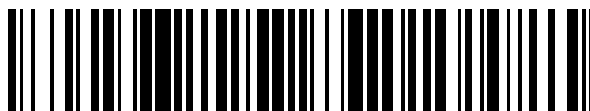


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 399**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2014 PCT/US2014/017754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14130841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2014 E 14754564 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2959009**

54 Título: **Seguimiento de los cambios de la glucemia promedio en diabéticos**

30 Prioridad:

21.02.2013 US 201361767451 P

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

16.03.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION
(100.0%)
250 West Main Street, Suite 300
Charlottesville, VA 22902, US**

72 Inventor/es:

**KOVATCHEV, BORIS, P. y
BRETON, MARC, D.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 399 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

Seguimiento de los cambios de la glucemia promedio en diabéticos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas y reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica la prioridad, de acuerdo al título 35, § 119 (e), del código de los Estados Unidos de América y al artículo 8 y a la regla 4.10 del PCT, de la solicitud de patente provisional de EE.UU. de nº de serie 61/767,451 presentada el 21 de febrero de 2013.

Antecedentes de la invención

10 Desde el descubrimiento de una “hemoglobina inusual en pacientes con diabetes”, hace más de 40 años¹, la hemoglobina A1c (HbA1c) se ha convertido en la medida clínica estándar establecida que se utiliza como marcador para el control glucémico. La HbA1c se forma cuando la hemoglobina se une con la glucosa en la sangre, dando lugar a una molécula de hemoglobina glucosilada. Debido al hecho de que los glóbulos rojos sobreviven durante 8 - 12 semanas antes de su renovación, la HbA1c de un paciente refleja los niveles promedio de glucosa en sangre en los últimos 3 meses.

15 La aceptación generalizada de esta medida ha sido impulsada principalmente por dos estudios fundamentales a gran escala en diabetes tipo 1 (prueba de control y complicaciones de la diabetes, DCCT, diabetes control and complications trial, por sus siglas en inglés) y en diabetes tipo 2 (estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido, UKPDS, UK prospective diabetes study, por sus siglas en inglés). Estos ensayos prospectivos, hechos de forma aleatoria y controlada del control glucémico intensivo frente al estándar en pacientes con una diabetes diagnosticada relativamente de forma reciente demostraron que el control de glucosa intensivo, medido por la glucosa en sangre y la HbA1c, tuvo correlación con una disminución del riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes^{2,3}. El DCCT y UKPDS, junto con otros estudios clínicos, se han utilizado además para apoyar el desarrollo de escenarios hipotéticos y para probar modelos de cálculo matemático que tienen como objetivo describir la relación entre la HbA1c y la glucosa en sangre.

Modelos lineales de la relación glucosa en sangre – HbA1c

25 Según el UKPDS, en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D, type 2 diabetes, por sus siglas en inglés), se observó una relación de regresión lineal de la HbA1c con la glucosa en ayunas en plasma (FPG, fasting plasma glucose, por sus siglas en inglés), en la que $FPG = 1,28 (HbA1c) - 0,66$ ($r^2 = 0,59$).⁴ De forma similar, utilizando datos del DCCT en pacientes con diabetes tipo 1 (T1D, type 1 diabetes, por sus siglas en inglés), Rohlfing et al. analizaron 26.056 valores basados en 7 medidas de media de glucosa en sangre (MPG, mean blood glucose, por sus siglas en inglés) por día⁵. Utilizando este enfoque, establecieron una relación lineal entre la glucosa en plasma y la HbA1c ($MPG (mmol/l) = (1,98 \times HbA1c) - 4,29$ o $MPG (mg/dl) = (35,6 \times HbA1c) - 77,3$; $r = 0,82$). Esto se utilizó posteriormente por los American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes para la descripción de la correlación entre la HbA1c y la glucosa media. Sin embargo, en la actualización más reciente, ahora se considera que esto no era óptimo, ya que se derivaba de datos relativamente escasos (un perfil de 7 puntos durante 1 día por lectura de HbA1c) en los participantes con T1D principalmente caucásicos del DCCT⁶.

35 Más recientemente, el ADAG Study Group evaluó los datos de pacientes con T1D, con T2D, y de pacientes no diabéticos que utilizan la glucosa en sangre auto-monitorizada (SMBG, self-monitored blood glucose, por sus siglas en inglés)⁷. El objetivo era la definición de una relación entre la HbA1c y los niveles de glucosa promedio (AG, average glucose, por sus siglas en inglés) y la determinación de si la HbA1c se podría expresar y reportar como AG en las mismas unidades que se utilizan en la auto-monitorización. Se obtuvieron aproximadamente 2.700 valores de glucosa para cada sujeto durante 3 meses. La regresión lineal entre los valores de HbA1c y AG proporcionó las correlaciones más exactas, haciendo posible el cálculo de una glucosa promedio estimada (eAG, estimated average glucose, por sus siglas en inglés) para los valores de la HbA1c usando la fórmula $AG (mg/dl) = 28,7 \times A1c - 46,7$; $r^2 = 0,84$; $P < 0,0001$. Además, los autores encontraron que las ecuaciones de regresión lineal no diferían de forma significativa entre subgrupos de edad, sexo, tipo de diabetes, raza / etnia o tabaquismo. Esto se ha adoptado hoy en día como la relación recomendada actual que se ha de utilizar de acuerdo a los ADA 2011 Standards of Medical Care in Diabetes⁶.

45 Makris, et al han observado también un patrón de datos similar, con una fuerte correlación observada entre la MBG y la HbA1c en pacientes con diabetes de tipo 2, usando la fórmula $MBG (mg/dl) = (34,74 \times HbA1c) - 79,21$ o $MBG (mmol/l) = 1,91 \times HbA1c - 4,36$; $r = 0,93$. Encontraron además que la regresión lineal de los valores de MBG frente HbA1c a las 12 semanas era estadísticamente significativa; mientras que otras variables independientes relativas al sexo, edad, índice de masa corporal (BMI, body mass index, por sus siglas en inglés) y estado del paciente (diabetes tipo 2 tratada o no) no lo eran⁸. Temsch et al identificaron además problemas con un modelo matemático lineal desarrollado para calcular los valores de la HbA1c basados en la SMBG y en los niveles pasados de la HbA1c ($HbA1c = 2,6 + 0,03 \times G [mg/100 ml]$ o $2,6 + 0,54 \times G [mmol/l]$). En general, los valores predichos de HbA1c fueron consistentes con los valores medidos y los resultados coincidieron con la fórmula de HbA1c en el intervalo elevado. Sin embargo, se encontró que el modelo era demasiado optimista en el intervalo de mejor control glucémico. El sub-

análisis sugirió que se podría haber introducido un sesgo debido a la utilización de diferentes glucómetros y a los hábitos de medición individuales⁹.

Factores que influyen en la relación entre la glucosa en sangre y la HbA1c

5 Se ha propuesto que una variedad de factores tienen influencia en la relación de la HbA1c y la glucosa en sangre, tales como la edad del paciente, el peso corporal (BMI), el género, el origen étnico, las características de comportamiento (por ejemplo, el momento y la frecuencia de la medición de glucosa en sangre) y su estado general, tal como la duración y el tipo de diabetes, enfermedades concomitantes, etc^{10,11,12,13}. En particular, se han identificado dos áreas críticas que parecen tener un impacto significativo en esta relación:

- 1) El momento de la medición de glucosa en sangre (en ayunas (FPG), posprandial, etc.), y
- 10 2) La frecuencia y la temporización de la medición de glucosa en sangre.

A pesar de que la hiperglucemia posprandial, como la hiperglucemia preprandial, contribuye a unos niveles de HbA1c elevados, su contribución relativa es mayor en niveles de la HbA1c que están más próximos al 7 %. Sin embargo, los principales estudios de resultados, tal como el DCCT y el UKPDS, se basaron de forma abrumadora en la SMBG preprandial. El análisis del DCCT encontró que de entre los instantes temporales individuales, las lecturas de glucosa prandial de la tarde y de la noche (después del almuerzo, antes de la cena, después de la cena y antes de acostarse) presentaron unas correlaciones más fuertes con la HbA1c que los instantes temporales de la mañana (antes del desayuno, después del desayuno y antes del almuerzo), siendo la zona de mejor correlación de la HbA1c el área bajo el perfil de glucosa¹⁴. Yamamoto-Honda et al mostraron también que los niveles de FPG y de glucosa en sangre después del desayuno (PBBG, post-breakfast blood glucose, por sus siglas en inglés) a las 2 h presentaron una buena sensibilidad y especificidad para la predicción de un control glucémico, mientras que los niveles de FPG y de PBBG a las 3 h solo mostraron una razonable sensibilidad y especificidad para la predicción del control glucémico¹⁵. De forma similar, el programa temporal y la frecuencia de las mediciones de glucosa en sangre también tienen influencia en la relación entre la glucosa en sangre y la HbA1c. En un momento dado, una muestra de sangre dada contiene eritrocitos de diferentes edades, con diferentes niveles de exposición a la hiperglucemia. A pesar de que es probable que los eritrocitos más viejos tengan una mayor exposición a la hiperglucemia, los eritrocitos más jóvenes son más numerosos. Los niveles de glucosa en sangre de los 30 días anteriores aportan aproximadamente el 50 % de la HbA1c, mientras que los del período de 90 - 120 días anteriores contribuyen solo aproximadamente el 10 %¹⁶. Explotando aún más la temporización de las mediciones de glucosa en sangre, Trevino ha desafiado el enfoque del modelo lineal al considerarlo fundamentalmente defectuoso, y en su lugar ha seguido enfoques de media ponderada y no lineales^{17,18,19}.

Desarrollo de modelos no lineales para la relación glucosa en sangre – HbA1c

Se han propuesto varios modelos no lineales, cuyo objetivo es abordar factores clave adicionales que influyen en la relación entre la glucosa en sangre y la HbA1c. Zielke et al propusieron que los valores de HbA1c reflejan los niveles de glucosa sérica del pasado inmediato mucho mejor que los niveles de hace varias semanas. Utilizando un modelo biomatemático que tiene en cuenta las reacciones químicas durante la formación de la HbA1c, así como el ciclo de vida de los eritrocitos humanos, concluyeron que al objeto de garantizar cierto grado de fiabilidad en las medidas de HbA1c, estas lecturas no deberían estar demasiado separadas²⁰. Ollerton et al desarrollaron un enfoque para abordar la contribución relativa de los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales al valor de la HbA1c, por medio de la utilización de un modelo matemático de glicación de hemoglobina. Destacaron que esto se basa en supuestos fisiológicamente razonables, para así derivar un modelo de ecuación diferencial compartimental para la dinámica de la HbA1c²¹. Otros grupos han utilizado datos de estudios clínicos (incluyendo el DCCT) y escenarios hipotéticos para proponer modelos que incorporen la cinética de la formación y eliminación de la HbA1c, al objeto de describir mejor la relación entre la HbA1c y la BGC^{22,23}. No obstante, a pesar de que muchos de estos modelos pueden ser teóricamente fiables hasta cierto punto, ninguno hasta ahora ha ofrecido un enfoque dinámico aplicable en la práctica para hacer el seguimiento de las fluctuaciones de la HbA1c a lo largo del tiempo, un enfoque que pudiera dar lugar a una aplicación implementada en un dispositivo SMBG que garantice una precisión suficiente a partir de medidas escasas de BG (por ejemplo, glucosas en ayunas y perfiles de 7 puntos ocasionales).

La solicitud internacional de patente WO 2011/084208 A1 describe un método de estimación de HbA1c a partir de valores de glucosa en sangre. La solicitud de patente de EE.UU. nº US 2007/010950 A1 describe un método de cálculo de parámetros relacionados con la glucosa en sangre, incluido un valor virtual A1c que emula a la HbA1c.

Análisis de riesgo de los datos de glucosa en sangre

El presente grupo de inventores de la Universidad de Virginia también ha trabajado extensamente en el desarrollo de modelos de la relación entre la SMBG y la HbA1c. En un estudio temprano en pacientes con T1D, investigamos hasta qué punto la media de los datos de SMBG describe la media real de BG²⁴. La fórmula lineal $HbA1c = 5,21 + 0,39 \cdot BGMM$ (SMBG media expresada en mmol/litro) dio lugar a una correlación de 0,7 entre la SMBG media y la HbA1c. Con posterioridad, se derivó una relación lineal actualizada: $HbA1c = 0,41046 \cdot BGMM + 4,0775$. No obstante, debido a una serie de factores asociados con la SMBG de rutina, sólo alrededor del 50 % de la varianza de

la BG real fue explicada por la SMBG media. Por lo tanto, estos resultados sugirieron que la SMBG media estaba lejos de ser un descriptor ideal de la glucemia promedio real.

Al objeto de corregir las imperfecciones en el muestreo de la SMBG, hemos introducido correcciones no lineales para las estimaciones de HbA1c basadas en SMBG, las cuales utilizaron resultados de nuestra teoría del análisis de riesgo de los datos de BG²⁵, en concreto los índices de BG baja y alta (LBGI y HBGI, low and high BG indices, por sus siglas en inglés). Estas correcciones no lineales dieron lugar a una estimación numérica mejorada de la HbA1c a partir de los datos de la SMBG, e introdujeron la desviación media absoluta (MAD, mean absolute deviation, por sus siglas en inglés) y la desviación relativa media absoluta (MARD, mean absolute relative deviation, por sus siglas en inglés) como medidas de la precisión de la estimación de la HbA1c²⁶. Este sencillo paso fue importante para la comprensión de la estimación de HbA1c porque, a pesar de que la correlación sola mide la fuerza de una asociación lineal, sin embargo no mide ninguna posible desviación de las estimaciones. Por ejemplo, una estimación que tenga valores dos veces más altos que la HbA1c real tendría una correlación perfecta con la HbA1c.

Además, en base a nuestra teoría de análisis de riesgos, introdujimos un método, sistema y programa de ordenador, el cual estaba diseñado para ayudar al control en pacientes diabéticos T1 y T2 por medio de la predicción a partir de lecturas de la SMBG de la exposición a largo plazo a la hiperglucemia, así como los riesgos a largo y corto plazo para hipoglucemia grave o moderada²⁷. Este enfoque utilizó el HBGI y el LBGI, y posteriormente un nuevo algoritmo que obtuvo un intervalo de riesgo diario promedio (ADRR, Average daily risk range, por sus siglas en inglés) - una medida de la variabilidad calculada a partir de datos de la SMBG de rutina. Descubrimos que el ADRR proporcionaba un equilibrio de sensibilidad superior para la predicción de tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia²⁸.

Lo que es más importante para esta memoria es que hemos llevado a cabo el estudio más grande hasta la fecha de los efectos de la provisión de una estimación en tiempo real de la HbA1c basada en SMBG, del LBGI y del ADRR a pacientes con diabetes en su entorno natural. En este estudio, 120 personas con T1D utilizaron durante 8 – 9 meses un medidor y un ordenador portátil que proporcionaba estos marcadores glucémicos para cada entrada de SMBG. Como resultado, el control glucémico promedio mejoró de forma significativa, la incidencia de hipoglucemia severa se redujo y los pacientes valoraron muy positivamente la utilidad de la realimentación proporcionada²⁹.

Compendio de la invención

El estudio anterior proporcionó una evidencia empírica que respalda la creencia que se tiene desde hace mucho tiempo de que la provisión de estimaciones en tiempo real de la HbA1c y del riesgo de hipoglucemia tiene el efecto deseado de mejorar el control glucémico. Haciendo avanzar aún más esta afirmación, proponemos ahora un enfoque basado en modelo novedoso y no evidente (método, sistema y medio legible por ordenador) para, entre otras cosas, hacer el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio a partir de los datos de SMBG. A diferencia de los modelos introducidos con anterioridad, esta técnica (método, sistema y medio legible por ordenador) hace posible:

- Una parametrización simple de la dinámica de la glucemia promedio y de este modo de la HbA1c, con dos parámetros que se pueden ajustar de forma individual a la fisiología y al comportamiento de cada persona;
- Un procedimiento de estimación robusto capaz de trabajar con lecturas de la BG en ayunas escasas y con perfiles de SMBG de 7 puntos ocasionales (por ejemplo, mensuales); y
- Una capacidad inherente para la calibración del algoritmo (por ejemplo, del método) por medio de la utilización de perfiles de SMBG.

Un aspecto de una realización de la presente invención proporciona un método, sistema y medio legible por ordenador para hacer el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio en la diabetes, basado en un enfoque conceptualmente nuevo (método y técnica) para la recuperación de datos de SMBG. Una premisa fundamental de este enfoque es, entre otras cosas, la comprensión de la fluctuación de la HbA1c como el efecto medible de la acción de un sistema dinámico subyacente. La SMBG proporciona indicios ocasionales del estado de este sistema y, por medio de la utilización de estas medidas, la trayectoria oculta del sistema subyacente se puede reconstruir para cada individuo.

Por medio de la utilización de modelos compartimentales - una técnica bien establecida en la investigación sobre la diabetes³⁵ - hemos construido un nuevo algoritmo de dos etapas (y un método, sistema y medio legible por ordenador relacionados) que incluye: (i) la estimación en tiempo real de la HbA1c a partir de lecturas de la glucosa en ayunas, actualizada con todo nuevo dato de SMBG en ayunas que entra, y (ii) la inicialización y calibración de la traza estimada de HbA1c con perfiles de SMBG diarios tomados aproximadamente cada mes. La estimación de estos perfiles de 7 puntos incluye otra etapa innovadora - un modelo factorial que recupera la variabilidad diaria de la BG en dos factores latentes.

Breve descripción de los dibujos

El nuevo método, sistema y medio legible por ordenador se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción en detalle, acompañada del algoritmo detallado (por ejemplo, la técnica) y los requisitos de los datos para su implementación en un dispositivo SMBG portátil o en otros sistemas o dispositivos deseados o requeridos, y junto con los dibujos adjuntos, en los que:

- 5 La figura 1 es un diagrama esquemático de una arquitectura de sistema de un procedimiento de estimación de la HbA1c de acuerdo con la invención.
- La figura 2 es un diagrama que muestra un modelo de un compartimento de glicación de hemoglobina de acuerdo con la invención.
- La figura 3 es un gráfico de un procedimiento de seguimiento dinámico de la HbA1c de acuerdo con la invención.
- 10 La figura 4 es un diagrama de una rejilla de errores de HbA1c para un procedimiento de seguimiento dinámico de la HbA1c de acuerdo con la invención.
- La figura 5 es un diagrama de una rejilla de errores de HbA1c para una estimación lineal de la HbA1c de acuerdo con la invención.
- 15 La figura 6 es un análisis gráfico de la velocidad de cambio de A1c de acuerdo con la invención, en el que las barras más anchas representan valores de laboratorio y las barras estrechas representan estimaciones.
- La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto de la falta de la BG en ayunas sobre la sensibilidad del rendimiento del estimador eA1c para perfiles erróneos de acuerdo con la invención.
- La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto de que se mezclen etiquetas de perfil en la sensibilidad del rendimiento del estimador eA1c para pruebas en sitios alternativos (AST, alternate site testing, por sus siglas en inglés) de acuerdo con la invención.
- 20 La figura 9 es un diagrama de bloques funcional de alto nivel de una realización de la presente invención, o un aspecto de una realización de la presente invención.
- La figura 10A es un diagrama de bloques de un dispositivo informático que se puede utilizar con la invención.
- La figura 10B es un diagrama de un sistema de red en el que se pueden implementar realizaciones de la invención.
- 25 La figura 11 es un diagrama de bloques de un sistema informático con conexión a internet en el que se puede implementar una realización de la invención; y
- La figura 12 es un diagrama de una realización del sistema de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

Concepto del algoritmo: Seguimiento dinámico de los cambios de la glucemia promedio

- 30 Conceptualmente, una realización no limitativa del procedimiento de estimación para el método, sistema y medio legible por ordenador de la presente invención propuesto en esta descripción funciona de la siguiente manera:
- Las lecturas de SMBG en ayunas se envían a un modelo de dinámica de HbA1c, el cual hace el seguimiento de las fluctuaciones de la glucemia promedio a lo largo del tiempo. Este modelo depende de dos parámetros ajustables individualmente, uno de los cuales está ligado a un valor de la población tal y como se describe a continuación, y el otro se utiliza al objeto de proporcionar una capacidad inherente de individualizar (calibrar) la dinámica de la HbA1c a una persona en particular en un instante de tiempo concreto. Únicamente con el fin de simplificar la explicación, en la implementación a modo de ejemplo la calibración es fija para todos los usuarios.
 - Periódicamente (por ejemplo, una vez al mes) se envía un perfil de la SMBG diaria a un modelo factorial, el cual reconstruye la variabilidad diaria de la glucosa de una persona por medio de dos factores principales (componentes) que son combinaciones lineales con coeficientes fijos de los valores de la SMBG registrados durante el día. En esta implementación utilizamos perfiles estándar de 7 puntos.
 - Los factores se utilizan por lo tanto para la calibración del modelo para las desviaciones de BG periprandiales (es decir, preprandiales y posprandiales) con respecto a la situación en ayunas. En otras palabras, la amplitud (variabilidad) de la fluctuación de la glucosa se recupera por medio de la utilización del perfil de 7 puntos y se utiliza para el ajuste del modelo dinámico al objeto de reflejar mejor la glucemia promedio.
 - Finalmente, se puede utilizar una medición de HbA1c de referencia poco frecuente (1 - 3 veces al año) al objeto de calibrar la fórmula de glicación (relación entre la HbA1c y la exposición a la glucosa).
- 35
- 40
- 45

La figura 1 muestra un sistema para el flujo del procedimiento de estimación. Básicamente, las medidas de SMBG se dividen en dos grupos, (i) medidas de glucosa en ayunas (1) y (ii) medidas de glucosa de perfil (2). Las lecturas de glucosa en ayunas son esperadas una vez cada par de días y son la principal función de conducción del modelo, mientras que las medidas de perfil son escasas (por ejemplo, mensuales) y hacen posible la calibración de la función de exposición a la glucosa para la variabilidad de glucosa del paciente. El resultado final es una estimación de la Hba1c (4) que se actualiza con todo dato de SMBG en ayunas que entra (1) y que se calibra con todo perfil de 7 puntos que entra (2). El sistema de SMBG solo puede funcionar como tal o se puede mejorar por medio de la calibración de la referencia de HbA1c (3) de la fórmula de calibración; en ausencia de la referencia de HbA1c (3), el sistema utiliza una fórmula de glicación fija.

5

10 Conjuntos de datos

Los datos de entrenamiento y el conjunto de datos de prueba fueron proporcionados por Sanofi-Deutschland GmbH a partir del estudio de fase IIIb: Target Glycemic Control and the Incidence of Symptomatic Nocturnal Hypoglycemia in Insulin Naïve Subjects with Type 2 Diabetes on Oral Hypoglycemic Agent(s) and Treated with Insulin Glargine or NPH Human Insulin, HOE901, 4002.

15 Este estudio se llevó a cabo en pacientes con DM tipo 2 entre el 7 de enero de 2000 y el 22 de octubre de 2001 en 80 centros de estudios en EE.UU. y Canadá.

El perfil demográfico de la población de estudio ITT se puede encontrar en la tabla 1.

20

Conjunto de datos de entrenamiento: todas las fórmulas se desarrollaron utilizando un conjunto de datos de entrenamiento proporcionado por Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, el cual contenía 17.863 lecturas de SMBG en ayunas y aproximadamente los perfiles de 7 puntos mensuales de 379 individuos con diabetes de tipo 2 (véase la tabla 1 para más detalles).

En promedio, cada individuo aportó 47 días de datos. Después de utilizar los datos de entrenamiento, todas las fórmulas se ajustaron y se aplicaron a continuación sin modificación a una prueba y a un conjunto de datos de validación externa.

25 El conjunto de datos de prueba proporcionado por Sanofi-Aventis Deutschland GmbH se utilizó para la validación de las fórmulas desarrolladas a partir de los datos de entrenamiento. El conjunto de datos de prueba contenía 17.925 lecturas de SMBG en ayunas y aproximadamente los perfiles de 7 puntos mensuales de 375 individuos con diabetes de tipo 2 (véase la tabla 1 para más detalles). En promedio, cada individuo aportó 48 días de datos.

Tabla 1. Perfil demográfico / tabla resumen de los conjuntos de datos de entrenamiento y de prueba

	Mujeres	Hombres
Media de edad	54 años	56 años
Desviación estándar de la edad	9,2	9,2
Mínimo de edad	29 años	30 años
Máximo de edad	74 años	75 años
IMC promedio	33,4 kg/m ²	31,5 kg/m ²
Duración de la diabetes	8,6 años	8,7 años
Altura promedio	162,9 cm	177,3 cm
Raza	Blanca: 263	Blanca: 369
	Negra: 59	Negra: 34
	Multi: 3	Multi: 6
	Asiática: 10	Asiática: 12

	Mujeres	Hombres
Sexo (754 participantes)	44,31 %	55,69 %
Peso promedio	88,9 kg	99,5 kg
Prueba de embarazo (712 participantes)	No aplicable: 657	
	Negativo: 47	
	Entrada errónea: 8	
HbA1c (4.351 datos)	DS: 1,1	
	Media: 7,6 %	
	Mín: 5,2 %	
	Máx: 12,2 %	

Variables

Los nombres de las variables se unificaron en los conjuntos de datos y son los siguientes:

- SUBNO - número de identificación de paciente;
- 5 • PGDT - tiempo (día) de medición de la glucosa;
- PG1 - BG en ayunas medida antes del desayuno todos los días;
- PG2 a PG8 - medidas de BG que conforman un perfil de 7 puntos:
 - PG2: preprandial de la primera comida
 - PG3: posprandial de la primera comida
 - 10 ○ PG4: preprandial de la segunda comida
 - PG5: posprandial de la segunda comida
 - PG6: preprandial de la tercera comida
 - PG7: posprandial de la tercera comida
 - PG8: antes de acostarse

15 Modelado de la BG en ayunas: Dinámica de la HbA1c

En primer lugar, se construye un modelo dinámico de glicación y aclaramiento de hemoglobina, tal y como se muestra en la figura 2. Teniendo en cuenta que el objetivo final del algoritmo resultante (método y sistema relacionado) puede ser su utilización en un dispositivo portátil con potencia de cálculo limitada, limitamos este modelo a una representación de un compartimento.

20 Este modelo corresponde a una ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{\partial \overline{HbA1c}}{\partial t} = -\frac{1}{\tau} (\overline{HbA1c} - f(SMBG_t)) \quad (1)$$

en donde la función $f(SMBG_t)$ es una función que utiliza los datos de la auto-monitorización al objeto de hacer el seguimiento de la exposición a la glucemia a lo largo del tiempo.

Modelado de perfiles de 7 puntos: modelo factorial de variabilidad diaria de glucosa

Utilizando los datos de entrenamiento, se construye un modelo lineal de los factores primarios que determinan un perfil de 7 puntos de SMBG. La razón por la que hemos optado por los factores (o componentes principales) de este perfil en lugar de por los datos individuales es la siguiente:

- 5 • Estadísticamente, los factores latentes tienden a ser más estables y reproducibles en diferentes conjuntos de datos;
- La descomposición de todo el perfil en dos factores hace posible un manejo sencillo de los datos que faltan: un valor que falte en un perfil de 7 puntos se puede imputar de forma sencilla en la representación factorial.

Partiendo de este punto de vista, los factores se calculan de la siguiente manera:

$$\theta_1 = ,4006*PG2 + ,4645*PG3 + ,3753*PG4 + ,2411*PG5 - ,1805*PG6 - \quad (2)$$

$$10 \quad ,2528*PG7 + ,0481*PG8$$

$$\theta_2 = -,1557*PG2 - ,2077*PG3 - ,1177*PG4 + ,0341*PG5 + ,5255*PG6 \quad (3)$$

$$+ ,6014*PG7 + ,2543*PG8$$

Algoritmo de cálculo:

15 La implementación del modelo dinámico y de los modelos factoriales de HbA1c incluye la estimación inicial de HbA1c, hacer el seguimiento de las fluctuaciones de la HbA1c a lo largo del tiempo, y las calibraciones ocasionales (por ejemplo, mensuales) del valor de seguimiento. Los valores inicial y de calibración de HbA1c se obtienen utilizando la misma fórmula. El procedimiento de seguimiento utiliza el modelo dinámico de HbA1c, fijando sus valores de parámetros en $\gamma = 0,99$ y $\tau = 20$. Estos dos parámetros se mantienen fijos a lo largo de todo el procedimiento de estimación. El resultado final es un valor estimado de la HbA1c, eA1c, que proporcionan las fórmulas que siguen.

20 Etapa 1 (opcional) – La calibración de HbA1c se obtiene a partir del modelo factorial de perfiles de 7 puntos presentado en la sección anterior. Los valores de calibración para la HbA1c se calculan utilizando la fórmula:

$$CalA1c = \frac{6.507}{1000} * \theta_1 + \frac{4.353}{1000} * \theta_2 \quad (4)$$

En donde:

25 CalA1c es el valor de calibración para HbA1c obtenido a partir del perfil más reciente;

θ_1 y θ_2 son los factores definidos en el modelo factorial presentado con anterioridad. En ausencia de un perfil para la calibración, θ_1 y θ_2 son fijos (por ejemplo, 180).

Etapa 2 - Estimación inicial y seguimiento de los cambios de la glucemia promedio

La función de glicación viene dada por la fórmula:

$$30 \quad f(SMBG_t) = MAX \left(\gamma * \left(4.7561 + \frac{4.854}{1000} * mP_0(t) + CalA1c \right), 5 \right) \quad (5)$$

En donde:

- $mP_0(t)$ es la glucosa en ayunas promedio de los últimos 5 días y se actualiza cada vez que se mide una nueva glucosa en ayunas.
- CalA1c es la compensación de calibración calculada en la etapa anterior.
- 35 • γ es el parámetro de eficacia de glicación y se fija por defecto en 0,99 (a menos que se modifique en la etapa 3).

Estimación inicial

40 Para el cálculo de una estimación inicial (cuando se utiliza por primera vez el dispositivo o si es necesaria una reinicialización (véase la sección de requisitos de los datos más adelante)), se utiliza directamente la función de seguimiento:

$$eA1c(t_0) = f(SMBG_{t_0}) \quad (6)$$

Estimación en tiempo de ejecución

5 La estimación de HbA1c se actualiza utilizando el modelo dinámico presentado en la figura 2. Por ejemplo, la función de glicación se puede introducir en una versión discreta (paso de 1 día) de la ecuación dinámica anterior al objeto de generar la estimación de HbA1c actualizada eA1c(t) en cualquier instante t tras la inicialización del algoritmo:

$$eA1c(t) = 0.95 * eA1c(t - 1 \text{ day}) + 0.05 * f(SMBG_t) \quad (7)$$

Además, la salida generada por el algoritmo eA1c está saturada: en lugar de proporcionar estimaciones numéricas, los valores inferiores al 6 % o superiores al 10 % se informan como bajo y alto, respectivamente. Esto se hace por las siguientes tres razones:

- 10 (i) En primer lugar, clínicamente, los valores inferiores al 6 % son equivalentes a los valores observados en los no diabéticos y no requieren ninguna acción, mientras que los valores por encima de 10 requieren una acción clínica significativa con independencia del número exacto;
- 15 (ii) En segundo lugar, cualquier procedimiento de estimación sería menos robusto en los extremos del intervalo de HbA1c y, por lo tanto, la inclusión de los valores extremos reduciría su precisión de forma innecesaria. Esto es válido para cualquier estimación, no solo para este método;
- (iii) En tercer lugar, en estos conjuntos de datos, los valores inferiores al 6 % y superiores al 10 % incluyen menos del 5 % de todos los registros de HbA1c (el 2,8 % por debajo de 6 y el 1,4 % por encima de 10); por lo tanto, centrarse en el intervalo clínicamente relevante de 6 – 10 % de HbA1c también está justificado estadísticamente.

20 Etapa 3 (opcional) - Calibración de la fórmula de glicación

La ecuación (5) se puede modificar utilizando una calibración de HbA1c de referencia:

y se ajusta en la ecuación (5) de manera que el valor de eA1c corresponda a la medición de la HbA1c de referencia. Esta calibración se puede llevar a cabo en cualquier momento durante el funcionamiento del algoritmo (por ejemplo, método y sistema relacionado) pero es más eficiente después de al menos un mes de recopilación de datos.

25 Resultados

Un ejemplo: (Paciente 291039). La figura 3 ilustra el procedimiento que hace el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio durante el funcionamiento normal del método utilizando glucosa en ayunas y perfiles de 7 puntos evaluados aproximadamente una vez al mes (en ayunas y perfiles); sin ningún perfil de 7 puntos disponible (sólo datos en ayunas); y un procedimiento mejorado mediante una calibración de HbA1c de referencia de 1 punto (en ayunas y perfiles con calibración de 1 punto).

Precisión de la eA1c basada en modelo en comparación con la fórmula lineal sin modelo

35 En las tablas que siguen a continuación, se presenta la precisión de la estimación de HbA1c (eA1c) que utiliza el método dinámico detallado con anterioridad omitiendo la etapa 3 (primera línea de la tabla). Para su comparación con los métodos establecidos previamente, la segunda línea de la tabla incluye los mismos resultados para la ampliamente aceptada fórmula lineal de Nathan⁷ aplicada sobre las 2 últimas semanas de datos. Además de las correlaciones, utilizamos la desviación media absoluta (MAD) y la desviación relativa media absoluta (MARD) como enfoques estándar para la evaluación de la precisión.

Tabla 2. Datos de entrenamiento: en el conjunto de datos de entrenamiento, el método produjo los siguientes resultados

Tipo de funcionamiento del algoritmo	Correlación con la HbA1c de referencia	MAD	MARD
eA1c – Seguimiento dinámico de la HbA1c (etapas 1 – 3): seguimiento de la glucosa en ayunas, calibración con perfiles de 7 puntos aproximadamente una vez al mes y una HbA1c de referencia	0,85	0,39	5,2 %

eA1c – Seguimiento dinámico de la HbA1c (etapas 1 – 2): seguimiento de la glucosa en ayunas, calibración con perfiles de 7 puntos aproximadamente una vez al mes	0,76	0,48	6,6 %
Fórmula lineal establecida (Nathan et al ⁷)	0,73	0,96	12,8 %

5 A pesar de que la tabla anterior presenta una comparación de nuestro procedimiento de seguimiento dinámico de la HbA1c en los datos de entrenamiento utilizados inicialmente para el desarrollo del algoritmo, la tabla siguiente presenta las mismas comparaciones en un conjunto de datos que no fue utilizado para el desarrollo del algoritmo. Por lo tanto, la tabla 3 siguiente se debe considerar como la “prueba verdadera” del rendimiento del algoritmo en comparación con los métodos contemporáneos bien establecidos.

Tabla 3. Datos de prueba: en el conjunto de datos de prueba, el método produjo los siguientes resultados

Modo de funcionamiento del algoritmo	Correlación con la HbA1c de referencia	MAD	MARD
eA1c – Seguimiento dinámico de la HbA1c (etapas 1 – 3): seguimiento de la glucosa en ayunas, calibración con perfiles de 7 puntos aproximadamente una vez al mes y una HbA1c de referencia	0,87	0,40	5,3 %
eA1c – Seguimiento dinámico de la A1c (etapas 1 – 2): seguimiento de la glucosa en ayunas, calibración con perfiles de 7 puntos aproximadamente una vez al mes	0,76	0,51	6,8 %
Fórmula lineal establecida (Nathan et al ⁷)	0,73	0,98	13,1 %

10 Se considera que el resultado más importante de los anteriores puede ser la MARD, la medida que se utiliza normalmente para la evaluación de la precisión de cualquier medición directa o para otra evaluación de un analito desconocido. La obtención de una MARD muy por debajo del 10 % quiere decir que el método es capaz de proporcionar un seguimiento preciso y concreto de los cambios de la glucemia promedio a lo largo del tiempo.

15 Estos resultados indican que el procedimiento de estimación dinámica propuesto en la presente memoria genera unas estimaciones de HbA1c substancialmente más precisas que las que generan los más recientes métodos lineales ampliamente aceptados. Es evidente una precisión mejor en todos los conjuntos de datos que se utilizan para probar el procedimiento.

20 La utilización de la eA1c dinámica frente a otros procedimientos establecidos se ajusta en particular a los escasos datos, por ejemplo cuando sólo está disponible la glucosa en ayunas junto con perfiles de 7 puntos ocasionales y en donde es probable que los promedios simples tengan un sesgo. En esta situación particular (que es común en la diabetes de tipo 2), tener un modelo subyacente tiene unas claras ventajas de robustez frente a un procedimiento lineal sin modelo, el cual está fuertemente influenciado por los datos que faltan y el cual tiende a generar resultados sesgados cuando los datos disponibles son limitados.

Distribución de errores y tendencias de eA1c

Esta sección se centra únicamente en la estimación de A1c basada solo en el SMBG (etapas 1 - 2).

25 Análisis de rejilla de errores de HbA1c

Mirando la distribución del error de estimación en el conjunto de datos de prueba (tabla 2), podemos hacer las siguientes afirmaciones:

- más del 95 % de los valores de eA1c caen dentro de ± 17 % de una medición de referencia de laboratorio estándar; lo que corresponde a que el 95 % de los valores de eA1c caen dentro de $\pm 1,17$ unidades de HbA1c (%) del valor de laboratorio.
- 5 • más del 61 % de los valores de eA1c caen dentro de ± 7 % de una medición de referencia de laboratorio estándar; lo que corresponde a que el 61 % de los valores de eA1c caen dentro de $\pm 0,52$ unidades de HbA1c (%) del valor de laboratorio.
- más del 53 % de los valores de eA1c caen dentro de ± 6 % de una medición de referencia de laboratorio estándar; lo que corresponde a que el 53 % de los valores de eA1c caen dentro de $\pm 0,44$ unidades de HbA1c (%) del valor de laboratorio.

10 En las páginas siguientes se presenta un análisis detallado de la precisión de la estimación de HbA1c, comenzando con una presentación de tipo rejilla de errores de los valores de eA1c frente a la HbA1c de referencia. La gráfica de la rejilla de errores de HbA1c de más adelante está inspirada en los análisis gráficos de errores presentados en el pasado para la evaluación de la precisión de los dispositivos SMBG, por ejemplo el Clarke Error-Grid³⁰ o el Parkes Error (también conocido como Consensus). Para la construcción de la rejilla de errores de HbA1c, nos hemos basado en nuestros extensos análisis con rejilla experta³¹ para este tipo de análisis, la cual incluye, aunque sin limitarse a ello, la introducción a la rejilla de errores continuos utilizada en la actualidad para la evaluación de la precisión de los monitores continuos de glucosa³² y que está recomendada por el Clinical and Laboratory Standardization Institute (CLSI) para este fin³³.

20 Siguiendo lo que es costumbre en estos gráficos de rejilla de errores, definimos la zona A de precisión de eA1c de la siguiente manera:

- eA1c está dentro del 10 % del valor de HbA1c de referencia, o
- tanto la HbA1c de referencia como la eA1c están por debajo del 6% de HbA1c, o
- tanto la HbA1c de referencia como la eA1c están por encima del 10 % de HbA1c.

25 La zona B se define como aquélla en la que la eA1c que está dentro del 20 % del valor de HbA1c de referencia (se ha de tener en cuenta que en las rejillas de errores establecidas de Clarke y Parkes, la zona A es del 20 %; por lo tanto, nuestro análisis es substancialmente más exigente). Normalmente, se hace referencia a la zona A como “precisa”, mientras que a la zona B se hace referencia como de “errores benignos”^{30,31} que por lo general son aceptables en la evaluación de los dispositivos SMBG, es decir, el porcentaje acumulado de pares de datos de zona A + B se utiliza como una medida de la precisión del dispositivo. Los pares situados por fuera de las zonas A + B se consideran erróneos en general.

30 Análisis de rejilla de errores de HbA1c para eA1c en el conjunto de datos de prueba

35 Teniendo en mente lo anterior, la figura 4 presenta el gráfico de la rejilla de errores de HbA1c para la eA1c calculada por medio de las fórmulas anteriores en el conjunto de datos de prueba proporcionado por Sanofi-Aventis (tabla 2). Los datos están estratificados de acuerdo a valores de la HbA1c de referencia por debajo del 6 % (círculos verdes o huecos situados en el lado izquierdo de la rejillas), del 6 – 10 % (círculos rellenos o azules) y por encima del 10 % (círculos rojos o huecos situados en el lado derecho de la rejilla).

40 En la figura 4, el 76,2 % de todos los pares de datos caen dentro de la zona A de la rejilla y el 97,5 % caen dentro de las zonas A + B de la rejilla. Si se limita al intervalo de HbA1c del que se informa (6 – 10 %), la precisión aumenta al 78,3 % en la zona A y al 98,6 % en la zona A + B, lo cual es comparable a la precisión de los dispositivos SMBG utilizados para la medición de BG en la práctica clínica. Por lo tanto, la estimación de la HbA1c que se obtiene de la SMBG es comparable a la precisión de las lecturas originales de SMBG³⁴. Esto quiere decir que el procedimiento de estimación basado en modelo no introduce ningún sesgo adicional en la estimación, más allá de los errores inherentes a los datos de SMBG de entrada.

Análisis de rejilla de errores de HbA1c para la fórmula lineal en el conjunto de datos de prueba

45 Además, al objeto de comparar el rendimiento de la eA1c basada en modelo con los estimadores lineales de HbA1c sin modelo, utilizamos el mismo conjunto de datos de prueba y representamos gráficamente la rejilla de errores de HbA1c para el modelo lineal establecido introducido por Nathan et al⁷.

50 La rejilla de la figura 5 muestra que la fórmula lineal tiende a sobreestimar de forma significativa la HbA1c, en particular las lecturas por encima del 8 % de HbA1c, y a subestimar las lecturas de HbA1c por debajo del 6 %. Esto da como resultado que sólo el 43,8 % de todos los pares de datos cae dentro de la zona A de la rejilla y que sólo el 78,6 % cae dentro de las zonas A + B de la rejilla (ligeramente menos – 42,5 % y 78 % - si el análisis se limita a la HbA1c de referencia del 6 – 10 %). Por lo tanto, el modelo lineal tiene un error mayor en la estimación de la HbA1c que los datos de SMBG que utiliza como entrada. Se concluye que en este caso el modelo lineal tiende a amplificar los errores de SMBG de su entrada.

La diferencia del 20 por ciento en los resultados de zona A + B observados entre la eA1c basada en modelo y la fórmula lineal de Nathan no solo es muy importante, sino que resalta además un requisito básico de cualquier procedimiento de estimación: de forma adicional a los errores inherentes a los datos, un buen estimador no debe introducir errores adicionales debidos al propio procedimiento de estimación.

5 Distribución de la velocidad de cambio de la HbA1c

Al mirar a las distribuciones de la velocidad de cambio diario de la HbA1c observadas en los valores de HbA1c de referencia y en la estimación dinámica eA1c, vemos que estas dos distribuciones son muy similares (figura 6, barras anchas para los valores de laboratorio). Los datos muestran que no hay ninguna diferencia en las distribuciones de la velocidad de cambio en el laboratorio y en la HbA1c estimada. Por lo tanto, se pueden desplegar flechas de tendencia precisas usando la eA1. El sistema de tendencia propuesto despliega flechas hacia abajo / planas / hacia arriba, en función del cambio absoluto en eA1c, las condiciones para el despliegue son las siguientes:

- flecha hacia arriba: eA1c está aumentando a una velocidad mayor que el 0,01 % por día (lo que corresponde aproximadamente a un aumento de eA1c del 0,3 % en un mes);
- flecha hacia abajo: eA1c está disminuyendo a una velocidad mayor que el 0,01 % por día (lo que corresponde aproximadamente a una disminución de eA1c del 0,3 % en un mes);
- flecha plana: los cambios absolutos de eA1c son menores o iguales que el 0,01 % por día.

La figura 6 es un gráfico de barras que muestra el análisis de la velocidad de cambio de A1c (barras más anchas: valores de laboratorio; barras estrechas: estimación).

Análisis de robustez

20 Estratificación del error de estimación de acuerdo a niveles de HbA1c de referencia

Por medio de la descomposición de la precisión de la estimación de HbA1c de acuerdo a los valores de HbA1c, podemos determinar cuál es la precisión de la estimación eA1c dado un valor de HbA1c de laboratorio. Estratificamos el conjunto de datos de prueba de acuerdo a la HbA1c de referencia y observamos que el procedimiento de estimación es más preciso en el intervalo del 7 % al 8 %, sin sesgo y con MARD 4,5 %, lo cual se compara de forma favorable con la fórmula de Nathan⁷ (sesgo de - 0,81 % y MARD 14,4 %). El rendimiento se degrada a ambos lados del intervalo óptimo. Se ha de observar que el algoritmo eA1c está diseñado para no informar de valores por debajo del 6 % y por encima del 10 % (se despliega Lo y Hi). Dentro del intervalo de HbA1c del 6 – 10 % el sesgo de eA1c es siempre inferior al 1 % de HbA1c y la MARD está por debajo del 10 %. Los resultados completos se proporcionan en las tablas mostradas a continuación.

30 Tabla 4: Sesgo estratificado de acuerdo a niveles de HbA1c de laboratorio

	HbA1c < 6	6 ≤ HbA1c < 7	7 ≤ HbA1c < 8	8 ≤ HbA1c < 9	9 ≤ HbA1c ≤ 10	HbA1c > 10
Algoritmo eA1c	1,02 n = 40	0,49 n = 516	-0,03 n = 608	-0,37 n = 265	-0,83 n = 113	-1,46 n = 19
Fórmula de Nathan	0,09 n = 43	-0,53 n = 518	-0,81 n = 616	-0,26 n = 268	0,3 n = 115	0,53 n = 23
Intervalo de HbA1c del que se informa						

Tabla 5: MARD estratificada de acuerdo a niveles de HbA1c de laboratorio

	HbA1c < 6	6 ≤ HbA1c < 7	7 ≤ HbA1c < 8	8 ≤ HbA1c < 9	9 ≤ HbA1c ≤ 10	HbA1c > 10
Algoritmo eA1c	17,89 n = 40	8,01 n = 516	4,48 n = 608	6,51 n = 265	9,49 n = 113	14,16 n = 19
Fórmula de Nathan	10,81 n = 43	11,19 n = 518	14,44 n = 616	14,19 n = 268	12,32 n = 115	15,06 n = 23
Intervalo de HbA1c del que se informa						

Estratificación del error de estimación de acuerdo a niveles de HbA1c estimada

Al objeto de responder a la pregunta “¿cuánta confianza debería uno tener dada una lectura de eA1c?” nosotros frecemos otro tipo de análisis: la estratificación de la precisión de acuerdo a la HbA1c estimada, no a la HbA1c de referencia. En primer lugar, se ha de observar que la eA1c no se debe utilizar para informar de valores por debajo del 6 % o por encima del 10 % por diseño. Dentro de estos límites, el algoritmo eA1c es muy estable, lo que da lugar a sesgos de HbA1c de entre - 0,23 % y 0,19 % y a MARDs de entre 6,74 % y 7,24 %. Por el contrario, la fórmula de Nathan muestra un claro sesgo negativo a valores bajos y un sesgo positivo a valores altos, lo que probablemente es el resultado de una mayor ponderación de la BG en ayunas en el cálculo de la media. La MARD para la fórmula de Nathan es siempre más alta que para la eA1c, con valores elevados (18,3 % y 22,5 %) en los extremos. Además, se ha de observar que la fórmula de Nathan predice a menudo una HbA1c baja (< 6 %): 527 datos, en comparación con los solo 43 valores verdaderos de HbA1c por debajo del 6 %. Los resultados completos se presentan a continuación; véase también la figura 4 y la figura 5:

Tabla 6: Sesgo y MARD para la eA1c estratificadas de acuerdo a niveles de eA1c

	eA1c < 6	6 ≤ eA1c < 7	7 ≤ eA1c < 8	8 ≤ eA1c < 9	9 ≤ eA1c ≤ 10	eA1c > 10
Algoritmo eA1c	NA n = 0	0,11 n = 397	0,07 n = 870	-0,23 n = 243	0,19 n = 51	NA n = 7
	NA n = 0	6,74 n = 397	6,80 n = 870	6,9 n = 243	7,24 n = 51	NA n = 7
Intervalo de eA1c del que se informa						

Tabla 7: Sesgo y MARD para la fórmula de Nathan estratificadas de acuerdo a los niveles de la fórmula de Nathan

	estimación < 6	6 ≤ est. < 7	7 ≤ est. < 8	8 ≤ est. < 9	9 ≤ est. ≤ 10	estimación > 10
Fórmula de Nathan	-1,29 n = 527	-0,69 n = 497	-0,23 n = 237	0,19 n = 134	0,73 n = 95	2,00 n = 92
	18,34 n = 527	10,27 n = 497	7,68 n = 237	7,56 n = 135	10,95 n = 95	22,51 n = 92
Intervalo de eA1c del que se informa						

Análisis de los errores de estimación inicial

Al objeto de determinar si la inicialización genera unos errores iniciales mayores en comparación con el funcionamiento del algoritmo en conjunto, comparamos el rendimiento de eA1c para los primeros pares HbA1c / eA1c que están disponibles para cada uno de los sujetos del conjunto de datos de prueba (374 pares) con los errores generales reportados con anterioridad.

muestra que el rendimiento en las primeras fases del cálculo de eA1c es muy similar al rendimiento en conjunto. Se ha de observar que, debido a la progresión del tratamiento en este estudio, los primeros valores de HbA1c de laboratorio en los sujetos son significativamente mayores que los valores posteriores de HbA1c – 8,49 % frente a 7,43 %, p < 0,01 - lo que explica la MAD ligeramente más elevada, mientras que la MARD permanece estable.

Tabla 8: Rendimiento de la estimación de eA1c en la inicialización frente al rendimiento en conjunto

	Primeros pares	En conjunto
MARD	7,0	6,8
MAD	0,61	0,51

Análisis de sensibilidad

Sensibilidad a las medidas en ayunas que faltan

Para realizar este análisis, eliminamos al azar un porcentaje fijo de medidas de BG en ayunas de la base de datos. El porcentaje se aumentó desde el 0 % al 90 %. Además, no aplicamos los requisitos de los datos (véase más adelante) para la exploración de los límites del algoritmo “sin protección”.

5 El experimento se repite 10 veces y los resultados de MARD se presentan en la figura 7. El algoritmo eA1c demuestra ser extremadamente resistente a los datos que faltan, con una MARD en conjunto que únicamente se eleva hasta el 7 % desde el 6,8 % cuando se eliminan de la base de datos el 90 % de las medidas en ayunas. La correlación se reduce más rápidamente - desde 0,76 a 0,68 - pero sigue siendo alta.

10 Este análisis evalúa la degradación en el rendimiento de eA1c si el usuario mezcla de forma accidental las etiquetas de un perfil de 7 puntos (por ejemplo, la posterior al desayuno se identifica como en ayunas, o la posterior a la comida se confunde con la anterior a la cena).

15 Al objeto de llevar a cabo este análisis, identificamos aleatoriamente un porcentaje fijo de perfiles que se mezclarán, a continuación, para cada perfil elegido identificamos al azar 3 pares de medidas de BG (6 valores de los 7 disponibles) y para cada par transponemos las medidas en los perfiles. El porcentaje de perfiles mezclados se aumentó desde el 0 % hasta el 100 %.

20 El experimento se repite 10 veces y los resultados de MARD se presentan en la figura 8. De nuevo, el algoritmo eA1c (y el método, sistema y medio legible por ordenador relacionados) es robusto frente a la mezcla de perfiles: la MARD se eleva desde el 6,81 hasta el 7,14 % cuando se mezclan todos los perfiles, y la correlación se mueve desde 0,76 a 0,74. Esta solidez se atribuye a la utilización de factores (componentes principales) para la cuantificación de los perfiles, tal y como se analizó con anterioridad.

25 Las pruebas en una ubicación alternativa se simulan por medio de la adición de un ruido aleatorio a cada medición de SMBG en el conjunto de datos de prueba. El error simulado tiene una distribución normal con media cero, DS = 10 % (lo que significa que el 95 % de las medidas ‘AST’ simuladas están dentro del 20 % del valor de SMBG original). Repetimos la simulación 10 veces y para cada una de ellas calculamos MARD, MAD y la correlación entre la eA1c y la HbA1c de laboratorio. Los resultados se presentan en la tabla 9. Algunas de las 10 simulaciones dieron lugar a un rendimiento marginalmente degradado (columna más a la derecha en la tabla 9), pero en general, el rendimiento con AST fue prácticamente idéntico a con la SMBG normal. Nuevamente, esta robustez se puede atribuir a la utilización de factores (en lugar de lecturas de SMBG directas) y a la utilización del promedio en ayunas durante 5 días en la fórmula de seguimiento, lo que hizo que se redujera la influencia de los errores de SMBG en aproximadamente 2,24 veces (raíz cuadrada de 5).

Tabla 9: Rendimiento de la estimación de HbA1c utilizando medidas de glucosa AST simuladas

	Análisis original	Rendimiento medio a lo largo de todas las simulaciones AST	Rendimiento peor a lo largo de todas las simulaciones AST
MARD	6,81	6,84	6,93
MAD	0,51	0,51	0,51
Correlación	0,76	0,755	0,750

Requisitos de los datos

35 El algoritmo de estimación (y el método, sistema y medio legible por ordenador relacionados) está diseñado al objeto de ser robusto frente a los perfiles que falten y a los valores en ayunas que ocasionalmente falten. Los siguientes requisitos y condiciones mínimos determinan cuándo se le puede ofrecer al usuario una estimación de HbA1c fiable:

- sin valores en ayunas durante menos de 32 días
 - no se puede calcular ni mostrar la estimación de A1c. La estimación se reiniciará cuando se cumpla de nuevo la condición de BG en ayunas
 - 40 ○ se debe avisar al usuario de que se mida la glucosa en ayunas
- el número de valores de glucosa en ayunas en las 2 últimas semanas es inferior a 7 o no se tiene ninguna glucosa en ayunas en los 5 últimos días

- se calcula la estimación pero posiblemente no se debería mostrar el valor estimado
- se debe avisar al usuario de que se mida la glucosa en ayunas
- el tiempo desde el último perfil es igual o superior a 32 días pero inferior a 64 días
 - se calcula la estimación pero posiblemente no se debería mostrar el valor estimado
- 5 ○ se debe avisar al usuario para que proporcione perfiles
- el tiempo desde el último perfil es igual o superior a 64 días o no hay ningún perfil
 - no se puede calcular ni mostrar la estimación de A1c. La estimación se reiniciará cuando se cumpla de nuevo la condición de perfil de BG
 - se debe avisar al usuario para que proporcione perfiles
- 10 • el tiempo desde el último perfil es inferior a 32 días, el número de valores de glucosa en ayunas en las 2 últimas semanas es mayor o igual a 7, y al menos se tiene una BG en ayunas en los 5 últimos días
 - se puede calcular y mostrar la estimación de A1c
 - se debe animar al usuario a medir la BG en ayunas diariamente

Resumen y ejemplos de implementación

15 En la diabetes, la lucha por un control glucémico estricto da lugar a grandes fluctuaciones de glucosa en la sangre a lo largo del tiempo. Este proceso está influenciado por muchos factores externos, incluidos el momento y la cantidad de insulina inyectada, los alimentos ingeridos, la actividad física, etc. Dicho de otro modo, las fluctuaciones de BG son el resultado medible de la acción de un sistema dinámico complejo, influenciado por muchos factores internos y externos. La gran optimización a nivel (humano) de este sistema depende del comportamiento del auto-tratamiento.

20 Por lo tanto, una optimización de este tipo tiene que estar basada en una realimentación que utilice los datos fácilmente disponibles, tal como la SMBG.

A pesar de que la HbA1c se confirma como el marcador estándar de oro para la glucemia promedio tanto en la diabetes de tipo 1 como en la diabetes de tipo 2,^{2,3} los análisis de HbA1c requieren normalmente un laboratorio y se realizan de forma rutinaria sólo cada pocos meses. Por otro lado, hemos mostrado que la provisión de estimaciones en tiempo real de la HbA1c aumenta la motivación del paciente y da lugar a un mejor control de la diabetes²⁹. Por lo tanto, se necesita un seguimiento de los cambios de la glucemia promedio que sea independiente de los análisis de HbA1c de laboratorio. La SMBG ofrece esta posibilidad, siempre que se empleen algoritmos apropiados (por ejemplo, método, sistema y medio legible por ordenador) para la recuperación de los datos de SMBG.

Un aspecto de una realización de la presente invención proporciona un método, sistema y medio legible por ordenador para hacer el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio en la diabetes, a partir de un enfoque conceptualmente nuevo (método y técnica) para la recuperación de los datos de SMBG. Una premisa fundamental de este enfoque es, entre otras cosas, la comprensión de la fluctuación de la HbA1c como el efecto medible de la acción de un sistema dinámico subyacente. La SMBG proporciona indicios ocasionales del estado de este sistema y, por medio de la utilización de estas medidas, la trayectoria oculta del sistema subyacente se puede reconstruir para cada individuo.

Por medio de la utilización de modelos compartimentales - una técnica bien establecida en la investigación sobre la diabetes³⁵ - hemos construido un nuevo algoritmo de dos etapas (y un método, sistema y medio legible por ordenador relacionados) que incluye: (i) la estimación en tiempo real de la HbA1c a partir de lecturas de glucosa en ayunas, actualizada con todo nuevo dato de SMBG en ayunas que entra, y (ii) la inicialización y calibración de la traza estimada de HbA1c con perfiles de SMBG diarios tomados aproximadamente cada mes. La estimación de estos perfiles de 7 puntos incluye otra etapa innovadora - un modelo factorial que recupera la variabilidad diaria de BG en dos factores latentes.

El desarrollo de nuestro método y sistema siguió una estrategia robusta, utilizando un conjunto de datos de entrenamiento para la estimación de todos los parámetros del modelo. Después de la estimación inicial, se ajustaron todos los parámetros y el algoritmo se ejecutó prospectivamente sobre un conjunto de datos de prueba independiente. Tal y como es evidente a partir de las tablas 1 y 2 anteriores, los resultados se mantuvieron, lo que confirma la solidez del procedimiento propuesto.

Además, introducimos y utilizamos el análisis de rejilla de errores de HbA1c inspirado por las ahora clásicas rejillas de errores de Clarke³⁰ o Parkes³¹, lo cual permite la representación gráfica de los resultados de precisión y la clasificación de la precisión en zonas A y B que significan lecturas "precisas" o errores "benignos". Este análisis dio lugar a un 98,6 % de las lecturas en las zonas A + B - un resultado comparable a la precisión de los dispositivos SMBG actuales³⁴ (véase también la figura 4).

En cada etapa, hemos comparado la precisión de nuestro estimador de HbA1c con una fórmula lineal bien establecida (Nathan et al⁷), mostrando que nuestros resultados son superiores de acuerdo a todos los análisis. Lo más llamativo es la comparación de la precisión presentada por medio de la rejilla de errores de HbA1c (figura 5), que muestra un rendimiento un 20 % más pobre con la fórmula de Nathan en las zonas A + B. La razón de esta diferencia está en la naturaleza de los datos - es evidente que con lecturas de SMBG escasas que incluyen glucosa en ayunas y perfiles de 7 puntos ocasionales, la media no representa bien el promedio subyacente verdadero de las fluctuaciones de la glucosa en sangre. Como resultado, las fórmulas lineales basadas en la SMBG promedio tienden a estar significativamente sesgadas.

Por lo tanto, podemos concluir que se ha desarrollado un procedimiento conceptualmente nuevo y clínicamente viable para la estimación en tiempo real de la HbA1c a partir de los datos de la auto-monitorización. Tal y como se ve a partir de los requisitos del algoritmo, el procedimiento es fácilmente aplicable en dispositivos, sistemas y redes con una potencia de procesamiento limitada, tal como por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, en los medidores de SMBG domésticos.

A continuación se describirán sistemas a modo de ejemplo para la implementación de la presente invención haciendo referencia a las figuras 9 - 12. La figura 9 es un diagrama de bloques funcional de alto nivel de una realización de la presente invención, o un aspecto de una realización de la presente invención.

Tal y como se muestra en la figura 9, un procesador o controlador 102 se comunica con el monitor o dispositivo de glucosa 101, y opcionalmente con el dispositivo de insulina 100. El monitor o dispositivo de glucosa 101 se comunica con el sujeto 103 al objeto de monitorizar los niveles de glucosa del sujeto 103. El procesador o controlador 102 está configurado para la ejecución de los cálculos requeridos. De forma opcional, el dispositivo de insulina 100 se comunica con el sujeto 103 para la administración de insulina al sujeto 103. El procesador o controlador 102 está configurado para la ejecución de los cálculos requeridos. El monitor de glucosa 101 y el dispositivo de insulina 100 se pueden implementar como un dispositivo independiente o como un único dispositivo. El procesador 102 se puede implementar de forma local en el monitor de glucosa 101, en el dispositivo de insulina 100 o en un dispositivo independiente (o en cualquier combinación de dos o más de entre el monitor de glucosa, el dispositivo de insulina o un dispositivo de soporte). El procesador 102 o una parte del sistema pueden estar ubicados de forma remota de modo que el dispositivo se hace funcionar como un dispositivo de telemedicina.

Haciendo referencia a la figura 10A, en su configuración más básica, el dispositivo informático 144 incluye normalmente al menos una unidad de procesamiento 150 y una memoria 146. Dependiendo de la configuración exacta y del tipo de dispositivo informático, la memoria 146 puede ser volátil (tal como la RAM), no volátil (tal como la ROM, memoria flash, etc.) o alguna combinación de las dos.

Adicionalmente, el dispositivo 144 puede tener además otras características y/o funcionalidades. Por ejemplo, el dispositivo podría incluir también un almacenamiento adicional extraíble y/o no extraíble, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, discos o cintas magnéticos u ópticos, así como unos medios de almacenamiento eléctrico grabables. Un almacenamiento adicional de este tipo está en la figura como almacenamiento extraíble 152 y almacenamiento no extraíble 148. Los medios de almacenamiento informático incluyen unos medios volátiles y no volátiles, extraíbles y no extraíbles implementados de acuerdo a cualquier método o tecnología de almacenamiento de información, tal como como instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos. La memoria, el almacenamiento extraíble y el almacenamiento no extraíble son todos ellos ejemplos de medios de almacenamiento informático. Los medios de almacenamiento informático incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, RAM, ROM, EEPROM, memoria flash u otra tecnología de memoria CDROM, discos versátiles digitales (DVD, digital versatile disks, por sus siglas en inglés) u otro almacenamiento óptico, casetes magnéticos, cinta magnética, almacenamiento de disco magnético u otros dispositivos de almacenamiento magnético, o cualquier otro medio que se pueda utilizar al objeto de guardar la información deseada y que pueda ser accedido por el dispositivo. Cualquiera de estos medios de almacenamiento informático puede ser parte del dispositivo, o puede ser utilizado con él. El dispositivo puede contener además una o más conexiones de comunicaciones 154 que hacen posible que el dispositivo se comunique con otros dispositivos (por ejemplo, otros dispositivos informáticos). Las conexiones de comunicaciones transportan la información en unos medios de comunicación. Los medios de comunicación incorporan normalmente instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos en una señal de datos modulada, tal como una onda portadora u otro mecanismo de transporte, e incluyen cualesquiera medios de suministro de información. El término "señal de datos modulada" hace referencia a una señal que tiene una o más de sus características fijada o modificada al objeto de codificar, ejecutar o procesar información en la señal. A modo de ejemplo, pero sin ser limitativo, el medio de comunicación incluye unos medios cableados tales como una red cableada o una conexión cableada directa, y unos medios inalámbricos tales como radio, RF, infrarrojos y otros medios inalámbricos. Tal y como se ha analizado con anterioridad, el término medios legibles por ordenador, tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye tanto medios de almacenamiento como medios de comunicación.

Además de una máquina informática independiente, las realizaciones de la invención se pueden implementar también en un sistema de red que comprende una pluralidad de dispositivos informáticos que están en comunicación con unos medios de trabajo en red, tal como una red con una infraestructura o una red ad hoc. La conexión de red puede ser de conexiones cableadas o de conexiones inalámbricas. A modo de ejemplo, la figura 10B ilustra un

sistema de red en el que se pueden implementar realizaciones de la invención. En este ejemplo, el sistema de red comprende un ordenador 156 (por ejemplo, un servidor de red), unos medios de conexión de red 158 (por ejemplo, conexiones cableadas y/o inalámbricas), un terminal de ordenador 160 y una PDA (por ejemplo, un teléfono inteligente) 162 (u otro dispositivo de mano o portátil, tal como como un teléfono móvil, un ordenador portátil, una tableta, un receptor GPS, un reproductor de mp3, un reproductor de video portátil, un proyector de bolsillo, etc. o dispositivos portátiles (o dispositivos no portátiles) con combinaciones de dichas características). En una realización, se debe observar que el módulo referenciado como 156 puede ser un dispositivo monitor de glucosa. En una realización, se debe observar que el módulo referenciado como 156 puede ser un dispositivo monitor de glucosa y/o un dispositivo de insulina. Cualquiera de los componentes mostrados o analizados en la figura 10B puede ser múltiple en número. Las realizaciones de la invención se pueden implementar en cualquiera de los dispositivos del sistema. Por ejemplo, la ejecución de las instrucciones o de otro procesamiento deseado se puede llevar a cabo en el propio dispositivo informático que es cualquiera de 156, 160 y 162. De forma alternativa, se puede llevar a cabo una realización de la invención en diferentes dispositivos informáticos del sistema de red. Por ejemplo, determinado procesamiento o ejecución deseada o requerida se puede realizar en uno de los dispositivos informáticos de la red (por ejemplo, en el servidor 156 y/o en el dispositivo monitor de glucosa), mientras que otro procesamiento y ejecución de la instrucción se puede realizar en otro dispositivo informático (por ejemplo, en el terminal 160) del sistema de red, o viceversa. De hecho, determinado procesamiento o ejecución se puede realizar en un dispositivo informático (por ejemplo, en el servidor 156 y/o en el dispositivo monitor de glucosa); y el otro procesamiento o ejecución de las instrucciones se puede llevar a cabo en diferentes dispositivos informáticos que pueden estar conectados en red o no. Por ejemplo, el procesamiento determinado se puede realizar en el terminal 160, mientras que el otro procesamiento o instrucciones se pasan al dispositivo 162, en el cual se ejecutan las instrucciones. Esta situación puede ser de valor especial, en particular cuando el dispositivo PDA 162, por ejemplo, accede a la red a través del terminal de ordenador 160 (o a través de un punto de acceso en una red ad hoc). A modo de otro ejemplo, el software que se ha de proteger se puede ejecutar, codificar o procesar con una o más de las realizaciones de la invención. El software procesado, codificado o ejecutado se puede distribuir entonces a los clientes. La distribución puede ser en forma de unos medios de almacenamiento (por ejemplo, un disco) o en forma de una copia electrónica.

La figura 11 es un diagrama de bloques que ilustra un sistema 130 que incluye un sistema informático 140 y la conexión a internet 11 asociada sobre la cual se puede implementar una realización. Una configuración de este tipo se utiliza normalmente para ordenadores (hosts) conectados a internet 11 y que ejecutan un software de servidor o cliente (o una combinación). Un ordenador de origen tal como un ordenador portátil, un ordenador de destino final y unos servidores de transmisión, por ejemplo, así como cualquier ordenador o procesador descrito en la presente memoria, pueden utilizar la configuración del sistema informático y la conexión a internet que se muestran en la figura 11. El sistema 140 se puede utilizar como un dispositivo electrónico portátil, tal como un ordenador portátil, un reproductor multimedia (por ejemplo, un reproductor de MP3 o de video), un teléfono móvil, un asistente digital personal (PDA, personal digital assistant, por sus siglas en inglés), un dispositivo monitor de glucosa, un dispositivo de administración de insulina, un dispositivo de procesamiento de imágenes (por ejemplo, una cámara digital o una grabadora de video) y/o cualesquiera otros dispositivos informáticos portátiles, o una combinación de cualesquiera de estos dispositivos. Se ha de observar que, a pesar de que la figura 11 ilustra diferentes componentes de un sistema informático, no se tiene la intención de representar ninguna arquitectura en particular o forma de interconexión de los componentes, dado que tales detalles no están relacionados con la presente invención. También se apreciará que se pueden utilizar ordenadores de red, ordenadores portátiles, teléfonos móviles y otros sistemas de procesamiento de datos que tienen menos componentes, o quizás también se puedan utilizar más componentes. El sistema informático de la figura 11 puede ser, por ejemplo, un ordenador Apple Macintosh o Power Book, o un IBM PC compatible. El sistema informático 140 incluye un bus 137, una interconexión u otro mecanismo de comunicación para la comunicación de información, y un procesador 138, por lo general en forma de un circuito integrado, acoplado con el bus 137 al objeto de procesar la información y ejecutar las instrucciones ejecutables por ordenador. El sistema informático 140 incluye además una memoria principal 134, tal como una memoria de acceso aleatorio (RAM, random Access memory, por sus siglas en inglés) u otro dispositivo de almacenamiento dinámico, acoplado al bus 137 para el almacenamiento de información y de las instrucciones que han de ser ejecutadas por el procesador 138.

La memoria principal 134 se puede utilizar también para guardar variables temporales u otra información intermedia durante la ejecución de las instrucciones que han de ser ejecutadas por el procesador 138. El sistema informático 140 incluye además una memoria de solo lectura (ROM, read only memory, por sus siglas en inglés) 136 (u otra memoria no volátil) u otro dispositivo de almacenamiento estático acoplado al bus 137 para el almacenamiento de información estática e instrucciones para el procesador 138. Un dispositivo de almacenamiento 135, tal como un disco magnético o un disco óptico, una unidad de disco duro para leer y escribir en un disco duro, una unidad de disco magnético para leer y escribir en un disco magnético, y/o una unidad de disco óptico (tal como DVD) para leer y escribir en un disco óptico extraíble, está acoplada al bus 137 para el almacenamiento de información e instrucciones. La unidad de disco duro, la unidad de disco magnético y la unidad de disco óptico pueden estar conectadas al bus del sistema por medio de una interfaz de unidad de disco duro, una interfaz de unidad de disco magnético y una interfaz de unidad de disco óptico, respectivamente. Las unidades y sus medios legibles por ordenador asociados proporcionan un almacenamiento no volátil de instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa y otros datos para los dispositivos informáticos de propósito general. Por lo general, el sistema informático 140 incluye un sistema operativo (OS, operating system, por sus siglas en inglés) almacenado

en un almacenamiento no volátil para la gestión de los recursos informáticos y para proporcionar a las aplicaciones y programas un acceso a los recursos informáticos e interfaces. Un sistema operativo procesa normalmente los datos del sistema y la entrada del usuario, y responde asignando y administrando tareas y recursos internos del sistema, tales como el control y asignación de memoria, la priorización de las solicitudes del sistema, el control de los dispositivos de entrada y salida, facilitar el trabajo en red y la administración de archivos. Ejemplos no limitativos de sistemas operativos son Microsoft Windows, Mac OS X y Linux.

El término “procesador” está destinado a incluir cualquier circuito integrado u otro dispositivo electrónico (o conjunto de dispositivos) capaz de realizar una operación en al menos una instrucción, incluidos, sin limitación, procesadores de núcleo de juego de instrucciones reducido (RISC, reduced instruction set core, por sus siglas en inglés), microprocesadores CISC, unidades de microcontrolador (MCUs, microcontroller units, por sus siglas en inglés), unidades centrales de procesamiento (CPUs, central processing units, por sus siglas en inglés) basadas en CISC y procesadores de señales digitales (DSPs, digital signal processors, por sus siglas en inglés). El hardware de dichos dispositivos puede estar integrado en un solo sustrato (por ejemplo, en una “matriz” de silicio) o estar distribuido entre dos o más sustratos. Además, diferentes aspectos funcionales del procesador pueden estar implementados únicamente como software o firmware asociado con el procesador.

El sistema informático 140 se puede acoplar a través del bus 137 a una pantalla 131, tal como un tubo de rayos catódicos (CRT, cathode ray tube, por sus siglas en inglés), una pantalla de cristal líquido (LCD, liquid crystal display, por sus siglas en inglés), un monitor de pantalla plana, un monitor de pantalla táctil o medios similares para la visualización de texto y datos gráficos por parte de un usuario. La pantalla se puede conectar a través de un adaptador de video para hacer compatible la pantalla. La pantalla permite a un usuario ver, introducir y/o editar información que es relevante para el funcionamiento del sistema. Un dispositivo de entrada 132, que incluye teclas alfanuméricas y otras, está acoplado al bus 137 para la comunicación de información y selecciones de comandos al procesador 138. Otro tipo de dispositivo de entrada de usuario es el control del cursor 133, tal como un ratón, una bola rastreadora o unas teclas de dirección del cursor para la comunicación de información de dirección y selecciones de comando al procesador 138 y para el control del movimiento del cursor en la pantalla 131. Este dispositivo de entrada generalmente tiene dos grados de libertad en dos ejes, un primer eje (por ejemplo, x) y un segundo eje (por ejemplo, y), que hacen posible que el dispositivo especifique posiciones en un plano.

El sistema informático 140 se puede utilizar para la implementación de los métodos y técnicas descritos en la presente memoria. Según una realización, esos métodos y técnicas son llevados a cabo por el sistema informático 140 como respuesta al procesador 138 que ejecuta una o más secuencias de una o más instrucciones contenidas en la memoria principal 134. Dichas instrucciones se pueden leer a la memoria principal 134 desde otro medio legible por ordenador, como el dispositivo de almacenamiento 135. La ejecución de las secuencias de instrucciones contenidas en la memoria principal 134 hace que el procesador 138 ejecute las etapas del proceso descritas en la presente memoria. En realizaciones alternativas, se pueden utilizar sistemas de circuitos cableados en lugar de instrucciones de software, o en combinación con las mismas, al objeto de la implementación de la configuración. Por lo tanto, las realizaciones de la invención no quedan limitadas a ninguna combinación específica de sistemas de circuitos hardware y software.

Los términos “medio legible por ordenador”, “medio legible por máquina”, u otro término análogo utilizado en la presente memoria es un término extensible que hace referencia a cualquier medio o a cualquier memoria, que participa en el suministro de instrucciones a un procesador (tal como el procesador 138) para su ejecución, o a cualquier mecanismo para el almacenamiento o la transmisión de información en una forma legible por una máquina (por ejemplo, un ordenador). Un medio de este tipo puede almacenar instrucciones ejecutables por ordenador que han de ser ejecutadas por un elemento de procesamiento y/o lógica de control, y datos que son manipulados por un elemento de procesamiento y/o lógica de control, y puede tomar muchas formas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, un medio no volátil, un medio volátil y un medio de transmisión. Los medios de transmisión incluyen cables coaxiales, cable de cobre y fibra óptica, incluidos los cables que comprenden el bus 137. Los medios de transmisión también pueden tomar la forma de ondas acústicas o de luz, tal como las generadas durante las comunicaciones de datos de ondas de radio e infrarrojas, u otra forma de señales propagadas (por ejemplo, ondas portadoras, señales infrarrojas, señales digitales, etc.). Las formas comunes de medios legibles por ordenador incluyen, por ejemplo, un disquete, un disco flexible, disco duro, cinta magnética o cualquier otro medio magnético, un CD-ROM, cualquier otro medio óptico, tarjetas perforadas, cinta de papel, cualquier otro medio físico con patrones de agujeros, una RAM, una PROM y una EPROM, una FLASH - EPROM, cualquier otro chip o cartucho de memoria, una onda portadora tal como se describe más adelante, o cualquier otro medio desde el cual pueda leer un ordenador.

En el transporte de una o más secuencias de una o más instrucciones al procesador 138 para su ejecución pueden estar implicadas diferentes formas de medios legibles por ordenador. Por ejemplo, las instrucciones se pueden transportar inicialmente en un disco magnético de un ordenador remoto. El ordenador remoto puede cargar las instrucciones en su memoria dinámica y enviar las instrucciones a través de una línea telefónica utilizando un módem. Un módem local del sistema informático 140 puede recibir los datos de la línea telefónica y utilizar un transmisor de infrarrojos al objeto de convertir los datos en una señal de infrarrojos. Un detector de infrarrojos puede recibir los datos transportados en la señal infrarroja y unos sistemas de circuitos apropiados pueden colocar los datos en el bus 137. El bus 137 transporta los datos hasta la memoria principal 134, desde la cual el procesador 138 recupera y ejecuta las instrucciones. Las instrucciones recibidas por la memoria principal 134 se pueden almacenar

opcionalmente en el dispositivo de almacenamiento 135 antes o después de su ejecución por parte del procesador 138.

El sistema informático 140 incluye además una interfaz de comunicación 141 acoplada al bus 137. La interfaz de comunicación 141 proporciona un acoplamiento de comunicación de datos bidireccional con un enlace de red 139 que está conectado a una red local 111. Por ejemplo, la interfaz de comunicación 141 puede ser una tarjeta de red digital de servicios integrados (ISDN, integrated services digital network, por sus siglas en inglés) o un módem para la provisión de una conexión de comunicación de datos a un tipo correspondiente de línea telefónica. A modo de otro ejemplo no limitativo, la interfaz de comunicación 141 puede ser una tarjeta de red de área local (LAN, local area network, por sus siglas en inglés) para la provisión de una conexión de comunicación de datos a una LAN compatible. Por ejemplo, se puede utilizar una conexión basada en Ethernet basada en el estándar IEEE802.3, tal como 10/100BaseT, 1000BaseT (gigabit Ethernet), 10 gigabit Ethernet (10 GE o 10 GbE o 10 GigE por IEEE Std 802.3ae-2002 como estándar), 40 Gigabit Ethernet (40 GbE) o 100 Gigabit Ethernet (100 GbE según el estándar Ethernet IEEE P802.3ba), tal y como se describe en Cisco Systems, Inc. Número de publicación 1 - 587005-001-3 (6/99), "Internetworking Technologies Handbook", Capítulo 7: "Ethernet Technologies", páginas 7-1 a 7-38, el cual se incorpora en su totalidad para todos los fines como si estuviera descrito por completo en la presente memoria. En tal caso, la interfaz de comunicación 141 incluye por lo general un transceptor LAN o un módem, tal como el transceptor LAN91C111 10/100 Ethernet de Standard Microsystems Corporation (SMSC) descrito en la hoja de datos de Standard Microsystems Corporation (SMSC) "LAN91C111 10/100 Non-PCI Ethernet Single Chip MAC+PHY" Data-Sheet, Rev. 15 (02-20-04), la cual se incorpora en su totalidad para todos los fines como si estuviera descrita por completo en la presente memoria.

También se pueden implementar enlaces inalámbricos. En cualquier implementación de este tipo, la interfaz de comunicación 141 envía y recibe señales eléctricas, electromagnéticas u ópticas que transportan flujos de datos digitales que representan diferentes tipos de información. El enlace de red 139 proporciona normalmente una comunicación de datos a través de una o más redes a otros dispositivos de datos. Por ejemplo, el enlace de red 139 puede proporcionar una conexión a través de la red local 111 a un ordenador host o a equipos de datos operados por un proveedor de servicios de internet (ISP, internet service provider, por sus siglas en inglés) 142. El ISP 142 proporciona a su vez servicios de comunicación de datos a través de la red mundial de comunicación de datos por paquetes internet 11. La red local 111 e internet 11 utilizan señales eléctricas, electromagnéticas u ópticas que transportan flujos de datos digitales. Las señales que viajan a través de las diferentes redes y las señales en el enlace de red 139 y las señales que pasan a través de la interfaz de comunicación 141, las cuales transportan los datos digitales hacia y desde el sistema informático 140, son formas a modo de ejemplo de ondas portadoras que transportan la información.

Un código recibido puede ser ejecutado por el procesador 138 según se recibe, y/o se puede almacenar en el dispositivo de almacenamiento 135, o en otro almacenamiento no volátil para su ejecución posterior. De esta manera, el sistema informático 140 puede obtener el código de aplicación en forma de una onda portadora.

Se ha desarrollado el concepto de estimación en tiempo real de la HbA1c a partir de datos de auto-monitorización. Tal y como se ve a partir de los requisitos de algoritmo y metodología analizados en la presente memoria, el procedimiento se puede aplicar fácilmente en dispositivos con potencia de procesamiento limitada, tal como los medidores de SMBG domésticos, y se puede implementar y utilizar con los procesadores, redes, sistemas informáticos, internet y componentes y funciones relacionados, de acuerdo a los esquemas descritos en la presente memoria.

La figura 12 ilustra un sistema en el que una o más realizaciones de la invención se pueden implementar utilizando una red, o partes de una red u ordenadores. Aunque el dispositivo de glucosa de la presente invención se puede poner en práctica sin una red.

La figura 12 ilustra de forma esquemática un sistema a modo de ejemplo en el que se pueden implementar ejemplos de la invención. En una realización, el monitor de glucosa se puede implementar por parte del sujeto (o el paciente) de forma local en su casa o en otra ubicación deseada. Sin embargo, en una realización alternativa, se puede implementar en un entorno clínico o en un entorno de asistencia. Por ejemplo, haciendo referencia a la figura 12, un establecimiento clínico 158 proporciona un lugar para que los doctores (por ejemplo, 164) o el médico / asistente diagnostiquen a los pacientes (por ejemplo, 159) con enfermedades relacionadas con la glucosa y enfermedades y afecciones relacionadas. Se puede utilizar un dispositivo de monitorización de glucosa 10 al objeto de monitorizar y/o comprobar los niveles de glucosa del paciente - como un dispositivo independiente. Se ha de apreciar que a pesar de que solo se muestra el dispositivo monitor de glucosa 10 en la figura, el sistema de la invención y cualquier componente del mismo se pueden utilizar de la manera representada en la figura 12. El sistema o componente se puede haber fijado al paciente o estar en comunicación con el paciente según se desee o se requiera. Por ejemplo, el sistema o la combinación de los componentes del mismo - incluido un dispositivo monitor de glucosa 10 (u otros dispositivos o sistemas relacionados tal como un controlador, y/o una bomba de insulina, o cualesquiera otros dispositivos o componentes deseados o requeridos) - puede estar en contacto, en comunicación o fijado al paciente por medio de cintas o tubos (u otros instrumentos o componentes médicos) o puede estar en comunicación a través de conexiones cableadas o inalámbricas. Dicho monitor y/o prueba pueden ser de corto plazo (por ejemplo, visita clínica) o de largo plazo (por ejemplo, estancia clínica o familiar). Las salidas generadas por el dispositivo de

- 5 monitorización de glucosa pueden ser utilizadas por el doctor (médico o asistente) para tomar acciones apropiadas, tal como una inyección de insulina o ingesta de alimentos por parte del paciente, u otras acciones o modelados apropiados. De forma alternativa, la salida generada por el dispositivo de monitorización de glucosa se puede proporcionar al terminal de ordenador 168 para análisis instantáneos o futuros. El suministro puede ser por cable o inalámbrico o por cualquier otro medio adecuado. La salida generada por el dispositivo de monitorización de glucosa del paciente también se puede proporcionar a un dispositivo portátil, tal como a una PDA 166. Las salidas generadas por el dispositivo de monitorización de glucosa con una precisión mejorada se pueden enviar a un centro de monitorización de glucosa 172 para su procesamiento y/o análisis. Dicho envío se puede llevar a cabo de muchas maneras, tal como por conexión de red 170, la cual puede ser cableada o inalámbrica.
- 10 Además de las salidas generadas por el dispositivo de monitorización de glucosa, se pueden proporcionar errores, parámetros para la mejora de la precisión y cualquier información relacionada con la precisión, al ordenador 168 y/o al centro de monitorización de glucosa 172 para la realización de análisis de errores. Esto puede proporcionar una monitorización centralizada de la precisión, un modelado y/o una mejora de la precisión para los centros de glucosa, debido a la importancia de los sensores de glucosa.
- 15 También se pueden implementar ejemplos de la invención en un dispositivo informático independiente asociado con el dispositivo de monitorización de glucosa objetivo. Un dispositivo informático a modo de ejemplo (o partes del mismo) en el que se pueden implementar ejemplos de la invención se ilustra de forma esquemática en la figura 10A.

Referencias

- 20 Las siguientes patentes, solicitudes y publicaciones que se listan a continuación y a lo largo de este documento se incorporan por referencia en su totalidad en la presente memoria, y las cuales no se admite que sean técnica anterior con respecto a la presente invención por medio de su inclusión en esta sección.
1. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969; 36: 838-43.
 - 25 2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
 3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998; 352: 837-53.
 - 30 4. Manley, Susan. Haemoglobin A1c - A marker for complications of type 2 diabetes: The experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2003 41:9 (1182-1190).
 5. Rohlfing CL, Wiedmeyer H, Little RR, England JD American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1): S62-S69.
 - 35 6. ADA Standards of Care 2011; *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 1, January 2011, S11-S61.
 7. Nathan, D M., Kuenen, J, Borg, R, Zheng, H, Schoenfeld, D, Heine, R J., For The A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values *Diabetes Care* 31:1473-1478, 2008.
 - 40 8. Makris, Konstantinos; Spanou, L.; Rambaouni-Antoneli, A.; Koniari, Katerina; Drakopoulos, Ioannis; Rizos, Demetrios A.; Haliassos, Alexander. Relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin in Type 2 diabetic patients *Diabetic Medicine* 2008 25:2 (174-178).
 9. Temsch, Wilhelm; Luger, Anton F.; Riedl, Michaela. HbA1c values calculated from blood glucose levels using truncated Fourier series and implementation in standard SQL database language. *Methods of Information in Medicine* 2008 47:4 (346-355).
 - 45 10. Polneau, S.V.; Lasserre, V.; Fonfrède, M.; Delattre, J.; Bénazeth, S. A different approach to analyzing age-related HbA1c values in non-diabetic subjects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004 42:4 (423-428).
 - 50 11. Nowicka, Paulina; Santoro, Nicola; Liu, Haibei; Lartaud, Derek; Shaw, Melissa M.; Goldberg, Rachel; Guandalini, Cindy; Savoye, Mary; Rose, Paulina; Caprio, Sonia. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese Children and adolescents. *Diabetes Care* 2011 34 :6 (1306-1311).
 12. Hamrén, Bengt; Björk, E.; Sunzel, M.; Karlsson, Mats O. Models for plasma glucose, HbA1c, and hemoglobin interrelationships in patients with type 2 diabetes following tesaglitazar treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008 84:2 (228-235).

13. Heisler, Michele M.; Piette, John D.; Spencer, Michael S.; Kieffer, Edie; Vijan, Sandeep. The relationship between knowledge of recent HbA1c values and diabetes care understanding and self-management. *Diabetes Care* 2005 28:4 (816-822).
- 5 14. Landgraf, Rüdiger. The relationship of postprandial glucose to HbA1c. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 20:SUPPL 2 (S9-S12).
15. Yamamoto-Honda, Ritsuko; Kitazato, Hiroji; Hashimoto, Shinij; Takahashi, Yoshihiko; Yoshida, Yoko; Hasegawa, Chiyoko; Akanuma, Yasuo; Noda, Mitsuhiko. Distribution of blood glucose and the correlation between blood glucose and hemoglobin A1c levels in diabetic outpatients. *Endocrine Journal* 2008 55:5 (913-923).
- 10 16. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1761-73.
17. Trevino, G. On A1c and its dependence on PG level. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006 73:1 (111-112).
18. Trevino, G. On the weighted-average relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2006 18:2 (466-467).
- 15 19. Trevino, G. A nonlinear relation between glucose and A1c. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008 79:3 (e14).
- 20 20. Zielke, Roland; Henrichs, H. R. Use of the HbA1c determination as long-term parameter in diabetes control. *Klinisches Labor* 1993 39:12 (988-990).
21. Ollerton, R.L.; Luzio, S.D.; Owens, D.R. Contribution of fasting and postprandial plasma glucose to HbA(1c) *Diabetic Medicine* 2005 22:7 (954-955).
22. Osterman-Golkar, S.M.; Vesper, H.W. Assessment of the relationship between glucose and A1c using kinetic modelling. *Journal of Diabetes and its Complications* 2006 20:5 (285-294).
23. Kahrom, M. An innovative mathematical model: A key to the riddle of HbA1c. *International Journal of Endocrinology* 2010 Article Number 481326.
- 25 24. Kovatchev, B.P.; Cox, D.J.; Straume, M.; Farhy, L.S. Association of self-monitoring blood glucose profiles with glycolysated hemoglobin in patients with insulin-dependent diabetes. *Methods in Enzymology* 2000 321 (410-417)
25. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Risk analysis of blood glucose data: A quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. *J of Theoretical Medicine*, 3:1-10, 2001.
- 30 26. Kovatchev BP, Cox DJ. Numerical Estimation of HbA1c from Routine Self-Monitoring Data in People With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus (2004). In: *Methods in Enzymology*, 384: Numerical Computer Methods, Part E: 94-106. M Johnson and L Brand, Eds., Academic Press, NY. ISBN: 978-0-12-182789-2.
- 35 27. Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick LA, Clarke WL (2003). Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 5 (5): 817-828.
28. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29 (11): 2433-8.
- 40 29. Kovatchev BP, Mendosa P, Anderson S, Hawley JS, Ritterband LM, Gonder-Frederick L. Effect of automated bio-behavioral feedback on the control of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Feb; 34 (2):302-7. Epub 2011 Jan 7.
30. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987;10(5):622-8.
31. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1143-8.
- 45 32. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care*. 2004;27:1922-8.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring: Approved Guideline. CLSI document, POCT-A, 2008.

34. Boren SA, Clarke WL. Analytical and clinical performance of blood glucose monitors. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(1):84-97.

35. Cobelli C, Dalla Man C, Sparacino G, Magni L, Nicolao G, and Kovatchev BP (2009). *Diabetes: Models, Signals, and Control.* IEEE Reviews in Biomedical Engineering, 2: 54-96.

- 5 Los dispositivos, sistemas, medios legibles por ordenador, algoritmos, modelos y métodos de las diferentes realizaciones de la invención descritas en la presente memoria pueden utilizar aspectos descritos en las siguientes referencias, solicitudes, publicaciones y patentes, las cuales se incorporan por referencia en su totalidad en la presente memoria (y las cuales no se admite que sean técnica anterior con respecto a la presente invención por medio de su inclusión en esta sección):
- 10 A. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 13/637,359, titulada "Method, System, and Computer Program Product for Improving the Accuracy of Glucose Sensors Using Insulin Delivery Observation in Diabetes", presentada el 25 de septiembre de 2012;
- B. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 13/634,040, titulada "Method and System for the Safety, Analysis, and Supervision of Insulin Pump Action and Other Modes of Insulin Delivery in Diabetes",
15 presentada el 11 de septiembre de 2012;
- C. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2012/052422, titulada "Method, System and Computer Readable Medium for Adaptive Advisory Control of Diabetes", presentada el 26 de agosto de 2012;
- D. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2012/043910, titulada "Unified Platform For Monitoring and Control of Blood Glucose Levels in Diabetic Patients", presentada el 23 de junio de 2012;
- 20 E. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2012/043883, titulada "Methods and Apparatus for Modular Power Management and Protection of Critical Services in Ambulatory Medical Devices", presentada el 22 de junio de 2012;
- F. Solicitud de patente de EE.UU. nº 13/394,091, titulada "Tracking the Probability for Imminent Hypoglycemia in Diabetes from Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data", presentada el 2 de marzo de 2012;
- 25 G. Solicitud de patente de EE.UU. nº 13/393,647, presentada el 1 de marzo de 2012, fase nacional de la solicitud internacional de patente PCT/US2010/047386, titulada "System, Method and Computer Program Product for Adjustment of Insulin Delivery (AID) in Diabetes Using Nominal Open-Loop Profiles", presentada el 31 de agosto de 2010;
- H. Solicitud de patente de EE.UU. nº 13/380,839, presentada el 10 de febrero de 2012, fase nacional de la solicitud internacional de patente PCT/US2010/040097, titulada "System, Method and Computer Stimulation Environment for In Silico Trials in Prediabetes and Type 2 Diabetes", presentada el 25 de junio de 2010;
- 30 I. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2011/029793, titulada "Method, System and Computer Program Product for Improving the Accuracy of Continuous Glucose Sensors Using Insulin Delivery Observation in Diabetes", presentada el 24 de marzo de 2011;
- J. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2011/028163, titulada "Method and System for the Safety, Analysis, and Supervision of Insulin Pump Action and Other Modes of Insulin Delivery in Diabetes",
35 presentada el 11 de marzo de 2011;
- K. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 12/975,580, titulada "System, Method and Computer Program Product for Adjustment of Insulin Delivery (AID) in Diabetes Using Nominal Open-Loop Profiles", presentada
40 el 22 de diciembre de 2010;
- L. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2010/047711, titulada "Tracking the Probability for Hypoglycemia in Diabetes from Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data", presentada el 2 de septiembre de 2010;
- M. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2010/047386, titulada "System Coordinator and Modular Architecture for Open-Loop and Closed-Loop Control of Diabetes", presentada el 31 de agosto de
45 2010;
- N. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2010/036629, titulada "System Coordinator and Modular Architecture for Open-Loop and Closed-Loop Control of Diabetes", presentada el 28 de mayo de 2010;
- 50 O. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2010/025405, titulada "Method, System and Computer Program Product for CGM-Based Prevention of Hypoglycemia via Hypoglycemia Risk Assessment and Smooth Reduction Insulin Delivery", presentada el 25 de febrero de 2010;

- P. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2009/065725, titulada "Method, System, and Computer Program Product for Tracking of Blood Glucose Variability in Diabetes from Data", presentada el 24 de noviembre de 2009;
- 5 Q. Solicitud internacional de patente de nº de serie PCT/US2008/082063, titulada "Model Predictive Control Based Method for Closed-Loop Control of Insulin Delivery in Diabetes Using Continuous Glucose Sensing", presentada el 31 de octubre de 2008;
- R. Solicitud internacional de patente PCT/US2008/069416, titulada "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Insulin Sensitivity, Insulin/Carbohydrate Ratio, and Insulin Correction Factors in Diabetes from Self-Monitoring Data", presentada el 8 de julio de 2008;
- 10 S. Solicitud internacional de patente PCT/US2008/067725, titulada "Method, System and Computer Simulation Environment for Testing of Monitoring and Control Strategies in Diabetes", presentada el 20 de junio de 2008;
- T. Solicitud internacional de patente PCT/US2008/067723, titulada "LQG Artificial Pancreas Control System and Related Method", presentada el 20 de junio de 2008;
- 15 U. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 12/516,044, titulada "Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes", presentada el 22 de mayo de 2009;
- V. Solicitud internacional de patente PCT/US2007/085588, titulada "Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes", presentada el 27 de noviembre de 2007;
- 20 W. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 11/943,226, titulada "Systems, Methods and Computer Program Codes for Recognition of Patterns of Hyperglycemia and Hypoglycemia, Increased Glucose Variability, and Ineffective Self-Monitoring in Diabetes", presentada el 20 de noviembre de 2007;
- 25 X. Solicitud de patente de EE.UU. nº 11/578,831, titulada "Method, System and Computer Program Product for Evaluating the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices", presentada el 18 de octubre de 2006;
- Y. Solicitud internacional PCT de nº de serie PCT/US2005/013792, titulada "Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices", presentada el 30 21 de abril de 2005;
- Z. Solicitud internacional PCT de nº de serie PCT/US01/09884, titulada "Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of Glycemic Control in Diabetes Self-Monitoring Data", presentada el 29 de marzo de 2001;
- 35 AA. Patente de EE.UU. nº 7.025.425 B2, expedida el 11 de abril de 2006, titulada "Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data";
- BB. Solicitud de patente de EE.UU. nº 11/305,946, presentada el 19 de diciembre de 2005, titulada "Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data" (Publicación nº 2006/0094947);
- 40 CC. Solicitud internacional PCT de nº de serie PCT/US2003/025053, presentada el 8 de Agosto de 2003, titulada "Method, System, and Computer Program Product for the Processing of Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data to Enhance Diabetic Self-Management";
- DD. Solicitud de patente de EE.UU. nº 10/524,094, presentada el 9 de febrero de 2005, titulada "Managing and Processing Self-Monitoring Blood Glucose" (Publicación nº 2005/214892);
- 45 EE. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 12/065,257, presentada el 29 de agosto de 2008, titulada "Accuracy of Continuous Glucose Sensors";
- FF. Solicitud internacional PCT de nº de serie PCT/US2006/033724, presentada el 29 de agosto de 2006, titulada "Method for Improving Accuracy of Continuous Glucose Sensors and a Continuous Glucose Sensor Using the Same";
- 50 GG. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 12/159,891, presentada el 2 de julio de 2008, titulada "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data";

- HH. Solicitud internacional PCT nº PCT/US2007/000370, presentada el 5 de enero de 2007, titulada "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data";
- 5 II. Solicitud de patente de EE.UU. nº 11/925,689 y Solicitud internacional de patente nº PCT/US2007/082744, ambas presentadas el 26 de octubre de 2007, tituladas "For Method, System and Computer Program Product for Real-Time Detection of Sensitivity Decline in Analyte Sensors";
- JJ. Solicitud de patente de EE.UU. de nº de serie 10/069,674, presentada el 22 de febrero de 2002, titulada "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia";
- 10 KK. Solicitud internacional PCT nº PCT/US00/22886, presentada el 21 de agosto de 2000, titulada "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia"; y
- LL. Patente de EE.UU. nº 6.923.763 B1, expedida el 2 de Agosto de 2005, titulada "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia".

15 En resumen, a pesar de que la presente invención se ha descrito con respecto a realizaciones específicas, muchas modificaciones, variaciones, alteraciones, sustituciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la materia. La presente invención no se ha de limitar en su alcance por la realización específica descrita en la presente memoria. De hecho, diferentes modificaciones de la presente invención, además de las descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y de los dibujos adjuntos. En consecuencia, la invención se debe considerar limitada únicamente por el espíritu y el alcance de la siguiente especificación, incluidas todas las modificaciones y equivalentes.

20 Otras realizaciones más resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la descripción detallada y de los dibujos de ciertas realizaciones a modo de ejemplo. Se debe entender que son posibles diferentes variaciones, modificaciones y realizaciones adicionales, y en consecuencia, todas esas variaciones, modificaciones y realizaciones se han de considerar que están dentro del espíritu y alcance de esta solicitud. Por ejemplo, con independencia del contenido de cualquier parte (por ejemplo, título, campo, antecedentes, compendio, resumen, figuras de los dibujos, etc.) de esta solicitud, a menos que se especifique claramente lo contrario, no hay necesidad de la inclusión en ninguna reivindicación de la presente memoria o de cualquier solicitud que reivindique la prioridad de la misma de ninguna actividad o elemento particular descrito o ilustrado, de ninguna secuencia particular de tales actividades, ni de ninguna interrelación particular de dichos elementos. Además, toda actividad se puede repetir, toda actividad se puede llevar a cabo por múltiples entidades, y/o cualquier elemento se puede duplicar. Además, se puede excluir cualquier actividad o elemento, la secuencia de actividades puede variar, y/o la interrelación de elementos puede cambiar.

35 A menos que se especifique claramente lo contrario, no hay necesidad de ninguna actividad o elemento particular descrito o ilustrado, de ninguna secuencia particular ni de tales actividades, de ningún tamaño, velocidad, material, dimensión o frecuencia particulares, ni de ninguna interrelación particular de tales elementos. En consecuencia, las descripciones y los dibujos se deben considerar de naturaleza ilustrativa, y no como restrictivos. Además, cuando se describe en la presente memoria algún número o intervalo, a menos que se especifique claramente lo contrario, ese número o intervalo es aproximado. Cuando se describe algún intervalo en la presente memoria, a menos que se especifique claramente lo contrario, ese intervalo incluye todos los valores del mismo y todos los sub-intervalos del mismo. Toda información en cualquier material (por ejemplo, una patente de Estados Unidos / extranjera, solicitud de patente de Estados Unidos / extranjera, libro, artículo, etc.) que se haya incorporado por referencia en la presente memoria, solo se incorpora por referencia en la medida en que no existe conflicto entre dicha información y las otras especificaciones y dibujos descritos en la presente memoria. En el caso de un conflicto de este tipo, incluido un conflicto que diera lugar a que fuera inválida cualquier reivindicación de la presente memoria o una que reivindicara la prioridad de la misma, entonces dicha cualquier información conflictiva incorporada por el material de referencia no se incorpora específicamente por referencia en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador para la provisión de una estimación en tiempo real de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de un paciente (103, 159) a partir de una medida de glucosa en sangre auto-monitorizada (SMBG), y para hacer el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio de dicho paciente a lo largo del tiempo, comprendiendo dicho método:

5 recibir, por medio de un procesador (102, 138, 150), una medida de SMBG en ayunas (1) de dicho paciente;
 calcular, por medio de un procesador (102, 138, 150), un valor de glicación utilizando dicha medida de SMBG en ayunas en una ecuación de glicación predeterminada;

10 generar como salida, por medio de un procesador (102, 138, 150), dicho valor de glicación como una estimación inicial de la HbA1c (4) tras la inicialización del seguimiento de la glucemia promedio de dicho paciente;

caracterizado por que dicho método comprende además:

actualizar, por medio de un procesador (102, 138, 150), dicho valor de glicación por medio de la utilización de un valor de SMBG actualizado en dicha ecuación de glicación predeterminada, estando basado dicho valor de SMBG actualizado en una medida de SMBG en ayunas posterior de dicho paciente;

15 calcular, por medio de un procesador (102, 138, 150), una estimación actualizada de la HbA1c utilizando dicha estimación inicial de la HbA1c y dicho valor de glicación actualizado en una ecuación de estimación predeterminada de la HbA1c; y

generar como salida, por medio de un procesador (102, 138, 150), dicha estimación actualizada de la HbA1c para un usuario.

20 2. El método implementado por ordenador de la reivindicación 1, que comprende además:

actualizar, por medio de un procesador (102, 138, 150), dicha estimación actualizada de la HbA1c por medio de:

25 utilizar un valor de SMBG actualizado posterior en dicha ecuación de glicación predeterminada basado en una medida de SMBG en ayunas posterior adicional de dicho paciente para calcular un valor de glicación más actualizado; y

calcular, por medio de un procesador (102, 138, 150), una estimación actualizada adicional de la HbA1c usando una última estimación actualizada de la HbA1c y dicho valor de glicación más actualizado en una ecuación de estimación predeterminada de la HbA1c; y

30 generar como salida, por medio de un procesador (102, 138, 150), dicha estimación actualizada adicional de la HbA1c para un usuario.

3. El método implementado por ordenador de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha ecuación de glicación predeterminada está dada por:

$$f(SMBG_t) = MAX \left(\gamma * \left(4.7561 + \frac{4.854}{1000} * mP_0(t) + CalA1c \right), 5 \right)$$

en donde

35 $mP_0(t)$ es la glucosa en ayunas promedio durante un período de tiempo predeterminado y se actualiza cada vez que se obtiene una nueva medida de glucosa en ayunas de dicho paciente,

CalA1c es la compensación de calibración, y

γ es el parámetro de eficacia de glicación;

la estimación inicial de la HbA1c está dada por

40 $eA1c(t_0) = f(SMBG_{t_0});$

y la estimación actualizada de la HbA1c está dada por

$$eA1c(t) = 0.95 * eA1c(t - 1 \text{ día}) + 0.05 * f(SMBG_t)$$

4. El método implementado por ordenador de la reivindicación 3, en el que dicho período de tiempo predeterminado es de 5 días.

5. El método implementado por ordenador de la reivindicación 3, en el que γ se fija en 0,99.

5 6. El método implementado por ordenador de la reivindicación 3, en el que γ se ajusta de manera que la última estimación actualizada de la HbA1c, $eA1c(t)$, quede ajustada para corresponderse a la medición de la HbA1c de referencia obtenida de dicho paciente.

7. El método implementado por ordenador de la reivindicación 3, en el que

$$CalA1c = \frac{6.507}{1000} * \theta_1 + \frac{4.353}{1000} * \theta_2$$

10 θ_1 y θ_2 son factores predefinidos en un perfil de SMBG (2) de dicho paciente.

8. El método implementado por ordenador de la reivindicación 7, en el que dicho perfil de SMBG es un perfil periprandial de múltiples puntos.

9. El método implementado por ordenador de la reivindicación 8, en el que dicho perfil periprandial de múltiples puntos es un perfil de 7 puntos que incluye las siguientes medidas de SMBG:

15 PG2: preprandial de la primera comida
 PG3: posprandial de la primera comida
 PG4: preprandial de la segunda comida
 PG5: posprandial de la segunda comida

20 PG6: preprandial de la tercera comida
 PG7: posprandial de la tercera comida
 PG8: antes de acostarse.

10. El método implementado por ordenador de la reivindicación 9, en el que

$$\theta_1 = .4006 * PG2 + .4645 * PG3 + .3753 * PG4 + .2411 * PG5 - .1805 * PG6 - .2528 * PG7 + .0481 * PG8,$$

y

$$25 \theta_2 = -.1557 * PG2 - .2077 * PG3 + .1177 * PG4 + .0341 * PG5 + .5255 * PG6 + .6014 * PG7 + .2543 * PG8.$$

11. Un sistema para la provisión de una estimación en tiempo real de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de un paciente (103, 159) a partir de una medida de glucosa en sangre auto-monitorizada (SMBG), y para hacer el seguimiento de los cambios de la glucemia promedio de dicho paciente a lo largo del tiempo, que comprende:

un procesador (102, 138, 150); y

30 una memoria legible por procesador (146, 134) que incluye instrucciones ejecutables por procesador para la ejecución del método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

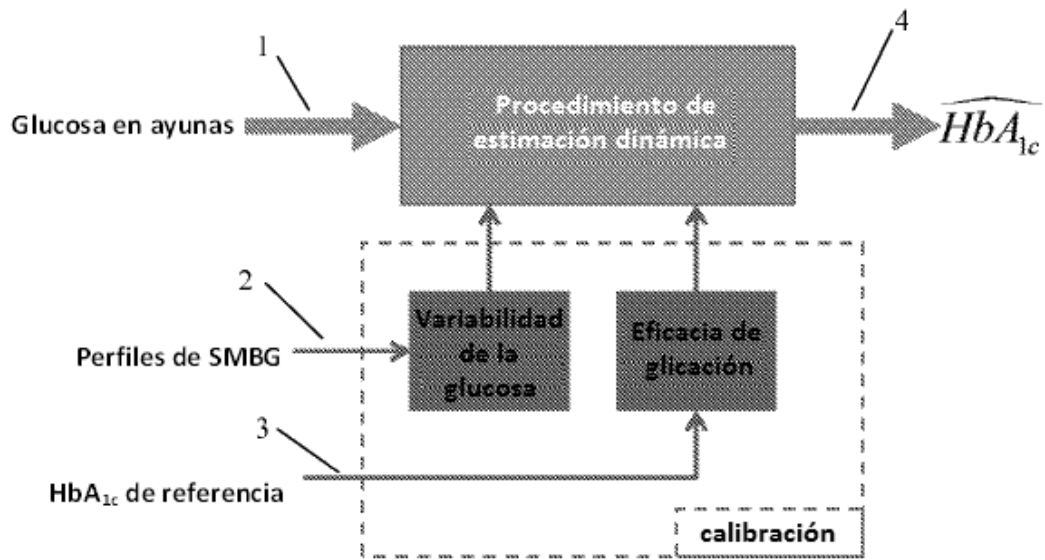


Fig. 1

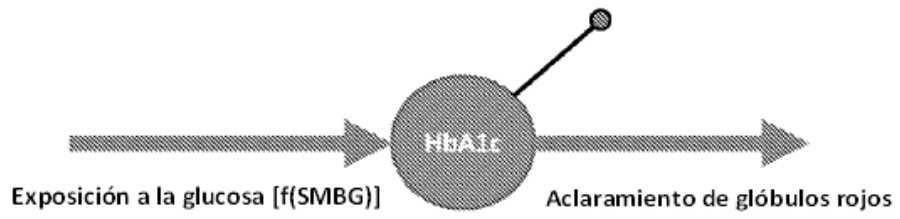


Fig. 2

Paciente 291039

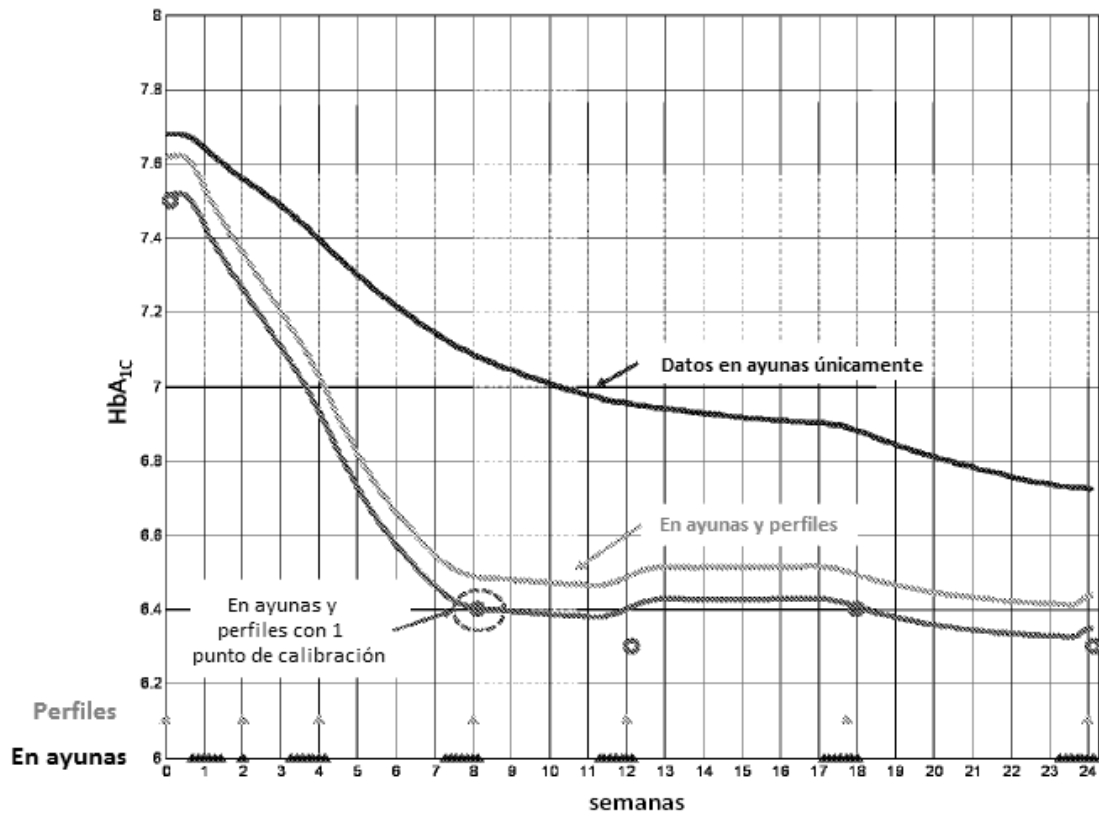


Fig. 3

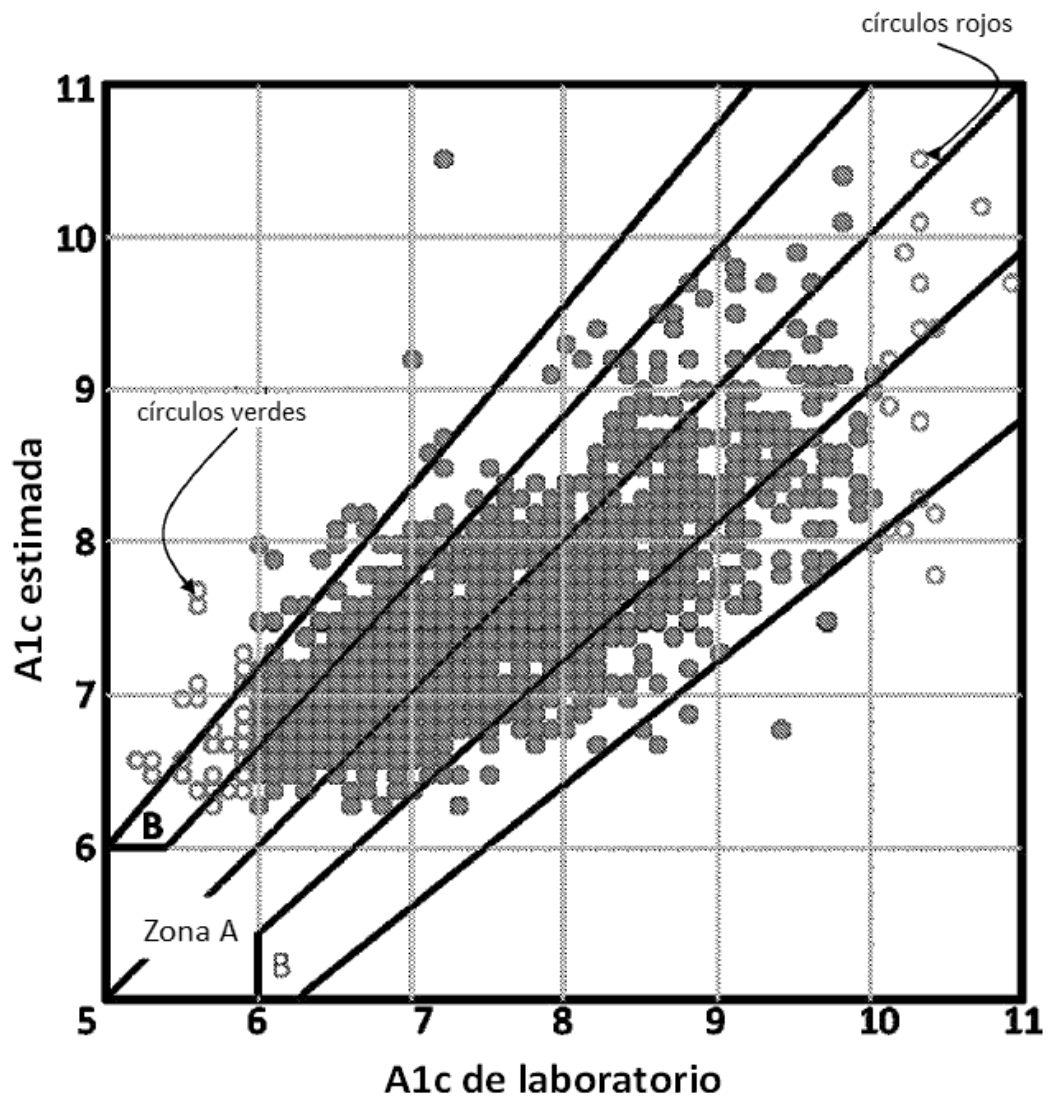


Fig. 4

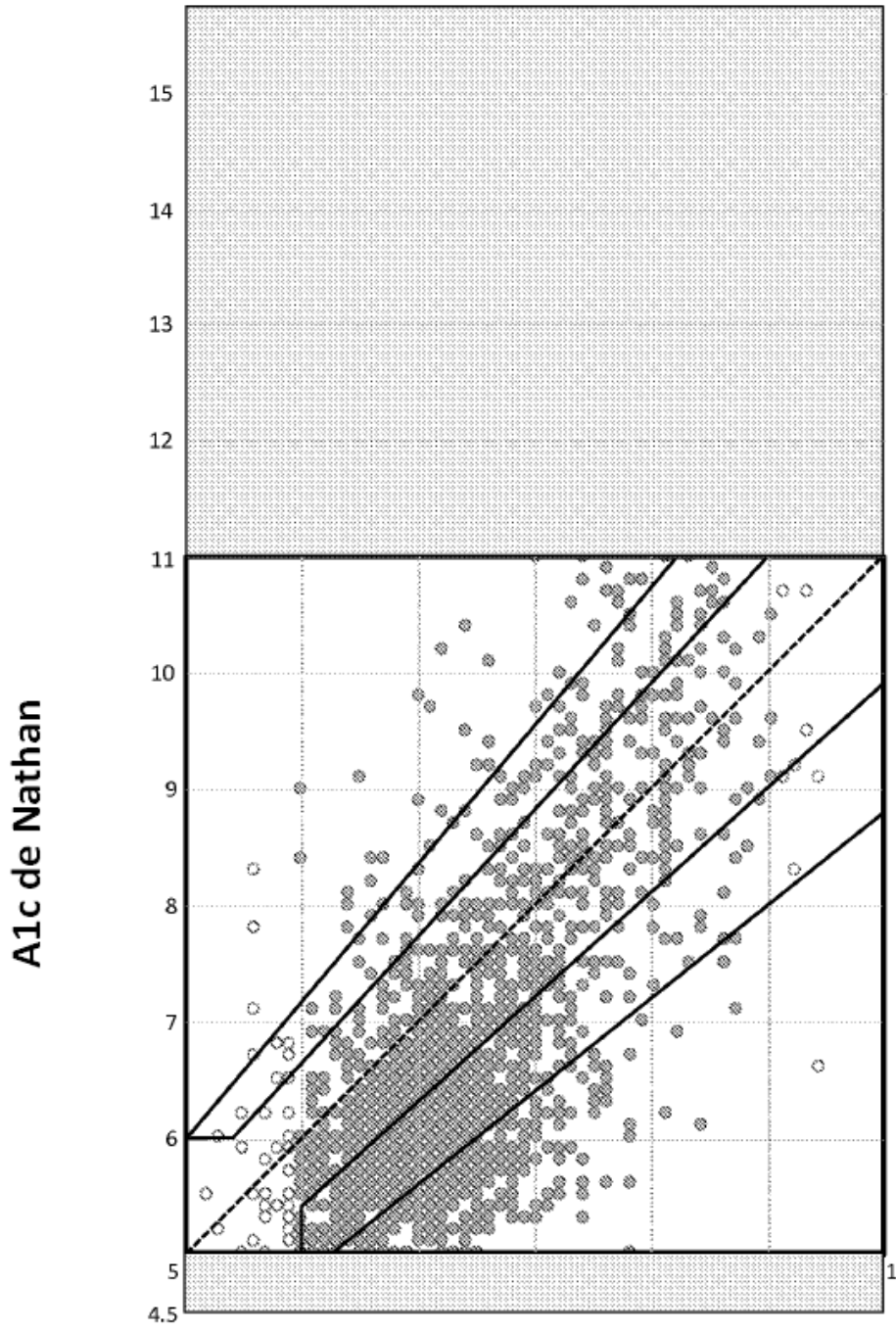


Fig. 5

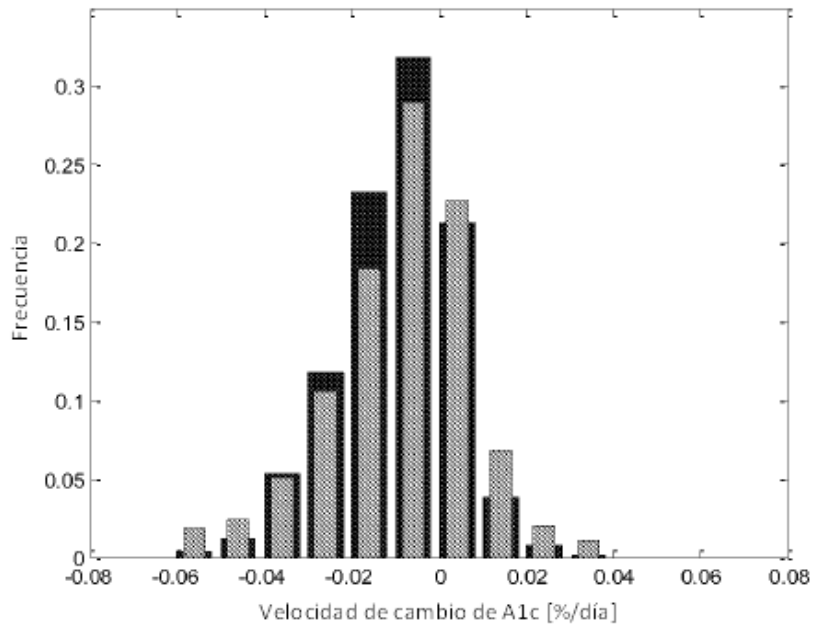


Fig. 6

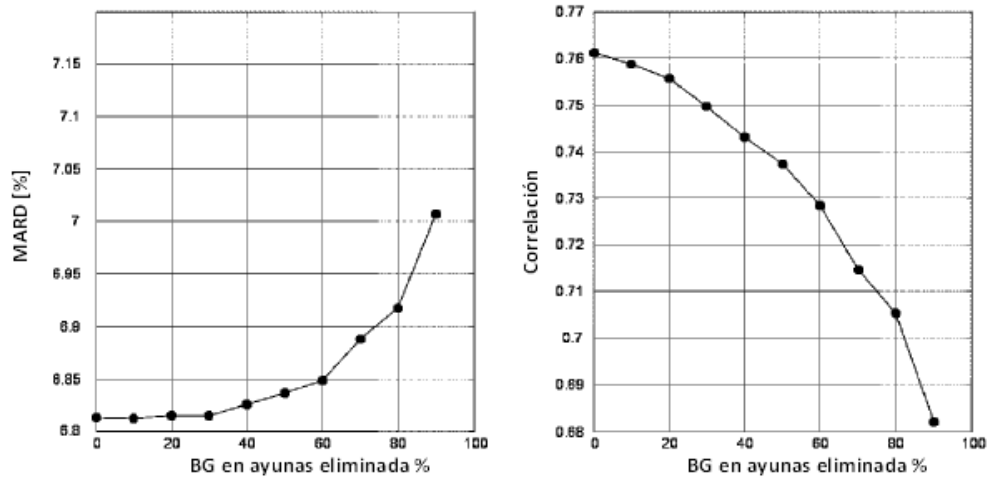


Fig. 7

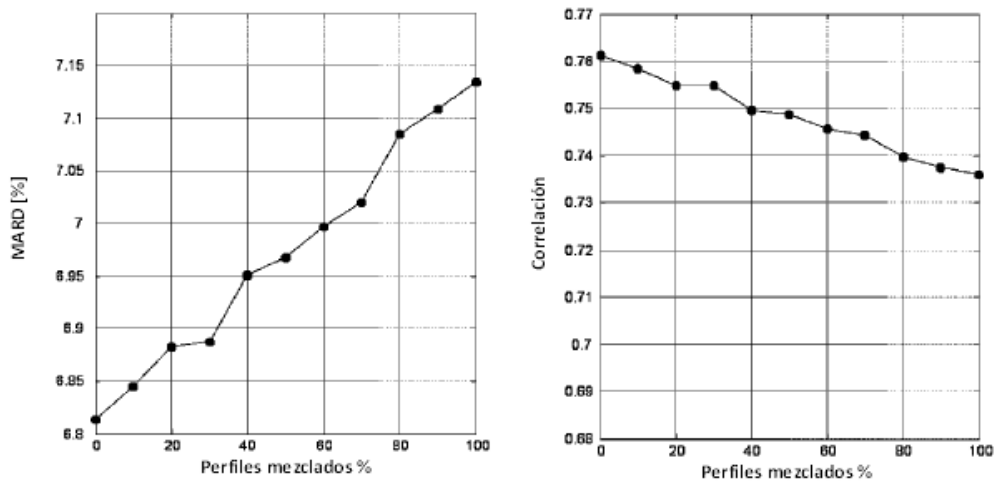


Fig. 8

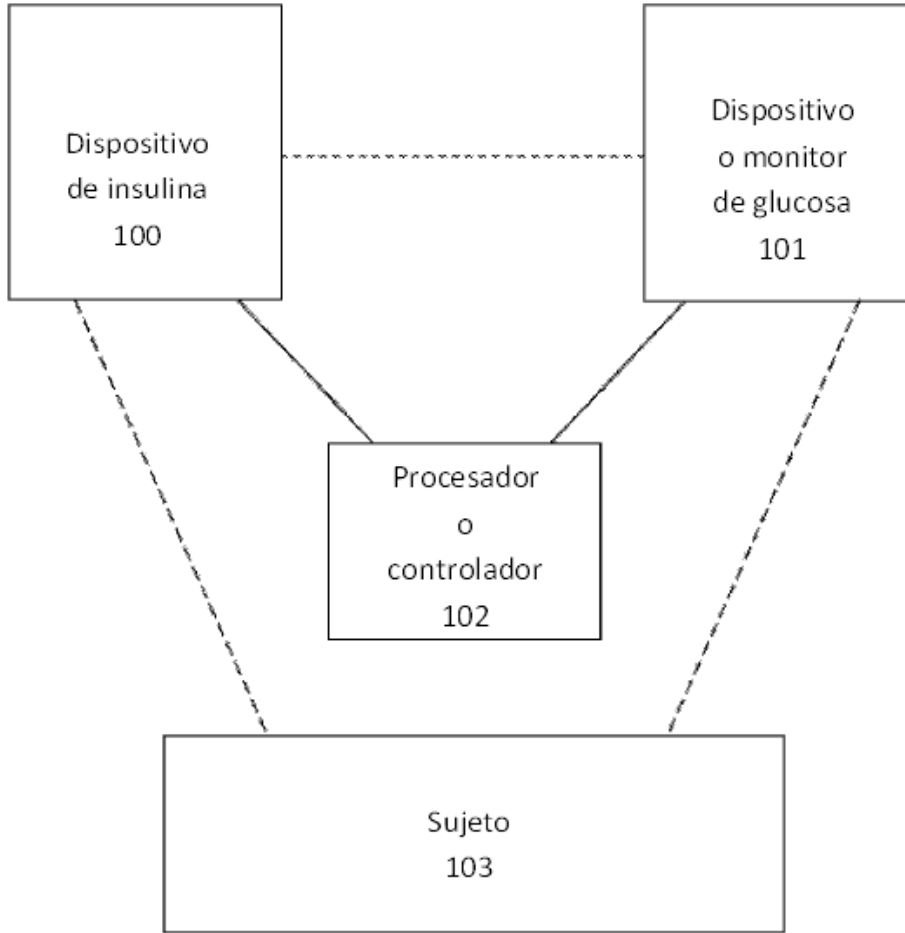


Fig. 9

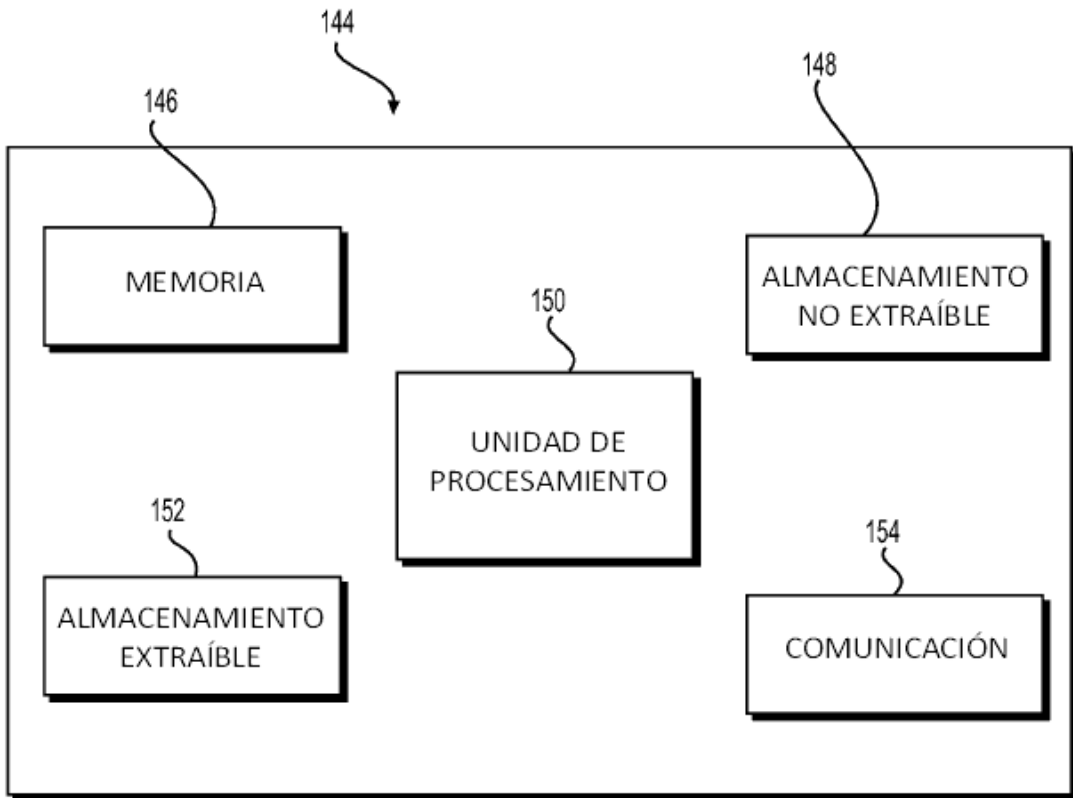


FIG. 10A

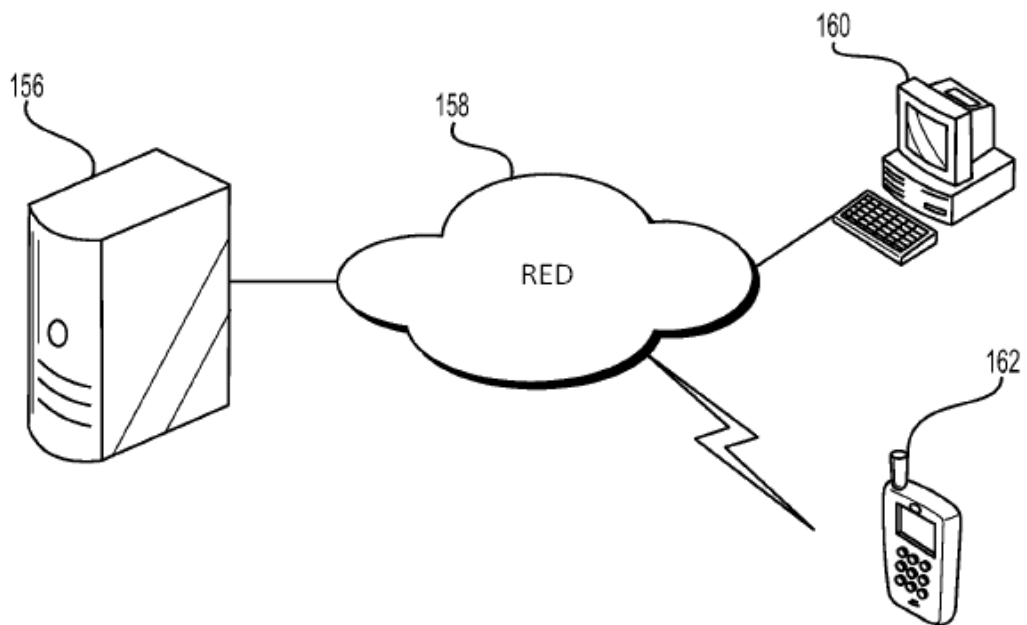


FIG. 10B

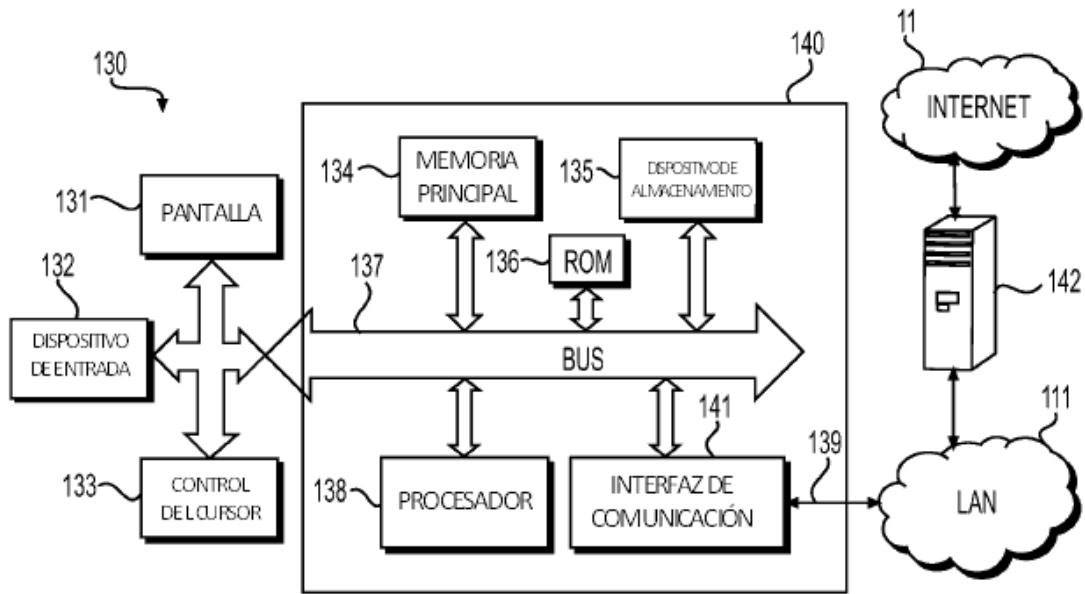


FIG. 11

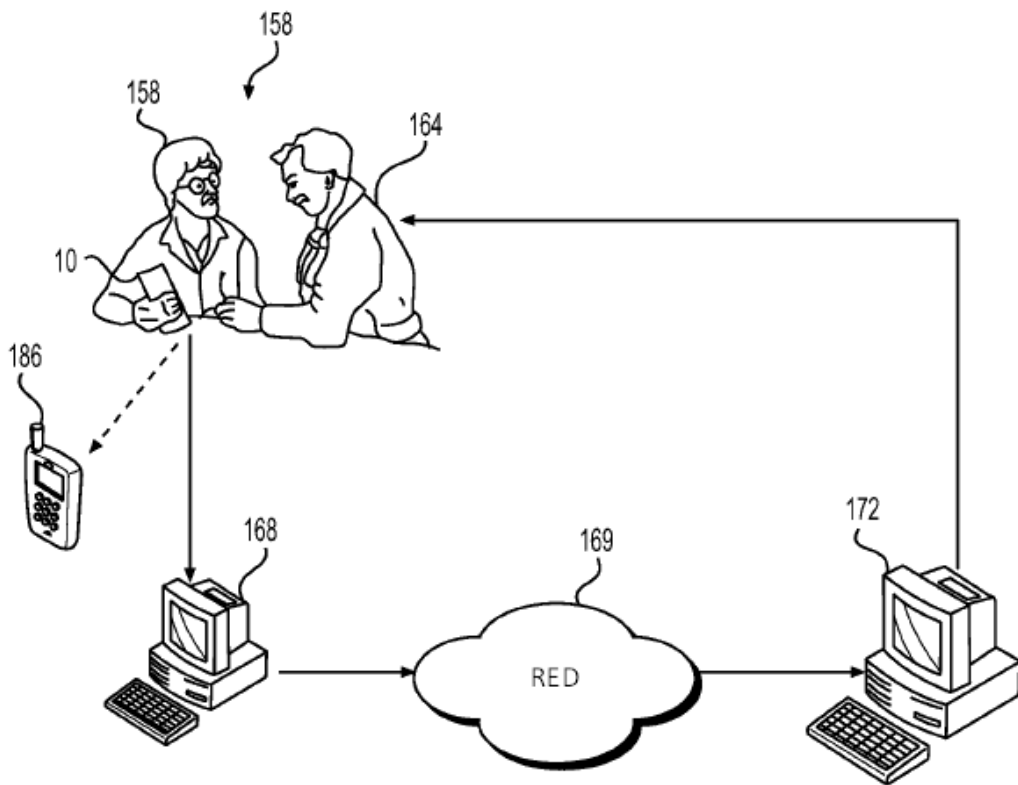


FIG. 12