



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807554.1

[43] 公开日 2003年6月4日

[11] 公开号 CN 1422136A

[22] 申请日 2001.3.29 [21] 申请号 01807554.1

[30] 优先权

[32] 2000.3.29 [33] US [31] 60/193,037

[86] 国际申请 PCT/US01/09884 2001.3.29

[87] 国际公布 WO01/72208 英 2001.10.4

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.29

[71] 申请人 弗吉尼亚大学专利基金会

地址 美国弗吉尼亚州

[72] 发明人 鲍里斯·P·科瓦彻夫

丹尼尔·J·考克斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

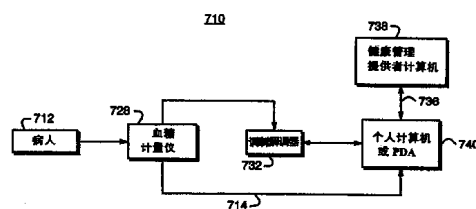
代理人 王永刚

权利要求书 12 页 说明书 22 页 附图 9 页

[54] 发明名称 用于从自监控数据估计糖尿病中血糖控制的方法,系统,和计算机程序产品

[57] 摘要

一种涉及糖尿病诊断的方法,系统和计算机程序产品,其指向基于由自监控血糖设备收集的血糖读数来预测糖尿病患者高血糖的长期危险以及严重低血糖的长期和短期危险。该方法,系统和计算机程序产品通过引入能够预测 HbA_{1c} 和低血糖危险增加时间段的智能数据解释组成部分而直接适合于增强现有家用血糖监控设备,并且通过相同的特征增强新兴的连续监控设备。用这些预测,糖尿病患者可以设法防止与高血糖和低血糖相关的不利后果。



1. 一种计算机化的方法，其用于基于在预先确定时期段上收集的 BG 数据来估计病人的 HbA_{1c} ，所述方法包括：

基于所述收集的 BG 数据计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr)；

基于所述计算的 WR 和 Dr，使用预先确定的数学公式来估计 HbA_{1c} 。

2. 权利要求 1 的方法，其中：

所述计算的 WR 从在时间点 t_1, t_2, \dots, t_n 抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WR = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wr(x_i; 1)$$

其中：

$wl(BG; b) = 10 \cdot f(BG)^b$ 如果 $f(BG) > 0$ ，否则取 0，

$b = 1$ ，表示权重参数，并且

所述计算的 DR 算术地定义为：

Dr = $s_{k+1} - s_k$ 的平均

其中：

$$s_k = 10 \cdot S(k + t_1)^2 \quad \text{对 } k = 0, 1, \dots, t_n - t_1$$

$$S(t_j) = f(x_j) \quad \text{对 } j = 1, \dots, n$$

3. 权利要求 1 的方法，其中从所述 BG 监控数据的所述 HbA_{1c} 的估计值算术地定义为：

估计的 $HbA_{1c} = 0.9008(WR) - 0.8207(DR) + 6.7489$ 。

4. 权利要求 1 的方法，进一步包括：

对 HbA_{1c} 估计值定义预先确定的分类，每一所述的 HbA_{1c} 估计值分类表示估计的 HbA_{1c} 的值范围；

将所述估计的 HbA_{1c} 指定到至少一个所述的 HbA_{1c} 估计值分类。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述的 HbA_{1c} 估计值分类定义如下：

分类 1，其中所述估计的 HbA_{1c} 小于大约 7.8；

- 分类 2, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 7.8 - 大约 8.5;
分类 3, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 8.5 - 大约 9.0;
分类 4, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 9.0 - 大约 9.6;
分类 5, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 9.6 - 大约 10.3;
分类 6, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 10.3 - 大约 11.0;
分类 7, 其中所述估计的 HbA_{1c} 高于大约 11.0.

6. 权利要求 5 的方法, 进一步包括:

对相应的所述 HbA_{1c} 估计值分类, 定义预测的置信区间, 其中所述预测的置信区间定义如下:

- 所述分类 1 与预测的小于大约 8.0 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 2 与预测的大约 8.0 - 大约 8.5 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 3 与预测的大约 8.5 - 大约 9.0 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 4 与预测的大约 9.0 - 大约 9.5 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 5 与预测的大约 9.5 - 大约 10.1 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 6 与预测的大约 10.1 - 大约 11.0 的 HbA_{1c} 相对应;
所述分类 7 与预测的大于大约 11.0 的 HbA_{1c} 相对应.

7. 权利要求 4 的方法, 进一步包括:

对相应的所述 HbA_{1c} 定义预测的置信区间, 每一所述预测的置信区间表示 HbA_{1c} 的值范围.

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述预测的 HbA_{1c} 置信区间具有大约 95% 的置信水平.

9. 一种计算机化的方法, 其用于基于在预先确定时期段上收集的 BG 数据来估计病人的 HbA_{1c} , 所述方法包括:

基于所述收集的 BG 数据计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr);

基于所述计算的 WR 和 Dr, 使用预先确定的数学公式来估计 HbA_{1c} ;

为所述 HbA_{1c} 估计值的分类提供预先确定的置信区间.

10. 权利要求 9 的方法, 其中:

所述置信区间大约 85% - 大约 95%。

11. 一种用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人 HbA_{1c} 的系统，所述系统包括：

数据库组成部分，其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库；

处理器，其程式化以：

基于所述收集的 BG 数据计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr)；

基于所述计算的 WR 和 Dr，使用预先确定的数学公式来估计 HbA_{1c} 。

12. 权利要求 11 的系统，其中：

所述计算的 WR 从在时间点 t_1, t_2, \dots, t_n 抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WR = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wr(x_i; i)$$

其中：

$wl(BG; b) = 10 \cdot f(BG)^b$ 如果 $f(BG) > 0$ ，否则取 0，

$b = 1$ ，表示权重参数，

所述计算的 DR 算术地定义为：

$Dr = s_{k+1} - s_k$ 的平均

其中：

$$s_k = 10 \cdot S(k + t_1)^2 \quad \text{对 } k = 0, 1, \dots, t_n - t_1$$

$$S(t_j) = f(x_j) \quad \text{对 } j = 1, \dots, n$$

13. 权利要求 11 的系统，其中从所述 BG 监控数据的所述 HbA_{1c} 估计值算术地定义为：

估计的 $HbA_{1c} = 0.9008(WR) - 0.8207(DR) + 6.7489$ 。

14. 权利要求 11 的系统，其中所述处理器进一步程式化以：

对 HbA_{1c} 估计值定义预先确定的分类，每一所述的 HbA_{1c} 估计值分类表示估计的 HbA_{1c} 的值范围；

将所述估计的 HbA_{1c} 指定到至少一个所述的 HbA_{1c} 估计值分类。

15. 权利要求 14 的系统，其中所述 HbA_{1c} 估计分类定义如下：

- 分类 1, 其中所述估计的 HbA_{1c} 小于大约 7.8;
- 分类 2, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 7.8 - 大约 8.5;
- 分类 3, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 8.5 - 大约 9.0;
- 分类 4, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 9.0 - 大约 9.6;
- 分类 5, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 9.6 - 大约 10.3;
- 分类 6, 其中所述估计的 HbA_{1c} 大约 10.3 - 大约 11.0;
- 分类 7, 其中所述估计的 HbA_{1c} 高于大约 11.0.

16. 权利要求 15 的系统, 其中所述处理器进一步程式化以:
对相应的所述 HbA_{1c} 估计值分类, 定义预测的置信区间, 其中所述预测的置信区间定义如下:

- 所述分类 1 与预测的小于大约 8.0 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 2 与预测的大约 8.0 - 大约 8.5 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 3 与预测的大约 8.5 - 大约 9.0 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 4 与预测的大约 9.0 - 大约 9.5 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 5 与预测的大约 9.5 - 大约 10.1 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 6 与预测的大约 10.1 - 大约 11.0 的 HbA_{1c} 相对应;
- 所述分类 7 与预测的大于大约 11.0 的 HbA_{1c} 相对应.

17. 权利要求 14 的系统, 其中所述处理器进一步程式化以:
对相应的所述 HbA_{1c} 定义预测的置信区间, 每一所述预测的置信区间表示 HbA_{1c} 的值范围.

18. 权利要求 17 的系统, 其中所述预测的 HbA_{1c} 置信区间具有大约 95% 的置信水平.

19. 一种用于估计病人 HbA_{1c} 的血糖控制系统, 所述系统包括:
BG 获取机构, 配置所述获取机构以取得病人的 BG 数据.
数据库组成部分, 其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库;
处理器, 其程式化以:
基于所述收集的 BG 数据计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr);

基于所述计算的 WR 和 Dr, 使用预先确定的数学公式来估计

HbA_{1c} 。

20. 一种计算机程序产品，其包括具有计算机程序逻辑的计算机可用介质，计算机程序逻辑用于使计算机系统中至少一个处理器能够基于 BG 数据估计病人的 HbA_{1c} ，所述计算机程序逻辑包括：

基于所述收集的 BG 数据计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr)；

基于所述计算的 WR 和 Dr，使用预先确定的数学公式来估计 HbA_{1c} 。

21. 权利要求 20 的计算机程序产品，其中所述计算机逻辑进一步包括：

对所述 HbA_{1c} 估计值的分类提供预先确定的置信区间，其中所述置信区间是单一值或值的范围。

22. 一种计算机化的方法，其用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖 (SH) 的长期可能性，所述方法包括：

基于所述收集的 BG 数据计算向低血糖的加权偏移 (WL) 和估计的在低 BG 范围内血糖的下降率 (DrDn)；

基于所述计算的 WL 和 DrDn，使用预先确定的数学公式估计将来 SH 发作的次数。

23. 权利要求 22 的方法，其中：

所述计算的 WL 从在时间点 t_1, t_2, \dots, t_n 抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wl(x_i; 2)$$

其中：

$wl(BG, a) = 10 \cdot f(BG)^a$ 如果 $f(BG) < 0$ ，否则取 0，

$a = 2$ ，表示权重参数，

所述计算的 DR 算术地定义为：

$DrDn = s_{k+1} - s_k$ 的平均，如果 $s_k < s_{k+1}$

其中： $s_k = 10 \cdot S(k + t_1)^2$ 对 $k = 0, 1, \dots, t_n - t_1$

$$S(t_j) = f(x_j) \quad \text{对 } j = 1, \dots, n$$

24. 权利要求 22 的方法，其中所述估计的将来 SH 发作次数 (EstNSH) 算术地定义为：

$$\text{EstNSH} = 3.3613(\text{WL}) - 4.3427(\text{DrDn}) - 1.2716.$$

25. 权利要求 22 的方法，进一步包括：

定义预先确定的 EstNSH 分类，每一所述 EstNSH 分类表示 EstNSH 的值范围；

将所述 EstNSH 指定到至少一个所述 EstNSH 分类。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述 EstNSH 分类定义如下：

分类 1，其中所述 EstNSH 分类小于大约 0.775；

分类 2，其中所述 EstNSH 分类大约 0.775 - 大约 3.750；

分类 3，其中所述 EstNSH 分类大约 3.750 - 大约 7.000；

分类 4，其中所述 EstNSH 分类高于大约 7.0。

27. 权利要求 26 的方法，进一步包括：

分别对每一所述指定的 EstNSH 分类，定义招致选定次数 SH 发作的可能性，其中所述可能性和所述各选定 SH 次数定义为：

所述分类 1 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 90% 可能性，以及招致大约 1 次和更多 SH 发作的大约 10% 可能性相对应。

所述分类 2 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 50% 可能性，招致大约 1 次到大约 2 次 SH 发作的 25% 可能性，以及招致多于 2 次 SH 发作的 25% 可能性相对应。

所述分类 3 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 25% 可能性，招致大约 1 次到大约 2 次 SH 发作的 25% 可能性，以及招致多于 2 次 SH 发作的 50% 可能性相对应。

所述分类 4 与在预先确定时间段上招致大约 0 次到大约 2 次 SH 发作的大约 20% 可能性，以及招致多于 2 次 SH 发作的大约 80% 可能性相对应。

28. 权利要求 25 的方法，进一步包括：

分别对每一所述指定的 EstNSH 分类，定义招致选定次数 SH 发作的可能性；

根据所述 EstNSH 被指定到的所述 EstNSH 分类，提供招致选定次数 SH 发作的至少一个可能性。

29. 一种计算机化的方法，其用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖（SH）的长期可能性，所述方法包括：

基于所述收集的 BG 数据计算向低血糖的加权偏移（WL）和估计的在低 BG 范围内血糖的下降率（DrDn）；

基于所述计算的 WL 和 DrDn，使用预先确定的数学公式估计将来 SH 发作次数；

定义相应于所述估计的 SH 发作的招致选定次数 SH 发作的可能性。

30. 一种用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖（SH）长期可能性的系统，所述系统包括：

数据库部分，其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库；

处理器，其程式化以：

基于所述收集的 BG 数据计算向低血糖的加权偏移（WL）和估计的在低 BG 范围内血糖的下降率（DrDn）；

基于所述计算的 WL 和 DrDn，使用预先确定的数学公式估计将来 SH 发作次数；

31. 权利要求 30 的系统，其中：

所述计算的 WL 从在时间点 t_1, t_2, \dots, t_n 抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wl(x_i; 2)$$

其中：

$wl(BG; a) = 10 \cdot f(BG)^a$ 如果 $f(BG) < 0$ ，否则取 0，

$a = 2$ ，表示权重参数，

所述计算的 DR 算术地定义为：

DrDn = $s_{k+1} - s_k$ 的平均, 如果 $s_k < s_{k+1}$

其中: $s_k = 10.S(k+t_1)^2$ 对 $k = 0, 1, \dots, t_n - t_1$

$S(t_j) = f(x_j)$ 对 $j = 1, \dots, n$

32. 权利要求 30 的系统, 其中所述估计的将来 SH 发作次数 (EstNSH) 算术地定义为:

EstNSH = $3.3613(WL) - 4.3427(DrDn) - 1.2716$.

33. 权利要求 30 的系统, 其中所述处理器进一步程式化以:

定义预先确定的 EstNSH 分类, 每一所述 EstNSH 分类表示 EstNSH 的值范围;

将所述 EstNSH 指定到至少一个所述 EstNSH 分类。

34. 权利要求 33 的系统, 其中所述 EstNSH 分类定义如下:

分类 1, 其中所述 EstNSH 分类小于大约 0.775;

分类 2, 其中所述 EstNSH 分类大约 0.775 - 大约 3.750;

分类 3, 其中所述 EstNSH 分类大约 3.750 - 大约 7.000;

分类 4, 其中所述 EstNSH 分类高于大约 7.0。

35. 权利要求 34 的方法, 其中所述处理器进一步程式化以:

分别对每一所述指定的 EstNSH 分类, 定义招致选定次数 SH 发作的可能性, 其中所述可能性和所述各选定 SH 次数定义为:

所述分类 1 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 90% 可能性, 以及招致大约 1 次和更多 SH 发作的大约 10% 可能性相对应。

所述分类 2 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 50% 可能性, 招致大约 1 次到大约 2 次 SH 发作的 25% 可能性, 以及招致多于 2 次 SH 发作的 25% 可能性相对应。

所述分类 3 与在预先确定时间段上招致大约 0 次 SH 发作的大约 25% 可能性, 招致大约 1 次到大约 2 次 SH 发作的 25% 可能性, 以及招致多于 2 次 SH 发作的 50% 可能性相对应。

所述分类 4 与在预先确定时间段上招致大约 0 次到大约 2 次 SH 发作的大约 20% 可能性, 以及招致多于 2 次 SH 发作的大约 80% 可能

性相对应。

36. 权利要求 33 的系统，其中所述处理器进一步程式化以：

分别对每一所述指定的 EstNSH 分类，定义招致选定次数 SH 发作的可能性；

根据所述 EstNSH 被指定到的所述 EstNSH 分类，提供招致选定次数 SH 发作的至少一个可能性。

37. 一种用于估计病人严重低血糖 (SH) 长期可能性的血糖控制系统，所述系统包括：

BG 获取机构，配置所述获取机构以取得病人的 BG 数据。

数据库组成部分，其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库；

处理器，其程式化以：

基于所述收集的 BG 数据计算向低血糖的加权偏移 (WL) 和估计的在低 BG 范围内血糖的下降率 (DrDn)；

基于所述计算的 WL 和 DrDn，使用预先确定的数学公式估计将来 SH 发作次数。

38. 一种计算机程序产品，其包括具有计算机程序逻辑的计算机可用介质，计算机程序逻辑用于使计算机系统中至少一个处理器能够基于 BG 数据估计病人严重低血糖 (SH) 的长期可能性，所述计算机程序逻辑包括：

基于所述收集的 BG 数据计算向低血糖的加权偏移 (WL) 和估计的在低 BG 范围内血糖的下降率 (DrDn)；

基于所述计算的 WL 和 DrDn，使用预先确定的数学公式估计将来 SH 发作的次数。

39. 权利要求 38 的计算机程序产品，其中所述计算机程序逻辑进一步包括：

定义相应于所述估计的 SH 发作的招致选定次数 SH 发作的可能性。

40. 一种计算机化的方法，其用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖 (SH) 短期危险，所述方法包括：

计算向低血糖的加权偏移 (WL)；

通过计算 $wl(BG;2)$ 的最大值确定 $Max(wl)$ ；

通过取所述预先确定时间段上的 WL 和 $Max(wl)$ 的几何平均来确定危险值，所述危险值算术地定义为：

$$\text{危险值} = \sqrt{WL \cdot Max(wl)}。$$

41. 权利要求 40 的方法，其中：

所述计算的 WL 从在预先确定时间段上抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wl(x_i; 2)$$

其中：

$wl(BG; a) = 10 \cdot f(BG)^a$ 如果 $f(BG) < 0$ ，否则取 0，

$a = 2$ ，代表权重参数。

42. 权利要求 40 的方法，进一步包括：

提供预先确定的临界危险值；和

将所述确定的危险值与所述临界危险值比较。

43. 权利要求 42 的方法，其中：

如果所述确定的危险值大于所述临界值，那么招致低血糖发作的短期危险是高的；以及

如果所述确定的危险值小于所述临界值，那么招致低血糖发作的短期危险是低的。

44. 权利要求 43 的方法，其中所述短期是大约 24 小时时间段。

45. 权利要求 43 的方法，其中所述短期在从大约 12 小时到大约 72 小时时间段范围内。

46. 权利要求 43 的方法，其中所述临界值大约是 17。

47. 权利要求 43 的方法，其中所述临界值大约 12 - 25。

48. 一种用于基于在预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖 (SH) 短期危险的系统，所述系统包括：

数据库部分，其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库；

处理器，其程式化以：

计算向低血糖的加权偏移 (WL)；

通过计算 $wl(BG;2)$ 的最大值确定 $Max(wl)$ ；以及

通过取所述预先确定时间段上 WL 和 $Max(wl)$ 的几何平均来确定危险值，所述危险值算术地定义为：

$$\text{危险值} = \sqrt{WL \cdot Max(wl)}。$$

49. 权利要求 48 的系统，其中：

所述计算的 WL 从在预先确定时间段上抽取的一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n 算术地定义为：

$$WL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wl(x_i; 2)$$

其中：

$wl(BG; a) = 10 \cdot f(BG)^a$ 如果 $f(BG) < 0$ ，否则取 0，

$a = 2$ ，表示权重参数。

50. 权利要求 48 的系统，其中所述处理器进一步程式化以：

提供预先确定的临界危险值；以及

将所述确定的危险值与所述临界危险值比较。

51. 权利要求 50 的系统，其中：

如果所述确定的危险值大于所述临界值，那么招致低血糖发作的短期危险是高的；

如果所述确定的危险值小于所述临界值，那么招致低血糖发作的短期危险是低的。

52. 权利要求 51 的系统，其中所述短期是大约 24 小时时间段。

53. 权利要求 51 的方法，其中所述短期从大约 12 小时到大约 72 小时时间段范围内。

54. 权利要求 51 的系统，其中所述临界值大约是 17。

55. 权利要求 51 的方法，其中所述临界值大约 12 - 25 之间。

56. 一种用于估计病人严重低血糖 (SH) 短期危险的血糖控制系统，所述系统包括：

BG 获取机构，配置所述获取机构以获得病人的 BG 数据。

数据库组成部分，其运转以维护识别所述 BG 数据的数据库；

处理器，其程式化以：

计算向低血糖的加权偏移（WL）；

通过计算 $wl(BG;2)$ 的最大值确定 $Max(wl)$ ；和

通过取所述预先确定时间段上 WL 和 $Max(wl)$ 的几何平均来确定危险值，所述危险值算术地定义为：

$$\text{危险值} = \sqrt{WL \cdot Max(wl)}。$$

57. 一种计算机程序产品，其包括具有计算机程序逻辑的计算机可用介质，计算机程序逻辑用于使计算机系统中至少一个处理器能够基于预先确定时间段上收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖（SH）的短期危险，所述计算机程序逻辑包括：

计算向低血糖的加权偏移（WL）；

通过计算 $wl(BG;2)$ 的最大值确定 $Max(wl)$ ；和

通过取所述预先确定时间段上 WL 和 $Max(wl)$ 的几何平均来确定危险值，所述危险值算术地定义为：

$$\text{危险值} = \sqrt{WL \cdot Max(wl)}。$$

58. 权利要求 57 的计算机程序产品，其中所述计算机程序逻辑进一步包括：

提供预先确定的临界危险值；和

将所述确定的危险值与所述临界危险值比较。

用于从自监控数据估计糖尿病中血糖控制的方法，系统，和计算机程序产品

相关申请的相互参照

本发明向美国临时专利申请系列号 60/193,037 要求优先权，它于 2000 年 3 月 29 日提出申请，名称为 “用于从自监控数据估计糖尿病中血糖控制的算法”，其全部公开内容特此在此引入作为参考。

美国政府权利

本发明有美国政府的支持在国家卫生协会的资助 NIH/NKDDK:RO1 DK 28288 和 NIH/NIDDK:RO1 DK 51562 下完成。美国政府具有本发明中的某些权利。

发明领域

本系统一般地涉及患有糖尿病的个体的血糖控制，尤其涉及一种基于计算机的系统和方法，其用于估计预测的糖基化血红蛋白(HbA_{1c} 和 HbA_1)以及招致低血糖的危险。

发明背景

广泛的研究，包括糖尿病控制和并发症试验(DCCT)(见 DCCT 研究小组：糖尿病强化治疗对依赖胰岛素的糖尿病的长期并发症的发展和进步的影响。新英格兰医学杂志，329:978-986，1993)，斯德哥尔摩糖尿病介入研究(见 Reichard P，Phil M：在斯德哥尔摩糖尿病介入研究中的长期强化传统胰岛素治疗过程中的死亡率和治疗副作用。糖尿病，43:313-317，1994)，以及大不列颠联合王国远景糖尿病研究(见大不列颠联合王国远景糖尿病研究小组：用降糖片强化血糖控制对患有 II 型糖尿病病人中并发症的影响(UKPDS 34)。手术刀，352:837-853，1998)，已经再三表明预防糖尿病长期并发症的最有效方法是通过使用强化胰岛素疗法严格维持血糖(BG)水平于正常范围内。

但是，相同的研究也证明强化胰岛素治疗的一些不良影响，其中最尖锐的是频繁的严重低血糖（SH）危险增加，严重低血糖定义为神经性低血糖发作，其排除自治疗并且需要用于恢复的外部帮助（见 DCCT 研究小组：在糖尿病控制和并发症试验中的严重低血糖的流行病学。美国医学杂志，90:450-459，1991，以及 DCCT 研究小组：在糖尿病控制和并发症试验中的低血糖。糖尿病，46:271-286，1997）。因为 SH 可以导致意外，昏迷，甚至死亡，所以对病人和健康管理提供者不鼓励继续强化治疗。从而，低血糖已经被确定为增进血糖控制的主要障碍（Cryer PE: 低血糖是糖尿病处理中的限制因素。糖尿病 Metab Res Rev, 15:42-46, 1999）。

这样，患有糖尿病的病人面临维持严格血糖控制而不增加他们低血糖危险的终身优化问题。涉及这一问题的主要任务是创建简单而可靠的方法，其能够估计病人的血糖控制和他们的低血糖危险，并且能够应用于他们的日常环境中。

二十多年来已经众所周知，糖基化血红蛋白是患有糖尿病（I 型或 II 型）的个体血糖控制的标记。许多研究者已经研究这一关系，并且已经发现糖基化血红蛋白通常反映病人在以前的两个月上的平均 BG 水平。因为在大部分患有糖尿病的病人中 BG 水平在时间上显著波动，所以建议完整的血糖控制和 HbA_{1c} 之间的真正联系应当只在已知长的时间段上处于稳定血糖控制的病人中观察。

这些病人的早期研究提出先前 5 周的平均 BG 水平和 HbA_{1c} 之间几乎确定性的关系，并且这一曲线联系产生 0.98 的相关系数（见 Aaby Svendsen P, Lauritzen T, Soegard U, Nerup J (1982)。糖基化血红蛋白和 I 型（依赖胰岛素的）糖尿病中的稳态平均血糖浓度。糖尿病学，23, 403-405）。在 1993 年，DCCT 断定 HbA_{1c} 是用于金标准（gold-standard）糖基化血红蛋白定量分析的“逻辑被提名者”，并且 DCCT 建立先前平均 BG 和 HbA_{1c} 之间的线性关系（参见圣地亚哥 JV (1993)。来自糖尿病控制和并发症试验的教训，糖尿病，42, 1549-1554）。

开发的指导方针表明 7% 的 HbA_{1c} 对应于 8.3mM (150mg/dl) 的平均 BG, 9% 的 HbA_{1c} 对应于 11.7mM (210mg/dl) 的平均 BG, 并且 HbA_{1c} 中 1% 的增长对应于平均 BG 中 1.7mM (30mg/dl,2) 的增长。DCCT 也提出, 因为直接测量平均 BG 不实际, 应该用单一的简单的测试, 即 HbA_{1c} , 来估计病人的血糖控制。但是, 研究清楚地表明 HbA_{1c} 对低血糖是不敏感的。

实际上, 没有来自任何数据的病人即时 SH 危险的可靠预测。DCCT 断定只有大约 8% 的将来 SH 可以从已知变量例如 SH 历史纪录, 低 HbA_{1c} , 和低血糖不察觉来预测。一个最近的回顾详述这一问题当前的临床状况, 并且提供用于预防 SH 的选择, 其对病人和他们的健康管理提供者是可用的 (见 Bolli, GB: 如何改善 I 型糖尿病的增强以及非增强治疗中的低血糖问题。糖尿病照料, 22, 增刊 2: B43 - B52, 1999)。

当代家用 BG 监控器提供通过 BG 自监控 (SMBG) 用于频繁 BG 测量的装置。但是 SMBG 的问题是在由 BG 监控器收集的数据与 HbA_{1c} 和低血糖之间有缺少环节。换句话说, 当前没有用于基于 SMBG 读数来估计 HbA_{1c} 和识别将临低血糖的可靠方法 (参见 Bremer T 和 Gough DA: 从以前的值可以预测血糖吗? 对数据的请求。糖尿病 48:445-451, 1999)。

因而, 本发明的一个目的在于通过提出用于从 SMBG 数据估计 HbA_{1c} 和低血糖危险的三种截然不同的, 但相互兼容的算法来提供这一缺少环节, 其用来预测低血糖短期和长期危险, 以及高血糖的长期危险。

本发明者以前已报告, 在常规可获得的 SMBG 数据与 HbA_{1c} 和低血糖危险估计之间缺少环节的原因是, 糖尿病研究中使用的数据收集和临床估计的复杂方法很少被糖尿病特定的和数学上复杂的统计程序支持。

响应考虑 BG 数据特定分布的统计分析的需求, 发明者研究出一种血糖测量范围的对称变换 (见 Kovatchev BP, Cox DJ,

Gonder-Frederick LA 和 WL Clarke (1997)：血糖测量范围的对称化及它的应用，糖尿病照料，20，1655-1658），其操作如下。BG 水平在美国以 mg/dl 度量，在大多数其它国家以 mmol/L（或者 mM）度量。这两个标度通过 $18\text{mg/dl}=1\text{mM}$ 直接相关。整个 BG 范围在大多数参考文献中给定为 1.1 - 33.3mM，这被认为实际上覆盖所有观测值。根据 DCCT 的推荐（见 DCCT 研究小组（1993）糖尿病强化治疗对依赖胰岛素的糖尿病的长期并发症的发展和进步的影响。新英格兰医学杂志，329，pp978-986），对糖尿病患者的目标 BG 范围 - 也就是通常所说的良好血糖范围 - 是 3.9 - 10mM，当 BG 降至低于 3.9mM 时低血糖出现，并且当 BG 升至超过 10mM 时是高血糖。遗憾地，这一范围是数字上非对称的 - 高血糖范围（10 - 33.3mM）宽于低血糖范围（1.1 - 3.9mM），并且良好血糖范围（3.9 - 10mM）不在范围的中心。本发明者通过引入变换 $f(BG)$ 来矫正这一非对称， $f(BG)$ 是定义在 BG 范围 [1.1, 33.3] 上的连续函数，其具有两参数的解析式：

$$f(BG, \alpha, \beta) = [(\ln(BG))^\alpha - \beta], \quad \alpha, \beta > 0$$

并且其满足假设：

$$\text{A1: } f(33.3, \alpha, \beta) = -f(1.1, \alpha, \beta)$$

$$\text{和 A2: } f(10.0, \alpha, \beta) = -f(3.9, \alpha, \beta)$$

其次， $f(\cdot)$ 乘以第三缩放比例参数将变换后的 BG 范围的最小值和最大值分别定于 $-\sqrt{10}$ 和 $\sqrt{10}$ 。这些值是方便的，因为具有标准正态分布的随机变量，它的值的 99.8% 在区间 $[-\sqrt{10}, \sqrt{10}]$ 中。如果 BG 以 mmol/l 度量，当考虑假设 A1 和 A2 而数值求解时，函数 $f(BG, \alpha, \beta)$ 的参数是 $\alpha = 1.026, \beta = 1.861$ ，并且缩放比例参数是 $\gamma = 1.794$ 。如果 BG 代替以 mg/dl 度量，参数计算得 $\alpha = 1.084, \beta = 5.381$ ，及 $\gamma = 1.509$ 。

从而，当 BG 以 mmol/l 度量，对称变换是 $f(BG) = 1.794[(\ln(BG))^{1.026} - 1.861]$ 。而当 BG 以 mg/dl 度量，对称变换是 $f(BG) = 1.509[(\ln(BG))^{1.084} - 5.381]$ 。

基于对称变换 $f(\cdot)$ ，本发明者引入低 BG 指数——用于从 SMBG 读数估计低血糖危险的新量度（见 Cox DJ, Kovatchev BP, Julian

DM, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, Clarke WL: IDDM 中严重低血糖频率可以从自监控血糖数据来预测。临床内分泌学和新陈代谢杂志, 79:1659-1662, 1994, 以及 Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke WL. 患有 IDDM 的成年人中严重低血糖危险的估计: 低血糖指数的验证, 糖尿病照料 21:1870-1875, 1998)。给定一系列 SMBG 数据, 对 $f(BG) < 0$ 取 $10 \cdot f(BG)^2$, 否则取 0, 低 BG 指数计算为所取这些数的平均值。也提出高 BG 指数, 在以对称于低 BG 指数方式计算, 但是这一指数没有找到它的实际应用。

在回归模型中使用低 BG 指数, 本发明者能够基于 SH 历史纪录和 SMBG 数据估计在随后 6 个月中 SH 发作变化的 40%, 并且以后将这一预测提高到 46% (见 Kovatchev BP, Straume M, Farhi LS, Cox DJ: 估计血糖变化速度及它与严重低血糖的关系。糖尿病, 48: 增刊 1, A363, 1999)。

另外, 本发明者发展了一些有关 HbA_{1c} 和 SMBG 的数据 (见 Kovatchev BP, Cox DJ, Straume M, Farhy LS. 自监控血糖分布图与糖基化血红蛋白的联系。酶学中的方法, vol.321: 数值计算机方法, 部分 C, Michael Johnson 和 Ludvig Brand, Eds., 学术出版社, 纽约; 2000)。

这些发展成为本发明理论背景的一部分。为了实行这一理论, 尤其增加若干关键的理论组成部分, 这在下面部分描述。特别地, 三种方法被发展用来使用 HbA_{1c} , 低血糖长期和短期危险的估计。这些方法的发展基于 867 个患有糖尿病的个体的数据的详细分析, 但不局限于此, 其包括多于 300,000 个 SMBG 读数, 严重低血糖的记录以及 HbA_{1c} 测定。

因此, 本发明设法在前述的与传统方法相关的局限上改进, 从而提供能够估计病人血糖控制和他们低血糖危险, 并且可以应用于他们日常环境中的简单而可靠的方法。

发明概述

本发明包括一种数据分析方法和基于计算机的系统，其用于从常规收集的 SMBG 数据同时估计糖尿病中血糖控制的两个最重要的组成部分： HbA_{1c} 和低血糖危险。对本文献来说，BG 自监控 (SMBG) 定义为用于在糖尿病病人自然环境中测定血糖的任一方法，并且包括通常存储 200 - 250 个 BG 读数的当代 SMBG 设备所使用的方法，以及新兴的连续监控技术所使用的方法。给定 SMBG 这一广泛定义，本发明通过引入一种能够预测 HbA_{1c} 和低血糖危险增加的时间段的智能数据解释组成部分，直接适合于增强现有家用血糖监控设备，以及通过相同的功能部件增强将来的连续监控设备。

本发明的一方面包括一种方法，系统和计算机程序产品，其用于从预先确定时间段中收集的 SMBG 数据，例如 4 - 6 周，估计 HbA_{1c} 。在一种实施方案中，本发明提供一种计算机化的方法和系统，其用于基于在预先确定时间段中收集的 BG 数据来估计病人的 HbA_{1c} 。方法包括基于收集的 BG 数据来计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr)；基于计算出的 WR 和 Dr 使用预先确定的数学公式来估计 HbA_{1c} ；并且为所述 HbA_{1c} 估计值的分类提供预先确定的置信区间。

本发明的另一方面包括一种方法，系统和计算机程序产品，其用于估计严重低血糖 (SH) 的长期可能性。这一方法使用来自预先确定时间段的 SMBG 读数，例如 4 - 6 周，并且预测接下来 6 个月内的 SH 危险。在一种实施方案中，本发明提供一种计算机化的方法和系统，其用于基于在预先确定时间段中收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖 (SH) 的长期可能性。方法包括：基于收集的 BG 数据来计算向低血糖的加权偏移 (WL) 和估计的在低 BG 范围血糖的下降率 (DrDn)；基于计算出的 WL 和 DrDn 使用预先确定的数学公式来估计将来 SH 发作的次数；并且定义相应于所述估计 SH 发作的招致选定次数 SH 发作的可能性。

本发明的再一方面包括一种方法，系统和计算机程序产品，其用于识别低血糖危险增加的 24 小时时间段 (或者其他选定时间段)。这通过使用在之前 24 小时中收集的 SMBG 读数计算低血糖短期危险来

实现。在一种实施方案中，本发明提供一种计算机化的方法和系统，其用于基于在预先确定时间段中收集的 BG 数据来估计病人严重低血糖 (SH) 的短期危险。方法包括：计算向低血糖的加权偏移 (WL)；通过计算 $wl(BG;2)$ 的最大值确定 $Max(wl)$ ；通过取预先确定时间段中 WL 和 $Max(wl)$ 的几何平均来确定危险值；提供预先确定的临界危险值；并且比较确定的危险值和临界危险值。

本发明的这三方面可以结合在一起，提供关于患有糖尿病的个体血糖控制的连续信息，并且增强低血糖危险的监控。

这些和其他目的，连同在此公开的本发明的优点和特征，将从下面的描述，附图和权利要求书而变得更加显然。

附图简述

本发明前述的和其他的目的，特征和优点，以及本发明本身，从下面优选实施方案的描述将更加完全明白，当与附图一起阅读时，其中：

图 1 是流程图，其说明依照本发明的计算估计的 HbA_{1c} 和预测的 HbA_{1c} 置信区间的方法。

图 2 是流程图，其说明依照本发明的计算估计的将来 SH 发作次数及其相关可能性的方法。

图 3 是流程图，其说明依照本发明的计算估计的招致将临 SH 短期危险的方法。

图 4 是在严重低血糖发作之前和之后观察的典型 BG 扰动的图解表示。

图 5 通过给出患者 A (上面) 和患者 B (下面) 10 周的数据说明预测短期 SH 方法的动作。SH 发作由三角形标记；黑线给出危险值。当越过危险临界值，方法显示随后的高危险时间段 (灰色条)。

图 6 是实现本发明的计算机系统的功能框图。

图 7-9 是本发明相关处理机，通信链路，和系统的可选变动的示意框图。

发明详述

本发明使估计糖尿病血糖控制的精确方法的创建成为可能，但不局限于此，并且包括用于计算该方法关键组成部分的固件和软件代码。用于估计 HbA_{1c} ，SH 长期可能性，和低血糖短期危险的本发明方法，基于收集的大量数据也是有效的，这将在本文献中随后讨论。最后，这些方法的各方面可以合并于结构化的显示或矩阵。

BG 偏移的静态测量

根据本发明的 BG 对称化理论（见 Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhi LS. 血糖数据的危险分析：优化依赖胰岛素的糖尿病控制的量化方法。《理论医学杂志》，3:1-10, 2001），BG 测量范围的自然临床中心点是在 112.5mg/dl (6.25mmol/l) 的 BG 水平——对糖尿病患者安全良好血糖值。

给定 BG 范围这一临床中心点，计算向左边（向低血糖）的加权偏移或者向右边（向高血糖）的加权偏移。这些偏移的加权重度将分别由参数 a 和 b 如下表示：

$$wl(BG; a) = 10 \cdot f(BG)^a \quad \text{如果 } f(BG) < 0, \text{ 否则为 } 0,$$

$$wr(BG; b) = 10 \cdot f(BG)^b \quad \text{如果 } f(BG) > 0, \text{ 否则为 } 0,$$

其中 $f(BG)$ 是在背景部分提出的 BG 对称化函数。加权参数 a 和 b 对左和右偏移可以不同，或者相同。本发明者的数据分析表明用于实际应用的最佳参数值是 $a=2$ （这是用于计算低 BG 指数的参数值）和 $b=1$ 。给定一系列 BG 读数 x_1, x_2, \dots, x_n ，向 BG 范围临床中心点左边和右边的平均加权偏移分别定义为：

$$WL = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wl(x_i; 2) \quad \text{和} \quad WR = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n wr(x_i; 1)$$

BG 偏移的这两个量度不依赖于 BG 读数的时间选择，因此是静态的。为了捕捉 BG 变化的动态特征，引入 BG 变化率的量度，这在下面给出。

BG 危险变化率的计算

假设 x_1, x_2, \dots, x_n 是在时间点 t_1, t_2, \dots, t_n 记录的患者的 n 个 SMBG 读数。接下来，这一数据通过计算数值 $f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_n)$ 而转换，并且画出通过点 $(t_1, f(x_1)), (t_2, f(x_2)), \dots, (t_n, f(x_n))$ 的三次样条函数 $S(t)$ 。这样，函数 $S(t)$ 是

定义在整个区间 $[t_1, t_n]$ 上的连续函数，而且 $S(t_j) = f(x_j)$ ，对 $j = 1, \dots, n$ 。同样计算一组数 $s_k = 10.S(k+t_1)^2$ ，对 $k = 0, 1, \dots, t_n - t_1$ ，从而得到以一小时增量的内插值。

接下来，考虑具有相邻标号的所有 s_k 数对： $C_0 = (s_0, s_1), C_1 = (s_1, s_2), C_2 = (s_2, s_3), \dots$ ，并且由 M_{up} 表示所有 $s_k > s_{k+1}$ 的数对 C_k 的集合，以及由 M_{dn} 表示所有 $s_k < s_{k+1}$ 的数对 C_k 的集合。

最后，假设 $DrDn$ 是数 $s_{k+1} - s_k$ 的平均，如果 $C_k \in M_{dn}$ ，以及 Dr 是数 $s_{k+1} - s_k$ 的平均，如果 $C_k \in M_{up} + M_{dn}$ 。

数 $DrDn$ 和 Dr 提供“危险时段”中 BG 变化率的量度，例如与任何 BG 水平改变相关的危险变化率。另外， $DrDn$ 只有当 BG 下降时度量 BG 变化率，即 $DrDn$ 估计当 BG 下降时危险能增加多快，而 Dr 是 BG 对波动的整体脆弱性的量度。进一步断言， $DrDn$ 将与低血糖危险相关（如果某人血糖会下降很快，那么他/她的低血糖危险变高），而 Dr 将与 BG 的整体稳定性相关。

软件代码（以 SPSS 控制语言给出）

第一个是针对当 BG 读数以 mmol/L 度量时，并且在该情况下变量为 BGMM。第二个是针对当 BG 读数以 mg/dl 度量时，并且在该情况下变量为 BGMG。

如果 BG 以 mmol/L 度量，每一 BG 读数首先如下转换：

$$SCALE1 = (\ln(BGMM)) ** 1.026 - 1.861$$

$$RISK1 = 32.185 * SCALE1 * SCALE1$$

如果 BG 以 mg/dl 度量，每一 BG 读数首先如下转换：

$$SCALE2 = (\ln(BGMG)) ** 1.08405 - 5.381$$

$$RISK2 = 22.765 * SCALE2 * SCALE2$$

更进一步，左和右加权偏移如下计算：

$$WL = 0$$

$$\text{IF (SCALE1 le 0.0) WL=RISK1}$$

$$WR = 0$$

$$\text{IF (SCALE1 gt 0.0) WR=sqrt(RISK1)}$$

如果 BG 读数在时间上是等间隔的, 或者是以一小时增量内插值, BG 变化率如下计算:

$$Dr = RISK1(BG) - RISK1(BG-1)$$

$$DrDn = 0$$

$$IF(SCALE \leq 0.0 \text{ and } Dr > 0) \quad DrDn = Dr$$

最后, 通过患者所有 BG 读数的总合将产生:

$$WL = \text{mean}(WL)$$

$$WR = \text{mean}(WH)$$

$$Dr = \text{mean}(Dr) \text{ and } DrDn = \text{mean}(DrDn)$$

用于估计 HbA_{1c} 的方法

根据本发明的 HbA_{1c} 估计方法的一种优选实施方案 100 将在图 1 中说明。在第一步 102 中, SMBG 数据在预先确定的时间段上收集。例如, SMBG 数据在 4-6 周上以每天 3-5 次 BG 测量的频率收集, 这些数据通过前面部分给出的代码或公式转换。不同的公式将被使用, 如果 BG 测量以 mg/dl, 或者以 mmol/l 存储。本领域技术人员将认识到可以使用不同的水平, 持续时间, 和频率。在步骤 104 中, 使用上面讨论的公式/代码计算向高血糖的加权偏移 (WR) 和估计的血糖变化率 (Dr)。在步骤 106 中, 来源于自监控数据的 HbA_{1c} 估计值使用线性方程: $EstHBA1c = 0.9008 * WR - 0.8207 * DR + 6.7489$ 来计算。应当注意, 这一方程的系数从 867 个患有糖尿病的个体的数据中获得, 并且应当认识到进一步的数据积累可以更新这些系数。在步骤 108 中, 表示估计的 HbA_{1c} 值范围的 HbA_{1c} 估计值分类根据表格 1 定义。

表格 1: 基于 EstHBA1c 定义分类

EstHBA1c	<7.8	7.8-8.5	8.5-9.0	9.0-9.6	9.6-10.3	10.3-11.0	>11.0
分类	1	2	3	4	5	6	7

在步骤 110 中, 对应 HbA_{1c} 的预测的置信区间根据表格 2 得到。

表格 2: HbA_{1c} 分类的预测的 95% 置信区间

分类	1	2	3	4	5	6	7
HbA_{1c}	<8.0	8.0-8.5	8.5-9.0	9.0-9.5	9.5-10.1	10.1-11.0	>11.0

在步骤 112 中，来自步骤 106 的估计的 HbA_{1c} 被指定到在表格 1 和 / 或表格 2 中给出的一个分类中。

HbA_{1c} 估计的经验实证

表格 2 中 HbA_{1c} 的区间是基于广泛研究的。为了验证这些区间，我们分析来自 867 个糖尿病患者的 SMBG 和 HbA_{1c} 数据。所有患者被指示使用 BG 记录计量仪六个月，并且一天测量他们的 BG 二到四次。在相同的时间段内，对每位患者做 5 - 8 次 HbA_{1c} 化验。记录计量仪数据用电子仪器下载并存储于计算机中用于进一步分析。这一过程产生数据库，其包含在六个月内提取多于 300,000 个 SMBG 读数和 4,180 次 HbA_{1c} 化验。方差分析旨在比较表格 1 中确定的七个分类中的 HbA_{1c} 。五种分类非常不同，具有 $F = 91$ 和 $p < 0.00001$ 。而且，平均 HbA_{1c} 对每对分类显著不同，这由邓肯域表明，具有 $p < 0.01$ 。

同样，对七个分类每一个中的 HbA_{1c} 平均值计算 95% 置信区间。这些置信区间用作计算在表格 2 中给出的 HbA_{1c} 区间的基础。本方法分类能力的后此分析表明本方法很好地避免极端错误，例如错误地将 HbA_{1c} 归类到基于 SMBG 的分类 1, 2 或 3 中，而实际的 HbA_{1c} 大于 9.5%，或者将 HbA_{1c} 归类到分类 5, 6 或 7 中，而实际的 HbA_{1c} 低于 9.0%。

总之，在最初 4 - 6 周 SMBG 读数后，计算机化的方法计算 HbA_{1c} 值的区间估计，其可以用来跟踪病人在高 BG 范围血糖控制中的变化。

用于估计严重低血糖 (SH) 长期可能性的方法

根据本发明的 SH 长期可能性估计方法的一种优选实施方案 200 在图 2 中说明。在第一步 202 中，SMBG 数据在预先确定的时间段上收集。例如，SMBG 数据在 4 - 6 周上以每天 3 - 5 次 BG 测量的频率收集，这些数据通过上面直接给出的代码或公式转换。不同的公式将被使用，如果 BG 测量以 mg/dl，或者以 mmol/l 存储。本领域技术人员将认识到可以使用不同的水平，持续时间，和频率。在步骤 204 中，使用上面讨论的公式/代码计算 WL 和 DrDn。在步骤 206 中，使用线性方程：

$$\text{EstNSH} = 3.3613 * \text{WL} - 4.3427 * \text{DrDn} - 1.2716$$

计算将来 SH 发作次数的估计值。应当注意，这一方程的系数从 181 个患有糖尿病的个体的数据中获得，并且应当认识到进一步的数据积累可以更新这些系数。更应当注意，这一公式给出将来 SH 发作次数的单值估计，并且通过附加的方法，这在下面讨论，对分类给出用于增强的临床应用的范围和置信水平。在步骤 208 中，表示 estNSH 值范围的 SH 发作估计次数 (estNSH) 的分类根据表格 3 定义。

表格 3: EstNSH 分类

EstNSH	<0.775	0.775-3.750	3.750-7.000	>7.000
分类	1	2	3	4

在步骤 210 中，相应于 estNSH 分类，获得随后六个月中招致 0 次，1-2 次，或者大于 2 次 SH 发作的可能性，这在表格 4 中表示。

表格 4: 随后 6 个月中 0 次，1-2 次，2 次或者更多 SH 发作的可能性

	分类 1	分类 2	分类 3	分类 4
0SH	90%	50%	25%	
1-2SH		25%	25%	<20%
>2SH	10%	25%	50%	>80%

在步骤 212 中，来自步骤 206 的 EstNSH 被指定到表格 3 和/或表格 4 中给出的一个分类中。

SH 长期可能性估计的经验实证

181 个患有 I 型糖尿病的成年人 (平均年龄 37 岁，糖尿病持续时间 18 年) 使用记录计量仪在一个月內收集多于 34,000 个 SMBG。然后，接下来的六个月，他们将 SH 的任何发作记录在日志中。SMBG 数据作算术转换，并且使用线形回归模型预测将来的严重低血糖，其导致非常重要的模型 ($F = 36.3$, $p < 0.0001$) 以及 55% 的多重 R。

使用本长期 SH 方法，所有患者分成 4 类。在分类 1, 2, 3 和 4 中将来的 SH 发作的平均次数分别为 0.3, 2.0, 5.0 和 9.75。方差分析表明这些分类之间极大的不同, $F = 19.0$, $p < 0.0001$ 。

总之，在 “危险时段” 中测量的低 BG 指数和 BG 下降率的线

形组合提供 SH 长期危险的精确估计。因为它基于由许多反射计量仪自动存储的 SMBG 记录,所以这是病人在低 BG 范围中血糖控制有效的且临床上有用的指标。

用于估计低血糖短期(24小时内)危险的方法

根据本发明的 SH 短期危险估计方法的一种优选实施方案 300 在图 3 中说明。在第一步 302 中, SMBG 数据在预先确定的短期时间段上收集。例如,作为根据数据分析的标准水平, SMBG 数据在 24 小时时间段上以每天 3-5 次 BG 测量——4 个或者更多读数的频率收集。本领域技术人员将认识到可以使用不同的水平,时间段(持续时间),和频率。在步骤 304 中,从之前 24 小时内收集的所有读数计算 WL(24)和 Max(wl),其中 wl(BG;2)的最大值是 Max(wl)。在步骤 306 中,危险值是通过取 24 小时时间段上 WL 和 Max(wl)的几何平均值,其中所述危险值算术定义为:

$$Risk(24) = \sqrt{WL(24) \cdot Max(wl)};$$

在步骤 308 中,确定临界危险值。在步骤 310 中,将估计的危险值与临界危险值比较。例如,如果临界危险值设为 17,那么如果 $Risk(24) > 17$,那么——基于在之前 24 小时上收集的 SMBG 数据——结果的显示是病人招致将临低血糖的高危险。换句话说,这是考虑 24 小时时间段的 SMBG 数据并且判断这一时间段是否可能在将临低血糖发作之前的决策规则。临界值 17 从广泛的数据集获得,但是,应该认识到,随着进一步的数据积累或者为了另外的目的,这一值可能被调节。

低血糖短期危险估计的经验实证

通过简报,糖尿病诊所中的广告以及通过直接转诊介绍招收 85 个个体。包含标准是: 1)年龄 21-60 岁; 2)具有至少 2 年持续时间的 I 型糖尿病,并且从诊断起就使用胰岛素; 3)至少 2 次在过去一年中的备有证明文件的 SH 发作; 以及 4) 用于糖尿病监控的 SMBG 设备的日常使用。参与者被指示一天使用计量仪 3-5 次,并且将任何 SH 发作记录在每月的日志中,包括它们发作的准确日期和时间。SH 定义为严

重神经性低血糖，其导致昏迷或不省人事，并且排除自治疗。对每位患者研究持续 6-8 个月，并且每月都下载患者的计量仪读数并收集 SH 日志。计量仪的存储容量是足够的，并且下载也足够频繁，使得没有 BG 数据丢失。在参与者的糖尿病处理常规中不做改变，在研究过程中也不给予任何额外的治疗。

在研究过程中，从参与者的记录计量仪下载了总共 75,495 个 SMBG 读数（平均每位患者每天 4.0 ± 1.5 个），并且在他们的日志中记录了 399 次 SH 发作（每位患者 4.7 ± 6.0 次）。其中，一个重要的发现是中等或严重低血糖发作之前或之后有可测量的 BG 扰动。在 SH 发作之前的 24 小时时间段内，低 BG 指数（例如 WL）上升（ $p < 0.001$ ），平均 BG 降低（ $p = 0.001$ ），并且 BG 方差增加（ $p = 0.001$ ）。在 SH 发作之后的 24 小时内，低 BG 指数和 BG 方差仍然升高（ $p < 0.001$ ），但是平均 BG 回到它的基线。

为此目的，图 4 是在严重低血糖发作之前和之后观察的典型 BG 扰动的图解表示。在 SH 发作之前的 48 - 24 小时时间段内，平均 BG 水平降低，并且 BG 方差增加。直接在 SH 发作之前的 24 小时时间段内，平均 BG 水平进一步降低，并且 BG 方差继续增加。在 SH 发作之后的 24 小时时间段内，平均 BG 水平正常化，但是 BG 方差仍然大幅度增加。在 SH 发作之后的 48 小时内，平均 BG 和它的方差回到它们的基线水平。

同样地，作为本发明的一部分，在图 4 中呈现的扰动从 SMBG 数据量化，使得能够估计低血糖的短期危险。边界值 $Risk(24)=17$ 从沿循下列约束的优化获得：1) 方法必须预测 SH 发作的最大百分率，即将 SH 之前 24 小时时间段的最大百分率确定为危险的。2) 为了避免危险的估计过高，方法必须使确定为危险的时间不超过研究总时间的 15%（平均一周一天）。边界危险值 17 对所有患者保持恒定。选择值 15% 的原因在于避免病人因“误报警”过多而变得恼怒，于是忽略“真报警”。在实践中，病人的医生可以选择替代的值，这依赖于病人糖尿病的严重程度以及特殊的目的。

下面的例子说明算法在研究中两个参与者的 SMBG 数据上的动作。图 5 给出患者 A (上面) 和患者 B (下面) 十周的数据。SH 发作由三角形标记, 黑色曲线给出危险值。当越过危险临界值 (Risk=17 的水平线) 时, 算法显示随后的高危险时间段 (灰色条)。对患者 A, 9 次 SH 发作中 7 次被预测到, 并且有 5 次误报警, 例如, 没有导致 SH 的高危险时间段。对患者 B, 有三次误报警而只有一次 SH 发作被预测到。显然, 与患者 A 的危险值比较, 患者 B 的危险值包括更多和更高的偏差。对两个患者, 所有 SH 发作伴随有超临界的危险值, 并且所有大偏差中大约一半伴随有一次或者多次 SH 发作。

对研究中所有参与者, 所有记录的 SH 发作的 44% 之前 24 小时有高危险时间段, 并且 50% 之前 48 小时有高危险时间段。如果只考虑具有至少 3 次或至少 4 次 SMBG 测量的时间段, 那么后来的预测准确度分别提高到 53% 和 57%。在之后没有 SH 发作的高危险时间段中或者直接在其之后, 也就是在误报警中或者直接在其之后, 出现的 BG 水平后此分析表明, 这种 BG 水平每位患者的平均最小值是 $2.3 \pm 0.2 \text{ mmol/l}$, 相对于所有非危险时间段包括所有仍未记入的 SH 发作的 $5.9 \pm 1.7 \text{ mmol/l}$ ($t=19.5, p<0.0001$)。这表明, 虽然有症状的 SH 没有发生, 但是在高危险时间段之后的 BG 水平特别低。

总之, 本发明者模拟短期危险方法在 85 个患有 I 型糖尿病的个体 6 个月的 SMBG 读数系列上的动作。以每天 4 个或者更多的 SMBG 读数, 至少所有 SH 发作的 50% 能够被预测到。甚至当有症状的 SH 没有发生时, 算法预测中等低血糖的发作。

三种方法的综合

在上面讨论的并在图 1-3 中说明的本发明的三种方法使用相同的 SMBG 数据系列。因此, 从 SMBG 设备的观点, 这三种方法结果的统一显示或矩阵可做成类似于下面呈现的方格输出:

		EstHBA 分类 (算法 1)						
		1	2	3	4	5	6	7
EstNSH 类	1				Ss1			
	2							
	3							
	4	Ss2						

这样，例如上面方格显示的患者 1(Ss1)的输出表明，该患者可能具有 9 - 9.5% 之间的 HbA_{1c} ，并且具有 90% 的概率在随后的 6 个月中不会经历严重低血糖。患者 2(Ss2)的输出表明，该患者可能具有低于 8% 的 HbA_{1c} ，并且具有大于 80% 的概率在随后的 6 个月中经历至少 3 次 SH 发作。

除这种方格输出之外，短期危险方法提供将临低血糖危险的连续跟踪，并且可以用来当这一危险变高时发声报警。

本发明的方法可以使用硬件，软件，或者它们的组合来实现，并且可以在一个或多个计算机系统或者其它处理系统例如个人数字助理 (PDA) 中实现。在一种实例实施方案中，本发明在运行于图 6 中说明的通用计算机 900 上的软件中实现。计算机系统 600 包括一个或多个处理器，例如处理器 604。处理器 604 连接到通信基础结构 606 (例如通信总线，交叉带，或者网络)。计算机系统 600 包括显示接口 602，其从通信基础结构 606 (或者从帧缓冲区，没有显示) 转发图形，文本，和其他数据以在显示单元 630 上显示。

计算机系统 600 也包括主存储器 608，优选地是随机存取存储器 (RAM)，并且也可以包括辅助存储器 610。辅助存储器 610 可以包括，例如，硬盘驱动器 612 和/或表示软盘驱动器，磁带驱动器和光盘驱动器等的可移动存储驱动器 614。可移动存储驱动器 614 以众所周知的方式从可移动存储单元 618 上读和/或向其写数据。可移动存储单元 618 表示软盘，磁带，光盘等，其由可移动存储驱动器 614 来读写。应当认识到，可移动存储单元 618 包括其中已经存储计算机软件和/或

数据的计算机可用存储介质。

在可选实施方案中，辅助存储器 610 可以包括其它装置，其用于允许计算机程序或其它指令装载入计算机系统 600 中。这些装置可以包括，例如，可移动存储单元 622 和接口 620。这种可移动存储单元/接口的例子包括程序盒式磁盘机及盒式接口（例如视频游戏设备中见到的），可移动存储芯片（例如 ROM, PROM, EPROM 或 EEPROM）及相关接口，以及允许软件及数据从可移动存储单元 622 传送到计算机系统 600 的其它可移动存储单元 622 及接口 620。

计算机系统 600 也可以包括通信接口 624。通信接口 624 允许软件和数据在计算机系统 600 和外部设备之间传送。通信接口 624 的实例可以包括调制解调器，网络接口（例如以太网卡），通信端口，PCMCIA 插槽和卡，等等。通过通信接口 624 传送的软件和数据是信号 628 的形式，其可以是电，电磁，光或能够被通信接口 624 接收的其他信号。信号 628 通过通信路径（即信道）626 提供给通信接口 624。信道 626 传送信号 628，并且可以使用电线或电缆，光纤，电话线，移动电话链路，RF 链路及其他通信信道来实现。

在本文献中，术语“计算机程序介质”和“计算机可用介质”用来通称指这样一些媒介，例如可移动存储驱动器 914，安装在硬盘驱动器 612 中的硬盘，和信号 628。这些计算机程序产品是用于向计算机系统 600 提供软件的装置。本发明包括这些计算机程序产品。

计算机程序（也称作计算机控制逻辑）存储于主存储器 608 和/或辅助存储器 610 中。计算机程序也可以通过通信接口 624 而接收。这些计算机程序，当执行时，使计算机系统 600 能够执行在此讨论的本发明的特征。特别地，计算机程序，当执行时，使处理器 604 能够执行本发明的函数。因此，这种计算机程序代表计算机系统 600 的控制器。

在本发明使用软件来实现的一种实施方案中，软件可以使用可移动存储驱动器 614，硬盘驱动器 612 或通信接口 624 而存储于计算机程序产品中，并装载入计算机系统 600。控制逻辑（软件），当由处

理器 604 执行时，促使处理器 604 执行在此讨论的本发明的函数。

在另一种实施方案中，本发明主要以硬件实现，使用例如硬件组成部分例如专用集成电路（ASIC）。实现硬件状态机以执行在此描述的函数，对相关领域的技术人员将是显然的。

在又另外一种实施方案中，本发明使用硬件和软件的组合来实现。

在本发明一种实例的软件实施方案中，在上面描述的方法以 SPSS 控制语言实现，但也可以以其他程序实现，例如 C++ 编程语言，但不局限于此。

图 7-9 显示本发明可选实施方案的框图表示。参考图 7，显示系统 710 的框图表示，基本上包括由病人 712 用来记录尤其是胰岛素剂量读数和测得的血糖（“BG”）水平的血糖计量仪 728。由血糖计量仪 728 获得的数据优选地通过适当的通信链路 714 或数据调制解调器 732 传送到处理站或芯片，例如个人计算机 740，PDA，或移动电话。举例来说，存储的数据可以存储于血糖计量仪 728 中，并且可以通过适当的接口电缆直接下载到个人计算机 740 中。一个例子是 LifeScan 股份有限公司的 ONE TOUCH 监控系统或计量仪，其与包括将载数据下载到个人计算机的接口电缆的 IN TOUCH 软件相兼容。

血糖计量仪在本行业中是通用的，基本上包括可以起到 BG 获取装置作用的任何设备。BG 计量仪或者获取装置，设备，工具，或系统包括指向对每一试验抽取血样（例如通过扎手指）的各种传统方法，以及使用通过机电的或 colorimetric 的方法读取血糖浓度的仪器确定血糖水平。最近，已经研究出用于样确定血分析物浓度而不抽血的方法。例如，Yang 等人的美国专利号 5,267,152，描述一种使用近红外辐射漫反射激光光谱学来测量血糖浓度的非侵害技术。类似的近红外光谱测定设备也在 Rosenthal 等人的美国专利号 5,086,229 和 Robinson 等人的美国专利号 4,975,581 中描述。

Stanley 的美国专利号 5,139,023 描述一种穿过皮肤的血糖监控装置，其依赖透过性强化因子（例如胆汁盐）来促进沿组织液与接收介

质之间建立的浓度梯度的血糖穿过皮肤的移动。Sembrowich 的美国专利号 5,036,861 描述一种无源血糖监控器，其通过皮肤斑贴来收集汗，其中使用胆碱能药模拟排泄汗腺的汗分泌。类似的汗收集设备在 Schoendorfer 的美国专利号 5,076,273 和 Schroeder 的美国专利号 5,140,985 中描述。

另外，Glikfeld 的美国专利号 5,279,543 描述使用电离子透入疗法非侵害地采样物质，其通过皮肤进入皮肤表面上的接收器中。Glikfeld 讲授，这一采样过程可以与血糖特定的生物传感器或血糖特定的电极结合以便监控血糖。此外，Tamada 的国际公开号 WO 96/00110 描述一种电离子透入疗法装置，其用于目标物质的穿过皮肤的监控，其中电离子透入疗法电极用来将分析物移入收集容器中，而生物传感器用来检测存在于容器中的目标分析物。最后，Berner 的美国专利号 6,144,869 描述一种采样系统，其用于测量给出的分析物的浓度。

更进一步，BG 计量仪或获取装置可以包括留置导管和皮下组织液采样。

计算机或 PDA 740 包括依照预定义的流程（这在上面详细描述）处理，分析和解释自记录的糖尿病病人数据，并且产生适当的数据解释输出所必须的软件和硬件。优选地，由计算机 740 在存储的病人数据上执行的数据分析和解释，以通过与个人计算机 740 相连的打印机产生的纸报表形式显示。作为选择，数据解释过程的结果可以直接显示在与计算机 740 相连的视频显示单元上。

图 8 显示具有糖尿病管理系统的可选实施方案的框图表示，糖尿病管理系统是病人操作的装置 810，其具有优选地足够小型的外壳，使装置 810 可由病人手握并携带。用于接收血糖试验片条的片导向器（没有显示）位于外壳 816 的表面。试验片条用于从病人 812 接收血样。装置包括微处理器 822 和连接到微处理器 822 的存储器 824。微处理器 22 用来执行存储于存储器 824 中的计算机程序以执行在上面非常详细讨论的各种计算和控制函数。键盘 816 通过标准键盘解码器 826 连接到微处理器 822。显示器 814 通过显示驱动器 830 连接到微处理

器 822。微处理器 822 通过接口与显示驱动器 830 通信，并且显示驱动器 830 在微处理器 822 的控制下更新和刷新显示器 814。扬声器 854 和时钟 856 也连接到微处理器 822。扬声器 854 在微处理器 822 的控制下工作，以发出告警病人可能的将来低血糖的可听音。时钟 856 向微处理器 822 提供当前的日期和时间。

存储器 824 也存储病人 812 的血糖值，胰岛素计量值，胰岛素类型，和微处理器 822 用来计算将来血糖值的参数值，补充的胰岛素计量，和糖类补充。每一血糖值和胰岛素计量值与对应的日期和时间一起存储于存储器 824 中。存储器 824 优选地为非易失性存储器，例如电可擦除只读存储器（EEPROM）。

装置 810 也包括连接到微处理器 822 的血糖计量仪 828。血糖计量仪 828 用来测量在血糖试验片条上接收的血样，并从血样的测量产生血糖值。如前面提到的，这些血糖计量仪在本领域是众所周知的。血糖计量仪 828 优选地是这样一种计量仪，其产生直接输出到微处理器 822 的数字值。作为选择，血糖计量仪 828 可以是产生模拟值的这样一种计量仪。在这一可选实施方案中，血糖计量仪 828 通过模数转换器（没有显示）连接到微处理器 822。

装置 810 进一步包括输入/输出端口 834，优选地为串口，其连接到微处理器 822。端口 834 通过接口，优选地为标准 RS232 接口，连接到调制解调器 832。调制解调器 832 用于通过通信网络建立装置 810 和个人计算机 840 或健康管理提供者计算机 838 之间的通信链路。用于通过连接卡连接电子设备的特殊技术在本领域是众所周知的。另一个可选的实例是“蓝牙”技术通信。

作为选择，图 9 显示具有糖尿病管理系统的可选实施方案的框图表示，它是病人操作的装置 910，与图 8 中所显示的类似，其具有优选地足够小型的外壳使得装置 910 可由病人手握并携带。但是，本实施方案包括独立的或可分离的血糖计量仪或 BG 获取装置 928。

因此，在此描述的实施方案能够在数据通信网络例如因特网上实现，使估计，预测，和信息对在任何远程位置的任何处理器或计算机

都是容易取得的，这在图 6-9 和/或特在此引入作为参考的 Wood 的美国专利号 5,851,186 中描述。作为选择，处于远程位置的病人可以让 BG 数据传送到中心的健康管理提供者或住所，或者不同的远程位置。

总之，本发明提出一种数据分析计算机化的方法和系统，其用于同时估计患有糖尿病的个体中血糖控制的两个最重要组成部分： HbA_{1c} 和低血糖危险。该方法，只使用常规 SMBG 数据，尤其提供三组输出。

本发明方法，系统，和计算机程序产品潜在的实现是，它提供下面的优点，但不局限于此。首先，本发明通过产生并显示：1)估计的 HbA_{1c} 分类，2)估计的随后六个月中 SH 发作的可能性，和 3)估计的低血糖短期危险（即对接下来的 24 小时），来增强现有的家用 BG 监控设备。后者可以包括指示将临低血糖发作的警告，例如报警器。这三个组成部分也可以结合以提供有关患有糖尿病的个体血糖控制的连续信息，并增强他们低血糖危险的监控。

作为第二个优点，本发明增强取回 SMBG 数据的现有的软件或硬件。这种软件或硬件由事实上每一家用 BG 监控设备的制造商生产，并通常由病人或健康管理提供者用来解释 SMBG 数据。本发明的方法和系统可以通过引入能够预测 HbA_{1c} 和低血糖危险增加时间段的数据解释组成部分，直接并入现有的家用血糖监控器中，或用于增强取回 SMBG 数据的软件。

再一个优点，本发明在低和高 BG 范围以及在整体 BG 范围上，估计家用 BG 监控设备的准确度。

而且，另一个优点，本发明估计各种糖尿病治疗的有效性。

更进一步，因为糖尿病病人面临维持严格血糖控制而不增加他们低血糖危险的终身优化问题，本发明通过使用它的简单而可靠的方法缓和这一相关问题，即本发明能够估计病人的血糖控制和他们的低血糖危险，并且同时将其应用于他们日常环境中。

另外，本发明通过提出用于从 SMBG 数据估计 HbA_{1c} 和低血糖危险的三种截然不同，但相互兼容的算法来提供缺少环节，其用来预测低血糖短期和长期危险，以及高血糖长期危险。

最后，另一个优点，本发明估计新的胰岛素或胰岛素输送设备的有效性。胰岛素或胰岛素输送设备的任何制造商或研究者可以使用本发明的实施方案来检验提出的或试验的胰岛素类型或设备输送设计的相关成功。

本发明可以不违反其精神或基本性质的其它特定形式具体化。因此，前面的实施方案在各个方面都认为是说明性的，而不是在此描述的本发明的限制。从而，本发明的范畴由附加的权利要求书而不是由前面的描述指明，因此在权利要求书等价意义和范围内的所有变化被认为包含于其中。

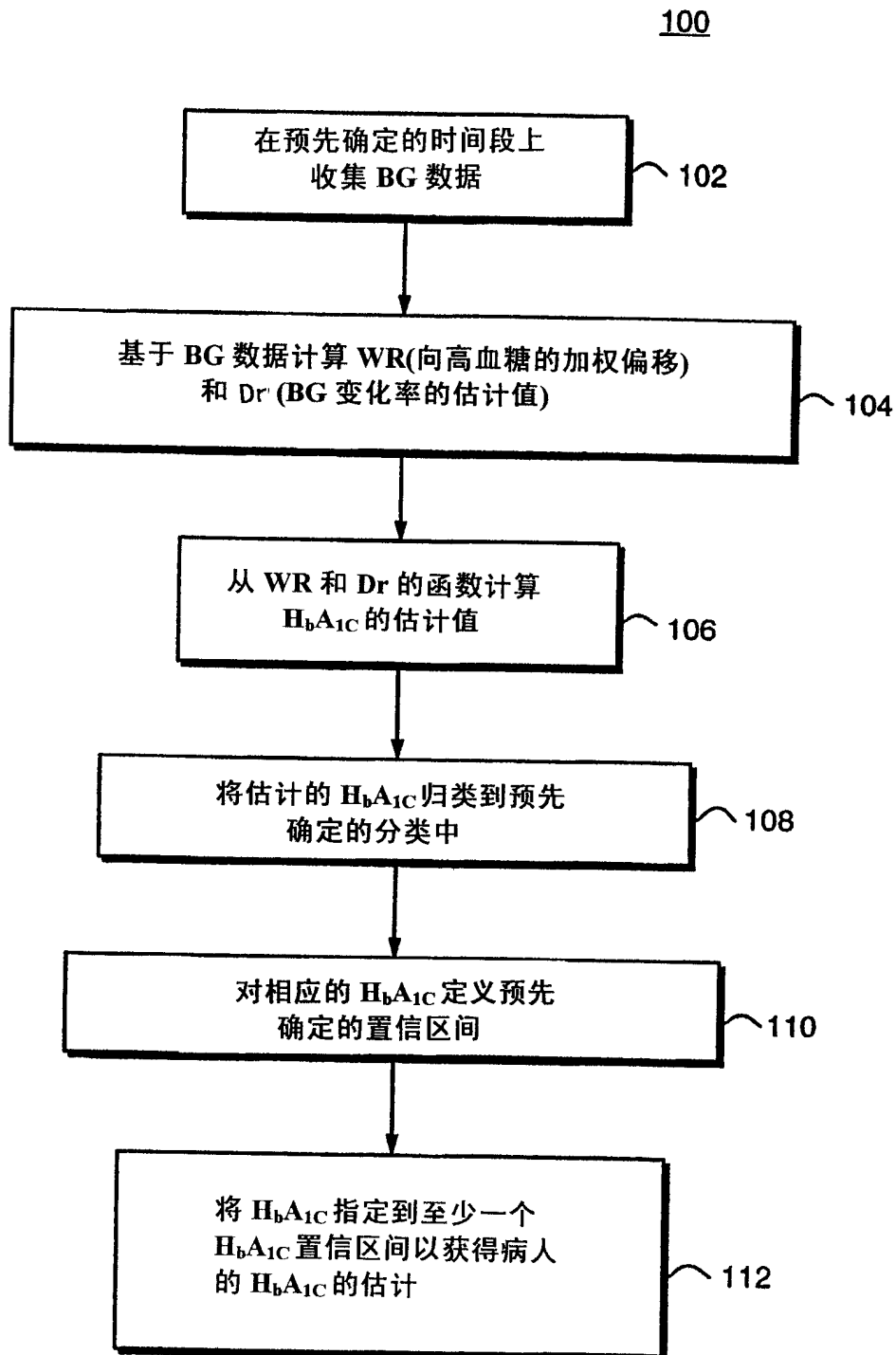


图 1

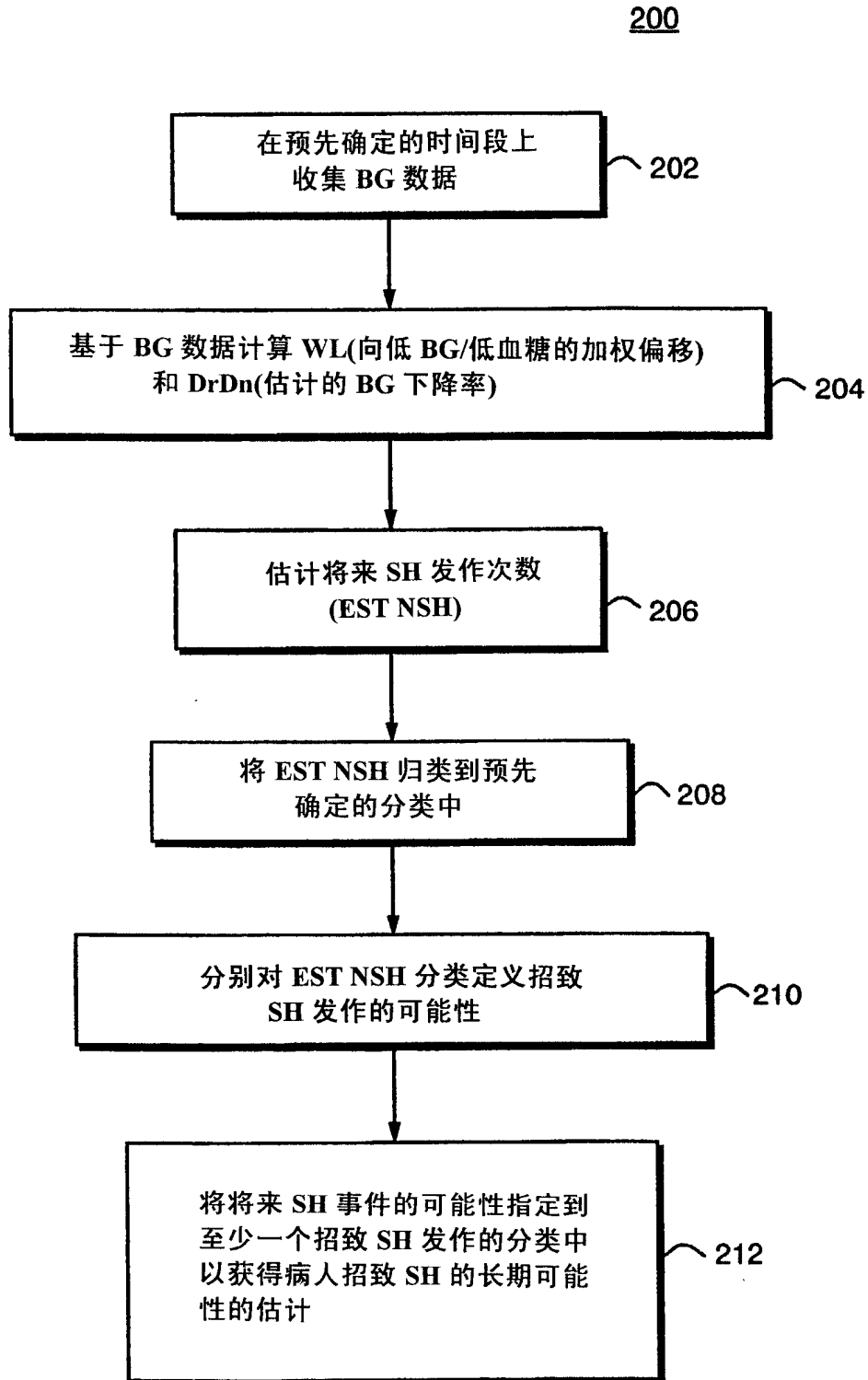


图 2

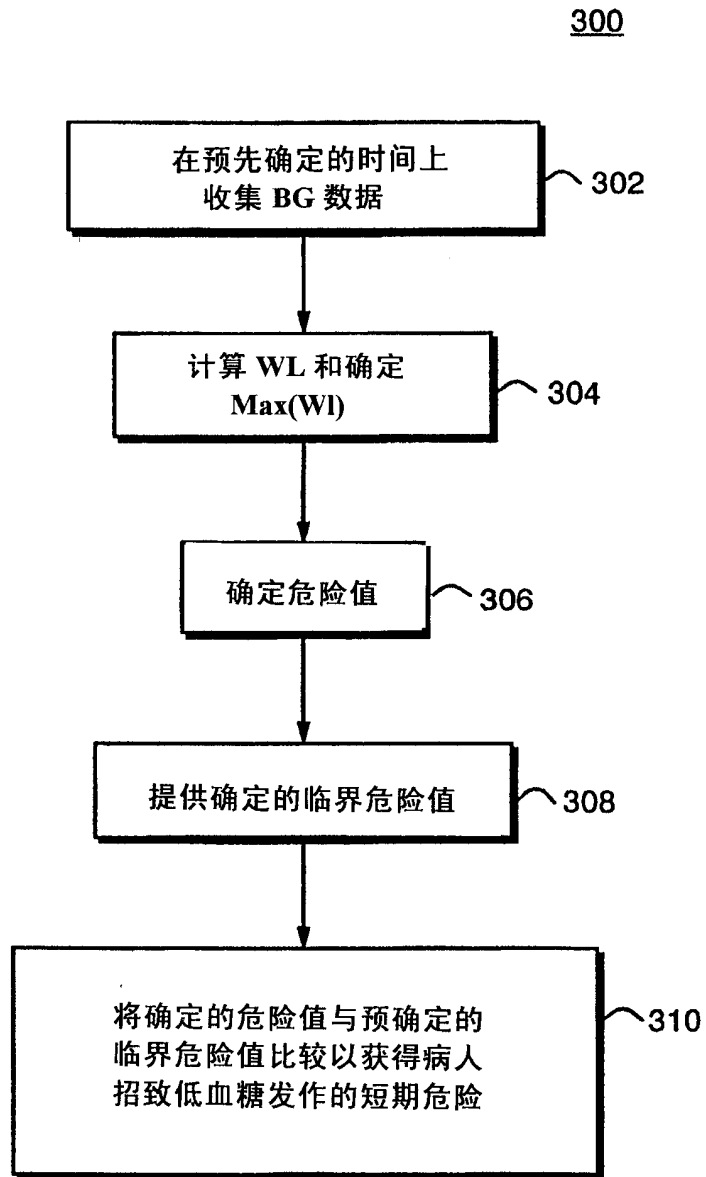


图 3

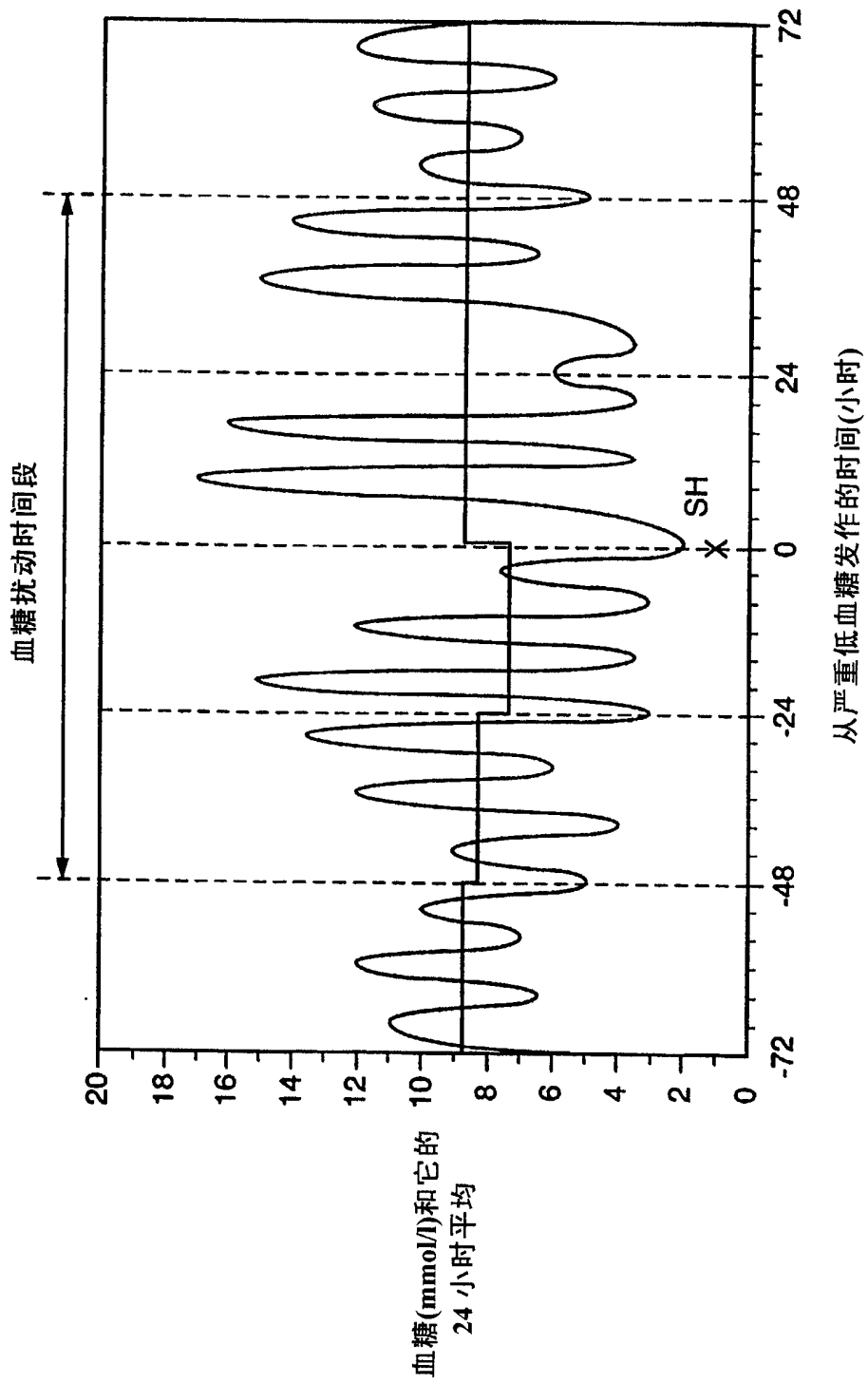


图 4

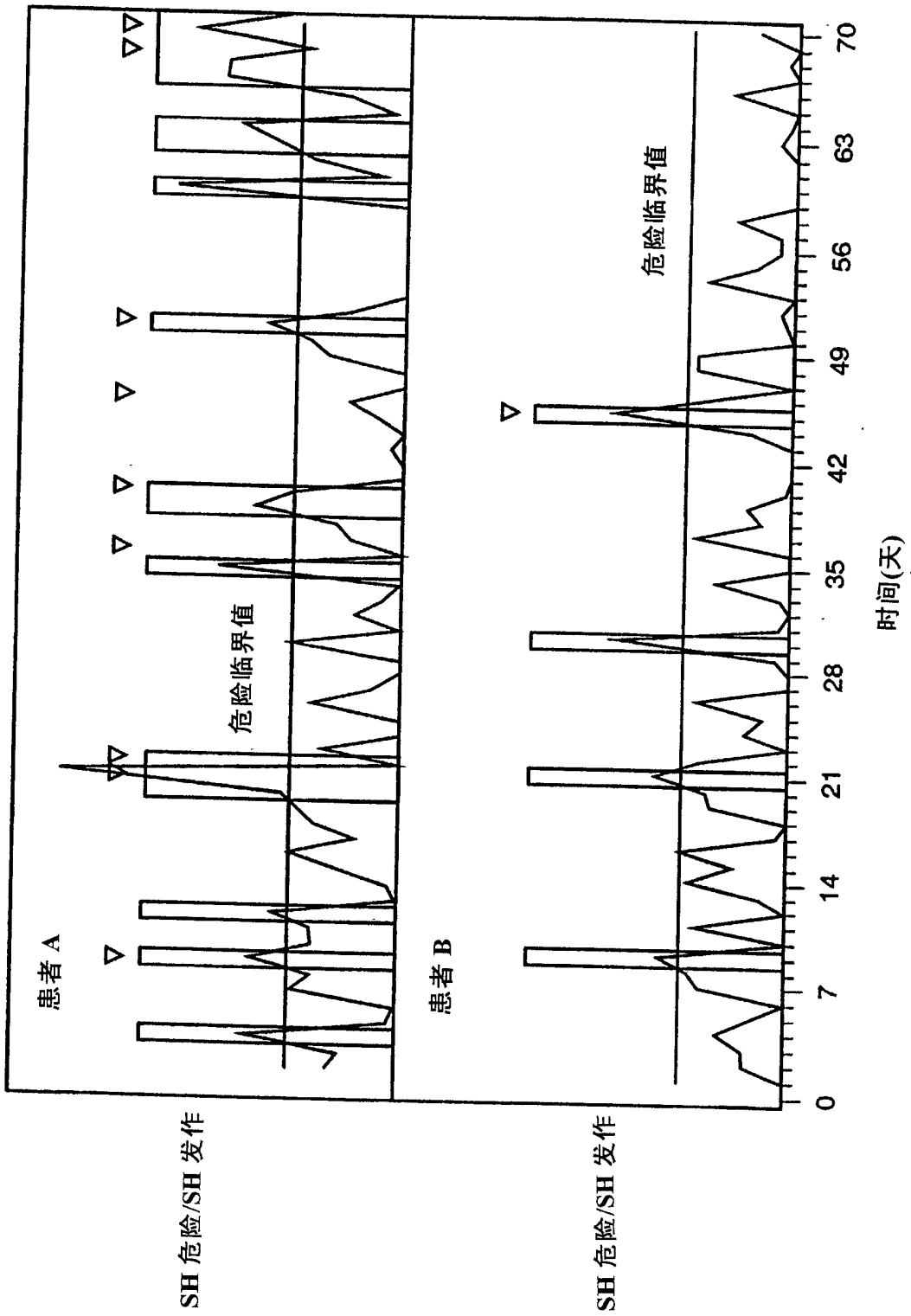


图 5

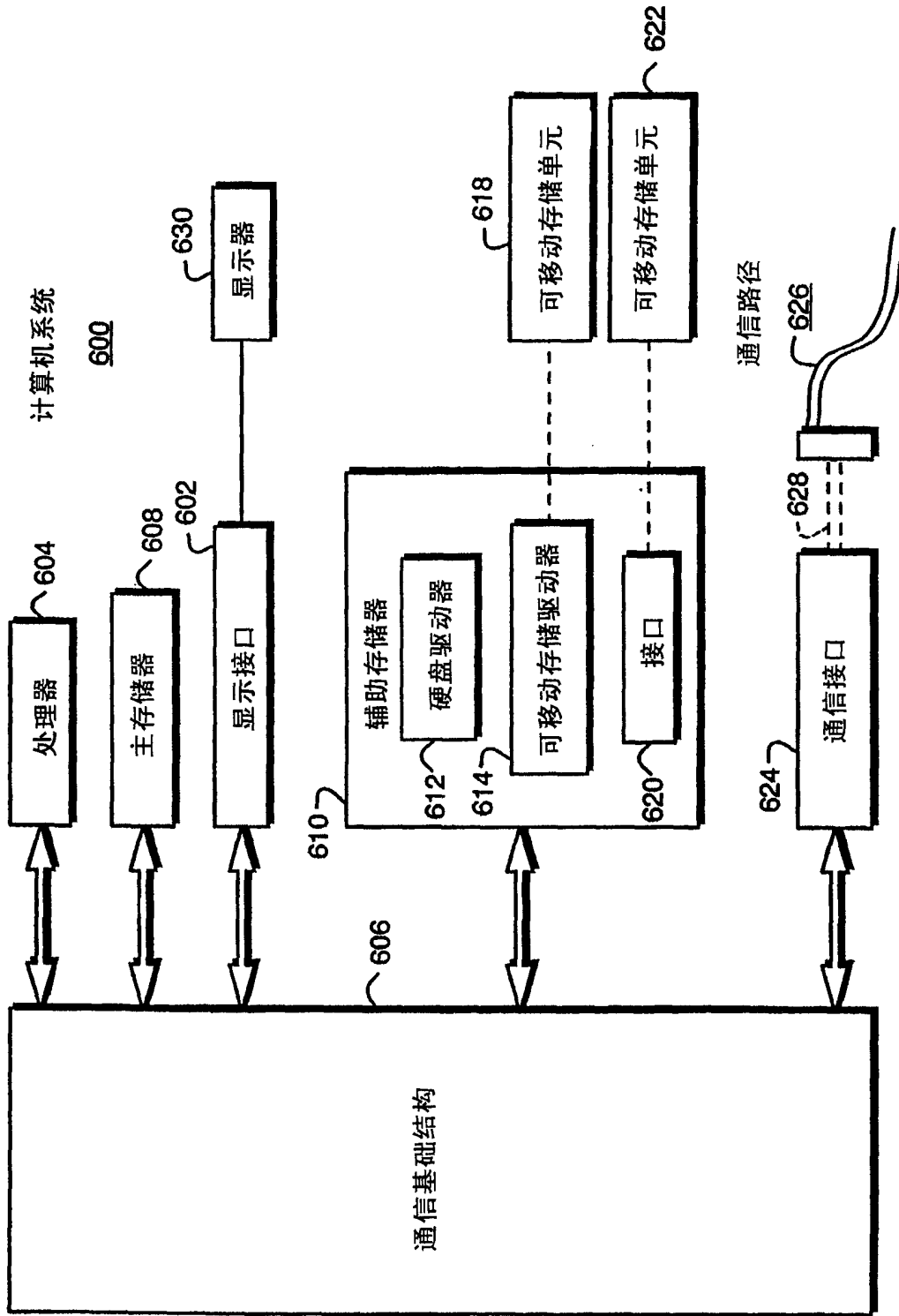


图 6

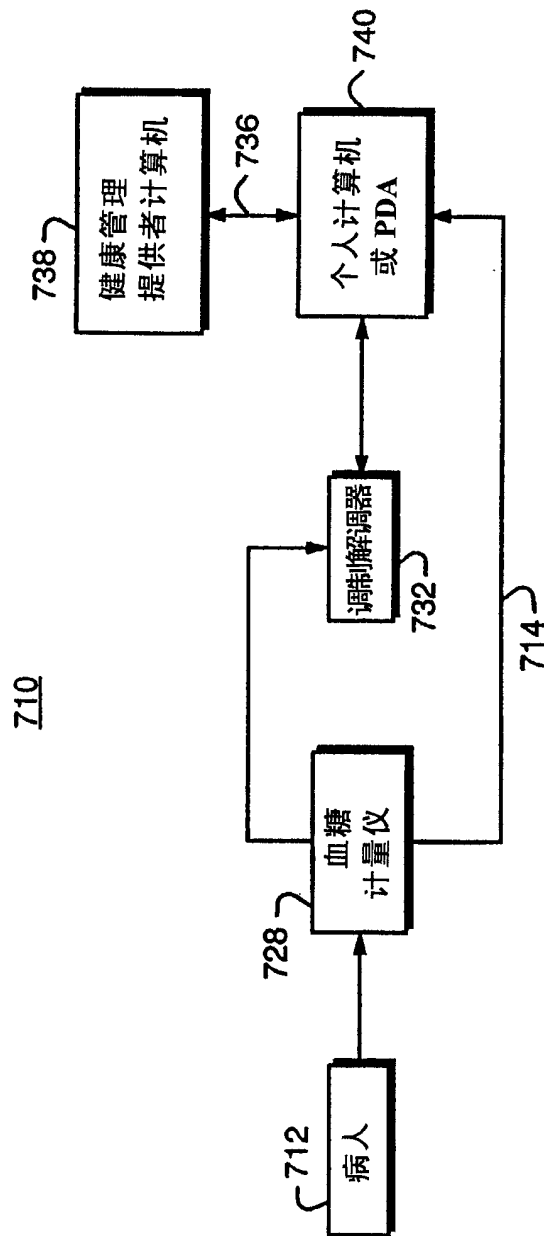


图7

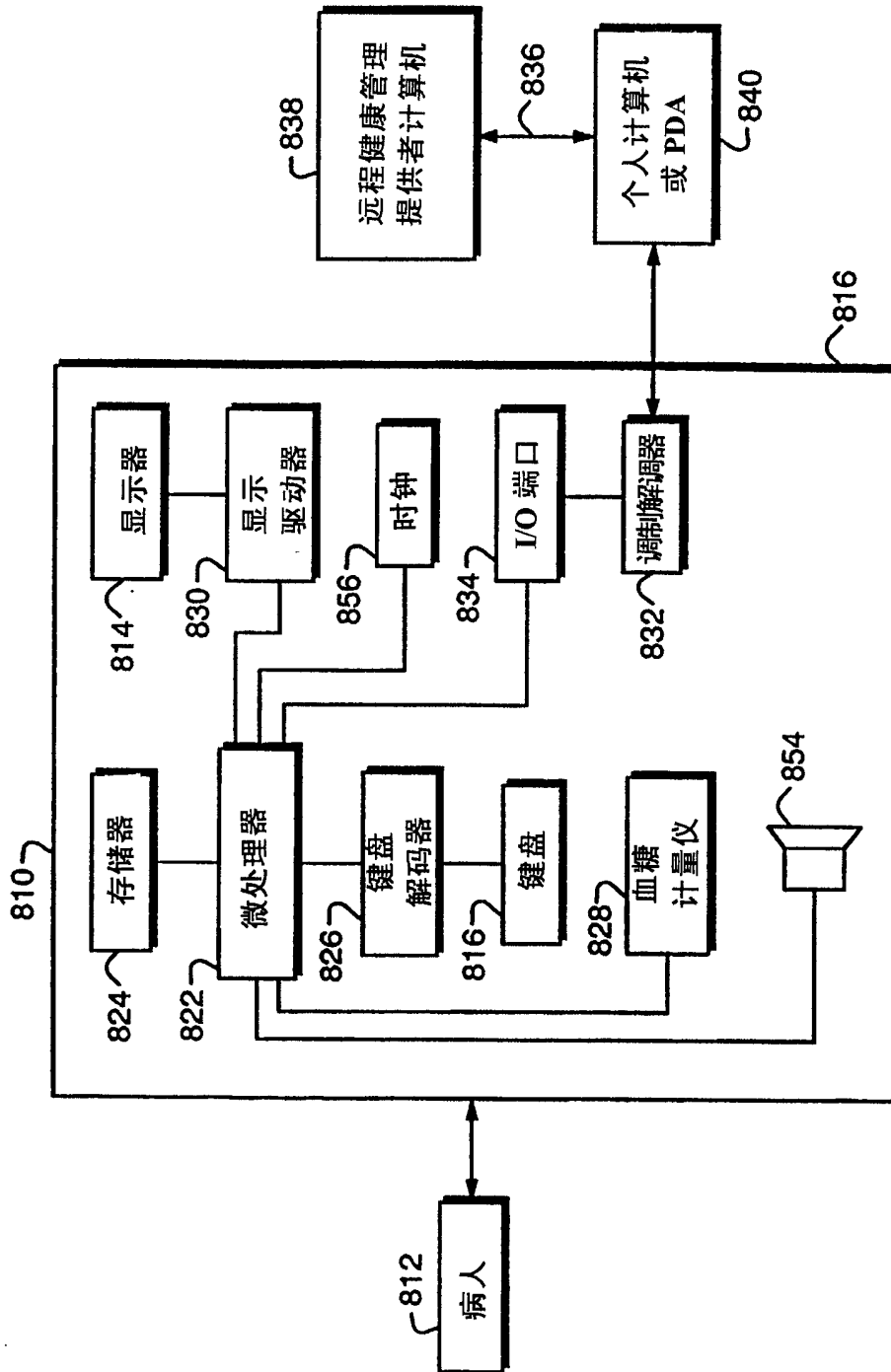


图 8

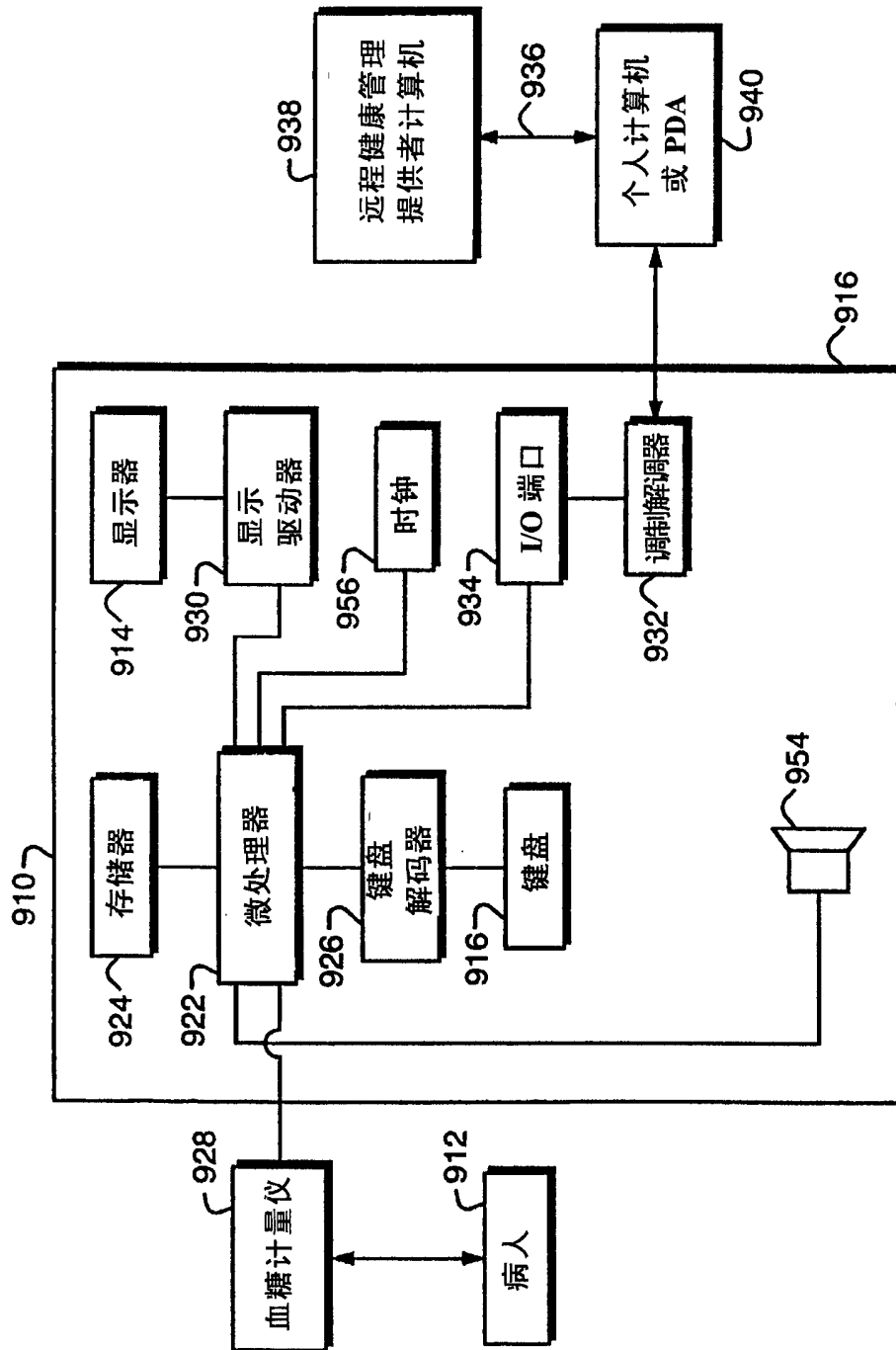


图9