

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 459**

51 Int. Cl.:

G09B 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/006500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12092954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11808833 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2661741**

54 Título: **Procedimiento para evaluar un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa**

30 Prioridad:

07.01.2011 EP 11000081

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

15.11.2019

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, DE**

72 Inventor/es:

**STAIB, ARNULF;
QUARDER, ORTRUD y
WERNER, GERHARD**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 731 459 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

Procedimiento para evaluar un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa

5 La invención se refiere a un procedimiento para evaluar un conjunto de datos de medición a partir de una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

10 En una prueba oral de tolerancia a la glucosa, una solución de glucosa se administra por vía oral a un paciente en estado de ayuno, y luego la concentración de glucosa en la sangre del paciente se mide a intervalos. Normalmente, el perfil de la concentración de azúcar en la sangre se registra durante un período de 2 horas. Sin embargo, también se puede realizar una prueba de tolerancia a la glucosa durante un período de tiempo más corto o más largo.

15 Determinando la evolución de la concentración de glucosa en respuesta a la ingestión de glucosa, es posible detectar anomalías del metabolismo de la glucosa. Las pruebas orales de tolerancia a la glucosa, por lo tanto, permiten detectar la utilización anormal de la glucosa y diagnosticar la diabetes.

20 Del documento EP 1 830 333 A1 se conoce un procedimiento para evaluar un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa se conoce a partir. En el procedimiento conocido, el metabolismo de la glucosa humana se describe mediante un sistema de ecuaciones diferenciales, que contiene diversos parámetros libres. Estos parámetros se ajustan numéricamente de modo que el modelo refleje el perfil medido de la concentración de glucosa de la mejor manera posible. El valor de los parámetros determinados de esta manera es característico de diversos estados de salud, es decir, estadios de la enfermedad de la diabetes, de modo que el estado de salud de un paciente se puede determinar evaluando los valores de los parámetros.

25 Una desventaja del procedimiento conocido es que la interpretación de los resultados obtenidos requiere algo de experiencia y un profundo conocimiento matemático. En particular, es difícil asignar valores numéricos a los parámetros del sistema de ecuaciones diferenciales para los estados patológicos. Además, los estadios iniciales de la diabetes y los estados prediabéticos, que aún no requieren suministro de insulina externa y, a menudo, tampoco requieren tratamiento con medicamentos, no se pueden detectar y distinguir adecuadamente entre sí usando los conjuntos de parámetros del sistema de ecuaciones diferenciales. Sin embargo, es de gran interés no solo detectar una enfermedad de diabetes manifiesta, sino también poder detectar una enfermedad inminente o un aumento del riesgo de enfermedad.

35 El objetivo de la presente invención es mostrar una manera en la cual se puede mejorar la evaluación de los datos medidos de las pruebas orales de tolerancia a la glucosa. En particular, el resultado de la evaluación debe ser comprensible sin un conocimiento matemático profundo y permitir detectar estados de salud prediabéticos.

40 Este objetivo se logra mediante un procedimiento que tiene las características especificadas en la reivindicación 1. Otros desarrollos ventajosos de la invención son objeto de reivindicaciones dependientes.

45 El valor informativo de una prueba oral de tolerancia a la glucosa se puede mejorar midiendo el perfil de otros analitos en un fluido corporal del paciente, normalmente sangre y/o líquido intersticial, además del perfil de la concentración de glucosa. Las hormonas de secreción tales como insulina, proinsulina, glucagón o péptido C son adecuadas en particular. Por lo tanto, en un procedimiento de acuerdo con la invención, se evalúa un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa que contiene una secuencia de datos de medición de la concentración de glucosa y, adicionalmente, al menos una secuencia de datos de medición de otra concentración de analito.

50 Inicialmente, un valor de una medida de similitud se calcula a partir de la secuencia de valores medidos de concentración de glucosa y uno de varios perfiles de muestra de glucosa predeterminados, que cuantifica la similitud entre la evolución a lo largo del tiempo de la secuencia de mediciones de concentración de glucosa y el perfil de referencia de glucosa pertinente.

55 Por ejemplo, la curva de perfil de la concentración de glucosa que se espera para un paciente con un estado de salud específico en una prueba de tolerancia a la glucosa se puede usar como un perfil de referencia de glucosa. Se pueden obtener perfiles de referencia apropiados examinando pacientes de referencia para los cuales ya se ha hecho un diagnóstico por otros medios, en particular para un estado completamente sano (S-NG), un paciente con diabetes de tipo II (DT2), un paciente de referencia normoglucémico con síndrome metabólico (SM-NG), un paciente de referencia con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa (SM-ITG), un paciente de referencia con síndrome metabólico y glucosa alterada en ayunas (SM-GAA) y un paciente de referencia en el que el aumento de glucosa en ayunas se combinada con intolerancia a la glucosa (SM-CIG). Sin embargo, dichas curvas de perfil son matemáticamente complejas de describir y, por lo tanto, requieren un alto esfuerzo computacional en la evaluación.

65 Por lo tanto, es ventajoso usar perfiles de referencia de glucosa, tales como funciones, que son al menos parcialmente lineales en el tiempo. Usando funciones tan simples, ya se pueden caracterizar segmentos de la evolución temporal de la concentración de glucosa en un estado de salud. En particular, se pueden usar funciones

lineales o seccionalmente lineales que simplemente se aproximan al aumento o disminución de la concentración de glucosa durante parte de la duración de una prueba de tolerancia a la glucosa para un estado de salud particular.

5 Sin embargo, una similitud de los perfiles de referencia con un perfil real no es absolutamente necesaria ya que, por ejemplo, se puede usar un conjunto de funciones suficientemente diferentes, a partir de las cuales se pueden aproximar los perfiles de evolución reales mediante una combinación lineal, por ejemplo como una serie de Fourier. Por ejemplo, un conjunto adecuado de funciones puede consistir en polinomios, en particular polinomios de la forma x^n .

10 De acuerdo con la invención, se calcula una medida de similitud a partir de la secuencia de valores medidos de la concentración de glucosa y un perfil de referencia de glucosa. Cualquier regla de cálculo que produzca un resultado más alto, mayor será la correspondencia entre la serie de datos de medición de la concentración de glucosa y el perfil de referencia considerado es adecuado *per se* como una medida de similitud.

15 Por ejemplo, un coeficiente de correlación, en particular un coeficiente de correlación de Pearson, se puede usar como una medida de similitud. Sin embargo, la medida de similitud se calcula preferentemente como el producto escalar de dos vectores, en el que uno de los dos vectores se determina a partir de la secuencia pertinente de los valores medidos, y el otro vector, del perfil de referencia pertinente. Por ejemplo, los valores individuales medidos g_1 , g_2 , g_3 a g_n , que se midieron cada uno en los tiempos sucesivos t_1 , t_2 a t_n , se pueden usar como componentes de un vector. De forma similar, también se puede formar un vector a partir de un perfil de referencia usando el valor de concentración del perfil de referencia en el tiempo correspondiente t_1 , t_2 a t_n como componente vectorial.

20 Es ventajoso en particular calcular las medidas de similitud a partir de perfiles de concentración normalizados, por ejemplo, calcularlos como productos escalares de vectores normalizados. De esta manera, se pueden simplificar las matemáticas y aumentar el valor descriptivo de la medida de similitud, ya que solo se considera el perfil relativo de la concentración de glucosa y, por tanto, la forma del perfil.

25 De forma similar, de acuerdo con la invención, se calcula un valor de otra medida de similitud a partir de la secuencia de valores medidos de otra concentración de analito y varios perfiles de referencia de analito especificados, que cuantifica la similitud entre el perfil de la secuencia de valores medidos de la otra concentración de analito y el perfil de referencia de analito pertinente. Los perfiles de referencia de analito usados pueden ser la curva de concentración de analito que se espera para un paciente con un estado de salud particular en una prueba de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, como en el caso de los perfiles de referencia de glucosa, también es ventajoso en el caso de los perfiles de referencia de analito usar funciones que sean al menos seccionalmente lineales.

30 Es importante que la medida de similitud con respecto al perfil de la concentración de glucosa y el perfil de la otra concentración de analito no se calculen necesariamente para el mismo o todos los estados de salud disponibles. No todos los analitos muestran diferencias significativas en la concentración de analito entre todos los estados de salud. Los estados de salud prediabéticos y los estadios incipientes de la diabetes pueden mostrar valores idénticos en grandes partes del analito o el perfil de concentración de glucosa, por lo que es posible omitir el cálculo de una medida de similitud para los segmentos pertinentes del perfil de concentración y los estados de salud pertinentes sin menoscabar el valor informativo de la evaluación.

35 De acuerdo con la invención, en primera lugar se calcula un conjunto de medidas de similitud a partir del conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, usando diferentes perfiles de referencia, es decir, un conjunto de variables, cada una de las cuales es una medida de la similitud entre el perfil de la secuencia de valores medidos y un perfil de referencia.

40 En una etapa adicional del procedimiento de acuerdo con la invención, se considera un espacio vectorial que tiene ejes de coordenadas formados a partir de las medidas de similitud. En este espacio vectorial, el conjunto de datos de un individuo con un estado desconocido se caracteriza por un punto, cuyas coordenadas contienen los valores calculados de las medidas de similitud. Si, por ejemplo, un primer eje de coordenadas del espacio vectorial se forma por la medida de similitud entre el perfil de tiempo de la secuencia de valores medidos de concentración de glucosa y un primer perfil de referencia de glucosa, el valor de esta medida de similitud representa la primera coordenada del punto que representa el conjunto de datos.

45 En un procedimiento de acuerdo con la invención, la localización de este punto se evalúa en relación con los puntos de referencia, cada uno de los cuales representa un estado de salud definido. Los puntos de referencia se pueden determinar mediante pruebas de tolerancia a la glucosa en sujetos cuyo estado de salud respectivo se conoce con precisión a partir de un diagnóstico independiente. Para los puntos de referencia, se pueden usar, por ejemplo, los estados de salud de un paciente completamente sano (S-NG), un paciente con diabetes de tipo II dependiente de insulina (DT2), un paciente de referencia normoglucémico con síndrome metabólico (SM-NG), un paciente de referencia con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa (SM-ITG), un paciente de referencia con síndrome metabólico y glucosa alterada en ayunas (SM-GAA), y un paciente de referencia en el que el aumento de la glucosa en ayunas se combina con intolerancia a la glucosa (SM-CIG).

Para minimizar la influencia de las fluctuaciones y peculiaridades individuales, también se puede determinar un punto de referencia promediando los resultados de las pruebas orales de tolerancia a la glucosa de varios sujetos con el mismo estado de salud.

5 Por ejemplo, la localización del punto que representa el conjunto de datos de un individuo de salud desconocida se puede evaluar calculando la distancia desde los diversos puntos de referencia en cada caso. El estado de salud desconocido se puede asignar a continuación al punto de referencia para el cual se determina la distancia más pequeña. La magnitud de esta distancia es una medida de la fiabilidad de esta asignación. Por tanto, la distancia se
10 puede usar como un parámetro que indica el estado del metabolismo de la glucosa del paciente.

Preferentemente, sin embargo, la localización del punto que representa el conjunto de datos de un individuo con un estado de salud desconocido se evalúa proyectando el punto en una trayectoria estándar que refleja una progresión de la enfermedad desde un paciente normal sano, pasando por uno de los estados prediabéticos, hasta la
15 enfermedad de diabetes grave en el espacio vectorial. Dicha trayectoria estándar contiene al menos una parte de los puntos de referencia mencionados anteriormente y se puede determinar a partir de los datos de medición de las pruebas orales de tolerancia a la glucosa de un gran número de sujetos cuyo estado de salud respectivo se conoce con precisión a partir de un diagnóstico independiente. Para cada conjunto de datos de un sujeto, se puede calcular a continuación un punto en el espacio vectorial. Estos puntos, aparte de los errores de medición y las fluctuaciones
20 naturales, están en una línea que conecta un punto de datos de un sujeto sano con el punto de datos de un sujeto con diabetes grave. Entre estos puntos de inicio y finalización de la trayectoria hay puntos de sujetos en diferentes estadios de la enfermedad.

En este contexto, es significativo que, aunque la trayectoria sea necesaria para la evaluación de acuerdo con la
25 invención de un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, no se tiene que volver a calcular para cada evaluación. Es suficiente determinar dicha trayectoria estándar una vez, evaluando un gran número de datos de medición de un gran número de sujetos con estados de salud diferentes y conocidos con precisión, con perfiles de referencia predefinidos. Si el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo con un programa de ordenador, la trayectoria puede ser preestablecida, por lo tanto, por el productor del programa.
30 Un usuario del programa no tiene influencia en el perfil de la trayectoria o sus valores.

Idealmente, el punto que presenta el conjunto de datos de medición que se va a evaluar se sitúa directamente en la trayectoria estándar. Sin embargo, debido a inexactitudes de medición y fluctuaciones naturales inevitables, cabe
35 esperar en la práctica que el punto que representa el conjunto de datos de medición esté a cierta distancia de la trayectoria estándar. En este caso, el punto de la trayectoria estándar que está más cerca del punto que representa el conjunto de datos que se va a evaluar se determina en otra etapa del procedimiento. Este punto de la trayectoria estándar se determina, por tanto, proyectando, en la trayectoria estándar, el punto que representa el conjunto de datos medido.

40 Este punto de la trayectoria estándar divide el mismo en dos segmentos, a saber, un segmento inicial desde el comienzo de la trayectoria estándar hasta este punto, y un segmento final desde este punto de la trayectoria hasta el final de la trayectoria.

Las proporciones de aspecto de estos dos segmentos de la trayectoria proporcionan información sobre lo alejado
45 que está el estado de salud del paciente de un estado completamente saludable sin riesgo de diabetes y del cuadro completo de la enfermedad de diabetes grave. A partir de la longitud de un segmento de trayectoria desde el inicio de la trayectoria hasta el punto de la trayectoria en el que se ha proyectado el punto que representa el conjunto de datos, se puede determinar, por lo tanto, un parámetro que cuantifique la extensión del trastorno del metabolismo de la glucosa. Por tanto, el parámetro puede indicar el estadio o el riesgo de diabetes.
50

El parámetro se puede especificar en particular como la proporción de la longitud del segmento inicial de la trayectoria con respecto a la longitud total de la trayectoria. En un paciente completamente sano, el punto de inicio de la trayectoria estándar es el más cercano al punto que representa el conjunto de datos de medición que se va a evaluar, por lo que el segmento inicial tiene una longitud de cero. En un paciente con diabetes totalmente manifiesta,
55 por otra parte, el final de la trayectoria es el más cercano al punto que representa el conjunto de datos de medición que se va a evaluar, por lo que el segmento inicial de la trayectoria dividido entre la longitud total de la trayectoria es uno.

En este contexto, es significativo que se puedan ejecutar varias trayectorias estándar en el espacio vectorial
60 considerado, cada una de las cuales indica diferentes evoluciones de la enfermedad desde un paciente normal sano, pasando por un estado prediabético, hasta la diabetes dependiente de insulina. Esto se debe a que una enfermedad diabética se puede desarrollar de diferentes maneras y también puede ser el resultado de diferentes causas o tipos de daño. Por ejemplo, la diabetes puede comenzar con una disminución del número de células que producen insulina en el páncreas y, por lo tanto, la alteración de la producción propia de insulina del cuerpo. Sin
65 embargo, la diabetes también puede comenzar con un deterioro creciente de la captación de glucosa por las células musculares (resistencia a la insulina), de modo que se requiere un aumento de los niveles de insulina o tratamiento

con sensibilizantes a la insulina. Tanto las opciones de tratamiento como los estadios de la enfermedad que transcurren hasta el estadio final de una enfermedad de diabetes difieren entre los dos casos. Por lo tanto, para cada uno de estos casos, se puede considerar una trayectoria estándar separada en el espacio vectorial. Los puntos de inicio y final de estas trayectorias coinciden, pero las trayectorias tienen diferentes perfiles intermedios.

5 Si se definen varias trayectorias estándar en el espacio vectorial, el punto que caracteriza el conjunto de datos se proyecta en esa trayectoria estándar desde la cual tiene la distancia más pequeña. Además, el punto que caracteriza el conjunto de datos también se puede proyectar en una segunda trayectoria estándar desde la que tiene la segunda distancia más pequeña. De esta manera, la segunda trayectoria estándar se puede usar para
10 determinar, a partir de la longitud de un segmento de trayectoria desde el inicio de la trayectoria hasta el punto de la trayectoria en el que se proyectó el punto que representa el conjunto de datos, un segundo parámetro, que indica el estado del metabolismo de la glucosa. En este contexto, se puede obtener información valiosa a partir de la distancia del punto que representa el conjunto de datos desde la primera trayectoria estándar y la distancia desde la segunda trayectoria estándar, por ejemplo, a partir de la proporción de las dos distancias. Esto se debe a que las distancias indican la fiabilidad con la que se ha realizado la asignación a una trayectoria estándar y, en consecuencia, se puede esperar la evolución posterior de la enfermedad. Los casos en los que los valores medidos no se pueden asignar de manera inequívoca a una trayectoria estándar, en particular en un paciente prediabético, pueden ser una indicación de varios mecanismos de deterioro del metabolismo de la glucosa que se producen simultáneamente.

20 En el espacio vectorial considerado de acuerdo con la invención, todos los ejes de coordenadas se pueden formar a partir de medidas de similitud. En este caso, todas las coordenadas de un punto que representa un conjunto de datos de una prueba oral de tolerancia a la glucosa se pueden indicar como valores de medidas de similitud. Sin embargo, el espacio vectorial considerado también puede tener una o más dimensiones adicionales, es decir, tener
25 otros ejes de coordenadas, para los cuales los valores de coordenadas se calculan independientemente de las medidas de similitud. Por ejemplo, otro eje de coordenadas del espacio vectorial se puede formar a partir de una norma de un vector que se forma a partir de la secuencia de valores medidos de la concentración de glucosa o la concentración de analito. El punto que representa el conjunto de datos en el espacio vectorial tiene el valor de la norma respectiva como otra coordenada. La norma se puede calcular de la manera habitual como una norma de vector euclidiana, es decir, como la raíz de la suma de los cuadrados de los componentes individuales del vector.

También se pueden añadir variables biométricas o genéticas como dimensiones del espacio vectorial. Los ejemplos de variables biométricas incluyen el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la proporción cintura-cadera. Además, también se pueden usar como coordenadas parámetros tales como la tensión arterial o el pulso.
35 Las concentraciones de metabolitos que muestran poca o ninguna variabilidad en la escala de tiempo de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, tal como el colesterol, las fracciones de colesterol (LDL y HDL), la HbA1c o los parámetros de la función renal, también son adecuadas.

40 Un procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar eficazmente solo con un dispositivo de procesamiento de datos, es decir, un ordenador. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un programa de ordenador para realizar un procedimiento de acuerdo con la invención. Un producto de programa de ordenador de acuerdo con la invención se puede cargar en la memoria de un ordenador y realiza las etapas de un procedimiento de acuerdo con la invención cuando el producto de programa de ordenador se ejecuta en un ordenador. La invención se refiere además a un medio de almacenamiento legible por máquina en el que se
45 almacena dicho producto de programa de ordenador, es decir, un programa que realiza un procedimiento de acuerdo con la invención cuando se ejecuta en un ordenador.

Otros detalles y ventajas se explicarán sobre la base de un modo de realización con referencia a los dibujos adjuntos. Figuras:

50 La fig. 1 muestra un ejemplo del perfil de la concentración de glucosa en una prueba oral de tolerancia a la glucosa para diferentes grupos de pacientes;

la fig. 2 muestra un ejemplo del perfil de la concentración de péptido C en una prueba oral de tolerancia a la glucosa para diferentes grupos de pacientes;

la fig. 3 muestra un ejemplo del perfil de proinsulina en una prueba de tolerancia a la glucosa para diferentes grupos de pacientes; y

60 la fig. 4 muestra puntos de datos que representan los resultados de pruebas orales de tolerancia a la glucosa para tres grupos de pacientes diferentes en un espacio vectorial tridimensional;

la fig. 5 muestra otra vista para la fig. 4; y

65 la fig. 6 muestra un ejemplo de una trayectoria estándar con puntos de datos de pruebas orales de tolerancia a la glucosa de diferentes grupos de pacientes.

La figura 1 muestra el perfil medio de la concentración de glucosa g en mg por dl a lo largo del tiempo t durante una prueba de tolerancia a la glucosa durante un período de 120 minutos para diversos grupos de pacientes. Los grupos individuales de pacientes son personas completamente sanas (S), pacientes normoglucémicos con síndrome metabólico (SM-NG), pacientes con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa (SM-ITG) y pacientes con síndrome metabólico y glucosa alterada en ayunas (SM-GAA). El síndrome metabólico se considera un factor de riesgo para la diabetes de tipo II; por lo tanto, vale la pena hacer un cribado en este grupo de riesgo específicamente con una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, el procedimiento de acuerdo con la invención también es útil para otros grupos de riesgo (riesgo en relación con la diabetes de tipo II), por ejemplo, individuos con sobrepeso o individuos con predisposición genética.

La figura 2 muestra el perfil medio de la concentración de péptido C durante la prueba de concentración de glucosa oral para los grupos de pacientes de la figura 1. Sin embargo, no es la concentración absoluta de péptido C la que se representa en la figura 2, sino el cambio ΔC con respecto a un valor inicial. De forma similar, la figura 3 muestra el cambio en la concentración de proinsulina ΔP con respecto a un valor inicial durante la prueba de tolerancia a la glucosa.

En el ejemplo que se muestra en las figuras 1 a 3, las concentraciones de analito se midieron al inicio de la prueba de tolerancia a la glucosa ($t = 0$), después de 15 minutos, después de 30 minutos, después de 60 minutos y después de 120 minutos. Los valores medidos de la concentración de glucosa se mencionan a continuación como g_n , en el que n indica el tiempo en minutos en que se midió el valor de concentración. De forma similar, los valores medidos de la concentración de péptido C, más específicamente, el cambio con respecto a un valor inicial, se denominan c_n , y los valores medidos de la concentración de proinsulina, más específicamente, el cambio con respecto a un valor inicial, se denominan p_n .

A partir de los valores medidos de una concentración de analito, se puede formar un vector usando cada valor de concentración medido como un componente vectorial. En el presente caso, por lo tanto, se puede formar un vector $\mathbf{g} = (g_0, g_{15}, g_{30}, g_{60}, g_{120})$ a partir de los valores medidos de la concentración de glucosa. En consecuencia, los vectores \mathbf{c} , \mathbf{p} se pueden formar, por ejemplo, a partir de los valores medidos de la concentración de péptido C o la concentración de proinsulina, representando la secuencia pertinente de los valores medidos.

Para la evaluación adicional, es ventajoso normalizar los vectores formados de este modo. En particular, la norma es la definición cuadrática habitual, es decir, la norma del vector euclidiano, que es $\|\mathbf{g}\| = (\mathbf{g} \cdot \mathbf{g})^{1/2}$

Para investigar además las secuencias de valores medidos, o los vectores formados a partir de ellas, se definen perfiles de referencia de la concentración de glucosa y de las otras concentraciones de analito. A continuación, se forman vectores para cada uno de estos perfiles de referencia, que pueden representar un segmento del perfil de concentración en el tiempo de analito esperado en un estado de salud dado durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

En el presente modo de realización, los siguientes vectores se usan como vectores para los perfiles de referencia, en los que M es la dimensión pertinente del espacio vectorial:

- El vector de las diagonales espaciales normalizadas $\mathbf{N}_M = (1/\sqrt{M}, 1/\sqrt{M}, \dots, 1/\sqrt{M})$. Si el vector contiene cinco componentes, como es el caso con un perfil de acuerdo con las figuras 1 a 3, el vector resultante es $\mathbf{N} = (1, 1, 1, 1, 1)/\sqrt{5}$.
- Un vector $\mathbf{L}_M = (1, 2, 3, \dots, M)/\|\mathbf{L}_M\|$, es decir, un perfil de referencia que se incrementa linealmente. Para el ejemplo de las figuras 1 a 3, $\mathbf{L} = (1, 2, 3, 4, 5)/\sqrt{55}$.
- Un perfil de referencia triangular (M es impar) o trapezoidal (M es par) con el vector $\mathbf{D}_M = (1, 2, \dots, M/2, M/2 - 1, \dots, 1)/\|\mathbf{D}_M\|$, en el que $M/2$ se debe redondear para M impar. En el caso de las figuras 1 a 3, $\mathbf{D} = (1, 2, 3, 2, 1)/\sqrt{19}$

En otra etapa del procedimiento, se calcula una medida de similitud, que indica la similitud entre el perfil de concentración y el perfil de referencia pertinente. La medida de similitud se puede calcular, por ejemplo, formando el producto escalar entre los vectores pertinentes. El producto escalar se puede usar en sí mismo como medida de similitud, o se puede calcular el ángulo entre los dos vectores a partir del producto escalar.

Los siguientes ángulos, por ejemplo, se pueden usar como una medida de similitud para el perfil de la concentración de glucosa:

$$\alpha_g = \arccos(\mathbf{N} \cdot \mathbf{g}), \beta_g = \arccos(\mathbf{L} \cdot \mathbf{g}), \gamma_g = \arccos(\mathbf{D} \cdot \mathbf{g}).$$

En consecuencia, como medida de la medida de similitud para el perfil del péptido C o la concentración de

proinsulina, se pueden usar los ángulos

$$\alpha_c = \arccos(\underline{\mathbf{N}} \cdot \underline{\mathbf{c}}), \beta_c = \arccos(\underline{\mathbf{L}} \cdot \underline{\mathbf{c}}), \gamma_c = \arccos(\underline{\mathbf{D}} \cdot \underline{\mathbf{c}})$$

$$\alpha_p = \arccos(\underline{\mathbf{N}} \cdot \underline{\mathbf{p}}), \beta_p = \arccos(\underline{\mathbf{L}} \cdot \underline{\mathbf{p}}), \gamma_p = \arccos(\underline{\mathbf{D}} \cdot \underline{\mathbf{p}}),$$

respectivamente.

Cada conjunto de datos de una prueba oral de tolerancia a la glucosa se puede describir por dichas medidas de similitud. Además de la caracterización de un conjunto de datos de medición de una prueba de tolerancia a la glucosa, también se puede usar una norma de los vectores individuales que representan los perfiles de concentración. Es decir, por ejemplo, la norma euclidiana de los vectores, $\underline{\mathbf{g}}, \underline{\mathbf{c}}, \underline{\mathbf{p}}$. Para un conjunto de datos medidos, se obtiene de este modo un conjunto de variables, por ejemplo, las variables $\alpha_g, \beta_g, \gamma_g, \alpha_c, \beta_c, \gamma_c, \alpha_p, \beta_p, \gamma_p, \|\underline{\mathbf{g}}\|, \|\underline{\mathbf{c}}\|, \|\underline{\mathbf{p}}\|$.

Cabe destacar que se puede usar un número mayor o más pequeño de perfiles de referencia, y en particular también otros perfiles de referencia. En particular, se pueden usar diferentes perfiles de referencia para cada una de las concentraciones de analito individuales. Por lo tanto, un conjunto de datos medidos también se puede caracterizar por un conjunto de variables diferente con un número mayor o más pequeño de variables.

Los valores de las variables individuales del conjunto de variables calculadas a partir de los datos medidos, es decir, por ejemplo, los valores de las variables, $\alpha_g, \beta_g, \gamma_g, \alpha_c, \beta_c, \gamma_c, \alpha_p, \beta_p, \gamma_p, \|\underline{\mathbf{g}}\|, \|\underline{\mathbf{c}}\|, \|\underline{\mathbf{p}}\|$, se pueden usar como coordenadas en un espacio vectorial. De esta manera, cada conjunto de datos medidos de una prueba de tolerancia a la glucosa se puede representar por un punto en un espacio vectorial. A continuación, los ejes de coordenadas del espacio vectorial están dados cada uno por una de las variables, indicando el valor de estas variables la coordenada pertinente.

Las figuras 4 y 5 muestran esquemáticamente, en diferentes ángulos de visión, un ejemplo simplificado de dicho espacio vectorial, en el que se representan los puntos, cada uno de los cuales representa un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Para las figuras 4 y 5, puesto que solo se pueden representar gráficamente tres dimensiones, las variables $\|\underline{\mathbf{g}}\|, \alpha_c, \gamma_c$ se seleccionaron de las variables mencionadas anteriormente para fines de ilustración. Sin embargo, en una implementación práctica del procedimiento, se usa un espacio vectorial con una dimensión mayor, es decir, se usa un número mayor de variables.

Sin embargo, ya es evidente a partir del ejemplo simplificado de las figuras 4 y 5 que los puntos de datos de diferentes grupos de pacientes en el espacio vectorial están claramente separados. Los puntos de datos de humanos sanos (S) están representados por +, los puntos de datos de pacientes con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa (SM-ITG) por x, y los de pacientes con diabetes de tipo II (DT2) por \diamond . En la representación de la figura 5, se puede ver que los puntos de datos se encuentran aproximadamente en un plano y, por tanto, forman una línea en la figura 5. El segmento superior izquierdo de esta línea contiene puntos de datos de pacientes con diabetes de tipo II (DT2). El segmento inferior derecho contiene puntos de datos de muestras sanas (S). Por tanto, de derecha a izquierda a lo largo de la línea, los puntos de datos del tipo S se encuentran en primer lugar; a continuación, cada vez más, también los puntos de datos del tipo SM-ITG, y finalmente los puntos de datos del tipo DT2. Por tanto, incluso en un espacio vectorial simplificado, se puede identificar una línea que indica cómo los datos obtenidos de una prueba oral de tolerancia a la glucosa cambian a medida que avanza la enfermedad.

Usando los valores de las variables individuales del conjunto de variables calculadas a partir de los datos medidos, es decir, por ejemplo, los valores de las variables $\alpha_g, \beta_g, \gamma_g, \alpha_c, \beta_c, \gamma_c, \alpha_p, \beta_p, \gamma_p, \|\underline{\mathbf{g}}\|, \|\underline{\mathbf{c}}\|, \|\underline{\mathbf{p}}\|$, como coordenadas en un espacio vectorial, se define, por tanto, un espacio vectorial en el que se ejecuta una trayectoria, que indica una evolución típica de la enfermedad con una alteración creciente del metabolismo de la glucosa. Por tanto, la trayectoria comienza con un punto que se espera para un estado completamente sano, y pasa a través de puntos que representan estados prediabéticos o de diabetes incipiente, hasta un punto cuyas coordenadas aparecen como valores de variables en un paciente con diabetes dependiente de la insulina.

Esta trayectoria se puede denominar trayectoria estándar porque describe la evolución normal de la enfermedad. Se puede obtener una trayectoria estándar evaluando los datos de un gran número de pruebas orales de tolerancia a la glucosa de sujetos con un estado de salud conocido.

Evaluando los datos de las pruebas orales de tolerancia a la glucosa para cada estadio de la diabetes, se obtiene un punto en el espacio vectorial de cada conjunto de datos de medición. En el caso de un estado de salud idéntico, estos puntos deben coincidir. En realidad, sin embargo, no se puede suponer que dos pacientes tendrán exactamente el mismo estado de salud, por lo que debe esperarse una dispersión de los puntos. A pesar de dicha dispersión, se puede calcular una trayectoria estándar a partir de un número suficientemente grande de puntos de datos, por ejemplo, promediando. Para los conjuntos de datos que se han medido en pacientes con un estado de salud idéntico, preferentemente se promedian los valores que se producen de una variable, y se determina el punto

central, por así decirlo, de una nube de puntos. Sin embargo, también es posible formar un valor promedio en un estadio anterior de la evaluación de datos; por ejemplo, ya es posible determinar el promedio de los perfiles de concentración individuales para determinar un perfil típico de la concentración de glucosa u otro analito para el estado de salud pertinente en una prueba de tolerancia a la glucosa.

5 La figura 6 muestra a modo de ejemplo una trayectoria estándar con puntos de datos de pruebas orales de tolerancia a la glucosa de diferentes grupos de pacientes, a saber, pacientes sanos S (•), pacientes con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa SM-ITG (x) y diabéticos de tipo II dependientes de insulina DT2 (◇).

10 Para determinar el estado de salud del paciente a partir de un conjunto de datos medidos de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, se determina el punto en la trayectoria estándar que tiene la distancia más pequeña desde el punto que representa el conjunto de datos medidos de la prueba de tolerancia a la glucosa. El punto que representa los datos de medición de una prueba de tolerancia a la glucosa se proyecta, por tanto, en la trayectoria estándar. El punto en la trayectoria estándar determinado de esta manera lo divide en dos segmentos, a saber, un segmento inicial y un segmento final. A partir de la longitud del segmento de trayectoria desde el inicio de la trayectoria hasta el punto de la trayectoria en el que se ha proyectado el punto que representa el conjunto de datos, se determina a continuación un parámetro que cuantifica la extensión del trastorno del metabolismo de la glucosa, y por tanto indica el estadio de la enfermedad del paciente. El parámetro se puede establecer, por ejemplo, como la proporción de la longitud del segmento inicial con respecto a la longitud total de la trayectoria.

20 En particular, el procedimiento también permite diferenciar dentro de una enfermedad o estado de salud dado. En la diabetes de tipo II, se reconocen determinados estadios de la enfermedad: tratamiento con dieta, tratamiento con dieta más medicación oral (por ejemplo, metformina), tratamiento con medicación oral más insulina suplementaria y diabetes de tipo II totalmente dependiente de insulina. Esta progresión se puede describir mediante una trayectoria estándar en un espacio vectorial. El punto de datos de un diabético examinado se puede asignar a un punto en la trayectoria estándar, y el estadio de la enfermedad se puede leer desde la posición en la trayectoria estándar. De forma ventajosa, esto permite reconocer cuándo es el momento de cambiar de un procedimiento de tratamiento al siguiente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para evaluar un conjunto de datos de medición de una prueba oral de tolerancia a la glucosa, en el que el conjunto de datos de medición contiene una secuencia de datos de medición de la concentración de glucosa y adicionalmente al menos una secuencia de valores de medición de otra concentración de analito, **caracterizada por que**

10 un valor de una medida de similitud se calcula a partir de la secuencia de valores medidos de concentración de glucosa y uno de varios de los perfiles de referencia de glucosa predeterminados, que cuantifica la similitud entre el perfil de tiempo de la secuencia de mediciones de concentración de glucosa y el perfil de referencia de glucosa pertinente,

15 un valor de otra medida de similitud se calcula a partir de la secuencia de valores medidos de otra concentración de analito y varios perfiles de referencia de analito predeterminados, que cuantifica la similitud entre el perfil de la secuencia de valores medidos de la otra concentración de analito y el perfil de referencia del analito pertinente,

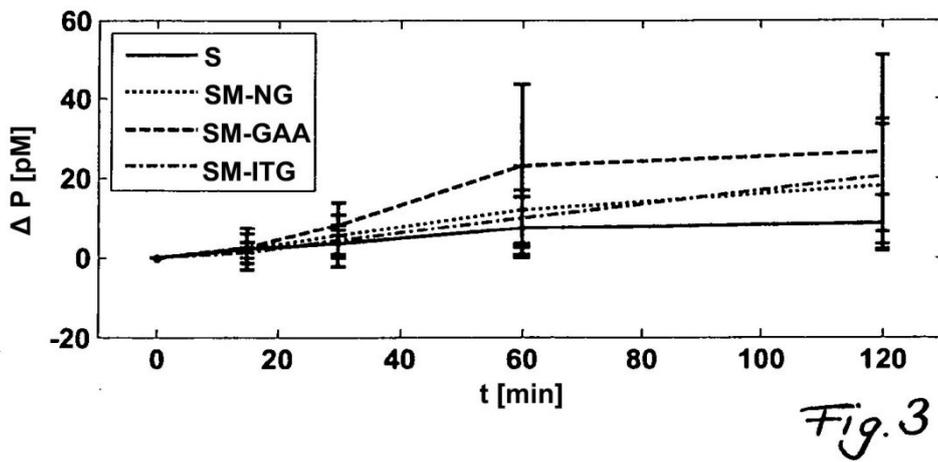
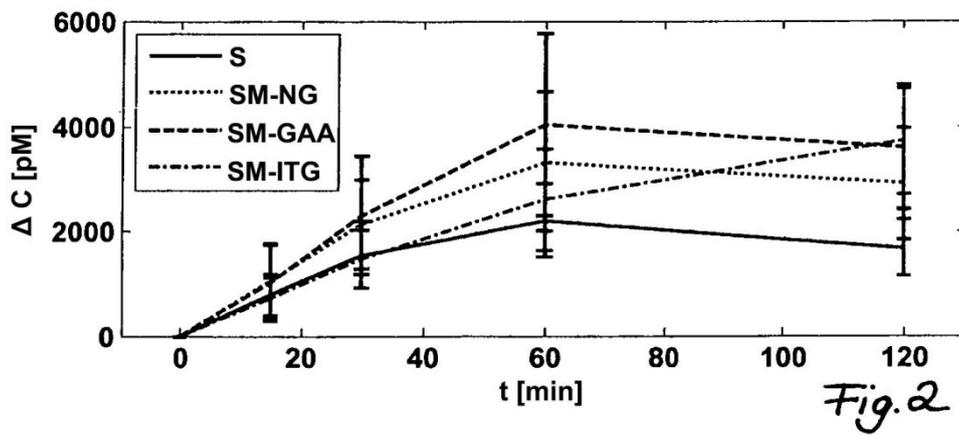
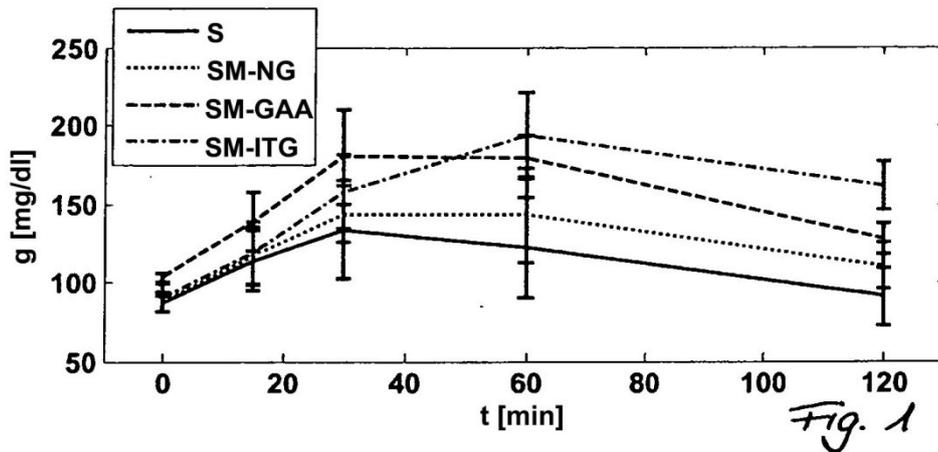
20 el conjunto de datos en un espacio vectorial que tiene ejes de coordenadas formados por las medidas de similitud se caracteriza por un punto cuyas coordenadas incluyen los valores calculados de las medidas de similitud,

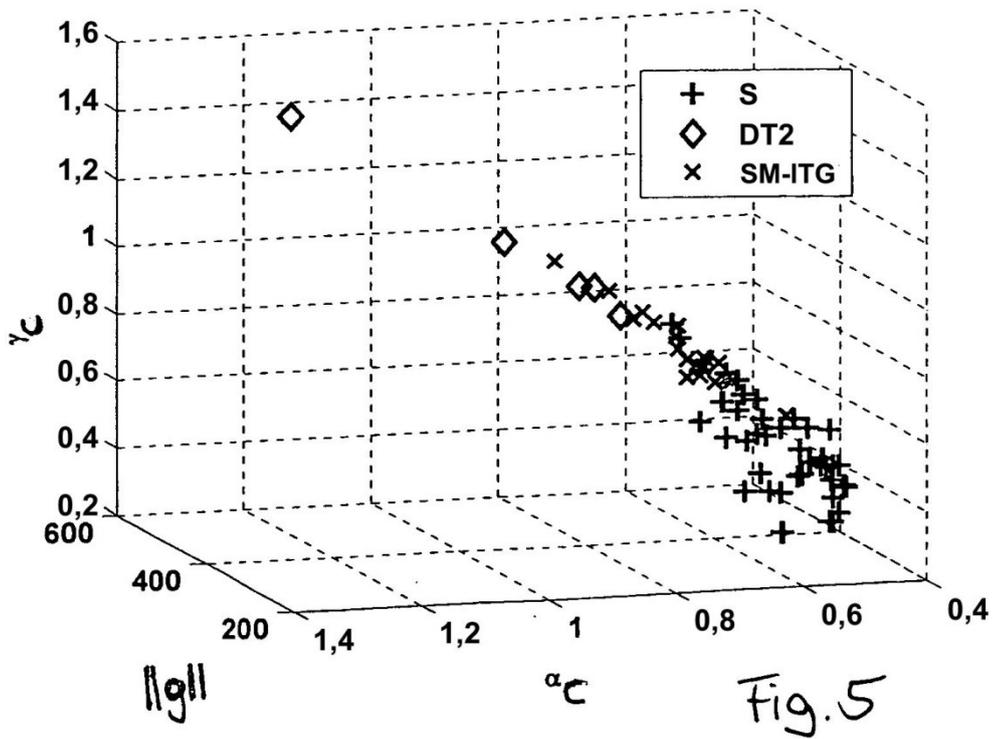
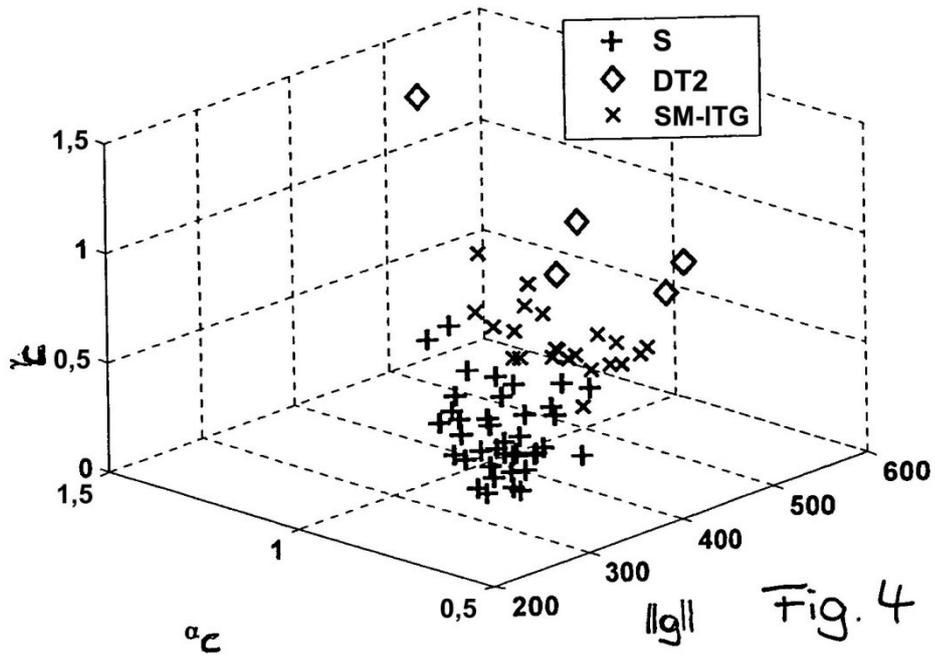
25 la posición de ese punto se evalúa con respecto a los puntos de referencia, cada uno de los cuales representa un estado de salud definido, para calcular un parámetro que indica el estado del metabolismo de la glucosa del paciente,

30 en el que la posición del punto que caracteriza el conjunto de datos se evalúa con respecto a los puntos de referencia proyectando el punto en una trayectoria estándar que sigue una progresión de la enfermedad desde un paciente normal sano, pasando por un estado prediabético, hasta enfermedad diabética en el espacio vectorial e incluye al menos parte de los puntos de referencia,

35 determinar, a partir de la longitud de una parte de la trayectoria desde el inicio de la trayectoria hasta el punto de la trayectoria en el que se proyectó el punto que representa el conjunto de datos, el parámetro que indica el estado del metabolismo de la glucosa.
- 40 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** varias trayectorias estándar se ejecutan en el espacio vectorial, cada una de las cuales indica diferentes progresiones de la enfermedad desde un paciente normal sano, pasando por un estado prediabético, hasta enfermedad de diabetes dependiente de insulina, en el que el punto que caracteriza el conjunto de datos se proyecta en esa trayectoria estándar desde la cual tiene la distancia más pequeña.
- 45 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el punto que caracteriza el conjunto de datos se proyecta adicionalmente en una segunda trayectoria estándar desde la que tiene la segunda distancia más pequeña.
- 50 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** los perfiles de concentración se normalizan antes de que se calculen las medidas de similitud.
- 55 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** las medidas de similitud se calculan como el producto escalar de vectores, en el que uno de los vectores se determina a partir de la secuencia pertinente de valores medidos y el otro vector a partir del perfil de referencia pertinente.
- 60 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** las medidas de similitud se calculan cada una como el producto escalar entre vectores normalizados.
- 65 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** se usa una norma de un vector formado a partir de la secuencia de valores medidos de la concentración de glucosa como la otra coordenada del espacio vectorial.
8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** se usa una norma de un vector formado a partir de la secuencia de valores medidos de la otra concentración de analito como la otra coordenada del espacio vectorial.
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** al menos un eje de coordenadas del espacio vectorial indica el valor de una variable biométrica o genética que se mide independientemente de una medición de concentración.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** la variable biométrica es el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal, la proporción cintura-cadera, la tensión arterial o el pulso.
- 5 11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la otra concentración de analito es la concentración de una hormona de secreción.
- 10 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** al menos un eje de coordenadas del espacio vectorial indica las concentraciones de un metabolito que muestra poca o ninguna variabilidad en la escala de tiempo de una prueba oral de tolerancia a la glucosa.
- 15 13. Producto del programa de ordenador que contiene secciones de programa informático con las que se pueden realizar las etapas de un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuando el producto del programa de ordenador se ejecuta en un ordenador.





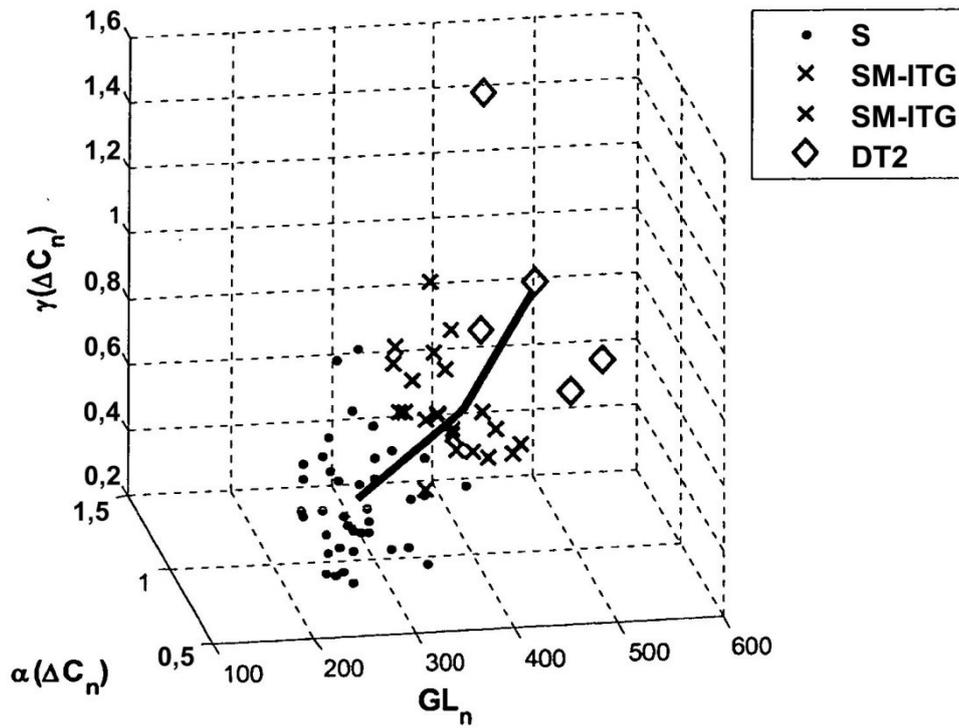


Fig. 6