

УДК 616.379-008.64-06:616-091.8:611.018.4-616-008.9-07
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-81-87>

Искусственные нейронные сети в прогнозировании нарушений метаболизма костной ткани при сахарном диабете

Сафарова С.С.

Азербайджанский медицинский университет
Азербайджан, Аз1000, г. Баку, ул. А. Гасымзаде, 14

РЕЗЮМЕ

По мере роста заболеваемости сахарным диабетом, и учитывая существенные социально-экономические последствия, которые влекут за собой низко травматические переломы, возникает необходимость в коррекции стандартов диагностики и сведении к минимуму риска медицинских ошибок, что позволит снизить затраты и добиться лучших результатов в лечении данной категории больных.

Цель: оценка диагностических возможностей метода, основанного на применении искусственной нейронной сети (ИНС) в качестве инструмента прогнозирования изменений процессов репаративного остеогенеза при сахарном диабете.

Материалы и методы. Выборка была сформирована в ходе исследования 235 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа и 82 лиц контрольной группы (всего 317 человек). Далее набор полученных данных был обработан программным обеспечением MATLAB для построения ИНС с обучающим (80%) и тестовым (20%) набором. Модель ИНС обучалась путем оптимизации взаимосвязи между набором входных данных (показатели: пол, возраст, индекс массы тела, длительность диабета и т.д.) с набором соответствующих выходных данных (переменных, отражающих состояние костного метаболизма: минеральную плотность кости, маркеры костного ремоделирования).

Результаты. Базируемый на ИНС алгоритм с высокой точностью способен спрогнозировать значения показателей метаболизма костной ткани обследованных пациентов, сгенерировав выходные данные с помощью глубокого обучения. Процесс машинного обучения повторялся до тех пор, пока не минимизировалась ошибка для всех переменных. Точность валидационного теста для прогнозирования изменения костного метаболизма на основе данных пациентов составила 92,86%.

Заключение. Применение аппарата искусственных нейронных сетей позволило сконструировать вспомогательный инструмент для стратификации пациентов с сахарным диабетом, имеющих нарушения репаративного остеогенеза, что может помочь сократить затраты на обследование, ускорить диагностику за счет быстрого процесса обработки данных и скорректировать процесс лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопатия, нейронные сети

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информационное согласие на участие в клиническом исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (протокол № 02/14 от 12.10.2016).

Для цитирования: Сафарова С.С. Искусственные нейронные сети в прогнозировании нарушений метаболизма костной ткани при сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):81–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-81-87>.

✉ Сафарова Саин Саттар, sainsafarova@gmail.com

Artificial neural networks in predicting impaired bone metabolism in diabetes mellitus

Safarova S.S.

Azerbaijan Medical University
14, A. Gasmzade Str., Baku, Az1000, Azerbaijan

ABSTRACT

Growing incidence of diabetes mellitus (DM), given significant socioeconomic consequences that low-trauma fractures entail, determines a need to improve diagnostic standards and minimize the risk of medical errors, which will reduce costs and contribute to better treatment outcomes in this category of patients.

Aim. To assess diagnostic capabilities of the method based on the use of an artificial neural network (ANN) for predicting changes in reparative osteogenesis in diabetes mellitus.

Materials and methods. A single-center, one-stage, cross-sectional study included 235 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and 82 persons of the control group (the total of 317 patients). Further, the obtained data were processed using the MATLAB software to develop an ANN with a training (80%) and test (20%) set. The ANN model was trained by optimizing the relationship between a set of input data (a number of clinical and laboratory parameters: gender, age, body mass index, duration of diabetes mellitus, etc.) and a set of corresponding output data (variables reflecting the state of bone metabolism: bone mineral density, markers of bone remodeling).

Results. The ANN-based algorithm predicted estimated values of bone metabolism parameters in the examined individuals by generating output data using deep learning. Machine learning was repeated until the error was minimized for all variables. The accuracy of the validation test to predict changes in bone metabolism based on patient data was 92.86%.

Conclusion. The developed ANN-based method made it possible to design an auxiliary tool for stratification of patients with changes in bone metabolism in diabetes mellitus, which will help reduce healthcare costs, speed up the diagnosis due to fast data processing, and customize treatment for this category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, osteopathy, neural networks

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The author states that she received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Azerbaijan Medical University (Protocol No. 02/14 of 12.10.2016).

For citation: Safarova S.S. Artificial neural networks in predicting impaired bone metabolism in diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):81–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-81-87>.

ВВЕДЕНИЕ

По мере роста заболеваемости сахарным диабетом, и учитывая существенные социально-экономические последствия, которые влекут за собой низко травматические переломы, возникает необходимость в улучшении стандартов диагностики и сведении к минимуму риска медицинских ошибок, что позволит снизить затраты и добиться лучших результатов в лечении данной категории больных. Метаданные указывают на более высокую распространенность

костных переломов при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типа, чем в общей когорте обследуемых [1–3]. Методы, обычно используемые для диагностики костных изменений при сахарном диабете, включают анализ гормонального и электролитного гомеостаза, костных маркеров и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA). Все данные методы обладают некоторыми ограничениями, кроме того диагностика осложняется особенностями патогенеза СД и усугубляется нарушением заживления переломов [4].

Традиционно методы диагностики можно свести к минимуму с помощью методов интеллектуального анализа данных, применяемых для выявления и анализа скрытой информации внутри данных для лучшего прогнозирования результатов, ускорения и персонификации процессов диагностики костных изменений при диабете. Эти методы включают искусственный интеллект, статистику, машинное обучение и визуализацию [5].

Ввиду эффективности применяемых в клинической диагностике систем поддержки принятия решений (СППР) на базе искусственных нейронных сетей (ИНС) последние становятся все более востребованным инструментарием для разработки индивидуальных подходов диагностики и прогнозирования ряда заболеваний и создания оптимальной тактики лечения за счет более точного и быстрого анализа сложных взаимодействующих процессов в организме [1, 5]. Тем не менее ИНС никогда не применялась в прогнозировании риска переломов при СД на основе рутинных клинико-лабораторных анализов.

Целью исследования являлась оценка диагностических возможностей метода, основанного на применении ИНС в качестве инструмента прогнозирования изменений процессов репаративного остеогенеза при сахарном диабете.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка была сформирована в ходе одноцентрового, одномоментного, поперечного исследования 235 пациентов с СД 1-го и 2-го типа и 82 лиц контрольной группы. Исследование проводили в 2015–2017 гг. на базе отделения эндокринологии Учебно-терапевтической клиники при Азербайджанском медицинском университете. Оценка интересующих показателей проводилась однократно.

Критерии исключения: переломы в анамнезе, лечение остеопороза, а также другие эндокринопатии, недиабетические заболевания печени и почек, наличие терминальной диабетической нефропатии (IV–V стадии).

У всех пациентов были указаны пол, возраст, длительность диабета, измерены индекс массы тела (ИМТ) и минеральная плотность кости (МПК) по

T- и Z-критерию в люмбальном отделе позвоночника (T-SD L1-4; Z-SD L1-4) и шейке бедренной кости (T-SD ШБ; Z-SD ШБ) методом двухэнергетической рентгеноабсорбциометрии (DXA). Определено содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c), сывороточных маркеров репаративного остеогенеза (щелочная фосфатаза (ALP), аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) и C-терминальный телопептид (b-CTX)), паратирин (ПТГ), кальцитонина (КТ), витамина D₃, инсулина. Измерены индекс НОМА-IR (НОМА-IR), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), альбумин. Установлен ионный баланс крови: кальций общий (tCa) и ионизированный (Ca²⁺), фосфор (P⁺), магний (Mg²⁺), калий (K⁺), натрий (Na⁺).

Статистический анализ. На основе предшествующего клинико-лабораторного исследования был разработан подход к прогнозированию и оценке состояния костной ткани при сахарном диабете на основе ИНС. Данные были собраны у лиц с СД 1-го и 2-го типа и обработаны вариационно-математическими методами статистического анализа с применением программы BioStatPro 6.2.2.0. Далее набор полученных данных был обработан программным обеспечением MATLAB (Attaway, 2022). Обучающий и тестовый набор используемых данных был сохранен на уровне 80 и 20% соответственно с последующей проверкой и нормализацией. Модель ИНС обучалась путем оптимизации взаимосвязи между набором входных данных (показатели: пол, возраст, ИМТ, длительность диабета, HbA1c и т.д.) с набором соответствующих выходных данных (переменных, отражающих состояние костного метаболизма: минеральную плотность кости, маркеры костного ремоделирования). Точность валидационного теста для прогнозирования изменения метаболизма костной ткани, применительно к данным, на которых проводилось обучение, составила 92,86%.

Разработка набора данных. Проведенное исследование является одноцентровым поперечным, включало результаты обследования 98 пациентов с СД 1-го типа, 137 пациентов с СД 2-го типа. Группа контроля состояла из 82 лиц. Характеристики всех 317 пациентов приведены в таблице.

Таблица

Клинические характеристики пациентов, M (95%- ДИ)			
Параметр	Группа с СД1, n = 98	Группа с СД2, n = 137	Контрольная группа, n = 82
Возраст, лет	55,8 (54,4–57,3)	58,4 (57,3–59,5)	55,9 (54,2–57,7)
Пол муж./жен.	41/57	52/85	39/43
ИМТ, кг/м ²	26,1 (25,6–26,5)	30,0 (29,4–30,6)	28,7 (27,9–29,5)
Длительность СД, лет	16,6 (15,4–17,8)	8,1 (7,2–8,8)	–

Окончание табл.

Параметр	Группа с СД1, n = 98	Группа с СД2, n = 137	Контрольная группа, n = 82
HbA1c,%	7,4 (7,1–7,8)	7,5 (7,2–7,8)	4,9 (4,7–5,0)
C-пептид, нг/мл	–	4,3 (1,64–7,4)	3,7 (3,1–4,7)
НОМА-IR	–	8,6 (7,5–9,6)	2,8 (2,4–3,1)
tCa, мг/дл	9,3 (9,1–9,5)	9,4 (9,3–9,5)	9,5 (9,4–9,7)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,09 (1,07–1,11)	1,07 (1,04–1,08)	1,13 (1,11–1,15)
P ⁺ , мг/дл	5,4 (5,2–5,6)	5,0 (4,8–5,2)	5,1 (4,9–5,2)
Mg ²⁺ , мг/дл	1,52 (0,69–2,45)	1,54 (1,45–1,63)	1,75 (1,61–1,89)
K ⁺ , мг/дл	4,4 (3,1–5,9)	4,3(4,1–4,4)	4,3 (4,1–4,5)
Na ⁺ , ммоль/л	142,2 (140,6–143,8)	140,9 (139,6–142,3)	138,5 (137,2–39,6)
Креатинин, мг/дл	0,85 (0,81–0,89)	0,79 (0,76–0,82)	0,75 (0,72–0,78)
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	86,7 (83,1–90,4)	88,5 (85,4–91,5)	95,2 (91,8–98,6)
Альбумин, г/дл	4,2 (4,1–4,3)	4,3 (4,1–4,4)	4,5 (4,3–4,6)
ПТГ, пг/дл	51,16 (47,17–55,13)	51,69 (48,82–54,56)	45,09 (40,38–49,79)
Витамин D ₃ ,нг/мл	24,09 (21,32–26,86)	25,12 (22,98–27,28)	30,41 (26,95–33,86)
КТ, пг/мл	12,07 (9,75–14,38)	10,23 (8,84–11,62)	5,5 (4,19–6,84)
ALP, Ед/л	118,3 (110,1–126,4)	122,2 (116,2–128,1)	123,5 (113,8–133,2)
PINP, нг/мл	40,58 (37,18–43,98)	42,08 (39,81–44,35)	47,09 (42,82–51,35)
b-СТХ, нг/мл	0,525 (0,468–0,582)	0,495 (0,456–0,533)	0,424 (0,383–0,466)
T-критерий (T-SD L1–L4)	-1,4 (-2,2;(-0,9))	-1,08 (-1,3; -0,8)	-0,73 (-1,1; -0,3)
T-критерий (T-SD ШБ)	-1,15 (-1,9;(-0,7))	-1,12 (-1,3; -0,8)	-0,64 (-1,0; -0,2)

В настоящем исследовании была смоделирована ИНС, где входными данными сети являлись показатели: возраст, пол, вес, рост, ИМТ, длительность СД, длительность менопаузы, глюкоза крови, HbA1c, альбумин, креатинин, инсулин, C-пептид, индекс НОМА-

IR, tCa, Ca²⁺, P⁺, Mg²⁺, K⁺, Na⁺, СКФ, ПТГ, КТ, витамин D₃, а выходом ИНС считались показатели: ALP, PINP, b-СТХ, T-SD L1-4, Z-SD L1-4. Входное значение преобразовано в выходное в соответствии с активированными функциями, показанными на рис. 1.

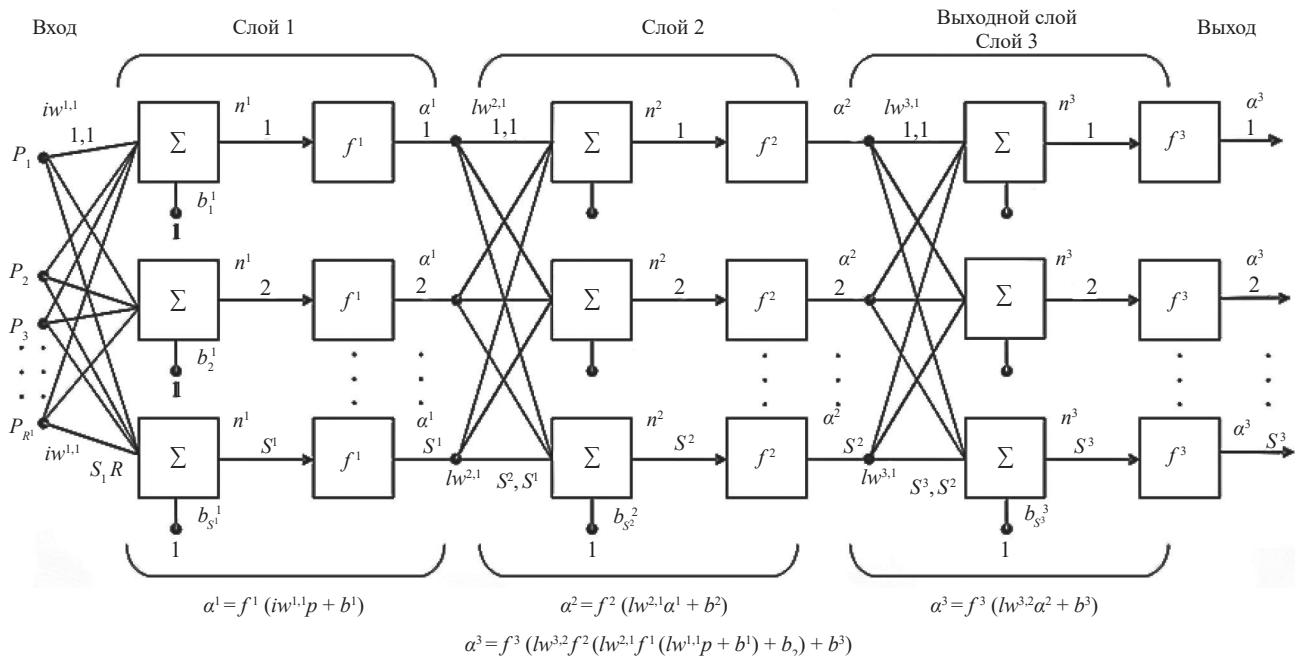


Рис. 1. Многослойная нейронная сеть

Представленный подход построения самообучающейся системы прогнозирования с применением ИНС для интеллектуальной СППР по скринингу состояния репаративного остеогенеза при СД, включал

следующие шаги: постановку задачи, подготовку входных данных, дробление данных на обучающие и тестовые наборы, выстраивание и обучение ИНС, заключающееся в определении модели многослойного

персептрона (MLP), формировании схемы подачи обучающей выборки, обуславливающей входной набор параметров и соответствующие им нейроны выходных сигналов, а также доучивание и в случае надобности перепроектирование на базе оценивания адекватности диагностирования. Осуществлялось нормирование элементов входных сигналов сети (с диапазоном от -1 до 1), где на входной синапс вместо величины переменной выводился ее эквивалент, пересчитанный 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 .

Для обучения ИНС использован байесовский регуляризационный алгоритм (Bayesian Regularization (trainer)). Алгоритм обучения с обратным распространением был основан на алгоритмах поиска по градиентному спуску, которые позволяют изменять вес корреляции для оптимизации модели. Тестовый

набор использовался для проверочного оценивания в конце каждого этапа обучения и тестирования в конце обучения, чтобы получить представление о том, насколько хорошо модель усвоила задачу. Первичное обучение модели проводилось на данных лабораторно-инструментального обследования 317 пациентов, указанных выше (см. табл.). После реализации указанных выше этапов приступали к последнему этапу моделирования ИНС – прогнозированию следующих параметров: биомаркеров репаративного остеогенеза, МПК, позволяющих производить раннюю диагностику нарушений процессов репаративного остеогенеза при СД, т.е. показателей, используемых для мониторинга диагностических процессов.

Практическая реализация нейросетевой модели развития риска остеопоротических изменений в костной ткани при сахарном диабете. Построение ИНС осуществлялось с использованием MATLAB (Attaway, 2022) [6], для удобства пользования клиницистами был разработан визуальный интерфейс с помощью инструмента GUIDE, показанный на рис. 2.

The screenshot shows a software window titled 'modelGUI' with two main sections: 'INPUTS' and 'OUTPUTS'. Each section contains a grid of input fields with numerical values. A 'Predict' button is located at the bottom right of the interface.

INPUTS			
sex	1	tCa	9.5
age	42	iCa	1.11
weight	89	P	6.2
height	176	Mg	1.55
BMI	28.7	K	3.1
DM	12	Na	144
Menopaus	0	GFR	107
Glukoza	13.8	PTH	45
HbA1c	8.2	CT	7
Album	4.2	VitD3	17.4
Xolesterol	283		
Kreatinin	0.89		
Insulin	3.4		
C_pep	0.6		
HOMA_IR	6		

OUTPUTS	
ALP	204.4865
P1NP	75.3808
b_CTX	0.40841
T_L1_4	-0.97737
Z_L1_4	-1.4717

Рис. 2. Пример расчета, проводимого нейронной сетью

РЕЗУЛЬТАТЫ

При СД 1-го типа биохимические маркеры костного ремоделирования и рентгеновская абсорбциометрия являются информативными показателями,

отражающими состояние костного метаболизма. Биомаркеры костного ремоделирования могут иметь большую значимость в отдельных случаях, для оценки состояния костной ткани, когда измерение МПК недостаточно информативно, в частности, на начальных

этапах СД 2-го типа, данные приведены в табл. В связи с текущей ситуацией мы применили ИНС к данным пациентов, чтобы определить точность прогнозов. Были проанализированы данные обследования 317 пациентов, из которых 80 и 20% использовались в качестве обучающих и тестовых наборов соответственно. Была создана модель СППР на основе ИНС для прогнозирования состояния репаративного остеогенеза у конкретного больного диабетом и следующих данных: длительность диабета, уровень HbA_{1c}, витамина D₃ и пр. В процессе разработки СППР в настройки модели были внесены некоторые поправки, повышающие ее адекватность. Последующее до-

обучение обеспечивалось в процессе практической эксплуатации. Процесс обучения продолжался до минимизации ошибки во всех переменных и оставался с начала возрастания ошибки в контрольном образце. Точность валидационного теста для прогнозирования изменения метаболизма костной ткани, применительно к данным, на которых проводилось обучение, составила 92,86%.

Основанный на ИНС алгоритм с высокой точностью спрогнозировал значения показателей костного метаболизма обследованных, сгенерировав выходные данные с помощью реализации скрытого уровня (рис. 3).

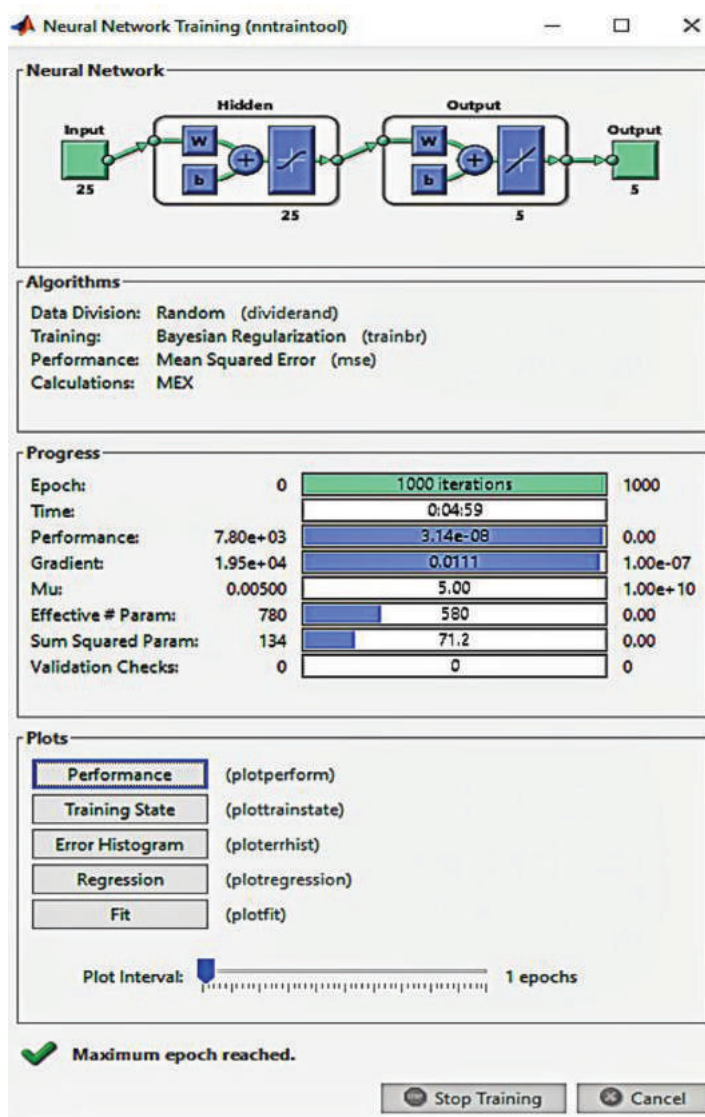


Рис. 3. Схема работы нейронной сети

Итоги анализа продемонстрировали результативность разработанной методики на основе построения интеллектуальной СППР в выявлении

взаимосвязей между параметрами репаративного остеогенеза и группой показателей, связанных с сахарным диабетом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболические нарушения, вызванные СД, могут отрицательно влиять МПК, увеличивая вероятность низкотравматических переломов, исходом которых может стать инвалидность или летальный исход [1, 2]. Прогнозирование риска переломов при сахарном диабете является более сложной задачей, поскольку метод DXA и калькулятор риска переломов FRAX недооценивают риск переломов у лиц с диабетом из-за более высокой МПК [4]. В данных условиях маркеры репаративного остеогенеза могут показать качественное состояние костной ткани. Однако высокая затратность данных методов и низкая оснащенность надлежащим оборудованием в регионах могут затруднить процесс ранней диагностики. Решение данного вопроса возможно с помощью внедрения передовых вычислительных технологий, которые возможно интегрировать в диагностику и прогнозирование изменений репаративного остеогенеза. При этом надо помнить, что в каждом отдельном случае врач имеет дело с патологическим процессом с индивидуальными особенностями, как с известными, так и неизвестными [1]. Использование методов искусственного интеллекта выявляет их широкие возможности и высокую эффективность в установлении связей между данными клинических, инструментальных исследований и симптоматикой заболевания в комплексе, что позволяет считать подобные системы практическим инструментом для врача при анализе и обработке комплексных клинических данных.

Результативность применения математического аппарата ИНС в клинической практике обоснована широким спектром их возможностей в прогнозировании на базе обработки больших, взаимосвязанных, мультипараметрических массивов медицинских данных, что позволяет исключить необходимость дорогостоящей диагностики и избежать выбора ошибочной методики лечения [1, 7]. Смоделированные в этом исследовании алгоритмы классификации и кластеризации данных с использованием ИНС показали

эффективность и с хорошую способность спрогнозировать наличие или отсутствие риска низкотравматических переломов при сахарном диабете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение аппарата искусственных нейронных сетей позволило сконструировать вспомогательный инструмент для стратификации пациентов с сахарным диабетом, имеющих нарушения репаративного остеогенеза, что может помочь сократить затраты на обследование, ускорить диагностику за счет быстрого процесса обработки данных и скорректировать процесс лечения данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Li H.J., Wen Y.H., Liu P.P., Zhang L., Zhang X., Liu Y. et al. Characteristics of bone metabolism in postmenopausal women with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(3):430–438. DOI: 10.1111/cen.14501.
2. Никитина К.И., Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М. Минеральная плотность костной ткани и показатели костного ремоделирования у спортсменов высокой квалификации на этапах годичного цикла подготовки. *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;19(4):43–49. DOI: 10.14529/hsm190406.
3. Prozorova N., Fadeev R., Weber V., Chibisova M., Robakidze N., Prozorova I. et al. Evaluating optical density of alveolar bone in patients with diabetes mellitus using cone-beam computed tomography. *Archiv. Euromedica*. 2021;11(2):108–117. DOI: 10.35630/2199-885X/2021/11/2/28.
4. Kim M., Bak J., Kim S., Son H., Kang S.-S., Hue J. et al. Effect of lumbar epidural steroid injections on osteoporotic fracture and bone mineral density in elderly women with diabetes mellitus. *Pain Research and Management*. 2020;2020:1538029:1–7. DOI: 10.1155/2020/1538029.
5. Ibrahim F., Thio T.H., Faisal T., Neuman M. The application of biomedical engineering techniques to the diagnosis and management of tropical diseases: a review. *Sensors (Basel)*. 2015;15(3):6947–6995. DOI: 10.3390/s150306947.
6. MathWorks. MATLAB (Attaway, 2022). URL: www.mathworks.com
7. Yoon A.P., Chung K.C. Application of deep learning: detection of obsolete scaphoid fractures with artificial neural networks. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. 2021;46(8):914–916. DOI: 10.1177/17531934211026139.

Информация об авторе

Сафарова Саин Сагтар – д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней II, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан, sainsafarova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

(✉) Сафарова Саин Сагтар, sainsafarova@gmail.com

Поступила в редакцию 12.04.2022;
одобрена после рецензирования 26.04.2022;
принята к публикации 12.05.2022