

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 895**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2008.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2007 E 07405174 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2006786**

54 Título: **Método y sistema de control de la glucosa para monitorizar la respuesta metabólica individual y para generar una respuesta nutricional**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.09.2018

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel, CH

72 Inventor/es:

HEATON, KELLY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 681 895 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y sistema de control de la glucosa para monitorizar la respuesta metabólica individual y para generar una respuesta nutricional

Campo técnico

La invención se refiere a un método para monitorizar la respuesta metabólica individual y para generar una respuesta nutricional que permite monitorizar el efecto de alimentos y bebidas consumidos para un sujeto cualificado, en el que el sujeto cualificado tiene un nivel de glucosa en ayunas estable sin tener que usar insulina exógena. La invención se refiere además a un sistema de monitorización de glucosa para llevar a cabo el método así como a un producto de programa informático para llevar a cabo el método.

Antecedentes de la técnica

Después de la ingestión de alimentos o bebidas que contienen carbohidratos, estos carbohidratos se descomponen durante la digestión y de ese modo se convierten en mono y disacáridos, principalmente glucosa. La glucosa es una fuente de energía para las células del organismo. Esta energía se produce dentro de las células a través de la glicólisis y las reacciones posteriores del ciclo del ácido cítrico. La glucosa se transporta a las células a través del torrente sanguíneo del organismo. Por lo tanto, la ingestión de alimentos tendrá una influencia en la concentración de glucosa dentro del torrente sanguíneo; es decir, el nivel de glucosa en sangre cambiará.

Existe una evidencia significativa de que una dieta restringida en calorías promueve la buena salud (U. S. National Institute on Aging, estudio de envejecimiento de primates). Se recomienda que los humanos reciban entre el 45 y el 65% de la ingesta calórica diaria de los carbohidratos. Por lo tanto, un beneficio de una dieta restringida en calorías es una reducción general de los niveles de glucosa en sangre. Las concentraciones altas de glucosa en sangre se han correlacionado con numerosos problemas de salud, como el estrés oxidativo, el daño a los tejidos micro y macrovasculares, la enfermedad cardíaca, la hipertensión y la diabetes tipo II.

Ciertos alimentos que contienen carbohidratos se absorben rápidamente en el torrente sanguíneo, causando un aumento rápido de los niveles de glucosa en sangre y sobrealimentando enérgicamente al cuerpo con energía. Tales carbohidratos, como la harina refinada o la glucosa pura, requieren muy poca digestión para liberar sus azúcares y, por lo tanto, se absorben rápidamente en la sangre, a menudo a un ritmo que excede la capacidad del tejido corporal de metabolizar el exceso de energía. Los carbohidratos que son más difíciles de digerir o absorber aparecen en el torrente sanguíneo a un ritmo más lento después de la ingestión; y por lo tanto, es menos probable que cause un aumento significativo en los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, cualquier comida que contenga una gran cantidad de carbohidratos finalmente dará como resultado un nivel elevado de glucosa en la sangre, ya que la tasa metabólica del cuerpo va a la zaga de la inevitable liberación de azúcares de los alimentos en el intestino. El efecto hiperglucémico del consumo excesivo de carbohidratos es más pronunciado en individuos que sufren de resistencia a la insulina y/o supresión del glucagón alterado, condiciones que caracterizan el síndrome metabólico y la diabetes tipo II. Incluso en individuos sanos, las comidas que contienen grandes cantidades de carbohidratos de absorción rápida pueden provocar un aumento rápido de la glucosa sanguínea seguido de una disminución rápida (evidencia de concentraciones más altas de insulina circulante en respuesta al pico de glucosa).

El significado médico de la magnitud de las fluctuaciones de glucosa en sangre es un tema controvertido que ha sido objeto de una extensa investigación (véase, por ejemplo, G. Bolli, "Glucose Variability and Complications.", *Diabetes Care*, Vol. 29, Nº 7, julio 2006 (Editorial); M. Brownlee, "Glycemic Variability: A Hemoglobin A1c-Independent Risk Factor for Diabetic Complications." (Reimpresión) *JAMA*, abril 12, 2006-Vol 295, nº 14. pp. 1707-1708; K. Close, *Diabetes Close Up*, diciembre 2005, nº 54, DCU on Glycemic Variability; B. Hirsch et al., "Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?" *Journal of Diabetes and Its Complications.*, Vol. 19 (2005) pp. 178-181; I. Hirsch, "Is A1c the Best Measure of Glycemic Control?" formación de empresa, *North American Pharmacotherapy*. 2005; I.Hirsch, "Glycemic Variability: It's Not Just About A1C Anymore!" *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7, nº 5, 2005; L. Monnier et al., "Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes.", *JAMA* 2006; 295:1681-1687; J. Murphy, "RISK FACTORS: Acute Glycemic Variability Correlates With Oxidative Stress." 2005 *DiaVed*, Inc. May 2006).

Las consecuencias potenciales de las fluctuaciones crónicas de alto índice glucémico citadas en la literatura incluyen un riesgo incrementado de diabetes tipo II, hipertensión y enfermedad cardíaca. Un vínculo causal entre la magnitud de las fluctuaciones glucémicas y el riesgo de enfermedad crónica está respaldado por la evidencia clínica de una mayor producción de radicales libres a nivel celular, lo que daña el tejido vascular. Los altos niveles de fluctuación glucémica también se han asociado con hiperinsulinemia, cambios de humor, estimulación del apetito, fatiga y rendimiento atlético comprometido. Las fluctuaciones severas en el azúcar en la sangre se han correlacionado aún más con punzadas de hambre (ver, por ejemplo, EUA 6,905,702, Los Angeles Children's Hospital) y problemas crónicos de salud; las fluctuaciones frecuentes con gran amplitud se han correlacionado con el estrés oxidativo, el daño tisular micro y macrovascular.

Por lo tanto, una comida liberará carbohidratos en la sangre lentamente, produciendo un aumento gradual que es manejable por los tejidos del cuerpo. Por estas razones, también para promover el control del apetito y la seguridad para las personas que intentan perder peso, las nutricionistas Jenny Brand-Miller y Thomas Wolever recomiendan una dieta que minimice la magnitud de la respuesta glucémica.

Hay diferentes formas de cuantificar la progresión de un nivel de glucosa en un individuo. Un aspecto del cambio de la concentración de glucosa se refiere a la velocidad a la que el alimento o bebida ingerida puede aumentar el nivel de glucosa en sangre y el período de tiempo en que la glucosa en sangre permanece elevada. Esto generalmente se denota por el término "respuesta glucémica".

Se han establecido métricas para evaluar el impacto glucémico de los alimentos que contienen carbohidratos, a saber, el índice glucémico (GI) y la carga glucémica (GL). El índice glucémico (GI) es proporcional al área bajo la curva (AUC) cuando se traza la concentración de glucosa en sangre frente al tiempo, en donde solo se consideran las dos horas posteriores a la ingestión de una porción fija de carbohidratos (generalmente 50 g). El AUC del alimento de prueba se divide por el AUC de una porción de alimento de referencia (ya sea glucosa o pan blanco) con el mismo contenido de carbohidratos y multiplicado por 100. El valor promedio se calcula a partir de datos recogidos en una población de muestra y está disponible en tablas de GI (por ejemplo, J. Brand-Miller, K. Foster-Powell, "Shopper's Guide to GI Values", Marlowe & Company, 2007). La carga glucémica (GL) tiene en cuenta el tamaño de la porción de los alimentos ingeridos. Se calcula como la cantidad (en gramos) de su contenido de carbohidratos, multiplicado por su GI y dividido por 100.

En resumen, la respuesta glucémica se refiere a los aspectos cuantitativos del desarrollo del nivel de glucosa, es decir, a la velocidad a la que la comida o bebida ingerida puede aumentar el nivel de glucosa en sangre y la cantidad de tiempo que la glucosa en sangre permanece elevada. Las medidas usuales se basan en el AUC que principalmente cuantifica la cantidad de carbohidratos consumidos.

Sin embargo, dos progresiones del nivel de glucosa en un sujeto pueden tener una forma completamente diferente pero aún corresponder al mismo valor de AUC. Por lo tanto, el AUC no puede proporcionar la imagen completa. Además de los aspectos meramente cuantitativos descritos anteriormente hay otros aspectos de naturaleza más cualitativa, relacionados con la "calidad" de la respuesta a la glucosa, generalmente a cuánto fluctúa el azúcar en la sangre de una persona con el tiempo y, por lo tanto, a la calidad de los carbohidratos consumidos. Por ejemplo, se sabe que el azúcar refinado puro causa un aumento en la glucosa sanguínea seguido de un declive rápido. Por lo tanto, es razonable suponer que un pico y un descenso medidos en la glucosa en sangre es indicativo de un consumo de alimentos en el que el alimento contiene una gran proporción de carbohidratos de acción rápida.

Desde el campo de la diabetes se conocen métodos para cuantificar el grado de fluctuación en la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo o en el fluido intersticial a lo largo del tiempo, especialmente durante el tiempo después de una comida u otro evento que altera la glucosa tal como actividad física o cambios en los niveles de hormona. Para los fines de este documento, estos métodos y las medidas cuantitativas que proporcionan se indican con el término general variabilidad glucémica (GV). La GV caracteriza las fluctuaciones (frecuencia y magnitud) de la concentración de glucosa.

Con el fin de evaluar la GV, la respuesta a la glucosa puede controlarse mediante mediciones puntuales de glucosa en sangre (SMBG), tales como por ejemplo un mes de datos rutinarios de automonitorización o mediante monitorización continua de la glucosa (CGM) con frecuencias de medición mucho más altas, véase, por ejemplo los siguientes artículos de B. Kovatchev et al.: "Methods for Quantifying Self-Monitoring Blood Glucose Profiles Exemplified by an Examination of Blood Glucose Patterns in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes", *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 4, nº 3, 2002; "Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Selfmonitoring Blood Glucose Data", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 5, nº 5, 2003; "Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring; Mathematical Methods and Clinical Application.", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7, nº 6, 2005; "Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes.", *Diabetes Care*, Vol. 29, nº 11, noviembre 2006. pp. 2433-2438.

Existen numerosas métricas publicadas para cuantificar diferentes aspectos de la variabilidad glucémica, ambas durante un solo día (por ejemplo, CONGA, véase CM McDonnell et al, "A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7, nº 2, 2005) y también durante períodos de tiempo más largos (es decir, LBG/HBGI, véase B. Kovatchev et al., "Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycaemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose Data" *Diabetes Technology and Therapeutics*, Volumen 5, Número 5, 2003. pp. 817 - 828).

Hasta la fecha, no existe un método de VG aceptado en la práctica clínica del cuidado de la diabetes, aunque existe un creciente interés en la relevancia médica (y controversia, ver Kilpatrick et al., 2006). La GV se puede utilizar para describir tendencias generales durante largos períodos de tiempo, compatible con la supervisión a largo plazo de HBA1c; o para enfocarse en eventos de corta duración, como comidas o durante la noche. Los resultados de una determinación de la variabilidad glucémica se pueden usar para predecir los riesgos para la salud del paciente, como

el riesgo de hipoglucemia del paciente, incluido el riesgo intradiario, el riesgo dentro de la semana o un riesgo general de hipoglucemia. Además, la GV puede estar correlacionada con los otros riesgos para la salud descritos anteriormente, como el estrés oxidativo y el daño macro o micro vascular al tejido. De manera similar, la VG también puede proporcionar una forma de estadificar la diabetes tipo II, es decir, "menos estabilidad indica menos control metabólico".

En resumen, actualmente se considera que la GV es una forma de evaluar la calidad del control de la diabetes. Sin embargo, los médicos no están de acuerdo con el "buen" control. Debido a esto, es difícil definir una métrica universal. Las únicas referencias disponibles son las mediciones realizadas en pacientes sanos. Una terapia es "buena" si conduce a excursiones de glucosa similares a las observadas en pacientes sanos.

Sin embargo, a pesar del hecho de que las fluctuaciones de azúcar en la sangre no solo afectan la salud de las personas diabéticas sino también la salud de las personas que no sufren desórdenes metabólicos incontrolables y no requieren insulina exógena, el potencial de la GV aún no sido completamente explotado fuera del campo del cuidado de la diabetes. Mientras que la cantidad de carbohidratos consumidos se puede tener en cuenta al utilizar tablas de IG o GL, la variabilidad glucémica no se observa sistemáticamente. A pesar de la gran cantidad de literatura disponible sobre metabolismo y nutrición, el efecto fisiológico real de las comidas ingeridas reales (composición y cantidad de alimentos) sigue siendo un "juego de adivinanzas" especulativo, que genera confusión generalizada, negación y frustración entre las personas que hacen dieta. Esto también es cierto para el uso de tablas GL, que se basa en el supuesto de que se supone que todos los artículos etiquetados tienen el mismo efecto en el nivel de glucosa en sangre de cualquier consumidor. Como dijo Connie Gutterson en su artículo "Syndrome X: Prescribing the Right Carbohydrates", "es la calidad de los alimentos que se consumen lo que afectará la salud a largo plazo. Es nuestra responsabilidad profesional abordar esto, pero también proporcionar el vínculo entre la ciencia y comida."

El documento US 2003/212317 (Kovatchev et al.) Se refiere a un método de análisis de datos y un sistema informático para la evaluación simultánea a partir de datos SMBG recogidos rutinariamente de HbA_{1c} y el riesgo de hipoglucemia. Las medidas tomadas en cuenta pueden relacionarse con un intervalo de tiempo de por ejemplo, 4-6 semanas; el método puede incluir calcular la desviación ponderada hacia la glucosa en sangre alta (WR) y la tasa estimada de cambio de glucosa en sangre (Dr), estimando un valor de HbA_{1c} usando una fórmula matemática predeterminada basada en WR y Dr calculados y proporcionando un intervalo de confianza predeterminado para la clasificación de dicho valor estimado. De manera similar, la probabilidad a largo plazo de hipoglucemia grave (SH) se estima utilizando un método que incluye calcular la desviación ponderada hacia glucosa en sangre baja (WL) y calcular una tasa de caída de glucosa en sangre en el rango bajo de BG (DrDn), estimando el número de futuros episodios de SH utilizando una fórmula matemática predeterminada basada en el WL y DrDn calculados; y definir una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de SH correspondientes a dichos episodios de SH estimados. Además, se describe un método para identificar periodos seleccionados (por ejemplo, periodos de 24 horas) de mayor riesgo de hipoglucemia, basado en las lecturas de SMBG de las 24 horas previas; este método implica calcular la desviación ponderada hacia la glucosa sanguínea baja (WL); determinando Max (w1) calculando el valor máximo de wl(BG; 2); determinando un valor de riesgo tomando la media geométrica de WL y Max(w1) durante la duración predeterminada; proporcionando un valor de riesgo umbral predeterminado; y comparando el valor de riesgo determinado con el valor de riesgo umbral. Entre otros, se describe un aparato manual operado por el paciente que comprende una guía de tira de tira para meter una tira de prueba de glucosa en sangre, un microprocesador, una memoria, un teclado y una pantalla en la que se puede ejecutar el método descrito.

El documento WO 2004/015539 (Universidad de Virginia) se refiere a un sistema y método informático para la evaluación de la predicción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} y HbA₁) y el riesgo de incurrir en hipoglucemia con personas diabéticas, basándose en mediciones de SBMG. Se describen métodos para evaluar HbA_{1c}, para la probabilidad a largo plazo de hipoglucemia grave (SH) y para identificar períodos de 24 horas de mayor riesgo de hipoglucemia, cf. US 2003/212317 discutido anteriormente. Los métodos pueden incluir el cálculo del índice bajo de glucosa en sangre y/o el índice alto de glucosa en sangre.

El documento US 6.923.763 (Kovatchev et al.) se refiere a un método y un aparato para monitorizar y predecir niveles de glucosa en sangre próximos (1-2 horas) y para estimar el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos usando muestras de bG (glucosa en sangre), registros de infusión/inyección de insulina, frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca. El método descrito se basa en un modelo de red de fluctuaciones de bG y un perfil bG para la evaluación del riesgo de hiperglucemia. El riesgo de hipoglucemia se puede evaluar sobre la base de un índice de bG bajo. Los datos requeridos pueden ingresarse manualmente u obtenerse mediante adquisición automática de datos. El documento DE 35 07 199 (Bollmann Elektronik Systeme) describe un método y un aparato para determinar la dosificación y composición de productos alimenticios para la prevención y el tratamiento de enfermedades asignando información sobre la dosificación y composición de productos alimenticios a una pluralidad de parámetros fisiológicos. Los parámetros incluyen sexo, peso, actividad individual así como información sobre enfermedades (como arteriosclerosis, diabetes, etc.) del sujeto. El aparato descrito consiste en una computadora que tiene medios para almacenar la información así como para diseñar un plan de dieta individual para el sujeto.

El documento WO 2005/065538 (Medtronic Minimed) se refiere a sistemas de monitorización médica, en particular para monitorizar los niveles de bG en diabéticos. Está dirigido a funciones de monitorización dinámica que pueden realizar análisis predictivos para anticipar condiciones dañinas (como hiper o hipoglucemia), que se utilizan para monitorizar funciones fisiológicas normales o que son útiles para optimizar el rendimiento deportivo; la invención abarca además funciones avanzadas de alarma y recordatorio, así como herramientas de presentación. Una de las funciones de alarma se refiere a fallos en los niveles de glucosa, que se detecta si la pendiente del nivel de bG excede una tasa de umbral seleccionada. Las funciones de monitorización retrospectiva pueden proporcionar información sobre el número y la duración de eventos hiper o hipoglucémicos. En el contexto del sistema, se puede emplear un monitor de glucosa que rastrea las comidas, el ejercicio y otras actividades que afectan el tratamiento de la diabetes, puede incluir un teclado, una memoria y una pantalla. Puede incluir además una interfaz inalámbrica para conectarlo a un sensor.

El documento US 2005/244910 A1 (Wolever et al.) proporciona métodos precisos para determinar las respuestas glucémicas de los alimentos, que incluyen: (a) el área incremental bajo la curva de respuesta glucémica, (b) el valor del índice glucémico de un alimento, (c) la carga glucémica equivalente o equivalente de glucosa glucémica de un alimento, y (d) Otras medidas similares.

Resumen de la invención

Por lo tanto, el objeto de la invención es crear un sistema y método para monitorizar la respuesta metabólica individual perteneciente al campo técnico mencionado inicialmente, que sea cómodo para el usuario y que proporcione una respuesta personalizada y específica que apoye la gestión dietética del usuario.

La solución de la invención se especifica por las características de la reivindicación 1. De acuerdo con la invención, el método para monitorizar la respuesta metabólica individual y generar una respuesta nutricional implica el control de un nivel de glucosa en un sujeto cualificado y comprende los pasos de:

a) realizar consecutivamente una pluralidad de mediciones de un nivel de glucosa en el sujeto cualificado mediante un dispositivo de medición;

b) en el dispositivo de medición que genera los primeros datos correspondientes al nivel de glucosa medido;

c) transmitir estos primeros datos a un dispositivo de análisis;

d) en el dispositivo de análisis se generan segundos datos que representan al menos una medida para la variabilidad de un nivel de glucosa del sujeto a partir de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos;

e) comparar los segundos datos con los datos de referencia y el procesamiento adicional de un resultado de la comparación para generar una conclusión sobre el efecto de los productos alimenticios consumidos por el sujeto en la respuesta glucémica individual del sujeto; y

f) proporcionar una respuesta correspondiente a la conclusión en un dispositivo de salida. Correspondientemente, un sistema de monitorización de glucosa para monitorizar la respuesta metabólica individual glucémica en un sujeto cualificado y para generar respuesta nutricional comprende

a) un dispositivo de medición que comprende un sensor para realizar consecutivamente una pluralidad de mediciones de un nivel de glucosa en el sujeto cualificado y que comprende un generador de datos para generar los primeros datos correspondiente al nivel de glucosa medido;

b) un dispositivo de análisis que comprende una computadora para generar segundos datos que representan al menos una medida de variabilidad del nivel de glucosa del sujeto a partir de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos, y comparar los segundos datos con datos de referencia y para un procesamiento posterior, un resultado de la comparación para generar una conclusión sobre el efecto de los productos alimenticios consumidos por el sujeto sobre la respuesta glucémica individual del sujeto; y

c) un dispositivo de salida controlado por una computadora para proporcionar una respuesta correspondiente a la conclusión.

Normalmente, los pasos d) y e) del método de la invención se llevarán a cabo mediante un programa informático que incluye un código de programa que cuando se ejecuta en un dispositivo de análisis lleva a cabo los siguientes pasos:

a) generar segundos datos que representan al menos una medición de la variabilidad de un nivel de glucosa de un sujeto cualificado de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos;

b) comparar los segundos datos con los datos de referencia;

c) generar una conclusión sobre el efecto de los alimentos consumidos por el sujeto sobre la respuesta glucémica individual del sujeto, basándose en el resultado de la comparación.

5 En el contexto de la invención, un sujeto está cualificado si tiene un nivel estable de glucosa en ayunas sin tener que usar insulina exógena, es decir, un sujeto cualificado es un ser humano o animal que posee la capacidad natural de metabolizar carbohidratos sin el uso de insulina exógena (en contraste con las personas que padecen diabetes de tipo I, por ejemplo). Esto permite obtener resultados significativos a partir de la comparación de los segundos datos con los datos de referencia y generar una conclusión significativa sobre la calidad nutricional de los alimentos en relación con el sujeto y/o sobre el riesgo de complicaciones de salud a largo plazo del sujeto.

10 En el contexto de la invención, las frecuencias adecuadas para las mediciones consecutivas del nivel de glucosa comienzan normalmente desde al menos 1 medida por día (en el caso de SMBG) y llegan a 60 mediciones por hora y más (en el caso de CGM). Las frecuencias de medición de CGM adecuadas varían de 4 a 60 mediciones por hora. La frecuencia óptima de las mediciones depende de la medida elegida para la variabilidad glucémica, es decir, las medidas que se relacionan con las propiedades a corto plazo de la variabilidad glucémica requerirán, en general, frecuencias más altas que las medidas relacionadas con las propiedades a largo plazo. El nivel de glucosa se puede medir en cualquier compartimiento de tejido medible, por ejemplo, en sangre o fluido intersticial. En principio, los métodos no invasivos de control de la glucosa también son aceptables en el contexto de esta invención, tan pronto como se pueda lograr una precisión de medición suficiente. El dispositivo de medición y/o el dispositivo de análisis y/o el dispositivo de salida pueden estar integrados en una única unidad o pueden estar compuestos por unidades diferentes o incluso distribuidos en varias unidades.

15 La generación de los primeros datos implica convertir la salida del componente de sensor en una señal (por ejemplo, una señal analógica o digital en forma de voltaje) que puede transmitirse al dispositivo de análisis. La primera generación de datos puede implicar una conversión posterior de la salida del sensor. El paso de generación puede ocurrir dentro de un dispositivo sensor habitual o dentro de un circuito o unidad de computación del dispositivo de medición.

20 Una medida para la variabilidad del nivel de glucosa del sujeto cuantifica la frecuencia, la distribución de patrones y/o la magnitud de las fluctuaciones del nivel de glucosa. Se basa en una serie temporal de mediciones de glucosa, es decir, en al menos dos, preferiblemente al menos tres mediciones de glucosa (o pares de datos tiempo-glucosa, respectivamente). Además de los valores mismos, se puede tener en cuenta su orden temporal y/o distribución. La medida puede basarse directamente en los valores medidos, en una función que representa estos valores (por ejemplo, un ajuste funcional) y/o en la primera derivada (pendiente) o derivadas superiores de dicha función o los valores mismos (obtenidos de los valores por técnicas numéricas bien conocidas). La medida se puede obtener a partir de estas cantidades mediante análisis estadístico y/o funcional.

25 Los datos de referencia pueden corresponder a un valor objetivo que representa el valor de la medida elegida para un metabolismo de trabajo óptimo del sujeto. Puede consistir en un valor único o de un rango, que está delimitado, por ejemplo, por niveles objetivo más bajos y/o superiores para el valor de la medida. El valor o rango objetivo puede ser diferente en diferentes períodos de tiempo. Ventajosamente, los datos de referencia se almacenan en una memoria del dispositivo de análisis. Preferiblemente, los datos de referencia son establecidos por un nutricionista profesional, basándose en los atributos individuales del sujeto y/o en los exámenes médicos/nutricionales del sujeto.

30 La etapa de comparación puede implicar una simple comparación entre dos valores (tal como una medida determinada frente al valor objetivo), o puede implicar la comparación de una pluralidad de valores, por ejemplo, involucrando una cantidad de medidas diferentes y/o la misma medida determinada para diferentes intervalos de tiempo. El resultado de la comparación también puede consistir en una sola afirmación (objetivo superior/inferior) o información más detallada, como una tasa de correlación o una serie de afirmaciones para diferentes medidas y/o intervalos de tiempo.

35 Dentro del método o sistema de la invención, este resultado de la comparación se procesa adicionalmente para generar la conclusión sobre la calidad nutricional de los productos alimenticios consumidos por el sujeto y/o sobre el riesgo de complicaciones de salud. En un caso simple, un único valor relacionado con la magnitud de la fluctuación del nivel de glucosa durante un intervalo de tiempo después de una comida se puede comparar con un valor objetivo. Si la medida es mayor que el valor objetivo, se concluirá que la comida contiene demasiados carbohidratos que se absorben rápidamente en el torrente sanguíneo del sujeto. En un caso más complicado, se pueden comparar varios valores con los correspondientes intervalos objetivo. Los resultados de esta comparación se pueden usar para generar un perfil de una serie de riesgos para la salud.

40 El método y el sistema de la invención proporcionarán al sujeto información en tiempo real sobre su variabilidad glucémica individual así como sobre la idoneidad de las elecciones de alimentos, el ejercicio físico y las elecciones de estilo de vida adicionales.

El resultado puede mostrarse en forma numérica, por ejemplo, como valores absolutos, proporciones, fracciones, fracciones decimales o porcentajes, y/o en forma gráfica. En general, la medida se determinará para un intervalo de tiempo dado, que puede corresponder a días o semanas de otros intervalos de tiempo (significativos) (como un período de tiempo típico después de una comida). En lugar de o adicional a la presentación visual, toda la información mencionada anteriormente puede ser comunicada por medios audibles u otros medios de comunicación.

Uno de los beneficios de esta invención es que el sujeto puede monitorizar con precisión sus patrones de respuesta glucémica y así conocer las consecuencias reales de los alimentos y bebidas ingeridos. Controlar el nivel de glucosa también es un método excelente para revelar los efectos metabólicos del ejercicio, un aspecto importante de cualquier programa de control de peso o de atención médica. Por lo tanto, el sujeto está capacitado para monitorizar el efecto de los alimentos y bebidas consumidos sobre la respuesta glucémica individual en beneficio de la nutrición, el deporte, la salud y/o la gestión de la pérdida de peso. La invención se distingue de la técnica anterior por proporcionar un nuevo sistema y método para diagnosticar la variabilidad glucémica individual y utilizar este diagnóstico como base para la respuesta nutricional. La respuesta de la dieta se basa en patrones de glucosa medidos y analizados, y se administra de acuerdo con el amplio conocimiento del metabolismo humano descrito en la literatura científica, médica y nutricional. El método y el sistema de la invención son, por lo tanto, herramientas valiosas para apoyar el control del peso, el asesoramiento nutricional y la medicina preventiva.

Los beneficios de registrar la respuesta personal a la dieta y el ejercicio son numerosos, incluido un mejor conocimiento del cuerpo del individuo, la motivación y el aprendizaje de los efectos del comportamiento, especialmente en lo que respecta a la elección de alimentos, sobre el metabolismo del individuo. Para personas que hacen dieta, atletas (competitivos o recreativos) que aspiran a mejorar su rendimiento atlético u otras personas que tienen que cuidar sus niveles de glucosa en sangre (como personas con obesidad, hipertensión o riesgo de diabetes), empleando el método inventivo proporciona una fuente de información mucho más valiosa que solo el contenido calórico o índice glucémico de los alimentos, que son propiedades intrínsecas de los alimentos y no se correlacionan directamente con la respuesta metabólica individual y que no proporcionan información directa sobre la variabilidad de la respuesta a la glucosa. El etiquetado de los alimentos tampoco proporciona respuesta directa y personal sobre el cuerpo, las elecciones o la historia del sujeto (cambios a lo largo del tiempo). Diferentes personas reaccionan de manera diferente a los mismos alimentos, especialmente bajo condiciones de la vida real de comidas superpuestas, estrés, actividad física variable, medicamentos, cambios hormonales e hidratación.

El método y el sistema de la invención permiten un manejo dietético y conductual optimizado, en el que las elecciones de alimentos pueden personalizarse completamente a las necesidades del individuo en lugar de estar dictadas por pautas nutricionales, etiquetado de alimentos, teorías populares o dietas de moda. La invención ofrece una forma única de educar y motivar a las personas en sus objetivos dietéticos y de ejercicio.

En una realización preferible para generar los segundos datos, la al menos una medida para la variabilidad se calcula para los primeros datos que representan dos intervalos de tiempo diferentes que producen un primer resultado y un segundo resultado. Posteriormente, el primer resultado y el segundo resultado se consideran para comparar los segundos datos con los datos de referencia y para el procesamiento posterior del resultado de la comparación para generar la conclusión. Los dos intervalos de tiempo pueden superponerse parcial o totalmente, sin embargo, no deben ser idénticos. En el caso más simple, cada intervalo de tiempo está representado por una sola medición del nivel de glucosa. El empleo de datos de glucosa relacionados con dos intervalos distantes en el tiempo es particularmente ventajoso si se va a estudiar el comportamiento a largo plazo de la progresión de la glucosa. Entre otras cosas, es parte de las métricas MODD y CONGA que se describen a continuación.

El método puede comprender además la etapa de proporcionar sugerencias con respecto a cómo lograr objetivos metabólicos personales. Estas sugerencias pueden basarse en la comparación de los segundos datos con los datos de referencia y/o en otras cantidades, por ejemplo, obtenido por análisis estadísticos adicionales de las curvas de respuesta glucémica. Las sugerencias pueden estar relacionadas con la elección de alimentos, tamaños de porciones, horarios de comidas, intensidad del ejercicio físico y pueden incluir alertas si el dispositivo y el método de medición detectan ciertas situaciones desfavorables (elecciones adversas de alimentos o tiempos de comida, etc.) así como una especie de sistema de gratificación que recompensa los desarrollos positivos.

El análisis así como la provisión de sugerencias como se mencionó anteriormente pueden controlarse y efectuarse mediante herramientas de programación adicionales para ayudar en la interpretación en tiempo real y/o retrospectiva de los datos glucémicos medidos. Para este fin, el sistema inventivo puede conectarse a una base de datos de pautas nutricionales y/o de salud, por ejemplo, a través de una red de datos como Internet. Además, puede tener la posibilidad de conectarse a un sitio web habilitado para redes sociales, es decir, relacionado con temas nutricionales, pérdida de peso, deportes o diabetes.

Los niveles de glucosa, especialmente sus valores absolutos, difieren de un sujeto a otro. Si se utiliza una medida para la variabilidad glucémica que no depende exclusivamente de valores relativos o pendientes, es por lo tanto ventajoso que se establezca un nivel de referencia que permita acomodar la situación individual del sujeto.

En el caso de la monitorización continua de la glucosa, debido a la deriva del sensor y a otras fuentes de error, será necesario calibrar regularmente el sensor. Convencionalmente, esto se realiza realizando mediciones puntuales del nivel de glucosa en sangre, por ejemplo, empleando un medidor de glucosa en tira convencional. Sin embargo, estas mediciones requieren un esfuerzo adicional del usuario.

Por lo tanto, preferiblemente, en el caso de monitorización continua de glucosa, el método comprende una etapa de autocalibración para el dispositivo de medición, que comprende la etapa de establecer un nivel de referencia de glucosa del sujeto, que se utilizará como referencia para generar los segundos datos, para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para el procesamiento adicional del resultado de la comparación para generar la conclusión. Por lo tanto, la calibración con mediciones independientes de glucosa en sangre puede minimizarse o evitarse.

El nivel de referencia de glucosa puede corresponder a un nivel de glucosa en ayunas del sujeto. En este caso, es ventajoso que el método de la invención comprenda la etapa de autocalibración para el dispositivo de medición, durante el cual se establece el nivel de glucosa en ayunas del sujeto.

Ventajosamente, la etapa de autocalibración se efectúa automática y regularmente durante los periodos sin ingestión de alimentos y bebidas que afectan a la glucosa por parte del sujeto, en particular regularmente de la noche a la mañana. Esto asegura que el nivel calculado de glucosa en ayunas se calibra continuamente contra el nivel de glucosa en ayunas medido. Es posible realizar el paso de autocalibración basado en una señal de tiempo (por ejemplo, cada 24 horas, regularmente a las 05:00 de la mañana) y/o puede realizarse ex post, una vez que el dispositivo ha establecido un período suficientemente largo sin ingestión relevante de glucosa de alimentos y bebidas, en base a las mediciones de glucosa realizadas (véase EP 1 728 468 A1, F. Hoffmann-La Roche AG, Roche Diagnostics GmbH).

En una realización particularmente ventajosa, la etapa de autocalibración comprende las siguientes subetapas

- a) monitorizar el nivel de glucosa del sujeto durante un mínimo de seis, en particular durante un mínimo de ocho, horas consecutivas sin ingestión de alimentos y bebidas;
- b) determinar cuándo la glucosa se ha estabilizado a un nivel de ayuno
- c) promediar una señal correspondiente a una concentración de glucosa medida durante un intervalo de mayor estabilidad de señal para determinar los datos de referencia correspondientes al nivel de glucosa en ayunas.

La duración del intervalo puede estar predeterminada, por ejemplo, 2 horas. Se elige a partir de todo el período de medición mediante el uso de métodos estadísticos como promedios corrientes o una desviación estándar de los valores de glucosa medidos o de la tasa de cambio de glucosa, respectivamente. Un método posible para determinar la estabilidad de la señal se describe en el documento EP 1 728 468 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG, Roche Diagnostics GmbH).

Lo que se determina a partir de estos pasos es el valor de la señal del sensor correspondiente al nivel de glucosa en ayunas del usuario. Este valor se usa luego como dato de referencia para convertir los valores medidos de la señal del sensor cuando se monitoriza el nivel de glucosa del sujeto y cuando se calculan los segundos datos, por ejemplo, cuando la glucosa prandial se mide frente a la glucosa en ayunas con el fin de calcular iAUC. Es importante observar que en el contexto de esta invención generalmente no es necesario conocer el valor absoluto del nivel de glucosa en ayunas del sujeto (por ejemplo, el valor real en mg/dl) sino solo la diferencia del nivel de glucosa real y el nivel de glucosa en ayuno. Por lo tanto, para calcular la mayoría de las medidas que se analizan a continuación, es posible no utilizar el valor de glucosa absoluta como parámetro de entrada, sino la diferencia entre el valor de glucosa y el nivel de glucosa en ayuno. Esto contrasta con el control de la diabetes, donde generalmente se debe determinar el valor absoluto.

Si durante el proceso de autocalibración se observa que el nivel de glucosa aumenta debido a que el usuario tiene una comida o bebida y/o que no se alcanza un nivel estable de glucosa en ayunas, el valor del paso de autocalibración anterior se usará hasta que una autocalibración posterior sea exitosa.

En lugar de llevar a cabo una etapa de autocalibración, el nivel de glucosa en ayunas de referencia se puede establecer mediante una medición de glucosa en ayunas convencional (usando, por ejemplo, un medidor de glucosa basado en tiras), es decir, en la mañana antes del desayuno o después de más de ocho horas sin consumo de alimentos.

En lugar del nivel de glucosa en ayunas, se pueden emplear otros niveles de referencia, por ejemplo, un promedio de largo plazo del nivel de glucosa del sujeto. En lugar de establecer el valor en el contexto del método o sistema de la invención, este valor de referencia puede medirse empleando métodos usuales conocidos de la técnica anterior,

por ejemplo, mediante mediciones puntuales de glucosa en sangre, y registradas en el dispositivo por el usuario, su proveedor de atención médica o nutricionista.

5 En una realización ventajosa para generar los segundos datos, se calcula un valor medio y/o una desviación estándar de las mediciones del nivel de glucosa representadas por los primeros datos y/o de las cantidades derivadas de los primeros datos. El valor medio y la desviación estándar se pueden determinar fácilmente. Por ejemplo, estas medidas se emplean para calcular el coeficiente de variación (CV) o las métricas del índice J.

10 De forma adicional o alternativa, para generar los segundos datos puede calcularse una desviación estándar de una pendiente de una función que representa la serie de tiempo de las mediciones de glucosa representadas por los primeros datos. La desviación estándar de la pendiente en sí es una medida adecuada para la variabilidad glucémica. Aún así, es posible seguir procesando el valor de la desviación estándar de la pendiente para obtener medidas adicionales.

15 Alternativamente, para generar los segundos datos, se calcula una diferencia entre una primera medición de glucosa tomada en la mañana y una segunda medición de glucosa tomada en la noche anterior o posterior a dicha mañana. De nuevo, ambas mediciones de glucosa están representadas por los primeros datos. En particular, estas mediciones pueden estar constituidas por mediciones de puntos habituales realizadas por el usuario. Un beneficio de este enfoque es que solo se requieren dos mediciones de BG por día: una cuando el individuo se despierta y otra cuando el individuo se va a dormir. Para el usuario, esto es fácil de recordar y no requiere el uso de dispositivos CGM. Sin embargo, en principio, también se podría usar el método con los datos recopilados por un dispositivo CGM.

20 Se denotan las mediciones matutinas como MM_d donde d denota el día de la medición, correspondientemente las mediciones nocturnas se designan como EM_d . Esto nos permite calcular dos índices útiles de niveles de glucosa individuales, el diferencial diario de glucosa (DGD por sus siglas en inglés) y el diferencial de glucosa durante la noche (OGD por sus siglas en inglés), donde

$$DGD = EM_d - MM_d ;$$

30 y

$$OGD = EM_{d-1} - MM_d ,$$

35 es decir, el diferencial diario de glucosa (DGD) mide la diferencia entre el nivel de glucosa del individuo medido en la noche de un día determinado y el nivel de glucosa medido en la mañana de este día. El DGD indica el grado de elevación de la glucosa de un individuo justo antes del sueño, o el impacto glucémico acumulado del consumo de alimentos de un individuo, la tasa metabólica basal y la actividad física durante un día. Idealmente, para una salud metabólica óptima, una persona se despertará por la mañana con niveles de glucosa en ayunas y se irá a dormir por la noche a niveles de glucosa en ayunas (o casi en ayunas). Si la medida final de un individuo del día, EM_d , es mucho más grande que su primera medición en la mañana, MM_d , esto indica que el individuo (1) ha consumido más de lo recomendado para perder peso, principalmente por la noche; o (2) el individuo ha comido demasiado pronto antes de dormir. Los investigadores han observado que las personas con sobrepeso están fuertemente correlacionadas con comer en exceso por la noche, incluso si estas personas comen comidas normales o restringidas en calorías durante el resto del día (ver The Journal of Nutrition, enero de 2004. Physiology & Behavior, 1987, vol 40. Revista de la American Dietetic Association, diciembre de 1994. Body Mass Index New Research, 2005. Shanthy Bowman, PhD, Servicio de Investigación Agrícola del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. John M. de Castro, PhD, presidente, departamento de psicología, Universidad de Texas, El Paso. Edward Saltzman, MD, científico del metabolismo energético, Jean Mayer, Centro de Investigación de Nutrición Humana USDA Mayagüez, Tufts University, Boston). Por lo tanto, el diferencial diario de glucosa es una medida útil para proporcionar información de diagnóstico a las personas que intentan perder peso.

55 El diferencial de glucosa durante la noche (OGD) representa la diferencia entre el nivel de glucosa medido en la mañana de un día determinado y el nivel de glucosa medido la noche del día anterior. Debido al hecho de que se espera que la concentración de glucosa permanezca estática o disminuya durante la noche, la medida se ha definido de manera que el valor resultante tiende a ser positivo en lugar de negativo. El OGD es una indicación útil de la tasa metabólica en reposo de un individuo. Una comparación del nivel de glucosa por la mañana MM_d con el nivel de glucosa EM_{d-1} de la noche anterior proporciona información valiosa sobre la capacidad de un individuo de metabolizar la glucosa circulante durante un período conocido de ayuno y descanso. OGD es más útil cuando se conoce un verdadero valor de referencia de ayuno para el individuo; y también cuando la métrica puede calcularse para más de un período de una noche, tal como durante varias noches, en donde los valores de OGD calculados se pueden comparar para identificar las tendencias en el control de glucosa durante la noche. Las personas con un nivel elevado de glucosa en la noche que no vuelven a la glucosa en ayunas a la mañana siguiente pueden sufrir de (1) comer en exceso durante la noche, ya sea durante la cena o durante la noche; y/o (2) función metabólica alterada en la que el cuerpo en reposo no puede eliminar el exceso de glucosa.

El valor calculado de ambos índices DGD y OGD idealmente sería cero. Sin embargo, se espera que tanto el diferencial diario de glucosa como el diferencial nocturno de glucosa tiendan a un valor positivo, según la métrica descrita. Los dos valores deben ser iguales o similares. Para las personas sanas, se espera que los días consecutivos de diferencial diario de glucosa como el diferencial nocturno de glucosa produzcan el mismo valor porque ambos comparan la glucosa posprandial de esa misma noche con la glucosa en ayunas (teóricamente, la glucosa de una persona sana es estable desde una mañana hasta la siguiente mañana).

Siempre que el nivel de glucosa en ayunas de un individuo esté siempre dentro de un rango de ayuno similar, su cuerpo puede manejar el exceso de glucosa de cualquier alimento que se haya ingerido la noche anterior. Si la glucosa en ayunas (por la mañana) varía, esto puede ser un indicador de problemas de salud.

Para los fines de esta invención, los niveles normales de glucosa en ayunas para personas sanas oscilan entre 70-99 mg/dL. Las mediciones de 100-125 mg/dL indican glucosa elevada (este rango es común y normal para los valores posprandiales, pero no para el ayuno, la glucosa en ayunas de estos niveles es un indicador de prediabetes o diabetes). Valores de 126-170 mg/dL indican glucosa muy elevada (este rango es infrecuente, pero sigue siendo normal para los valores posprandiales). Sin embargo, los valores de ayuno tan altos son un cierto indicador de diabetes. Los valores superiores a 170 mg/dL pueden indicar la presencia de un trastorno metabólico, incluso cuando se registran después de la prandial.

Una medida de la mañana (MM_d) fuera del intervalo de glucosa en ayunas nunca debería ocurrir para un individuo sano. Si lo hace, la presencia de un trastorno metabólico puede estar presente.

Suponiendo que los valores de MM_d siempre caerán dentro del intervalo de ayuno, la magnitud de los diferenciales calculados depende del valor de medición nocturna (EM_d). Para calcular la importancia de un diferencial diario de glucosa distinto de cero, podemos aplicar los siguientes rangos (suponiendo que EM_d y MM_d son ambos del mismo día):

$EM_d - MM_d \leq 5$ mg/dL:	ideal;
5 mg/dL $<EM_d - MM_d \leq 15$ mg/dL:	levemente elevado;
15 mg/dL $<EM_d - MM_d \leq 25$ mg/dL:	elevado;
$EM_d - MM_d > 25$ mg/dL:	muy elevado

El diferencial nocturno de glucosa requiere una interpretación ligeramente diferente. Por un lado, esperaríamos que el diferencial diario de glucosa y el diferencial de glucosa durante la noche de días consecutivos sean iguales o similares porque ambos comparan la glucosa posprandial de una noche contra la glucosa en ayunas (estable). Si los dos valores no son los mismos, se pueden indicar varias condiciones:

(1) Comer en exceso durante la noche (en varios extremos) impidió que el cuerpo de la persona volviera constantemente a la glucosa en ayunas por la mañana. Este es un indicador fuerte del aumento de peso potencial.

(2) Otros factores están interfiriendo con la digestión nocturna o el metabolismo de la glucosa, como el consumo de alcohol, las dificultades para digerir los alimentos, el insomnio o el estrés.

(3) Desregulación metabólica está indicada (pérdida de glucosa estable en ayunas)

Usados en conjunto, el diferencial diario de glucosa (DGD) y el diferencial nocturno de glucosa (OGD) son indicadores valiosos para evaluar las tendencias en la dieta de un individuo y también pueden indicar la presencia de un trastorno metabólico.

Preferiblemente, el método implica la generación automática de sellos de fecha y hora asociados con las mediciones. Esto permite el cálculo automático de los índices en el momento dado. Además, el dispositivo de medición está habilitado para calcular automáticamente la duración del período de reposo nocturno.

Además, el dispositivo de medición puede presentar una función de alarma que le recuerda al usuario medir por la mañana y por la tarde. Alternativamente, el dispositivo podría recibir un aviso inalámbrico para un dispositivo de alarma externo. En una realización ideal, la persona usaría el dispositivo de medición de glucosa como su reloj despertador personal, en el que el dispositivo le indicaría que analicen su glucosa por la noche cuando configuren su alarma de despertador para la mañana siguiente; y les solicite nuevamente que la analicen por la mañana después de que suene la alarma. Esto integra perfectamente la técnica de medición en el ritual diario de la persona (y no requiere alarmas adicionales o dispositivos adicionales más allá de lo que la persona ya requiere para la vida diaria).

Idealmente, el dispositivo sería lo suficientemente inteligente como para ajustar las diferencias en las zonas horarias (en caso de que la persona fuera a viajar, etc.)

En otra realización de la invención, se definen al menos dos intervalos de glucosa y las mediciones de glucosa representadas por los primeros datos se clasifican según en qué rangos caen. Posteriormente, las clasificaciones de una pluralidad de mediciones se emplean para generar los segundos datos.

5 La calidad de la dieta se puede determinar de acuerdo con el porcentaje de glucosa que se produce en intervalos hiperglucémicos fisiológicamente relevantes (bajo, medio, alto); así como de acuerdo con la variabilidad de los cambios de la pendiente (tal como se mide mediante, por ejemplo, la desviación estándar de la pendiente).

10 La definición de niveles de glucosa "normal", "elevada" e "hiperglucémica" varía entre los profesionales médicos. Los niveles de glucosa que son apropiados para los propósitos de esta invención se mencionan anteriormente. Traducido a la guía dietética, se considera que las comidas que elevan la glucosa en el rango de 70 a 125 mg/dL tienen un bajo impacto glucémico. Las comidas que elevan la glucosa en el rango de 126 a 149 mg/dL se consideran impacto glucémico medio. Se considera que las comidas que elevan la glucosa por encima de 150 mg/dL tienen un alto impacto glucémico. El porcentaje o el área calculada de los valores de glucosa medidos en estos tres rangos
15 pueden proporcionar la base para la evaluación dietética y el asesoramiento.

La generación de los segundos datos puede implicar la determinación de valores en coordenadas de espacio de fase a partir de la serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos. Estos valores de espacio de fase se procesan y/o visualizan en el dispositivo de salida. En general, una representación de espacio de fase de un parámetro revela las propiedades dinámicas de un sistema, especialmente si el sistema tiene algún tipo de periodicidad (o periodicidades) y si se sigue la progresión del sistema durante un intervalo de tiempo que es sustancialmente mayor que el periodo de uno está interesado. En el caso del nivel de glucosa en sangre, generalmente hay dos periodicidades muy importantes correspondientes al tiempo después de una comida y que corresponden a un día, respectivamente. Por lo tanto, el análisis de la progresión de la glucosa de una pluralidad de días proporciona al usuario información valiosa sobre la estabilidad del control de la glucosa. Sin embargo, las representaciones de espacio de fase también pueden revelar otras periodicidades (más cortas o más largas) que son importantes para el metabolismo del usuario.
20
25

Las coordenadas de espacio de fase adecuadas son dadas por las medidas de GV, así como los derivados de las medidas de GV. Puede ser útil introducir dos o más coordenadas relacionadas con la misma medida determinada en momentos diferentes. Los valores de espacio de fase se pueden emplear para calcular una métrica para GV (como los exponentes de Lyapunov) y/o se muestran en el dispositivo de salida. Por lo general, al observar los diagramas de espacio de fase, es bastante fácil obtener una imagen cualitativa de la estabilidad de la progresión del parámetro observado.
30
35

Las series de tiempo de las mediciones de glucosa se seleccionan en referencia a un intervalo de tiempo especificado por la entrada del usuario. El usuario puede seleccionar intervalos predeterminados tales como un día o una semana a partir de ahora o en un punto determinado (pasado o futuro) en el tiempo, o el usuario puede seleccionar un intervalo arbitrario, por ejemplo, un intervalo de tiempo relacionado con el consumo de una comida y la respuesta de glucosa a esa comida.
40

Alternativamente, las series de tiempo de las mediciones de glucosa se seleccionan en referencia a un intervalo de tiempo que se determina automáticamente en base a los primeros datos. En particular, el intervalo se determina en referencia a un intervalo de tiempo relacionado con una sola comida, determinado por la detección de un aumento desde un nivel de referencia de glucosa y un retorno al nivel de referencia de glucosa. Un nivel de referencia adecuado es el nivel de glucosa en ayunas del sujeto (ver arriba). Esto asegura que se elijan intervalos significativos. Al mismo tiempo, el funcionamiento del sistema de la invención se simplifica para el usuario. Ambos métodos, a saber, la definición de los intervalos por parte del usuario y por determinación automática se pueden combinar dentro de una única realización de la invención, de manera que el usuario puede elegir el método más adecuado en cualquier caso.
45
50

Preferiblemente, se considera información adicional, en particular información sobre el tiempo, cantidad y/o tipo de alimentos ingeridos, sobre actividad física y/o sobre valores de parámetros fisiológicos tales como frecuencia cardíaca, recibidos desde un dispositivo adicional o entrados por el usuario, para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para el procesamiento adicional del resultado de la comparación para generar la conclusión. Esto permite realizar comparaciones significativas y generar conclusiones precisas sobre la calidad nutricional de los alimentos consumidos por el sujeto y/o sobre el riesgo de complicaciones de salud a largo plazo del sujeto. Además, esta información adicional puede emplearse para etiquetar la información medida y determinada si debe almacenarse para un uso posterior, por ejemplo, en una base de datos. Por ejemplo, la información adicional puede comprender el momento de una comida, así como la cantidad y el tipo de alimento consumido durante esa comida. Después de haber determinado las medidas para la variabilidad glucémica, el resultado se puede comparar con los resultados correspondientes a una serie de comidas anteriores. Debido a la información adicional, es por ejemplo, posible detectar cambios a largo plazo de la reacción a una comida específica así como identificar alimentos que conducen a una respuesta de glucosa ventajosa o desventajosa, respectivamente.
55
60
65

La medida de la variabilidad glucémica (es decir, el segundo dato) comprende preferiblemente una métrica para la variabilidad glucémica elegida de al menos uno de los siguientes:

- 5 a) valor M;
- b) índice Pi;
- c) coeficiente de variación;
- 10 d) índice J;
- e) MODD;
- 15 f) CONGA;
- g) parámetro de estabilidad;
- h) bajo índice de BG (LBGI), alto índice de BG (HBGI) y/o índice de riesgo de CGM/BG;
- 20 i) rango promedio de riesgo diario (ADRR).

Como tales, estas métricas son conocidas y científicamente probadas, al menos con sujetos diabéticos. Para obtener una descripción detallada de las métricas, véase a continuación. Algunas de las métricas se han diseñado específicamente para analizar mediciones de glucosa puntual. Sin embargo, por lo general, pueden emplearse si los datos de la CGM se muestrean a la baja o si las medidas se adaptan a los datos de la CGM. Otras métricas requieren altas frecuencias de medición, es decir, usualmente datos de CGM. Las diferentes métricas tienen diferentes áreas de aplicación preferidas; por lo tanto, puede ser útil proporcionar un sistema o método que sea capaz de determinar una pluralidad de estas métricas. Elegir la métrica adecuada depende, entre otras cosas, de qué pregunta se responderá, por ejemplo:

- 30 1. ¿Cuál es la calidad nutricional de una sola comida?
- 2. ¿Cuál es la calidad nutricional diaria de la dieta de un individuo?
- 35 3. ¿Cuál es la calidad promedio de la dieta de un individuo durante un período de tiempo definido, como un fin de semana, una semana o un mes?

En el caso de la pregunta nº 1, la duración del tiempo en cuestión (una sola comida) oscilaría entre menos de una hora y hasta 8 horas. Para lograr datos de alta resolución para este período de tiempo se requieren mediciones de glucosa de alta frecuencia, preferiblemente CGM pero posiblemente SMBG cada 15 minutos. El comienzo y el final del evento de comida se manifiestan por el aumento y el retorno al nivel estable de glucosa en ayunas del individuo. Las métricas analíticas apropiadas incluyen, pero no están limitadas a: CONGA, parámetro de estabilidad, índice j e índice pi. La alta variabilidad glucémica de una comida indica la presencia de carbohidratos de índice glicémico alto (absorción rápida).

La pregunta nº 2 puede responderse realizando un análisis de variabilidad glucémica de un período de 24 horas que revele la frecuencia y cantidad de carbohidratos consumidos durante un día. La resistencia a la insulina también puede contribuir a una respuesta glucémica cada vez mayor. Para lograr datos de alta resolución para este período de tiempo se requieren mediciones de glucosa de alta frecuencia, preferiblemente CGM pero posiblemente SMBG realizadas cada 30 minutos a una hora durante las horas de vigilia.

El análisis de variabilidad glucémica de un período de tiempo más largo, tal como una semana o un mes, revela la calidad nutricional promedio de una dieta, es decir, la respuesta a la pregunta nº 3. La resistencia a la insulina también puede contribuir a una respuesta glucémica cada vez mayor. Los datos de CGM son ciertamente favorables, pero los datos SMBG de alta frecuencia (promedio 3 veces por día) también son aceptables para el análisis de periodos de tiempo más largos.

Todas las métricas mencionadas tienen sus ventajas y desventajas. Vale la pena mencionar el índice Pi, ya que implica tener en cuenta el aumento de la concentración de glucosa después de las comidas, que es un fenómeno perfectamente normal que ocurre en todas las personas sanas. Debido a que el índice Pi presenta el cálculo de un valor de glucosa de referencia dependiente del tiempo que depende del tiempo transcurrido desde la última comida, un cambio del nivel de glucosa hacia valores superiores que ocurren justo después de una comida se toma en cuenta de manera diferente a un cambio similar que sucede en un momento posterior en el tiempo. Sin embargo, la tarea de calcular dichos valores de glucosa de referencia dependientes del tiempo no está restringida a la métrica del índice Pi. También puede usarse en conexión con otras métricas. Además, es posible no solo considerar el

tiempo que se toma una comida sino también la porción de comida y/o la composición de comida para obtener valores de glucosa de referencia dependientes del tiempo aún más significativos.

Preferiblemente, el método comprende adicionalmente los pasos de

- 5 a) generar terceros datos que representan una medida para una cantidad de respuesta glucémica del sujeto, en particular un valor de área bajo la curva (AUC), a partir de las series de tiempo de las mediciones del nivel de glucosa representadas por los primeros datos;
- 10 b) comparar los terceros datos con una estimación de respuesta glucémica individual predeterminado para el sujeto cualificado, la estimación de respuesta glucémica individual representa una cantidad total de respuesta glucémica individual admisible durante un cierto período de tiempo.

15 Esto permite tener en cuenta la cantidad de respuesta glucémica. Como se mencionó anteriormente, la respuesta glucémica a menudo se expresa o se cuantifica como un "área debajo de la curva", o AUC, que se calcula como la diferencia entre la glucosa medida y la glucosa en ayunas. El valor de AUC calculado proporciona información adicional para evaluar el efecto de un determinado evento (comida, ejercicio físico, etc.) en el organismo del sujeto.

20 Hay diferentes métodos para calcular los valores de AUC. Un método preferible denominado área incremental bajo la curva de respuesta de glucosa en sangre (iAUC) se describe en US 2005/0244910 A1 (TMS Wolever et al.): El iAUC describe el área bajo la curva de respuesta de glucosa en sangre y por encima de la concentración inicial, ignorando cualquier área debajo de la línea de base. Por lo tanto, siempre que se conozca el desplazamiento de los valores de glucosa medidos con respecto a la concentración inicial, para calcular el iAUC es suficiente una medida relativa, no es necesario conocer el valor absoluto de la concentración inicial y no se requiere una medición calibrada.

25 La estimación de respuesta glucémica individual representa una cantidad total de respuesta glucémica individual permitida durante un cierto período de tiempo. Para el período de tiempo dado, puede consistir en un valor único o de un rango, por ejemplo, establecer los niveles objetivo inferior y superior para la respuesta glucémica deseada durante el período de tiempo establecido. Ventajosamente, la estimación de respuesta glucémica individual se almacena en una memoria del dispositivo de análisis.

30 Preferiblemente, la estimación de respuesta glucémica individual se establece por un nutricionista profesional, basándose en los atributos individuales del sujeto y/o en los exámenes médicos/nutricionales del sujeto. Hay dos métodos preferidos para calcular una estimación de respuesta glucémica para individuos sanos con niveles estables de glucosa en ayunas. El primer método se basa en el método de Thomas Wolever y Jennie Brand-Miller para calcular la IG de un alimento, adaptado para medir la respuesta individual a la glucosa pura como base para calcular una estimación de respuesta glucémica individual. Incluye los siguientes pasos:

- 40 1. Después de un período de ayuno de 8 o más horas, se mide y registra el nivel de glucosa en ayunas individual del sujeto.
- 45 2. Posteriormente, el sujeto consume 50 gramos de glucosa pura.
3. La respuesta glucémica individual del sujeto se registra como una curva de referencia durante 2 horas, mientras que una medición se toma al menos cada 15 minutos.
- 50 4. Teniendo en cuenta el nivel de glucosa en ayunas registrado, la respuesta medida se convierte en una cantidad AUC (por ejemplo, utilizando la regla trapezoidal, teniendo en cuenta la diferencia positiva entre la respuesta medida y el nivel de glucosa en ayunas), en lo sucesivo denominada respuesta glucémica de referencia individual.
- 55 5. El consumo individual de carbohidratos del sujeto (por ejemplo, durante 24 horas) se calcula de acuerdo con la edad, el peso, la altura, el sexo, la raza, el IMC, los objetivos nutricionales, etc. del individuo. Idealmente, este cálculo lo realiza un médico, un profesional de la salud o un nutricionista profesional.
- 60 6. El consumo de ingesta de carbohidratos individual del sujeto (en gramos, por ejemplo) se usa junto con la respuesta glucémica de referencia individual (ver paso 4) para calcular la estimación de respuesta glucémica individual del sujeto durante un período de tiempo definido, como 24 horas. Un cálculo de muestra: un sujeto tiene una respuesta glucémica de referencia individual de 100 (siguiendo el consumo de 50 gramos de carbohidratos, ver arriba, paso 2) y una ingesta recomendada de 24 horas de carbohidratos de 400 gramos. Por lo tanto, la estimación de la respuesta glucémica individual del sujeto de 24 horas es de 800.

65 En el segundo método, los pasos 1-4 del primer método se reemplazan por una estimación de un valor de AUC promedio clínicamente establecido para la respuesta humana a 50 g de glucosa pura (ajustada para el peso, género,

- etnia del sujeto, IMC, objetivos nutricionales, etc.). Este valor de referencia se asigna como la respuesta glucémica de referencia individual del sujeto. Una vez más, este cálculo es realizado preferiblemente por un médico, un profesional de la salud o un nutricionista profesional. Después de eso, siguen los pasos 5 y 6 del primer método descrito anteriormente. Se pueden emplear métodos adicionales para calcular la estimación de respuesta glucémica individual, en base a los atributos individuales del usuario y/o en exámenes médicos/nutricionales del usuario. Alternativamente, la estimación de respuesta glucémica individual puede corresponder a una respuesta glucémica prototipo que representa una progresión óptima del nivel de glucosa o a una respuesta glucémica de muestra que se ha medido previamente en el sujeto.
- Si la estimación de respuesta glucémica individual se da en términos de AUC como se describió anteriormente, el valor de AUC calculado se puede comparar fácilmente con la estimación de respuesta, es decir, a un valor AUC de referencia correspondiente a una ingesta de carbohidratos total recomendada durante el intervalo de tiempo predeterminado. Sin embargo, la correlación de AUC con las predicciones de salud y nutrición puede basarse en cantidades adicionales, como el índice glucémico, la carga glucémica y otras cantidades que se conocen por asesoramiento nutricional o investigación médica.
- Como se mencionó anteriormente, el área bajo la curva es proporcional a la carga glucémica. Por lo tanto, al calcular el valor de AUC, se crea un enlace directo a métodos de control de peso bien conocidos. Sin embargo, a diferencia de los métodos habituales, el usuario no tiene que depender del etiquetado de los alimentos, sino que recibe respuesta correspondiente a su respuesta metabólica real. Empleando la variabilidad glucémica y la respuesta glucémica es posible proporcionar información exhaustiva sobre la cantidad y calidad de los alimentos, así como sobre el efecto de los alimentos, la actividad física, etc. en el metabolismo del sujeto. En cuanto a la determinación y el procesamiento de los valores de respuesta glucémica y la comparación con una estimación de respuesta glucémica, referenciamos la solicitud de patente " Method and glucose monitoring system for monitoring individual metabolic response " (EP 07 405 101.2 de 23 de marzo de 2007, F. Hoffmann-La Roche AG, Roche Diagnostics GmbH). Esta solicitud describe otras características ventajosas que se pueden usar en conexión con el sistema y método de la invención.
- Ambos enfoques pueden combinarse. Por ejemplo, puede considerarse un resultado de la comparación de los terceros datos con la estimación de respuesta glucémica individual predeterminado para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para el procesamiento adicional del resultado de la comparación para generar la conclusión.
- El paso de proporcionar respuesta en el dispositivo de salida puede involucrar la interacción del usuario para controlar la interpretación, es decir, procesamiento y salida de los segundos datos. Para este fin, el dispositivo de análisis y/o salida comprende un dispositivo de entrada de usuario y está diseñado y programado de tal manera que el usuario puede controlar la visualización e interpretación de los segundos datos utilizando el dispositivo de entrada.
- Se pueden emplear diferentes interfaces de usuario y visualizaciones en el contexto de la presente invención. Un método particularmente favorable para procesar y visualizar los segundos datos se describe en la solicitud de patente europea nº 06 405 457.0 (F. Hoffmann-La Roche AG) de 31 de octubre de 2006, publicada bajo el documento EP 1 918 837 A1. A pesar del hecho de que el método descrito está diseñado para ser una herramienta visual e interactiva para datos CGM para uso de personas con diabetes, la mayoría de los métodos descritos también pueden aplicarse al uso con sujetos no diabéticos. Implica almacenar un segmento de tiempo de la secuencia de valores de glucosa medidos y visualizar simultáneamente una pluralidad de los valores del segmento en una pantalla de interfaz de usuario. Los segmentos se asignan a eventos relevantes (como comidas) y el sistema proporciona una base de datos para crear una biblioteca de secuencias de glucosa asociadas a diferentes eventos. En particular, el usuario puede registrar y almacenar intervalos de datos significativos personalmente. En el contexto de la presente invención, estos intervalos se pueden usar para calcular medidas de variabilidad glucémica relacionadas con un solo artículo alimenticio, comida, período de tiempo (tal como un día o semana) o evento atlético. La variabilidad glucémica personal también se puede utilizar para evaluar el rendimiento del sujeto con respecto a objetivos dietéticos o de salud; y también se puede usar para comparar eventos similares para medir la variabilidad metabólica.
- Como alternativa a la visualización gráfica de la respuesta correspondiente al resultado de la comparación o adicionalmente a ella, también es posible visualizar números, en particular números que tienen una estrecha conexión con valores que son relevantes para el control del peso o el asesoramiento nutricional, tales como como una métrica para GV en comparación con un valor objetivo de esa métrica. Además, en lugar de mostrar la respuesta o adicionalmente a ella, la salida puede ser auditiva, por medio de un altavoz o auriculares.
- En cualquier caso, es preferible que los datos de glucosa medidos se puedan guardar, recuperar y anotar, ya sea en tiempo real o de forma retrospectiva. Esto permite construir una biblioteca de eventos de referencia que por ejemplo, facilita la comparación de la variabilidad glucémica actual con la respuesta en ocasiones anteriores o la comparación de los resultados obtenidos con los objetivos individuales. Esto también permite la notación personal, es decir, para mantener un diario personal de glucosa, deportes y nutrición.

Además, el método de la invención incluye ventajosamente la etapa de corregir una señal en bruto correspondiente al nivel de glucosa medido contra deriva, inestabilidad de señal o error del sistema, especialmente si debe eliminarse la calibración regular del sistema mediante mediciones de glucosa en sangre. Para este propósito, el dispositivo de medición y/o el dispositivo de análisis comprende una computadora y/o un circuito electrónico analógico para filtrar el ruido y/o corregir una señal bruta correspondiente al nivel de glucosa medido contra deriva, inestabilidad de señal o error del sistema. En principio, se conocen los métodos correspondientes, véanse los documentos US 2005/272985 A1, EP 1 518 495 A1, US 2005/240356 A1, US 2006/052679 A1 y especialmente la solicitud US N° 11/680.963 de 1 de marzo de 2007, publicada bajo US 2008/214910 A1, (todos de Roche Diagnostics). Según el documento citado al final, el método de corrección de la señal incluye los pasos de aplicar una señal de entrada variable en el tiempo a al menos uno de los electrodos del sensor, monitorizando una señal de salida variable en el tiempo producida por el sensor en respuesta a la aplicación de la señal de entrada variable en el tiempo, que determina una impedancia compleja del sensor en función de la señal de entrada y las señales de salida variables en el tiempo, y determina a partir de la información de impedancia compleja relativa al funcionamiento del sensor. Esta información se usa posteriormente para determinar el valor real medido por el sensor.

En el contexto de la invención, un dispositivo de medición adecuado es un dispositivo de control de glucosa continuo. Estos son dispositivos operados por computadora que se pueden usar, transportar o implantar en o sobre el cuerpo con el fin de realizar mediciones continuas de glucosa. Los dispositivos de control continuo de glucosa (CGM) como tales son conocidos en el campo del control de la diabetes (están disponibles, por ejemplo, de DexCom, Medtronic Minimed, Abbott, etc.). En principio, estos dispositivos conocidos satisfacen las demandas de un dispositivo de medición para la presente solicitud de asesoramiento nutricional.

Una realización preferida de la invención usa un sensor de glucosa implantable. Tal sensor está acoplado preferiblemente al dispositivo de análisis mediante un enlace inalámbrico. Los sensores correspondientes están en desarrollo, por ejemplo, por Sensors for Medicine and Science, Inc. (SMSI).

Otras realizaciones comprenden un parche de control de glucosa continuo, para ser usado en el cuerpo del sujeto. Tal parche comprende un sensor electroquímico de glucosa de tipo aguja que se inyecta en el tejido subcutáneo. Los parches de control de glucosa son muy compactos y livianos, confiables y fáciles de usar. Están disponibles comercialmente, por ejemplo, de la firma DexCom.

Alternativamente, se emplea un dispositivo de control de glucosa no invasivo. Además, en principio, la mayoría de los aspectos de la invención también pueden implementarse en casos en que el nivel de glucosa del sujeto se mide a una velocidad suficiente mediante mediciones de glucosa en sangre puntuales habituales, por ejemplo, mediante el uso de medidores tradicionales de glucosa en tiras.

En una realización de la invención, el dispositivo de medición (especialmente un parche de CGM) comprende un almacenamiento para almacenar temporalmente los primeros datos. Los primeros datos se acumulan en el almacenamiento y se descargan en el dispositivo de análisis en un momento posterior, en particular después de que el dispositivo de medición ha sido retirado del cuerpo del sujeto. El dispositivo de medición y el dispositivo de análisis comprenden componentes de transmisión correspondientes, tales como enchufes y tomas, lectores de chips o incluso interfaces inalámbricas. No es necesario que los datos se transmitan directamente desde el dispositivo de medición al dispositivo de análisis, pero el sistema puede diseñarse de tal manera que la transmisión de los datos implique la descarga a un primer dispositivo (por ejemplo, un teléfono celular, una PDA), o una computadora personal) y transmisión adicional al dispositivo de análisis (por ejemplo, a través de internet o servicios de datos móviles). En esta realización de la invención, el dispositivo de medición constituye un dispositivo de registro compacto, ligero y autónomo para datos de glucosa y permite el análisis retrospectivo tan pronto como los datos acumulados han sido transferidos al dispositivo de análisis (que puede ser, por ejemplo, una computadora personal, un sitio web específico, un dispositivo dedicado para analizar datos de glucosa o cualquier dispositivo electrónico de consumo adecuado). En lugar del parche, se puede emplear un sensor de glucosa implantable o un dispositivo de control metabólico (glucosa) no invasivo que tenga la funcionalidad descrita.

Alternativamente, en otras realizaciones, los datos medidos se envían continuamente al dispositivo de análisis. Hay que tener en cuenta que incluso en este caso puede ser ventajoso tener una memoria en el dispositivo de medición, especialmente para almacenar en búfer los datos medidos hasta que se hayan transmitido con éxito.

Preferiblemente, los primeros datos se transmiten al dispositivo de análisis a través de un enlace de comunicación inalámbrico. Para este fin, el dispositivo de medición y el dispositivo de análisis comprenden componentes de transmisión inalámbricos correspondientes. Esto permite una comunicación automatizada y sin complicaciones entre los dispositivos de medición y de análisis.

En una realización preferida, el dispositivo de análisis está comprendido por un dispositivo portátil que se puede conectar al dispositivo de medición. Además, el dispositivo portátil comprende ventajosamente el dispositivo de análisis así como el dispositivo de salida, mientras que el segundo dato se muestra en una pantalla gráfica del dispositivo portátil. Los dispositivos electrónicos de consumo actuales, como PDA, teléfonos celulares, reproductores portátiles de música digital, etc., son capaces de realizar incluso análisis bastante complejos y muchos de ellos

presentan pantallas gráficas de alta resolución. La mayoría de estos dispositivos ofrecen un medio de comunicación inalámbrica con otros dispositivos (como Bluetooth, WLAN, IrDA, etc.). Estos dispositivos son fáciles de usar, aceptados por el usuario y de bajo costo. Todo esto los hace muy apropiados para el propósito presente.

5 Alternativamente y/o adicionalmente, se emplea una computadora personal o un dispositivo de análisis dedicado. Además, es posible emplear dispositivos combinados que comprenden el dispositivo de medición, el dispositivo de análisis así como el dispositivo de salida, por ejemplo, en forma de un "reloj de glucosa".

10 Otras realizaciones ventajosas y combinaciones de características salen de la descripción detallada a continuación y de la totalidad de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos utilizados para explicar las realizaciones muestran:

15 La Figura 1A es una representación esquemática de un sistema de la invención para monitorizar la respuesta metabólica individual, que implica el control de la respuesta glucémica en un sujeto cualificado;

20 La figura 1B es una representación esquemática de un parche de medición de glucosa continuo para otro sistema de la invención para monitorizar la respuesta metabólica individual.

Las Fig. 2A, B son representaciones esquemáticas de dos progresiones de glucosa diferentes medidas con un dispositivo de medición del sistema de la invención;

25 La Fig. 3A, B son diagramas de flujo que representan un método de la invención para monitorizar la respuesta metabólica individual en tiempo real y que implica la acumulación y descarga de datos;

Las Fig. 4A, B son diagramas de espacio de fase del índice de riesgo de BG calculado a partir de las progresiones de glucosa mostradas en las Figuras 2A, 2B;

30 La Fig. 5A, B son diagramas de espacio de fase que representan los valores de glucosa así como la primera derivada de las progresiones de glucosa mostradas en las Figuras 2A, 2B;

La Fig. 6 es la interfaz gráfica de usuario para mostrar información sobre la variabilidad glucémica;

35 La Fig. 7 muestra el menú de archivo de la interfaz gráfica de usuario, que se muestra en el equipo informático y de visualización.

La Fig. 8 es la interfaz gráfica de usuario para elegir un intervalo de tiempo entre datos pregrabados;

40 La Fig. 9 es la estructura de directorio para almacenar y recuperar respuestas archivadas en y desde la base de datos, respectivamente;

La Fig. 10 es la representación en miniatura de una respuesta dentro de un directorio determinado; y

45 La Fig. 11 es la vista detallada de un registro archivado.

En las figuras, a los mismos componentes se les dan los mismos símbolos de referencia.

50 Realizaciones preferidas

La figura 1A es una representación esquemática de un sistema de la invención para monitorizar la respuesta metabólica individual, que implica el control de la respuesta glucémica en un sujeto cualificado. El sistema 1 comprende un dispositivo de medición de glucosa 100 así como un equipo de computación y visualización 200. Los dos dispositivos están conectados mediante una conexión de RF inalámbrica 300.

En el ejemplo dado, el dispositivo 100 de medición de glucosa debe colocarse en un cuerpo humano y medir continuamente los valores de glucosa en el fluido intersticial por medio de un sensor 110 de glucosa electroquímico (alternativamente: fotométrico). El dispositivo 100 de medición comprende además una parte extracorporal que incluye una unidad de procesamiento central (CPU) 120, una memoria 130 conectada a la CPU 120 y una unidad de interfaz 140. La CPU 120 controla el sensor 110 y almacena periódicamente el valor de glucosa en sangre que realmente se mide en la memoria 130. Las frecuencias adecuadas para tomar medidas son desde 4 (es decir, una medición cada quince minutos) hasta 60 (es decir, una medición por minuto) mediciones por hora. Periódicamente, las mediciones almacenadas en la memoria 130 se transmiten al dispositivo de medición de glucosa 100 por medio de la conexión de RF inalámbrica 300. Para este fin, la CPU 120 transmite primero los datos a transmitir a la unidad de interfaz 140. La unidad de interfaz 140 procesa previamente los datos que se enviarán; este paso de

preprocesamiento puede incluir el cifrado de los datos. Además, la unidad 140 de interfaz incluye un transceptor conectado a una antena 141. En una realización de la invención, el dispositivo 100 de medición de glucosa comprende un manguito que alimenta y comunica inductivamente con un sensor de glucosa que está implantado en el brazo del usuario. El brazalete cuenta con los componentes de la parte extracorporal y se comunica con un dispositivo portátil como se describe a continuación.

La señal de RF es recibida por una antena 241 del equipo de computación y visualización 200. Este equipo comprende además una unidad de interfaz 240 conectada a la antena, que incluye un transceptor, así como una etapa de procesamiento para procesar las señales recibidas así como también señales a transmitir (ver a continuación). El equipo 200 está controlado por una unidad de procesamiento central (CPU) 220 que está conectada a un almacenamiento 230, una unidad de interfaz adicional 250, un dispositivo de entrada de usuario 260 y una pantalla 270. Controlada por la CPU 220 las mediciones recibidas pueden almacenarse en la memoria 230 así como mostrarse en la pantalla 270. Por medio de la unidad de interfaz adicional 250, el equipo de cómputo y visualización 200 puede vincularse a otros dispositivos electrónicos tales como una computadora personal (PC) del usuario o el nutricionista o otros dispositivos de almacenamiento y/o recopilación de datos adicionales como pulsómetros, podómetros, balanzas electrónicas, glucómetros, teléfonos celulares, asistentes digitales personales (PDA), etc. Esto permite obtener automáticamente al menos parte de los metadatos (ejercicio físico del usuario, resultados de mediciones de glucosa en sangre o mediciones de peso, etc.) para almacenar en la base de datos.

Además de transmitir valores medidos desde el dispositivo de medición de glucosa 100 al equipo de computación y visualización 200, la conexión de RF inalámbrica 300 también sirve para transmitir datos de control desde el equipo 200 al dispositivo de medición 100, por ejemplo, para cambiar la frecuencia de medición o para iniciar la transmisión de los datos almacenados en el dispositivo de medición de glucosa 100, si la transmisión generalmente se inicia mediante el equipo 200 (modo encuesta).

El equipo informático y de visualización 200 pueden implementarse mediante un asistente digital personal (PDA, que incluye reproductores portátiles de música/multimedia), una computadora personal, un teléfono celular o inteligente, un dispositivo de medición de analitos tal como un dispositivo de medición de glucosa, por ejemplo, un medidor de glucosa portátil, más preferiblemente un medidor de glucosa basado en tiras, o combinaciones de los mismos. Algunos de estos dispositivos generalmente comprenden la mayoría o la totalidad de los componentes descritos anteriormente: como ejemplo, una PDA generalmente presenta interfaces de conexión inalámbricas y basadas en cables (por ejemplo, Bluetooth y USB, respectivamente), una CPU bastante poderosa, medios de almacenamiento (por ej. memoria flash interna y tarjetas de memoria reemplazables), dispositivos de entrada de usuario (teclas, panel táctil, pantalla táctil, etc.), así como una pantalla (por ejemplo, una pantalla LCD en color de alta resolución). Por lo tanto, en estos casos, es suficiente proporcionar un software específico adaptado al equipo real 200 que proporciona la funcionalidad deseada del sistema de la invención.

La figura 1B es una representación esquemática de un parche de medición de glucosa continuo 150 para otro sistema inventivo para monitorizar la respuesta metabólica individual.

El parche 150 debe colocarse en un cuerpo humano y mide continuamente los valores de glucosa en el fluido intersticial por medio de un sensor 160 de glucosa electroquímica de tipo aguja. El parche 150 comprende además una unidad de procesamiento central (CPU) 170, una memoria 180 conectada a la CPU 170 y una unidad de interfaz 190 conectada a un conector 191. La CPU 170 controla el sensor 160 y almacena periódicamente el valor de glucosa que realmente se mide en la memoria 180 de manera que se acumulen los valores medidos. Las frecuencias adecuadas para tomar medidas son de 10 (es decir, una medición cada seis minutos) a 600 (es decir, una medición cada 10 segundos), mediciones por hora. Después de que el parche ha sido retirado del cuerpo del usuario, puede conectarse a un dispositivo adicional (tal como un equipo de computación y visualización como se describe en conexión con la Figura 1A, una computadora personal u otro dispositivo) por medio del conector 191. Posteriormente, las medidas almacenadas en la memoria 180 se transmiten al dispositivo adicional. Para este propósito, la CPU 170 transmite primero los datos a transmitir a la unidad de interfaz 190. La unidad de interfaz 190 preprocesa los datos a enviar; este paso de preprocesamiento puede incluir el cifrado de los datos. El conector 191 puede ser un conector tipo jack que proporciona una conexión eléctrica directa o puede proporcionar un acoplamiento inductivo o capacitivo.

Las Figuras 2A, 2B son representaciones esquemáticas de dos progresiones de glucosa diferentes medidas con un dispositivo de medición del sistema de la invención, en unidades de mg/dl. Las progresiones mostradas representan 24 horas, comenzando y terminando a las 17:00. De las secciones ascendentes de las curvas 10, 20 es claramente visible que los usuarios tenían comidas alrededor de las 19:00, 07:00, 10:00 y 13:00. Ambas curvas 10, 20 representan progresiones de glucosa que corresponden aproximadamente al mismo valor de área bajo la curva (AUC), es decir, están relacionadas con aproximadamente la misma ingesta calórica. Sin embargo, muestran diferentes variabilidades, que ya se pueden ver cualitativamente a partir de las curvas.

Las Figuras 3A, 3B son diagramas de flujo que representan un método de la invención para monitorizar la respuesta metabólica individual en tiempo real y que implica la acumulación y descarga de datos, respectivamente. La figura 3A representa el proceso en tiempo real. En primer lugar, se toma una medida del nivel de glucosa (paso 401). La

señal medida se corrige posteriormente contra la deriva, la inestabilidad de la señal y el error del sistema (paso 402), en particular de acuerdo con el método descrito en la solicitud US. N° 11/680.963 del 1 de marzo de 2007, publicada bajo US 2008/214910 A1 (Roche Diagnostics). La señal corregida resultante se convierte a un valor de nivel de glucosa (por ejemplo, en mg/dl) (paso 403). En una siguiente etapa 404, el valor del nivel de glucosa medido realmente se compara con un valor de referencia correspondiente al valor medido previamente. Si la diferencia de los dos valores no supera un cierto umbral mínimo (tal como, por ejemplo, 3 mg/dl), no se toman medidas adicionales y el proceso continúa con la toma de otra medición (paso 401) después de un tiempo predeterminado.

Solo si se supera el umbral mínimo, el valor del nivel de glucosa real se transmite a un dispositivo de análisis (paso 405). Para el caso de intervalos estables muy largos, el proceso puede implicar la transmisión del valor incluso si la diferencia no supera el umbral mínimo, siempre que haya transcurrido un cierto intervalo mínimo desde la última transmisión (por ejemplo, 1 hora). Esto asegura que los fallos del dispositivo de medición de glucosa que inhiben la transmisión de valores medidos al dispositivo de análisis no se confundan con progresiones de glucosa estables.

En el dispositivo de análisis, el valor del nivel de glucosa transmitida se usa para generar datos que representan al menos una medida para la variabilidad del nivel de glucosa del sujeto, en particular de acuerdo con uno de los métodos descritos a continuación (paso 406). Finalmente, los datos actualizados se muestran en un dispositivo de visualización (paso 407). El proceso (pasos 401-407) se repite en un ciclo para garantizar actualizaciones constantes de la información mostrada. La etapa de visualización 407 puede implicar la interacción del usuario para controlar la visualización de los datos, actualizar o modificar una base de datos de respuesta metabólica, controlar el funcionamiento del dispositivo, etc. (véase a continuación).

La Figura 3B representa el proceso retrospectivo. En un parche de medición de glucosa continuo como se describe en relación con la Figura 1B anterior, se toma una medición del nivel de glucosa (paso 411). La medida se almacena posteriormente en un almacenamiento del parche (paso 418). Estos pasos se repiten siempre que el parche se coloque en el cuerpo del usuario. Después de que el parche ha sido eliminado del cuerpo, los datos acumulados almacenados en la memoria se transmiten a un dispositivo de análisis (paso 415). Usando datos adicionales almacenados en la memoria del parche, los datos transmitidos se corrigen contra la deriva del sensor, la inestabilidad de la señal y el error del sistema (paso 412), en particular de acuerdo con el método descrito en la solicitud US N° 11/680.963 de 1 de marzo de 2007, publicada bajo US 2008/214910 A1 (Roche Diagnostics). La señal corregida resultante se convierte en un valor de nivel de glucosa (por ejemplo, en mg/dl) (paso 413). Este valor se usa para generar datos que representan al menos una medida para la variabilidad del nivel de glucosa del sujeto, en particular de acuerdo con uno de los métodos descritos a continuación (paso 406). Finalmente, los datos correspondientes al evento se muestran en un dispositivo de visualización (paso 417). De nuevo, este último paso puede involucrar la interacción del usuario.

El parche se puede colocar en el cuerpo nuevamente para recopilar más datos.

El sistema de la invención permite calcular medidas para la variabilidad glucémica que son indicativas del estado de salud del usuario. Las medidas se calculan dentro del dispositivo informático y de visualización 200 y se pueden mostrar en forma numérica o gráfica en la pantalla 270. A continuación, se presentan algunas medidas adecuadas (métricas) para la variabilidad glucémica. Se puede encontrar información detallada sobre cómo se pueden calcular estas medidas a partir de los valores de glucosa medidos en los documentos referenciados. Debe tenerse en cuenta que el cálculo de las medidas puede basarse directamente en el valor de glucosa medido, pero también en las cantidades derivadas, tales como por ejemplo, el desplazamiento del valor de glucosa contra un valor de referencia (por ejemplo, el nivel de glucosa en ayunas) o una progresión de glucosa que se ha suavizado para eliminar las fluctuaciones causadas por el dispositivo de medición.

Una métrica que se conoce desde hace tiempo se denomina valor M (Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M: The M-value, an index of blood sugar control in diabetes mellitus. Arch Med Scand 1965; 177: 95-102) Implica calcular la siguiente medida:

$$M_{GR} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left| 10 \times \log \frac{GR_t}{IGV} \right|^3}{k},$$

donde k denota el número de mediciones, GRt denota el valor de glucosa medido en el tiempo t e IGV denota un valor de glucosa "ideal" predeterminado. Debido al empleo del valor absoluto de un logaritmo, la medida depende de la variación del valor de glucosa, en contraste con una media simple de valores de glucosa. Un valor M de 0 corresponde al control óptimo de la glucosa. En principio, el valor M es una medida adecuada dentro del contexto de la presente invención, que proporciona un parámetro simple que es representativo de las variaciones de glucosa. Sin embargo, el valor M se basa en la selección de un punto de referencia glucémico arbitrario, que introduce

ambigüedades y posibles efectos de sesgo. Además, debido a la estructura de la fórmula, la hipoglucemia tiene un mayor impacto en el valor M que la hiperglucemia, lo que limita la utilidad del valor M como un verdadero descriptor de la variación glucémica.

- 5 Los siguientes valores M se calculan para los ejemplos mostrados en las Figuras 2A, 2B dependiendo de los diferentes valores del "valor de glucosa ideal" IGV:

IGV	Valor M Fig. 2A	Valor M Fig. 2B
85 (en ayunas)	0,69	1,42
90	0,39	0,86
95	0,26	0,52
100 (~glucosa media)	0,26	0,36

10 Otro, en la mayoría de las situaciones, la métrica más adecuada se denota índice π ("índice-pi", ver B.M. Pfeiffer et al., "A Mathematical Index of Short Term Courses of Continuous Glucose Traces", Institute for Diabetes-Technology, Ulm, Alemania). Se basa en una distinción entre los valores de glucosa que se encuentran dentro de un rango fisiológico y los valores que están por debajo o por encima de ese rango. El límite inferior del rango fisiológico se ajusta constantemente a 50 mg/dl, mientras que el límite superior es dependiente del tiempo: al comienzo de una comida se establece en 200 mg/dl, se reduce linealmente a 180 mg/dl durante las dos primeras horas después de la comida y luego cae linealmente a 110 mg/dl durante las siguientes seis horas. Un valor de punto medio (variable) se define como la media geométrica de los límites inferior y superior en un punto dado en el tiempo.

15 Para cada medición de glucosa, la desviación desde el punto medio se calcula de acuerdo con la fórmula de valor M (véase más arriba). A partir de estas desviaciones, el valor π y la relación π pueden calcularse como se explica en detalle en el documento al que se hace referencia. Durante este cálculo, las desviaciones correspondientes a valores de glucosa que se encuentran fuera del rango fisiológico son tratados de manera diferente de las desviaciones que se encuentran dentro del rango fisiológico. El valor π es una medida de desviación de la traza de glucosa con respecto al objetivo de glucosa de punto medio, mientras que la relación π es una medida de la relación de valores de glucosa por encima y por debajo del punto medio. Los valores π bajos indican un buen control de la glucosa con desviaciones más bien pequeñas de una progresión óptima de la glucosa, mientras que valores π altos son una indicación de opciones alimenticias posiblemente insalubres que conducen a grandes variaciones del nivel de glucosa. La relación π permite evaluar si el individuo tiende a experimentar hipoglucemias (relación π por debajo de 1) o hiperglucemias (relación π por encima de 1). En el contexto de la invención, el valor π proporciona un parámetro fácil de entender que refleja el efecto metabólico de las elecciones de alimentos del usuario. Para optimizar su dieta, el usuario puede simplemente esforzarse por reducir el valor π por debajo de un valor objetivo dado.

20 Inicialmente, la métrica de valor- π /relación- π se ha desarrollado para la aplicación con sujetos diabéticos. Para adaptar el método a sujetos sanos, puede ser útil modificar el método, por ejemplo, cambiando los valores límite del rango fisiológico a valores adaptados a personas sanas u omitiendo la distinción entre valores fisiológicos/no fisiológicos, simplemente modificando el enfoque del valor M introduciendo valores de glucosa "ideales" variables. La métrica valor- π /relación- π está abierta a una mayor generalización, por ejemplo, modificando la progresión del límite superior del rango fisiológico o introduciendo un límite inferior variable. Además, el punto medio se puede calcular a partir de los límites y/o del tiempo transcurrido desde la última comida de una manera diferente.

40 Si se omite la distinción entre valores fisiológicos/no fisiológicos, se calculan valores π de 0,21 y 0,60 para las curvas 10, 20 mostradas en las Figuras 2A, 2B, así como relaciones π de 0,83 y 0,63, respectivamente.

45 Una métrica muy simple viene dada por el denominado Coeficiente de Variación (CV, ver David Rodbard, "Optimizing Display, Analysis, Interpretation and Utility of Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) Data for Management of Patients with Diabetes." Journal of Diabetes Science and Technology, Volumen 1, Número 1, enero de 2007. Página 66). Se define como

$$50 \quad \%CV = 100 \times SD / MBG ,$$

donde MBG denota el nivel medio de glucosa y SD denota la desviación estándar del nivel de glucosa. Las curvas 10, 20 mostradas en las Figuras 2A, 2B producen CV de 13,2 y 14,6, respectivamente.

55 Otra medida muy simple viene dada por el llamado índice J (Wojcicki JM: "J" index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients.", Horm Metab Res 1995; 27:41-42). Se define de la siguiente manera:

$$J = 0.324 \times (MBG + SD)^2 ,$$

donde MBG denota el nivel medio de glucosa y SD denota la desviación estándar del nivel de glucosa (cada uno medido en mmol/l). Incorpora el nivel medio así como la variabilidad de la nivel de glucosa en una medida. Los valores del índice J para las curvas 10, 20 mostradas en las Figuras 2A, 2B ascienden a 11,7 y 13,7, respectivamente.

Una métrica adecuada para la variación glucémica a más largo plazo se obtiene mediante el denominado MODD (media de las diferencias diarias, ver Molnar GD, Taylor WF, Ho MM: Day to day variation of continuously monitored glycaemia: A further measure of diabetic instability. Diabetologia 1972; 8: 342-348), definida como

$$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t^*} |GR_t - GR_{t-1440}|}{k^*},$$

donde k^* indica el número de observaciones que se tienen en cuenta, mientras que cada dos observaciones posteriores se realizan con un intervalo de 24 horas; GR_t denota el valor de glucosa medido en el tiempo t , GR_{t-1440} denota el valor de glucosa medido 24 horas antes. Un valor MODD de menos de 1,0 indica que el individuo tiene bajo GV (o GV altamente reproducible). Un alto valor MODD indica una alta variabilidad en la señal de glucosa a lo largo del tiempo. Sin embargo, un valor alto puede ser el resultado de una disfunción metabólica pero también de hábitos irregulares del individuo monitorizado.

A diferencia de MODD, la métrica CONGA (acción glucémica neta solapada continua, véase CM McDonnell, et al., "A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation", Diabetes Technology and Therapeutics, Vol. 7, nº 2, 2005, 255) es apropiado para evaluar la variación glucémica intradía. Para cada observación después de las primeras n horas de observaciones, se calcula la diferencia entre la observación actual y la observación n horas previas. CONGAn se define como la desviación estándar de las diferencias:

$$CONGAn = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t^*} (D_t - \bar{D})^2}{k^* - 1}},$$

donde k^* indica el número de mediciones de glucosa tenidas en cuenta, D_t indica la diferencia entre el valor de glucosa medido en el tiempo t y el valor de glucosa medido n horas antes (en mmol/l) y \bar{D} denota el valor medio de todos los valores medidos de D_t . Por lo tanto, valores de CONGA más altos indican una mayor variación glucémica. CONGA no requiere el preajuste de valores límite o umbrales arbitrarios y su significado es ampliamente independiente de si el usuario tiene hábitos constantes o no. Para las curvas 10, 20 mostradas en las Figuras 2A, 2B, se obtienen los siguientes valores para $n = 1, 2, 4$:

n	CONGAn Fig. 2A	CONGAn Fig. 2B
1	0,74	0,86
2	0,98	1,09
4	0,96	1,12

Para calcular el parámetro de estabilidad para un intervalo de tiempo dado, los valores medidos durante ese intervalo se transforman mediante una transformación lineal en un primer paso. La transformación lineal se elige de modo que la media de los valores transformados corresponda a un valor preestablecido, por ejemplo, 0, y que la desviación estándar de los valores transformados corresponde a otro valor preestablecido, por ejemplo, 1. En una segunda etapa, la primera derivada temporal de los datos de medición transformados está formada por técnicas numéricas bien conocidas. El parámetro de estabilidad viene dado por la desviación estándar de esta derivada de tiempo. En un sujeto saludable, los aumentos relacionados con la ingesta de alimentos en la concentración de glucosa se contrarrestan rápidamente. Por lo tanto, la desviación estándar de la derivada en el tiempo del nivel de glucosa es relativamente grande, y tanto los valores positivos grandes como los negativos grandes de la primera derivada están presentes en un intervalo de tiempo relativamente corto. Si se altera el metabolismo de la glucosa, se producen valores positivos grandes de la derivada en el tiempo, pero no grandes negativos. Estas diferencias (y otros aspectos) pueden reconocerse estudiando los parámetros de estabilidad. En el contexto de la invención, pueden compararse varios valores (o intervalos) de parámetros de estabilidad óptimos con los valores realmente determinados a partir de las mediciones de glucosa. Las diferencias pueden indicar potencial para la optimización.

Otra métrica simple para la variabilidad glucémica viene dada por la desviación estándar de la pendiente. La pendiente se puede calcular a partir de un ajuste funcional a los valores medidos de glucosa o, más simplemente, investigando las diferencias entre mediciones posteriores, teniendo en cuenta la separación temporal entre estas mediciones. Usando el segundo método se obtiene 0,35 para la desviación estándar de la pendiente de la curva 10

mostrada en la Figura 2A (usando unidades de mg/dl) y 0,71 para la desviación estándar de la pendiente de la curva 20 mostrada en la Figura 2B, respectivamente.

Otras métricas llamadas índice bajo de BG (LBGI) e índice alto de BG (HBGI) proporcionan índices de riesgo de eventos de BG bajos y altos a lo largo del tiempo (véase, por ejemplo, B. Kovatchev y col., "Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycaemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose Data" Diabetes Technology and Therapeutics", Volumen 5, Número 5, 2003. pp. 817 - 828). Para calcular estas métricas, se realizan los siguientes tres pasos:

1. En primer lugar, se aplica una transformación no lineal a la escala de medición de BG para mapear todo el rango de BG (20-600 mg/dl) a un intervalo simétrico (-√10, √10). El punto 112,5 mg/dL, que es el centro clínico de la escala de BG, se mapea a 0. Si el nivel de glucosa se mide en mg/dL, la forma analítica de esta transformación es

$$f(BG) = 1.509 \times [(\ln(BG))^{1.084} - 5.381]$$

(ver B. Kovatchev et al., "Symmetrization of the Blood Glucose Measurement Scale and its Applications", Diabetes Care, Volumen 20 (11) .November 1997.1655-1658).

2. Luego, se asigna un valor de riesgo a cada valor de glucosa. La función de riesgo cuadrático se define de la siguiente manera:

$$r(BG) = 10 \times f(BG)^2 .$$

El rango va de 0 a 100. Su valor mínimo se alcanza en BG = 112,5 mg/dl, mientras que su máximo se alcanza al final de la escala BG.

3. Finalmente, las métricas LBGI y HBGI se calculan de la siguiente manera:

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i),$$

$$HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i),$$

donde $rl(BG) = r(BG)$ si $f(BG) < 0$ y 0 de lo contrario y $rh(BG) = r(BG)$ si $f(BG) > 0$ y 0 de lo contrario. El LBGI aumenta cuando aumenta el número y/o el alcance de las lecturas bajas de GS. Por lo tanto, LBGI es un indicador del riesgo de hipoglucemia. HBGI aumenta cuando aumenta el número y/o el alcance de las lecturas altas de BG. Por lo tanto, HBGI es un indicador del riesgo de hiperglucemia.

Se obtienen los siguientes valores para las progresiones de glucosa mostradas en las Figuras 2A, 2B:

métrica	Fig. 2A	Fig. 2B
LBGI	1,48	0,90
HBGI	0,05	0,14

De acuerdo con la publicación de Kovatchev et al. mencionado anteriormente, un valor de LBGI de 1,48 corresponde a un riesgo bajo de hipoglucemia, mientras que un valor de 0,90 corresponde a un riesgo mínimo de hipoglucemia. Sin embargo, la publicación se relaciona con personas diabéticas. Para las personas sanas, puede ser sensato proporcionar límites más altos para LBGI, así como límites más bajos de HBGI.

Otra métrica para la variabilidad glucémica se denomina ADRR (rango de riesgo diario promedio). Ha sido desarrollado por B. Kovatchev et al. para procesar datos rutinarios de autocontrol de glucosa en sangre (SMBG) (B. Kovatchev et al., "Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes", Diabetes Care, Volumen 29, Número 11, noviembre de 2006, 2433). La ADRR se calcula a partir de 2 a 4 semanas de datos de SMGB con una frecuencia de al menos 3 lecturas por día; es suficiente tener 14 días con al menos 3 lecturas por día durante un mes. En primer lugar, las mediciones de glucosa se transforman mediante el mapeo como se conoce a partir de las medidas LBGI/HBGI (pasos 1 y 2 como se discutió anteriormente).

Finalmente, la métrica ADDR se calcula de la siguiente manera:

$$ADDR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i],$$

5 donde $LR^i = \max[r_l(x_1^i), \dots, r_l(x_n^i)]$ y $HR^i = \max[r_h(x_1^i), \dots, r_h(x_n^i)]$ para el día i ; $i = 1, 2, \dots, M$. Nuevamente, $r_l(BG) = r(BG)$ si $f(BG) < 0$ y 0 de lo contrario y $r_h(BG) = r(BG)$ si $f(BG) > 0$ y 0 de lo contrario.

Los valores bajos de ADDR (menos de 20 para pacientes diabéticos) indican un riesgo bajo de hipoglucemia e hiperglucemia; los valores más altos indican mayores riesgos.

10 Basado en los índices LBG/ HBGI, se puede calcular otro índice llamado índice de riesgo de BG, que es una medida para el riesgo general de glucosa en sangre extrema. El índice de riesgo de BG simplemente se define como la suma de LBG y HBGI (ver B. Kovatchev et al., "Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application", Diabetes Technology and Therapeutics, Volumen 7, Número 6, 2005. PP. 849 - 862). En los ejemplos mostrados en las Figuras 2A, 2B, el índice de riesgo de BG asciende, por lo tanto, a 1,53 y 1,04, respectivamente. Se sugiere visualizar el índice de riesgo de BG a lo largo del tiempo en forma de un diagrama de espacio de fase, representando el índice de riesgo de BG en el tiempo t contra el índice de riesgo de BG en el tiempo $t - 1$ hora. Un atractor más pequeño y más concentrado indica la estabilidad del sistema; un diagrama más disperso indica irregularidad del sistema y refleja un control deficiente de la glucosa. Los resultados para el índice de riesgo de BG obtenidos de las curvas 10, 20 mostradas en las Figuras 2A, 2B se muestran en las Figuras 4A, 4B. Es claramente visible que el atractor está más concentrado en la Figura 4A, lo que indica un mejor control de la glucosa.

25 El gráfico del índice de riesgo de BG mencionado anteriormente es un ejemplo para una representación de espacio de fase de los valores medidos. Existen otros métodos de espacio de fase que son adecuados para el análisis de la variabilidad de las progresiones de glucosa. En general, una representación de espacio de fase revela las propiedades dinámicas de un sistema. Las Figuras 5A, 5B muestran diagramas de espacio de fase simples que representan los valores medidos de glucosa en el eje horizontal en mg/dl versus la tasa de cambio del nivel de glucosa en mg/dl min) en el eje vertical, para las curvas 10, 20 como se muestra en las Figuras 2A, 2B, respectivamente. Es claramente visible que el atractor de la representación en la Figura 5A es mucho más estable que el de la Figura 5B. Esta es otra indicación para un mejor control de la glucosa. Estos diagramas de espacio de fases se pueden analizar adicionalmente mediante métodos matemáticos conocidos. Por ejemplo, la dinámica de la señal a largo plazo puede analizarse mediante exponentes globales de Lyapunov, la dinámica de la señal a corto plazo puede analizarse mediante exponentes locales de Lyapunov.

35 En lugar de simplemente mostrar el nivel de glucosa así como su derivado, es posible usar parámetros más avanzados; además, es posible emplear más de dos dimensiones para el espacio de fases. Para más detalles, véase el documento EP 1 702 559 A2 (Roche Diagnostics, F. Hoffmann-La Roche AG).

40 Existen otras medidas para la variación glucémica (véase, por ejemplo, C.M. McDonnell, et al., "Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application", Diabetes Technology and Therapeutics, Vol. 7, nº 2, 2005. Página 255) o puede idearse, en particular, métodos que implican el cálculo de derivados primero y/o superiores de la progresión de la glucosa.

45 Los valores y/o la progresión de los valores obtenidos a partir de las métricas descritas anteriormente (u otros tipos de métrica) se comparan adicionalmente con datos de referencia tales como valores objetivo o intervalos. Las métricas a corto plazo permiten sacar conclusiones sobre la calidad de una comida o sobre los efectos del ejercicio físico. Las mediciones a largo plazo permiten sacar una conclusión sobre si el control de glucosa del usuario es bueno o si el usuario debe cambiar sus hábitos alimenticios o hacer más (o menos) ejercicio físico. Las conclusiones pueden mostrarse mediante simples símbolos gráficos (como emoticones, rangos con una aguja indicadora, códigos de color, etc.), mediante diagramas gráficos más complejos, como curvas, o por salida de texto. Estos medios de mostrar información se pueden combinar entre sí. En lugar de o adicionalmente a la visualización, los comentarios pueden ser dados de otra manera, especialmente de forma auditiva.

55 Además de la información de variabilidad glucémica, el sistema puede proporcionar la posibilidad de calcular el área bajo la curva (AUC) acumulada durante un cierto intervalo de tiempo. Además, el sistema puede incluir la posibilidad de hacer comparaciones entre el AUC calculado y una estimación predeterminada de respuesta glucémica para el usuario. Estas funcionalidades se describen más detalladamente en la solicitud de patente europea "Method and glucose monitoring system for monitoring individual metabolic response" (EP 07 405 101.2 de 23 de marzo de 2007, F. Hoffmann-La Roche AG, Roche Diagnostics GmbH, publicada bajo EP 1 972 270 A1). La Figura 6 muestra la interfaz gráfica de usuario para mostrar información sobre la variabilidad glucémica. La interfaz gráfica de usuario

60

(GUI) puede mostrarse en el equipo de computación y visualización. En el modo mostrado, se proporciona la siguiente información:

- 5 a) la fecha actual 31;
- b) la hora actual 32;
- c) una indicación 33 del modo de visualización actual ("Variabilidad");
- d) el valor 34a de la métrica CONGA (ver arriba) para la variabilidad glucémica intradía junto con un indicador 34b sobre la calidad del valor 34a en comparación con un valor de referencia y (si la métrica CONGA no está dentro de los límites óptimos) un valor objetivo 34c para la métrica CONGA;
- 10 e) el valor 35a de la métrica MODD (véase más arriba) para la variabilidad glucémica interdía junto con un indicador 35b sobre la calidad del valor 35a;
- f) un diagrama de espacio de fase 36 del índice de riesgo de BG (como se muestra en las Figuras 4A, 4B), el eje horizontal denota el índice de riesgo de BG en un momento t , el eje vertical denota el índice de riesgo de BG en un tiempo $t - 1$ hora .

15 En el gráfico de espacio de fase 36, una región objetivo está marcada por una línea límite 36a. Usando la interfaz gráfica, el usuario puede mover un marcador 36b para seleccionar uno de los puntos del gráfico, por ejemplo, tocándolo (si la GUI se muestra en una pantalla táctil) o usando algún otro medio de entrada. Posteriormente, se muestra más información sobre la medición seleccionada, por ejemplo, la fecha y hora de la medición, así como el valor de glucosa correspondiente. Si se almacena en la base de datos interna, se muestran más información 37 sobre un evento correspondiente (por ejemplo, una comida precedente) junto con una representación de la forma de la progresión de la glucosa y los resultados del cálculo de la estimación glucémica.

20 La interfaz gráfica de usuario descrita ofrece una gran cantidad de información y puede ser adecuada para usuarios muy experimentados que deseen ajustar de forma más eficiente su dieta (tal como, por ejemplo, atletas) o para asesoramiento nutricional. Se pueden proporcionar interfaces de usuario más simples para usuarios generales, por ejemplo, interfaces que se centran en una métrica de variabilidad a la vez y que visualizan la métrica simplemente mostrando el resultado de una comparación con un valor objetivo, es decir indicando si la métrica de GV es "buena", "normal" o "mala" o mostrando una aguja indicadora apuntando a una región "verde", "amarilla" o "roja" de una escala.

25 La figura 7 muestra el menú de la base de datos de la interfaz gráfica de usuario, que se muestra en un equipo informático y de visualización. En el ejemplo dado, la interfaz gráfica de usuario se asemeja a la interfaz Apple-Ipod. En consecuencia, la elección de las opciones de menú o los parámetros de ajuste se puede llevar a cabo utilizando una rueda de clic. Sin embargo, otros medios de entrada como una pantalla táctil, un panel táctil o teclas convencionales y/u otras interfaces de usuario (como las interfaces de usuario proporcionadas por los sistemas operativos Microsoft Windows, Linux, MacOS, Symbian u otros) también son apropiadas. La estructura de menú correspondiente puede realizarse en otros equipos como PDA, teléfonos móviles/smartphones, etc.

40 El menú 40 que se muestra en la Figura 7 permite elegir entre las siguientes opciones:

- a) Nuevo registro
- b) Buscar por tipo/nombre
- c) Buscar por fecha/hora
- 45 d) Buscador de patrones
- e) Recordatorios
- f) Preferencias
- g) Ayuda

50 Se puede generar un nuevo registro eligiendo la opción a). Cada registro estará vinculado a un "evento", como una comida, una determinada secuencia de ejercicio físico o un período de tiempo, como un día o una semana. La figura 8 muestra una opción para definir el intervalo de tiempo en el que los valores de glucosa medidos contribuirán a la respuesta registrada.

55 En el transcurso de generar un nuevo registro, se le pedirá al usuario un nombre. El nombre debe ser una descripción breve pero significativa del evento correspondiente (por ejemplo, "Pizza" o incluso "Pizza para el almuerzo") o intervalo de tiempo (por ejemplo, "Lunes 12 de junio") y servirá como una especie de "nombre de archivo". Es uno de los principales identificadores del evento (además de otros metadatos como la hora y la fecha, el tamaño de la porción del alimento, etc., ver más abajo). Se pueden obtener metadatos adicionales consultando al usuario o desde dispositivos externos como pulsómetros, podómetros, teléfonos celulares, asistentes digitales personales (PDA), etc. o computadoras personales y se almacenan automáticamente en la base de datos.

60 Al elegir las opciones b) y c) del menú de la base de datos como se muestra en la Figura 7, los registros almacenados anteriormente en la base de datos pueden recuperarse, empleando diferentes criterios. Las formas pueden examinarse por tipo y nombre (vea la Fig. 9, comentada más abajo) o por fecha y hora.

65

La opción d) permite encontrar patrones, es decir, registros anteriores que coinciden con una determinada forma de AUC o que han mostrado un comportamiento similar de las métricas de variabilidad glucémica. La opción e) permite definir, editar y eliminar recordatorios. Estos recordatorios pueden ser desencadenados por una serie de eventos: el lapso de un cierto período de tiempo (cuenta regresiva), un cierto punto en el tiempo, alcanzando un cierto nivel de glucosa o eventos predefinidos con respecto al nivel de glucosa o una medida de variabilidad glucémica (pasando de un máximo/mínimo, exceder un gradiente de BG, etc.) Los recordatorios pueden tener una mera función de advertencia o pueden mostrarse en combinación con un aviso que invita al usuario a proporcionar información o que propone ciertas acciones (como comenzar a registrar mediciones para generar una nueva forma). Al elegir la opción f) se pueden editar ciertas preferencias del usuario (brillo y contraste de la pantalla, colores, protector de pantalla, opciones de gráfico, opciones de medición, etc.). Finalmente, La opción g) muestra un menú de ayuda que brinda acceso a diversos documentos sobre el uso del software.

Cada registro almacenado en la base de datos corresponde a un cierto intervalo de tiempo. Estos intervalos pueden ser asignados automáticamente por el dispositivo de la invención, o pueden ser definidos por el usuario. El intervalo puede definirse de antemano, durante el intervalo o incluso después de que haya finalizado. La figura 8 muestra una interfaz gráfica adecuada para definir un intervalo que ya ha finalizado. Las mediciones recibidas desde el dispositivo de medición se almacenan continuamente en la memoria del equipo de computación y visualización, de tal manera que la progresión del nivel de glucosa durante un cierto intervalo de tiempo (por ejemplo, 16 horas) antes del tiempo real siempre está disponible. La progresión del nivel de glucosa se muestra como una curva 41, junto con la información de hora y fecha 42 ("Mie 23 Mar", "14 16 18 ... 02"). Mediante el desplazamiento de una barra de inicio 43 así como también de la barra final 45, el usuario puede definir el intervalo de tiempo en el que los valores de glucosa medidos contribuirán a un nuevo registro. Para obtener formas estandarizadas que constan de segmentos de 1 hora, el intervalo elegido se extiende a la siguiente hora completa. El tiempo máximo de grabación está limitado a 6 horas, para garantizar el cumplimiento del contexto del evento.

Después de que el usuario haya definido el intervalo de tiempo, se genera automáticamente un nuevo registro. Posteriormente, el usuario puede modificar la nueva instancia con más información, como un título y una descripción. Finalmente, el registro se almacena en un directorio de tipo de evento (véase arriba y Figura 9).

El intervalo de tiempo durante el cual la progresión del parámetro fisiológico sigue estando disponible y accesible para el usuario se elige deliberadamente para que se limite a aproximadamente 1-2 días, a fin de garantizar que la información proporcionada por el usuario en relación con el lapso de tiempo y el evento correspondiente (ingesta de comida, actividad física, etc.) es lo más correcto posible. En principio, es posible almacenar información en el dispositivo que se relaciona con periodos de tiempo más largos, sin embargo, esta información no debería ser elegible para generar nuevas instancias y registros. Sin embargo, podría ser valioso para el HCP del paciente.

Alternativamente al intervalo de tiempo definido por el usuario, el intervalo puede determinarse automáticamente en base a los primeros datos. Si por ejemplo, el intervalo corresponde a un intervalo de tiempo relacionado con una sola comida, se determina detectando un aumento desde un nivel de referencia de glucosa y un retorno al nivel de referencia de glucosa, tal como el nivel de glucosa en ayunas del sujeto.

La figura 9 muestra la estructura de directorios para almacenar y recuperar registros en y desde la base de datos, respectivamente, donde las formas se agrupan jerárquicamente por tipo de evento. En un primer nivel (superior) los eventos se dividen en dos grupos ("Comida", "Actividad") que contienen eventos 51 que están relacionados con la ingestión y eventos 52 que están relacionados con la actividad física. En un segundo nivel, los eventos se clasifican además en tipos de eventos específicos 53 que se relacionan con contextos específicos (como en el ejemplo dado desayuno, almuerzo, cena, merienda para eventos de ingestión, así como caminar, andar en bicicleta para eventos de actividad física). El usuario puede crear más tipos de eventos y/o grupos personalizados.

Una vez que se elige un directorio de tipo de evento determinado, se muestran los registros contenidos ("Sandwich, Pasta, Pizza, Ensalada"), como se muestra en la Figura 10. Esto incluye la visualización de una representación en miniatura 54 de cada evento dentro del directorio determinado así como de los nombres 55 asignados a todos los registros mostrados. La barra de título 56 muestra el nombre del directorio que corresponde al nombre del tipo de evento ("Almuerzo"). Para el registro 57 que está actualmente resaltado, además, se muestran la fecha y el día de la semana 58 ("12 Jun Mon"), así como el tiempo y el intervalo 59 del último evento registrado. La información de tiempo e intervalo 59 se da como un segmento marcado de una cara de reloj. Esto permite identificar rápidamente la información relevante.

La figura 11 muestra la vista detallada de un registro que aparece una vez que se ha elegido del directorio de eventos mostrado en la figura 10. La vista detallada muestra la información discutida anteriormente en relación con la figura 10, es decir, el nombre 60 del registro ("Pizza") así como la forma 61 de la progresión de la glucosa, fecha/día laborable 62 ("12 Jun Mon") y el tiempo/intervalo 63 del evento que se ha registrado más recientemente. En la parte inferior de la pantalla se proporciona información adicional relacionada con el evento mostrado, tal como la cantidad de carbohidratos 64 de la comida ("Carbohidratos 125 g") proporcionada por el usuario y la respuesta glucémica suscitada 65 ("AUC: 422", en unidades de mg*min/dl). Además, se proporciona información sobre las medidas para la variabilidad glucémica, concretamente el valor 66 de CONGA2. ("1,14") y los valores 67, 68 del

valor π y la relación π , respectivamente ("0,43/0,73"), así como información 69 en una comparación con un valor de referencia y - si los valores no están dentro del rango objetivo - el correspondiente valor objetivo 70 ("1,00").

5 Finalmente, se muestran las notas 71 que proporciona el usuario (por ejemplo, más información sobre los ingredientes de la comida o sobre circunstancias especiales, en el ejemplo dado "Notas: champiñones, queso extra, desayuno salteado"). Las notas 71 pueden proporcionarse o modificarse en cualquier momento. Sin embargo, para garantizar la precisión de la información, se le pedirá al usuario la información inmediatamente después de la creación del registro.

10 Por defecto, se muestra el evento registrado más recientemente. Sin embargo, se pueden acceder fácilmente eventos previos del mismo evento por medio de un menú desplegable 72.

15 Otras características útiles de una interfaz gráfica de usuario que es adecuada para la presente invención se describen en el documento EP 06 405 457.0 (presentado el 31 de octubre de 2006, F. Hoffmann-La Roche AG, publicado bajo el documento EP 1 918 837 A1). La invención no está restringida en las realizaciones discutidas anteriormente. Particularmente, los valores de glucosa pueden obtenerse de otro modo, por ejemplo, por mediciones habitual de glucosa en mancha de sangre. Se pueden emplear métricas o modos de visualización adicionales (o modificados) para los resultados. En resumen, debe observarse que la invención crea un sistema y método para monitorizar la respuesta metabólica individual que es cómodo para el usuario y que proporciona una respuesta
20 personalizada y específica que respalda la gestión dietética del usuario.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para monitorizar la respuesta metabólica individual y generar respuesta nutricional que permita monitorizar el efecto de los alimentos y bebidas consumidos para un sujeto cualificado, en el que el sujeto cualificado tenga un nivel estable de glucosa en ayunas sin tener que usar insulina exógena, que implique la monitorización de una nivel de glucosa en el sujeto cualificado, que comprende los pasos de:
- 10 a) realizar consecutivamente una pluralidad de mediciones de un nivel de glucosa en el sujeto cualificado mediante un dispositivo de medición (100; 150);
- b) en el dispositivo de medición (100; 150) generando los primeros datos correspondientes al nivel de glucosa medido;
- 15 c) transmitir los primeros datos a un dispositivo de análisis (200);
- d) en el dispositivo de análisis (200) generar segundos datos que representan al menos una medida para la variabilidad de un nivel de glucosa del sujeto a partir de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos;
- 20 e) comparar los segundos datos con los datos de referencia y el procesamiento adicional de un resultado de la comparación para generar una conclusión sobre el efecto de los productos alimenticios consumidos por el sujeto en la respuesta glucémica individual del sujeto; y
- 25 f) proporcionar una respuesta correspondiente a la conclusión en un dispositivo de salida (200).
- 30 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque para generar los segundos datos, se calcula la al menos una medida de variabilidad para los primeros datos que representan dos intervalos de tiempo diferentes que producen un primer resultado y un segundo resultado, y que el primer resultado y el segundo resultado se consideran para comparar los segundos datos con los datos de referencia y para el procesamiento posterior del resultado de la comparación para generar la conclusión.
- 35 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque comprende además la etapa de proporcionar sugerencias sobre cómo lograr objetivos metabólicos personales, en particular sugerencias sobre el tipo recomendado, el tamaño de la porción y/o el momento de la ingestión de alimentos.
- 40 4. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de establecer un nivel de referencia de glucosa del sujeto, que se utilizará para generar los segundos datos, para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para procesar el resultado de la comparación para generar la conclusión.
- 45 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende una etapa de autocalibración para el dispositivo de medición (100; 150) para establecer el nivel de referencia de glucosa, mientras que el nivel de referencia de glucosa corresponde a un nivel de glucosa en ayunas del sujeto.
- 50 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque para generar los segundos datos se calcula un valor medio y/o una desviación estándar de las mediciones del nivel de glucosa representadas por los primeros datos y/o de las cantidades derivadas de los primeros datos.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque para generar los segundos datos se calcula una desviación estándar de una pendiente de una función que representa la serie de tiempo de las mediciones de glucosa representadas por los primeros datos.
- 55 8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque para generar los segundos datos se calcula una diferencia entre una primera medición de glucosa tomada en la mañana y una segunda medición de glucosa tomada en la tarde anterior o posterior a dicha mañana, ambas mediciones de glucosa están representadas por los primeros datos.
- 60 9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se definen al menos dos intervalos de glucosa, en el sentido de que las mediciones de glucosa representadas por los primeros datos se clasifican de acuerdo con el intervalo en el que caen y en que las clasificaciones de una pluralidad de mediciones se emplean para generar los segundos datos.
- 65 10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la generación de los segundos datos implica la determinación de valores en coordenadas de espacio de fase a partir de las series temporales de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos y en que estas fases los valores espaciales se procesan y/o se muestran en el dispositivo de salida.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la serie de tiempo de las mediciones de glucosa seleccionada corresponde a un intervalo de tiempo especificado por la entrada del usuario.
- 5 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la serie de tiempo de las mediciones de glucosa seleccionada corresponde a un intervalo de tiempo que se determina automáticamente en base a los primeros datos, en particular corresponde a un intervalo de tiempo relacionado con una sola comida, determinada detectando un aumento desde un nivel de referencia de glucosa y un retorno al nivel de referencia de glucosa.
- 10 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque en esta información adicional, en particular la información sobre el tiempo, cantidad y/o tipo de alimentos ingeridos, acerca de la actividad física y/o sobre valores de parámetros fisiológicos tales como frecuencia cardíaca, se recibe de otro dispositivo o de la entrada del usuario para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para el procesamiento adicional del resultado de la comparación para generar la conclusión.
- 15 14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque los segundos datos comprenden una métrica para la variabilidad glucémica elegida de al menos uno de los siguientes:
- 20 a) valor M;
- b) índice Pi;
- 25 c) coeficiente de variación;
- d) índice J;
- e) MODD;
- 30 f) CONGA;
- g) bajo índice de BG (LBGI), alto índice de BG (HBGI) y/o índice de riesgo CGM/BG;
- 35 h) rango de riesgo promedio diario (ADRR).
15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además los pasos de
- 40 a) generar los terceros datos que representan una medida para una cantidad de respuesta glucémica del sujeto, en particular un valor de área bajo la curva (AUC), a partir de la serie de tiempo de las mediciones de nivel de glucosa representadas por los primeros datos;
- b) comparar el tercer dato con una estimación de respuesta glucémica individual predeterminado para el sujeto cualificado, la estimación de respuesta glucémica individual representa una cantidad total de respuesta glucémica individual admisible durante un cierto período de tiempo.
- 45 16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque se considera un resultado de la comparación de los terceros datos con la estimación de respuesta glucémica individual predeterminado para comparar los segundos datos con los datos de referencia y/o para el procesamiento adicional del resultado de la comparación para generar la conclusión.
- 50 17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la etapa de proporcionar respuesta en el dispositivo de salida (200) implica la interacción del usuario para controlar la interpretación de los segundos datos.
- 55 18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende una etapa de corrección de una señal en bruto correspondiente al nivel de glucosa medido frente a la deriva, la inestabilidad de la señal o el error del sistema.
- 60 19. Un sistema de monitorización de glucosa para monitorizar la respuesta metabólica glucémica individual en un sujeto cualificado y para generar una respuesta nutricional que permita monitorizar el efecto de los alimentos y bebidas consumidos para un sujeto cualificado, en el que el sujeto cualificado tenga un nivel de glucosa en ayunas estable sin tener que usar insulina exógena, que comprende
- 65 a) un dispositivo de medición (100; 150) que comprende un sensor (160) para realizar consecutivamente una pluralidad de mediciones de un nivel de glucosa en el sujeto cualificado y que comprende un generador de datos para generar los primeros datos correspondientes al nivel de glucosa medido;

- 5 b) un dispositivo de análisis (200) que comprende una computadora para generar segundos datos que representan al menos una medida de variabilidad del nivel de glucosa del sujeto a partir de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos, y para comparar los segundos datos con datos de referencia y para un procesamiento posterior un resultado de la comparación para generar una conclusión sobre el efecto de los productos alimenticios consumidos por el sujeto sobre la respuesta glucémica individual del sujeto; y
- 10 c) un dispositivo de salida controlado por computadora (200) para proporcionar una respuesta correspondiente a la conclusión.
20. El sistema de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque el dispositivo de medición (150) es un sensor de glucosa implantable (160).
- 15 21. El sistema de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque el dispositivo de medición (150) comprende una memoria (180) para almacenar temporalmente los primeros datos y porque el dispositivo de medición (150) y el dispositivo de análisis (200) comprenden componentes de transmisión (190, 191, 240) para la descarga de los primeros datos acumulados almacenados en el dispositivo de análisis (200), en particular después de que el dispositivo de medición (150) se haya retirado del cuerpo del sujeto.
- 20 22. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado porque el dispositivo de medición (100) y el dispositivo de análisis (200) comprenden componentes de transmisión (140, 141, 240, 241) para transmitir los primeros datos de la medición dispositivo (150) al dispositivo de análisis (200) a través de un enlace inalámbrico, caracterizado además porque el dispositivo de análisis (200) comprende un almacenamiento para almacenar los primeros datos recibidos.
- 25 23. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, caracterizado por un dispositivo portátil (200) que comprende el dispositivo de análisis y el dispositivo de salida.
- 30 24. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado porque el dispositivo de análisis (200) comprende una memoria para almacenar los datos de referencia para el sujeto cualificado.
- 35 25. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizado porque el dispositivo de medición (150) y/o el dispositivo de análisis (200) comprende una computadora y/o un circuito electrónico analógico para filtrar el ruido y/o corregir una señal en bruto correspondiente al nivel de glucosa medido contra la deriva, la inestabilidad de la señal o el error del sistema,
- 40 26. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, caracterizado porque el dispositivo de análisis y/o salida (200) comprende un dispositivo de entrada de usuario (260) y porque está diseñado y programado de tal manera que un usuario puede controlar la interpretación de los segundos datos utilizando el dispositivo de entrada (260).
- 45 27. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, caracterizado porque el dispositivo de análisis (200) comprende una memoria para almacenar los segundos datos así como la información especificada por el usuario.
- 50 28. Un programa de computadora que incluye código de programa que cuando se ejecuta en un dispositivo de análisis lleva a cabo los siguientes pasos, permitiendo monitorizar el efecto de alimentos y bebidas consumidos para un sujeto cualificado, en donde el sujeto cualificado tiene un nivel de glucosa en ayunas estable sin tener que usar insulina exógena:
- 55 a) generación de segundos datos que representan al menos una medida para la variabilidad de un nivel de glucosa del sujeto cualificado a partir de una serie temporal de mediciones de glucosa representadas por los primeros datos;
- b) comparar los segundos datos con los datos de referencia;
- c) generar una conclusión sobre el efecto de los alimentos consumidos por el sujeto en la respuesta glucémica individual del sujeto, en base al resultado de la comparación.

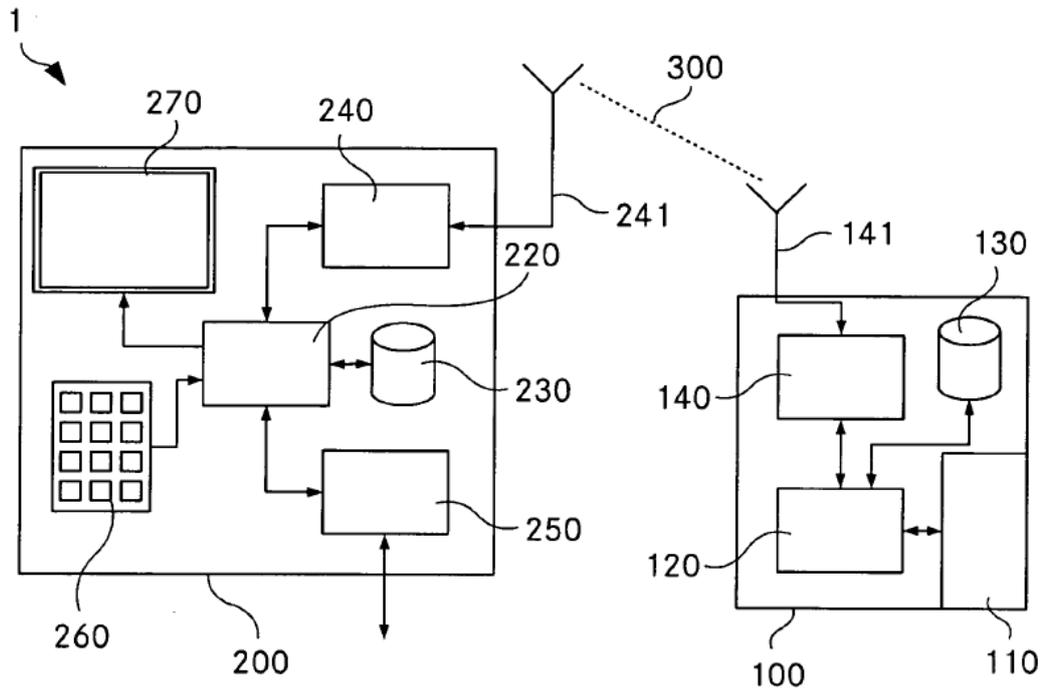


Fig. 1A

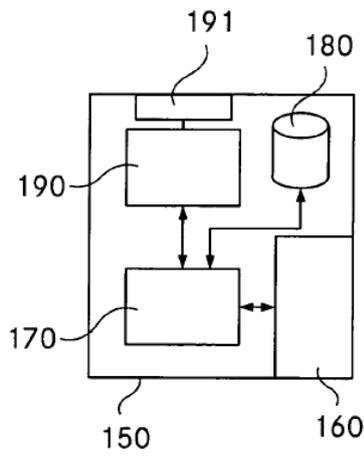


Fig. 1B

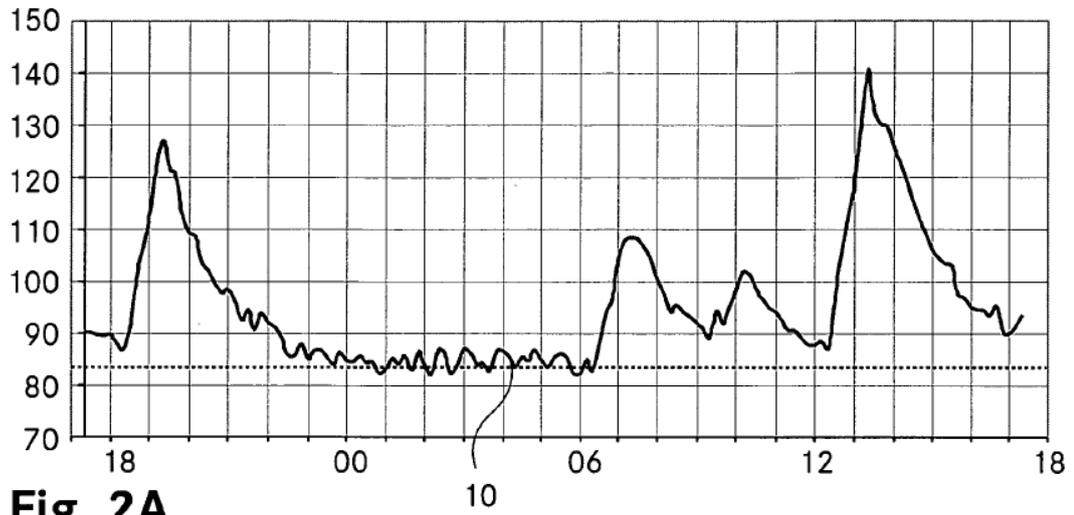


Fig. 2A

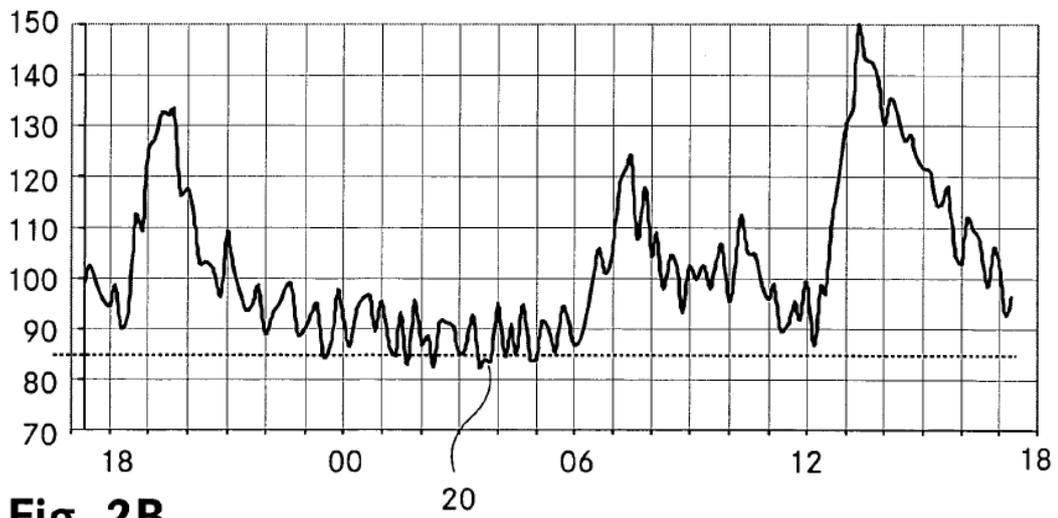


Fig. 2B

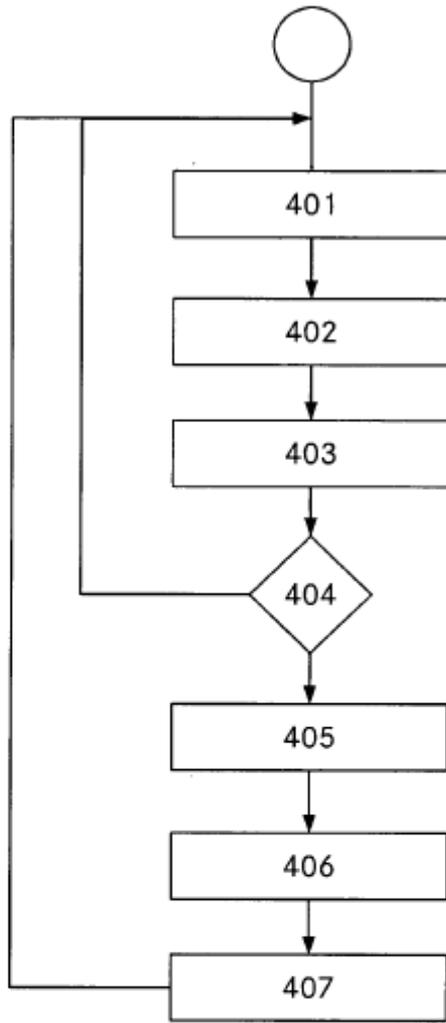


Fig. 3A

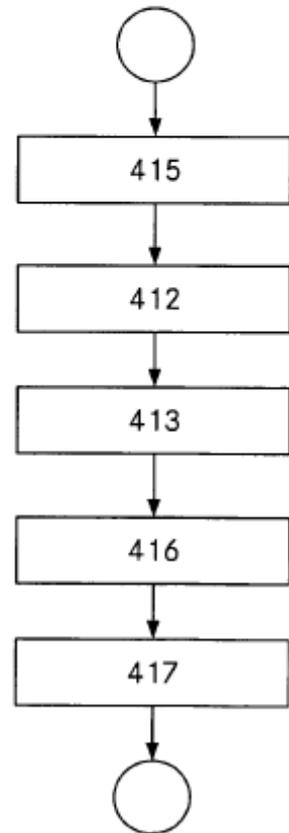
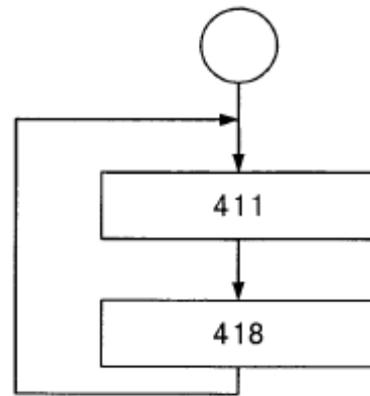


Fig. 3B

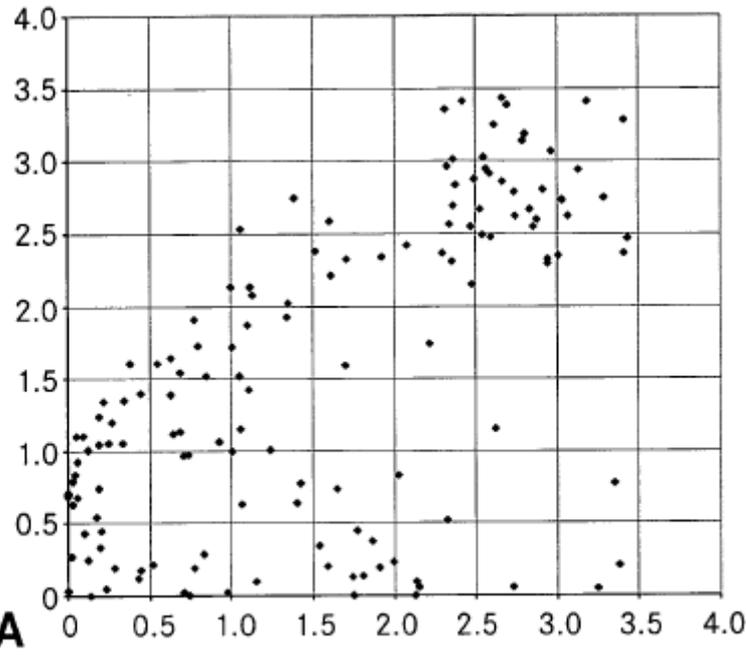


Fig. 4A

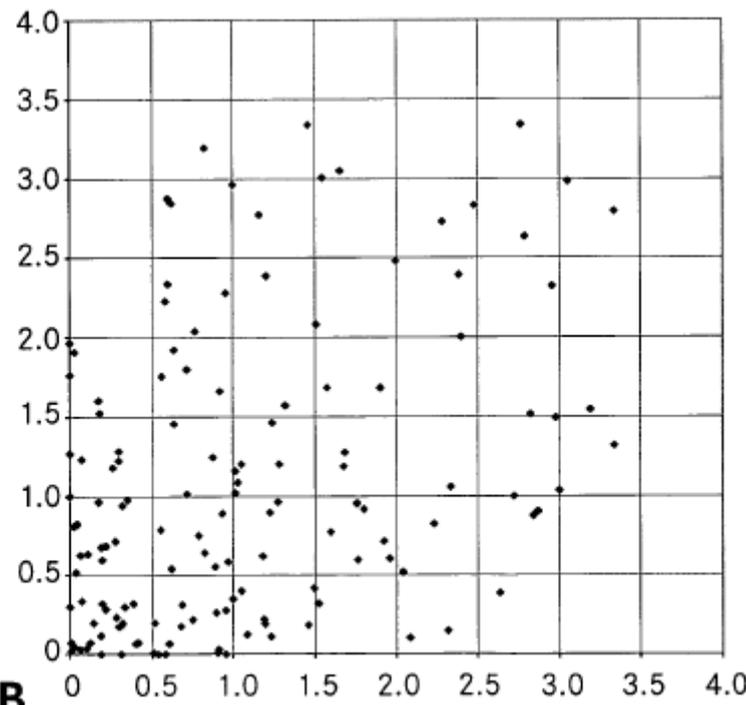


Fig. 4B

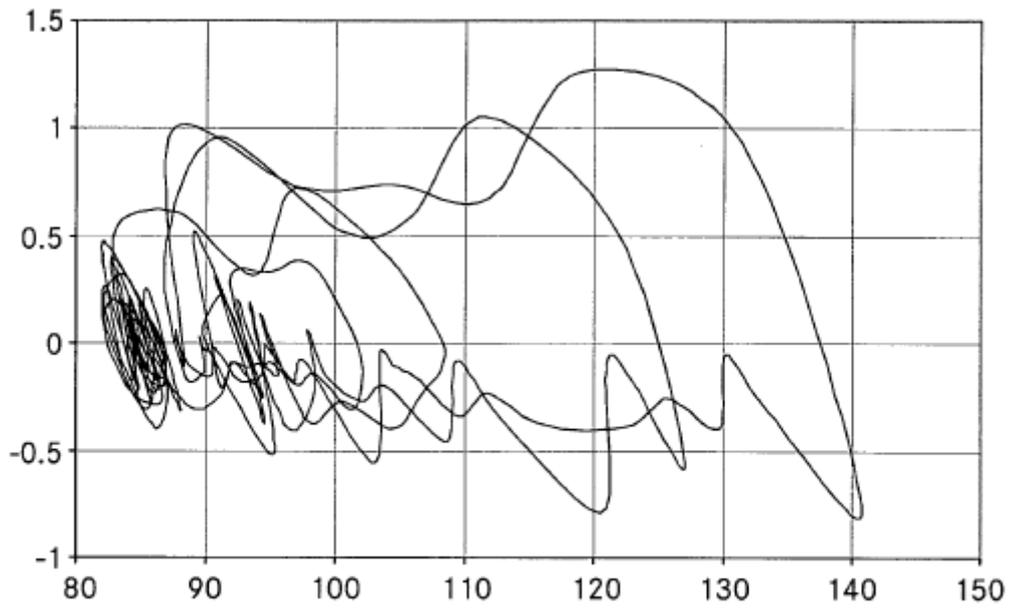


Fig. 5A

1.5

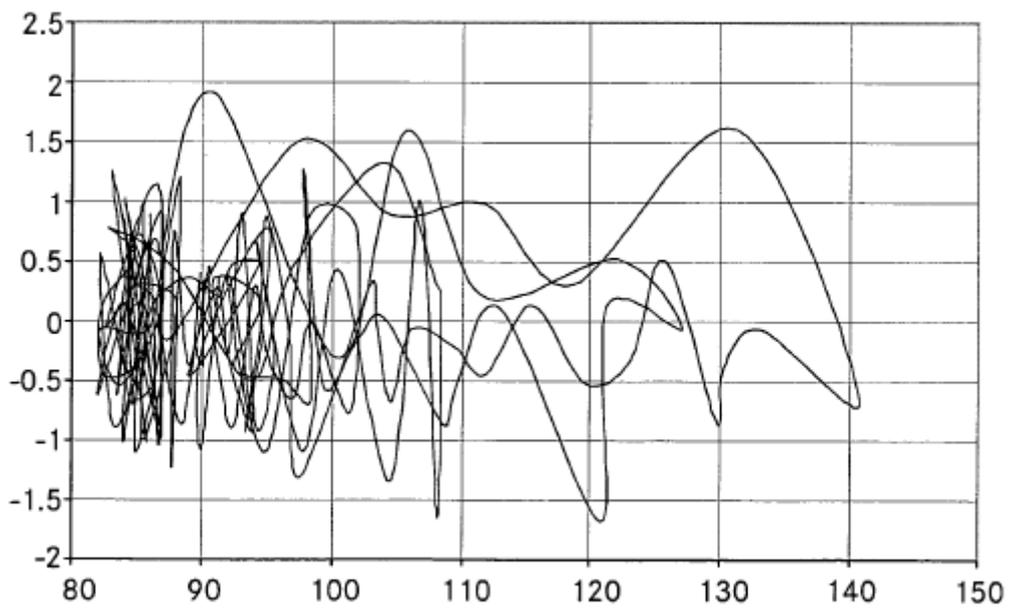


Fig. 5B

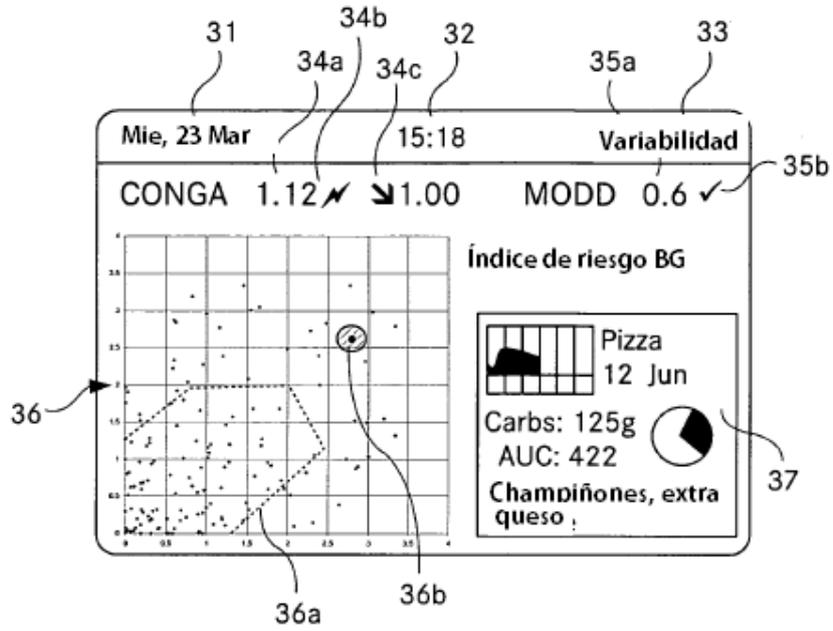


Fig. 6

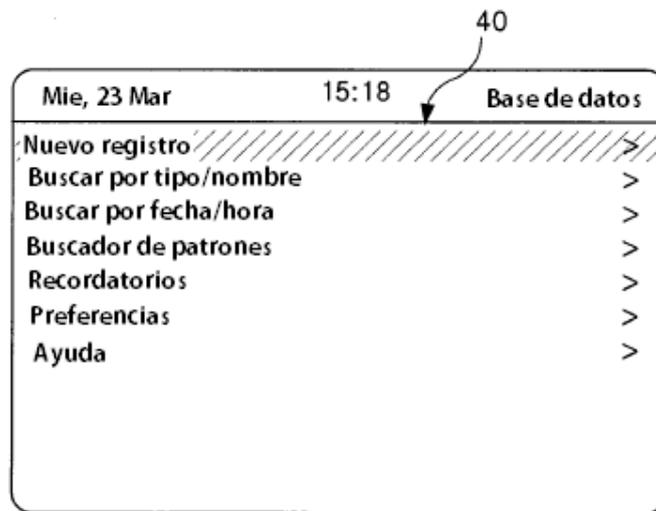


Fig. 7

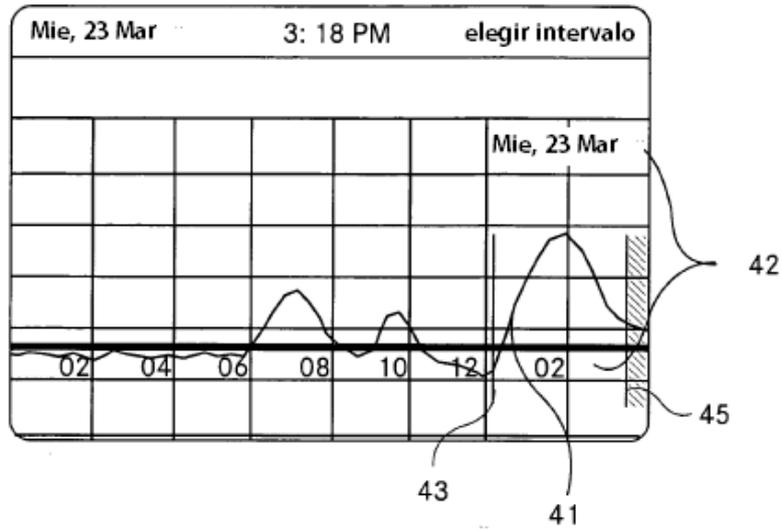


Fig. 8

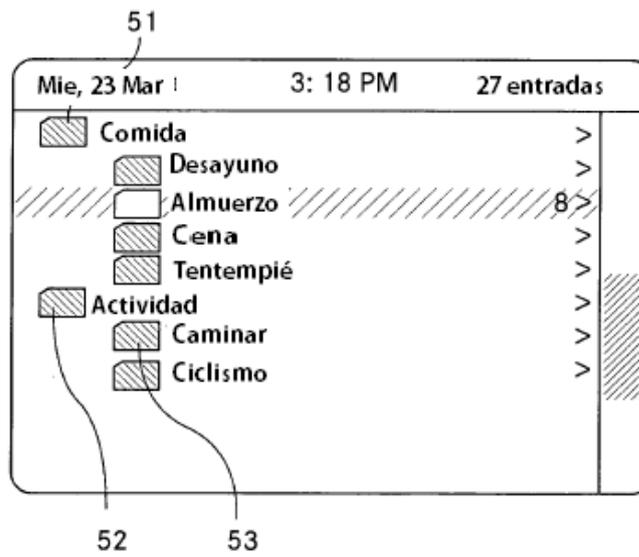


Fig. 9

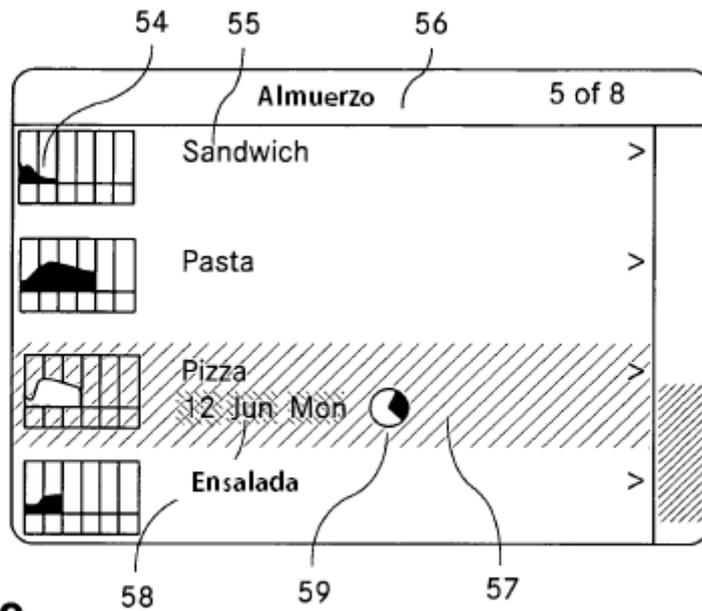


Fig. 10

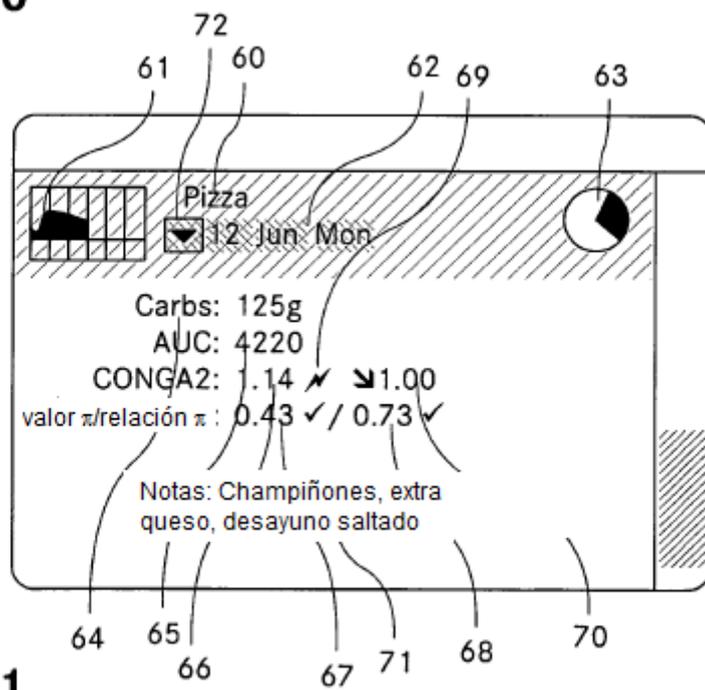


Fig. 11