

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 879**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2010 PCT/EP2010/003929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10149392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10734905 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2445394**

54 Título: **Procedimiento y sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia**

30 Prioridad:

**26.06.2009 US 492667**

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

**24.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THUKRAL, AJAY;  
WEINERT, STEFAN;  
PAN, ZHENGZHENG;  
AMANN-ZALAN, ILDIKO y  
SCHWEITZER, MATTHIAS, AXEL**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 755 879 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento y sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia

5

### Campo técnico

La invención se refiere a la monitorización fisiológica, y en particular a un procedimiento y sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia. La invención se refiere además a un programa informático para implementar el procedimiento para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia.

10

### Antecedentes

15

Para monitorizar la glucemia, la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda la prueba de hemoglobina A1C, a continuación en el presente documento denominada HbA1C. Los profesionales sanitarios (PS) usan la HbA1C como un marcador sustituto para evaluar la glucemia de un paciente a lo largo de un período previo de 2 a 3 meses y como un parámetro diana por el que tratar a los pacientes. Por ejemplo, el valor de HbA1C, que se presenta como un porcentaje de la glucohemoglobina, es necesario para el PS al decidir o recomendar un cambio en el tratamiento de un paciente. La modificación del tratamiento puede incluir un cambio, una adición o un intercambio en el tratamiento con insulina, el medicamento oral, la nutrición, la actividad física o combinaciones de los mismos para regular la glucosa de un paciente con el objetivo de mejorar el valor de HbA1C de un paciente. Para una determinación de alta calidad (es decir, coeficiente de variación (CV) <3 %) del valor de HbA1C, los ensayos de HbA1C son la norma en la que las muestras de sangre se someten a prueba para determinar el grado de glucación de la hemoglobina mediante el uso de dispositivos de laboratorio tales como, por ejemplo, un analizador D-10 de Bio-Rad Laboratories, o un analizador G-7 de Tosoh Bioscience, Inc. Para una evaluación aproximada de la glucemia, los PS usan de forma alternativa los valores de glucemia (bG) para determinar un valor de glucosa promedio, y a continuación interpretar los resultados para derivar un valor de HbA1C estimado a partir de valores de monitorización puntual de glucemia (SMBG). Sin embargo, el valor de HbA1C estimado así obtenido por dicho procedimiento de la técnica anterior, en general, es de baja calidad (es decir, CV >5 %).

20

25

30

Otros procedimientos de la técnica anterior para resolver un valor de bG medio real y estimar el valor de HbA1C se han basado tanto en los datos de SMBG recogidos durante diversos ensayos clínicos como en las relaciones derivadas de los mismos. Por ejemplo, muchos de dichos procedimientos de la técnica anterior usan datos SMBG para desarrollar modelos de predicción basados en procedimientos estadísticos. Otros procedimientos consideran esquemas de valores de bG ponderados con predictores adicionales, tal como un valor de HbA1C previo, para determinar un valor de HbA1C estimado usando una relación de estudio notorio. Mientras que otros procedimientos incluyen además transformar un valor de bG y a continuación usar el valor de bG transformado para determinar el valor de HbA1C estimado. Sin embargo, dichos procedimientos de la técnica anterior tienen los siguientes problemas potenciales: los parámetros del modelo típicamente necesitan reajustarse, la correlación todavía es en general mala (es decir, CV >5 %), los errores estándar son típicamente grandes y no se hacen ajustes para tener en cuenta las variaciones relacionadas con el estilo de vida, de modo que cualquier solución específica del paciente informada de este tipo no es lo suficientemente específica como para tener en cuenta las variaciones relacionadas con el estilo de vida.

35

40

45

Se debe apreciar que uno de los factores limitantes clave para encontrar un buen algoritmo genérico que proporcione una predicción de HbA1C exacta es la dificultad de obtener datos de glucemia exhaustivos y detallados (muestreados con frecuencia) en diversas condiciones. Por ejemplo, los estudios que tienen conjuntos de datos basados en la monitorización continua de glucemia, aunque proporcionan datos densos, típicamente se realizan en tamaños de población relativamente más pequeñas y con duraciones que son relativamente más cortas en el tiempo que los estudios con conjuntos de datos de SMBG. Con SMBG, por otra parte, existe una limitación práctica de cuántas mediciones se pueden recoger. Dado que la bG varía durante el día, debido a muchos factores tales como la actividad física, la comida, el estrés, etc., no es posible obtener una imagen exacta de una fluctuación de glucosa con solo unas pocas mediciones diarias. Esto significa que los conjuntos de datos de SMBG (es decir, conjuntos de datos basados en intervalos de tiempo) a menudo no logran capturar la variación de bG real del paciente con diabetes (PWD). La implicación es que los modelos de predicción de la técnica anterior resultantes son entonces normalmente muy específicos del estudio. Dichos modelos de predicción, por lo tanto, no se pueden extender para tener en cuenta otras variables no abordadas por el/los estudio(s) en el/los que se basaron ni se pueden usar en una situación alterna para hacer predicciones sin la necesidad de un ensayo clínico adicional para validar dichas extensiones de modelo. Finalmente, como dichos procedimientos de la técnica anterior no tienen en cuenta el contexto asociado con las mediciones de bG o, en otras palabras, no tienen en cuenta la(s) influencia(s) de acontecimientos tales como la ingestión de carbohidratos, la actividad física, el tratamiento con insulina, etc., dichos procedimientos de la técnica anterior en general no son adecuados para determinar un valor de HbA1C estimado de buena calidad (es decir, CV <3 %) para un estilo de vida específico del paciente.

50

55

60

65

### Sumario

5 En vista de estos antecedentes anteriores la presente invención aborda las deficiencias observadas anteriormente en la técnica anterior divulgando un procedimiento, sistema y producto de programa informático para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado de buena calidad (es decir, coeficiente de variación preferentemente <3 %) para un estilo de vida específico de un paciente a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia.

10 En un modo de realización, se divulga un procedimiento implementado por ordenador para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones de glucemia (bG) puntuales. El procedimiento comprende recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en tiempos y acontecimientos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado; ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado; en el que la ponderación se basa tanto en la duración entre comidas como en la antigüedad de la medición de bG; determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados.

15 En otro modo de realización, se divulga un sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones de glucemia (bG) puntuales. El sistema comprende una pantalla de visualización; memoria; y un procesador programado: para recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en tiempos y acontecimientos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria; para ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado, en el que la ponderación se basa tanto en la duración entre comidas como en la antigüedad de las mediciones de bG; para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y para proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados a la pantalla de visualización.

20 En otro ejemplo, se divulga un sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones de glucemia (bG) puntuales. El sistema comprende un medidor de monitorización de glucemia que tiene memoria y un primer procesador programado para recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en tiempos y acontecimientos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria. El sistema incluye además un ordenador que tiene una pantalla de visualización, memoria y un segundo procesador programado: para recibir las mediciones de bG recogidas y el contexto asociado del medidor; para ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado; para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y para proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados a la pantalla de visualización.

25 Aún en otro ejemplo, se divulga un producto de programa informático que comprende un código que, cuando se ejecuta por un sistema basado en un procesador, realiza las etapas del procedimiento de la presente invención divulgada en el presente documento.

30 Estas y otras ventajas y rasgos característicos de la invención divulgada en el presente documento se harán más evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones que siguen.

### Breve descripción de los dibujos

35 La FIG. 1 representa un conjunto de datos tabulados a partir de la simulación de un sistema basado en el modelo de Mortensen con una simplificación de acuerdo con la presente invención.

40 La FIG. 2 representa gráficamente los valores de HbA1C generados por simulación que se trazan frente a valores de bG medios.

45 La FIG. 3 representa gráficamente un perfil de función gamma.

50 La FIG. 4 representa gráficamente los resultados obtenidos de la simulación que muestran que la bG media real está relacionada linealmente con la HbA1C, con lo que se ilustran las variaciones glucémicas tanto positivas como negativas.

55 La FIG. 5 representa gráficamente un patrón de estilo de vida diario normal de una persona para un día modal que consiste en un período nocturno y 3 tipos de comidas: desayuno, almuerzo y cena.

60 La FIG. 6 representa en un diagrama de bloques selecciones de comidas desde una perspectiva de fluctuación glucémica clasificadas por tipo de comida, cantidad de comida y velocidad de comida.

65 La FIG. 7 representa gráficamente una agrupación de segmentos de glucosa por tipo de acontecimiento para

caracterizar y cuantificar los segmentos para ayudar a identificar los parámetros que proporcionaron una alta proporción de correlación.

5 La FIG. 8 representa gráficamente 4 esquemas de ponderación considerados en el desarrollo de un modelo de predicción para HbA1C de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 9 representa gráficamente una fuerte relación lineal entre HbA1C y la medición de bG posprandial cuando  $t \geq 150$  minutos.

10 La FIG. 10 representa gráficamente la calidad de HbA1C estimada para diversos valores de un centro de ventana (WinCen) y un tamaño de ventana (WinSize) para el contexto de estilo de vida trazado por valores de R cuadrado.

15 La FIG. 11 representa gráficamente la calidad de HbA1C estimada para diversos valores de un centro de ventana (WinCen) y un tamaño de ventana (WinSize) para el contexto de estilo de vida trazado por errores cuadráticos medios.

La FIG. 12 representa gráficamente una comparación entre la ponderación del estilo de vida diario y ninguna ponderación del estilo de vida diario, y muestra que la ponderación del estilo de vida diario produce un error cuadrático medio menor.

20 La FIG. 13 representa gráficamente el impacto del período de visita (nDays) y el número de muestra (nSamples) para un WinCen de 190 minutos y un WinSize de 50 minutos.

La FIG. 14 representa gráficamente una proporción de muestreo trazada frente a valores de R cuadrado.

25 Cada una de las FIGS. 15A-E representan gráficamente un esquema de muestreo para los datos de bG muestreados que se someten a regresión y se trazan por % de HbA1C, y que muestran que los parámetros para cada regresión lineal están estrechamente próximos entre sí.

30 Cada una de las FIGS. 16A-E representan gráficamente un esquema de muestreo para los datos de bG muestreados que se someten a regresión y se trazan por % de HbA1C con una línea de predicción (línea central) y delimitadores de intervalo de confianza (IC) del 95 % (encima y debajo de las curvas) que se muestran en los subgráficos.

35 La FIG. 17 representa en diagrama de bloques un sistema basado en un procesador para la implementación de la presente invención.

La FIG. 18 es un diagrama de flujo de un modo de realización de un procedimiento para la implementación de la presente invención.

40 La FIG. 19 es un diagrama de flujo de otro modo de realización de un procedimiento para la implementación de la presente invención.

### Descripción detallada

45 Se debe apreciar que los modos de realización de la presente invención potencian los programas informáticos y/o equipos informáticos existentes que recuperan y procesan datos de glucemia (bG). Los modos de realización de la invención se pueden incorporar directamente en los monitores de glucosa de uso doméstico existentes, o se pueden usar para potenciar programas informáticos que recuperan y procesan los datos de bG, introduciendo un procedimiento para proporcionar un valor de glucemia medio real estimado y un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado de buena calidad a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia que tienen un coeficiente de variación (CV) de menos del 5 % en un modo de realización, y menos del 3 % en un modo de realización preferente. La invención se refiere además a un programa informático para implementar el procedimiento para proporcionar tanto el valor de glucemia medio real estimado como el valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de las mediciones puntuales estructuradas de glucemia y la información de estilo de vida.

55 En las siguientes secciones, en primer lugar se analiza el enfoque usado para derivar las ecuaciones para proporcionar el valor de glucemia (bG) medio real estimado y el valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia (es decir, datos de bG) recogidos, según un esquema de medición de acuerdo con la presente invención. Se debe apreciar que el esquema de medición de acuerdo con la presente invención supone que el PwD mantiene un comportamiento promedio repetible, con lo que las excepciones de recogida (es decir, tiempos de pruebas incumplidos) se gestionan por el algoritmo sobre el valor de HbA1C estimado. Además, se debe apreciar que la utilidad de proporcionar un valor de HbA1C estimado que demuestre la monitorización de glucemia continua proporcionará una idea bastante exacta del nivel global de glucemia del PwD, en comparación con la incertidumbre asociada con la estimación de la glucemia y su variación basada solo en la monitorización puntual. Adicionalmente, determinados valores de HbA1C se han vinculado con diversos estados de enfermedad y, por tanto, tener un buen valor de HbA1C estimado entre los valores de ensayos basados en el laboratorio puede ayudar a identificar mucho antes el riesgo potencial de un paciente asociado a complicaciones a largo plazo, tales como las complicaciones de

la enfermedad microvascular. Además, proporcionar una evaluación de la glucemia global por medio de un valor de HbA1C estimado de buena calidad puede facultar al PwD a gestionar mejor su diabetes. Un análisis de la metodología usada para proporcionar el valor de glucemia medio real estimado y el valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia (es decir, datos de bG) recogidas, según un esquema de medición de acuerdo con la presente invención, ahora sigue.

*Cinética de glucación de la hemoglobina*

La glucación es una reacción química no enzimática en la que las moléculas de glucosa se unen con los grupos de aminoácidos de las proteínas. De las muchas proteínas glucadas, la hemoglobina A1C es bastante estable y una de las formas dominantes de glucohemoglobina. La síntesis de HbA1C es principalmente una condensación de hexosa con la estructura de hemoglobina para formar un aducto de base de Schiff intermedio inestable, o aldimina, seguido de la transposición de Amadori para formar el aducto de cetamina estable, HbA1c. La cinética de la glucación de la hemoglobina a la concentración de glucosa circundante se puede modelar mediante tres ecuaciones diferenciales, las ecuaciones (1)-(3), que se divulgan más completamente mediante la publicación de Mortensen, H.B.; "Glycated hemoglobin. Reaction and biokinetic studies. Clinical application of hemoglobin A1c in the assessment of metabolic control in children with diabetes mellitus", Boletín médico danés (1985), 32(6), pp. 309-328. El modelo de acuerdo con las ecuaciones (1)-(3), se denomina en el presente documento el modelo de Mortensen.

*Modelo de Mortensen*

$$\frac{dH_{bA}}{dt} = -k_{12}H_{bA}G + k_{21}H_{bA1d} \quad (1),$$

$$\frac{dH_{bA1d}}{dt} = k_{12}H_{bA}G - (k_{21} + k_{23})H_{bA1d} + k_{32}H_{bA1c} \quad (2), y$$

$$\frac{dH_{bA1c}}{dt} = k_{23}H_{bA1d} - k_{32}H_{bA1c} \quad (3).$$

En el modelo de Mortensen, el término  $H_{bA}$  representa el subgrupo de eritrocitos de la misma edad, con lo que el grupo consiste en cohortes de eritrocitos de diversas edades. El comportamiento de cada cohorte está representado por un conjunto correspondiente de ecuaciones (1)-(3). De la publicación de Mortensen, los parámetros  $k$  usados en el modelo se conocen como sigue:  $k_{12} = 5,76 \text{ mmol/l/min}$ ;  $k_{21} = 0,006 \text{ /min}$ ;  $k_{23} = 0,000852 \text{ /min}$ ; y  $k_{32} = 0,000102 \text{ /min}$ . A continuación, para someter a prueba la utilidad del modelo de Mortensen para ayudar a generar una relación básica entre HbA1C y bG, se realizaron simulaciones de glucación en datos simulados para fluctuaciones de bG relacionadas con las comidas, que se analiza a continuación.

*Configuración de simulación de glucación*

Las fluctuaciones de bG relacionadas con las comidas se evaluaron en primer lugar usando fórmulas matemáticas simples, con lo que los datos simulados ayudaron a generar una relación básica entre HbA1C y bG. Se debe apreciar que la glucación de los eritrocitos es un proceso continuo. Sin embargo, los eritrocitos tienen un tiempo de vida finito de aproximadamente 120 días. Dependiendo de las necesidades del problema, se pueden usar otros valores de tiempo de vida, tales como variando más o menos de 90 ~ 120 días para cubrir diferentes grupos de población y/o condiciones fisiológicas. Esto significa que, además de la glucación, los eritrocitos se añaden y retiran continuamente del proceso de glucación. A medida que se reemplazan los eritrocitos envejecidos, se tiene que gestionar el estado de glucación de todas las células. Desde una perspectiva de simulación, en lugar de usar las ecuaciones (1)-(3) para cada célula, se hizo una simplificación agrupando las células en cohortes de células de la misma edad. En particular para la configuración de simulación de glucación, se consideraron  $n$  números de cohortes de eritrocitos, con lo que cada una de las cohortes se describió mediante el conjunto de las 3 ecuaciones diferenciales (ecuaciones (1)-(3)). Se supone que cada cohorte tiene un tiempo de vida de  $n$  días. Cuando se alcanza la edad máxima de una cohorte, una nueva cohorte la reemplaza. La simulación maneja esto restableciendo los 3 estados de la cohorte más antigua (es decir, cuando la edad de la cohorte alcanza su duración de vida de 120 días) al estado de una nueva cohorte de eritrocitos con hemoglobina no glucada. En total, existían  $n$  conjuntos de ecuaciones diferenciales usadas en la simulación, con lo que cada conjunto de ecuaciones representaba un estado de la cohorte correspondiente.

Los  $3n$  estados se almacenaron en columnas como se muestra esquemáticamente en la FIG. 1, que representa un conjunto de datos tabulados de la simulación del sistema del modelo de Mortensen usando la simplificación mencionada anteriormente. En cada nuevo instante de tiempo, los valores para cada uno de los estados se registraron en la nueva fila siguiente como un conjunto de registros, con lo que la glucación de cada cohorte en cualquier tiempo dado es el valor del 3.º estado. La HbA1C neta en porcentaje (%) se puede dar sumando el estado de HbA1C para cada una de las cohortes de acuerdo con la ecuación (4):

$$HB_{A1C} = 100 \sum_{i=3,9\dots}^n x_i \quad (4),$$

5 donde el contador de suma  $i$  es la columna correspondiente al estado de  $Hb_{A1C}$ . Usando las ecuaciones (1)-(4), la  $Hb_{A1C}$  se puede simular para un perfil de bG arbitrario. El valor de glucemia medio real,  $\overline{bG}$  se puede por tanto dar por la ecuación 5:

$$\overline{bG} = \frac{AUC}{Duración} \quad (5),$$

10 donde AUC es el área bajo una curva de fluctuación de bG continua. Sin embargo, cuando las mediciones de bG son escasas y no continuas, como en el caso de las mediciones de bG puntuales, entonces se debe apreciar que la ecuación 5 ya no es válida. En consecuencia, se derivó una nueva relación para estimar la bG media real como sigue.

15 *Casos simulados*

Bajo la configuración idealizada mencionada anteriormente, a continuación se examinó la relación entre los perfiles de glucosa periódicos y los valores de  $Hb_{A1C}$  correspondientes para derivar conocimientos y relaciones útiles. Específicamente, se examinaron dos perfiles: (1) Perfil de glucosa sinusoidal con desviación (ecuación (6)); y (2) perfil de función gamma con desviación (ecuación (8)). Estas funciones se pueden ver como representativas del acontecimiento de la comida con un comportamiento de glucosa posprandial para niveles de control variables, con lo que la glucosa constante es un caso especial de ambas funciones. Para el perfil de glucosa sinusoidal, la ecuación (6) se define como:

$$bG = bG_{const} + \frac{A}{2} \left( 1 - \cos\left(\frac{2\pi}{T} t\right) \right) \quad (6),$$

25 donde,  $bG_{const}$  proporciona la desviación de estado estable y  $\frac{A}{2} \left( 1 - \cos\left(\frac{2\pi}{T} t\right) \right)$  es la curva cosenoidal con amplitud  $A$  y período  $T$ . La FIG. 2 muestra los valores de  $Hb_{A1C}$  generados por la simulación trazada frente a los valores de bG medios. Los resultados en la FIG. 2 muestran que la bG media real para el perfil de glucosa continuo y la  $Hb_{A1C}$  simulada es aproximadamente lineal como se muestra por los símbolos 'o'. También muestra que la  $Hb_{A1C}$  obtenida por una bG constante y aquella de una bG oscilante son aproximadamente idénticas si tienen el mismo valor de bG medio. Si se compara la  $Hb_{A1C}$  resultante de dos entradas sinusoidales, que son idénticas salvo por la frecuencia, la  $Hb_{A1C}$  de la señal variable más lenta tendrá una tasa de glucación comparativamente más alta. La tasa de la señal tiene un efecto, pero en condiciones de interés es pequeña. La curva de línea continua muestra una relación conocida entre  $Hb_{A1C}$  y bG media y se usa como referencia.

35 El perfil de la función gamma se muestra en la FIG. 3, y se describe mediante la función definida por la ecuación (7):

$$f(t) = \frac{t^{\alpha-1} e^{-t/\beta}}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)}, t \geq 0 \quad (7).$$

40 En este modo de realización de simulación, la función gamma se usó para representar la fluctuación de glucosa posterior a la comida. En una aproximación macroscópica, el modelo muestra un modelo de glucosa de dos (2) compartimentos en un estado posprandial. Se ha usado principalmente para comprender el impacto de la glucosa que varía desde los aspectos de las diferentes tasas de subida, caída y magnitud posprandiales de una fluctuación. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  representan aproximadamente el número de compartimentos y el tiempo hasta el máximo. De hecho,

45 si  $\alpha$  se establece en 2, un modelo de compartimento de 2.º orden se considera con una constante de tiempo para ambos compartimentos igual a  $\beta$  (sistema de 2.º orden con polos repetidos). Por lo tanto, la función anterior de acuerdo con la ecuación (7) se simplifica a:  $f(t) = \frac{te^{-t/\beta}}{\beta^2}$ ,  $t \geq 0$ . El valor máximo de la función  $f(t)$  se alcanza cuando  $t=\beta$ . Entonces el valor máximo es  $\frac{1}{e\beta}$ . Por lo tanto, la fluctuación de glucosa usada en el presente documento se puede

definir por la ecuación 8:

$$bG(t) = bG_{const} + \frac{Ae}{\beta} te^{-t/\beta}, t \geq 0 \quad (8),$$

5 donde A es el valor de bG máximo con respecto a  $bG_{const}$ .

La respuesta de HbA1C a las fluctuaciones de glucosa para diversos valores de tiempo hasta el máximo y máximo se estudió a continuación tanto analíticamente como en simulación. Las funciones gamma para las diversas combinaciones de los parámetros estudiados se enumeran en la tabla 1.

10

**Tabla 1: Configuraciones de parámetros para la función gamma**

Parámetro	Valores
Constante, $bG_{const}$ [mg/dl]	80, 100, 120, 140
Amplitud, A [mg/dl]	Impulso de glucosa positiva (+ve) 0, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 180, 300
	Impulso de glucosa negativa (-ve) 0, 40, 60, 80
Periodicidad [hora]	4, 6, 8, 12, 24
Tiempo hasta el máximo, $\beta$ [minuto]	30, 60, 90, 120

15 Los resultados obtenidos de la simulación muestran que la bG media real está relacionada linealmente con HbA1C. Esta relación lineal se muestra en la FIG. 4, con lo que se ilustran las variaciones glucémicas tanto positivas como negativas. La línea continua por encima del 4 % de HbA1C es para la variación glucémica positiva con respecto a una señal constante de 100 mg/dl y la línea discontinua por debajo del 4 % de HbA1C es para la variación glucémica negativa. Para proporcionar un valor de HbA1C estimado más exacto (y, por tanto, más útil), por ejemplo, que tiene menos del 3 % de CV, se necesita una bG media real estimada más exacta. Sin embargo, se debe apreciar que, en el caso de los dispositivos de medición puntual, no es práctico incrementar el conjunto de datos de las mediciones de bG sobre los cuales basar una bG media real estimada más exacta, ya que un PwD solo puede llevar a cabo de manera tolerable aproximadamente de 3 a 6 mediciones diarias para el uso normal del día a día. Esto no quiere decir que dicho conjunto de datos de mediciones de bG no se pueda incrementar, tal como, por ejemplo, para un protocolo de pruebas ocasional, a corto plazo (es decir, de 1 a aproximadamente 7 días) en el que las mediciones puntuales diarias requeridas son más de las que se esperaría del PwD para que lleve a cabo de manera tolerable para el uso normal del día a día (por ejemplo, más de 6 mediciones diarias). Adicionalmente, los valores de bG se usan en el tratamiento intensivo con insulina para regular principalmente la glucosa a un valor diana. Esto significa que los horarios de medición de bG dependen de los requisitos del tratamiento intensivo y no de proporcionar una mejor estimación de la bG media real. Esto es especialmente cierto en el caso de pacientes diabéticos de tipo I. Además, por consideraciones prácticas, la medición de bG no se puede limitar a un instante de tiempo específico. Y finalmente, los datos analizados normalmente cubren dos visitas consecutivas del paciente al PS. El período entre visitas puede variar de 3 a 4 meses. En consecuencia, con los problemas anteriores en mente, los autores de la invención determinaron que era más realista especificar una ventana de tiempo para la medición de bG. Estos problemas se examinaron analíticamente usando un perfil de función gamma, que se analiza a continuación en secciones posteriores. Ahora se proporciona un ejemplo de un estilo de vida normal de un PwD para ilustrar los aspectos de estilo de vida y las mediciones basadas en el contexto que se recogen de acuerdo con un esquema de medición de la presente invención.

40 *Aspectos de estilo de vida y mediciones basadas en el contexto*

El tratamiento intensivo aborda los casos de fluctuación de bG y proporciona reglas de dosificación de insulina para corregir acontecimientos tales como comidas, ejercicio, etc. Esto da lugar al término "estilo de vida" que captura las propiedades/características de los casos de acontecimientos de comidas, acontecimientos de ejercicio, etc., para un PwD. Por tanto, el estilo de vida tiene una fuerte connotación de hábitos diarios. En el siguiente ejemplo, los hábitos se limitan a las comidas, pero otros modos de realización se pueden ampliar para incluir otros acontecimientos capturados, por ejemplo, actividad física, ingesta de fármacos orales y otras actividades diarias.

50 En el siguiente ejemplo, un patrón de estilo de vida diario (hábito) examinado consistió en un período nocturno y un período diurno consistiendo en múltiples comidas y tentempiés para un paciente. El patrón de estilo de vida diario se repite a lo largo de un período de meses con lo que el horario de las comidas varió aleatoriamente alrededor de las horas de comida esperadas. El tamaño y la composición de la comida se modeló de forma similar asignando los parámetros de los valores de la función gamma generados a partir de la distribución estadística. En general, se supuso que considerando más o menos un marco de tiempo de 3 meses, el comportamiento promedio persistente se observaría en el valor de HbA1C, aunque de una comida a otra podría existir una variabilidad potencialmente grande. Por tanto, en el ejemplo dado, un día modal consistió en un período nocturno y 3 tipos de comidas: desayuno, almuerzo

y cena como se muestra en la FIG. 5, que es un ejemplo de un estilo de vida normal para una persona. Se debe apreciar que los tentempiés se ignoran en este modo de realización ilustrado por simplicidad, pero esto se puede introducir en otros modos de realización sin tener impacto en el enfoque general. Se recogen los periodos de tiempo que cubren estos acontecimientos bien a partir del cuestionario o de la recogida sistemática de datos.

5 Se aborda la complejidad adicional en las características de fluctuación de glucosa modelando una gama de contenido de comida caracterizada en general por cantidad y velocidad. El contenido de la comida viene dado por la composición de la comida y la cantidad de comida que se relaciona con la velocidad y la duración de la absorción de glucosa. Se observa que las personas tienen repetibilidad en su selección de comida, que desde una perspectiva de fluctuación glucémica se puede clasificar por su velocidad y cantidad. En un modo de realización, como se muestra en la FIG. 6, las comidas se clasifican por tipo de comida, cantidad de comida y velocidad de comida. De forma similar, en otros modos de realización, se pueden caracterizar y modelar comidas adicionales (o menos comidas si esto refleja con mayor exactitud los hábitos alimenticios de un paciente), el ejercicio (actividad física), el estrés, los estados alternos y la medicación. Por ejemplo, se puede usar una categoría de estado alterno para capturar el cambio en el estado metabólico fisiológico, tal como el provocado por el estrés, un ciclo menstrual o el ejercicio, lo que da lugar a un cambio en la resistencia a la insulina, la sensibilidad a la insulina, la utilización de glucosa, etc.

Matemáticamente, a continuación, se asignaron propiedades estadísticas a cada una de las categorías. Según la descripción anterior, las comidas se clasificaron además en 3 categorías amplias de velocidad de comida: rápida, regular y lenta, y la cantidad de comida se clasifica de forma similar en 3 categorías como: pequeña, mediana y grande. Otros términos usados fueron menos de lo normal, normal y más de lo normal. Esta última parte describió mejor la mayoría de los casos. Con el propósito de simplificar la simulación, se supuso que la actividad física era fija. Por tanto, agrupar segmentos de glucosa por tipo de acontecimiento, por ejemplo comidas, y subagruparlos además caracterizando el tamaño y la velocidad de comida, permite caracterizarlos y cuantificarlos, lo que se ilustra en la FIG. 7. Dicha agrupación basada en el contexto y a continuación examinar el comportamiento promedio ayudó a identificar los parámetros que proporcionaron una alta proporción de correlación. Usando el estilo de vida normal descrito anteriormente, junto con las nueve categorías de comidas, se cubre un intervalo bastante amplio de comportamiento posprandial para una persona. La función gamma de acuerdo con la ecuación 8 se usó a continuación en el análisis analítico así como en la simulación para estudiar el impacto del estilo de vida en la derivación de la relación entre las mediciones de HbA1C y bG. Se debe apreciar que la forma en que se segmenta y correlaciona el patrón de estilo de vida se puede variar en base a los hábitos observados de cada paciente y usando otros procedimientos de distribución en otros modos de realización.

Se debe apreciar que, en realidad, los perfiles de glucosa de un PwD son más abundantes en su respuesta y son potencialmente más difíciles de caracterizar. La abundancia está asociada con múltiples factores fisiológicos que influyen en el estado de glucosa global. Sin embargo, suponiendo que el impulso de glucosa relacionado con la comida es dominante, el PwD está trabajando para regular la glucosa a un valor diana por medio de medicamentos, control de la dieta y ejercicio. De forma inherente existe un objetivo de lograr la euglucemia en todo momento. Sin embargo, al promediar muchas de dichas respuestas, el efecto de la glucosa sobre la glucemia se puede estimar en base a las relaciones derivadas usando la función gamma. Las curvas de respuesta a la comida arbitrarias mostradas en la FIG. 7 están representadas, por tanto, por la función gamma (ecuación 8), que a continuación se usó para derivar una relación para la bG media real y la amplitud del máximo A. Adicionalmente, lo siguiente proporciona una base teórica para el nuevo enfoque basado en el estilo de vida.

45 *Valor medio para la función gamma*

Se debe apreciar que la función gamma  $f(t)$  no es ni simétrica ni periódica. Se define el parámetro T, que es la duración de tiempo entre comidas consecutivas. Considerando las propiedades exponenciales, la caída de una curva exponencial pura al 99 % de su valor inicial es igual a 4 veces la constante de tiempo. Por lo tanto, la función gamma de acuerdo con la ecuación 8 es básicamente una ecuación diferencial 2.º orden con polos repetidos. La constante de tiempo para la función gamma es por tanto  $\frac{1}{\beta}$ , y el valor medio se puede determinar considerando el factor de mengua

$n$ , que se define como:  $n = \frac{T}{\beta}$  o  $T = n * \beta$ , donde  $n = 3, 4$ .

El valor de bG media para  $\frac{Ae}{\beta} te^{-t/\beta}$  (de la ecuación 8) ahora se deriva. Si se considera,  $g(t) = \frac{Ae}{\beta} \frac{1}{T} \int_0^T te^{-t/\beta} dt$ , y se integra  $g(t)$  por partes, se proporcionan las siguientes ecuaciones (9)-(13):

$$g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( \frac{1}{T} \left[ t \frac{e^{-t/\beta}}{-1/\beta} \right]_0^T - \frac{1}{T} \int_0^T (1) \frac{e^{-t/\beta}}{-1/\beta} dt \right), \quad (9)$$

$$g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( \frac{1}{T} \left[ t \frac{e^{-t/\beta}}{-1/\beta} \right]_0^T - \frac{1}{T} \left[ \frac{e^{-t/\beta}}{(-1/\beta)(-1/\beta)} \right]_0^T \right), \quad (10)$$

$$g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( \frac{1}{T} \left[ t \frac{e^{-t/\beta}}{-1/\beta} \right]_0^T - \frac{1}{T} \left[ \beta^2 e^{-t/\beta} \right]_0^T \right), \quad (11)$$

$$g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( -\frac{1}{T} \left[ t\beta e^{-t/\beta} + \beta^2 e^{-t/\beta} \right]_0^T \right), \quad (12)$$

$$g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( -\frac{1}{n\beta} \left[ n\beta\beta e^{-n\beta/\beta} + \beta^2 e^{-n\beta/\beta} \right] + \frac{1}{n\beta} \left[ 0 + \beta^2 e^{-\beta/\beta} \right] \right), \quad (13)$$

donde  $T=n\beta$ . Sin embargo, cabe señalar que el valor medio es una función de  $\beta$ , pero si  $T$  se expresa en términos de  $\beta$ , entonces  $\beta$  se sale, lo que se simplifica adicionalmente a  $g(t) = \frac{Ae}{\beta} \left( \frac{1}{n} \beta (1 - (n+1)e^{-n}) \right)$ , y finalmente,

5  $\overline{bG} = \frac{Ae}{n} (1 - (n+1)e^{-n})$ . De esta manera, cuando el factor de mengua  $n$  es igual a 3, el valor medio  $\overline{bG}$  es 0,726A, y cuando el factor de mengua  $n$  es igual a 4, el valor medio  $\overline{bG}$  es 0,617A. Por tanto, el valor medio  $\overline{bG}$  es una función de la amplitud  $A$  y el factor de mengua  $n$ . Añadiendo el término de nivel de glucosa basal  $bG_{Const}$ , el valor medio  $\overline{bG}$  se puede definir a continuación por la ecuación (14) como:

$$\overline{bG} = \frac{Ae}{n} (1 - (n+1)e^{-n}) + bG_{Const} \quad (14).$$

10 Por tanto, si se mide un valor de bG máximo, el valor medio  $\overline{bG}$  se podría estimar ya que el factor de mengua  $n$  dado el estilo de vida, se puede determinar por  $n = \frac{\text{Duración entre comidas, } T}{\text{Tiempo hasta el máximo, } \beta}$ . Así, para una función gamma dada,

15 simplemente se podría manifestar que para el valor medio,  $\overline{bG} = kA + bG_{Const}$ . En base a la simulación del modelo de Mortensen, como se muestra en la FIG. 2, cabe señalar que la HbA1C está linealmente relacionada con la bG media real. Por tanto, la HbA1C se puede definir por la ecuación (15) como:

$$HbA1C = K\overline{bG} + \text{constante} \quad (15).$$

20 De la derivación anterior también está claro que tanto el tamaño de la comida como la duración de la comida (asociada con la velocidad) influyen en el grado de glucación. A continuación, se proporciona un análisis del procedimiento usado para caracterizar el estilo de vida de un PwD. La ecuación (15) es fundamental para las derivaciones presentadas en estos últimos párrafos.

25 *Estilo de vida (solo comida)*

30 Como se analiza anteriormente, según el estilo de vida, el día se divide en segmentos apropiados donde se segmentan los restos de bG para cada día y se agrupan cada uno de los segmentos similares (por ejemplo, la FIG. 7). Los datos de bG que cubren el número de días se agrupan en segmentos como se menciona en el modo de realización anterior y comprenden: un segmento de ayuno, un segmento de desayuno, un segmento de almuerzo y un segmento de cena.

Comenzando a partir de datos muestreados continuamente, el valor medio  $\overline{bG}$  se da aproximadamente por la ecuación (16) como:

$$\overline{bG} = \frac{\sum_{i=1}^n bG_i}{n} \quad (16).$$

5 Para un segmento relacionado con la comida, la función gamma se describe por el valor máximo A con respecto a la bG basal o de ayuno y el tiempo hasta el máximo,  $\beta$  para bG. Los parámetros se resumen en la tabla 2.

10 **Tabla 2: Características de la comida**

	<b>Rápida</b>	<b>Regular</b>	<b>Lenta</b>
<b>Pequeña</b>	$A_P^{BF}, \beta_{Rápido}^{BF}$	$A_P^{LU}, \beta_{Regular}^{LU}$	$A_P^{SU}, \beta_{Lenta}^{SU}$
<b>Mediana</b>	$A_M^{BF}, \beta_{Rápido}^{BF}$	$A_M^{LU}, \beta_{Regular}^{LU}$	$A_M^{SU}, \beta_{Lenta}^{SU}$
<b>Grande</b>	$A_G^{BF}, \beta_{Rápido}^{BF}$	$A_G^{LU}, \beta_{Regular}^{LU}$	$A_G^{SU}, \beta_{Lenta}^{SU}$

15 A continuación, en términos de análisis, las comidas se caracterizan a continuación para cubrir un período de tiempo, tal como por ejemplo, un período de 2-4 meses entre las visitas al PS, de la siguiente manera. Para las comidas de tipo desayuno, el número total de desayunos se representa por el término  $m^{BF}$ , y la proporción del número de comidas de desayuno pequeñas, comidas de desayuno medianas, comidas de desayuno grandes y ninguna comida de desayuno se representan por  $\alpha_{PEQUEÑO}^{BF}, \alpha_{MED}^{BF}, \alpha_{GRANDE}^{BF}$  y  $\alpha_{\phi}^{BF}$ , respectivamente. Los desayunos totales  $m^{BF}$  se pueden definir a continuación de acuerdo con la ecuación (17) como:

$$\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} + \alpha_{MED}^{BF} m^{BF} + \alpha_{GRANDE}^{BF} m^{BF} + \alpha_{\phi}^{BF} m^{BF} = m^{BF} \quad (17).$$

20 De forma similar, las velocidades de comida para las comidas rápida, regular y lenta están representadas por los términos:  $\lambda_{RÁPIDO}^{BF}, \lambda_{REG}^{BF}$  y  $\lambda_{LENTO}^{BF}$  respectivamente. Por lo tanto, los desayunos totales  $m^{BF}$  también se pueden definir de acuerdo con la ecuación (18) como:

$$\lambda_{RÁPIDO}^{BF} m^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} m^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} m^{BF} + \alpha_{\phi}^{BF} m^{BF} = m^{BF} \quad (18).$$

25 Se supone que, en promedio, para cada categoría de cantidad de comida existe un desglose para la velocidad de comida con las mismas proporciones. En otras palabras, por ejemplo, las comidas de desayuno pequeñas  $m_{PEQUEÑO}^{BF}$  se pueden definir de acuerdo con la ecuación (19) como:

$$\lambda_{RÁPIDO}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} = m_{PEQUEÑO}^{BF} \quad (19).$$

30 En la ecuación (16) los términos  $bG_i$  en el lado derecho se agrupan según la FIG. 5 para derivar una relación de glucosa media simplificada usando la relación  $\overline{bG} = kA + bG_{Const}$  para una función gamma de amplitud A (derivada anteriormente). La FIG. 5 en este ejemplo consiste en segmentos nocturno y de 3 comidas, desayuno, almuerzo y cena. La parte nocturna del día en este ejemplo es en general el período de sueño. Durante este período la actividad física es mínima. Los efectos de la comida menguan, los efectos de la inyección intravenosa rápida de insulina también se desvanecen. Existen otros efectos tales como, por ejemplo, el fenómeno del amanecer provocado por las hormonas de crecimiento, que son especialmente dominantes en los adolescentes. Sin embargo, se anticipa que durante el período nocturno, el valor de glucemia medio nocturno, representado por el término  $\overline{bG}_{ON}$ , converge hacia un valor diana deseado. En consecuencia,  $\overline{bG}_{ON}$  es la bG media obtenida considerando todos los valores de bG que cubren un segmento de ayuno y que cubren todos los segmentos nocturnos. El componente bG media para el segmento nocturno viene dado entonces por la ecuación (20) como:

$$\overline{bG}_1 = \frac{T_{ON}}{24} \overline{bG}_{ON} \quad (20),$$

45 donde  $T_{ON}$  cubre la duración de tiempo para la parte nocturna como se ilustra en la FIG. 5.

Lo que puede constituir valores de bG de ayuno requiere más detalles. Por ejemplo, las mediciones de bG antes de las comidas se podrían agrupar como valores de bG de ayuno en determinadas condiciones, las mediciones de bG nocturnas, las mediciones de bG a primera hora de la mañana. El promedio de dichas mediciones representa aproximadamente la bG media para el período nocturno. Entonces el componente requerido para  $\overline{bG}_{ON}$  viene dado por la ecuación (21) como:

$$\overline{bG}_{ON} = \overline{bG}_{Ayuno} \quad (21).$$

A continuación, dado el primer término predictor  $\overline{bG}_{Ayuno}$ , que cubre el período nocturno, el resto son las fluctuaciones relacionadas con las comidas con respecto a  $\overline{bG}_{Ayuno}$ . Por tanto, así cada una de las comidas que tienen función gamma se pueden definir de acuerdo con la ecuación (22) como:

$$\overline{bG} = KA + \overline{bG}_{AYUNO} \quad (22),$$

donde A es la perturbación del máximo con respecto a  $\overline{bG}_{Ayuno}$ .

Se expone ahora la determinación de "A" para el caso cuando existen diversas fluctuaciones de glucosa debido a diferentes comidas. Como se expuso anteriormente y se resume en la FIG. 5 y la FIG. 6, las fluctuaciones se deben a las 3 comidas que normalmente se comen y a continuación cada comida se caracteriza por su tamaño y velocidad. Con propósitos ilustrativos, se considera en primer lugar la parte del desayuno. A continuación, si se consideran comidas de desayuno pequeñas y se incluyen todas las velocidades de comida, entonces el área bajo la función gamma de acuerdo con la ecuación (23) como:

$$(\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}) T^{BF} \overline{bG}_{PEQ}^{BF} - \overline{bG}_{AYUNO} = T^{BF} \sum_{i=1}^{\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{PEQUEÑO,i}^{BF} \quad (23),$$

que cubre todas las comidas de desayuno pequeñas. El término  $T^{BF}$  es la duración de tiempo entre el comienzo del desayuno hasta el comienzo del almuerzo. Se pueden escribir ecuaciones similares para desayunos medianos y grandes, que cuando se combinan dan como resultado la ecuación (24), que se define como:

$$\begin{aligned} m^{BF} T^{BF} \overline{bG} - \overline{bG}_{AYUNO} &= T^{BF} \underbrace{\sum_{i=1}^{\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{PEQUEÑO,i}^{BF}}_{\text{Término-1}} + T^{BF} \underbrace{\sum_{i=1}^{\alpha_{MED}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{MED,i}^{BF}}_{\text{Término-2}} + \dots \\ &+ T^{BF} \underbrace{\sum_{i=1}^{\alpha_{GRANDE}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{GRANDE,i}^{BF}}_{\text{Término-3}} + T^{BF} \underbrace{\sum_{i=1}^{\alpha_{\phi}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{\phi}^{BF}}_{\text{Término-4}} \end{aligned} \quad (24).$$

El término  $A_{\phi}^{BF}$  es, por supuesto, cero. El número de comidas consideradas en la ecuación cubre una ventana de tiempo de interés. Dicha ventana puede variar de 2 meses a 4 meses, o puede ser tan solo de 3 días a 30 días, si se desea una predicción estimada como se expone en una sección posterior.

Si se considera el Término-1, entonces el término  $K_i^{BF}$ , velocidad de comida, ahora se puede excluir y tratarse como una constante. El resultado se muestra en la ecuación (25).

$$\sum_{i=1}^{\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} K_i^{BF} A_{PEQUEÑO,i}^{BF} = K_{RÁPIDO}^{BF} \sum_{i=1}^{\lambda_{RÁPIDO}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} A_{PEQUEÑO,i}^{BF} + K_{REG}^{BF} \sum_{i=1}^{\lambda_{REG}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} A_{PEQUEÑO,i}^{BF} + K_{LENTO}^{BF} \sum_{i=1}^{\lambda_{LENTO}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} A_{PEQUEÑO,i}^{BF} \quad (25).$$

Se debe apreciar que el PwD clasifica y proporciona el tamaño de las comidas como cantidades de comida pequeñas, medianas y grandes, así como la velocidad de comida. Por ejemplo, todas las comidas pequeñas se pueden representar simplemente por un valor promedio  $\overline{A}_{PEQUEÑO}^{BF}$ . Por tanto, por ejemplo, todas las comidas pequeñas y rápidas se pueden representar por la ecuación (26) como:

$$\lambda_{RÁPIDO}^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} \bar{A}_{PEQUEÑO}^{BF} \quad (26).$$

Agrupando todos los términos, la ecuación (25) se puede reescribir a continuación como ecuación (27) como:

$$\sum_{i=1}^{\alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF}} K^{BF} A_{PEQUEÑO}^{BF} = \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \bar{A}_{PEQUEÑO}^{BF} \quad (27).$$

Ahora, considerando todos los tipos de comida, se obtiene la siguiente relación que se muestra en la ecuación (28) como sigue:

$$\begin{aligned} m^{BF} T^{BF} \bar{bG} - \bar{bG}_{AYUNO} = & \underbrace{T^{BF} \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} m^{BF} \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \bar{A}_{PEQUEÑO}^{BF}}_{\text{Término-1}} + \\ & \underbrace{T^{BF} \alpha_{MED}^{BF} m^{BF} \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \bar{A}_{MED}^{BF}}_{\text{Término-2}} + \\ & \underbrace{T^{BF} \alpha_{GRANDE}^{BF} m^{BF} \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \bar{A}_{GRANDE}^{BF}}_{\text{Término-3}} + \\ & \underbrace{T^{BF} \sum_{i=1}^{\alpha_{\phi}^{BF} m^{BF}} K_{\phi}^{BF} A_{\phi}^{BF}}_{\text{Término-4}} \end{aligned} \quad (28).$$

En una simplificación adicional, la ecuación (28) se convierte en:

$$\bar{bG}^{BF} - \bar{bG}_{AYUNO} = \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \left( \alpha_{PEQUEÑO}^{BF} \bar{A}_{PEQUEÑO}^{BF} + \alpha_{MED}^{BF} \bar{A}_{MED}^{BF} + \alpha_{GRANDE}^{BF} \bar{A}_{GRANDE}^{BF} \right)$$

El último grupo de términos en el lado derecho son los términos de amplitud ponderada, que es la amplitud promedio. Por tanto, la ecuación (28) se puede reescribir además como:

$$\bar{bG}^{BF} - \bar{bG}_{AYUNO} = \left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right) \bar{A}^{BF} \quad \text{Y}$$

$\left( \lambda_{RÁPIDO}^{BF} K_{RÁPIDO}^{BF} + \lambda_{REG}^{BF} K_{REG}^{BF} + \lambda_{LENTO}^{BF} K_{LENTO}^{BF} \right)$  es un factor para las características de estilo de vida dadas. De forma similar para otras comidas, se pueden derivar relaciones, tales como:

$$\bar{bG}^{LU} - \bar{bG}_{AYUNO} = \left( \lambda_{RÁPIDO}^{LU} K_{RÁPIDO}^{LU} + \lambda_{REG}^{LU} K_{REG}^{LU} + \lambda_{LENTO}^{LU} K_{LENTO}^{LU} \right) \bar{A}^{LU}, \text{ y}$$

$$\bar{bG}^{SU} - \bar{bG}_{AYUNO} = \left( \lambda_{RÁPIDA}^{SU} K_{RÁPIDA}^{SU} + \lambda_{REG}^{SU} K_{REG}^{SU} + \lambda_{LENTO}^{SU} K_{LENTO}^{SU} \right) \bar{A}^{SU}. \text{ Así, el valor medio final de bG para un día modal se puede definir de acuerdo con la ecuación (29) como:}$$

$$\bar{bG} = \frac{T^{AYUNO}}{24} \bar{bG}_{AYUNO} + \frac{T^{BF}}{24} \bar{bG}^{BF} + \frac{T^{LU}}{24} \bar{bG}^{LU} + \frac{T^{SU}}{24} \bar{bG}^{SU} \quad (29).$$

Los valores medios  $\bar{bG}^{BF}$ ,  $\bar{bG}^{LU}$  y  $\bar{bG}^{SU}$  representan la bG media para el segmento de comida correspondiente. El resultado anterior, la ecuación (29) muestra que los detalles de la comida en la ecuación final de la comida se pliegan en una relación promedio simple en la que los promedios de un acontecimiento individual se ponderan en el tiempo como se muestra en la ecuación (29). La conclusión anterior de acuerdo con la presente invención se verificó en la simulación (FIG. 4). La relación 29 forma la base para segmentar el día según el acontecimiento de estilo de vida y examinarlo desde la perspectiva de reemplazarlo por un valor promedio significativo. Otro aspecto fundamental del algoritmo es el esquema de ponderación temporal. El efecto del desayuno pasado en la HbA1C actual no está igualmente ponderado. Dicho esquema de peso se deriva teóricamente en base al supuesto del tiempo de vida de los eritrocitos.

*Ponderación temporal*

5 La ponderación temporal de los valores de bG se vuelve relevante cuando el modelo de predicción se deriva entre los valores de SMBG y HbA1C. Como se mencionó previamente más arriba, cada cohorte tiene un tiempo de vida finito de aproximadamente 120 días. Por tanto, para este ejemplo, se considera un tiempo de vida de 120 días. Las células envejecidas se reemplazan constantemente por eritrocitos jóvenes. Así, en cualquier tiempo dado, cada edad de la cohorte variará de 0 a 119 días. Cada cohorte se expone por tanto a un subconjunto de datos de bG correspondientes. Considerando la glucohemoglobina en el tiempo actual y todos los valores de bG a lo largo de los últimos 120 días, entonces el valor de bG que tiene una antigüedad de 120 días influye solo en 1 de 120 cohortes y en ninguna de las otras cohortes con edades inferiores a 120 días. Por otra parte, el valor de bG actual afecta a todas las edades de las cohortes supervivientes, es decir, las últimas 120 cohortes. En el contexto de bG constante y considerando el aspecto fisiológico, esto sugiere que un valor de bG medio ponderado apropiado puede ayudar a mejorar la predicción de HbA1C.

15 En un ejercicio de simulación, se estableció un tiempo de vida L de 120 días y un número de cohortes N se hizo igual a 120 cohortes, donde la cohorte n.º 120 es la cohorte más antigua y la cohorte n.º 1 es la más nueva. Para una cohorte de L días de edad (considerando la cohorte más antigua), entonces el impacto de bG<sub>i</sub> en HbA1C se puede aproximar de acuerdo con la ecuación (30) como:

$$\frac{\sum_{i=1}^L bG_i \Delta T}{\sum_{i=1}^L \Delta T} = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L bG_i \quad (30),$$

25 donde bG<sub>i</sub> es el valor de glucosa en el i-ésimo día, donde el índice i es 1, 2, 3, ...L, desde la medición de glucosa más reciente a la medición más antigua. De forma similar, para una cohorte de L-1 días de edad, la bG media se puede definir de acuerdo con la ecuación (31) como:

$$\frac{\sum_{i=1}^{L-1} bG_i \Delta T}{\sum_{i=1}^{L-1} \Delta T} = \frac{1}{L-1} \sum_{i=1}^{L-1} bG_i \quad (31).$$

30 Y así sucesivamente. Al recoger pesos para la misma bG<sub>i</sub>, los pesos se pueden definir de acuerdo con la ecuación (32) como:

$$\left[ \left( \frac{1}{L} \right) bG_L \quad \left( \frac{1}{L} + \frac{1}{L-1} \right) bG_{L-1} \quad \dots \quad \left( \frac{1}{L} + \frac{1}{L-1} + \dots + \frac{1}{1} \right) bG_1 \right] \quad (32).$$

35 Se debe apreciar que el esquema de ponderación anterior corresponde a una serie armónica. Como tal, los pesos se denominarán en el presente documento como ponderación armónica.

40 La FIG. 8 muestra 4 esquemas de ponderación que se consideraron al desarrollar el modelo de predicción para HbA1C. Del uso de la ponderación armónica en la ecuación (32) anterior, está claro que los valores de bG más antiguos contribuyen progresivamente cada vez menos al valor de HbA1C. Si se considera el área bajo la curva armónica, entonces el período que cubre 60 días representa el 84,4 % del total, que se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3: Área bajo la curva armónica**

Período de visitas	Porcentaje de área
De=1 a=1	0
De=10 a=1	28,1
De=20 a=1	45,7
De=30 a=1	59,0
De=40 a=1	69,5
De=50 a=1	77,8
De=60 a=1	84,4
De=70 a=1	89,6

De=80 a=1	93,6
De=90 a=1	96,5
De=100 a=1	98,5
De=110 a=1	99,6
De=120 a=1	100

Los resultados adicionales mostraron que la ponderación temporal armónica es un esquema relevante en la determinación de la estimación de HbA1C basada en las mediciones de SMBG, y que el período a lo largo del cual los datos de SMBG contribuyen significativamente a la estimación de HbA1C es de aproximadamente 60 días (considerando en este caso como 120 días la vida de los eritrocitos. Se puede usar un razonamiento similar al considerar los eritrocitos para otras edades). Los resultados del análisis también respaldan que la recogida de valores de bG recogidos a lo largo de un período de visitas de aproximadamente 60 días proporciona la mejor estimación de HbA1C. En un modo de realización, la recogida tanto de mediciones de bG como del contexto asociado de la medición de bG en tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado es a lo largo de un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 meses. En otro modo de realización, se puede usar una ventana de tiempo pequeña, tal como variando de 1 semana a 4 semanas, como representativo del comportamiento de la glucosa cubriendo un período de 3 a 4 meses. En otros modos de realización, se puede usar un período corto, es decir, menos de 7 días, para proporcionar una predicción/indicación de la probable HbA1C de un paciente y/o del efecto que tiene una acción sobre la HbA1C de un paciente, por medio del cambio indicado por la HbA1C estimada. Dicha predicción, por ejemplo, se puede proporcionar usando los datos recogidos de un procedimiento (pruebas) de recogida centrada o estructurada (tal como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. de serie n.º 12/643338), y en particular, aquellos procedimientos que pueden tardar por ejemplo, menos de 7 días para llevarse a cabo. Por ejemplo, en un modo de realización particular, se proporciona un procedimiento de pruebas estructurado en el que se solicitan siete mediciones puntuales, por ejemplo, antes de cada comida, 2 horas después de cada comida y antes de acostarse, durante 3 días consecutivos, y después de las cuales se calcula la HbA1C y se proporciona como una predicción del nivel de HbA1c probable del paciente. Dicho procedimiento de pruebas estructurado también es útil en situaciones en las que es necesario revelar máximos de glucemia particulares y mínimos de glucemia de interés, especialmente en el caso de pacientes que no reciben insulina. Se debe apreciar que los modos de realización descritos anteriormente pueden permitir que el PS y el paciente revisen el tratamiento o el comportamiento actual para intentar alcanzar los objetivos seleccionados prescritos. Además, se debe apreciar que proporcionar dicha predicción/indicación de la probable HbA1C de un paciente y/o el efecto que tiene una acción sobre la HbA1C del paciente a partir de una HbA1C estimada resultante de cualquiera de los modos de realización descritos anteriormente se puede usar en el control del tratamiento mucho antes que tener que esperar 3 meses para obtener el valor de HbA1c real para ver si un fármaco, tal como por ejemplo, GLP1, es eficaz o no y, de este modo, potencialmente ahorrar tiempo para dicho control del tratamiento. En consecuencia, se debe apreciar que la HbA1C predicha resultante representa entonces una HbA1C futura, que puede proporcionar al paciente y/o al PS el nivel glucémico futuro del paciente (es decir, suponiendo que se mantenga el comportamiento actual de la glucosa). Los principios detrás del procedimiento usado para derivar un coeficiente de correlación para segmentos de comida de acuerdo con la presente invención se analizan ahora a continuación.

#### *Coefficiente de correlación para segmentos de comida*

Los datos de glucosa recogidos durante dos estudios clínicos independientes en 2003 y 2006 se usaron para determinar un coeficiente de correlación para segmentos de comida a partir del cual se puede diseñar un esquema de muestreo para su uso con el modelo de predicción de HbA1C. Los ensayos clínicos estudiaron el control de glucosa posprandial para comidas con diferente composición de comida. Los aspectos clave de cada uno de los dos estudios se resumen a continuación.

#### *Estudio de comidas de 2003*

1. El estudio se realizó durante 2003-2004. Se diseñó el estudio para examinar la respuesta a la comida de la inyección intravenosa rápida de insulina fija con respecto a las comidas con características de absorción de glucosa variables.

2. Los datos demográficos de los sujetos que participan en el estudio son:

- a. Número de sujetos = 23
- b. Número de bloques de estudio = 4
- c. Número de hombres = 12, número de mujeres = 11
- d. Edad (40±9) años
- e. Peso (75±15) kg

f. IMC ( $24,6 \pm 2,5$ )  $\text{kg/m}^2$

g. HbA1C ( $7,0 \pm 1,0$ ) %

5 3. Cada visita dura 4 días:

a. Día 1:

10 i. El sujeto llega por la tarde para equiparlo con instrumentos.

ii. Cena por la noche

iii. Monitorización puntual

15 b. Día 2:

i. 9 horas, comida de prueba (A, B, C, D, E y F)

20 ii. 15 horas, comida de almuerzo tardío

iii. 19 horas, cena

c. Día 3:

25 i. 9 horas, comida de prueba (A, B, C, D, E y F)

ii. 15 horas, comida de almuerzo tardío

30 iii. 19 horas, cena

d. Día 4:

35 i. El sujeto se marcha alrededor de la hora del desayuno

4. El número de bloques de estudio es 4. Un bloque de estudio es la repetición de visitas del sujeto para realizar el estudio de comidas con una comida de prueba y/o un algoritmo de tratamiento con insulina diferentes.

5. Los segmentos de comida se extrajeron del estudio de comidas de 2003. Los segmentos tuvieron una duración de:

40 a. 6 h, todas las comidas de prueba (a las 9:00)

b. 4 h, todos los almuerzos tardíos (a las 15:30)

45 c. 8 h, todas las cenas (a las 19:00)

*Estudio de comidas de 2006*

50 1. El estudio se realizó durante el año 2006-2007

2. Datos demográficos de los sujetos:

a. Número de sujetos = 12

55 b. Número de bloques de estudio = 4

c. Número de hombres = 7, número de mujeres = 5

d. Edad ( $45 \pm 9$ ) años

60 e. Peso ( $75 \pm 14$ ) kg

f. IMC ( $24,7 \pm 3,0$ )  $\text{kg/m}^2$

65 g. HbA1C ( $6,9 \pm 0,8$ ) %

3. Cada visita (bloque) dura 4 días:

a. Día 1:

- i. El sujeto llega por la tarde para equiparlo con instrumentos.
- ii. Cena por la noche
- iii. Monitorización puntual

b. Día 2:

- i. 9 horas, comida de prueba (A, B, E y F)
- ii. 15 horas, comida de almuerzo tardío
- iii. 19 horas, cena

c. Día 3:

- i. 9 horas, comida de prueba (A, B, E y F)
- ii. 15 horas, comida de almuerzo tardío
- iii. 19 horas, cena

d. Día 4:

- i. El sujeto se marcha alrededor de la hora del desayuno

4. El número de bloques de estudio es 4. Un bloque de estudio es la repetición de visitas del sujeto para realizar el estudio de comidas con una comida de prueba y/o un algoritmo de tratamiento con insulina diferentes.

5. Los segmentos de comida se extrajeron del estudio de comidas de 2006. Los segmentos tuvieron una duración de:

- a. 6 h, todas las comidas de prueba (a las 9:00)
- b. 4 h, todos los almuerzos tardíos (a las 15:30)
- c. 8 h, todas las cenas (a las 19:00)

Los marcadores de comida de prueba anteriores A-F describen la velocidad de comida. Las comidas marcadas A y B son comidas rápidas, las comidas marcadas C y D son regulares, y las comidas marcadas E y F son comidas de absorción lenta. Las comidas se clasificaron por un dietista profesional. El conjunto de datos del estudio de comidas proporcionó datos de bG discretos medidos con frecuencia, donde las tasas de muestreo para la ventana de tiempo que cubre las comidas de prueba fueron de 10 minutos. Las tasas de muestreo en otros tiempos varían de mediciones de 1 minuto a raramente cada hora, tal como durante la noche. También existe insulina específica, información de comidas mixtas ingeridas e intervenciones disponibles en los datos de bG. Se debe apreciar que el conjunto de datos de bG clínicos no incluía valores de HbA1C. A continuación, los valores de HbA1C se generaron artificialmente usando el modelo de Mortensen (ecuaciones (1)-(3)) con los datos de bG.

Está claro a partir del análisis anterior que existe una relación lineal entre la bG media real y la HbA1C. Entonces está claro que se podría simplemente centrar en la cuestión de determinar bien la bG media real o la HbA1C. Dadas las mediciones de bG continuas y/o frecuentes en los datos de bG, las curvas de bG se segmentaron a continuación en grupos relevantes y la correlación entre diversos parámetros, tales como el valor de glucosa mínimo, máximo, en el tiempo especificado, etc., se correlacionaron con la bG media real así como la HbA1C.

Con respecto a HbA1C, este valor se determinó introduciendo la curva de glucosa en las ecuaciones (1)-(3) del modelo de Mortensen. A este respecto, a continuación, los datos de la comida se dividieron en primer lugar en segmentos de comida. Cada uno de los segmentos de comida se ajustó a la curva y a continuación la señal resultante se repitió para crear como entrada una señal de entrada de bG de 150 días de duración. A continuación, el perfil resultante se pasó a través del modelo de Mortensen. (Ecuaciones (1)-(3)) para generar los valores de HbA1C. De esta manera se generó HbA1C para cada uno de los segmentos de comida.

A continuación, se examinaron varios predictores para correlacionarse con HbA1C. El predictor más significativo

descubierto por los autores de la invención fue una medición de bG tomada en un punto de tiempo posprandial particular. Para este predictor, se usó un coeficiente de correlación de Pearson como una función de bG(t) que se muestra trazado en la FIG. 9. El coeficiente de correlación para los segmentos de comida extraídos de los estudios clínicos de comidas de 2003 y 2006 muestra que existe una fuerte relación lineal entre la HbA1C y la medición de bG posprandial cuando  $t \geq 150$  minutos.

Aunque los coeficientes de correlación pueden diferir para diferentes estudios clínicos, en general se espera que las tendencias sean similares. Como se muestra en la FIG. 9, se observa una baja correlación en la 1.<sup>a</sup> hora; la correlación a continuación se comienza a incrementar y alcanza valores mayores que 0,8 durante 2,5 h posprandiales. Dicha variación se podría explicar por tipo de comida, cantidad de comida y tratamiento con insulina asociada. La baja correlación en las primeras horas posprandiales se debe a los transitorios provocados por variaciones debidas a la absorción de glucosa de las comidas y debidas a las características de absorción de insulina. A medida que los transitorios se extinguen, la correlación se incrementa. La correlación incrementada para los estudios clínicos también se debe a los siguientes motivos: los sujetos están bien motivados, por lo que, en general, su fluctuación glucémica se debería recuperar de manera bastante consistente para los sujetos durante el período posprandial.

Las variaciones en el comportamiento de la comida se deben a factores principales tales como la fisiología, la variación del contenido de la comida, las inexactitudes en las estimaciones de los parámetros fisiológicos, la configuración basal. Los coeficientes de correlación indican que las comidas se correlacionan muy fuertemente a la HbA1C cuando las mediciones de bG se realizan de forma posprandial en un intervalo de tiempo de alrededor de 3 horas. También está claro a partir de la simulación que la bG transitoria tiene un impacto comparativamente menor que el comportamiento en estado estable de la comida, que es el impulso relativamente lento y estable. La variabilidad en los transitorios tempranos es claramente indicativa de la falta de conocimiento específico de la variabilidad fisiológica del día a día y el conocimiento impreciso de la comida, pero la estrategia de control general en el último estado posprandial es importante para lograr una HbA1C baja.

La siguiente sección a continuación se centra en derivar un esquema de muestreo óptimo para la determinación de la bG media real y la HbA1C. El esquema de muestreo se determina usando las ecuaciones desarrolladas en secciones anteriores, tales como la ponderación de tiempo relacionada con el estilo de vida que aborda un día modal y la ponderación de glucosa que aborda los datos que cubren un período de visitas (es decir, el período entre visitas).

*Esquema de muestreo estructurado*

Usando datos clínicos del estudio de comidas de 2003, los perfiles de bG se generan combinando diversos segmentos de comida seleccionando aleatoriamente segmentos de perfil de bG de diferentes rangos de agrupación de comida y concatenando los segmentos. Los diversos rangos de agrupación de comida se enumeran en la tabla 4.

**Tabla 4: Rangos de agrupación de comida**

	<b>Desayuno</b>	<b>Almuerzo</b>	<b>Cena + Nocturno</b>
<b>HbA1C - baja</b>	Primer 1/3 de comidas de desayuno clasificadas	Primer 1/3 de comidas de almuerzo clasificadas	Primer 1/3 de comidas de cena clasificadas
<b>HbA1C - mediana</b>	Segundo 1/3 de comidas de desayuno clasificadas	Segundo 1/3 de comidas de almuerzo clasificadas	Segundo 1/3 de comidas de cena clasificadas
<b>HbA1C - alta</b>	Tercer 1/3 de comidas de desayuno clasificadas	Tercer 1/3 de comidas de almuerzo clasificadas	Tercer 1/3 de comidas de cena clasificadas

Los rangos de agrupación en la tabla 4 representan segmentos de comida y, en primer lugar se agrupan recogiendo los segmentos obtenidos de los períodos de tiempo de desayuno, almuerzo y cena y nocturno. Además, los segmentos de comida se clasificaron y ordenaron en orden ascendente en términos de los valores de HbA1C correspondientes de la simulación. A continuación, el grupo de comidas de desayuno se dividió en 3 grupos iguales seleccionando el primer tercio de las comidas de desayuno y se marcó como HbA1C - baja, a continuación el segundo tercio de las comidas de desayuno se marcó como HbA1C - mediana y el resto de las comidas de desayuno como HbA1C - alta. De manera similar, el almuerzo y la cena también se agrupan por rangos. En total, se crearon 9 rangos de agrupación de comida. Para crear una secuencia de bG basada en el estilo de vida, el estilo de vida se describe como el día modal que consiste en un desayuno que comienza a las 8 horas con uno del grupo de HbA1C (baja, mediana o alta); un almuerzo al mediodía con uno del grupo de HbA1C (baja, mediana o alta) y una cena a las 18 horas con una del grupo de HbA1C (baja, mediana o alta). De esta manera, se generaron 174 secuencias de bG que cubrirían diversas combinaciones.

Como se mencionó en la sección previa, si las mediciones de bG se realizan de forma posprandial alrededor del intervalo de tiempo cuando el coeficiente de correlación es alto (por ejemplo,  $t \geq 150$  minutos, FIG. 9), se puede anticipar una buena estimación de la HbA1C. Por lo tanto, los factores clave relacionados con una predicción utilizable de HbA1C a partir de una serie de mediciones de bG son los siguientes: (a) horario de la medición de bG, (b) número de mediciones de bG (en el intervalo de 2-6 mediciones por día), (c) exactitud de A1C predicha y (d) sesgo de la A1C predicha.

Según el estilo de vida (principalmente realizado para la comida en el modo de realización ilustrado), el esquema de muestreo se configuró de acuerdo con la tabla 5 como sigue:

5

**Tabla 5: Configuración del esquema de muestreo**

Centro de la ventana de muestreo (WinCen)	Determinar el tiempo esperado óptimo en el que se debe tomar una muestra para SMBG.
Tamaño de la ventana de muestreo (WinSize)	El margen/tolerancia con respecto a la ventana de tiempo de medición alrededor de WinCen.
Número de días (nDays)	Los datos SMBG se recogen a lo largo de un período de los últimos nDays días.
Número de muestras (nSamples)	El muestreo de bG se activa por acontecimientos. Con respecto a cada acontecimiento de comida, el número de muestras recogidas durante el número de días especificado, nDays. Como ejemplo, nSamples=50 significa que, como se describe por estilo de vida (FIG. 5) para el desayuno, existen 50 mediciones de bG que abarcan nDays, a continuación 50 mediciones para el almuerzo que abarcan los nDays y a continuación para la cena 50 mediciones que abarcan los nDays.
Proporción de muestreo, $\frac{nSamples}{nDays}$	Es la proporción del número de mediciones de glucosa con respecto al número de días (nDays) a lo largo de los que se recogen las muestras, para cada tipo de acontecimiento. Por ejemplo, nSamples=50 y nDays=70, entonces la proporción de muestreo=50/70.

A continuación se llevó a cabo una regresión lineal para predecir la HbA1C a partir de las mediciones SMBG, con lo que los valores de SMBG se procesaron mediante diversas estrategias de ponderación y promediado de estilo de vida. La FIG. 10 muestra el R<sup>2</sup> (valor de R cuadrado) a partir de la regresión lineal frente a HbA1C para diversos valores de WinCen y WinSize para el estilo de vida. Para el gráfico ilustrado de la FIG. 10, el período de visitas (nDays) es igual a 60 días, y el número de muestras (nSamples) también es igual a 60. Como se muestra, el mejor R<sup>2</sup> se centra en el tiempo posprandial de 190 minutos. De forma similar al trazar los resultados para el error cuadrático medio (FIG. 11) se observa que una medición posprandial de alrededor de 180 minutos proporciona un error mínimo en la estimación de HbA1C.

En la FIG. 12, una comparación entre la ponderación del estilo de vida diario y ninguna ponderación del estilo de vida diario muestra que la ponderación del estilo de vida diario produce un MSE (error cuadrático medio) más bajo.

La FIG. 13 muestra el impacto de nDays (período de visitas) y nSamples para WinCen de 190 minutos y WinSize de 50 minutos. Muestra que el MSE se reduce a medida que incrementa el número de mediciones de SMBG. En particular, existe un impacto de nDays. El número de días muestra que existe un número de días óptimo más allá del cual el R<sup>2</sup> no mejora. Para determinar los mejores nSamples y nDays, realmente se necesitaba mirar la proporción de muestreo, que es el número de muestras por acontecimiento (nSamples/nDays). El requisito era tener la proporción lo más pequeña posible con algún R<sup>2</sup> aceptable. Lo que se observó fue que por debajo de 0,5, ambos R<sup>2</sup> se deterioran a un ritmo rápido y también la distribución en sus valores se hizo mayor. Para una proporción de muestreo mayor que 0,5 y por encima, el valor de R<sup>2</sup> fue > 0,85. Para R<sup>2</sup>>0,9, se obtuvo una proporción de muestreo  $\frac{nSamples}{nDays}$  de 0,55 como se muestra en la FIG. 14.

30 **Modelo de regresión para estimar HbA1C**

Según el esquema de muestreo, a continuación los datos de bG muestreados se sometieron a regresión y se trazaron, que se muestran en las FIGS. 15A-E. Los resultados tabulados de la regresión se proporcionan en la tabla 6, que muestra que los parámetros para cada regresión lineal están estrechamente próximos entre sí. En las FIGS. 15A-E, la línea de predicción (línea central) y delimitadores de intervalo de confianza (IC) del 95 % (encima y debajo de las curvas) se muestran en los subgráficos. El IC del 95 % cubre un intervalo que se desvía aproximadamente un 0,26 % de HbA1C del valor nominal.

40

**Tabla 6: Parámetros de regresión lineal**

Figura	Delta	Pendiente	Intersección
15A	0,28	0,033	0,587

15B	0,27	0,033	0,581
15C	0,27	0,033	0,588
15D	0,28	0,033	0,547
15E	0,26	0,033	0,548

Las FIGS. 16A-E muestran que los delimitadores de IC contienen casi todas las observaciones de HbA1C. Se obtiene una pendiente de 0,033 o 1/30 de la regresión lineal. En resumen, los parámetros de muestreo SMBG óptimos junto con los parámetros de regresión para determinar un valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado se enumeran en la tabla 7.

**Tabla 7: Esquema de muestreo estructurado**

Parámetro	Valor óptimo
WinCen	190 min
WinSize	50 min
nSamples	45 muestras por acontecimiento
nDays	80 días
Función de ponderación	Armónico
Ponderación de estilo de vida	Sí
HbA1C estimada	$0,033\overline{bG}+0,5702$

#### 10 Validación

Para validar los resultados obtenidos anteriormente en la tabla 7, que se derivaron usando los segmentos de comida extraídos del estudio de comidas de 2003, se usó a continuación el estudio de comidas de 2006. De forma similar al estudio de comidas de 2003, se extrajeron todos los segmentos de comida del estudio de comidas de 2006. En total, se obtuvieron 286 segmentos de comida del estudio de 2006. Todos los segmentos de comida se ajustaron a continuación mediante una curva polinómica, y se ordenaron en orden ascendente por sus valores de HbA1C individuales (obtenidos usando el modelo de Mortensen). Los segmentos de comida a continuación se agruparon por rangos en grupos de la manera expuesta para el estudio de comidas de 2003. Usando los segmentos de comida, se generó una secuencia de bG que cubría una duración de 300 días según el estilo de vida previo usado en el estudio de comidas de 2003. La duración de la simulación también se estableció en 300 días. Los perfiles de bG y la HbA1C se almacenaron a continuación para su muestreo y predicción de HbA1C. En total se generaron 108 simulaciones.

Los valores de bG se muestrearon a continuación según el esquema de muestreo de la tabla 7. Usando los valores de bG muestreados para cada uno de los 108 casos de simulación, se determinó la bG media. La relación entre la bG media y HbA1C, determinada por simulación, se traza en las FIGS. 16A-E. Cada una de las FIGS. 16A-E es un subgráfico que simplemente repite un muestreo aleatorio según el esquema expuesto anteriormente. Cada subgráfico muestra la bG media estimada con la HbA1C real. Las líneas superior e inferior en cada subgráfico indicaron 3 desviaciones estándar (línea DE) del algoritmo de HbA1C predicha,  $0,033\overline{bG}+0,5702$ , (por ejemplo, línea central en cada subgráfico) como se determina previamente más arriba. Se debe apreciar que la distancia entre la línea DE y el comportamiento de la media en un promedio es del 0,44 % de HbA1C. Por lo tanto, como se esperaba, existió una degradación (distribución) en el valor de HbA1C estimado, sin embargo, la precisión resultante todavía estaba dentro del 3 % de CV.

A partir de los resultados anteriores, si se usa un  $R^2$  ligeramente menor, de 0,85, entonces el número de mediciones/acontecimientos se puede reducir a 45 a lo largo de 80 días. Con 3 acontecimientos de comida por día más una medición nocturna, entonces el número de mediciones es igual a 180 mediciones. Esto implica que se necesitan aproximadamente 2,25 mediciones/día según el esquema de muestreo descrito anteriormente para lograr un valor de HbA1C estimado que tenga una precisión dentro del 3 % de CV.

#### 40 Ejemplos de implementación

El esquema de muestreo y el algoritmo de predicción descritos anteriormente para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones puntuales estructuradas de glucemia se pueden implementar usando equipos informáticos, programas informáticos o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el esquema de muestreo y el algoritmo de predicción descritos anteriormente se pueden implementar en uno o más sistemas basados en microprocesadores, tales como un ordenador portátil u otros sistemas de procesamiento, tales como asistentes digitales personales (PDA), o directamente en dispositivos o medidores de glucosa de autocontrol (medidores de bG) equipados con capacidades de memoria y procesamiento adecuadas para procesar una secuencia cronológica de mediciones de un parámetro dependiente del tiempo medido en o sobre el cuerpo humano, a saber, del nivel de glucosa (por ejemplo, el nivel de glucosa (bG)).

En un modo de realización de ejemplo, el esquema de muestreo y el algoritmo de predicción se implementan en un programa informático que se ejecuta en un medidor de glucemia (bG) de autocontrol 100 como se ilustra en la FIG. 17. El medidor de bG 100 es común en la industria e incluye esencialmente cualquier dispositivo que pueda funcionar como un mecanismo de adquisición de glucosa. El medidor de bG 100 o mecanismo, dispositivo, herramienta o sistema de adquisición incluye diversos procedimientos convencionales dirigidos a extraer una muestra (por ejemplo, con un pinchazo en el dedo) para cada prueba, y hacer una determinación puntual del nivel de glucosa usando un instrumento que lee las concentraciones de glucosa por procedimientos de detección/medición ópticos, electroquímicos, electromecánicos o calorimétricos. Además, el medidor de bG 100 puede incluir catéteres permanentes y dispositivos de muestreo de líquido intersticial subcutáneo y/o se puede comunicar con dispositivos, tales como el monitor de glucosa continuo (MGC) 101, teniendo catéteres permanentes y dispositivos de muestreo de líquido intersticial subcutáneo, y/o una bomba de fármacos/dispositivo de infusión 103.

En el modo de realización ilustrado, el medidor de bG 100 incluye uno o más microprocesadores, tales como el procesador 102, que está conectado a un bus de comunicación 104, que puede incluir buses de datos, memoria y/o direcciones. El medidor de bG 100 puede incluir una interfaz de visualización 106 que proporciona gráficos, texto y otros datos desde el bus 104 (o desde una memoria intermedia de trama no mostrada) para su visualización en una pantalla de visualización 108. La interfaz de visualización 106 puede ser un controlador de visualización de una solución gráfica integrada que utiliza una parte de la memoria principal 110 del medidor 100, tal como la memoria de acceso aleatorio (RAM) y procesando desde el procesador 102 o puede ser una tarjeta gráfica dedicada. En otro modo de realización, la interfaz de visualización 106 y la pantalla de visualización 108 pueden proporcionar adicionalmente una interfaz de pantalla táctil para proporcionar datos al medidor de bG 100 de una manera bien conocida.

La memoria principal 110 en un modo de realización puede ser una memoria de acceso aleatorio (RAM), y en otros modos de realización puede incluir otra memoria tal como una ROM, PROM, EPROM o EEPROM, y combinaciones de las mismas. En un modo de realización, el medidor de bG 100 incluye una memoria secundaria 112 que puede incluir, por ejemplo, una unidad de disco duro 114 y/o una unidad de almacenamiento extraíble 116, que representa una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, una memoria flash, etc. La unidad de almacenamiento extraíble 116 lee y escribe en una unidad de almacenamiento extraíble 118 de una manera bien conocida. La unidad de almacenamiento extraíble 118 representa un disquete, una cinta magnética, un disco óptico, una unidad flash, etc. que se lee por, y se escribe en, por la unidad de almacenamiento extraíble 116. Como se apreciará, la unidad de almacenamiento extraíble 118 incluye un medio de almacenamiento utilizable por ordenador que tiene almacenado en el mismo programas y/o datos informáticos.

En modos de realización alternativos, la memoria secundaria 112 puede incluir otros medios para permitir que se carguen programas informáticos u otras instrucciones en el medidor de bG 100. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, una unidad de almacenamiento extraíble 120 y una interfaz 122. Los ejemplos de dichas unidades de almacenamiento extraíbles/interfaces incluyen un cartucho de programa y una interfaz de cartucho, un chip de memoria extraíble (tal como ROM, PROM, EPROM o EEPROM) y una toma asociada, y otras unidades de almacenamiento extraíbles 120 e interfaces 122 que permiten la transferencia de programas informáticos y datos desde la unidad de almacenamiento extraíble 120 al medidor de bG 100.

El medidor de bG 100 en un modo de realización incluye una interfaz de comunicaciones 124. La interfaz de comunicaciones 124 permite transferir programas informáticos y datos entre el medidor de bG 100 y un(os) dispositivo(s) externo(s) 132. Los ejemplos de la interfaz de comunicaciones 124 pueden incluir uno o más de un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, USB, firewire, en serie o paralelo, etc.), una ranura y tarjeta para PCMCIA, un transceptor inalámbrico, y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, el dispositivo externo 132 es un ordenador personal (PC), y en otro modo de realización es una asistencia digital personal (PDA). Todavía en otro modo de realización, el dispositivo externo 132 es una estación de acoplamiento en la que la interfaz de comunicación 124 es una interfaz de estación de acoplamiento. En dicho modo de realización, la estación de acoplamiento puede proporcionar y/o conectar uno o más de un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, USB, firewire, en serie o paralelo, etc.), una ranura y tarjeta PCMCIA, un transceptor inalámbrico, y combinaciones de los mismos. Los programas informáticos y los datos transferidos por medio de la interfaz de comunicaciones 124 están en forma de señales por cable o inalámbricas 128, que pueden ser electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales que se puedan enviar y recibir por la interfaz de comunicaciones 124. Por ejemplo, como se conoce, las señales 128 se pueden enviar entre la interfaz de comunicación 124 y el/los dispositivo(s) externo(s) 132 usando alambre o cable, fibra óptica, una línea telefónica, un enlace de teléfono móvil, un enlace de RF, un enlace de infrarrojos, otros canales de comunicaciones y combinaciones de los mismos.

En un modo de realización, el dispositivo externo 132 se usa para establecer un enlace de comunicación 130 entre el medidor de bG 100 y todavía otros dispositivos electrónicos tales como un ordenador personal (PC) remoto del paciente, y/o un ordenador del profesional sanitario (PS) 134, directa o indirectamente, tal como a través de una red de comunicación 136, tal como internet y/u otras redes de comunicación. La interfaz de comunicación 124 y/o el/los dispositivo(s) externo(s) 132 también se pueden usar para comunicarse con otros dispositivos de recogida y/o almacenamiento de datos tales como dispositivos de administración de insulina, teléfonos móviles, asistentes digitales

personales (PDA), etc. Las técnicas específicas para conectar los dispositivos electrónicos a través de conexiones por cable y/o inalámbricas (por ejemplo, USB y Bluetooth, respectivamente) son bien conocidas en la técnica.

En el modo de realización ilustrativo, el medidor de bG 100 proporciona un lector de tiras 138 para recibir una tira reactiva 140 de glucosa. La tira reactiva 140 es para recibir una muestra de un paciente 142, que se lee por el lector de tiras 138. Los datos, que representan la información proporcionada por la tira reactiva, se proporcionan por el lector de tiras 138 al procesador 102 que ejecuta un programa informático almacenado en la memoria 110 para realizar diversos cálculos, como se analiza en mayor detalle a continuación sobre los datos. Los resultados del procesador 102 al usar los datos se muestran en la pantalla de visualización 108 y/o se graban en la memoria secundaria 112, que se denominan en el presente documento datos de glucosa (bG) autocontrolados. Los datos de bG pueden incluir, pero sin limitarse a los mismos, los valores de glucosa del paciente 142, los valores de dosis de insulina, los tipos de insulina y los valores de parámetros usados por el procesador 102 para calcular valores de glucosa futuros, dosis de insulina suplementarias y suplementos de carbohidratos. Cada valor de glucosa y valor de dosis de insulina se almacena en la memoria 112 con una fecha y hora correspondientes. Un reloj 144 incluido del medidor de bG 100 suministra la fecha y hora actuales al procesador 102. El medidor de bG 100 proporciona además un(os) dispositivo(s) de entrada de usuario 146 tales como teclas, panel táctil, pantalla táctil, etc., para la entrada de datos, el control de programa, solicitudes de información y similares. También se conecta un altavoz 148 al procesador 102, y funciona bajo el control del procesador 102 para emitir alertas/recordatorios audibles y/o visuales al paciente de los tiempos diarios para mediciones de bG y acontecimientos, tales como, por ejemplo, tomar una comida, de posible hipoglucemia futura, y similares. También se proporciona una fuente de alimentación 150 adecuada para alimentar el medidor de bG 100 como es bien conocido para hacer que el medidor sea portátil.

Los términos "medio de programa informático" y "medio utilizable por ordenador" se usan en general para referirse a medios tales como la unidad de almacenamiento extraíble 116, un disco duro instalado en la unidad de disco duro 114, señales 128, etc. Estos productos de programa informático son medios para proporcionar programas informáticos al medidor de bG 100. La invención incluye dichos productos de programa informático.

Los programas informáticos (también llamados lógica de control de ordenador) se almacenan en la memoria principal 110 y/o la memoria secundaria 112. Los programas informáticos también se pueden recibir por medio de la interfaz de comunicaciones 124. Dichos programas informáticos, cuando se ejecutan, posibilitan que el medidor de bG 100 realice los rasgos característicos de la presente invención como se analiza en el presente documento. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan, posibilitan que el procesador 102 realice las funciones de la presente invención. En consecuencia, dichos programas informáticos representan controladores del medidor de bG 100.

En un modo de realización donde la invención se implementa usando programas informáticos, el programa informático se puede almacenar en un producto de programa informático y cargarse en el medidor de bG 100 usando la unidad de almacenamiento extraíble 116, la unidad de almacenamiento extraíble 120, la unidad de disco duro 114 o la interfaz de comunicaciones 124. La lógica de control (programa informático), cuando se ejecuta por el procesador 102, provoca que el procesador 102 realice las funciones de la invención como se describe en el presente documento.

En otro modo de realización, la invención se implementa principalmente en equipo informático usando, por ejemplo, componentes de equipo informático tales como circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC). La implementación de la máquina de estado de equipo informático para realizar las funciones descritas en el presente documento será evidente para los expertos en la(s) técnica(s) pertinente(s).

Aún en otro modo de realización, la invención se implementa usando una combinación tanto de equipo informático como de programa informático.

En un modo de realización de programa informático de ejemplo de la invención, los procedimientos descritos a continuación se implementan en el lenguaje de programación C++, pero se podrían implementar en otros programas tales como, pero sin limitarse a, Visual Basic, C, C#, Java u otros programas disponibles para los expertos en la técnica (o de forma alternativa usando lenguaje de escritura u otro lenguaje interpretable registrado usado en conjunto con un intérprete).

Como se menciona anteriormente, el medidor de bG 100 se usa por el paciente 142 para registrar, entre otras cosas, las lecturas de dosificación de insulina y los niveles de glucosa medidos puntuales. Dichos datos de bG obtenidos por el medidor de bG 100 en un modo de realización son transferibles por medio de la interfaz de comunicación 124 a otro dispositivo electrónico, tal como el dispositivo externo 132 (PC, PDA o teléfono móvil), o por medio de la red 136 al PC remoto y/o el ordenador de PS 134. Los ejemplos de dichos medidores de bG incluyen pero no se limitan a, el medidor Accu-Chek Active y el sistema Accu-Chek Aviva, ambos de Roche Diagnostics, Inc., que son compatibles con el programa informático de gestión de la diabetes Accu-Chek 360° para descargar los resultados de las pruebas a un ordenador personal o el programa informático Accu-Chek Pocket Compass para descarga y comunicación con un PDA. El programa se puede ejecutar en un servidor remoto y generar resultados. El resultado está disponible mediante uno o más modos de comunicación manifestados anteriormente. El dispositivo de programa también es funcional con dispositivos de terceros que se comunican con 132, 134

En consecuencia, se debe apreciar que el medidor de bG 100 incluye el programa informático y el equipo informático necesarios para procesar, analizar e interpretar los datos del paciente de diabetes autorregistrados (es decir, bG) de acuerdo con secuencias de flujo predefinidas (como se describe a continuación en detalle) y generar una salida de interpretación de datos apropiada. En un modo de realización, los resultados del análisis e interpretación de los datos realizados por el medidor de bG 100 en los datos de paciente almacenados se muestran en forma de un informe, gráficos de monitorización de tendencias y gráficas para ayudar a los pacientes a gestionar su afección fisiológica y respaldar las comunicaciones médico-paciente. En otros modos de realización, los datos de bG del medidor de bG 100 se pueden usar para generar informes (impresos o electrónicos) por medio del dispositivo externo 132 y/o el ordenador personal (PC) y/o el ordenador de PS 134.

El medidor de bG 100 proporciona además al usuario y/o su PS las posibilidades de a) editar descripciones de datos, por ejemplo, el título y la descripción de un registro; b) guardar registros en una localización específica, en particular en directorios definibles por el usuario como se describe anteriormente; c) recuperar registros para su visualización; d) buscar registros de acuerdo con diferentes criterios (fecha, hora, título, descripción, etc.); e) ordenar registros de acuerdo con diferentes criterios (por ejemplo, valores del nivel de bG, fecha, hora, duración, título, descripción, etc.); f) borrar registros; g) exportar registros; y/o h) realizar comparaciones de datos, modificar registros, excluir registros como es bien conocido.

Como se usa en el presente documento, el estilo de vida se describe en general como un patrón en los hábitos de una persona, tal como las comidas, el ejercicio y el horario laboral. Adicionalmente, la persona puede estar tomando medicamentos, tal como tratamiento con insulina o fármacos orales que se deben tomar de forma periódica. La presente invención considera implícitamente la influencia de dicha acción sobre la glucosa.

#### *Estimación de la bG media real y la HbA1C*

Con referencia también a la FIG. 18, se describe un procedimiento 200 de acuerdo con un modo de realización de la presente invención. En la etapa 202, se capturan las mediciones (es decir, puntuales) de bG del paciente 142. En un modo de realización, cada una de las mediciones puntuales de bG se captura por medio de la tira 140 provista de una muestra del paciente que a continuación se lee a su vez por un lector de tiras y se analiza por el procesador 102 para dar la medición de bG del paciente 142. En otros modos de realización, las mediciones de bG se pueden capturar en tiempos dictados por el monitor de glucosa continuo 101 y/u ordenados por el paciente. Como se conoce bien, el resultado de una medición de bG recién realizada se muestra al paciente en la pantalla de visualización 108 así como se almacena tal como, por ejemplo, en la memoria 112 conjuntamente con una hora (por ejemplo, GMT) y la fecha de la medición, por medio del procesador 102 leyendo el reloj 144 en la etapa 202.

En un modo de realización y, en general, como se menciona anteriormente, el medidor de bG 100 almacena los resultados de las mediciones de glucosa (bG) en su memoria 112 junto con un sello de fecha y hora e información de acontecimientos asociada para crear una secuencia cronológica o conjunto G de mediciones puntuales de bG, tales como las mediciones  $bG_1^k$ ,  $bG_2^k$ ,  $bG_3^k$ ,  $bG_4^k$  y  $bG_5^k$ , donde k es el día. El conjunto de mediciones G se ordena incrementando el tiempo y puede abarcar varios días. En un modo de realización, la fecha almacenada en la memoria con la medición consiste en alguna representación de día/mes/año, y el tiempo consiste en alguna representación de la hora del día (por ejemplo, hh:mm:ss). En otros modos de realización, se pueden usar otros procedimientos de registro de fecha y hora, tal como por ejemplo, usar un calendario juliano y un intervalo de recuento alternativo para el tiempo.

Junto con cada medición de bG, se le solicita al paciente que introduzca información de acontecimientos respecto al estilo de vida del paciente. En un modo de realización, el medidor 100 tiene suficiente memoria para mantener los datos de bG durante al menos 60 días con la información de acontecimientos asociada respecto al estilo de vida del paciente. En un modo de realización, el estilo de vida se clasifica por la información respecto a los siguientes acontecimientos: desayuno, almuerzo, cena, tentempié, ejercicio, actividad física, estrés y, opcionalmente, cualquier otro acontecimiento pertinente que se ajusta de forma personalizada en el medidor. Al igual que con las mediciones de bG, dichos acontecimientos se sellan con la hora y se asocian con una descripción del acontecimiento, tal como, por ejemplo, magnitud, intensidad, duración, etc. Otras caracterizaciones de acontecimientos de este tipo se describen más completamente en las solicitudes de EE. UU. de ser. n.ºs 11/297.733 y 12/119.201 pendientes de trámite, que se incorporan en el presente documento por referencia. La entrada manual de la descripción del acontecimiento por el paciente en un modo de realización se realiza mediante un cuestionario presentado al paciente en el medidor 100. En un modo de realización, el cuestionario se proporciona por un PS o se diseña para configurarse por el paciente de acuerdo con las instrucciones proporcionadas contenidas en el medidor 100. En otro modo de realización, el medidor 100 está provisto de recordatorios programados (es decir, alarmas) que se proporcionan en un momento particular para registrar dicha información de acontecimientos, por ejemplo, por medio del cuestionario, dentro de la ventana de cumplimiento de acuerdo con el esquema de muestreo de la tabla 7. Se puede proporcionar un programador de acontecimientos 300 (FIG. 19) para este propósito y ejecutarse por el procesador 102 del medidor 100, en el que un ejemplo del mismo se analiza a continuación.

La FIG. 19 representa un procedimiento del programador de acontecimientos 300. En la etapa 302, se incrementa un

temporizador T sincronizado con el reloj 144 en el que en la etapa 304, el procesador 102 verifica un esquema de muestreo estructurado, tal como incluido en un archivo de protocolo proporcionado en la memoria 110 o 112, para ver si la hora T actual coincide con una hora de alarma para introducir información de acontecimientos. Se debe apreciar que el esquema de muestreo estructurado proporciona horas diarias (y, por lo tanto, alarmas) para dichas recogidas. Además,  $\Delta T$  puede ser periódico o determinado por otro algoritmo donde el algoritmo determina  $\Delta T$  dinámicamente para así cumplir con los requisitos de la tabla 7. Si es así, a continuación en la etapa 306 el procesador 102 proporciona una alarma, tal como una señal de audio por medio del altavoz 148, señal visual por medio de la pantalla de visualización 108, señal táctil (por ejemplo, vibraciones), mensaje de correo electrónico, SMS, etc. al paciente 142. En la etapa 308, después de que el paciente 142 confirma la alarma por medio del uso de la interfaz de usuario 146, la inserción de una tira 140 en el lector de tiras 138, o después de algún período de tiempo establecido, tal como al expirar un temporizador de cuenta regresiva, el procesador solicita al paciente 142 que ingrese la información de acontecimientos, por medio del cuestionario mostrado en la pantalla de visualización 108 por el procesador 102.

En la etapa 310, si el procesador 102 no puede detectar una entrada por medio de la interfaz de usuario 146, después de expirar otro temporizador de cuenta regresiva, por ejemplo, 300 segundos (o en otros modos de realización, el temporizador puede variar de unos pocos minutos a media hora, y preferentemente de 5 a 10 minutos), a continuación el procesador 102 en la etapa 312 restablece la alarma para un tiempo futuro T que todavía está dentro de la ventana de cumplimiento de la tabla 7 para recoger la información de acontecimientos. Si se hizo y se detectó una entrada en la etapa 310, tal como se colocó en la memoria temporal 110 por medio del procesador que acepta la introducción desde la interfaz de usuario 146, en la etapa 314 el procesador 102 almacena la entrada en la memoria 112 de la manera analizada s previamente más arriba.

Si en la etapa 304, el esquema de muestreo estructurado en la memoria 110 o 112 no tiene una alarma para el procesador 102, a continuación el procesador 102 en la etapa 316 verificará cualquier acontecimiento desencadenado, por ejemplo, iniciado automáticamente por medio de otro procedimiento de ejecución del medidor 100 o iniciado por el paciente por medio de la interfaz de usuario 146. Si no se detecta ninguno, entonces el procesador 102 vuelve a la etapa 302 y se repiten los procedimientos del programador de acontecimientos 300. Si se detecta un acontecimiento desencadenante, a continuación en la etapa 318 el procesador 102 verifica si se necesita una entrada para el acontecimiento desencadenado, tal como haciendo una búsqueda en el archivo de perfil. Si se necesita una entrada, a continuación el procedimiento va a la etapa 308, y si no, el procedimiento vuelve a la etapa 302 y se repite. Se debe apreciar que el programador 300 cuando se ejecuta por el procesador 102 del medidor 100 indica y, en consecuencia, registra una medición de SMBG y la información de acontecimientos asociada (por ejemplo, ejecutando el cuestionario) de conformidad con el esquema de medición proporcionado de acuerdo con la tabla 7. Cualquier acontecimiento imprevisto también se puede ingresar en la memoria 112 del medidor 100 en cualquier momento por el paciente 142 por medio de la ejecución manual del cuestionario en el medidor 100, por ejemplo, un acontecimiento desencadenado en la etapa 312.

Volviendo a la FIG. 18, en la etapa 204, el procesador 102 verifica para determinar si los datos de bG se recogieron de manera conforme. Los datos conformes en la etapa 204 significa que las reglas y pautas para recoger datos que bien se cumplieron de forma bien programática o manual por el usuario. En un modo de realización, la verificación de cumplimiento incluye: verificar para ver si el número de días en los datos de bG cumple con el número mínimo necesario para satisfacer el requisito de nDay (es decir, un período predeterminado, que en un modo de realización es >2 semanas si un PS desea usar unas pocas semanas de datos para predecir una HbA1C futura y una bG media real para revisar el tratamiento o el comportamiento actual de un paciente para tratar de alcanzar sus objetivos seleccionados, >80 días para un resultado que tenga un CV <3 %, o cualquier cantidad de días en ese intervalo para una instantánea); y verificar para ver si un número mínimo de las muestras (nSample) recogidas en un acontecimiento de muestreo solicitado por el esquema de recogida (es decir, una cantidad predeterminada, que en un modo de realización preferente es >45, pero en otros modos de realización puede ser alguna otra cantidad que es razonable para el estilo de vida de un paciente y/o para abordar una necesidad o pregunta deseada como se determine por el PS) también satisface el requisito de ventana de tiempo de muestreo (por ejemplo, WinSize <50 minutos). Por ejemplo, en otro modo de realización, el esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria es para una instantánea que proporciona una predicción del nivel de HbA1c probable y/o del efecto que tiene una acción sobre la HbA1C de un paciente, por medio del cambio indicado por la HbA1C estimada. El esquema de muestreo estructurado tiene los siguientes parámetros que el procesador 102 verifica los datos de bG en la memoria 112 como se describió anteriormente que resultaron de una recogida estructurada de siete mediciones puntuales (antes de cada comida, 2 horas después de cada comida y antes de acostarse, durante 3 días consecutivos): nDays es al menos 3 días, y las nSamples es al menos 21 mediciones de bG con un WinSize <50 minutos. En un modo de realización, la cantidad y el período predeterminados se leen por el procesador 102 del esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria, y en un modo de realización, se seleccionan de una pluralidad de diferentes esquemas de muestreo estructurado (por ejemplo, procedimientos de recogida centrada o estructurada). El resultado de la verificación de los datos de bG recogidos es bien sí o no. En la etapa 206, opcionalmente, el procesador 102 a continuación verifica la distribución del tiempo de las muestras de bG con respecto al centro de la ventana para ver si existe un sesgo. Si existe, a continuación en la etapa 208 se puede añadir una corrección para el sesgo a los datos. Por ejemplo, si el tiempo para la medición de bG con respecto al tiempo promedio posprandial seleccionado está sesgado, a continuación el algoritmo introducirá sistemáticamente un retardo en la medición futura de bG, tal como alertando al paciente de esto último con respecto al tiempo de medición seleccionado o puede generar una alerta adicional para la

medición en un momento posterior y, por tanto, a lo largo de un período de días, retirar el sesgo del tiempo promedio de medición.

5 En otro modo de realización, una penalización asociada en la precisión del valor estimado se puede marcar en la etapa 208 de modo que se indique un mensaje de advertencia de sesgo con los resultados proporcionados en la etapa 214. Después de la etapa 204, y la etapa opcional 206, si los datos de bG están conformes, se invocan los procedimientos de estimación de las etapas 210 y 212. En la etapa 210, el procedimiento de estimación como se mencionó  
10 previamente más arriba en referencia a la FIG. 7 agrupa por rangos los datos según el estilo de vida según el acontecimiento. La bG media ponderada se determina a continuación usando la ponderación temporal (ponderación armónica), con lo que cada una de las bG medias ponderadas se pondera a continuación además en el tiempo según el peso relacionado con el estilo de vida. El valor resultante de la etapa 210 es la estimación del valor de bG media real. Opcionalmente, el valor de bG estimado se proporciona con una ventana de incertidumbre alrededor del valor predicho como se muestra en las FIGS. 16A-E. En la etapa 212, la HbA1C estimada se determina a continuación resolviendo la ecuación dada en la tabla 7 usando el valor de bG estimado de la etapa 212, y los resultados se  
15 proporcionan a continuación en la etapa 214.

En otro modo de realización, una potenciación del modelo anterior en la tabla 7 es obtener un valor de HbA1C a partir de un ensayo de HbA1C, que a continuación se puede usar como el valor de intersección  $c$  específico del paciente, en lugar del valor dado de 0,5702. Dicho modo de realización se considera una HbA1C estimada con una calibración de un punto. Todavía en otro modo de realización, otra potenciación del modelo anterior en la tabla 7 sería obtener la HbA1C usando un ensayo de HbA1C en dos puntos diferentes en el tiempo. A continuación, estos valores de HbA1C se pueden usar para determinar un valor de intersección  $c$  específico de un paciente y la pendiente  $m$ . En dicho modo de realización, los dos valores de HbA1C del ensayo de HbA1C no varían en más del 0,5 % para proporcionar una buena pendiente  $m$  fiable, suponiendo que los ensayos sean de alta calidad (es decir,  $CV < 2\%$ ). En otro modo de  
20 realización, el procedimiento 200 puede a continuación solicitar si el archivo de protocolo usado para la recogida por el programador 300 se necesita actualizar en la etapa 216. Si es así, el archivo de protocolo se actualiza en la etapa 218 por medio de, por ejemplo, aceptar la entrada del usuario por medio de la interfaz de usuario 146, por ejemplo, desde el procesador 102 volviendo a ejecutar un cuestionario de configuración en la pantalla de visualización 108, recibiendo cambios de protocolo desde el ordenador de PS 134 cuando está conectado a la estación de acoplamiento 132, y combinaciones de los mismos. Después, el procedimiento pasa a la etapa 202 y se repite.  
25  
30

Todavía en otros modos de realización, la etapa 202 de recogida, junto con el programador 300, se realiza únicamente en el medidor 100, en el que las etapas 204-218 del procedimiento se realizan en el ordenador de PS 134. En dicho modo de realización, el ordenador de PS 134 también puede proporcionar capacidades adicionales, tales como el uso de los datos de bG recogidos con otros modelos para realizar comparaciones con los resultados del modelo de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, en un modo de realización, el PS podría ejecutar los datos de bG recogidos a través de un modelo basado en la población de HbA1C derivado de datos de glucosa monitorizados continuamente.  
35

Como se mencionó previamente más arriba, en un modo de realización, la alerta y la recogida mediante el procesamiento de mediciones de bG y el contexto asociado de la medición de bG en los tiempos diarios y los acontecimientos se pueden especificar mediante el esquema de muestreo estructurado que se almacena en la memoria. En un modo de realización, los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado son tiempos posprandiales. En otro modo de realización, los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado son tres tiempos posprandiales y otro tiempo. Todavía en otro modo de realización, los acontecimientos especificados por el esquema de muestreo estructurado es un tiempo específico con respecto al comienzo de una comida. Aún en otro modo de realización, uno de los acontecimientos especificados por el esquema de muestreo estructurado es un aspecto del comportamiento de la glucosa relacionado con el valor de bG medio real estimado, que en un modo de realización, el aspecto es un valor de media con respecto a máximo de bG. Todavía en otro modo de realización, los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado son de aproximadamente 140 a aproximadamente 240 minutos después de una hora de comida. En otro modo de realización, los tiempos diarios y los acontecimientos especificados por un esquema de muestreo estructurado se adaptan a un patrón de estilo de vida diario del paciente. Aún en otro modo de realización, los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado varían de aproximadamente 140 a aproximadamente 240 minutos después de una hora de comida de acuerdo con el patrón de estilo de vida diario del paciente.  
40  
45  
50

En otro modo de realización, el procesador 102 se programa además para ponderar una medición de bG si la recogida de la medición de bG se realizó dentro de un intervalo de tiempo de los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado, con lo que en un modo de realización el intervalo de tiempo es como máximo  $\pm 50$  minutos. Se debe apreciar que el intervalo de tiempo también captura la información de si las mediciones, que típicamente se realizan por el paciente en tiempos aleatorios alrededor de un tiempo recomendado, se encuentran dentro o fuera del intervalo de tiempo. Dicha información se puede usar por el procesador 102 para evaluar si el estilo de vida del paciente se ha capturado apropiadamente como se refleja en el esquema de muestreo estructurado y/o si el paciente requiere formación tal como, por ejemplo, si un número umbral de medición dentro del intervalo de tiempo no se cumple a lo largo de un período de tiempo. Por ejemplo, en un modo de realización, si no se alcanza dicho número umbral de mediciones, el procesador 102 proporciona un mensaje en la pantalla de visualización 108 que indica un problema de recogida y puede proporcionar una recomendación, tal como formas de mejorar el cumplimiento de la recogida.  
55  
60  
65

- 5 Todavía en otro modo de realización, el procesador 102 se programa además para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas si se ha recogido una cantidad predeterminada de las mediciones de bG por cada uno de los tiempos diarios y los acontecimientos. En un modo de realización preferente, la cantidad predeterminada es de al menos 80 días, y en otro modo de realización de al menos 60 días. Todavía en otro modo de realización, el procesador se programa además para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas si se ha recogido la cantidad predeterminada de las mediciones de bG por cada uno de los tiempos diarios y los acontecimientos, y si la recogida de las mediciones de bG se produjo dentro de un período predeterminado de al menos 2 semanas. Todavía en otro modo de realización, se pueden usar otros períodos predeterminados, tales como al menos 3 días para proporcionar una predicción de un nivel de HbA1c probable y/o del efecto que tiene una acción (es decir, ejercicio, dieta, seguir una receta médica, dormir, cambiar de hábito(s), un cambio en una(s) condición/condiciones fisiológica(s) y/o psicológica(s), etc.) en la HbA1C de un paciente, por medio del cambio indicado por la HbA1C estimada.
- 10
- 15 En resumen, los modos de realización de la presente invención abordan los problemas manifestados señalados en los antecedentes de la invención. Algunas de las ventajas señaladas de los modos de realización de la presente invención incluyen, por ejemplo y sin limitarse a las mismas, que no se necesita devolver los parámetros del modelo ya que el modelo de predicción (solución) es robusto y más exacto que las otras soluciones que se basan exclusivamente en mediciones de SMBG que no consideran el contexto de muestreo; no se necesita actualizar los parámetros del modelo; y que el protocolo/conjuntos de reglas de medición están definidos. Adicionalmente, se proporcionan soluciones específicas para el paciente, ya que el procedimiento se puede personalizar para el estilo de vida de un paciente, que se extrae de los datos del paciente recogidos a lo largo de un período de tiempo o recogidos por medio de una entrevista con el paciente, y se tiene en cuenta con la ponderación relacionada con el estilo de vida.
- 20
- 25 Se debe apreciar que el modelo de predicción se basa en la fisiología, en el que la fisiología fundamental detrás de la formación de HbA1C se usa para deducir el impacto de bG en HbA1C. La fisiología fija captura la esencia de HbA1C y la HbA1C resultante es entonces una medida de la glucemia global según un proceso biológico estándar. Esto significa que se descarta la fisiología específica del paciente. Usar dicha métrica que sea independiente de la fisiología específica del paciente es útil para ayudar a un PS a evaluar mejor el nivel glucémico usando una base consistente.
- 30 Con los modos de realización de la presente invención, se puede usar un conjunto de datos reciente para predecir una HbA1C futura que indicará el impacto del estilo de vida actual del paciente si se mantiene y continúa.
- Habiendo descrito la divulgación en detalle y por referencia a modos de realización específicos de la misma, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la divulgación definida en las reivindicaciones adjuntas. Más específicamente, aunque algunos aspectos de la presente divulgación se identifican en el presente documento como preferentes o en particular ventajosos, se contempla que la presente divulgación no se limite necesariamente a estos aspectos preferentes de la divulgación.
- 35

Lo que se reivindica es:

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento implementado por ordenador para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones de glucemia (bG) puntuales de un paciente que comprende:
- recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en tiempos y acontecimientos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado;
- ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado;
- en el que la ponderación se basa tanto en la duración entre comidas como en la antigüedad de las mediciones de bG;
- determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y
- proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado son tiempos posprandiales.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las mediciones de bG recogidas se recogen a lo largo de 3 días consecutivos para proporcionar una predicción de un nivel de HbA1c probable y/o del efecto que tiene una acción sobre la HbA1C del paciente.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de los acontecimientos especificados por el esquema de muestreo estructurado es un tiempo específico con respecto al comienzo de una comida.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado son de aproximadamente 140 a aproximadamente 240 minutos después de una hora de comida.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los tiempos diarios y los acontecimientos especificados por un esquema de muestreo estructurado se adaptan a un patrón de estilo de vida diario del paciente.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el esquema de muestreo estructurado requiere la recogida de la medición de bG dentro de un intervalo de tiempo desde los tiempos diarios especificados por el esquema de muestreo estructurado para ponderar una medición de bG.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el esquema de muestreo estructurado requiere la recogida de una cantidad predeterminada de las mediciones de bG por cada uno de los tiempos diarios y los acontecimientos antes de que el procedimiento pueda proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el esquema de muestreo estructurado requiere la recogida de las mediciones de bG dentro de un periodo predeterminado antes de que el procedimiento pueda proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la ponderación se basa en la ponderación temporal armónica.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las mediciones de bG recogidas con una antigüedad de más de 120 días tienen un peso de cero.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el valor de bG ( $\overline{bG}$ ) medio real estimado se determina promediando los valores de bG medios para los tiempos diarios, definiéndose cada uno como:

$$\overline{bG} = \frac{T^{AYUNO}}{24} \overline{bG}_{AYUNO} + \frac{T^{BF}}{24} \overline{bG}^{BF} + \frac{T^{LU}}{24} \overline{bG}^{LU} + \frac{T^{SU}}{24} \overline{bG}^{SU}, \text{ donde } \overline{bG}_{AYUNO}$$

es una medición de bG especificada en el esquema de muestreo estructurado en un tiempo después de un tiempo de ayuno,  $\overline{bG}^{BF}$  es una medición de bG especificada en el esquema de muestreo estructurado en un tiempo posprandial después de un tiempo de desayuno,  $\overline{bG}^{LU}$  es una medición de bG especificada en el esquema de muestreo

estructurado en un tiempo posprandial después de un tiempo de almuerzo,  $\overline{bG}^{SU}$  es una medición de bG especificada en el esquema de muestreo estructurado en un tiempo posprandial después de una hora de cena, y cada T respectivo representa la duración del tiempo entre acontecimientos de comida consecutivos.

- 5 13. Un sistema para proporcionar tanto un valor de glucemia medio real estimado como un valor de glucohemoglobina (HbA1C) estimado a partir de mediciones de glucemia (bG) puntuales que comprende:
- una pantalla de visualización;
- 10 memoria; y
- un procesador programado:
- 15 para recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en tiempos y acontecimientos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria;
- para ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado;
- 20 en el que la ponderación se basa tanto en la duración entre comidas como en la antigüedad de las mediciones de bG;
- para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y
- 25 para proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados a la pantalla de visualización.
- 30 14. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende:
- un medidor de monitorización de glucemia que tiene memoria y un primer procesador programado para recoger tanto las mediciones de bG como el contexto asociado de la medición de bG en los tiempos diarios especificados por un esquema de muestreo estructurado proporcionado en la memoria; y
- 35 un ordenador que tiene una pantalla de visualización, memoria y un segundo procesador programado:
- para recibir las mediciones de bG recogidas y el contexto asociado del medidor;
- para ponderar cada una de las mediciones de bG recogidas en base al contexto asociado;
- 40 para determinar el valor de bG medio real estimado y el valor de HbA1C estimado a partir de las mediciones ponderadas de las mediciones de bG recogidas; y
- 45 para proporcionar los valores de bG medios reales estimados y los de HbA1C estimados a la pantalla de visualización.

TIEMPO	COHORTE - 1 $C_1$	COHORTE - 2 $C_2$	...	COHORTE - n $C_n$
$t_1$	HB HB A HB A IC			
...	...	...	...	...

FIG. 1

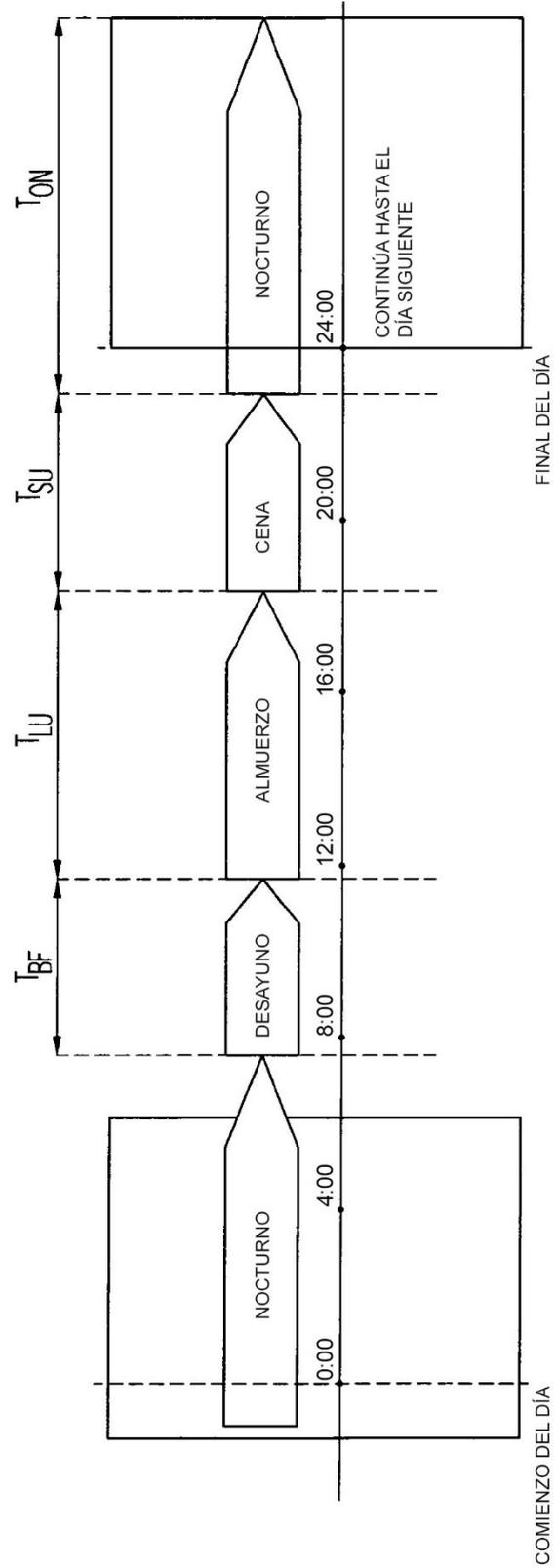


FIG. 5

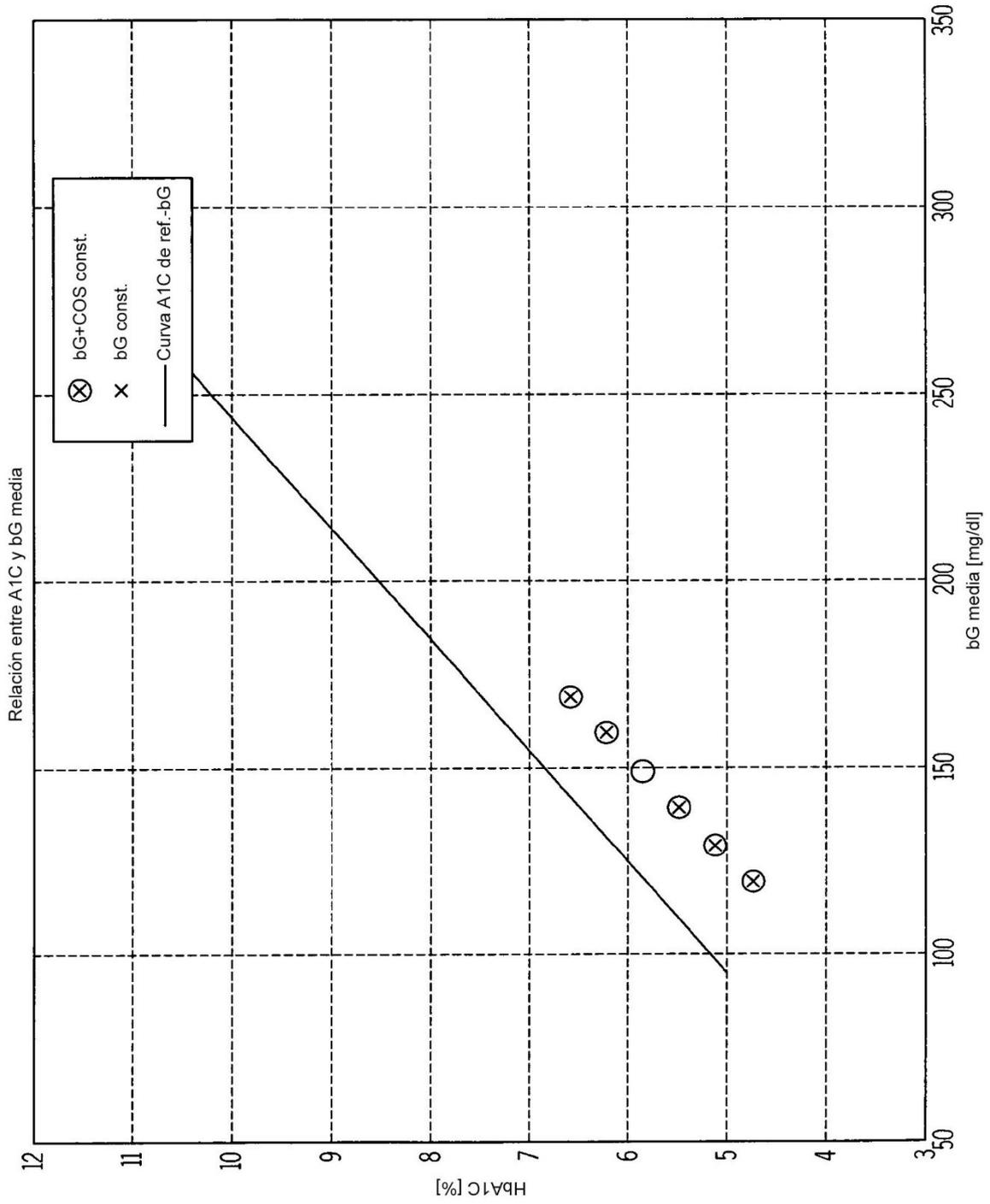


FIG. 2

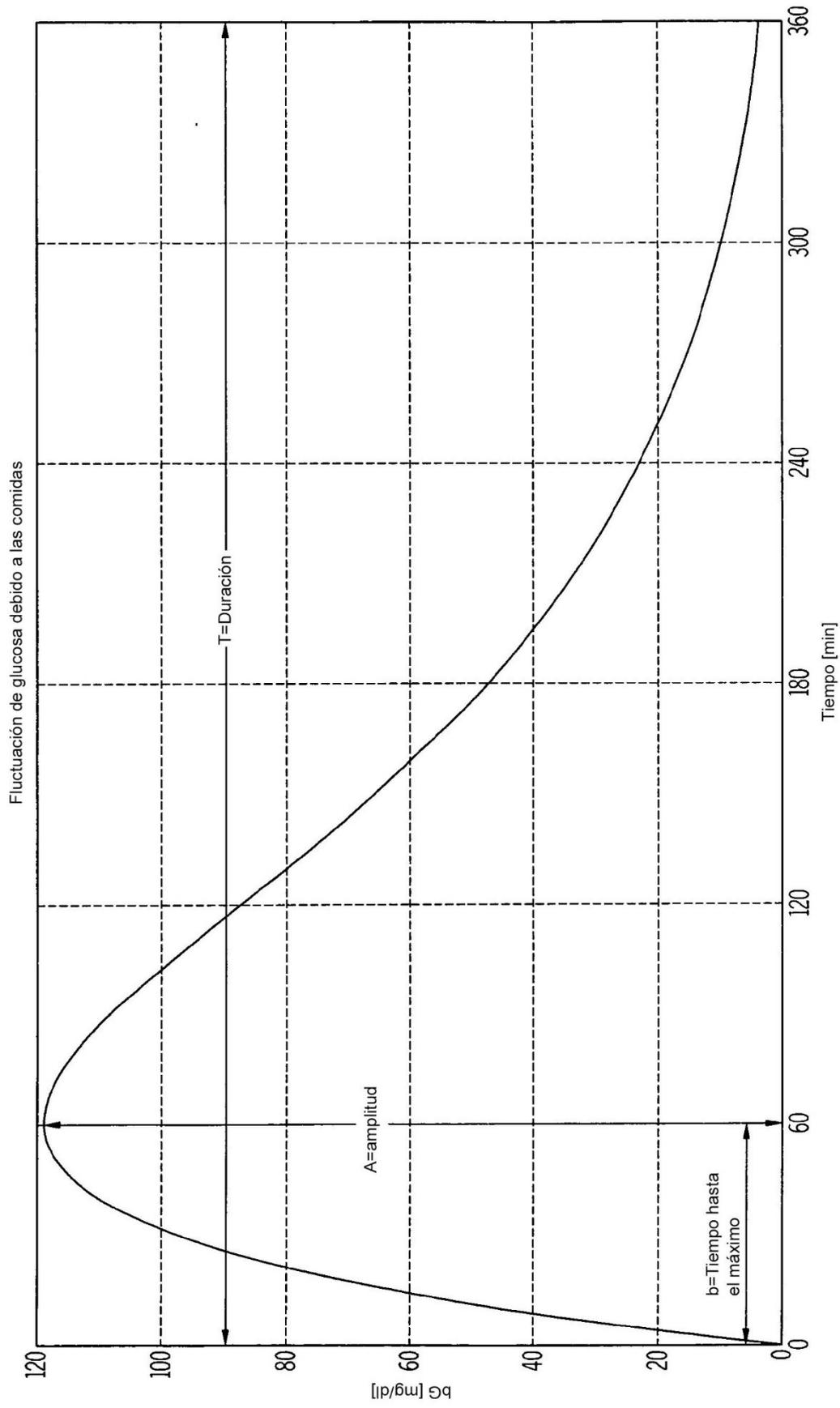


FIG. 3

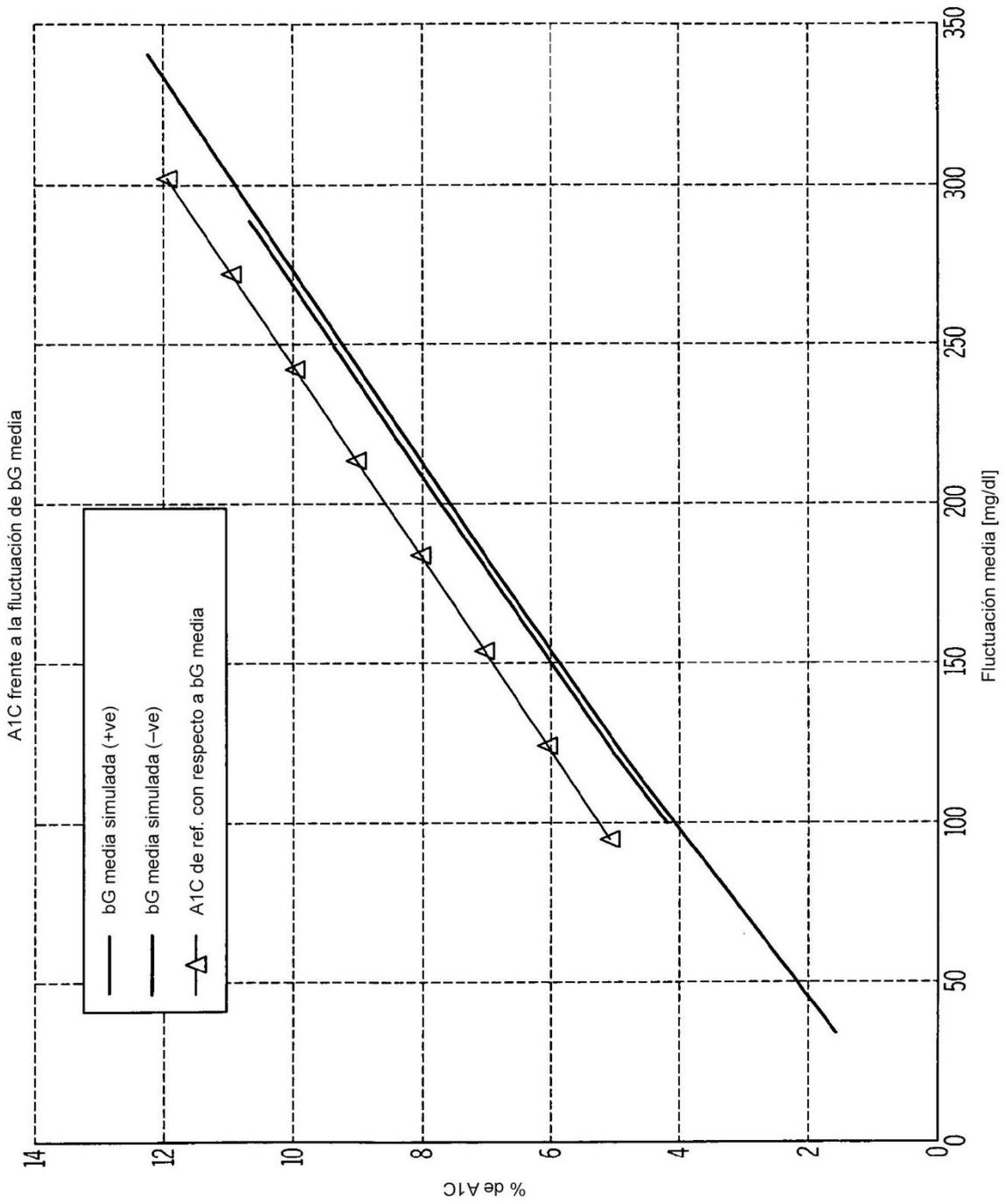


FIG. 4

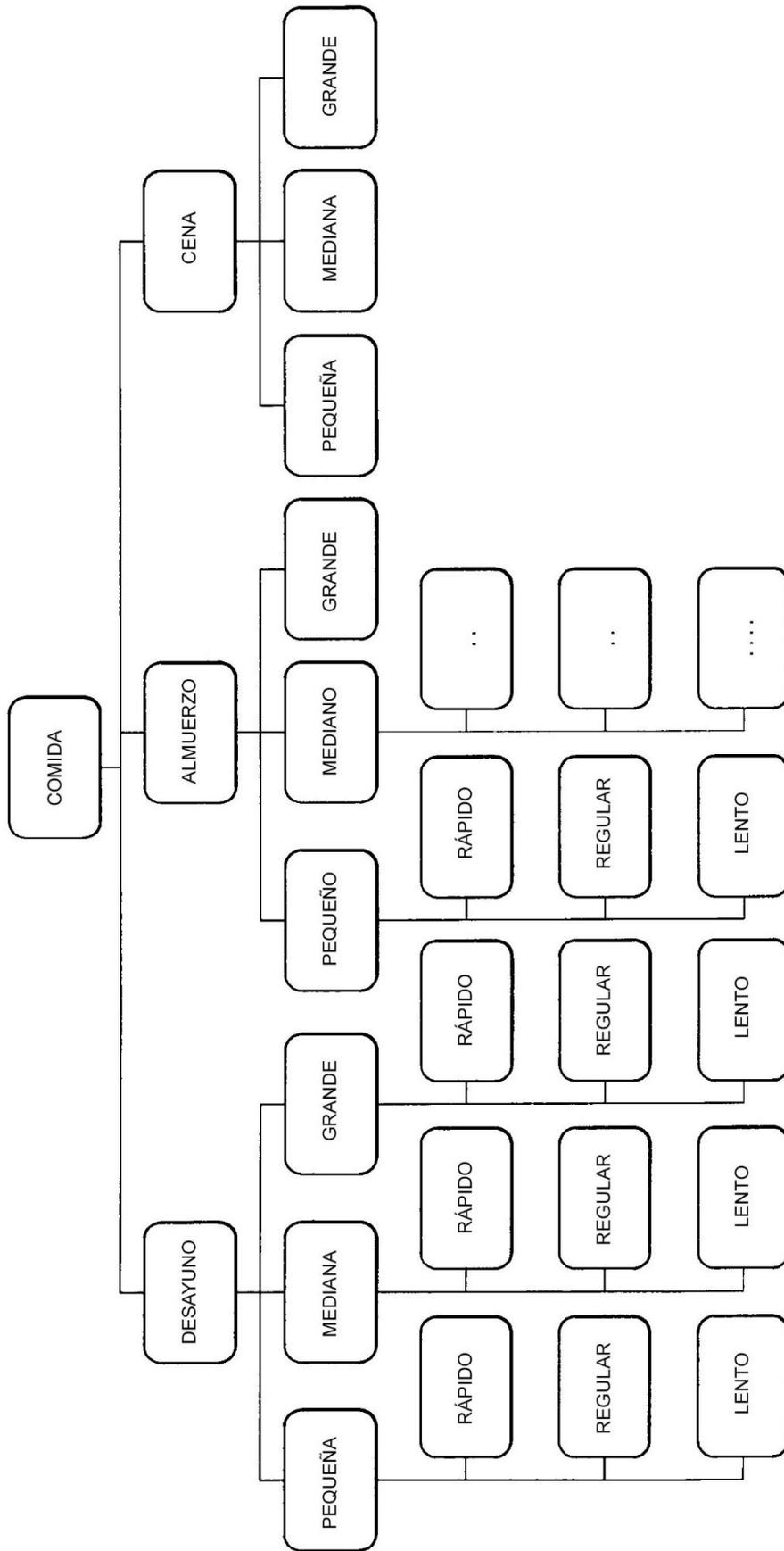


FIG. 6

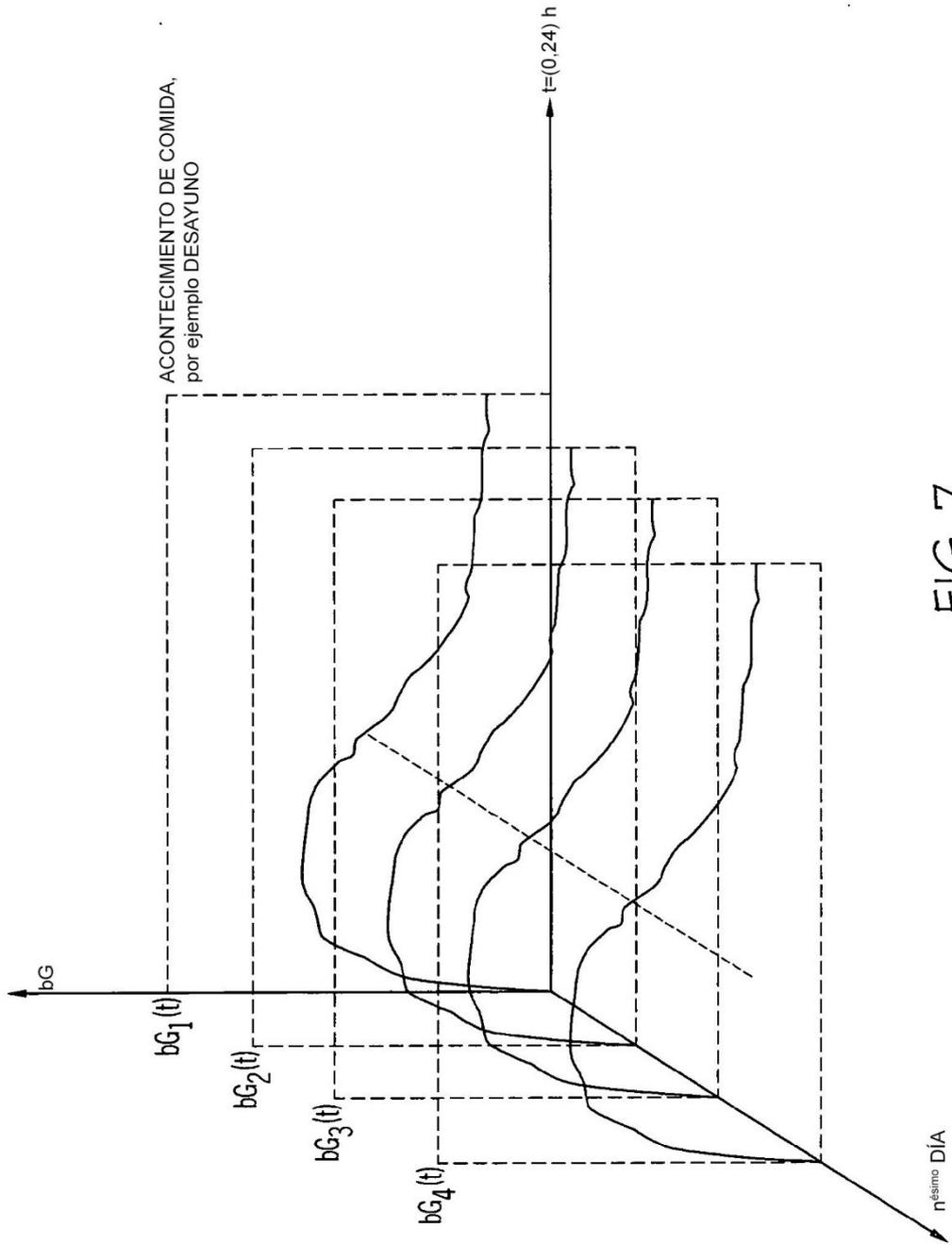


FIG. 7

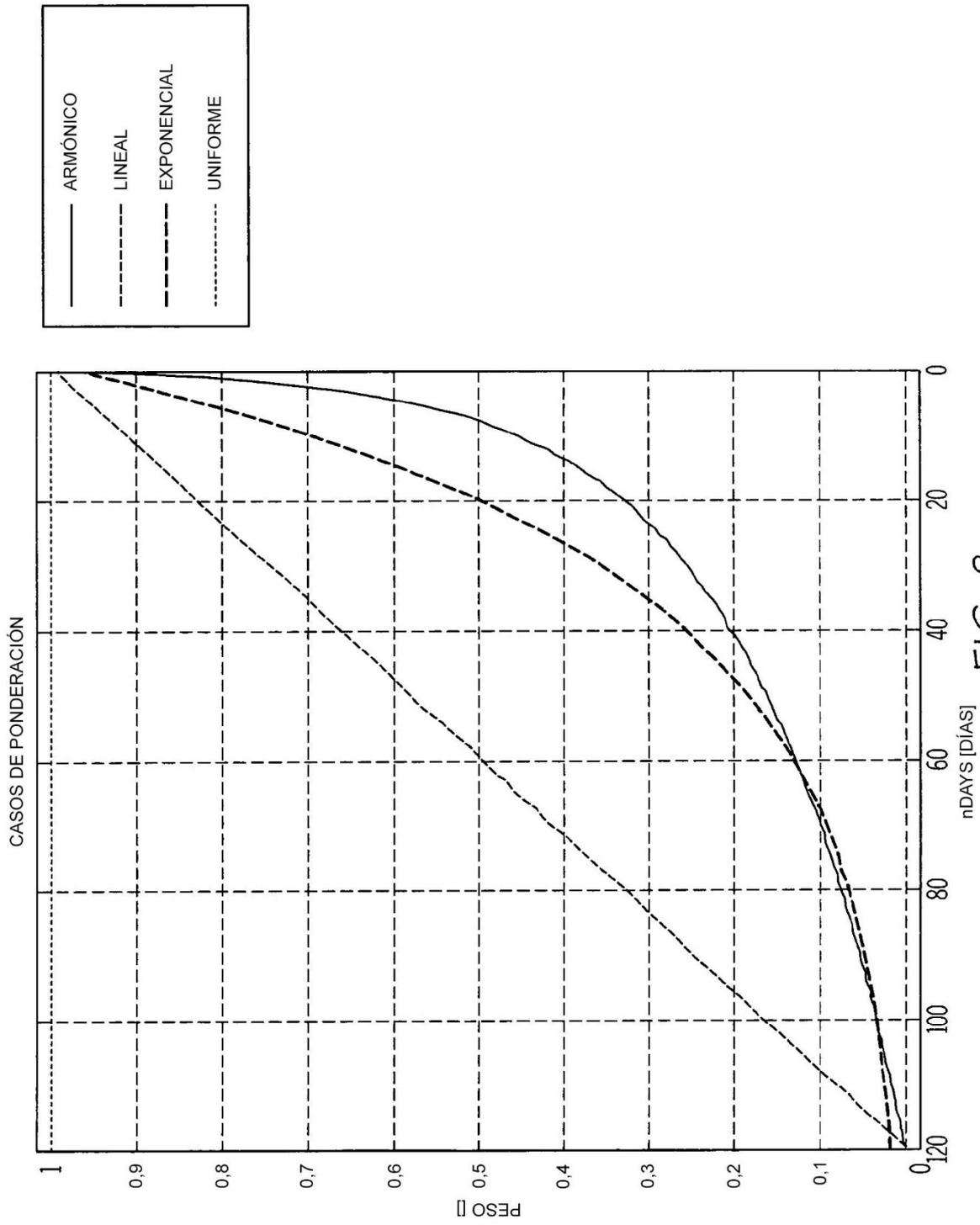


FIG. 8

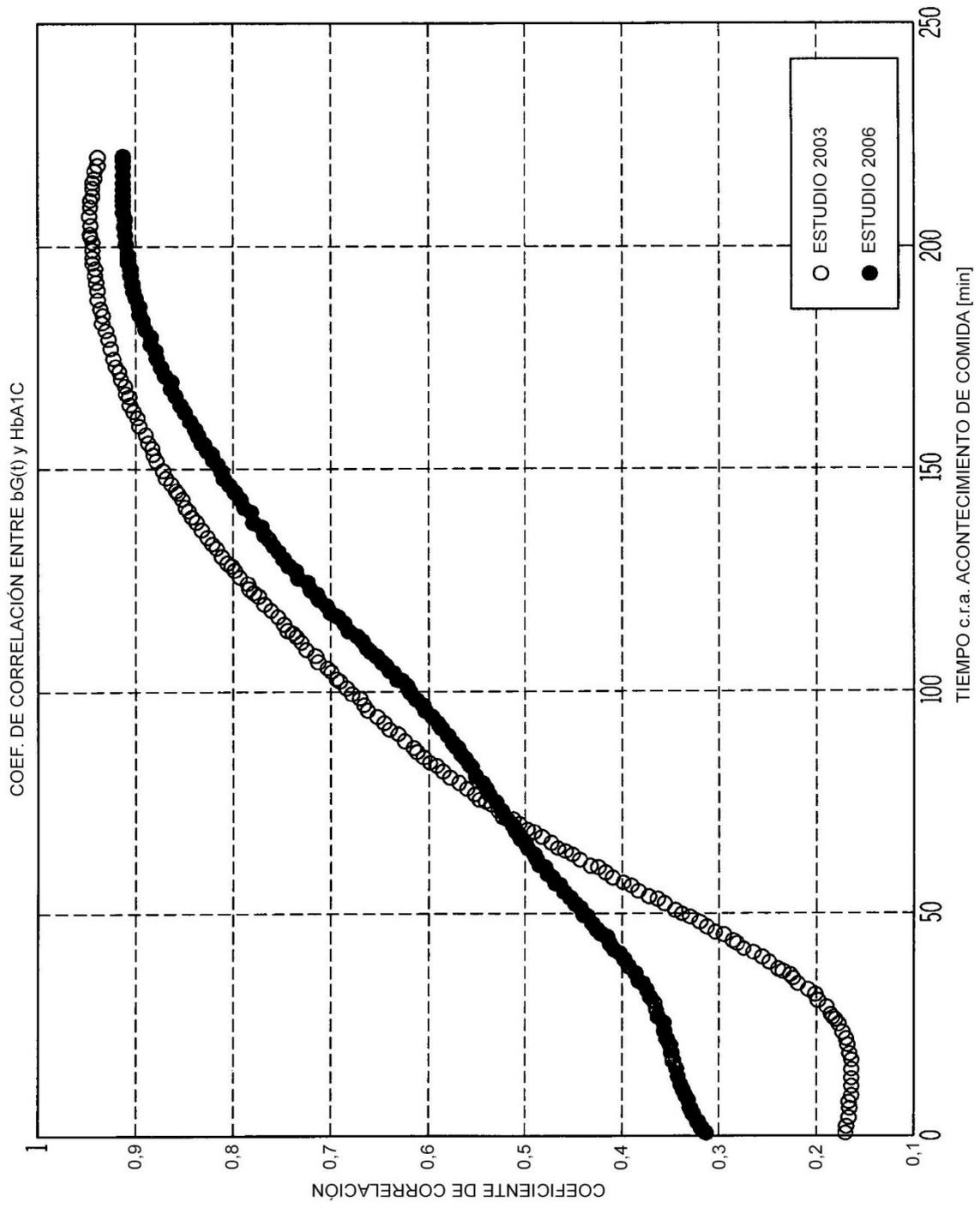


FIG. 9

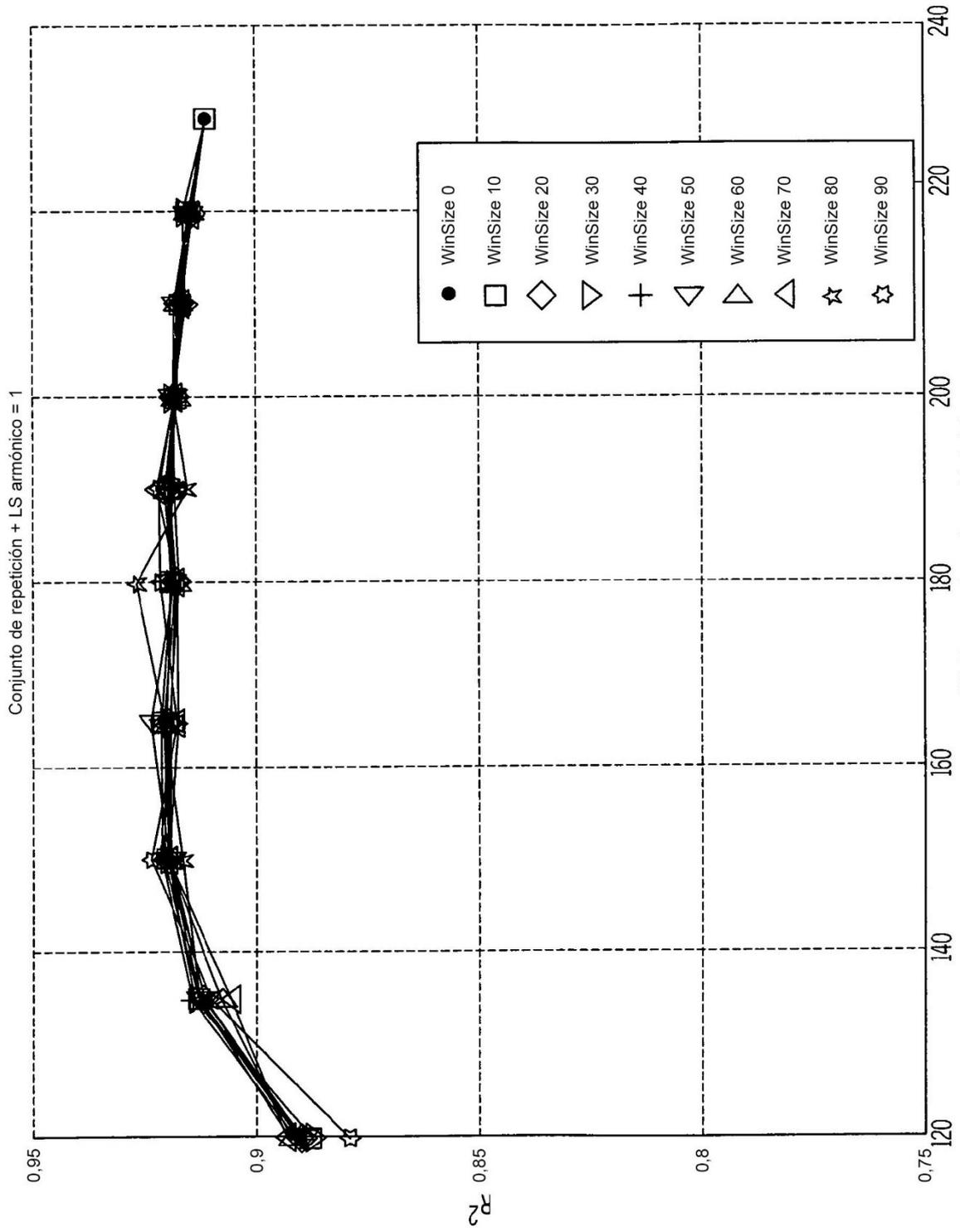


FIG. 10

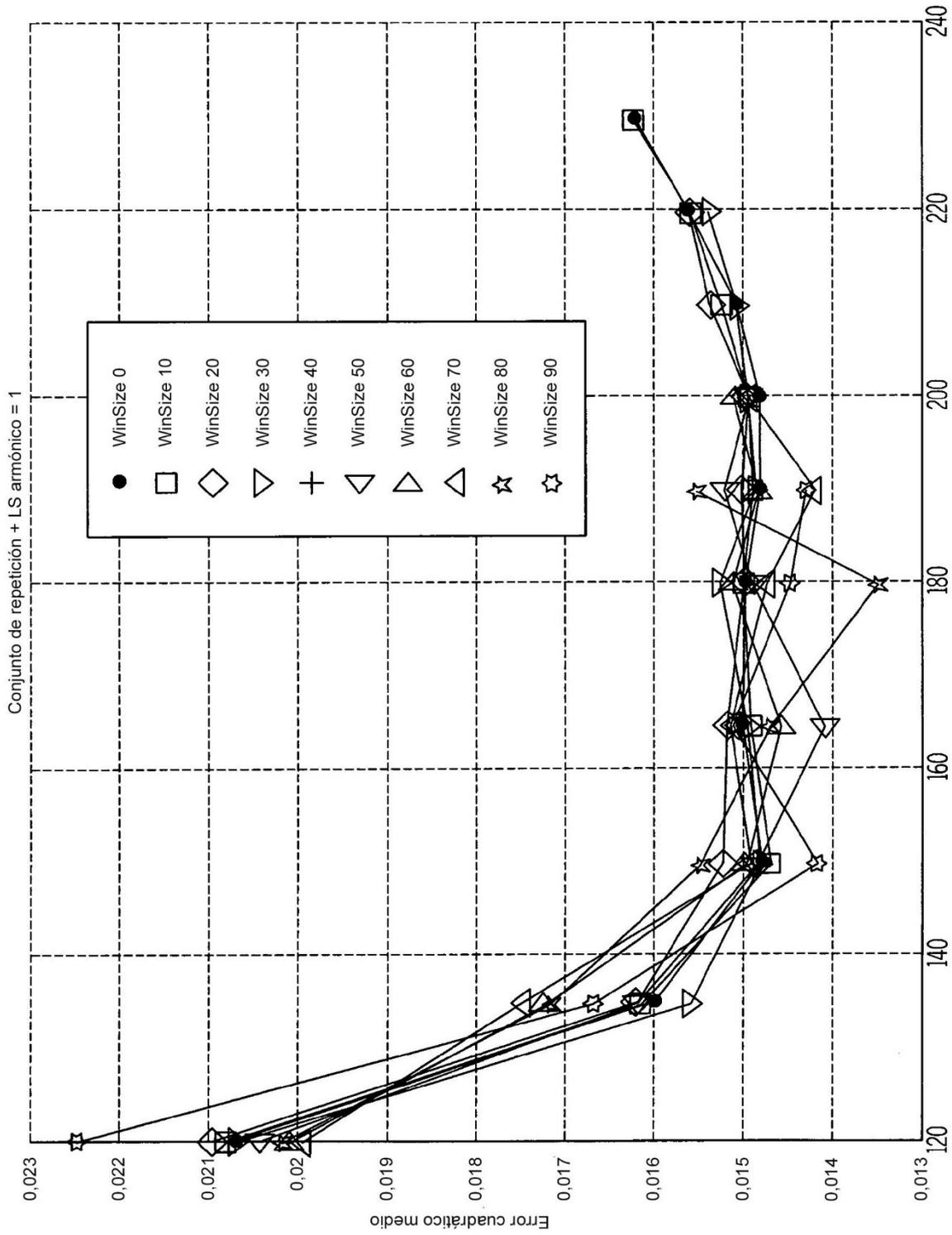


FIG. 11

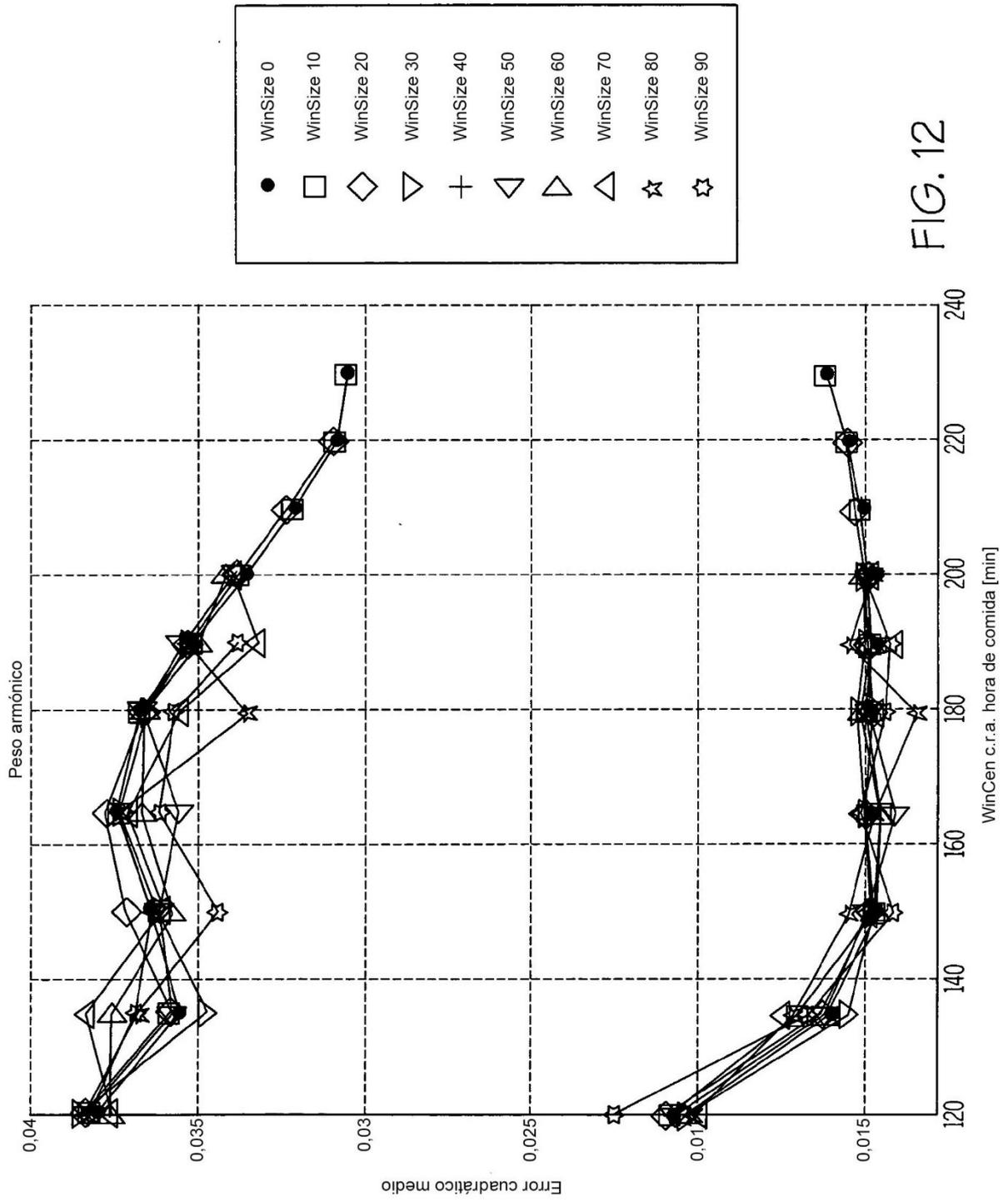


FIG. 12

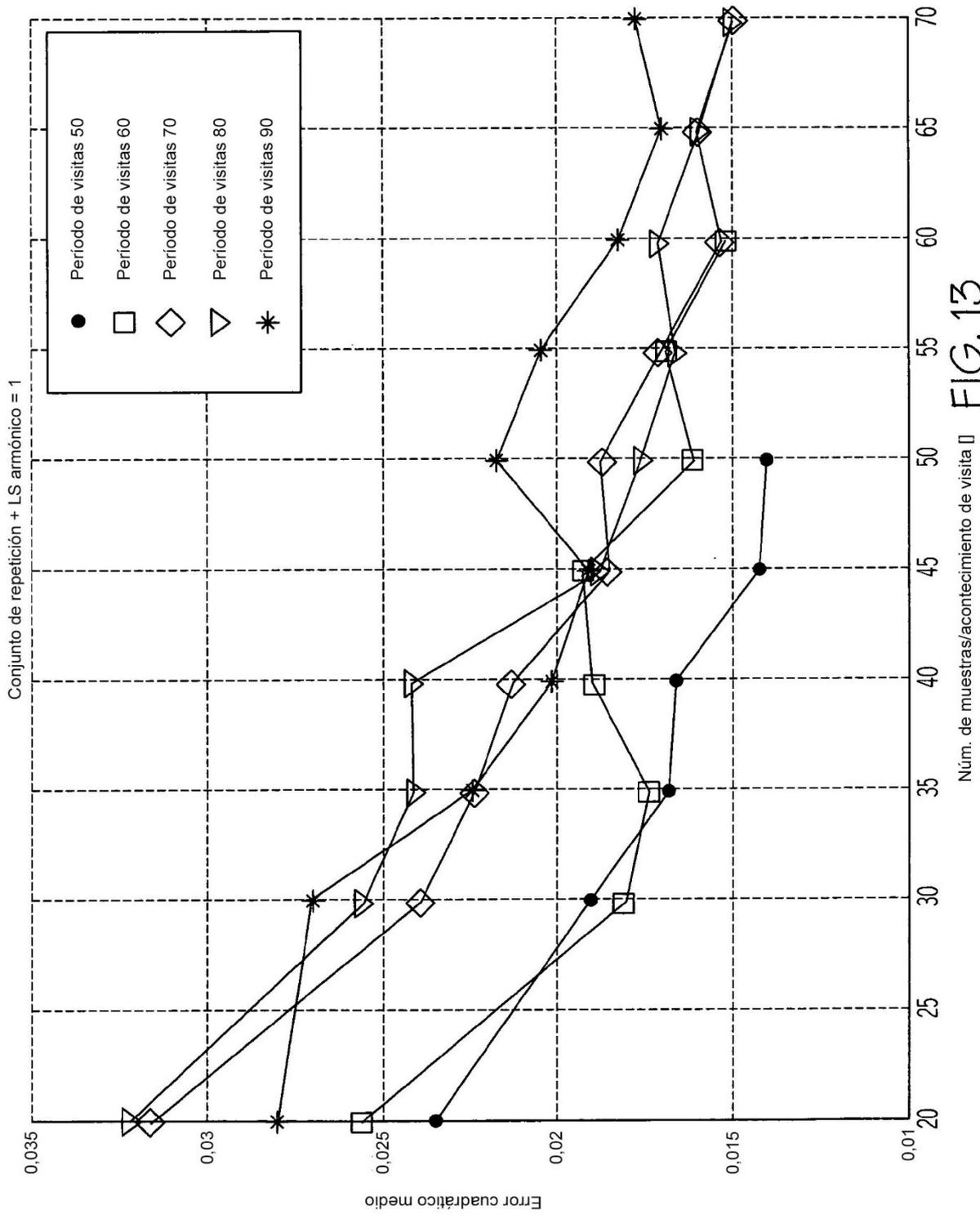
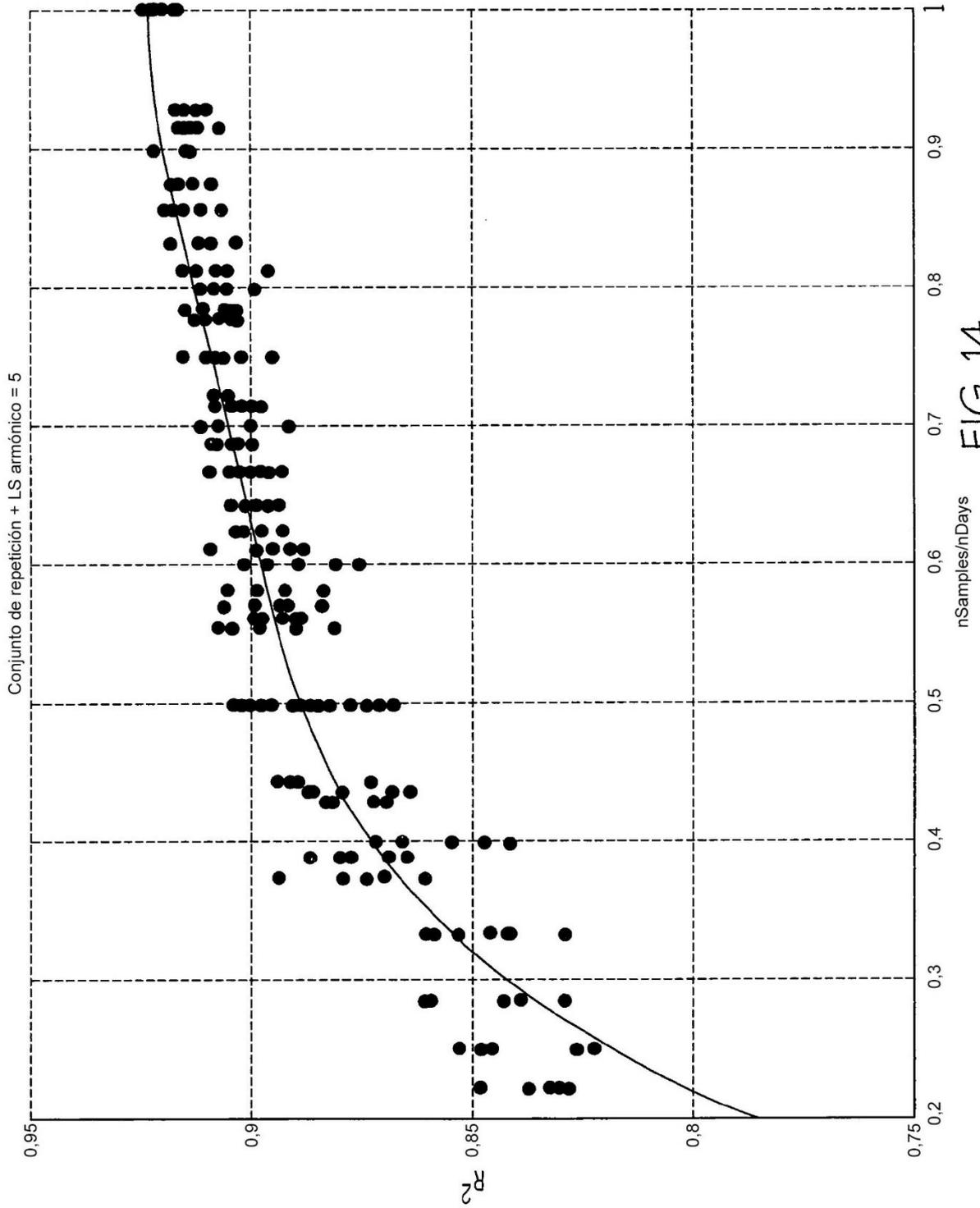


FIG. 13



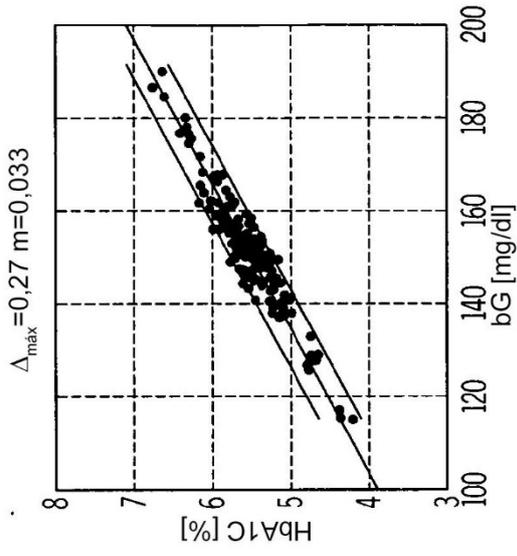


FIG. 15C

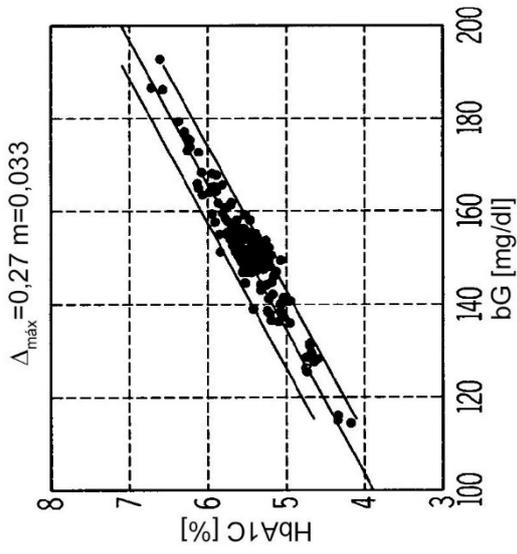


FIG. 15B

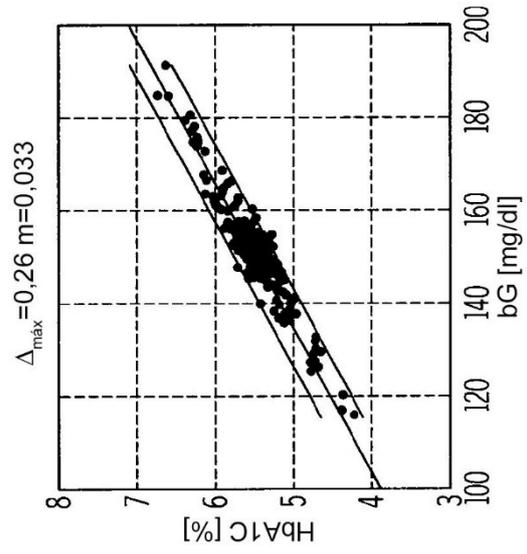


FIG. 15E

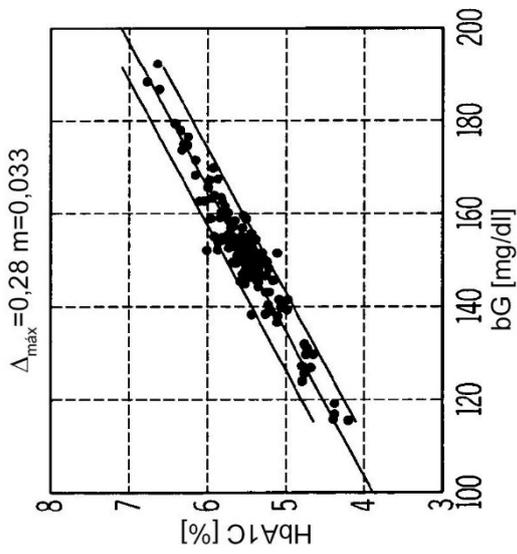


FIG. 15A

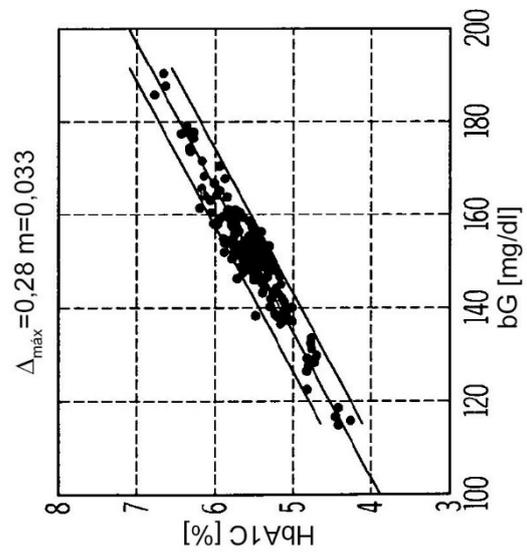


FIG. 15D

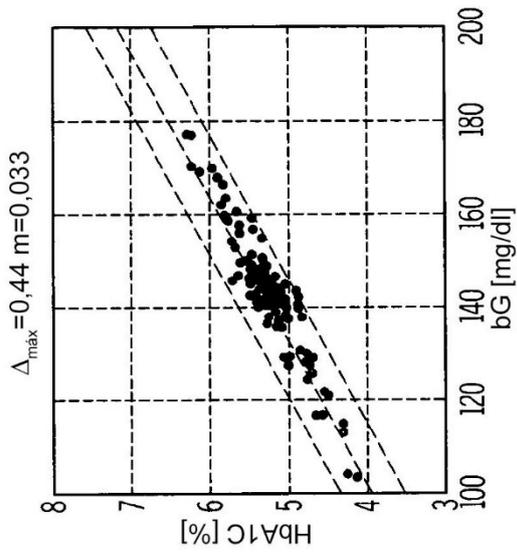


FIG. 16C

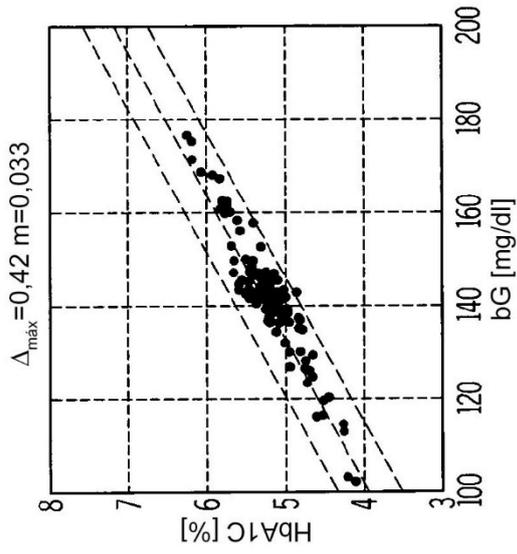


FIG. 16B

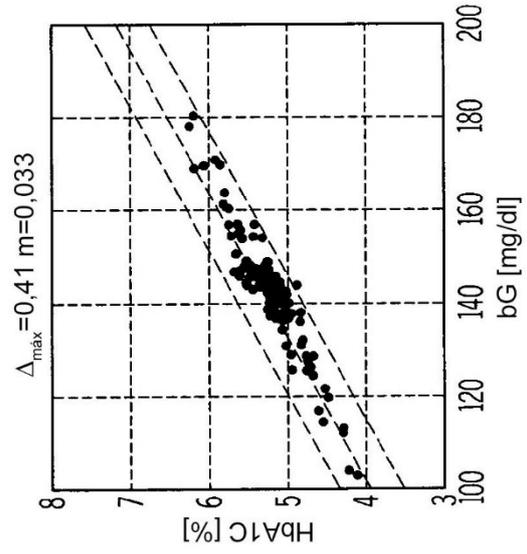


FIG. 16E

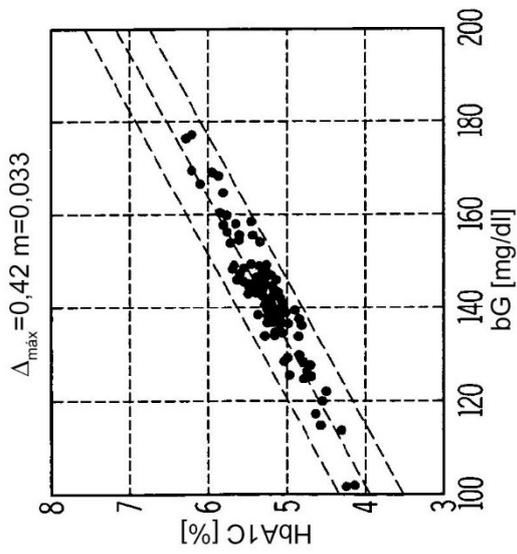


FIG. 16A

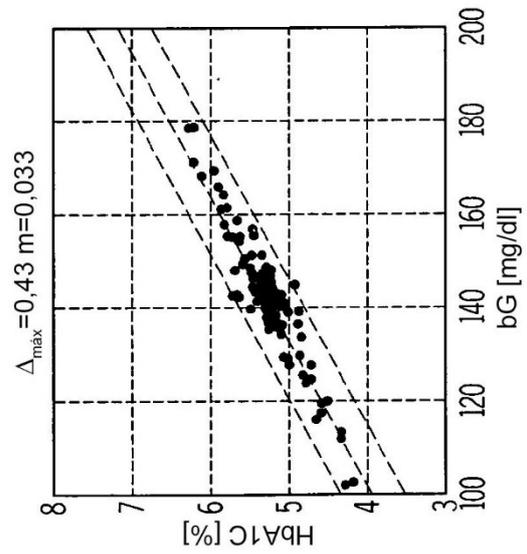


FIG. 16D

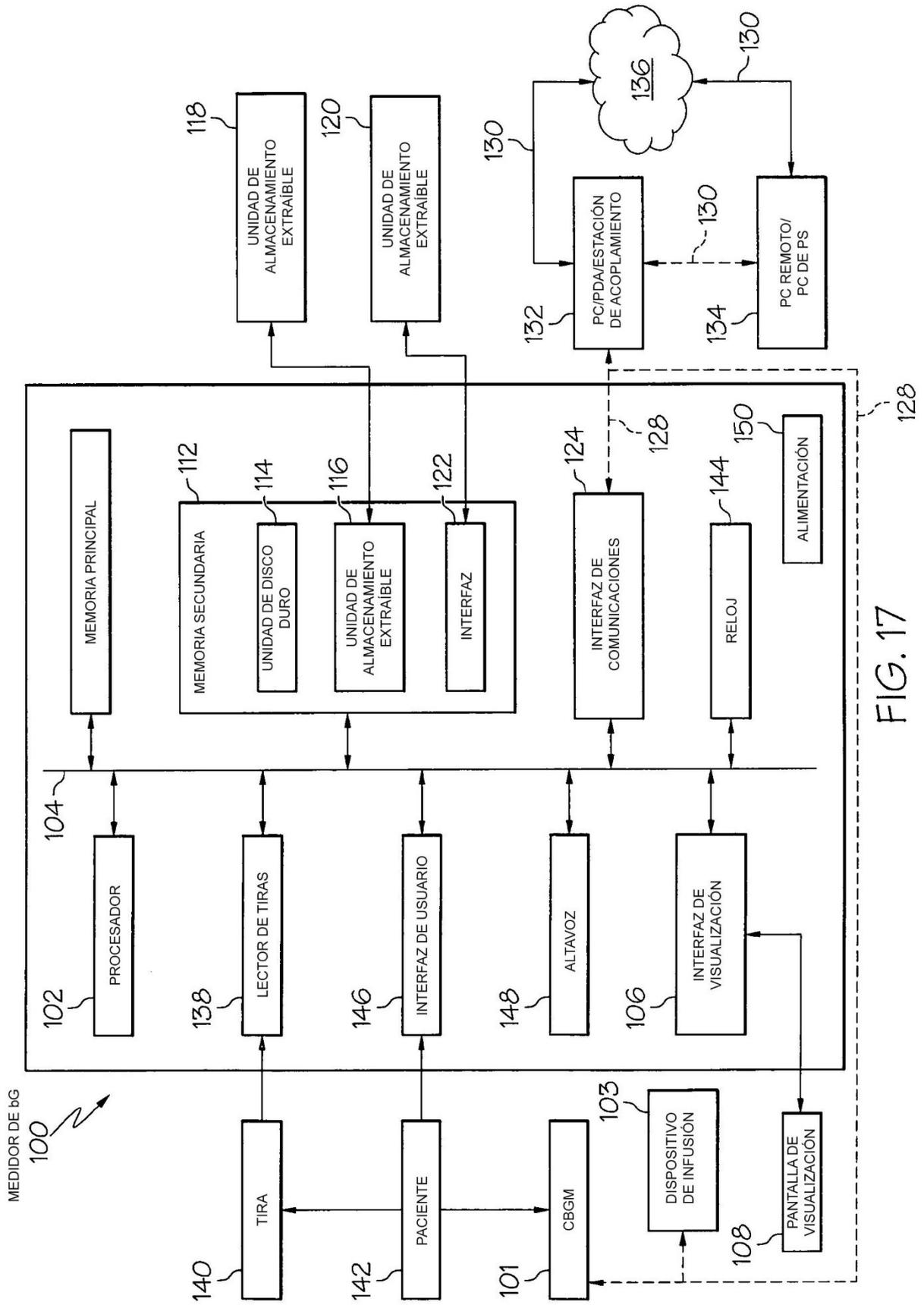


FIG. 17

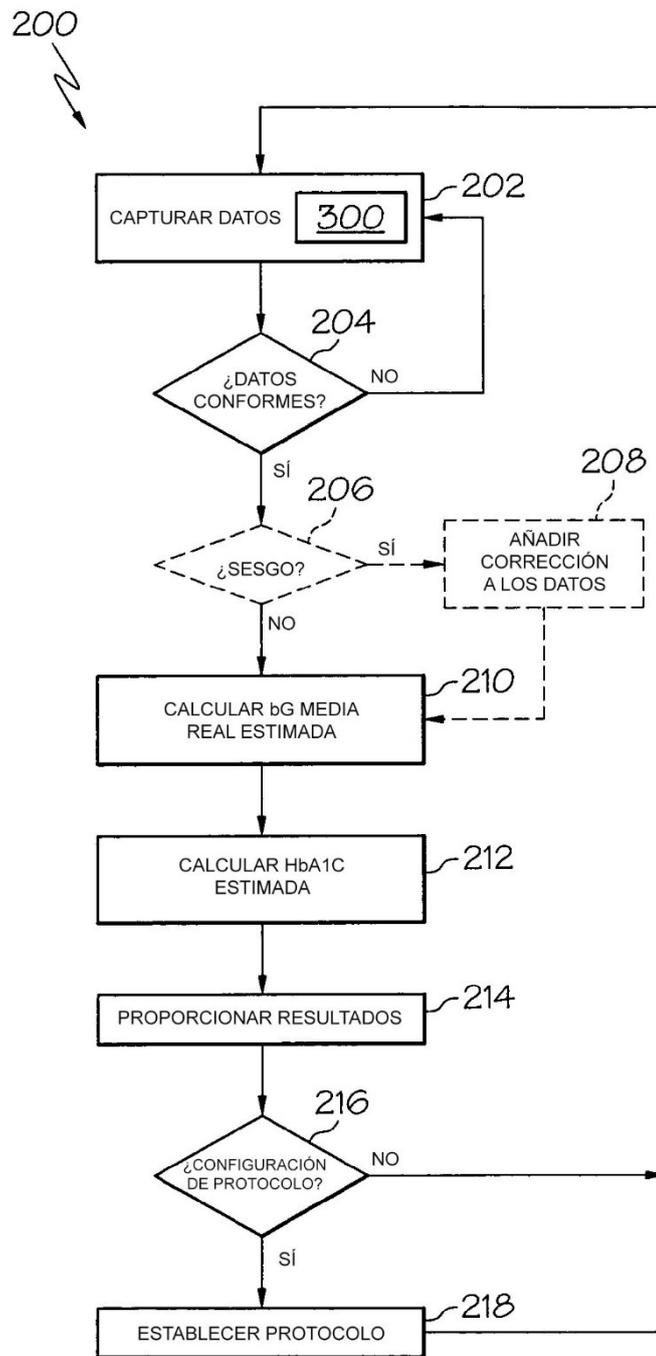


FIG. 18

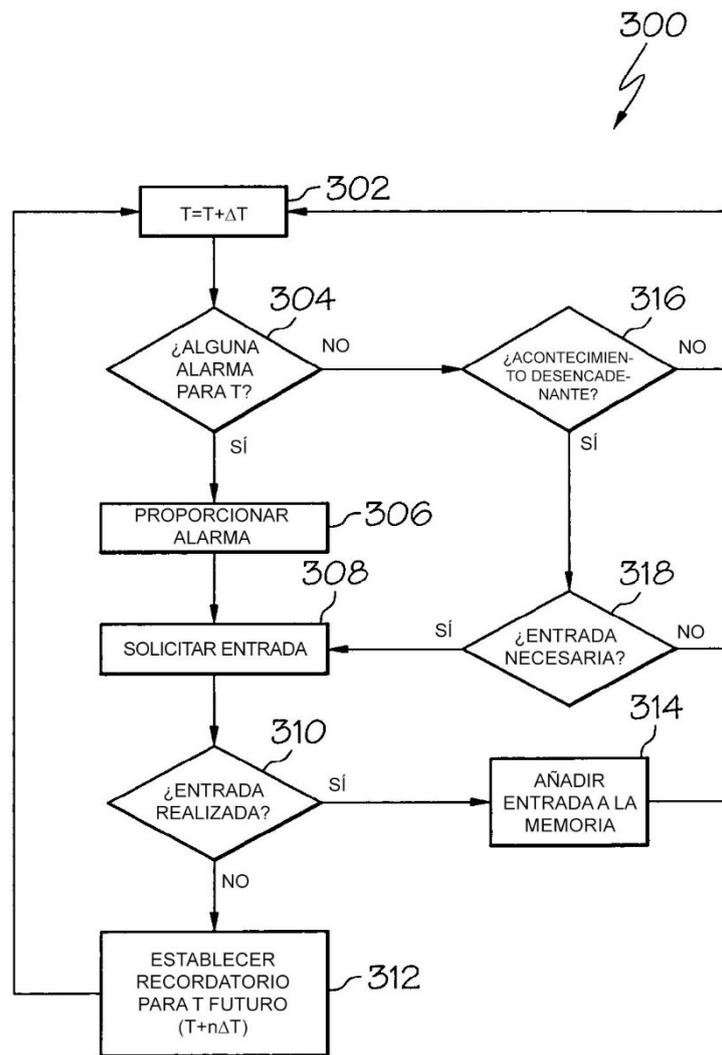


FIG. 19