



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0137060
(43) 공개일자 2015년12월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/021 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)
A61B 5/02007 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7025551
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년09월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/026895
- (87) 국제공개번호 WO 2014/160515
국제공개일자 2014년10월02일
- (30) 우선권주장
61/778,424 2013년03월13일 미국(US)

- (71) 출원인
에버리스트 게노믹스, 인크.
미국 48108 미시간주 앤 아버 웨스트 엘스워스 로드 709
- (72) 발명자
레너헌, 피터 에프.
미국 48118 미시간주 첼시 피어스 로드 1187
에버리스트, 토마스, 스티븐, 삼세
미국 80209 콜로라도주 덴버 사우스 오그던 스트리트 973
- (74) 대리인
양영준, 김영

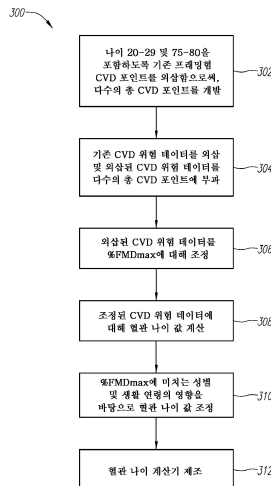
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **혈관 나이 결정을 위한 혈류-매개 혈관확장**

(57) 요약

진단 도구(104) 및 방법(300)은 혈류-매개 혈관확장(FMD) 데이터를 사용한 혈관 나이 스코어링 시스템을 변형하도록 사용된다. 그 결과의 FMD-조정된 혈관 나이 계산기는 환자의 심혈관계 질환 발병 가능성을 진단하는데 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61B 5/02108 (2013.01)

A61B 5/02116 (2013.01)

A61B 5/7282 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 생활 연령을 포함하는 다수의 생리학적 파라미터에 원 심혈관계 질환(CVD) 포인트를 부과하는, 기존 데이터에 대한 제1 최-적합 방정식을 구하는 단계;
- b. 제1 최-적합 방정식을 사용하여 외삽하여 상기 기존 데이터 내 상기 생활 연령보다 낮은 및 높은 생활 연령에 외삽된 CVD 포인트를 부과하는 단계;
- c. 상기 원 CVD 포인트 및 상기 외삽된 CVD 포인트를 사용하여 상기 생리학적 파라미터에 대해 가능한 최저 총 CVD 포인트 및 가능한 최고 총 CVD 포인트를 구하는 단계;
- d. 총 CVD 포인트에 CVD 위험 데이터를 부과하는 상기 기존 데이터에 대한 제2 최-적합 방정식을 구하는 단계;
- e. 제2 최-적합 방정식을 사용하여 외삽하여 상기 가능한 최저 총 CVD 포인트 내지 상기 가능한 최고 총 CVD 포인트 범위의 다수의 총 CVD 포인트에 외삽된 CVD 위험 데이터를 부과하는 단계;
- f. 선택된 퍼센트 혈류-매개 혈관확장(%FMD) 값 초과 및 미만의 값을 포함하는 다수의 %FMD 값으로부터 선택되는, 선택된 %FMD 값에 상기 외삽된 CVD 위험 데이터를 부과하는 단계;
- g. 상기 다수의 %FMD 값을 설명하도록 상기 외삽된 CVD 위험 데이터를 확장함으로써, 확장된 CVD 위험 데이터를 만드는 단계;
- h. 제2 최-적합 방정식을 사용하여 상기 확장된 CVD 위험 데이터 내 각 값에 총 CVD 포인트를 부과함으로써, 다수의 부과된 총 CVD 포인트를 만드는 단계;
- i. CVD 위험 데이터에 혈관 나이를 부과하는 상기 기존 데이터에 대한 제3 최-적합 방정식을 구하는 단계;
- j. 제3 최-적합 방정식 및 상기 다수의 부과된 총 CVD 포인트를 사용해 상기 확장된 CVD 위험 데이터 내 각 값에 상응하는 혈관 나이를 계산하는 단계;
- k. 조정된 선택된 %FMDmax 값에 상기 혈관 나이를 부과하는 제4 최-적합 방정식을 구하는 단계;
- l. 상기 조정된 선택된 %FMDmax 값을 바탕으로 한 상기 다수의 %FMD 값에 상기 혈관 나이를 재부과하는 단계;
- m. 상기 다수의 총 CVD 포인트 및 상기 다수의 FMD 값에 상응하는 혈관 나이의 표를 포함하는 혈관 나이 계산기를 만드는 단계; 및
- n. 상기 혈관 나이 계산기를 사용하여 인간의 심혈관계 질환 발병 가능성을 진단하는 단계를 포함하는, 인간의 심혈관계 질환 발병 가능성 진단 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 기존 데이터가 프래밍햄 심장 연구(Framingham Heart Study) 데이터를 포함하는, 진단 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 선택된 %FMD 값이 약 4 % 내지 약 18 %인, 진단 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 선택된 %FMD 값이 약 10 %인, 진단 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 다수의 %FMD 값을 설명하기 위해 상기 외삽된 CVD 위험 데이터를 확장하는 것이 상기 외

상된 CVD 위험 테이터를 약 0.85 내지 약 0.95의 상대 위험 인자로 곱하거나 나누는 것을 포함하는, 진단 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상대 위험 인자가 0.87인, 진단 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 낮은 생활 연령이 나이 20-29세를 포함하고; 상기 높은 생활 연령이 나이 75-80을 포함하는, 진단 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 다수의 생리학적 파라미터가 성별, 체질량 지수, 수축기 혈압, 안정시 심박 지수, 숨 흐름 분석, 흡연 여부, 당뇨의 존재 또는 부재, 혈당치, 헤모글로빈 A1c, HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 다른 지질 측정, 초음파를 통해 검출된 경동맥-내중막 두께(CIMT), 펄스파 속도/진폭 파형 분석, 상완 동맥 초음파 상형성(imaging), 핑거팁 온도 분석, 계보기 데이터, 수면 양상, 스트레스 수치, 혈액-기반 생체마커 및 유전체 데이터 중 하나 이상을 더 포함하는, 진단 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 혈관 나이가 연, 월, 주, 일, 시간, 분 또는 초 단위로 계산가능한 것인, 진단 방법.

청구항 10

- a. 반응성 충혈(reactive hyperemia)을 통해 말단 내 동맥의 혈관 직경의 상대적인 폐색-후 변화를 결정하는 단계;
 - b. 적어도 상기 결정된 상기 혈관 직경의 변화 및 상기 혈관 내 혈류-매개 혈관확장(FMD)을 가리키는 파라미터를 사용하여 혈관 나이를 계산하는 단계; 및
 - c. 상기 계산된 혈관 나이를 제시하는 단계
- 를 포함하는, 인간의 심혈관계 질환 발병 가능성 진단 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 결정 단계가 뉴모플레티스모그래피(pneumoplethysmography)를 더 포함하는, 진단 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 결정 단계가 상기 말단 내 상기 동맥에의 일시적인 혈류 폐색을 포함하는, 진단 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 결정 단계가 사지 동맥 혈액 공급에 하류 혈류역학적 응력을 일시적으로 만듦으로써, 혈류-매개 혈관확장을 유도하는 것을 포함하는, 진단 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 결정 단계가 초음파 상의 이용을 더 포함하는, 진단 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, FMD를 가리키는 상기 파라미터가 %FMDmax, %FMDmax까지의 시간 및 X-초 FMD 중 하나 이상을 포함하고, 여기서 X는 0이 아닌 숫자인, 진단 방법.

청구항 16

- a. 다수의 생리학적 파라미터를 바탕으로 한 환자의 일반적인 심혈관계 질환 발병 위험에 관한 제1 데이터를 저장하도록 작동되는 제1 저장소;

- b. 사지 동맥 혈관 내 혈류-매개 혈관확장(FMD)을 가리키는 파라미터를 구하도록 작동되는 장치; 및
- c. (1) 상기 파라미터를 상기 저장된 제1 데이터에 적용하여 상기 일반적인 심혈관계 질환 발병 위험을 혈관 나이로 전환하고;
(2) 상기 혈관 나이를 출력하도록 작동되는,
상기 제1 저장소와 통신하고 상기 장치와 통신하는, 처리기를 포함하는 진단 도구.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 제1 데이터가 연구 집단 내 상기 일반적인 심혈관계 질환 발병 위험에 관한 데이터로부터 나온 것인, 진단 도구.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 제1 데이터가 FHS 데이터 또는 유럽 SCORE 데이터 둘 중 하나로부터 나온 것인, 진단 도구.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 처리기가 생활 연령, 성별, 체질량 지수, 수축기 혈압, 안정시 심박 지수, 숨 흐름 분석, 흡연 여부, 당뇨의 존재 또는 부재, 혈당치, 헤모글로빈 A1c, HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 다른 지질 측정, 초음파를 통해 검출된 경동맥-내중막 두께(CIMT), 펄스파 속도/진폭 파형 분석, 상완 동맥 초음파 상형성, 핑거팁 온도 분석, 계보기 데이터, 수면 양상, 스트레스 수치, 혈액-기반 생체마커 및 유전체 데이터로 이루어진 군으로부터 선택된 환자-특이적 데이터 입력을 더 제공하는, 진단 도구.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 장치가 압력 플레티스모그래피(plethysmography), 광플레티스모그래피 및 초음파 상형성기(imager)로 이루어진 군으로부터 선택된 구성요소를 포함하는, 진단 도구.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 장치가 감지기 없는 뉴모플레티스모그래피를 포함하는, 진단 도구.

청구항 22

제16항에 있어서, 혈류-매개 혈관확장을 가리키는 파라미터에 관한 제2 데이터를 저장하도록 작동되는 제2 저장소를 더 포함하고; 상기 처리기는 상기 제1 저장소 및 상기 제2 저장소에 전기적으로 연결되고, 상기 처리기가 상기 제2 데이터를 사용하여 상기 제1 데이터를 조정하여 혈관 나이를 결정하는데 적합한 것인, 진단 도구.

청구항 23

제16항에 있어서, FMD를 가리키는 파라미터가 %FMDmax, %FMDmax까지의 시간 및 X-초 FMD 중 하나 이상을 포함하고, 여기서 X는 0이 아닌 숫자인, 진단 도구.

청구항 24

제16항에 있어서, 상기 혈관 나이가 연, 월, 주, 일, 시간, 분 또는 초 단위로 계산가능한 것인, 진단 도구.

청구항 25

- a. 다수의 생리학적 파라미터를 바탕으로 한 환자의 일반적인 심혈관계 질환 발병 위험에 관한 제1 데이터를 저장하도록 작동되는 제1 저장소;
- b. 사지 동맥 혈관 내 혈류-매개 혈관확장(FMD)을 가리키는 파라미터를 결정하도록 작동되는 장치; 및
- c. (1) 상기 파라미터를 상기 저장된 제1 데이터에 적용하여 상기 일반적인 심혈관계 질환 발병 위험을 혈관 나이로 전환하고;

(2) 상기 혈관 나이를 출력하도록 작동되는,
 상기 제1 저장소와 통신하고 상기 장치와 통신하는, 처리기;
 진단 도구에 연결된 통신 네트워크; 및
 상기 혈관 나이를 나타내도록 설정된, 상기 통신 네트워크에 연결된 모바일 장치를 포함하는 진단 도구를 포함하는, 환자에의 실-시간 혈관 나이 정보 제공 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원의 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2013년 3월 13일 출원된 미국 특허 가출원 제61/778,424호에 대한 우선권을 주장하는 바, 이는 전문이 본원에 참조로써 포함된다.

배경 기술

[0003] ㄱ. 분야

[0004] 본 개시는 일반적으로 인간의 심혈관계 질환 발병 위험을 평가하는 것에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 개시는 혈류-매개 혈관확장을 바탕으로 한 혈관 나이 계산기에 관한 것이다.

[0005] ㄴ. 배경기술

[0006] 심혈관계 질환(CVD)은 질병률 및 사망률의 주된 원인이다. 그 결과, CVD 위험 평가는 계속해서 일차 진료 설정에 주요 초점이 되었다.

[0007] 다변수 위험 예측 알고리즘은 CVD 위험을 평가하고 위험 요소의 치료를 지도하는데 사용되어 왔다. 예를 들어, 개인 집단의 장시간 연구에 기반한 프래밍햄 심장 연구(Framingham Heart Study)(FHS)는 나이, 총 및 고-비중 지단백 콜레스테롤, 수축기 혈압, 고혈압의 치료, 흡연 및 당뇨병 상태를 10년 내 CVD 질병을 갖게될 퍼센트 확률로 나타낸 CVD의 정량적 위험과 연관시킨다. 일반적인 CVD 위험 포인트 스코어 및 혈관 나이 데이터는 문헌(디'아고스티노(D'Agostino) 외, "General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study," Circulation 2008, 117:743-753)에 설명된다.

[0008] 더 최근에 CVD 위험 평가 기법은 초기 단계 CVD 및 증가된 혈류량에 대응하여 팽창할 수 있는 동맥의 기량 사이의 상관관계에 초점을 두었다. 상완 동맥 혈류-매개 혈관확장(FMD)은 심혈관의 건강을 평가하기 위해 많은 연구원들에 의해 사용되어 왔다. 한 연구(이나바(Inaba), "Prediction of future Cardiovascular Outcomes by Flow-Mediated Vasodilation of Brachial Artery: A Meta-Analysis," Int J Cardiovasc Imaging 2010, 26:631-640)는 상완 동맥 FMD 1% 증가 당 심혈관 질병의 합쳐진 상대 위험(0.87)을 결정하였다.

[0009] 공유되고 본원에 그 전체가 참조문헌으로써 포함된 U.S. 특허 제8,057,400호는 혈류량 증가에 반응할 수 있는 동맥의 기량을 비 침습적으로 평가하는 의료 진단 방법, 장치 및 시스템을 기재한다. 용적 펄스파 진폭 또는 다른 성분은 FMD, 및, 그에 따라서, CVD 위험의 징후를 제공하도록 사용되었다.

발명의 내용

[0010] 진단 도구 및 방법은 혈류-매개 혈관확장(FMD) 데이터를 사용한 혈관 나이 스코어링 시스템을 변형하도록 사용된다. 그 결과의 FMD-조정된 혈관 나이 계산기는 인간의 심혈관계 질환 발병 가능성을 진단하는데 사용될 수 있다.

[0011] 본 교시의 한 실시양태에 따라 인간의 (CVD) 발병 가능성을 진단하는 방법은 하기 단계를 포함한다: a) 생활 연령을 포함하는 다수의 생리학적 파라미터에 원 CVD 포인트를 부과하는 기존 데이터에 대한 제1 최-적합 방정식을 구하고; b) 제1 최-적합 방정식을 사용하여 외삽하여 상기 기존 데이터 내 상기 생활 연령보다 적은 및 많은 생활 연령에 외삽 CVD 포인트를 부과하고; c) 상기 원 CVD 포인트 및 상기 외삽 CVD 포인트를 사용하여 상기 생리학적 파라미터에 가능한 가장 낮은 총 CVD 포인트 및 가능한 가장 높은 총 CVD 포인트를 구하고; d) 총 CVD

포인트에 CVD 위험 데이터를 부과하는 상기 기존 데이터에 대한 제2 최-적합 방정식을 구하고; e) 제2 최-적합 방정식을 사용하여 외삽하여 상기 가능한 가장 낮은 총 CVD 포인트부터 가능한 가장 높은 총 CVD 포인트까지의 범위의 다수의 총 CVD 포인트에 외삽 CVD 위험 데이터를 부과하고; f) 선택된 퍼센트 혈류-매개 혈관확장(%FMD) 값 초과 및 미만 값들을 포함하는 다수의 %FMD 값으로부터 선택된, 선택된 %FMD 값에 상기 외삽 CVD 위험 데이터를 부과하고; g) 상기 외삽 CVD 위험 데이터를 상기 다수의 %FMD 값을 설명하기 위해 확장함으로써, 확장된 CVD 위험 데이터를 만들고; h) 제2 최-적합 방정식을 사용하여 상기 확장된 CVD 위험 데이터 내 각 값에 총 CVD 포인트를 부과함으로써, 다수의 부과된 총 CVD 포인트를 만들고; i) CVD 위험 데이터에 혈관 나이를 부과하는 상기 기존 데이터에 대한 제3 최-적합 방정식을 구하고; j) 제3 최-적합 방정식 및 상기 다수의 부과된 총 CVD 포인트를 사용하여 상기 확대된 CVD 위험 데이터 내 각 값에 상응하는 혈관 나이를 계산하고; k) 조정된 선택된 %FMDmax 값에 상기 혈관 나이를 부과하는 제4 최-적합 방정식을 구하고; l) 상기 조정된 선택된 %FMDmax 값을 바탕으로 한 상기 다수의 %FMD 값에 상기 혈관 나이를 재부과하고; m) 상기 다수의 총 CVD 포인트 및 상기 다수의 FMD 값에 상응하는 혈관 나이의 표를 포함하는 혈관 나이 계산기를 만들고; n) 상기 혈관 나이 계산기를 사용하여 인간의 심혈관계 질환 발생 가능성을 진단한다.

[0012] 본 교시의 또 다른 실시양태에 따른 인간의 CVD 발생 가능성을 진단하는 방법은 하기 단계를 포함한다: a) 반응성 충혈(reactive hyperemia)을 통해 말단 내 동맥의 혈관 직경의 상대적인 폐색-후 변화를 측정하고; b) 적어도 상기 혈관 직경 내 상기 결정된 변화 및 상기 혈관 내 혈류-매개 혈관확장(FMD)을 가리키는 파라미터를 사용하여 혈관 나이를 계산하고; c) 상기 계산된 혈관 나이를 제시한다.

[0013] 본 교시의 한 실시양태에 따른 진단 도구는 하기를 포함한다: a) 다수의 생리학적 파라미터를 바탕으로 한 환자의 일반적인 심혈관계 질환 발생 위험에 관한 제1 데이터를 저장하도록 작동되는 제1 저장소; b) 사지 동맥 혈관 내 FMD를 가리키는 파라미터를 결정하도록 작동되는 장치; 및 c) (1) 상기 파라미터를 상기 저장된 제1 데이터에 적용하여 상기 일반적인 심혈관계 질환 발전 위험을 혈관 나이로 전환하고; (2) 상기 혈관 나이를 출력하도록 작동되는, 상기 제1 저장소와 교류하는 및 상기 장치와 교류하는 처리기.

[0014] 본 교시의 한 실시양태에 따른 환자의 실-시간 혈관 나이 정보를 제공하는 시스템은 하기를 포함하는 진단 도구를 포함한다: a) 다수의 생리학적 파라미터를 바탕으로 한 환자의 일반적인 심혈관계 질환 발생 위험에 관한 제1 데이터를 저장하도록 작동되는 제1 저장소; b) 사지 동맥 혈관 내 FMD를 가리키는 파라미터를 결정하도록 작동되는 장치; 및 c) (1) 상기 파라미터를 상기 저장된 제1 데이터에 적용하여 상기 일반적인 심혈관계 질환 발생 위험을 혈관 나이로 전환하고; (2) 상기 혈관 나이를 출력하도록 작동하는, 상기 제1 저장소와 교류하고 상기 장치와 교류하는 처리기를 포함하는 진단 도구; 상기 진단 도구에 연결된 통신 네트워크; 및 상기 혈관 나이를 나타내도록 설정된, 상기 통신 네트워크에 연결된 모바일 장치를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 본 발명의 실시양태에 따른 진단 시스템을 도시하는 그림도이다.
 도 2는 도 1의 진단 시스템을 도시하는 블록도이다.
 도 3은 본 발명의 실시양태에 따른 혈관 나이 계산기를 만드는 방법의 예시를 도시하는 흐름도이다.
 도 4는 %FMDmax에 대해 조정된 예시적인 외삽 CVD 위험 데이터를 도시하는 표이다.
 도 5는 본 발명의 개시의 실시양태에 따라 비-실험실 파라미터로 남자에 대한 총 CVD 포인트를 계산하는 표이다.
 도 6은 본 개시의 실시양태에 따라 비 실험실 파라미터로 총 CVD 포인트를 남자에 대한 혈관 나이로 전환하는 표이다.
 도 7은 본 개시의 실시양태에 따라 실험실 파라미터로 남자에 대한 총 CVD 포인트를 계산하는 표이다.
 도 8은 본 개시의 실시양태에 따라 실험실 파라미터로 총 CVD 포인트를 남자에 대한 혈관 나이로 전환하는 표이다.
 도 9는 본 개시의 실시양태에 따라 비-실험실 파라미터로 여자에 대한 총 CVD 포인트를 계산하는 표이다.
 도 10은 본 개시의 실시양태에 따라 비-실험실 파라미터로 총 CVD 포인트를 여자에 대한 혈관 나이로 전환하는 표이다.

- 도 11은 본 개시의 실시양태에 따라 실험실 파라미터로 여자에 대한 총 CVD 포인트를 계산하는 표이다.
- 도 12는 본 개시의 실시양태에 따라 실험실 파라미터로 총 CVD 포인트를 여자에 대한 혈관 나이로 전환하는 표이다.
- 도 13은 본 개시의 실시양태에 따라 FMD 변형된 혈관 나이를 계산하는 방법의 개관을 도시하는 흐름도이다.
- 도 14는 본 개시의 실시양태에 따라 혈관 나이의 기존의 측정을 조정함으로써 FMD-조정된 혈관 나이를 계산하는 다양한 방법의 개관을 도시하는 흐름도이다.
- 도 15는 이해 관계인(예컨대, 환자 또는 의사)에 실시간 혈관 나이 정보를 제공하는 시스템의 예시를 도시하는 그림도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 이제 도면으로 돌아가서, 비슷한 참조 번호는 다양한 도면 내 동일한 성분을 식별하도록 사용되고, 도 1은 대상체의 혈관 나이 또는 신체 나이(또한 "건강 나이" 또는 "생리적 나이")를 계산하는 진단 시스템(100)을 도시하는 그림 도표이다. 혈관 나이는 모든 위험 인자가 정상 범위 내에 있지만 동일한 측정된 심혈관질환 위험을 가진 인간의 나이와 동등하게 정의될 수 있다. 예를 들어, 높은 심혈관질환 위험 인자(예컨대, 증가된 혈압, 과체중, 흡연 등)를 가진 50-세-연령 남자는 60의 혈관 나이를 가질 수 있다. 도 1에 도시된 진단 시스템(100)은 진단 장치(102), 진단 컴퓨터(104) 및 커프(106)를 포함할 수 있다.
- [0017] 본원에 사용된 바와 같이, 용적 펄스파는 동맥의 심장 수축과 심장 이완 압력 사이 혈압 내 진동이다. 진단 시스템(100)은 용적 펄스파를 검출하고 검출된 펄스파를 바탕으로 한 사지 부분의 동맥 용적 변화를 평가하기 위한 진단법을 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용적 펄스파는 다수의 성분 펄스파의 중첩으로 형성된 복합 펄스파를 포함할 수 있다. 성분 펄스파는 부분적으로 겹쳐질 수 있고 동맥 펄스파 형상 또는 윤곽은 성분 펄스파의 중첩으로 형성될 수 있다. 성분 펄스파는 예컨대 입사 심장 수축파(이른 심장 수축파로도 불림), 반사파(늦은 심장 수축파로도 불림) 및 다른 파를 포함할 수 있다. 진단 시스템(100)은 자극 후 사지 부분의 동맥 용적 내 변화를 모니터링하는 방식으로 동맥 용적 펄스파의 성분의 진폭을 측정할 수 있다. 전체 동맥 용적 펄스파의 진폭을 측정하는 것이 더 쉬울 수 있지만, 성분 펄스파의 타이밍은 시험 절차 내내 이동하고 펄스파의 형상이 변화한다. 일부 실시양태에서, 진단 시스템(100)은 용적 펄스파의 생리학적으로 유의한 성분(예컨대 성분 펄스파)의 진폭을 측정하여 사지 부분의 동맥 용적 내 변화를 평가할 수 있다. 진단 시스템(100)은, 동맥 용적 변화를 평가하기 위한 진단법을 위해, 검출된 용적 펄스파의 임의의 성분 펄스파 또는 그것의 부분(예컨대, 성분 펄스파의 고정된 시간에서의 최대, 변곡점 또는 진폭), 용적 펄스파의 임의의 부분(예컨대, 용적 펄스파의 고정된 시간에서의 최대, 변곡점 또는 진폭) 또는 그것의 조합을 사용할 수 있다. 실시예에 기재된 바와 같이, 진단 시스템(100)의 작동은 이른 심장 수축파의 면에서 본원에 기재되었다.
- [0018] 사용시에, 커프(106)는 사지(120) 주위에 배치되어, 커프(106)가 부풀 때 커프(106)가 사지(120)의 부분을 수축 시키도록 할 수 있다. 본원에 기재된 사지 부분의 동맥 용적 내 변화의 측정은 사지(120) 내 오직 하나의 동맥의 용적 변화를 측정하는 것이 아니라, 수축된 사지(120)의 부분 내 실질적으로 모든 동맥 내 용적 변화를 측정하는 것임이 통상의 기술자에 의해 이해된다. 용적 변화 측정 및 그것의 생리학은 하나의 동맥에 대해 기재되었지만, 통상의 기술자는 발명이 하나의 동맥에 제한되는 것이 아니고 용적 변화 측정은 측정된 사지의 부분 내 모든 또는 실질적으로 모든 동맥에 대한 것임이 인정될 것이다. 사지(120)는 임의의 사지 또는 그것의 손발가락일 수 있지만, 간결성을 위해, 사지(120)는 팔로 설명되고, 평가된 동맥은 상완 동맥으로서 설명된다. 일부 실시양태에서, 사지(120)는 다리이고 동맥은 대퇴 동맥이다. 비록 진단 시스템(100)이 사람 용으로 설명되었지만, 발명은 이로 제한되지 않는다. 진단 시스템(100)은 다른 포유류에 사용될 수 있다.
- [0019] 진단 컴퓨터(104)는 진단 장치(102)에 제어 신호를 제공하고 진단 장치(102)로부터 정보 및 검출된 데이터를 수신할 수 있다.
- [0020] 진단 장치(102)는 커프(106)의 튜브(112)를 통해 커프(106)에 공기를 제공하고 그로부터 공기를 방출할 수 있다. 진단 장치(102)는 튜브(112) 내 공기 압력을 제어, 감지 및 모니터링할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공기 외 다른 기체, 또는 액체, 예컨대 물이 커프(106) 및 튜브(112)에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 커프(106)는 전기적으로-조절된 탄성중합체 또는 기계적으로-조절된 물질일 수 있다.
- [0021] 진단 시스템(100)이 본원에서, 커프(106)를 통해 사지(120)로 압력을 가하여, 폐색의 풀립 후 동맥(122)으로의 혈류로서 내피 자극 혈관확장의 자극으로서 동맥(122)을 폐색하는 것으로 기재되었지만, 다른 형태의 자극이 제

공될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 내피의 자극은 기계적 자극, 열 자극, 화학적 자극, 전기적 자극, 신경학적 자극, 정신적 자극 또는 육체 운동을 통한 자극, 또는 그것의 임의의 조합을 포함하여 사지 부분의 동맥 용적 내 변화를 유도한다. 일부 자극은 동맥의 벽에 막을 형성하는 내피 세포에 의해 일산화질소의 형성을 유도할 수 있다. 일부 실시양태에서, 내피에의 자극은 또한 동맥 벽에 혈류량 및 전단 응력을 일시적으로 및 국소적으로 증가시키는 임의의 방식으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 이는 주요 동맥 내 난류를 생성하도록 초음파를 가함으로써 달성될 수 있다. 화학적 자극은, 예를 들어, 아세틸콜린의 상완내 주입과 같은 혈관수축제일 수 있다.

[0022] 비록 진단 컴퓨터(104)가 본원에서 진단 시스템(100)의 제어, 계산 및 분석을 수행하는 것으로 기재되었지만, 발명은 이로 제한되지 않는다. 진단 장치(102)는 진단 컴퓨터(104)에 의해 수행되는 바와 같이 본원에 기재된 임의의 또는 모든 작동을 수행하기 위한 처리기 또는 마이크로제어기를 포함할 수 있다.

[0023] 비록 진단 컴퓨터(104)가 본원에서 혈관 진단 장치(102)에 국한된 것처럼 기재되었지만, 진단 컴퓨터(104)는 통신 회선, 시스템 또는 네트워크, 예컨대 인터넷, 무선 또는 일반전화를 통해 진단 장치(102)에 연결될 수 있다. 예를 들어, 진단 장치(102)의 작동은 진단 컴퓨터(104)가 데이터를 원격으로 처리할 수 있을 동안 환자 가까이에서 행해질 수 있다.

[0024] 도 2는 진단 장치(102) 및 진단 컴퓨터(104)의 추가적 세부사항을 도시하는 블록도이다. 진단 장치(102)는 공압 모듈(202) 및 압력 검출기(204)를 포함한다. 공압 모듈(202)은 진단 컴퓨터(104)로부터의 제어 신호에 대응하여 커프(106) 내 압력을 제어할 수 있다. 공압 모듈(202)은 공기를 가압하기 위한 펌프(222)(예컨대, 공기 펌프), 가압된 공기를 저장하기 위한 저장소(224), 및 튜브(112)를 통해 커프(106)로 공기의 방출을 제어하기 위한 압력 제어기(226)를 포함한다.

[0025] 압력 검출기(204)는 튜브(112)를 통해 커프(106) 내 압력을 감지할 수 있는 압력 감지기(230)를 제어하기 위한 압력 감지기 전자 시스템(228)을 포함한다. 압력 감지기(230)는 동맥(122) 내 펄스파로 기인한 커프(106) 내 압력 진동을 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 압력 감지기(230)는 커프(106) 내 또는 튜브(112) 내에 배치될 수 있다. 일부 실시양태에서, 압력 감지기(230)는 플레티스모그래피(plethysmography) 감지기, 예컨대 반사광-플레티스모그래피 감지기 또는 뉴모플레티스모그래피(pneumoplethysmography) 감지기일 수 있다.

[0026] 진단 컴퓨터(104)는 심혈관계 질환(CVD) 위험 데이터 저장소(201), 혈류-매개 혈관확장(FMD) 결정 모듈(203), 처리기(206), FMD 데이터 저장소(208) 및 인터페이스(210)를 포함한다. CVD 위험 저장소(201)는 환자의 CVD 위험 데이터를 저장하도록 설정될 수 있다. 예로, CVD 위험 데이터는 프래밍햄 심장 연구(FHS) 다년 위험 스코어, 유럽 전신성 관상동맥 위험 평가(European Systemic Coronary Risk Evaluation)(SCORE) 값 또는 생활 연령, 성별, 체질량 지수, 수축기 혈압, 안정성 심박 지수, 숨 흐름 분석, 흡연 여부, 당뇨의 존재 또는 부재, 혈당치 및/또는 헤모글로빈 A1c, HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 다른 지질 측정, 초음파를 통해 검출된 경동맥-내중막 두께(CIMT), 펄스파 속도/진폭 파형 분석, 상완 동맥 초음파 상형성(imaging), 핑거팁 온도 분석, 계보기 데이터, 수면 양상, 스트레스 수치, 혈액-기반 생체마커, 유전체 데이터 및 수명과 관련된 다른 매트릭(metrics)을 포함하는 다른 임상 병리학적 입력 데이터를 포함할 수 있다. 환자-특이적 CVD 위험 데이터는 직접 진단 컴퓨터(104)에 입력되고 CVD 위험 저장소(201)에 저장될 수 있다. 대안으로, CVD 위험 데이터는 처리기(206) 또는 인터페이스(210)에 연결된 네트워크 또는 클라우드-기반 통신 채널을 통해 접속될 수 있다.

[0027] FMD 결정 모듈(203)은 사지 동맥 혈관, 예컨대 상완 동맥 내 환자의 FMD를 가리키는 파라미터를 결정하도록 설정될 수 있다. 환자의 FMD를 가리키는 파라미터는 예를 들어, 폐색-전(%FMDmax)과 비교한 폐색-후 최대 퍼센트 동맥 팽창, %FMDmax까지의 시간(예컨대, 폐색 후 커프 풀립으로부터), 60-초 FMD 또는 90-초 FMD를 포함할 수 있다. %FMDmax는 폐색-후 vs. 폐색-전 혈액 부피에서의 최대 퍼센트 변화로부터 결정될 수 있고, 이는 다시, 커프(106)에 의해 측정되고 압력 감지기(230)에 의한 펄스파 진폭 변화로 반영된 바와 같이(도 1에 대해 상기 기재됨), 폐색-후 vs. 폐색-전 혈액 압력에서의 최대 퍼센트 변화로부터 결정될 수 있다. 다른 실시양태에서, %FMDmax는 또한 다른 수단을 통해 결정될 수 있다. 예를 들어, %FMDmax는 감지기 없는 뉴모플레티스모그래피를 사용함으로써 또는 초음파 상형성기(imager)를 사용함으로써 혈관 초음파검사를 통해 결정될 수 있다.

[0028] FMD 데이터 저장소(208)는 환자의 FMD를 가리키는 파라미터를 저장하도록 설정될 수 있다. 이 데이터는 FMD 결정 모듈(203)로부터 또는 처리기(206) 또는 인터페이스(210)에 연결된 네트워크 또는 클라우드-기반 통신 채널을 통한 또 다른 소스로부터 수신될 수 있다.

[0029] 처리기(206)는 CVD 위험 데이터 저장(201), FMD 결정 모듈(203) 및 FMD 데이터 저장소(208)에 통신 연결될 수

있다. 처리기는 환자의 FMD를 가리키는 파라미터를 저장된 CVD 위험 데이터에 적용하도록 설정됨으로써, CVD 위험 데이터를 혈관 나이 또는 신체 나이로 전환시킬 수 있다. CVD 위험 데이터를 혈관 나이로 전환시키는 프로세스는 도 3에 대하여 하기에 기재된다. 처리기(206)는 메드칼크(MedCalc)® 버전 13.0.0.0(<http://www.medcalc.org>)의 허가된 다운로드된 복사본 또는 비슷한 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수학적 계산을 수행하도록 설정될 수 있다. 처리기(206)는 진단 컴퓨터(104)의 사용자 인터페이스 디스플레이 또는 처리기(206)에의 네트워크 또는 클라우드-기반 통신 채널을 통해 연결된 또 다른 장치를 통해 혈관 나이 데이터를 출력하도록 추가로 설정될 수 있다.

[0030] 인터페이스(210)는 진단 컴퓨터(104)와 공급 모듈(202) 사이 제어 신호 및 정보 신호, 압력 검출기(204), CVD 위험 데이터 저장소(201), FMD 결정 모듈(203), 처리기(206) 및 FMD 데이터 저장소(208)와 통신할 수 있다. 인터페이스(210)는 본원에 기재된 임의의 또는 모든 작동을 수행하기 위한 추가적인 처리기 또는 마이크로제어기를 포함할 수 있다.

[0031] 도 13 및 14는 혈관 나이를 계산하기 위한 방법의 일반적인 개요를 제공하는 흐름도이다. 이는 독자가 도 3에 대해 하기 기재된 혈관 나이를 계산하기 위한 상세한 방법의 설명을 계속하기에 앞서, 이들 고-차적 흐름도를 검토하는 것을 도울 수 있다. 도 13은 FMD-변형된 혈관 나이를 계산하기 위한 방법(1300)의 개요를 도시하는 흐름도이다. (1302) 및 (1304)에서, 반응성 또는 능동성 충혈(active hyperemia) 중 하나가 대상체 내에서 유도된다. 반응성 충혈은, 예컨대 커프(106)(도 1 및 2 참조)와 같은 임의의 물리적 수단에 의해 임의의 말초 혈관(동맥 또는 정맥) 폐색의 풀림의 결과로 유도될 수 있다. 능동성 충혈은, 도 1에 대하여 및 US 특허 제 8,057,400호에서 상기 기재된 것과 같은 내피-외전적 혈관확장을 유도할 수 있는 임의의 물질의 혈관내 주입에 의해 유도될 수 있다. 일단 반응성 또는 능동성 충혈이 유도되면, 말초 동맥 혈관확장이 (1306)에서 발생할 수 있다. 이 혈관확장의 상대적 크기의 정량적 또는 정성적 평가(반응성 또는 능동성 충혈 전과 비교하여)는 (1308)에서 발생할 수 있다. 본 평가는 펄스파 진폭의 분석(예컨대 도 2 내 압력 감지기(230)에 의해 검출된 바와 같이), 펄스 파형의 분석, 혈관 초음파, 말초 사지 온도 변화의 모니터 또는 말초 사지 혈압 변화의 평가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 방법을 통해 이루어질 수 있다. (1310)에서, 혈관확장의 상대적인 크기의 평가는 상대적인 퍼센트 혈류-매개 혈관확장(%FMD)으로 나타낼 수 있다. FMD는 혈류-관련 전단 응력에의 증가에 대한 혈관의 혈관확장 반응으로 정의될 수 있다. 혈관수축 물질(예컨대, 일산화질소)은 전단 응력에 대응한 내피 세포에 의해 방출되고, 이는 FMD로 이어진다. 건강한 사람들은 일반적으로 내피 기능장애가 있는 환자보다 더 높은 %FMD를 갖는다. FMD는 충혈 유도 후 임의의 시간 간격에 검출된 최대 FMD, 충혈 유도 후 임의의 명시된 시간 간격에서의 퍼센트 혈관확장(예컨대 60-초 %FMD) 또는 충혈 유도의 시작부터 %FMD_{max}에 도달하는데 걸리는 시간으로 (1310)에서 측정될 수 있다. (1312)에서, 기존 또는 새로 만들어진 CVD 스코어링 시스템(예컨대 프래밍햄 심장 연구 또는 유럽 SCORE 프로젝트)으로부터 획득된 혈관 나이 값을 생성하도록 단계(1310)에서 측정된 FMD 데이터에 의해 변형될 수 있다. FMD-변형된 혈관 나이를 계산하기 위한 예시적인 방법은 도 3에 대하여 하기 기재된다.

[0032] 도 14는 혈관 나이의 기존 측정을 조정함으로써 FMD-조정된 혈관 나이를 계산하기 위한 다양한 방법(1400)의 개요를 도시하는 흐름도이다. (1402)에서, 생활 연령, 성별, 체질량 지수, 수축기 혈압, 흡연 여부 및 당뇨병 상태를 포함하는 다양한 임상 병리학적 데이터가 (1412)에서 FHS CVD 위험 스코어 및 (1414)에서 유럽 SCORE 프로젝트 CVD 위험 스코어를 결정하기 위해 사용되었다. FHS CVD 위험 스코어는 (1422)에서 FHS 혈관 나이를 계산하기 위해 사용될 수 있고, 유럽 SCORE 프로젝트 CVD 위험 스코어는 (1424)에서 SCORE 프로젝트 혈관 나이를 계산하기 위해 사용될 수 있다. 기존의 혈관 나이 계산기(박스(1418) 참조)의 결과 중 임의의 것은 (1416) 및 (1420)에서 FMD 데이터 뿐만 아니라 (1430)에서 성별 특이적 생활 연령 FMD 데이터를 사용하여 변형되어, (1432)에서 FMD-조정된 혈관 나이를 결정할 수 있다. 기존의 혈관 나이 계산기 중 임의의 결과를 변형하도록 사용된 FMD 데이터는 펄스파 진폭의 분석(예컨대, 에버리스트 헬스, 인크.(Everist Health, Inc.)의 엔지오디펜더(AngioDefender)TM, 이타마르 메디컬, 엘티디.(Itamar Medical, Ltd.)의 엔도팻(EndoPAT) 또는 엔버디스(Enverdis)® GmbH의 베스클러 익스플로러(Vascular Explorer)에 의해 수행됨); 펄스 파형의 분석(예컨대, 엔지오디펜더TM 또는 베스클러 익스플로러에 의해, 또는 PCT 특허 출원 WO 2011/016712에 기재된 바와 같이 수행됨); 혈관 초음파(예컨대, 범용 상완 동맥 초음파 상형성 또는 범용 경동맥 내중막 두께 초음파 상형성); 말초 사지 온도 변화의 모니터; 말초 사지 혈압 변화 평가; 또는 광플레티스모그래피를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0033] (1402)에 나열된 것 외 다른 입력 데이터가 혈관 나이를 계산하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, (1404)에서,

초음파를 통해 측정된 경동맥-내중막 동맥 벽 두께(CIMT)는 (1426)에서 CIMT 혈관 나이를 계산하는데 사용될 수 있다. 비슷하게, (1406)에서, 필스파 속도/진폭 파형 분석(예컨대, 베스쿨러 익스플로러에 의해 수행된 것과 같이)은 (1428)에서 베스쿨러 익스플로러 혈관 나이를 계산하는데 사용될 수 있다. 이들 혈관 나이 측정은 (1416) 및 (1420)에서 FMD 데이터 뿐만 아니라, (1430)에서 성별 특이적 생활 연령 FMD 데이터를 사용하여 변형되어 (1432)에서 FMD-조정된 혈관 나이를 결정하도록 할 수 있다. (1410)에서 핑거팁 온도 분석(예컨대, 엔도텔릭스, 인크.(Endothelix, Inc.)의 벤디스(Vendys)®에 의해 수행되는 것과 같음) 또는 (1408)에서 상완 동맥 초음파 상형성에 의해 결정된 %FMD와 같은, 입력 데이터의 다른 형태에 대해, 존재하는 혈관 나이 전환이 없다. 그럼에도 불구하고, 미래 혈관 나이 계산기는 이들(또는 다른) 데이터를 사용하여 개발되고 (1416) 및 (1420)에서 FMD 데이터 뿐만 아니라 (1430)에서 성별 특이적 생활 연령 FMD 데이터를 사용하여 차후에 변형되어, (1432)에서 FMD-조정된 혈관 나이를 결정하도록 할 수 있다. 다시, 임의의 기존 또는 미래 혈관 나이 계산기 중 임의의 결과를 변형하도록 사용된 FMD 데이터는, 상기 나열된 것들을 포함한 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0034]

이제 도 3으로 돌아가서, 본 개시에 따른 혈관 나이 또는 신체 나이 계산기를 만드는 방법(300)이 나타난다. 방법(300)은 예컨대 진단 시스템(100)과 함께 사용될 수 있다. 특히, 방법(300)은 처리기(206)에 의해 수행될 수 있다. 단계(302)에서, 프래밍험 CVD 포인트는 나이 20-29 및 75-80를 포함하도록 외삽될 수 있다. 최-적합 로그 회귀 방정식이 이 외삽을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 단계(302)는 다른 통계학적 인구에 대해 및 다른 입력 데이터 세트에 대해 별도로 수행될 수 있다. 예를 들어, 프래밍험 CVD 포인트는 성별, 생활 연령 및 CVD 포인트를 결정하는데 사용된 특이적 생리학 파라미터에 따라 다르게 부과될 수 있다. 생리학적 파라미터는, 예컨대, 비-실험실 파라미터 단독, 또는 비-실험실 및 실험실 파라미터 모두를 포함할 수 있다. 비-실험실 파라미터는 예컨대 체질량 지수(kg/m²), 처리된 또는 처리되지-않은 수축기 혈압(mmHg), 흡연 여부 및 당뇨의 존재 또는 부재를 포함할 수 있다. 실험실 파라미터는 예컨대 HDL 콜레스테롤(mg/dL) 및 총 콜레스테롤(mg/dL)을 포함할 수 있다. 따라서, 실험실 없이 남자에 대해 하나, 실험실과 함께 남자에 대해 하나, 실험실 없이 여자에 대해 하나, 및 실험실과 함께 여자에 대해 하나인, 4 별도 최-적합 방정식이 개발될 수 있다. (본원에 사용된 바와 같이, "실험실 없이" 또는 "비-실험실 파라미터로"는 오직 비-실험실 파라미터가 사용된 것을 나타내고, "실험실과 함께" 또는 "실험실 파라미터로"는 실험실 및 하나 이상의 비-실험실 파라미터 모두가 사용되는 것을 나타냄.) 각 경우에, 최-적합 방정식은 $\text{Log}(Y) = a + bX$ 일 수 있고, 여기서 $X = \text{CVD}$ 포인트, $Y = \text{생활 연령}$, 및 a 및 b 는 각 통계학적 인구에 대한 기존 프래밍험 데이터에 기반해 계산된 숫자 값이다. 나이 20-29를 포함하도록 CVD 위험 포인트를 외삽하기 위해 본 발명자들에 의해 개발된 최-적합 방정식은 하기와 같다:

[0035]

(1) $\text{Log}(Y) = 1.5080 + 0.02492X$ 실험실 없이 남자에 대해;

[0036]

(2) $\text{Log}(Y) = 1.5097 + 0.02542X$ 실험실과 함께 남자에 대해;

[0037]

(3) $\text{Log}(Y) = 1.5097 + 0.02542X$ 실험실 없이 여자에 대해; 및

[0038]

(4) $\text{Log}(Y) = 1.5027 + 0.03200X$ 실험실과 함께 여자에 대해.

[0039]

방정식 (1) - (4)는 그러나, 고려된 특이적 생리학적 파라미터에 기반하여 달라질 수 있다. 이들 방정식을 사용하여, CVD 포인트가 나이 20-29로 외삽되고 부과될 수 있다. 나이 20-29에 대해 외삽된 CVD 포인트는, 나이 30-75에 대한 기존 프래밍험 CVD 포인트와 함께, 생리학적 파라미터의 주어진 세트에 대해 가능한 최저 및 최고 총 CVD 포인트를 결정하도록 사용될 수 있다. 상기 예에서, 최저 가능한 총 CVD 포인트는 실험실 없이 남자에 대해 -9, 실험실과 함께 남자에 대해 -11, 및 실험실 존재 및 부재와 함께 여자에 대해 -10으로 결정되었다. 또 다른 실시양태에서, 나이 75-80에 대한 외삽된 CVD 포인트는 또한 주어진 세트의 생리학적 파라미터에 가능한 최저 및 최고 총 CVD 포인트를 결정할 때 고려될 수 있다.

[0040]

단계(304)에서, 제2 외삽은 CVD 위험 스코어(예컨대, 백분율)를 CVD 포인트 값에 부과함으로써 기존 프래밍험 데이터에 대한 제2 최-적합 방정식을 구한 후 수행될 수 있다. 이 제2 최-적합 방정식은 그 다음 외삽되어 외삽된 CVD 위험 스코어를 가능한 최저 CVD 포인트 내지 가능한 최고 CVD 포인트의 범위의 다수의 총 CVD 포인트에 부과하도록 할 수 있다. 다시, 별도의 제2 최-적합 방정식이 실험실 없이 남자, 실험실과 함께 남자, 실험실 없이 여자, 실험실과 함께 여자에 대해 개발될 수 있다. 각 경우에, 제2 최-적합 방정식은 $\text{Log}(Y) = a + bX$ 일 수 있고, 여기서 $X = \text{CVD}$ 포인트, $Y = \text{CVD 위험}(\%)$, 및 a 및 b 는 각 통계학적 인구에 대한 기존 프래밍험 데이터에 기반해 계산된 숫자 값이다. CVD 위험 스코어를 외삽하기 위해 본 발명자들에 의해 개발된 제2 최-적합 방정식은 하기와 같다:

[0041] (5) $\text{Log}(Y) = 0.3651 + 0.07521X$ 실험실 없이 남자에 대해;

[0042] (6) $\text{Log}(Y) = 0.2140 + 0.07507X$ 실험실과 함께 남자에 대해;

[0043] (7) $\text{Log}(Y) = 0.1057 + 0.06811X$ 실험실 없이 여자에 대해; 및

[0044] (8) $\text{Log}(Y) = 0.09715 + 0.06898X$ 실험실과 함께 여자에 대해.

[0045] 방정식 (5) - (8)은 그러나, 고려된 특이적 생리학적 파라미터에 기반하여 달라질 수 있다.

[0046] 단계(306)에서, 외삽된 CVD 위험 스코어는 혈류-매개 혈관확장 측정(예컨대, %FMDmax)을 고려하도록 조정될 수 있다. 이 조정은 먼저 외삽된 CVD 위험 스코어를, 선택된 %FMDmax 값 초과 및 미만의 값을 포함하는 다수의 %FMDmax 값으로부터 선택된, 선택된 %FMDmax 값(예컨대, 중앙 또는 평균 %FMDmax 값)에 부과함으로써 성취될 수 있다. 예시에서, 선택된 %FMDmax 값은, 여러 발행된 인구-기반 연구(예컨대, 문헌[셰터(Shechter) 외, "Long-Term Association of Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Events in Middle-Aged Subjects with No Apparent Heart Disease," *Int J Cardiol* 2009, 134:52-58; 예보아(Yeboah) 외, "Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis," *Circulation* 2009, 120:502-509; 및 비엘즈비카-호미엘(Wierzbicka-Chmiel) 외, "The Relationship Between Cardiovascular Risk Estimated by Use of SCORE System and Intima Media Thickness and Flow Mediated Dilation in a Low Risk Population," *Cardiol J* 2009, 16:407-412] 참조)의 결과에 기반하여, 약 4 % 내지 약 18 %, 또는, 더 구체적으로, 약 10%일 수 있다. 다음, 외삽된 CVD 위험 스코어는 다수의 %FMDmax 값을 설명하도록 확장됨으로써, 확장된 FMD-조정된 CVD 위험 스코어를 만들 수 있다. CVD 위험 스코어의 확장은 프래밍험 CVD 위험 스코어 값에 약 0.85 내지 0.95 사이의 상대 위험 인자를 곱함으로써 성취될 수 있다(예컨대, 문헌[라스(Ras), "Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Risk Prediction: A Systemic Review with Meta-Analysis," *Int J Cardiol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.047>] 참조). 상기 인용된 문헌(이나마 외)을 바탕으로 한 0.87의 상대 위험 인자를 사용하여, 프래밍험 CVD 위험 스코어 값은 10 미만(예컨대, 0 내지 9)의 %FMDmax 값에 대해 $[1/0.87]$ 이 곱해지고, 10 초과(예컨대 11 내지 15+)의 %FMDmax 수치에 대해 0.87이 곱해질 수 있다. 마침내, 방정식 (5) - (8) 중 하나는 총 CVD 포인트를 확장된 CVD 위험 스코어 내 각 값에 부과함으로써, 다수의 부과된 총 CVD 포인트를 만들도록 사용될 수 있다.

[0047] 단계(306)의 예시적인 결과가 도 4에서 나타날 수 있고, 표는 실험실 없이 남자에 대한 %FMDmax에 대해 조정된 외삽된 CVD 위험 스코어를 나타낸다. 열(402)에서, 총 CVD 포인트는 -9부터 16+까지 오름차순으로 나열된다. 열(404)에서, %FMDmax는 0부터 15+까지 오름차순으로 나열된다. 열(428)은 10의 %FMDmax 값에 상응한다. 이는 외삽된 CVD 위험 스코어가 부과된, 선택된 %FMDmax 값이다. 9의 %FMDmax 값에 상응하는 열(426)은, 그 다음, 열(428)의 각 행 내 CVD 위험 스코어 값에 $[1/0.87]$ 을 곱함으로써 FMD-조정된 CVD 위험 스코어로 채워질 수 있다. 예를 들어, -9의 총 CVD 포인트 값에 상응하는 열(440)에서, 0.48은 10의 %FMDmax에 상응하는 CVD 위험 스코어 값이다. 0.48은 $[1/0.87]$ 로 곱해져, 9의 %FMDmax에 상응하는 CVD 위험 스코어 값, 0.55를 얻는다. 그 다음, 0.55는 $[1/0.087]$ 로 곱해져, 8의 %FMDmax에 상응하는 CVD 위험 스코어 값, 0.63을 얻는다. 열(408)-(426)에 대한 CVD 위험 스코어 값의 나머지는 비슷한 방식으로 계산된다. 11 내지 15+의 %FMDmax 값에 대해, 0.87이 CVD 위험 스코어 값을 계산하는데 사용된 곱셈 인자이다. 이는 더 적은 %FMDmax 값(본 예시에서 10 미만)가 더 높은 CVD 위험과 관련이 있는 반면, 더 큰 %FMDmax 값(본 예시에서 10 초과)가 감소된 CVD 위험과 관련이 있기 때문이다. 행(406)은 %FMDmax 값에 상응하는 각 열에 대한 CVD 위험 조정 인자를 나열한다. 예를 들어, 8 % FMDmax에 상응하는 열(424)에서, CVD 위험 조정 인자는 1.32이다. 따라서, 0.48로 곱해진 1.32(10의 %FMDmax에 상응하는 CVD 위험 스코어)는 0.63(8의 %FMDmax에 상응하는 CVD 위험 스코어)이다. 도 4 내 나타난 표를 만들기 위해 사용된 상기 기재된 계산은 예컨대 처리기(206)에 의해 수행되도록 프로그래밍화될 수 있다.

[0048] 도 3으로 돌아가서, 단계(308)에서, 혈관 나이 값은 조정된 CVD 위험 스코어에 대해 계산될 수 있다. 이는 혈관 나이를 CVD 위험 스코어에 부과하는 기존 프래밍험 CVD 포인트에 대한 제3 최-적합 방정식을 구함으로써 달성될 수 있다. 제3 최-적합 방정식은 그 다음 다수의 부과된 CVD 포인트와 함께 사용되어, FMD-조정된 확장된 CVD 위험 스코어 내 각 값에 상응하는 FMD-조정된 혈관 나이를 계산할 수 있다. 역시, 별도의 제3 최-적합 방정식은 실험실 없이 남자, 실험실과 함께 남자, 실험실 없이 여자, 실험실과 함께 여자에 대해 개발될 수 있다. 각 경우에, 제3 최-적합 방정식은 $\text{Log}(Y) = a + bX$ 일 수 있고, 여기서 $X = \text{FMD-조정된 혈관 나이}$, $Y = \text{CVD 위험 스코어}(\%)$, 및 a 및 b 는 각 통계학적 연구에 대한 기존 프래밍험 데이터에 기반해 계산된 숫자 값이다. CVD

위험 스코어를 외삽하기 위해 본 발명자들에 의해 개발된 제3 최-적합 방정식은 하기와 같다:

[0049] (9) $\text{Log}(Y) = -4.1868 + 3.0047 \text{Log}(X)$ 실험실 없이 남자에 대해;

[0050] (10) $\text{Log}(Y) = -4.1939 + 2.9825 \text{Log}(X)$ 실험실과 함께 남자에 대해;

[0051] (11) $\text{Log}(Y) = -4.0016 + 2.7251 \text{Log}(X)$ 실험실 없이 여자에 대해; 및

[0052] (12) $\text{Log}(Y) = -3.2177 + 2.2629 \text{Log}(X)$ 실험실과 함께 여자에 대해.

[0053] 방정식 (9) - (12)는 그러나, 고려된 특이적 생리학적 파라미터에 기반하여 달라질 수 있다.

[0054] 단계(310)에서, 단계(308)에서 계산된 FMD-조정된 혈관 나이 값은 성별 및 생활 연령을 바탕으로 선택된 %FMDmax 값을 조정하도록 사용될 수 있다. 나이가 더 낮은 사람들은 더 낮은 %FMDmax 값을 가질 것으로 기대된다. 비슷하게, %FMDmax 값은 성별을 바탕으로 달라질 것으로 기대된다. 이들 변수를 보정하기 위해, 제4 최-적합 방정식의 하기 세트가 본 발명자들에 의해 결정되었고, 여기서 $X = \text{FMD-조정된 혈관 나이}$ 및 $Y = \text{조정된 선택된 %FMDmax 값}$ 이다:

[0055] (13) $Y = 11.60 + -0.080X$ 실험실 존재 또는 부재와 남자에 대해, 나이 20-45;

[0056] (14) $Y = 13.0 + -0.1111X$ 실험실 존재 또는 부재와 남자에 대해, 나이 45-80;

[0057] (15) $Y = 11.25 + -0.0625X$ 실험실 존재 또는 부재와 여자에 대해, 나이 20-52;

[0058] (16) $Y = 16.6667 + -0.1667X$ 실험실 존재 또는 부재와 여자에 대해, 나이 52-80.

[0059] 방정식 (13)-(16)은 하기 참조문헌을 바탕으로 개발되었다: 문헌[세레메이저(Celermajer) 외 "Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women," J Am Coll Cardiol 1994, 24:471-476; 코레티(Corretti) 외, "The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent," Clin Cardiol 1995, 18:471-476; 벤자민(Benjamin) 외, "Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham Heart Study," Circulation 2004, 109:613-619; 및 스카우(Skaug) 외, "Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study," Eur J Prevent Cardiol 2013, 20(4):531-540]. FMD-조정된 혈관 나이 값은 그 다음 단계(310)에서 계산된, 조정된 선택된 %FMDmax 값을 바탕으로 상응하는 %FMDmax 값에 재부과될 수 있다.

[0060] 단계(312)에서, 혈관 나이 계산기가 각 통계학적 인구에 대해 만들어질 수 있다. 혈관 나이 계산기는 다수의 총 CVD 포인트 및 다수의 %FMD 값에 상응하는 혈관 나이의, 표 또는 표의 세트를 포함할 수 있다. 예시에서, 첫 번째 표는 총 CVD 포인트를 계산하도록 사용될 수 있고 두 번째 표는 총 CVD 포인트를 상응하는 혈관 나이로 전환하도록 사용될 수 있다. 혈관 나이는 예컨대 연, 월, 일, 시간, 분 또는 초로 측정될 수 있다. 혈관 나이 계산기는 환자의 심혈관계 질환 발생 가능성을 진단하는데 사용될 수 있다.

[0061] 도 3에 대하여 상기 기재된 혈관 나이를 계산하는 방법은, 상기-기재된 방법에 따라 만들어진 도 5-12에서 나타난 표를 사용하여, 두-단계 프로세스(각 통계학적 인구에 대해)로 통합될 수 있다. 도 5는 비-실험실 파라미터를 사용하여 남자에 대한 총 CVD 포인트를 계산하는데 사용될 수 있는 표이다. 도 5 내 표는 나이 30-75에 대한 프래밍햄 CVD 포인트 및 나이 20-29에 대한 외삽된 CVD 포인트를 나타낸다. 각 비-실험실 파라미터(생활 연령, 체질량 지수, 처리된 또는 처리되지-않은 수축기 혈압, 흡연 여부 및 당뇨병 상태)는 CVD 포인트의 구체적인 숫자와 관련된다. 각 파라미터에 대해 누적된 CVD 포인트가 더해져 인간의 총 CVD 포인트를 수득할 수 있다. 예를 들어, 35-세 비-흡연, 26 kg/m²의 체질량 지수, 및 150 mmHg의 처리된 수축기 혈압의 비-당뇨 남자는 7 총 CVD 포인트를 가질 것이다.

[0062] 일단 사람의 총 CVD 포인트 값이 도 5 내 표를 사용하여 계산되면, 총 CVD 포인트 값은 도 6에서 나타난 표를 사용하여 혈관 나이로 전환될 수 있다(비-실험실 파라미터의 남자에 적용가능). 상기 기재된 예시에 계속해서, 7 총 CVD 포인트 및 10 %FMDmax를 가진 35-세 남자는 45의 혈관 나이를 가질 것이다. 특이적 혈관 나이 값을 제공하는데 더하여, 도 6 내 표는 FMD-조정된 혈관 나이를 바탕으로 CVD 위험 카테고리를 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, (602)로 표지된 표의 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 낮은 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (604)로 표지된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 중간 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (606)으로 표지된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 높은 CVD 위험으로 식별될 수 있다.

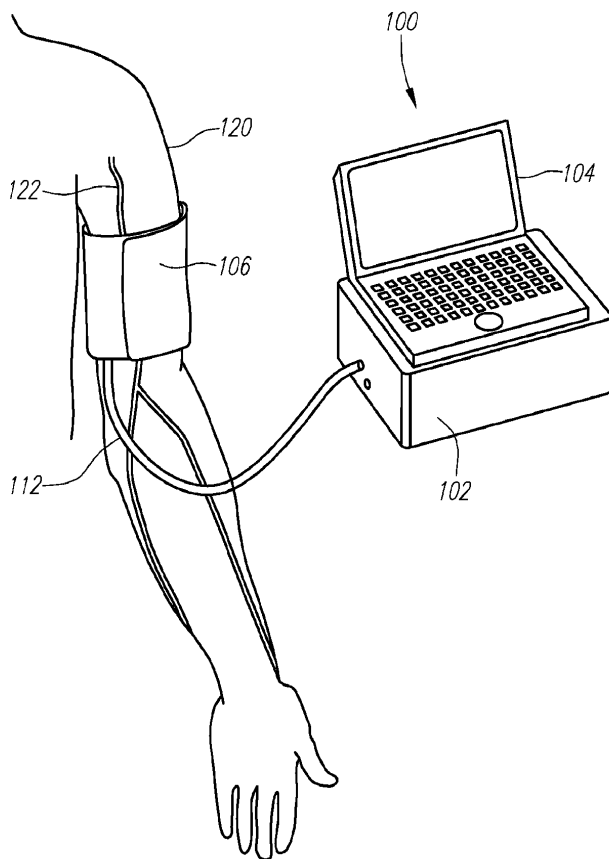
- [0063] 도 7 및 8은 실험실 파라미터와 함께 남자에 대해 방법(300)에 따라 만들어진 표이고, 이들은 도 5 및 6에 대해 상기 기재된 비슷한 2-단계 프로세스로 혈관 나이를 계산하는데 사용될 수 있다. 도 8에서 나타난 표에서, 영역(802)는 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 낮은 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (804)로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 중간 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (806)으로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 높은 CVD 위험으로 식별될 수 있다.
- [0064] 도 9 및 10은 비-실험실 파라미터와 함께 여자에 대해 방법(300)에 따라 만들어진 표이고, 이들은 도 5 및 6에 대해 상기 기재된 비슷한 2-단계 프로세스로 혈관 나이를 계산하는데 사용될 수 있다. 도 10에서 나타난 표에서, 영역(1002)는 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 낮은 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (1004)로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 중간 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (1006)으로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 높은 CVD 위험으로 식별될 수 있다.
- [0065] 도 11 및 12는 실험실 파라미터와 함께 여자에 대해 방법(300)에 따라 만들어진 표이고, 이들은 도 5 및 6에 대해 상기 기재된 비슷한 2-단계 프로세스로 혈관 나이를 계산하는데 사용될 수 있다. 도 12에서 나타난 표에서, 영역(1202)는 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 낮은 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (1204)로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 중간 CVD 위험으로 식별될 수 있고, (1206)으로 표시된 영역은 FMD-조정된 혈관 나이에 따른 높은 CVD 위험으로 식별될 수 있다.
- [0066] 도 15는 환자에 실-시간 혈관 나이 정보를 제공하기 위한 시스템(1500)의 예시를 도시하는 그림도이다. 도 1에 대하여 상기 기재된 진단 컴퓨터(104)는 통신 채널(1504)(예컨대, 글로벌 통신 네트워크)에 및 데이터 저장소(1506)에 연결될 수 있다. 통신 채널(1504)에 또한 연결될 수 있는 데이터 저장소(1506)는, 예컨대, 총 CVD 포인트, CVD 위험 데이터, FMD 데이터, %FMD-조정된 CVD 위험 데이터 및 혈관 나이와 같은 환자-특이적 데이터를 저장하는데 사용될 수 있다. 더욱이, 예컨대 저울(1508) 및 계보기(1510)와 같은 진단 장치는, 예컨대 통신 채널(1504)을 통해, 진단 컴퓨터(104) 및/또는 저장소(1506)에 연결될 수 있다. 저울(1508) 및/또는 계보기(1510)에 의해 측정된 CVD 위험 데이터는 정기적으로 또는 지속적으로 업데이트되고 인간의 계산된 혈관 나이를 업데이트하도록 진단 컴퓨터(104)에 의해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, CVD 위험 데이터는, 예컨대 혈당 측정기(나타나지 않음)와 같은 다른 장치에 의해 측정될 수 있다. CVD 위험 데이터는 또한, 예컨대 의사의 사무실 또는 병원과 같은 다른 소스로부터 통신 채널(1504)을 통해 진단 컴퓨터(104)에 의해 접속될 수 있다.
- [0067] 통신 채널(1504)에 연결된 모바일 장치(1512)는 CVD 위험 데이터를 저장하고 업데이트할 뿐 아니라, 진단 컴퓨터(104)와 함께, 이에 더하여, 또는 이를 대신하여 혈관 나이를 계산하기 위한 모바일 어플리케이션("앱")을 포함할 수 있다. 이 방식으로, 모바일 장치(1512) 상의 모바일 앱은 정기적으로 또는 지속적으로 업데이트된 CVD 위험 데이터를 바탕으로 한 인간의 혈관 나이의 실-시간 업데이트를 제공하도록 사용될 수 있다. 또한, 모바일 앱은 건강 목표를 향한 진전을 측정하고 다양한 처치의 효능을 평가하도록 사용자가 그 또는 그녀의 CVD 위험 데이터 및 혈관 나이를 시간에 걸쳐 추적하도록 할 수 있다. 모바일 앱은, 예컨대 사용자의 계산된 혈관 나이가 오르내릴 때, 또는 사용자가 특정 건강 목표(예컨대, 하루에 명시된 수의 단계에 도달하거나 그/그녀의 몸무게 또는 혈압이 낮아짐)에 닿을 때, 사용자에게 경보를 제공하도록 추가로 설정될 수 있다.
- [0068] 비록 본 발명의 여러 실시양태가 어느 정도의 자세한 사항으로 상기 기재되었지만, 통상의 기술자는 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 개시된 실시양태에 많은 변화를 만들 수 있다. 모든 방향 참조(예컨대, 상부, 하부, 상향, 하향, 좌, 우, 좌향, 우향, 위, 아래, 상방, 하방, 수직, 수평, 시계방향 및 반시계방향)는 오직 본 발명의 독자의 이해를 돕기 위한 식별 목적용이고, 특히, 위치, 방향 또는 발명의 용도에 대한 제한을 만들지 않는다. 결합 참조(예컨대, 부착된, 결합된, 연결된 등)는 넓게 해석되어야 하며 요소의 연결 사이 중간 부재 및 요소 사이의 상대적인 움직임을 포함할 수 있다. 이로써, 결합 참조가 반드시 두 요소가 직접 연결되고 서로 고정된 관계임을 유추하지는 않는다. 상기 기재 내 포함되거나 첨부 도면 내 나타난 모든 문제는 오직 예시로서 해석되고 제한으로 해석되지 않는 것으로 의도된다. 세부사항 또는 구조 내 변화는 첨부된 청구항에서 정의된 바와 같은 본 발명으로부터 벗어나지 않고 만들어질 수 있다.
- [0069] 장치의 다양한 실시양태가 특정 개시된 실시양태와 관련되어 본원에 기재되었지만, 이들 실시양태에 대한 많은 변형 및 변화가 시행될 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 특정 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 결합될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에 관련되어 설명되거나 기재된 특정 특징, 구조 또는 특성은, 비논리적이거나 비-기능적이지 않는 한, 제한 없이 하나 이상의 다른 실시양태의 특징 구조 또는 특성과, 전체적으로 또는 부분적으로, 결합될 수 있다. 또한, 물질이 특정 성분에 대해 개시되는 경우, 다른 물질이 사용될 수 있다. 상기 기재 및 하기 청구항은 모든 이러한 변형 및 변화를 포함하도록 의도된다.

[0070]

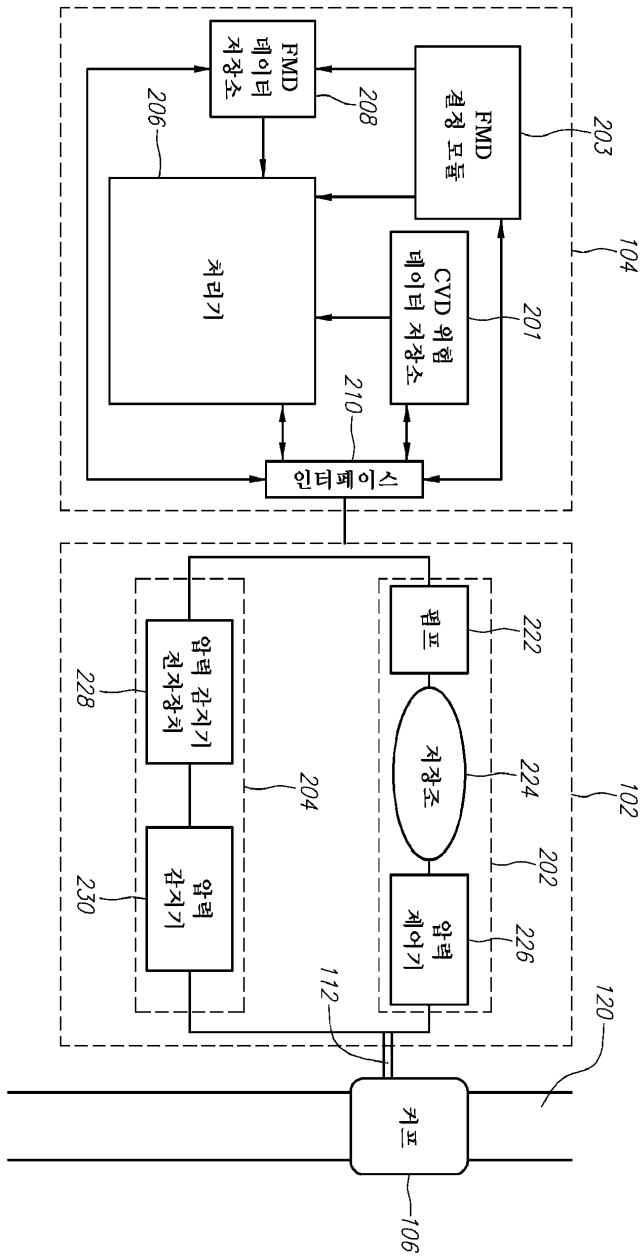
본원 참조문헌에 의해 포함되는 것으로 말해지는 임의의 특허, 발행 또는 다른 개시 물질은, 전체로 또는 부분으로, 오직 포함된 물질이 본 개시 내 기록된 기존의 정의, 진술 또는 다른 개시 물질과 상반되지 않는 범위 내에서 본원에 포함된다. 이와 같이, 필요한 정도까지, 본원에 명백히 기록된 바와 같은 개시는 참조문헌으로써 본원에 포함된 임의의 상반하는 물질을 대체한다. 본원에 참조문헌으로써 포함되는 것으로 말해지지만, 기존의 정의, 진술 또는 본원에 기록된 다른 개시 물질과 상반하는 임의의 물질 또는 이들의 부분은, 포함된 물질과 기존의 개시 물질 사이에 상반점이 발생하지 않을 정도까지만 포함될 것이다.

도면

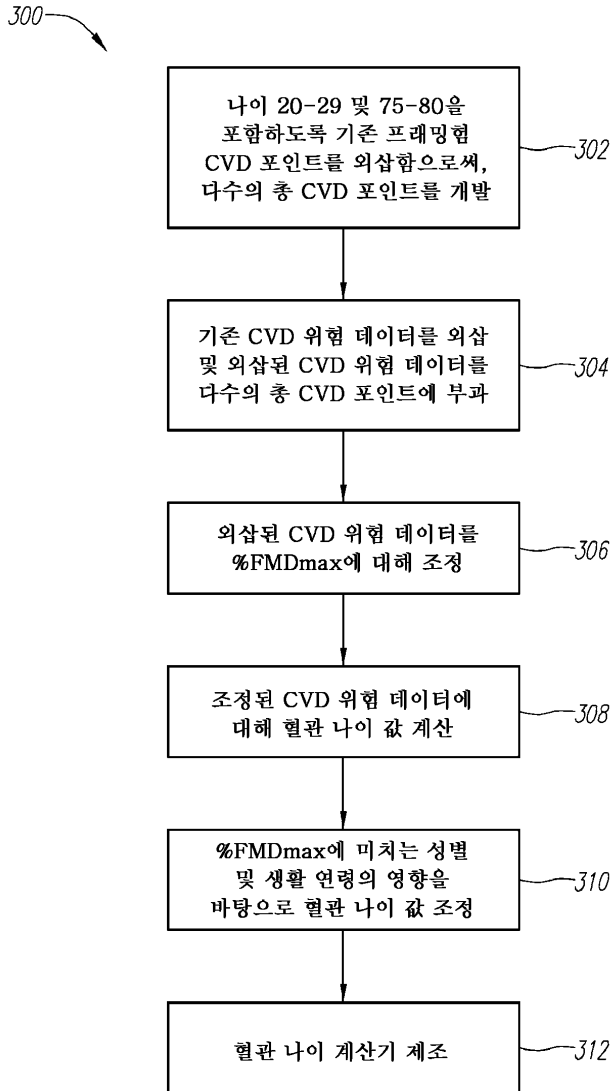
도면1



도면2



도면3



도면4

		외삽된 프래밍형 CVD 위편 스크아(%) - 단자/실열선 길이															
프래밍형 총 포인트		%FMD max															
인자 x	FMD 10 스크아:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15+
-9	4.03	3.50	3.05	2.65	2.31	2.01	1.75	1.52	1.32	1.15	1.00	0.87	0.76	0.66	0.57	0.50	
-8	1.93	1.68	1.16	1.27	1.11	0.10	0.84	0.73	0.63	0.55	0.48	0.42	0.36	0.32	0.27	0.24	
-7	2.33	2.03	1.77	1.54	1.34	1.16	1.01	0.88	0.77	0.67	0.58	0.50	0.44	0.38	0.33	0.29	
-6	2.74	2.38	2.07	1.80	1.57	1.36	1.19	1.03	0.90	0.78	0.68	0.59	0.51	0.45	0.39	0.34	
-5	3.26	2.84	2.47	2.15	1.87	1.63	1.41	1.23	1.07	0.93	0.81	0.70	0.61	0.53	0.46	0.40	
-4	3.91	3.40	2.96	2.57	2.24	1.95	1.69	1.47	1.28	1.11	0.97	0.84	0.73	0.64	0.56	0.48	
-3	4.43	3.85	3.35	2.92	2.54	2.21	1.92	1.67	1.45	1.26	1.10	0.96	0.83	0.72	0.63	0.55	
-2	5.63	4.90	4.27	3.71	3.23	2.81	2.44	2.13	1.85	1.61	1.40	1.23	1.06	0.92	0.80	0.70	
-1	6.44	5.60	4.87	4.24	3.69	3.21	2.79	2.43	2.11	1.84	1.60	1.39	1.21	1.05	0.92	0.80	
0	7.64	6.65	5.79	5.04	4.38	3.81	3.32	2.89	2.51	2.18	1.90	1.65	1.44	1.25	1.09	0.95	
1	11.28	9.81	8.53	7.42	6.46	5.62	4.89	4.25	3.70	3.22	2.80	2.44	2.12	1.84	1.60	1.40	
2	13.29	11.56	10.05	8.75	7.61	6.62	5.76	5.01	4.36	3.79	3.30	2.87	2.50	2.17	1.89	1.64	
3	16.10	14.01	12.19	10.60	9.22	8.03	6.98	6.07	5.28	4.60	4.00	3.48	3.03	2.63	2.29	1.99	
4	18.92	16.46	14.32	12.46	10.84	9.43	8.20	7.14	6.21	5.40	4.70	4.09	3.56	3.09	2.69	2.34	
5	22.54	19.61	17.06	14.84	12.91	11.24	9.77	8.50	7.40	6.44	5.60	4.87	4.24	3.69	3.21	2.79	
6	27.01	23.50	20.41	17.76	15.45	13.44	11.69	10.17	8.85	7.70	6.70	5.83	5.07	4.41	3.84	3.34	
7	32.18	28.00	24.40	21.20	18.40	16.10	14.00	12.10	10.60	9.20	8.00	6.96	6.06	5.27	4.58	3.99	
8	33.30	33.30	34.10	29.70	25.80	22.50	19.50	17.00	14.80	12.90	11.20	9.74	8.48	7.38	6.42	5.58	
9					30.70	26.70	23.20	20.20	17.60	15.30	13.00	11.57	10.07	8.76	7.62	6.63	
10						31.50	27.40	23.80	20.70	18.00	15.70	13.66	11.88	10.34	8.99	7.83	
11							32.30	28.10	24.40	21.30	18.50	16.10	14.00	12.18	10.60	9.22	
12								33.00	28.70	24.90	21.70	18.88	16.42	14.29	12.43	10.82	
13									33.60	29.20	25.40	22.10	19.22	16.73	14.55	12.66	
14										34.00	29.60	25.80	22.40	19.50	17.00	14.80	
15											37.00	32.20	28.00	24.40	21.20	18.40	
16+																	

402 408 410 412 414 416 418 420 422 424 426 428 430 432 434 436 438

404 406 440

도면5

혈관 나이 계산기(비-실혈질 파라미터): 남자

CVD 포인트	생활 연령 (YRS)	단계 1: 총 CVD 포인트 계산				현재 흡연자	당뇨병 여부
		체질량 지수 (kg/m ²)	차리되지 않은 수축기 BP (mmHg)	차리된 수축기 BP (mmHg)	혈액 콜레스테롤		
-7	20-24						
-6							
-5							
-4							
-3	25-29						
-2				<120			
-1							
0	30-34		<25	120-129	<120	X	X
1			25-<30	130-139			
2	35-39		≥30	140-159	120-129		
3				160+	130-139		O
4					140-159	O	
5	40-44				160+		
6							
7	45-49						
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12							
13	65-69						
14	70-74						
15	75+						
포인트 소계:							

도면6

		단계 2: 총 CVD 포인트를 혈관 나이로 전환														
		%FMDmax														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15+
단계 1로부터의 총 CVD 포인트	≥0	31	30	28	27	26	24	23	22	21	20	19	19	18	18	<18
	-9	32	31	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	<18
	-8	33	33	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20	19	<18
	-7	35	33	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20	19	<18
	-6	37	35	33	32	31	29	28	27	25	24	23	22	21	20	19
	-5	38	37	36	34	33	31	30	28	27	26	25	23	22	21	20
	-4	41	39	37	35	34	32	31	30	28	27	26	24	23	22	21
	-3	42	40	38	37	35	33	32	31	29	28	27	25	24	23	22
	-2	44	42	40	38	37	35	33	32	30	29	28	27	25	24	23
	-1	47	45	43	41	39	37	35	34	32	31	29	28	27	26	24
	0	50	47	45	43	41	39	38	36	34	33	31	30	28	27	26
	1	53	51	48	46	44	42	40	38	37	35	33	32	31	29	28
	2	56	54	51	49	47	44	42	41	38	37	35	34	32	31	29
	3	58	55	52	50	48	45	43	42	39	38	36	35	33	32	30
	4	62	58	55	52	50	48	46	44	41	40	38	36	34	33	32
	5	64	61	58	56	53	51	48	46	44	42	40	38	37	35	33
6	68	65	62	59	56	54	51	49	46	45	43	41	39	37	35	
7	72	69	65	63	61	57	54	51	49	47	45	43	41	39	38	
8	73	70	66	63	61	58	55	52	50	48	46	44	42	40	39	
9	78	73	70	67	64	61	58	55	53	50	48	46	44	42	40	
10	80	78	74	70	68	64	61	58	55	54	51	49	47	45	43	
11	>80	79	75	71	69	65	62	59	57	55	52	50	48	46	44	
12	>80	>80	79	75	72	68	65	63	60	57	54	52	50	48	46	
13	>80	>80	79	76	73	69	66	64	61	58	55	53	51	49	47	
14	>80	>80	>80	79	77	73	70	67	64	61	58	56	54	51	49	
15	>80	>80	>80	80	78	74	71	67	65	62	59	57	55	52	48	
16+	>80	>80	>80	>80	79	75	72	69	66	64	61	58	56	54	52	

606

604

602

혈관 나이 계산기(실혈질 파라미터): 남자

CVD 포인트	생활 연령 (YRS)	HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	단계 1: 총 CVD 포인트 계산		원재 흡연자	당뇨병 여부
			총 콜레스테롤 (mg/dL)	BP (mmHg)		
-7	20-24					
-6						
-5						
-4						
-3	25-29					
-2		60+		<120		
-1		50-59				
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	X
1		35-44	160-199	130-139	120-129	X
2	35-39	<35	200-239	140-159	130-139	
3			240-279	160+	140-159	O
4			280+		160+	
5	40-44					
6	45-49					
7						
8	50-54					
9						
10	55-59					
11	60-64					
12	65-69					
13						
14	70-74					
15	75+					
포인트 소계:						

도면7

도면8

단계 1로부터의 총 CVD 포인트		단계 2: 총 CVD 포인트를 혈관 나이로 전환														
		%FMDmax														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
>0	26	24	23	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18	<18	<18	<18	<18
-11	27	26	25	23	22	21	20	19	19	18	<18	<18	<18	<18	<18	<18
-10	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18	<18
-9	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18
-8	32	31	29	28	27	25	24	23	22	21	20	19	18	<18	<18	<18
-7	34	32	31	29	28	27	26	24	23	22	21	20	19	19	18	<18
-6	36	35	33	31	30	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18
-5	38	36	35	33	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20	19
-4	40	38	37	35	33	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21	20
-3	41	40	38	37	35	33	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21
-2	43	42	40	38	36	34	32	30	29	27	26	25	24	23	22	21
-1	45	43	41	40	38	36	35	33	31	30	28	27	26	25	24	23
0	48	46	44	42	40	38	36	35	33	32	30	29	27	26	25	24
1	52	49	47	45	43	41	39	37	35	34	32	31	29	28	27	26
2	55	53	50	48	46	44	42	40	38	36	34	33	31	30	29	27
3	58	55	53	50	48	46	44	42	39	38	36	35	33	32	30	29
4	59	56	54	51	49	47	45	43	40	39	37	36	34	33	31	30
5	64	60	57	54	52	49	47	45	42	41	39	37	36	34	33	31
6	66	63	60	57	55	52	50	48	45	43	41	40	38	36	35	33
7	70	67	64	61	58	56	53	50	48	46	44	42	40	38	36	35
8	72	68	65	62	59	57	54	51	49	47	45	43	41	39	37	36
9	76	72	69	65	62	59	57	54	52	49	47	45	43	41	39	37
10	80	76	72	69	65	63	59	57	54	52	50	48	46	45	43	41
11	80	76	72	69	65	63	59	57	54	52	50	48	46	45	43	41
12	>80	77	73	70	67	64	60	58	56	53	51	49	47	46	44	42
13	>80	77	74	70	67	64	61	58	56	53	51	49	47	45	43	41
14	>80	>80	>80	78	74	71	68	65	62	59	56	54	51	48	46	44
15	>80	>80	>80	78	75	72	69	66	63	60	57	55	52	49	47	45
16	>80	>80	>80	79	76	72	69	66	63	60	57	55	52	50	48	46
17	>80	>80	>80	>80	77	73	70	67	64	61	58	56	53	51	49	47
18+	>80	>80	>80	>80	>80	78	74	71	68	65	62	59	56	53	51	49

806

804

802

도면9

혈관 나이 계산기(비-질혈실 파라미터): 여자

CVD 포인트	생활 연령 (YRS)	단계 1: 총 CVD 포인트 계산				현재 흡연자	당뇨병 여부
		체질량 지수 (kg/m ²)	처리되지 않은 수축기 BP (mmHg)	처리된 수축기 BP (mmHg)			
-7	20-24						
-6							
-5							
-4							
-3	25-29		<120				
-2							
-1				<120			
0	30-34	<25	120-129		X	X	
1		25-<30	130-139				
2	35-39	≥30		120-129			
3			140-149	130-139			
4			150-159		O		
5	40-44		160+	140-149		O	
6	45-49			150-159			
7							
8	50-54						
9	55-59			160+			
10							
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

포인트 소계:

도면10

단계 1로부터의 총 CVD 포인트

	단계 2: 총 CVD 포인트를 월관 나이로 전환															
	%FMDmax															
	<0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15+
-10	31	29	27	26	25	24	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18	<18
-9	32	30	29	28	26	25	24	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18
-8	33	32	31	29	28	26	25	24	23	21	20	19	18	18	<18	<18
-7	36	34	33	31	29	28	27	25	24	23	22	21	20	19	18	<18
-6	38	36	34	33	31	30	28	27	25	24	23	22	21	20	19	18
-5	40	38	36	35	33	31	30	28	27	25	24	23	22	21	20	19
-4	42	40	38	36	35	33	31	30	28	27	25	24	23	22	21	20
-3	45	43	41	39	37	35	33	32	30	28	27	26	25	23	22	21
-2	46	44	42	40	38	36	34	32	31	29	28	27	26	24	23	22
-1	48	46	44	42	39	37	36	34	32	31	29	28	27	25	24	23
0	52	49	47	44	42	40	38	36	34	32	31	29	28	27	25	24
1	55	51	49	47	44	42	40	38	36	34	33	31	29	28	27	25
2	58	55	52	50	47	45	43	40	39	36	35	33	31	30	28	27
3	61	58	55	52	50	47	45	43	41	38	37	35	33	32	30	28
4	65	62	59	56	53	50	48	46	43	41	39	37	35	34	32	30
5	69	66	62	59	56	53	51	48	45	43	41	39	37	36	34	32
6	70	66	63	60	57	54	52	49	46	44	42	40	38	37	35	33
7	73	70	66	63	60	57	54	51	48	46	44	42	40	38	37	35
8	78	74	70	67	63	60	57	54	51	49	47	45	42	40	38	36
9	>80	77	74	70	67	64	60	57	54	52	49	47	45	42	40	38
10	>80	78	75	71	68	65	61	58	55	53	50	48	46	43	41	39
11	>80	>80	78	75	71	67	64	61	58	55	52	50	48	45	43	42
12	>80	>80	79	76	72	68	65	62	59	56	53	51	49	46	44	43
13	>80	>80	80	77	73	69	66	63	60	57	54	52	50	47	45	44
14	>80	>80	>80	80	76	73	69	65	61	59	56	53	51	48	46	45
15	>80	>80	>80	80	77	74	70	66	62	60	57	54	52	49	47	46
16+	>80	>80	>80	>80	78	75	71	67	63	61	58	55	53	50	48	47

1006

1004

1002

도면11

혈관 나이 계산기(실형질 파라미터): 여자

단계 1: 총 CVD 포인트 계산							
CVD 포인트	생활 연령 (YRS)	HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	총 콜레스테롤 (mg/dL)	처리되지 않은 수축기 BP (mmHg)	처리된 수축기 BP (mmHg)	현재 흡연자	당뇨병 여부
-5	20-24						
-4				<120			
-3	25-29	60+					
-2		50-59			<120		
-1	30-34	45-49	<160	120-129		X	X
0		35-44	160-199	130-139			
1	35-39	<35		140-149	120-129		
2			200-239		130-139	O	
3	40-44		240-279	150-159			O
4	45-49		280+	160+	140-149		
5					150-159		
6	50-54				160+		
7	55-59						
8	60-64						
9	65-69						
10	70-74						
11							
12	75+						
포인트 소계:							

도면12

단계 2: 총 CVD 포인트를 혈관 나이로 전환

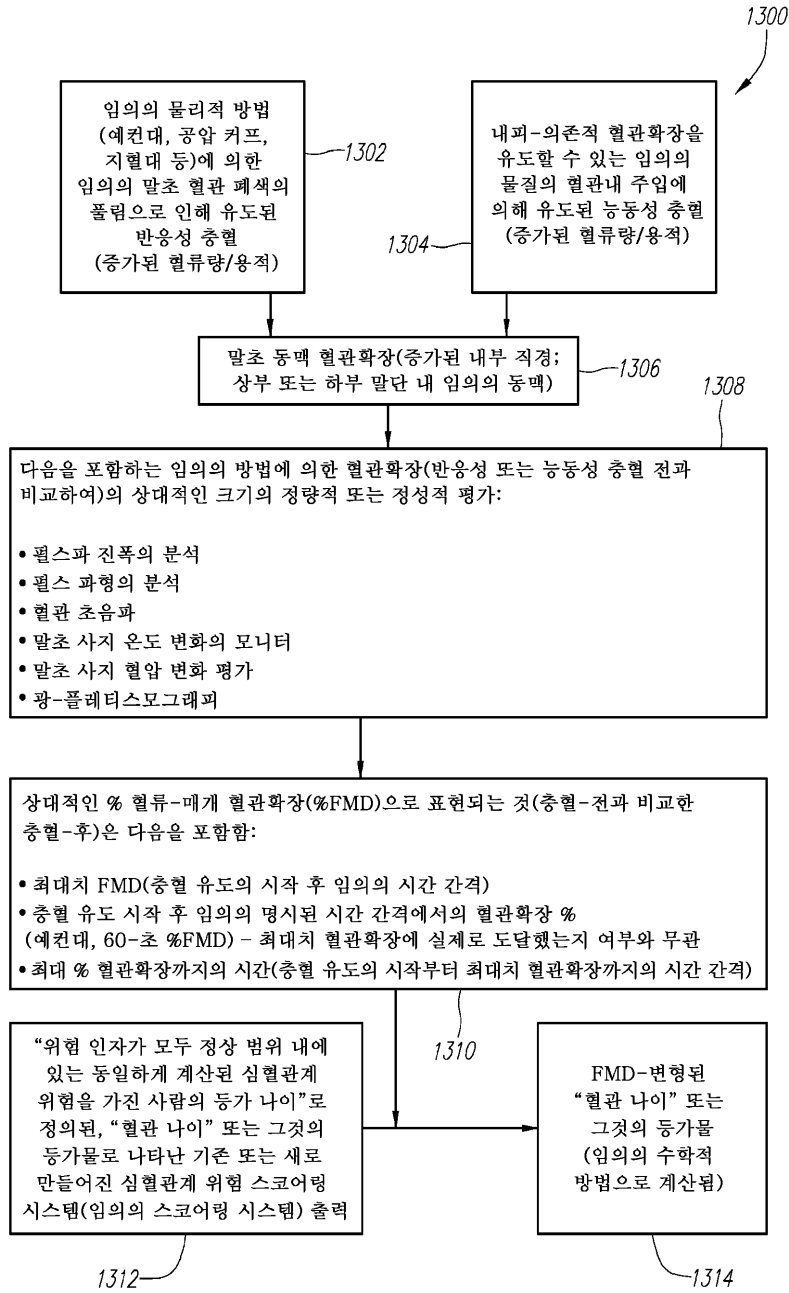
단계 1로부터의 총 CVD 포인트	%FMDmax														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15+
<0	26	25	23	22	21	20	18	<18	<18	<18	<18	<18	<18	<18	<18
-10	29	27	25	24	22	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18	<18	<18
-9	31	29	27	26	24	23	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18	<18
-8	34	31	29	27	26	24	23	21	20	19	18	<18	<18	<18	<18
-7	36	33	31	29	28	26	25	23	22	20	19	18	<18	<18	<18
-6	38	36	34	31	30	28	26	25	23	22	20	19	18	<18	<18
-5	41	38	36	34	32	30	28	26	25	23	22	21	20	18	<18
-4	43	41	39	36	34	32	30	28	27	25	24	22	21	20	<18
-3	47	44	42	39	37	35	32	31	29	27	25	24	22	21	20
-2	49	46	43	41	38	36	34	32	30	28	27	25	24	22	21
-1	50	47	44	42	39	37	35	33	31	29	28	26	24	23	21
0	55	52	49	46	43	41	38	36	34	31	30	28	26	25	23
1	58	55	51	49	46	43	40	38	36	34	31	30	28	26	25
2	62	59	55	52	49	46	43	41	38	36	34	32	30	28	26
3	68	64	60	56	53	50	47	44	41	39	37	34	32	30	28
4	73	68	64	60	57	53	50	47	44	42	39	37	35	33	31
5	74	69	65	61	58	54	51	48	45	43	40	38	36	34	32
6	79	75	70	65	62	58	55	51	48	45	43	40	38	36	34
7	>80	80	75	70	66	62	58	55	51	49	46	43	40	38	36
8	>80	>80	80	75	71	65	59	55	52	49	46	43	41	38	36
9	>80	>80	80	76	72	63	58	55	53	50	47	44	42	39	37
10	>80	>80	>80	75	71	64	60	57	54	51	48	45	43	41	38
11	>80	>80	>80	78	74	68	65	61	58	55	52	49	46	44	42
12	>80	>80	>80	78	73	73	69	65	60	57	54	51	48	45	43
13	>80	>80	>80	79	74	74	70	66	62	58	55	52	49	46	44
14	>80	>80	>80	80	75	75	70	67	62	59	56	53	50	47	45
15+	>80	>80	>80	80	75	75	70	67	62	59	56	53	50	47	45

1206

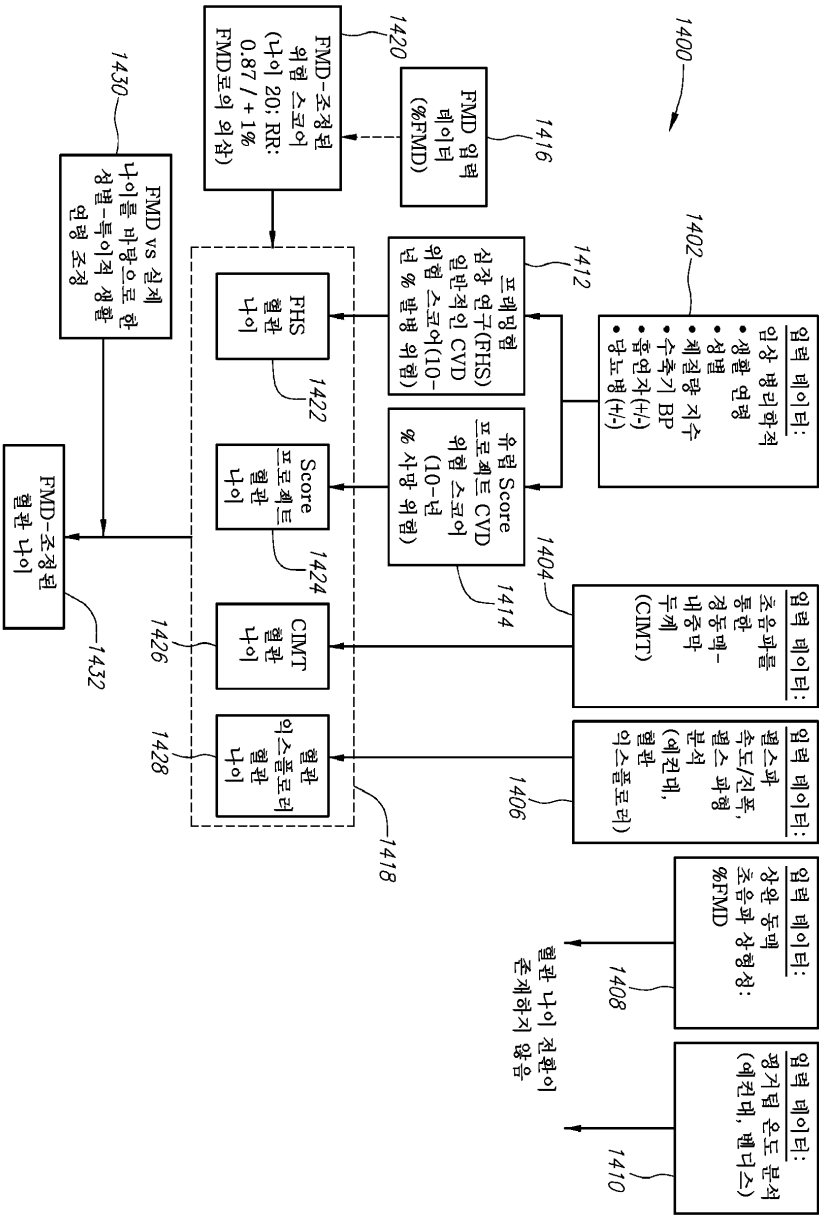
1204

1202

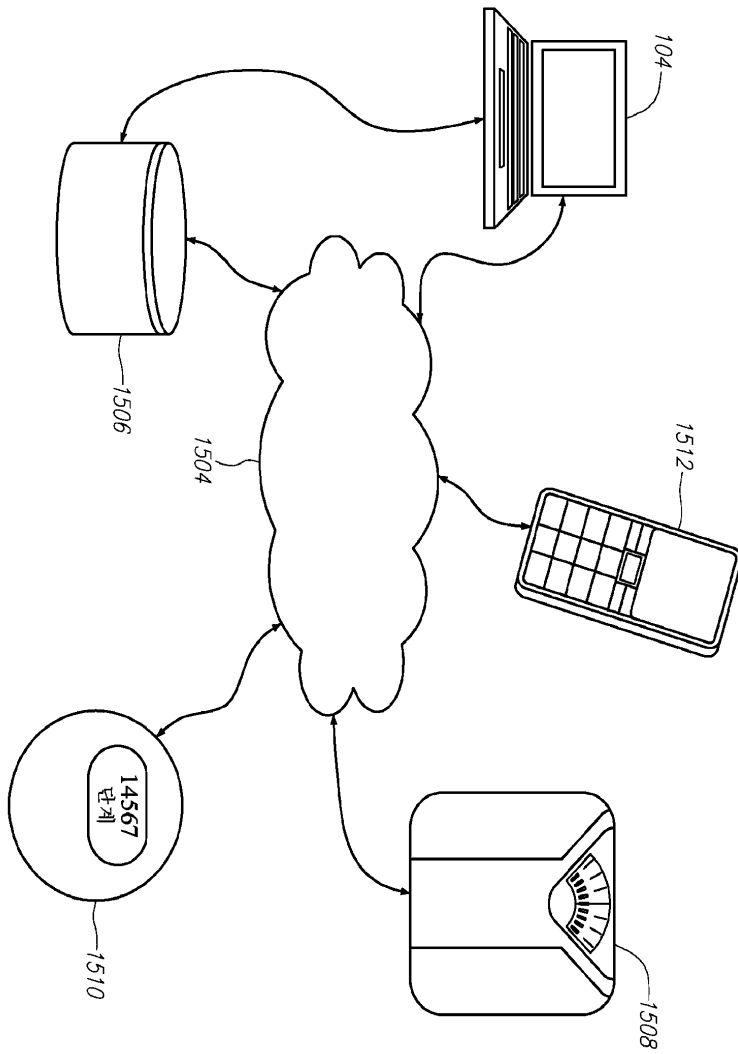
도면13



도면14



도면15



专利名称(译)	标题：用于血管年龄测定的血液介导的血管舒张		
公开(公告)号	KR1020150137060A	公开(公告)日	2015-12-08
申请号	KR1020157025551	申请日	2014-03-13
[标]申请(专利权)人(译)	艾沃锐斯特基因有限公司		
申请(专利权)人(译)	上表的学派，.		
当前申请(专利权)人(译)	上表的学派，.		
[标]发明人	LENEHAN PETER F 레너한피터에프 EVERIST THOMAS STEPHEN III 에버리스트토마스스티븐삼세		
发明人	레너한, 피터에프. 에버리스트, 토마스, 스티븐, 삼세		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/02 A61B5/021		
CPC分类号	A61B5/0022 A61B5/02007 A61B5/02108 A61B5/02116 A61B5/0261 A61B5/0295 A61B5/7275 A61B5/7282 A61B8/06 G16H50/30 Y02A90/24 A61B5/02055 A61B5/4806 A61B5/6898 A61B5/7278 A61B5/742 A61B2560/0475		
代理人(译)	KIM , YOUNG		
优先权	61/778424 2013-03-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

诊断工具104和方法300用于使用血流介导的血管舒张 (FMD) 数据来修改血管年龄评分系统。得到的FMD调整的血管年龄计算器可用于诊断患者发生心血管疾病的可能性。

