

Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете

С.С. Сафарова, к.м. н, доцент

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Application of artificial neural networks to detect bone remodeling changes in diabetes mellitus

S.S. Safarova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Резюме

В статье рассматривается задача идентификации показателей, указывающих на состояние метаболических процессов в костной ткани с применением разработанной методики построения системы поддержки принятия решений на основе искусственной нейронной сети. Разработана методика расчета детерминант риска, помогающая врачу в ранней диагностике для принятия обоснованного решения на основе выявления сдвигов метаболических процессов в костной ткани, увеличивающих риск развития низкотравматических переломов при сахарном диабете.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, диабетическая остеопатия.

Summary

This paper describes the task of authentication of bone turnover indicators using the developed method of building a decision support system based on an artificial neural network. A method has been developed for the calculation of risk determinants, which helps the physician in early diagnosis to make an informed decision, based on the identification of changes in bone turnover that increased risk of fragility fractures in diabetes mellitus.

Key words: artificial neural network, diabetic osteopathy.

Введение

Сахарный диабет (СД) связан с рядом остеометаболических осложнений, одним из которых является диабетическая остеопатия, характеризующаяся сочетанием низкой минеральной плотности кости (МПК) и изменением ее микроархитектоники, что приводит к снижению прочности кости с повышенным риском переломов [1, 10]. Поскольку возраст и характерные для диабета факторы являются важными с точки зрения моделирования алгоритма выявления групп риска, связанных с остеопорозом [2, 8, 9], была разработана математическая модель с применением системы поддержки принятия решений (СППР) на основе искусственной нейронной сети (artificial neural network, ANN), способная рассчитать значения МПК и маркеров костного метаболизма у больных сахарным диабетом только на основе анализа лабораторных данных. С этой целью была смоделирована нейронная сеть, способная спрогнозировать риск остеопоротических изменений в костной ткани у больных сахарным диабетом.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии терапевтической клиники при Азербайджанском

медицинском университете (АМУ) в 2015–17 годах. Все пациенты дали свое письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Методология исследования была одобрена этическим комитетом медицинского университета, на базе которого оно проводилось.

Было проведено поперечное исследование 98 пациентов с СД1 (женщин — 57, мужчин — 41) и 137 пациентов с СД2 (женщин — 85, мужчин — 52), у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Исследуемые были в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст пациентов СД1 — $54,8 \pm 0,7$ и СД2 — $58,4 \pm 0,9$ года соответственно).

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также пациенты с заболеваниями эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, с диабетической нефропатией 4–5-й стадии в анамнезе.

Длительность СД составила $16,6 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,7$ года. Контрольную группу составили 82 пациента (48 женщин и 34 мужчин, $55,97 \pm 0,90$ года) без СД в анамнезе. У всех обследуемых собирался анамнез, числился индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($26,1 \pm 0,2$ и $30,0 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$

соответственно). Однократно определяли среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) — $7,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно.

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию C-терминального телопептида (b-CTX). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе cobas e411 с использованием реагентов Roche Diagnostics (Германия).

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) (денситометр HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A, США) поясничного отдела позвоночника (L1–L4).

Многослойная персептронная нейронная сеть

Многослойный персептрон (MLP) — это модель искусственной нейронной сети с прямой связью, которая отображает наборы входных данных в набор соответствующих выходных данных [3, 4, 5, 7]. Многослойный персептрон состоит из линейной функции

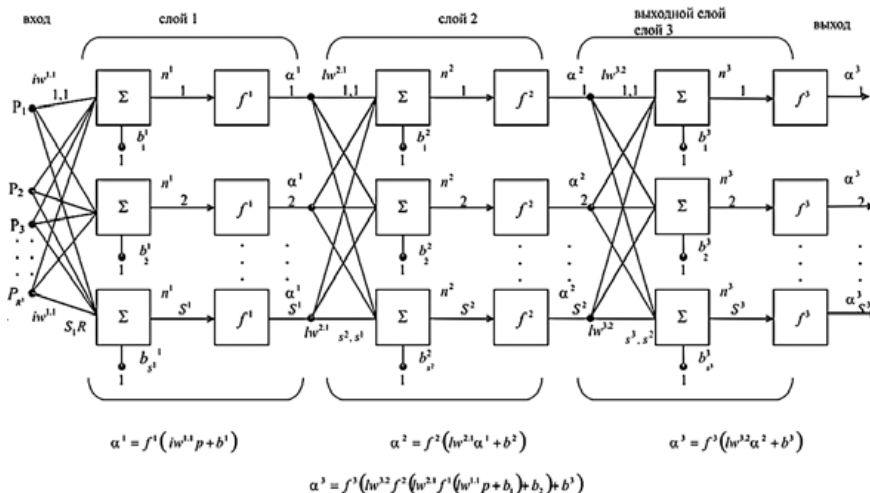


Рисунок 1. Многослойная нейронная сеть.

активации во всех нейронах, то есть простой механизм включения-выключения, позволяющий определить, работает ли нейрон; с помощью линейного алгоритма можно легко доказать, что любое число слоев может быть сведено к стандартной двухслойной модели ввода-вывода. Отличительной особенностью многослойного персептрона является то, что каждый нейрон использует нелинейную функцию активации, которая была разработана для моделирования частоты потенциалов действия биологических нейронов. Эта функция моделируется несколькими способами, но всегда должна быть нормализуемой и дифференцируемой. Математически это сводится к Байесовскому регуляризационному алгоритму с заложенным набором данных, который пытается свести к минимуму ошибку при классификации пациентов с риском остеопороза.

В настоящем исследовании была смоделирована искусственная нейронная сеть, отображающая набор входных данных (в виде ряда исследуемых лабораторных показателей) в набор соответствующих выходных данных (переменных отражающих состояние костного метаболизма). Построение нейронной сети осуществлялось с использованием MATLAB 8.6 (R2015b) [6]. Как и любая нейронная сеть, модель нуждалась в обучении. Алгоритм обучения применялся к динамически построенной нейронной сети для минимизации ошибки путем непрерывного обучения сети до достижения оптимального уровня эффективности. Выполнение подхода проверялось

путем проведения сравнительного исследования, которое включало в себя тестирование динамически построенной сети и представляло сравнительный анализ результатов классификации.

Предлагаемая методика построения самообучающейся прогнозирующей системы с использованием нейронных сетей для интеллектуальной СППР состоит из следующих этапов: постановка задачи, подготовка входных данных, создание и обучение нейросети, включая выбор типа нейронной сети, формирование схемы подачи обучающих данных, которая определяет количество входных сигналов и соответствующих им входных синапсов, а также ответ, включение или выключение нормирования входных данных.

Нормирование входных сигналов представляет собой один из видов предобработки и является исключительно важным в методике создания нейросетевых систем. При нормировании на входной синапс подается не величина параметра (для данного примера), а ее эквивалент, полученный путем пересчета по определенной схеме. Технологический аспект заключается в следующем. Применяемая технология обучения нейронных сетей предусматривает универсальную структуру и алгоритмы обучения для клинических данных любого характера. Однако в результате проводимых нами многочисленных экспериментов было установлено, что наиболее универсальная и быстрообучающаяся архитектура полносвязной сигмоидной (имеющей характеристическую

функцию нейронов) нейросети оптимально работает при нахождении входных параметров в диапазоне от -1 до 1 . Каждый входной сигнал перед подачей на синапс пересчитывается по формуле:

$$NX_i(t) = \frac{X_i(t) - X_i^{\min}}{X_i^{\max} - X_i^{\min}}$$

где $X_i(t)$ — исходный сигнал, $NX_i(t)$ — получаемый нормированный сигнал, X_i^{\min} и X_i^{\max} — соответственно минимальное и максимальное значения интервала входных параметров в поле, подаваемом на синапс i .

Обучение нейросети в нашем случае представляло собой автоматический процесс, который только после его окончания требовал участия специалиста для оценки результатов. Естественно, требовалась корректировка — создание дополнительных сетей с другими параметрами и т.д. для возможности оценить работу системы на любом этапе обучения, протестировав контрольную выборку. Обучение сети продолжалось до тех пор, пока она была способна давать наилучшие возможные результаты на независимых данных. Модель разработанной нейронной сети показана на рис. 1.

В рамках предлагаемой методики, с учетом высокой скорости обучения нейросетей, разработана стратегия, позволяющая обойти вышеуказанный компромисс за счет большего времени, необходимого для обучения. С целью проверки качества обучения нейронной сети проводилось ее тестирование. Тестирование выборки осуществлялось с заранее известными ответами примеров. Таким образом, проверялось, правильно ли сеть определяет ответы примеров и насколько уверенно она это делает. Определенный сетью ответ примера сравнивался с заранее известным. Сначала тестирование проводилось на той выборке, на которой сеть обучалась. При тестировании той же самой обучающей выборки ответы всех примеров определялись правильно. Далее проводилось тестирование аналогичной выборки с заранее известными ответами, но примеры которой не участвовали в обучении сети. После реализации рассмотренных выше этапов нейросеть готова к последнему этапу — прогнозированию показателей.

Таблица

Показатели в виде входных и выходных данных

Входные данные (INPUTS)		Выходные данные (OUTPUTS)	
Параметр	Ед. измерения	Параметр	Ед. измерения
Пол	Муж.— 1, жен.— 2	ALP	Число (IU/L)
Возраст	Число (лет)	PINP	Число (ng/mL)
Вес	Число (кг)	b-CTX	Число (ng/mL)
Рост	Число (см)	T-SD (L1–4)	Число (SD)
BMI	Число (кг/м ²)	Z-SD (L1–4)	Число (SD)
Длит. менопаузы	Число (лет)		
DM	Логическое (да / нет)		
Глюкоза	Число (mmol/L)		
HbA1c	Число (%)		
Холестерин	Число (ng/mL)		
Креатинин	Число (mg/dL)		
GFR	Число (mL/min/1,73 m ²)		
Альбумин	Число (g/dL)		
Инсулин	Число (μU/mL)		
С-пептид	Число (ng/mL)		
HOMA-IR	Число		
iCa	Число (mg/dL)		
Ca ²⁺	Число (mmol/L)		
P ⁺	Число (mg/dL)		
Mg ²⁺	Число (mg/dL)		
K ⁺	Число (mmol/L)		
Na ⁺	Число (mmol/L)		
PTH	Число (pg/dL)		
CT	Число (pg/dL)		
Витамин D3	Число (ng/mL)		

Описанная выше методика построения нейронной сети была применена для моделирования СППР с целью прогнозирования таких показателей, как маркеры ремоделирования костной ткани, минеральная плотность костной массы, раннего диагностирования и оценки риска развития остеопороза при сахарном диабете, то есть показателей, используемых для управления диагностическими процессами. Затем были внесены поправки в веса узлов, основанные на тех исправлениях, которые минимизируют ошибки во всем выводе.

Дизайн исследования

Для анализа связи некоторых параметров нейронной сети с маркерами костного метаболизма и МПК пациентов была проведена оптимизация конструкции на основе планирования исследования. При оптимизации конструкции на основе планирования исследования (используемой в детерминированном методе) каждое изменение значения любой входной переменной требует нового многослойного анализа персептрона. В результате создается новый слой, который управляет реализацией функции аппроксимации многослойного персептрона, выраженной как функция всех выбранных входных переменных. Метод на основе планирования исследования генерирует поверхность отклика, используя алгоритмы кривой и подгонки поверхности, чтобы «подогнать» выходные данные как функцию входных данных. Для этого требуется группа точек проектирования, где каждая точка создается посредством обучения конкретной модели нейронной сети.

Для определения поверхностей отклика необходимо оценить производные высшего порядка результатов многослойного персептрона по выбранным входным переменным, где порядок производных соответствует порядку функции аппроксимации.

Для выявления связи между результатами лабораторного исследования и параметрами костного метаболизма был разработан метод анализа факторов риска развития остеопороза. Анализ включал исследование ряда гормонов, показателей

функционального состояния почек, ионного баланса крови, маркеров костного ремоделирования, а также результатов рентгеноостеоденситометрии пациента. Изучение вышеперечисленных данных пациента дало исследователям список из 30 переменных, включая значение МПК для каждого из пациентов. Все рассмотренные переменные согласно предыдущим медицинским исследованиям оказывают влияние на развитие остеопороза. Эти переменные включали также такие факторы, как возраст, пол, рост, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность менопаузы у женщин, гликемический индекс, тип и длительность сахарного диабета и т.п.

Результаты исследования

Для обнаружения связи вышеперечисленных переменных с МПК и значениями маркеров костного ремоделирования было решено использовать в качестве входных переменных 25 показателей, полученных в результате обследования, в котором в качестве выходных переменных использовались МПК и маркеры

костного ремоделирования. В табл. представлены вышеуказанные показатели в виде входных и выходных переменных.

Как уже объяснялось в материалах и методах, была построена модель зависимости, где входом сети являлись показатели sex (пол), age (возраст), weight (вес), height (рост), BMI (индекс массы тела), DM (сахарный диабет), menopause, глюкоза, HbA1c (гликозилированный гемоглобин), альбумин, холестерин, креатинин, инсулин, С-пептид, HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности), iCa (Общий Ca), Ca²⁺, P⁺, Mg²⁺, K⁺, Na⁺, GFR (скорость клубочковой фильтрации), PTH (паратирин), CT (кальцитонин), витамин D₃, а выходом нейронной сети являются показатели ALP (общая щелочная фосфатаза), PINP (N-концевой пропептид проколлагена I типа), b-CTX (C-терминальный телопептид продукт деградации коллагена I типа), T-SD (L1–4) (T-критерий МПК поясничного отдела позвоночника), Z-SD (L1–4) (Z-критерий МПК поясничного отдела позвоночника).

Рисунок 2. Пример проводимого нейронной сетью расчета.

Топология модели состояла из входного, скрытого и выходного слоев. Модель с окончательными параметрами искусственной нейронной сети была обучена с использованием данных 80% пациентов из базы данных, выбранной случайным образом. Данные остальных 20% пациентов были использованы для проверки результатов. Среднее значение абсолютной погрешности измерений у этих пациентов составило 2,09%.

Обсуждение

Искусственные нейронные сети демонстрируют способность моделировать сложные отношения между переменными для идентификации групп с риском развития остеопороза или переломов из общей категории лиц больных сахарным диабетом. Исследование, описанное в данной статье, демонстрирует пользу методов машинного обучения, таких как искусственные нейронные сети, для изучения взаимосвязи между МПК и маркерами костного ремоделирования с рядом факторов, связанных с сахарным диабетом (гликемическим контролем, ионным гомеостазом и функцией почек). Искусственная нейронная сеть использовалась для построения математической модели, которая определяла связь между входными переменными и МПК, а также маркерами костного ремоделирования. В результате были внесены некоторые корректировки в настройки модели для повышения ее адекватности. Дальнейшее дообучение

достигается в ходе ее практической эксплуатации. Процесс обучения продолжался до уменьшения ошибок для всех примеров и останавливался в момент, когда начинала возрастать ошибка в контрольном образце. Для удобства использования был создан визуальный интерфейс, показанный на рис. 2.

Построенная модель нейронной сети способна прогнозировать МПК и значения маркеров костного ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом в соответствии с результатами их лабораторных анализов. Данная модель может быть использована для определения того, какие пациенты должны пройти денситометрию и анализ маркеров костного ремоделирования, чтобы проверить качество кости и предупредить некоторые риски, связанные с остеопорозом.

Выводы

Исследование, описанное в статье, демонстрирует пользу разработанного метода на основе построения интеллектуальной СППР для изучения взаимосвязи между показателями костного метаболизма и рядом факторов, связанных с сахарным диабетом. Использовался алгоритм на основе применения искусственной нейронной сети для построения математической модели, которая определяла взаимосвязь между входными переменными и минеральной плотностью кости, а также маркерами костного ремоделирования. Настоящее исследование

позволило сконструировать диагностический алгоритм, позволяющий стратифицировать пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани при сахарном диабете.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Информация о спонсорстве

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Abdel-Mageed SM, Bayoumi AM, Mohamed EI. Artificial neural networks analysis for estimating bone mineral density in an Egyptian population: towards standardization of DXA measurements // *American Journal of Neural Networks and Applications*.— 2015.— No. 1, T. 3.— С. 52–56. DOI: 10.11648/j.ajnn.20150103.11.
2. Cruz AS, Lins HC, Medeiros RVA, et al. Artificial intelligence on the identification of risk groups for osteoporosis, a general review // *BioMed Eng OnLine*.— 2018.— No. 1, T. 17.— С. 12. doi.org/10.1186/s12938-018-0436-1.
3. de Cos Juez F. J., Suárez-Suárez M.A., Sánchez Lasheras F., Murcia-Mazón A. Application of neural networks to the study of the influence of diet and lifestyle on the value of bone mineral density in post-menopausal women // *Mathematical and Computer Modelling*.— 2011.— No. 7–8, T. 54.— С. 1665–1670. doi.org/10.1016/j.mcm.2010.11.069.
4. Ibrahim F, Thio TH, Faisal T, Neuman M. The application of biomedical engineering techniques to the diagnosis and management of tropical diseases: a review // *Sensors (Basel)*.— 2015.— No. 3, T. 15.— С. 6947–6995. DOI: 10.3390/s150306947.
5. Liu Q, Cui X, Chou YC, et al. Ensemble artificial neural networks applied to predict the key risk factors of hip bone fracture for elders // *Biomed Signal Process Control*.— 2015.— № 4, T. 21.— С. 146–56. doi.org/10.1016/j.bspc.2015.06.002.
6. MathWorks. MATLAB. www.mathworks.com, 2017.
7. Motohashi T, Hamada H, Lee J, et al. Factors associated with prolonged length of hospital stay of elderly patients in acute care hospitals in Japan: a multilevel analysis of patients with femoral neck fracture // *Health Policy*.— 2013.— No. 111.— С. 60–7. DOI: 10.1016/j.healthpol.2013.03.014.
8. Pouliakis A, Karakitsou E, Margari N, et al. Artificial neural networks as decision support tools in cytopathology: past, present, and future. *Biomed. Eng. Comput. Biol.*— 2016.— No. 7.— С. 1. doi.org/10.4137/BECB.S31601.
9. Shioji M, Yamamoto T, Iбата T, et al. Artificial neural networks to predict future bone mineral density and bone loss rate in Japanese postmenopausal women // *BMC Research Notes*— 2017. 10: 590. doi.org/10.1186/s13104-017-2910-4.
10. Yu X, Ye C, Xiang L. Application of artificial neural network in the diagnostic system of osteoporosis // *Neurocomputing* — 2016.— T. 214.— С. 376–381. doi.org/10.1016/j.neucom.2016.06.023.

Для цитирования. Сафарова С. С. Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете // *Медицинский алфавит. Серия «Обзорение»*.— 2019.— Т. 2.— 21 (396).— С. 43–46.

