یک مدل احتمالی زنجیره مارکف تلرانس گلوکز در مطالعات پیگیری دیابت بعد از بارداری

چکیده

زنانی که از دیابت دوران بارداری رنج میبرند (GDM) در خطر توسع ی دیابت نوع دوم هستند. اما سطح این خطر و زمان بندی پیشرفت از نوع نرمال به حالت پیش دیابتی هنوز به صورت واضح مشخص نشده است. در این مطالعه ما تلاش داریم تا داده هایی را از مطالعه های طولی در گروهی از زنان که پیشینه ی GDM دارند را بررسی کنیم، که این زنان تحت تست های میزان تولرانس گلوکز خوراکی (OGTT) در برنامه های سالانه قرار گرفته اند و 5 سال بعد از این تست مورد پیگیری قرار گرفته اند. مدل سازی های سه حالته ی مارکوف برای نشان دادن دینامیک تغییرات بین حالت های متابولیک ایجاد شده است. ما از این داده ها استفاده کردیم تا به صورت تجربی پارامتر های تغییر کننده در یک سال را در مدل تخمین بزنیم و پیش بینی هایی در مورد متابولیسم های گلوکز بعد از این بررسی که میتواند در سه سال یا پنج سال موجب T2DM شود را ایجاد کنیم. نتایج نشان میدهد که سوژه هایی که متابولیسم گلوکز آن ها چند ماه بعد از زایمان با مشکل رو به رو است(10٪) به ندرت در سه سال بعد به این مشکل دچار خواهند بود. زمانی که میزان تولرانس گلوکز آن ها بعد از زایمان بالا است احتمالا بالایی (0.80) دارند که به همین صورت در سه سال بعدی زایمان باقی بمانند.

کلمات کلیدی: دیابت بارداری، زنجیره مارکوف، مطالعات پیگیری، آزمون تحمل گلوکز خوراکی.

روش ها

تست تولرانس گلوکز خوراکی

بعد از یک روز کامل ناشتا بودن، تمام زنان تحت تست های استاندارد 75g از نوع OGTT قرار گرفتند. نمونه های خون وریدی فورا بقل از هضم شدن گلوکز ها (نمونه گیری در حالت ناشتا، t=0) گرفته شد و سپس در زمان ها 10، 20، 30، 90، 120، و 180 دقیقه بعد نیز اندازه گیری های گلوکز، انسولین و پپتید های C اجرا شد.

تحلیل داده ها

زنجیره ی مارکوف

یک زنجیره ی مارکوف (MC) یک روش تصادفی ساده است که معمولا برای بررسی پدیده های غیر قطعی شامل زمان، از آن استفاده میشود. در یک فرآیند تصادفی تغییرات حالت (مقادیر فرآیند ها) توسط قوانین احتمالات کنترل میشود. این قوانین توصیف کننده ی مقادیر فعلی و مقادیر آتی فرآیند ها از نظر پیشینه وضعیت قبلی شان هستند که به آن قوانین انتقال گفته میشود. یک زنجیره ی مارکوف، به خصوص یکی از قوانین انتقال را دارد که بیشترین وابستگی را به اخرین وضعیت های گذشته ی فرآیند دارد و پیشینه ی کلی فرآیند را در نظر نمیگیرد. به صورت رسمی، یک فرآیند تصادفی $\{X_t, t = 0,1,2,\ldots\}$ را در نظر بگیرید که مقادیر بر روی یک مجموعه ی محدود S را به خودش میگیرد که به این مجموعه فضای حالت میگوییم. بیان میکنیم که سایز فضای حالت N است که به صورت $S = \{s_1, s_2, \ldots, s_N\}$ نشان داده میشود. در صورتی که $X_t = s_i$، بیان میکنیم که این روند در حالت s_i در زمان t قرار دارد. علاوه بر این فرض میکنیم که زنجیره ی مارکوف به صورت درست، در حالت زیر صدق میکند :

$$\begin{aligned}&\Pr(X_{t+1} = s_j \mid X_t = s_i, X_{t-1} = s_{t-1}, \ldots, X_0 = s_0) = \\ &= \Pr(X_{t+1} = s_j \mid X_t = s_i) \;\; \forall s_0, \ldots, s_{t-1}, s_i, s_j; \forall t. \quad (1)\end{aligned}$$

این چنین فرآیندی به عنوان یک زنجیره ی مارکوف شناخته میشود و ویژگی بالا نشان میدهد که برای یک MC توزیع متداول هر حالت آتی با در نظر داشتن وضعیت های قبلی و وضعیت فعلی اش مستقل از وضعیت های قبلی بوده و تنها بر وضعیت فعلی مبتنی میباشد. در صورتی که $X_t = s_i$ و $X_{t+1} = s_j$ را داشته باشیم، میتوانیم بنویسیم که :

$$\Pr(X_{t+1} = s_j \mid X_t = s_i) = p_{ij}^{t+1} \qquad \forall t. \qquad (2)$$

مقدار p_{ij}^{t+1} نشان دهنده ی احتمالی است که فرآیند ها، زمانی که در حالت s_i در زمان t هستند، به حالت s_j در زمان t+1 منتقل شوند. به صورت واضح ما نشان داده ایم که $p_{ij}^{t+1} \geq 0 \quad \forall i, j$ و $\sum_{j=1}^{N} p_{ij}^{t+1} = 1 \quad \forall i.$

.ما میتوانیم احتمالات انتقال را به صورت یک ماتریس N x N آرایش دهیم، $P^{t+1} = \left\| p_{ij}^{t+1} \right\|$ که یک ماتریس انتقال تک گام بر روی MC از t به t+1 ایجاد میشود. به دلیل این که احتمال انتقال بین هر دو حالت از این زنجیره مبتنی بر t میباشد، این زنجیره را یک زنجیره ی ناهمگن زمانی مارکوف مینامیم.

زمانی که این احتمال تک گام انتقال مشخص میشود میتوان احتمال شرطی که زنجیره در زمان t+T در حالت s_j باشد را، با توجه به این که در حالت s_i در زمان t بوده است، محاسبه کنیم. به عنوان یک مثال، ما فرمول زیر را برای حالتی که T=3 است را بررسی میکنیم :

$$\Pr(X_{t+3} = s_j \mid X_t = s_i) = \sum_{k=1}^{N} \sum_{l=1}^{N} p_{ik}^{t+1} p_{kl}^{t+2} p_{lj}^{t+3}, \qquad (3)$$
$$\forall s_i, s_j; \forall t.$$

یک حالت از زنجیره، مثلا s_i ، در صورتی که $p_{ii} = 1$ باشد یک حالت جاذب نامیده میشود، یعنی این که زمانی که فرآیند ما وارد این حالت میشود دیگر از آن خارج نمیشود. یک حالت در صورتی که فرآیندی که وارد آن شده و سپس از آن خارج شود، این احتمال را داشته باشد که دیگر هرگز به آن حالت باز نگردد، احتمال گذرا نامیده میشود. برای جزییات بیشتر در مورد مفاهیم معرفی شده در این پاراگراف، ما شما را به هر کتابی که در مورد زنجیره های گسسته ی مارکوف توضیح داده است ارجاع میدهیم ، مثلا مرجع 7 .

یک مدل مارکوف برای انتقال بین وضعیت های متابولیک

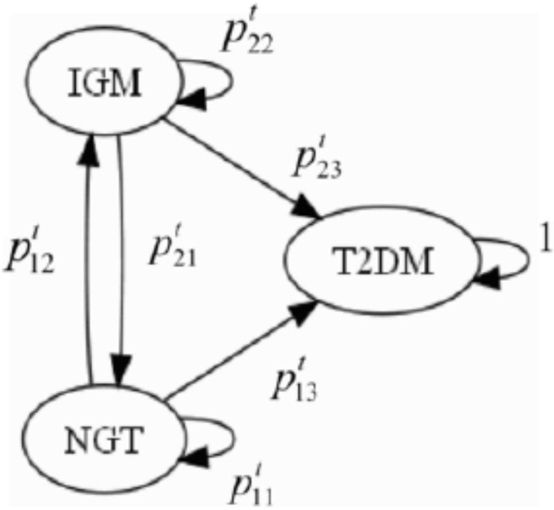
وضعیت های متابولیک گلوکز (و یا تلورانس گلوکز) را میتوان برای هر سوژه با استفاده از معیار ADA 1997 – به صورت NGT، IGM و T2DM تعریف کرد. ما این سه طبقه بندی ساده را در نظر میگیریم، با وجود این که ممکن است تغییراتی در خود این طبقه ها در حالت IGM نیز وجود داشته باشد (مانند IFG و IGT). علاوه بر این، ما فرض میکنیم که دینامیک تولرانس گلوکز به دست آمده از تست OGTT مبتنی بر مشاهدات و پویش های قبلی تنها در مورد تغییرات دینامیک سال قبلی، میباشد. بر اساس این فرض و به یاد آوردن ای که طبقه بندی سوژه ها مبتنی بر ناشتا بودن و مبتنی بر 2 ساعت تست پلاسما سطح گلوکز میباشد، وضعیت های متابولیک آتی و گذشته ی فرد به صورت شرطی نسبت به وضعیتی که فرد در حال حاضر در آن قرار دارد مستقل هستند، بنابراین ویژگی مارکوف صدق میکند . ازین رو، ما تبدیل حالت های متابولیک بین این افراد و وضعیت تولرانس گلوکز آن ها را به صورت یک زنجیره ی ناهمگن زمانی مارکوف از مرتبه ی یک در نظر میگیریم که فضای نمونه ی آن به صورت $S = \{NGT, IGM, T2DM\}.$ است . فرض میکنیم که X_t وضعیت متابولیک در سال t است، اگر $X_t = s_j$ و $X_{t-1} = s_i$, باشد، سپس $\Pr(X_t = s_j \mid X_{t-1} = s_i) = p_{ij}^t \quad \forall t$ میباشد.

با توجه به پروتکل پویش، ما میدانیم که زمانی که وارد مرحله ی T2DM میشوند دیگر پیگیری نمیشوند زیرا آن ها باید با استفاده از دارو های ضد دیابت درمان شوند. این اطلاعات به ما کمک میکند تا یک مدل زنجیره ی مارکوف با دو حالت گذرا (NGT و IGM) و یک حالت جاذب (T2DM) را ایجاد کنیم. ازین رو، ماتریس انتقال از سال t-1 به سال t را میتوان ایجاد کرد :

$$P^t = \begin{Vmatrix} p_{11}^t & p_{12}^t & p_{13}^t \\ p_{21}^t & p_{22}^t & p_{23}^t \\ 0 & 0 & 1 \end{Vmatrix},$$

که وضعیت 1 نشان دهنده ی NGT، وضعیت 2 نشان دهنده ی IGM و وضعیت جاذب 3 نیز نشان دهنده ی T2DM میباشد. در شکل 2 نمایه ی گرافیکی احتمال های انتقالی بین هر جفت از وضعیت های این زنجیره نشان داده شده است.

مدل های زنجیره ی مارکوف جایگزین با حافظه ی طولانی تیر در زنجیره و یا تعداد بیشتری از حالت ها را هم میتوان در نظر گرفت اما این مدل ها خیلی در سایز نمونه ی ما به تعداد 116 نفر مناسب نیست زیرا موجب میشود که تخمین پارامتر های انتقال به دلیل کمبود داده های تجربی به صفر میل کند.



شکل 2 انتقال های یک گام بین وضعیت های زنجیره؛ برچسب ها بر روی پیکان ها احتمال های انتقال میباشد.

تخمین احتمال های انتقال

تعداد زنانی که در وضعیت **i** در سال **t-1** بوده اند و در سال **t** بعد از زایمان در وضعیت **j** هستند را با استفاده از n_{ij}^t نشان میدهیم. ما میتوانیم به صورت تجربی احتمال این که یک زن بعد از سال **t** بعد از زایمان با در نظر داشتن این که ا در سال **t-1** در وضعیت **i** بوده است را با $\hat{p}_{ij}^t$ نشان دهیم که بر اساس فرمول زیر محاسبه میشود:

$$\hat{p}_{ij}^t = \frac{n_{ij}^t}{\sum_j n_{ij}^t}, \qquad (4)$$

در واقع این فرمول تخمین زننده ی بیشترین احتمال میباشد. این تخمین زننده با نتایج ما سازگار است اما کمی تمایل محاسباتی دارد که این تمایل مادامی که سایز نمونه بیشتر شود به صفر میل میکند. برای کسانی که علاقه مند به بحث های آماری در زمینه ی تخمین زننده ی MC برای احتمال هستند، مقاله های مرجع داده شده ، بسیار عالی هستند.

ازنی رو معادله ی 4 نشان میدهد که احتمال انتقال تخمین زده شده از هر حالت i به حالت j برابر با کسری از زنان است که در حالت i بوده اند و به حالت j رسیده اند، نسبت به تعداد کل زنانی که در حالت i بوده اند. به دلیل این که ما زنجیره ی ناهمگن مارکوف را در نظر داریم، این احتمالات برای زمان های مختلف، متفاوت هستند.