



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109661196 A

(43)申请公布日 2019.04.19

(21)申请号 201780055339.3

(22)申请日 2017.06.23

(30)优先权数据

16178554.8 2016.07.08 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/065578 2017.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/007172 EN 2018.01.11

(71)申请人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72)发明人 T.B.阿拉多蒂尔 H.本特森

P.布洛克梅尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孙鹏 闫小龙

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

G16H 20/10(2018.01)

A61M 31/00(2006.01)

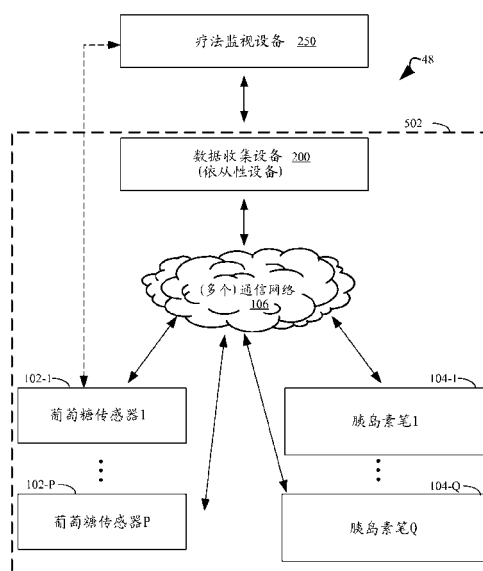
权利要求书5页 说明书29页 附图15页

## (54)发明名称

具有自适应目标葡萄糖水平的基础滴定

## (57)摘要

提供了用于调节针对受试者的长效胰岛素药物剂量的系统和方法。获得受试者的多个带时间戳的葡萄糖测量和胰岛素注射数据。确定第一血糖风险度量,其中第一风险血糖风险度量是:  
i)跨葡萄糖测量的葡萄糖水平变动性,(ii)从葡萄糖测量计算的空腹血糖水平中的变动性,  
(iii)在多个葡萄糖测量中的最小观察葡萄糖测量(iv)ISF的变化率,或(v)依从性值。至少基于第一血糖风险度量来计算空腹血糖目标函数,从而获得在最小和最大目标空腹血糖水平之间的更新的目标空腹血糖水平。基于更新的目标空腹血糖水平来调节长效胰岛素药物剂量。



1. 一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量(216)的设备(250),其中所述设备包括一个或多个处理器(274)和存储器(192/290),所述存储器包括:

第一数据结构(210),所述第一数据结构(210)包括处方胰岛素疗法(212),所述处方胰岛素疗法(212)包括基础胰岛素药物剂量疗法(214),其中所述基础胰岛素药物剂量疗法指定所述长效胰岛素药物剂量,并且其中所述第一数据结构还包括(i)目标空腹血糖水平(225),(ii)最小目标空腹血糖水平(226)和(iii)最大目标空腹血糖水平(227),关于所述受试者何时注射的指示(218),和

指令,所述指令当由所述一个或多个处理器执行时执行以下方法:

获得第一数据集(228),所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230),表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232);

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳(244);

更新第一血糖风险度量(236),其中所述第一血糖风险度量是:

(i)跨所述多个葡萄糖测量观察的总葡萄糖水平变动性,

(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或

(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;

(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或

(v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算;

和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和所述最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平;

和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中,

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,

(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量,

(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化

率,或

(v) 在所述时间进程上的基础依从性分数,其在所述时间进程中通过将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

3. 根据权利要求2所述的设备,其中,针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i = FGL$$

其中,

$c_i$ 是应用于第 $x_i$ 个血糖风险度量的第i个常数,其中第 $x_i$ 个血糖风险度量在包括所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量的多个血糖风险度量中,并且其中i是1和N-1之间的整数;和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

4. 根据权利要求2所述的设备,

所述第一血糖风险度量是所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数,和,

针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度,并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$c_1 x_1 + c_2 x_2 = FGL$$

其中,

$c_1$ 是应用于所述第一血糖风险度量的常数,

$c_2$ 是应用于所述第二血糖风险度量的常数,和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

5. 根据权利要求2所述的设备,其中,

所述第一血糖风险度量是所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数,和,

第三血糖风险度量是所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量,和

所述空腹血糖目标函数是以下的函数:(i)作为所述N维空间的第一维度的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,(ii)作为所述N维空间的第二维度的所述时间进程上的所述基础依从性分数,以及(iii)和作为所述N维空间的第三维度的所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量。

6. 根据权利要求5所述的设备,其中,所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性的可能值范围定义三维空间( $\mathbb{R}^3$ )中的第一维度,针对所述时间进程上的所述基础依从性分数的可能值范围定义所述三维空间中的第二维度,并且针对所述最小葡萄糖测量的可能值范围定义所述三维空间中的第三维度,并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$c_1 x + c_2 y + c_3 z = FGL$$

其中,

$c_1$ 是应用于所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性的第一常数,

$c_2$ 是应用于所述时间进程上的所述基础依从性分数的第二常数，

$c_3$ 是应用于所述最小葡萄糖测量的第三常数，和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的设备，其中，所述方法还包括：

将所述更新的目标空腹血糖水平存储在所述第一数据结构中，并且其中

所述方法在反复的基础上重复。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的设备，其中，以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率自主地从所述受试者进行所述多个葡萄糖测量中的连续测量。

9. 根据权利要求2所述的设备，其中，所述设备还包括无线接收器(284)，并且其中，从固定到所述受试者的葡萄糖传感器(102)无线地获得所述第一数据集，和/或从所述一个或多个胰岛素笔(104)无线地获得所述第二数据集。

10. 根据权利要求2-3中任一项所述的设备，其中，所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性：

(i) 所述多个葡萄糖水平中的总葡萄糖水平的范围，

(ii) 所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的四分位范围，

(iii) 所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平与所述多个葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ )，计算为：

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中，

$m_i$ 是所述多个葡萄糖水平中的第*i*个葡萄糖水平，和

P是所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的数目，和

(iv) 计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平的标准偏差。

11. 根据权利要求2所述的设备，其中，所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性：

(i) 所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的范围，

(ii) 所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的四分位范围，

(iii) 所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平与所述多个空腹葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ )，计算为：

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中，

$m_i$ 是所述多个空腹葡萄糖水平中的第*i*个空腹葡萄糖水平，和

P是所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的数目，和

(iv) 计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的标准偏差。

12. 根据权利要求1所述的设备，其中，所述方法还包括：

自主获得第三数据集(246),所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量(247);和

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,或
- (iv)所述受试者的所述一个或多个生理测量。

13.根据权利要求2所述的设备,其中,所述方法还包括:

自主地获得第三数据集,所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量;和  
所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和第三血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和所述第三血糖风险度量每个独立地是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量,
- (iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,

(v)在所述时间进程上的所述基础依从性分数,其通过在时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;或

- (vi)所述受试者的所述一个或多个生理测量。

14.根据权利要求12或13所述的设备,其中,所述一个或多个生理测量中的每个生理测量是所述受试者的体温或所述受试者的心血管活动的测量。

15.一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主地调节长效胰岛素药物剂量的方法,所述方法包括:

获得第一数据集(228),所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230),表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232);

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动地生成的对应的电子时间戳(244);

更新第一血糖风险度量(236),其中所述第一血糖风险度量是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,或
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;

(iv) 使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或

(v) 在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;

和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和所述最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平;

和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

## 具有自适应目标葡萄糖水平的基础滴定

### 技术领域

[0001] 本公开一般地涉及用于帮助患者和卫生保健从业者管理对糖尿病的胰岛素治疗的系统和方法,其中基于血糖或连续葡萄糖的数据集滴定规定的基础注射,其中目标空腹血糖目标适于估计低血糖和高血糖的风险。

### 背景技术

[0002] 2型糖尿病特征在于正常生理胰岛素分泌的渐进式破坏。在健康个体中,胰腺β细胞的基础胰岛素分泌持续发生,以在饭餐之间的延长时段内维持稳定的葡萄糖水平。同样在健康个体中,存在膳食分泌,其中在响应于进餐的初始第一阶段尖峰中快速释放胰岛素,接着是在2-3小时之后返回至基础水平的延长的胰岛素分泌。

[0003] 胰岛素是一种激素,其通过促进细胞摄取葡萄糖、氨基酸和脂肪酸进入到骨骼肌和脂肪中并且通过抑制葡萄糖从肝脏输出来与胰岛素受体结合,从而降低血糖。在正常健康个体中,生理基础和膳食胰岛素分泌维持正常血糖,其影响空腹血糖和餐后血糖浓度。2型糖尿病的基础和膳食胰岛素分泌受损,并且不存在早期餐后反应。为了解决这些不良事件,向患有2型糖尿病的患者提供胰岛素药物治疗疗法。也向患有1型糖尿病的患者提供胰岛素药物治疗疗法。这些胰岛素药物治疗疗法的目标是维持期望的空腹血糖目标水平,其将使低血糖和高血糖的估计风险最小化。

[0004] 已经开发了具有可调节步长和生理参数估计以及预定义的空腹血糖目标值的智能滴定仪以实施胰岛素药物治疗疗法。

[0005] Hygieia有限公司的题为“System for Optimizing A Patient's Inulin Dosage Regimen”的美国专利号8,370,077 B2公开了一种用于随时间推移优化患者的胰岛素剂量疗法的系统,其中输入至少对应于患者的当前胰岛素剂量疗法中的一个或多个成分,以及数据输入至少对应于多个时间下确定的患者的血糖水平测量。根据与多个时间下确定的患者的血糖水平测量相对应的数据输入,关于是否改变患者的当前胰岛素剂量疗法中的一个或多个成分中的至少一个以及改变多少来进行确定,以便将患者的未来血糖水平测量保持在预定义范围内。

[0006] 授予加利福尼亚大学的董事会董事的题为“Method and Apparatus for Glucose Control and Insulin Dosing for Diabetics”的美国专利号7,651,845B2公开了一种为了对餐食、运动、应激物和其他血糖水平扰动实现正常血糖反应的目标而用于组合控制胰岛素推注给药和基础输送的计算机实现的方法和相关联的装置。在本公开中,运行到运行(run-to-run)算法被用来监视血糖水平并在条件变化时调节胰岛素输送。

[0007] Dimensional Dosing Systems有限公司的题为“An Improved Method and Apparatus for Dosing Single and Multi-Agent Therapy”的国际公开号W02005000209 A2公开了一种用于给药单药剂和多药剂治疗的方法和装置,其中使用非线性技术来描述药量滴定的生物过程,以计算单药剂和多药剂治疗中的下一药剂药量。每个药剂的总比例由与给药范围相关的药剂的量来确定。使用药剂的总体比例以及内在效力来确定每个药剂对

替代标记物具有的总比例效应。然后将此参数插入到四参数方程中,以用于通过调节归因于药剂活性的标记物的比例变化来计算药量。

[0008] 上面公开的滴定仪通常滴定至通常由卫生保健从业者所决定的预定义目标。关于估计的胰岛素敏感性和临床中所确定的其他因素来选择此目标。因此,在对卫生保健从业者的各次拜访之间不会基于生理参数的变化、对药物的意外反应性或依从性水平来更新目标——即使这些是影响治疗结果的因素。

[0009] 这是问题的示例是在已忘记了基础药量时,换言之,胰岛素疗法依从性为低时。在这样的情况下,滴定仪不应通过增加基础胰岛素药物药量而达到在上一次拜访卫生保健从业者期间由卫生保健从业者已设定的受试者的预定义葡萄糖目标来对高葡萄糖测量进行响应。这可导致过给药和低血糖。图6进行了图示。图6的顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。基础滴定算法类似于US 8,370,077 B2中定义的算法,具有恒定的目标。如图6底面板图示的,患者偶尔会忘记基础注射,其未被引入到基础滴定仪,导致低血糖事件(例如,葡萄糖浓度低于4 mmol/L)。

[0010] 当由于一些未解释的原因而葡萄糖测量错误时,出现另一情形。在这样的情况下,滴定仪不应通过按比例增加或减少药量以达到预定义目标来对这些极端测量进行响应。图7进行了图示。图7提供了在40天时段内对患者进行滴定的滴定仪的模拟。由于某些未知原因,每几天空腹葡萄糖测量就会过高50%。图7的顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。基础滴定算法类似于US8,370,077B2中定义的算法,具有恒定的目标。如图7所图示的,在这种情形下,滴定仪使用恒定目标血糖浓度也导致低血糖事件(例如,葡萄糖浓度低于4mmol/L)。因此,滴定仪不应通过按比例增加或减少药量以达到预定义目标来对这些极端测量进行响应。

[0011] US2011/0313674描述了一种用于基于风险函数的最小化来优化胰岛素滴定的测试方法。风险函数基于生物标志物的测量,比如葡萄糖、甘油三酯、低密度脂质和高密度脂质。

[0012] 然而,仍然需要并希望开发实现安全滴定的替代滴定仪。

[0013] 考虑到上面的背景,本领域中需要的事物是在拜访卫生保健从业者之间提供改进的胰岛素药物滴定的系统和方法。

## 发明内容

[0014] 本公开解决了本领域中对用于在对卫生保健从业者的拜访之间提供改进的胰岛素药物滴定的系统和方法的需要。在本公开中,引入具有不同的目标葡萄糖浓度的滴定仪。所公开的滴定仪中的目标葡萄糖浓度是影响受试者的血糖风险的一个或多个因子的函数,诸如过去X天的总血糖水平方差、过去X天的空腹外周葡萄糖水平方差、过去X天的最小血糖值、估计的胰岛素敏感性因子的变化率和/或过去X天中的胰岛素剂量疗法依从性,其中,在这里X是正整数。滴定仪响应于目标葡萄糖浓度和受试者的实际葡萄糖浓度中的变化而自主地调节长效胰岛素药物剂量。

[0015] 因此,本公开的一个方面提供了一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主地调节长效胰岛素药物剂量的设备,其中所述设备包括一个或多个处理器和存储器,所述存储器包括:

第一数据结构,所述第一数据结构包括处方胰岛素疗法,所述处方胰岛素疗法包括基础胰岛素药物剂量疗法,其中所述基础胰岛素药物剂量疗法指定所述长效胰岛素药物剂量,并且其中所述第一数据结构还包括:(i)目标空腹血糖水平,(ii)最小目标空腹血糖水平和(iii)最大目标空腹血糖水平,关于所述受试者何时注射的指示,和

指令,所述指令当由所述一个或多个处理器执行时执行以下方法:

获得第一数据集,所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量,表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳;

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳(244);

更新第一血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;
- (iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或
- (v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;

和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平和所述最大目标空腹血糖水平之间的更新的目标空腹血糖水平;和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0016] 由此提供具有可变目标空腹血糖水平的滴定仪,其中该变化可以基于葡萄糖和胰岛素数据两者的输入,并且从而高度可靠地计算目标函数。

[0017] 在另一方面,所述第一血糖风险度量是在所述时间进程上的所述基础依从性分数,其在时间进程中通过将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0018] 由此提供具有可变目标空腹血糖水平的滴定仪,其中该变化可以直接基于所述受试者对处方疗法的依从性。

[0019] 在另一方面,所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,

(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量，

(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率，或

(v)在时间进程上的基础依从性分数，其在所述时间进程中通过将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0020] 在另一方面，针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式：

$$\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i = FGL$$

其中，

$c_i$ 是应用于第 $x_i$ 个血糖风险度量的第 $i$ 个常数，其中第 $x_i$ 个血糖风险度量在包括所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量的所述多个血糖风险度量中，并且其中 $i$ 是1和 $N-1$ 之间的整数；和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0021] 在另一方面，所述第一血糖风险度量是所述多个空腹血糖水平中的变动性，

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数，和，

针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度，并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式：

$$c_1 x_1 + c_2 x_2 = FGL$$

其中，

$c_1$ 是应用于所述第一血糖风险度量的常数，

$c_2$ 是应用于所述第二血糖风险度量的常数，和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0022] 在另一方面，所述第一血糖风险度量是所述多个空腹血糖水平中的变动性，

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数，和，

所述第三血糖风险度量是所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量，和

所述空腹血糖目标函数是以下的函数：(i)作为所述N维空间的第一维度的所述多个空腹血糖水平中的变动性，(ii)作为所述N维空间的第二维度的在所述时间进程上的所述基础依从性分数，以及(iii)和作为所述N维空间的第三维度的所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量。

[0023] 另一方面，在多个空腹血糖水平中的变动性的可能值范围定义三维空间( $\mathbb{R}^3$ )中的第一维度，针对所述时间进程上的所述基础依从性分数的可能值范围定义所述三维空间中的第二维度，并且针对所述最小葡萄糖测量的可能值范围定义所述三维空间中的第三维度，并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式：

$$c_1 x + c_2 y + c_3 z = FGL$$

其中，

$c_1$ 是应用于所述多个空腹血糖水平中的变动性的第一常数，

$c_2$ 是应用于所述时间进程上的所述基础依从性分数的第二常数，  
 $c_3$ 是应用于所述最小葡萄糖测量的第三常数，和  
 FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0024] 在另一方面，所述方法还包括：

将所述更新的目标空腹血糖水平存储在所述第一数据结构中，并且其中  
 所述方法在反复的基础上重复。

[0025] 在另一方面，以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率自主地从所述受试者进行所述多个葡萄糖测量中的连续测量值。

[0026] 在另一方面，所述设备还包括无线接收器(284)，并且其中，从固定到所述受试者的葡萄糖传感器(102)无线地获得所述第一数据集，和/或从所述一个或多个胰岛素笔(104)无线地获得所述第二数据集。

[0027] 在另一方面，所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性：

(i)所述多个葡萄糖水平中的总葡萄糖水平的范围，

(ii)所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的四分位范围，

(iii)所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平与所述多个葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ )，计算为：

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中，

$m_i$ 是所述多个葡萄糖水平中的第*i*个葡萄糖水平，和

P是所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的数目，和

(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平的标准偏差。

[0028] 在另一方面，所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹血糖水平中的变动性：

(i)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的范围，

(ii)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的四分位范围，

(iii)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平与所述多个空腹血糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ )，计算为：

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中，

$m_i$ 是所述多个空腹血糖水平中的第*i*个空腹血糖水平，

P是所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的数目，和

(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的标准偏差。

[0029] 在另一方面，所述方法还包括：

自主地获得第三数据集，所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量；和

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

- (i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,
- (iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,或
- (iv) 所述受试者的所述一个或多个生理测量。

[0030] 在另一方面,所述方法还包括:

自主地获得第三数据集,所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量;和  
所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和第三血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和所述第三血糖风险度量每个独立地是:

- (i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性,
- (ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹血糖水平中的变动性,
- (iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量;
- (iv) 使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,

(v) 在所述时间进程上的所述基础依从性分数,其通过在时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;或

- (vi) 所述受试者的所述一个或多个生理测量。

[0031] 在另一方面,所述一个或多个生理测量中的每个生理测量是所述受试者的体温或所述受试者的心血管活动的测量。

[0032] 在另一方面,提供了一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主地调节长效胰岛素药物剂量的方法,所述方法包括:

获得第一数据集(228),所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230),表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232);

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i) 相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii) 在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳(244);

更新第一血糖风险度量(236),其中所述第一血糖风险度量是:

- (i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或
- (iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;
- (iv) 使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或

(v) 在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;

和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和所述最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平;

和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0033] 在本公开的另一方面,提供了一种包括指令的计算机程序,所述指令当由一个或多个处理器执行时执行包括以下的方法:

获得第一数据集(228),所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230),表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232);

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳(244);

更新第一血糖风险度量(236),其中所述第一血糖风险度量是:

(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,

(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或

(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;

(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或

(v) 在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出;

和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和所述最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平;

和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0034] 在另一方面,提供了一种其上具有存储的计算机程序的计算机可读数据载体。

[0035] 在另一方面,本发明提供了一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的设备。该设备包括一个或多个处理器和存储器。所述存储器包括第一数据结构和指令,所述第一数据结构包括处方胰岛素疗法,所述处方胰岛素疗法包括基础胰岛素药物剂量疗法。所述基础胰岛素药物剂量疗法指定长效胰岛素药物剂量。所述第一数据结构还包括原始目标空腹血糖水平,其用作计算所述长效胰岛素药物剂量以及最小

和最大目标空腹血糖水平的基础。所述指令当由所述一个或多个处理器执行时执行方法。

[0036] 在该方法中,获得第一数据集。所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量。对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量,存在表示在所述时间进程中何时进行相应的葡萄糖测量的时间戳。

[0037] 更新第一血糖风险度量。

[0038] 在一些实施例中,所述第一血糖风险度量是:(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量。

[0039] 在一些实施例中,所述第一血糖风险度量是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,
- (iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,
- (v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出,
- (vi)所述受试者的一个或多个生理测量,或
- (i)至(vi)中任一项的函数。

[0040] 该方法以计算基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数来继续,从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平。然后基于所述新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0041] 在一些实施例中,所述第一数据结构还包括关于所述受试者何时注射所述长效胰岛素药物剂量的指示。在这样的实施例中,该方法还包括从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238)。所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录。所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件,其表示使用所述一个或多个胰岛素笔中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳。此外,在这样的实施例中,所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或(v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其在所述时间进程中通过将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0042] 在一些实施例中,针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度(例如,如果所述空腹血糖目标函数被

限制到所述第一和第二血糖风险度量,则为  $\mathbb{R}^3$ , 其中所述第三维度是目标空腹血糖水平, 但是如果所述空腹血糖目标函数包括多于所述第一和第二血糖风险度量, 则为一些更高的维度)。此外, 所述空腹血糖目标函数具有  $\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i = \text{FGL}$  的形式, 其中,  $c_i$  是应用于第  $x_i$  个血糖风险度量的第  $i$  个常数, 并且第  $x_i$  个血糖风险度量在包括所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量的所述多个血糖风险度量中。此外,  $i$  是 1 和  $N-1$  之间的整数, 并且 FGL 是所述目标空腹血糖水平。然而, 在一些实施例中, 将 FGL 表达为所述血糖风险度量的非线性函数。在一些实施例中, 所述空腹血糖目标函数具有  $f(\{x_1, \dots, x_{N-1}\}) = \text{FGL}$  的形式, 其中,  $f$  是所述多个血糖风险度量  $\{x_1, \dots, x_{N-1}\}$  的线性或非线性函数。形式为  $f(\{x_1, \dots, x_{N-1}\})$  的空腹血糖目标函数的示例是  $\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i$ , 其要求对所述血糖风险度量进行加权求和。

[0043] 在一些实施例中, 针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是  $N$  维空间 ( $\mathbb{R}^N$ ) 的维度 (例如, 如果所述空腹血糖目标函数被限制到所述第一和第二血糖风险度量则为  $\mathbb{R}^3$ , 其中所述第三维度是所述目标空腹血糖水平, 但是如果所述空腹血糖目标函数包括多于所述第一和第二血糖风险度量, 则为一些更高的维度)。此外, 所述空腹血糖目标函数具有  $\sum_{i=1}^{N-1} f_i(x_i) = \text{FGL}$  的形式, 其中,  $f_i$  是第  $x_i$  个血糖风险度量的第  $i$  个函数, 并且所述第  $x_i$  个血糖风险度量在包括所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量的多个血糖风险度量中。此外,  $i$  是 1 和  $N-1$  之间的整数, 并且 FGL 是所述目标空腹血糖水平, 其在此实施例中是函数  $f_i$  的合成。仅举几个非限制性的可能性, 形式为  $f_i(x_i)$  的空腹血糖目标函数的示例包括但不限于: 将  $x_i$  提升到幂的函数, 取  $x_i$  的倒数的函数, 对  $x_i$  否定 (negate) 的函数。

[0044] 在一些实施例中, 针对所述第一血糖风险度量的可能值范围、针对所述第二血糖风险的可能值范围和针对所述目标空腹血糖水平的值范围限定三维空间 ( $\mathbb{R}^3$ ) 并且所述空腹血糖目标函数具有  $c_1 x + c_2 y = \text{FGL}$  的形式。这里,  $c_1$  是应用于所述第一血糖风险度量的第一常数,  $c_2$  是应用于所述第二血糖风险度量的第二常数, 并且 FGL 是所述空腹血糖水平。

[0045] 在一些实施例中, 所述第一血糖风险度量是所述多个空腹血糖水平中的变动性, 所述第二血糖风险度量是在所述时间进程上的所述基础依从性分数, 并且所述第三血糖风险度量是所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的最小葡萄糖测量。在这样的实施例中, 所述空腹血糖目标函数包括 (i) 作为所述  $N$  维空间的第一维度的所述多个空腹血糖水平中的变动性, (ii) 作为所述  $N$  维空间的第二维度的在所述时间进程上的基础依从性分数, 以及 (iii) 和作为所述  $N$  维空间的第三维度的所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的最小葡萄糖测量。

[0046] 在一些实施例中, 针对所述多个空腹血糖水平中的变动性的可能值范围、针对所述时间进程上的基础依从性分数的可能值范围、以及针对所述最小葡萄糖测量的可能值范围限定四维空间 ( $\mathbb{R}^4$ ) 并且所述空腹血糖目标函数具有  $c_1 x + c_2 y + c_3 z = \text{FGL}$  的形式, 其中  $c_1$  是应用于所述多个空腹血糖水平中的变动性的第一常数,  $c_2$  是应用于所述时间进程上的所述基础依从性分数的第二常数,  $c_3$  是应用于所述最小葡萄糖测量的第三常数, 并且 FGL 是计算出的目标空腹血糖水平。

[0047] 在一些实施例中, 该方法还包括将所述计算出的目标空腹血糖水平存储在所述第

一数据结构中,并且所述方法在反复的基础上重复。

[0048] 在一些实施例中,以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率自主地从所述受试者进行所述多个葡萄糖测量中的连续测量。

[0049] 在一些实施例中,用来执行所述方法的所述设备还包括无线接收器,并且从固定到所述受试者的葡萄糖传感器无线地获得所述第一数据集,和/或从所述一个或多个胰岛素笔无线地获得所述第二数据集。

[0050] 在一些实施例中,所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性:(i)所述多个葡萄糖水平中的总葡萄糖水平的范围,(ii)所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的四分位范围,(iii)所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平与所述多个葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ ),计算为 $\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$ ,其中 $m_i$ 是所述多个葡萄糖水平中的第*i*个葡萄糖水平,并且P是所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的数目,以及(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平的标准偏差。

[0051] 在一些实施例中,所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹血糖水平中的变动性:(i)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的范围,(ii)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的四分位范围,(iii)所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平与所述多个空腹血糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ ),计算为 $\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$  其中, $m_i$ 是所述多个空腹血糖水平中的第*i*个空腹血糖水平,并且P是所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的数目,以及(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的所述多个空腹血糖水平中的空腹血糖水平的标准偏差。

[0052] 在一些实施例中,所述方法还包括自主获得所述受试者的一个或多个生理测量。在这样的实施例中,所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,或(iv)所述受试者的一个或多个生理测量。在一些这样的实施例中,所述一个或多个生理测量中的每个生理测量是所述受试者的体温或所述受试者的心血管活动的测量。

[0053] 在一些实施例中,所述方法还包括自主获得第三数据集,所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量。在这样的实施例中,所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和第三血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和所述第三血糖风险度量每个独立地是:(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹血糖水平中的变动性,(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,(v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出,或(vi)所述受试者的

所述一个或多个生理测量。在一些这样的实施例中,所述一个或多个生理测量中的每个生理测量是所述受试者的体温或所述受试者的心血管活动的测量。

## 附图说明

[0054] 图1图示出了根据本公开实施例的示例性系统拓扑,其包括用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的疗法监视设备,用于收集患者数据的数据收集设备,测量来自受试者的葡萄糖数据的一个或多个葡萄糖传感器,以及由受试者用来根据处方胰岛素药物疗法注射胰岛素药物的一个或多个胰岛素笔,其中上面识别的部件可选地通过通信网络互连。

[0055] 图2图示出了根据本公开实施例的用于在处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的设备。

[0056] 图3图示出了根据本公开的另一实施例的用于在处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的设备。

[0057] 图4A、图4B、图4C、图4D和图4E共同提供了根据本公开的各种实施例的用于在处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的设备的特征和过程的流程图。

[0058] 图5图示出了根据本公开实施例的连接(多个)胰岛素笔、(多个)连续葡萄糖监视器、存储器和用于在处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的处理器的示例集成系统。

[0059] 图6图示出了根据现有技术的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有恒定葡萄糖目标的滴定仪的示例模拟。顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。每几天患者就会忘记采取他的基础。基础滴定算法类似于美国专利号8,370,077B2中定义的算法,具有恒定的目标,并且在模拟中导致低血糖事件。

[0060] 图7图示出了根据现有技术的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有恒定葡萄糖目标的滴定仪的示例模拟。顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。由于某些未知原因,每几天空腹葡萄糖测量就过高。基础滴定算法类似于美国专利号8,370,077B2中定义的算法,具有恒定的目标,并且在模拟中导致低血糖事件。

[0061] 图8图示出了根据本公开的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有可变葡萄糖目标的滴定仪的示例模拟。顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。每几天患者就会忘记采取他的基础。用可变葡萄糖目标的基础滴定避免了模拟中的低血糖事件。

[0062] 图9图示出了根据本公开的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有可变葡萄糖目标的滴定仪的示例模拟。顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。由于某些未知原因,每几天空腹葡萄糖测量就过高。用可变葡萄糖目标的基础滴定避免了模拟中的低血糖事件。

[0063] 图10图示出了根据本公开实施例的形式为  $c_1x_1 + c_2 = FGL$  的空腹血糖目标函数,其中更新所述受试者的所述第一血糖风险度量以获得值  $x_1$ ,其继而被用来计算空腹血糖目标函数  $c_1x_1 + c_2 = FGL$  并因此获得更新的目标空腹血糖水平,其在最小目标空腹血糖水平和最大目标空腹血糖水平(分别为  $FGL_{min}$  和  $FGL_{max}$ ) 之间。

[0064] 图11图示出了其中非线性空腹血糖目标函数基于第一血糖风险度量和第二血糖风险度量的实施例。这里,第一血糖风险度量是空腹血糖水平中的变动性,并且第二血糖风

险度量是在第一数据集的时间进程上的基础依从性分数。根据本公开的实施例，非线性空腹血糖目标函数适于以增加的血糖风险度量来表达增加的FGL。

[0065] 遍及各图的若干视图，相似的参考数字指的是对应的部分。

### 具体实施方式

[0066] 本公开依赖于获取关于数据集的数据，该数据集包括：在时间进程上进行的受试者的多个葡萄糖测量；以及对于多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量，表示在时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应时间戳。图1图示出了用于获取这样的数据的集成系统502的示例，并且图5提供了这样的系统502的更多细节。集成系统502包括一个或多个连接的胰岛素笔104、一个或多个葡萄糖监视器102、存储器506和用于执行受试者的自主葡萄糖数据的算法分类的处理器（未示出）。在一些实施例中，葡萄糖监视器102是连续葡萄糖监视器。

[0067] 利用集成系统502，获得520受试者的自主的带时间戳的葡萄糖测量。此外，在一些实施例中，获得540来自用来将处方胰岛素疗法应用于受试者的一个或多个胰岛素笔104的数据作为多个记录。每个记录包括带时间戳的事件，其指定受试者作为处方胰岛素药物剂量疗法的一部分而接收的注射的胰岛素药物的量。过滤504葡萄糖测量并将其存储在非暂时性存储器506中。在一个时间内进行的受试者的多个葡萄糖测量被用来确定受试者508的血糖风险。这样，根据本公开的方法510，分析和可视化葡萄糖数据（例如，以基于更新的目标空腹血糖水平来调节长效胰岛素药物剂量）。

[0068] 现在将详细地参考实施例，其示例在附图中图示出。在以下详细描述中，阐述了许多具体细节以便提供对本公开的透彻理解。然而，对于本领域普通技术人员将显而易见的是，可以在没有这些具体细节的情况下实践本公开。在其他情况下，没有详细描述公知的方法、程序、部件、电路和网络，以免不必要地使实施例的各方面含糊难懂。

[0069] 还将理解的是，尽管本文中可能使用术语第一、第二等来描述各种元素，但是这些元素不应受这些术语限制。这些术语仅被用来区分一个元素与另一个。例如，第一受试者可以被称为第二受试者，并且类似地，第二受试者可以被称为第一受试者，而不脱离本公开的范围。第一受试者和第二受试者两者是受试者，但是它们不是相同的受试者。此外，术语“受试者”和“用户”在本文中可互换地使用。术语胰岛素笔是指适合于施加离散药量的胰岛素的注射设备，并且其中注射设备适于记录和传送药量相关数据。

[0070] 本公开中使用的术语仅用于描述特定实施例的目的，并不旨在限制本发明。如在本发明的说明书和所附权利要求中所使用的，单数形式“一”、“一个”和“该”旨在也包括复数形式，除非上下文另有明确指示。还将理解，本文所使用的术语“和/或”是指并包含一个或多个相关联的所列项目的任何和所有可能组合。将进一步理解，当在本说明书中使用时，术语“包括”和/或“包含”指定所述特征、整数、步骤、操作、元素和/或部件的存在，但不排除一个或多个其他特征、整数、步骤、操作、元素、部件和/或其群组的存在或者添加。

[0071] 如本文所使用的，术语“如果”可以被解释为意指“当……时”或“在……时”或“响应于确定”或“响应于检测”，这取决于上下文。类似地，短语“如果确定”或“如果检测到[所陈述的条件或事件]”可以被解释成意指“在确定……时”或“响应于确定”或“在检测到[所陈述的条件或事件]时”或“响应于检测到[所陈述的条件或事件]”，这取决于上下文。

[0072] 结合图1至图3描述了用于根据本公开的在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的系统48的详细描述。因此,图1至图3共同图示出了根据本公开的系统的拓扑。在拓扑中,存在用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的疗法监视设备(“疗法监视设备250”) (图1、图2和图3)、用于数据收集的设备(“数据收集设备200”)、与受试者相关联的一个或多个葡萄糖传感器102 (图1和图5)、以及用于将胰岛素药物注射到受试者中一个或多个胰岛素笔104 (图1和图5)。遍及本公开,只是为了清楚的目的而将数据收集设备200和疗法监视设备250引用为单独的设备。也就是说,将所公开的数据收集设备200的功能性和所公开的疗法监视设备250的功能性包含在如图1中所图示的单独的设备中。然而,将领会到的是,事实上,在一些实施例中,将所公开的数据收集设备200的功能性和所公开的疗法监视设备250的功能性包含在单个设备中。在一些实施例中,将所公开的数据收集设备200的功能性和/或所公开的疗法监视设备250的功能性包含在单个设备中,并且此单个设备是葡萄糖监视器102或胰岛素笔104。

[0073] 参考图1,疗法监视设备250在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主地调节长效胰岛素药物剂量。为此,与疗法监视设备250电通信的数据收集设备200在持续的基础上接收源自附着于受试者的一个或多个葡萄糖传感器102的自主葡萄糖测量。在一些实施例中,数据收集设备200还从受试者用来注射胰岛素药物的一个或多个胰岛素笔104接收胰岛素药物注射数据。在一些实施例中,数据收集设备200直接从受试者所使用的胰岛素笔104和(多个)葡萄糖传感器102接收此类数据。例如,在一些实施例中,数据收集设备200通过射频信号无线地接收此数据。在一些实施例中,此类信号符合802.11 (WiFi)、蓝牙或ZigBee标准。在一些实施例中,数据收集设备200直接接收此类数据、对数据进行分析、并将分析的数据传递到疗法监视设备250。在一些实施例中,葡萄糖传感器102和/或胰岛素笔104包括RFID标签并使用RFID通信来传送至数据收集设备200和/或疗法监视设备250。在一些实施例中,数据收集设备200还获得或接收受试者的生理测量247 (例如,来自可穿戴生理测量设备,来自数据收集设备200内的诸如磁力计或恒温器等等之类的测量设备)。

[0074] 在一些实施例中,数据收集设备200和/或疗法监视设备250不接近受试者和/或不具有无线能力或者此类无线能力不被用于获取葡萄糖数据、胰岛素药物注射数据和/或生理测量数据的目的。在这样的实施例中,通信网络106可以被用来将葡萄糖测量从葡萄糖传感器102传送到数据收集设备200和/或疗法监视设备250,将胰岛素药物注射数据从一个或多个胰岛素笔104传送到数据收集设备200和/或疗法监视设备250,和/或将生理测量数据从一个或多个生理测量设备(未示出)传送到数据收集设备200和/或疗法监视设备250。

[0075] 网络106的示例包括但不限于万维网(WWW)、内联网和/或无线网络,诸如蜂窝电话网络、无线局域网(LAN)和/或城域网(MAN)和通过无线通信的其他设备。无线通信可选地使用多种通信标准、协议和技术中的任何一种,包括但不限于全球移动通信系统(GSM)、增强型数据GSM环境(EDGE)、高速下行链路分组接入(HSDPA)、高速上行链路分组接入(HSUPA)、演进-仅数据(EV-DO)、HSPA、HSPA+、双小区HSPA(DC-HSPDA)、长期演进(LTE)、近场通信(NFC)、宽带码分多址(W-CDMA)、码分多址(CDMA)、时分多址(TDMA)、蓝牙、无线保真(Wi-Fi) (例如IEEE 802.11a、IEEE 802.11ac、IEEE 802.11ax、IEEE 802.11b、IEEE 802.11g和/或IEEE 802.11n)、互联网协议语音(VoIP)、Wi-MAX、电子邮件协议(例如互联网消息访问协议(IMAP)和/或邮局协议(POP))、即时消息收发(例如可扩展消息收发和存在协议(XMPP)、即

时消息收发和存在扩展的会话发起协议扩展(SIMPLE)、即时消息收发和存在服务(IMPS)和/或短消息服务(SMS)或任何其他合适的通信协议,包括截至本公开的提交日期尚未开发的通信协议。

[0076] 在一些实施例中,存在附接到受试者的单个葡萄糖传感器102,并且数据收集设备200和/或疗法监视设备250是葡萄糖传感器102的一部分。即,在一些实施例中,数据收集设备200和/或疗法监视设备250和葡萄糖传感器102是单个设备。

[0077] 在一些实施例中,数据收集设备200和/或疗法监视设备250是胰岛素笔的一部分。也就是说,在一些实施例中,数据收集设备200和/或疗法监视设备250和胰岛素笔104是单个设备。

[0078] 当然,系统48的其他拓扑是可能的。例如,胜过依赖于通信网络106,一个或多个葡萄糖传感器102和一个或多个胰岛素笔104可以将信息直接无线地发射到数据收集设备200和/或疗法监视设备250。此外,数据收集设备200和/或疗法监视设备250可以构成便携式电子设备、服务器计算机或者实际上构成在网络中链接在一起的若干计算机或者是云计算环境中的虚拟机。如此,图1中示出的示例性拓扑仅用来以本领域技术人员将容易理解的方式来描述本公开实施例的特征。

[0079] 参考图2,在典型实施例中,疗法监视设备250包括一个或多个计算机。在图2中出于说明的目的,将疗法监视设备250表示为单个计算机,其包括用于评估针对受试者的处方胰岛素药物剂量疗法的历史依从性的所有功能性。然而,本公开不限于此。在一些实施例中,用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的功能性跨任何数目的联网计算机散布和/或驻留在若干联网计算机中的每一个上和/或被托管在跨通信网络106可访问的远程位置处的一个或多个虚拟机上。本领域技术人员将领会到,不同计算机拓扑的广泛阵列的任何一个用于该应用,并且所有此类拓扑在本公开的范围内。

[0080] 转到图2,考虑到前述内容,用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的示例性疗法监视设备250包括一个或多个处理单元(CPU)274、网络或其他通信接口284、存储器192(例如,随机存取存储器)、可选地由一个或多个控制器288访问的一个或多个磁盘存储器和/或持久设备290、用于互连上述部件的一个或多个通信总线213、以及用于为上述部件供电的电源276。在一些实施例中,使用诸如高速缓存之类的已知计算技术将存储器192中的数据与非易失性存储器290无缝地共享。在一些实施例中,存储器192和/或存储器290包括相对于(多个)中央处理单元274被远程定位的大容量存储器。换句话说,实际上可以将存储在存储器192和/或存储器290中的一些数据托管在疗法监视设备250外部的但是可以由疗法监视设备250使用网络接口284通过因特网、内联网或其他形式的(如图2中的元件106所图示的)网络或电缆电子地访问的计算机上。

[0081] 在一些实施例中,用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的疗法监视设备250的存储器192存储:

- 操作系统202,其包括用于处理各种基本系统服务的程序;
- 胰岛素疗法监视模块204;
- 第一数据结构210,该第一数据结构包括针对受试者的处方胰岛素疗法212、目标空腹血糖水平225、最小目标空腹血糖水平226和最大目标空腹血糖水平227,并且此外处方胰岛素疗法包括基础胰岛素药物剂量疗法214并且可选地的一些实施例中推注(bolus)胰岛

素药物剂量疗法220;

- 第一数据集220,该第一数据集表示时间进程并且包括在时间进程上受试者的多个葡萄糖测量,并且对于多个葡萄糖测量中的每个相应的葡萄糖测量230,时间戳232表示何时进行相应葡萄糖测量;

- 针对受试者的多个血糖风险度量234,多个血糖风险度量中的每个相应的血糖风险度量236独立地表示对受试者的血糖风险;和

- 包括多个胰岛素药物记录的可选的第二数据集238,其中多个胰岛素药物记录中的每个相应的胰岛素药物记录240包括其中将胰岛素药物注射到受试者中的一个或多个胰岛素笔104所关联的相应的胰岛素药物注射事件242和指示相应的药物注射事件242何时发生的注射事件时间戳244。

[0082] 在一些实施例中,胰岛素疗法监视模块204在任何浏览器(电话、平板电脑、膝上型电脑/台式电脑)内可访问。在一些实施例中,胰岛素疗法监视模块204在本机设备框架上运行,并且可用于下载到运行诸如安卓或iOS之类的操作系统202的疗法监视设备250上。

[0083] 在一些实现中,用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主地调节长效胰岛素药物剂量的疗法监视设备250的一个或多个上述被标识的数据元件或模块存储在一个或多个先前描述的存储器设备中,并且对应于用于执行上述功能的指令集。上面被标识的数据、模块或程序(例如,指令集)不需要被实现为单独的软件程序、程序或模块,并且因此这些模块的各种子集可以在各种实现中进行组合或以其他方式重新布置。在一些实现中,存储器192和/或290可选地存储上面被标识的数据结构和模块的子集。此外,在一些实施例中,存储器192和/或290存储上面未描述的附加模块和数据结构。

[0084] 在一些实施例中,用于在针对受试者的处方胰岛素疗法212中自主调节长效胰岛素药物剂量216的疗法监视设备250是智能电话(例如,iPHONE)、膝上型电脑、平板电脑、台式电脑或其他形式的电子设备(例如,游戏控制台)。在一些实施例中,疗法监视设备250不是移动的。在一些实施例中,疗法监视设备250是移动的。

[0085] 图3提供了可以与本公开一起使用的疗法监视设备250的具体实施例的进一步描述。图3中图示出的疗法监视设备250具有一个或多个处理单元(CPU) 274、外围设备接口370、存储器控制器368、网络或其他通信接口284、存储器192(例如随机存取存储器)、用户接口278,所述用户接口278包括显示器282和输入280(例如键盘、键区、触摸屏)、可选的加速度计317、可选的GPS 319、可选的音频电路372、可选的扬声器360、可选的麦克风362、用于检测疗法监视设备250上的接触强度的一个或多个可选的强度传感器364(例如,触敏表面,诸如疗法监视设备250的触敏显示系统282)、可选的输入/输出(I/O)子系统366、一个或多个可选的光学传感器373、用于互连上述部件的一个或多个通信总线213、以及用于为前述部件供电的电源276。

[0086] 在一些实施例中,输入280是触敏显示器,诸如触敏表面。在一些实施例中,用户接口278包括一个或多个软键盘实施例。软键盘实施例可以包括在所显示图标上的标准(QWERTY)和/或非标准符号配置。

[0087] 除了(多个)加速度计317之外,图3中所图示出的疗法监视设备250可选地包括磁力计(未示出)和GPS 319(或者GLONASS或其他全球导航系统)接收器,以用于获得关于疗法监视设备250的位置和取向的信息(例如,肖像或风景)和/或用于确定受试者的强体力活动

的量。

[0088] 应当领会到,图3中所图示出的疗法监视设备250仅是多功能设备的一个示例,其可以被用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量(216),并且疗法监视设备250可选地具有比所示出的更多或更少的部件,可选地组合两个或更多部件,或者可选地具有不同配置或布置的部件。图3中所示出的各种部件以硬件、软件、固件或其组合来实现,包括一个或多个信号处理和/或专用集成电路。

[0089] 图3中所图示出的疗法监视设备250的存储器192可选地包括高速随机存取存储器,并且可选地还包括非易失性存储器,诸如一个或多个磁盘储存设备、闪存设备或其他非易失性固态存储器设备。由疗法监视设备250的其他部件(诸如(多个)CPU 274)对存储器192的访问可选地由存储器控制器368来控制。

[0090] 在一些实施例中,图3中所图示出的疗法监视设备250的存储器192可选地包括第三数据集246,其包括多个生理测量,并且每个这样的生理测量247包括测量值248。在一些实施例中,生理测量247是受试者的体温。在一些实施例中,生理测量247是受试者的活动的测量。在一些实施例中,这些生理测量用作另外的血糖风险度量。在一些实施例中,使用疗法监视设备250的可选加速度计317、可选GPS 319和/或磁力计(未示出)或可选地在一个或多个葡萄糖监视器102和/或一个或多个笔104内的此类部件来获取此类生理测量247。

[0091] 外围设备接口370可以被用来将设备的输入和输出外围设备耦合到(多个)CPU 274和存储器192。一个或多个处理器274运行或执行存储在存储器192中诸如胰岛素疗法监测模块204之类的各种软件程序和/或指令集,以执行针对疗法监视设备250的各种功能并处理数据。

[0092] 在一些实施例中,可选地在单个芯片上实现外围设备接口370、(多个)CPU 274和存储器控制器368。在一些其他实施例中,可选地在单独的芯片上实现它们。

[0093] 网络接口284的RF(射频)电路接收和发送RF信号,也被称为电磁信号。在一些实施例中,使用此RF电路从诸如与受试者相关联的葡萄糖传感器102、与受试者相关联的胰岛素笔104和/或数据收集设备200之类的一个或多个设备接收第一数据结构210、第一数据集228、多个血糖风险测量234、可选的第二数据集238和/或可选的第三数据集246。在一些实施例中,RF电路108向/从电磁信号转换电信号并经由电磁信号与通信网络、其他通信设备、葡萄糖传感器102和胰岛素笔104和/或数据收集设备200进行通信。RF电路284可选地包括用于执行这些功能的公知电路,包括但不限于天线系统、RF收发器、一个或多个放大器、调谐器、一个或多个振荡器、数字信号处理器、CODEC芯片组、订户身份模块(SIM)卡、存储器等。RF电路284可选地与通信网络106通信。在一些实施例中,电路284不包括RF电路,并且实际上通过一个或多个硬线(例如,光缆、同轴电缆等)连接到网络106。

[0094] 在一些实施例中,音频电路372、可选的扬声器360和可选的麦克风362在受试者和疗法监视设备250之间提供音频接口。音频电路372从外围设备接口370接收音频数据,将音频数据转换到电信号,并将电信号发射到扬声器360。扬声器360将电信号转换到人听得见的声波。音频电路372还接收由麦克风362从声波转换的电信号。音频电路372将电信号转换到音频数据,并将音频数据发射到外围设备接口370以进行处理。可选地,外围设备接口370从存储器192和/或RF电路284检索音频数据和/或将音频数据发射到存储器192和/或RF电路284。

[0095] 在一些实施例中,电源276可选地包括电力管理系统、一个或多个电源(例如电池、交流电(AC))、再充电系统、电力故障检测电路、电力转换器或逆变器、电力状态指示器(例如发光二极管(LED))和与便携式设备中的电力的生成、管理和分配相关联的任何其他部件。

[0096] 在一些实施例中,疗法监视设备250可选地还包括一个或多个光学传感器373。(多个)光学传感器373可选地包括电荷耦合设备(CCD)或互补金属氧化物半导体(CMOS)光电晶体管。(多个)光学传感器373接收来自环境的光,通过一个或多个透镜投射,并将光转换到表示图像的数据。(多个)光学传感器373可选地捕获静止图像和/或视频。在一些实施例中,光学传感器位于疗法监视设备250的背部上,与疗法监视设备250的前部上的显示器282相对,使得输入280被实现用作静止和/或视频图像采集的取景器。在一些实施例中,另一光学传感器373位于疗法监视设备250的前部上,以便获得受试者的图像(例如,以验证受试者的健康或状况,以确定受试者的身体活动水平,或帮助远程诊断受试者的状况,获取受试者的视觉生理测量247等)。

[0097] 如图3中所图示,疗法监视设备250优选地包括操作系统202,所述操作系统202包括用于处理各种基本系统服务的程序。操作系统202(例如,iOS、DARWIN、RTXC、LINUX、UNIX、OS X、WINDOWS或诸如VxWorks之类的嵌入式操作系统)包括用于控制和管理一般系统任务(例如,存储器管理、储存设备控制、电力管理等)的各种软件部件和/或驱动器并促进各种硬件和软件部件之间的通信。

[0098] 在一些实施例中,疗法监视设备250是智能电话。在其他实施例中,疗法监视设备250不是智能电话,而是更确切地说平板电脑、台式计算机、紧急车辆计算机或其他形式或有线或无线的联网设备。在一些实施例中,疗法监视设备250具有在图2或图3中描绘的疗法监视设备250中找到的电路、硬件部件和软件部件的任一个或全部。为了简洁和清楚起见,仅示出了疗法监视设备250的几个可能部件,以便更好地强调安装在疗法监视设备250上的另外的软件模块。

[0099] 虽然图1中公开的系统48可以独立地工作,但是在一些实施例中,它还可以与电子医疗记录链接来以任何方式交换信息。

[0100] 既然已经公开了用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的系统48的细节,参考图4A至图4E来公开根据本公开实施例的关于该系统的特征和过程的流程图的细节。在一些实施例中,系统的此类过程和特征由图2和图3中所图示的胰岛素疗法监视模块204来执行。

[0101] 框402。参考图4A的框402,在患有1型糖尿病或2型糖尿病的受试者中的胰岛素治疗的目标是尽可能接近地匹配正常生理胰岛素分泌以控制空腹和餐后血糖。如图2中所图示,监视设备250包括一个或多个处理器274和存储器192/290。存储器存储指令,所述指令当由一个或多个处理器执行时执行方法。在该方法中,获得第一数据集228。第一数据集228包括来自一个或多个葡萄糖传感器102的受试者的葡萄糖测量230。图2进行了图示。每个这样的葡萄糖测量230用葡萄糖测量时间戳232加时间戳,以表示何时进行相应的测量。

[0102] 在一些实施例中,自主测量葡萄糖测量230。ABBOTT的FREESTYLE LIBRE CGM(“LIBRE”)是可以被用作葡萄糖传感器102的葡萄糖传感器的示例,以便对受试者进行自主葡萄糖测量。LIBRE允许用皮肤上硬币大小的传感器进行无校准葡萄糖测量,该传感器可以

经由近场通信向读取器设备(例如,数据收集设备200和/或疗法监视设备250)发送长达八小时的数据——当使得接近在一起时。LIBRE可以在所有日常生活活动中佩戴十四天。参考框404,在一些实施例中,以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率来从受试者进行葡萄糖测量。在一些实施例中,在一天或更长、两天或更长、一周或更长、或者两周或更长的时间段内以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率来从受试者进行葡萄糖测量。在一些实施例中,自主地进行葡萄糖测量(例如,没有人为努力,没有人为干预等)。在一些实施例中,手动地进行葡萄糖测量(例如,利用手工的人为努力、利用人为干预等)。

[0103] 疗法监视设备250访问和/或存储第一数据结构210,其包括针对受试者的处方胰岛素疗法212,其被用来尽可能接近地匹配正常生理胰岛素分泌以控制空腹和餐后血糖。在本公开中,处方胰岛素疗法212包括基础胰岛素药物剂量疗法214,其指定长效胰岛素药物剂量216。第一数据结构210还指定用作计算长效胰岛素药物剂量的基础的原始目标空腹血糖水平226。

[0104] 在一些实施例中,由基础胰岛素药物剂量疗法214指定的长效胰岛素药物由具有12至24小时之间的作用持续时间的单个胰岛素药物或共同具有12至24小时之间的作用持续时间的胰岛素药物混合物组成。此类长效胰岛素药物的示例包括但不限于胰岛素 Degludec(由诺和诺德公司以商标名Tresiba开发)、NPH(Schmid, 2007, "New options in insulin therapy". J Pediatrics(Rio J). 83(Suppl 5):S146-S155)、Glargine(LANTUS, 2007年3月2日,甘精胰岛素[rDNA起源]注射,[处方信息],新泽西州布里奇沃特:Sanofi-Aventis)和地特胰岛素(Plank等人,2005年 "A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir", 糖尿病护理28: 1107-1112)。

[0105] 在一些实施例中,由推注胰岛素药物剂量疗法220指定的短效胰岛素药物包括具有3至8小时之间的作用持续时间的单个胰岛素药物或共同具有3至8小时之间的作用持续时间的胰岛素药物混合物。此类短效胰岛素药物的示例包括但不限于Lispro(HUMALOG, 2001年5月18日,胰岛素Lispro [rDNA来源]注射,[处方信息],印第安纳州印第安纳波利斯:礼来公司),Aspart( NOVOLOG, 2011年7月,门冬胰岛素[rDNA来源]注射,[处方信息],新泽西州普林斯顿,诺和诺德有限公司,2011年7月),谷氨酸(Helms Kelley, 2009年, "Insulin glulisine: an evaluation of its pharmacodynamic properties and clinical application", Ann Pharmacother 43: 658-668)和Regular(Gerich, 2002, "Novel insulins: expansion options in diabetes management", 美国医学杂志113: 308-316)。

[0106] 框406。参考图4A的框406,该方法以更新受试者的第一血糖风险度量236来继续。第一血糖风险度量是:(i)跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,或(iii)在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,仅举几个可能的血糖风险度量。例如,在一些实施例中,第一血糖风险度量是跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性。在一些实施例中,第一血糖风险度量是从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性。在一些实施例中,第一血

糖风险度量是在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量。

[0107] 在一些实施例中,考虑更大的一组血糖风险度量。例如,参考框408,在一些实施例中,第一数据结构210还包括关于受试者何时注射长效胰岛素药物剂量的指示218并且胰岛素疗法监视模块204从由受试者用来应用处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔104获得第二数据集238。在这样的实施例中,具有更全面的一组血糖风险度量进行利用以用于空腹血糖目标函数是可能的。图2进行了图示。如图2中所图示的,第二数据集238包括在时间进程上的胰岛素药物记录240。每个记录240包括:(i)针对使用胰岛素笔104进行胰岛素药物注射的胰岛素药物注射事件242;以及(ii)在事件发生时由相应的笔自动生成的对应的电子时间戳244。因此,在一些这样的实施例中,空腹血糖目标函数至少基于第一血糖风险度量和第二血糖风险度量,其中第一血糖风险度量和第二血糖风险度量每个独立地是:(i)跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,和(iii)在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,(iv)使用第一数据集228的多个葡萄糖测量和第二数据集238的胰岛素药物记录240计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或(v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由基础胰岛素药物剂量疗法214支配时由受试者进行的胰岛素药物注射事件242的数目除以(b)由基础胰岛素药物剂量疗法214支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0108] 在一些这样的实施例中,空腹血糖目标函数至少基于第一血糖风险度量,其中第一血糖风险度量是:(i)跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,(iii)在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,(iv)使用第一数据集228的多个葡萄糖测量和第二数据集238的胰岛素药物记录240计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或(v)在所述时间进程上的基础依从性分数,其通过在所述时间进程中将(a)当由基础胰岛素药物剂量疗法214支配时由受试者进行的胰岛素药物注射事件242的数目除以(b)由基础胰岛素药物剂量疗法214支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0109] 参考图4B的框410,在一些实施例中,疗法监视设备250包括无线接收器284,并且从固定到受试者的葡萄糖传感器102无线地获得第一数据集228和/或从一个或多个胰岛素笔104无线地获得第二数据集238。

[0110] 如上文所指出,在一些实施例中,一个可能的血糖风险度量236是跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性。更详细地,参考图4B的框412,在一些实施例中,血糖风险度量(例如,用来计算空腹血糖目标函数的第一血糖风险度量或第二血糖风险度量等)是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性:(i)第一数据集228中的多个葡萄糖水平中的总葡萄糖水平的范围,(ii)第一数据集228中的多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的四分位范围,(iii)第一数据集228中的多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平与多个葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ ),计算为:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中, $m_i$ 是第一数据集228中多个葡萄糖水平中的第*i*个葡萄糖水平,和P是第一数据集228中的多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的数目,和(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的第一数据集228中的

多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的标准偏差。

[0111] 在一些实施例中,第一数据集228中的多个葡萄糖水平(例如,值P)被限制到过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周中从受试者测量的葡萄糖水平。换句话说,在一些实施例中,第一数据集228仅具有从过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周的针对受试者的葡萄糖测量。在其他实施例中,第一数据集228具有超过过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周的针对受试者的葡萄糖测量,但是比过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周更老的测量不被用来计算跨受试者的多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性。

[0112] 如上文所指出的,在一些实施例中,在计算空腹血糖目标函数中使用的血糖风险度量236(例如,第一血糖风险度量、第二血糖风险度量等)是从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性。更详细地,参考图4B的框414,在一些实施例中,血糖风险测量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性:(i)多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的范围,(ii)多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的四分位范围,(iii)多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平与多个空腹葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ ),计算为:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中, $m_i$ 是多个空腹葡萄糖水平中的第i个空腹葡萄糖水平,并且P是多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的数目,和(iv)计算为 $\sqrt{\sigma^2}$ 的多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的标准偏差。

[0113] 在一些实施例中,来自第一数据集228的多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的数目(例如,值P)被限制到在过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周中从受试者测量的空腹葡萄糖水平。换句话说,在一些实施例中,第一数据集228仅具有来自过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周的针对受试者的葡萄糖测量,其被用来确定多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的发生。在其他实施例中,第一数据集228具有超过过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周的针对受试者的葡萄糖测量,但是比过去4小时、过去12小时、过去24小时、过去两天、过去一周或过去两周更老的测量不被用来确定多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平,其继而被用来计算多个空腹葡萄糖水平中的变动性。

[0114] 在一些实施例中,通过使用空腹检测算法和第一数据集228中的葡萄糖测量230首先自主检测空腹事件来确定多个空腹葡萄糖水平。存在用于使用来自葡萄糖监视器102的葡萄糖测量检测空腹事件的多个方法230。例如,在一些实施例中,通过首先计算跨葡萄糖测量的方差 $\sigma_k^2$ 的移动时段来在第一数据集228中的多个葡萄糖测量所包含的第一时间段(例如,24小时的时段)中识别第一空腹事件,其中:

$$\sigma_k^2 = \left( \frac{1}{M} \sum_{i=k-M}^k (G_i - \bar{G}) \right)^2$$

并且其中, $G_i$ 是所考虑的多个葡萄糖测量的部分k中的第i个葡萄糖测量,M是多个葡萄

糖测量中的葡萄糖测量的数目并且表示连续的预定时间跨度,  $\bar{g}$  是从第一数据集228的多个葡萄糖测量中选择的M个葡萄糖测量的平均值, 并且k是在第一时间段内。作为示例, 葡萄糖测量可以跨越若干天或若干周, 其中每五分钟进行葡萄糖测量。选择该总时间跨度内的第一时间段k(例如, 一天)并且因此针对最小方差的时段来检查多个测量的部分k。第一空腹时段被认为是第一时间段内的最小方差  $\min_k \sigma_k^2$  的时段。接下来, 通过针对最小方差的另一时段检查多个葡萄糖测量的下一部分k来以多个葡萄糖测量的部分k重复该过程, 从而指派另一空腹时段。

[0115] 此外, 在一些实施例中, 仅仅使用被认为是基础胰岛素药物剂量疗法206依从的那些空腹事件来计算空腹葡萄糖水平。下面的示例3图示出了其中进行关于空腹事件是否是依从的基础胰岛素药物剂量疗法206的确定的方式。此外, 2016年6月30日提交的题为“regimen Adherence measure for Insulin Treatment Base on Glucose Measurement and Insulin Pen Data”的欧洲专利申请号EP16177080.5公开了用于识别空腹事件和将其分类为依从或不依从的技术, 其由此通过引用并入。在一些实施例中, 仅仅使用根据欧洲专利申请号EP16177080.5被分类为“基础疗法依从”的那些空腹事件来计算本公开中的空腹葡萄糖水平。在一些实施例中, 对于由第一数据集230包含的给定空腹事件, 存在多于一个葡萄糖测量230。当是这种情况时, 将针对此空腹事件的空腹血糖值视为在该时间段内的葡萄糖测量230的平均值或者中心趋势的一些其他度量。

[0116] 框416。参考图4C的框416, 该方法以计算空腹血糖目标函数来继续, 该空腹血糖目标函数至少基于第一血糖风险度量, 从而获得在最小目标空腹血糖水平(226)和最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平。图8和图9进行了图示。

[0117] 图8图示出了根据本公开的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有可变葡萄糖目标的滴定仪的示例模拟。空腹血糖目标函数作为包括(i)第一血糖风险度量和(ii)第二血糖风险度量的组合的函数来计算更新的(可变的)目标空腹血糖水平。对于图8, 包括(i)第一血糖风险度量和(ii)第二血糖风险度量的空腹血糖目标函数是过去三天内的最小血糖(第一血糖风险度量)和在过去三天内的血糖中的变动(第二血糖风险度量)和在过去三天内的基础依从性(第三血糖风险度量)的线性函数。因此, 图8图示出了计算至少基于第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数实际上可以基于多于仅一个血糖风险度量的组合。在一些实施例中, 空腹血糖目标函数使用三个或更多血糖风险度量、四个或更多血糖风险度量、或者五个或更多血糖风险度量的组合236。在一些实施例中, 空腹血糖目标函数利用被表达为线性组合的多个血糖风险度量。在一些实施例中, 空腹血糖目标函数利用被表达为非线性组合的多个血糖风险度量。在图8中, 顶面板示出了在40天内在基础滴定期间的血糖浓度。每几天患者就会忘记进行他的基础。使用空腹血糖目标函数计算出的具有可变目标空腹血糖水平的基础滴定避免了模拟中的低血糖事件。

[0118] 图9图示出了根据本公开的用于在40天内滴定2型糖尿病患者的具有使用空腹血糖目标函数计算出的可变目标空腹血糖水平225的滴定仪的另一示例模拟。在此示例中, 空腹血糖目标函数基于(i)第一血糖风险度量和(ii)第二血糖风险度量, 并且空腹血糖目标函数提供在最小目标空腹血糖水平(226)和最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平。对于图9, 空腹血糖目标函数基于(i)第一血糖风险度量和(ii)第二血糖

风险度量是以下的线性函数：(a) 在过去三天内的最小血糖，(b) 在过去三天内的空腹血糖中的变动，(c) 胰岛素敏感因子估计的变化和(d) 过去三天的基础依从性。因此，图9图示出了其中空腹血糖目标函数基于四个血糖风险度量的组合的示例。在图9中，顶面板示出了在40天内基础滴定期间的血糖浓度。由于某些未知原因，每几天空腹葡萄糖测量就会过高50%。具有可变葡萄糖目标的基础滴定避免了模拟中的低血糖事件。

[0119] 图4C的框418图示出了计算至少基于第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数的实施例，从而获得在最小目标空腹血糖水平(226)和最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平。针对第一血糖风险度量的可能值范围和针对第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度(例如，如果空腹血糖目标函数被限制到第一和第二血糖风险度量，则为 $\mathbb{R}^3$ ，其中第三维度是计算的目标空腹血糖水平，但是如果空腹血糖目标函数包括多于第一和第二血糖风险度量，则为一些更高的维度)。在这个示例中，空腹血糖目标函数具有 $\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i = c_N$ 的形式。这里， $c_i$ 是应用于第 $x_i$ 个血糖风险度量的第i个常数，并且第 $x_i$ 个血糖风险度量在包括第一血糖风险度量和第二血糖风险度量的多个血糖风险度量中。此外，i是1和N-1之间的整数，并且FGL是目标空腹血糖水平225。下面的示例1提供了这样的空腹血糖目标函数的示例，其中N是2，并且因此空腹血糖目标函数依赖于单个血糖风险度量。

[0120] 图4C的框420图示了其中空腹血糖目标函数基于第一血糖风险度量和第二血糖风险度量的实施例，其中第一血糖风险度量是多个空腹血糖水平中的变动性并且第二血糖风险度量是在时间进程上的基础依从性分数。针对第一血糖风险度量的可能值范围和针对第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^3$ )的维度，其中目标空腹血糖水平形成第三维度。空腹血糖目标函数具有 $c_1 x_1 + c_2 x_2 = \text{FGL}$ 的形式，其中 $c_1$ 是应用于第一血糖风险度量的常数， $c_2$ 是应用于第二血糖风险度量的常数，并且FGL是确定的目标空腹血糖水平。

[0121] 在一些实施例中，空腹血糖目标函数是血糖风险度量的非线性组合。示例2下面进行说明。

[0122] 参考图4D的框422，在一些实施例中，第一血糖风险度量是多个空腹血糖水平中的变动性，第二血糖风险度量是在时间进程上的基础依从性分数的函数，并且第三血糖风险度量是受试者的多个葡萄糖测量中的最小葡萄糖测量的函数。在这样的实施例中，空腹血糖目标函数是以下的函数：(i) 作为4维空间的第一维度的多个空腹血糖水平中的变动性，(ii) 作为4维空间的第二维度的在时间进程上的基础依从性分数的函数，以及(iii) 作为4维空间的第三维度的受试者的多个葡萄糖测量中的最小葡萄糖测量的函数。

[0123] 框424是根据本公开的一个实施例的框422的实现的示例。针对多个空腹葡萄糖水平中的变动性的可能值范围、针对基础依从性分数的可能值范围、以及针对最小葡萄糖测量的可能值范围限定三维空间并且空腹血糖目标函数具有 $c_1 x + c_2 y + c_3 z = \text{FGL}$ 的形式，其中 $c_1$ 、 $c_2$ 和 $c_3$ 是分别应用于多个空腹葡萄糖水平中的变动性、时间进程上的基础依从性分数和最小葡萄糖测量的常数，以及FGL是目标空腹血糖水平225。

[0124] 参考图4D的框426，在一些实施例中，该方法还包括将新的目标空腹血糖水平225存储在第一数据结构210中，并且在反复的基础上重复图4的方法。这样，目标葡萄糖值更新时间更新，如图8和图9中所图示。

[0125] 参考图4D的框428,在一些实施例中,该方法还包括自主地获得受试者的一个或多个生理测量。在这样的实施例中,空腹血糖目标函数至少基于第一血糖风险度量和第二血糖风险度量,其中第一血糖风险度量和第二血糖风险度量每个独立地是:(i)跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,(iii)在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,或(iv)受试者的一个或多个的生理测量。在一些这样的实施例中,一个或多个生理测量中的每个生理测量247是受试者的体温或受试者的心血管活动的测量。

[0126] 参考图4E的框430,在一些实施例中,该方法还包括自主地获得第三数据集246,所述第三数据集包括受试者的一个或多个生理测量。在这样的实施例中,空腹血糖目标函数至少基于第一血糖风险度量、第二血糖风险度量和第三血糖风险度量,其中第一血糖风险度量、第二血糖风险度量和第三血糖风险度量每个独立地是:(i)跨多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,(ii)从多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,(iii)在多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量,(iv)使用多个葡萄糖测量和第三数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,(v)在时间进程上的基础依从性分数,其通过在时间进程中将(a)当由基础胰岛素药物剂量疗法支配时由受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出,或(vi)受试者的一个或多个生理测量。在一些这样的实施例中,一个或多个生理测量中的每个生理测量是受试者的体温或受试者的心血管活动的测量。

[0127] 参考图4E的框432,其中现在更新了用于处方胰岛素疗法的目标空腹血糖水平,调节长效胰岛素药物剂量216现在是可能的。在一些实施例中,使用目标空腹血糖水平通过以下形式的等式来计算长效胰岛素药物剂量:

$$ND = \frac{BG_{meas} - FGL}{ISF}$$

其中ND是下一基础药量216,BG<sub>meas</sub>是从葡萄糖测量230计算出的空腹血糖水平,FGL是计算出的空腹葡萄糖目标,如本公开中所描述的,并且ISF是受试者的估计的基础胰岛素敏感性因子。

[0128] 示例1. 此示例提供空腹血糖目标函数,其中使用单个血糖风险度量并且空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$c_1x_1 + c_2 = FGL$$

其中,例如,x<sub>1</sub>是第一血糖风险度量。图10图示出了  $c_1x_1 + c_2 = FGL$  空腹血糖目标函数。更新受试者的第一血糖风险度量236(例如,如框406中所阐述)以获得值x<sub>1</sub>。然后,此值x<sub>1</sub>被用来计算空腹血糖目标函数  $c_1x_1 + c_2 = FGL$ ,并因此获得在最小目标空腹血糖水平226和最大目标空腹血糖水平227(分别为FGL<sub>min</sub> 226和FGL<sub>max</sub> 227)之间的更新的目标空腹血糖水平225。

[0129] 示例2. 在一些实施例中,空腹血糖目标函数是血糖风险度量的线性或非线性组合。图11图示出了其中非线性空腹血糖目标函数基于空腹血糖水平中的变动性和第一数据集的时间进程上的基础胰岛素疗法依从性分数的实施例。替代地,将空腹葡萄糖水平中的变动性表达为第一血糖风险度量的函数,并且将第一数据集的时间进程上的基础依从性分

数表达为第二血糖风险度量的函数,其中函数适于用增加的血糖风险度量来表达增加的FGL,例如,FGL是血糖风险度量的增加的函数。

[0130] 在图11中,在空腹葡萄糖水平中观察到的变动性越小,可以设定越低的FGL。换句话说,空腹葡萄糖水平中的降低的变动性意味着对患者治疗状态的信心,并且因此允许更积极主动的胰岛素药物治疗。相反,在图11中,在第一数据集的时间进程上基础胰岛素疗法依从性分数越低,必须设定越高的FGL。换句话说,较低的基础胰岛素疗法依从性分数意味着患者对其胰岛素疗法的依从性缺乏信心,并且因此确保较低侵略性(更保守)的胰岛素药物治疗。有利地,空腹血糖目标函数允许同时使用这两个血糖风险度量,即使它们对计算出的FGL值提供相反的影响。例如,在一些实施例中,针对图11的空腹血糖目标函数具有 $\sum_i^2 f_i(x_i) = \text{FGL}$ 的形式,其中, $f_1$ 是空腹葡萄糖水平中的变动性( $x_1$ )的函数,并且 $f_2$ 是第一数据集的时间进程上的基础胰岛素疗法依从性分数( $x_2$ )的函数,其中 $f_1$ 和 $f_2$ 是不同的函数。如此,针对第一血糖风险度量的可能值范围和针对第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^3$ )的维度,其中目标空腹血糖水平形成第三维度。根据框406更新第一血糖风险度量和第二血糖风险度量,并且这些更新的值被用来计算空腹血糖目标函数,并且从而获得针对目标空腹血糖水平225的值。

[0131] 示例3:使用葡萄糖测量来确定空腹事件是否是胰岛素疗法依从的。在一些实施例中,获得包括多个葡萄糖测量的第一数据集228。在一些实施例中,例如通过连续葡萄糖监视器102来自主获得葡萄糖测量。在此示例中,除了自主葡萄糖测量之外,以胰岛素药物记录240的形式从由受试者用来应用处方胰岛素疗法212的一个或多个胰岛素笔104获得胰岛素施用事件。这些胰岛素药物记录240可以处于任何格式,并且实际上可以跨多个文件或数据结构散布。如此,在一些实施例中,本公开内容利用了胰岛素施用笔的最新进展,其在它们能够记住过去施用的胰岛素药物的定时和量的意义上已变得“智能”。这样的胰岛素笔104的一个示例是NovoPen 5。此类笔协助患者记录药量并防止双重药量。要预期的是,胰岛素笔将能够发送和接收胰岛素药物药量和定时,从而允许连续葡萄糖监视器102、胰岛素笔104和本公开的算法的整合。如此,预期来自一个或多个胰岛素笔104的胰岛素药物记录240,包括从一个或多个胰岛素笔104无线获取此类数据。

[0132] 在一些实施例中,每个胰岛素药物记录240包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件242,其包括使用一个或多个胰岛素笔中的相应胰岛素笔注射到受试者中的胰岛素药物的量和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔104自动生成的对应的电子时间戳244。

[0133] 在一些实施例中,使用受试者的葡萄糖测量230及其在第一数据集228中相关联的葡萄糖测量时间戳232来识别空腹事件。一旦识别出空腹事件,通过针对上面的框414描述的方法或任何其他方法,将分类应用于空腹事件。该分类是“胰岛素疗法依从的”和“胰岛素疗法非依从的”之一。

[0134] 当获取的一个或多个药物记录在空腹事件期间在时间和定量的基础上建立与基础胰岛素药物疗法214的依从性时,空腹事件被认为是胰岛素疗法依从的。当获取的一个或多个药物记录240不包括在空腹事件期间在时间和定量的基础上建立与基础胰岛素药物剂量疗法214的依从性的一个或多个药物记录时,空腹事件被认为是胰岛素疗法非依从的。在一些实施例中,基础胰岛素药物剂量疗法214指定在多个时期的每个相应时期218期间服用

一剂长效胰岛素药物216,并且当不存在针对与空腹事件相关联的时期218的药物记录时空腹事件被认为是胰岛素疗法非依从的。在各种实施例中,多个时期中的每个时期是两天或更短、一天或更短、或者12小时或更短。因此,考虑其中第一数据集228被用来识别空腹时段并且基础胰岛素药物疗法214指定每24小时服用长效胰岛素药物216的剂量A的情况。因此,在此示例中,时期是一天(24小时)。空腹事件固有地是带时间戳的,因为它是从带时间戳的葡萄糖测量中的最小方差的时段导出或者通过带时间戳的葡萄糖测量230的其他形式的分析而导出。因此,由相应的空腹事件表示的时间戳或空腹时段被用于检查空腹事件是否是胰岛素疗法依从的起始点。例如,如果与相应的时间戳相关联的空腹时段是5月17日星期二上午6:00,则胰岛素药物注射记录240中所寻求的事物就是受试者直到5月17日星期二上午6点的24小时时段(时期)中服用长效胰岛素药物的剂量A(并且不多于或少于处方剂量)的证据。如果受试者在此时期期间服用处方剂量的长效胰岛素药物,则空腹事件(和/或在此时间期间的葡萄糖测量和/或基础注射事件)被认为是胰岛素疗法依从的。如果受试者在此时期218期间没有服用长效胰岛素药物216的药量(或者在由长效胰岛素疗法216所指定的此时段期间服用超过长效胰岛素药物的药量),则空腹事件(和/或在此时间期间的葡萄糖测量和/或基础注射事件)被认为是胰岛素疗法非依从的。

[0135] 在一些实施例中,所述时期由基础胰岛素药物剂量疗法214定义,并且只要受试者在该时期(并且不是更多)期间服用基础胰岛素药物剂量疗法214所要求的长效胰岛素的量,即使在空腹事件之后,空腹事件也将被视为胰岛素疗法依从的。例如,如果时期是一天,其刚好在午夜之后开始每一天(换句话说,基础胰岛素药物剂量疗法214指定每天要服用的一个或多个长效胰岛素药物剂量,并且进一步将一天定义为在午夜开始和结束),并且空腹事件发生在中午,则空腹事件将被认为是胰岛素疗法依从的,如果受试者在白天期间的某个点进行针对当天所规定的长效胰岛素药物注射的话。

[0136] 实施例的列表

1. 一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量(216)的设备(250),其中所述设备包括一个或多个处理器(274)和存储器(192/290),所述存储器包括:

第一数据结构(210),所述第一数据结构(210)包括处方胰岛素疗法(212),所述处方胰岛素疗法(212)包括基础胰岛素药物剂量疗法(214),其中所述基础胰岛素药物剂量疗法指定所述长效胰岛素药物剂量,并且其中所述第一数据结构还包括(i)目标空腹血糖水平(225),(ii)最小目标空腹血糖水平(226)和(iii)最大目标空腹血糖水平(227),和

指令,所述指令当由所述一个或多个处理器执行时执行以下方法:

获得第一数据集(228),所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量,以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230),表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232);

更新第一血糖风险度量(236),其中所述第一血糖风险度量是:

- (i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,
- (ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,或
- (iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量;和

计算至少基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数,从而获得在所述最小目标

空腹血糖水平(226)和所述最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平；和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0137] 2. 根据实施例1所述的设备,其中,

第一数据结构还包括关于所述受试者何时注射所述长效胰岛素药物剂量的指示(218),和

该方法还包括:

从由所述受试者用来应用所述处方胰岛素疗法的一个或多个胰岛素笔获得第二数据集(238),所述第二数据集包括在所述时间进程上的多个胰岛素药物记录,在所述多个药物记录中的每个胰岛素药物记录(240)包括:(i)相应的胰岛素药物注射事件(242),其表示使用所述一个或多个胰岛素笔(104)中的相应胰岛素笔向所述受试者中的胰岛素药物注射和(ii)在相应的胰岛素药物注射事件发生时由相应的胰岛素笔自动生成的对应的电子时间戳(244);和

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量,其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

(i)跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,  
(ii)从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹血糖水平中的变动性,  
(iii)在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量,  
(iv)使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化率,或

(v)在时间进程上的基础依从性分数,其在时间进程中通过将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出。

[0138] 3. 根据实施例2所述的设备,其中,针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$\sum_{i=1}^{N-1} c_i x_i = \text{FGL}$$

其中,

$c_i$ 是应用于第 $x_i$ 个血糖风险度量的第 $i$ 个常数,其中第 $x_i$ 个血糖风险度量在包括所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量的多个血糖风险度量中,并且其中 $i$ 是1和 $N-1$ 之间的整数;和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0139] 4. 根据实施例2所述的设备,

所述第一血糖风险度量是所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数,和,

针对所述第一血糖风险度量的可能值范围和针对所述第二血糖风险度量的可能值范围每个是N维空间( $\mathbb{R}^N$ )的维度,并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$c_1 x_1 + c_2 x_2 = \text{FGL}$$

其中,

$c_1$ 是应用于所述第一血糖风险度量的常数,

$c_2$ 是应用于所述第二血糖风险度量的常数,和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0140] 5. 根据实施例2所述的设备,其中,

所述第一血糖风险度量是所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

所述第二血糖风险度量是所述时间进程上的所述基础依从性分数,和,

第三血糖风险度量是所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量,和

所述空腹血糖目标函数是以下的函数:(i)作为所述N维空间的第一维度的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,(ii)作为所述N维空间的第二维度的所述时间进程上的所述基础依从性分数,以及(iii)和作为所述N维空间的第三维度的所述受试者的所述多个葡萄糖测量中的所述最小葡萄糖测量。

[0141] 6. 根据实施例5所述的设备,其中,所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性的可能值范围定义三维空间( $\mathbb{R}^3$ )中的第一维度,针对所述时间进程上的所述基础依从性分数的可能值范围定义所述三维空间中的第二维度,并且针对所述最小葡萄糖测量的可能值范围定义所述三维空间中的第三维度,并且所述空腹血糖目标函数具有以下形式:

$$c_1x + c_2y + c_3z = \text{FGL}$$

其中,

$c_1$ 是应用于所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性的第一常数,

$c_2$ 是应用于所述时间进程上的所述基础依从性分数的第二常数,

$c_3$ 是应用于所述最小葡萄糖测量的第三常数,和

FGL是所述目标空腹血糖水平。

[0142] 7. 根据实施例1-6中任一项所述的设备,其中,所述方法还包括:

将所述更新的目标空腹血糖水平存储在所述第一数据结构中,并且其中

所述方法在反复的基础上重复。

[0143] 8. 根据实施例1-7中任一项所述的设备,其中,以5分钟或更短、3分钟或更短、或者1分钟或更短的间隔率自主地从所述受试者进行所述多个葡萄糖测量中的连续测量。

[0144] 9. 根据实施例2所述的设备,其中,所述设备还包括无线接收器(284),并且其中,从固定到所述受试者的葡萄糖传感器(102)无线地获得所述第一数据集,和/或从所述一个或多个胰岛素笔(104)无线地获得所述第二数据集。

[0145] 10. 根据实施例2-3中任一项所述的设备,其中,所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为(i)、(ii)、(iii)或(iv)之一而计算出的跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性:

(i)所述多个葡萄糖水平中的总葡萄糖水平的范围,

(ii)所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的四分位范围,

(iii)所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平与所述多个葡萄糖水平的平均值( $\mu$ )的平均方差( $\sigma^2$ ),计算为:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中,

$m_i$  是所述多个葡萄糖水平中的第  $i$  个葡萄糖水平, 和

$P$  是所述多个葡萄糖水平中的葡萄糖水平的数目, 和

(iv) 计算为  $\sqrt{\sigma^2}$  的所述多个葡萄糖水平中的所述葡萄糖水平的标准偏差。

[0146] 11. 根据实施例2所述的设备, 其中, 所述第一血糖风险度量或所述第二血糖风险度量是作为 (i)、(ii)、(iii) 或 (iv) 之一而计算出的从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性:

(i) 所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的范围,

(ii) 所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的四分位范围,

(iii) 所述多个空腹血糖水平中的空腹葡萄糖水平与所述多个空腹葡萄糖水平的平均值 ( $\mu$ ) 的平均方差 ( $\sigma^2$ ), 计算为:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_i^P (m_i - \mu)^2}{P}$$

其中,

$m_i$  是所述多个空腹葡萄糖水平中的第  $i$  个空腹葡萄糖水平, 和

$P$  是所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的数目, 和

(iv) 计算为  $\sqrt{\sigma^2}$  的所述多个空腹葡萄糖水平中的空腹葡萄糖水平的标准偏差。

[0147] 12. 根据实施例1所述的设备, 其中, 所述方法还包括:

自主获得第三数据集 (246), 所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量 (247); 和

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量和第二血糖风险度量, 其中所述第一血糖风险度量和所述第二血糖风险度量每个独立地是:

(i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性,

(ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

(iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量, 或

(iv) 所述受试者的所述一个或多个生理测量。

[0148] 13. 根据实施例2所述的设备, 其中, 所述方法还包括:

自主获得第三数据集, 所述第三数据集包括所述受试者的一个或多个生理测量; 和

所述空腹血糖目标函数至少基于所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和第三血糖风险度量, 其中所述第一血糖风险度量、所述第二血糖风险度量和所述第三血糖风险度量每个独立地是:

(i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的所述总葡萄糖水平变动性,

(ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的所述多个空腹葡萄糖水平中的变动性,

(iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的所述最小葡萄糖测量;

(iv) 使用所述多个葡萄糖测量和所述第二数据集计算出的胰岛素敏感性因子的变化

率，

(v) 在所述时间进程上的基础依从性分数，其通过在所述时间进程中将(a)当由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配时由所述受试者进行的胰岛素药物注射事件的数目除以(b)由所述基础胰岛素药物剂量疗法支配的基础胰岛素药物注射事件的总数来计算出；或

(vi) 所述受试者的所述一个或多个生理测量。

[0149] 14. 根据实施例12或13所述的设备，其中，所述一个或多个生理测量中的每个生理测量是所述受试者的体温或所述受试者的心血管活动的测量。

[0150] 15. 一种用于在针对受试者的处方胰岛素疗法中自主调节长效胰岛素药物剂量的方法，所述方法包括：

获得第一数据集(228)，所述第一数据集包括在时间进程上进行的所述受试者的多个葡萄糖测量，以及对于所述多个葡萄糖测量中的每个相应葡萄糖测量(230)，表示在所述时间进程中何时进行相应葡萄糖测量的对应的时间戳(232)；

更新第一血糖风险度量(236)，其中所述第一血糖风险度量是：

(i) 跨所述多个葡萄糖测量观察到的总葡萄糖水平变动性，

(ii) 从所述多个葡萄糖测量计算出的多个空腹葡萄糖水平中的变动性，或

(iii) 在所述多个葡萄糖测量中观察到的最小葡萄糖测量；和

计算基于所述第一血糖风险度量的空腹血糖目标函数，从而获得在所述最小目标空腹血糖水平(226)和最大目标空腹血糖水平(227)之间的更新的目标空腹血糖水平；和

基于所述更新的目标空腹血糖水平来调节所述长效胰岛素药物剂量。

[0151] 引用的参考文献和替代实施例

本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文，并且出于所有目的，其引用程度如同每个单独的出版物或专利或专利申请被具体且各个地指出以为了所有目的通过引用将其整体并入。

[0152] 可以将本发明实现为计算机程序产品，其包括嵌入在非暂时性计算机可读储存介质中的计算机程序机制。例如，计算机程序产品可以包含以图1、图2或图3的任何组合示出和/或图4中描述的程序模块。可以将这些程序模块存储在CD-ROM、DVD、磁盘储存产品、或任何其他非暂时性计算机可读数据或程序储存产品上。

[0153] 可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下，对本发明进行许多修改和变化，这对本领域技术人员来说将是显而易见的。本文描述的具体实施例仅作为示例而被提供。选择和描述实施例是为了最好地解释本发明的原理及其实际应用，从而使得本领域的其他技术人员能够最好地利用本发明和各种实施例，并且要考虑适合于特定用途的各种修改。本发明仅受所附权利要求的术语连同这样的权利要求所赋予的等同物的全部范围来限制。

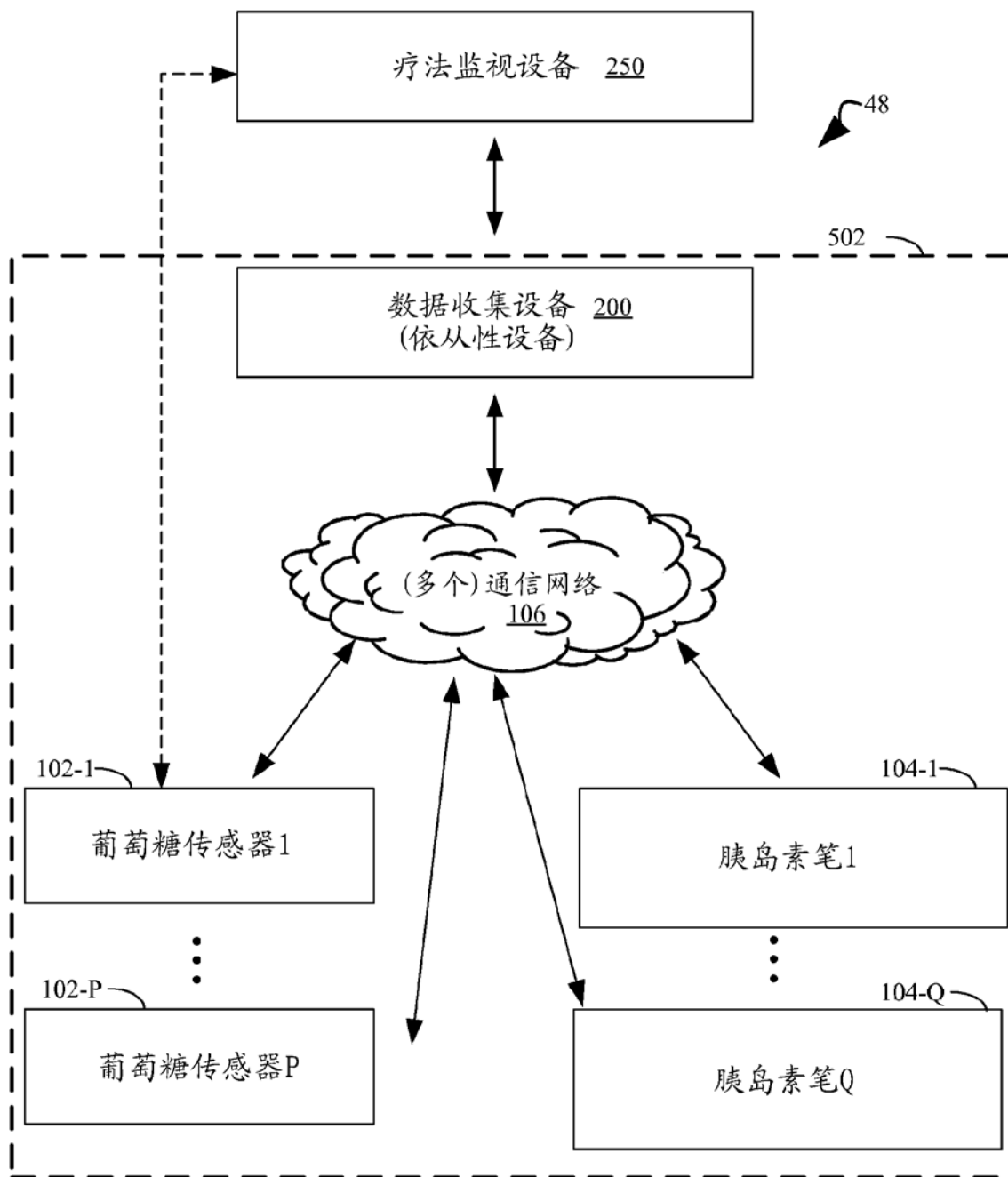


图 1

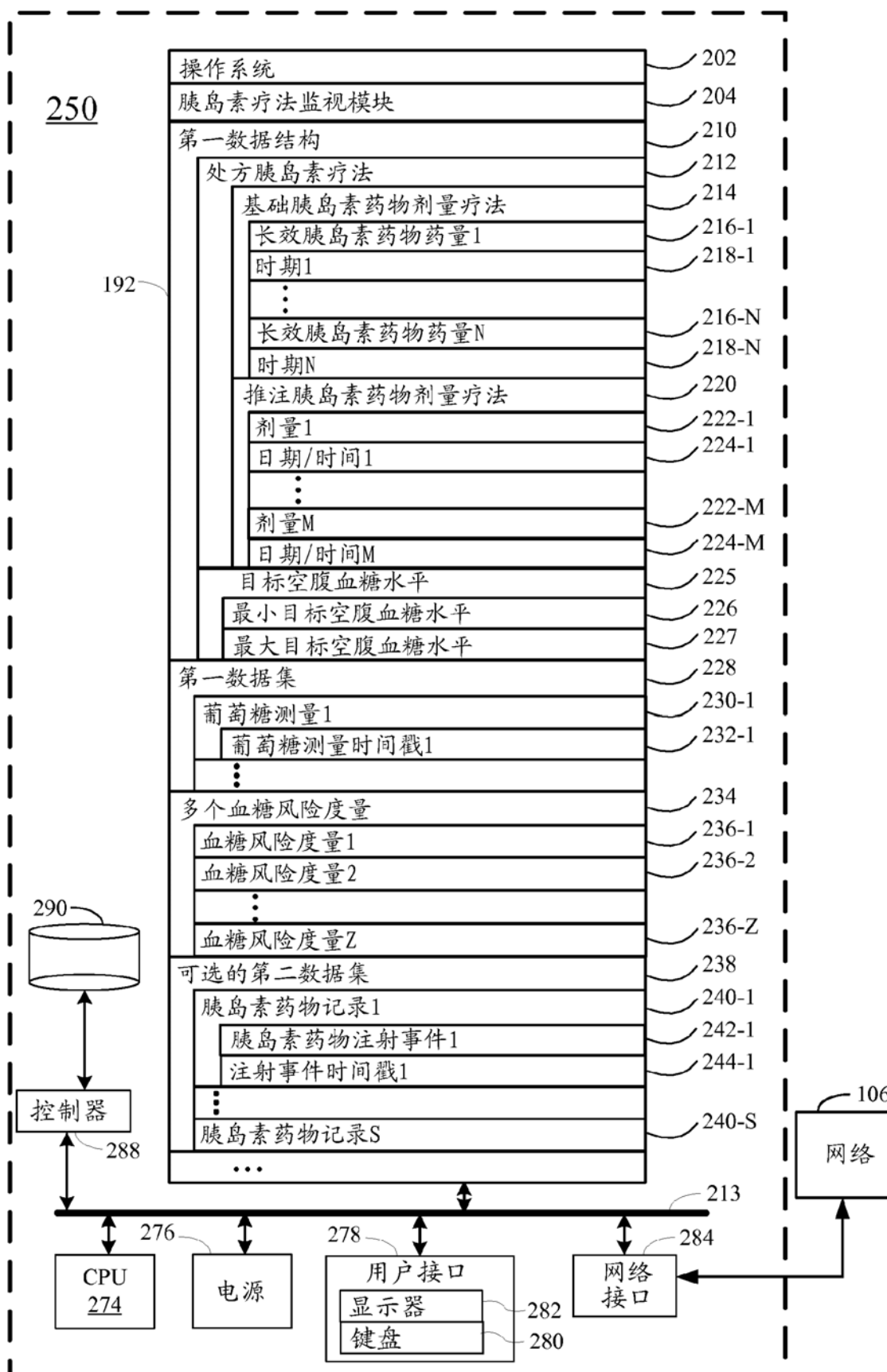


图 2

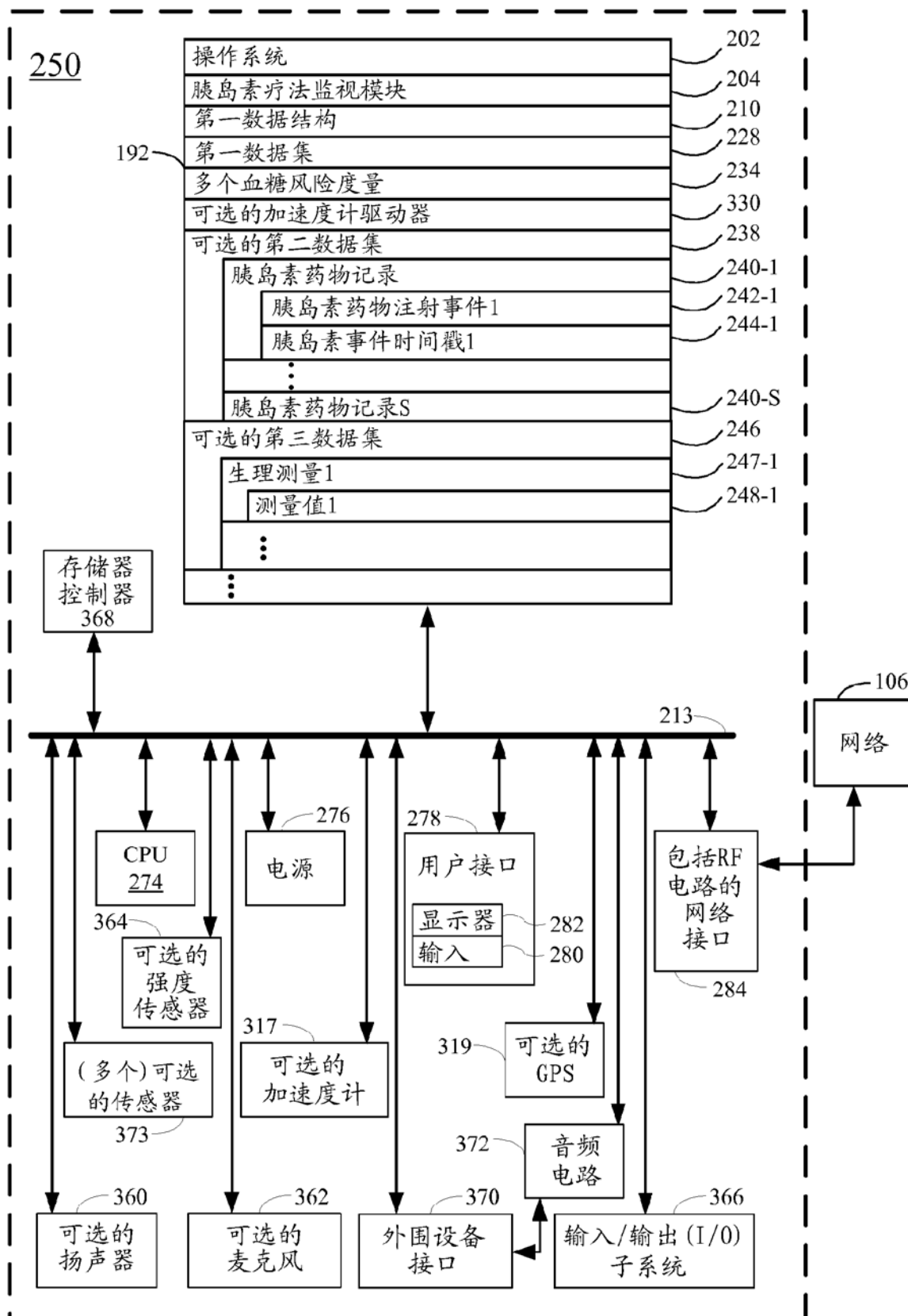


图 3

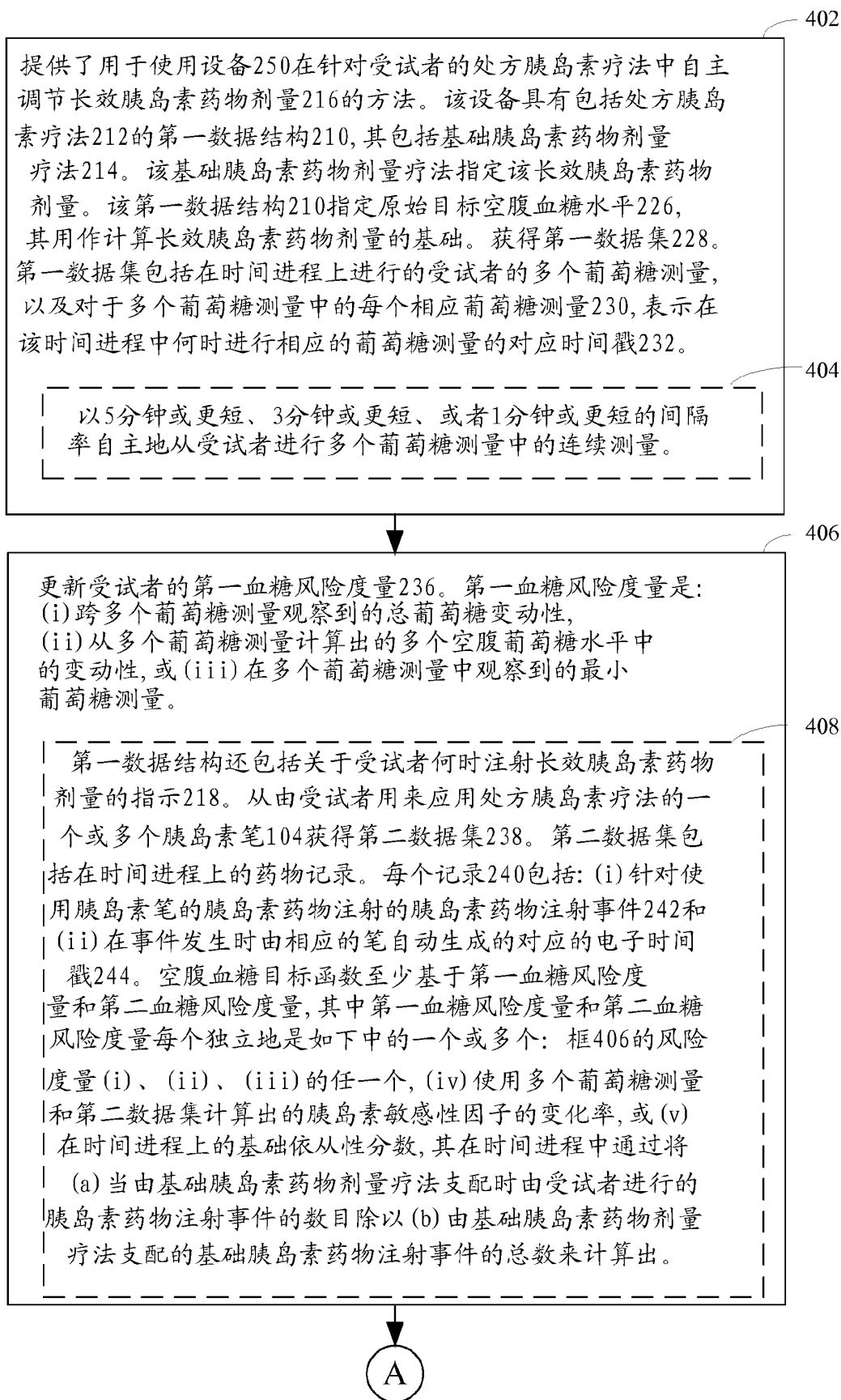


图 4A

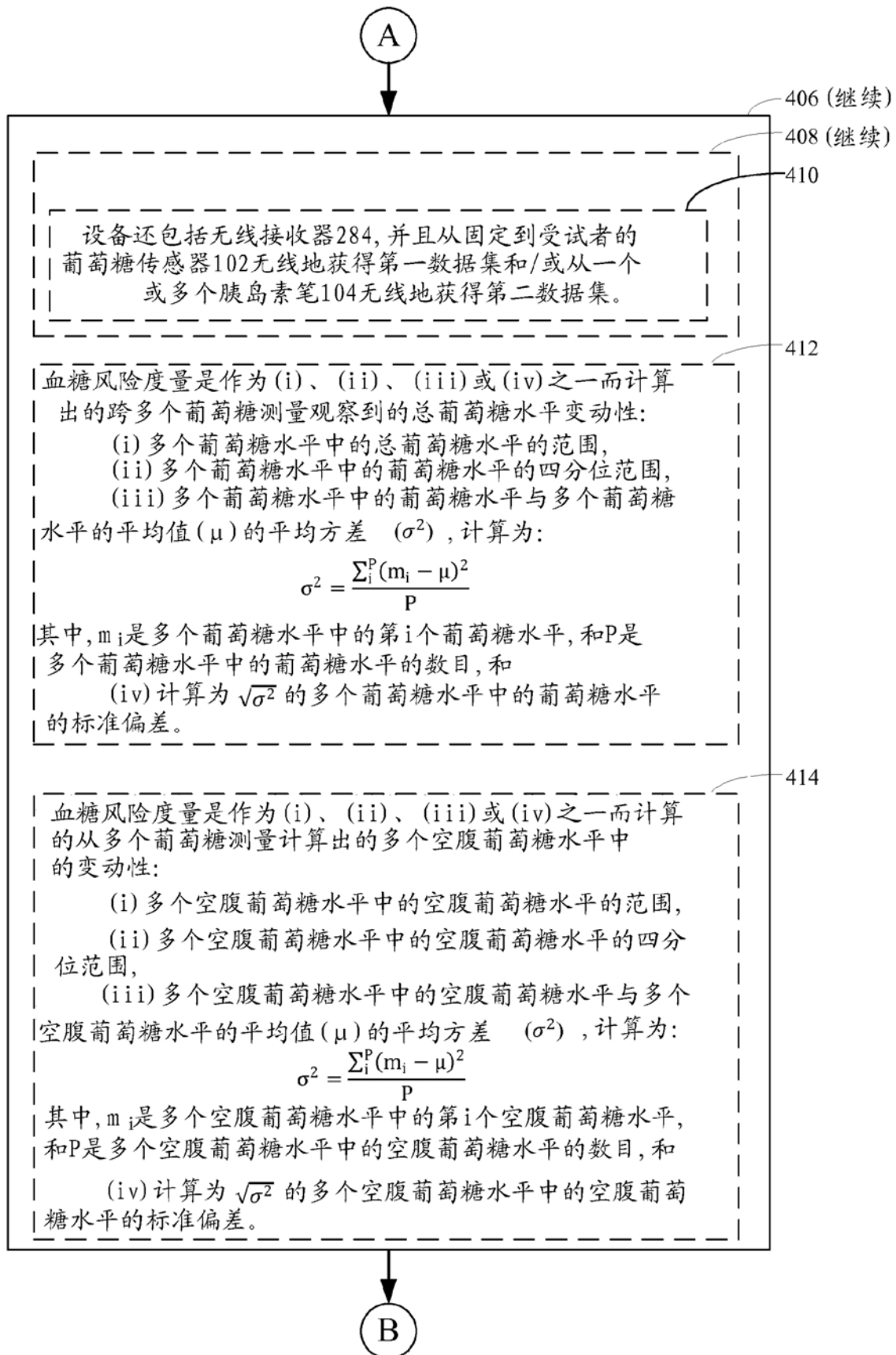


图 4B

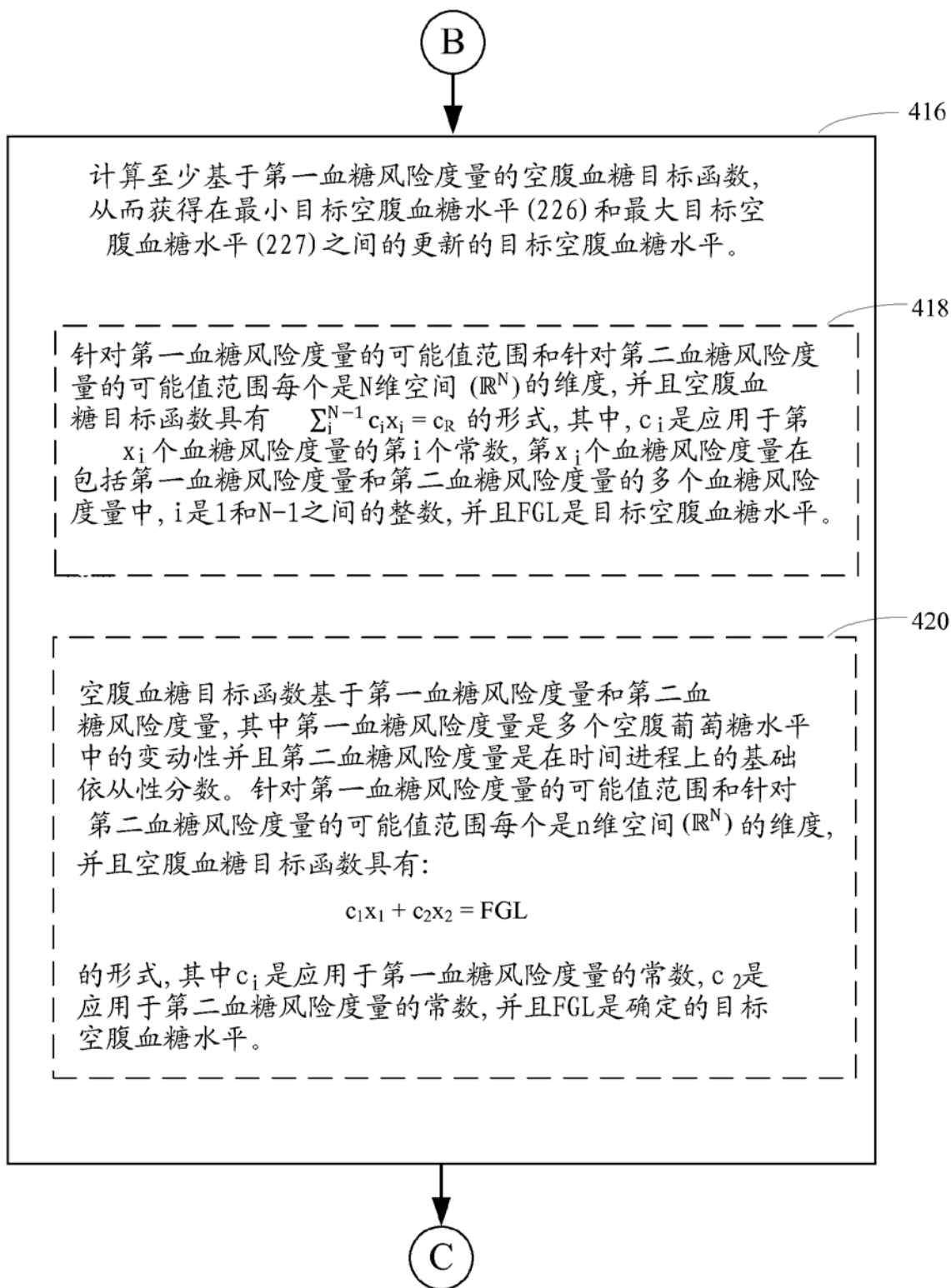


图 4C

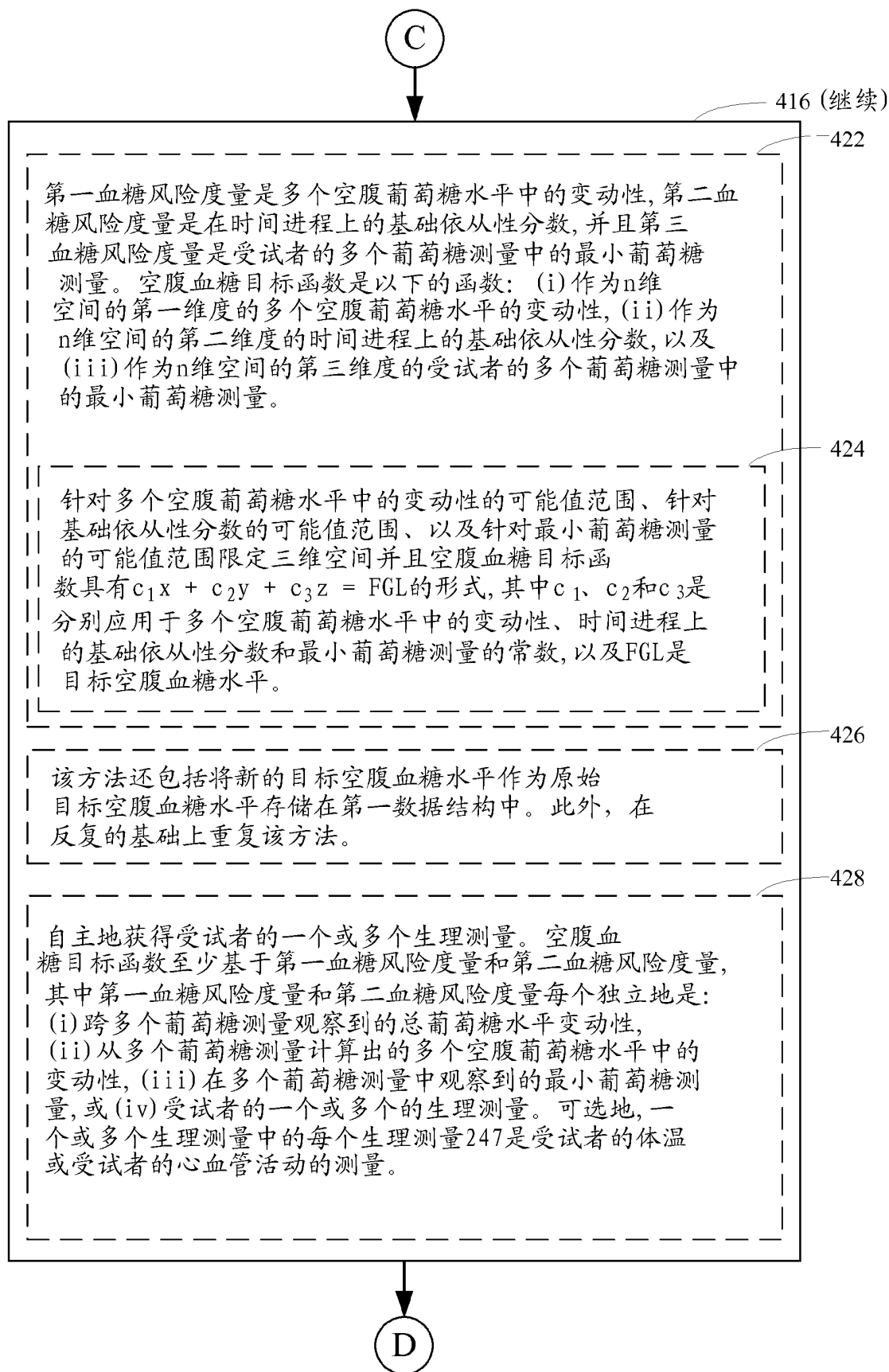


图 4D

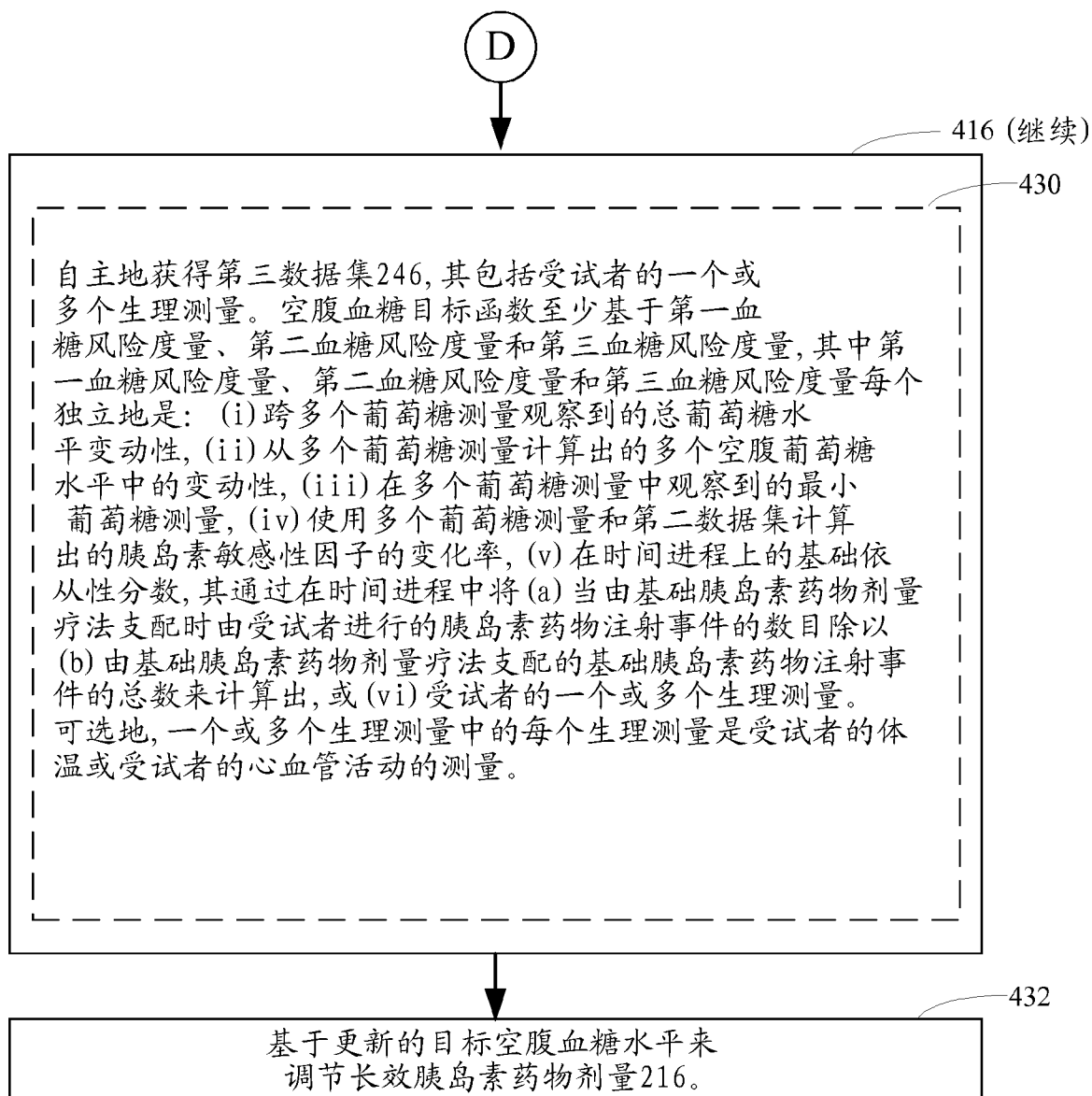


图 4E

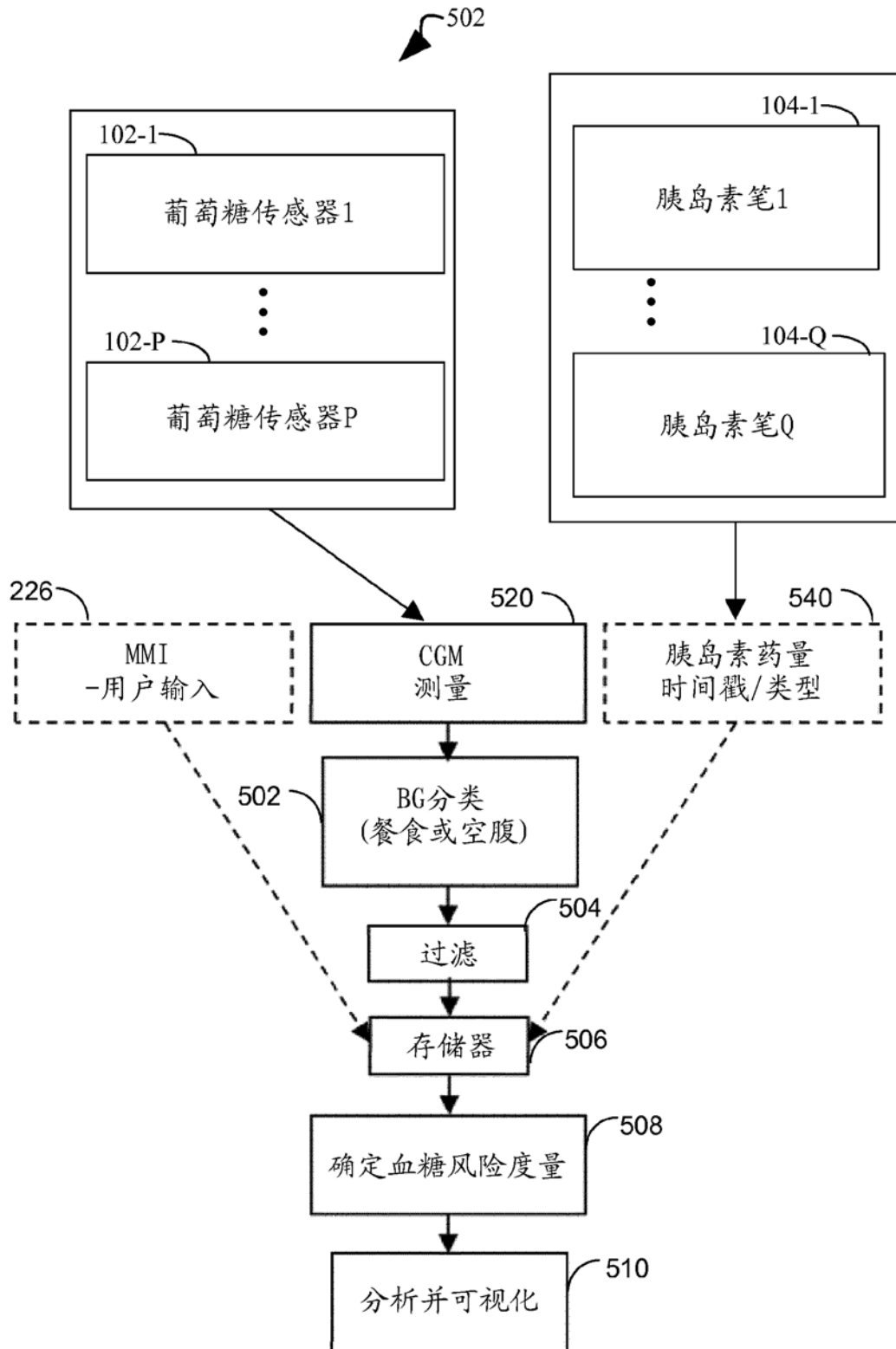


图 5

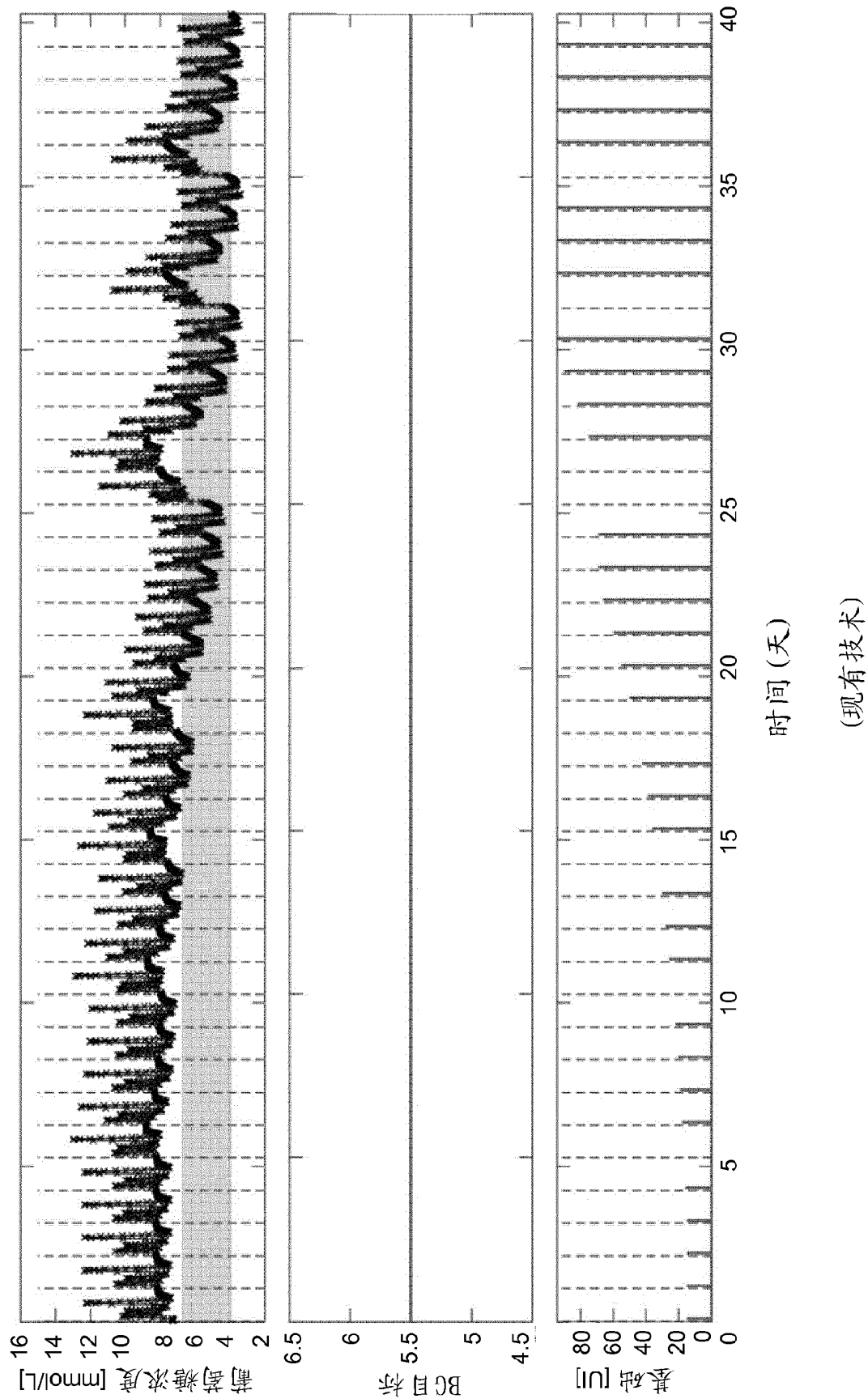


图 6

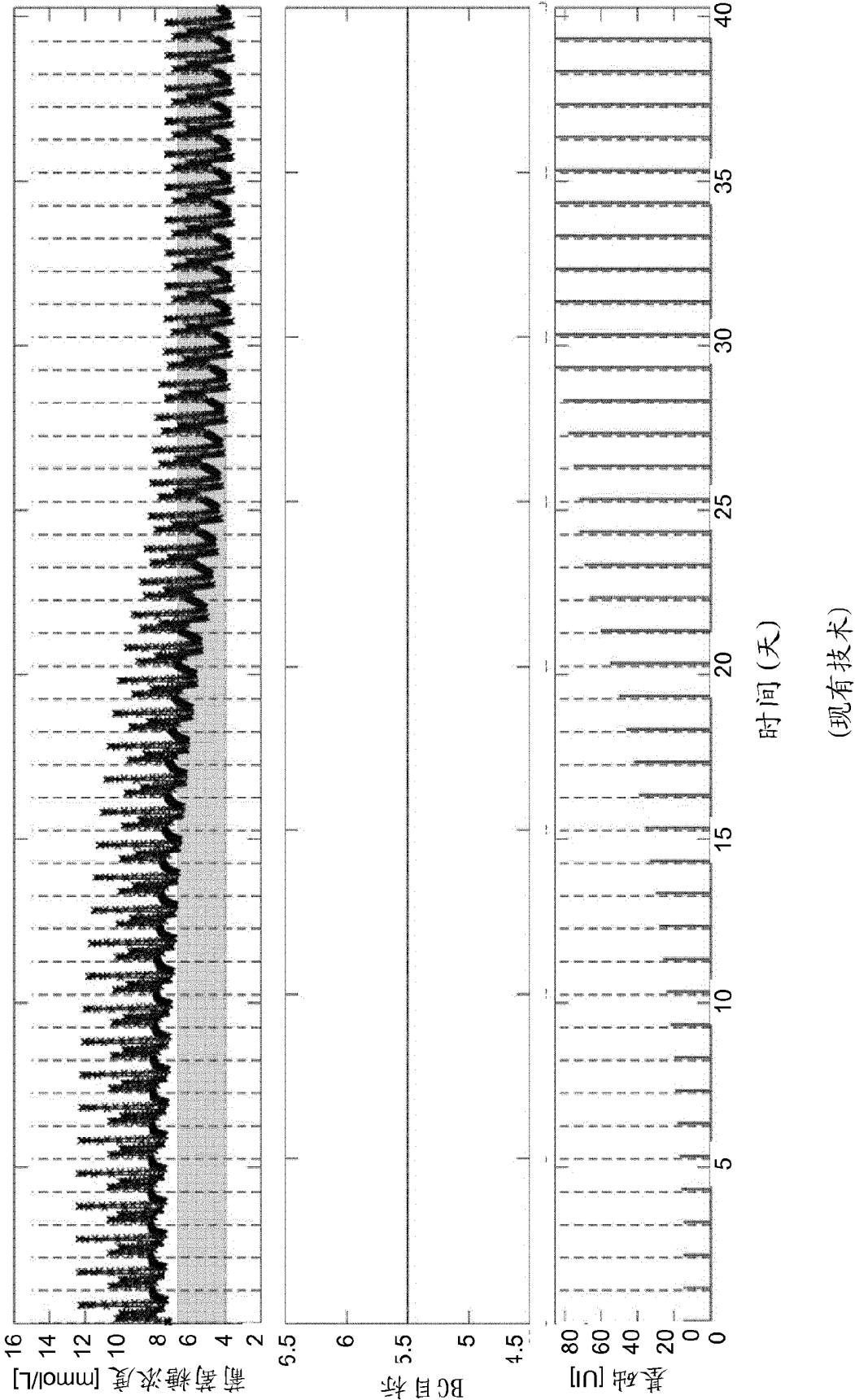


图 7

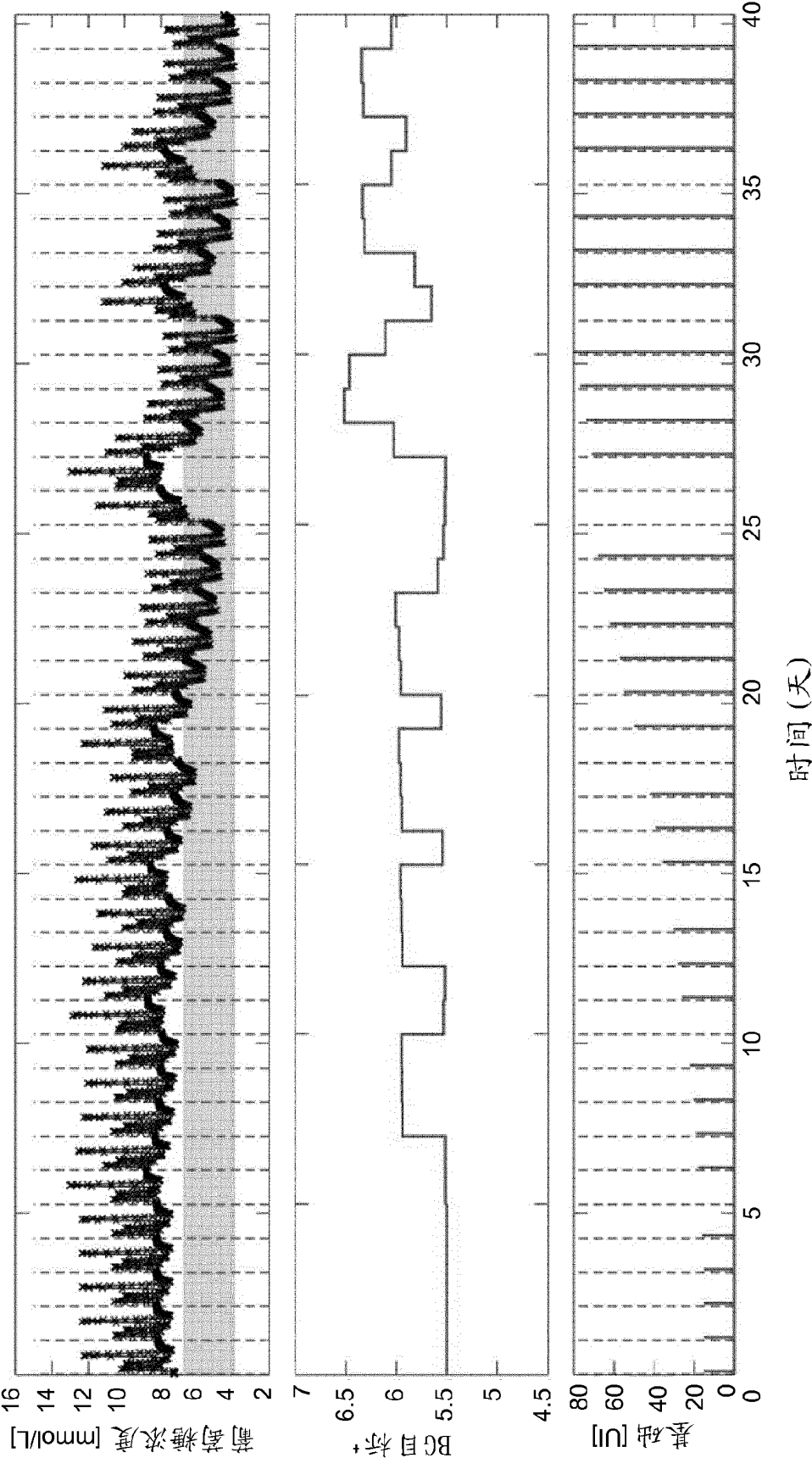


图 8

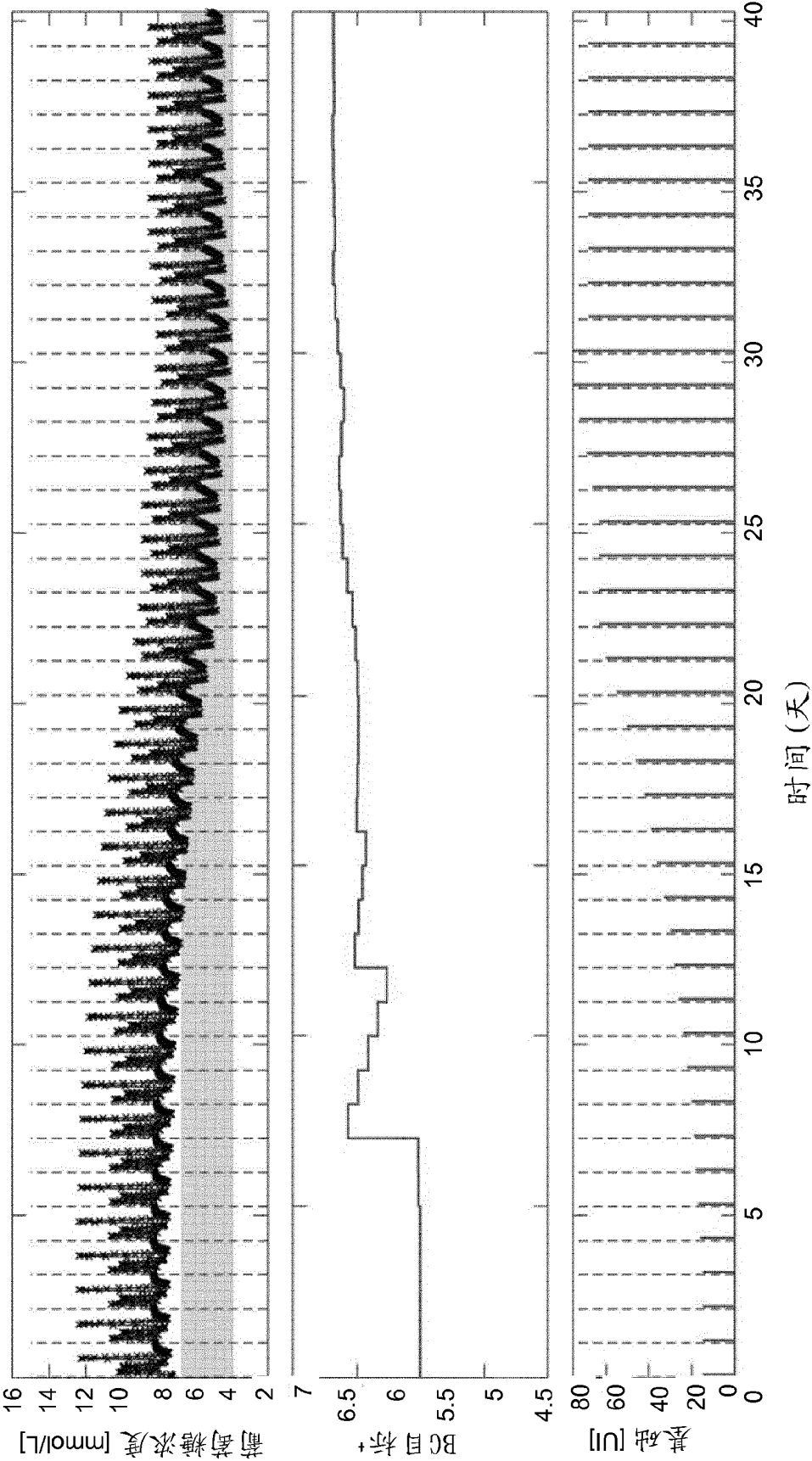


图 9

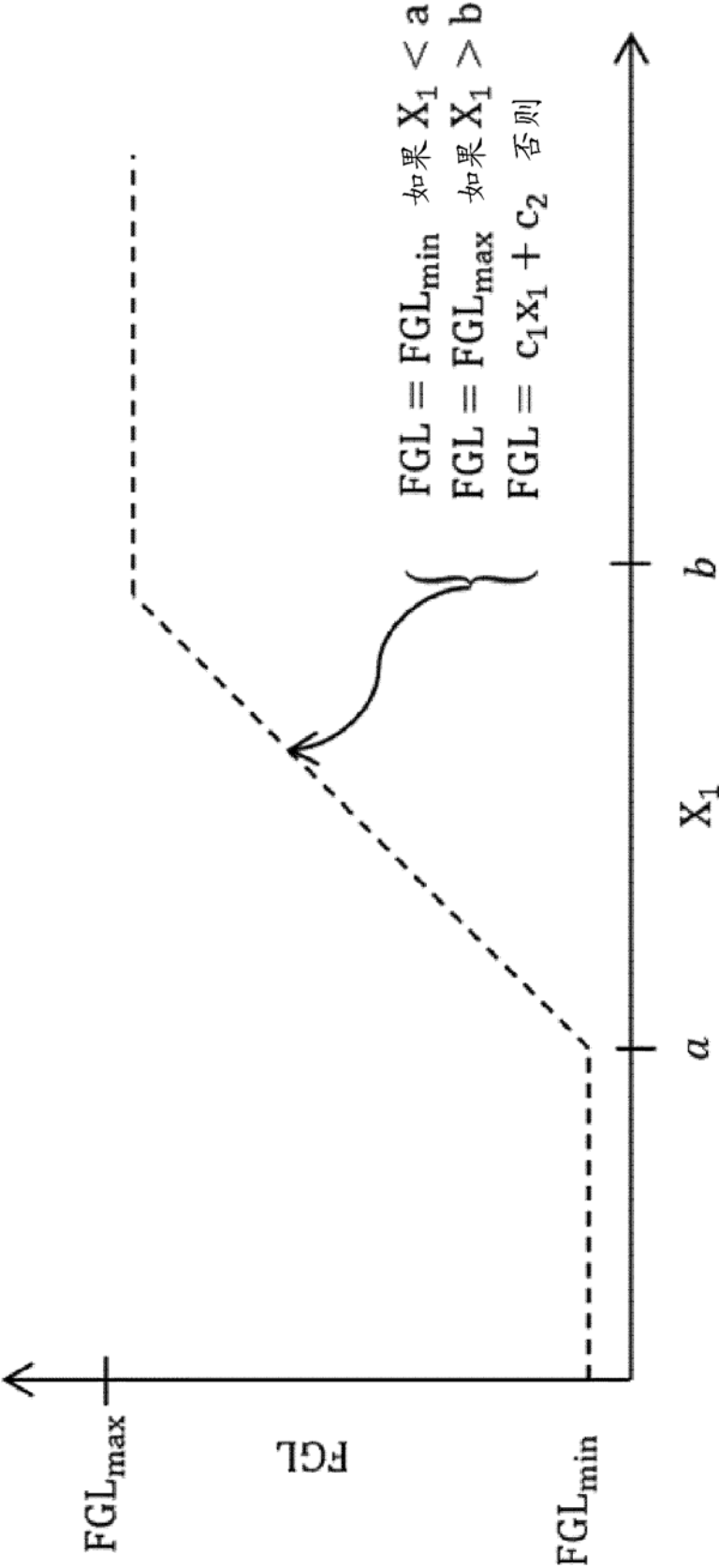


图 10

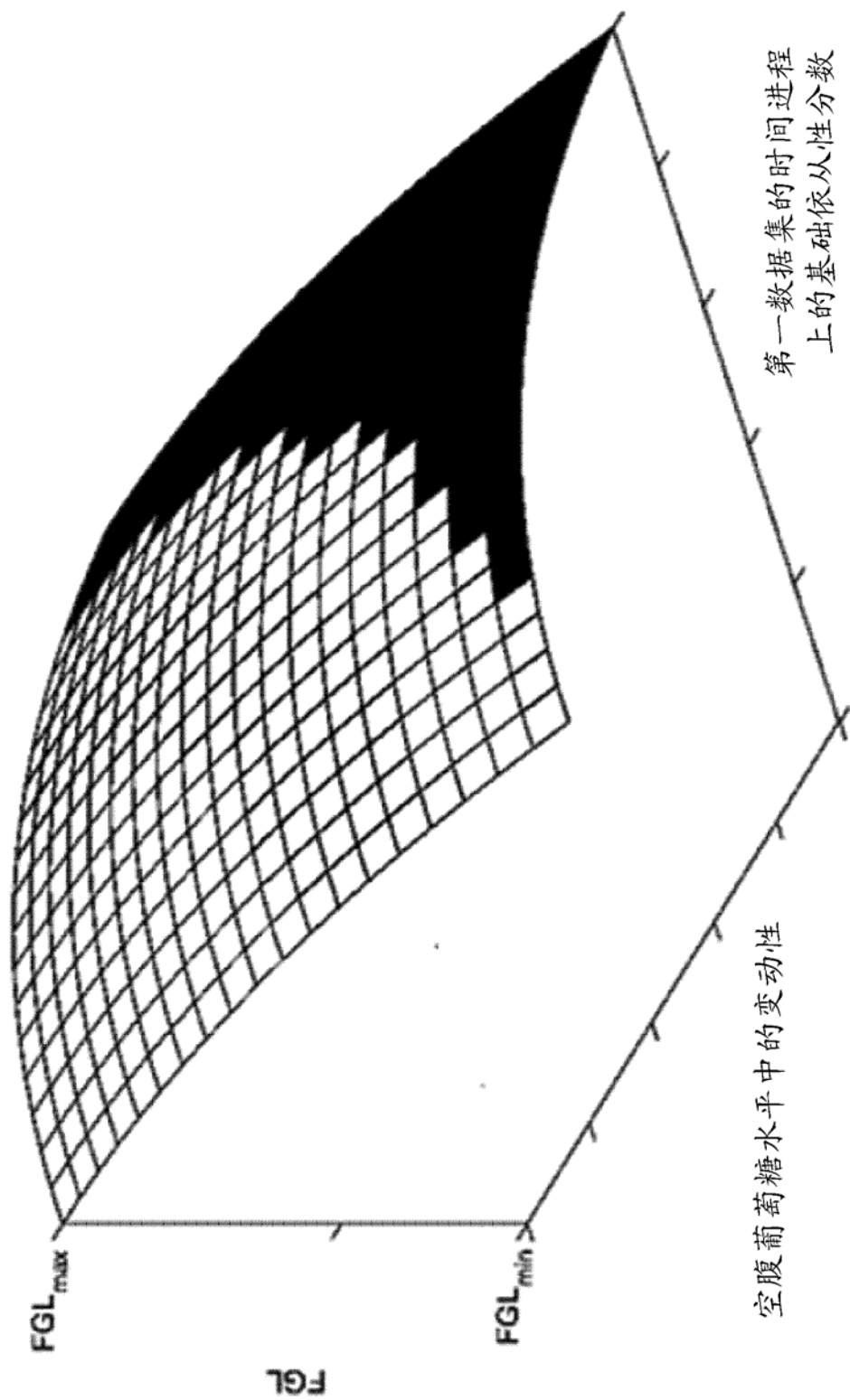


图 11

|                |                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 具有自适应目标葡萄糖水平的基础滴定                                                                                                                                                                                                                      |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN109661196A</a>                                                                                                                                                                                                           | 公开(公告)日 | 2019-04-19 |
| 申请号            | CN201780055339.3                                                                                                                                                                                                                       | 申请日     | 2017-06-23 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 诺沃挪第克公司                                                                                                                                                                                                                                |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 诺和诺德股份有限公司                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 诺和诺德股份有限公司                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| [标]发明人         | T B 阿拉多蒂尔<br>H 本特森                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
| 发明人            | T.B.阿拉多蒂尔<br>H.本特森<br>P.布洛克梅尔                                                                                                                                                                                                          |         |            |
| IPC分类号         | A61B5/00 A61B5/145 G16H20/10 A61M31/00                                                                                                                                                                                                 |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/0022 A61B5/14532 A61B5/4839 A61B5/7275 A61M2230/005 A61M2230/201 G16H20/17<br>G16H40/63 G16H50/30 A61M5/20 A61M2005/2093 A61M2205/3306 A61M2205/3592 A61M2205/50<br>A61M2205/52 A61M2205/581 A61M2205/6054 A61M2230/50 G16H50/20 |         |            |
| 代理人(译)         | 孙鹏<br>闫小龙                                                                                                                                                                                                                              |         |            |
| 优先权            | 2016178554 2016-07-08 EP                                                                                                                                                                                                               |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>                                                                                                                                                                                         |         |            |

# 摘要(译)

提供了用于调节针对受试者的长效胰岛素药物剂量的系统和方法。获得受试者的多个带时间戳的葡萄糖测量和胰岛素注射数据。确定第一血糖风险度量，其中第一风险血糖风险度量是：i) 跨葡萄糖测量的葡萄糖水平变动性，(ii) 从葡萄糖测量计算的空腹血糖水平中的变动性，(iii) 在多个葡萄糖测量中的最小观察葡萄糖测量(iv) ISF的变化率，或(v) 依从性值。至少基于第一血糖风险度量来计算空腹血糖目标函数，从而获得在最小和最大目标空腹血糖水平之间的更新的目标空腹血糖水平。基于更新的目标空腹血糖水平来调节长效胰岛素药物剂量。

