

НОВЫЙ КОМПЬЮТЕРНЫЙ АЛГОРИТМ РАСЧЕТА СРЕДНЕЙ АМПЛИТУДЫ ГЛИКЕМИЧЕСКИХ ЭКСКУРСИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ КРОВИ

Русанов А.Н.¹, Родионова Т.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, e-mail: rodionova777@mail.ru

Средняя амплитуда гликемических экскурсий (MAGE) – один из наиболее распространенных параметров, используемых для изучения вариабельности гликемии при сахарном диабете. Цель нашей работы: разработать точный компьютерный алгоритм вычисления MAGE на основании данных самостоятельного мониторинга глюкозы крови; оценить эффективность нового алгоритма в сравнении с существующими автоматизированными методами, выполняющими схожие задачи. Нами разработан алгоритм на базе Microsoft Office Excel, представляющий собой цепочку логических формул с последовательным анализом колебаний гликемии в соответствии с оригинальным способом вычисления MAGE. В ходе исследования выполнен анализ данных самостоятельного мониторинга глюкозы крови 60 пациентов с сахарным диабетом, после чего рассчитан показатель MAGE тремя методами: оригинальным графическим способом, разработанным алгоритмом, программой EasyGV. Далее мы оценили согласованность результатов, полученных с помощью компьютерных методик, с результатами стандартного способа определения MAGE. Статистическая обработка данных проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, анализа по методу Блэнда–Альтмана. Проведенный анализ продемонстрировал высокую степень согласованности созданного нами алгоритма с контрольным методом. Программа EasyGV показала меньшую степень согласованности с контрольным методом и имела статистически значимую систематическую погрешность. Таким образом, разработанный алгоритм вычисления MAGE представляется перспективным для дальнейшего развития технологий оценки вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, средняя амплитуда гликемических экскурсий, самостоятельный мониторинг глюкозы крови.

A NEW COMPUTER ALGORITHM FOR CALCULATING THE MEAN AMPLITUDE OF GLYCEMIC EXCURSIONS USING SELF-MONITORING BLOOD GLUCOSE DATA

Rusanov A.N.¹, Rodionova T.I.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saratov, e-mail: rodionova777@mail.ru

The mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) is one of the most common parameters used for glycemic variability research in diabetes mellitus. The purpose of our scientific work: to develop the accurate computer algorithm for MAGE calculating based on data from self-monitoring of blood glucose; to evaluate the efficiency of new algorithm in comparison with current automated methods which have similar tasks. We have designed the algorithm based on Microsoft Office Excel, which is the chain of logical formulas with the consequent analysis of glycemic fluctuations in accordance with the original method of MAGE calculating. In the process of study, the analysis of data on self-monitoring of blood glucose of 60 patients with diabetes mellitus was performed, whereafter the MAGE parameter was calculated by three ways: the original graphic method, the developed algorithm, the EasyGV program. Then we evaluated the consistency of the results obtained by computer techniques and the results of the standard method of MAGE determination. Statistical data processing was carried out using the Spearman rank correlation coefficient, Bland-Altman analysis. The analysis showed a high degree of consistency between the created algorithm and the reference method. The EasyGV program showed a lower degree of consistency with the reference method, and also had a statistically significant systematic bias. Therefore we suppose developed algorithm to be advanced one for the further development of technologies for glycemic variability assessment for patients with diabetes.

Keywords: glycemic variability, mean amplitude of glycemic excursions, self-monitoring of blood glucose.

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, значимость которой неуклонно возрастает [1]. Основополагающий принцип лечения СД и

профилактики его осложнений – поддержание адекватного гликемического контроля, одной из важных характеристик которого является обеспечение невысокой вариабельности глюкозы крови [2].

В последнее время накапливается все больше данных о влиянии вариабельности гликемии (ВГ) на развитие диабетических осложнений [3, 4], однако вопрос о стандартизации методов ее оценки остается открытым [5]. На настоящий момент предложено большое количество показателей ВГ [3, 6], одним из которых является средняя амплитуда гликемических экскурсий.

Средняя амплитуда гликемических экскурсий (Mean amplitude of glycemic excursions, *MAGE*) – параметр ВГ, представляющий собой среднее арифметическое амплитуд колебаний гликемии, превышающих величину 1 стандартного отклонения (Standart Deviation, *SD*).

Впервые параметр *MAGE* был предложен F.J. Service и соавт. [7]. В этой же работе подробно описан графический способ расчета этого показателя, признающийся большинством исследователей «золотым стандартом» [8, 9, 10]. В последующем было разработано несколько формул для расчета *MAGE*, среди которых в литературе наиболее часто используется следующая:

$$MAGE = \sum \frac{\lambda}{x}, \text{ если } \lambda > 1 \nu,$$

где λ – амплитуда отдельного колебания гликемии, x – количество колебаний, ν – стандартное отклонение от среднего уровня гликемии за 24-часовой период [6]. При расчете *MAGE* оригинальным способом наиболее трудоемким этапом является определение значения λ с учетом целого ряда критериев [7], что приводит к большим временным затратам при вычислении и оператор-зависимости метода [10]. В связи с этим актуальной проблемой является создание компьютерных алгоритмов вычисления *MAGE*. В настоящее время создано несколько программ для расчета этого параметра, основанных на методе непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и имеющих хорошую сопоставимость с оригинальным графическим способом расчета [8, 9].

Самостоятельный мониторинг глюкозы крови (СМГК) – альтернатива НМГ при первичном сборе информации о вариабельности гликемии. В основе СМГК лежит анализ данных самоконтроля пациентов, полученных с помощью индивидуальных глюкометров, что обуславливает доступность и невысокую стоимость метода. Учитывая указанные особенности, СМГК широко используется для анализа ВГ за длительные промежутки времени, а также в больших группах пациентов [11, 12]. При анализе актуальной литературы найдено мало публикаций о компьютерных методиках, оптимизирующих вычисление *MAGE* на основании данных СМГК. Нами выявлена информация только об одной программе,

имеющей функцию расчета MAGE с использованием данных СМГК, – калькуляторе «EasyGV» [13]. В недавней статье авторы EasyGV опубликовали данные о точности показателей ВГ, рассчитываемых с помощью разработанной ими программы [14]. Главным недостатком EasyGV был назван расчет параметра MAGE ввиду проблем в логическом анализе колебаний гликемии, приводящих к неточности вычисления.

Все вышеуказанное привело нас к мысли о создании собственного компьютерного алгоритма расчета MAGE на основании данных СМГК, принципы работы которого базировались бы на оригинальном графическом методе.

Цель исследования: разработать точный компьютерный алгоритм вычисления средней амплитуды гликемических экскурсий на основании данных самостоятельного мониторинга глюкозы крови, оценить эффективность нового алгоритма в сравнении с существующими автоматизированными методами, выполняющими схожие задачи.

Материалы и методы исследования

Алгоритм вычисления MAGE

Нами разработан автоматизированный алгоритм, позволяющий вычислять параметр MAGE на основании данных СМГК. Платформой для его создания послужила программа Microsoft Office Excel 2010. Алгоритм представляет собой цепочку логических формул, с помощью которых поэтапно анализируются данные амплитуд колебаний гликемии, после чего проводится отбор гликемических экскурсий для окончательного расчета MAGE. Исходными данными для вычисления являются: день исследования, время измерения гликемии, уровень гликемии. Введение данных ограничено 12 измерениями за 1 сутки. Дальнейший алгоритм расчета представлен на блок-схеме (рис. 1). Стандартные критерии оценки колебаний гликемии [7] реализуются посредством следующих логических операций: включение в анализ только минимальных и максимальных точек колебаний гликемии с исключением промежуточных; совокупный анализ восходящих и нисходящих сегментов гликемических экскурсий; определение направления первой экскурсии; определение сегмента гликемической экскурсии (восходящего или нисходящего), по которому будет производиться расчет MAGE. Наиболее сложным этапом алгоритма является расчет амплитуды колебаний гликемии со сложной структурой (например, расчет восходящего сегмента экскурсии, состоящего из двух последовательных восходящих отрезков $> 1SD$ и одного нисходящего отрезка между ними $< 1SD$). Для решения этой проблемы в нашем алгоритме были применены система поиска стандартных паттернов колебаний гликемии в пределах 12 измерений гликемии в течение суток, а также многоэтапная проверка колебаний гликемии на соответствие условию, согласно которому действительная экскурсия должна превышать 1 SD.

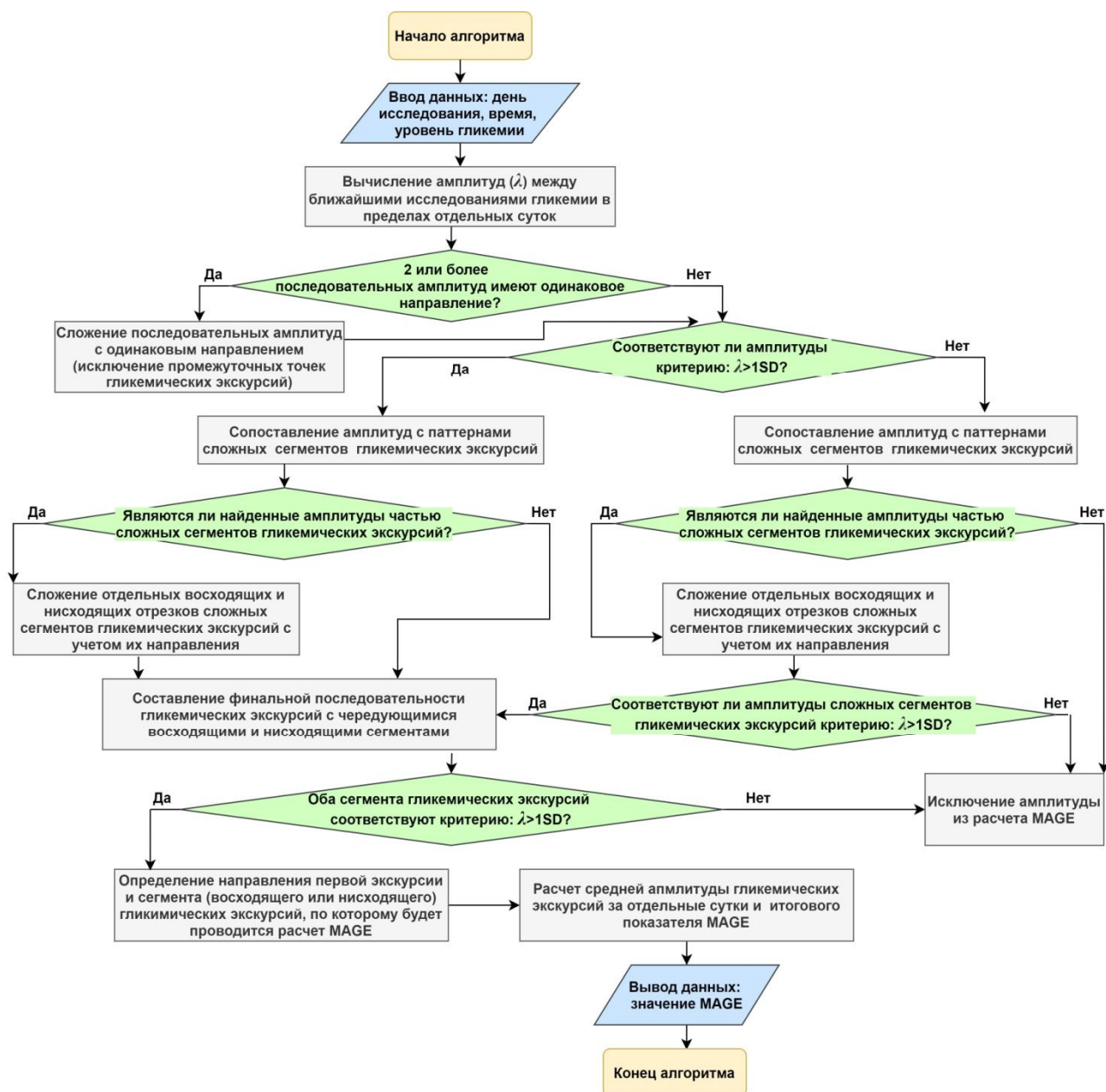


Рис. 1. Блок-схема разработанного компьютерного алгоритма расчета MAGE на основании данных самостоятельного мониторинга глюкозы крови. Условные обозначения: MAGE – средняя амплитуда гликемических экскурсий, λ – величина амплитуды одного сегмента гликемической экскурсии, SD – величина стандартного отклонения глюкозы крови за соответствующие сутки

Оценка эффективности разработанного алгоритма и его сравнение с программой EasyGV

Было выбрано 60 профилей СМГК пациентов с сахарным диабетом из анонимной базы данных результатов обследования ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 9». Использовались данные самоконтроля, полученные с помощью индивидуальных глюкометров. Критериями отбора СМГК стали следующие параметры: продолжительность СМГК 4–7 дней, частота измерений гликемии 7–12 раз в сутки. Общее количество

исследований гликемии, на основании которых проводился дальнейший расчет MAGE, составило 1839.

Первым этапом для каждого из профилей СМГК вручную рассчитан показатель MAGE с помощью оригинального графического метода (MAGE-0). В процессе вычисления учитывались колебания гликемии амплитудой более 1 SD, соблюдены правила расчета по методу F.J. Service и соавт. При расчете первое и последнее колебания гликемии учитывались при условии, согласно которому эти колебания являлись сегментом действительной гликемической экскурсии.

Далее на основании этих же 60 гликемических профилей произведены расчеты параметров MAGE с помощью разработанного компьютерного алгоритма (MAGE-1), а также с помощью программы EasyGV v.9.0.R2 (MAGE-2). Выполнена статистическая оценка согласованности показателей MAGE-1 и MAGE-2 с контрольным методом MAGE-0, проведен сравнительный анализ полученных результатов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics v.21.0. Для оценки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены как медиана и межквартильный интервал ($Me [Q1;Q3]$). Согласованность компьютерных алгоритмов расчета MAGE с контрольным методом изучалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), анализа по методу Блэнда–Альтмана, линейной регрессии для выявления систематической погрешности методов. При проверке статистических гипотез значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Итоговые значения расчетов MAGE-0, MAGE-1 и MAGE-2 были сгруппированы в 3 ряда измерений параметра MAGE, каждый из которых состоял из 60 значений. Полученные результаты составили: MAGE-0 = 4,34 [3,14;5,87] ммоль/л, MAGE-1 = 4,35 [3,15;5,86] ммоль/л, MAGE-2 = 4,29 [2,88;5,93] ммоль/л. При проведении корреляционного анализа выявлены следующие взаимосвязи между компьютерными методами расчета MAGE и эталонным графическим методом: MAGE-1/MAGE-0: $r=0,997$, $p < 0,0001$; MAGE-2/ MAGE-0: $r=0,906$, $p < 0,0001$, построены диаграммы рассеяния (рис. 2, 3).

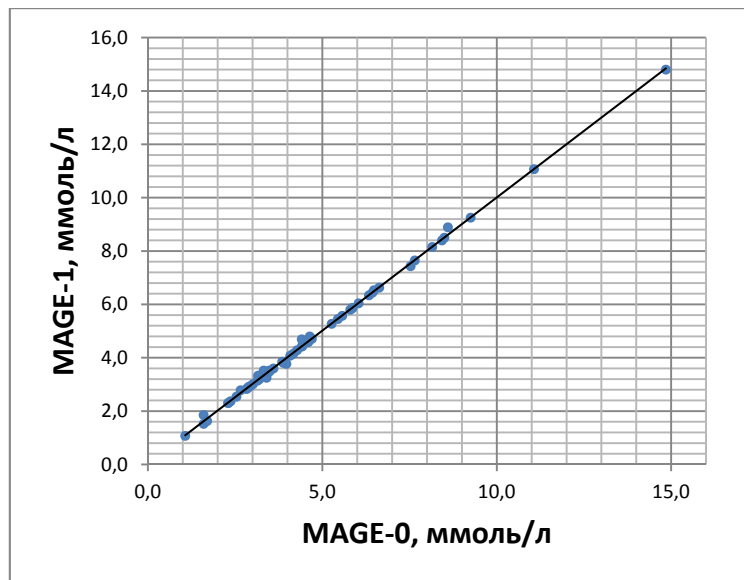


Рис. 2. Взаимосвязь значений средней амплитуды гликемических экскурсий при расчете разработанным компьютерным алгоритмом расчета (MAGE-1) и оригинальным графическим методом (MAGE-0)

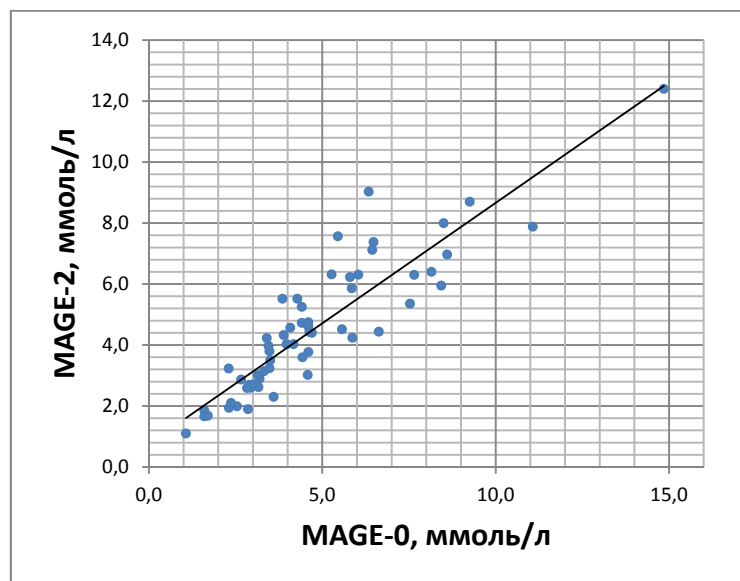


Рис. 3. Взаимосвязь значений средней амплитуды гликемических экскурсий при расчете программой EasyGV (MAGE-2) и оригинальным графическим методом (MAGE-0)

Таким образом, разработанный компьютерный алгоритм расчета MAGE в большей степени коррелировал с контрольным графическим методом по сравнению с программой EasyGV. Коэффициент корреляции Спирмена, приближавшийся к 1, указывал на почти одинаковую точность методов MAGE-1 и MAGE-0.

Для анализа по методу Блэнда–Альтмана исходно вычислены разности и средние значения между каждыми парными значениями MAGE-1 и MAGE-0, MAGE-2 и MAGE-0.

Разности MAGE-1/MAGE-0 составили $-0,015 \pm 0,085$ ммоль/л. Разности MAGE-2/MAGE-0 составили $0,24 \pm 1,09$ ммоль/л. Выполнена проверка отличия полученных разностей от нуля при помощи одновыборочного t-критерия, не выявившая статистической значимости различий (для MAGE-1/ MAGE-0: $p=0,166$; для MAGE-2/MAGE-0: $p=0,093$), что подтвердило возможность использования анализа Блэнда–Альтмана. Далее вычислены верхние и нижние границы 95%-ного доверительного интервала по формуле: среднее значение разностей $\pm (1,96 \times \text{стандартное отклонение разностей})$. Для методов MAGE-1/MAGE-0 верхняя граница 95%-ного доверительного интервала составила 0,15 ммоль/л; нижняя граница: $-0,18$ ммоль/л. Для методов MAGE-2/MAGE-0 верхняя граница 95%-ного доверительного интервала составила 2,38 ммоль/л; нижняя граница: $-1,9$ ммоль/л. На основании полученных результатов построены графики Блэнда–Альтмана (рис. 4).

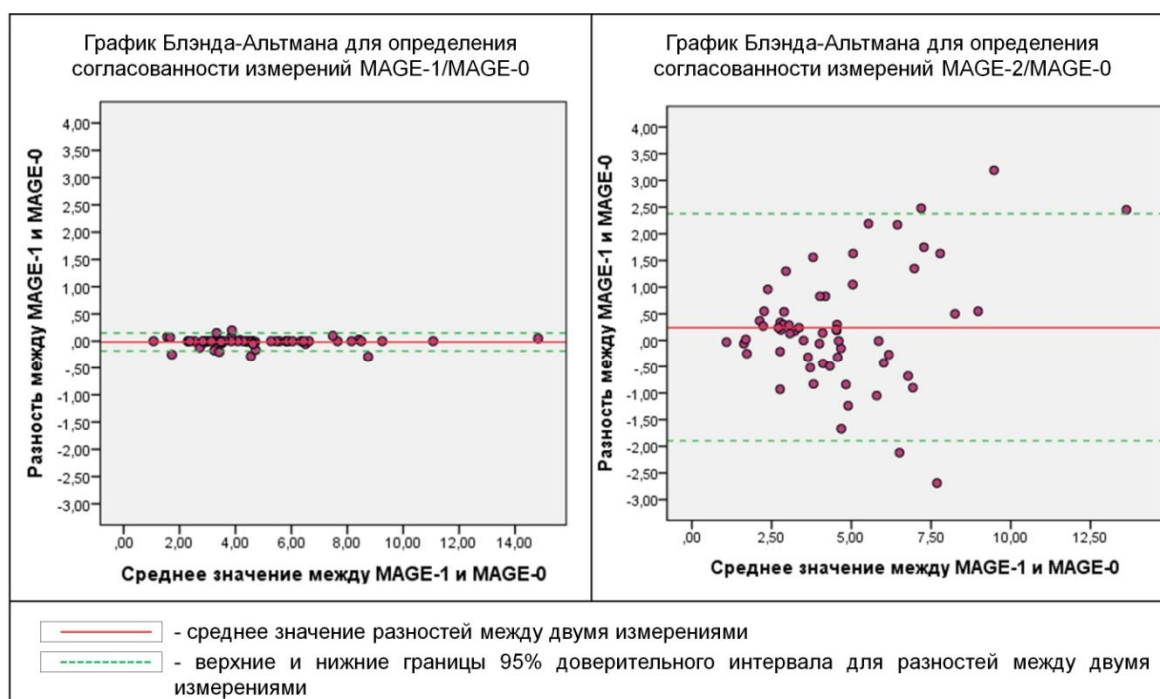


Рис. 4. Сопоставление графиков Блэнда–Альтмана для анализа согласованности компьютерных алгоритмов расчета средней амплитуды гликемических экскурсий с оригинальным графическим методом

При анализе графиков Блэнда–Альтмана выявлено, что средняя разность между значениями MAGE-1 и MAGE-0 приближена к 0, это свидетельствует о хорошей согласованности методов. При сопоставлении значений MAGE-2 и MAGE-0 средняя разность в большей степени отклонялась от 0. Однако в большей степени обращал на себя внимание тот факт, что разности между MAGE-2 и MAGE-0 имели довольно широкий 95%-ный доверительный интервал по сравнению с данными согласованности с MAGE-1/MAGE-0.

На графике Блэнда–Альтмана для MAGE-2/MAGE-0 видно, что значения расчетов с помощью калькулятора EasyGV довольно часто отличались от результатов контрольного метода на 1–2 ммоль/л. Такие отличия могут оказывать существенное влияние на оценку variability гликемии у пациента с сахарным диабетом. При сопоставлении MAGE-1 и MAGE-0 95%-ный доверительный интервал, напротив, оказался сравнительно небольшим.

Систематическая погрешность методов определялась с помощью линейной регрессии, в которой зависимой переменной выступала найденная разность между измерениями, а независимой – среднее значение между ними. Коэффициенты примененной регрессионной модели a и b составили для MAGE1 – MAGE0: $a = -0,021$ ($p=0,392$); $b = 0,001$ ($p=0,799$), для MAGE-2/MAGE-0: $a = -0,383$ ($p=0,227$); $b = 0,134$ ($p=0,031$). Коэффициент b для MAGE-2/MAGE-0 указал на статистически значимую систематическую погрешность результатов расчета MAGE-2 при сопоставлении с контрольным методом. Для метода MAGE-1 при аналогичном сопоставлении статистически значимой систематической погрешности не было выявлено.

Заключение

Разработанный новый алгоритм расчета MAGE на основании данных СМГК показал высокую степень согласованности с оригинальным графическим методом, предложенным F.J. Service и соавторами. На основании проведенного сравнительного исследования показано, что наш алгоритм превосходит существующую программу EasyGV по функции расчета MAGE. Мы планируем продолжить работу над совершенствованием предлагаемого автоматизированного алгоритма и разработкой полноценной компьютерной программы для оценки variability гликемии на основании результатов самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом. Такая программа даст возможность врачам-эндокринологам в амбулаторных и стационарных условиях быстро и точно оценивать степень variability гликемии, основываясь на данных простого и доступного метода – самостоятельного мониторинга глюкозы крови. Кроме этого, указанный алгоритм позволит определять показания для более детального, но ресурсозатратного исследования – непрерывного мониторинга глюкозы. Таким образом, точные автоматизированные методы будут способствовать улучшению качества гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Подводя итог сказанному, следует заметить, что компьютерная оценка variability гликемии является перспективным направлением в области современной диабетологии.

Список литературы

1. International Diabetic Federation. IDF diabetes atlas. 9 edition, 2019 [Электронный ресурс]. URL: http://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата обращения: 22.05.2020).
2. American Diabetic Association. Standards of medical care in diabetes, 2020 [Электронный ресурс]. URL: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S66 (дата обращения: 22.05.2020).
3. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. №2. С.76-82. DOI: 10.14341/DM2014276-82.
4. Русанов А.Н., Родионова Т.И. Взаимосвязь вариабельности глюкозы и развития диабетической периферической нейропатии // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29023> (дата обращения: 02.06.2020).
5. Petrie J.R., Peters A.L., Bergenstal R.M., Holl R.W., Fleming G.A., Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. P. 2319–2328. DOI: 10.1007/s00125-017-4463-4.
6. Hill N.R., Oliver N.S., Choudhary P., Levy J.C., Hindmarsh P., Matthews D.R.. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes technology and therapeutics*. 2011. Vol.13. No. 9. P. 921-928. DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
7. Service F.J., Molnar G.D., Rosevear J.W., Ackerman E., Gatewood L.C., Taylor W.F.. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970. Vol. 19. No. 9. P. 644-655. DOI:10.2337/diab.19.9.644.
8. Fritzsche G., Kohnert K.D., Heinke P., Vogt L., Salzsieder E.. The use of a computer program to calculate the mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes technology and therapeutics*. 2011. Vol.13. No.3. P.319-325. DOI:10.1089/dia.2010.0108.
9. Yu X., Lin L., Shen J., Chen Z., Jian J., Li B., Xin S.X. Calculating the mean amplitude of glycemic excursions from continuous glucose data using an open-code programmable algorithm based on the integer nonlinear method. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2018. Vol. 2018. Article ID: 6286893. DOI:10.1155/2018/6286893.
10. Sechterberger M.K., Luijck Y.M., Devries J.H.. Poor agreement of computerized calculators for mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes technology and therapeutics*. 2014. Vol. 16. No. 2. P. 72-75. DOI:10.1089/dia.2013.0138.

11. Lachin J.M., Bebu I., Bergenstal R.M., Pop-Busui R., Service, F.J., Zinman B., Nathan D.M. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. No. 6. P. 777–783. DOI: 10.2337/dc16-2426.
12. Bragd J., Adamson U., Bäcklund L.B., Lins P.E., Moberg E., Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes & Metabolism*. 2008. Vol. 34. No. 6. Pt. 1. P. 612-616. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.04.005.
13. Hill N.R. University of Oxford. EasyGV. 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv> (дата обращения: 22.05.2020).
14. Moscardo V., Gimenez M., Oliver N., Hill N. R. Updated software for automated assessment of glucose variability and quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes technology and therapeutics*. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2019.0416> (дата обращения: 22.05.2020).