

Voorspelling van het bloedglucosegehalte met fotoplethysmogram (PPG) Signaal

Beat Chain Pte. Ltd.

Abstract

Diabetespreventie en -beheer zijn belangrijker geworden door de toegenomen prevalentie van diabetes. De huidige methodes om de niveaus van de bloedglucose te volgen impliceren vaak het verzamelen van een bloedsteekproef, het overbrengen van het op een teststrook, en dan het hebben van de steekproef die door een meter van de bloedglucose wordt geanalyseerd. Dit proces is ingrijpend en oncomfortabel en de kosten voor de aankoop van teststrips lopen op lange termijn op.

Dit project heeft tot doel het verband te kwalificeren tussen fotoplethysmografie (PPG) gegevens verzameld van een individu en zijn of haar bloedglucosewaarden. Het resultaat toont een positieve correlatie tussen het PPG-sigitaal en persoonlijke bloedglucosewaarden met een nauwkeurigheid tot 86%. Dit wijst op de mogelijkheid van een alternatieve goedkope methode om de bloedglucosewaarden te voorspellen op een niet-invasieve manier.

Inleiding

Deel I. Een toenemende wereldbevolking van diabetes.

Diabetes is een chronische ziekte die wordt veroorzaakt door het falen van de alvleesklier om voldoende insuline te produceren (type I) of het falen van cellen om effectief te reageren op insuline (type II). Naarmate de ziekte vordert, kan diabetes leiden tot hartfalen, schade aan de bloedvaten, diabetische retinopathie en nefropathie.

Volgens de International Diabetes Federation (IDF) in 2017 zijn er wereldwijd 451 miljoen mensen tussen de 18 en 99 jaar met diabetes. Het aantal wordt geschat op 693 miljoen in 20451, waardoor de prevalentie van diabetes in de bovengenoemde leeftijdsgroepen op 8,4% wordt geschat. 2

Deel II. De huidige oplossingen voor de controle en bewaking van het bloedglucosegehalte tijdens de pre-diabetes- en diabetesfasen zijn over het algemeen invasief en oncomfortabel.

Op dit moment zijn de meeste methoden die worden genomen om diabetes vooraf te voorkomen, beleidsmaatregelen en praktijken zoals regelmatige lichaamsbeweging, gezond eten, minder roken en screening. Patiënten moeten over het algemeen wachten tot het begin van de symptomen voordat ze stappen ondernemen om te controleren of er een positieve diagnose van diabetes wordt gesteld. De meeste patiënten met diabetes hebben een regelmatige controle van het bloedglucosegehalte nodig. Veel voorkomende methoden zijn onder meer bloedglucosemeters³, HbA1c-test⁴ en onderhuidse continue glucosecontrole (CGM)⁵. Bij de

meeste van deze methoden gaat het om invasieve of ten minste mechanische ingrepen die chirurgie of het nemen van bloedmonsters vereisen, wat bij de meeste diabetespatiënten een regelmatige controle van hun eigen bloedglucosewaarden noodzakelijk maakt.

Deel III. Een niet-invasieve voorspelling door het gebruik van PPG-signalen kan een eenvoudigere manier zijn om de bloedglucosewaarden continu te controleren.

De PPG-gegevens worden vastgelegd door de huid te verlichten en de veranderingen van het door het bloed geabsorbeerde licht te meten. De volumeverandering van het bloed door de drukpols (elke hartslag met als gevolg dat de bloedvaten uitzetten en samentrekken) zal een verschil in lichtabsorptie veroorzaken dat evenredig is met de distale hartpuls. Met biosensoren in smartphones en wearables⁶ is voorspellende analyse van de bloedglucosewaarden die via PPG-signalen van de wearables worden verkregen, een haalbare methode geworden om de bloedglucosewaarden te controleren. De aantrekkingskracht ligt in de brede beschikbaarheid van de technologie en het niet-opdringerige karakter van de monitoring, zoals in figuur 1 is weergegeven.

Er is fysiologisch bewijs dat de theoretische voorspelling van de bloedglucosewaarden op basis van de PPG-signalen ondersteunt. Een van deze eigenschappen is de bloedviscositeit. De insulineresistentie in adipocyten, veroorzaakt door het toenemende gehalte aan vrije vetzuren in plasma, kan leiden tot een verhoging van de bloedviscositeit ⁷, wat het bloed verandert.

stroom in de haarvaten, waardoor de vorm van de PPG-puls verandert.

Het is aangetoond dat pre-diabetes metabole schade in het insuline- en glucosemetabolisme leidt tot een afname van de autonome hartfunctie⁸, wat resulteert in een lagere HRV (hartslagvariabiliteit) bij diabetici dan bij niet-diabetische proefpersonen. Hoewel de pathogenese en de relatie met metabolische aandoeningen van diabetes niet duidelijk is, blijkt dat de incidentie van atherosclerose (die de kamtijd beïnvloedt) bij diabetische patiënten met de macrovasculaire ziekte veel hoger is dan bij gezonde mensen.

Naast de bovengenoemde factoren veroorzaakt het metabool syndroom (waaronder hypertensie, obesitas en insulineresistentie) veranderingen in de glucosespiegels en is het gerelateerd aan de individuele demografische en morfometrische kenmerken van elk subject. Dit geeft aan dat informatie zoals leeftijd, geslacht, gewicht en lengte kan helpen bij het voorspellen van de bloedglucosewaarden.



(a)



(b)

Figuur 1. Traditionele bloedglucosetest (a) en niet-invasieve voorspelling van het bloedglucosegehalte (b).

Doel van het project

Het oorspronkelijke doel was om vast te stellen of er een significante correlatie bestaat tussen de fotoplethysmografie (PPG) van een individu en zijn of haar bloedglucose (BG) niveaus, zoals gemeten via een conventioneel bloedonderzoek. Als er een verband bestaat, dan kunnen we mogelijk een alternatieve, niet-opdringerige manier ontwikkelen om de BG-niveaus van een individu te schatten.

Om het project verder uit te werken, heeft het een tweeledig doel:

- De hypothese te valideren of het PPG-signaal van een individu een statistisch significante correlatie heeft met zijn of haar bloedglucosegehalte.
- Als er voldoende correlatie is aangetoond, om te bepalen in welke mate de bloedglucosewaarden alleen al door het PPG-signaal kunnen worden voorspeld.

Methodologie

De gebruikte methodologie omvat verschillende modules, zoals weergegeven in figuur 2. De gebruikte methodologie omvat verschillende modules. In de dataverzamelm module worden ruwe PPG-data verzameld door trackers, samen met persoonlijke informatie. Beide datasets (met glucosemeting (GR) en zonder GR) worden vervolgens opgeslagen in de database voor de overgang naar de gegevensverwerkingsmodule. Alle datasets zonder bloedglucosemeting worden vervolgens door onze voorspellende motor geleid, waarbij het model getraind is om gebruik te maken van alle GR datasets.

Deel I. Gegevensverzameling.

Alvorens de PPG gegevens voor het project werden gevangen, werd een vragenlijst beheerd aan alle testonderwerpen om persoonlijke informatie te verzamelen die morfometrische kenmerken en medische geschiedenis detailleren, zoals hieronder getoond. Van alle onderzoekers werden bloedmonsters genomen voor het bepalen van de bloedglucosewaarden met behulp van een bloedglucosemeter (ACCU-CHEK Performa, Roche).

- Leeftijd
- Hoogte
- Gewicht
- Geslacht
- Huidskleur
- Familiegeschiedenis van diabetes
- Onmiddellijk BG-niveau afkomstig van vingerprikken en bloedglucosetests

Na de eerste collectie werden alle proefpersonen gevraagd om te gaan zitten en hun linker/rechterhand op een plat oppervlak te laten rusten.

minuten ter waarde van PPG gegevens werd verzameld van de tracker (Actxa Glo, bemonstering bij 50 Hz) na te zijn vastgebonden op

Deel II. Gegevensverwerking.

De ruwe PPG-gegevens werden gefilterd, bemonsterd en verwerkt tot 165 verschillende variabelen voor verwerking door onze voorspellingsmotor. Inclusief datafiltering:

- Gecombineerde methode voor het filteren van gegevens
- Eigen methode voor het aanpassen van de gegevens
- Eigen methode om uitschieters te elimineren
- Eigen methode om geluid door beweging te elimineren

Na het filteren werden de variabelen afgeleid met behulp van de verwerkte gegevens in verschillende stadia volgens statistische methoden. Het doel was om uit de ruwe PPG-data eigenschappen te halen die representatief zouden kunnen zijn voor het bloedglucosegehalte van het individu.

Deel III. Datamodellering.

We gebruiken algoritmes voor machinaal leren om het model te trainen dat helpt om te voorspellen:

- Correcte classificatie van "hoog" en "normaal" (momenteel werkend naar "hoog", "normaal").
- Correcte voorspelling van de werkelijke bloedglucosewaarden op basis van persoonlijke en verwerkte PPG-gegevens.

Het project vergelijkt verschillende soorten algoritmen voor machinaal leren en enkele diepe leeralgoritmen 10, waarbij

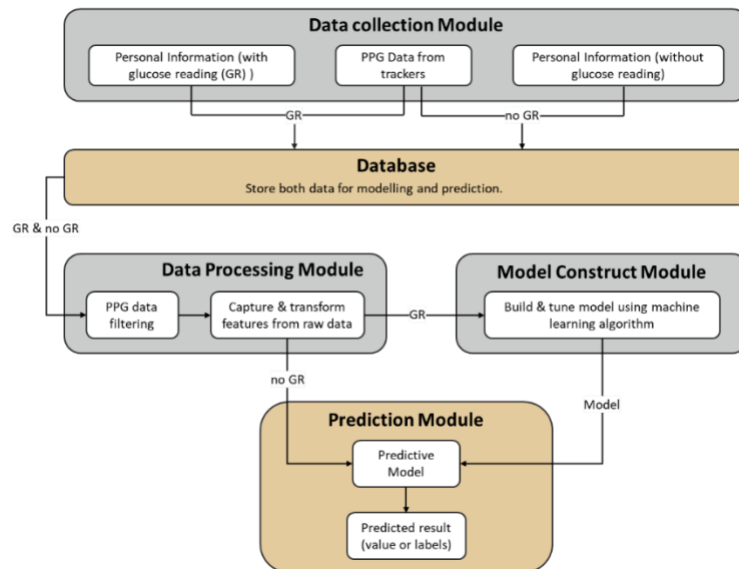
de pols van elk onderwerp wordt vergeleken. Het aantal gegevensverzamelingen bedroeg in totaal 781, waarbij herbemonstering is toegestaan.

op basis van de resultaten van de modellen en het doel van de huidige voorspellende taak van de classificatie, heeft gekozen voor een classificatiesysteem op basis van bomen. 165 variabelen en 781 datapunten van de bovengenoemde gegevensverwerkingsmethode zijn gebruikt.

De nauwkeurigheid van de modeloutput is gebaseerd op de nauwkeurigheid van de out-of-sample voorspelling. Typische modelleerresultaten zijn weergegeven in het deel 'Resultaat'. De reden voor het gebruik van out-of-sample testgegevens om de nauwkeurigheid van het model te evalueren, is om te voorkomen dat er bij de modelaanpassingsstappen sprake is van overfitting. De modelleringsprocedure is als zodanig:

- 80% van de gegevens werd willekeurig geselecteerd als trainingsgegevens en de overige 20% als out-of-sample testgegevens.
- Inzet van meerdere modellen die gebruik maken van verschillende meta-parameters voor 90% van de trainingsgegevens uit de eerste stap.
- Selecteer het beste model op basis van de resterende 10% van de trainingsgegevens uit de eerste stap als validatietest.
- Na selectie van het beste model wordt het voorspellende analytische model vervolgens dubbel gecontroleerd aan de hand van de out-of-sample testgegevens uit de eerste stap.

Het aandeel van 80%/20% en 90%/10% in de modelleringsprocedures zijn ook hyperparameters die kunnen worden aangepast aan de grootte van de datasets. Met de huidige datagrootte wordt de gekozen verhouding als optimaal beschouwd.



Figuur 2. Methodologisch kader

Resultaat

De nauwkeurigheid van het voorspellingsmodel kan kwantitatief worden beoordeeld aan de hand van de testdatasets die buiten de steekproef vallen en 20% van de totale datasets omvatten. De testdatasets werden vóór de modelopleiding gescheiden zonder effect op de trainingsoutput en kunnen dus gebruikt worden om de nauwkeurigheid van het model zonder vertekening te controleren. Figuur 3 geeft de testresultaten inclusief verwarringsmatrix en statistische indicatoren weer.

De matrix laat 7 van de 45 werkelijke 'hoge' datasets zien die als 'normale' datasets worden voorspeld (gevoeligheid: 84%) en 14 van de 110 werkelijke 'normale' datasets worden voorspeld als 'hoog' (specificiteit: 87%). De voorspellingsnauwkeurigheid is vergelijkbaar voor zowel 'hoge' als 'normale' datasets, met een iets hogere nauwkeurigheid van 'normale' datasets. De totale nauwkeurigheid is dus 86%.

Door het willekeurige karakter van het datasplitsingsproces zullen de trainingsdatasets per training verschillen, zodat de nauwkeurigheid van het model tussen de 80% en 86% zal liggen. 86% van de nauwkeurigheid wordt in dit document gepresenteerd als een voorbeeld van de modeluitvoer.

Het algemene resultaat van dit project is veelbelovend, maar door de omvang van de huidige dataset lijkt de correlatie te worden geconfronteerd met bepaalde beperkingen. Naarmate het project vordert met meer gegevens, zal het model mogelijk met een hogere nauwkeurigheid werken, waardoor de output betrouwbaarder wordt.

```
Confusion Matrix and Statistics

  1   0
  1  38 14
  0   7  96

      Accuracy : 0.8645
      95% CI   : (0.8004, 0.9141)
  No Information Rate : 0.7097
  P-Value [Acc > NIR] : 4.314e-06

      Kappa   : 0.6857
  Mcnemar's Test P-Value : 0.1904

  Sensitivity : 0.8444
  Specificity  : 0.8727
  Pos Pred Value : 0.7308
  Neg Pred Value : 0.9320
  Prevalence   : 0.2903
  Detection Rate : 0.2452
  Detection Prevalence : 0.3355
  Balanced Accuracy : 0.8586

  'Positive' class : 1
```

Figuur 3. Het voorspellingsresultaat van de testdatasets.

Conclusie, discussie en toekomstige verbetering

De resultaten tonen aan dat de eerste hypothese waar is. Er is een correlatie tussen de PPG-data en de voorspelbaarheid van het BG-niveau voor een individu. Voor totale datasets (hoog en normaal) is er een nauwkeurigheid van ongeveer 86% die het model correct zal voorspellen. Uit het resultaat blijkt dat een niet-invasieve bloedglucosewaarde, voorspeld door PPG-sigitaal, een mogelijke methode is.

Op dit moment lijkt het vastgestelde verband echter beperkt te zijn tot een bepaald percentage van nauwkeurigheid. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de omvang van de datasample en misschien aan het profiel van de proefpersonen. De volgende stap van dit project is het vergroten van de steekproefgrootte.

Verbeteringen in de dataverzameling, gegevensverwerking, het vinden van bewegingsafhankelijke geëxtraheerde functies die een hogere verklarende kracht hebben op achtergrondmuziek zijn op dit moment aan de gang. Er zijn al besprekingen begonnen over een beter kader voor de bemonstering van gegevens, dat kan helpen om gegevens te bemonsteren die niet alleen nuttig kunnen zijn voor de onmiddellijke modellering, maar ook voor de opbouw van een kennisbasis op lange termijn.

Referentie

- [1] Internationale Diabetes Federatie. IDF Diabetes Atlas, 8e Edn. Brussel, België: Internationale Diabetes Federatie, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
- [2] Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Globale schattingen van de prevalentie van diabetes voor 2017 en prognoses voor 2045. *Diabetesonderzoek en klinische praktijk*, 138: 271-281, 2018.
- [3] William L Clarke, Daniel Cox, Linda A Gonder-Frederick, William Carter, Stephen L Pohl. Evaluatie van de klinische nauwkeurigheid van systemen voor zelfcontrole van bloedglucose. *Diabeteszorg*, 10(5): 622-628, 1987.
- [4] American Diabetes Association. Diagnose en Classificatie van Diabetes Mellitus. *Diabeteszorg*, 33(1): 62-69, 2010.
- [5] Irl B. Hirsch, Dana Armstrong, Richard M. Bergenstal, Bruce Buckingham, Belinda P. Childs, William L. Clarke, Anne Peters en Howard Wolpert. Klinische toepassing van opkomende sensortechnologieën in het beheer van diabetes: Consensus Richtsnoeren voor de continue bewaking van de glucosemonitoring (CGM). *Diabetes Technologie & Therapeutica*, 10(4): 232-246, 2008.
- [6] Diming Zhang, Qingjun Liu. Biosensoren en bio-elektronica op de smartphone voor draagbare biochemische detectie. *Biosensoren en bio-elektronica*, 75: 273-284, 2016.
- [7] Yildirim C, Mete S, Kamber D. Bloedviscositeit en bloeddruk: rol van temperatuur en hyperglykemie. *Am J Hypertens*, 14(5): 433-8, 2001.
- [8] Emily B. Schroeder, Lloyd E. Chambless. Diabetes, glucose, insuline en hartslagvariabiliteit. *Diabeteszorg*, 28(3): 668-674, 2005.
- [9] Allen, J., en Murray, A., Age-gerelateerde veranderingen in de karakteristieken van de fotoplethysmografische pulsform op verschillende plaatsen in het lichaam. *Fysiol. Maat*, 24(2): 297, 2003.
- [10] Francois Chollet en J.J. Allaire, *Deep Learning with R*, Manning Publisher, 2018.
- [11] Z. Reitermanov'. Data Splitsen. WDS'10 Proces van de bijdragende documenten, 31-36, 2010.

