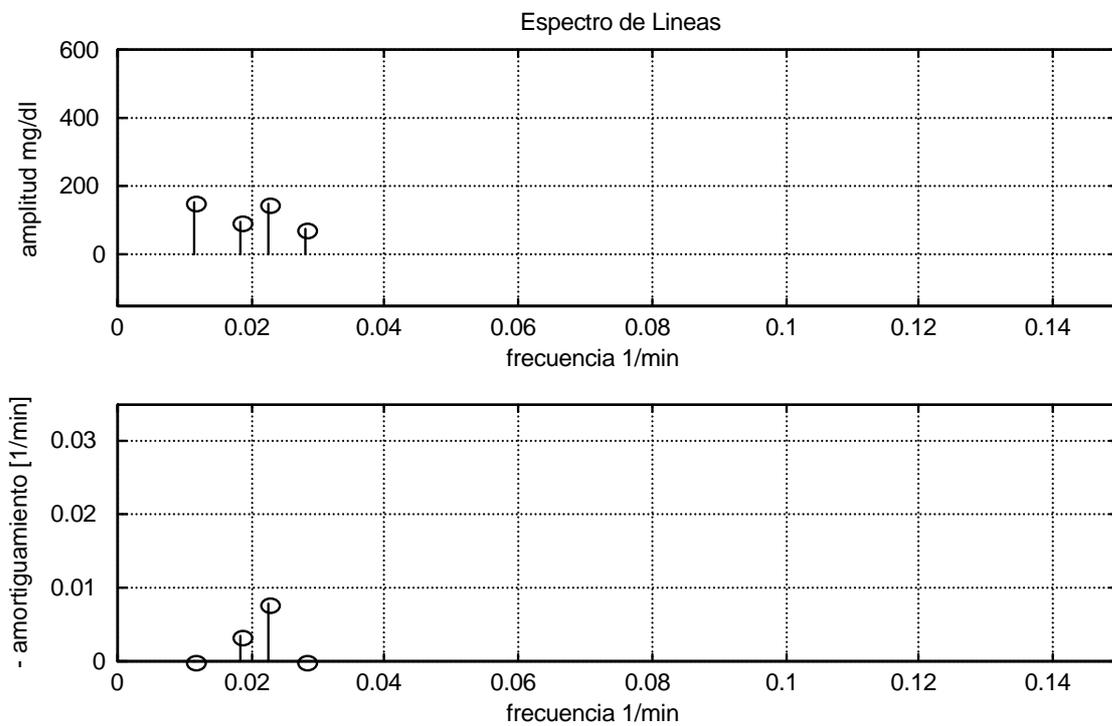


Figura A12.71. Espectro de líneas para el Caso No. 3 (N = 4).

Tabla A12.49. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 3, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{3.329}{S^2 + 1.556 \times 10^{-2} S + 5.637 \times 10^{-4}}$	$\frac{5.548 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.593 \times 10^{-4} S + 1.566 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{1.782}{S^2 + 7.016 \times 10^{-3} S + 3.491 \times 10^{-4}}$	$\frac{2.969 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.169 \times 10^{-4} S + 9.697 \times 10^{-8}}$
F3(S)	$\frac{1.349}{S^2 + 2.38 \times 10^{-8} S + 3.368 \times 10^{-4}}$	$\frac{2.248 \times 10^{-2}}{S^2 + 3.966 \times 10^{-10} S + 9.355 \times 10^{-8}}$
F4(S)	$\frac{1.791}{S^2 + 1.331 \times 10^{-4}}$	$\frac{2.985 \times 10^{-2}}{S^2 + 3.699 \times 10^{-8}}$

Tabla A12.50. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 3. tr son los tiempos en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

r [minutos]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	d g(t)/dt [mg/dl]/min
80	139	140.6676	- 1.0000
180	100	100.4057	- 0.8462
270	85	84.1384	- 2.0673

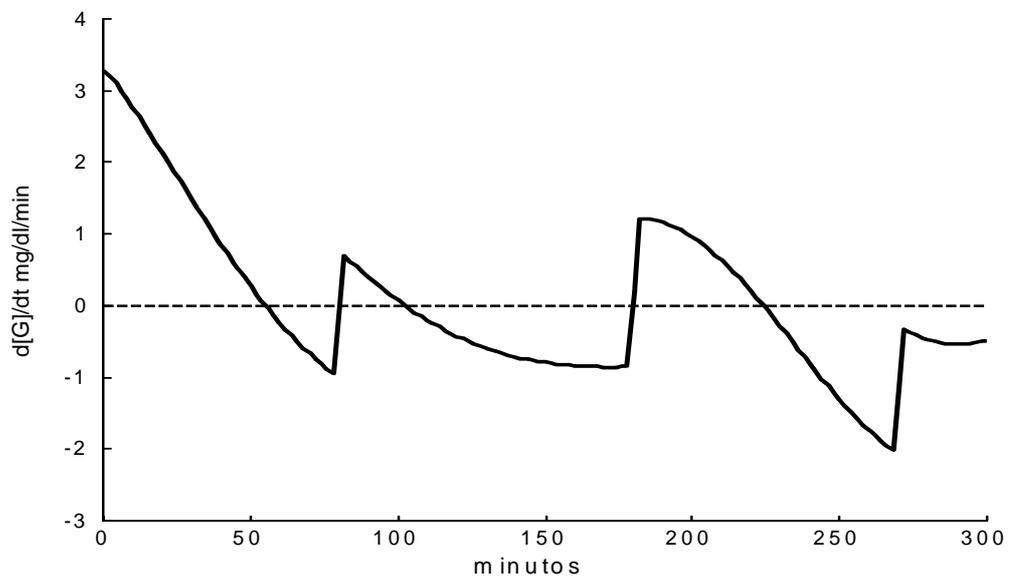


Figura A12.72. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 3.

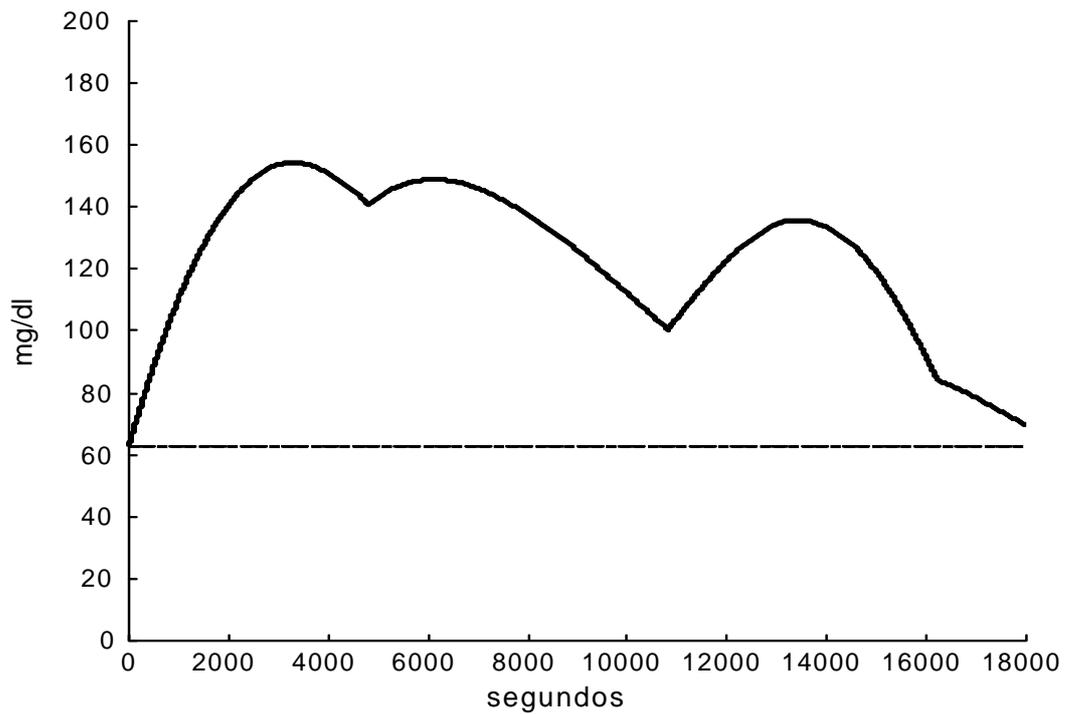


Figura A12.73. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3.

Con la información obtenida, es posible construir la representación tridimensional de la Figura A12.74 en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

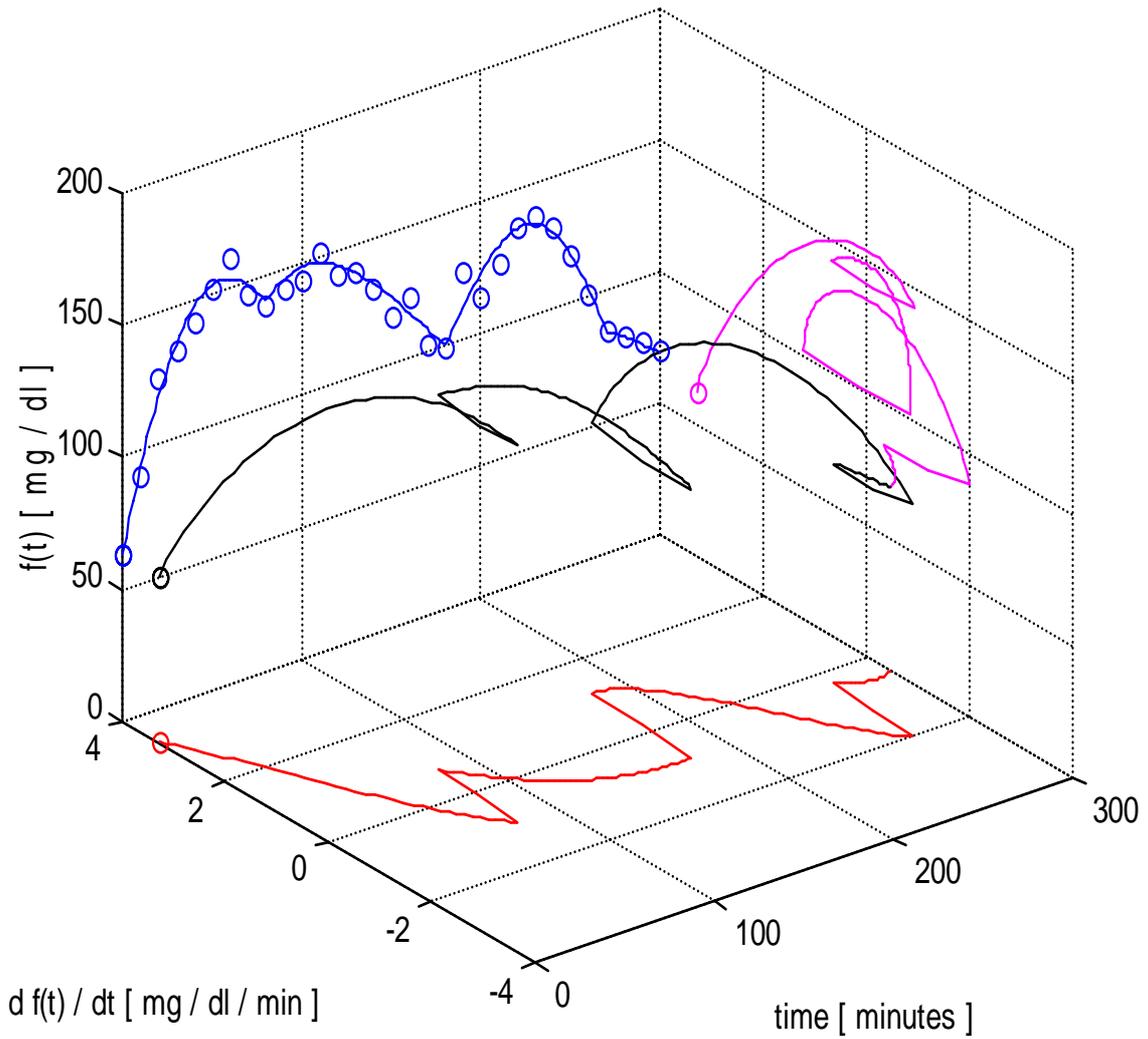


Figura A12.74. Representación tridimensional para el Caso No. 3. Se muestran los planos  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 4

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.51.

Tabla A12.51. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 4, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
96	149	189	183	166	164	168
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	138	140	145	147	152	130
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	123	119	127	97	79	69
	<b>190 min</b>					
	67					

- a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.52.

Tabla A12.52. Diagnóstico del Caso No. 4, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 96 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 130 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

- a) Análisis Dinámico :

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta única función se presentan en la Tabla A12.53.

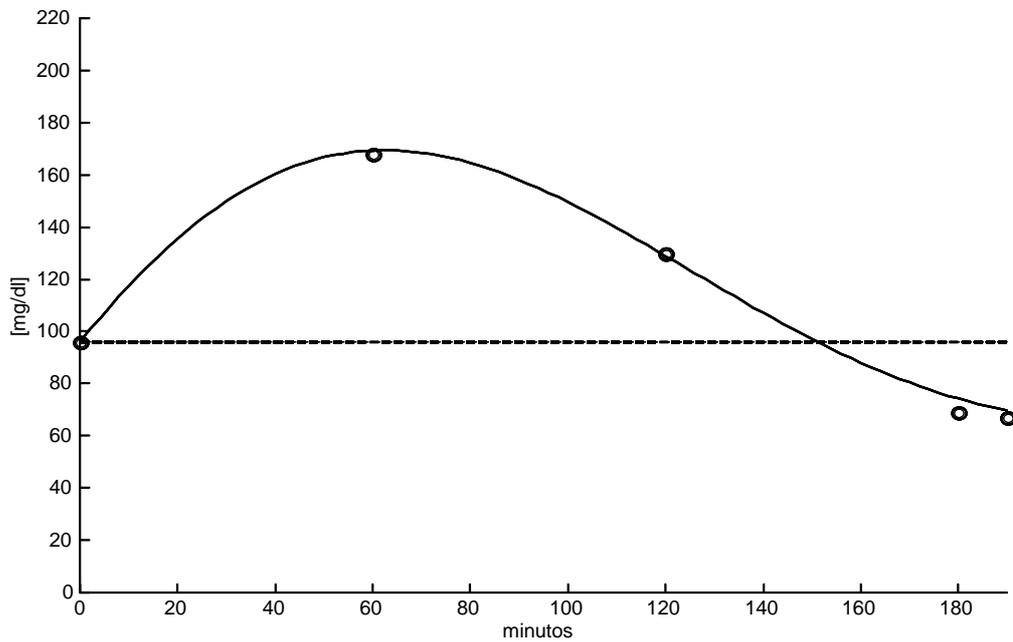


Figura A12.75. Curva de aproximación para el Caso No. 4, si  $\Delta t = 60$ . Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

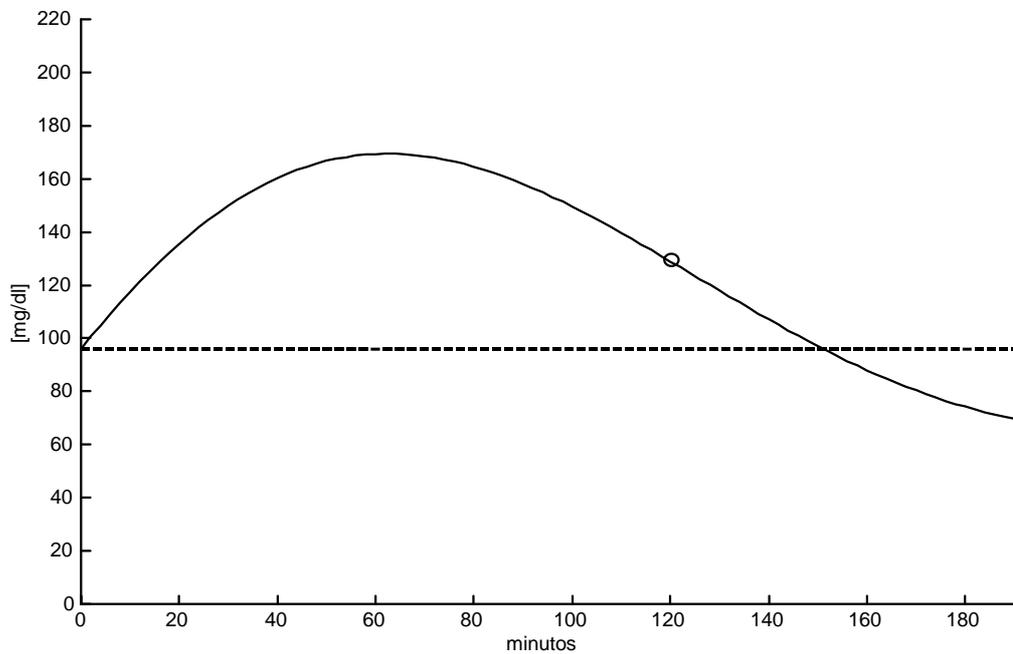


Figura A12.76. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 4, usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12. 53. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No. 4, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	109.5012	$5.804254 \times 10^{-3}$	$2.079559 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.75 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t)$ . En la Figura A12.76 se presenta la gráfica de esta única función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

En la Figura A12.77 se observa que los valores experimentales, empleando este intervalo, se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . ( $N = 2$ ). Sin embargo, el ajuste sólo es razonablemente bueno en el intervalo  $0 < t < 150$ . Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.54, y en la Figura A12.78 se presenta la gráfica de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.54. Parámetros calculados para la señal  $g(t)$  para el Caso No. 4, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	1025.268	$2.585791 \times 10^{-3}$	$5.856762 \times 10^{-2}$	0
$f2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	19.65810	$2.143752 \times 10^{-10}$	$8.016305 \times 10^{-2}$	120

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal que ajusta a estos datos experimentales es la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ).

Los parámetros calculados para estas cuatro funciones se presentan en la Tabla A12.55.

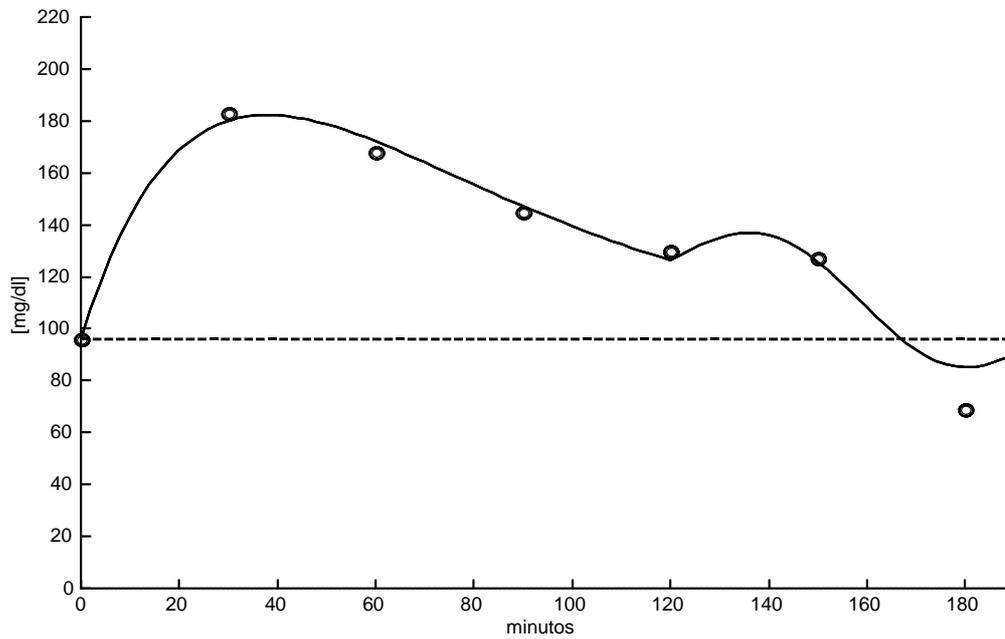


Figura A12.77. Curva de aproximación para el Caso No. 4. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ , si  $\Delta t = 30$ .

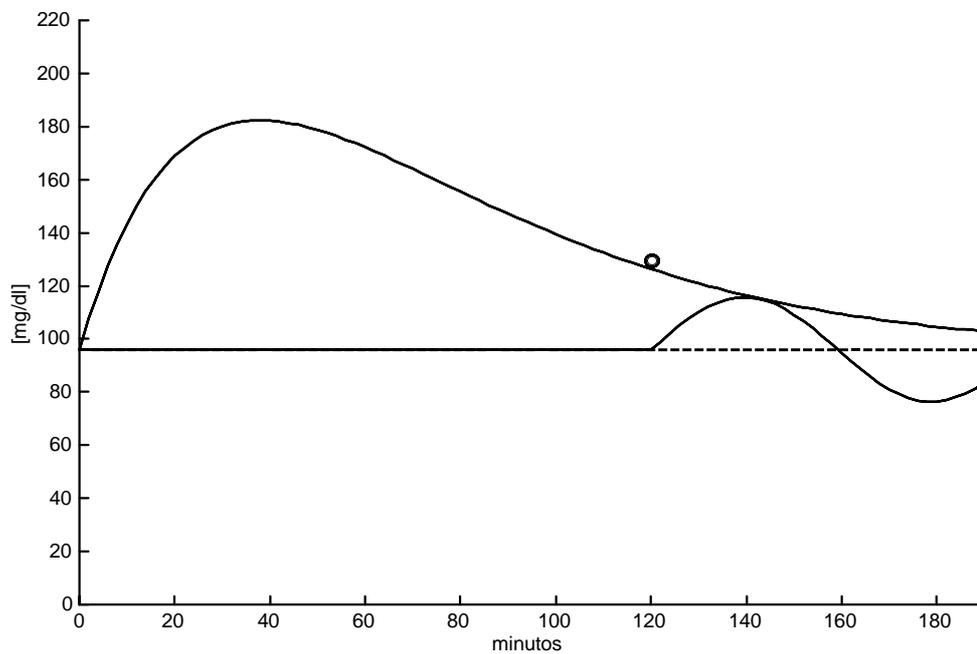


Figura A12.78. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 4, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

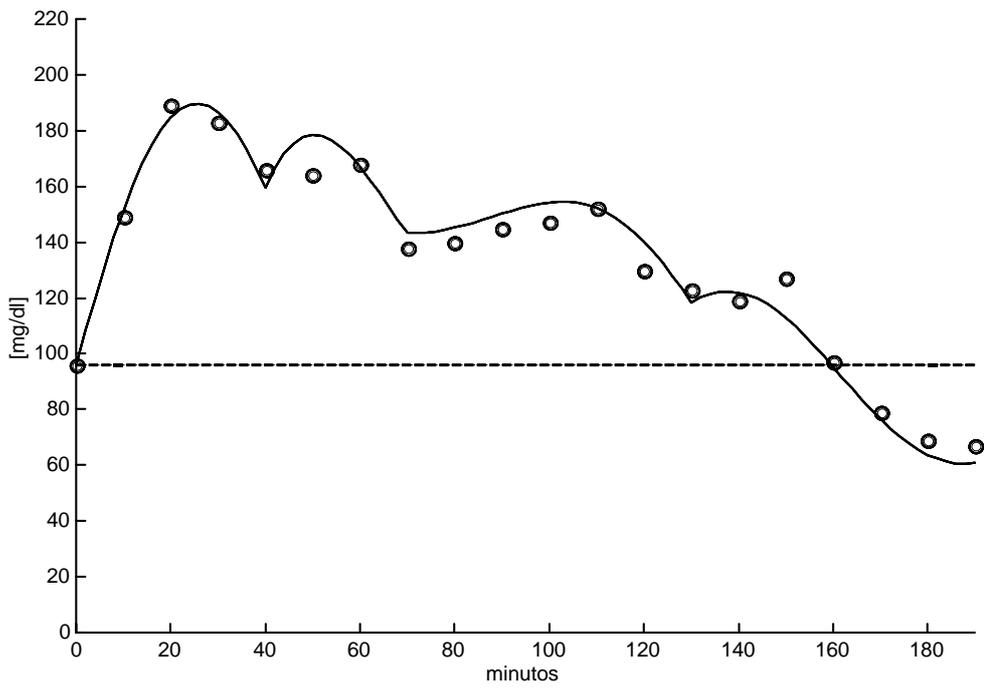


Figura A12.79. Curva de aproximación para el Caso No. 4. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$  usando  $\Delta t = 30$ .

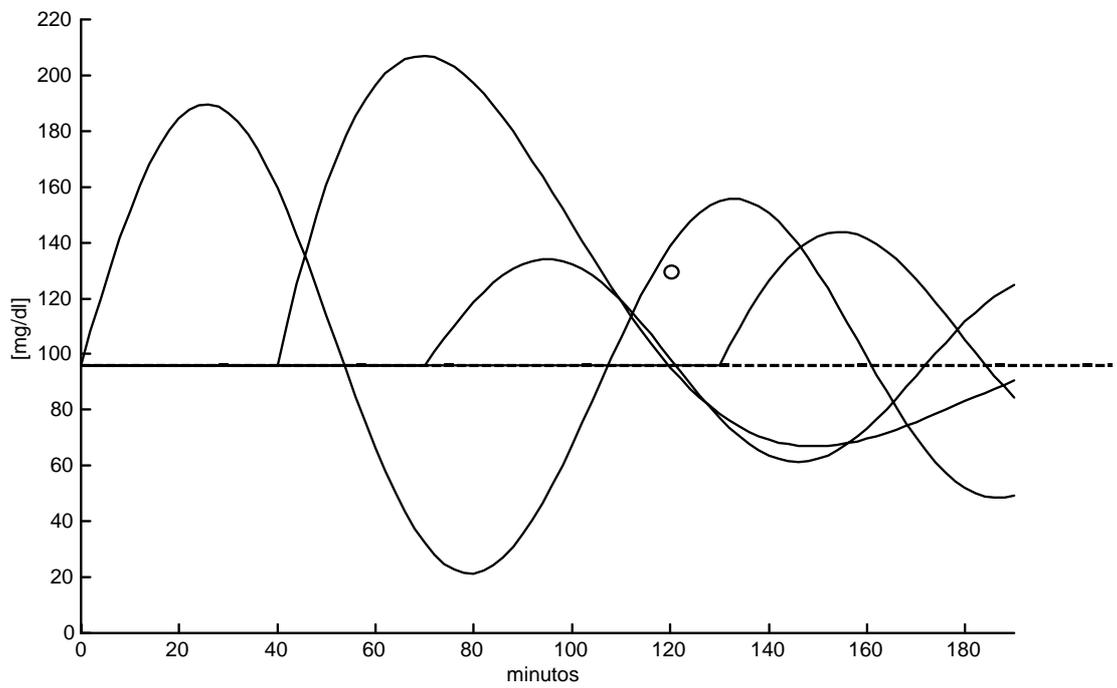


Figura A12.80. Las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 4, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.55. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$  y  $f_4(t)$  para el Caso No. 4.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	104.5949	$4.207361 \times 10^{-3}$	$5.856762 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	198.3107	$1.681344 \times 10^{-2}$	$3.948183 \times 10^{-2}$	40
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	39.76584	$1.811098 \times 10^{-3}$	$6.165057 \times 10^{-2}$	70
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	60.36773	$8.996323 \times 10^{-3}$	$5.802848 \times 10^{-2}$	130

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente (Consultar, se presentan en la Tabla A12.56.

Tabla A12.56. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 4.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [g]	B1 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K1 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	104.5949	$1.0245 \times 10^3$	$1.4368 \times 10^{-1}$	$9.8116 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [g]	B2 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K2 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	198.3107	$1.5197 \times 10^3$	$8.5171 \times 10^{-1}$	$7.7736 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [g]	B3 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K3 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	39.76584	$9.7323 \times 10^2$	$5.8754 \times 10^{-2}$	$1.0284 \times 10^{-3}$
$f_4(t)$	C4 [cm]	M4 [g]	B4 [ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]	K4 [ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]
	60.36773	$1.0340 \times 10^3$	$3.1007 \times 10^{-1}$	$9.9039 \times 10^{-4}$

En la Figura A12.79 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ . En la Figura A12.80 se presenta la gráfica de estas cuatro funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Empleando la rejilla de error Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.81). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.82.

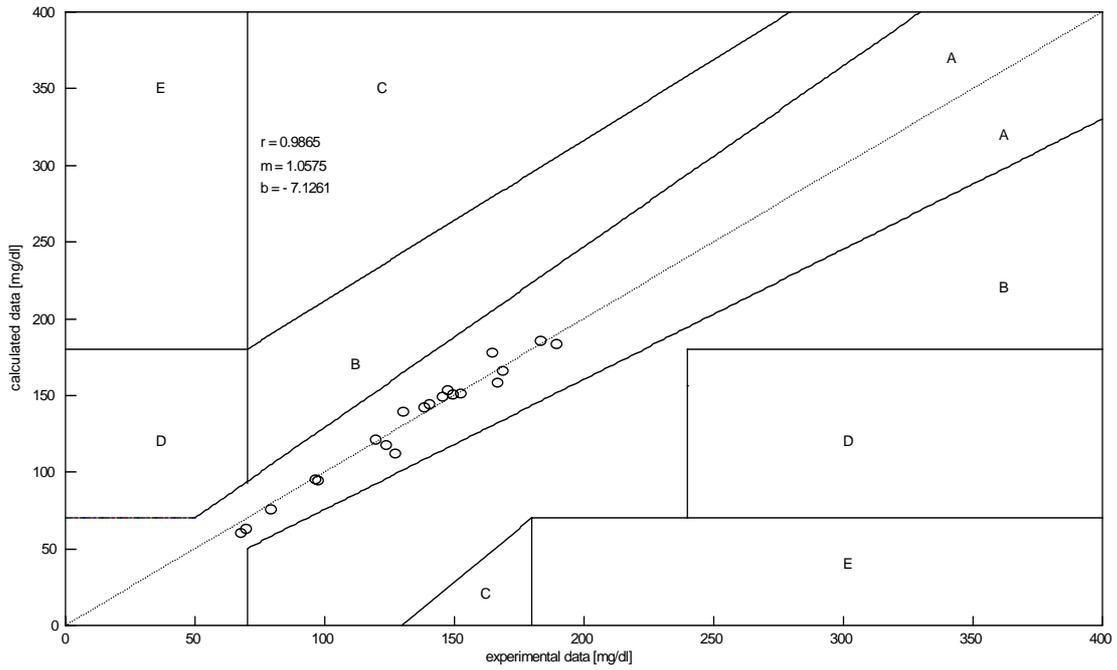


Figura A12.81. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 4.

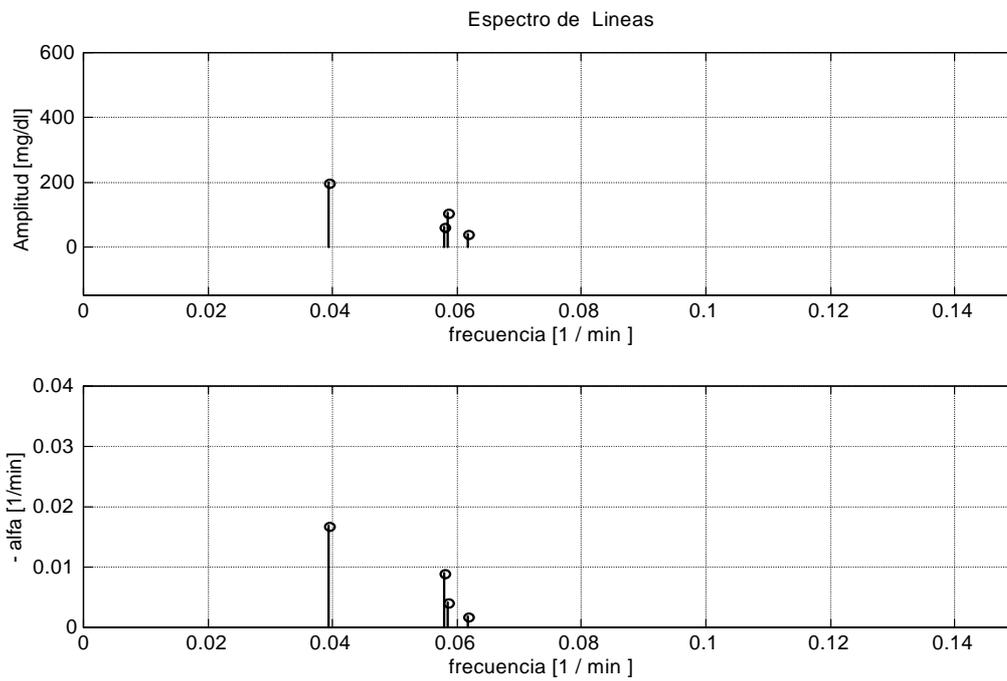


Figura A12.82. Espectro de líneas para el Caso No. 4 (N = 4).

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.57 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.83 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la derivada de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.58. La gráfica de las respuestas a impulso de las cuatro funciones de transferencia se presenta en la Figura A12.84.

Tabla A12.57. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  para el Caso No. 4, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{6.126}{S^2 + 8.415 \times 10^{-3} S + 3.448 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.021 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.402 \times 10^{-4} S + 9.577 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{7.83}{S^2 + 3.363 \times 10^{-2} S + 1.842 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.305 \times 10^{-1}}{S^2 + 5.604 \times 10^{-4} S + 5.115 \times 10^{-7}}$
F3(S)	$\frac{2.452}{S^2 + 3.622 \times 10^{-3} S + 3.804 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.086 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.037 \times 10^{-5} S + 1.057 \times 10^{-6}}$
F4(S)	$\frac{3.503}{S^2 + 1.799 \times 10^{-2} S + 3.448 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.838 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.999 \times 10^{-4} S + 9.578 \times 10^{-7}}$

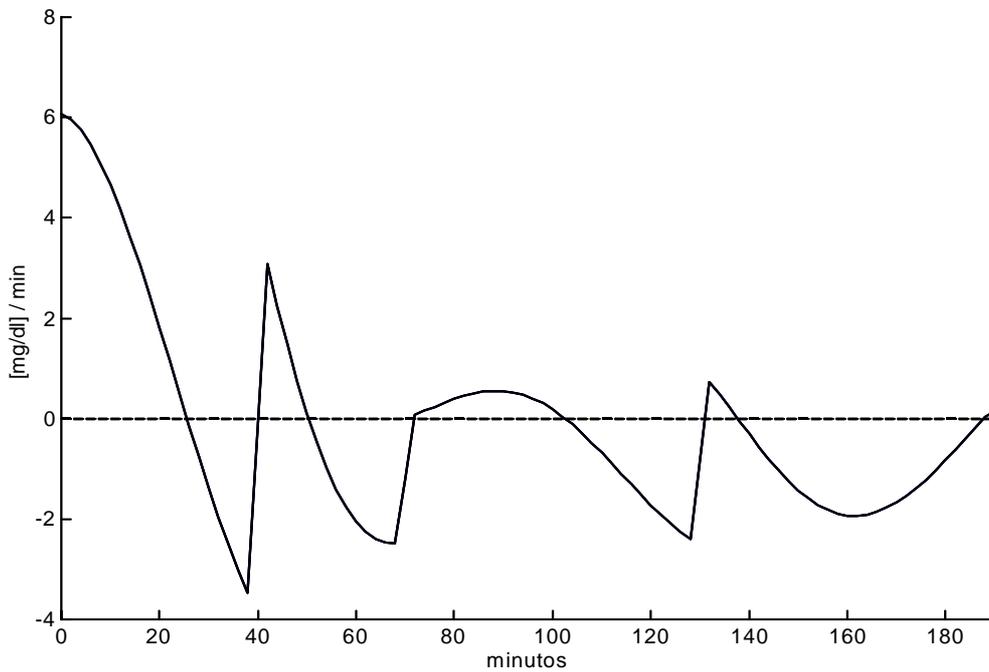


Figura A12.83. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 4.

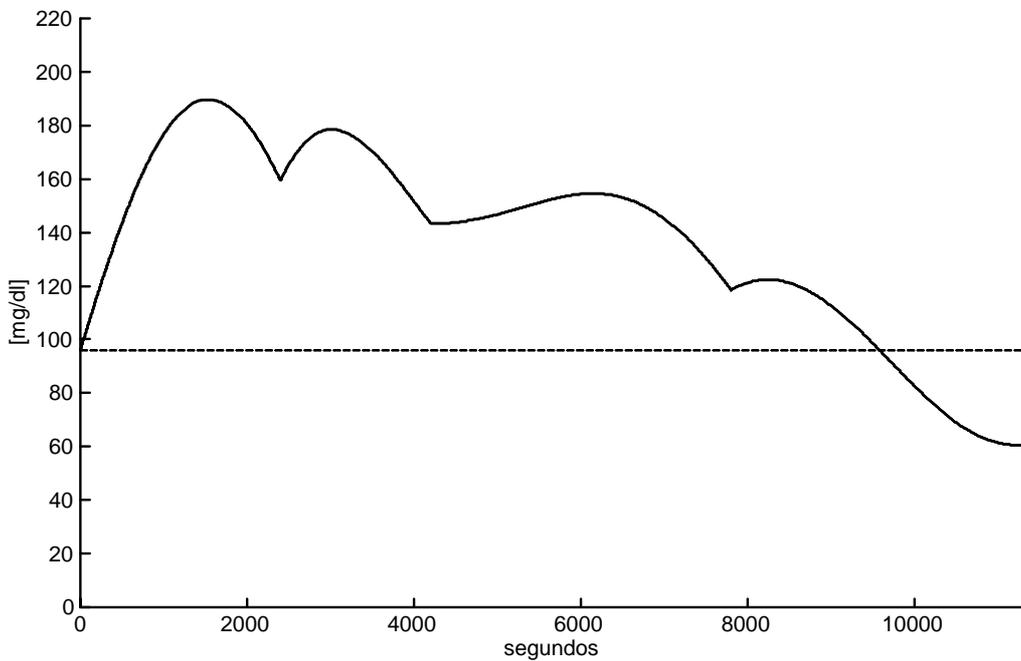


Figura A12.84. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No.4.

Tabla A12.58. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 4.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
40	166	159.3412	- 3.8675
70	138	143.1849	- 2.4306
130	123	118.4440	- 2.5181

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.85.

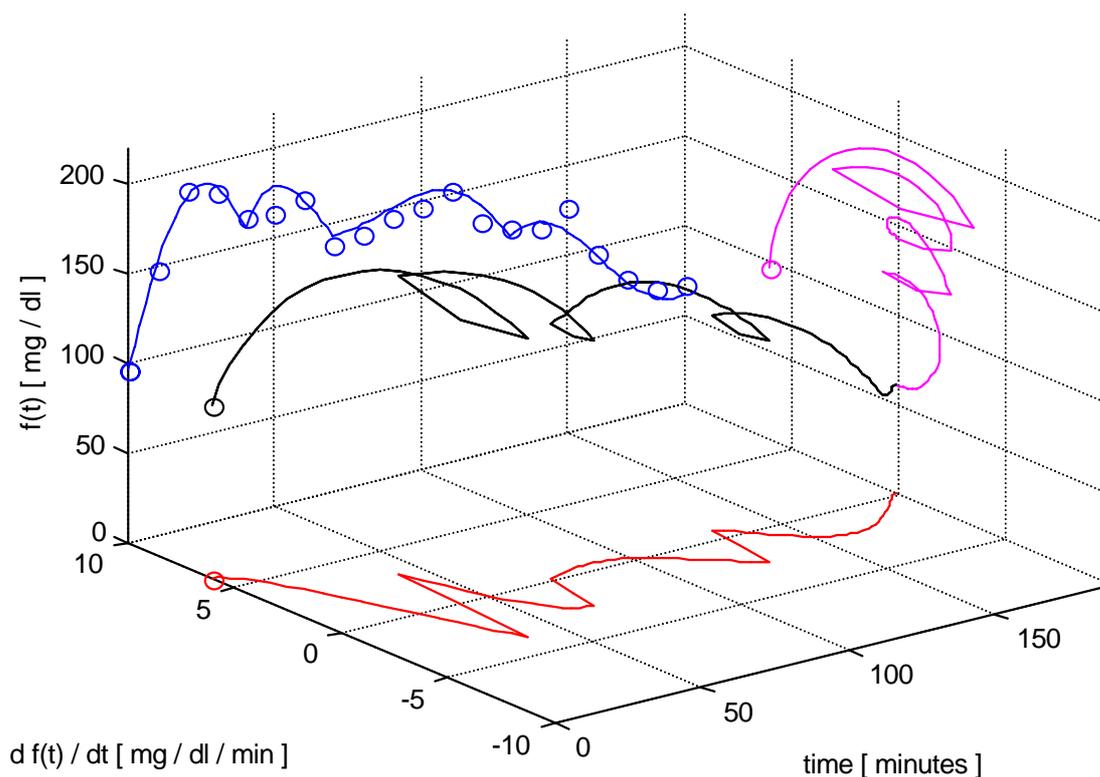


Figura A12. 85. Representación tridimensional para el Caso No. 4. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$ ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 5

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.59.

Tabla A12.59. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 5, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
85	130	156	146	116	120	118
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	116	126	122	98	92	107
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	99	124	119	110	83	82

- a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.60.

Tabla A12.60. Diagnóstico del Caso No. 5, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 85 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 107 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

- b) Análisis Dinámico :

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar muy bien a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta única función se presentan en la Tabla A12.61.

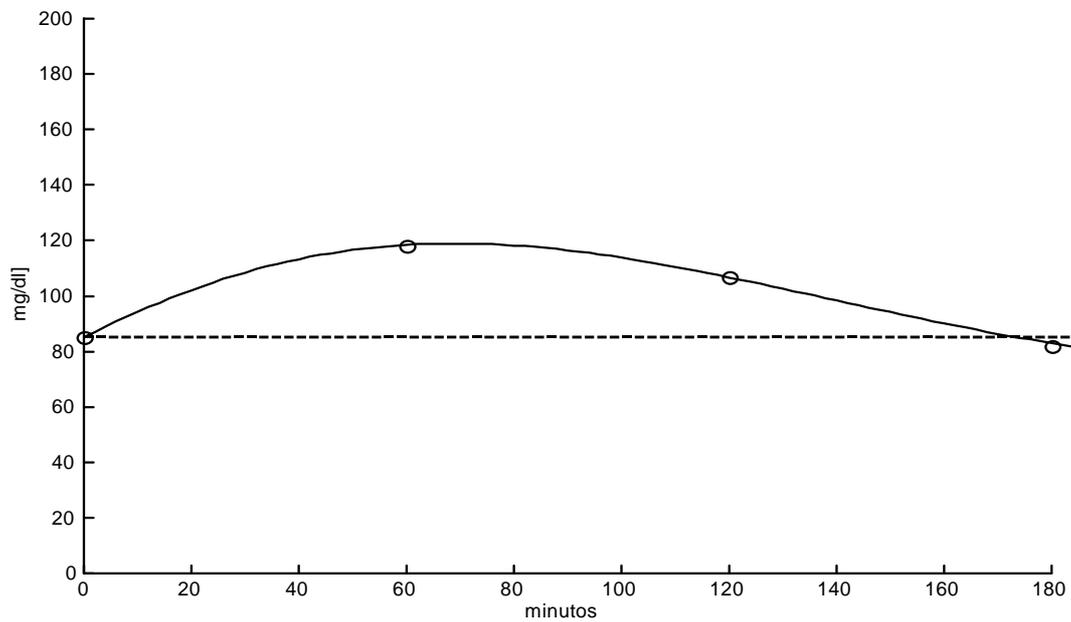


Figura A12.86. Curva de aproximación para el Caso No. 5. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$ .

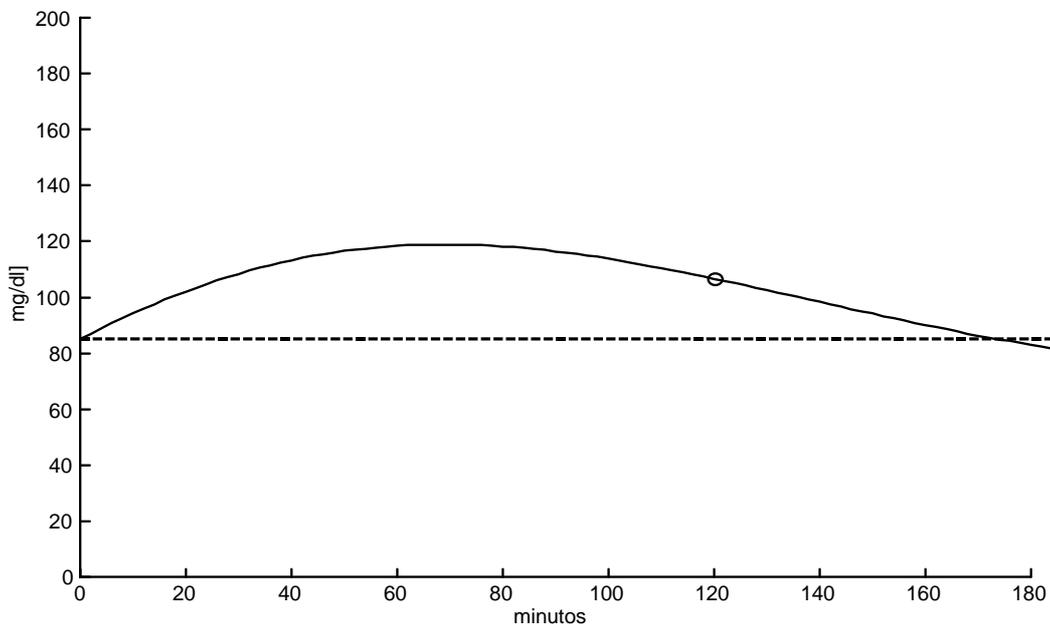


Figura A12.87. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 5, usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.61. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No. 5, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f1(t)$	$C1$ [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	$tr1$ [min]
	54.41473	$6.086511 \times 10^{-3}$	$1.808113 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.86 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t)$ . En la Figura A12.87 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a la sumatoria de tres funciones ( $N = 3$ ). Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla A12.62.

Tabla A12.62. Parámetros calculados para las funciones  $f1(t)$ ,  $f2(t)$  y  $f3(t)$  para el Caso No. 5, empleando  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f1(t)$	$C1$ [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	$tr1$ [min]
	78.86246	$6.20587 \times 10^{-3}$	$4.089583 \times 10^{-2}$	0
$f2(t)$	$C2$ [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	$tr2$ [min]
	99.64336	$7.768864 \times 10^{-3}$	$3.005151 \times 10^{-3}$	60
$f3(t)$	$C3$ [mg/dl]	$\alpha 3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 3$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	$tr3$ [min]
	20.50835	$4.450327 \times 10^{-8}$	$5.601963 \times 10^{-2}$	120

En la Figura A12.88 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t) + f3(t)$ . En la Figura A12.89 se presenta la gráfica de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

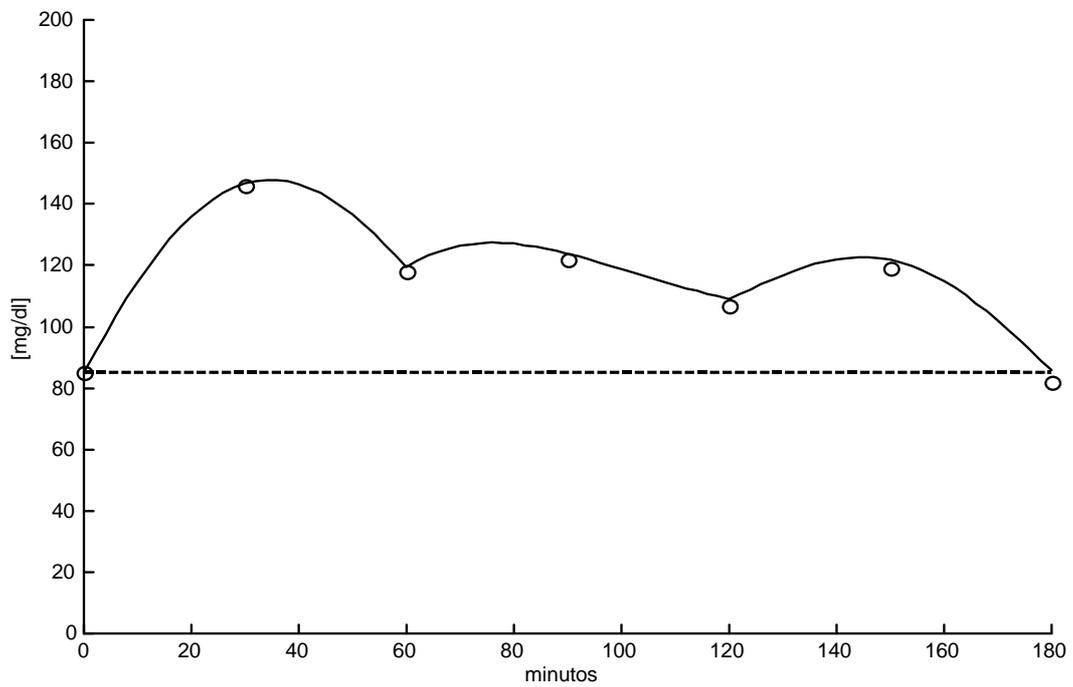


Figura A12.88. Curva de aproximación para el Caso No. 5. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ , usando  $\Delta t = 30$ .

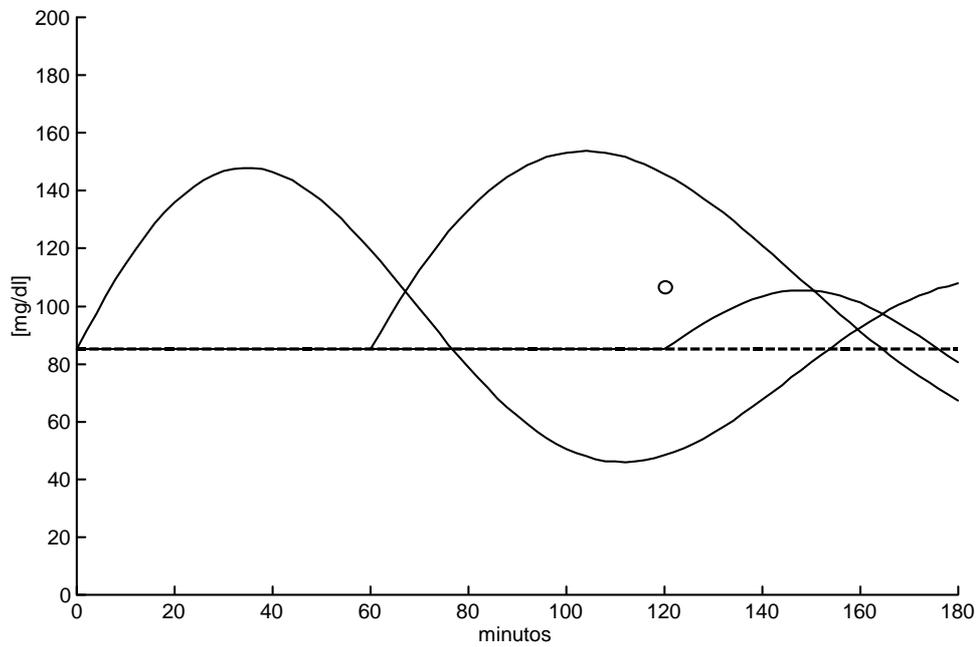


Figura A12.89. Las tres funciones que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 5, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

Una mejor aproximación, es considerar que la señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales, es la suma de seis funciones ( $N = 6$ ). Nótese que la “meseta” que se observa en el intervalo  $40 < t < 70$  minutos, es recuperada adecuadamente por la sumatoria de las funciones. Los parámetros calculados para estas seis funciones se presentan en la Tabla A12.63.

Tabla A12.63. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $f_4(t)$ ,  $f_5(t)$  y  $f_6(t)$  para el Caso No. 5, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	75.85355	$3.116185 \times 10^{-3}$	$6.736938 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	97.71186	$2.675493 \times 10^{-3}$	$5.23814 \times 10^{-2}$	40
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	11.928671	0.0	$1.42346 \times 10^{-1}$	70
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	81.57805	$3.376211 \times 10^{-3}$	$3.347638 \times 10^{-2}$	110
$f_5(t)$	C5 [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr5 [min]
	53.59253	$1.456203 \times 10^{-9}$	$1.109776 \times 10^{-1}$	130
$f_6(t)$	C6 [mg/dl]	$\alpha_6$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_6$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr6 [min]
	-147.319092	0.0	$1.9803 \times 10^{-2}$	160

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.64.

En la Figura A12.90 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t) + f_6(t)$ , en la Figura A12.91 se presenta la gráfica de estas seis funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Empleando la rejilla de error Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (A12.92).

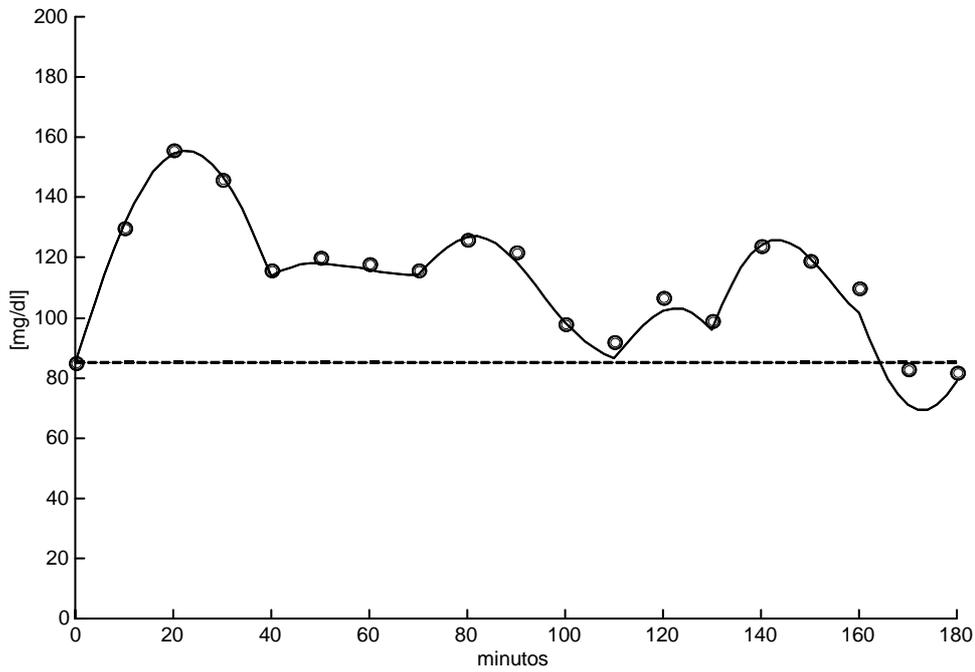


Figura A12.90. Curva de aproximación para el Caso No. 5, usando  $\Delta t = 10$ . Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t) + f_6(t)$ .

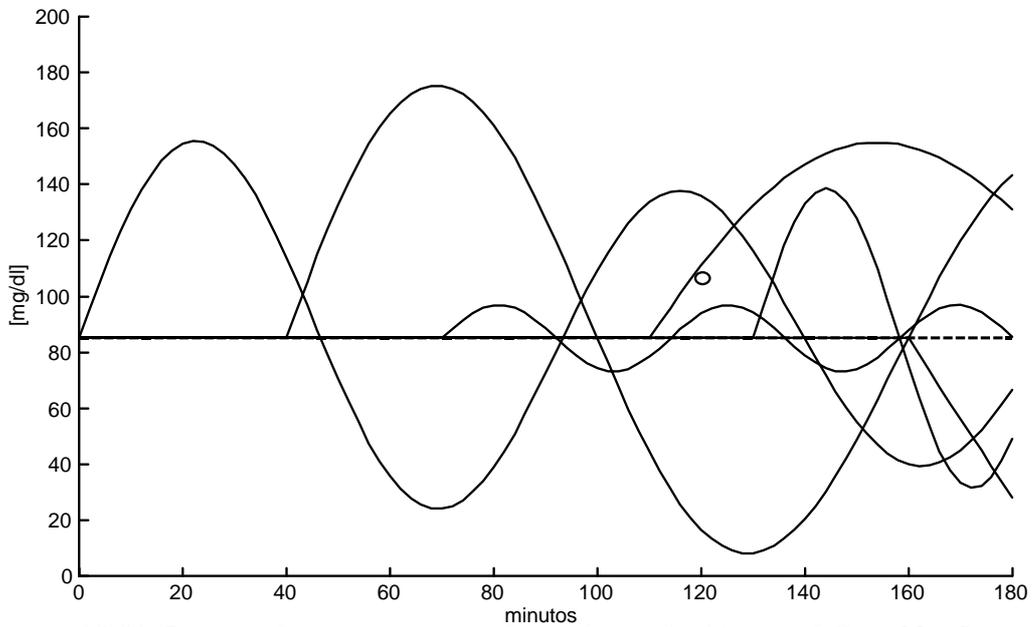


Figura A12.91. Las seis funciones que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 5, usando  $\Delta t = 10$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.64. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, si  $\Delta t = 10$ , para el Caso No. 5.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [cm]	M1 [g]	B1 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K1 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	75.85355	8.9061 x10 <sup>2</sup>	9.2510 x10 <sup>-2</sup>	1.1252 x10 <sup>-3</sup>
f2(t)	C2 [cm]	M2 [g]	B2 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K2 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	97.71186	1.1454 x10 <sup>3</sup>	1.0215 x10 <sup>-1</sup>	8.7530 x10 <sup>-4</sup>
f3(t)	C3 [cm]	M3 [g]	B3 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	11.928671	4.2151 x10 <sup>2</sup>	0.0	2.3724 x10 <sup>-3</sup>
f4(t)	C4 [cm]	M4 [g]	B4 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K4 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	81.57805	1.7923 x10 <sup>3</sup>	2.0171 x10 <sup>-1</sup>	5.6361 x10 <sup>-4</sup>
f5(t)	C5 [cm]	M5 [g]	B5 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K5 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	53.59253	5.4065 x10 <sup>2</sup>	2.6243 x10 <sup>-8</sup>	1.8496 x10 <sup>-3</sup>
f6(t)	C6 [cm]	M6 [g]	B6 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K6 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	-147.319092	3.0303 x10 <sup>3</sup>	0.0	3.3000 x10 <sup>-4</sup>

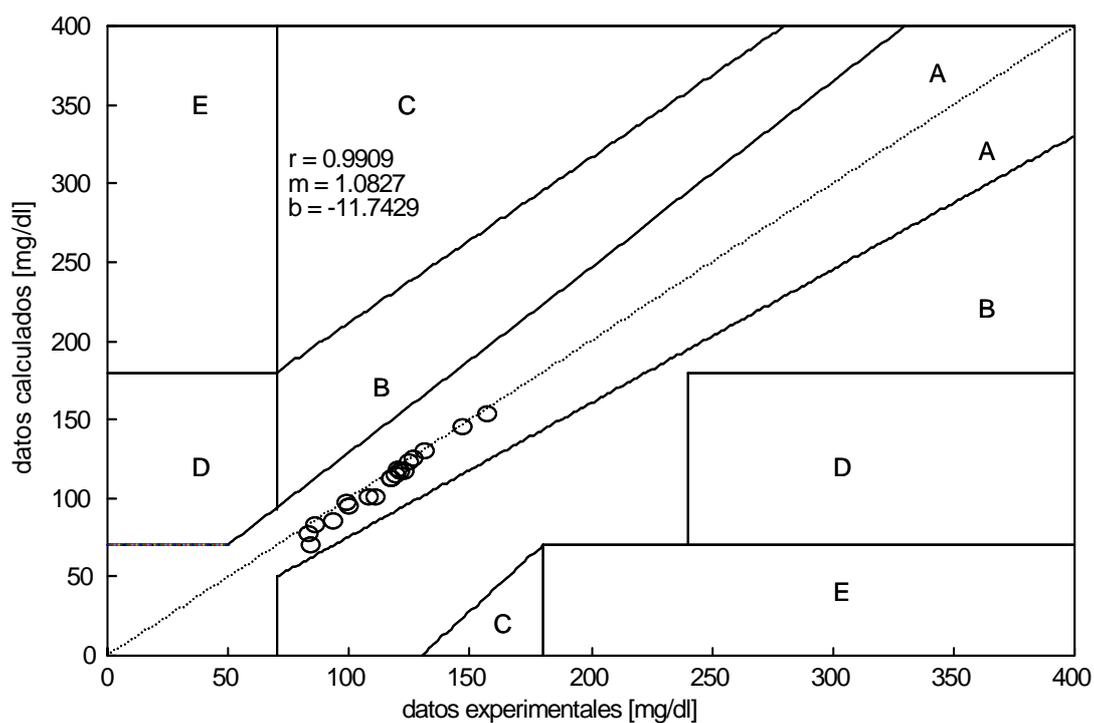


Figura A12.92. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 5.

El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.93.

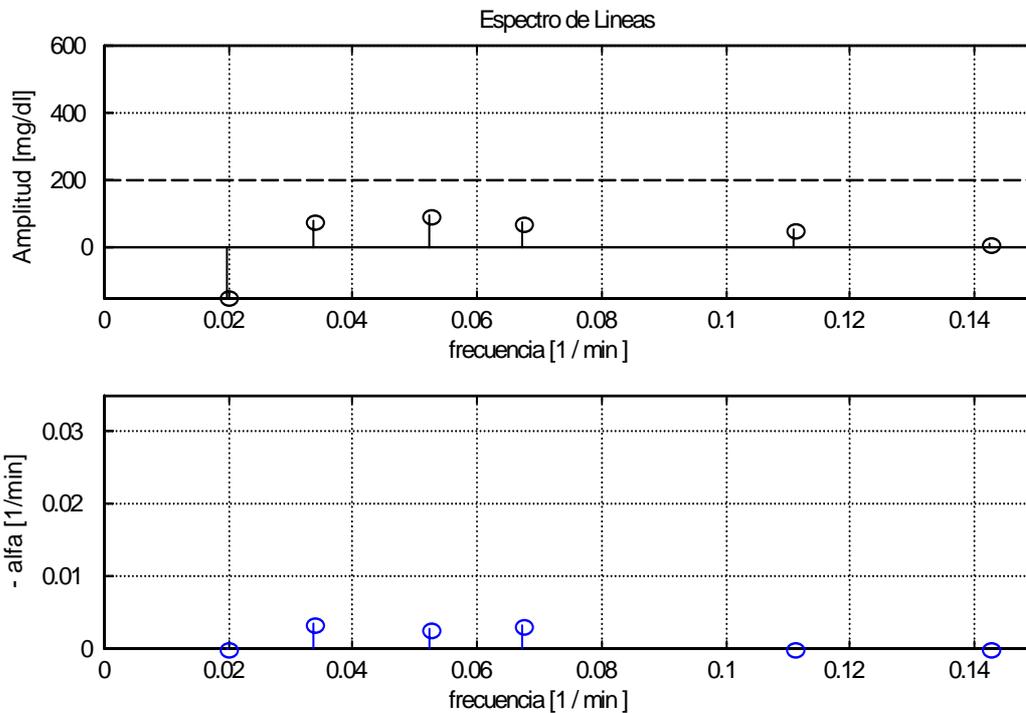


Figura A12.93. Espectro de líneas para el Caso No. 5 (N = 6).

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.65 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.94 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.66.

Tabla A12.65. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 5, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{5.11}{S^2 + 6.232 \times 10^{-3} S + 4.548 \times 10^{-3}}$	$\frac{8.517 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.039 \times 10^{-4} S + 1.263 \times 10^{-6}}$
F2(S)	$\frac{5.118}{S^2 + 5.351 \times 10^{-3} S + 2.751 \times 10^{-3}}$	$\frac{8.53 \times 10^{-2}}{S^2 + 8.918 \times 10^{-5} S + 7.642 \times 10^{-7}}$
F3(S)	$\frac{1.698}{S^2 + 2.026 \times 10^{-2}}$	$\frac{2.83 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.628 \times 10^{-6}}$
F4(S)	$\frac{2.731}{S^2 + 6.752 \times 10^{-3} S + 1.132 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.552 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.125 \times 10^{-4} S + 3.145 \times 10^{-7}}$
F5(S)	$\frac{5.948}{S^2 + 2.912 \times 10^{-9} S + 1.232 \times 10^{-2}}$	$\frac{9.913 \times 10^{-2}}{S^2 + 4.854 \times 10^{-11} S + 3.421 \times 10^{-6}}$
F6(S)	$\frac{-2.917}{S^2 + 3.922 \times 10^{-4}}$	$\frac{-4.862 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.089 \times 10^{-7}}$

La gráfica de la respuesta a impulso de la función de transferencia se presenta en la Figura A12.95.

Tabla A12.66. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 5.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las cinco excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	[G]exp [mg/dl]	[G]calc [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
40	116	113.9350	- 4.1456
70	116	114.1882	- 0.0405
110	92	86.3876	- 0.7639
130	99	96.0308	- 1.7760
160	110	101.6155	- 1.4582

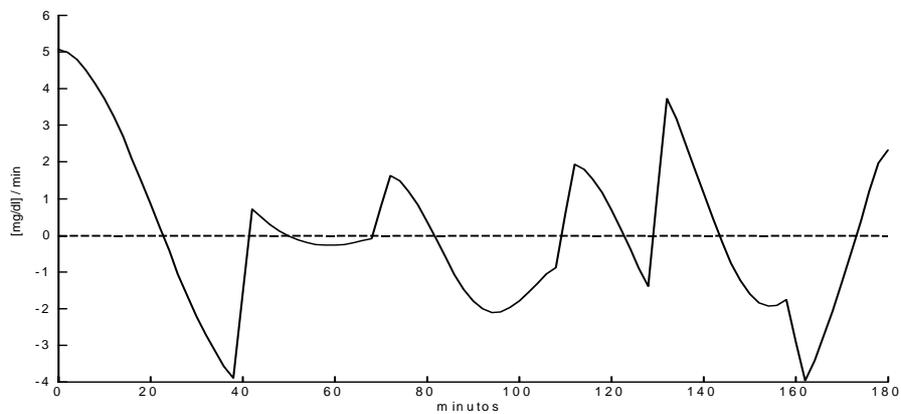


Figura A12.94. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 5.

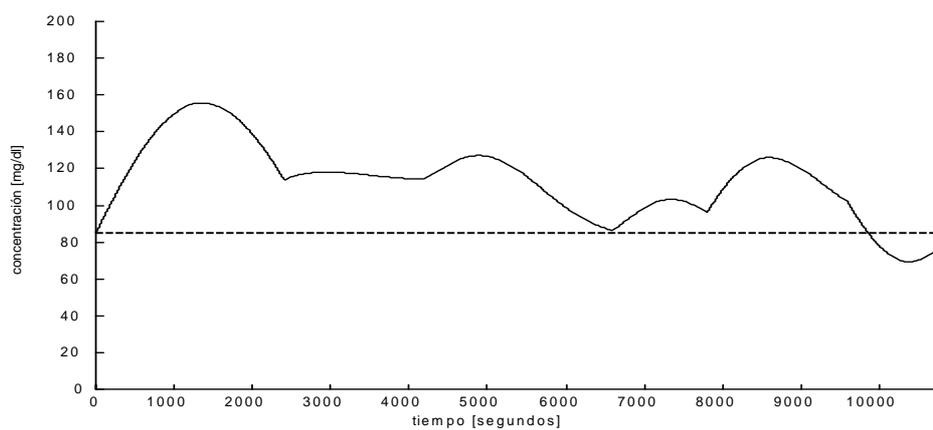


Figura A12.95. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las seis funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 5.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.96.

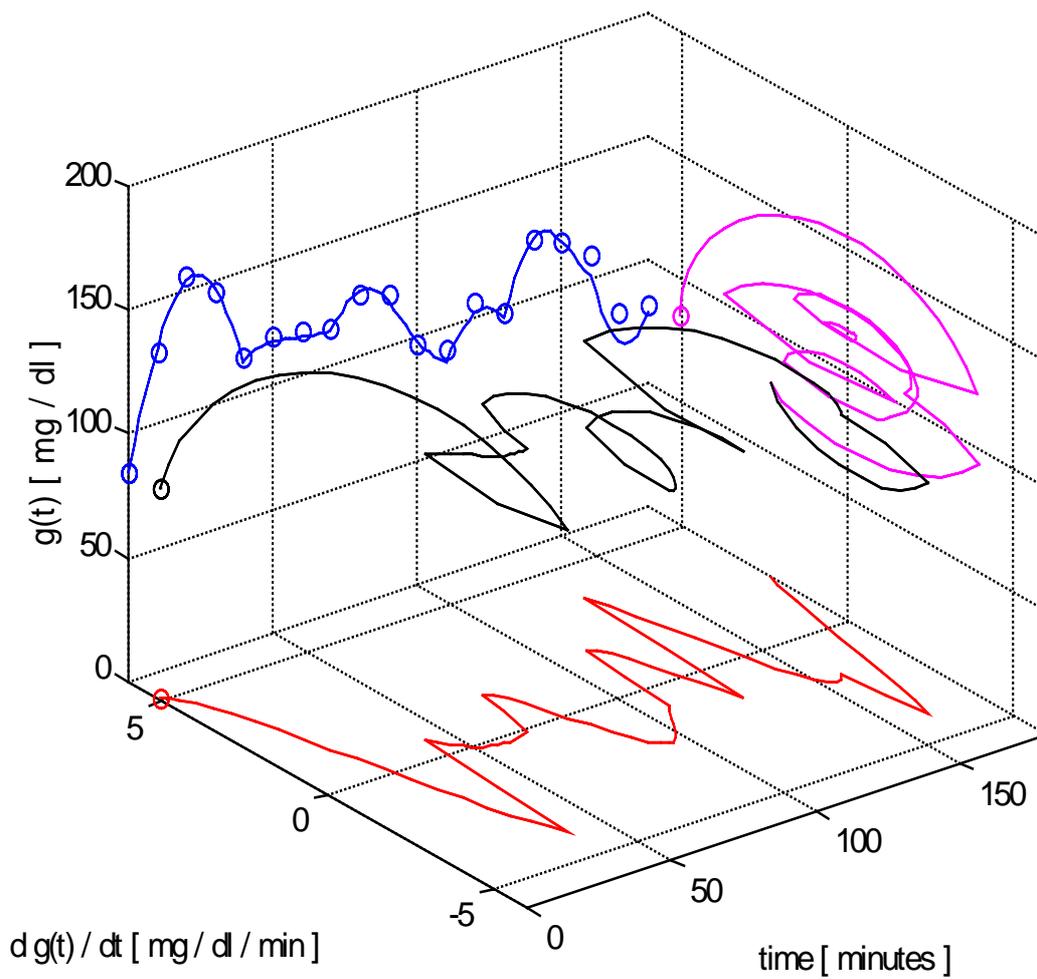


Figura A12.96. Representación tridimensional para el Caso No. 5. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$   $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 6

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.67.

Tabla A12.67. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 6, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
86	105	97	139	199	215	184
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	170	154	141	107	115	95
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	105	120	111	117	123	114

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.68.

Tabla A12.68. Diagnóstico del Caso No. 6, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 86 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 95 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{50}$		

b) Análisis Dinámico:

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.69. En la Figura A12.97 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la

Figura A12.98 se presenta la gráfica de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

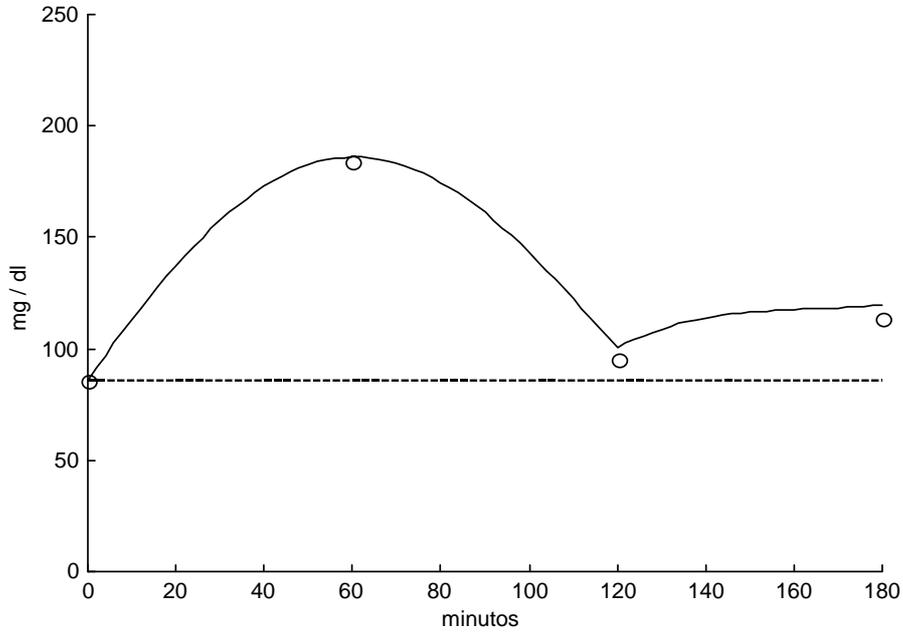


Figura A12.97. Curva de aproximación para el Caso No. 6. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$  empleando  $\Delta t = 60$ .

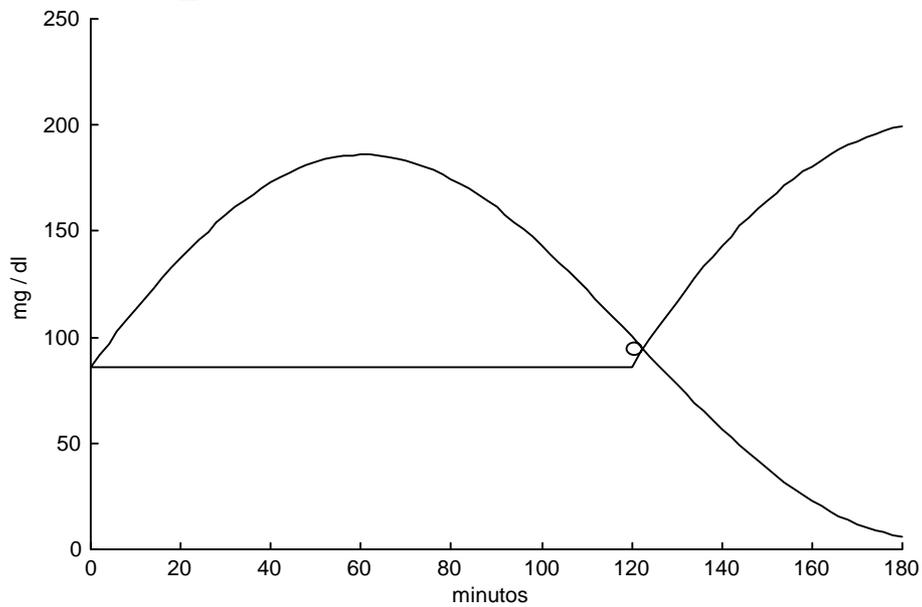


Figura A12.98. Las dos funciones que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 6, usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.69. Parámetros calculados para las funciones del Caso No. 6, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	110.598	$1.638173 \times 10^{-3}$	$2.486733 \times 10^{-2}$	0
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	203.1057	$6.58281 \times 10^{-3}$	$1.630159 \times 10^{-2}$	120

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  también se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.70.

Tabla A12.70. Parámetros calculados para las funciones del Caso No. 6, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	87.35994	$1.851128 \times 10^{-9}$	$2.646097 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	168.4179	$6.989948 \times 10^{-3}$	$2.011066 \times 10^{-2}$	120

En la Figura A12.98 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . En la Figura A12.99 se presenta la gráfica de estas funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

Nótese que para ambos muestreos,  $\Delta t = 60$  minutos y  $\Delta t = 30$  minutos, se obtienen señales que describen la dinámica de la glucemia razonablemente bien y de manera muy parecida, sin embargo, los valores de los parámetros de las funciones que describen cada señal, son diferentes.

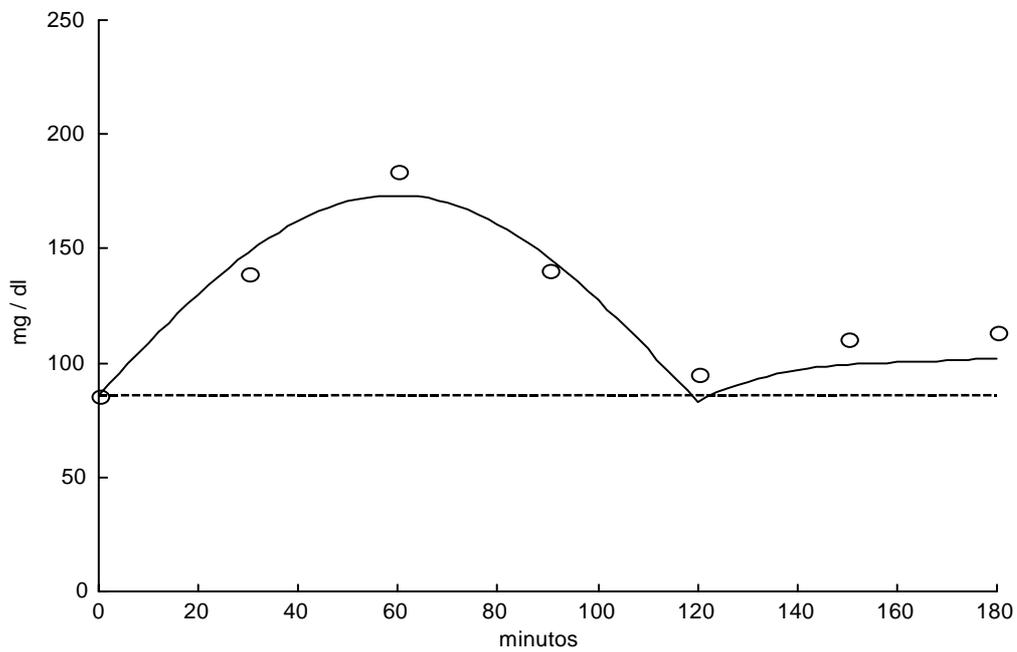


Figura A12.98. Curva de aproximación para el Caso No. 6. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ , si  $\Delta t = 30$ .

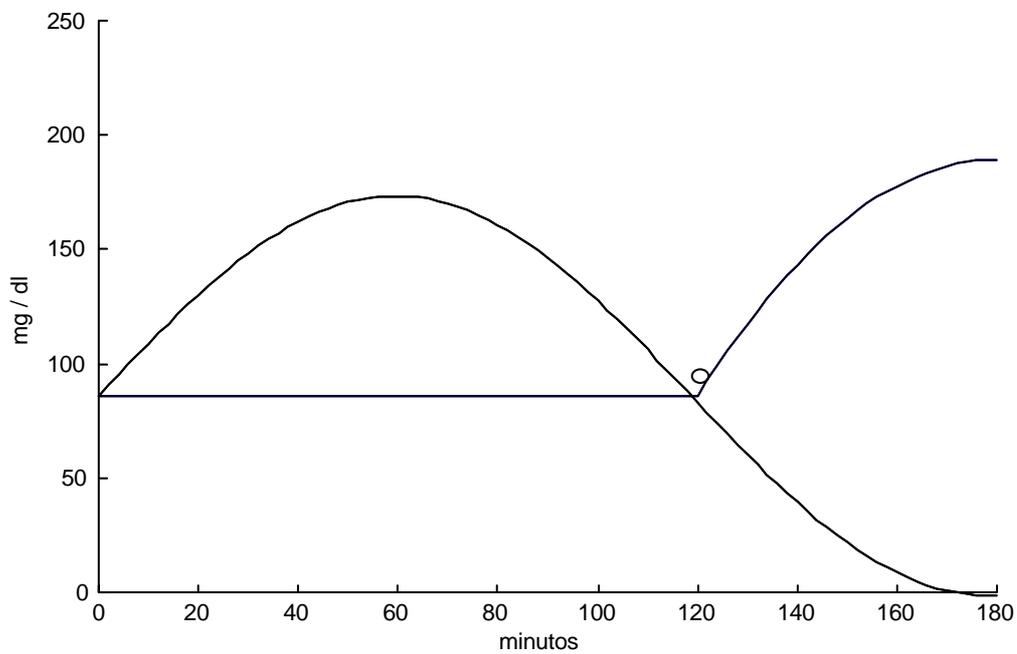


Figura A12.99. Las dos funciones que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 6, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a cinco funciones ( $N = 5$ ). Los parámetros calculados para las funciones que conforman esta señal se presentan en la Tabla A12.71.

Tabla A12.71. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $f_4(t)$  y  $f_5(t)$  para el Caso No. 6, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	24.54227	$1.790987 \times 10^{-2}$	$1.211884 \times 10^{-1}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	130.1641	$9.953093 \times 10^{-9}$	$5.773528 \times 10^{-2}$	20
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	162.8023	$4.655969 \times 10^{-9}$	$4.364199 \times 10^{-2}$	60
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ rad . $\text{min}^{-1}$	tr4 [min]
	36.33488	$2.0868 \times 10^{-2}$	$6.245222 \times 10^{-2}$	130
$f_5(t)$	C5 [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr5 [min]
	252.797852	0.0	$2.0496 \times 10^{-2}$	150

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente (Consultar, se presentan en la Tabla A12.72.

Tabla A12.72. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 6.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [gr]	B1 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K1 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	24.54227	$4.9510 \times 10^2$	$2.9557 \times 10^{-1}$	$2.0639 \times 10^{-3}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [gr]	B2 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K2 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	130.1641	$1.0392 \times 10^3$	$3.4478 \times 10^{-7}$	$9.6225 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [gr]	B3 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	162.8023	$1.3748 \times 10^3$	$2.1337 \times 10^{-7}$	$7.2737 \times 10^{-4}$
$f_4(t)$	C4 [cm]	M4 [gr]	B4 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K4 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	36.33488	$9.6073 \times 10^2$	$6.6829 \times 10^{-1}$	$1.1571 \times 10^{-3}$
$f_5(t)$	C5 [cm]	M5 [gr]	B5 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K5 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	252.797852	$2.9274 \times 10^3$	0.0	$3.4160 \times 10^{-4}$

En la Figura A12.100 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ . En la Figura A12.101 se presenta la gráfica de estas cinco funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Nótese que  $f_1(t)$  es la función con menor amplitud. En este caso particular, con el empleo del muestreo propuesto ( $\Delta t = 10$  minutos), fue posible detectar una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl:  $[G]_{50} = 215$  mg/dl, es decir, el IHP, mismo que no hubiera sido detectado con el empleo de cualquiera de los otros dos muestreos. Empleando la rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.102). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12. 103. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.73 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.104 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.74. La gráfica de la respuesta a impulso de la función de transferencia se presenta en la Figura A12.105.

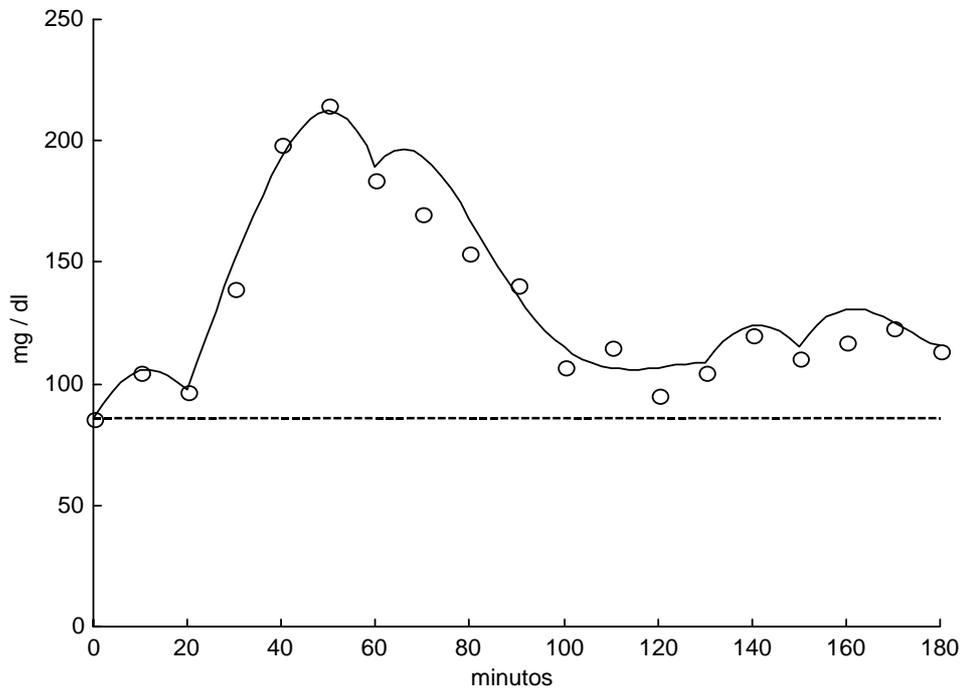


Figura A12.100. Curva de aproximación para el Caso No. 6. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ , usando  $\Delta t = 10$ .

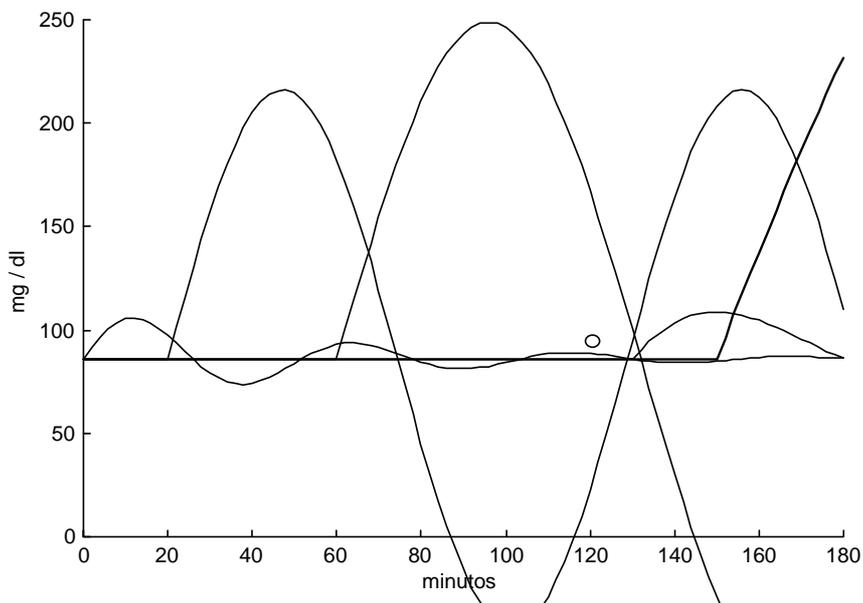


Figura A12. 101. Las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 6 usando  $\Delta t = 10$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

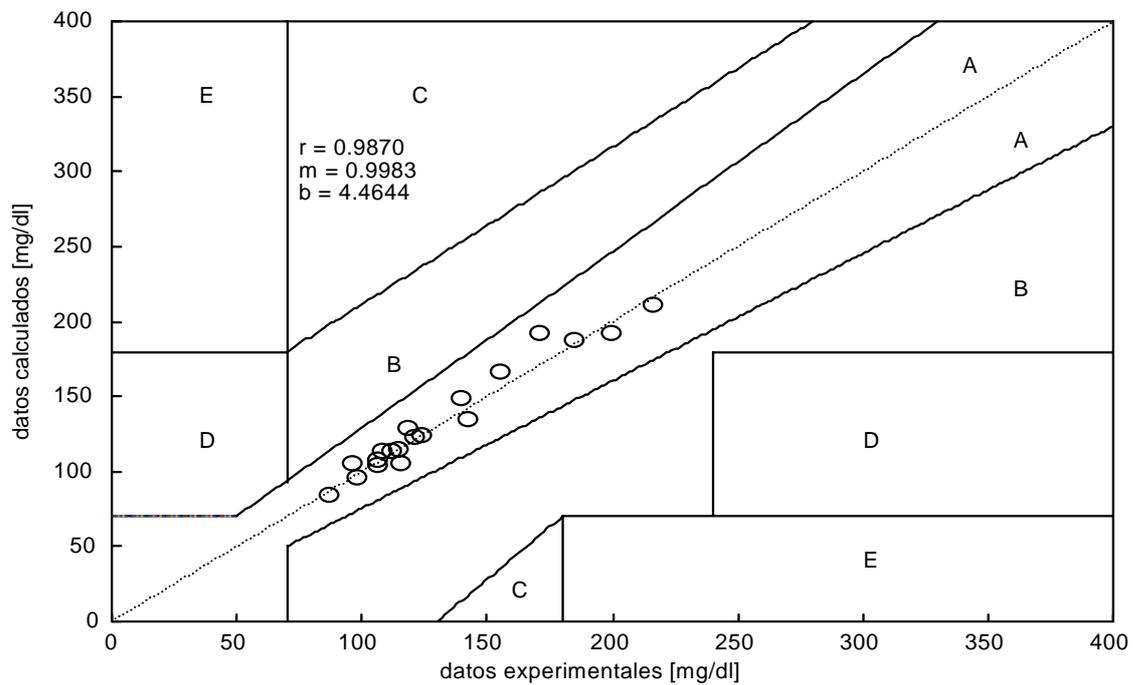


Figura A12.102. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 6.

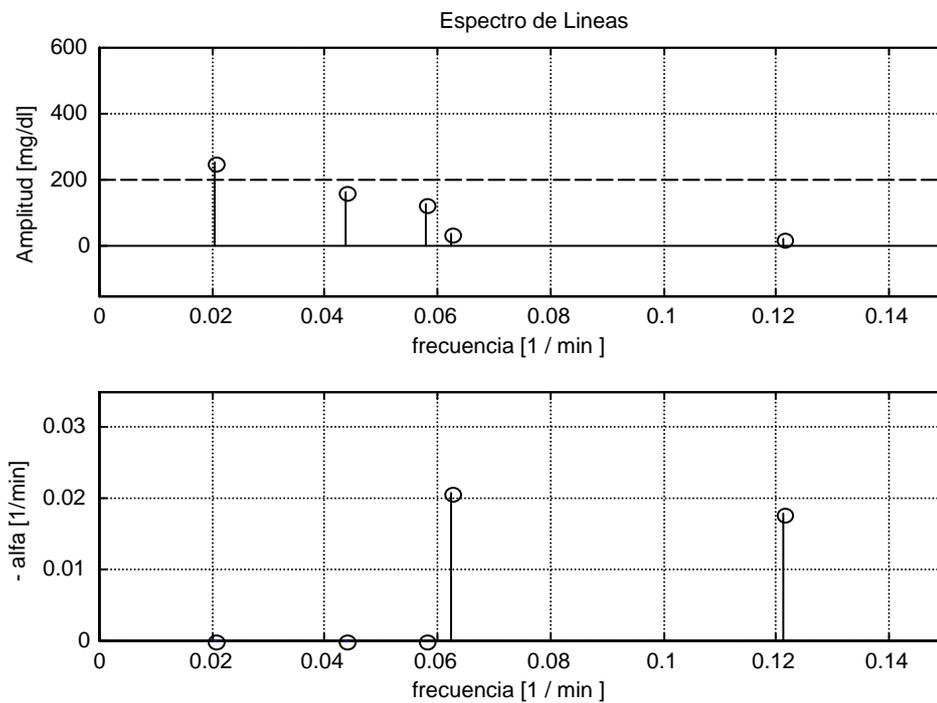


Figura A12. 103. Espectro de líneas para el Caso No. 6 (N = 5).

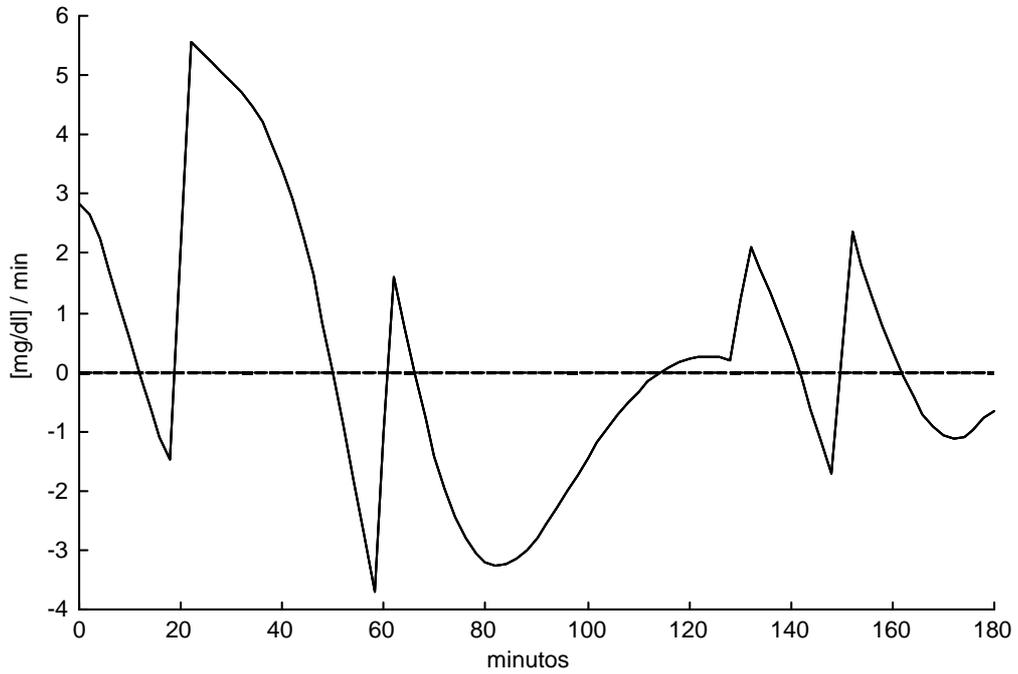


Figura A12.104. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Caso No. 6.

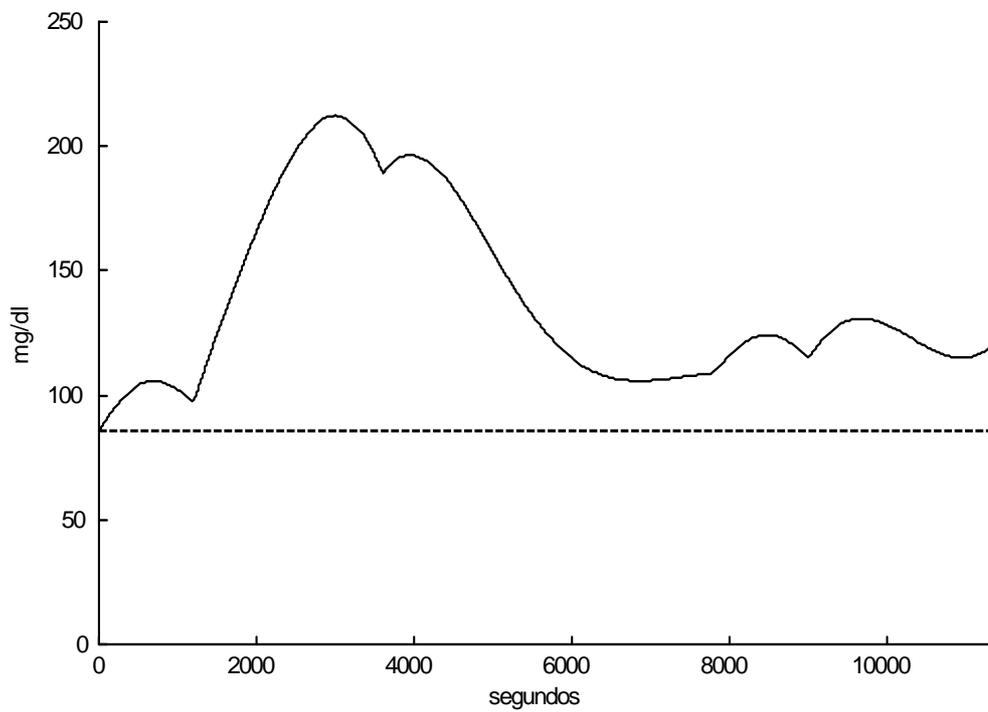


Figura A12.105. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cinco funciones  $g(t)$  para el Caso No. 6.

Tabla A12.73. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 6, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{2.974}{S^2 + 3.582 \times 10^{-2} S + 1.501 \times 10^{-2}}$	$\frac{4.957 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.97 \times 10^{-4} S + 4.169 \times 10^{-6}}$
F2(S)	$\frac{7.515}{S^2 + 1.991 \times 10^{-8} S + 3.333 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.253 \times 10^{-1}}{S^2 + 3.318 \times 10^{-10} S + 9.259 \times 10^{-7}}$
F3(S)	$\frac{7.105}{S^2 + 9.312 \times 10^{-9} S + 1.905 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.184 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.552 \times 10^{-10} S + 5.291 \times 10^{-7}}$
F4(S)	$\frac{2.269}{S^2 + 4.174 \times 10^{-2} S + 4.336 \times 10^{-3}}$	$\frac{3.782 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.956 \times 10^{-4} S + 1.204 \times 10^{-6}}$
F5(S)	$\frac{5.181}{S^2 + 4.201 \times 10^{-4}}$	$\frac{8.636 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.167 \times 10^{-7}}$

Tabla A12.74. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 6. tr son los tiempos en los que se presentan las cuatro excitaciones endógenas.

tr [minutos]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	d[G]/dt [mg/dl/min]
20	97	97.2826	-1.4774
60	184	189.2405	-3.7123
130	105	108.7832	0.2005
150	114	114.8032	-1.7206

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.106.

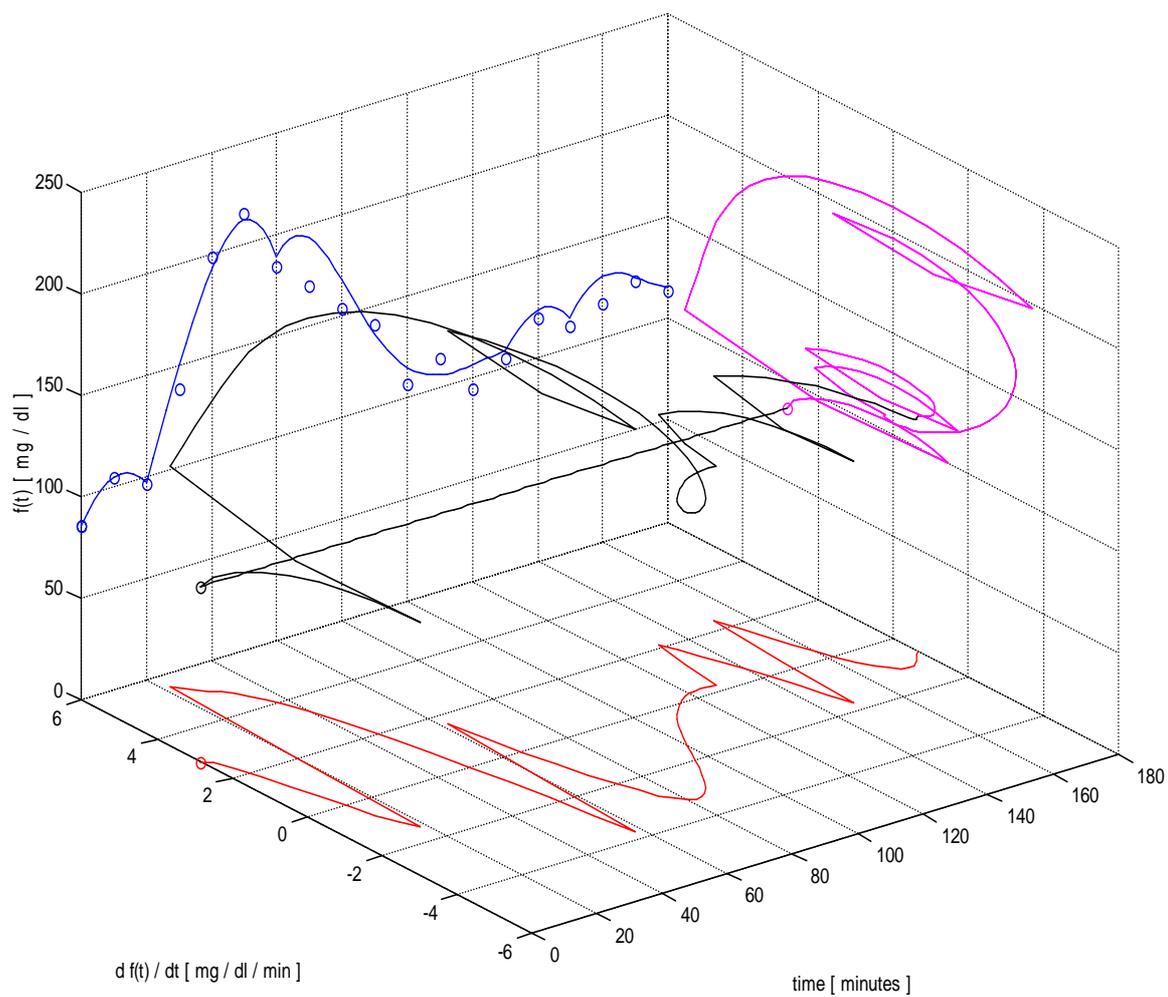


Figura A12.106. Representación tridimensional para el Caso No. 6. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 7

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.83.

Tabla A12.83. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No.7, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
57	66	131	181	203	245	245
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	185	190	194	156	149	135
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	139	90	79	65	45	41
	<b>190 min</b>					
	46					

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.84.

Tabla A12. 84. Diagnóstico del Caso No. 7, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 57 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 135 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{50}$		

- b) Análisis Dinámico:

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.85.

Tabla A12.85. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 7, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	359.4893	$9.554064 \times 10^{-3}$	$1.99099810^{-2}$	0

En la Figura A12.118 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.119 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.86.

Tabla A12.86. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 7, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	314.4371	$8.569702 \times 10^{-3}$	$1.936697 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.120 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.121 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal  $g(t)$  es la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ). Nótese que existe un tiempo de retraso en la función  $f_1(t)$  y que la señal  $g(t)$  cruza el nivel del valor basal alrededor del minuto 165.

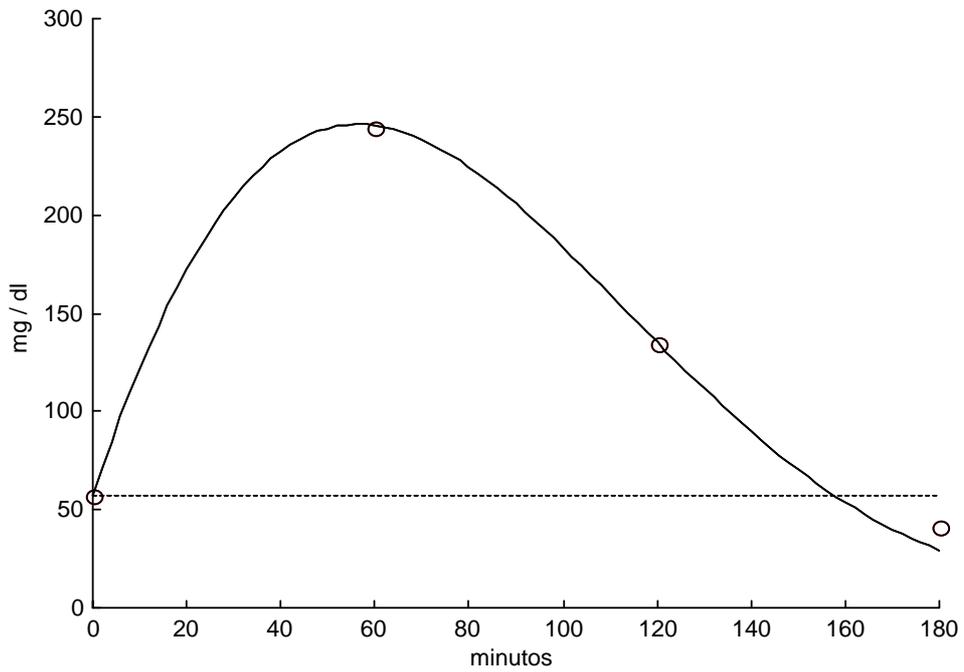


Figura A12.118. Curva de aproximación para el Caso No. 7. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$ .

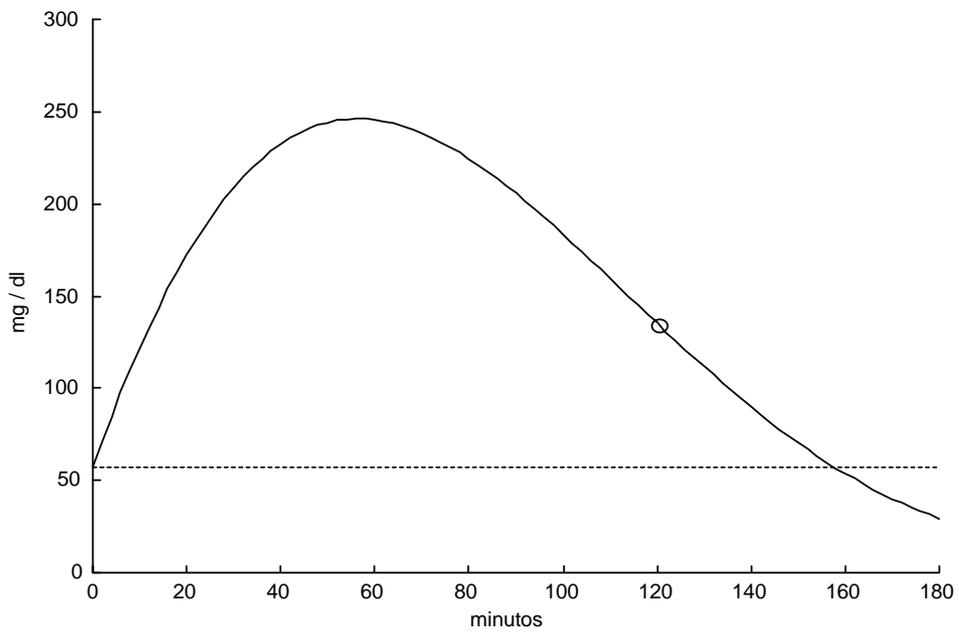


Figura A12.119. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 7 usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

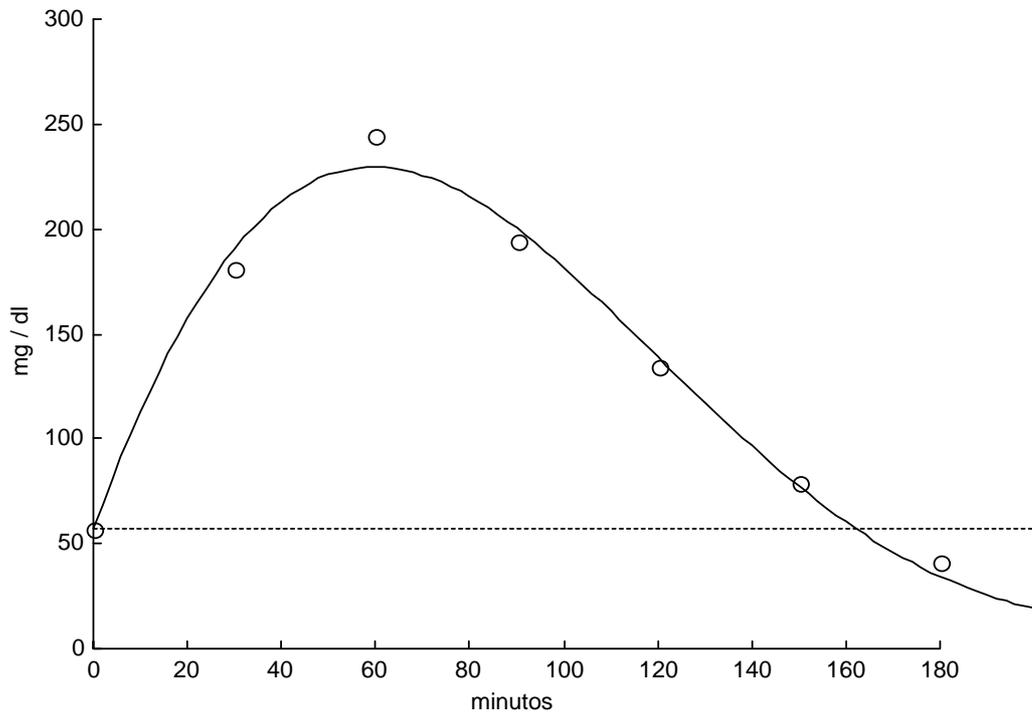


Figura A12.120. Curva de aproximación para el Caso No. 7. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 30$ .

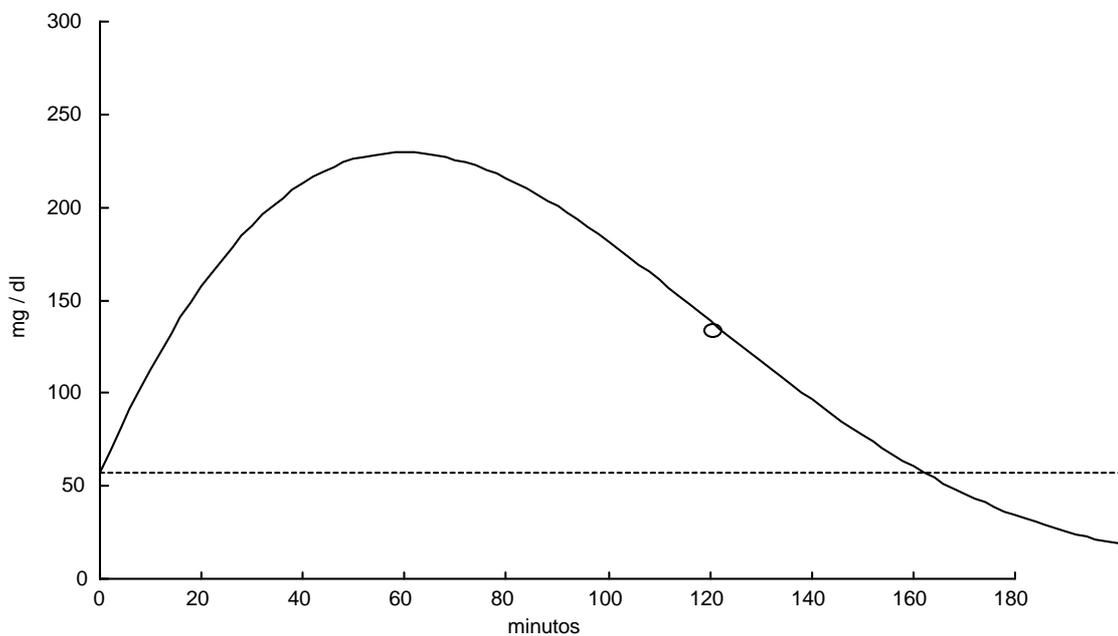


Figura A12.121. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 7, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$

Nótese también que en el intervalo  $70 < t < 140$  minutos, la señal  $g(t)$  presenta un comportamiento muy particular que es seguido por la sumatoria de funciones. Los parámetros calculados para estas cuatro funciones se presentan en la Tabla A12.87. Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.88.

Tabla A12.87. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$  y  $f_4(t)$  para el Caso No.7.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega_1$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	tr1 [min]
	250.2576	$1.377652 \times 10^{-2}$	$3.512696 \times 10^{-2}$	10
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega_2$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	tr2 [min]
	60.98803	$8.035937 \times 10^{-9}$	$8.377311 \times 10^{-2}$	40
f3(t)	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega_3$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	tr3 [min]
	317.7114	$2.048617 \times 10^{-2}$	$3.995911 \times 10^{-2}$	70
f4(t)	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [min <sup>-1</sup> ]	$\omega_4$ [rad . min <sup>-1</sup> ]	tr4 [min]
	102.1952	$2.285734 \times 10^{-9}$	$5.876094 \times 10^{-2}$	140

Tabla A.88. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 7.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [cm]	M1 [gr]	B1 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K1 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	250.2576	$1.7081 \times 10^3$	$7.8438 \times 10^{-1}$	$6.7550 \times 10^{-4}$
f2(t)	C2 [cm]	M2 [gr]	B2 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K2 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	60.98803	$7.1622 \times 10^2$	$1.9185 \times 10^{-7}$	$1.3962 \times 10^{-3}$
f3(t)	C3 [cm]	M3 [gr]	B3 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	317.7114	$1.5015 \times 10^3$	1.0254	$8.4103 \times 10^{-4}$
f4(t)	C4 [cm]	M4 [gr]	B4 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K4 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	102.1952	$1.0211 \times 10^3$	$7.7798 \times 10^{-8}$	$9.7935 \times 10^{-4}$

En la Figura A12.122 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , en la Figura A12.123 se presenta la gráfica de estas funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.124).

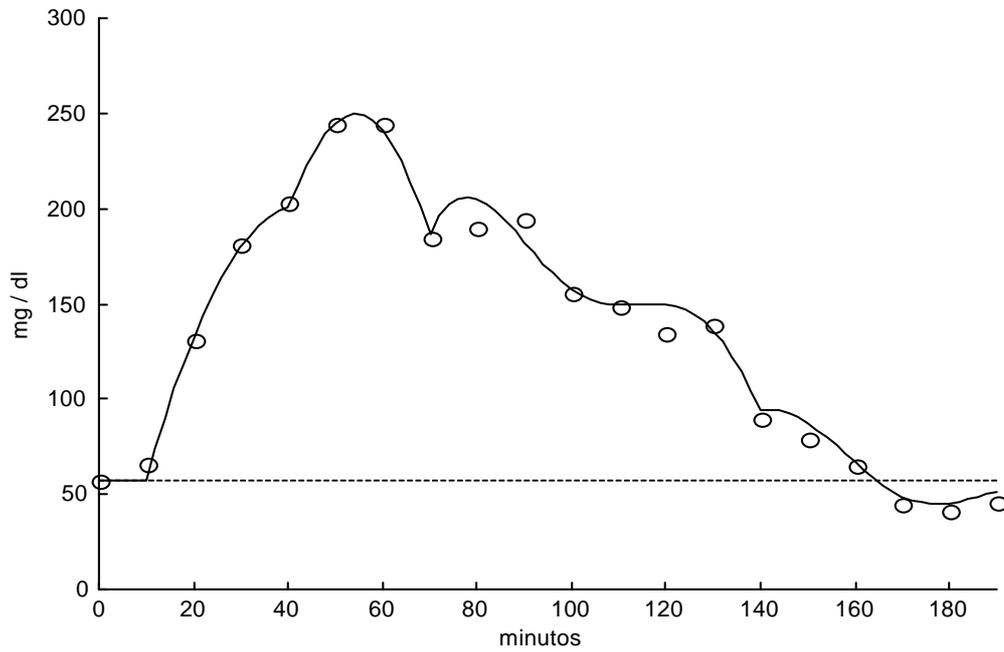


Figura A12.122. Curva de aproximación para el Caso No. 7. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , usando  $\Delta t = 10$  minutos.

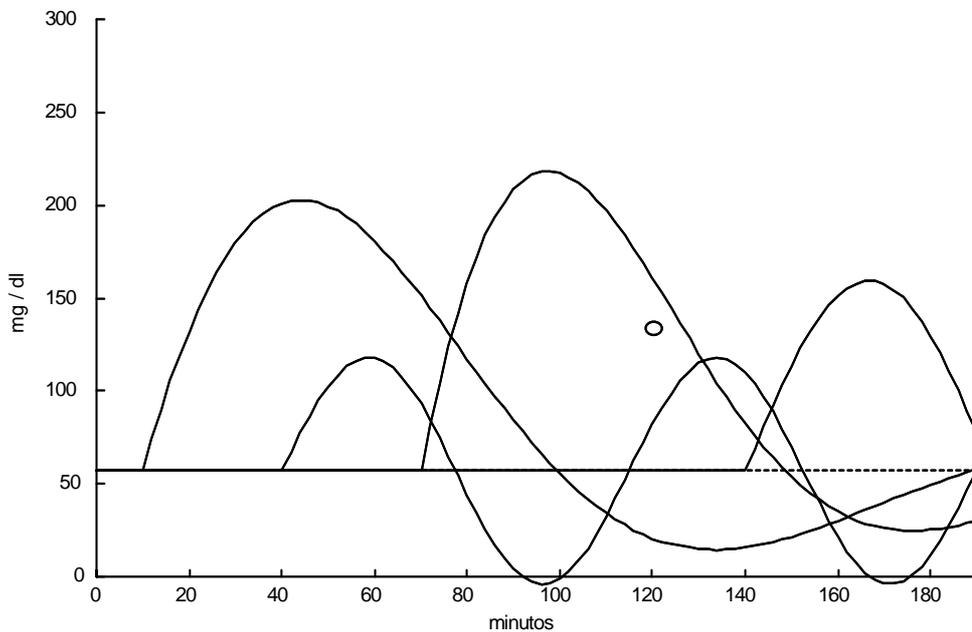


Figura A12.123. Cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el caso No. 7, usando  $\Delta t = 10$  minutos. El círculo es  $[G]_{120}$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia de  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$

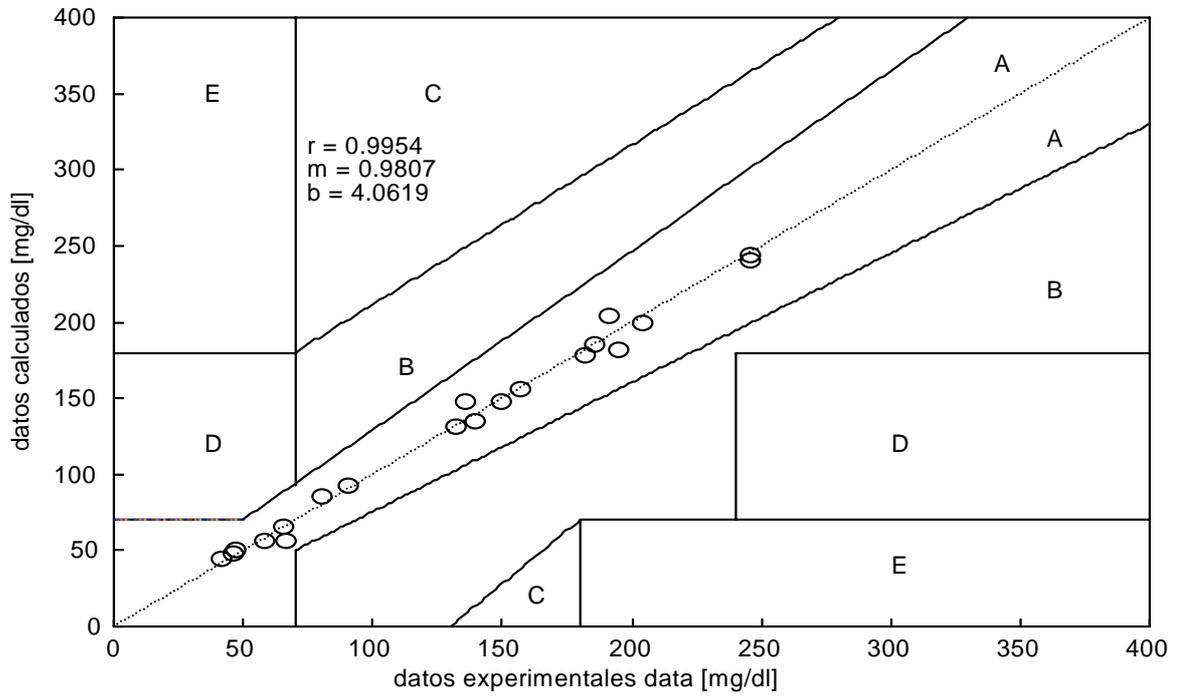


Figura A12.124. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 7.

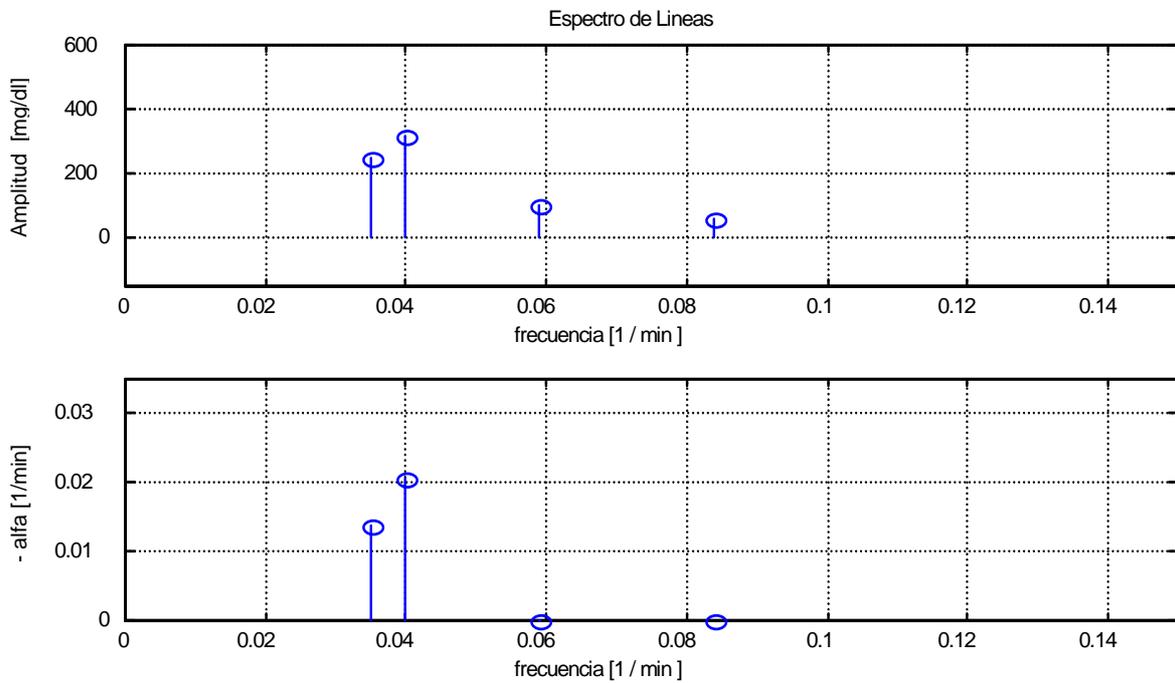


Figura A12.125. Espectro de líneas para el Caso No. 7 (N = 4).

El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura 1 A12.125.

Dependiendo del intervalo de muestreo, es posible detectar más de una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl. Esto se muestra en la Tabla A12.89.

Tabla A12.89. Número de valores de concentración de glucosa sanguínea dependiendo del muestreo empleado.

muestras con valores de concentración $\geq 200$ mg/dl		
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
$[G]_{60} = 245$	$[G]_{60} = 245$	$[G]_{40} = 203, [G]_{50} = 245, [G]_{60} = 245$

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.90 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.126 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.91. La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las dos Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.127.

Tabla A12.90. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 7, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{8.791}{S^2 + 2.755 \times 10^{-2} S + 1.424 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.465 \times 10^{-1}}{S^2 + 4.592 \times 10^{-4} S + 3.955 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{5.109}{S^2 + 1.607 \times 10^{-8} S + 7.018 \times 10^{-3}}$	$\frac{8.515 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.679 \times 10^{-10} S + 1.949 \times 10^{-6}}$
F3(S)	$\frac{1.27 \times 10^1}{S^2 + 4.097 \times 10^{-2} S + 2.016 \times 10^{-3}}$	$\frac{2.116 \times 10^{-1}}{S^2 + 6.829 \times 10^{-4} S + 5.601 \times 10^{-7}}$
F4(S)	$\frac{6.005}{S^2 + 4.571 \times 10^{-9} S + 3.453 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.001 \times 10^{-1}}{S^2 + 7.619 \times 10^{-11} S + 9.591 \times 10^{-7}}$

Tabla A12.91. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 7. tr son los tiempos en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

tr [minutos]	[G] <sub>exp</sub> [mg/dl]	[G] <sub>calc</sub> [mg/dl]	d g(t)/dt [mg/dl]/min
40	203	200.9034	0.8949
70	185	186.9471	- 7.3733
140	90	94.0965	- 5.5567

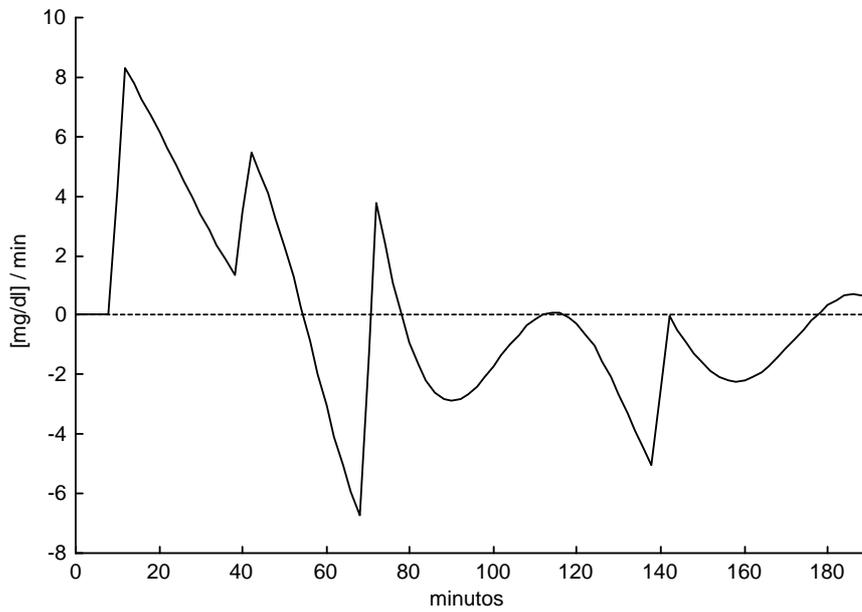


Figura A12.126. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para Caso No. 7.

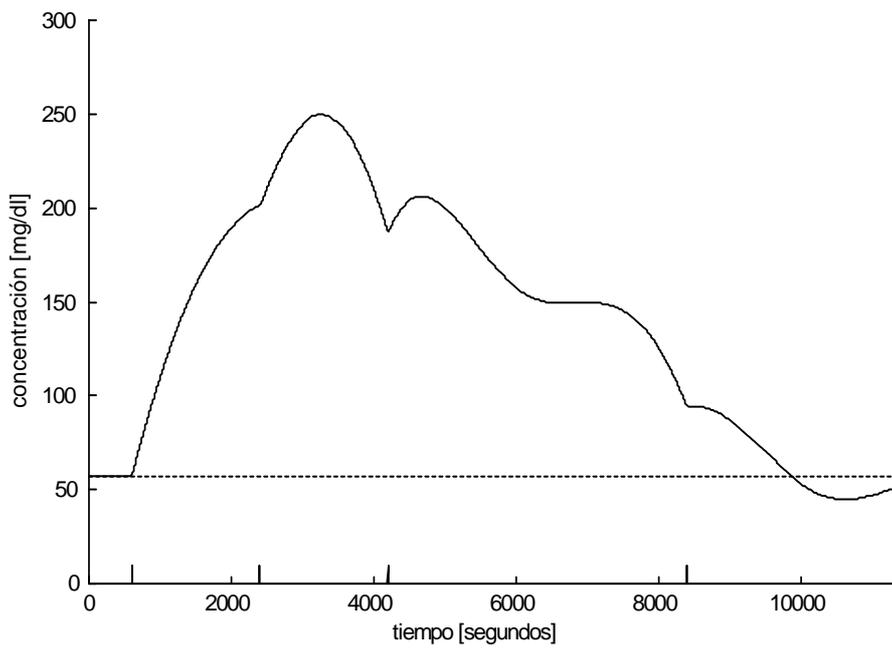


Figura A12.127. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 7.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presenten los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.128.

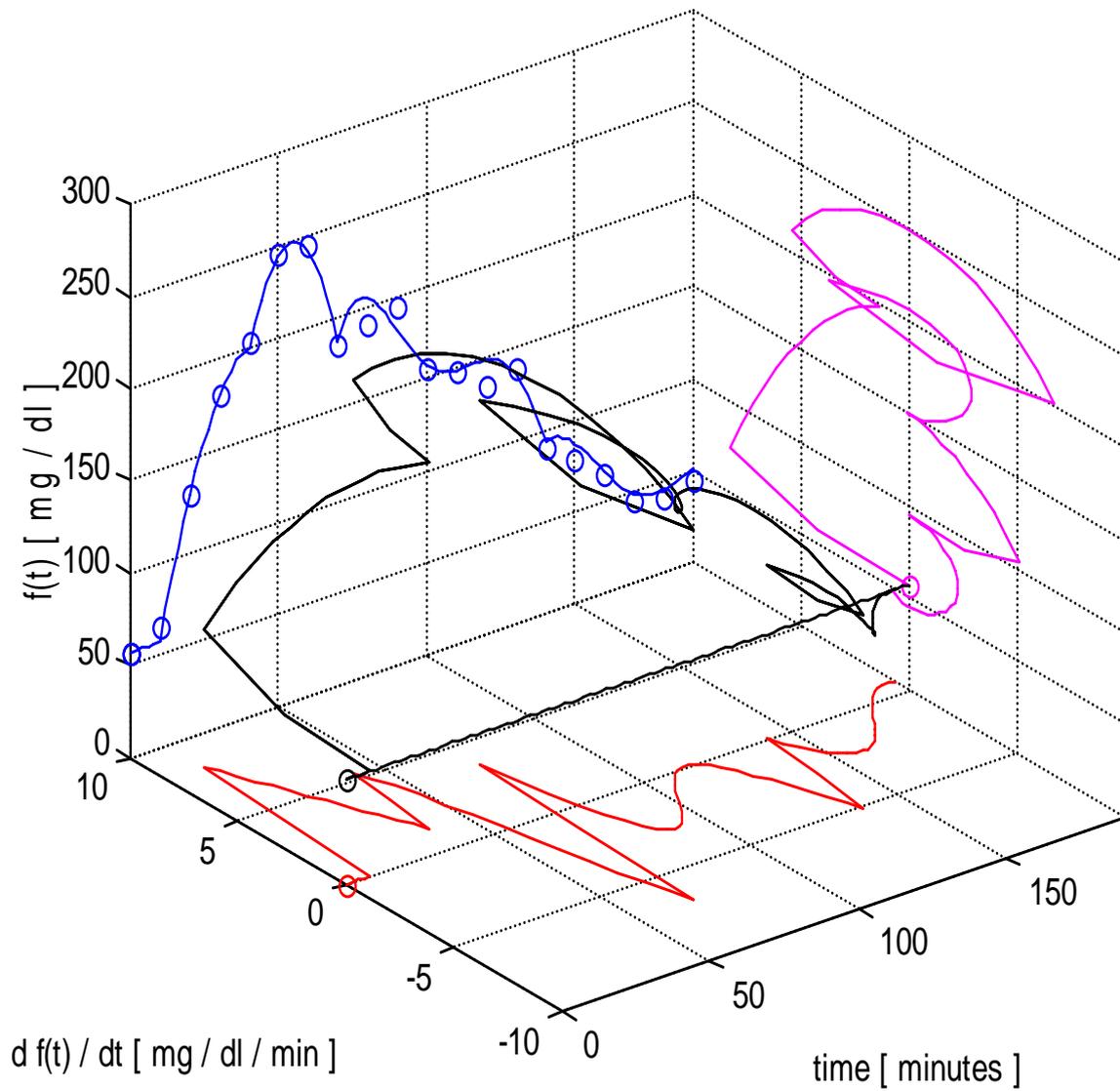


Figura A12.128. Representación tridimensional para el Caso No. 7. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 8

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.103.

Tabla A12.103. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 8, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
82	91	164	194	187	183	176
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	161	140	155	163	169	161
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	152	147	123	85	70	65
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>	<b>210 min</b>			
	50	42	58			

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.104.

Tabla A12.104. Diagnóstico del Caso No. 8, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 82 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 161 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IGT en $[G]_{120}$		

b) Análisis Dinámico:

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.105. En la Figura A12.132 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.133 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

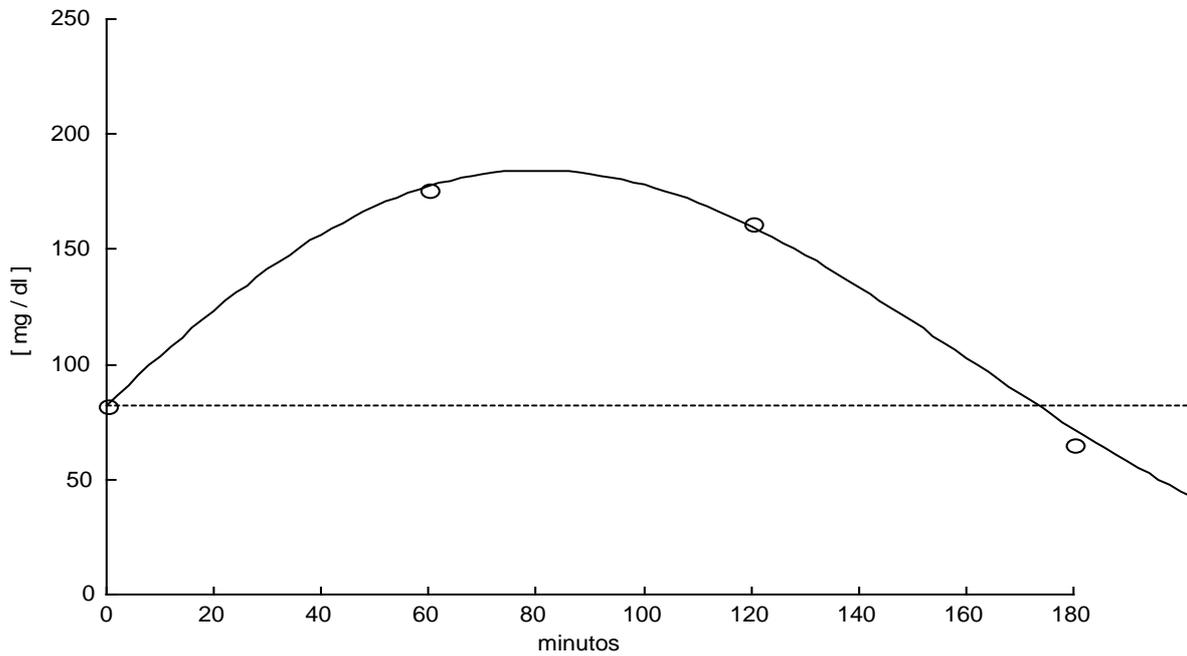


Figura A12.132. Curva de aproximación para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

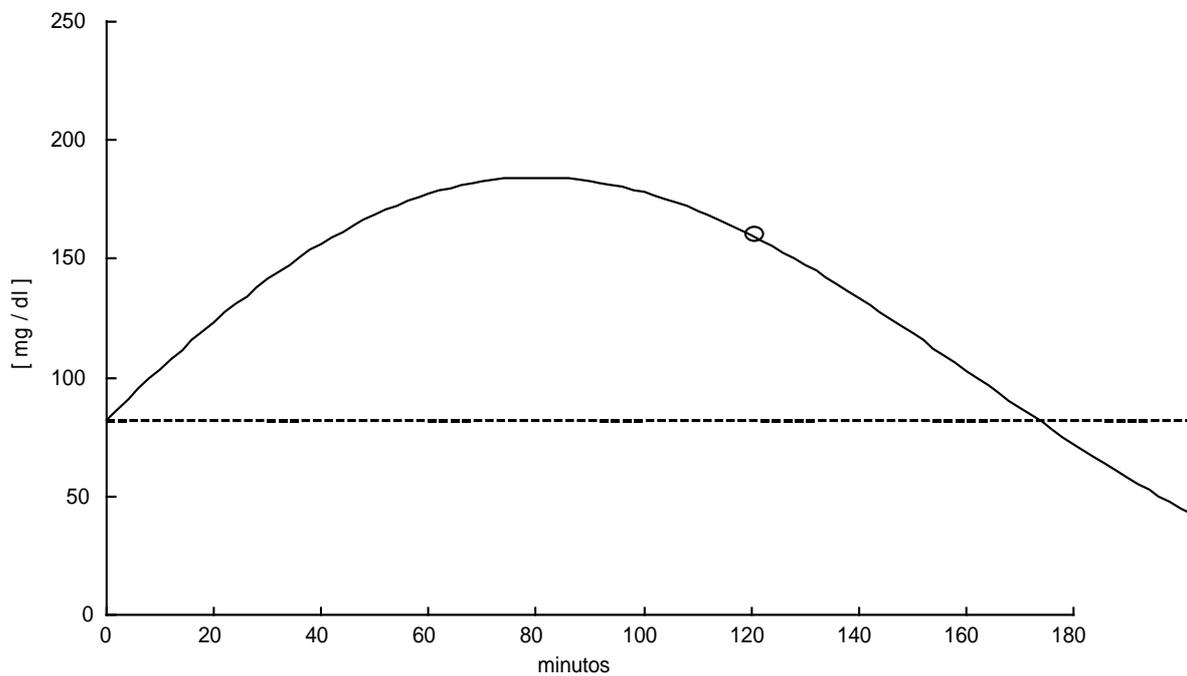


Figura A12.133. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$

Tabla A12.105. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 8, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	122.295	$2.1289 \times 10^{-3}$	$1.8111 \times 10^{-2}$	0

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar razonablemente bien a dos funciones ( $N = 2$ ). Nótese la tendencia a la hipoglucemia de la función  $f_2(t)$ . Los parámetros calculados para estas funciones se presentan en la Tabla A12.106.

Tabla A12.106. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 8, si  $\Delta t = 30$  minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	787.2322	$2.570 \times 10^{-2}$	$1.0209 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	35.61675	$7.0424 \times 10^{-5}$	$4.6253 \times 10^{-2}$	90

En la Figura A12.134 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la Figura A12.135 se presenta la gráfica de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales es la suma de dos funciones ( $N = 2$ ). Nótese que existe un tiempo de retraso en la función  $f_1(t)$  y que la señal  $g(t)$  cruza el nivel del valor basal alrededor del minuto 165. Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12. 107. En la Figura A12.136 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la Figura A12.137 se presenta la gráfica de estas dos funciones.

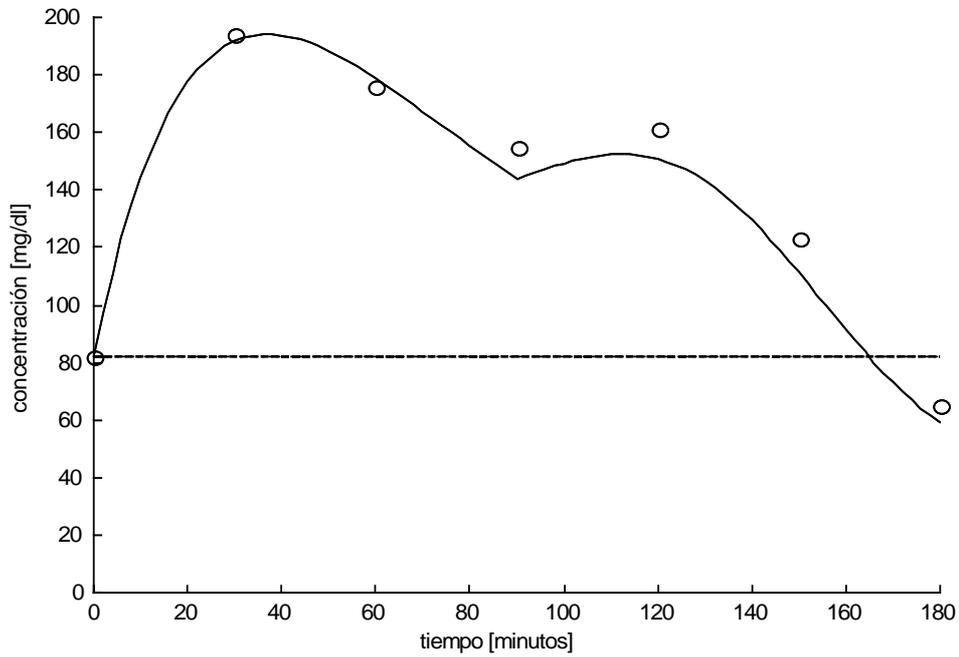


Figura A12.134. Curva de aproximación para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 30$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

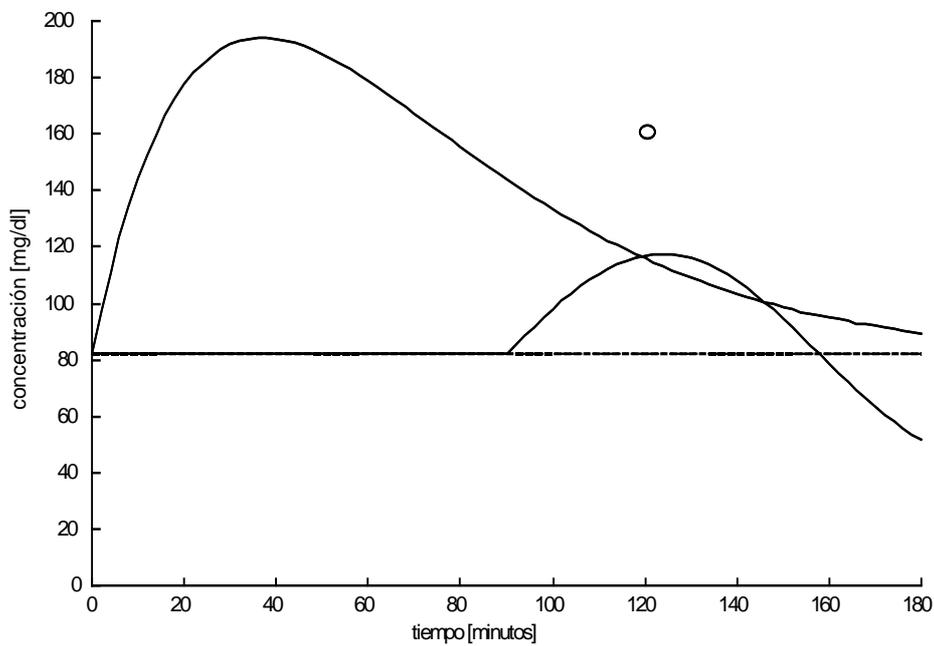


Figura A12.135. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$

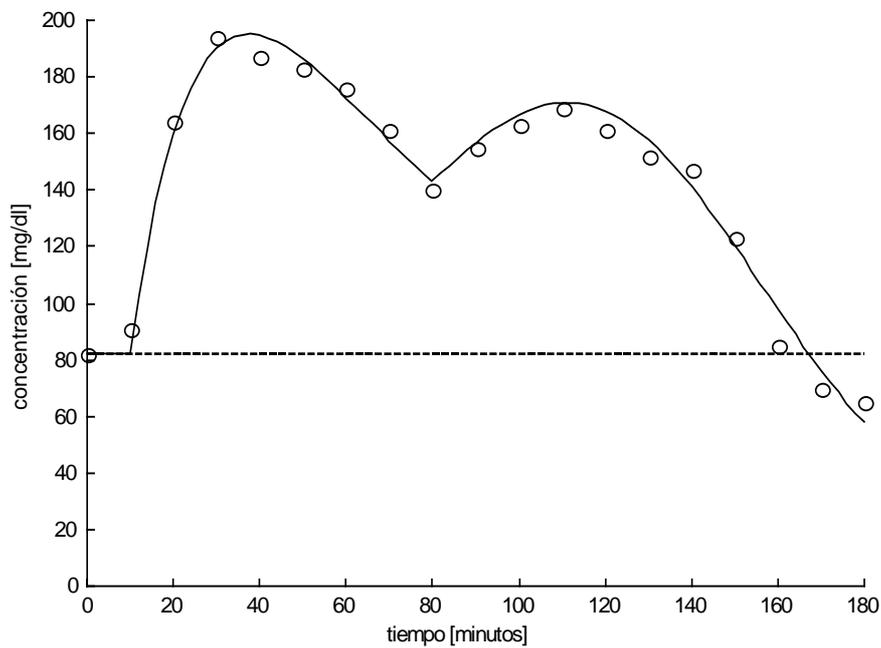


Figura A12.136. Curva de aproximación para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 10$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

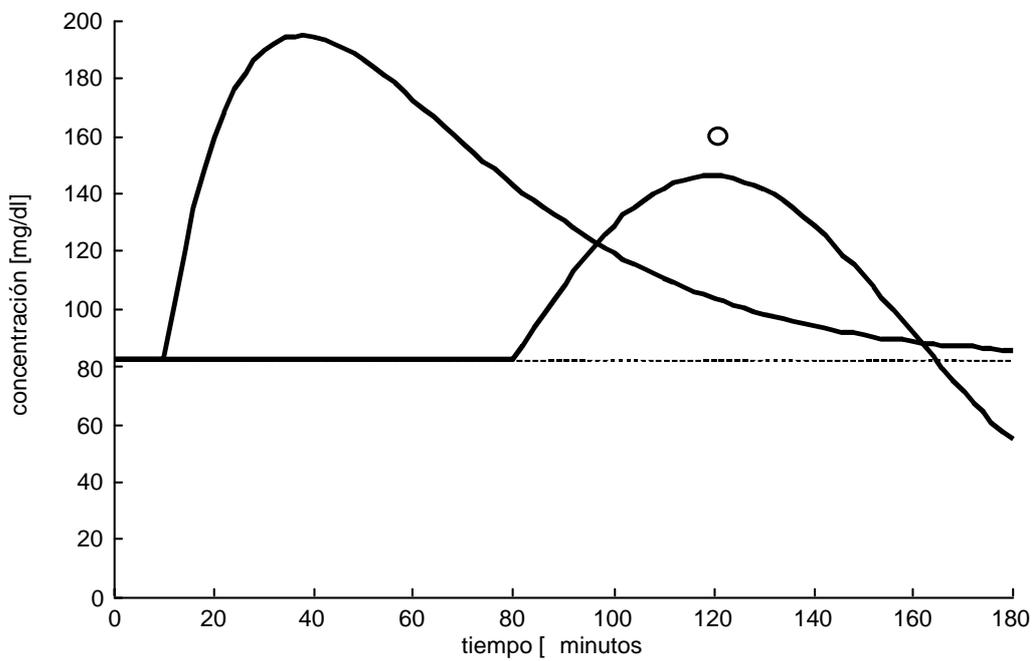


Figura A12.137. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8, usando  $\Delta t = 10$ . El círculo representa  $[G]_{120}$

Tabla A12.107. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 8, para  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	136.24	$4.736319 \times 10^{-3}$	$3.167725 \times 10^{-2}$	10
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	142.295	$2.129743 \times 10^{-3}$	$3.157813 \times 10^{-2}$	80

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.108.

Tabla A12.108. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No.8.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [gr]	B1 [ $\text{dyn.s.cm}^{-1}$ ]	K1 [ $\text{dyn.cm}^{-1}$ ]
	136.24	$1.8941 \times 10^3$	$2.9904 \times 10^{-1}$	$5.3976 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [gr]	B2 [ $\text{dyn.s.cm}^{-1}$ ]	K2 [ $\text{dyn.cm}^{-1}$ ]
	142.295	$1.9000 \times 10^3$	$1.3489 \times 10^{-1}$	$5.2870 \times 10^{-4}$

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.138). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.139 Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.109 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.140 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en el tiempo en que se presenta la excitación endógena, se presenta en la Tabla A12.110. La gráfica de la respuesta a impulso se presenta en la Figura A12.141.

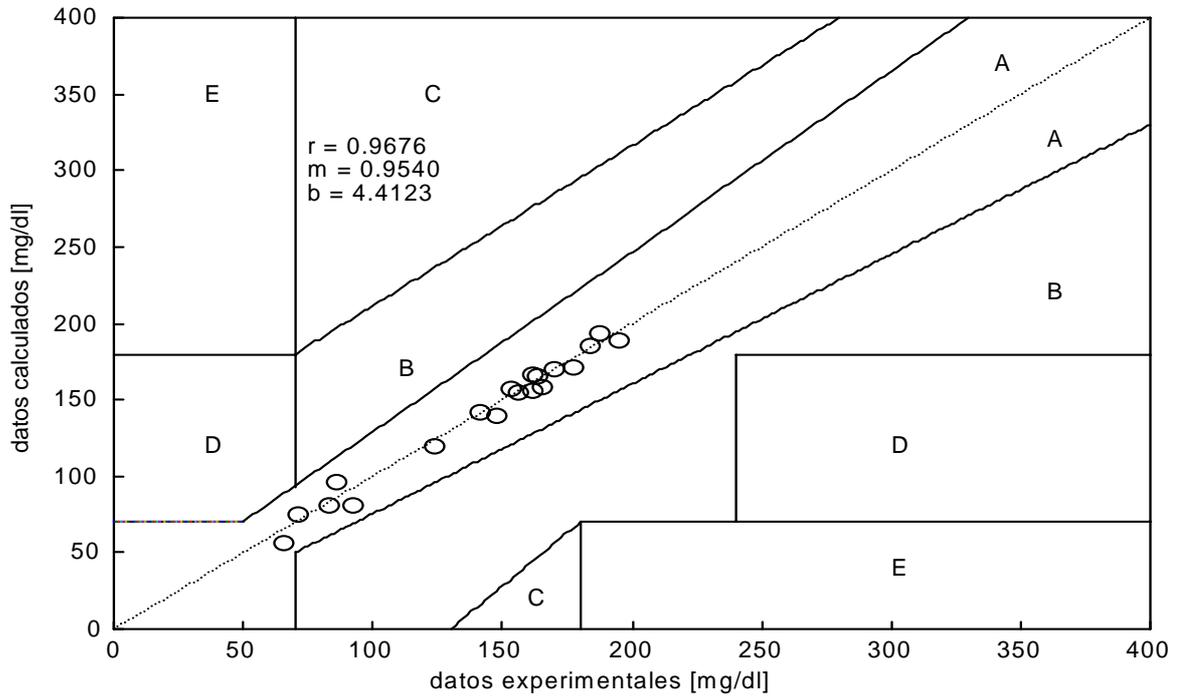


Figura A12.138. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 8.

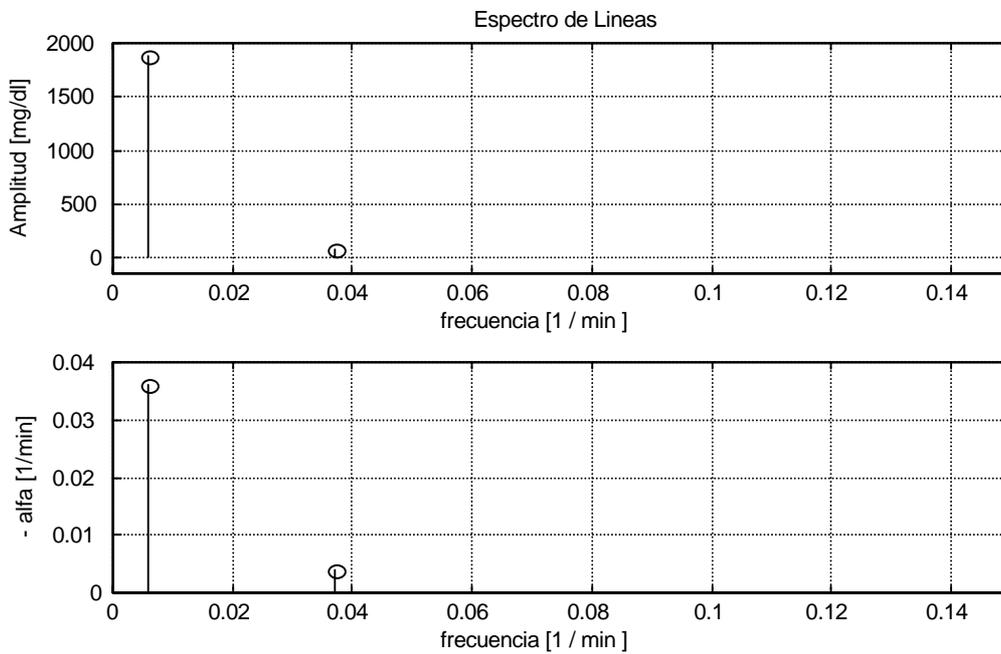


Figura A12.39. Espectro de Líneas para el Caso No. 8.

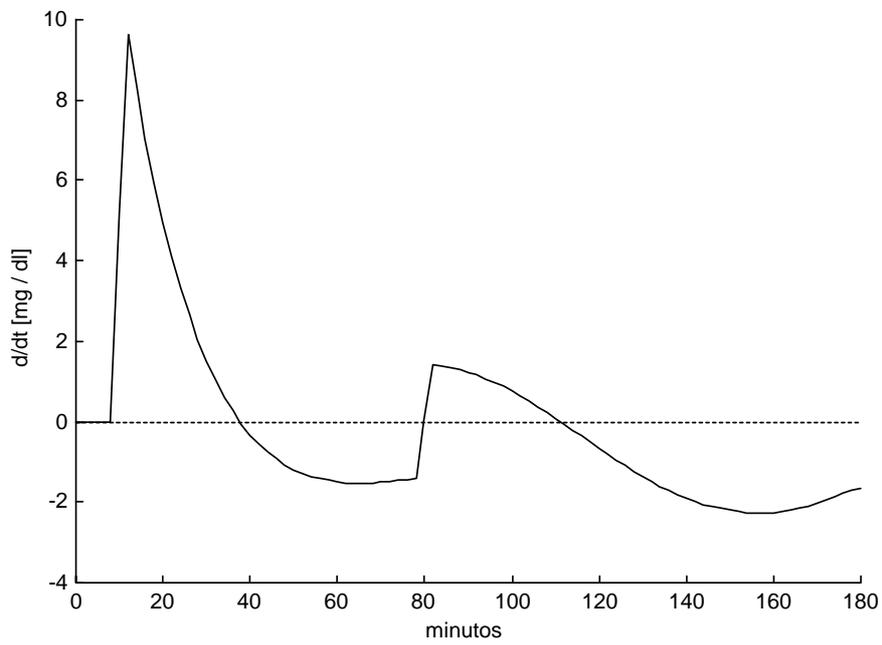


Figura A12.140. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Caso No. 8

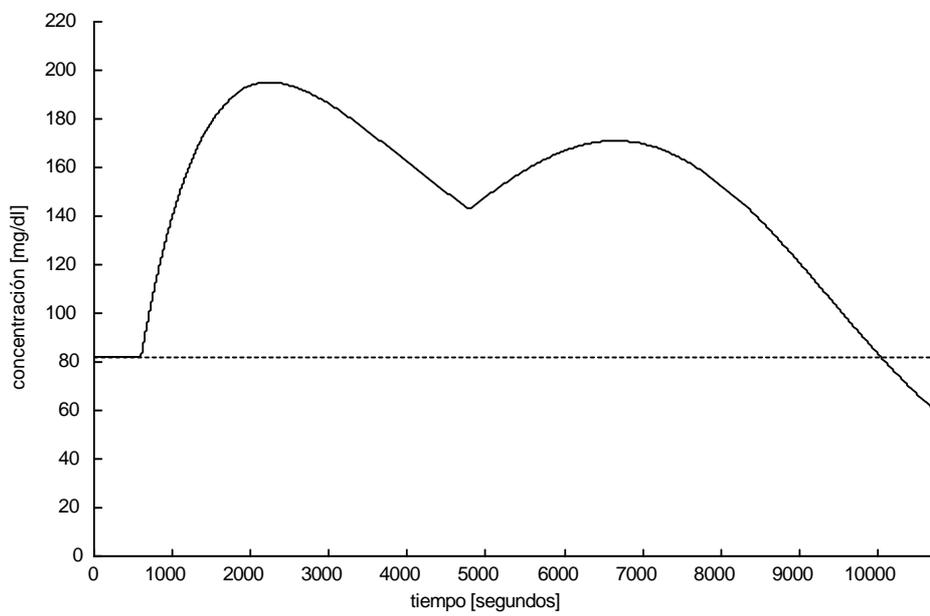


Figura A12.141. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8.

Tabla A12.109. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{4.316}{S^2 + 9.4735 \times 10^{-3} S + 1.026 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.193 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.579 \times 10^{-4} S + 2.85 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{4.493}{S^2 + 4.259 \times 10^{-3} S + 1.002 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.489 \times 10^{-2}}{S^2 + 7.099 \times 10^{-5} S + 2.783 \times 10^{-7}}$

En la Figura A12.142 se presentan las gráficas de la respuesta en frecuencia del sistema. Aunque se determinaron las concentraciones de las muestras obtenidas en los minutos 190, 200 y 210, este caso se procesó considerando la duración de la prueba hasta los 180 minutos. Si se analiza la extrapolación de la señal  $g(t)$  (Figura A12.143), se observa lo siguiente:

- a) La señal  $g(t)$  extrapolada ajusta razonablemente bien para los datos experimentales, incluyendo las muestras de los minutos 190 y 200.
- b) La muestra del minuto 210 ( $[G]_{210} = 58 \text{ mg/dl}$ ) no se ajusta a la señal  $g(t)$ . La razón de esto se debe a que unos cuantos minutos después de haber tomado la muestra de los 200 minutos, el sujeto presentó signos y síntomas muy claros de hipoglucemia, por lo que, de manera muy rápida, se le administró glucosa por vía oral, lo que produjo la esperada, necesaria y evidente elevación de la concentración de la glucosa sanguínea. Este hecho representa una segunda ingesta exógena de glucosa,

por lo que la muestra del minuto 210 ya no pertenece a la dinámica generada por la excitación exógena inicial

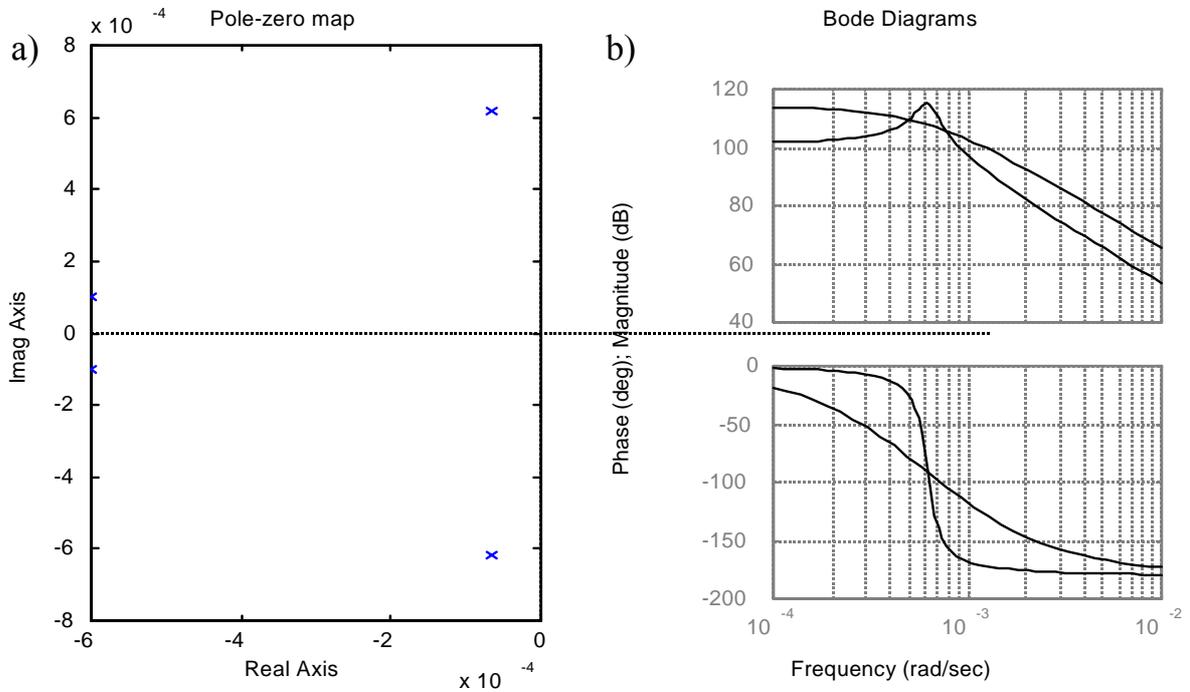


Figura A12.142. Análisis de respuesta en frecuencia para el Caso No. 8.  
a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagramas de Bode.

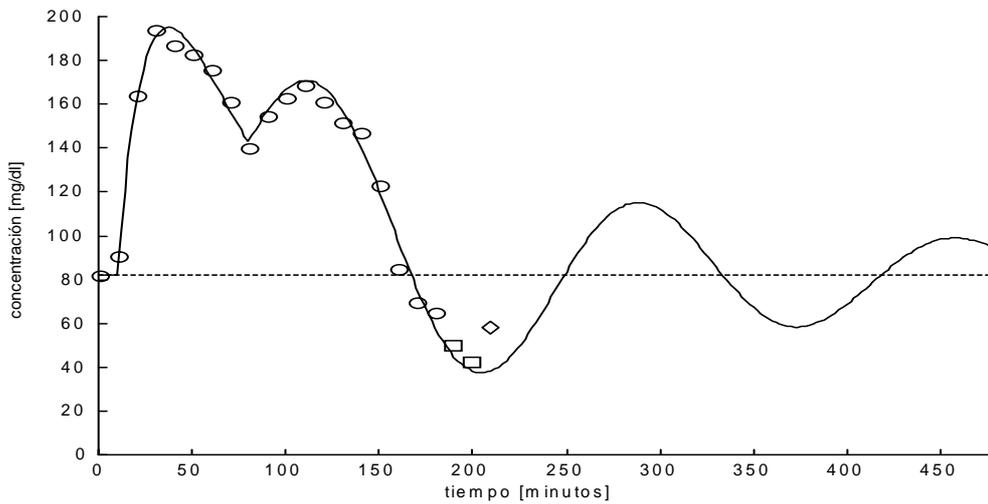


Figura A12.143. Extrapolación de la señal  $g(t)$  para el Caso No. 8. (ver texto)

Tabla A12.110. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 8.  $t_r$  es el tiempo en el que se presenta la única excitación endógena.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
80	140	135.2341	- 2.6762

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.144.

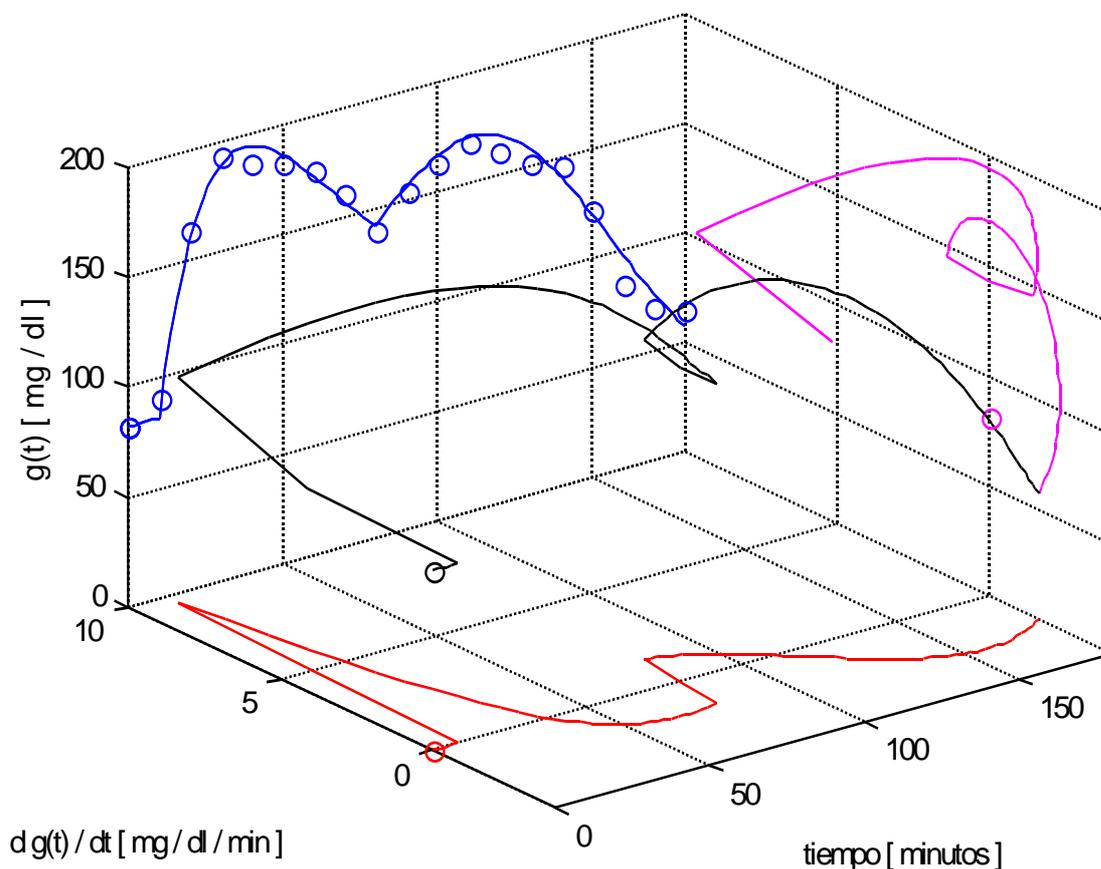


Figura A12.144. Representación tridimensional para el Caso No. 8. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 9

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.111.

Tabla A12.111. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 9, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
79	101	128	152	160	163	210
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	229	234	230	228	225	188
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	157	155	146	141	128	102
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>	<b>210 min</b>			
	83	72	66			

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.112.

Tabla A12.112. Diagnóstico del Caso No. 9 empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 79 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 188 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IGT en $[G]_{120}$ , IHP en $[G]_{80}$		

- b) Análisis Dinámico:

- i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.113. En la Figura A12.145 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.146 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

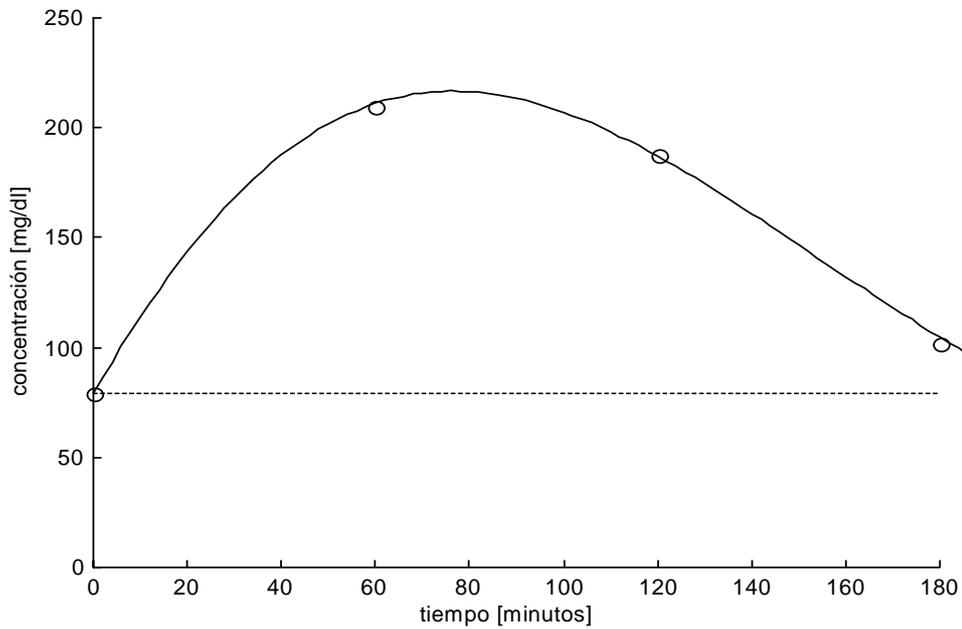


Figura A12.145. Curva de aproximación para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

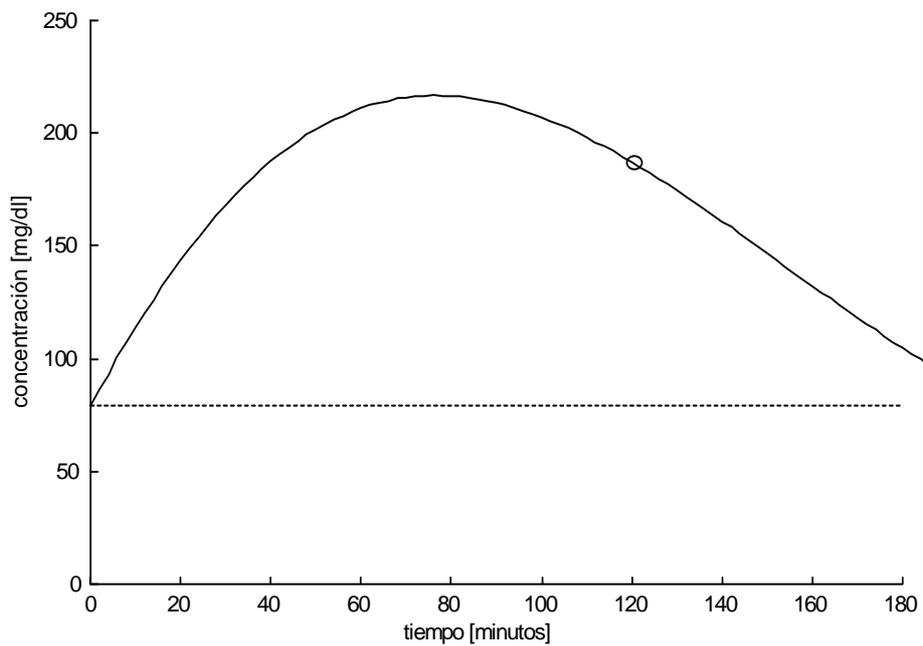


Figura A12.146. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

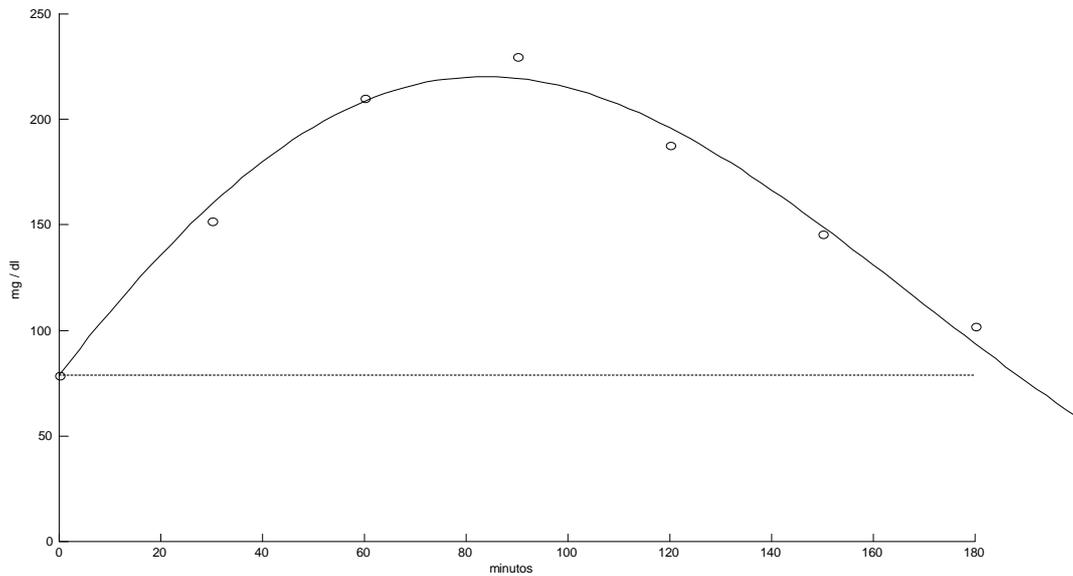


Figura A12.147. Curva de aproximación para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 30$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

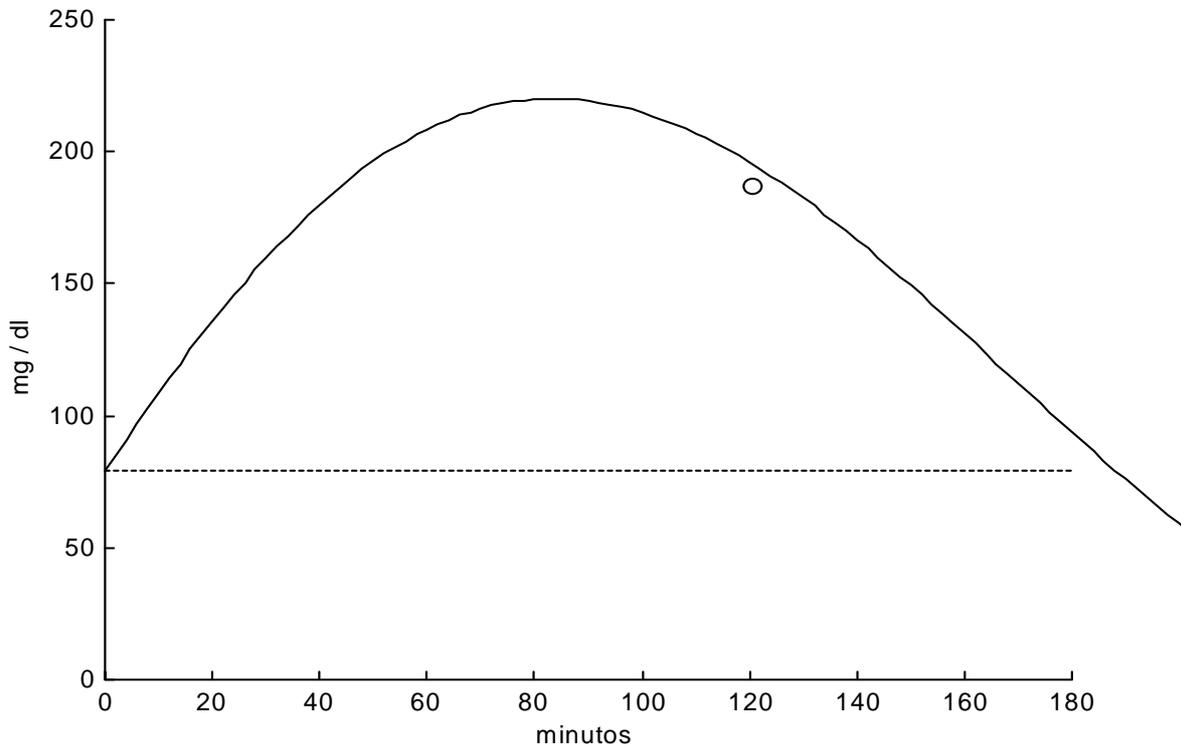


Figura A12.148. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 30$ .

Tabla A12.113. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 9, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$ .				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	237.3029	$6.1663 \times 10^{-3}$	$1.5603 \times 10^{-2}$	0

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.114.

Tabla A12.114. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 9, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$ .				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	183.4896	$2.9470 \times 10^{-3}$	$1.6691 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.147 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.148 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales es la suma de tres funciones ( $N = 3$ ). Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia severa de la función  $f_1(t)$  y la presencia de dos funciones contrarreguladoras: Una,  $f_2(t)$ , de una amplitud importante en  $t = 50$  minutos y la otra,  $f_3(t)$ , de una amplitud moderada en  $t = 130$  minutos. Nótese que la señal  $g(t)$  cruza el nivel del valor basal alrededor del minuto 190. Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla A12.115 y los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.116.

Tabla A12.115. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$  del Caso No. 9.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	84.66055	$9.930651 \times 10^{-10}$	$3.185448 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	187.9432	$2.007039 \times 10^{-3}$	$2.304499 \times 10^{-2}$	50
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	104.5015	$1.327906 \times 10^{-2}$	$3.080145 \times 10^{-2}$	130

Tabla A12.116. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente del Caso No. 9.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [gr]	B1 [ $\text{dyn.s.cm}^{-1}$ ]	K1 [ $\text{dyn.cm}^{-1}$ ]
	84.66055	$1.8836 \times 10^3$	$6.2350 \times 10^{-8}$	$5.3091 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [gr]	B2 [ $\text{dyn.s.cm}^{-1}$ ]	K2 [ $\text{dyn.cm}^{-1}$ ]
	187.9432	$2.6036 \times 10^3$	$1.7418 \times 10^{-1}$	$3.8700 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [gr]	B3 [ $\text{dyn.s.cm}^{-1}$ ]	K3 [ $\text{dyn.cm}^{-1}$ ]
	104.5015	$1.9480 \times 10^3$	$8.6224 \times 10^{-1}$	$6.0877 \times 10^{-4}$

En la Figura A12.149 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ . La Figura A12.150 se presenta la gráfica de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.151). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.152. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.117 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.153 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo.

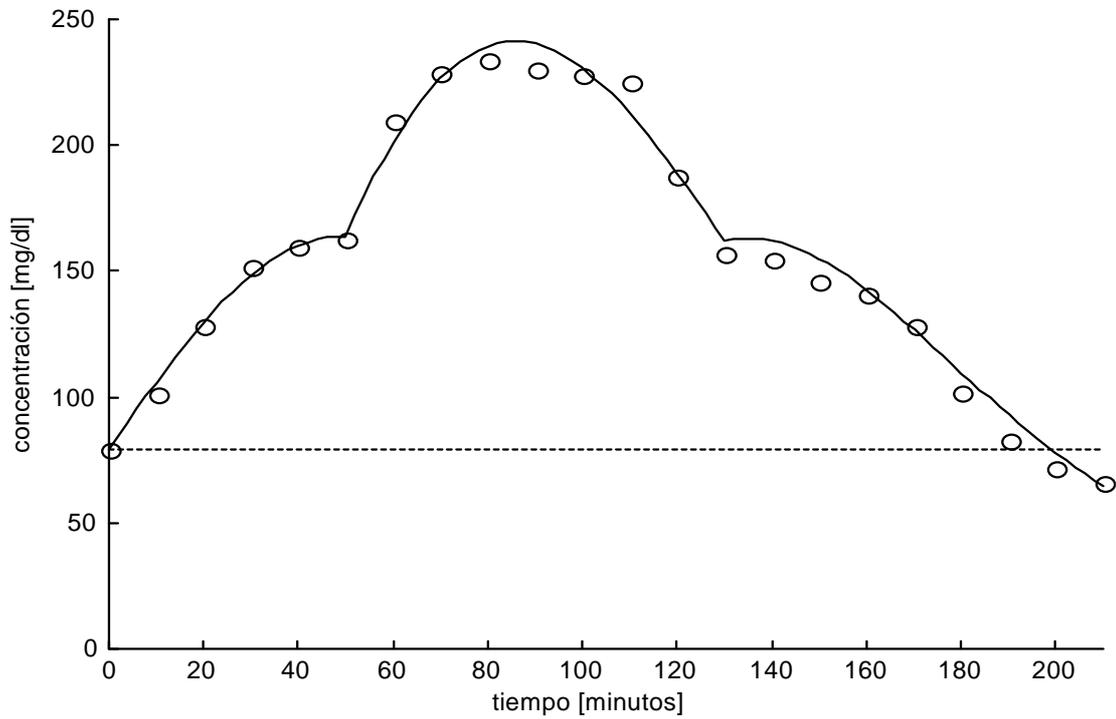


Figura A12.149. Curva de aproximación para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 10$  minutos.  
 Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

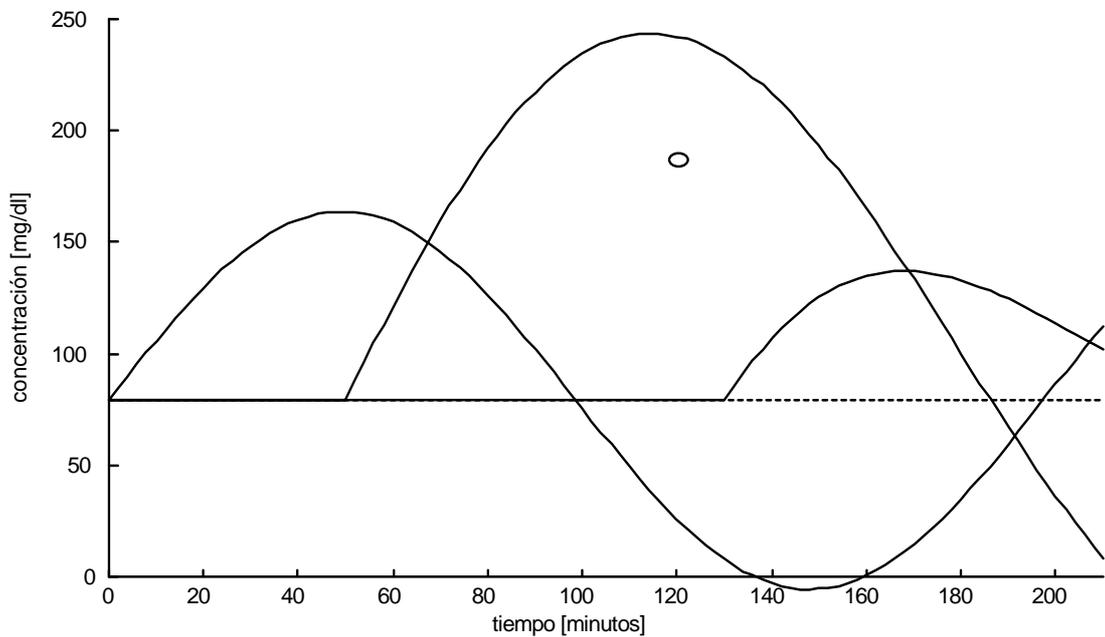


Figura A12.150. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9, usando  $\Delta t = 10$ .

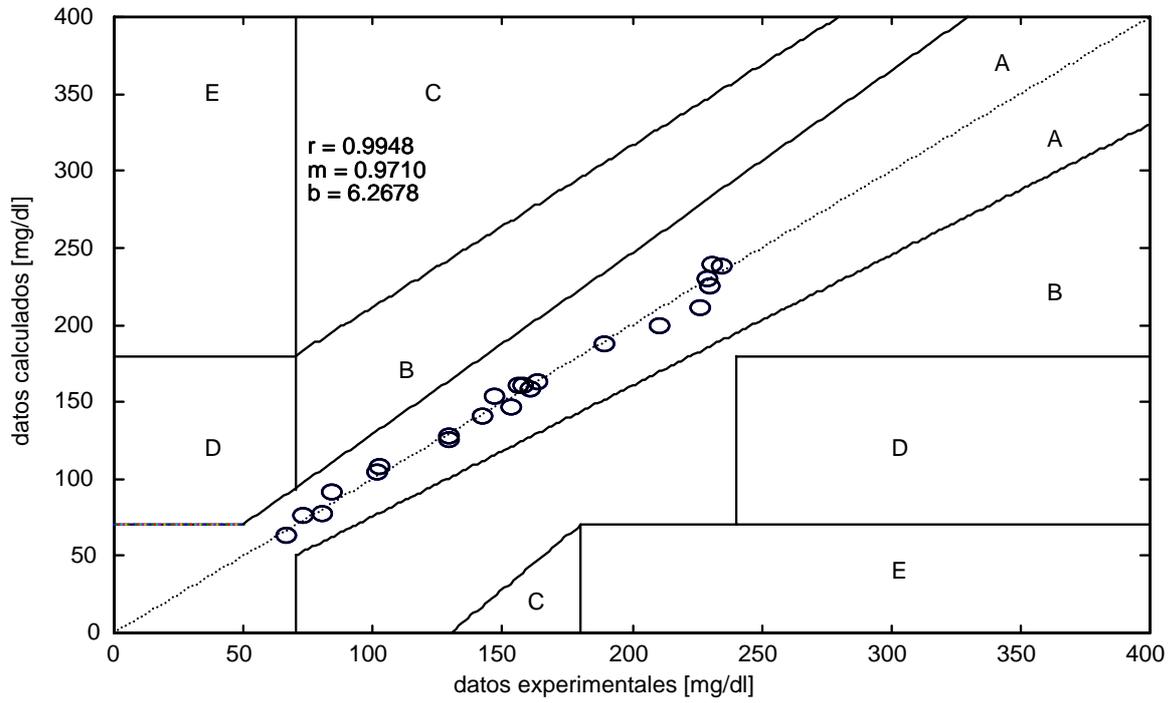


Figura A12.151. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 9.

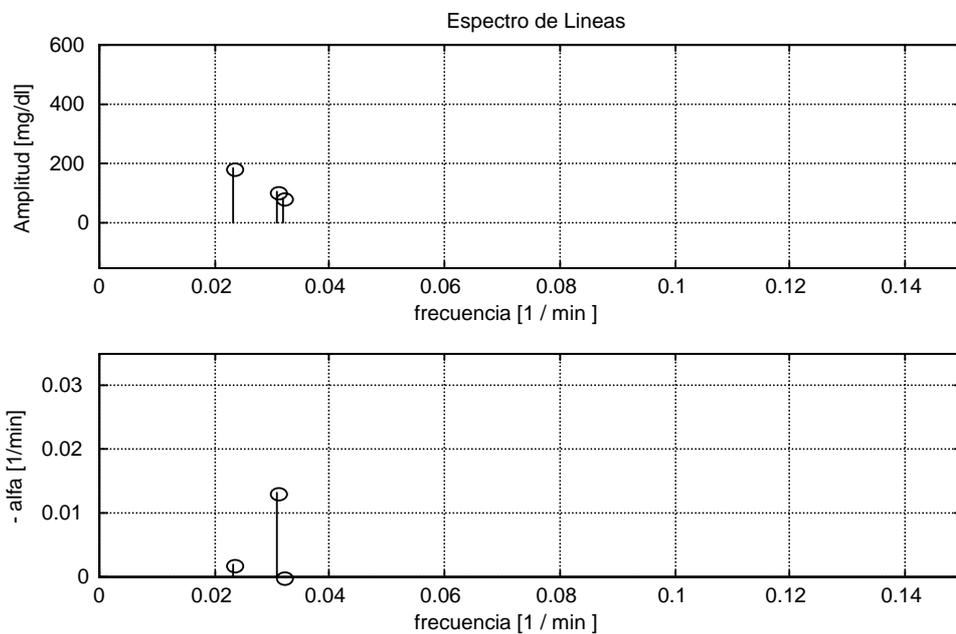


Figura A12.152. Espectro de líneas para el Caso No. 9 (N = 3).

Tabla A12.117. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

		Función de Transferencia	
		minutos	segundos
F1(S)		$\frac{2.697}{S^2 + 1.986 \times 10^{-9} S + 1.015 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.495 \times 10^{-2}}{S^2 + 3.31 \times 10^{-11} S + 2.819 \times 10^{-7}}$
F2(S)		$\frac{4.331}{S^2 + 4.014 \times 10^{-3} S + 5.351 \times 10^{-4}}$	$\frac{7.219 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.69 \times 10^{-5} S + 1.486 \times 10^{-7}}$
F3(S)		$\frac{3.219}{S^2 + 2.656 \times 10^{-2} S + 1.125 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.365 \times 10^{-2}}{S^2 + 4.426 \times 10^{-4} S + 3.125 \times 10^{-7}}$

Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de la pendiente de la glucemia para el tiempo en el que se presentan las dos excitaciones endógenas detectadas, se presentan en la Tabla A12.118. La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las tres Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.154.

Tabla A12.118. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 9.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las dos excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
50	163	163.6402	- 0.0591
130	157	161.9292	- 2.7598

Dependiendo del intervalo de muestreo empleado, es posible detectar más de una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl. Esto se muestra en la Tabla A12.119.

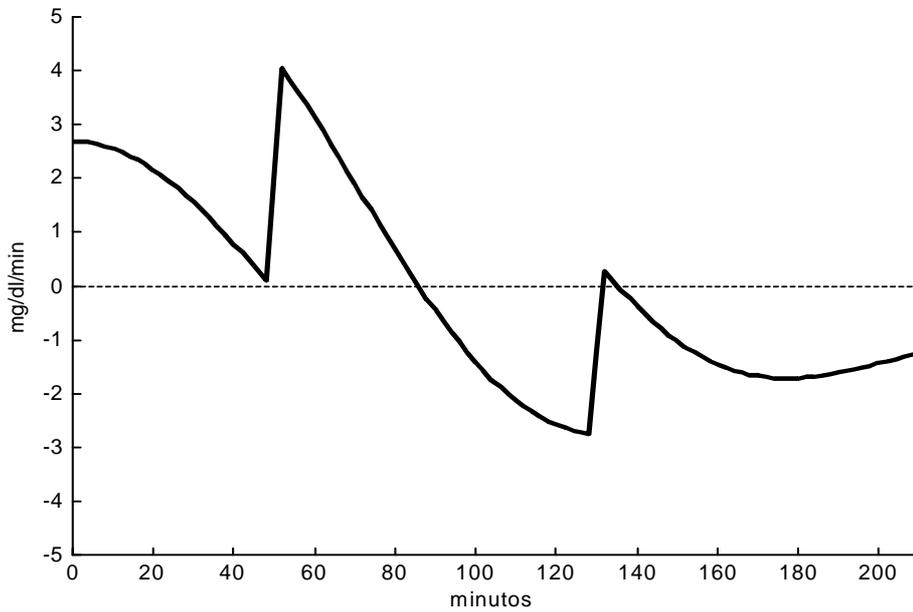


Figura A12.153. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo del Caso No. 9.

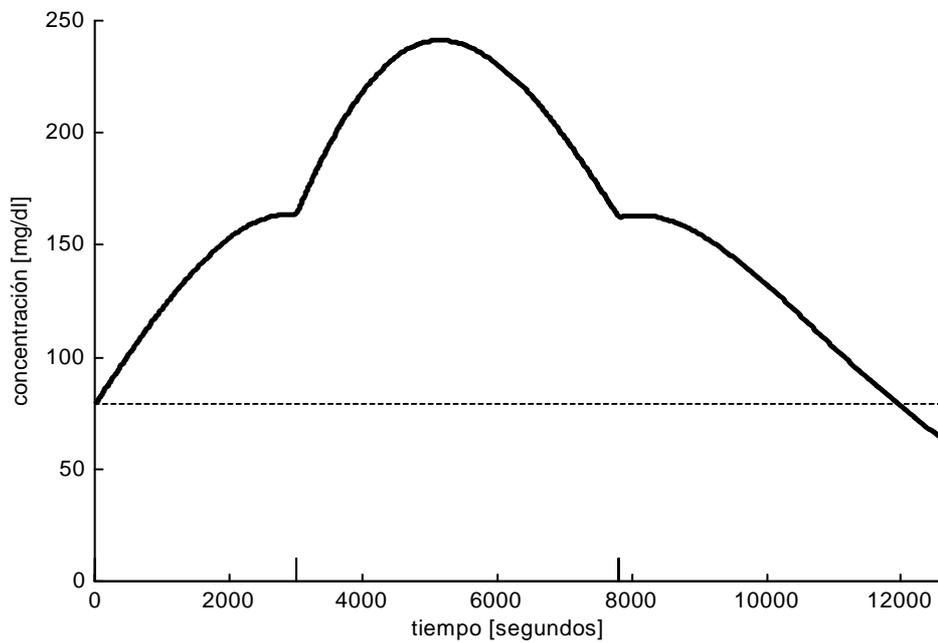


Figura A12.154. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9.

Tabla A12.119. Glucemias con valores superiores a los 200 mg/dl, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

muestras con valores de concentración $\geq 200$ mg/dl								
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$		$\Delta t = 10$					
[G] <sub>60</sub>	[G] <sub>60</sub>	[G] <sub>90</sub>	[G] <sub>60</sub>	[G] <sub>70</sub>	[G] <sub>80</sub>	[G] <sub>90</sub>	[G] <sub>100</sub>	[G] <sub>110</sub>
210	210	230	210	229	234	230	228	225

Nótese que, dependiendo del intervalo de muestreo empleado, el IHP presenta diferentes tiempos de ocurrencia y diferentes valores de glucemia (Tabla A12.120).

Tabla A12.120. Valores y tiempos de ocurrencia del IHP para el Caso No. 9 dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

IHP		
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
[G] <sub>60</sub> = 210	[G] <sub>90</sub> = 230	[G] <sub>80</sub> = 234

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Esta representación se presenta en la Figura A12.155.

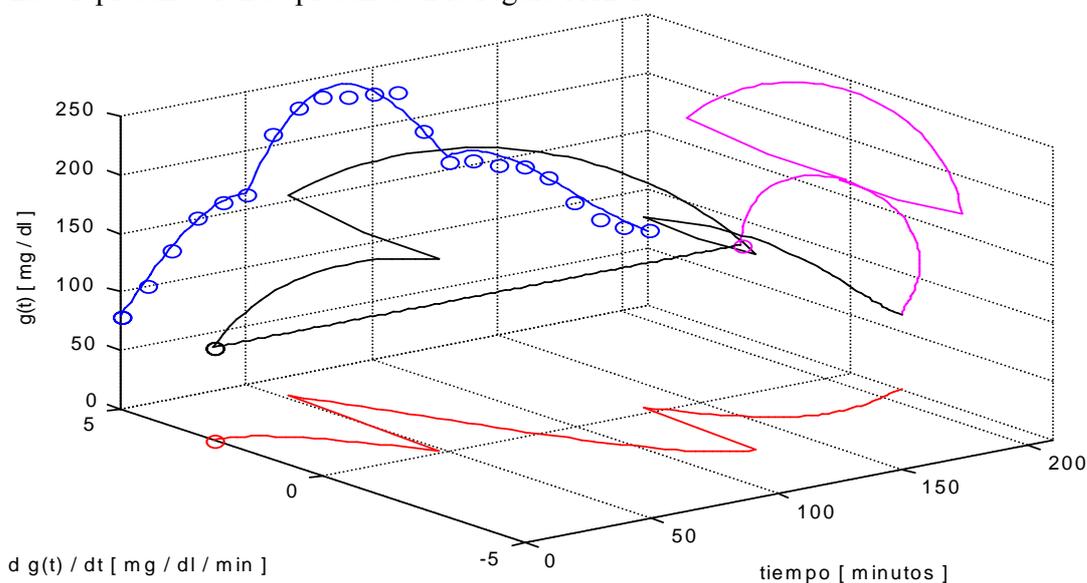


Figura A12.155. Representación tridimensional para el Caso No. 9. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 10

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.121.

Tabla A12.121. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 10, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
86	149	158	139	144	155	191
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	230	233	203	167	196	210
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	211	210	188	156	148	130
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>	<b>210 min</b>			
	116	89	85			

- a) Criterio Estático: El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.122.

Tabla A12.122. Diagnóstico del Caso No. 10, empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 86 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 210 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Diabetes Mellitus, IHP en $[G]_{80}$		

- b) Análisis Dinámico :

- i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Es interesante observar que, con la finalidad de detectar el tiempo en que se recupera el valor basal, el muestreo se extendió hasta los 210 minutos. Son claras dos cosas:

- a) La aparente tendencia a la hipoglucemia y
- b) Si bien es cierto que en el minuto 210 se recupera el valor basal, la tendencia muestra que en éste tiempo la curva sólo cruza este nivel.

Esta curva, que comienza con un valor de glucemia basal normal  $[G]_0 = 86$  mg/dl, se eleva hasta llegar a un valor máximo de 214.51 mg/dl en el minuto 98 para posteriormente bajar hasta recuperar el nivel basal hasta el minuto 210. Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.123.

Tabla A12.123. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 10, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	142.843	$1.0472 \times 10^{-3}$	$1.5224 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.156 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.157 se presenta la gráfica de ésta única función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). La dinámica de esta función alcanza su máximo en el minuto 102 llegando a los 212.5679 mg/dl para alcanzar el nivel basal en el minuto 210.

Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.124.

Tabla A12.124. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 10, si  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$ minutos				
$f_1(t)$	$C_1$ [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	$tr_1$ [min]
	126.5822	$6.6620 \times 10^{-10}$	$1.5253 \times 10^{-2}$	0

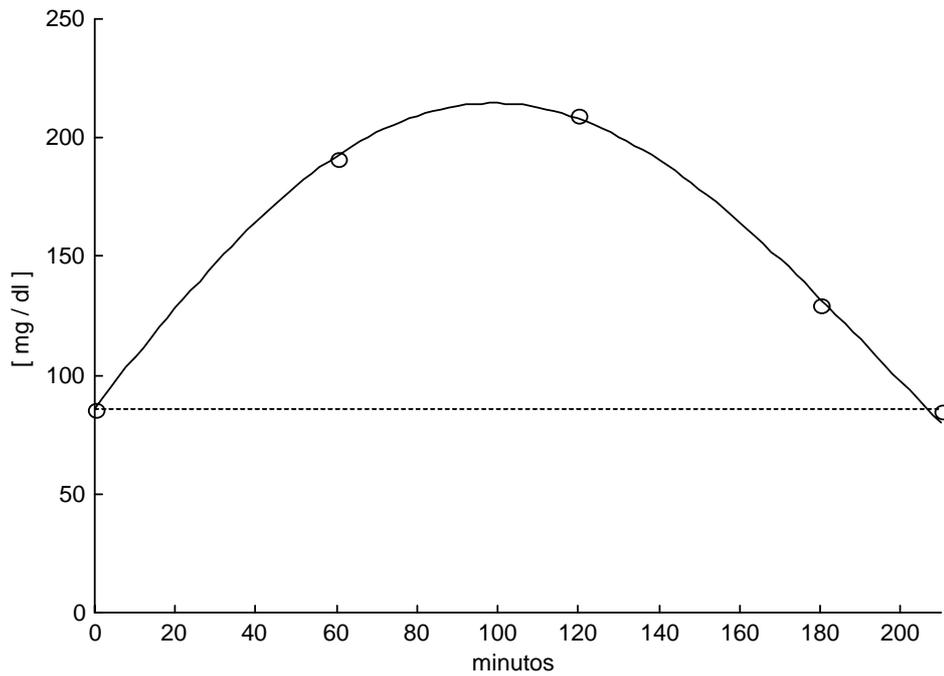


Figura A12.156. Curva de aproximación para el Caso No. 10, usando  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

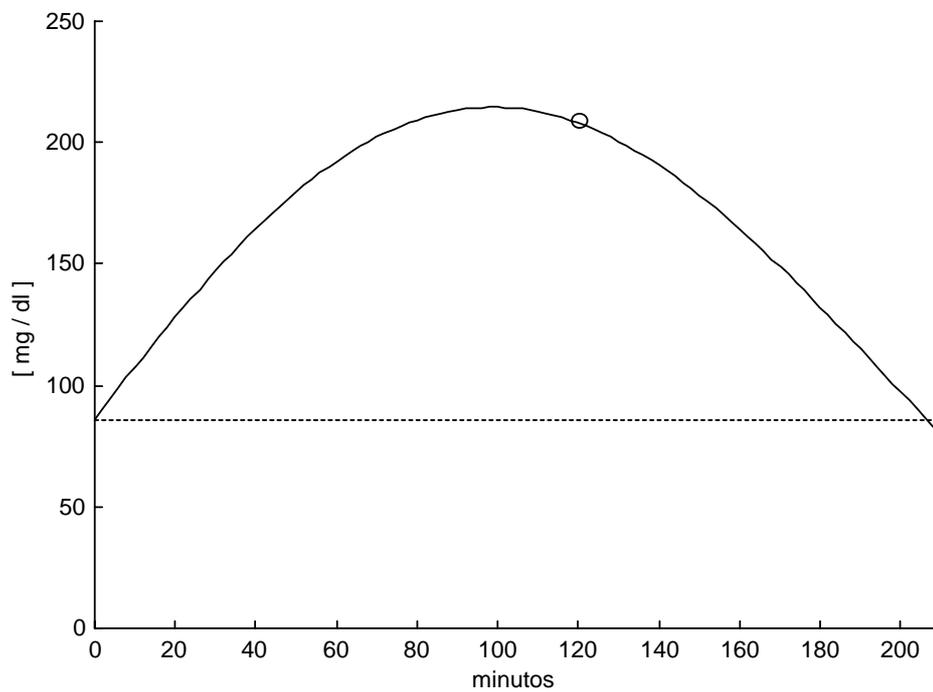


Figura A12.157. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 10, usando  $\Delta t = 60$ .

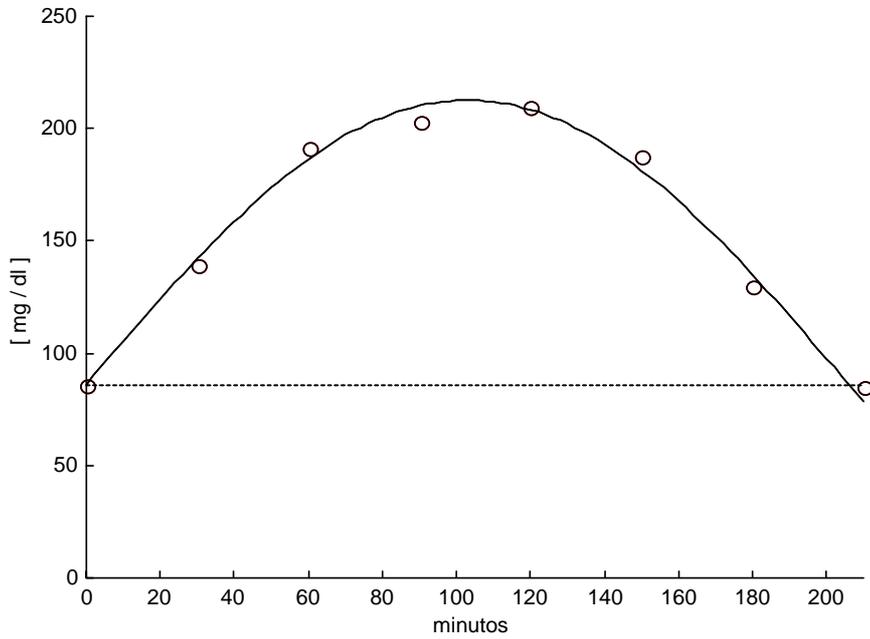


Figura A12.158. Curva de aproximación para el Caso No. 10, usando  $\Delta t = 30$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

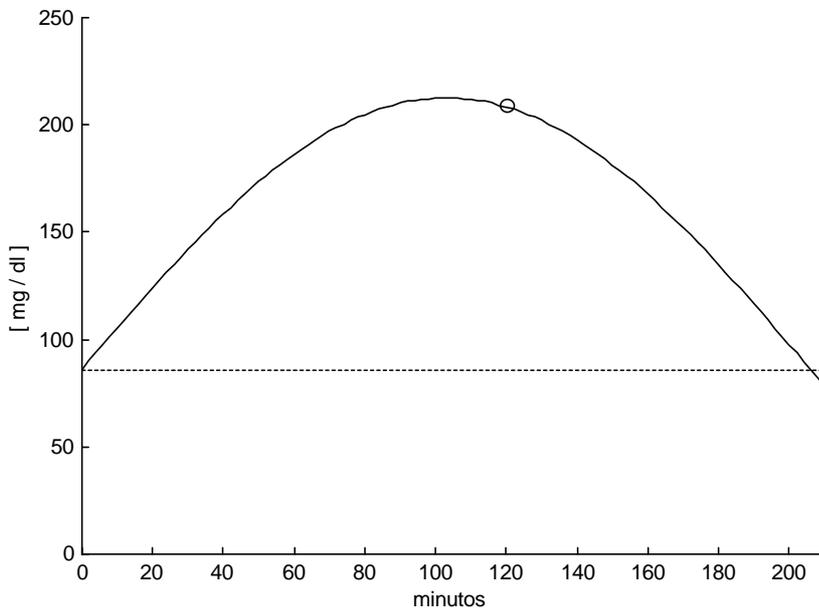


Figura A12.159. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 10, usando  $\Delta t = 30$ .

En la Figura A12.158 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.159 se presenta la gráfica de ésta única función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Comparando ésta curva con la obtenida empleando el muestreo de  $\Delta t = 60$ , ambas curvas en apariencia son muy similares y la interpretación pudiera ser exactamente la misma, sin embargo, obsérvese que los valores de los parámetros para cada caso, son diferentes.

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal que se ajusta a estos datos experimentales es la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ). Esta curva comienza en  $t = 0$  con un valor de glucemia normal:  $[G]_0 = 86$  mg/dl. La dinámica de la función  $f_1(t)$ , alcanza su valor máximo  $[G]_{\text{máx}} = 159.2314$  mg/dl en  $t = 18$  minutos, baja moderadamente sin llegar a hipoglucemia y termina su dinámica hacia los 160 minutos. En  $t = 30$  minutos, se presenta la primera excitación endógena,  $f_2(t)$ , misma que eleva rápidamente la glucemia hasta los 226.6812 mg/dl en  $t = 74$  minutos y luego baja con una tendencia importante hacia la hipoglicemia, sin embargo, y antes de que la glucemia disminuya demasiado, en  $t = 100$  minutos se presenta la segunda excitación endógena,  $f_3(t)$ , de mayor amplitud, que compensa la tendencia a la hipoglucemia de  $f_2(t)$  y que sumada a las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$ , eleva nuevamente el valor de la glucemia hasta los 218.8071 mg/dl en el minuto 124, hasta que en el minuto 160 se presenta la tercera excitación endógena,  $f_3(t)$ , que lleva a la glucemia a cruzar el valor basal. Los parámetros calculados para las cuatro funciones se presentan en la Tabla A12.125.

Tabla A12.125. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$  y  $f_4(t)$  para el Caso No. 10.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	169.8941	$3.8453 \times 10^{-2}$	$5.7649 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	149.6051	$2.7652 \times 10^{-9}$	$3.6068 \times 10^{-2}$	30
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	242.2391	$1.2648 \times 10^{-9}$	$3.1954 \times 10^{-2}$	100
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	270.5103	$1.4272 \times 10^{-2}$	$8.6137 \times 10^{-3}$	160

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.126.

Tabla A12.126. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente. Caso No. 10.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [cm]	M1 [gr]	B1 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K1 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	169.8941	$1.0408 \times 10^3$	1.3340	$1.3883 \times 10^{-3}$
$f_2(t)$	C2 [cm]	M2 [gr]	B2 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K2 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	149.6051	$1.6635 \times 10^3$	$1.5333 \times 10^{-7}$	$6.0113 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [gr]	B3 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	242.2391	$1.8777 \times 10^3$	$7.9164 \times 10^{-8}$	$5.3257 \times 10^{-4}$
$f_3(t)$	C3 [cm]	M3 [gr]	B3 [dyn.s.cm <sup>-1</sup> ]	K3 [dyn.cm <sup>-1</sup> ]
	270.5103	$6.9656 \times 10^3$	3.3138	$5.3768 \times 10^{-4}$

En la Figura A12.160 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ . En la Figura A12.161 se presenta la gráfica de cada una de estas cuatro funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Nótese que:

- La función  $f_3(t)$  es la función de mayor amplitud
- El valor de  $[G]_{120}$ , es la resultante de la suma de tres funciones y
- Existen dos rangos de tiempo en los que la glucemia es superior a los 200 mg /dl.

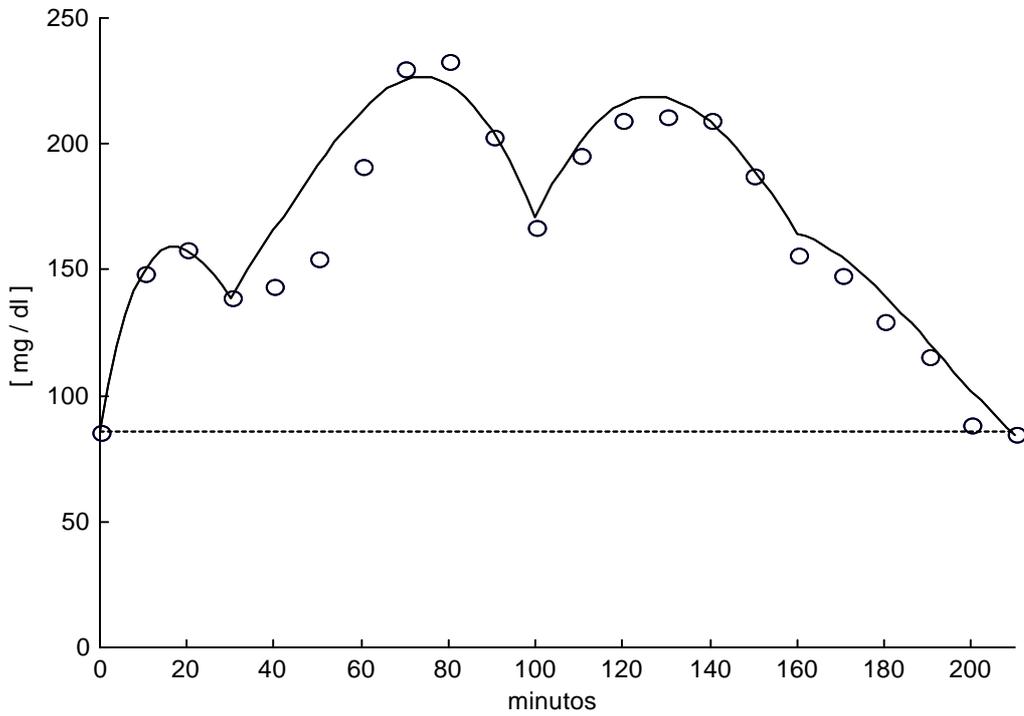


Figura A12.160. Curva de aproximación para el Caso No. 10, usando  $\Delta t = 10$  minutos.  
 Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ .

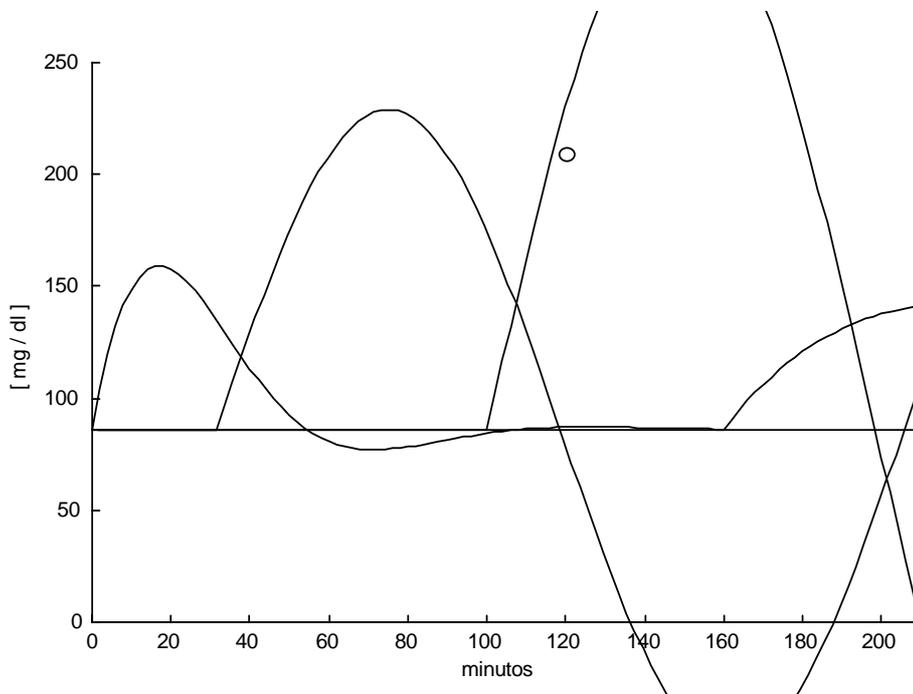


Figura A12.161. Las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 10.

Empleando la Rejilla de Error de Clarke (Figura A12.162), se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados. El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.163. Con los parámetros calculados y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.127 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla A12.127. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 10, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{9.794}{S^2 + 7.691 \times 10^{-2} S + 4.802 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.632 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.282 \times 10^{-3} S + 1.334 \times 10^{-6}}$
F2(S)	$\frac{5.396}{S^2 + 5.5302 \times 10^{-9} S + 1.301 \times 10^{-3}}$	$\frac{8.993 \times 10^{-2}}{S^2 + 9.217 \times 10^{-11} S + 3.614 \times 10^{-7}}$
F3(S)	$\frac{7.741}{S^2 + 2.5296 \times 10^{-9} S + 1.021 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.29 \times 10^{-1}}{S^2 + 4.216 \times 10^{-11} S + 2.836 \times 10^{-7}}$
F4(S)	$\frac{2.3304}{S^2 + 2.8542 \times 10^{-2} S + 2.779 \times 10^{-4}}$	$\frac{3.883 \times 10^{-2}}{S^2 + 4.757 \times 10^{-4} S + 7.719 \times 10^{-8}}$

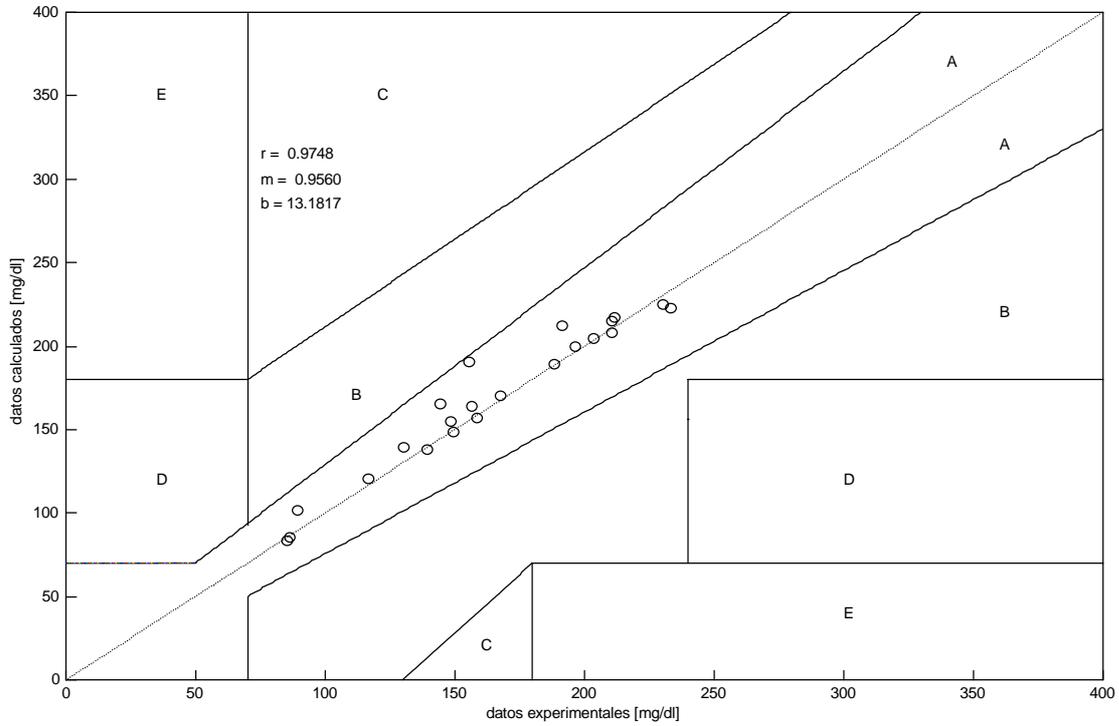


Figura A12.162. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 10.

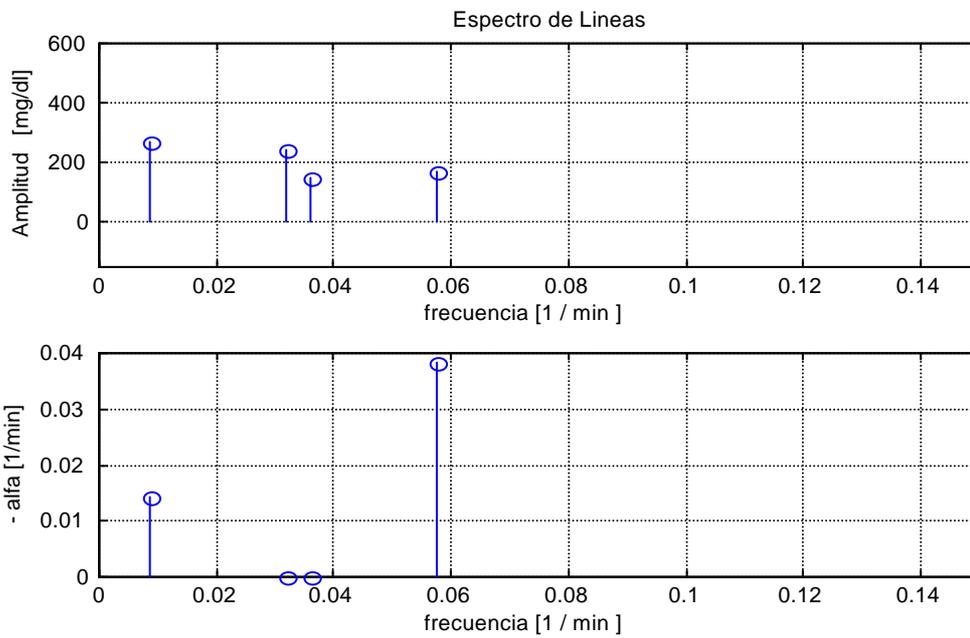


Figura A12.163. Espectro de líneas para el Caso No. 10. (N = 4).

En la Figura A12.164 se presenta la derivada con respecto al tiempo de la señal  $g(t)$ . Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de la pendiente de la glucemia para el tiempo en el que se presentan las tres excitaciones endógenas detectadas, se presentan en la Tabla A12.128.

Tabla A12.128. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 10.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
30	86	86	-2.3560
100	167	170.7422	-3.8903
160	156	164.3560	-2.6978

La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las dos Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.165.

Dependiendo del intervalo de muestreo empleado, es posible detectar más de una muestra con un valor igual o superior los 200 mg/dl. Esto se muestra en la Tabla A12.129.

Tabla A12.129. Glucemias con valores superiores a los 200 mg/dl, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

muestras con valores de concentración $\geq 200$ mg/dl								
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$		$\Delta t = 10$					
$[G]_{120}$	$[G]_{90}$	$[G]_{120}$	$[G]_{70}$	$[G]_{80}$	$[G]_{90}$	$[G]_{120}$	$[G]_{130}$	$[G]_{140}$
210	203	210	230	233	203	210	211	210

Nótese también que, dependiendo del intervalo de muestreo, el IHP presenta diferentes tiempos de ocurrencia y diferente valor de glucemia. Esto se ilustra en la Tabla A12.130.

Tabla A12.130. Valores y tiempos de ocurrencia del IHP para el Caso No. 10, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

IHP		
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
$[G]_{120} = 210$	$[G]_{120} = 210$	$[G]_{80} = 233$

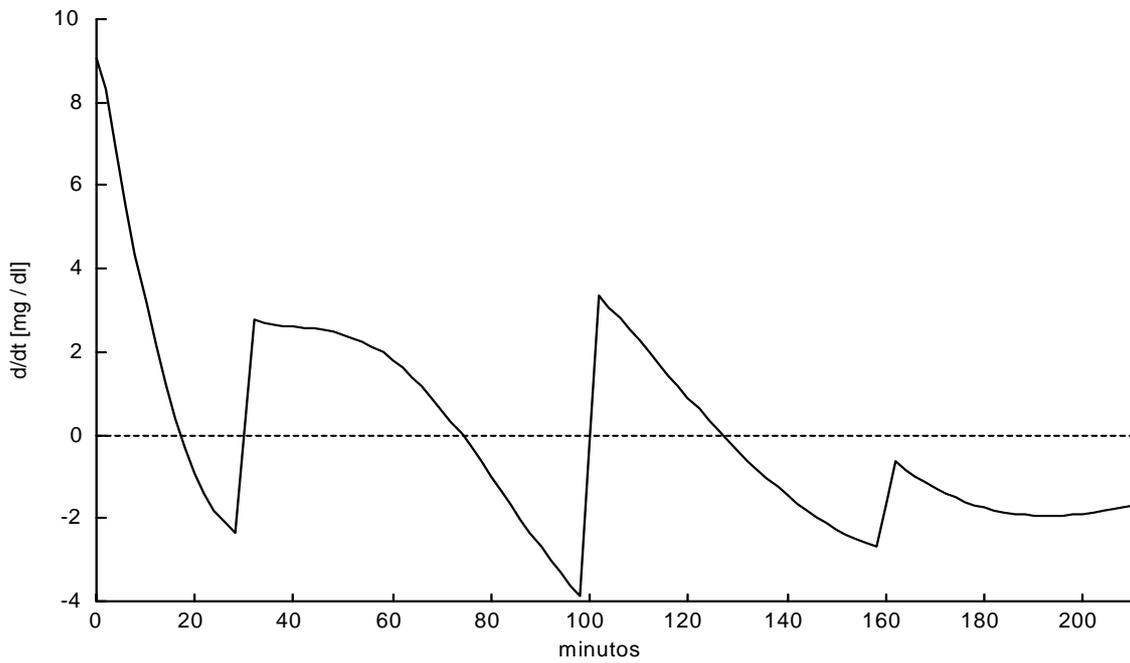


Figura A12.164. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Caso No. 10.

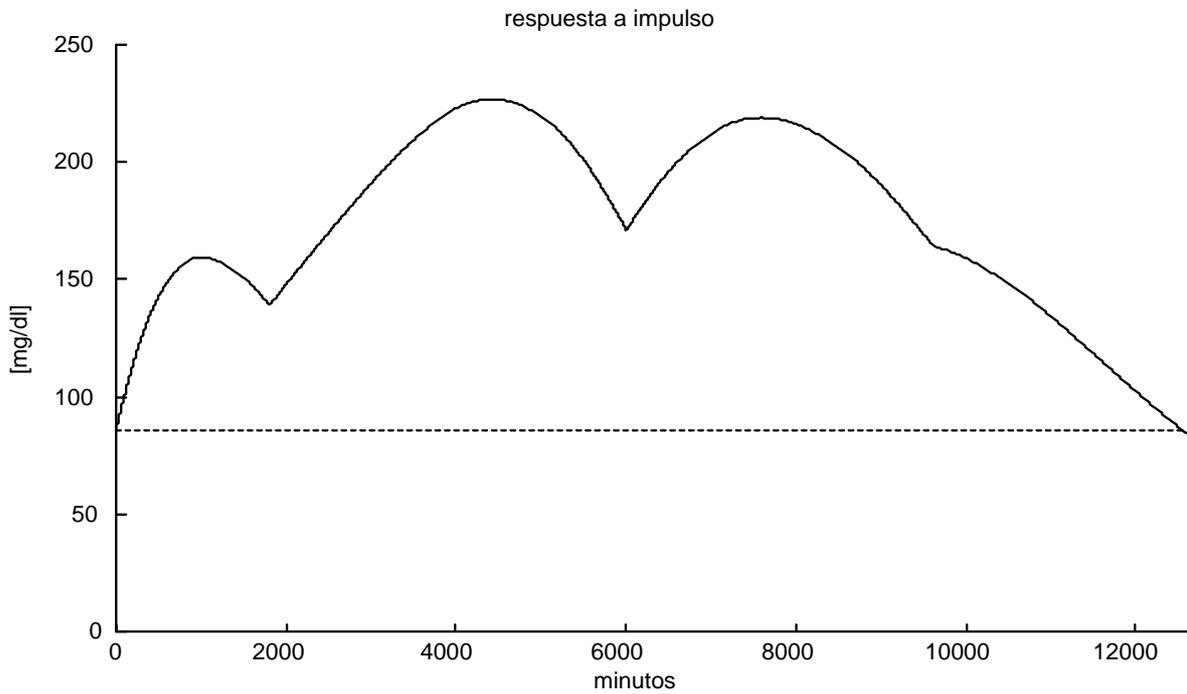


Figura A12.165. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 10.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.166.

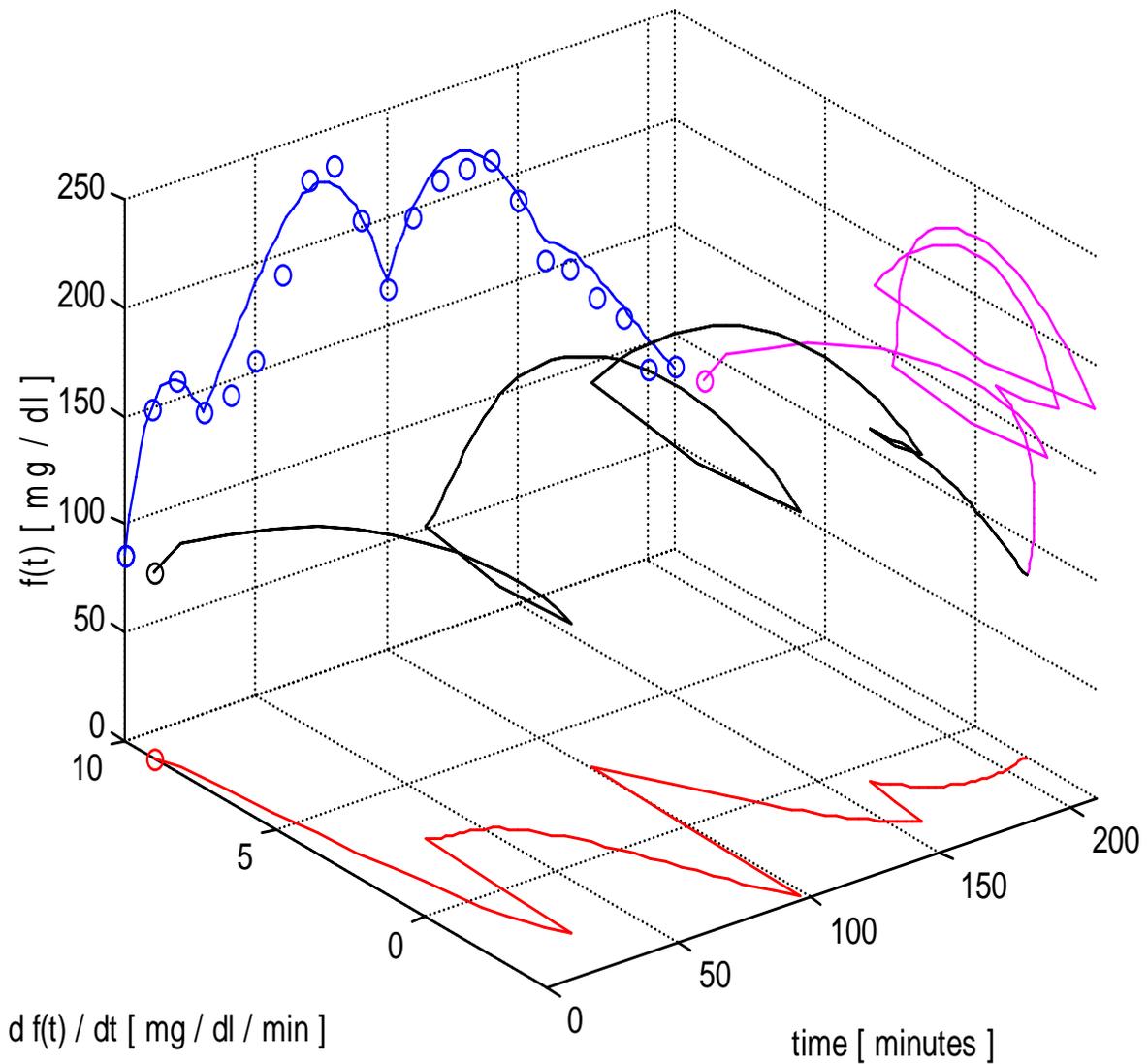


Figura A12.166. Representación tridimensional para el Caso No. 10. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).



**Caso No. 2 (Caso A).**

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.17.

Tabla A12.17. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo, para el Caso No. 2, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
76	82	92	142	134	123	118
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	96	127	124	96	80	102
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	121	120	129	105	90	90
	<b>190 min</b>	<b>200 min</b>				
	82	74				

- a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.18.

Tabla A12.18. Diagnóstico del Caso No. 2 empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 76 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 102 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

b) Análisis Dinámico

- i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Nótese que esta aproximación tiende a llegar al valor basal de una manera muy suave. Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.19.

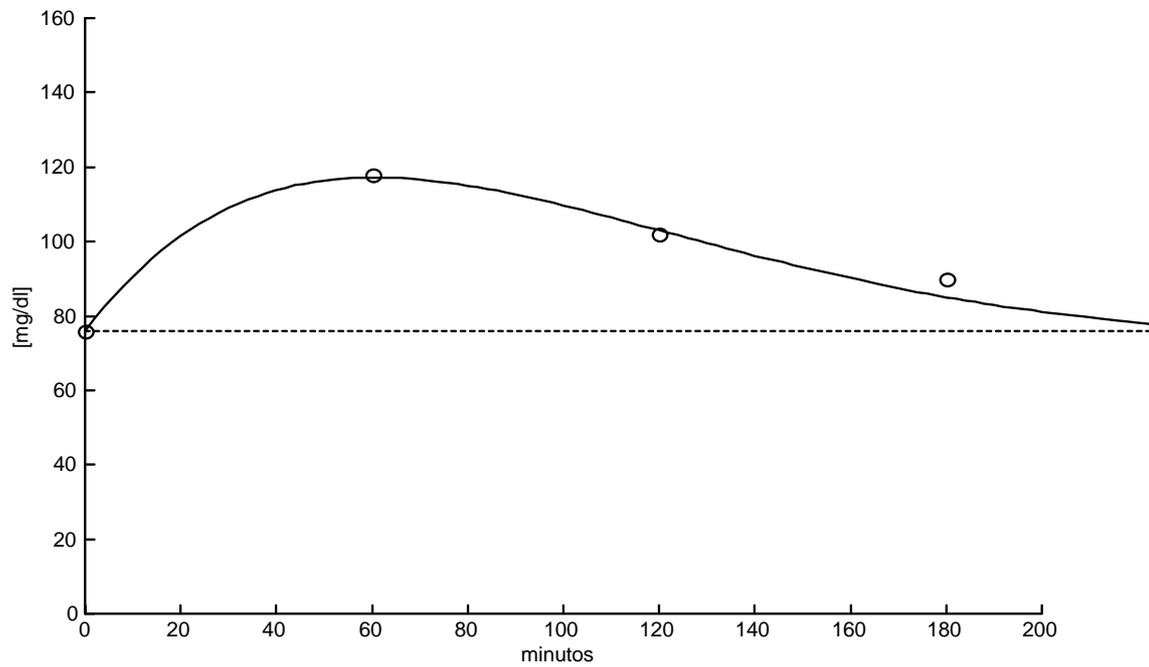


Figura A12.26. Curva de aproximación para el Caso No. 2 si  $\Delta t = 60$  minutos. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ .

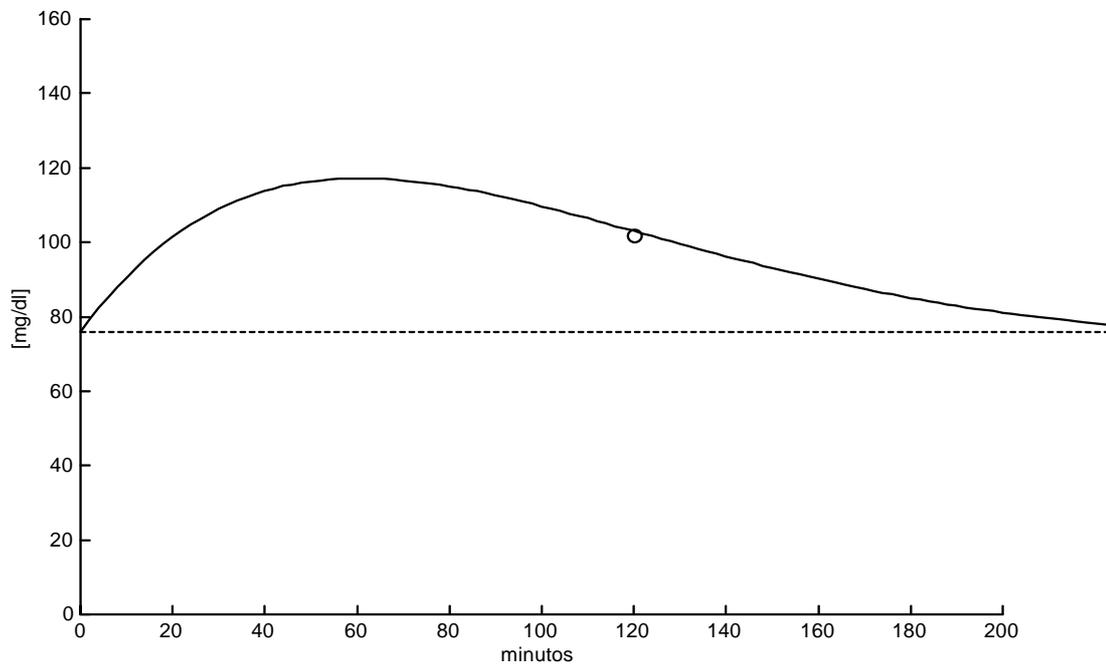


Figura A12.27. Curva de aproximación para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 60$  minutos. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.19. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	128.6572	$1.301455 \times 10^{-2}$	$1.291104 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.26, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t)$  y en la Figura A12.27, se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ver de dos maneras:

a) Si la curva se realiza solamente hasta el minuto 120, la señal  $g(t)$  se puede ajustar, razonablemente bien, a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia de la función  $f1(t)$  que es compensada por la función  $f2(t)$ , lo que hace que la señal  $g(t)$  tienda al valor basal de una manera suave. Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.20.

Tabla A12.20. Parámetros calculados para las funciones  $f1(t)$  y  $f2(t)$  para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 30$  y una duración de la prueba de dos horas.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	88.7473	$6.705441 \times 10^{-3}$	$3.87067 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	109.3268	$7.81197 \times 10^{-3}$	$2.88589 \times 10^{-2}$	60

En la Figura A12.28, se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$  y en la Figura A12.29 se presentan las gráficas para cada una de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

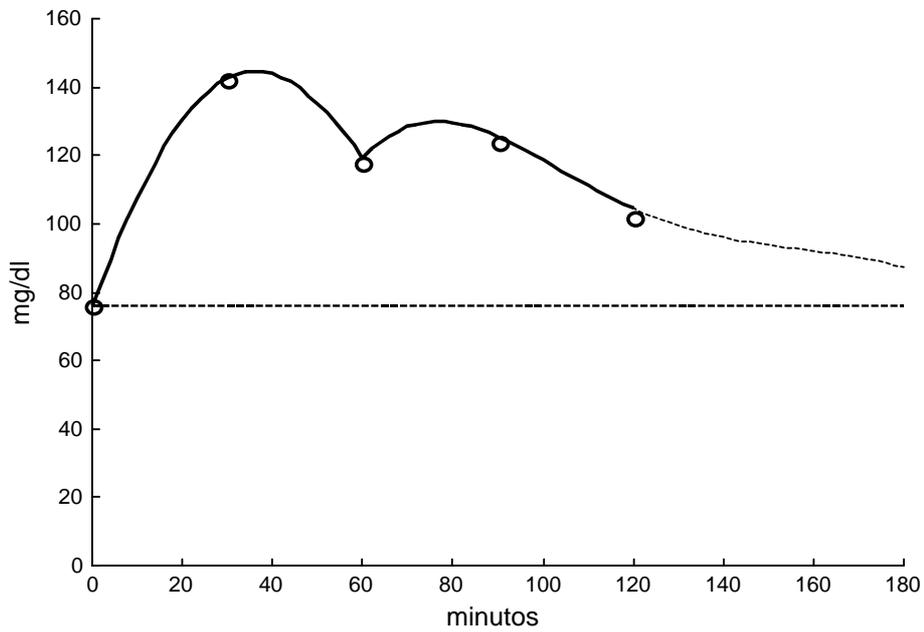


Figura A12.28. Curva de aproximación para el Caso No. 2 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 120. Nótese que la señal  $g(t)$  tiende a recuperar el valor basal. La señal es  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ .

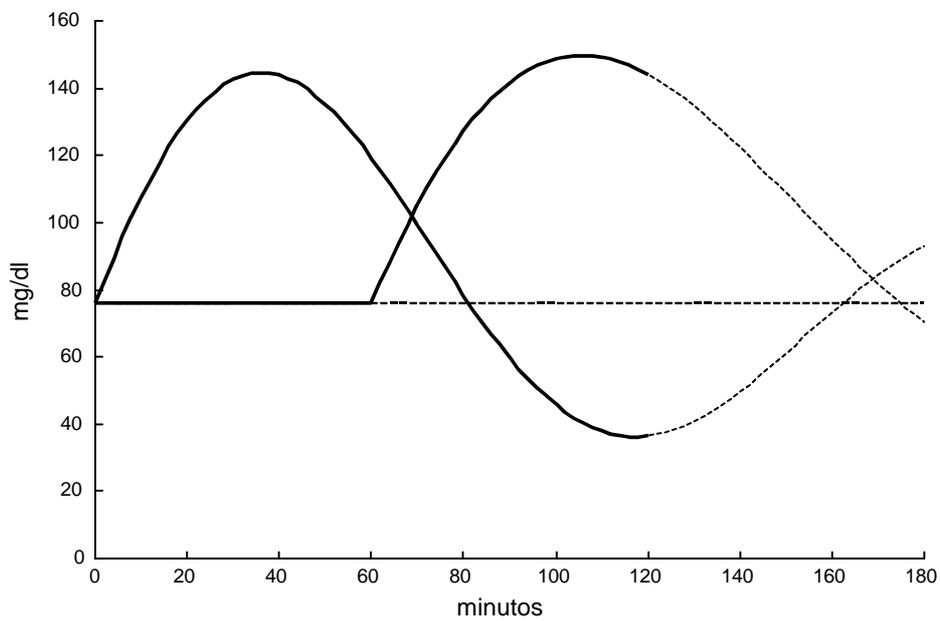


Figura A12.29. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 120.

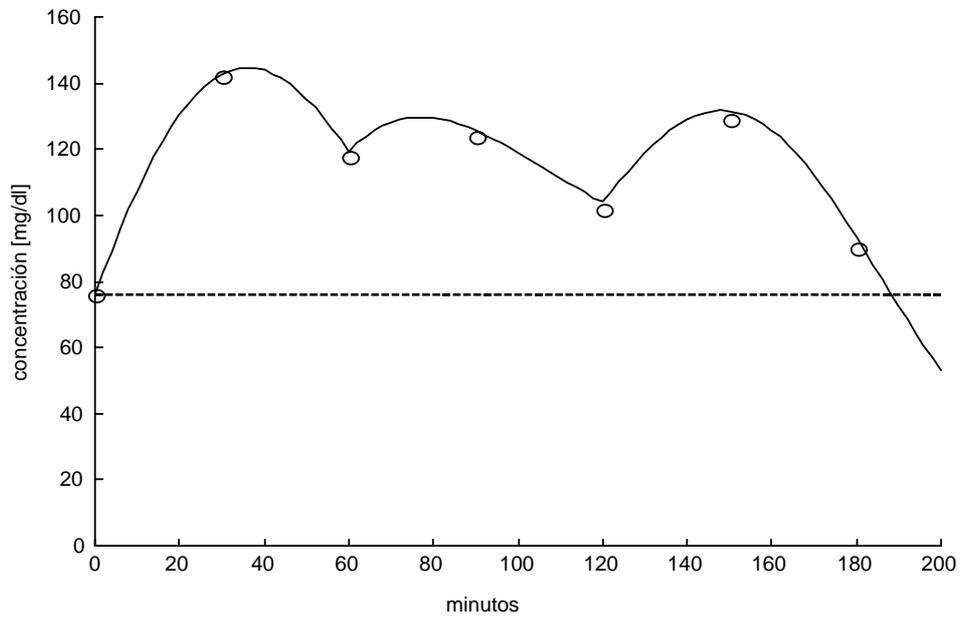


Figura A12.30. Curva de aproximación para el Caso No. 2 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 180. Nótese que la señal  $g(t)$  cruza el valor basal. La señal es del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

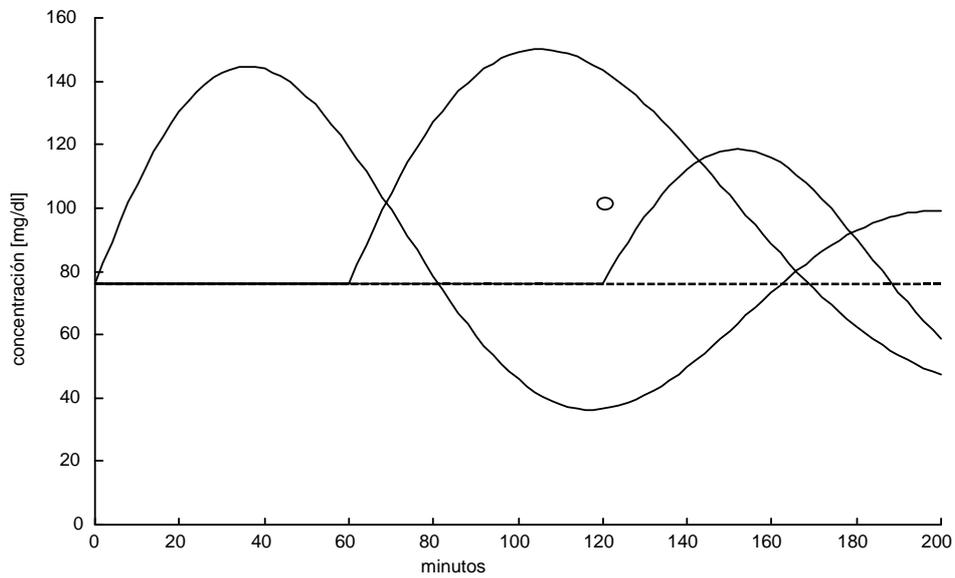


Figura A12.31. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración de la prueba se considera hasta el minuto 180. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

b) Si la curva se realiza hasta el minuto 180, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a tres funciones. Nótese que en este caso,  $[G]_{185}$  solo cruza el nivel del valor basal. Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla A12.21.

Tabla A12.21. Parámetros calculados para las funciones  $f1(t)$  y  $f2(t)$  para el Caso No. 2, empleando  $\Delta t = 30$  y una duración de la prueba de tres horas.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	88.7473	$6.705441 \times 10^{-3}$	$3.87067 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	109.3268	$7.81197 \times 10^{-3}$	$2.88589 \times 10^{-2}$	60
f3(t)	C3 [mg/dl]	$\alpha 3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	49.76474	$4.665114 \times 10^{-3}$	$4.590695 \times 10^{-2}$	120

En la Figura A12.30 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t) + f3(t)$  para la duración de 180 minutos, y en la Figura A12.31 se presentan las gráficas para cada una de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal se puede ajustar a la suma de cinco funciones ( $N = 5$ ). Nótese el tiempo de retraso de la función  $f1(t)$  y la tendencia hacia la hipoglucemia de las funciones  $f1(t)$  y  $f3(t)$ . Los parámetros calculados para estas cinco funciones se presentan en la Tabla A12.22.

En la Figura A12.32 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t) + f3(t) + f4(t) + f5(t)$ . En la Figura A12.33 se presentan las gráficas para cada una de estas cinco funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ , mismo que es la resultante de la suma de las funciones  $f1(t)$ ,  $f2(t)$  y  $f3(t)$ .

Tabla A12.22. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$ ,  $f_3(t)$ ,  $f_4(t)$  y  $f_5(t)$  para el caso No. 2, empleando  $\Delta t = 10$  y una duración de la prueba de tres horas.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	78.17936	$8.673767 \times 10^{-3}$	$4.46844 \times 10^{-2}$	10
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	149.095	$3.581636 \times 10^{-2}$	$5.20061 \times 10^{-2}$	70
$f_3(t)$	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	76.035484	$5.998 \times 10^{-3}$	$6.0398 \times 10^{-2}$	110
$f_4(t)$	C4 [mg/dl]	$\alpha_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_4$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	54.08622	$3.412503 \times 10^{-2}$	$5.246692 \times 10^{-2}$	140
$f_5(t)$	C5 [mg/dl]	$\alpha_5$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_5$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr5 [min]
	55.79775	$2.8583 \times 10^{-2}$	$8.146 \times 10^{-2}$	170

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.23.

Tabla A12.23. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 2.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
$f_1(t)$	C1 [ $\mu\text{N}$ ]	M1 [gr]	B1 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K1 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	78.17936	$1.3428 \times 10^3$	$3.8822 \times 10^{-1}$	$7.7280 \times 10^{-4}$
$f_2(t)$	C2 [ $\mu\text{N}$ ]	M2 [gr]	B2 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K2 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	149.095	$1.1537 \times 10^3$	1.3774	$1.2779 \times 10^{-3}$
$f_3(t)$	C3 [ $\mu\text{N}$ ]	M3 [gr]	B3 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K3 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	76.035484	$9.9341 \times 10^2$	$1.9862 \times 10^{-1}$	$1.0166 \times 10^{-3}$
$f_4(t)$	C4 [ $\mu\text{N}$ ]	M4 [gr]	B4 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K4 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	54.08622	$1.1436 \times 10^3$	1.3008	$1.2444 \times 10^{-3}$
$f_5(t)$	C5 [ $\mu\text{N}$ ]	M5 [gr]	B5 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K5 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	55.79775	$7.3656 \times 10^2$	$7.0177 \times 10^{-1}$	$1.5248 \times 10^{-3}$

Empleando la rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.34).

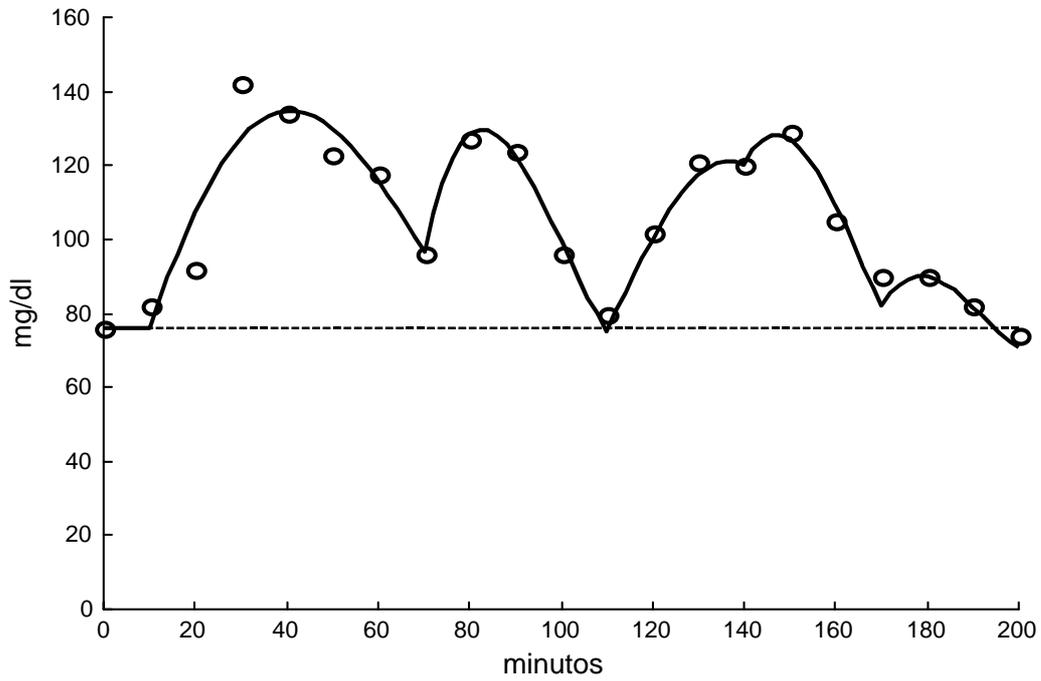


Figura A12.32. Curva de aproximación para el Caso No. 2, si  $\Delta t = 10$  minutos. La señal es del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t) + f_5(t)$ .

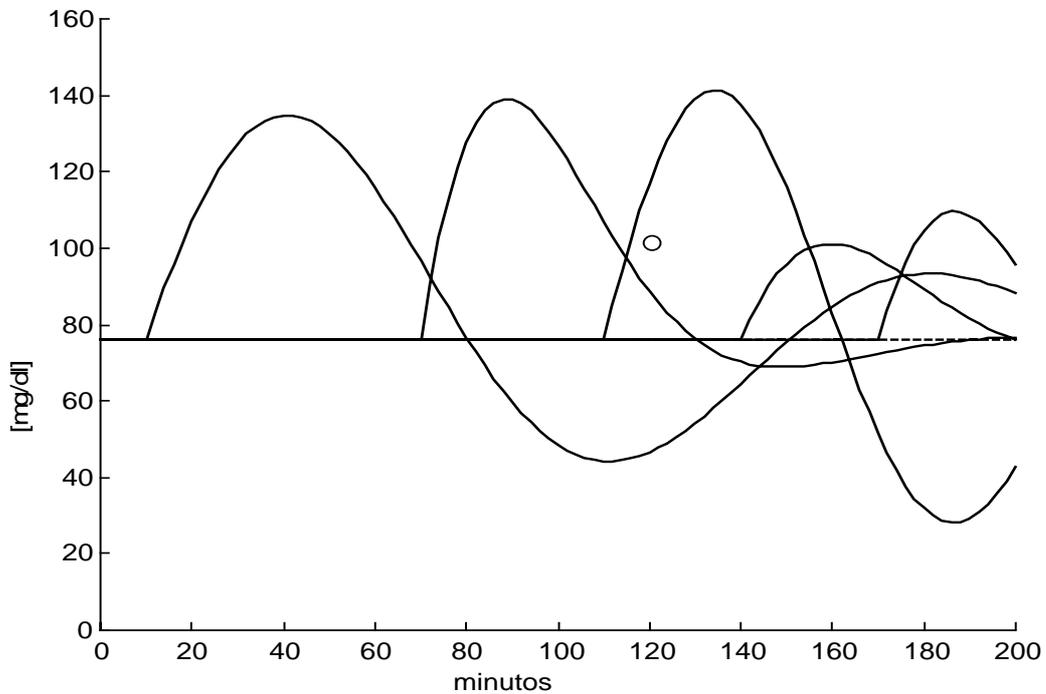


Figura A12.33. Las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2.

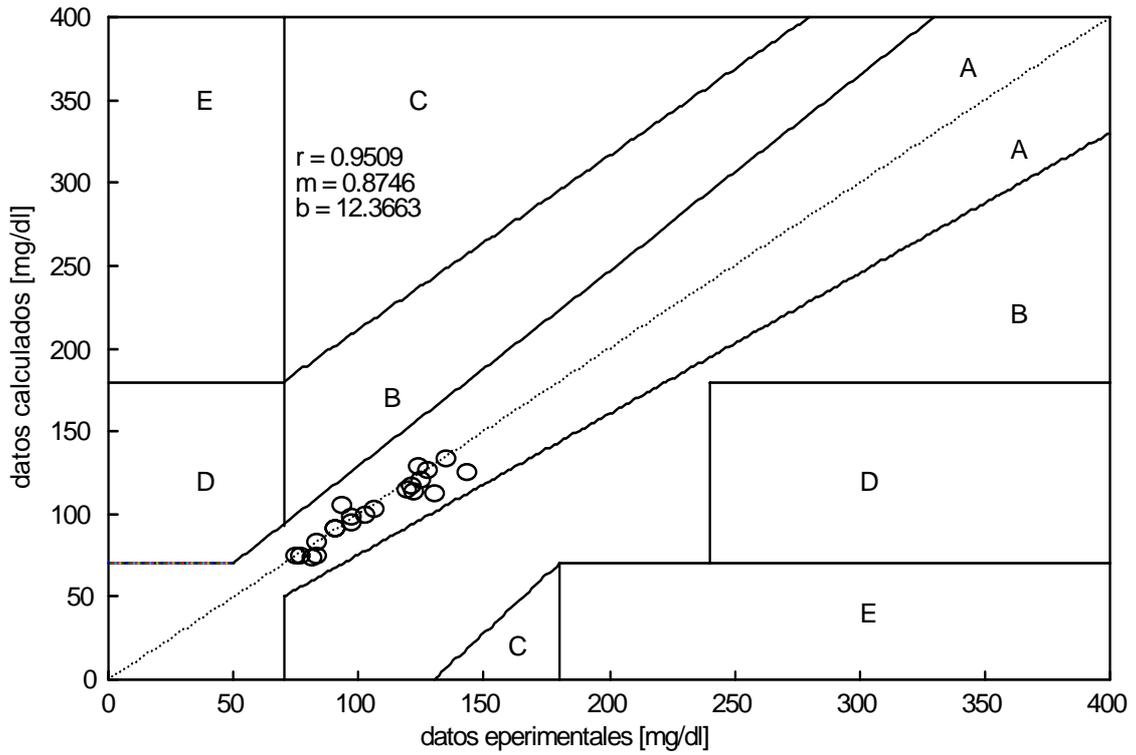


Figura A12.34. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 2.

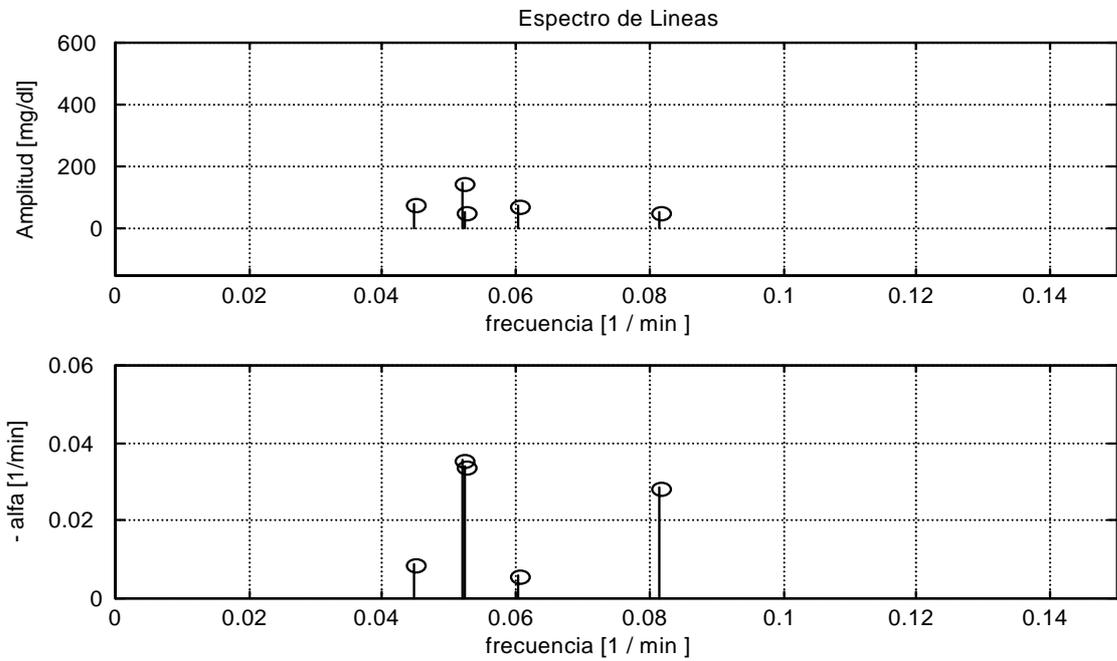


Figura A12.35. Espectro de líneas para el Caso No. 2. (N = 5).

El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.35. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.24 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla A12.24. Funciones de Transferencia calculadas para cada una de las funciones de la señal g(t) considerando la base de tiempo en minutos y en segundos para el Caso No. 2.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{3.493}{S^2 + 1.735 \times 10^{-2} S + 2.0727 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.822 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.891 \times 10^{-4} S + 5.755 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{7.754}{S^2 + 7.163 \times 10^{-2} S + 3.987 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.292 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.194 \times 10^{-3} S + 1.108 \times 10^{-6}}$
F3(S)	$\frac{4.592}{S^2 + 1.2 \times 10^{-2} S + 3.684 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.654 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.999 \times 10^{-4} S + 1.0231 \times 10^{-6}}$
F4(S)	$\frac{2.838}{S^2 + 6.825 \times 10^{-2} S + 3.917 \times 10^{-3}}$	$\frac{4.73 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.138 \times 10^{-3} S + 1.088 \times 10^{-6}}$
F5(S)	$\frac{4.545}{S^2 + 5.717 \times 10^{-2} S + 7.453 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.575 \times 10^{-2}}{S^2 + 9.528 \times 10^{-4} S + 2.07 \times 10^{-6}}$

En la Figura A12.36 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. En la gráfica de la Figura A12.37 se presenta la sumatoria de las respuestas a impulso para cada una de las cinco funciones. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la derivada de la glucemia en los tiempos en que se presentan las dos excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.25.

Tabla A12.25. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las cuatro excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
70	96	96.6476	- 4.0718
110	80	75.1993	- 2.0896
140	120	120.3030	-0.2024
170	90	92.4350	- 2.2723

Tabla A12.26. Diferencias que se presentan en diferentes puntos de interés con el empleo de los diferentes intervalos de muestreo.

$t$ [min]	$\Delta t = 60$ minutos	$\Delta t = 30$ minutos	$\Delta t = 10$ minutos
0	No hay tiempo de retraso	No hay tiempo de retraso	Tiempo de retraso = 10 min
30	Pendiente positiva	Máximo experimental	Pendiente positiva
40	Pendiente positiva	Pendiente negativa	Máximo calculado
60	Máximo aparente	Mínimo local	Pendiente negativa
70	Pendiente negativa	Pendiente positiva	Mínimo local
90	Pendiente negativa	Máximo local	Pendiente negativa
110	Pendiente negativa	Pendiente negativa	Mínimo local
120	Pendiente negativa	Mínimo local	Pendiente positiva
150	Pendiente negativa	Máximo local	Máximo local
180	Pendiente negativa	Pendiente negativa	Máximo local

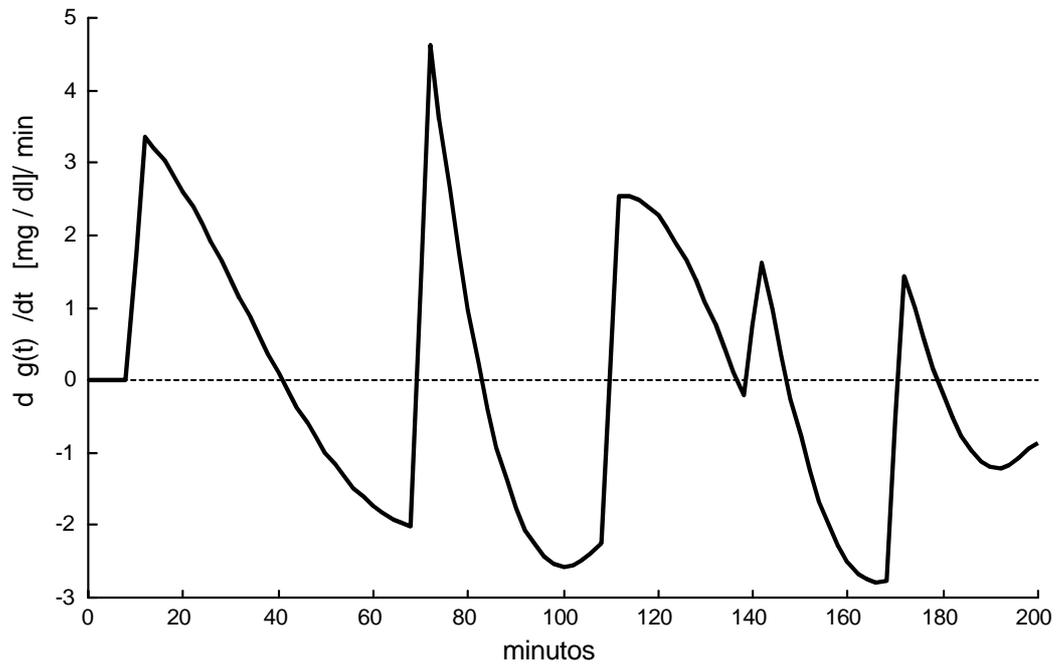


Figura A12.36. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 2.

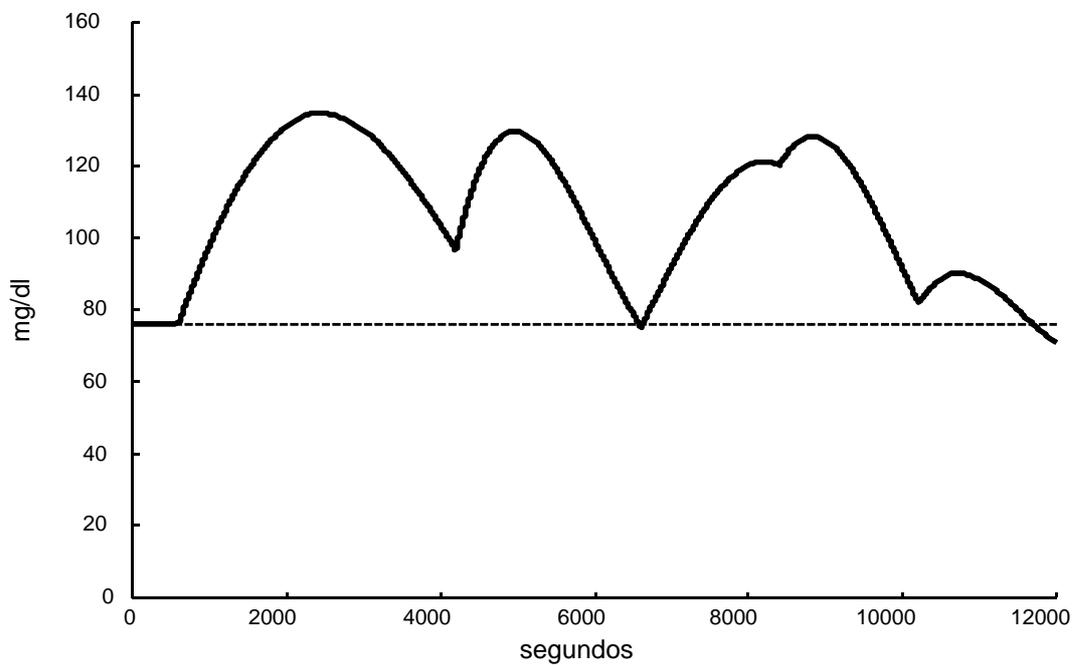


Figura A12.37. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cinco funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 2.

Para los mismos datos, el empleo de los diferentes intervalos de muestreo genera curvas aparentemente diferentes. En la Figura A12.38 se presenta, con diferentes trazos de línea, las dinámicas que se verían empleando cada uno de los muestreos. En la Tabla A12.26 se presenta un resumen de estas diferencias.

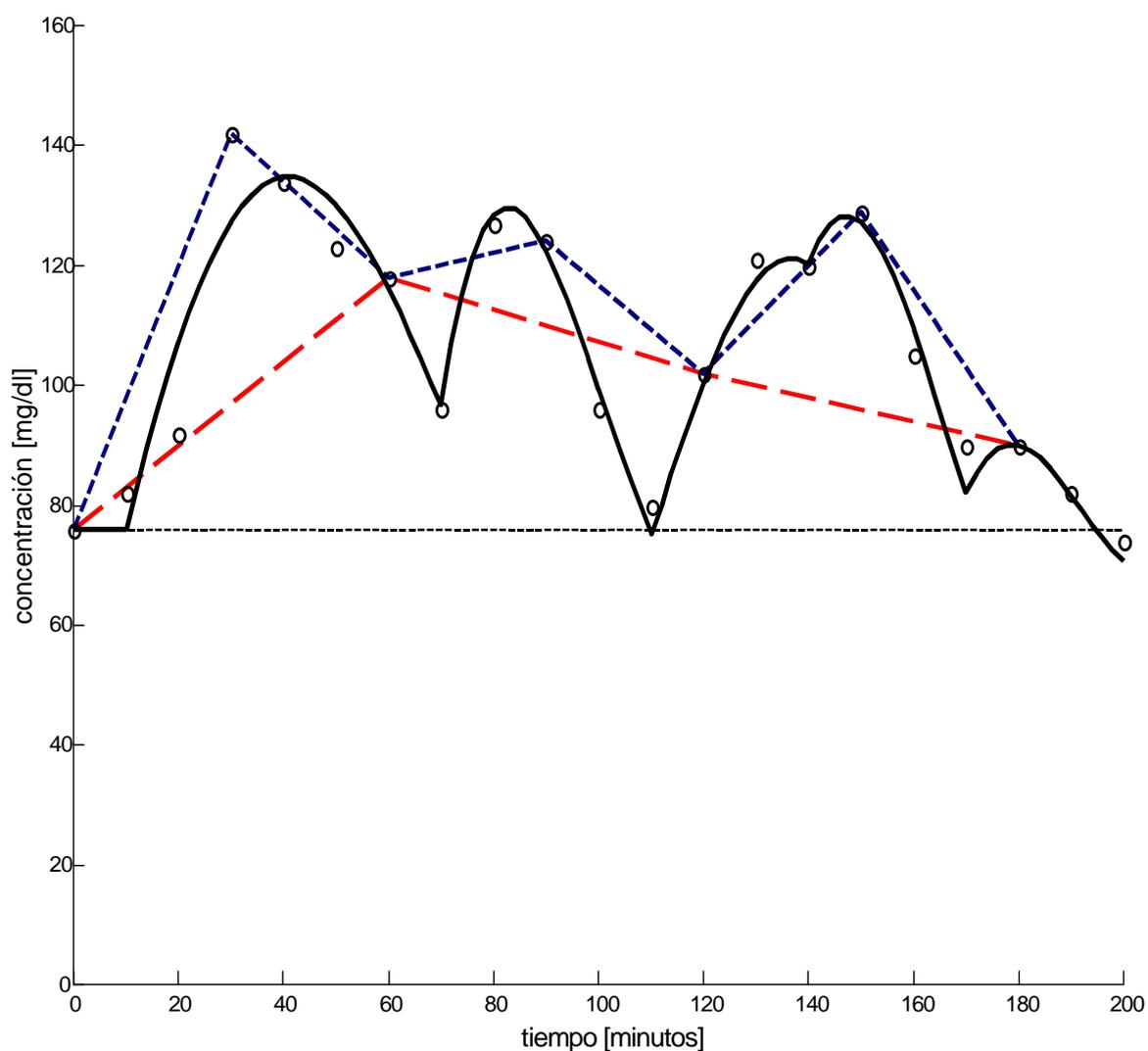


Figura A12.38. El empleo de los diferentes intervalos de muestreo, genera visualizaciones de comportamiento de la CTGO aparentemente diferentes.

— — —  $\Delta t = 60$       .....  $\Delta t = 30$       ———  $\Delta t = 10$

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$  (Plano de Fase). Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.39.

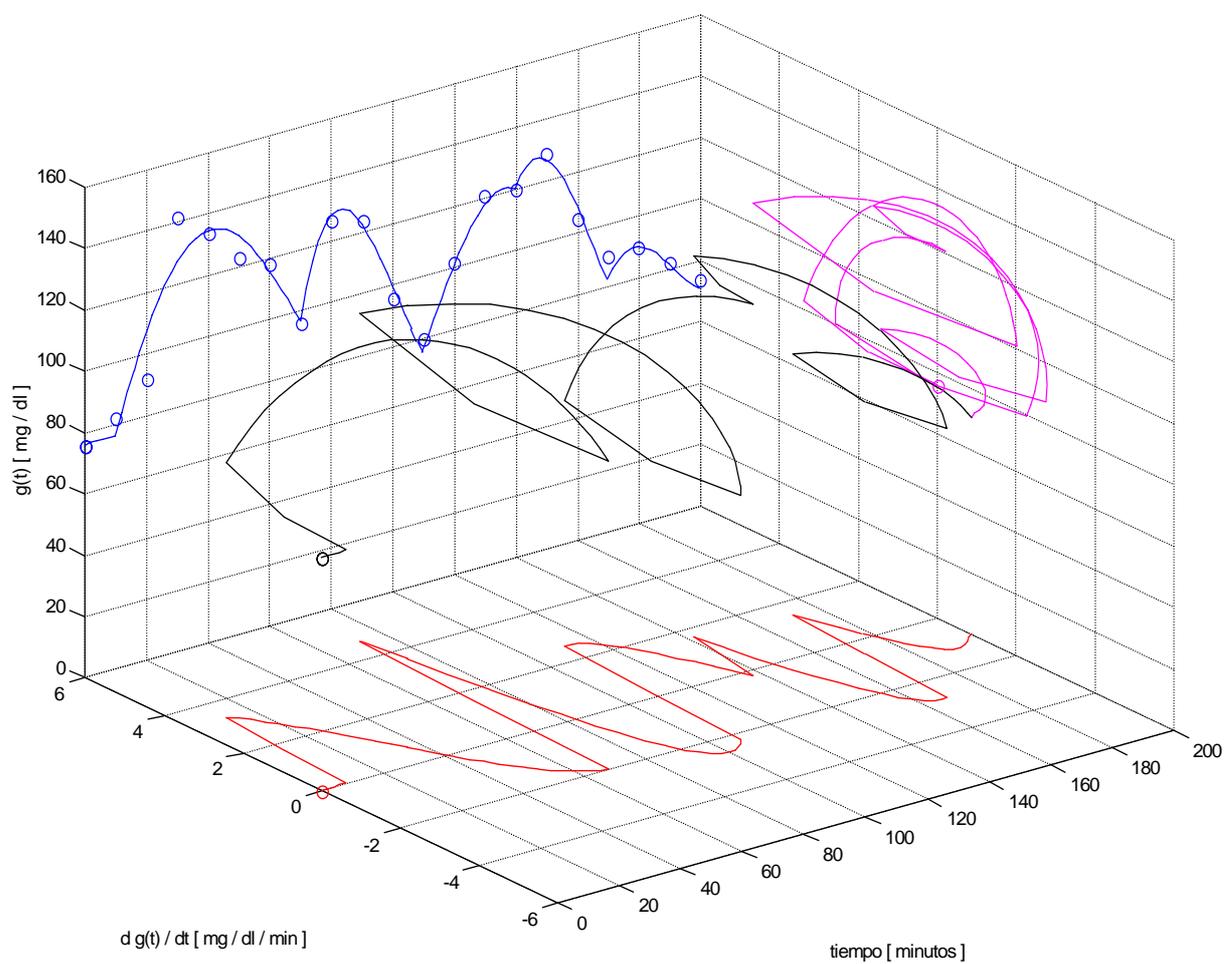


Figura A12.39. Representación tridimensional para el Caso No. 2. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No.3 (Caso B).

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.27.

Tabla A12.27. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 3, empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
70	76	79	101	115	109	110
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	98	84	97	90	106	108
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	100	91	79	69	56	46
	<b>190 min</b>					
	43					

a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.28.

Tabla A12.28. Diagnóstico del Caso N. 3 empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 70 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 108 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	Normal (todas las concentraciones son menores a 200 mg/dl)		

b) Análisis Dinámico :

i)  $\Delta t = 60$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Esta curva, que comienza con un valor de glucemia basal normal de  $[G]_0 = 70 \text{ mg/dl}$ , se eleva hasta llegar a un valor máximo de  $116.55880 \text{ mg/dl}$  en

el minuto 82, para posteriormente bajar suavemente tendiendo a valores de hipoglucemia.

Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.29.

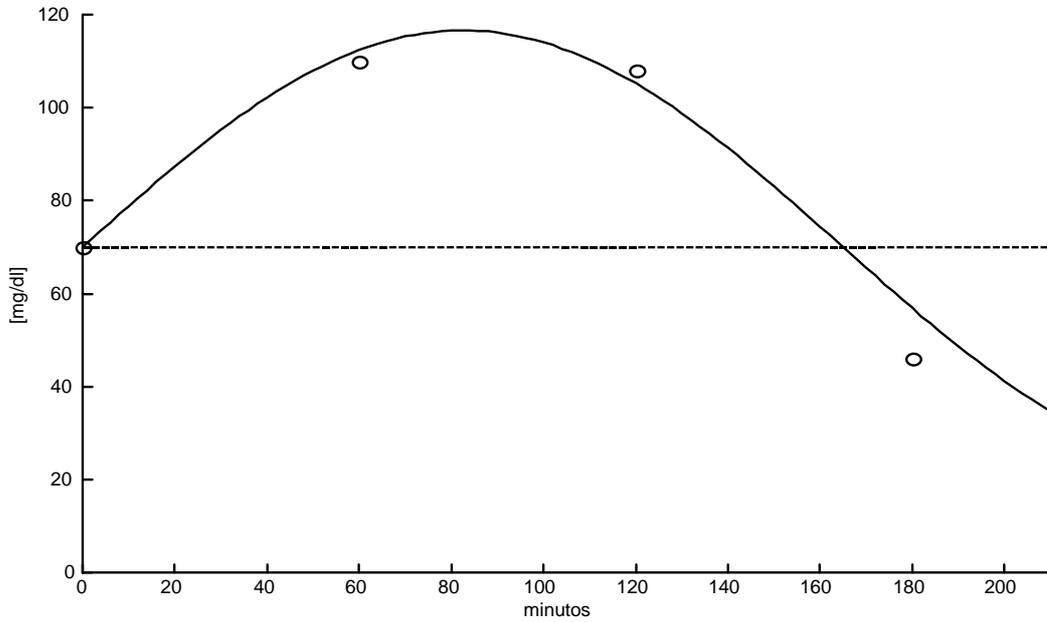


Figura A12.40. Curva de aproximación para el Caso No. 3. Si  $\Delta t = 60$ . Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f(t)$

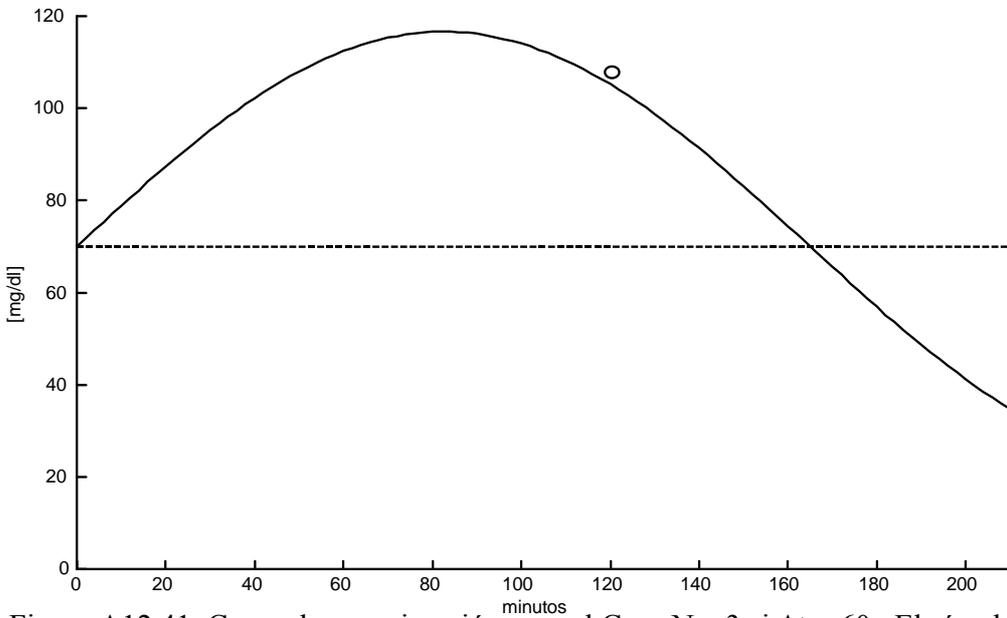


Figura A12.41. Curva de aproximación para el Caso No. 3 si  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

Tabla A12.29. Parámetros calculados de la función  $g(t)$  para el Caso No.3, si  $\Delta t = 60$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$ minutos				
$f1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	46.5900	$3.3932 \times 10^{-10}$	$1.9043 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.40 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t)$ . En la Figura A12.41 se presenta la gráfica de ésta única función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a dos funciones ( $N = 2$ ). La dinámica de la función  $f1(t)$  alcanza su máximo en el minuto 56 llegando a los 110.1114 mg/dl, para luego descender suavemente. Sin embargo, en el minuto 90 se presenta una excitación endógena,  $f2(t)$ , que sumada a la función  $f1(t)$ , llega hasta los 111.3259 mg/dl en el minuto 112. Los parámetros calculados para estas dos funciones se presentan en la Tabla A12.30.

Tabla A12.30. Parámetros calculados para las funciones  $f1(t)$  y  $f2(t)$  para el Caso No. 3.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$ minutos				
$f1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	53.2566	$4.7355 \times 10^{-3}$	$2.4647 \times 10^{-2}$	0
$f2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	55.0625	$1.1834 \times 10^{-2}$	$3.5185 \times 10^{-2}$	90

En la Figura A12.42 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . En la Figura A12.43 se presenta la gráfica de cada una de estas dos funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

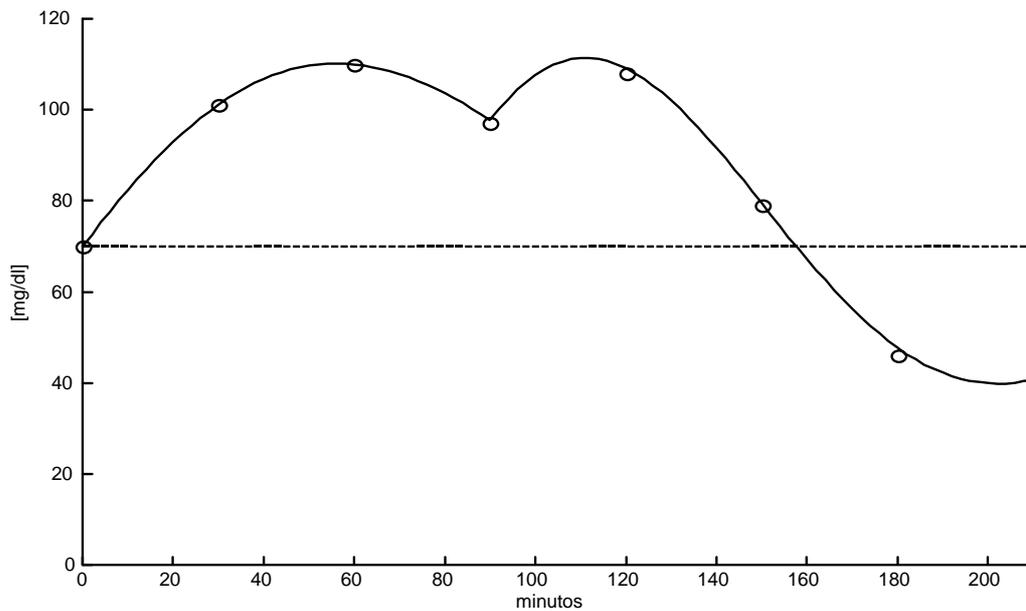


Figura A12.42. Curva de aproximación para el Caso No. 3 si  $\Delta t = 30$ . Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  
 $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$

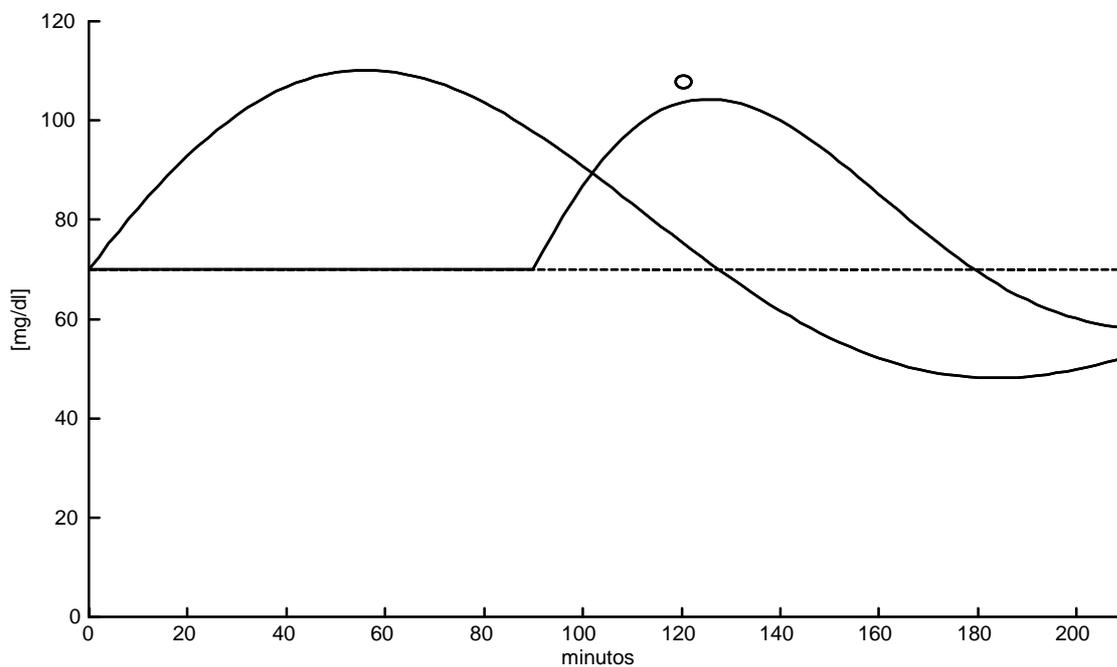


Figura A12.43. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3 si  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

La señal  $g(t)$  es la suma de tres funciones ( $N = 3$ ). La dinámica de la función  $f_1(t)$  presenta un tiempo de retraso de 20 minutos, alcanza su valor máximo  $[G]_{\max} = 114.7625$  mg/dl en  $t = 44$  minutos y baja moderadamente, sin llegar a la hipoglucemia, hasta el minuto 80, en que llega a los 86.8064 mg/dl. En este momento, se presenta la primera excitación endógena,  $f_2(t)$ , misma que eleva la glucemia hasta los 100.0557 mg/dl en  $t = 92$  minutos para luego descender hasta los 92.9279 mg/dl en el minuto 100. En este tiempo, se presenta la segunda excitación endógena,  $f_3(t)$ , que eleva la glucemia hasta los 110.3259 mg/dl en el minuto 116 y posteriormente baja, tendiendo hacia la hipoglucemia. Los parámetros calculados para estas tres funciones se presentan en la Tabla A12.31 y los parámetros del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.32.

Tabla A12.31. Parámetros calculados para las funciones  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  y  $f_3(t)$  para el Caso No. 3 empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	115.2308	$2.8546 \times 10^{-2}$	$3.6663 \times 10^{-2}$	20
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	33.2703	$2.2056 \times 10^{-2}$	$9.3145 \times 10^{-2}$	80
f3(t)	C3 [mg/dl]	$\alpha_3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_3$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	78.4248	$1.5979 \times 10^{-2}$	$5.4074 \times 10^{-2}$	100

Tabla A12.32. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 3, empleando  $\Delta t = 10$ .

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [ $\mu\text{N}$ ]	M1 [gr]	B1 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K1 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	115.2308	$1.6365 \times 10^3$	1.5572	$9.8148 \times 10^{-4}$
f2(t)	C2 [ $\mu\text{N}$ ]	M2 [gr]	B2 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K2 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	33.2703	$6.4416 \times 10^2$	$4.7358 \times 10^{-1}$	$1.6395 \times 10^{-3}$
f3(t)	C3 [ $\mu\text{N}$ ]	M3 [gr]	B3 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K3 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	78.4248	$1.1096 \times 10^3$	$5.9100 \times 10^{-1}$	$9.7993 \times 10^{-4}$

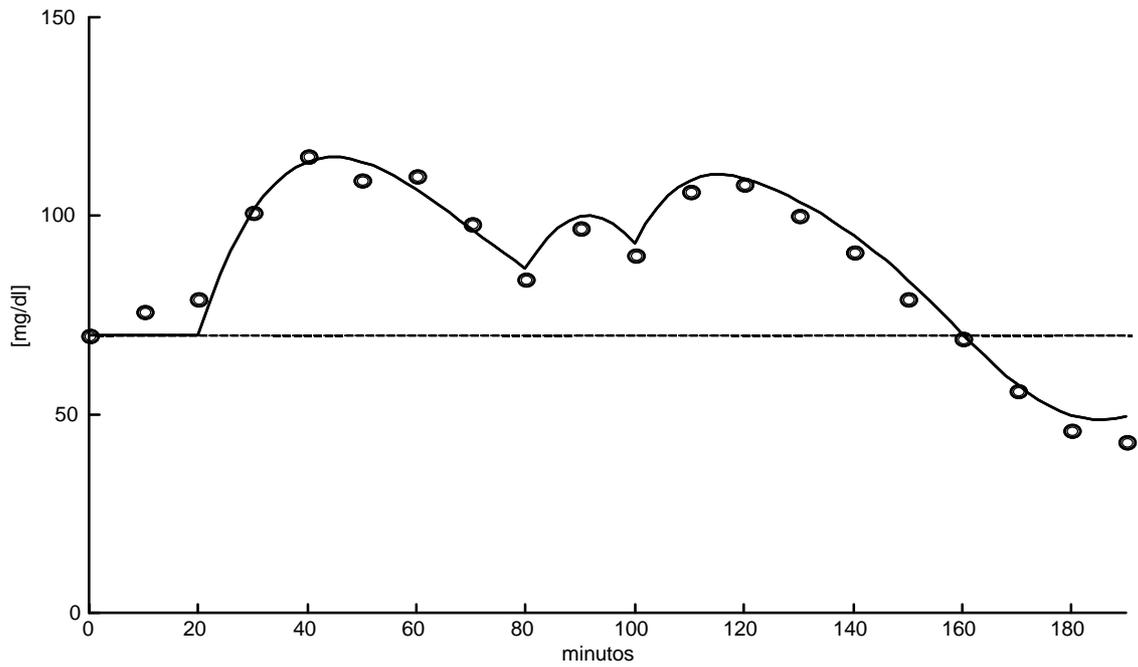


Figura A12.44. Curva de aproximación para el Caso No. 3. La señal  $g(t)$  cruza el valor basal en  $t = 160$  minutos y es del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

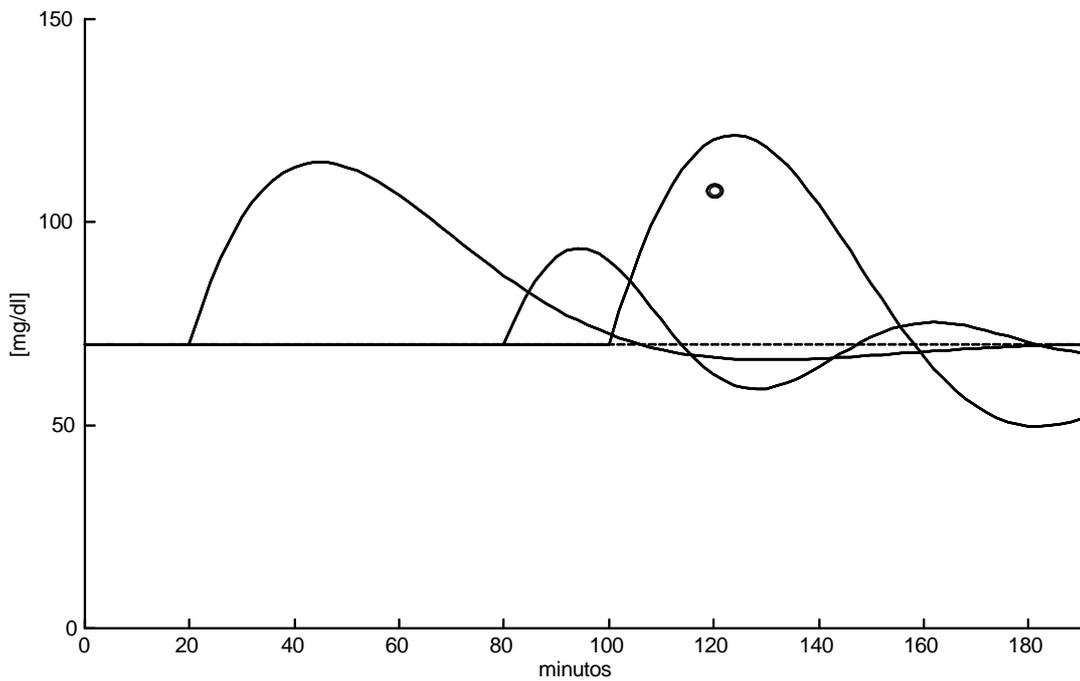


Figura A12.45. Las tres funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3. El círculo representa  $[G]_{120}$ .

En la Figura A12.44 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ , y en la Figura A12.45 se presenta la gráfica de cada una de estas tres funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Nótese que la función  $f_3(t)$  es la de mayor amplitud y que el valor de  $[G]_{120}$  es la resultante de la suma de las tres funciones.

Si se extrapola esta señal, se observa que la aparente tendencia hipoglucémica que se presenta en el minuto 180, se compensa adecuadamente, y cuando el tiempo tiende a infinito, la recuperación del nivel basal de la glucemia es evidente (Figura A12.46).

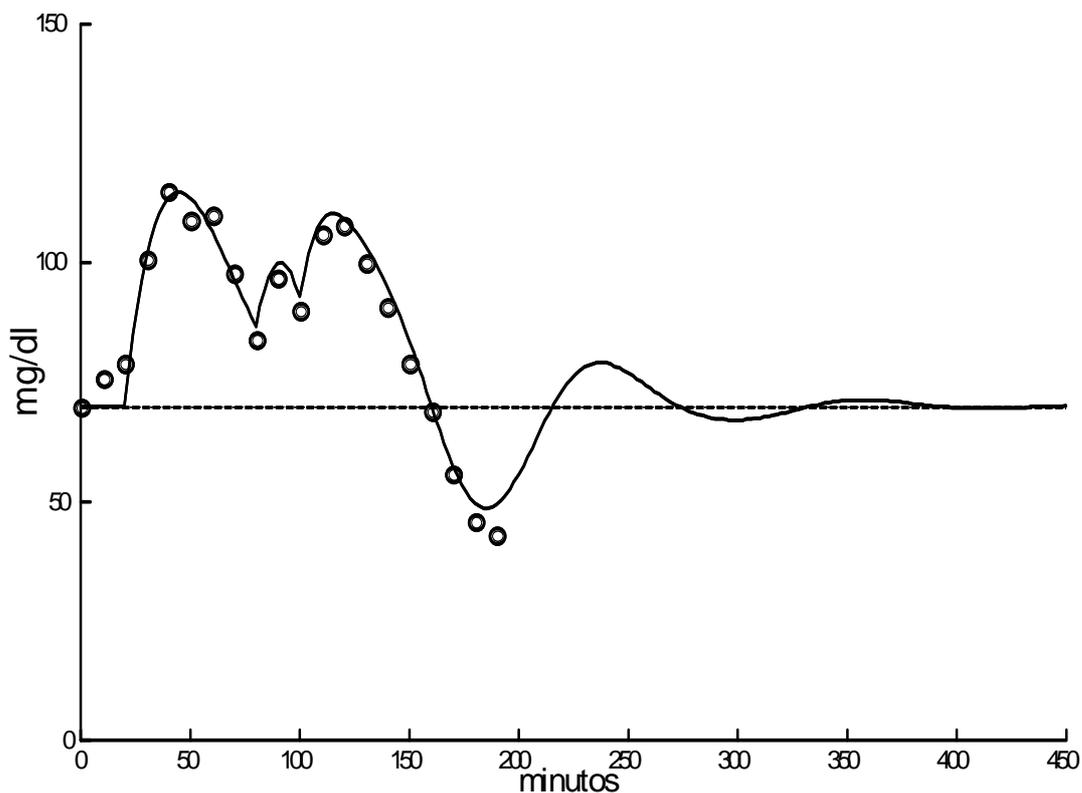


Figura A12.46. Curva extrapolada de aproximación para el Caso No. 3. La extrapolación permite observar que la respuesta del sistema tiende a recuperar el nivel basal. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

Empleando la Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.47). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presenta en la Figura A12.48. Con los parámetros calculados y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.33 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla A12.33. Funciones de Transferencia calculadas para cada una de las funciones de la señal g(t) considerando la base de tiempo en minutos y en segundos para el Caso No. 3.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{4.225}{S^2 + 5.709 \times 10^{-2} S + 2.159 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.041 \times 10^{-2}}{S^2 + 9.515 \times 10^{-4} S + 5.997 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{3.099}{S^2 + 4.411 \times 10^{-2} S + 9.162 \times 10^{-3}}$	$\frac{5.165 \times 10^{-2}}{S^2 + 7.352 \times 10^{-4} S + 2.545 \times 10^{-6}}$
F3(S)	$\frac{4.241}{S^2 + 3.196 \times 10^{-2} S + 3.179 \times 10^{-3}}$	$\frac{7.068 \times 10^{-2}}{S^2 + 5.326 \times 10^{-4} S + 8.831 \times 10^{-7}}$

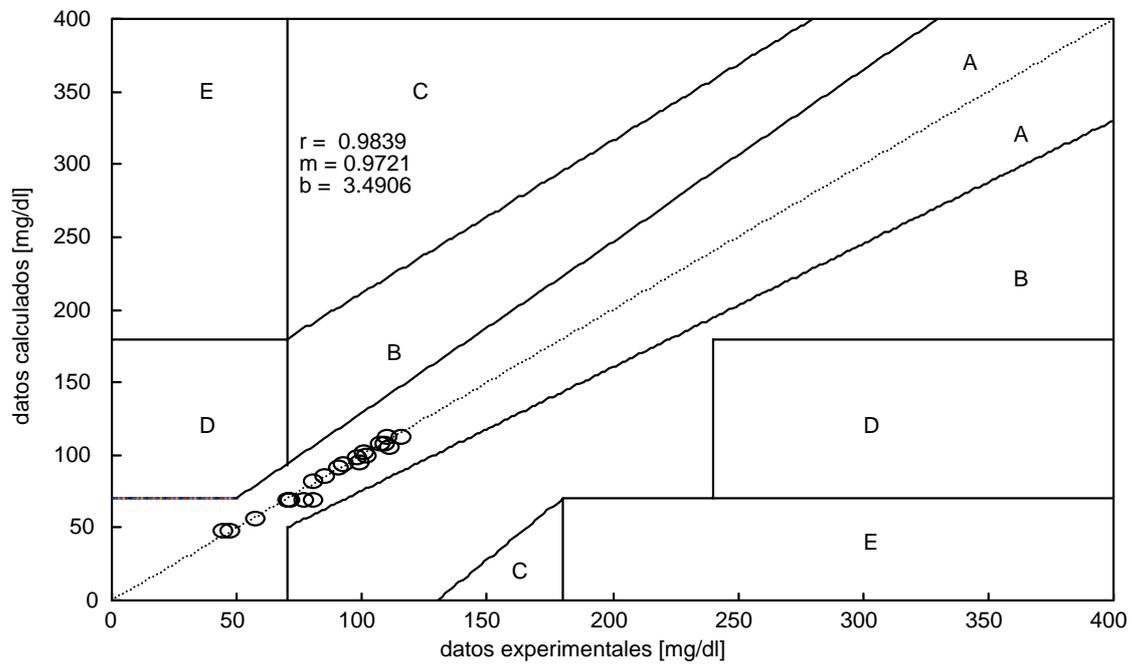


Figura A12.47. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 3.

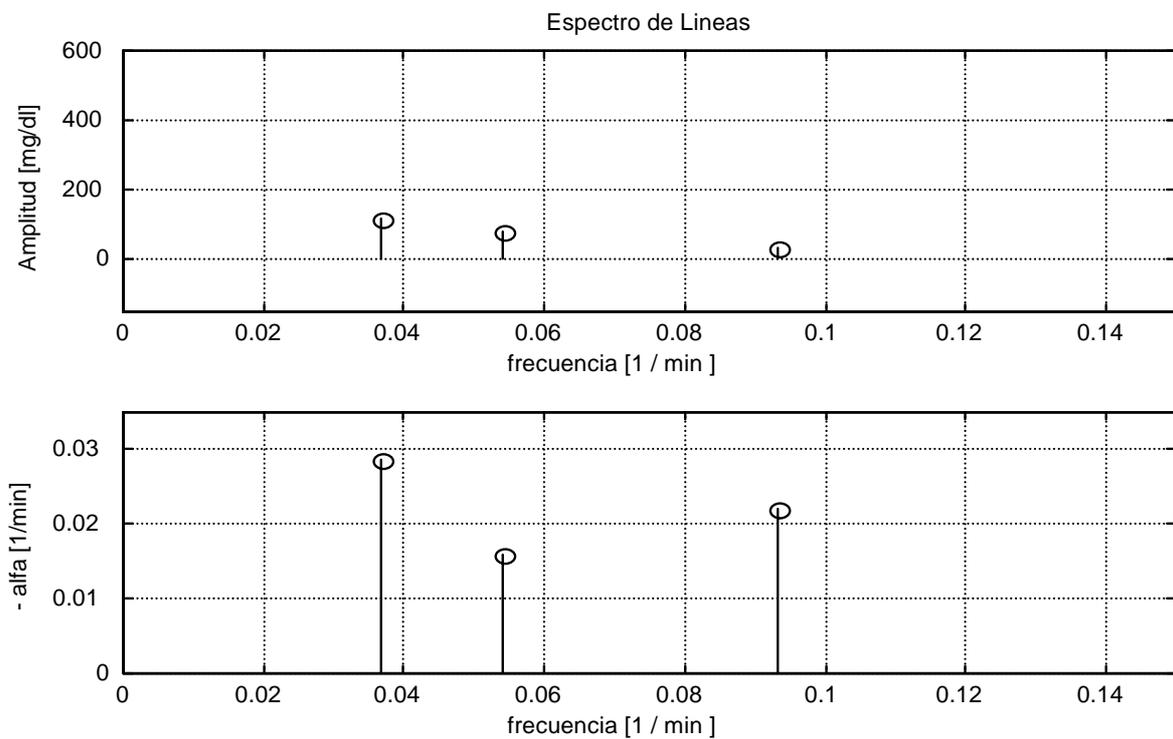


Figura A12.48. Espectro de líneas para el Caso No. 3. (N = 3).

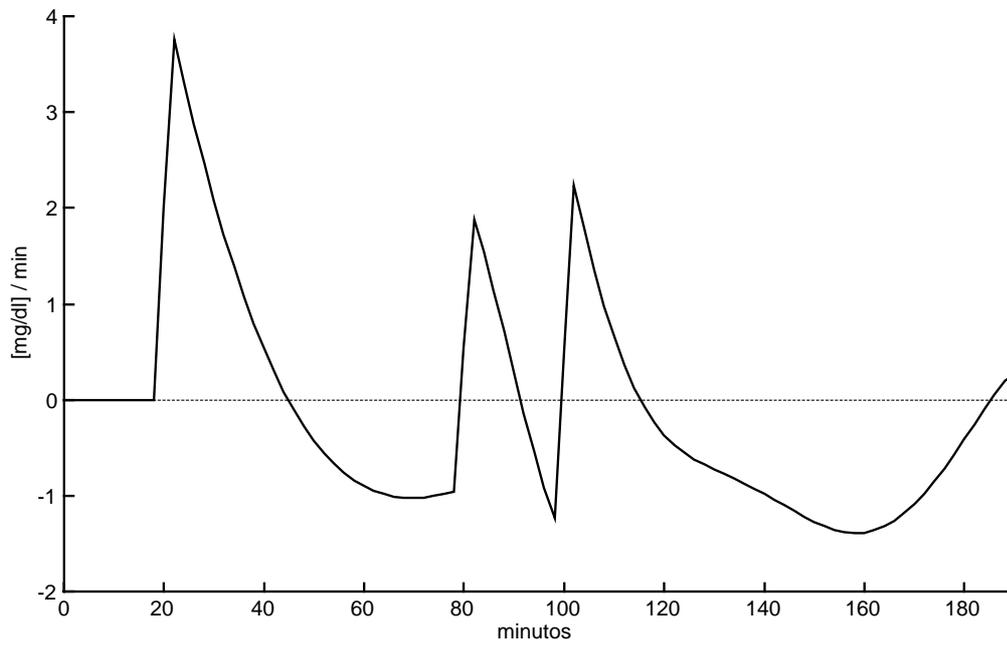


Figura A12.49. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 3.

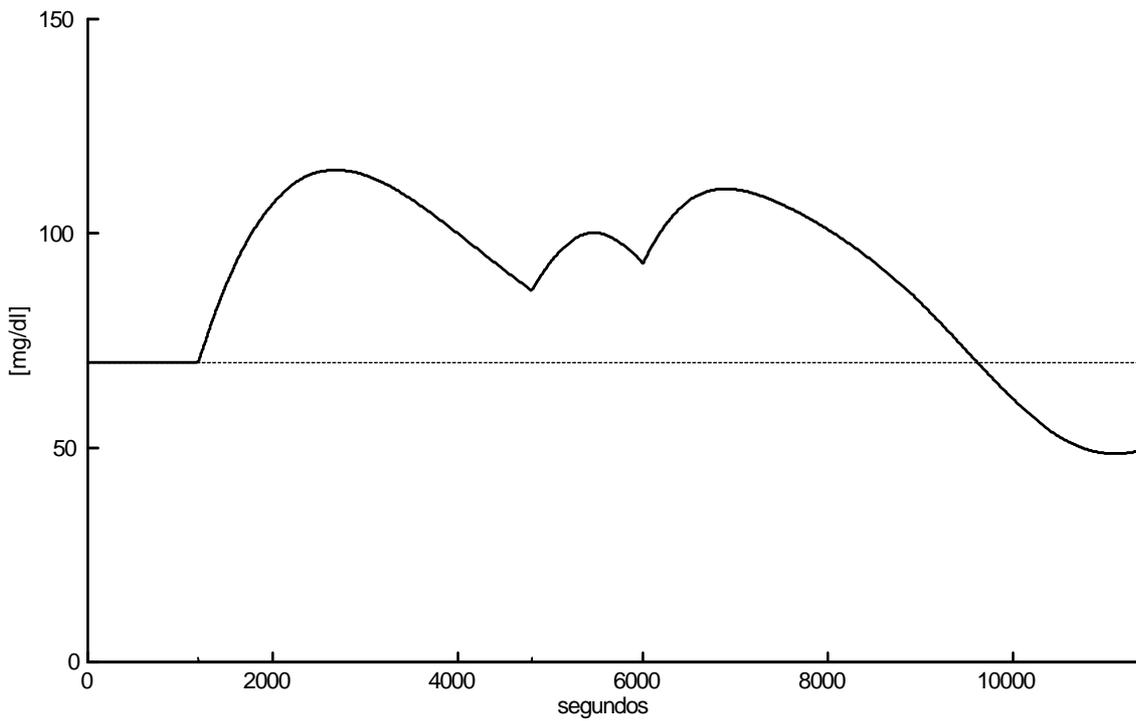


Figura A12.50. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las tres Funciones de Transferencia que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 3.

En la Figura A12.49 se presenta la derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de la pendiente de la glucemia para los tiempos en el que se presenta las dos excitaciones endógenas, se presentan en la Tabla A12.34.

Tabla A12.34. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las dos excitaciones endógenas para el Caso No. 3.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
80	84	86.8064	- 0.9584
100	90	92.9279	- 1.5065

La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las tres Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.50 y la ubicación de los polos del sistema y las gráficas del diagrama de Bode, se presentan en la Figura A12.51.

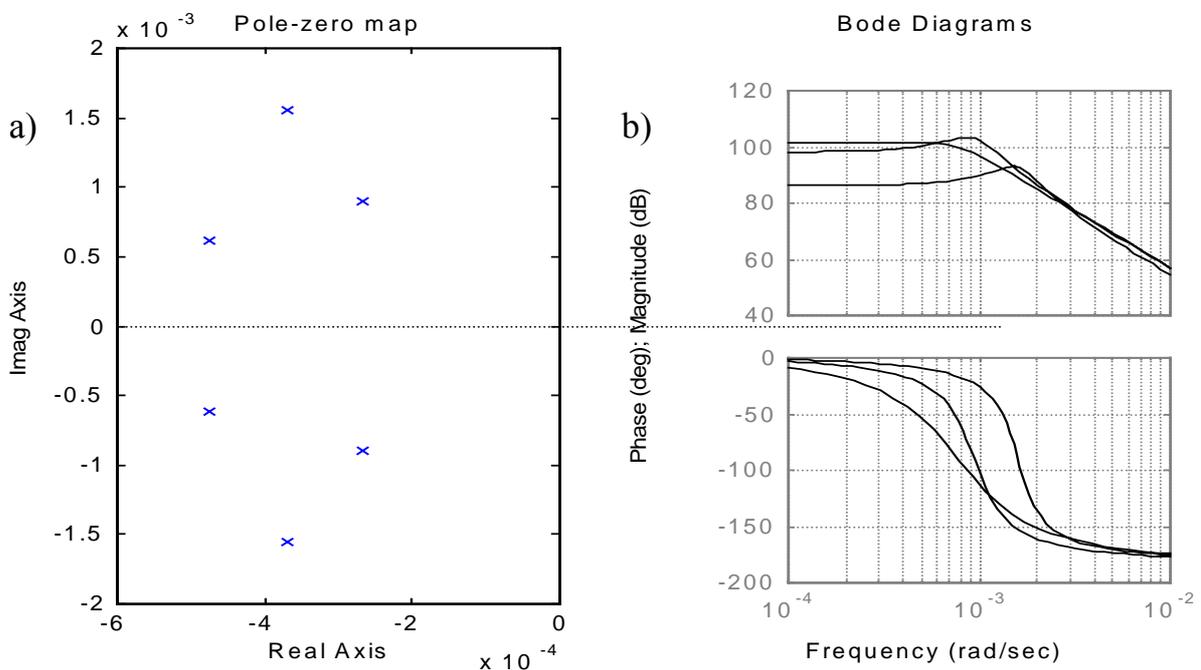


Figura A12.51. Análisis de respuesta en frecuencia para el Caso No. 3.  
a) Patrón de Polos y Ceros. b) Diagramas de Bode.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional (Figura A12.52) en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

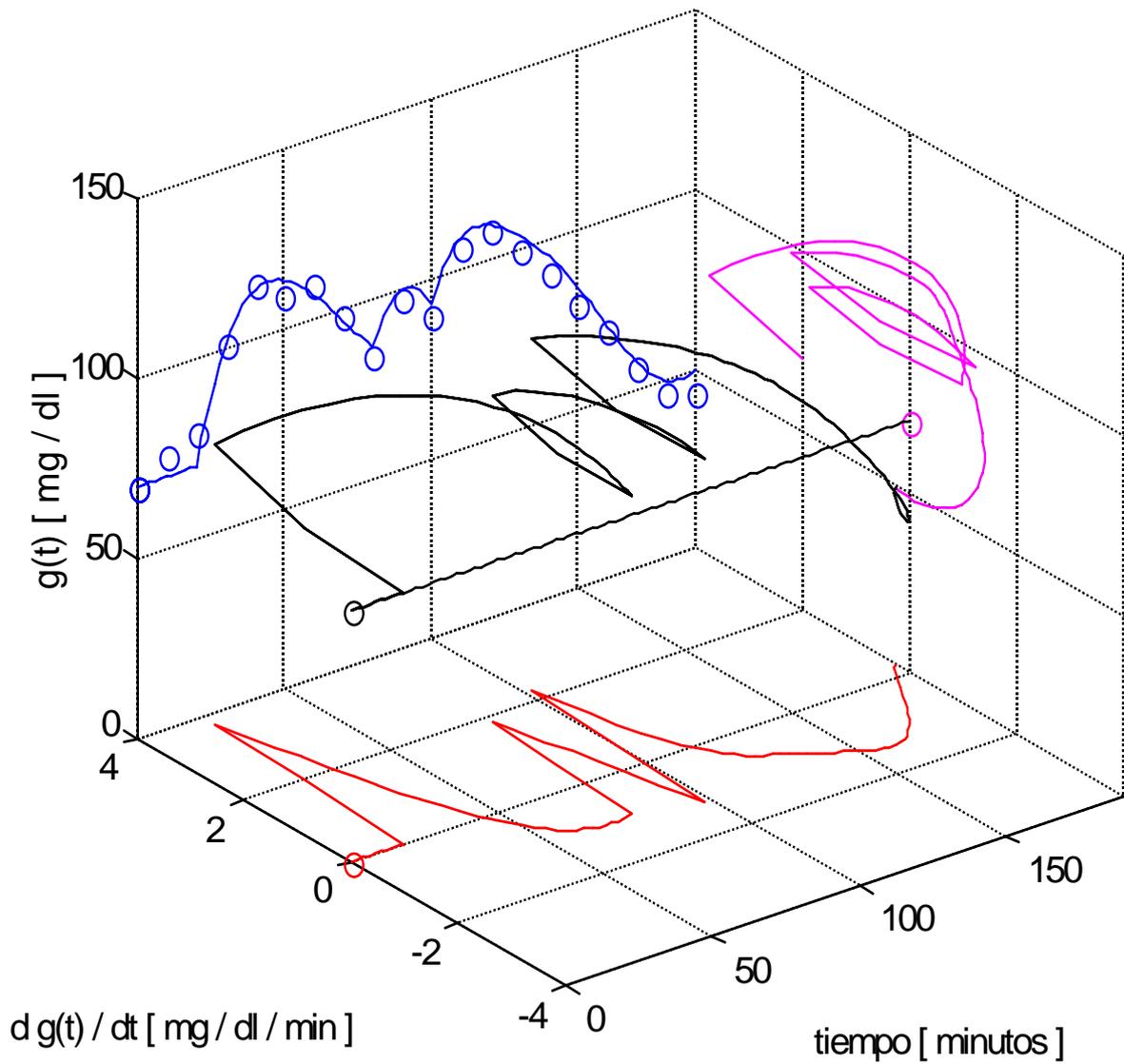


Figura A12.52. Representación tridimensional para el Caso No. 3. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t) / dt$ . (Plano de Fase).

Caso No. 9 (Caso C).

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.75.

Tabla A12.75. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 9 empleando el intervalo de muestreo propuesto.

0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
82	100	128	150	165	168	162
70 min	80 min	90 min	100 min	110 min	120 min	
210	201	154	157	134	133	
130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	
107	79	85	77	59	63	

a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.76.

Tabla A12.76. Diagnóstico del Caso No. 9 empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 82 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 133 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{70}$		

b) Análisis Dinámico :

i)  $\Delta t = 60$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.77.

Tabla A12.77. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 9,  $\Delta t = 60$ .

F1(t)	Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 60$			
	C1 [mg/dl]	$\alpha 1 [\text{min}^{-1}]$	$\omega 1 [\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}]$	tr1 [min]
	119.2791	$4.854034 \times 10^{-3}$	$1.912648 \times 10^{-2}$	0

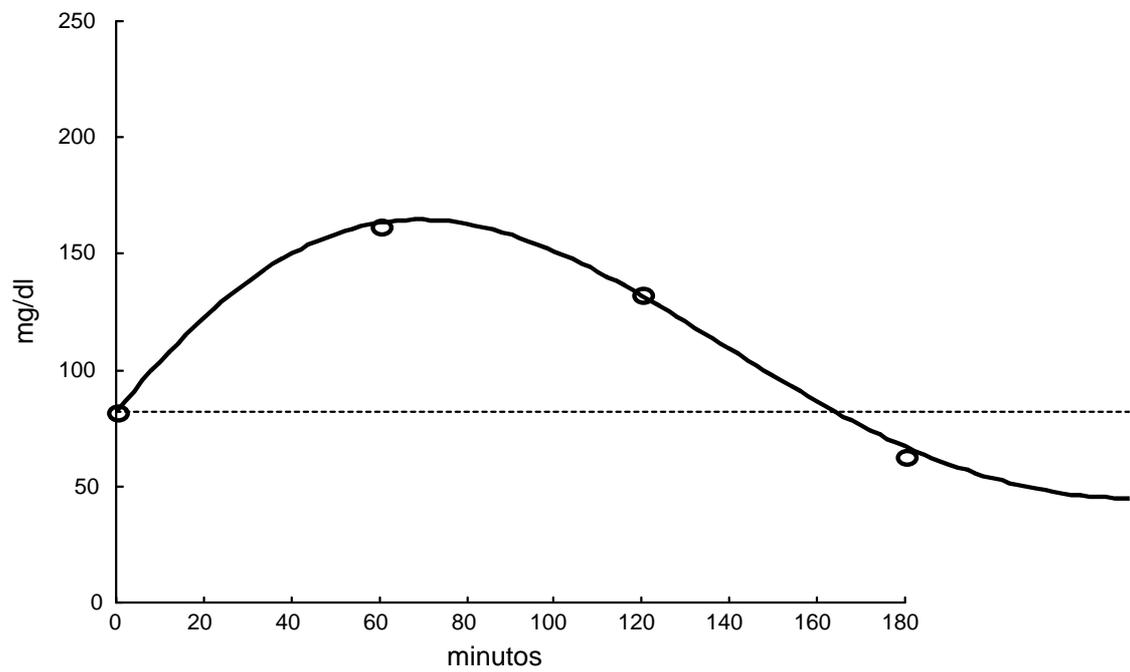


Figura A12.107. Curva de aproximación para el Caso No. 9. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$ .

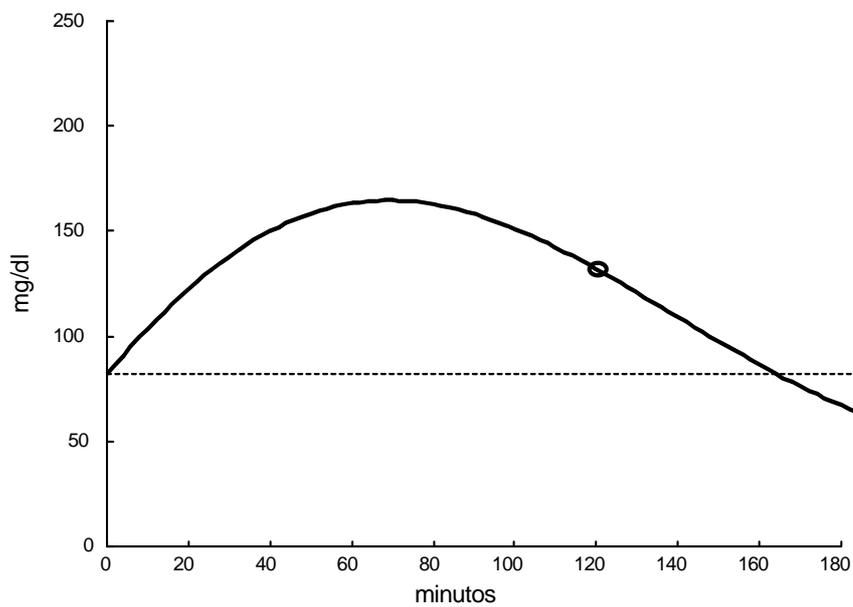


Figura A12.108. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9, si  $\Delta t = 60$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

En la Figura A12.107 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.108 se presenta la gráfica de esta única función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

ii)  $\Delta t = 30$  minutos

Con los datos experimentales obtenidos empleando este intervalo, la señal  $g(t)$  se puede ajustar a una sola función ( $N = 1$ ). Los parámetros calculados para esta función se presentan en la Tabla A12.78.

Tabla A12.78. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 9,  $\Delta t = 30$ .

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 30$				
F1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	128.0094	$5.549215 \times 10^{-3}$	$2.021878 \times 10^{-2}$	0

En la Figura A12.109 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . En la Figura A12.110 se presenta la gráfica de esta función, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

iii)  $\Delta t = 10$  minutos

La señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales es la suma de cuatro funciones ( $N = 4$ ). Los parámetros calculados para estas cuatro funciones se presentan en la Tabla A12. 79.

En la Figura A12.111 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , en la Figura A12.112 se presenta la gráfica de estas funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ .

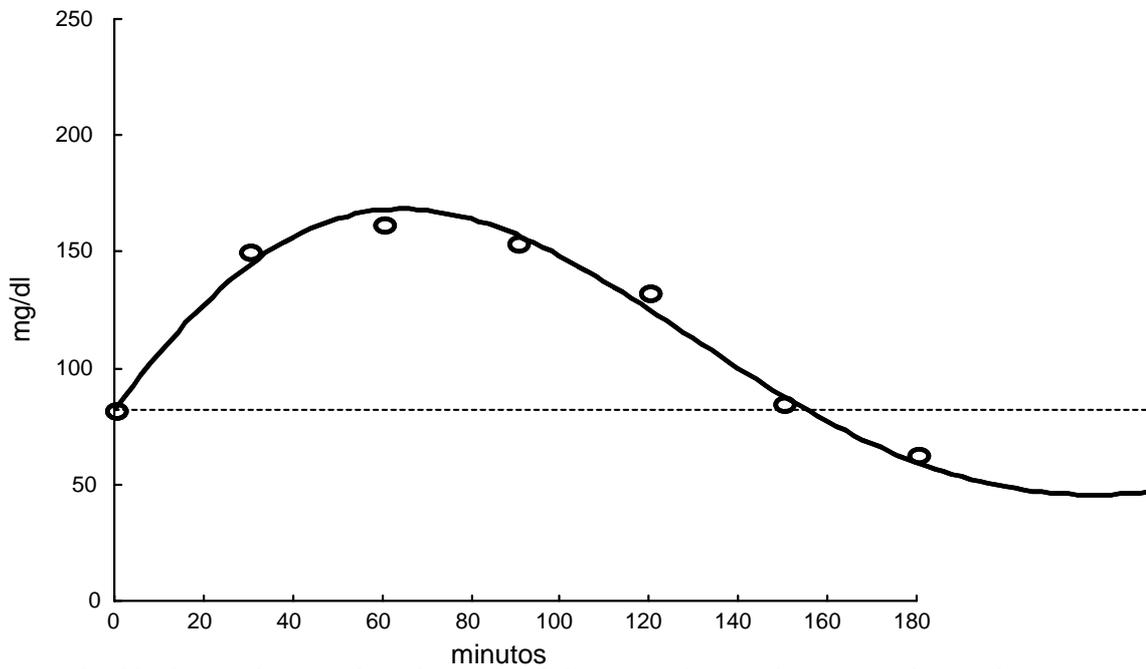


Figura A12.109. Curva de aproximación para el Caso No. 9. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 30$ .

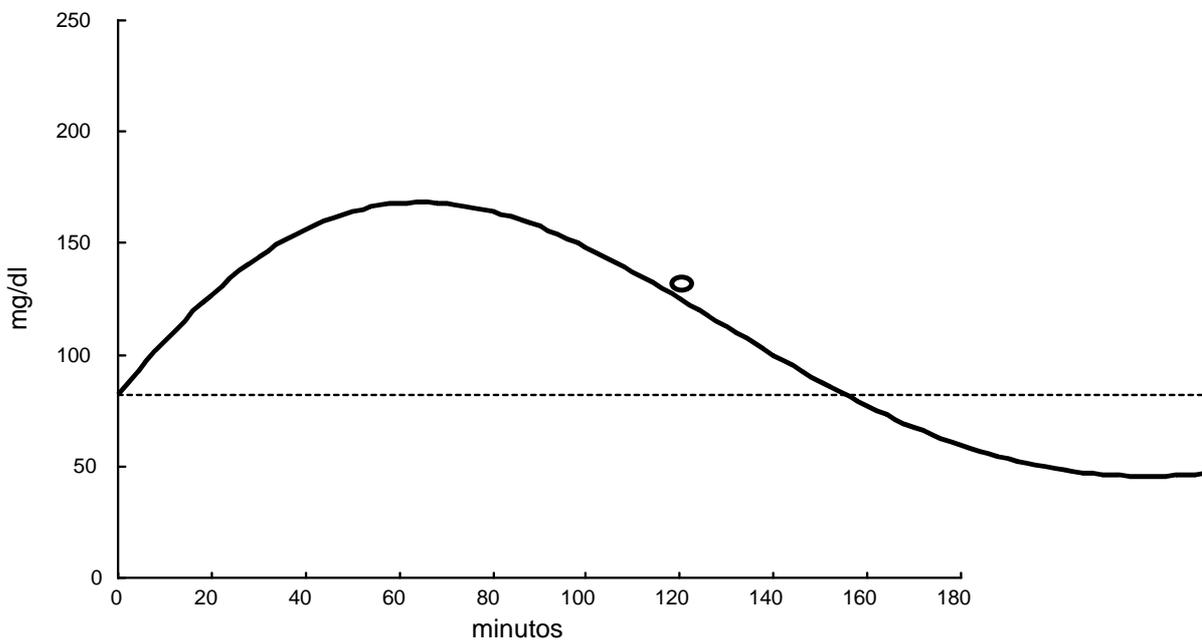


Figura A12.110. La única función que conforma la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9 usando  $\Delta t = 30$ . El círculo representa  $[G]_{120}$ .

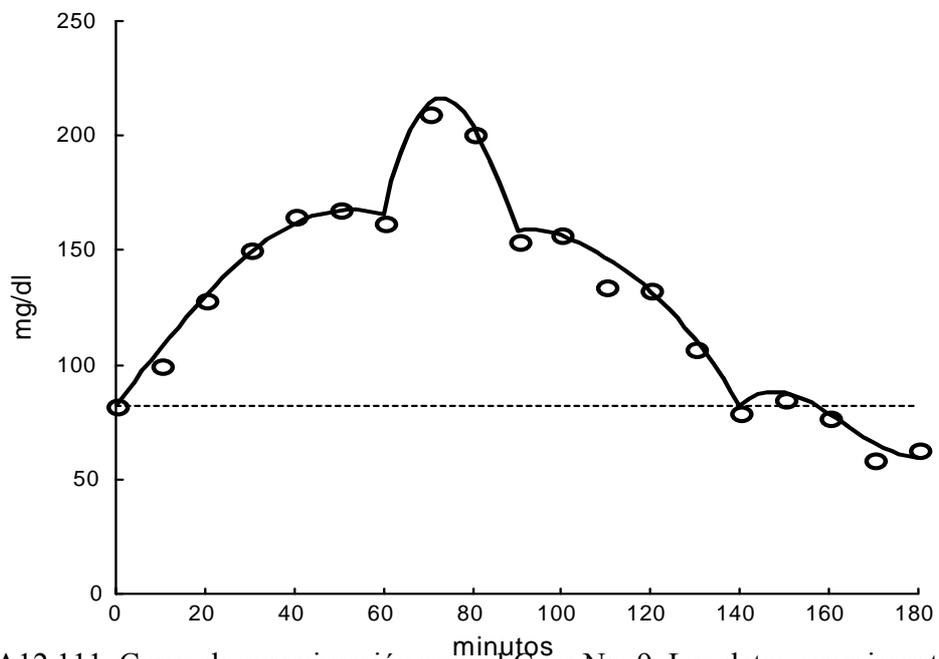


Figura A12.111. Curva de aproximación para el Caso No. 9. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ , usando  $\Delta t = 10$  minutos.

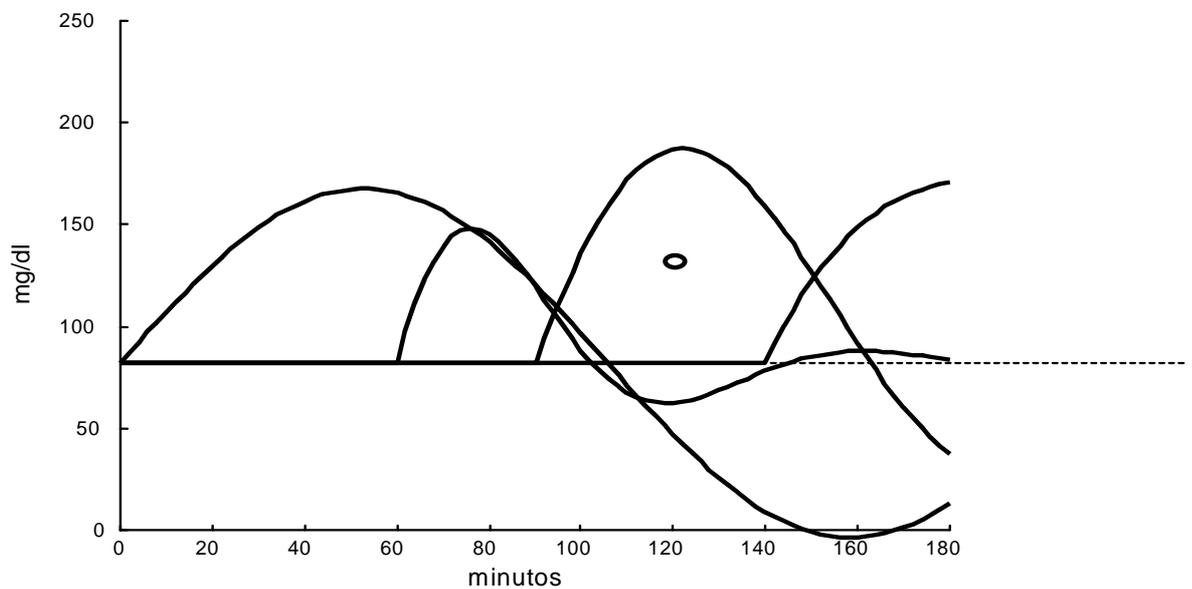


Figura A12.112. Cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el caso No. 9 usando  $\Delta t = 10$  minutos. El círculo es  $[G]_{120}$ . Nótese la tendencia a la hipoglucemia de  $f_1(t)$  y  $f_3(t)$

Tabla A12.79. Parámetros calculados para las funciones f1(t), f2(t), f3(t) y f4(t) para el Caso No. 9.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$				
f1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha 1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 1$ rad . $\text{min}^{-1}$	tr1 [min]
	85.59839	$6.968557 \times 10^{-9}$	$2.971543 \times 10^{-2}$	0
f2(t)	C2 [mg/dl]	$\alpha 2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 2$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	112.8007	$2.871285 \times 10^{-2}$	$7.417891 \times 10^{-2}$	60
f3(t)	C3 [mg/dl]	$\alpha 3$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 3$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr3 [min]
	140.1996	$8.352527 \times 10^{-3}$	$4.309068 \times 10^{-2}$	90
f4(t)	C4 [mg/dl]	$\alpha 4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega 4$ [rad . $\text{min}^{-1}$ ]	tr4 [min]
	382.531403	$1.8670 \times 10^{-2}$	$1.278 \times 10^{-2}$	140

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente (Consultar, se presentan en la Tabla A12.80.

Tabla A12.80. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente para el Caso No. 9.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [ $\mu\text{N}$ ]	M1 [gr]	B1 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K1 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	85.59839	$2.0192 \times 10^3$	$4.6902 \times 10^{-7}$	$4.9526 \times 10^{-4}$
f2(t)	C2 [ $\mu\text{N}$ ]	M2 [gr]	B2 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K2 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	112.8007	$8.0886 \times 10^2$	$7.7415 \times 10^{-1}$	$1.4215 \times 10^{-3}$
f3(t)	C3 [ $\mu\text{N}$ ]	M3 [gr]	B3 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K3 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	140.1996	$1.3924 \times 10^3$	$3.8767 \times 10^{-1}$	$7.4516 \times 10^{-4}$
f4(t)	C4 [ $\mu\text{N}$ ]	M4 [gr]	B4 [ $\mu\text{N} \cdot \text{seg}/\text{mm}$ ]	K4 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	382.531403	$4.6948 \times 10^3$	2.9218	$6.6758 \times 10^{-4}$

En este caso particular, con el empleo del muestreo propuesto ( $\Delta t = 10$  minutos), fue posible detectar dos muestras con un valor igual o superior a los 200 mg/dl:  $[G]_{70} = 210$  y  $[G]_{80} = 201$  mg/dl. Es decir, el IHP se localizó en  $t = 70$  minutos, mismo que no hubiera sido detectado con cualquiera de los otros dos muestreos. Empleando la Rejilla de Error Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.113). El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.114.

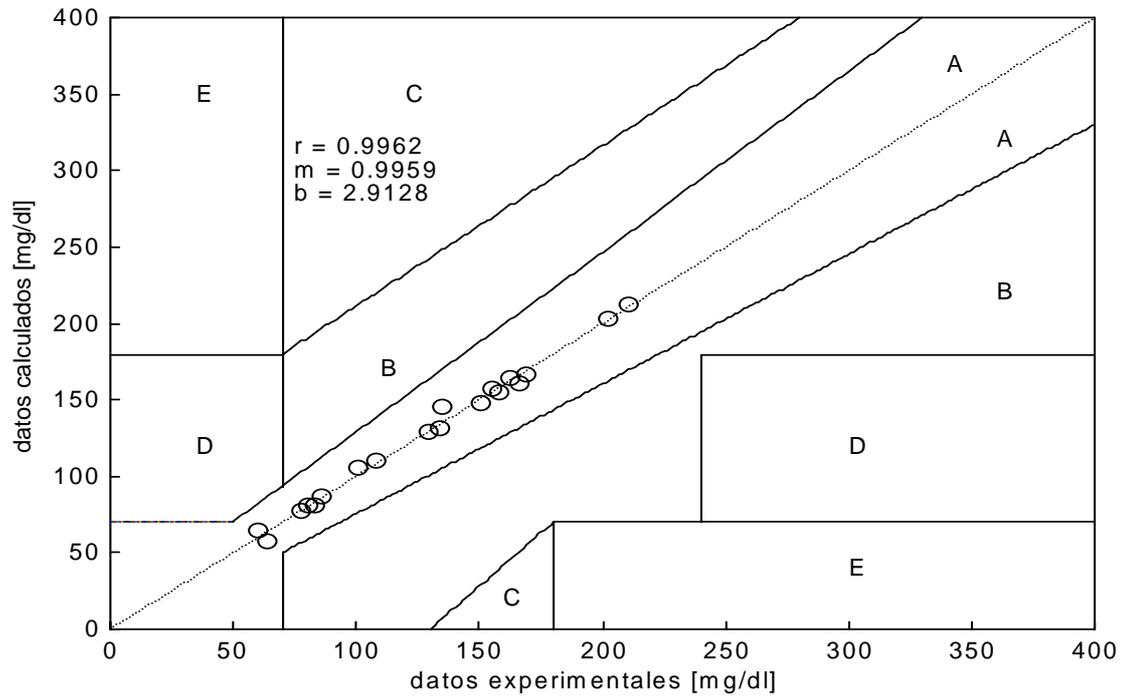


Figura A12.113. Rejilla de error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 9.

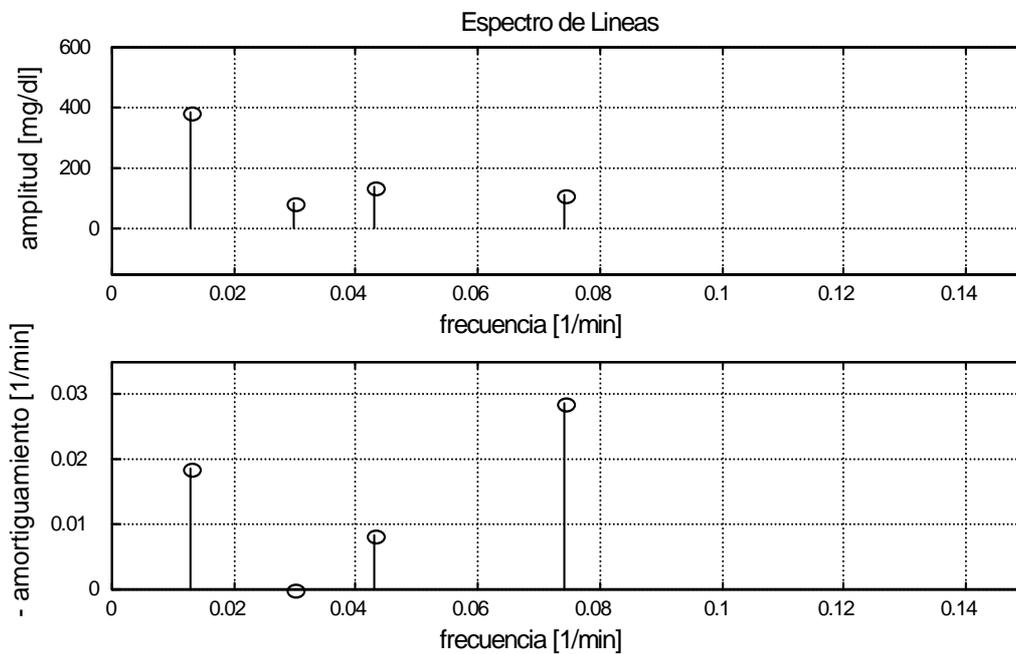


Figura A12.114. Espectro de líneas para el Caso No. 9. (N = 4).

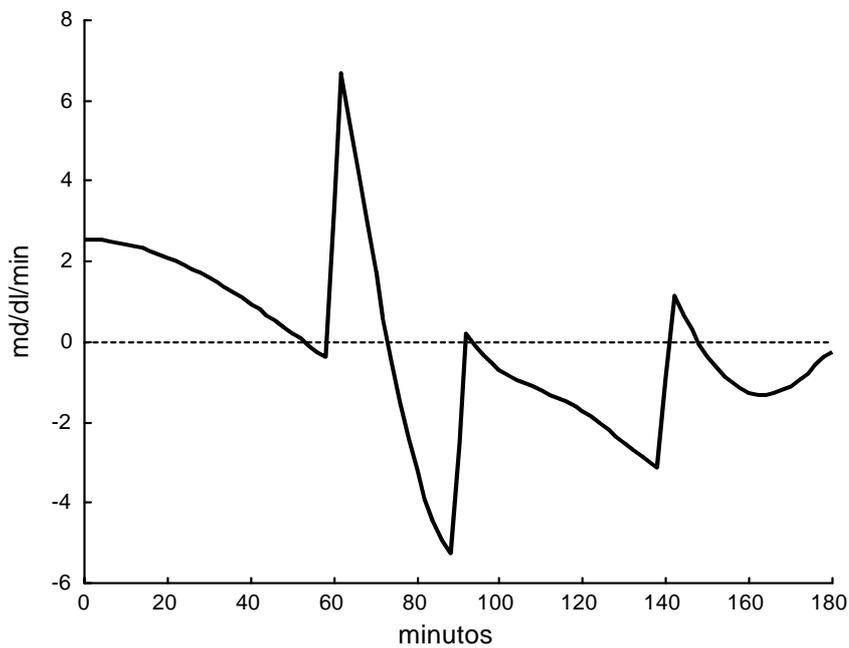


Figura A12.115. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo para el Caso No. 9.

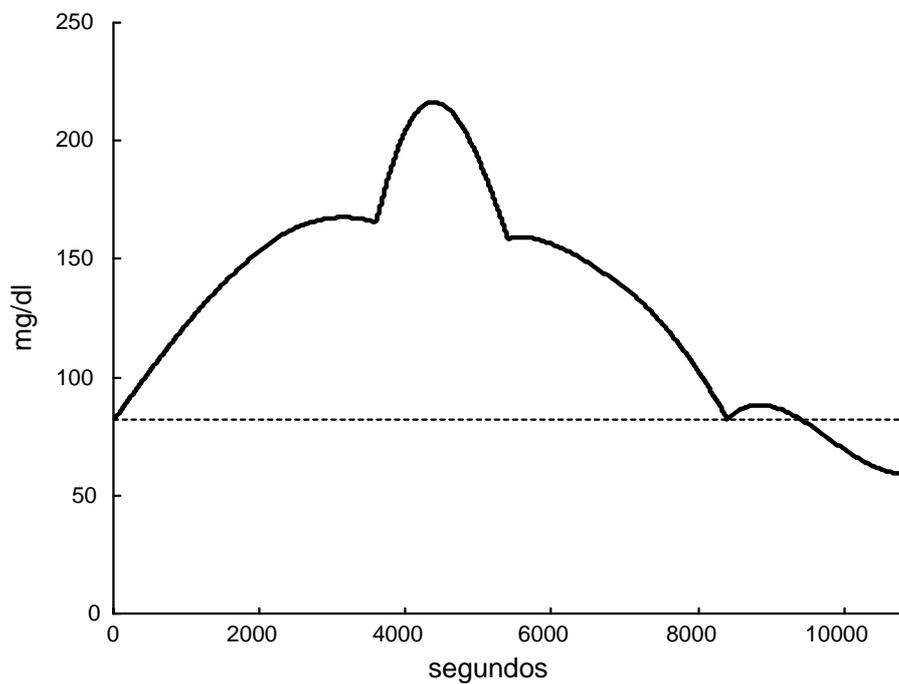


Figura A12.116. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las cuatro funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 9.

Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.81 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos.

Tabla A12.81. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 9, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{2.544}{S^2 + 1.394 \times 10^{-8} S + 8.83 \times 10^{-4}}$	$\frac{4.239 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.323 \times 10^{-10} S + 2.453 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{8.367}{S^2 + 5.743 \times 10^{-2} S + 6.327 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.395 \times 10^{-1}}{S^2 + 9.571 \times 10^{-4} S + 1.757 \times 10^{-6}}$
F3(S)	$\frac{6.041}{S^2 + 1.671 \times 10^{-2} S + 1.927 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.007 \times 10^{-1}}{S^2 + 2.784 \times 10^{-4} S + 5.352 \times 10^{-6}}$
F4(S)	$\frac{4.889}{S^2 + 3.734 \times 10^{-2} S + 5.119 \times 10^{-4}}$	$\frac{8.148 \times 10^{-2}}{S^2 + 6.223 \times 10^{-4} S + 1.422 \times 10^{-7}}$

En la Figura A12.115 se presenta la derivada de la señal g(t) con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y los valores de la pendiente de la glucemia en los tiempos en que se presentan las tres excitaciones endógenas, se presentan

en la Tabla A12.82 La gráfica de la respuesta a impulso de la función de transferencia se presenta en la Figura A12.116.

Tabla A12.82. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 9.  $t_r$  son los tiempos en los que se presentan las tres excitaciones endógenas.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d[G]/dt$ [mg/dl/min]
60	162	165.6796	- 0.5352
90	154	158.3674	- 5.4924
140	79	82.2943	- 3.2659

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.117.

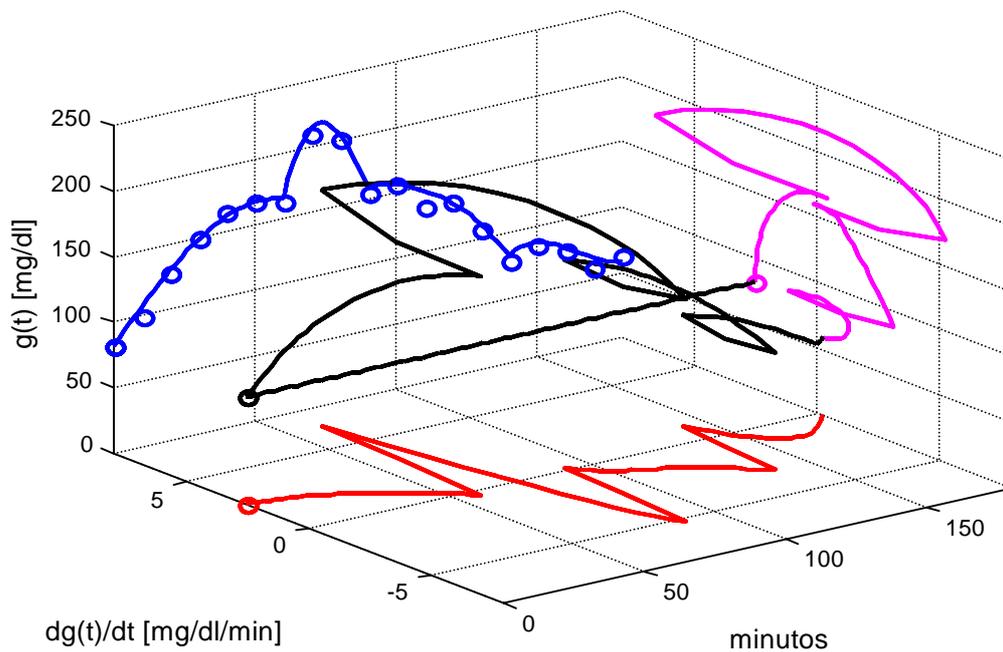


Figura A12.117. Representación tridimensional para el Caso No. 9. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

Caso No. 11 (Caso D).

Los valores experimentales de concentración de glucosa obtenidos empleando el intervalo de muestreo de 10 minutos, se muestran en la Tabla A12.92.

Tabla A12.92. Valores experimentales de concentración de glucosa sanguínea con respecto al tiempo para el Caso No. 11 empleando el intervalo de muestreo propuesto.

<b>0 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>	<b>30 min</b>	<b>40 min</b>	<b>50 min</b>	<b>60 min</b>
86	133	173	222	244	262	269
	<b>70 min</b>	<b>80 min</b>	<b>90 min</b>	<b>100 min</b>	<b>110 min</b>	<b>120 min</b>
	267	248	209	161	138	116
	<b>130 min</b>	<b>140 min</b>	<b>150 min</b>	<b>160 min</b>	<b>170 min</b>	<b>180 min</b>
	78	126	128	122	94	77

a) Criterio Estático : El diagnóstico, de acuerdo con el criterio del ECDCDM y en su caso, la presencia de IHP, se presenta en la Tabla A12.93.

Tabla A12.93. Diagnóstico del Caso No. 11 empleando el criterio del ECDCDM.

Valores experimentales	Valores de referencia		
$[G]_0 = 86 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_0 < 100$	IFG : $100 \leq [G]_0 < 126$	DM : $[G]_0 \geq 126$
$[G]_{120} = 116 \text{ mg/dl}$	Normal : $[G]_{120} < 140$	IGT : $140 \leq [G]_{120} < 200$	DM : $[G]_{120} \geq 200$
Diagnóstico	IHP en $[G]_{60}$		

Puesto que el sujeto no presenta sintomatología y los valores para  $[G]_0$  y  $[G]_{120}$  son normales, a pesar de la existencia de los valores hiperglucémicos, no es posible un diagnóstico de Diabetes Mellitus.

a) Análisis Dinámico :

i)  $\Delta t = 60$  minutos.

En principio, dependiendo de la duración de la prueba, es posible observar la curva de dos maneras diferentes:

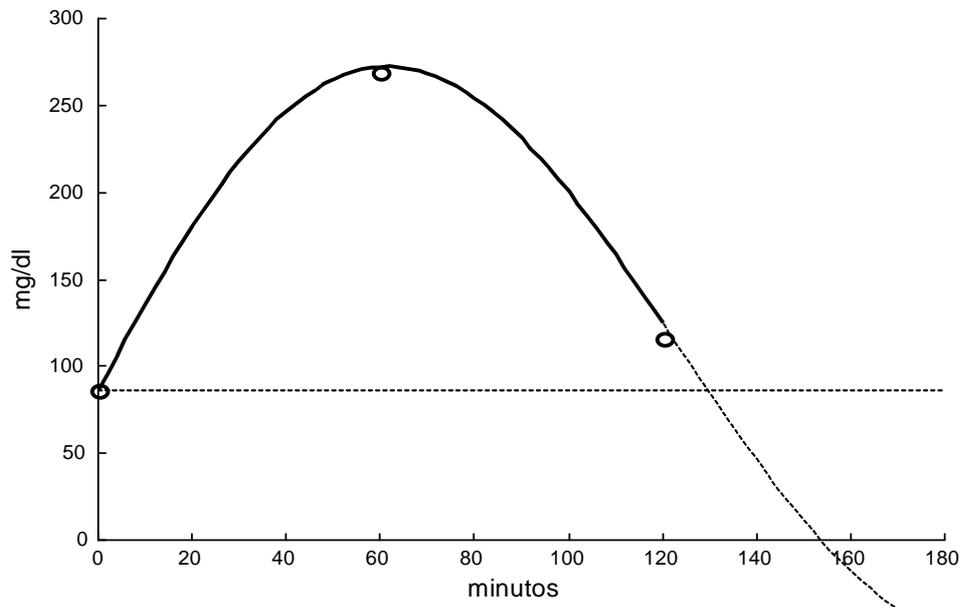


Figura A12.119. Curva de aproximación para el Caso No.11. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$  minutos y una duración de 120 minutos. Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia severa.

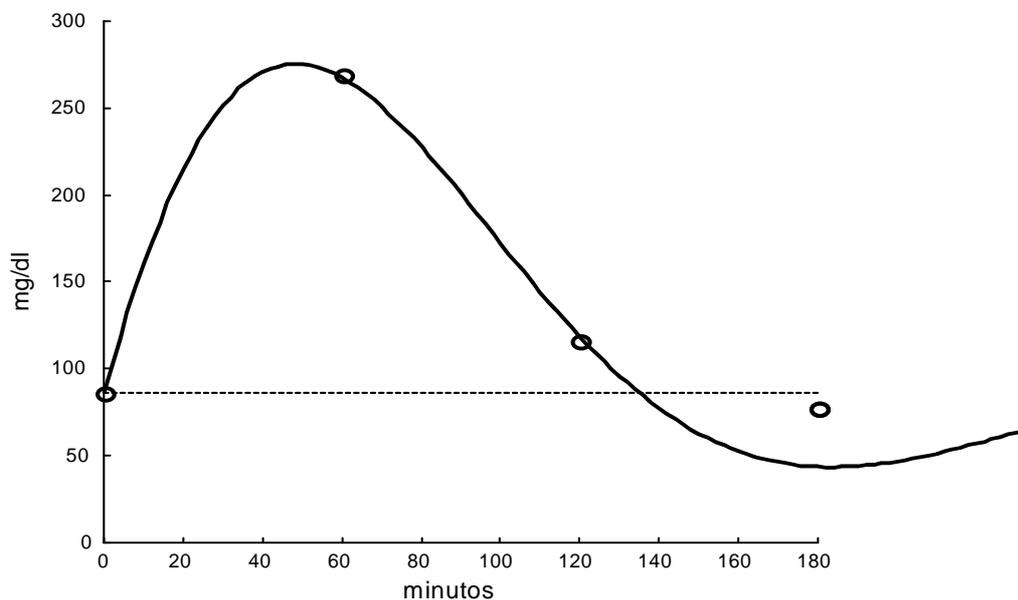


Figura A12.120. Curva de aproximación para el Caso No. 11. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 60$  minutos y una duración de 180 minutos. Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia.

- a) Si se considera que la prueba termina en el minuto 120, es posible ajustar los datos experimentales a una sola función. Sin embargo, es clara la aparente tendencia hacia una hipoglucemia severa que llegaría a valores incompatibles con la vida (Figura A12.119).
- b) Si se considera que la prueba termina en el minuto 180, también es posible ajustar los datos experimentales a una sola función, aunque el valor para  $[G]_{180}$  queda relativamente alejado de la curva. Sin embargo, la tendencia hacia la hipoglucemia es menos severa (Figura A12.120).

Los parámetros calculados para cada una de estas funciones se presentan en las Tablas A12.94 y A12.95 para las duraciones de 120 min y 180 min. respectivamente.

Tabla A12.94. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 11 si  $\Delta t = 60$  minutos y la duración es de 120 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (a)				
F1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	210.4688	$1.91969 \times 10^{-3}$	$2.422093 \times 10^{-2}$	0

Tabla A12.95. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 11 si  $\Delta t = 60$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo (b)				
F1(t)	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	360.1163	$1.1379874 \times 10^{-2}$	$2.332429 \times 10^{-2}$	0

En las figuras A12.121 y A12.122 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  para las duraciones de 120 y 180 minutos, respectivamente.

ii)  $\Delta t = 30$  minutos.

En principio, dependiendo de la duración de la prueba, es posible observar la curva de dos maneras diferentes:

- a) Si se considera que la prueba termina en el minuto 120, es posible ajustar los valores experimentales una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . Es clara, sin embargo, la aparente tendencia hacia la hipoglucemia severa que llegaría a valores incompatibles con la vida (Figura A12.121).

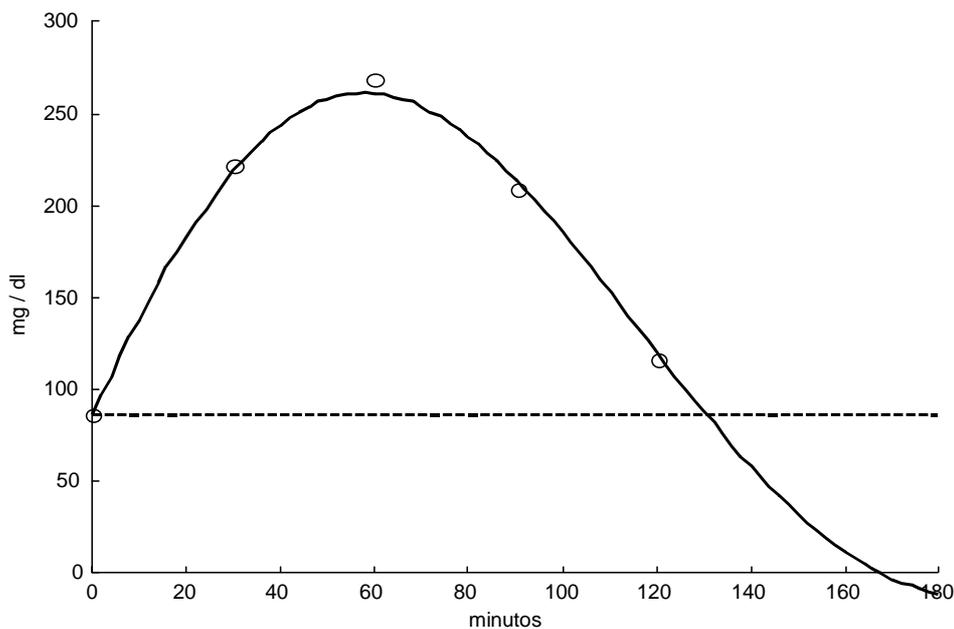


Figura A12.121. Curva de aproximación para el Caso No. 11. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$  usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 120 minutos. Nótese la tendencia hacia la hipoglucemia severa.

- b) Si se considera que la prueba termina en el minuto 180, es posible ajustar los datos experimentales (Figura A12.122) a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . En la Figura A12.123 se presentan las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para este caso. Es clara la presencia de una excitación endógena en  $t = 120$  min. que compensa la tendencia a la hipoglucemia. Los parámetros calculados para estas funciones se presentan en las Tablas A12.96 y A12.97.

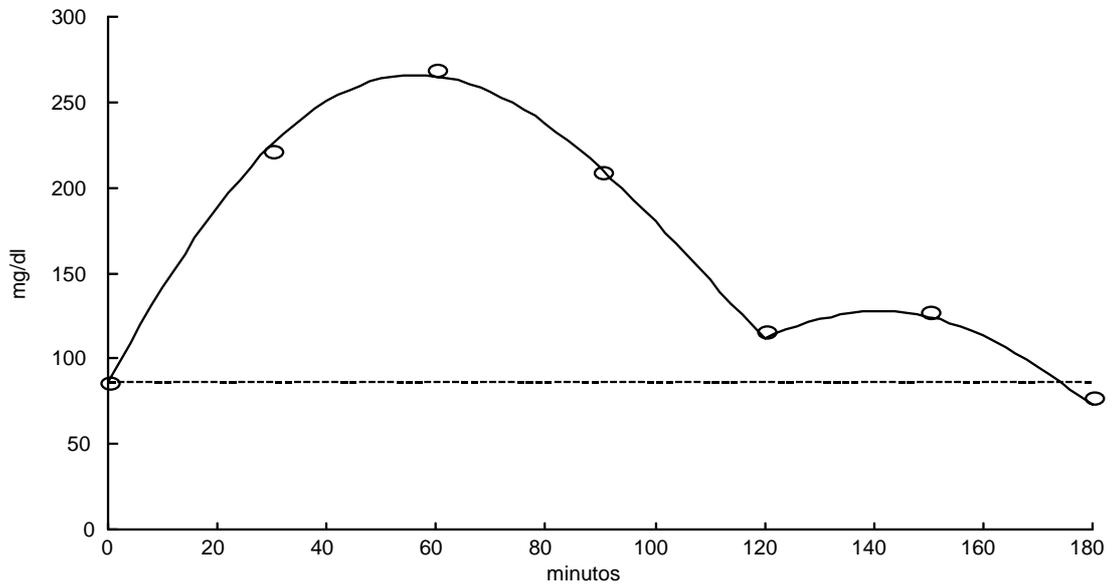


Figura A12.122. Curva de aproximación para el Caso No. 11. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$  usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 180 minutos. Nótese la compensación de la tendencia hacia la hipoglucemia.

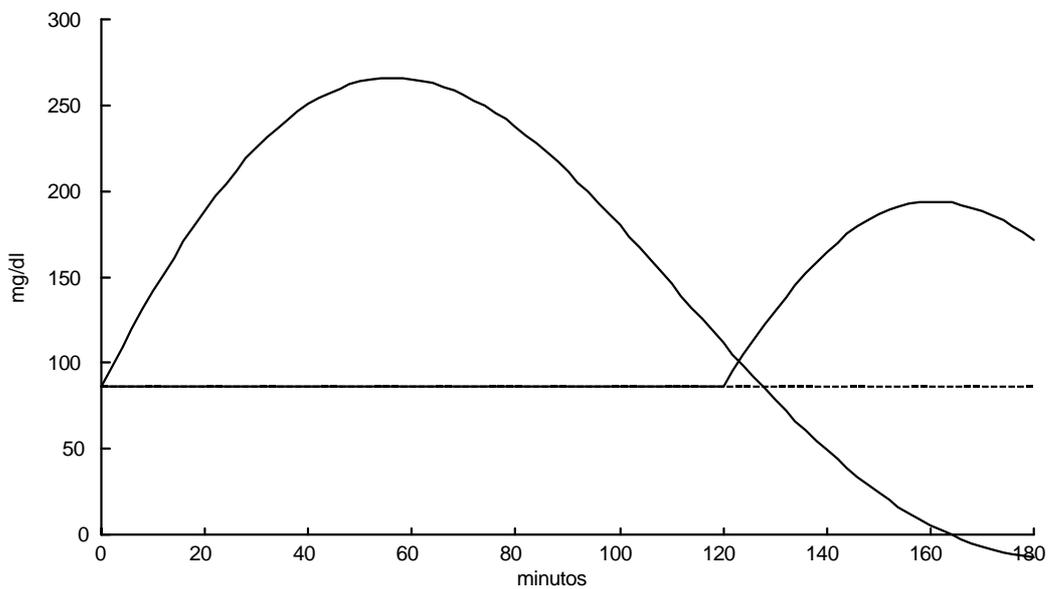


Figura A12.123. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 11 usando  $\Delta t = 30$  minutos y una duración de 180 minutos.

Tabla A12.96. Parámetros calculados de la función  $f_1(t)$  para el Caso No. 11 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración es de 120 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	228.3014	$4.321316 \times 10^{-3}$	$2.4069434 \times 10^{-2}$	0

Tabla A12.97. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 11 si  $\Delta t = 30$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	237.9366	$4.649306 \times 10^{-3}$	$2.459845 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	137.459991	$5.625 \times 10^{-3}$	$3.4698 \times 10^{-2}$	120

iii)  $\Delta t = 10$  minutos.

Esta curva comienza en  $t = 0$  con un valor de glucemia normal:  $[G]_0 = 86$  mg/dl. La señal  $g(t)$  que ajusta a estos datos experimentales es la suma de dos funciones. La función  $f_1(t)$  alcanza su valor máximo en  $[G]_{58} = 264.9351$  mg/dl, baja rápidamente con una tendencia importante hacia la hipoglicemia que llega hasta  $[G]_{130} = 70.6717$  mg/dl y en este tiempo y antes de que la glucemia disminuya demasiado, se presenta una excitación endógena contrarreguladora,  $f_2(t)$ , que sumada a la función  $f_1(t)$ , compensa esta tendencia a la hipoglucemia y eleva el valor de la glucemia hasta  $[G]_{148} = 125.3383$  mg/dl para luego cruzar el nivel del valor basal en  $t = 172$  minutos. Los parámetros calculados para las dos funciones se presentan en la Tabla A12.98.

Tabla A12.98. Parámetros calculados de las funciones  $f_1(t)$  y  $f_2(t)$  para el Caso No. 11, si  $\Delta t = 10$  minutos y la duración es de 180 minutos.

Parámetros de la respuesta en el dominio del tiempo $\Delta t = 10$ minutos				
$f_1(t)$	C1 [mg/dl]	$\alpha_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_1$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr1 [min]
	216.9184	$3.1912135 \times 10^{-3}$	$2.499075 \times 10^{-2}$	0
$f_2(t)$	C2 [mg/dl]	$\alpha_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\omega_2$ [ $\text{rad} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	tr2 [min]
	517.8558	$3.019856 \times 10^{-2}$	$2.097379 \times 10^{-2}$	130

Los parámetros calculados del sistema mecánico equivalente, se presentan en la Tabla A12.99.

Tabla A12.99. Parámetros calculados del sistema mecánico equivalente. Caso No. 11.

Parámetros del sistema mecánico equivalente				
f1(t)	C1 [ $\mu\text{N}$ ]	M1 [gr]	B1 [ $\mu\text{N}\cdot\text{seg}/\text{mm}$ ]	K1 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	216.9184	$2.4009 \times 10^{-3}$	$2.5539 \times 10^{-1}$	$4.2330 \times 10^{-4}$
f2(t)	C2 [ $\mu\text{N}$ ]	M2 [gr]	B2 [ $\mu\text{N}\cdot\text{seg}/\text{mm}$ ]	K2 [ $\mu\text{N}/\text{mm}$ ]
	517.8558	$2.8607 \times 10^{-3}$	2.8796	$1.0742 \times 10^{-3}$

En la Figura A12.124 se observa que los valores experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f1(t) + f2(t)$ . En la Figura A12.125 se presentan estas funciones, donde el círculo representa el valor de  $[G]_{120}$ . Si se extrapola esta suma de funciones (Figura A12.126), se observa que alrededor del minuto 200, se presenta una segunda tendencia a la hipoglucemia y posteriormente una tendencia a la hiperglucemia alrededor del minuto 300 para luego presentar disminuciones y elevaciones de la glucemia que eventualmente, cuando el tiempo tiende a infinito, la glucemia tiende a recuperar el valor basal. Debido a la permanencia de los valores de la glucemia por arriba de los 200 mg/dl durante un poco más de 60 minutos en  $f1(t)$  y la particular dinámica de la glucemia, este caso podría ser considerado como una diabetes descompensada. Sin embargo, la señal  $g(t)$  describe satisfactoriamente la dinámica de la glucemia, por lo que podría decirse que esta dinámica, lejos de ser aleatoria o caótica, es perfectamente explicable. Dependiendo del intervalo de muestreo empleado, es posible detectar más de una muestra con un valor igual o superior a los 200 mg/dl. Esto se muestra en la Tabla A12.100. Empleando la

Rejilla de Error de Clarke, se puede observar la correlación entre los valores experimentales y los valores calculados (Figura A12.127).

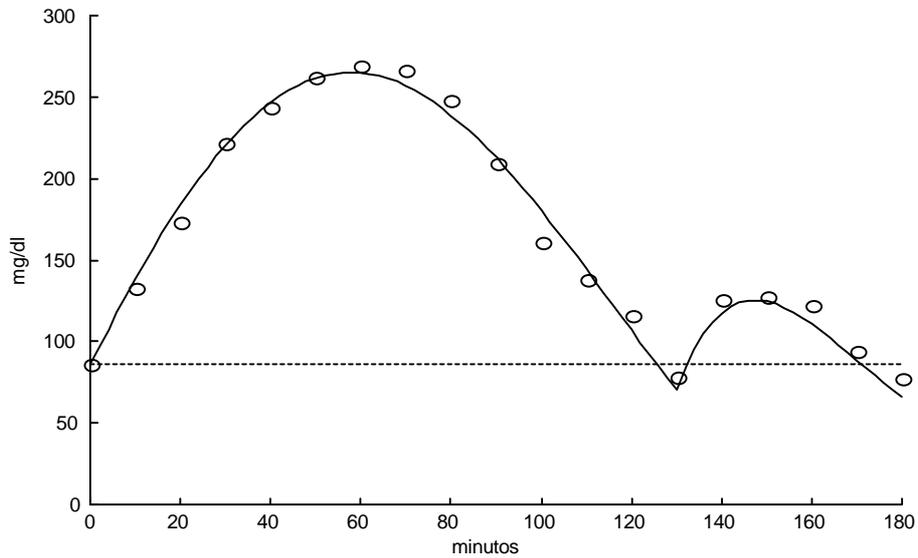


Figura A12.124. Curva de aproximación para el Caso No. 11. Los datos experimentales se pueden ajustar a una señal del tipo:  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ , usando  $\Delta t = 10$  minutos.

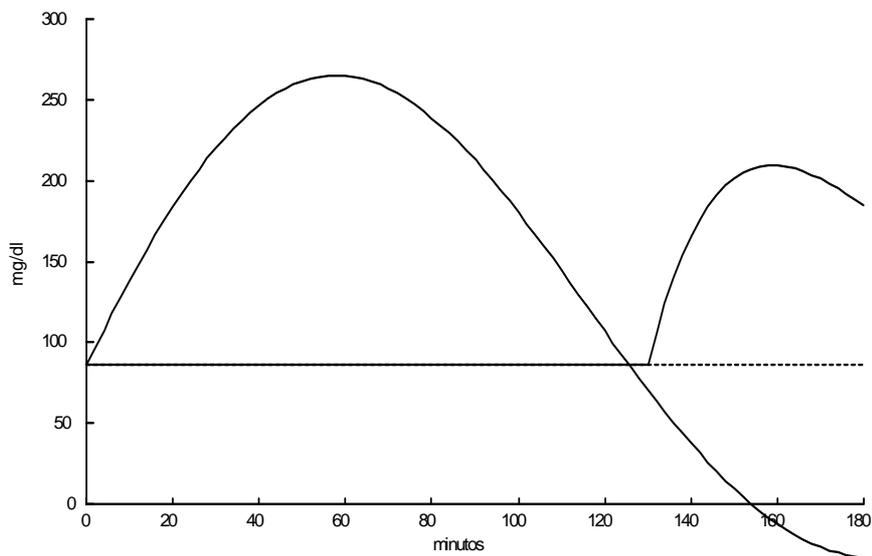


Figura A12.125. Las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 11.

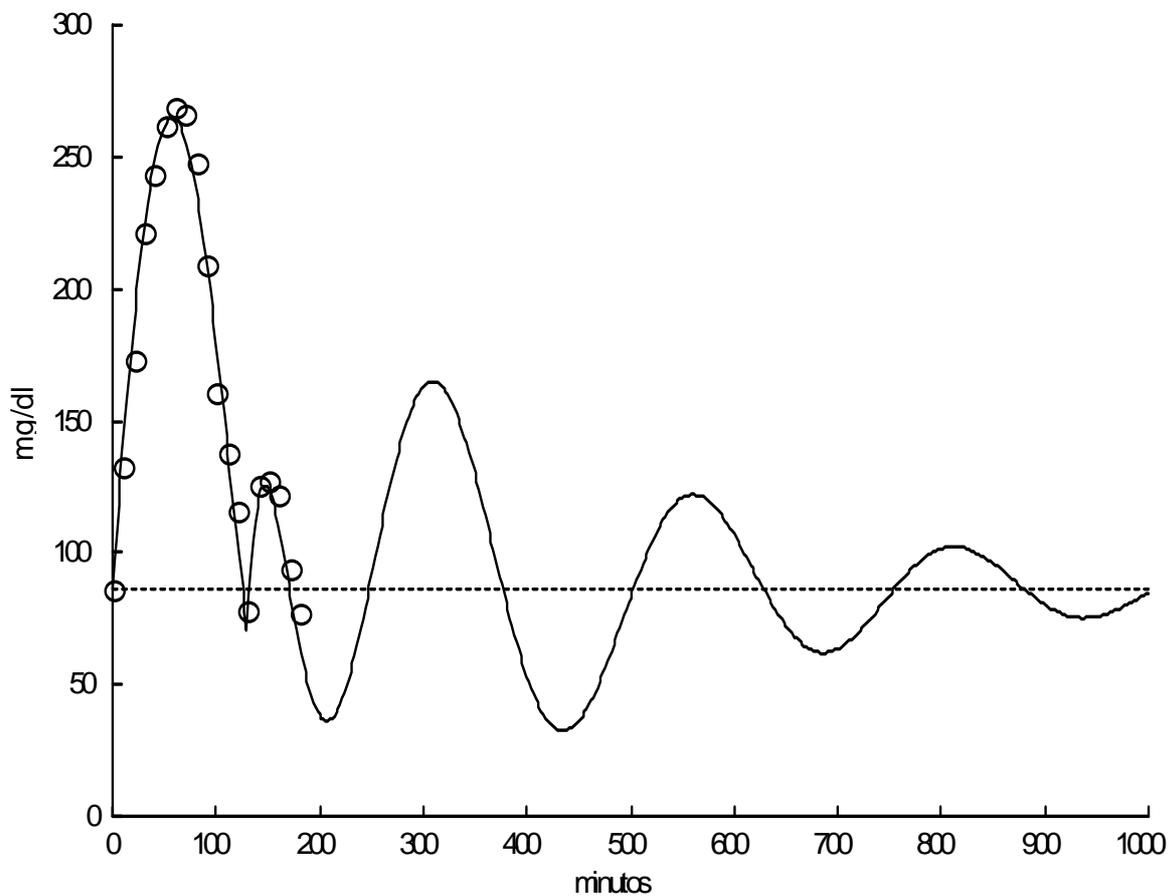


Figura A12.126. Extrapolación de la señal  $g(t)$  para el Caso No. 11. Nótese que para cuando  $t \rightarrow \infty$ ,  $g(t)$  tiende a  $[G]_0$ .

Tabla A12.100. Glucemias con valores superiores a los 200 mg/dl, dependiendo del intervalo de muestreo empleado.

muestras con valores de concentración $\geq 200$ mg/dl										
$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$			$\Delta t = 10$						
$[G]_{60}$	$[G]_{30}$	$[G]_{60}$	$[G]_{90}$	$[G]_{30}$	$[G]_{40}$	$[G]_{50}$	$[G]_{60}$	$[G]_{70}$	$[G]_{80}$	$[G]_{90}$
269	222	269	209	222	244	262	269	267	248	209

El espectro de líneas, amplitud .vs. frecuencia angular y amortiguamiento .vs. frecuencia angular, se presentan en la Figura A12.128. Con estos parámetros y considerando que cada una de estas funciones es la respuesta de cada subsistema a una excitación impulso unitario, es posible calcular la Función de Transferencia para cada subsistema. En la Tabla A12.101 se presentan estas Funciones de Transferencia considerando la base de tiempo original en minutos y la base de tiempo convencional en segundos. En la Figura A12.129 se presenta la derivada de la señal g(t) con respecto al tiempo. Los valores de la glucemia, tanto medida como calculada y el valor de la pendiente de la glucemia para el tiempo en el que se presenta la única excitación endógena detectada, se presentan en la Tabla A12.102. La gráfica de la suma de las respuestas a impulso para cada una de las dos Funciones de Transferencia se presenta en la Figura A12.130.

Tabla A12.101. Funciones de Transferencia para cada una de las funciones de la señal g(t) para el Caso No. 11, considerando la base de tiempo en minutos y en segundos.

	Función de Transferencia	
	minutos	segundos
F1(S)	$\frac{5.421}{S^2 + 6.382 \times 10^{-3} S + 6.3472 \times 10^{-4}}$	$\frac{9.035 \times 10^{-2}}{S^2 + 1.064 \times 10^{-4} S + 1.763 \times 10^{-7}}$
F2(S)	$\frac{10.86}{S^2 + 6.04 \times 10^{-2} S + 1.352 \times 10^{-3}}$	$\frac{1.81 \times 10^{-1}}{S^2 + 1.0075 \times 10^{-3} S + 3.755 \times 10^{-7}}$

Tabla A12.102. Valores de tiempo, glucemia y de la primera derivada de la glucemia con respecto al tiempo para el Caso No. 11.  $t_r$  es el tiempo en el que se presentan la única excitación endógena.

$t_r$ [minutos]	$[G]_{exp}$ [mg/dl]	$[G]_{calc}$ [mg/dl]	$d g(t)/dt$ [mg/dl/min]
130	78	70.6717	- 3.5093

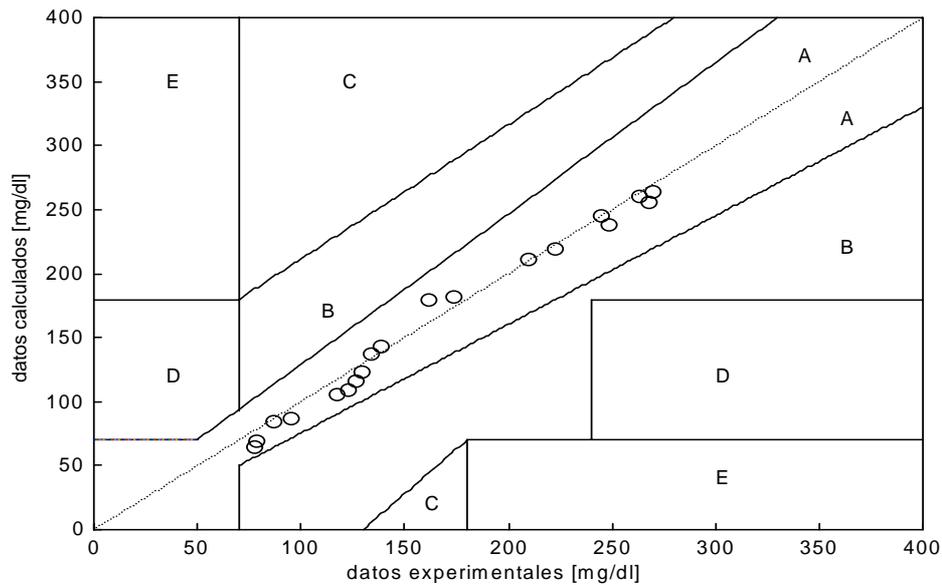


Figura A12. 127. Rejilla de Error de Clarke y recta de regresión lineal para los valores experimentales y calculados del Caso No. 11.

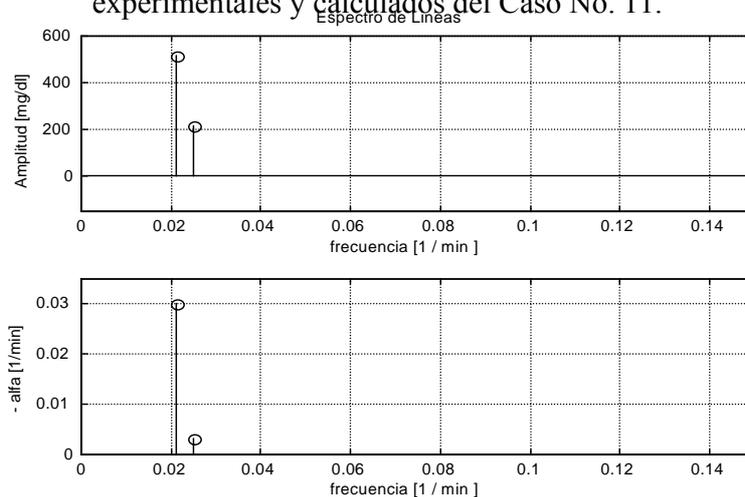


Figura A12.128. Espectro de líneas para el Caso No. 11. ( $N = 2$ ).

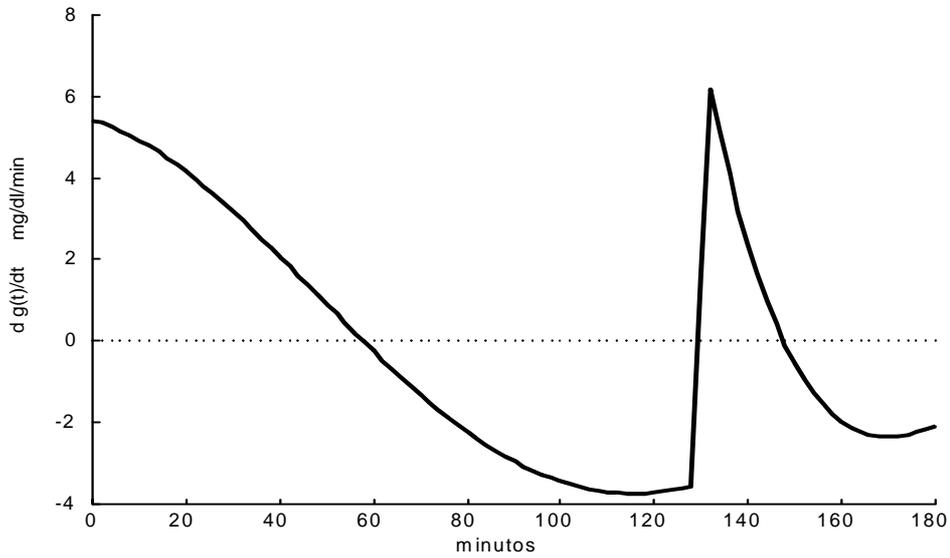


Figura A12.129. Primera derivada de la señal  $g(t)$  con respecto al tiempo. Caso No. 11

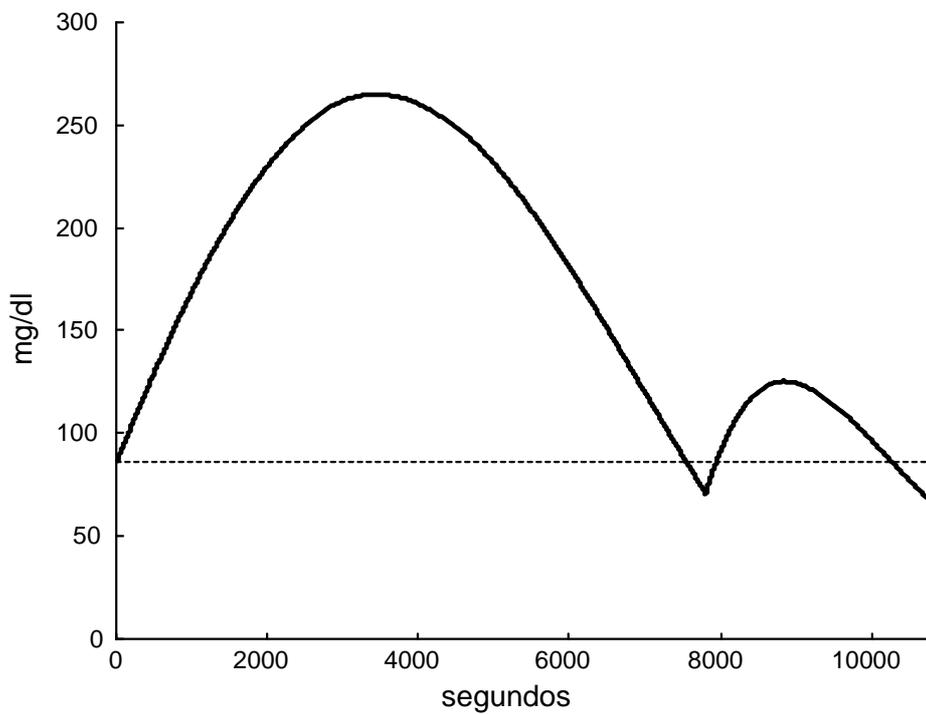


Figura A12.130. Sumatoria de las respuestas a impulso de cada una de las dos funciones que conforman la señal  $g(t)$  para el Caso No. 11.

Con la información obtenida, es posible construir una representación tridimensional en la que se presentan los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase). Esta representación tridimensional se presenta en la Figura A12.131.

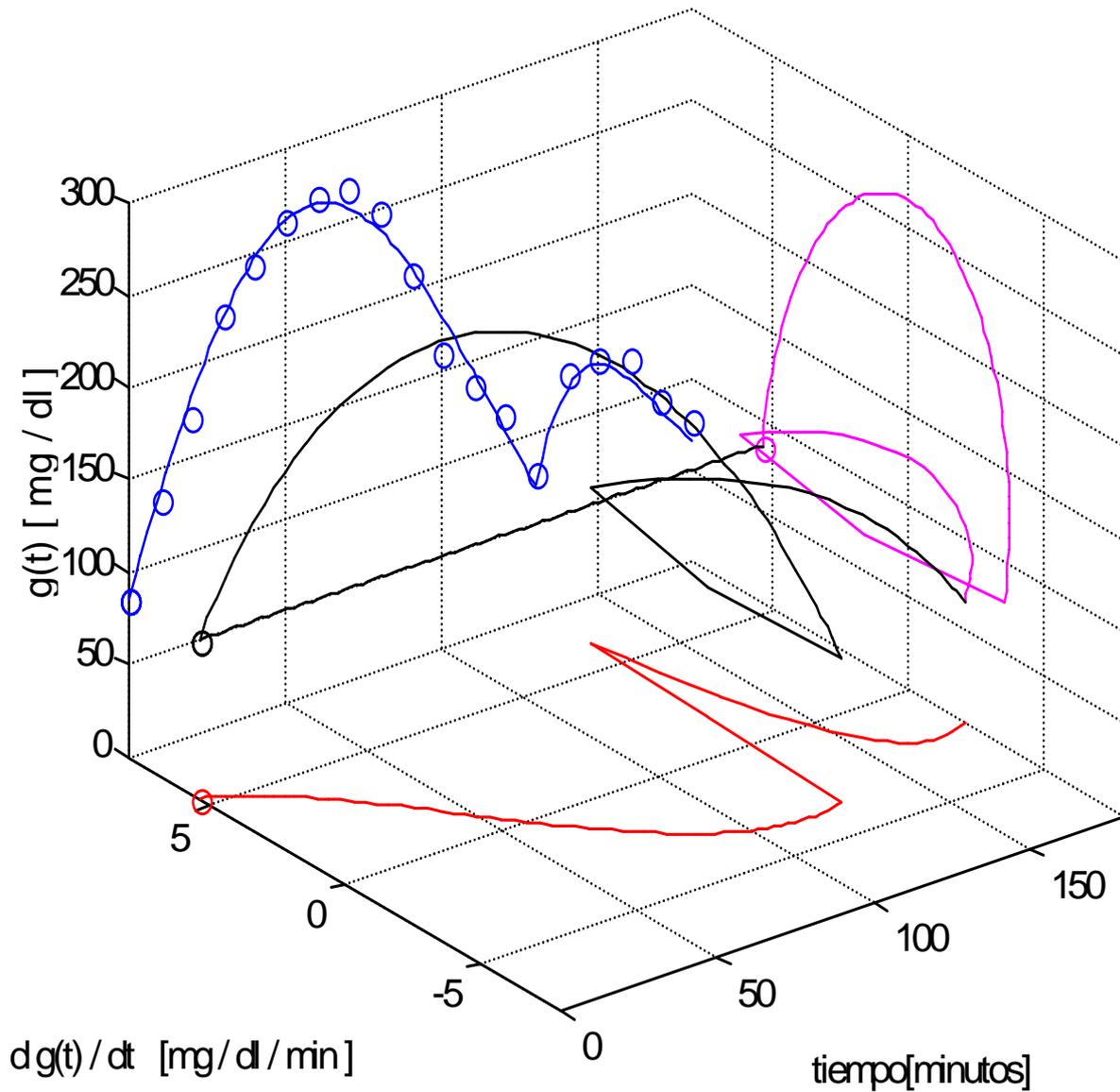


Figura A12.131. Representación tridimensional para el Caso No. 11. Se muestran los planos:  $g(t)$  .vs.  $t$  ;  $d g(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $g(t)$  .vs.  $d g(t)/dt$  (Plano de Fase).

## ANEXO No. 13

### PLANO DE FASE

Considérese el modelo mecánico equivalente presentado en el ANEXO No. 9.

$$M \ddot{x} + B \dot{x} + Kx = 0 \quad [A13.1]$$

Si la ecuación [A13.1] se multiplica por  $\dot{x}$ , entonces:

$$M \dot{x} \cdot \ddot{x} + B \dot{x} \cdot \dot{x} + K \dot{x} \cdot x = 0 \Rightarrow M \cdot \dot{x} \cdot \frac{d\dot{x}}{dt} + K \dot{x} \cdot \frac{dx}{dt} = 0 - B \dot{x} \cdot x \quad [A13.2]$$

Integrando con respecto al tiempo:

$$M/2 \cdot \dot{x}^2 + K/2 \cdot x^2 = E - B \cdot x \cdot \dot{x} \quad [A13.3]$$

Entonces:

a) Si  $B = 0$

La ecuación [A13.1] tiene dos raíces imaginarias puras en:  $\omega_n = \pm j \sqrt{K/M}$   
(frecuencia de resonancia).

La ecuación [A13.3] es el lugar geométrico, en el plano  $x$  vs.  $\dot{x}$ , de una familia de elipses en función de  $E$ .

b) Si  $B \neq 0$

La ecuación [A13.1] tiene dos raíces complejas conjugadas en:

$-\alpha \pm j \sqrt{[B/(2 \cdot M)]^2 - K/M}$  donde  $\alpha = B/(2 \cdot M)$  es el amortiguamiento real.

La ecuación [A13.3] es el lugar geométrico de una elipse que disminuye en amplitud y que eventualmente, cuando  $t \rightarrow \infty$ , tiende a un punto de equilibrio (estabilidad).

c) El primer término del lado izquierdo de la ecuación [A13.3], representa la Energía Cinética Inercial de la masa.

El segundo término del lado izquierdo de la ecuación [A13.3], representa la Energía Potencial Elástica del resorte.

El primer término del lado derecho de la ecuación [A13.3], representa la Energía del sistema.

El segundo término del lado derecho de la ecuación [A13.3], representa la pérdida de energía del sistema debido a la componente viscosa del sistema (amortiguador).

d) En la ecuación [A13.3], si  $\dot{x} = 0$ , entonces  $x = \sqrt{2 \cdot E / K}$  [A13.4]

En la ecuación [A13.3], si  $x = x(0)$ , entonces  $\dot{x} = \sqrt{2 \cdot E / M}$  [A13.5]

Puesto que el eje vertical está relacionado con la señal (desplazamiento), la ecuación [A13.4] permite calcular los máximos y los mínimos relativos de energía potencial elástica del sistema.

Puesto que el eje horizontal está relacionado con la primera derivada de la señal (velocidad), la ecuación [A13.5] permite calcular los máximos y los mínimos relativos de energía cinética inercial del sistema.

Sin embargo, puesto que para cualquier tiempo se conoce tanto el valor del desplazamiento, como el valor de la primera derivada del desplazamiento, aplicando la ecuación [A13.3] es posible calcular la energía instantánea del sistema y saber cuánta de ésta es energía cinética y cuanta es energía potencial.

A manera de ejemplo, considérense los parámetros del Caso A (Tabla 18).

$$C = 413.0022 \text{ [mg/dl]} \quad \alpha = 7.410626 \times 10^{-3} \text{ [min}^{-1}] \quad \omega = 1.248427 \times 10^{-2} \text{ [rad.min}^{-1}]$$

La Función de Transferencia, considerando la base de tiempo en minutos, se presenta en la ecuación [A13.6] y la misma Función de Transferencia, considerando la base de tiempo en segundos, se presenta en la ecuación [A13.7] (Tabla 21).

$$F(S) = \frac{5.156}{S^2 + 1.482 \times 10^{-2} S + 2.108 \times 10^{-4}} \quad \text{[A13.6]}$$

$$F(S) = \frac{8.592 \times 10^{-2}}{S^2 + 2.47 \times 10^{-4} S + 5.855 \times 10^{-8}} \quad \text{[A13.7]}$$

De la ecuación [A13.7] se tiene que:

$$\omega = 2.08 \times 10^{-4} \text{ rad.seg}^{-1} \quad \omega_n^2 = 5.855 \times 10^{-8} \text{ rad.seg}^{-1} \quad \alpha = 1.235 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$$

Entonces, con base en la analogía [mg / dl] - [cm] del sistema mecánico equivalente:

$$M = 1/\omega = 4.807 \times 10^3 \text{ g} \quad B = 2.\alpha.M = 1.187 \text{ dyn.s.cm}^{-1} \quad K = \omega_n^2 . M = 2.814 \times 10^{-4} \text{ dyn.cm}^{-1}$$

$$C.\omega = C/M = dx(0)/dt = 8.592 \times 10^{-2} \text{ cm/s}$$

Si  $B = 0$ , el lugar geométrico descrito por [A13.3], es una elipse con centro en (0, 81)

(Figura A13.1).

Si  $B = 1.1873 \text{ dyn.s.cm}^{-1}$  y el comportamiento del sistema se extrapola hasta  $t = 840$  minutos (14 horas), se observa que el sistema llega a un estado de equilibrio donde la primera derivada del desplazamiento es cero, y el desplazamiento tiende al llegar a su valor inicial (Figura A13.2).

Con base en la Figura A13.2 y la ecuación [A13.4], la energía potencial máxima del sistema es:  $E_{p_{\text{máx}}} = (275)^2 . (2.814 \times 10^{-4}) / 2 = 10.64 \text{ dyn.cm} = 10.64 \text{ erg} = 10.64 \times 10^{-7} \text{ J}$

Con base en la Figura A13.2 y la ecuación [A13.5], la energía cinética máxima del sistema

$$\text{es: } E_{c_{\text{máx}}} = (8.592 \times 10^{-2})^2 \cdot (4.807 \times 10^3) / 2 = 17.7432 \text{ dyn.cm} = 17.7432 \times 10^{-7} \text{ J}$$

La representación física del sistema mecánico equivalente se muestra en la Figura A13.3

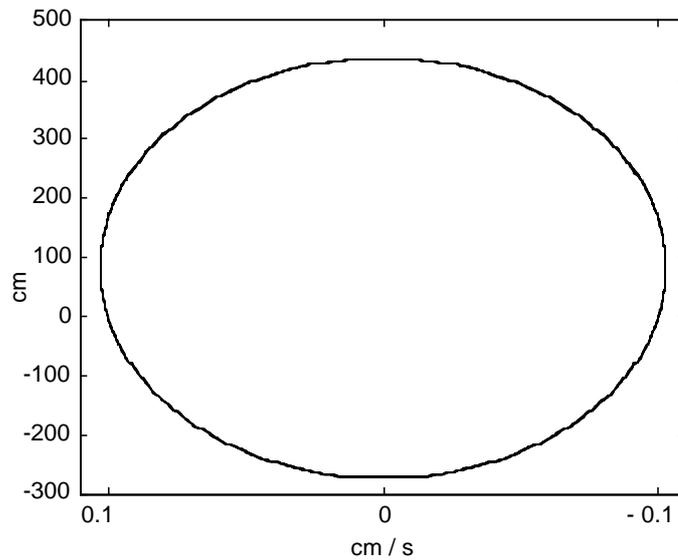


Figura A13.1. Lugar geométrico del desplazamiento con respecto a la primera derivada del desplazamiento para el sistema mecánico equivalente, cuando el amortiguamiento real del sistema es nulo.

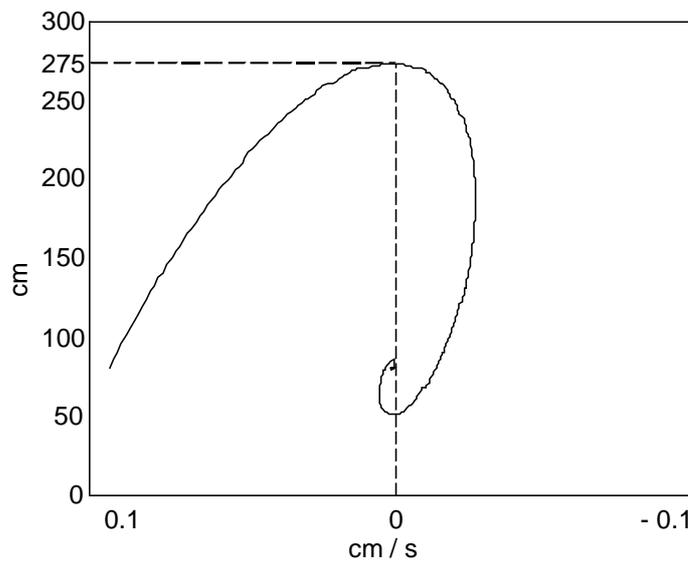


Figura A13.2. Lugar geométrico del desplazamiento con respecto a la primera derivada del desplazamiento para el sistema mecánico equivalente, cuando el amortiguamiento real del sistema es:  $\alpha = 1.235 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$ .

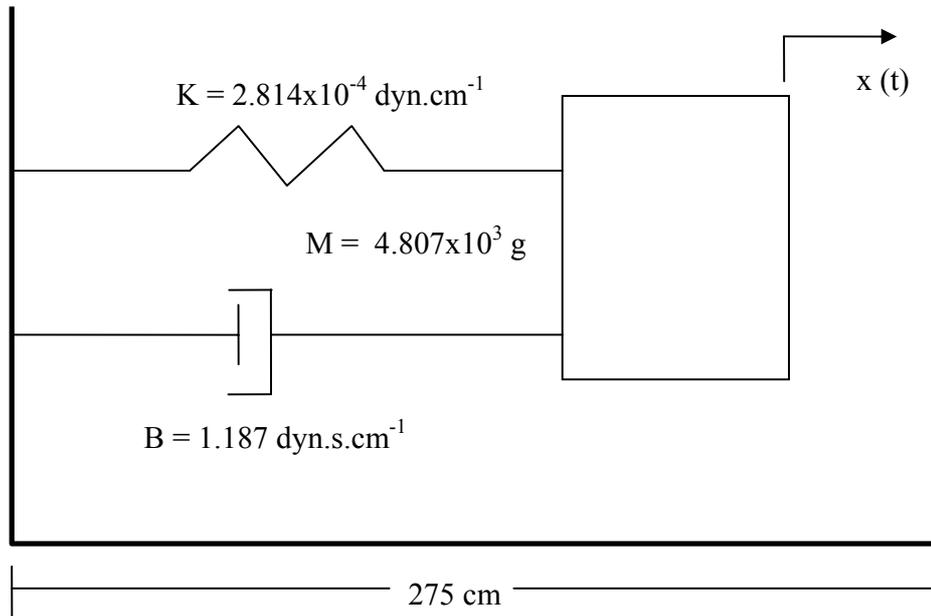


Figura A13.3 Representación del sistema mecánico equivalente para el Caso A.

A partir de la señal (Figura 23) y la primera derivada de la señal (Figura 26), es posible construir la representación espacial que se presenta en la Figura A13.4, de manera que las proyecciones de la representación espacial sobre cada uno de los planos, en un espacio tridimensional, genera las curvas:  $x(t)$  .vs.  $t$   $d x(t) / dt$  .vs.  $t$  y  $x(t)$  . vs.  $d x(t) / dt$

De esto ultimo se concluye que la representación espacial contiene toda la información de la dinámica del sistema.

Puesto que el sistema mecánico equivalente es una analogía: concentración de glucosa sanguínea - desplazamiento (  $[\text{mg} / \text{dl}] - [\text{cm}]$  ), todas las interpretaciones que se obtengan a partir del análisis del sistema mecánico equivalente, son válidas para la dinámica de la glucemia.

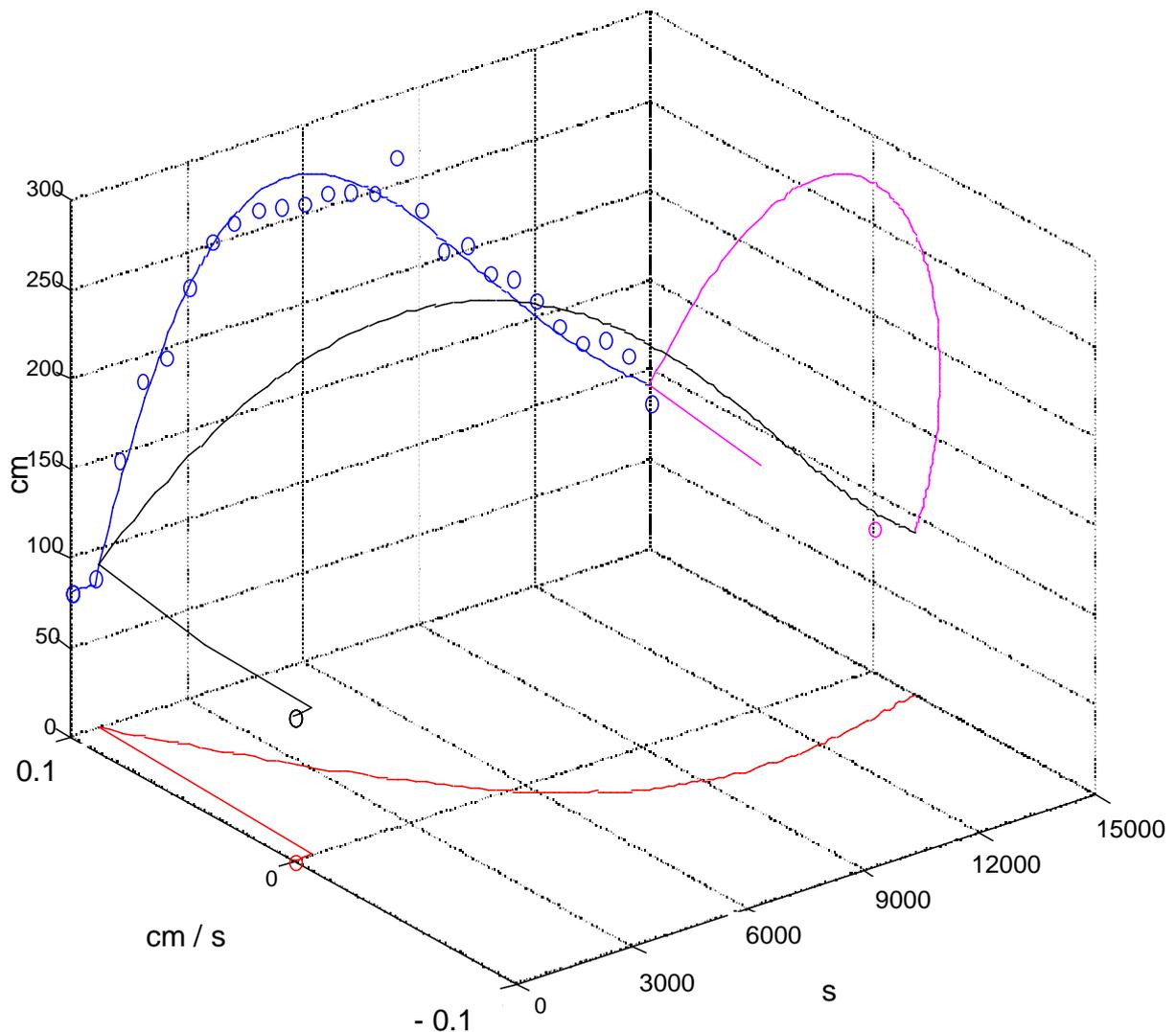


Figura A13.4. Representación espacial. La proyección sobre cada uno de los planos, genera las curvas:  $x(t)$  .vs.  $t$  ,  $d x(t)/dt$  .vs.  $t$  y  $x(t)$  .vs.  $d x(t)/dt$  (Plano de Fase).

En la Figura A13.5, se presenta la comparación entre los planos de fase de un caso normal (Figura 44) y un caso diabético (Figura A12.166). Desde el punto de vista energético, la diferencia entre estos casos es importante, puesto que la energía cinética inercial está relacionada con la velocidad (cm/s o mg/dl/s) y la energía potencial elástica, está relacionada con el desplazamiento (cm o mg/dl).

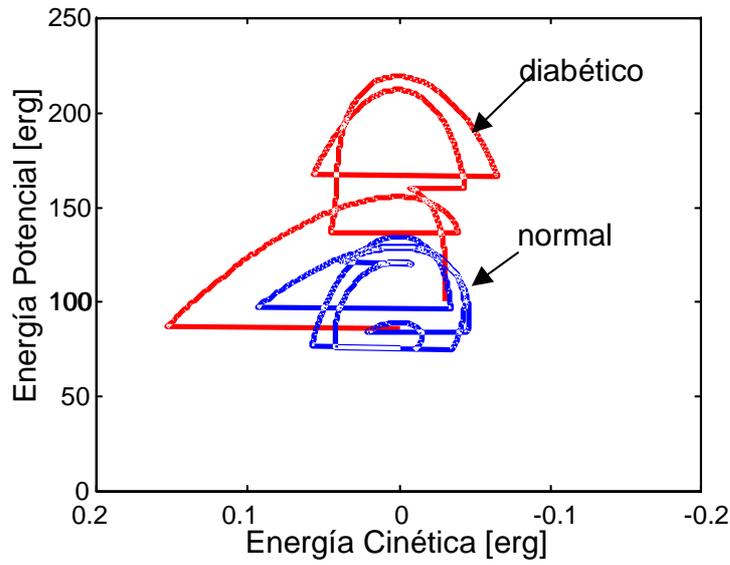


Figura A13.5. Planos de fase de un caso normal y un caso diabético.

En la Figura A13.6, se presentan las gráficas de la energía instantánea para el mismo caso normal de la Figura A13.5 y el caso diabético de la Figura A13.5. La energía consumida para cada caso, es el área bajo la curva. Nótese que el caso normal consume poca energía, mientras que en el caso diabético, el consumo de energía es significativamente mayor.

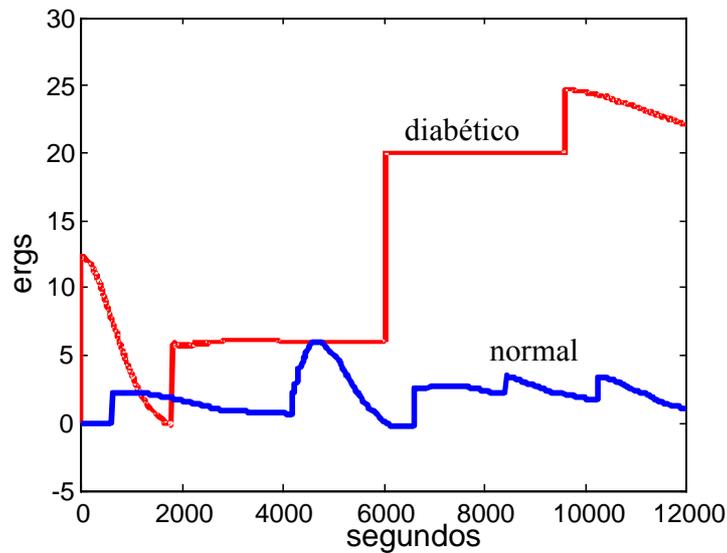


Figura A13.6 Gráficas de la energía instantánea para los casos de la Figura A13.5.

## ANEXO No. 14

### ARTÍCULOS PUBLICADOS

En este Anexo, se presenta copia de los dos artículos publicados.

Revista: **Medical Hypotheses**

Editorial: **Elsevier**

Trujillo-Arriaga, Héctor Miguel and Román-Ramos, Rubén

Does a single time function adequately describe blood glucose concentration dynamics during an OGTT ?

*Medical Hypotheses*. 62 (1), 53-61, 2004.

Trujillo-Arriaga, Héctor Miguel and Román-Ramos, Rubén

The impaired hyperglycemic peak as an additional indicator of type 2 Diabetes development is misdetected

*Medical Hypotheses*. 62 (2), 268-274, 2004.



# Does a single time function adequately describe blood glucose concentration dynamics during an OGTT?

Trujillo-Arriaga Héctor Miguel<sup>a,\*</sup>, and Román-Ramos Rubén<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Ingeniería Eléctrica, Área de Ingeniería Biomédica, Universidad Autónoma Metropolitana – Unidad Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina Delegación Iztapalapa C.P. 09340, México, DF, Mexico*

<sup>b</sup> *Departamento de Ciencias de la Salud, Área de Investigación Médica, Universidad Autónoma Metropolitana – Unidad Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No. 186. Colonia Vicentina Delegación, Iztapalapa C.P. 09340, México, DF, Mexico*

Received 19 May 2003; accepted 16 October 2003

---

**Summary** The Oral Glucose Tolerance Test is a commonly used test for diagnosis of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus. In practice, there are two standard sample time intervals:  $\Delta t = 60$  min and  $\Delta t = 30$  min and two standard test time durations: 120 and 180 min. However, for an accurate description of blood glucose concentration dynamics, this number of samples is not enough. In the present work, test duration is considered beyond 180 min and a shorter time interval of  $\Delta t = 10$  min is proposed. Two main hypotheses are discussed: (a) Blood glucose concentration dynamics can be viewed as the impulse response of a “black box” system where the output is conformed by the algebraic sum of a set of exponentially damped sinusoidal functions and (b) There exists at least one endogenous excitation that acts as a counterregulatory mechanism against hypoglycemic tendencies.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

---

## Introduction

The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) is a commonly used clinical laboratory test for detection, mainly on asymptomatic subjects, of some alterations on glucose metabolism such as Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and Impaired Glucose Tolerance (IGT), considered as the first stage of Type 2 Diabetes Mellitus development. This test begins at fasting ( $t = 0$ ) when a patient ingests a glucose load (a solution conformed by 75 g of glucose dissolved in 250–300 ml of water). In order to de-

termine the different blood or plasma glucose concentration values, blood samples are collected using one of two conventional sample intervals: Fasting and one sample every 60 min ( $\Delta t = 60$ ) or fasting and one sample every 30 min ( $\Delta t = 30$ ). Test duration is also different: up to 120 min or up to 180 min. This means 3–4 samples for  $\Delta t = 60$  or 5–7 samples for  $\Delta t = 30$ .

In the absence of symptoms, the diagnosis and classification of glucose metabolism alterations are made using one of the different criteria developed by different health organizations such as the National Diabetes Data Group (NDDG) [1], the World Health Organization (WHO) [2] or the most recent, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECD/CDM) [3]. These

---

\* Corresponding author. Tel.: +52-55-5804-6448; fax: +52-55-5804-4628.

E-mail address: [hmta@xanum.uam.mx](mailto:hmta@xanum.uam.mx) (T.-A. Héctor Miguel).

**Table 1** ECDCDM criteria for the diagnosis of glucose metabolism alterations: IFG, IGT and DM2.

Normal	IFG	IGT	DM2
$60 \leq [G]_0 < 110$ $[G]_{120} < 140$	$110 \leq [G]_0 \leq 125$ –	– $140 \leq [G]_{120} < 200$	$[G]_0 \geq 126$ $[G]_{120} \geq 200$

Values are in mg/dl.

criteria were developed in order to establish a common world wide reference for clinical diagnosis and epidemiological studies, so all of them consider that the values of plasma glucose concentration during an OGTT must lie between definite ranges at specific times. In this sense, the ECDCDM criterion uses only two critical values: the plasma glucose concentration sample at  $t = 0$  min,  $[G]_0$ , known as fasting value or basal, for Impaired Fasting Glucose (IFG) and DM2 diagnosis, and the plasma glucose concentration sample at  $t = 120$  min,  $[G]_{120}$ , for IGT and DM2 diagnosis (Table 1).

Since none of these criteria were originally developed in order to describe the blood or plasma glucose concentration dynamics, none of them consider this as another possible diagnostic criterion. On the other hand, due to the reduced number of samples, all of these criteria implicitly consider that experimental values obtained during an OGTT, describe a blood glucose dynamics that can be fitted to a single time function.

Actually, in order to simulate blood glucose dynamics there exists a number of mathematical models, most of them based on a set of linear or nonlinear differential equations, mainly supported on the basis of compartmental system analysis [4–7], but regardless of its complexity, these models also consider a single function to simulate blood glucose concentration dynamics, so many often, some of the existing models do not accurately match experimental data. In order to explore a different point of view, and based on the well known fact that there exist at least three main proved mechanisms that release glucose to system circulation: hepatic, muscular and renal gluconeogenesis [8,9], it is proposed that a single function is not adequate for an accurate plasma glucose dynamics description.

## Hypotheses

Blood or plasma glucose concentrations can be considered as the output of a linear second-order system viewed as a “black box” where the input is a single unit impulse excitation (the glucose load) and the system output is a composite signal  $g(t)$  conformed by a sum of functions, hypothetically

related with the well-known endogenous glucose release (hepatic, renal, muscular, etc.), that describes blood/plasma glucose concentration dynamics. That is, the output signal  $g(t)$  is defined as

$$g(t) = [G]_0 + \sum C_i \cdot \exp(-\alpha_i \cdot (t - tr_i)) \cdot \sin(\omega_i \cdot (t - tr_i)) \cdot U(t - tr_i)$$

for  $i = 1, 2, 3, \dots, N$ .

where parameters of the  $i$ th function are:  $[G]_0$  is the fasting plasma glucose concentration (mg/dl),  $C_i$  is the amplitude (mg/dl),  $\alpha_i$  is the damping factor ( $\text{min}^{-1}$ ),  $\omega_i$  is the angular frequency ( $\text{min}^{-1}$ ),  $t$  is the time (min),  $tr_i$  is the time shift (min) and  $U(t - tr_i)$  is the unit step function shifted by  $tr_i$  minutes.

## Materials and methods

Three sets of plasma glucose concentration values, both theoretical and experimental, were used. For part I (simulation), data were obtained by performing the sum of three arbitrary ( $\Delta t = 2$  min) generated functions and ‘experimental’ data collection was made using the proposed sample interval of  $\Delta t = 10$  min. For part II (experimental), a number of OGTT using  $\Delta t = 10$  min were performed on asymptomatic patients. All patients signed informed consent and studies were made according with the Helsinki Declaration. Because system output signal  $g(t)$  is described by a different set of functions depending on used sample interval, and in order to illustrate the proposed hypotheses, only two representative cases were selected. These two representative cases were processed as they were sampled at three different intervals:  $\Delta t = 60$ ,  $\Delta t = 30$  and  $\Delta t = 10$  min. An algorithm that performs an optimized search in a least squares sense for each parameter in the direction of the coordinate axes was used [10].

## Results

### Part I (simulation)

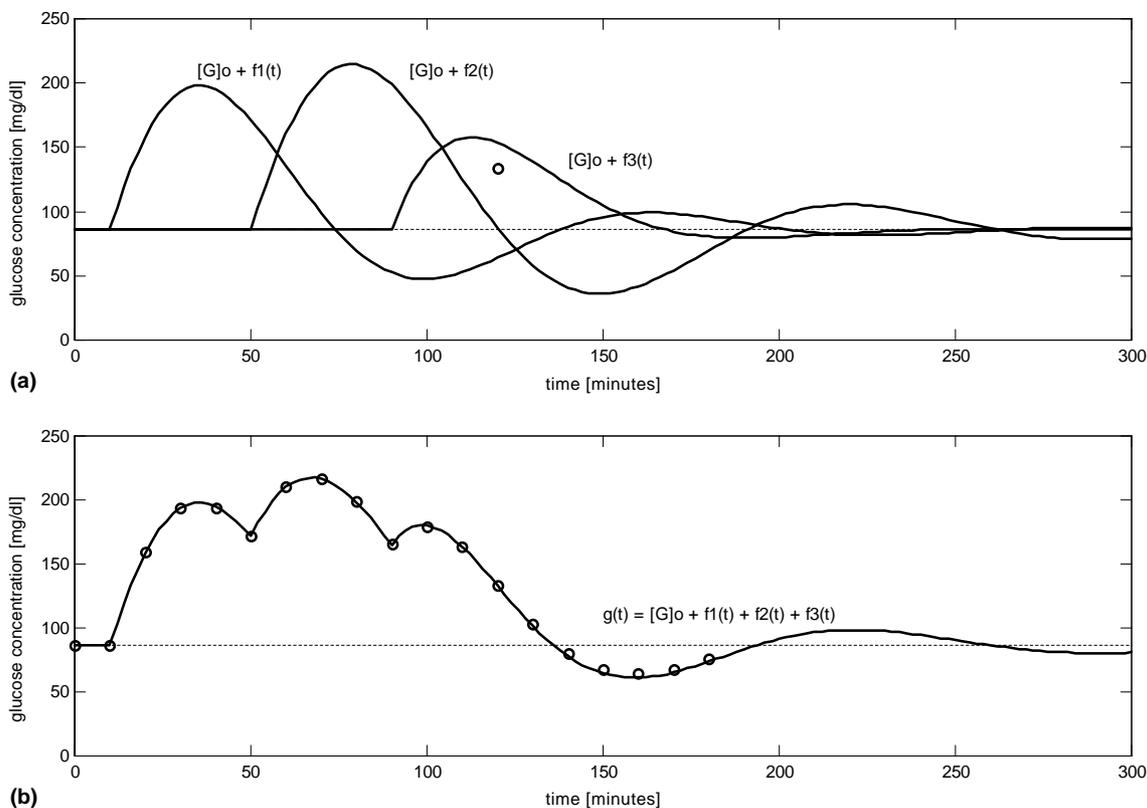
In a pure theoretical sense, once the sum of the three arbitrary generated functions that simulate a

theoretical OGTT was performed, 'experimental' data were taken from this signal using  $\Delta t = 10$ . The three arbitrary generated functions are shown in Fig. 1(a). 'Experimental' and calculated data are shown in Table 2. Theoretical and recovered parameters for each function are presented in Table 3. Calculated statistical parameters between theoretical and recovered data using a linear regression were:  $r = 0.9999$ ,  $r^2 = 0.9998$ , slope = 1.0134, y-axis-cross = -2.8895. The single open circle in Fig. 1(a) represents actual plasma glucose concentration value at 120 min sample,  $[G]_{120}$ . Both signals, theoretical and recovered, are presented in Fig. 1(b)). It is noticed that  $[G]_{120}$  is the algebraic sum of the fasting value ( $[G]_0$ ) plus the three calculated functions at this explicit time. Hence, from the recovered functions,  $[G]_0 = 86$  mg/dl,  $f_1(120) = -22.1693$  mg/dl,  $f_2(120) = 1.454$  mg/dl and  $f_3(120) = 67.6316$  mg/dl. It follows that  $g(120) = [G]_0 + f_1(120) + f_2(120) + f_3(120) = 86 - 22.1693 + 1.4540 + 67.6316 = 132.9163$  mg/dl, very close to the actual theoretical value of 133.7267 mg/dl, a difference of 0.8104 mg/dl and an error of 0.66%.

## Part II (experimental)

Depending on used sample interval, output signal  $g(t)$  can be viewed as a signal composed by a single function ( $N = 1$ ) or as a more complex signal composed by the sum of at least two functions ( $N \geq 2$ ). The two selected cases were: One non diabetic case (subject A) and one diabetic case (subject B). The non diabetic case was considered because  $[G]_0 < 110$  mg/dl,  $[G]_{120} < 140$  mg/dl and at all the other times, plasma glucose concentrations were  $\ll 200$  mg/dl. (Table 4). The diabetic case was considered because  $[G]_{120} \geq 200$  mg/dl (Table 5). Moreover, for this case, depending on sample interval, there exists more than one sample with plasma glucose concentration  $\geq 200$  mg/dl: two using  $\Delta t = 30$  min ( $[G]_{90}$ ,  $[G]_{120}$ ), and six using proposed  $\Delta t = 10$  min ( $[G]_{70}$ ,  $[G]_{80}$ ,  $[G]_{90}$ ,  $[G]_{120}$ ,  $[G]_{130}$ ,  $[G]_{140}$ ). In order to illustrate the system response ability to reach basal value, all functions were extrapolated to 300 min.

(i)  $\Delta t = 60$  min: Using this sample interval, the signal  $g(t)$  for both subjects is a monofunction ( $N = 1$ ). Plots for this single function are shown in



**Figure 1** Blood glucose concentration dynamics during a theoretical OGTT. (a) Three arbitrary generated functions that simulate an OGTT. The open circle is actual  $[G]_{120}$ . (b) 'Experimental' data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ .

**Table 2** 'Experimental' and calculated blood glucose concentrations values for a theoretical OGTT.

0 min		10 min		20 min		30 min		40 min		50 min		60 min		70 min		80 min		90 min		100 min		110 min		120 min		130 min		140 min		150 min		160 min		170 min		180 min	
exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.		
86	86	86	86	159.4	158.01	193.47	193.48	194.07	194.83	172.13	171.44	210.61	209.95	216.83	216.13	198.55	197.84	165.57	164.97	179.47	179.71	163.25	163.25	133.73	132.92	103.55	101.85	80.45	78.00	67.48	64.58	64.18	61.20	68.00	65.36	75.65	73.74

**Table 3** Theoretical and calculated function parameters for the theoretical OGTT.

	$C_1$ (mg/dl)	$\alpha_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$\omega_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$tr_1$ (min)	$C_2$ (mg/dl)	$\alpha_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$\omega_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$tr_2$ (min)	$C_3$ (mg/dl)	$\alpha_3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$\omega_3$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$tr_3$ (min)
Theoretical	200.0000	0.0200	0.0465	10	190.0000	0.0150	0.0449	50	180.0000	0.0300	0.0400	90
Calculated	180.3540	0.0167	0.0491	10	197.1582	0.0134	0.0446	50	181.2884	0.0307	0.0405	90

Values are in mg/dl.

**Table 4** Plasma glucose concentrations values for subject A.

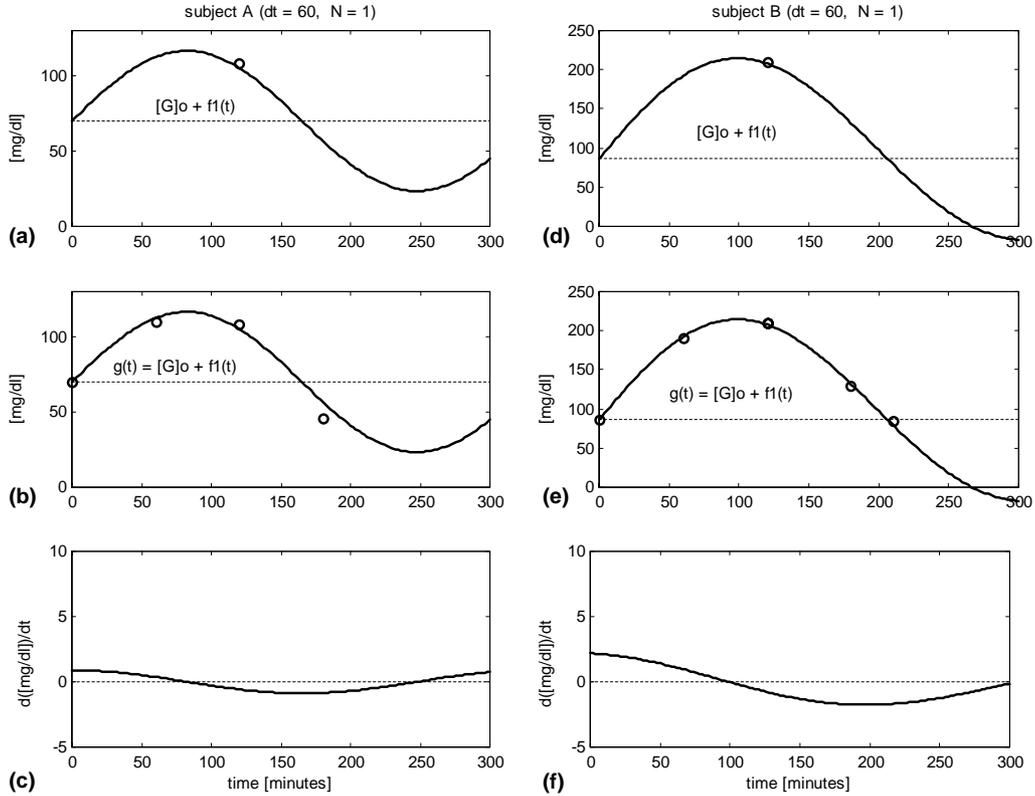
0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min	90 min	100 min	110 min	120 min	130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	190 min
70	76	79	101	115	109	110	98	84	97	90	106	108	100	91	79	69	56	46	43

Values in mg/dl.

**Table 5** Plasma glucose concentrations values for subject B.

0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min	90 min	100 min	110 min	120 min	130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	190 min	200 min	210 min
86	149	158	139	144	155	191	230	233	203	167	196	210	211	210	188	156	148	130	116	89	85

Values in mg/dl.



**Figure 2** Blood glucose dynamics for non diabetic case (subject A) and diabetic case (subject B) using standard sampling  $\Delta t = 60$  min. (a) Blood glucose dynamics is conformed by a single function. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (b) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . (c) Derivative with respect to time of blood glucose concentration. (d) Blood glucose dynamics is conformed by a single function. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (e) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . (f) Derivative with respect to time of blood glucose concentration.

Fig. 2. The single open circle in Figs. 2(a) and (d) is  $[G]_{120}$ . The fit to experimental data are presented in Fig. 2(b) for subject A and in Fig. 2(e) for subject B. Derivatives of  $g(t)$  with respect to time are presented in Fig. 2(c) for subject A and in Fig. 2(f) for subject B. Calculated function and statistical parameters for both cases are presented in Table 6.

(ii)  $\Delta t = 30$  min: Using this sample interval, subject A shows a signal  $g(t)$  composed by two functions ( $N = 2$ ) whereas subject B shows a monofunction ( $N = 1$ ). Plots for these functions are shown in Fig. 3. The single open circle in Figs. 3(a) and (d) is  $[G]_{120}$ . The fit to experimental data are presented in Fig. 3(b) for subject A and in Fig. 3(e) for subject B. Derivatives of  $g(t)$  with respect to time are presented in Fig. 3(c) for subject A and in Fig. 3(f) for subject B. Calculated function and statistical parameters for both cases are presented in Table 6.

(iii)  $\Delta t = 10$  min: Using this sample interval, subject A shows a signal  $g(t)$  composed by three functions ( $N = 3$ ), whereas for subject B, the signal

$g(t)$  is composed by four functions ( $N = 4$ ). Plots for these functions are shown in Fig. 4. The single open circle in Figs. 4(a) and (d) is  $[G]_{120}$ . The fit to experimental data are presented in Fig. 4(b) for subject A and in Fig. 4(e) for subject B. Derivatives of plasma glucose concentration with respect to time are presented in Fig. 4(c) for subject A and in Fig. 4(f) for subject B. Calculated function and statistical parameters for both cases are presented in Table 6.

## Discussion

Plots for subjects A and B using  $\Delta t = 60$  and plot for subject B using  $\Delta t = 30$  seem to be characterized by a signal  $g(t)$  conformed by a single function ( $N = 1$ ), whereas for subject A using  $\Delta t = 30$ , the signal  $g(t)$  is conformed by two functions ( $N = 2$ ), but these apparent shapes are a consequence of the intervals used. For these four plots, apparent hypoglycemic tendencies are also shown, more

**Table 6** Calculated function and statistical parameters for non-diabetic (subject A) and diabetic (subject B) cases using the three different sampling intervals.

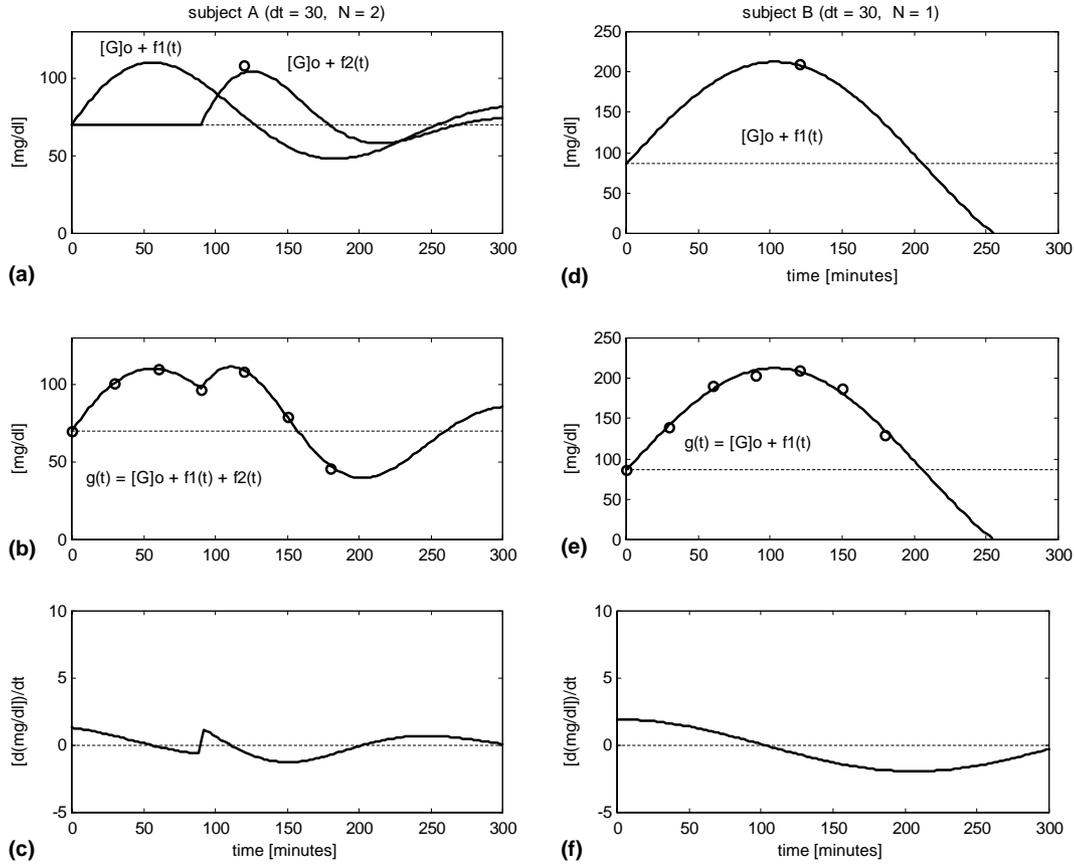
Function parameters	Subject A			Subject B		
	$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$	$\Delta t = 60$	$\Delta t = 30$	$\Delta t = 10$
$C_1$ (mg/dl)	46.59002	53.2661	115.2308	142.843	126.5822	169.8941
$\alpha^1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$3.3932 \times 10^{-10}$	$4.74 \times 10^{-3}$	$2.85 \times 10^{-2}$	$1.0472 \times 10^{-3}$	$6.66 \times 10^{-10}$	$3.85 \times 10^{-2}$
$\omega - 1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$1.9043 \times 10^{-2}$	$2.46 \times 10^{-2}$	$3.67 \times 10^{-2}$	$1.5224 \times 10^{-2}$	$1.53 \times 10^{-2}$	$5.76 \times 10^{-2}$
$tr_1$ (min)	0	0	20	0	0	0
$C_2$ (mg/dl)		55.06247	3.27031			149.6051
$\alpha_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )		$1.18 \times 10^{-2}$	$2.21 \times 10^{-2}$			$2.77 \times 10^{-9}$
$\omega_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )		$3.52 \times 10^{-2}$	$9.31 \times 10^{-2}$			$3.61 \times 10^{-2}$
$tr_2$ (min)		90	80			30
$C_3$ (mg/dl)			78.4			242.0
$\alpha_3$ ( $\text{min}^{-1}$ )			$1.60 \times 10^{-2}$			$1.26 \times 10^{-9}$
$\omega_3$ ( $\text{min}^{-1}$ )			$5.41 \times 10^{-2}$			$3.20 \times 10^{-2}$
$tr_3$ (min)			100			100
$C_4$ (mg/dl)						271.0
$\alpha_4$ ( $\text{min}^{-1}$ )						$1.43 \times 10^{-2}$
$\omega_4$ ( $\text{min}^{-1}$ )						$8.61 \times 10^{-3}$
$tr_4$ (min)						160
Statistical parameters						
$r$	0.9958	0.9997	0.9839	0.9988	0.9949	0.9748
$r^2$	0.9916	0.9994	0.9681	0.9976	0.9898	0.9503
Slope	0.8266	0.9872	0.9721	1.0137	1.0091	0.9562
y Intercept	18.7378	1.6913	3.4911	-2.7363	-2.0048	13.1817

severe and evident in the diabetic case (Figs. 2(d) and (e) and 3(d) and (e)). Using the proposed  $\Delta t = 10$  min, plasma glucose concentration dynamics is better described by three functions ( $N = 3$ ) for subject A, whereas for subject B, the signal  $g(t)$  is better described by four functions ( $N = 4$ ). There are some particular facts that otherwise cannot be viewed. Subject A presents a time shift of 20 min (Figs. 4 (a)–(c)) that is not present in subject B (Figs. 4(d)–(f)). For subject B it is clear the existence of severe tendencies to hypoglycemia, but it is also clear that these hypoglycemic tendencies are compensated by the action of counterregulatory mechanisms (Figs. 4(d) and (e)). For subject A, there were detected a more moderate tendencies to hypoglycemia, however, these tendencies are also compensated by the presence of counterregulatory mechanisms (Figs. 4(a) and (b)).

## Interpretation

When an OGTT is performed, there exists only one exogenous excitation (the glucose load) at the beginning ( $t = 0$ ), so the best way to explain these counterregulatory mechanisms is to hypothesize

the existence of endogenous excitations (i.e. the hepatic, renal and/or muscular glucose release) that acts as compensatory mechanisms [8]. Moreover, it is noticed that when actual plasma glucose concentration presents a specific value of negative slope (Figs. 4(c) and (f)), but plasma glucose concentration is clearly far the fasting value (Figs. 4(b) and (e)), a strong endogenous excitation (Figs. 4(a) and (d)) is activated in order to protect the whole system against the hypoglycemic tendency. However, it is interesting that nevertheless these negative slopes, when plasma glucose concentration is near the basal value, no endogenous excitation is detected. It is noticed the narrow range on negative slope values that elicit these endogenous excitations (Figs. 4(c) and (f)). In accordance with the conditions under endogenous excitations are elicited, it is also hypothesized that there exists a possible glucosensitive cell group, organ or mechanism highly sensitive to both actual blood glucose concentration magnitude and time rate change on blood glucose concentration. It is interesting to observe that, although these endogenous excitations were not detected using  $\Delta t = 60$ , or  $\Delta t = 30$  for subject B, this not mean that these excitations do not exist. On the other hand, it is noticed that the amplitudes of endogenous excitations for the



**Figure 3** Blood glucose dynamics for non diabetic case (subject A) and diabetic case (subject B) using standard sampling  $\Delta t = 30$  min. (a) Blood glucose dynamics is conformed by two functions. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (b) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t)$ . (c) Derivative with respect to time of blood glucose concentration. (d) Blood glucose dynamics is conformed by a single function. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (e) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t)$ . (f) Derivative with respect to time of blood glucose concentration.

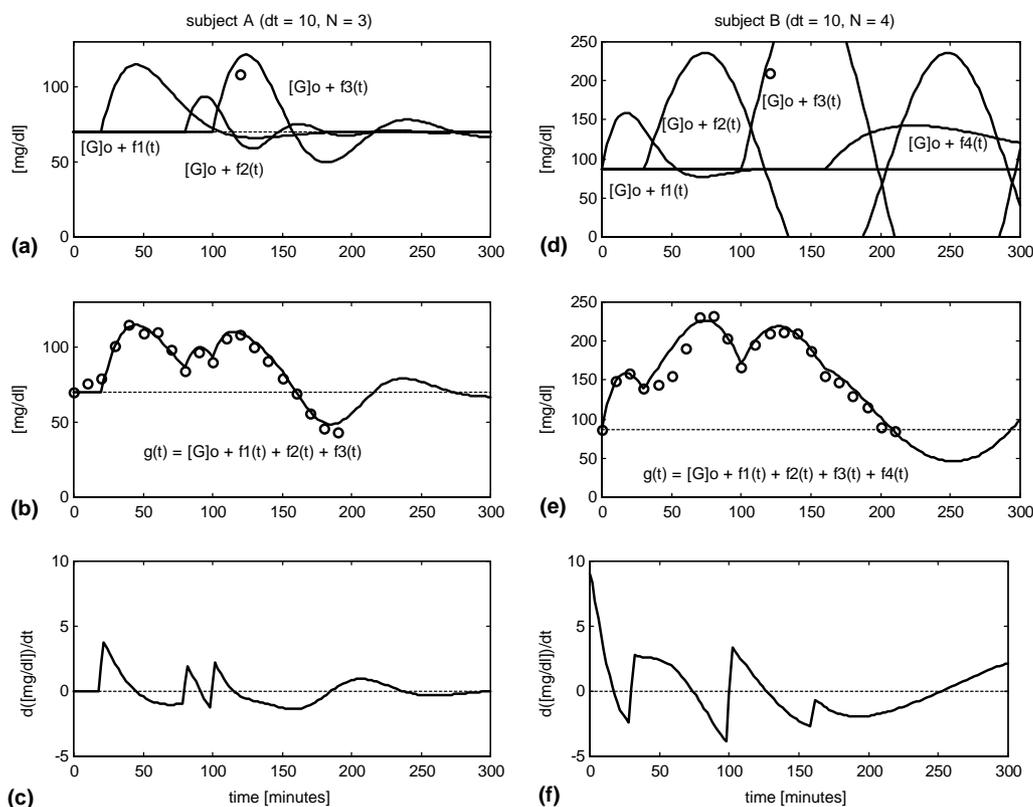
diabetic case are higher than the amplitudes of endogenous excitations for the non-diabetic case (Figs. 4(a) and (d)). This is in accordance to Meyer et al. [11], since they was pointed out that systemic, renal and hepatic endogenous glucose release in diabetic subjects are higher than in non diabetic subjects.

Presented results lead to the following questions:

- (a) Are the obtained parameters for  $\Delta t = 10$  min, that better describe blood glucose concentration dynamics, more closely related with the physiologic-metabolic process of glucose metabolism?
- (b) Is these possible glucosensitive cell group, organ or mechanism closely related to the hepatic, renal or muscular gluconeogenesis ?

## Conclusions

Based on obtained results, we conclude that a single time function is not adequate for an accurate fitting to the data obtained during an OGTT. On this basis, proposed sample time interval of  $\Delta t = 10$  min, multifunctional approach ( $N \geq 2$ ), that is hypothetically related to endogenous excitations, and time test duration of at least 180 min are more adequate test polices in order to obtain a more accurate description of blood/plasma glucose concentration dynamics. It is also suggested that each of the  $N$  functions which conforms the signal  $g(t)$ , and the endogenous excitations, are closely related. This could lead to a better understanding on the complexity of blood glucose metabolism, and perhaps in clinical practice, of some utility in prevention of Type 2 Diabetes Mellitus.



**Figure 4** Blood glucose dynamics for non diabetic case (subject A) and diabetic case (subject B) using proposed sampling  $\Delta t = 10$  min. (a) Blood glucose dynamics is conformed by three functions. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (b) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t)$ . (c) Derivative with respect to time of blood glucose concentration. (d) Blood glucose dynamics is conformed by four functions. Open circle is actual  $[G]_{120}$ . (e) Experimental data (open circles) and recovered signal (solid line). Recovered signal is defined as  $g(t) = [G]_0 + f_1(t) + f_2(t) + f_3(t) + f_4(t)$ . (f) Derivative with respect to time of blood glucose concentration.

## References

- [1] National Diabetes Data Group: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- [2] World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. World Health Organization, Geneva, Tech. Rep. Ser., no. 727; 1985.
- [3] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- [4] Della Corte M, Romano S, Voeghelin MR, Serio M. On a mathematical model for the analysis of the Glucose Tolerance Curve. *Diabetes* 1970;19:445-9.
- [5] Gatewood L, Ackerman E, Rosevear JW, Molnar GD. Modeling blood glucose dynamics. *Behavioral Sci* 1970;15: 72-87.
- [6] Ackerman E, Gatewood L. Modified compartmental analysis. In: *Mathematical models in the health sciences*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1979 [Chapter 3].
- [7] Celeste R, Ackerman E, Gatewood L, Reynolds C, Molnar GD. The role of glucagon in the regulation of blood glucose: model studies. *Bull Math Biol* 1978;40:59-77.
- [8] Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis. Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001;24:382-91.
- [9] Meyer M, Dostou JM, Gerich JE. Role of the human kidney in glucose counterregulation. *Diabetes* 1999;48:943-8.
- [10] Trujillo-Arriaga HM. Desarrollo de un Algoritmo de Aproximación Funcional y Propuesta de Valoración para la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa. Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica. UAM, Iztapalapa; 1988.
- [11] Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1998;102:619-24.

Also available on

SCIENCE @ DIRECT®

www.sciencedirect.com



## The impaired hyperglycemic peak as an additional indicator of Type 2 Diabetes development is misdetected

Héctor Miguel Trujillo-Arriaga<sup>a,\*</sup>, Rubén Román-Ramos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Departamento de Ingeniería Eléctrica, Área de Ingeniería Biomédica, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Colonia Vicentina Delegación Iztapalapa C.P. 09340, Mexico, Mexico DF*

<sup>b</sup> *Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Departamento de Ciencias de la Salud, Área de Investigación Médica, Mexico, Mexico DF*

Received 10 March 2003; accepted 8 November 2003

**Summary** Because there is not an optimal control for Type 2 diabetes mellitus (DM2), which encompasses about 90% of diagnosed diabetic patients, its prevention is key. Early detection of DM2 development can be made through impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance diagnosis. However, cases exist when oral glucose tolerance test (OGTT) results show an hyperglycemic peak  $\geq 200$  mg/dl as a unique alteration. This alteration is defined as impaired hyperglycemic peak (IHP) and should be considered as an additional early indicator of DM2 development. Because IHP is commonly misdetected by the standard OGTT, it is proposed that this misdetection can be solved using a closer sampled OGTT. The objective of this research was to detect IHP on 225 volunteers using a 10 min sampled OGTT during 2 h. Results show the existence of IHP in 25 cases, making it the most frequent and the less detected OGTT alteration. In eight of these cases, IHP could not have been detected using a standard OGTT, because at 30, 60 and 90 min, plasma glucose concentrations were  $<200$  mg/dl, however, at 40, 50, 70, and/or 80 min, IHP exists.  
© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the most important problems in medicine. The number of people affected increases daily, so diabetes is in third place behind cardiovascular and oncological diseases as the leading cause of death in many countries. There are two main types of DM: (a) Type 1 DM (DM1) is characterized by rapid development due to an autoimmune destruction against the  $\beta$ -pan-

creatic islets which results in an absolute insulin deficiency and (b) Type 2 DM (DM2) establishes itself slowly over several years due to the development of insulin resistance and encompasses about 90% of diagnosed diabetic patients. Upon being diagnosed with DM2, vascular complications, highly correlated with the presence of hyperglycemic values above 200 mg/dl, often already exist [1–3]. In spite of the advances in DM2 research, it continues to date to be an incurable disease and its control is far from optimal. For this reason, researchers must work intensely on its prevention [4,5]. To this end, it is indispensable to be able to detect DM2 development as early as possible. Currently, impaired fasting glucose (IFG) is diag-

\* Corresponding author. Tel.: + 55-5804-6448; fax: +55-5804-4628.

E-mail address: [hmta@xanum.uam.mx](mailto:hmta@xanum.uam.mx) (H.M. Trujillo-Arriaga).

nosed when plasma glucose levels at fasting are between 110 and 125 mg/dl, and into the standard  $\Delta t = 30$  min sampled oral glucose tolerance test (OGTT), impaired glucose tolerance (IGT) is diagnosed when plasma glucose levels at 120 min are between 140 and 199 mg/dl and diabetes mellitus is diagnosed when plasma glucose levels are  $\geq 126$  mg/dl at fasting and/or  $\geq 200$  mg/dl at 2 h [6–8]. Due to the existence of strong epidemiological evidence which suggests that a plasma glucose concentration  $\geq 140$  mg/dl at 2 h is associated with the risk of subsequent diabetes and cardiovascular disease, IGT is considered to be the previous phase on DM2 establishment and therefore, the golden early indicator of DM2 development [5,9,10]. At that time, the diagnostic potential of the OGTT was not maximized, because cases exist in which, although the detected hyperglycemic peak (HP) reaches levels  $\geq 200$  mg/dl, DM is not diagnosed due to the absence of symptoms and the absence of IFG and/or IGT diagnose. These cases should be defined as an impairment of glucose tolerance at the hyperglycemic peak, or shortly, as impaired hyperglycemic peak (IHP), and classified as an additional indicator of DM2 development. However, the IHP is misdetected by the standard  $\Delta t = 30$  min sampled OGTT.

### Hypothesis

The IHP can always be detected using a closer sampling than the standard sampled OGTT.

### Objective

To detect IHP, IGT and IFG as early indicators of Type 2 Diabetes by performing a frequently sampled OGTT using the following sampling intervals: 0 (fasting), 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, and 120 min.

### Materials and methods

OGTTs were performed on 225 healthy volunteers at resting state conditions using the sampling stated above. Previous confirmation that all subjects had a daily ingestion of at least 150 g of carbohydrates during the three previous days and had a fasting of 10–12 h, all tests began at 08:00 h. After verifying that fasting plasma glucose values were under 126 mg/dl, each subject drank, in less than a minute, a load of 75 g of anhydrous glucose dis-

solved in 250 ml of water. Plasma glucose concentrations were determined using an automated analyzer (Spectrum®, Abbott).

### Studied subjects

All of the 225 subjects satisfied the following criteria:

- (a) *Inclusion criteria:* Subjects without signs, symptoms, and/or diagnosis of diabetes mellitus, without any medical treatment and between the ages of 20 and 70 years.
- (b) *Exclusion criteria:* Subjects with either hypoglycemia, menstruation, pregnancy, or hepatic or renal damage; those under medical referral, and those under stressful situations due to any physical or emotional cause. Pre or post study detected diabetic cases were also discarded.

All subjects were instructed about possible risks and benefits of the study. All of them signed an informed consent document in agreement with the Helsinki Declaration.

### Results

Using the proposed sampling, the results of this research showed one or more OGTT alterations (IGT, IFG, and/or IHP) in 25 (11.11%) of the 225 studied subjects (Table 1). The IHP was found to be the most common alteration in the OGTT, either considered by itself or in combination with another alteration (Table 2). The IHP, IGT, and IFG prevalence rates were 11.11%, 4.0%, and

**Table 1** Distribution of the detected earlier Type 2 Diabetes indicators when the OGTT is performed using standard ( $\Delta t = 30$  min) and proposed ( $\Delta t = 10$  min) samplings.

Diagnose	Sampling	
	$\Delta t = 30$ min	$\Delta t = 10$ min
IHP	8	16
IHP + IGT	7	8
IHP + IGT + IFG	1	1
IGT	1	0
N	8	0
Totals	25	25

IHP, impaired hyperglycemic peak; IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose; and N, Normal.

**Table 2** Plasma glucose concentrations (mg/dl) and diagnose when the OGTT is performed using standard ( $\Delta t = 30$  min) and proposed ( $\Delta t = 10$  min) samplings.

Case	Time (min)										Diagnose				
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	$\Delta t = 10$ min	$\Delta t = 30$ min
1	77	92	144	187	217	218	197	185	169	140	105	76	58	IHP	N
2	76	76	132	163	214	204	171	154	134	83	78	80	114	IHP	N
3	78	92	144	186	209	185	157	144	124	114	108	92	50	IHP	N
4	81	100	162	180	208	176	163	155	129	114	112	115	115	IHP	N
5	85	83	125	160	206	195	159	152	139	146	125	111	86	IHP	N
6	76	76	116	160	190	213	178	185	170	158	151	135	96	IHP	N
7	72	126	160	157	158	201	159	137	129	113	112	119	122	IHP	N
8	72	103	130	143	155	194	170	216	213	164	166	141	124	IHP	N
9	93	114	190	223	231	197	168	178	174	180	175	143	128	IHP	IHP
10	108	111	183	212	220	182	135	128	117	91	73	84	91	IHP	IHP
11	68	86	148	203	217	200	210	168	181	134	127	124	118	IHP	IHP
12	60	139	154	215	208	202	210	183	151	133	116	87	31	IHP	IHP
13	80	132	176	203	207	161	140	127	134	131	118	89	81	IHP	IHP
14	57	66	131	181	203	245	240	185	190	194	156	149	135	IHP	IHP
15	93	103	173	195	203	206	211	187	164	141	154	150	119	IHP	IHP
16	99	138	174	214	192	203	192	217	191	144	141	129	82	IHP	IHP
17	85	131	149	189	211	208	184	187	172	165	167	163	142	IGT, IHP	IGT, IHP
18	97	122	194	197	209	225	223	227	218	188	154	136	151	IGT, IHP	IGT, IHP
19	66	81	104	177	209	206	205	202	202	207	208	198	167	IGT, IHP	IGT, IHP
20	77	97	164	193	208	222	241	218	218	182	179	167	152	IGT, IHP	IGT, IHP
21	62	72	114	148	191	215	230	218	224	213	211	167	156	IGT, IHP	IGT, IHP
22	75	68	84	135	182	195	207	220	199	198	214	205	197	IGT, IHP	IGT, IHP
23	102	97	114	158	179	219	217	228	216	199	218	166	159	IGT, IHP	IGT, IHP
24	72	76	90	132	143	172	194	197	205	201	199	184	148	IGT, IHP	IGT, IHP
25	114	118	218	248	273	253	253	254	262	270	250	220	170	IFG, IGT, IHP	IFG, IGT, IHP
Mean	81.00	99.96	146.92	182.36	201.72	203.88	192.56	186.08	177.00	160.12	152.68	137.20	119.68		
S.D.	14.86	22.78	33.45	29.21	25.90	20.75	32.17	34.20	38.21	43.41	46.24	40.55	40.46		

IHP could appear alone or accompanied for one or two of the other already OGTT detected earlier Type 2 Diabetes indicators.

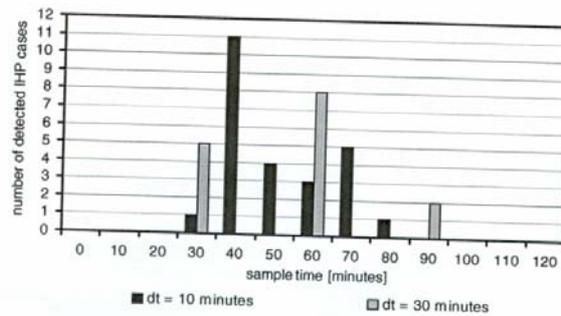


Figure 1 Time distribution of IHP occurrence considering standard ( $\Delta t = 30$  min) and proposed ( $\Delta t = 10$  min) sampling intervals.

0.44%, respectively. If the standard sampling were used, OGTT alterations would have been found in only 17 of the 225 subjects studied. On the other hand, when the time interval between samples is reduced, both the IHP magnitude and its time distribution change (Fig. 1). Experimentally, the HP found using an OGTT with the standard sampling ( $\Delta t = 30$  min) is often lower than the one found with the shorter proposed sampling ( $\Delta t = 10$  min), which hinders IHP diagnosis. Specifically, using the proposed sampling, eight IHP cases were detected that would otherwise have appeared in the normal range if the standard sampling were used. Graphic explanation can be seen in Fig. 2.

## Discussion

### Sampling interval

It is interesting to compare the proposed sampling with the commonly used standard sampling. If we consider only the OGTT values obtained using the standard sampling, there are some cases that would be classified as normal, because of the absence of DM2 signs and symptoms, plasma glucose concentrations at fasting  $\geq 110$  mg/dl and plasma glucose concentrations  $\geq 140$  mg/dl at 120 min. Otherwise, the same cases showed were found to be abnormal if proposed sampling were used.

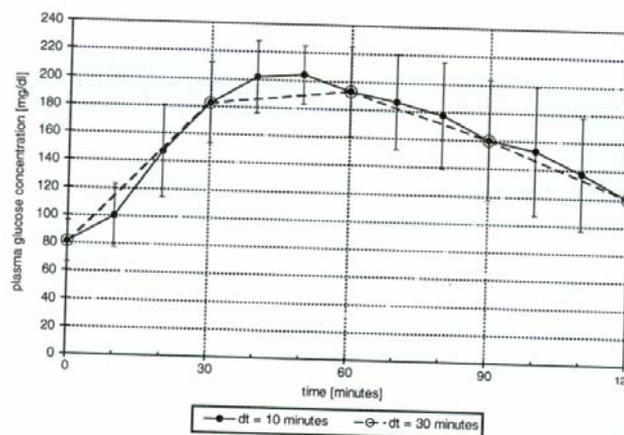


Figure 2 Superimposed plots of mean values for the eight detected "normal" cases when standard sampling was used (dashed line), and the same IHP detected cases when proposed sampling was used (continuous line).

## Implications

Hyperglycemia equal or higher than 200 mg/dl, regardless of its origin, either postprandial or glucose postload, is considered as one of the first carbohydrate metabolism abnormalities, strongly associated with diabetic retinopathy [4,5,11–14] and both the development and diagnosis of DM2, and it is considered as a serious risk factor in the development of cardiovascular diseases, which can lead to coronary cardiac disease (CCD), cerebral vascular accident (CVA) [11], and an increase in neoplasias [15]. The excess plasmatic glucose concentration ( $\geq 200$  mg/dl) that exists during hyperglycemic postprandial or glucose postload peaks binds to the structural proteins of blood vessels (arteries and arterioles), modifying their mechanical rigidity, which in turn leads to the development of the characteristic micro and macrovascular complications of DM2. This statement was confirmed by the results obtained by the DECODE research group [16,17], who demonstrated that cardiovascular morbidity and mortality due to macrovascular complications of DM2 are more correlated to postload or postprandial hyperglycemia than to basal glycemia. Moreover, the present study demonstrates that plasma glucose concentrations at fasting are not correlated with hyperglycemic peak values, ( $r = 0.2656$  for standard sampling and  $r = 0.3236$  for proposed sampling), and fasting value by itself is not sufficient to identify those subjects with augmented risk of death associated with hyperglycemia [10,15].

## Early detection

Considering that microvascular complications often already exist at the time DM2 is diagnosed [1], the adequate detection of alterations on OGTT values would allow people to take preventive and/or corrective measures earlier to avoid further microvascular aggravation and prevent or at least postpone the onset of DM2. Although there is currently no conclusive evidence indicating the existence of any particular plasma glucose concentration threshold correlated with the development of DM complications, it is known that hyperglycemia is closely correlated with the pathogenesis of these complications [2,4,13,18]. From the results obtained in the present research, it is clear that both the apparent location of the HP and the overall diagnosis could drastically change depending on used sampling. On these grounds, we believe that the

adequate detection of hyperglycemic concentrations above 200 mg/dl and their corresponding times of occurrence during the OGTT could be an important factor in the early detection of DM2 development, and would allow necessary preventive actions to be taken in order to keep glycemia closer to normal values.

## Misdiagnosis

Our research demonstrates that when standard sampling was used, it was possible to obtain some 'normal' OGTT curves where plasmatic glucose concentration  $\geq 200$  mg/dl was detected using proposed sampling. Therefore, it can be stated that the standard sampling interval commonly used in clinical practice could lead to an inaccurate interpretation of OGTT results, hindering the early detection and diagnosis of DM2. Considering the consensus in the fact that illness begins at least ten years before DM is diagnosed, chronic visual, cardiovascular and/or neural complications can already exist when DM2 is diagnosed. It follows from here the relevance of having additional diagnostic tools like the IHP, beyond the existing IGT and IFG for the earliest possible detection of the onset of DM.

## Suggestions

- (a) If the standard ( $\Delta t = 30$  min) sampling is complemented with the samples at 40, 50, 70 and 80 min, it is possible to detect more closely the magnitude and the time occurrence of the true HP.
- (b) We suggest the use of these complementary samples in a subsequent test when in a previous OGTT, the diagnosis of IGT has not been made, due to a glucose concentration value  $<140$  mg/dl at 120 min, but the presence of IHP is still suspected.
- (c) In order to facilitate IHP detection, we suggest the use of finger pick, reactive strips and a glucometer [19].
- (d) Because cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality in subjects with DM2 [15,18], lowering hyperglycemic values is crucial. In this sense, it has been demonstrated that more frequent food intake, but with a lower caloric content, diminishes maximal postprandial glycemic

values. Thus, in cases similar to those in our study where hyperglycemia is clearly present, we suggest the establishment of a personal preventive program based on a fragmented diet (5 or 6 meals per day) [15] and physical exercise [20–22].

- (e) Additionally, diverse agents as the biguanides and the thiazolidinediones, which decrease insulin resistance [23,24], are currently available and could be used in the pharmacological prevention of DM2.
- (f) We recognize that, in order to include proposed IHP indicator in the clinical procedures, further research has to be carried out.

## Conclusion

The IHP must be considered as an additional glucose metabolic abnormality detectable with a frequently sampled OGTT and can be defined as an impairment of the glucose tolerance at the Hyperglycemic Peak or Impaired Hyperglycemic Peak. In addition to the other already recognized OGTT alterations, IHP is one more of the characteristic metabolic abnormalities of DM2 development, and it could be a risk factor for worsening to DM. Hence, the adequate detection of this alteration is of paramount importance in the early detection of the development of DM2. Use of this information would make it possible to take a set of adequate physiological and/or pharmacological actions in order to prevent or at least postpone the definitive establishment of DM2. According to the results obtained in the present study, it can be seen that the IHP is the most common and the less detected glucose metabolic abnormality. This is, at least partially, due to the standard sampling that is widely used in clinical practice, which in some cases, classifies actual IHP curves as normal. For this reason, we urge researchers to conduct more studies as the present in order to obtain a better detection and more evidence of IHP as an early indicator of DM2, which would permit the prevention or at least the postponing of DM2 establishment.

## Acknowledgements

We express our gratitude to Claudia C. Contreras-Weber, José L. Flores-Sáenz, and Francisco J. Alarcón-Aguilar, all of them from the Pharmacology Laboratory at the Universidad Autónoma

Metropolitana, Unidad Iztapalapa, México, México, DF for the technical support for this study.

## References

- [1] Klein R, Klein B, Moss S. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:5559–70.
- [2] American Diabetes Association: Diabetic Retinopathy. Position Statement. *Diabetes Care* 2002;25:590–3.
- [3] Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Techn Rev Diabetes Care* 1998;21:143–56.
- [4] Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258–68.
- [5] Lindhal B, Weinehall L, Asplund K, Hallmans G. Screening for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1999;22:1988–92.
- [6] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1977;20:1183–97.
- [7] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
- [8] American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 1997;20(Suppl 1):S20–1.
- [9] Harris MI. Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes Care* 1989;12:464–74.
- [10] Harris MI, Flegal KM, Cowie CC. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
- [11] American Diabetes Association. Postprandial Blood Glucose. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2001;24:775–8.
- [12] Yudkin JS, Alberti KGMM, McLarty DG, Swai ABM. Impaired glucose tolerance. Is it a risk factor for diabetes or a diagnostic ragbag? *BMJ* 1990;301:397–402.
- [13] Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875–1891, 1992.
- [14] Bourn DM, Mann JL, McSkimming BJ, Waldron MA, Wishart JD. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994;17:1311–9.
- [15] Méndola J, Gomis R. Diabetes Mellitus Tipo 2. Nuevo enfoque terapéutico para una nueva epidemia. *Endocrinol Nutr* 2000;47:215–20.
- [16] DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371–5.
- [17] DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic Criteria. *Lancet* 1999;354:617–21.
- [18] American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24:775–8.
- [19] Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, Morales M, et al. Comparative accuracy of glucose monitors. *Arch Med Res* 1998;29:325–9.
- [20] Gúlias-Herrero A, Gómez-Pérez FJ. Diabetes y ejercicio. In: Gómez-Pérez FJ, Rull-Rodrigo JA, editors. *Tratado de*

- Diabetología. 1st ed. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán": México; 1997. p. 455–70.
- [21] American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 1):S40–4.
- [22] Larsen JJS, Dela E, Kjær M, Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM Patients. *Diabetol* 1997;40:447–53.
- [23] Román-Ramos R, Flores-Sáenz JLE, Alarcón-Aguilar FJ, Contreras-Weber CC, Rivas-Vilchis JF, Trujillo-Arriaga HM, Normalización de la Tolerancia a la Glucosa con Rosiglitazona. *Invest Méd Int* 2000;27:9–13.
- [24] Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with Type 2 Diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000;283:1695–702.

Also available on

SCIENCE @ DIRECT®

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ANÁLISIS DINÁMICO DE LA GLUCEMIA**

Tesis que presenta

**Héctor Miguel Trujillo Arriaga**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

Asesor

**Dr. Rubén Román Ramos**

12 de abril de 2007