

Є. І. Сокол, П. Ф. Щапов, О. В. Чмихова, В. В. Куліченко

Національний технічний університет «ХПІ», Харків, Україна

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНИХ ТЕСТІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПОЛІНОМІАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ДИНАМІКИ ГЛІКЕМІЇ

Анотація. Предметом дослідження в даній статті є процедура поліноміальної апроксимації динаміки рівня глікемії при активному глюкозотолерантному тестуванні. **Метою роботи** є обґрунтування можливостей зменшення кількості глюкозотолерантних тестів для побудови поліноміальної моделі динаміки глікемії. **Завдання.** На основі результатів біомедичного експерименту дослідити вплив виду діабетичних порушень на метричну відстань між моделями динаміки глікемії. Оцінити вплив зменшення порядку поліноміальної моделі на ступінь ефективності ідентифікації діабетичного стану прямим порівнянням міжфункціональних відстаней для моделей, що відповідають різним діабетичним станам. Підтвердити отримані результати порівнянням локалізованих вейвлет-спектрів для досліджуваних поліноміальних моделей динаміки глікемії. **Висновки.** Показана можливість відновлення моделей динаміки глікемії в формі поліноміальних регресій. Доведено ефективність такого відновлення для поліномів зниженого (2-го порядку), що забезпечує зменшення кількості глюкозотолерантних тестів більш, ніж в 2 рази при експрес-діагностиці цукрового діабету.

Ключові слова: діабетичний стан; динаміка глікемії; параметрична ідентифікація; поліноміальна модель.

Вступ

Незважаючи на багаторічну історію математичного моделювання процесів вуглеводного обміну, ще не було запропоновано досить адекватної моделі цих процесів, на основі якої можна було б побудувати реальну, ефективну біотехнічну систему діагностики цукрового діабету. В даний час єдиною можливою основою такої біотехнічної системи може бути лише простий пероральний тест толерантності до глюкози, що масово проводиться в кожній клініці. Однак, вже давно відомо, що його дані визначаються не тільки станом системи вуглеводного обміну, що діагностується, але також ентеральними факторами, що до останнього часу не піддавалися контролю [1, 2], і яким в математичному моделюванні перорального тесту толерантності до глюкози не приділялося належної уваги.

Метою роботи є ймовірно-статистичне обґрунтування зменшення кількості глюкозотолерантних тестів, при діагностиці діабетичних станів, за рахунок використання параметричних поліноміальних моделей ідентифікації динаміки глікемії.

Основними завданнями, що забезпечують досягнення поставленої мети, є такі:

- 1) дослідити вплив виду діабетичних порушень на метричну відстань між моделями динаміки глікемії;
- 2) оцінити вплив зменшення порядку поліноміальної моделі на ступінь ефективності ідентифікації діабетичного стану прямим порівнянням міжфункціональних відстаней для моделей, що відповідають різним діабетичним станам;
- 3) підтвердити збільшення міжфункціональних відстаней порівнянням локалізованих вейвлет-спектрів для досліджуваних поліноміальних моделей динаміки глікемії при різних діабетичних станах.

Дослідження впливу виду діабетичних порушень на метричну відстань між моделями динаміки глікемії

Для дослідження можливостей отримання додаткової параметричної інформації про ступінь відмінностей між різними моделями динаміки глікемії

було проведено відновлення таких моделей у вигляді поліноміальних регресій різних порядків:

$$a) L = 2(m = 3); \quad б) L = 4(m = 5).$$

Таке відновлення проводиться за глікемічними даними 120 пацієнтів діабетологічної клініки з експертним діагнозом ПТГ (порушення толерантності до глюкози) або N(норма) стандартної формалізованої системи діагностики цукрового діабету (ВОЗ-85), [3]. Зважаючи на обмеженість використовуваної вибірки, остання була розділена на дві однакові (об'ємом $N = 60$) частини. За першою проводилося обчислення поліноміальних функцій, а по другій здійснювалося оцінювання міжфункціональної відстані між досліджуваними поліномами. Потім перша і друга частини мінялися місцями і проводилося повторне оцінювання міжфункціональної відстані. Після цього оцінки відповідних міжфункціональних відстаней усереднювалися. Такий підхід реалізує широко використовуваний в практиці параметричної ідентифікації, по обмеженим вибіркам, метод іспиту [4]. Цей метод, на відміну від традиційного методу перекласифікації, дозволяє зменшити зміщення одержуваних оцінок, оскільки навчальна і контрольна вибірки розділені (при перекласифікації ці вибірки суміщені) [4].

Діагноз здійснювався за двома інформативними ознаками g_b і g_{120} . Всі пацієнти були розкласифіковані, формально, на 4 групи по зростанню (від групи № 1 до групи № 4) тяжкості діабетичних порушень (табл. 1).

Таблиця 1 – Класи діабетичних станів по послідовним діагностичним ознакам (N – норма, ПТГ – порушення толерантності до глюкози) для контрольної групи з 60 пацієнтів

№ класу	Стандартний діагноз за ознаками		Кількість пацієнтів за класом стану
	g_b	G_{120}	
1	N	N	40
2	N	ПТГ	2
3	ПТГ	N	16
4	ПТГ	ПТГ	2

Клас № 1 відповідає відсутності діабетичної патології (норма). Номери класів 2, 3 і 4 відповідають збільшенню тяжкості діабетичного порушення.

Вагова функція на загальному інтервалі спостереження $T \in [0, 300]$ (хв) була обрана постійною:

$$P(x) = N^{-1}. \quad (1)$$

Усереднені (на етапі навчання) поліноми четвертого порядку $\bar{F}^{(1)}(t_i), \dots, \bar{F}^{(4)}(t_i)$ мають такий вигляд:

$$\bar{F}^{(1)}(t_i) = -1,3 \cdot 10^{-6} t_i^4 + 5,2 \cdot 10^{-4} t_i^3 - 7,110^{-2} t_i^2 + 3,4 t_i + 87,75; \quad (2)$$

$$\bar{F}^{(2)}(t_i) = -1,3 \cdot 10^{-6} t_i^4 + 5,4 \cdot 10^{-4} t_i^3 - 7,4 \cdot 10^{-2} t_i^2 + 3,4 t_i + 109,058; \quad (3)$$

$$\bar{F}^{(3)}(t_i) = -2,3 \cdot 10^{-6} t_i^4 + 8,8 \cdot 10^{-4} t_i^3 - 11,1 \cdot 10^{-2} t_i^2 + 5,2 t_i + 86; \quad (4)$$

$$\bar{F}^{(4)}(t_i) = -2,7 \cdot 10^{-7} t_i^4 + 2,8 \cdot 10^{-4} t_i^3 - 7 \cdot 10^{-2} t_i^2 + 5,1 t_i + 116. \quad (5)$$

Відповідні усереднені поліноми другого порядку представлені виразами:

(6)-(9)

$$\bar{F}^{(1)}(t_i) = -9,9^{-3} t_i^2 + 1,3 t_i + 87,75; \quad (6)$$

$$\bar{F}^{(2)}(t_i) = -10,2 \cdot 10^{-3} t_i^2 + 1,2 t_i + 109,058; \quad (7)$$

$$\bar{F}^{(3)}(t_i) = -11,9 \cdot 10^{-3} t_i^2 + 1,9 t_i + 86; \quad (8)$$

$$\bar{F}^{(4)}(t_i) = -26,5 \cdot 10^{-3} t_i^2 + 3,4 t_i + 116. \quad (9)$$

Введемо позначення $\rho_L(\cdot)$ для відстані між порівнюваними функціями, замінивши «крапкою» позначення цих функцій всередині дужок.

$$\rho_L^{(\Theta)}(\cdot/l) = \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[F_i^{(l)}(t_i) - \bar{F}^{(\Theta)}(t_i) \right]^2 \right\}^{1/2}. \quad (10)$$

У табл. додатку А.2 [3] представлені результати розрахунку близькості в метриці L_P^2 відновлених поліноміальних функцій 2-го і 5-го порядків для станів № 1, № 2, № 3 та № 4 по відношенню до усередненої поліноміальної функції стану № 1 (для 40 здорових пацієнтів контрольної групи).

У табл. 2 надані результати розрахунку середнього значення відстані $\rho_L(\cdot)$ для двох варіантів відновлення ($L=2$ та $L=4$). Інтервал дискретизації по осі часу був обраний рівним значенням 1 хв, що відповідає $N = 300$ числу умовних відліків для часу t . Табл. 2 показує, що з ростом тяжкості діабетичного порушення (збільшенням № класу) середня відстань $\rho_L(\cdot)$ в метриці L_P^2 , щодо класу № 1 (норма) – зростає. Це дозволяє використовувати відстань $\rho_L(\cdot)$ для параметричної ідентифікації класів діабетичних порушень по поліноміальним моделям динаміки глікемії.

Таблиця 2 – Оцінки середніх значень для міжфункціональних відстаней в метриці L_P^2 по класах діабетичних порушень (по відношенню до класу № 1)

Порядок поліноміальної регресії	Відстані $\rho_L^{(\Theta)}, \Theta = \overline{1, 4}$			
	$\rho_L^{(1)}(\cdot)$	$\rho_L^{(2)}(\cdot)$	$\rho_L^{(3)}(\cdot)$	$\rho_L^{(4)}(\cdot)$
$L = 2$	3,198	16,952	20,271	44,671
$L = 2$	11,294	24,789	25,554	54,836

Оцінка впливу зменшення порядку поліноміальної моделі на ступінь ефективності ідентифікації діабетичного стану

Таку оцінку можна здійснити, використовуючи два варіанти ймовірно-статистичного аналізу порівнюваних поліномів малого ($L = 2$) і великого ($L = 4$) порядків: а) пряме порівняння міжфункціональних відстаней; б) порівняння локалізованих вейвлет-спектрів.

На рис. 1 представлені графічно результати прямого порівняння, що відображає вплив порядку поліноміальної регресії на міжфункціональні відстані в метриці L_P^2 по класах діабетичних порушень, коли останні представлені за ступенем своєї тяжкості.

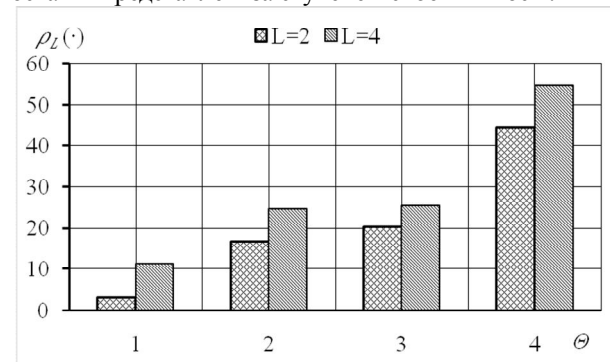


Рис. 1. Вплив порядку поліноміальної регресії на міжфункціональні відстані в метриці L_P^2 за класами діабетичних порушень

Рис. 1 і табл. 2 показують, що зі збільшенням порядку L поліноміальної регресії (фактично, збільшення числа інформативних параметрів) відстані $\rho_L(\cdot)$ ростуть, що свідчить про потенційне підвищення ефективності ідентифікації.

Якщо застосувати локалізований спектральний вейвлет-аналіз порівнюваних поліномів і оцінити, при цьому, пряму різницю між їх вейвлет-спектрами, то висновок, зроблений по табл. 2 і рис. 1, отримує додаткове обґрунтування.

Ідентифікаційні властивості порівнюваних поліномів 2-го і 4-го порядків добре ілюструють їх тривимірні вейвлет-спектри [5].

На рис. 2 представлені такі 3-х мірні спектри в просторі вейвлет-коефіцієнтів $W_x(a_j, b_i | \Theta_l)$ для двох станів Θ_1 і Θ_4 ($l=1,4$). Рис. 2 наочно ілюструє відмінності в моделях спектральної нестационарності поліномів 2-го порядку для ідентифікованих біологічних станів. Щоб підкреслити ефективність таких відмінностей при збільшенні міжфункціона-

льної відстані між ідентифікованими біологічними станами були розраховані різниці 3-х мірних вейвлет-спектрів для станів Θ_1 (норма) і Θ_l (l -те порушення норми) при дослідженні 2-х варіантів такої різниці: $l = 2$ (а) і $l = 3$ (б), рис. 3. Пряма різниця між порівнюваними вейвлет-спектрами розраховувалася за рівнянням

$$\Delta_{1,l}(a_j, b_i) = W_x(a_j, b_i | \Theta_1) - W_x(a_j, b_i | \Theta_l).$$

Рис. 3 наочно показує, що зі збільшенням міжфункціональної відстані різниця $\Delta_{1,l}(a_j, b_i)$ збільшується (для пари $\Theta_1 - \Theta_4$ ця різниця більше, ніж для пари $\Theta_1 - \Theta_2$).

Висновки

1. Доведено можливість відновлення моделей динаміки глікемії для подальшої їх ідентифікації в

метриці L_p^2 середньоквадратичної міжфункціональної відстані. Встановлено, що на величину цієї відстані впливає вибір порядку поліноміальної регресії.

2. Використання середньоквадратичної міжфункціональної відстані для класифікації пацієнтів з різним рівнем тяжкості цукрового діабету показало, що зі збільшенням порядку L поліноміальної регресії (фактично, збільшення числа інформативних параметрів) відстані $\rho_L(\cdot)$ ростуть, що свідчить про потенційне підвищення ефективності ідентифікації, коли динамічна модель представлена поліномом.

3. Доведено, що зменшення порядку поліноміальної моделі динаміки глікемії зберігає інформаційну значимість полінома 2-го порядку для ідентифікації діабетичного стану і дозволяє використовувати тільки два глюкозотолерантних тести, розділених нормативно фіксованим інтервалом часу.

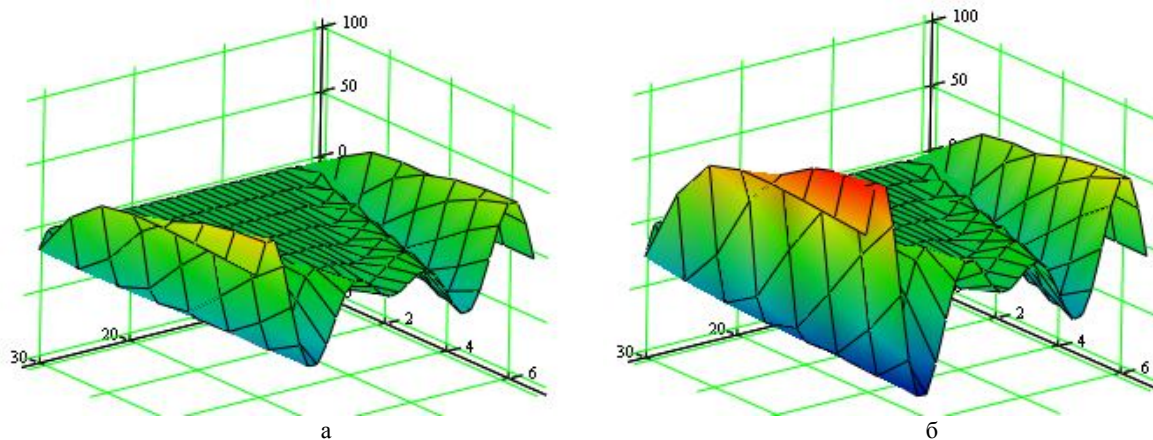


Рис. 2. Трьохвимірні вейвлет-моделі поліноміальних перетворень порядку $L = 2$ для біологічних станів Θ_1 (а) і Θ_3 (б)

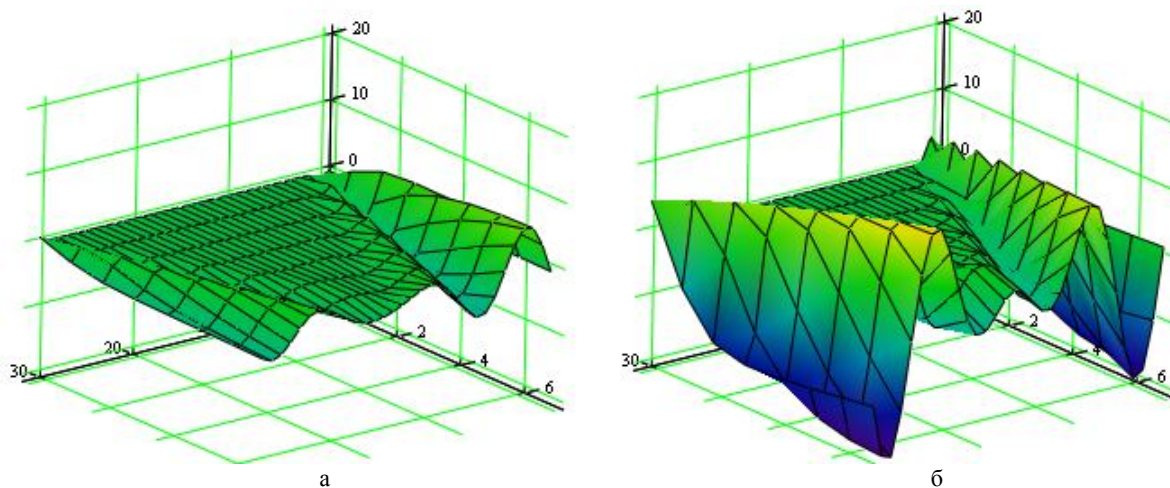


Рис. 3. Трьохвимірні вейвлет-моделі різниць $\Delta_{1,l}(a_j, b_i)$ для спектрів поліноміальних перетворень ($L = 2$) для пар біологічних станів $\Theta_1 - \Theta_2$ (а) і $\Theta_1 - \Theta_4$ (б)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах, т. 1. Москва: Мир, 1993. 384 с.
2. Генес С. Г., Журова М. В., Полторац В. В. Современные представления о механизме секреции инсулина. *Проблемы эндокринологии*. 1980. Т. 26, № 5. С. 73–79.
3. Лапта С.С. Методы повышения диагностической эффективности глюкозотолерантных тестов (на основе математического моделирования динамики гликемии): Дис. канд. техн. наук: 05.11.17 / ХНУРЕ, Х., 2004. 220 с.
4. Раудис Ш. Ограниченность выборки в задачах классификации. *Статистические проблемы управления*. Вильнюс, 1976. Вып. 18. С. 5–185.

5. Кветний Р. Н., Бочков Є. М. Метод виділення контурів на основі вейвлет-перетворення з використанням двовимірних фільтрів. *Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія*. 2010, № 3. С. 26–34.
6. Новиков Л. В. Основы вейвлет-анализа сигналов. 1999. 152 с.

REFERENCES

1. Marri, R., Grenner, D., Meyes, P. and Roduell, V. (1993), *Human biochemistry*, vol. 1, Mir, Moscow, 384 p.
2. Genes, S.G., Zhurova, M.V. and Poltorak V.V. (1980), "Modern ideas about the mechanism of insulin secretion", *Problems of endocrinology*, Vol. 26, pp. 73–79.
3. Lapta, S.S. (2004), *Methods for increasing the diagnostic effectiveness of glucose tolerance tests (based on mathematical modeling of glycemic dynamics)*, Dis. PhD 05.11.17, 220 p.
4. Raudis, Sh. (1976), "Limited sampling in classification problems". *Statistical management problems*, Issue 18, pp. 5–185.
5. Kvetniy, R.N. and Bochkov, E.M. (2010), "Wavelet Transform Selection Method Using Two-Dimensional Filters", *Information technology and computer engineering*, – vol. 3. pp. 26–34.
6. Novikov L.V. (1999), *Signal Wavelet Analysis Basics*, 152 p.

Received (Надійшла) 31.07.2019

Accepted for publication (Прийнята до друку) 11.09.2019

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / ABOUT THE AUTHORS

Сокол Євген Іванович – доктор технічних наук, професор, ректор, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна;

Yevgen Sokol – Doctor of Technical Sciences, Professor, Rector, National Technical University «KhPI», Kharkiv, Ukraine; e-mail: sokol@kpi.kharkov.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-9272>

Щапов Павло Федорович – доктор технічних наук, професор кафедри промислової і біомедичної електроніки, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна;

Pavlo Shchapov – Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University «KhPI», Kharkiv, Ukraine; e-mail: shapov.p.f@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-0790>

Чмыхова Оксана Володимирівна – асистент кафедри промислової і біомедичної електроніки, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна;

Oksana Chmykhova – Assistant of Department of Industrial and Biomedical Electronics, NTU «KhPI», Kharkiv, Ukraine; e-mail: zana6732@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-9701>

Куліченко Вячеслав Вікторович – кандидат технічних наук, доцент кафедри промислової і біомедичної електроніки, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна;

Viacheslav Kulichenko – PhD of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University «KhPI», Kharkiv, Ukraine; e-mail: kulichenko.viacheslav@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-3237>

Повышение эффективности глюкозотолерантных тестов при использовании полиномиальных моделей динамики гликемии

Е. И. Сокол, П. Ф. Щапов, О. В. Чмыхова, В. В. Куличенко

Аннотация. Предмет исследования. Процедура полиномиальной аппроксимации динамики уровня гликемии при активном глюкозотолерантном тестировании. **Цель работы.** Обоснование возможностей уменьшения количества глюкозотолерантных тестов для построения полиномиальной модели динамики гликемии. **Задание.** На основе результатов биомедицинского эксперимента исследовать влияние вида диабетических нарушений на метрическое расстояние между моделями динамики гликемии. Оценить влияние уменьшения порядка полиномиальной модели на степень эффективности идентификации диабетического состояния прямым сравнением межфункциональных расстояний для моделей, соответствующих разным диабетическим состояниям. Подтвердить полученные результаты сравнением локализованных вейвлет-спектров для исследуемых полиномиальных моделей динамики гликемии. **Выводы.** Показана возможность восстановления моделей динамики гликемии в форме полиномиальных регрессий. Доказана эффективность такого восстановления для полиномов пониженного (2-го порядка), что обеспечивает уменьшение количества глюкозотолерантных тестов более, чем в 2 раза при экспресс-диагностике сахарного диабета.

Ключевые слова: диабетическое состояние; динамика гликемии; параметрическая идентификация; полиномиальная модель.

Improving the effectiveness of glucose tolerance tests using polynomial glycemic dynamics models

Ye. Sokol, P. Shchapov, O. Chmykhova, V. Kulichenko

Abstract. The subject. The procedure for polynomial approximation of the dynamics of the level of glycemia with active glucose tolerance testing. **Objective.** The rationale for reducing the number of glucose tolerance tests to build a polynomial model of the dynamics of glycemia. **The task.** Based on the results of a biomedical experiment, to study the effect of the type of diabetic disorders on the metric distance between the glycemic dynamics models. To evaluate the effect of decreasing the order of the polynomial model on the degree of effectiveness of identification of a diabetic state by direct comparison of inter functional distances for models corresponding to different diabetic states. Confirm the results by comparing the localized wavelet spectra for the studied polynomial models of glycemic dynamics. **Conclusions.** The possibility of restoring glycemic dynamics models in the form of polynomial regressions is shown. The effectiveness of such recovery for reduced polynomials (2nd order) has been proven, which ensures a decrease in the number of glucose tolerance tests by more than 2 times for rapid diagnosis of diabetes.

Keywords: diabetic state; glycemic dynamics; parametric identification; polynomial model.