



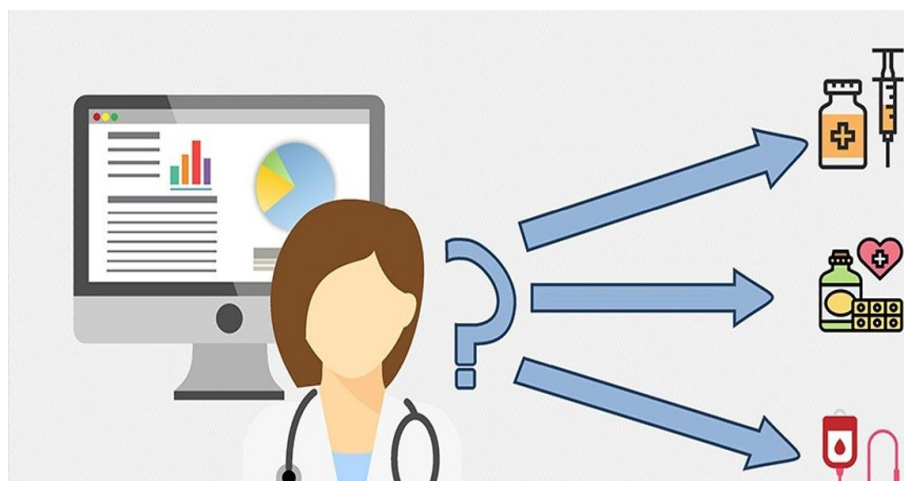
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

Δ Ι Π Λ Ω Μ Α Τ Ι Κ Η Ε Ρ Γ Α Σ Ι Α

«Ανάπτυξη ερμηνεύσιμων υπολογιστικών μοντέλων για την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων στη διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 και της Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου»



Σταθάτου Ιωάννα

Πτυχιούχος Διοικητικής Επιστήμης και Τεχνολογίας, Οικονομικό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 2021



HELLENIC REPUBLIC
National and Kapodistrian
University of Athens

SCHOOL OF SCIENCE
FACULTY OF BIOLOGY

MASTER IN "BIOINFORMATICS"

Master Diploma Thesis

«Development of explainable computational models to support clinical decisions in the management of Type 2 Diabetes and Peripheral Arterial Disease»



Stathatou Ioanna

Degree of Management Science and Technology, Athens University of
Economics and Business

ATHENS 2021



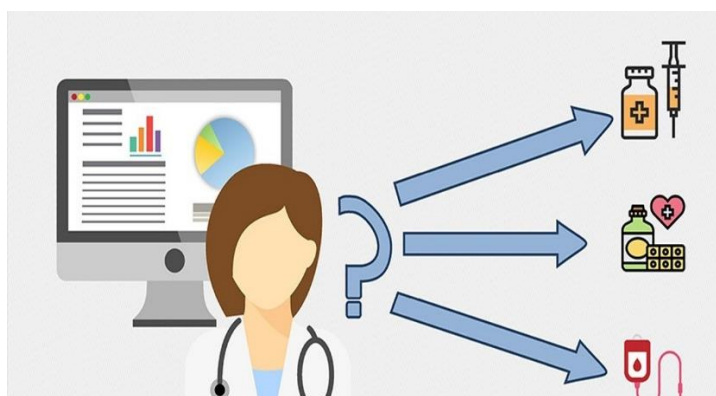
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

Δ Ι Π Λ Ω Μ Α Τ Ι Κ Η Ε Ρ Γ Α Σ Ι Α

«Ανάπτυξη ερμηνεύσιμων υπολογιστικών μοντέλων για την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων στη διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 και της Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου»



Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Καθηγήτρια Κωνσταντίνα Νικήτα (Επιβλέπουσα)

*Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών,
Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Εθνικό
Μετσόβιο Πολυτεχνείο*

Καθηγητής Ιωάννης Τρουγκάκος

*Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής,
Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βασιλική Οικονομίδου

*Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής,
Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη και αξιολόγηση ερμηνεύσιμων υπολογιστικών συστημάτων υποστήριξης κλινικών αποφάσεων, βασισμένων σε τεχνητή νοημοσύνη. Συγκεκριμένα έχουν αναπτυχθεί εξατομικευμένα και ερμηνεύσιμα μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (Σ.Δ.Τ.2) τόσο βραχυπρόθεσμα (3 έτη) όσο και μακροπρόθεσμα (15 έτη) και του κινδύνου ακρωτηριασμού μετά από επέμβαση σε ασθενείς με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο (Π.Α.Ν.). Τόσο ο Σ.Δ.Τ.2 όσο και η Π.Α.Ν. παρουσιάζουν υψηλούς ρυθμούς εξάπλωσης και πολύ συχνά αποτελούν συνοσηρότητες. Η εμφάνιση του Σ.Δ.Τ.2 μπορεί να προληφθεί μέσω της υιοθέτησης υγιεινού τρόπου ζωής και ρύθμισης του βάρους, καθιστώντας έτσι ύψιστης σημασίας την ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου. Η διαχείριση της Π.Α.Ν. μπορεί να βελτιωθεί παρέχοντας στο ιατρικό προσωπικό τον κίνδυνο ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά από επέμβαση ώστε να λαμβάνονται εγκαίρως αποφάσεις.

Για την ανάπτυξη και αξιολόγηση των μοντέλων εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης Σ.Δ.Τ.2. χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την δημόσια βάση της Κορεατικής Μελέτης Γονιδιώματος και Επιδημιολογίας. Από ένα σύνολο περίπου 235.000 ατόμων που συμμετείχαν στο πρόγραμμα, στη βάση διατίθενται για ερευνητικούς σκοπούς δεδομένα από 1.000 συμμετέχοντες (τυχαία επιλογή). Οι πληροφορίες συλλέχθηκαν από τα μέλη του οργανισμού από το 2003 έως το 2017 με συχνότητα παρακολούθησης 2 έως 4 χρόνια. Τα δεδομένα ενσωματώνουν δημογραφικές, κλινικές και τρόπου ζωής πληροφορίες. Το μοντέλο βραχυπρόθεσμης εκτίμησης του κινδύνου συνεκτιμά την εξέλιξη των προδιαθεσικών παραγόντων τα προηγούμενα οκτώ έτη και εξάγει την πιθανότητα νόσησης εντός των επόμενων τριών ετών. Το μοντέλο μακροπρόθεσμης εκτίμησης του κινδύνου λαμβάνει υπόψη δεδομένα πρώτης επίσκεψης και παράγει την πιθανότητα νόσησης εντός των επόμενων 15 ετών. Για την επίτευξη εξατομίκευσης και διαφάνειας διερευνήθηκε η χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης (XGBoost, LSTM) σε συνδυασμό με μεθόδους ερμηνείας των αποτελεσμάτων που εξάγονται από τα μοντέλα (LIME, SHAP Deep Explainer).

Για την ανάπτυξη και αξιολόγηση του μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου ακρωτηριασμού σε ασθενείς με Π.Α.Ν., χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που παραχωρήθηκαν από Γενικό Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών. Τα δεδομένα περιλαμβάνουν δημογραφικές, σωματομετρικές, κλινικές και τρόπου ζωής πληροφορίες από 73 ασθενείς. Η ανάπτυξη του μοντέλου βασίστηκε στην μέθοδο XGBoost και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων στην τεχνική LIME. Για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων εφαρμόστηκαν τεχνικές συλλογικής μάθησης. Τα μοντέλα αξιολογήθηκαν ως προς τη διακριτική τους ικανότητα και την παραγωγή ερμηνεύσιμων εκτιμήσεων κινδύνου με ακρίβεια.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, Περιφερική Αρτηριακή Νόσος, Καρδιαγγειοπάθειες, Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη, Εκτίμηση Κινδύνου, Δέντρα Αποφάσεων, Νευρωνικά Δίκτυα, Συλλογική Μάθηση, XGBOOST, LSTM, LIME, SHAP

Abstract

The present thesis aims at the development and evaluation of explainable clinical decision support systems, based on artificial intelligence. Specifically, personalized and interpretable models have been developed to assess the risk of Type 2 Diabetes Mellitus (T.2.D.M) both short-term (3 years) and long-term (15 years) and the risk of amputation after surgery in patients with Peripheral Artery Disease (P.A.D.). Both T.2.D.M. and P.A.D. present high rates of prevalence and are often encountered as comorbidities. The occurrence of T.2.D.M. can be prevented through the adoption of effective behavioural lifestyle changes and body weight regulation, making thus the detection of high-risk individuals of utmost importance. The management of P.A.D. can be improved by providing to the health care professionals the risk of amputation 30 days after surgery empowering them in clinical decision making. that decisions can be made in time.

The development and evaluation of T.2.D.M. risk prediction models has been based on data from the public database of the Korean Genome and Epidemiology Study. From a total of approximately 235,000 people who have participated in the study, data corresponding to 1,000 randomly selected participants are available for research purposes. The data has been collected by the members of the organization from 2003 to 2017 with a frequency of follow up assessments up to 2 -4 years. The data include demographic, clinical and lifestyle information. The short-term risk prediction model takes into account the evolution of predisposing factors over the past eight years and generates the possibility of disease onset within the next three years. The long-term risk prediction model takes into account data at the baseline visit and produces the probability of disease onset within the next 15 years. In order to achieve personalization and transparency, the use of machine learning techniques (XGBoost, LSTM) in combination with methods of interpreting the results extracted from the models (LIME, SHAP Deep Explainer) have been investigated.

The model for assessing the risk of amputation in patients with P.A.D. has been developed based on data granted from the Hippokraton General Hospital of Athens. Data include demographic, somatometric, clinical and lifestyle information from 73 patients. The development of the model has been based on the XGBoost method and the interpretation of the results on the LIME technique. Ensemble learning techniques have been applied to address the unbalanced nature of the datasets. The models have been evaluated in terms of their discrimination ability and accurate production of the explainable risk assessments.

SUBJECT AREA: Clinical Decision Support Systems

KEY WORDS: Type 2 Diabetes, Peripheral Arterial Disease, Cardiovascular Diseases, Explainable Artificial Intelligence, Risk Assessment, Decision Trees, Neural Networks, Ensemble Learning, XGBOOST, LSTM ,LIME,SHAP

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την διπλωματική μου εργασία υπό την επίβλεψη της. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδάκτορα κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για την συμμετοχή της στην επίβλεψη της εργασίας, την υποστήριξη και την καθοδήγηση της.

Ευχαριστώ θερμά την αγγειοχειρούργο κ. Φραγκίσκα Σιγάλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αγγειοχειρουργικής στην Ιατρική Σχολή Αθηνών για την πρόσβαση στα δεδομένα των ασθενών με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο και την βοήθεια στη κατανόηση της νόσου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, την αδερφή μου, τον Κλάιντι και τους φίλους μου, που με στηρίζουν σε κάθε βήμα και επιλογή καθ' όλη τη διάρκεια της φοιτητικής μου πορείας, προσφέροντας μου ηθική υποστήριξη σε όλες τις όμορφες αλλά και δύσκολες στιγμές των τελευταίων ετών.

Πίνακας περιεχομένων	
Περίληψη	5
Abstract	6
Ευχαριστίες	8
Υπότιτλοι σχημάτων	11
Υπότιτλοι εικόνων	13
Υπέρτιτλοι πινάκων	14
Εισαγωγή	15
Κεφάλαιο 1 : Ιατρικό Υπόβαθρο	17
1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	17
1.1.1. Παθολογία	17
1.1.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης	19
1.1.3. Διάγνωση	20
1.2. Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	21
1.2.1. Παθολογία	21
1.2.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης	21
1.2.3. Διάγνωση	22
1.3. Καρδιαγγειοπάθειες	23
1.3.1. Παθολογία	23
1.3.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης	24
1.3.3. Διάγνωση	24
1.4. Συσχέτισμός των 3 νόσων	24
Κεφάλαιο 2 : Επισκόπηση στα Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων	25
2.1. Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων	25
2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	25
2.2. Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	32
2.3. Καρδιαγγειοπάθειες	33
2.4. Πολλαπλή Νοσηρότητα	38
2.5. Σημασία Σ.Υ.Κ.Α. και υποστήριξη στους χρήστες	39
Κεφάλαιο 3 : Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη	41
3.1. Ορισμοί	41
3.2. Μηχανική και Βαθιά Μάθηση	42
3.2.1. Extreme Gradient Boosting - XGBoost	42
3.2.2. Long Short-Term Memory - LSTM	44
3.3. Συλλογική Μάθηση	46

3.3.1. Bagging	46
3.3.2. Boosting	47
3.3.3. Stacking	47
3.4. Μοντέλα Ερμηνείας Αποτελεσμάτων	48
3.4.1. Local Interpretable Model-Agnostic Explanations - LIME	49
3.4.2. Shapley Additive exPlanations - SHAP	50
Κεφάλαιο 4 : Ανάπτυξη Μοντέλου Εκτίμησης του Κινδύνου Εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2	52
4.1. Περιγραφή Δεδομένων	52
4.2. Μεθοδολογία	56
4.2.1. Χρήση XGBOOST	56
4.2.2. Χρήση LSTM	58
4.3. Κριτήρια Αξιολόγησης	60
4.4. Αποτελέσματα	61
4.4.1. Αποτελέσματα XGBoost	61
4.4.2. Αποτελέσματα LSTM	63
4.5. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων	65
4.5.1. Ερμηνεία με τη χρήση LIME	65
4.5.2. Ερμηνεία με τη χρήση SHAP	66
Κεφάλαιο 5 : Ανάπτυξη Μοντέλου Εκτίμησης Κινδύνου Ακρωτηριασμού μετά από επέμβαση για την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο	71
5.1. Περιγραφή Δεδομένων	71
5.2. Μεθοδολογία - Χρήση XGBOOST	77
5.3. Κριτήρια Αξιολόγησης	78
5.4. Αποτελέσματα XGBoost	78
5.5. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων με τη χρήση LIME	81
5.6. Συζήτηση	82
Κεφάλαιο 6 : Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις	84
6.1. Συμπεράσματα	84
6.2. Μελλοντικές Επεκτάσεις	85
Ακρωνόμια	86
Βιβλιογραφία	87

Υπότιτλοι σχημάτων

Σχήμα 2.1. Το μοντέλο - Fuzzy inference system [27].	38
Σχήμα 3.1. Οι περιπτώσεις χρήσης και εφαρμογής των αλγορίθμων και μεθόδων μηχανικής μάθησης https://serokell.io/blog/how-to-choose-ml-technique	42
Σχήμα 3.2. Συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών LSTM δικτύων [63].	45
Σχήμα 3.3. Συνάρτηση που ορίζει τις πληροφορίες που θα εξέλθουν από το σύστημα και δεν θα ξαναχρησιμοποιηθούν.	45
Σχήμα 3.4. Συνάρτηση που ορίζει τις πληροφορίες που θα διατηρηθούν στο σύστημα [63].	45
Σχήμα 3.5. Ενημέρωση κελιού με τις πληροφορίες που επιλέχθηκαν να συκρατηθούν και να ξεχαστούν [63].	46
Σχήμα 3.6. Μεταφορά πληροφοριών που επιλέχθηκαν στο επόμενο δίκτυο [63].	46
Σχήμα 3.7 Η περιοχή των αποτελεσμάτων (μπλε και ροζ) και οι δοκιμές του LIME (κόκκινοι σταυροί) για την τελική επεξήγηση της λύσης [64].	50
Σχήμα 4.1. Διάγραμμα συσχέτισης των μεταβλητών με την μεταβλητή που δημιουργήθηκε από τα 3 κριτήρια που αναφέρθηκαν, για την ένδειξη Σ.Δ.Τ.2.	56
Σχήμα 4.2. Διάγραμμα συσχετίσεων μεταξύ όλων των μεταβλητών.	56
Σχήμα 4.3. Διαδικασία παραγωγής ισορροπημένων υποσυνόλων από μη ισορροπημένα δεδομένα.	57
Σχήμα 4.4. Μορφή δεδομένων εισόδου για τον αλγόριθμο LSTM.	59
Σχήμα 4.5. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον XGBOOST.	62
Σχήμα 4.6. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον XGBOOST.	62
Σχήμα 4.7. Καμπύλη ROC για τον XGBOOST	63
Σχήμα 4.8. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον LSTM	64
Σχήμα 4.9. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον LSTM.	64
Σχήμα 4.10. Καμπύλη ROC για τον LSTM.	65
Σχήμα 4.11. Ερμηνεία αποτελεσμάτων για τον XGBOOST με τη χρήση του LIME.	66

Σχήμα 4.12. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του αλγορίθμου SHAP με την εξής σειρά για τις μεταβλητές : DRDU (συχνότητα κατανάλωσης αλκοολ), HIP (τιμή περιφέρειας ισχύου), HEIGHT (ύψος), WEIGHT (βάρος), SMAM (ημερήσια ποσότητα καπνίσματος), SMDU (διάρκεια καπνίσματος), HTN (υπέρταση), PMYN_C (εμμηνόπαυση), WAIST (τιμή περιφέρειας μέσης), EXER (άσκηση).	67- 68
Σχήμα 5.1. Διάγραμμα συσχέτισης των μεταβλητών με την μεταβλητή για τον ακρωτηριασμό μετά από 30 ημέρες.	76
Σχήμα 5.2. Διάγραμμα συσχετίσεων μεταξύ όλων των μεταβλητών για την Π.Α.Ν.	77
Σχήμα 5.3. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον XGBOOST για την Π.Α.Ν.	79
Σχήμα 5.4. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον LSTM για την Π.Α.Ν.	80
Σχήμα 5.5. Καμπύλη ROC για τον XGBOOST στην Π.Α.Ν.	80
Σχήμα 5.6. Ερμηνεία αποτελεσμάτων για τον XGBOOST με τη χρήση του LIME για την Π.Α.Ν.	82

Υπότιτλοι εικόνων

Εικόνα 2.1. Η διεπαφή του συστήματος HeartScore – Score
<https://heartscore.escardio.org/2016/quickcalculator.aspx?model=EuropeLow> 36

Εικόνα 2.2. Η διεπαφή της διαδικτυακής εφαρμογής TIMI RISK SCORE 37
<https://www.mdcalc.com/timi-risk-score-ua-nstemi>

Εικόνα 3.1. Παράδειγμα δέντρων απόφασης και του τρόπου με τον οποίο 44
συνδυάζονται για το τελικό αποτέλεσμα [60].

Υπέρτιτλοι πινάκων

Πίνακας 2.1. Επισκόπηση αποτελεσμάτων μοντέλων για τον Σ.Δ.[1]	26
Πίνακας 4.1. Μεταβλητές διαθέσιμες στη βάση δεδομένων ΚοGES για τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.	52-55
Πίνακας 4.2. Παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον συντονισμό των μοντέλων XGBOOST.	58
Πίνακας 4.3. Αποτελέσματα του XGBOOST για τον Σ.Δ.Τ.2.	61
Πίνακας 4.4. Αποτελέσματα μοντέλου LSTM.	63
Πίνακας 4.5. Τα δεδομένα εισόδου της παρατήρησης που ερμηνεύτηκε(αριστερά) και το αποτέλεσμα της πρόβλεψης (δεξιά).	65
Πίνακας 5.1. Κατηγορικές δυαδικές μεταβλητές συνόλου δεδομένων από ασθενείς με Π.Α.Ν., στατιστικά, ελλιπείς τιμές (missing values) και αποτελέσματα από το T-test και τη λογιστική παλινδρόμηση που εκτελέστηκε.	72-74
Πίνακας 5.2. Πληροφορίες για τη μεταβλητή «Age» (ηλικία)	75
Πίνακας 5.3. Κατηγορικές μεταβλητές με πολλές τιμές, στατιστικά, ελλιπείς τιμές (missing values) και αποτελέσματα από το T-test και τη λογιστική παλινδρόμηση που εκτελέστηκε.	75
Πίνακας 5.4. Παράμετροι για τις οποίες συντονίστηκαν τα διαφορετικά XGBOOST μοντέλα.	78
Πίνακας 5.5. Αποτελέσματα του XGBOOST για την Π.Α.Ν.	79
Πίνακας 5.6. Τα δεδομένα εισόδου της παρατήρησης που ερμηνεύτηκε (αριστερά) και το αποτέλεσμα της πρόβλεψης του ακρωτηριασμού (δεξιά).	81

Εισαγωγή

Τα Υπολογιστικά Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων (Clinical Decision Support System – C.D.S.S.) στοχεύουν στη μείωση ιατρικών σφαλμάτων και την αύξηση ποιότητας και αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού πλάνου και της ιατρικής περίθαλψης.

Όσο η τεχνολογία εξελίσσεται η μηχανική και η βαθιά μάθηση εμπλουτίζονται με ολοένα και περισσότερα μοντέλα που χρησιμοποιούν πολύπλοκες και σύνθετες τεχνικές. Τα μοντέλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά δημιουργώντας ισχυρότερους και ταχύτερους αλγορίθμους. Για τον λόγο αυτό οι χρήστες επιζητούν την κατανόηση και την αναγνώριση σχέσεων αιτίας αιτιατού στα αποτελέσματα αυτών των μοντέλων και στα δεδομένα στα οποία βασίζονται.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στη χρήση μοντέλων βαθιάς μάθησης και ερμηνεύσιμης τεχνητής νοημοσύνης για την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων για την διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) και της Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου (ΠΑΝ). Συγκεκριμένα, έχουν αναπτυχθεί δυο υπολογιστικά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 βραχυπρόθεσμα (σε 3 χρόνια) και μακροπρόθεσμα (σε 15 χρόνια) και ένα μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά την επέμβαση σε ασθενείς με ΠΑΝ.

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το ιατρικό υπόβαθρο του Σακχαρώδους Διαβήτη και της ΠΑΝ καθώς και των Καρδιαγγειοπαθειών, που σχετίζονται άμεσα με τις προαναφερόμενες ασθένειες. Παρουσιάζονται η παθολογία, οι τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης και οι τρόποι διάγνωσης για κάθε μια από τις ασθένειες που περιγράφονται. Γίνεται εμφανής η αλληλεξάρτηση αυτών των νόσων και τονίζονται οι υπάρχουσες τεχνικές πρόγνωσης και αντιμετώπισης. Αναφέρεται επίσης η σημασία διαχείρισης αυτών τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται μια βιβλιογραφική αναφορά σε μοντέλα και τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα και μηχανική μάθηση και αφορούν σε Συστήματα Κλινικών Αποφάσεων γι' αυτές τις ασθένειες. Παρουσιάζονται μοντέλα που εστιάζουν σε κάθε νόσο ξεχωριστά αλλά και στις συνοσηρότητες. Αναφέρονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα αυτών, η αξιολόγηση τους και η τελική εφαρμογή τους. Τονίζεται η σημασία των συστημάτων υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για τους τελικούς χρήστες και συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτει ένα τέτοιο σύστημα. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται και επεξηγείται η Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη. Δίνονται οι ορισμοί που αφορούν στην τεχνητή νοημοσύνη και την ερμηνεία αυτής και περιγράφονται οι έννοιες της ερμηνείας των αποτελεσμάτων και της συλλογικής μάθησης στην ανάπτυξη μοντέλων που εκπαιδεύονται σε μη ισορροπημένα δεδομένα. Αναλύονται οι τεχνικές και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη παρούσα εργασία για την ανάπτυξη των μοντέλων, οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν όπως επίσης η σημασία και η αξία αυτών.

Το τέταρτο κεφάλαιο αφορά στα μοντέλα που αναπτύχθηκαν για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2. Περιγράφονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και οι μεταβλητές που επιλέχθηκαν για τα μοντέλα. Αναλύεται η μεθοδολογία για κάθε ένα από τα δυο μοντέλα ξεχωριστά και τα κριτήρια αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν. Παρατίθενται και σχολιάζονται τα αποτελέσματα των μοντέλων. Επιπλέον αναλύονται οι δυο μέθοδοι ερμηνείας αποτελεσμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά για τα δυο μοντέλα. Καταλήγοντας, τα αποτελέσματα και ο τρόπος με τον οποίο σχεδιάστηκαν τα δυο μοντέλα συγκρίνονται και σχολιάζονται.

Στο πέμπτο κεφάλαιο αναλύεται το μοντέλο που αναπτύχθηκε για την εκτίμηση του κινδύνου ακρωτηριασμού ενός ασθενή που πάσχει από ΠΑΝ 30 ημέρες μετά από επέμβαση. Περιγράφονται τα δεδομένα, η μεθοδολογία και τα κριτήρια αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη του μοντέλου. Δίνονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν ενώ αναλύεται και η μέθοδος ερμηνείας αυτών που χρησιμοποιήθηκε. Τέλος σχολιάζεται ο τρόπος με τον οποίο υλοποιήθηκε το μοντέλο και τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Εν κατακλείδι, μια σύνοψη των αποτελεσμάτων που προέκυψαν στη παρούσα εργασία καθώς και τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτά παρατίθενται στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας μαζί με προτάσεις για μελλοντικές επεκτάσεις.

Κεφάλαιο 1 : Ιατρικό Υπόβαθρο

1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης

1.1.1. Παθολογία

Ο Σ.Δ. είναι μια μεταβολική ασθένεια, συγκεκριμένα μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών, με βασικό χαρακτηριστικό τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Οι διαταραχές αφορούν είτε στη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας είτε στην αδυναμία των κυττάρων να ανταποκριθούν στη ποσότητα ινσουλίνης που παράγεται. Στη ουσία πρόκειται για αδυναμία του οργανισμού να μεταβολίσει την γλυκόζη.

Η γλυκόζη είναι ένας μονοσακχαρίτης, το πιο απλό είδος υδατάνθρακα, τον οποίο προσλαμβάνει ο οργανισμός με τη κατανάλωση φρούτων, ζάχαρης και διάφορων αμυλούχων τροφίμων. Πρόκειται για τη βασική πηγή ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού. Οι πηγές γλυκόζης στον οργανισμό είναι :

- Απορρόφηση γλυκόζης στο λεπτό έντερο η οποία στη συνέχεια διαχέεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον εγκέφαλο και στα υπόλοιπα όργανα του σώματος,
- Γλυκογονόλυση, η διάσπαση γλυκογόνου το οποίο είναι η αποθήκη γλυκόζης που βρίσκεται στο ήπαρ,
- Γλυκογένεση, η παραγωγή γλυκόζης από υποστρώματα μη υδατανθράκων στον οργανισμό.

Ο κύριος ρυθμιστής της γλυκόζης στα περισσότερα κύτταρα του σώματος, στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό, στους μύες, εκτός από τους λείους, είναι η ινσουλίνη. Ρυθμίζει τη διάσπαση γλυκογόνου, τη διαδικασία της γλυκογένεσης, τη μεταφορά της γλυκόζης και την αποθήκευση αυτής ως γλυκογόνο. Όταν αυξάνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τα β-κύτταρα εκκρίνουν ινσουλίνη. Χαμηλά επίπεδα γλυκόζης σημαίνουν μειωμένη ποσότητα ινσουλίνης και ενίσχυση της διάσπασης του γλυκογόνου σε γλυκόζη από την ορμόνη γλυκαγόνη, ανταγωνιστή της ινσουλίνης. Επιπλοκές στη λειτουργία και τη ποσότητα της ινσουλίνης προκαλούν υψηλά επίπεδα γλυκόζης λόγω αδυναμίας απορρόφησης της, κακή σύνθεση πρωτεϊνών και μεταβολικές διαταραχές.

Τα βασικά συμπτώματα ενός ασθενούς με Σακχαρώδη Διαβήτη είναι η συχνή ούρηση, η αυξημένη δίψα και η αυξημένη όρεξη. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί τα νεφρά σε ένα «κατώφλι επαναπορρόφησης» και οδηγεί σε έκκριση γλυκόζης στα ούρα. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η οσμωτική πίεση των ούρων και αναστέλλεται η επαναπορρόφηση νερού από τα νεφρά, ενισχύεται η παραγωγή ούρων και η απώλεια υγρών. Νερό αντικαθιστά την απώλεια αίματος στον οργανισμό οδηγώντας σε αφυδάτωση οπότε και αυξημένες ανάγκες για νερό. Επιπλέον η έλλειψη της γλυκόζης αυξάνει την όρεξη και πυροδοτεί την υπερβολική πρόσληψη τροφής.

Μπορεί να προκαλέσει πολλές επιπλοκές όπως διαβητική κετοξέωση, υπεροσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση, καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια νεφρική νόσο, έλκη ποδιών, βλάβη στα νεύρα, βλάβη στα μάτια και γνωστική εξασθένηση ή και θάνατο. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο τακτικός

έλεγχος, εκτός των άλλων, και της αρτηριακής πίεσης αλλά και η φροντίδα των άκρων.

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι Σ.Δ. οι οποίοι διαχωρίζονται με βάση τη μεταβολική διαταραχή από την οποία τελικά προκύπτει η νόσος:

- Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (Σ.Δ.Τ.1.): Λόγω απώλειας β-κυττάρων εξαιτίας μιας αυτοάνοσης απόκρισης T κυττάρων, η οποία δεν έχει αναγνωρισθεί, το πάγκρεας αδυνατεί να παράξει τη απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης. Αναφέρεται συνήθως ως «Σακχαρώδης Διαβήτης εξαρτώμενος από την ινσουλίνη» ή «Νεανικός Σακχαρώδης Διαβήτης» δεδομένου ότι εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες . Αντιμετωπίζεται εφαρμοζώντας εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Τα ακανόνιστα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορούν να οδηγήσουν και σε διαβητική κετοξέωση. Σε αυτή τη περίπτωση λόγω της έλλειψης ινσουλίνης ενισχύεται η έκκριση ανταγωνιστικών ορμονών όπως γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, τη διάσπαση τριγλυκεριδίων και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων στη κυκλοφορία τα οποία με τη βοήθεια της γλυκαγόνης β-οξειδώνονται ενεργοποιώντας τη μεταφορά τους στα μιτοχόνδρια. Όμως η λιπογένεση έχει ανασταλεί οπότε τα λιπαρά οξέα αντί να εισέλθουν στον κύκλο Kerbs , εισέρχονται στα μιτοχόνδρια, οξειδώνονται σε κετονικά σώματα και τελικά οδηγούν σε μεταβολική οξέωση και αφυδάτωση. Άλλες πιο σπάνιες επιπλοκές που μπορούν να παρουσιαστούν είναι τα αρκετά χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα στα οποία τα κύτταρα αδυνατούν να ανταποκριθούν, μόνυση, γαστροπάρεση και ενδοκρिनοπάθειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο Σ.Δ.Τ.1. κληρονομείται με πολλαπλά γονίδια όπως ορισμένοι γονότυποι HLA. Σε αυτές τις περιπτώσεις η νόσος μπορεί να πυροδοτηθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως κάποια λοίμωξη ή ακόμα και κάποια δίαιτα.

- Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Σ.Δ.Τ.2.): Πρόκειται για τον πιο κοινό τύπο Σ.Δ. Συνήθως λόγω αυξημένου σωματικού βάρους και έλλειψη άσκησης, ο μηχανισμός απόκρισης των κυττάρων στην ινσουλίνη διαταράσσεται και μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ή μειωμένη έκκριση αυτής όσο η νόσος εξελίσσεται. Αναφέρεται ως «Μη ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης» ή «Σακχαρώδης Διαβήτης ενηλίκων» καθώς οι αιτίες που τον προκαλούν απαντώνται συχνότερα σε ενήλικες. Η υγιεινή διατροφή, η σωματική άσκηση, η διαχείριση του άγχους και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά πλαίσια αποτελούν τρόποι πρόσληψης και αντιμετώπισης αυτού του τύπου διαβήτη. Σε ορισμένες περιπτώσεις επιλέγεται η χορήγηση και φαρμακευτικής αγωγής για διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Επίσης προτείνεται ανάλογα την περίπτωση και χειρουργική επέμβαση για απώλεια βάρους. Σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις προ-διαβήτη, όπως η μειωμένη γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας ή η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Σε περίπτωση που αναγνωρισθεί, η εξέλιξη του προδιαβήτη σε διαβήτη τύπου 2 μπορεί να καθυστερήσει ή να ανατραπεί με αλλαγές στο τρόπο ζωής του ασθενούς ή με φαρμακευτική αγωγή για τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ή τη μείωση παραγωγής γλυκόζης.

- Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (Σ.Δ.Κ.): Κατά την περίοδο εγκυμοσύνης ενδέχεται να αυξηθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, γεγονός που μπορεί να

οδηγήσει τελικά σε αυτό τον τύπο Σ.Δ. Δεδομένου ότι προκαλείται κυρίως από ανεπάρκεια ινσουλίνης μοιάζει αρκετά με τον Σ.Δ.Τ.2. Η διάγνωση του γίνεται συνήθως μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης λόγω των αυξημένων ορμονών ινσουλίνης ανταγωνιστή. Απαιτεί παρακολούθηση και συνήθως αντιμετωπίζεται με αλλαγές στη διατροφή, παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα ή ακόμα και χορήγηση ινσουλίνης, διαφορετικά μπορεί να βλάψει την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Πιθανές επιπλοκές είναι το αυξημένο σωματικό βάρος κατά τη γέννηση, καρδιακές ανωμαλίες, μυϊκές δυσπλασίες, ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή ευαισθησία στην εμφάνιση διαβήτη από το παιδί σε μεγαλύτερη ηλικία. Μετά το πέρας της εγκυμοσύνης και τη γέννηση του μωρού συνήθως αυτός ο τύπος διαβήτη υποχωρεί. Στις περιπτώσεις που δεν υποχωρεί εξελίσσεται σε Σ.Δ.Τ.2. Οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε αυτή τη μορφή διαβήτη είναι το αυξημένο σωματικό βάρος, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη κύησης, η ηλικία της μητέρας, ανθυγιεινός τρόπος ζωής ή ακόμα και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

- Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη: Πρόκειται για μεμονωμένες αιτίες πρόκλησης διαβήτη λόγω της μεταβλητότητας που μπορεί να παρουσιάσει η ασθένεια. Γενετικές μεταλλάξεις, αυτοσωματικές ή μιτοχονδριακές, ενδέχεται να οδηγήσουν σε ελαττωματική λειτουργία των β-κυττάρων. Για παράδειγμα, μια αυτοσωματική κληρονομική μορφή διαβήτη είναι ο Σ.Δ. έναρξης ωριμότητας των νέων (MODY) λόγω μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια παραγωγής ινσουλίνης. Υπάρχουν 13 τύποι αυτού του είδους διαβήτη ανάλογα με το γονίδιο το οποίο έχει υποστεί τη μετάλλαξη. Επιπλέον, ασθένειες που μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένες βλάβες στο πάγκρεας μπορούν και να πυροδοτήσουν κάποια μορφή διαβήτη, όπως η παγκρεατίτιδα και η κυστική ίνωση. Παράγοντας μπορεί να αποτελέσει και η αυξημένη έκκριση ανταγωνιστικών ορμονών ινσουλίνης. Ορισμένα φάρμακα μπορούν επίσης να βλάψουν τα β-κύτταρα στο πάγκρεας ή να ενισχύσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.

1.1.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι μέθοδοι διαχείρισης του Σακχαρώδους Διαβήτη τόσο για πρόληψη όσο και για θεραπεία.

Έλεγχος Γλυκόζης

Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται σε ένα άτομο που πάσχει από Σ.Δ. περιλαμβάνει κυρίως φάρμακα που περιορίζουν τις τιμές σακχάρου στο αίμα με βάση και τον τύπο διαβήτη από τον οποίο πάσχει. Για παράδειγμα ο Σ.Δ.Τ.1. αντιμετωπίζεται συχνά με τη χορήγηση ινσουλίνης ενώ στον Σ.Δ.Τ.2. χορηγείται ινσουλίνη σε επόμενα στάδια. Τα περισσότερα φάρμακα για τον Σ.Δ.Τ.2. είναι per os (από το στόμα - μεφορμίνη) είτε ενέσιμα (αγωνιστές GLP-1). Περιλαμβάνουν παράγοντες που ενισχύουν την παραγωγή ινσουλίνης (όπως σουλφονουλουρίες), που μειώνουν την απορρόφηση σακχάρου από τα έντερα (όπως ακαρβόζη), που αναστέλλουν ένζυμα που απενεργοποιούν ινκρετίνες (όπως GLP-1 και GIP), που ενισχύουν την ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη (όπως θειαζολιδινοδιόνη) ή την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (όπως αναστολείς SGLT2). Οι δόσεις κάθε φαρμάκου ρυθμίζονται έτσι ώστε να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα ινσουλίνης. Επιπλέον έχουν αναπτυχθεί αισθητήρες συνεχούς καταγραφής γλυκόζης που μπορούν

να χρησιμοποιηθούν για τον καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα. Αποτελούνται από τον αισθητήρα και μια φορητή συσκευή στην οποία καταγράφονται οι τιμές γλυκόζης κάθε 5 λεπτά. Οι αισθητήρες τοποθετούνται στον υποδόριο ιστό και στο άκρο τους φέρουν το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης σε γλυκονολακτόνη και υπεροξειδίο το υδρογόνου το οποίο διασπάται στα επιμέρους συστατικά του (H₂O₂) και παράγει ηλεκτρικό σήμα. Η ισχύς του ηλεκτρικού σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Χειρουργική επέμβαση

Στις περιπτώσεις ασθενών με Σ.Δ.Τ.2. και παχυσαρκία μια μέθοδος διαχείρισης είναι και η χειρουργική επέμβαση για απώλεια βάρους με την προϋπόθεση ότι το βάρος, και κατ' επέκταση τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, θα διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε ορισμένες περιπτώσεις με σοβαρές επιπλοκές ενδεχόμενο αποτελεί και η μεταμόσχευση παγκρέατος κυρίως για ασθενείς με Σ.Δ.Τ.1.

Ινσουλινοθεραπεία

Ως επί το πλείστον, στις περιπτώσεις ασθενών με Σ.Δ.Τ.1. προτείνεται η χορήγηση ινσουλίνης. Με κριτήριο τη διάρκεια δράσης της ινσουλίνης κατατάσσεται σε ταχεία, κανονική, ενδιάμεση και μακράς διάρκειας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά χωρίς να γίνεται κατάχρηση αυτής διότι μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παρενέργειες όπως υπογλυκαιμία, χαμηλό σάκχαρο στο αίμα, ναυτία και εφίδρωση. Με τη χρήση του γλυκόμετρου, ένα ειδικό φορητό μηχάνημα, μπορεί να γίνεται τακτικά ο έλεγχος της συγκέντρωσης σακχάρου στο αίμα ώστε να λαμβάνεται αναλόγως και η κατάλληλη δόση ινσουλίνης. Πρόκειται για μια μέθοδο αυτό-παρακολούθησης, η οποία απαιτεί εκπαίδευση του ασθενούς. Η κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης χορηγείται είτε με τη χρήση σύριγγας ή με στυλό ινσουλίνης ανάλογα τον ασθενή και το ιστορικό του, τη δοσολογία, τον τύπο ινσουλίνης και το κόστος [12]. Η συνεχής χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση αντλιών και ενδείκνυται για παιδιά και εφήβους.

1.1.3. Διάγνωση

Ένας ασθενής με Σακχαρώδη Διαβήτη συνήθως παρουσιάζει τις παρακάτω τιμές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος:

- Επίπεδο γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας $\geq 7,0$ mmol / L (126 mg / dL)
- Εκτίμηση γλυκόζη πλάσματος $\geq 11,1$ mmol / L (200 mg / dL) δύο ώρες μετά από 75 γραμμάρια γλυκόζης τα οποία εισήλθαν στον οργανισμό από το στόμα, όπως σε μια δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη (OGTT)
- Συμπτώματα υψηλού σακχάρου στο αίμα και περιστασιακή/τυχαία γλυκόζη στο πλάσμα $\geq 11,1$ mmol / L (200 mg / dL)
- Γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ≥ 48 mmol / mol ($\geq 6,5$ DCCT%).

Η διάγνωση μπορεί να γίνει αν οι τιμές αυτές επιμένουν σε παραπάνω από μια μετρήσεις, οι οποίες έγιναν κατά προτίμηση σε κατάσταση νηστείας και διαφορετικές ημέρες. Η μέτρηση της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) έχει κάποια πλεονεκτήματα σε σχέση με την εκτίμηση γλυκόζης πλάσματος όπως η ισχυρότερη συσχέτιση με μικροαγγειακές επιπλοκές, για παράδειγμα την αμφιβληστροειδοπάθεια, ή ακόμη το γεγονός ότι μπορεί να αποτελέσει

προειδοποίηση για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιπλέον δεν απαιτεί έλεγχο σε κατάσταση νηστείας και παρουσιάζει μεγαλύτερη προ-αναλυτική σταθερότητα. Όμως η εξέταση αυτή κοστίζει περισσότερο από μια εκτίμηση γλυκόζης στο πλάσμα και ορισμένες φορές σε ασθενείς με αναιμία ή αιμοσφαιρινοπάθειες τα αποτελέσματα μπορεί να είναι παραπλανητικά.

Η διάγνωση με τη χρήση μέτρησης γλυκόζης στο πλάσμα δύναται να πραγματοποιηθεί είτε σε ένα μόνο στάδιο είτε σε δυο. Στη πρώτη περίπτωση πραγματοποιείται ένας έλεγχος δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT) χωρίς να έχει προηγηθεί κάποια εξέταση γλυκόζης. Είναι συνήθως πιο οικονομική και αποδοτική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στη δεύτερη περίπτωση πραγματοποιείται πρώτα μια μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα 1 ώρα μετά τη χορήγηση 50 γραμμαρίων γλυκόζης από το στόμα (δοκιμή πρόκλησης γλυκόζης [Glucose Challenge Test - GCT]) και στη συνέχεια πραγματοποιείται έλεγχος στους ασθενείς στους οποίους η τιμή της γλυκόζης GCT είναι μεγαλύτερη από 140 mg / dl (7,8 mmol / l).

1.2.Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

1.2.1.Παθολογία

Με τον όρο Π.Α.Ν. περιγράφεται η μειωμένη αιμάτωση αρτηριών, η οποία προέρχεται από στένωση ή απόφραξη αρτηριών, και αφορά αρτηρίες κυρίως στα άκρα του σώματος, του λαιμού ή των νεφρών και όχι αυτές που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο και τη καρδιά.

Το βασικότερο σύμπτωμα της νόσου είναι η διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή ο πόνος στα άκρα κατά τη βάρδια και η υποχώρηση αυτού κατά την ανάπαυση. Η ανώμαλη ανάπτυξη νυχιών ή τριχοφυΐας σε συγκεκριμένα σημεία αποτελεί επίσης σύμπτωμα της νόσου όπως και το ψυχρό ή μελανιασμένο (μπλε) δέρμα. Η νόσος μπορεί να οδηγήσει τόσο σε ήπιες επιπλοκές, όπως μια λοίμωξη, όσο και πιο σοβαρές όπως ο θάνατος ιστών που συνεπάγεται ακρωτηριασμό, ή στεφανιαία νόσος ή ακόμα και εγκεφαλικό επεισόδιο αν πρόκειται για αρτηρίες που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο ή τη καρδιά.

Βλαβερές συνήθειες όπως το κάπνισμα, ο Σ.Δ., η υψηλή αρτηριακή πίεση, προβλήματα στα νεφρά και υψηλές τιμές χοληστερόλης στο αίμα αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

1.2.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης

Η θεραπεία και η διαχείριση της Π.Α.Ν. εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, την έκταση των βλαβών και την ανταπόκριση του οργανισμού σε αυτές με τη δημιουργία νέων αγγείων. Για τη διαχείριση της νόσου προτείνονται τόσο λύσεις που σχετίζονται με τη καθημερινότητα και τον αυτοέλεγχο του ασθενή όσο και λύσεις με ιατρική παρέμβαση. Λύσεις που αφορούν τον αυτοέλεγχο και τη καθημερινότητα του ασθενούς είναι η αντικατάσταση βλαβερών συνήθειων όπως το κάπνισμα ή το αλκοόλ με πιο υγιεινές συνήθειες όπως το περπάτημα, η σωστή διατροφή, η διαχείριση του άγχους και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά πλαίσια.

Στα πλαίσια φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να χορηγηθούν:

- Στατίνες, χορηγούνται σε περιπτώσεις υψηλής συγκέντρωσης χοληστερόλης LDL στο αίμα και μειώνουν τη παραγωγή αυτής από το συκώτι. Η θεραπεία με στατίνες έχει μεγάλη σημασία και θετικό αντίκτυπο κυρίως σε ότι αφορά τα συμπτώματα χολότητας.
- Αντιυπερτασικά, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Οι αναστολείς αυτοί δρουν παρεμποδίζοντας τη δράση ορισμένων ορμονών που σχετίζονται με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, Προϋπόθεση για τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι είτε ο ασθενής να μη πάσχει από κάποια μορφή διαβήτη και να έχει αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 140 / 90mmHg, είτε να έχει κάποια μορφή διαβήτη και αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 130 / 80mmHg.
- Σιλοσταζόλη, προκαλώντας αγγειοδιαστολή.
- Φάρμακα αραιώσης αίματος ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων.

Επιπλέον σε σοβαρές περιπτώσεις προτείνεται η αγγειοπλαστική και η ενδαρτηρεκτομή, προκειμένου να ανοίξουν πιθανές στενώσεις των αρτηριών ή η χρήση μοσχεύματος παράκαμψης αρτηρίας, στην οποία χρησιμοποιούνται αγγεία από άλλα μέρη του σώματος ως παράκαμψη της απόφραξης μιας αρτηρίας. Οι λύσεις αυτές προτείνονται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή ή σε έναν υγιεινότερο τρόπο ζωής. Συνήθως η επιλογή μεταξύ χειρουργικής ή ιατρικής θεραπείας εξαρτάται από παράγοντες όπως η ανατομική θέση της στένωσης, τα συμπτώματα του ασθενή, τις πιθανές συνοσηρότητες και την κατάσταση της καρδιάς του ασθενή. Επιπλέον σημαντικό ρόλο έχει το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής, όπως φαίνεται παρακάτω:

1. Ασυμπτωματικό στάδιο
2. Διαλείπουσα χολότητα, πόνος όταν ο ασθενής κινείται, περπατά
3. Άλγος αναπόσεως, πόνος ακόμα και όταν ο ασθενής είναι σε κατάσταση ηρεμίας
4. Στάδιο γάγγρενας ή έλκους

Τα δυο πρώτα στάδια ενδέχεται να μην οδηγήσουν σε ακρωτηριασμό ενώ το τρίτο και το τέταρτο στάδιο οδηγούν σε επεμβάσεις ακρωτηριασμού.

1.2.3. Διάγνωση

Ένας διαγνωστικός δείκτης που χρησιμοποιείται για τη νόσο είναι ο Σφυροβραχιόνιος δείκτης, Ankle-brachial index (A.B.I.). Πρόκειται για το λόγο της συστολικής πίεσης του αίματος στον αστράγαλο προς την συστολική πίεση του αίματος του βραχίονα. Οι φυσιολογικές τιμές του κυμαίνονται μεταξύ του 1,10 και 1,40. Εάν ο λόγος έχει τιμή μικρότερη ή ίση με 0,90 τότε ο κίνδυνος για Π.Α.Ν. εντείνεται. Δεν σχετίζεται με τη λειτουργική βλάβη που μπορεί να αντιμετωπίσει ο ασθενής αλλά με τη σοβαρότητα του προβλήματος αιμάτωσης στα άκρα.

Για τον ακριβή προσδιορισμό της σοβαρότητας και της θέσης της στένωσης αλλά και τη διαφοροποίηση της από την απόφραξη αποτελεί το διπλό υπερηχογράφημα. Η απεικόνιση γκρίζας κλίμακας παρουσιάζει σε δισδιάστατη εικόνα το αρτηριακό τοίχωμα και τον αυλό επιτρέποντας την άμεση αξιολόγηση της βλάβης. Πέρα από τη κλασική αγγειογραφία, μια εξίσου αποτελεσματική μέθοδος είναι η αγγειογραφία

μαγνητικού συντονισμού (M.R.A.) της αορτής και του περιφερειακού αγγειακού συστήματος. Χρησιμοποιείται τρισδιάστατη MRA και είναι πολύ αποτελεσματική όσον αφορά τον εντοπισμό μικρών αγγείων απορροής. Επιπλέον η Υπολογιστική Τομογραφική Αγγειογραφία παρέχει σε σύντομο χρονικό διάστημα εικόνες υψηλής ανάλυσης. Επιτρέπει την οπτικοποίηση της ανατομίας των σημείων όπου εντοπίζονται οι βλάβες από πολλές οπτικές γωνίες και σε πολλαπλά επίπεδα. Πλεονεκτεί έναντι του M.R.A. λόγω της υψηλότερης χωρικής ανάλυσης, την οπτικοποίηση μεταλλικών εμφυτευμάτων και ασβεστοποίησης, όπως για παράδειγμα κάποιο μόσχευμα stent. Μειονεκτεί σε σχέση με το M.R.A. λόγω της έκθεσης του ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία και την ανάγκη χρήσης ιωδιούχου παράγοντα αντίθεσης. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία είναι μια ακόμη μέθοδος η οποία παρέχει τη δυνατότητα επιλεκτικής αξιολόγησης μεμονωμένων αγγείων και τη λήψη πληροφοριών όπως οι βαθμίδες πίεσης και η εικόνα των στρωμάτων του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Μειονεκτεί όμως σε σχέση με τις παραπάνω σε ότι αφορά τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας, ιωδιωμένων παραγόντων αντίθεσης και τους κινδύνους λόγω της αγγειακής πρόσβασης και καθετηριασμού.

1.3.Καρδιαγγειοπάθειες

1.3.1.Παθολογία

Στις καρδιαγγειοπάθειες εντάσσονται ασθένειες που βλάπτουν την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία. Συγκεκριμένα αφορά ασθένειες όπως η καρδιακή προσβολή (έμφραγμα μυοκαρδίου) και η στηθάγχη, οι οποίες αφορούν τη στεφανιαία αρτηρία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την καρδιακή ανεπάρκεια, φλεβικές θρομβώσεις και καρδιακές παθήσεις γενικότερα.

Ανάλογα με την αιτία πρόκλησης της εκάστοτε καρδιαγγειοπάθειας, οι ασθένειες μπορούν να διαφοροποιηθούν αν όχι να ομαδοποιηθούν. Για παράδειγμα μια συνήθης αιτία καρδιαγγειοπαθειών είναι η αθηροσκλήρωση. Πρόκειται για μια πάθηση που προκαλεί βλάβες στις μεγάλες και μεσαίες αρτηρίες λόγω των λιπιδίων που υπάρχουν στα τοιχώματα τους. Λιπίδια όπως η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια συσσωρεύονται στα τοιχώματα των αρτηριών με αποτέλεσμα οι αρτηρίες να στενεύουν και η κυκλοφορία του αίματος να παρεμποδίζεται. Παραδείγματα ασθενειών που οφείλονται εν μέρη σε αθηροσκλήρωση είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο, η στεφανιαία νόσος αλλά και η περιφερική αρτηριακή νόσος, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα. Μια άλλη αιτία εμφάνισης καρδιαγγειοπάθειας και συγκεκριμένα ρευματικής καρδιακής πάθησης είναι η λοίμωξη του φάρυγγα με β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο.

Οι ασθενείς με καρδιαγγειοπάθειες δεν εμφανίζουν πάντοτε σοβαρά συμπτώματα, όπως σε περιπτώσεις σιωπηλής ισχαιμίας ή αγγειογραφικές ενδείξεις στεφανιαίας νόσου. Σύμπτωμα αποτελεί συνήθως η στηθάγχη, οξύς θωρακικός πόνος κοντά στη περιοχή της καρδιάς, σε συνδυασμό με ναυτία, εμετό, διάρροια ή αίσθημα πολλών παλμών. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί ακόμη και αναπάντεχος, ακαριαίος θάνατος.

1.3.2. Τρέχουσες μέθοδοι διαχείρισης

Οι βασικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειοπαθειών αφορούν τις συνθήκες ζωής των ασθενών, την υγιεινή διατροφή, την άσκηση, τη διαχείριση του άγχους και τον περιορισμό χρήσης βλαβερών ουσιών όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ. Μια αποτελεσματική μέθοδος πρόσληψης και διαχείρισης αποτελεί ο αυτοέλεγχος των ασθενών και ο υγιεινός τρόπος ζωής.

Φαρμακευτική αγωγή όσον αφορά τη αρτηριακή πίεση μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με καρδιαγγειοπάθειες χωρίς ιδιαίτερη σημασία στην ηλικία, το επίπεδο κινδύνου και την αρχική αρτηριακή πίεση του ασθενή. Όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο μειώνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης κάποιας νόσου. Σε περιπτώσεις πολύ υψηλής αρτηριακής πίεσης ίσως είναι απαραίτητα περισσότερα από ένα φάρμακα για να μειωθεί επαρκώς. Οι στατίνες είναι αποτελεσματικές και σε αυτές τις περιπτώσεις. Επιπλέον προτείνεται και η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση stent στις αρτηρίες που έχουν υποστεί αθηροσκλήρωση, όπως και σε ορισμένες περιπτώσεις της Π.Α.Ν.

1.3.3. Διάγνωση

Οι μέθοδοι διάγνωσης που προτείνονται αποτελούνται σε μεγάλο βαθμό από φυσικές εξετάσεις όπως για παράδειγμα η αναζήτηση ενδείξεων δυσφορίας ή οξύ πόνου στο στήθος. Απαραίτητη είναι η εξέταση των σφαγιτιδικών φλεβικών παλμών στο λαιμό καθώς και των παλμών στις καροτίδες. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με την πλάτη του να σχηματίζει γωνία 30 μοιρών με το υπόλοιπο σώμα. Η εξέταση περιλαμβάνει τόσο ψηλάφηση όσο και ακρόαση των καρδιακών παλμών και στη συνέχεια των περιφερειακών παλμών.

1.4.Συσχέτισμός των 3 νόσων

Κοινό στοιχείο μεταξύ των καρδιαγγειοπαθειών και της περιφερικής αρτηριακής νόσου είναι η κακή κυκλοφορία του αίματος μέσα στα αγγεία του ασθενή λόγω αθηροσκλήρωσης. Πρόκειται δηλαδή για δυσλειτουργία στη κυκλοφορία του αίματος στα αγγεία του οργανισμού. Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη παρουσιάζουν συχνά καρδιοαγγειακές επιπλοκές. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σταδιακά αλλοιώνουν τα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας στένωση και αιμορραγίες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του αίματος από και προς όλα τα όργανα του σώματος, συνεπώς και της καρδιάς και του εγκεφάλου. Επιπλέον βλαβερές συνήθειες της καθημερινότητας όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ, το άγχος αποτελούν κοινούς παράγοντες εμφάνισης τόσο διαβήτη όσο καρδιαγγειακών παθήσεων και περιφερικής αρτηριακής νόσου.

Ένας ασθενής που πάσχει από διαβήτη, οποιουδήποτε τύπου, και αδυνατεί να τον ελέγξει επιδεινώνει τα συμπτώματα της περιφερικής αρτηριακής νόσου και αυξάνει τις πιθανότητες να αναπτύξει και κάποια ακόμη μορφή καρδιαγγειακής πάθησης. Για τον λόγο αυτό η θεραπεία σε κάθε μια από τις προαναφερθείσες νόσους που σχετίζονται με τη κυκλοφορία του αίματος υπολογίζουν τη δοσολογία της εκάστοτε φαρμακευτικής αγωγής και με την ύπαρξη ή όχι διαβήτη στον ασθενή.

Κεφάλαιο 2 : Επισκόπηση στα Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων

2.1. Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων

Τα Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων – ΣΥΚΑ (Clinical Decision Support System – C.D.S.S.) στοχεύουν στη μείωση ιατρικών σφαλμάτων, την αύξηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ενός ασθενή αλλά και γενικότερα στην βελτιστοποίηση της ιατρικής περίθαλψης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο από τους ίδιους τους ασθενείς, για παράδειγμα εφαρμογές λήψης μηνυμάτων και ειδοποιήσεων/υπενθυμίσεων, όσο και από το ιατρικό προσωπικό προκειμένου να αξιολογήσει ευκολότερα και πληρέστερα την κατάσταση υγείας του ασθενούς καθώς και να διευκολυνθεί στη διάγνωση και στον καθορισμό του πλάνου θεραπείας.[15]

Συνοπτικά, στόχος των Σ.Υ.Κ.Α. είναι:

- η επίλυση προβλημάτων,
- η λήψη αποφάσεων,
- η αξιοποίηση πόρων,
- η ενίσχυση της συνεργασίας ιατρού και ασθενή
- ο σχεδιασμός
- η εξατομίκευση
- η ενδυνάμωση των ασθενών προς την αυτοδιαχείριση της ασθένειάς τους [17]

Έχουν αναπτυχθεί διάφορων ειδών Σ.Υ.Κ.Α. που είτε εστιάζουν σε μια ασθένεια είτε σε περισσότερες από μια οι οποίες είτε αποτελούν η μια συνέχεια της άλλης είτε έχουν κοινούς παράγοντες ή ακόμα και σε περιπτώσεις που η διάγνωση τους μπορεί να γίνει με τα ίδια εργαλεία ή μεθόδους.

Η αξιολόγηση των ΣΥΚΑ είναι σημαντική για την ανάδειξη της αποδοτικότητάς τους. Δεδομένου ότι τα περισσότερα συστήματα που αφορούν κλινικές αποφάσεις βασίζονται σε μη ισορροπημένα δεδομένα, συνήθως εφαρμόζεται η ROC ανάλυση και υπολογίζεται το AUC σκορ καθώς είναι πιο αντιπροσωπευτικά σε τέτοιου είδους δείγματα. Εκτιμάται η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια τους καθώς και μετρήσιμα που αφορούν τον υπολογισμό σφαλμάτων, όπως η μέση τετραγωνική ρίζα σφαλμάτων ή το Brier σκορ.

Στις επόμενες ενότητες περιγράφονται μελέτες ανάπτυξης Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων που εστιάζουν στον Σακχαρώδη Διαβήτη, την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο και τις Καρδιαγγειοπάθειες.

2.1.Σακχαρώδης Διαβήτης

Δεδομένου ότι ο Σ.Δ. είναι μια ασθένεια που πλήττει όλο και περισσότερους ανθρώπους ανεξαρτήτως ηλικίας και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών όπως οι καρδιαγγειοπάθειες, έχουν αναπτυχθεί διάφορα ΣΥΚΑ που εστιάζουν είτε σε μια από τις μορφές διαβήτη είτε γενικότερα στη νόσο. Παρακάτω περιγράφονται ορισμένα παραδείγματα και συμπεράσματα από συστήματα που έχουν αναπτυχθεί.

Αρκετά Σ.Υ.Κ.Α. που αφορούν τον διαβήτη συνεκτιμούν δεδομένα που προέρχονται από αισθητήρες καταγραφής γλυκόζης και στοχεύουν στην παροχή εξατομικευμένης φροντίδας υγείας. Μια ανασκόπηση των διαφόρων ΣΥΚΑ που χρησιμοποιούν απευθείας βιολογικά και μοριακά δεδομένα πραγματοποιείται στην επισκόπηση [1]. Παρατηρείται πως τα περισσότερα μοντέλα πρόβλεψης εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη και των επιπλοκών του βασίζονται στην ανάλυση επιβίωσης (ανάλυση δεδομένων μέχρι να πραγματοποιηθεί κάποιο συμβάν όπως το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, το παραμετρικό μοντέλο επιβίωσης Weibull), σε εξισώσεις λογιστικής παλινδρόμησης και σε αλυσίδες Markov. Επιπλέον, εφαρμόζονται τεχνικές μηχανικής μάθησης όπως Νευρωνικά Δίκτυα Εμπρόσθιας Τροφοδότησης (Feedforward Neural Network), Προσαρμοστικά Νεύρο-Ασαφή δίκτυα (Adaptive Neuro Fuzzy), Νευρωνικά Δίκτυα με ανάδραση και Δέντρα Ταξινόμησης και Παλινδρόμησης (Classification and Regression Tree – CART). Στην μελέτη [1] αναφέρονται επίσης μοντέλα που υλοποιήθηκαν με τη χρήση του αλγορίθμου K-Means, με τη χρήση Μηχανών Υποστήριξης Διανυσμάτων (Support Vector Machines - SVM), με μείγματα εμπειρογνομόνων, που συνδυάζουν τα αποτελέσματα πολλών αλγορίθμων ομαδοποίησης για την λήψη μιας απόφασης, (mixture of experts – M.E.) και πολλά άλλα. Στον πίνακα 2.1. παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μοντέλων που περιγράφονται στην μελέτη [1].

Πίνακας 2.1. Επισκόπηση αποτελεσμάτων μοντέλων για τον Σ.Δ.[1]

Μοντέλο	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Τροποποιημένο FNN	80.07	84.38	74
Προσαρμοστικό σύστημα νευρο-ασαφών συμπερασμάτων	98.14	98.58	96.97
SVM	94	94	93
Γραμμική ανάλυση διάκρισης και προσαρμοστικό δίκτυο με βάση το σύστημα ασαφών συμπερασμάτων	84.61	85.18	83.33
Πολυεπίπεδο FNN	91.53	91.19	92.42
ME	97.93	98.01	97.73
MME	99.17	99.43	98.48

Τα δεδομένα που πρέπει να συνυπολογίζονται και να καταγράφονται σε συστήματα υποστήριξης αποφάσεων που αφορούν το διαβήτη είναι η HbA1c, ο δείκτης μάζας σώματος, η ποιότητα ζωής (καθιστική ζωή ή όχι), η αρτηριακή πίεση, τα αποτελέσματα από εξετάσεις των ματιών του ασθενή, το αν παρουσίασε υπογλυκαιμία ή όχι και η γλυκόζη. Με τη σωστή καταγραφή και διαχείριση αυτών των δεδομένων τα Σ.Υ.Κ.Α. φαίνεται να βελτιώνουν τη διαδικασία αντιμετώπισης της ασθένειας. [7]

Τα συστήματα που αφορούν τον διαβήτη συνήθως εξετάζουν 11 βασικούς τομείς: την αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια, το κάπνισμα, τη γλυκόζη, τη χρήση ασπιρίνης και το βάρος. Ορισμένα συστήματα εξετάζουν επίσης αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, αλλεργίες του ασθενούς, πιθανή φαρμακευτική αγωγή ή θεραπεία που

μπορεί να λαμβάνει και συννοσηρότητες.[5] Αυτό που ακόμα εκκρεμεί και απουσιάζει από τα περισσότερα είναι η επεξεργασία δεδομένων που αναφέρει ο ίδιος ο ασθενής όπως κάποια συμπτώματα ή ακόμα και ψυχολογικούς παράγοντες , για παράδειγμα τη κατάθλιψη. Μια εφαρμογή αυτών των συστημάτων μπορεί να αποτελέσει και η χαρτογράφηση της ποιότητας της φροντίδας ανάλογα με τον πάροχο ιατρικής βοήθειας χρησιμοποιώντας αλγορίθμους που βασίζονται σε δεδομένα Ηλεκτρονικών Ιατρικών Φακέλων (Electronic Health Record –EHR). Η συντήρηση και η χρήση EHR δύναται να διευκολύνει και να επιταχύνει τον προσδιορισμό του κινδύνου για κάθε ασθενή. Επιπλέον χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρονικό σύστημα αποθήκευσης δεδομένων λύνεται το πρόβλημα της πολλαπλής εισαγωγής δεδομένων των ασθενών και προτείνει ενδεχομένως την ενοποίηση διαφορετικών διεπαφών σε ένα ενιαίο σύστημα ελέγχου. Απαραίτητη προϋπόθεση για να έχει ένα Σ.Υ.Κ.Α. τα επιθυμητά αποτελέσματα είναι η εντατική χρήση του και για να επιτευχθεί αυτό απαιτείται καλή τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων του τόσο σε περιπτώσεις χρήσης από ασθενής όσο και σε περιπτώσεις χρήσης από ειδικούς.

Υπάρχουν συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για κάθε στάδιο διαχείρισης του διαβήτη. Υπάρχουν εφαρμογές αυτοελέγχου (self monitoring of blood glucose – SMBG) που καταμετρούν τη πρόσληψη υδατανθράκων, τη σωματική δραστηριότητα καθώς και δεδομένα που συμπληρώνονται από ειδικούς όπως η αναλογία ινσουλίνης με τους υδατάνθρακες. [14] Εφαρμογές αποστέλλουν σε ιατρό και ασθενή ειδοποιήσεις και υπενθυμίσεις είτε με sms είτε με email όταν ο ασθενής έχει καιρό να επισκεφθεί τον γιατρό του ή χρειάζεται να αναθεωρηθεί η θεραπεία του ή να γίνει κάποια εξέταση. Επιπλέον σε ορισμένες περιπτώσεις υποστηρίζεται και φωτογραφικό ημερολόγιο τροφίμων ώστε να παρακολουθείται καλύτερα η ποσότητα και το περιεχόμενο της διατροφής των ασθενών. Εφαρμογές κινητού υποστηρίζουν την ανάγνωση δεδομένων από αισθητήρες γλυκόζης αν τοποθετηθούν κοντά στον αισθητήρα για άμεση καταγραφή δεδομένων, χωρίς απαραίτητα την σύνδεση στο διαδίκτυο.

Ένα Σ.Υ.Κ.Α. το οποίο χρησιμοποιείται για την διευκόλυνση της διάγνωσης και της εύρεσης κατάλληλης θεραπείας για τον ασθενή είναι το FEL EX σύστημα εμπειρογνομώνων, δηλαδή πολλών διαφορετικών αλγορίθμων συνδυασμένων προκειμένου να εξαχθεί κάποιο αποτέλεσμα.[16] Για τη διαχείριση της αβεβαιότητας των δεδομένων στο σύστημα χρησιμοποιείται πιθανολογική ψευδο-Bayesian προσέγγιση. Χρησιμοποιεί μια βάση γνώσεων/δεδομένων και συνυπολογίζει για κάθε ενδεχόμενο την πιθανότητα να πραγματοποιηθεί με βάση όλα τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί για ένα ασθενή συνυπολογίζοντας κάποιους κανόνες αναγκαιότητας και αποτελεσματικότητας που τίθενται ανά περίπτωση, δημιουργώντας τελικά ένα δέντρο αποφάσεων.

Αλγόριθμοι προσανατολισμένοι σε δεδομένα (data driven) χρησιμοποιούνται επίσης για την εξατομικευμένη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Το Σ.Υ.Κ.Α. που αναπτύχθηκε στην προσπάθεια των ερευνητών [11] χρησιμοποιεί ιστορικά αποτελέσματα παρόμοιων ασθενών μέσω μιας βάσης ηλεκτρονικών ιατρικών δεδομένων. Συγκεκριμένα με τη χρήση του αλγορίθμου του K-Πλησιέστερου Γείτονα (k-Nearest Neighbor –kNN) προβλέπεται το πιθανότερο αποτέλεσμα μέτρησης

HbA1c για κάθε ασθενή με βάση προηγούμενες του ιατρικές επισκέψεις. Ο αλγόριθμος k-NN επιλέχθηκε καθώς στα αποτελέσματα προσαρμόζει και τη σύγκριση που μπορεί να προκαλούν μη τυχαία δεδομένα και μεγιστοποιεί την ομοιότητα των χαρακτηριστικών των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο στη πρόβλεψη. Χρησιμοποιήθηκε σταθμισμένη ευκλείδεια απόσταση για τον υπολογισμό των «αποστάσεων» μεταξύ των ασθενών. Τα βάρη αυτής προέκυψαν από γραμμική παλινδρόμηση ελάχιστων τετραγώνων που εφαρμόστηκε στα δεδομένα ενισχύοντας τον κλασικό αλγόριθμο k-NN ώστε οι παράγοντες που συμμετέχουν περισσότερο στη πρόβλεψη των μετρήσεων HbA1c να σταθμίζονται ανάλογα. Τα αποτελέσματα των προβλέψεων συγκρίθηκαν με τα πραγματικά αποτελέσματα μετά την τελευταία επίσκεψη του κάθε ασθενή ώστε να αξιολογηθεί ο αλγόριθμος, υπολογίστηκε ο συντελεστής R2 και χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της απόλυτης παλινδρόμησης, του τυχαίου δάσους και της παλινδρόμησης LASSO. Στους 48.140 ασθενείς η πρόβλεψη συμφωνούσε με τα τελικά αποτελέσματα για το 68,2%.

Το Σύστημα Πληροφοριών Διαβήτη του Βερμόντ (Vermont Diabetes Information System - VDIS) είναι προσανατολισμένο στη φροντίδα ασθενών με διαβήτη [36]. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο από τους ιατρούς όσο και από τους ασθενείς και δεν απαιτεί την ύπαρξη ηλεκτρονικών αρχείων υγείας. Πέρα από τη χρήση του ως οργανωτικό εργαλείο παρέχει τη δυνατότητα αυτόματης ερμηνείας αποτελεσμάτων και αναφορών από δεδομένα που προέκυψαν από διαφορετικές εργαστηριακές εξετάσεις ασθενών. Επιπλέον παρέχει τη δυνατότητα προγραμματισμού υπενθυμίσεων για τους ασθενείς.

Οντολογίες και κανόνες για διαβητικούς ασθενείς μπορούν να σταθούν ως βάση για το σχεδιασμό Σ.Υ.Κ.Α. για τον διαβήτη και την απόφαση για χειρουργική επέμβαση του ασθενή [6]. Για παράδειγμα μια οντολογία στην οποία βασίζεται διαθέτει μια τάξη για την ασθένεια, μια τάξη για τη διαχείριση αυτής και μια τάξη για τον ασθενή. Στην ασθένεια εντάσσονται πληροφορίες σχετικά με τον διαβήτη και πιθανές συννοσηρότητες. Στην τάξη της διαχείρισης εντάσσονται τα εξής: αναισθησία, τεστ τριχοειδούς γλυκόζης, έλεγχος DM, φάρμακα και πληροφορίες σχετικά με το νερό. Οι ασθενείς αποτελούνται από το κλινικό τους προφίλ και ιστορικό. Το Σ.Υ.Κ.Α. που προτείνεται στην μελέτη [6] αποτελείται από μια διεπαφή στην οποία ο γιατρός εισάγει πληροφορίες για τον ασθενή ώστε να παρασχεθούν στις άλλες δυο οντότητες. Με μια ασαφή τεχνολογία έπειτα συμπεραίνεται ο στόχος HbA1c για τον εκάστοτε ασθενή και προτείνονται αντιδιαβητικά φάρμακα. Έπειτα η πρόταση αξιολογείται και τα φάρμακα που προτείνονται κατατάσσονται με βάση την τεχνική για τη σειρά των προτιμήσεων με βάση την ομοιότητα με την τελική λύση (Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution – TOPSIS) η οποία εφαρμόζει μια σειρά πολλαπλών κριτηρίων. Η αξιολόγηση του συστήματος κατά τη χρήση του από εξειδικευμένους ιατρούς έδειξε ικανοποίηση των ιατρών κατά 85% όσον αφορά τον Σ.Δ.Τ.2.

Στόχος ενός συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για τον διαβήτη μπορεί να είναι και η παροχή βοήθειας στους γιατρούς να εντοπίσουν ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην ανάλογη φαρμακευτική αγωγή όπως αναμένεται αποκαλύπτοντας χαρακτηριστικά αυτών που σχετίζονται με τη μειωμένη

ανταπόκριση τους. Ένα Σ.Υ.Κ.Α προτείνεται στην πηγή [13] όπου με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή υπολογίζεται μια στατιστική βαθμολογία για την απόκριση της απόκρισης του με βάση δεδομένα που συλλέχθηκαν και από άλλους ασθενείς με αποτέλεσμα ομάδες ασθενών με κοινά χαρακτηριστικά. Έπειτα με τη χρήση στατιστικών δοκιμών εντοπίζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με αυτές τις ομάδες και υπολογίζονται στατιστικές βαθμολογίες που δείχνουν το επίπεδο της μη αναμενόμενης απόκρισης. Για να υπολογιστεί η μέση κατανομή της αναμενόμενης απόκρισης των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος παλινδρόμησης του πυρήνα. Για τον υπολογισμό της διακύμανσης της κατανομής χρησιμοποιήθηκε ένας σταθμισμένος μέσος όρος με βάση την απόσταση των παρατηρήσεων. Για τον προσδιορισμό των βαρών χρησιμοποιήθηκε ο πυρήνας Γκαους (Gaussian). Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος του πλησιέστερου γείτονα (KNN) προκειμένου να βρεθεί τελικά το 5% των ασθενών που αποκλίνουν κατά πολύ από τους υπόλοιπους. Για τον υπολογισμό των μετρήσεων αξιολόγησης του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διασταυρούμενη επαλήθευση. Η ικανότητα του μοντέλου να εκτιμήσει σωστά την κατανομή αξιολογήθηκε με βάση τον μέσο όρο του τετραγωνικού σφάλματος (mean squared error – MSE).

Από τα διάφορα συστήματα που έχουν αναπτυχθεί, η μετάβαση από ιατρικά αρχεία σε ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία έχει βελτιώσει την ποιότητα των υπηρεσιών υγείας που παρέχονται διότι υπάρχει δυνατότητα αποθήκευσης περισσότερων δεδομένων εύκολα διαθέσιμα, ανάλυσης και παρουσίασης δεδομένων ανά πάσα στιγμή σε πραγματικό χρόνο και ευανάγνωστη μορφή. Ο συνδυασμός συστημάτων κλινικών αποφάσεων με φορητές συσκευές και αισθητήρες καταμέτρησης κλινικών δεδομένων των ασθενών οδηγεί τελικά στην αυτόματη εισαγωγή τους και την ευκολότερη διαχείριση τους [10]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι εταιρείες που παρέχουν αισθητήρες και φορητές συσκευές παρέχουν και κάποιο σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων. Τα δεδομένα αυτά συγκεντρώνονται σε βάσεις και πλατφόρμες στις οποίες έχουν πρόσβαση τόσο οι ασθενείς όσο και οι ειδικοί. Επιπλέον συσκευές μπορούν να στέλνουν διαρκώς δεδομένα στο cloud [9]. Με αυτό τον τρόπο οι επαγγελματίες υγείας δύνανται να βελτιώσουν τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούν και να κατανοήσουν καλύτερα μεμονωμένα πρότυπα ασθενών.

Μια πιλοτική έρευνα παρουσιάζεται στην [8] ενός Σ.Υ.Κ.Α. το οποίο εμφανίζει σε ολοκληρωμένη μορφή για υποστήριξη αποφάσεων αποτελέσματα μετρήσεων γλυκαιμικού ελέγχου, λιπιδίων και νεφρικής λειτουργίας. Πρόκειται για έναν «Πίνακα ελέγχου διαβήτη – Diabetes Dashboard», διαδικτυακή εφαρμογή η οποία αποθηκεύει τα δεδομένα σε μια MySQL βάση χρησιμοποιώντας τη γλώσσα προγραμματισμού python. Η αξιολόγηση αυτής της εφαρμογής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών ερωτηματολογίων απευθυνόμενα σε φοιτητές ιατρικής. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για την εφαρμογή ευαισθητοποιώντας τους συμμετέχοντες όσον αφορά τον χρόνο επανεξέτασης των ασθενών.

Ορισμένα μοντέλα πρόβλεψης για τη πρόβλεψη του Δ.Τ.2. παρουσιάζονται στην έρευνα [3]. Αποτελούνται από 3 φάσεις: την έρευνα για τις ανάγκες των χρηστών, την υλοποίηση και την αξιολόγηση. Χρησιμοποιήθηκαν τόσο κλινικές μελέτες όσο και μητρώα υγειονομικής περίθαλψης για την πρόβλεψη της εμφάνισης και τη περίθαλψη

του Σ.Δ.Τ.2. αντίστοιχα. Προέκυψαν δυο λύσεις η T2D Screening – Εργαλεία Διαλογής Σ.Δ.Τ.2., η οποία ορίζει μια νέα κατάσταση, και η T2D Care-Αξιολόγηση Εργαλείων Διαχείρισης Σ.Δ.Τ.2. η οποία απευθύνεται σε καθημερινή χρήση σε ατομικό επίπεδο. Στη πρώτη λύση ορίστηκαν δυο περιπτώσεις επικύρωσης για τον οργανισμό υγειονομικής περίθαλψης και για κλινικές ρυθμίσεις. Υλοποιήθηκε με βάση μοντέλα πρόβλεψης με δεδομένα ασθενών που δύναται να εμφανίσουν Σ.Δ.Τ.2., σε μια συγκεκριμένη μονάδα υγειονομικής περίθαλψης, από υπάρχουσες κλινικές μελέτες, με στόχο το σχεδιασμό στρατηγικών παρέμβασης και πρόβλεψης για τα επόμενα 12 χρόνια. Στη δεύτερη λύση τα δεδομένα αξιολογήθηκαν για τη διαχείριση του πληθυσμού και την υποστήριξη κλινικών αποφάσεων για μεμονωμένους ασθενείς. Σε αυτή τη λύση χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές εξόρυξης δεδομένων από υπάρχοντα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας.

Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά και με διαφορετικό τρόπο για κάθε λύση. Για τη μελέτη των αναγκών των χρηστών χρησιμοποιήθηκε η Αναλυτική Ιεραρχική Διαδικασία, μια πολυδιάστατη, πολυπαραγοντική και πολυεπίπεδη μεθοδολογία λήψης αποφάσεων. Αντιπροσωπεύει και ποσοτικοποιεί τα στοιχεία ώστε τελικά να τα συνδέσει με τους γενικούς στόχους της εφαρμογής [3]. Για τη κατανόηση της αλληλεπίδρασης των χρηστών χρησιμοποιήθηκαν αρχεία καταγραφής και οι ανάγκες των χρηστών μέσω ομάδων εστίασης ώστε να γίνει αντιληπτό το αντίκτυπο της σχεδιασμένης λύσης πρακτικά. Στην αξιολόγηση συμμετείχαν επαγγελματίες υγείας διαφόρων θέσεων όπως ιατροί, διευθυντές, νοσοκόμες ή οποιοδήποτε πρόσωπο εμπλεκόταν στη περίθαλψη της νόσου. Επίσης στις ευρετικές αξιολογήσεις συμμετείχαν και γνώστες προγραμματισμού λογισμικού, σχεδιαστές γραφικών και ειδικοί στην αλληλεπίδραση ανθρώπου υπολογιστή. Η αξιολόγηση του συστήματος είχε θετικό αποτέλεσμα καθώς αρκετοί χρήστες φάνηκε πως αντιλήφθηκαν το δυναμικό αλλά η πολυπλοκότητα παρέμεινε μια ανησυχία γι' αυτούς. Επίσης το σύστημα κρίθηκε «σχεδόν πολύ καλό» και όσον αφορά τη ρεαλιστική ποιότητα, την αναγνώριση, την ελκυστικότητα.

Ένα συμβουλευτικό σύστημα έγχυσης ινσουλίνης σχεδιάστηκε για τους διαβητικούς ασθενείς ώστε να υπολογίζει σε πραγματικό χρόνο τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης σύμφωνα με βιολογικά δεδομένα των ασθενών όσον αφορά το σύστημα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Συνδυάστηκαν Διαμερισματικά Μοντέλα και Νευρωνικά Δίκτυα [4]. Για να αντιμετωπιστεί η μη γραμμικότητα του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης, ο θόρυβος, οι καθυστερήσεις και η αβεβαιότητα στις παραμέτρους το Σ.Υ.Κ.Α. εντάχθηκε στη κατηγορία των μη γραμμικών ελεγκτών που βασίζονται σε μοντέλα πρόβλεψης (Nonlinear Model Predictive Controller-NMPC). Δοκιμάστηκε ένας αυτοσυντονιζόμενος NMPC ελεγκτής ώστε να συνυπολογίζει όσους παράγοντες απαιτούνται με αποτέλεσμα ένα βελτιωμένο μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Χρησιμοποιούνται πληροφορίες όσον αφορά την ώρα και τη ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ώστε να υπολογιστεί ο ρυθμός εισαγωγής γλυκόζης στο πλάσμα κατά την απορρόφηση από τα εντερικά τοιχώματα. Η καταγραφή γλυκόζης και ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης που υπολογίστηκε χρησιμοποιούνται για τη βραχυπρόθεσμη εκτίμηση της γλυκόζης. Για την αξιολόγηση του μοντέλου έγιναν υπολογιστικά πειράματα, συγκεκριμένα

πραγματοποιήθηκε αναδρομική αξιολόγηση του, *in silico* αξιολόγηση και τελικά κλινική αξιολόγηση που οδήγησε στη βελτίωση του.

Επιπλέον αναπτύχθηκε ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων όσον αφορά τις πιθανότητες εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, νόσος που δύναται να εμφανιστεί ως επιπλοκή σε ασθενείς με διαβήτη. Το σύστημα αναπτύχθηκε με τη χρήση Νευρωνικών Δικτύων με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης [4]. Η αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 μέρη ώστε να αναδειχθεί η ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου και να αποφευχθεί η υπερεκπαίδευση αυτού με κριτήριο την Ανάλυση Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δέκτη (Receiver Operating Characteristics – ROC). Υπολογίστηκε η ακρίβεια, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία, η αρνητική προγνωστική αξία, το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Η αποτελεσματική χρήση των αλγορίθμων μηχανικής για την πρόβλεψη του διαβήτη παρουσιάζεται στην μελέτη [53]. Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, λογιστική παλινδρόμηση, δέντρα ταξινόμησης και ο αλγόριθμος του K-NN έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες στο παρελθόν. Επιπλέον έχει δοκιμαστεί και η χρήση ενός νευρωνικού δικτύου βαθιάς μάθησης στο οποίο η μέθοδος της εγκατάλειψης μείωσε την υπερπροσαρμογή των δεδομένων, Το συγκεκριμένο μοντέλο εφαρμόστηκε στο σύνολο δεδομένων Pima Indian diabetes που βρίσκεται κατατεθειμένο στην βάση UCI και η υψηλότερη ακρίβεια που λαμβάνεται από το σύστημα είναι 88,41%. Η χρήση πολλαπλών ταξινομητών έχει προταθεί και δοκιμαστεί επίσης με το ίδιο σύνολο δεδομένων. Ο γενετικός αλγόριθμος και Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machine) έδειξαν υψηλή ακρίβεια (98,82%). Συγκεκριμένα στο πρώτο στάδιο όλες οι τιμές που έλειπαν ενημερώθηκαν με το μέσο όρο. Στη συνέχεια τα δεδομένα ομαδοποιήθηκαν με τη χρήση του K-means για την εξάλειψη των ακραίων τιμών και επιλέχθηκε το βέλτιστο χαρακτηριστικό με τη χρήση γενετικού αλγορίθμου. Προτάθηκε και η ταξινόμηση του διαβήτη με τη χρήση βαθιών νευρωνικών δικτύων με ακρίβεια 82,67% και τεχνικών νευρωνικών δικτύων με ακρίβεια 78,62%. Μοντέλο νευρο-ασαφούς δυαδικού διαμερίσματος (Neuro-Fuzzy B.S.P.) χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση μοτίβων και την εξαγωγή κανόνων με ακρίβεια περίπου 80% (80,08% στα δεδομένα εκπαίδευσης και 78,26% στα δεδομένα δοκιμών). Δεδομένων όλων των παραπάνω μελετών στο άρθρο [53] αναπτύσσεται ένα βαθύ νευρωνικό δίκτυο με 4 κρυφά στρώματα 12,16,16 και 14 νευρώνων αντίστοιχα. Η συνάρτηση ενεργοποίησης που χρησιμοποιείται είναι η Διόρθωση Γραμμικής Μονάδας (Rectified Linear Unit - ReLU) σε κάθε στάδιο. Πραγματοποιούνται δοκιμές εγκυρότητας χρησιμοποιώντας πέντε και δέκα φορές διασταυρούμενη επικύρωση (cross validation). Η υλοποίηση πραγματοποιείται με τη χρήση της βιβλιοθήκης Sickit-Learn της python. Η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα του μοντέλου κατά την πενταπλή διασταυρούμενη επικύρωση είναι 98,35%, 97,39% και 99,80% αντίστοιχα.

2.2.Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

Συστήματα Υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για την Π.Α.Ν., αλλά και γενικότερα, μπορούν να συμπεριλαμβάνουν και ενίσχυση αποφάσεων όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς. Με αυτό τον τρόπο η εξατομικευμένη θεραπεία και φροντίδα αποκτά υποστήριξη και δύναται να πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό [21]. Εστιάζοντας στις κατηγορίες των φαρμάκων που χορηγούνται σε ασθενείς όπως η Π.Α.Ν. σε συνδυασμό με τη χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων για τη καταγραφή των δεδομένων των ασθενών (Electronic Medical Records – EMR) η διαχείριση της ασθένειας διευκολύνεται σημαντικά [22].

Στην μελέτη [18] εξετάστηκε η χρήση αυτοματοποιημένων αλγορίθμων φαινοτύπων με δεδομένα EHR για τη δημιουργία ενός προγνωστικού και εξατομικευμένου εργαλείου πρόβλεψης κινδύνου σε πραγματικό χρόνο για ασθενής με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο. Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox ώστε να βρεθεί η συσχέτιση του κάθε παράγοντα που μελετήθηκε με τη πιθανότητα θανάτου του ασθενή. Εξετάστηκαν επίσης συννοσηρότητες ανάλογα την ηλικία και το φύλο του κάθε ασθενή. Ο υπολογισμός της βαθμολογίας κινδύνου πραγματοποιήθηκε σε κάποια βήματα τα οποία εξετάζουν την κωδικοποιημένη τιμή κάθε παραμέτρου και την πολλαπλασιάζουν με την εκτίμηση της ενώ στο τέλος όλες οι βαθμολογίες αθροίζονται προκειμένου τελικά να υπολογιστεί η πιθανότητα επιβίωσης του ασθενή για τα επόμενα 5 χρόνια. Η αξιολόγηση της προγνωστικής ικανότητας του μοντέλου έγινε με βάση τον συντελεστή αντιστοιχίας C (c-statistics), μέτρο που δηλώνει την καλή προσαρμογή των δεδομένων σε μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, και πραγματοποιήθηκε 10 φορές, μια φορά για κάθε σύνολο στο οποίο είχαν χωριστεί τα δεδομένα. Δημιουργήθηκε επίσης μια καμπύλη πρόβλεψης και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος παλινδρόμησης Poisson. Η τιμή του C ήταν 0,76 στο σύνολο των δεδομένων ενώ στα 10 σύνολα που προέκυψαν ήταν 0,75. Οι πιθανότητες επιβίωσης για τον κάθε ασθενή υπολογίζονται ξεχωριστά και αυτόματα με βάση το μοντέλο.

Έχουν αναπτυχθεί επίσης αλγόριθμοι κώδικα χρέωσης (Billing code algorithms) για τον προσδιορισμό της ακριβής κατάστασης ενός ασθενή με Π.Α.Ν., τον εντοπισμό αυτών των περιπτώσεων ασθενών καθώς και τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη επεμβατική αγγειακή εξέταση [19]. Το Σ.Υ.Κ.Α. που προτείνεται στη μελέτη [19] χρησιμοποιεί ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και ελέγχθηκε με δεδομένα ασθενών που προέκυψαν από εργαστηριακές αγγειακές εξετάσεις τόσο από επεμβατικό όσο και από μη επεμβατικό αγγειακό εργαστήριο. Από το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν δημιουργήθηκε ένα σετ δεδομένων εκπαίδευσης (training) και ένα δοκιμής (testing). Η εκπαίδευση πραγματοποιήθηκε με πολλαπλές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης με επιλογή προς τα πίσω. Τελικά το μοντέλο προέβλεπε με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,001$. Η τιμή c statistic ήταν 0,91. Εξετάζοντας και την καμπύλη ανάλυσης ROC φαίνεται πως στα αποτελέσματα υπάρχει ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας (86%) και ειδικότητας (83%).

Ένα νευρωνικό δίκτυο ακτινικής συνάρτησης βάσης (Radial Basis Function Neural Network –RBFNN) χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση ενός Σ.Υ.Κ.Α. το οποίο

λειτουργεί υποστηρικτικά στους γιατρούς προκειμένου να οριστεί θεραπεία για ασθενείς με μηριαία Περιφερική Αρτηριακή Νόσο [20]. Το δίκτυο δέχεται ως είσοδο δυαδικά δεδομένα. Στο κρυφό στρώμα η συνάρτηση ενεργοποίησης είναι αυτή της ακτινικής βάσης και οι νευρώνες είναι πλήρως συνδεδεμένοι με τους νευρώνες εισόδου. Τα βάρη στους νευρώνες εξόδου υπολογίστηκαν με βάση τη μέθοδο της ψευδοαποδόμησης. Για την αξιολόγηση του χρησιμοποιήθηκαν δείκτες όπως η καμπύλη λήψης λειτουργικών χαρακτηριστικών, η ακρίβεια, η ευαισθησία, η ειδικότητα. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος πολλαπλής διασταυρούμενης επικύρωσης (multifold cross validation) ώστε να αποφευχθεί η υπερπροσαρμογή των δεδομένων ως προς την κανονικοποίηση και ο πρόωρος τερματισμός. Η μέση ακρίβεια ταξινόμησης του μοντέλου ήταν 95%, η μέση ευαισθησία 95,3% και η εξειδίκευση 94,8%.

Εποπτευόμενοι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την πρόβλεψη του μελλοντικού κινδύνου θνησιμότητας και τον εντοπισμό της Π.Α.Ν. Συγκεκριμένα δύο από τους αλγορίθμους που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυτός του Ελαστικού Διχτυού (Elastic Net) και του Τυχαίου Δέντρου (Random Forest) [23]. Το Ελαστικό Δίκτυο προσαρμόζει ένα βελτιστοποιημένο γραμμικό μοντέλο εφαρμόζοντας ποινή στις ανεξάρτητες μεταβλητές αυτού ώστε να έχουν μικρή επίδραση στη πρόβλεψη. Μειώνει τη πολυπλοκότητα και βελτιώνει τη γενικότητα του μοντέλου βελτιώνοντας έτσι τη προγνωστική ακρίβεια. Το Τυχαίο Δέντρο δημιουργεί δέντρα πολλαπλών αποφάσεων χρησιμοποιώντας τυχαίους συνδυασμούς ανεξάρτητων μεταβλητών για ένα τυχαίο υποσύνολο δειγμάτων. Η τελική ταξινόμηση ενός νέου δείγματος που προκύπτει προβλέπεται από τη πλειοψηφία των δέντρων. Χρησιμοποιήθηκαν δημογραφικοί, κλινικοί, απεικονιστικοί και γονιδιωματικοί παράγοντες. Σημαντικότερο στάδιο ήταν αυτό του προσδιορισμού της βαρύτητας της κάθε παραμέτρου και της συμμετοχής της στη πρόβλεψη. Για τον προσδιορισμό της βαρύτητας χρησιμοποιήθηκαν ο ολοκληρωμένος δείκτης βελτίωσης διακρίσεων (integrated discrimination improvement index - IDI) οποίος συγκρίθηκε με τον δείκτη βελτίωσης κατηγοριοποίησης χωρίς κατηγορίες (category-free net reclassification improvement index -NRI) ώστε να ελεγχθεί η καταλληλότητα της ταξινόμησης του κινδύνου για κάθε ασθενή. Η αξιολόγηση του μοντέλου η τιμή c-statistic (η περιοχή κάτω από την καμπύλη χαρακτηριστικής λειτουργίας - ROC) ήταν 0,87 με p-value 0,03. Σε σύγκριση που πραγματοποιείται στην έρευνα φαίνεται πως οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι σημαντικά καλύτεροι από τα σταδιακά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που ελέγχθηκαν δίνοντας ακριβέστερα αποτελέσματα κυρίως στη προσπάθεια αναγνώρισης ασθενών που δεν είχαν διαγνωσθεί με Π.Α.Ν.

2.3.Καρδιαγγειοπάθειες

Η διάγνωση των καρδιαγγειοπαθειών σχετίζεται αρκετά με την φυσική εικόνα των αρτηριών και της καρδιάς γι' αυτό και τα συστήματα υποστήριξης όσον αφορά αυτές τις νόσους περιλαμβάνουν σε μεγάλο βαθμό τη χρήση οπτικού υλικού. Συστήματα λογισμικού όπως το QuIP, το QuPath, η Πλατφόρμα Πληροφορικής Παθολογίας (Pathology Image Informatics Platform - P.I.I.P.), το Cytomine παρέχουν τη

δυνατότητα επεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων που έχουν τη μορφή ακτινογραφιών και εικόνων που μπορεί να προκύψουν από ακτίνες X ή και Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (Nuclear Magnetic Resonance – NMR) [2]. Τα λογισμικά αυτά μετατρέπουν αυτές τις εικόνες σε χάρτες θερμότητας (heatmaps) ή πολύγωνα, τα δεδομένα των οποίων δύναται να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις με τη χρήση Νευρωνικών Δικτύων, αλγορίθμων συναινετικής ομαδοποίησης, γραμμικούς ταξινομητές και παλινδρόμηση LASSO (εκτελεί επιλογή των μεταβλητών και κανονικοποίηση αυτών ώστε να βελτιωθεί η ακρίβεια πρόβλεψης). Συστήματα έχουν δοκιμαστεί επίσης για την πρόληψη καρδιαγγειοπαθειών σε ασθενείς με προβλήματα με την αρτηριακή πίεση [25].

Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για τη πρόληψη των καρδιαγγειοπαθειών περιλαμβάνουν λειτουργίες υπενθυμίσεων και συστάσεων. Για παράδειγμα προτείνονται υπενθυμίσεις για έλεγχο των παραγόντων που μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιαγγειοπάθειες, πρόβλεψη κινδύνου εμφάνισης αυτών με βάση το ιστορικό του ασθενή, συστάσεις για θεραπεία και φαρμακευτική αγωγή και συστάσεις για υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής από τον ασθενή [26].

Ένα εργαλείο που σχεδιάστηκε με στόχο την εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου και την προειδοποίηση των ασθενών μέσω μηνυμάτων είναι το e-Nudge όπως περιγράφεται στα [35] και [37]. Μέσω αναζήτησης σε ηλεκτρονικά αρχεία υγείας και βάσεις δεδομένων εξετάζει τους κινδύνους εμφάνισης καρδιαγγειοπαθειών και κατατάσσει τους ασθενείς σε 4 κατηγορίες ανάλογα τον βαθμό κινδύνου, την ηλικία, το αν πάσχουν από διαβήτη και τις τελευταίες μετρήσεις τους όσον αφορά την αρτηριακή πίεση και τη συγκέντρωση γλυκόζης. Ο κίνδυνος τελικά εκτιμάται με βάση την εξίσωση κινδύνου Framingham [35,37] ο οποίος όμως εφαρμόζεται μόνο για ασθενείς κάτω των 75 ετών. Παράλληλα εντοπίζει ακραίες τιμές σε παράγοντες κινδύνου που αφορούν το διαβήτη σε μη διαγνωσμένους ασθενείς. Δεδομένης της συνεχής πρόσβασης σε δεδομένα ασθενών αναγνωρίζεται το ότι ο κίνδυνος για μια νόσο είναι δυναμικός και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που μπορούν να αλλάζουν διαρκώς. Μετά από κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε πως οι αυτοματοποιημένες ηλεκτρονικές υπενθυμίσεις τελικά μπορούν να εντείνουν τη προσοχή των ασθενών όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Ένα Σ.Υ.Κ.Α. που σχεδιάστηκε για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειοπαθειών καθώς και για να δίνει θεραπευτικές συμβουλές είναι το NZ Web-based [29]. Δύναται να λαμβάνει δεδομένα από πολλές διαφορετικές πηγές και χρησιμοποιεί επίσης τους αλγόριθμους Framingham για τους υπολογισμούς. Για την επικύρωση και αξιολόγηση του μοντέλου αντλήθηκαν πληροφορίες από ασθενείς και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα του με τα αποτελέσματα που έδινε ένας ανεξάρτητα προγραμματισμένος αλγόριθμος. Οι συστάσεις της εφαρμογής συγκρίθηκαν με τις συστάσεις που δόθηκαν στους ασθενείς από ειδικούς ιατρούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το Σ.Υ.Κ.Α. δημιούργησε τις κατάλληλες συνθήκες για μια συστηματική προσέγγιση της θεραπείας για κάθε ασθενή και επηρέασε τον τρόπο επικοινωνίας του κινδύνου.

Το QRISK3 είναι ένας αλγόριθμος πρόβλεψης για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειοπαθειών σε χρονικό διάστημα 10 ετών [30]. Χρησιμοποιεί μοντέλα

αναλογικών κινδύνων του Cox προκειμένου να εξάγει ξεχωριστές εξισώσεις για τη πρόβλεψη του κινδύνου ανά φύλο. Οι μεταβλητές του αλγορίθμου είναι ο δείκτης μάζας σώματος, η συστολική αρτηριακή πίεση και η τυπική απόκλιση αυτής, οι τιμές χοληστερόλης σε ορό, η χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και το αν ο ασθενής καπνίζει. Η κύρια ανάλυση έγινε με βάση πολλαπλούς υπολογισμούς με συνδεδεμένες εξισώσεις ώστε να αντικατασταθούν και οι τιμές των μεταβλητών που έλειπαν. Ορισμένες τιμές λογαριθμήθηκαν προκειμένου να ταιριάζουν καλύτερα με την κατανομή των παρατηρούμενων τιμών. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε πέντε φορές. Αφού προέκυψε το τελικό μοντέλο τα βάρη για κάθε μεταβλητή τέθηκαν με βάση τους συντελεστές παλινδρόμησης που προέκυψαν σε συνδυασμό με τη συνάρτηση επιβίωσης βασικής γραμμής. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε για εκτίμηση του κινδύνου σε διάστημα 15 χρόνων εστιάζοντας στις δεκαετίες εκτιμήσεις. Για την αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε ανάλυση κοορτής και υπολογίστηκαν τα μέτρα διάκρισης. Υπολογίστηκαν οι τιμές R², D statistic, C statistic και αξιολογήθηκε η απόδοση του μοντέλου για κάθε ηλικιακή ομάδα. Από την ανάλυση προέκυψε καλή βαθμονόμηση και υψηλά επίπεδα εξηγημένων διαφορών. Τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες με τιμή C 0,86 και 0,87, τιμή D 2,26 και 2,48 αντιστοίχως και R² 54,8% και 59,6% αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε επίσης πως το μοντέλο αντικατοπτρίζει επαρκώς τις αλλαγές στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζεται. Κατά τη σύνθεση αυτού του αλγορίθμου τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης πως οι καρδιαγγειοπάθειες προκύπτουν από έναν σύνθετο συνδυασμό στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή και παροδικής ισχαιμικής προσβολής.

Το SCORE είναι ένα εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των σθενών με υψηλό συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειοπαθειών [31]. Οι παράμετροι που χρησιμοποιεί είναι τις συνήθειες του ασθενή όσον αφορά το κάπνισμα, την τιμή της χοληστερόλης και την πίεση του αίματος. Για τον υπολογισμό του κινδύνου χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων Weibull με δυο στάδια: τη μοντελοποίηση τη συνάρτησης επιβίωσης και τον υπολογισμό των σχετικών κινδύνων που σχετίζονται με τους παράγοντες κινδύνου. Οι συναρτήσεις κινδύνου υπολογίστηκαν ξεχωριστά για κάθε φύλο όμως οι συντελεστές των παραγόντων υπολογίστηκαν με βάση το σύνολο των δεδομένων. Για την αξιολόγηση του εργαλείου χρησιμοποιήθηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη R.O.C. και οι θετικοί δείκτες κλινικής πιθανότητας για διάφορα όρια της τιμής του κινδύνου. Ο δείκτης κλινικής πιθανότητας ορίζεται ως η αλλαγή στις πιθανότητες της ασθένειας όταν ένα άτομο έχει την ασθένεια. Για να υπολογιστεί η αντιστοιχία μεταξύ των κινδύνων που εκτιμήθηκαν μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής αντιστοίχισης του Lin. Όμως λόγω της έλλειψης ομοιομορφίας στην διάγνωση του διαβήτη δεν δημιουργήθηκε ξεχωριστό σύστημα βαθμολογίας του κινδύνου για άτομα που πάσχουν από διαβήτη.

Calculate the 10-year CVD risk of your patient

Personal details i

First name * Last name *

Birthdate * / Sex * Male Female
(month / year)

Full Score ▲

Systolic blood pressure: *

Cholesterol: *
 mmol/L mg/dl

HDL Cholesterol

Smoker: * Yes No

+ Calculate Risk

* denotes a mandatory field

Εικόνα 2.1. Η διεπαφή του συστήματος HeartScore – Score <https://heartscore.escardio.org/2016/quickcalculator.aspx?model=EuropeLow>

Το TIMI Risk Score είναι ένα Σ.Υ.Κ.Α. το οποίο κατηγοριοποιεί τον κίνδυνο του θανάτου των ασθενών από καρδιαγγειοπάθειες και θέτει τις βάσεις για λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [32]. Το σκορ υπολογίζεται με επιλογή ανεξάρτητων προγνωστικών μεταβλητών χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση καταχωρώντας την τιμή 1 όταν ο παράγοντας υφίσταται για έναν ασθενή και την τιμή 0 όταν δεν υφίσταται. Η κατηγοριοποίηση γίνεται με βάση το άθροισμα αυτών των τιμών. Κάθε παράγοντας εξετάστηκε μεμονωμένα με μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης και επιλέχθηκαν αυτοί που είχαν επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,2$. Η ικανότητα ταξινόμησης του μοντέλου αξιολογήθηκε με τη χρήση της τιμής C statistic και η προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου όταν λείπουν παρατηρήσεις εκτιμήθηκε με τη χρήση προσομοιώσεων Monte Carlo θέτοντας τυχαίες τιμές σε αυτές που έλειπαν πραγματοποιώντας έπειτα αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης.

TIMI Risk Score for UA/NSTEMI ☆

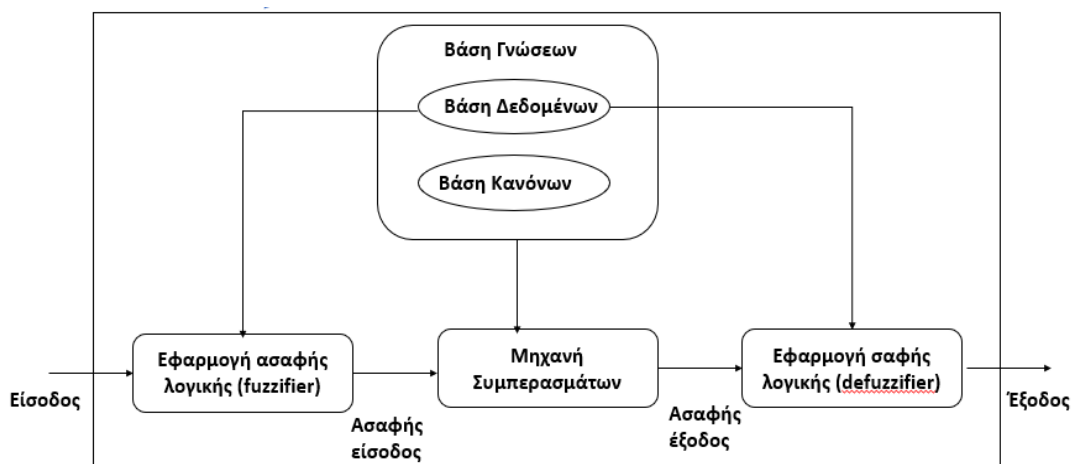
Estimates mortality for patients with unstable angina and non-ST elevation MI.

	When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
Age ≥65	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
≥3 CAD risk factors Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, family history of CAD, or current smoker	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
Known CAD (stenosis ≥50%)	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
ASA use in past 7 days	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
Severe angina (≥2 episodes in 24 hrs)	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
EKG ST changes ≥0.5mm	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	
Positive cardiac marker	<input checked="" type="checkbox"/> No 0	<input type="checkbox"/> Yes +1	

Εικόνα 2.2. Η διεπαφή της διαδικτυακής εφαρμογής TIMI RISK SCORE <https://www.mdcalc.com/timi-risk-score-ua-nstemi>

Ένα προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων παρουσιάζεται στην έρευνα [27] και χρησιμοποιεί σταθμισμένους ασαφείς κανόνες (weighted fuzzy rules). Αποτελείται από δυο στάδια, την δημιουργία των σταθμισμένων ασαφών κανόνων και τη δημιουργία ενός συστήματος που βασίζεται σε αυτούς. Η αρχική επεξεργασία των δεδομένων εφαρμόζεται στο σύνολο αυτών αφαιρώντας τιμές που λείπουν και άλλες θορυβώδεις πληροφορίες. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας ετικέτες κατηγοριών, η βάση δεδομένων εισαγωγής χωρίζεται σε δυο υποσύνολα από τα οποία εξάγεται η κατηγορία των συχνότερων μεταβλητών. Έπειτα υπολογίζεται το εύρος της απόκλισης με βάση τις κατηγορίες ώστε να ορισθούν οι βασικές μεταβλητές. Κατασκευάζονται έτσι οι κανόνες απόφασης και χρησιμοποιούνται στη βάση δεδομένων με την οποία εκπαιδεύεται το δίκτυο οι οποίοι σταθμίζονται με βάση τη συχνότητα τους και τη σημασία τους. Οι κανόνες εφαρμόζονται στη βάση του συστήματος. Η δοκιμή του μοντέλου έγινε με δεδομένα από τη βάση UCI.

Η αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας K-διασταυρωμένη επικύρωση (K-cross validation) και συγκρίθηκε με ένα νευρωνικό δίκτυο οπίσθιας ανατροφοδότησης. Συγκρίνοντας ως προς την ευαισθησία, την ακρίβεια και την εξειδίκευση το σύστημα που δημιουργήθηκε υπερτερούσε έναντι του νευρωνικού δικτύου.



Σχήμα 2.1. Το μοντέλο - Fuzzy inference system [27]

Ένα σύνολο αλγορίθμων μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούνται στη μελέτη [54] προκειμένου να προβλεφθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειοπάθειας. Χρησιμοποιούνται συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα σε δομημένα και μη δομημένα δεδομένα ασθενών με την ακρίβεια του μοντέλου τελικά να κυμαίνεται μεταξύ 85-88%. Χρησιμοποιούνται οι αλγόριθμοι Naïve Bayes, K-NN και ένα συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο. Επιπλέον αναφέρονται μοντέλα που προέκυψαν από άλλες μελέτες και αφορούν στη χρήση νευρωνικών δικτύων για την πρόβλεψη τόσο καρδιαγγειοπάθειας όσο και διαφορετικών τύπων ασθενειών, όπως διαβήτη και καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα αναφέρεται η χρήση νευρωνικού δικτύου πολλαπλών επιπέδων με οπίσθια ανατροφοδότηση, του αλγορίθμου Naïve Bayes και των δέντρων αποφάσεων. Στην έρευνα [55] χρησιμοποιούνται τεχνικές μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειοπαθειών. Συγκεκριμένα το προτεινόμενο μοντέλο αποτελείται από τέσσερις αλγορίθμους εποπτευόμενης μάθησης: τον αλγόριθμο Naïve Bayes (τεχνική ταξινόμησης με βάση το θεώρημα Bayes), τα δέντρα αποφάσεων, τον K-NN και τα τυχαία δάση (random forest algorithm). Χρησιμοποιεί ένα σύνολο δεδομένων για ασθενείς με καρδιακές παθήσεις από τη κλινική του Κλίβελαντ το οποίο βρίσκεται στη δημόσια βάση δεδομένων UCI. Για την ανάπτυξη του μοντέλου απαιτείται προεπεξεργασία των δεδομένων η οποία πραγματοποιήθηκε με το εργαλείο WEKA. Υψηλότερη ακρίβεια φαίνεται να παρουσιάζεται με τον αλγόριθμο του K πλησιέστερου γείτονα (KNN). Συγκεκριμένα για κάθε αλγόριθμο η αποτελεσματικότητα βρέθηκε ως εξής: Naïve Bayes 88,157%, K-NN 90,789%, Δέντρο απόφασης 80,263% και Τυχαίο δάσος 86,84%.

2.4.Πολλαπλή Νοσηρότητα

Η πολλαπλή νοσηρότητα αντιμετωπίζεται με συνδυασμό συστημάτων κλινικών αποφάσεων ή και συνδυασμό των κοινών παραγόντων εμφάνισης των νόσων. Πρόκληση αποτελεί ο τρόπος διαχείρισης των διαφορετικών δεδομένων που απαιτούνται για κάθε ασθένεια, τα δεδομένα μεγάλης κλίμακας, τα πολυδιάστατα δεδομένα και τελικά η αξιοπιστία αυτών όταν προέρχονται από πολλές διαφορετικές πηγές [2]. Αξίζει να σημειωθεί πως αλγόριθμοι που χρησιμοποιούν μηχανική μάθηση φαίνεται να αποδίδουν καλύτερα στη πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου τονίζοντας

τα οφέλη του αυτοματισμού στον υπολογισμό βαθμολογιών κινδύνου, όπως φαίνεται στη μελέτη [18].

Έχει αναπτυχθεί ένα Πρωτόκολλο Φροντίδας Διαβήτη (Diabetes Care Protocol – D.C.P.) το οποίο μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών [33]. Συνδυάζει διάφορους παράγοντες και των δυο ασθενειών και η χρήση του μπορεί να οδηγήσει σε βελτιώσεις στη διαδικασία ιατρικής φροντίδας και περίθαλψης των ασθενών.

Εκτός από τα Σ.Υ.Κ.Α. που εξετάζουν μεμονωμένα τις παραπάνω νόσους, υπάρχουν συστήματα που εξετάζουν συνδυαστικά την νόσο του Διαβήτη και τη Περιφερική Αρτηριακή Νόσο, όπως η αποστολή ειδοποιήσεων και υπενθυμίσεων στους ασθενείς [24]. Επιπλέον φαίνεται πως αλγόριθμοι εποπτευόμενης μάθησης όπως ο Naive Bayes και τα δέντρα αποφάσεων μπορούν να εφαρμοστούν επιτυχώς τόσο στη πρόβλεψη του Διαβήτη αλλά και των καρδιαγγειοπαθειών [56].

2.5. Σημασία Σ.Υ.Κ.Α. και υποστήριξη στους χρήστες

Για να χρησιμοποιηθεί ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων είναι σημαντικό να αξιολογηθεί και το αντίκτυπο που έχει στον ιατρό και το έργο που καλείται να εκτελέσει απέναντι στους ασθενείς τόσο συλλογικά όσο και εξατομικευμένα. Κρίνεται απαραίτητο να εξεταστεί κατά πόσο τα συστήματα αυτά διευκολύνουν το έργο των ειδικών όντας αξιόπιστα και δρώντας συμπληρωματικά, σαν ένα βοήθημα, και όχι σαν αντικαταστάτες. Για να επιτευχθεί αυτό, τα προτεινόμενα αποτελέσματα από τα επιμέρους περίπλοκα μοντέλα στατιστικής και μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να επεξηγούνται επαρκώς ώστε να γίνονται κατανοητά.

Η κατανόηση της εργασίας των επαγγελματιών υγείας και η ανάπτυξη συστημάτων με τεχνικές σχεδίασης προσανατολισμένες στον χρήστη μεγιστοποιούν τη χρησιμότητα τους και την κατανόηση των αναγκών των χρηστών μειώνοντας τα ενδεχόμενα λάθη [3]. Η συνετή χρήση των συστημάτων υποστήριξης κλινικών αποφάσεων δύναται να [16], [25], [28]:

- Να λειτουργήσει ακόμα και με εκπαιδευτικό ρόλο προς το ιατρικό προσωπικό.
- Να ενισχύσει την ικανότητα του ιατρού να αξιολογήσει διεξοδικά τον εκάστοτε κίνδυνο με τη παροχή περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων
- Να διευκολυνθεί η διαχείριση των φαρμάκων που δύναται να χορηγηθούν ανά περίπτωση ενισχύοντας την εξατομίκευση στον εκάστοτε ασθενή.
- Να βελτιώσει τον τρόπο με τον οποίο συλλέγονται τα δεδομένα ασθενών και τη μορφή με την οποία αποθηκεύονται.
- Να μειώσει ενδεχομένως το κόστος διατήρησης και επεξεργασίας των δεδομένων των ασθενών.
- Να εκπαιδεύσει τους ασθενείς ώστε να δρουν πιο αυτόνομα και να μπορούν να προνοήσουν για καταστάσεις προτού φτάσουν στη βοήθεια του ειδικού.
- Κάθε ασθενής μπορεί να έχει πρόσβαση στα ιατρικά του δεδομένα ανά πάσα στιγμή.
- Αυτοματοποίηση διαδικασιών.
- Παροχή τόσο αξιολογήσεων όσο και προτάσεων.

Εκτός από τους ιατρούς είναι σημαντικό να κατανοούνται και οι ανάγκες των ασθενών στα συστήματα στα οποία μπορούν να έχουν το ρόλο του χρήστη [5]. Ένα Σ.Υ.Κ.Α. που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από ασθενείς, ενισχύοντας την αυτοπαρακολούθηση θα πρέπει:

- Να μπορεί να παρέχει εξατομικευμένη πληροφορία και θεραπεία,
- Να δίνει προτεραιότητα στην θεραπεία με βάση το όφελος για τον ασθενή,
- Να δίνει τη δυνατότητα επικοινωνίας και άμεσης επαφής με τους ιατρούς
Καταλήγοντας, απαραίτητα στοιχεία για ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων ώστε να θεωρηθεί επιτυχημένο είναι τα εξής χαρακτηριστικά [34]:
- Εύλογο κόστος απόκτησης και συντήρησης
- Αυτόματη παροχή υποστήριξης αποφάσεων
- Παροχή υποστήριξης σε πραγματικό χρόνο
- Παροχή εκτιμήσεων και συστάσεων
- Αιτιολόγηση της υποστήριξης αποφάσεων μέσω παροχής ερευνητικών τεκμηρίων
- Ευκολία χρήσης
- Συμμετοχή χρηστών στην ανάπτυξη
- Εκπαίδευση και υποστήριξη χρηστών
- Υποστήριξη και ενημέρωση συστήματος
- Διαλειτουργικότητα, συνδυαστική χρήση με υπάρχοντα συστήματα, ενσωμάτωση με αυτά
- Νομικά και ηθικά ζητήματα
- Σχεδιασμός προσιτός προς το χρήστη, προσωποποίηση
- Επαρκής αιτιολόγηση και τεκμηρίωση αποτελεσμάτων
- Η ενσωμάτωση δεδομένων από άλλες πηγές θα πρέπει να διασφαλίζει την ακεραιότητα και την ασφάλεια τους.

Κεφάλαιο 3 : Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη

Όπως περιγράφεται και στο Κεφάλαιο 2, για τη δημιουργία ενός Συστήματος Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων ως επί το πλείστον χρησιμοποιούνται τεχνικές Τεχνητής Νοημοσύνης (Artificial Intelligence) και συγκεκριμένα Μηχανικής Μάθησης (Machine Learning) ή Βαθιάς Μάθησης (Deep Learning) και φαίνεται πως δύναται να αποτελέσουν τον καταλύτη για τον μετασχηματισμό και τη βελτίωση των συστημάτων υγείας. Όμως σε ένα μεγάλο ποσοστό τα μοντέλα που αναπτύσσονται δεν βρίσκουν άμεσα κλινική εφαρμογή διότι η περιπλοκότητα τους ορισμένες φορές αποτελεί εμπόδιο για τους τελικούς κλινικούς χρήστες. Ως εκ τούτου, κρίνεται καίρια η ύπαρξη μεθόδων που μπορούν να μετατρέψουν τα αποτελέσματα από τα περίπλοκα αυτά μοντέλα σε πιο απλά και εύκολα κατανοητά στον τελικό χρήστη. Επιπλέον, η ανάγκη ερμηνείας των αποτελεσμάτων ενός μοντέλου εξαρτάται και από το αντίκτυπο που θα έχει ένα εσφαλμένο αποτέλεσμα πρόβλεψης, για παράδειγμα η εμφάνιση μιας ασθένειας. Για τον λόγο αυτό στην παρούσα εργασία δοκιμάζεται η χρήση Ερμηνεύσιμης Τεχνητής Νοημοσύνης στα αποτελέσματα μοντέλων για τον Διαβήτη και την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο ώστε να τονιστεί η σημασία και η αξία της ερμηνείας των αποτελεσμάτων που τελικά θα οδηγήσει σε αμεσότερη και ευκολότερη χρήση των μοντέλων αυτών στην λήψη κλινικών αποφάσεων.

3.1. Ορισμοί

Η Τεχνητή Νοημοσύνη στοχεύει στην κατανόηση και ανάπτυξη συστημάτων που αναπαράγουν τις γνωστικές λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου, τη μάθηση, την κατανόηση του περιβάλλοντος και την ανταπόκριση βάση ορισμένων ερεθισμάτων. Εστιάζει στην προσαρμογή έως ένα βαθμό αναλύοντας τα αποτελέσματα προηγούμενων δράσεων και επιλύοντας αυτόνομα διαφορών ειδών προβλήματα [57]. Η Μηχανική Μάθηση θεωρείται ένα υπό-πεδίο της Τεχνητής Νοημοσύνης όπου τα συστήματα που αναπτύσσονται στοχεύουν στην απόκτηση προγνωστικής δύναμης μέσα από τη χρήση δεδομένων και την εφαρμογή στατιστικών μοντέλων και τεχνικών σε αυτά. Η απόδοση τους αυξάνεται σταδιακά όσο αυξάνονται και τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται στους επιμέρους αλγορίθμους. Διαχειρίζονται δομημένα δεδομένα, δηλαδή δεδομένα με συγκεκριμένη μορφή, τύπους και συσχετίσεις. Στη διαχείριση πιο σύνθετων δεδομένων απαντά η Βαθιά Μάθηση [58].

Η Βαθιά Μάθηση επιτρέπει τη χρήση μεγάλου όγκου ακατέργαστων δεδομένων και βασίζεται σε πολλαπλά επίπεδα αναπαράστασης αυτών με διαδοχικούς μετασχηματισμούς. Χωρίζεται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τις Μεθόδους Εποπτευόμενης Μάθησης (Supervised Learning) ή Μη Εποπτευόμενης Μάθησης (Unsupervised Learning). Στην περίπτωση της Εποπτευόμενης Μάθησης, το σύστημα εκπαιδεύεται με τη χρήση δεδομένων εσόδου και εξόδου προκειμένου να προβλέψει μελλοντικά αποτελέσματα. Τα μοντέλα Μη Εποπτευόμενης Μάθησης ερευνούν συσχετισμούς και εντοπίζουν πρότυπα σε δεδομένα χωρίς την χρήση προηγούμενων παρατηρήσεων.

Με τον όρο Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη περιγράφεται η Τεχνητή Νοημοσύνη όπου τα μοντέλα παράγουν αποτελέσματα εύκολα κατανοητά από τους

τελικούς χρήστες [58]. Βελτιώνει την εμπειρία του χρήστη ενισχύοντας την εμπιστοσύνη του προς το προτεινόμενο εργαλείο και τα συμπεράσματα που εξάγει. Με αυτό τον τρόπο επιβεβαιώνονται ή αμφισβητούνται υφιστάμενες γνώσεις και δημιουργούνται νέες.

3.2. Μηχανική και Βαθιά Μάθηση

Μέθοδοι Μηχανικής και Βαθιάς μάθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για βελτιστοποίηση (για παράδειγμα ελάχιστο κόστος διαδρομής βυτιοφόρων οχημάτων), ανίχνευση ανωμαλιών (για παράδειγμα εντοπισμών απατών με πιστωτικές κάρτες), κατηγοριοποίηση, πρόβλεψη και ομαδοποίηση σε διάφορους τομείς. Η πρόβλεψη ενός μελλοντικού συμβάντος και ειδικά η έγκαιρη διάγνωση μιας νόσου αποτελεί ένα από τους βασικούς σκοπούς των Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων. Στη παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν δύο αλγόριθμοι εποπτευόμενης μάθησης. Ο αλγόριθμος Extreme Gradient Boosting - XGBOOST (Boosted tree algorithms) είναι αλγόριθμος εποπτευόμενης μάθησης και χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης Σ.Δ.Τ.2. σε βάθος 15 χρόνων και σε ένα μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά από χειρουργείο σε ασθενή με Π.Α.Ν. Η μέθοδος Long short - term memory (LSTM) είναι ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο με χρονοσειρές, μια παραλλαγή ενός Επαναλαμβανόμενου Νευρωνικού Δικτύου (Recurrent Neural Network -RNN) και εντάσσεται στους αλγόριθμους εποπτευόμενης μάθησης καθώς διαθέτει ως ορίσματα συγκεκριμένα και αυστηρά δομημένα δεδομένα με τα οποία εκπαιδεύεται προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης Σ.Δ.Τ.2 στα επόμενα 3 χρόνια.

Στις επόμενες παραγράφους εξετάζονται αναλυτικά οι αλγόριθμοι αυτοί και η σημασία τους για τη παρούσα εργασία.



Σχήμα 3.1. Οι περιπτώσεις χρήσης και εφαρμογής των αλγορίθμων και μεθόδων μηχανικής μάθησης <https://serokell.io/blog/how-to-choose-ml-technique>

3.2.1. Extreme Gradient Boosting - XGBoost

Ο αλγόριθμος eXtreme Gradient Boosting – XGBoost , προτάθηκε από τον Tianqi Chen από το Πανεπιστήμιο της Ουασινγκτον, και είναι ένα κλιμακούμενο σύστημα ενίσχυσης δέντρων αποφάσεων [60]. Ένα δέντρο αποφάσεων δημιουργείται με βάση όλες τις μεταβλητές του συνόλου δεδομένων. Στη συνέχεια με συνεχή διαχωρισμό αυτών σε δυο ή περισσότερες ομάδες, και κάθε ομάδα σε υπό ομάδες, καταλήγει σε διαφορετικά «φύλλα» ή αλλιώς κόμβους. Το τελευταίο «φύλλο» στο οποίο

καταλήγουν όλες οι επιμέρους ομάδες δεδομένων είναι αυτό που τελικά θα δώσει την τελική πληροφορία – πρόβλεψη. Ο XGBoost ακολουθεί την ίδια διαδικασία με διαφορά το μέγεθος των δέντρων που παράγονται και τον συνδυασμό αυτών. Χρησιμοποιούνται μικρότερα δέντρα αποφάσεων που εξηγούν διαφορετικά τμήματα των μεταβλητών του αρχικού συνόλου δεδομένων. Δημιουργούνται πολλά δέντρα, κάθε ένα από αυτά επιδιώκει να διορθώσει τα σφάλματα των προηγούμενων. Στο τέλος τα επί μέρους δέντρα συνδυάζονται για την δημιουργία ενός αποδοτικότερου εκτιμητή. Πρόκειται για υλοποίηση του αλγορίθμου Δέντρων Ενισχυμένης Διαβάθμισης (Gradient Boosted Trees), ενός εποπτευόμενου αλγορίθμου μάθησης που βασίζεται στη βελτιστοποίηση συγκεκριμένων συναρτήσεων απώλειας σε συνδυασμό με διάφορες τεχνικές κανονικοποίησης. Ο αλγόριθμος αυτός επικεντρώνεται στην υπολογιστική ταχύτητα και την απόδοση του μοντέλου. Πρακτικά αυξάνει το όριο των υπολογιστικών πόρων που χρησιμοποιούνται κατά την εκτέλεση.

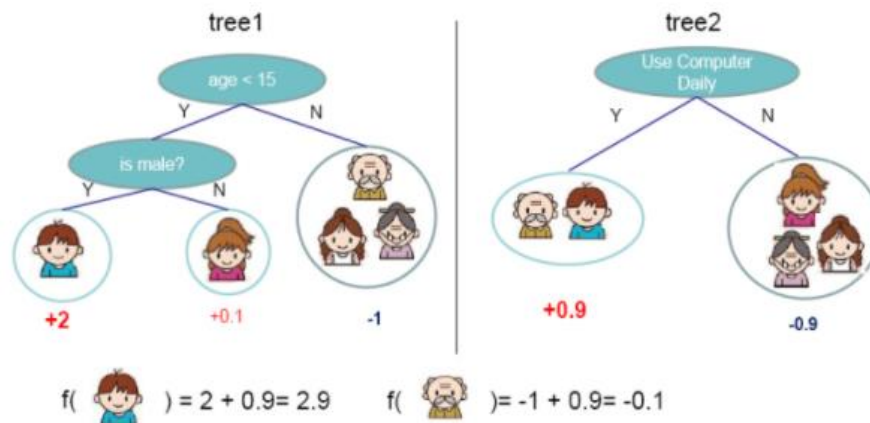
Ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε στη παρούσα εργασία είναι διότι θεωρείται αρκετά αποδοτικός και γρήγορος, καθώς καθιστά δυνατή την εκπαίδευση ενός μοντέλου σε σύντομο χρονικό διάστημα [61]. Επιπλέον πρόκειται για αλγόριθμο συλλογικής μάθησης αφού δύναται να συνδυάσει τις προβλέψεις πολλών επί μέρους δέντρων χαμηλής προβλεπτικής ικανότητας σε έναν καλύτερο συλλογικό εκτιμητή επιτρέποντας την εκμάθηση σε πιο σύνθετες σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών του συνόλου εκπαίδευσης. Κάθε επανάληψη του στοχεύει στη διόρθωση των σφαλμάτων του προηγούμενου μοντέλου. Τέλος διαθέτει αρκετές παραμέτρους που μπορούν να διερευνηθούν τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά ώστε να προκύψει ο καλύτερος συνδυασμός αυτών και ένα αρκετά ευέλικτο μοντέλο.

Η αντικειμενική του συνάρτηση αποτελείται από έναν συνδυασμό συναρτήσεων και δεν μπορεί να βελτιστοποιηθεί χρησιμοποιώντας Ευκλείδειες μεθόδους [60]. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται σειρές Taylor για τον υπολογισμό της τιμής της συνάρτησης απώλειας. Δεν ερευνώνται όλα τα πιθανά δέντρα που μπορούν να προκύψουν. Αντιθέτως τα δέντρα δημιουργούνται με άπληστο τρόπο (greedily), ευρετικά.

Στη παρούσα εργασία με τη χρήση του συγκεκριμένου αλγορίθμου αναπτύχθηκαν δυο εφαρμογές, όπως θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο:

1. Ένα μοντέλο για την πρόβλεψη εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 μετά από 15 χρόνια
2. Ένα μοντέλο την πρόβλεψη ανάγκης ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά από αγγειοπλαστική επέμβαση ή ενδαρτηρεκτομή σε ασθενείς που πάσχουν από Περιφερική Αρτηριακή Νόσο.

Η ευελιξία του αλγορίθμου ως προς τη χρήση ποικίλων υπερπαραμέτρων διευκόλυνε την προσαρμογή του σε κάθε μια από τις παραπάνω περιπτώσεις με στόχο την καλύτερη δυνατή απόδοση και ακρίβεια. Ενδεικτικά οι υπερπαραμέτροι που δύναται να χρησιμοποιηθούν είναι η βαρύτητα που θα δοθεί σε κάθε «φύλλο» των επιμέρους δέντρων και το μέγιστο βάθος του δέντρου, δηλαδή πόσες διακλαδώσεις θα έχει μέχρι τη ρίζα. Επιπλέον, καίριος κρίνεται ο ορισμός της ελάχιστης τιμής X και



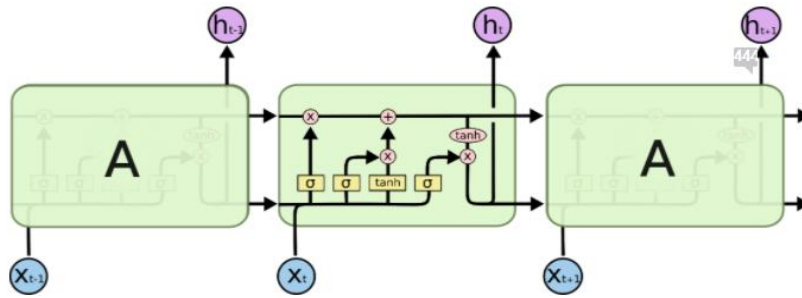
Εικόνα 3.1. Παράδειγμα δέντρων απόφασης και του τρόπου με τον οποίο συνδυάζονται για το τελικό αποτέλεσμα [60].

η επιλογή για τον διαχωρισμό του αρχικού συνόλου δεδομένων σε μικρότερα τμήματα και με ποιες μεταβλητές σε κάθε δέντρο. Τέλος απαραίτητος είναι ο ορισμός του κριτηρίου με το οποίο θα γίνει η αξιολόγηση του κάθε δέντρου-μοντέλου και της αντικειμενικής συνάρτησης προς βελτιστοποίηση.

3.2.2. Long Short-Term Memory - LSTM

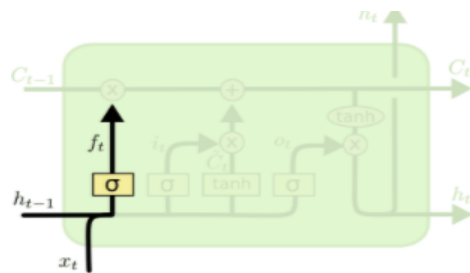
Οι Sepp Hochreiter και Jürgen Schmidhuber παρουσίασαν για πρώτη φορά τον αλγόριθμο Long Short-Term Memory (LSTM) ως μια παραλλαγή ενός Επαναλαμβανόμενου Νευρωνικού Δικτύου (Recurrent Neural Network -RNN) [62]. Τα Νευρωνικά Δίκτυα RNN αποτελούν μια κατηγορία δικτύων όπου οι συνδέσεις μεταξύ των κόμβων τους σχηματίζουν κατευθυνόμενο γράφημα σε μια χρονική ακολουθία. Χρησιμοποιούν τις πληροφορίες και τις γνώσεις που αποκτήθηκαν από προηγούμενες χρονικά καταστάσεις ως τιμές εισόδου για κάθε νέα κατάσταση. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται στο δίκτυο η συντήρηση μιας βραχυπρόθεσμης μνήμης οδηγώντας στην αποτελεσματική διαχείριση τιμών που σχετίζονται με το χρόνο. Τα δίκτυα LSTM εισάγουν τον ορισμό ενός κελιού-μνήμης και μπορούν να επεξεργαστούν δεδομένα με κενά μνήμης, δηλαδή από προηγούμενες χρονικές καταστάσεις. Είναι χρήσιμα για την επεξεργασία δεδομένων σε χρονοσειρές έχοντας 3 βασικά στάδια : Είσοδος, Έξοδος, Λήθη.

Ένα νευρωνικό δίκτυο LSTM μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύνολο πολλαπλών αντιγράφων του ίδιου δικτύου κάθε ένα από τα οποία μεταδίδει τις πληροφορίες ως είσοδο στο επόμενο [63]. Στο Σχήμα 3.2 απεικονίζεται η συνδεσιμότητα μεταξύ των διαφορετικών δικτύων. Στο πάνω μέρος του διαγράμματος απεικονίζεται η νοητή γραμμή με την οποία μεταφέρονται οι πληροφορίες από το ένα δίκτυο στο άλλο αμετάβλητες. Υπάρχει η δυνατότητα αφαίρεσης ή πρόσθεσης πληροφοριών σε κάθε κελί ρυθμιζόμενες από συγκεκριμένες πύλες. Οι πύλες αυτές αποτελούνται από ένα στρώμα νευρώνων με σιγμοειδής συνάρτηση ενεργοποίησης παράγοντας την τιμή 0 ή 1 προκειμένου να ορίσουν ποιες πληροφορίες θα συνεχίσουν.



Σχήμα 3.2. Συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών LSTM δικτύων [63].

Στο πρώτο στάδιο του αλγορίθμου ορίζονται οι πληροφορίες που θα απορριφθούν από το κελί, ποιες δηλαδή θα ξεχαστούν.

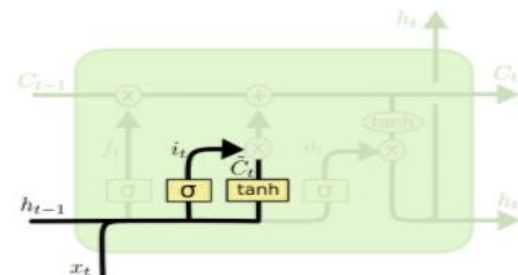


$$f_t = \sigma(W_f * [h_{t-1}, x_t] + b_f)$$

Σχήμα 3.3. Συνάρτηση που ορίζει τις πληροφορίες που θα εξέλθουν από το σύστημα και δεν θα ξαναχρησιμοποιηθούν.

Με h_{t-1} περιγράφονται τα δεδομένα εισόδου που ανακτήθηκαν από το προηγούμενο δίκτυο και με x_t τα δεδομένα εισόδου από το αρχικό σύνολο δεδομένων που διαθέτουμε. Ο όρος b_f περιγράφει μια σταθερά ενώ το W_f το βάρος που έχουμε επιλέξει να δώσουμε για τη διαδικασία της απόρριψης/λήθης [63].

Στη συνέχεια λαμβάνεται η απόφαση για τις πληροφορίες που θα διατηρηθούν από μια σιγμοειδής συνάρτηση στο επίπεδο που ονομάζεται «κύλη εισόδου». Έπειτα ένα επίπεδο χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση \tanh θα δημιουργήσει ένα διάνυσμα των νέων υποψήφιων τιμών.

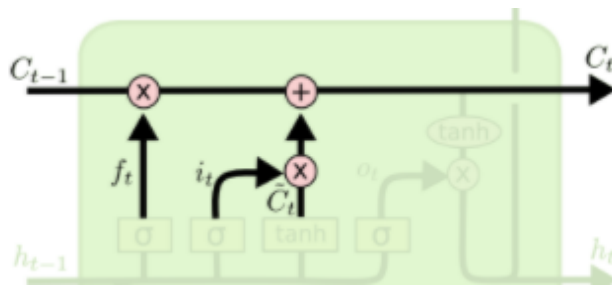


$$i_t = \sigma(W_i * [h_{t-1}, x_t] + b_i)$$

$$\tilde{C}_t = \tanh(W_c * [h_{t-1}, x_t] + b_c)$$

Σχήμα 3.4. Συνάρτηση που ορίζει τις πληροφορίες που θα διατηρηθούν στο σύστημα [63].

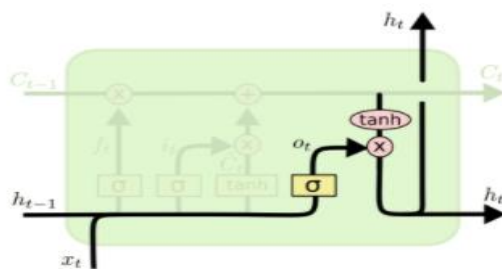
Ενημερώνεται το κελί με τις πληροφορίες που επιλέχθηκαν στα προηγούμενα βήματα να συγκρατηθούν ή να ξεχαστούν.



$$C_t = f_t * C_{t-1} + i_t * \tilde{C}_t$$

Σχήμα 3.5. Ενημέρωση κελιού με τις πληροφορίες που επιλέχθηκαν να συγκρατηθούν και να ξεχαστούν [63].

Τέλος στην έξοδο του δικτύου χρησιμοποιείται και πάλι σιγμοειδής συνάρτηση και με τη συνάρτηση tanh συγκρατούνται μόνο οι πληροφορίες που επιλέχθηκαν προηγουμένως.



$$o_t = \sigma(W_o[h_{t-1}, x_t] + b_o)$$

$$h_t = o_t * \tanh(C_t)$$

Σχήμα 3.6. Μεταφορά πληροφοριών που επιλέχθηκαν στο επόμενο δίκτυο [63].

Η ικανότητα του αλγορίθμου να συγκρατεί πληροφορίες από προηγούμενες χρονικές καταστάσεις όπως και η δυνατότητα επιλογής συγκεκριμένων πληροφοριών από τις προηγούμενες και προς τις επόμενες καταστάσεις ήταν οι βασικοί λόγοι για τους οποίους χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα εργασία. Χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόβλεψης της εμφάνισης του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 σε 3 χρόνια έχοντας πληροφορίες για τον εν δυνάμει ασθενή σε μορφή χρονοσειράς με μετρήσεις σε διάστημα 3 χρόνων πριν την τρέχουσα μέτρηση.

3.3. Συλλογική Μάθηση

Η Συλλογική Μάθηση (Ensemble Learning), είναι μια τεχνική κατά την οποία συνδυάζονται διαφορετικά μεμονωμένα μοντέλα, συνήθως μοντέλα χαμηλής προβλεπτικής ικανότητας, προκειμένου να επιτευχθεί μια καλύτερη γενίκευση. Πρόκειται για τεχνική Βαθιάς μάθησης και συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των επί μέρους μοντέλων που χρησιμοποιούνται. Ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται για το συνδυασμό των διαφορετικών εκτιμητών, η συνδυαστική μάθηση χωρίζεται σε ορισμένες βασικές κατηγορίες Τεχνική «Συσκευασίας» - Bagging, Τεχνική «Ενίσχυσης» Boosting και Τεχνική «Στοιβάξη» Stacking [59].

3.3.1. Bagging

Η τεχνική «Συσκευασίας» ή αλλιώς Συγκέντρωσης Bootstrap , Bootstrap Aggregating, βασίζεται σε μεθόδους εκμάθησης συνόλων και χρησιμοποιείται για τη μείωση της διακύμανσης σε ένα σύνολο δεδομένων με υψηλά επίπεδα θορύβου.

Επιλέγεται ένα τυχαίο δείγμα από τα δεδομένα σε ένα σύνολο εκπαίδευσης με αντικατάσταση, δηλαδή κάθε εγγραφή των δεδομένων μπορεί να χρησιμοποιηθεί παραπάνω από μια φορά. Δημιουργούνται αρκετά υποσύνολα δεδομένων και αντίστοιχα αδύναμα μοντέλα που εκπαιδεύονται ανεξάρτητα και παράλληλα. Στο τέλος συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα από τα μοντέλα και επιλέγεται ο μέσος όρος ή η μέγιστη τιμή αυτών για να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια το αποτέλεσμα της πρόβλεψης. Μια μέθοδος που χρησιμοποιεί αυτή τη τεχνική είναι τα Δάση από Τυχαία Δέντρα Αποφάσεων – Random Forest Algorithm.

3.3.2. Boosting

Η τεχνική της «Ενίσχυσης», Boosting, είναι μια μέθοδος εκμάθησης συνόλου που συνδυάζει μοντέλα με χαμηλή προβλεπτική ικανότητα σε ένα ισχυρότερο μοντέλο ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα εκπαίδευσης. Ένα τυχαίο δείγμα δεδομένων επιλέγεται και στη συνέχεια κάθε επιμέρους μοντέλο εκπαιδεύεται με αυτό λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα του προηγούμενου μοντέλου που εκτελέστηκε προσπαθώντας να μειώσει τα σφάλματα αυτού. Κάθε επόμενο βήμα – μοντέλο χρησιμοποιεί όλα τα προηγούμενα για να καταλήξει σε ένα ισχυρό μοντέλο πρόβλεψης. Οι αδύναμοι εκτιμητές μπορούν να συνδυαστούν με διαφορετικές τεχνικές :

1. Προσαρμοστική ώθηση – Adaptive boosting (AdaBoost), λειτουργεί επαναληπτικά εντοπίζοντας τα σφάλματα των προηγούμενων μοντέλων και προσαρμόζοντας τα βάρη τους ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα κατά την εκπαίδευση.
2. Ενίσχυση διαβάθμισης – Gradient boosting, προσθέτει διαδοχικά τους προγνωστικούς παράγοντες σε ένα σύνολο με κάθε έναν να διορθώνει τα λάθη του προηγούμενου. Χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος gradient descent¹ για τον συνδυασμό των αδύναμων εκτιμητών και τη διόρθωση των εναπομεινάντων σφαλμάτων – residual errors.
3. Ενίσχυση ακραίας διαβάθμισης – Extreme gradient boosting (XGBoost), εφαρμόζει τον αλγόριθμο gradient descent¹ με μεγαλύτερη υπολογιστική ταχύτητα χρησιμοποιώντας πολλαπλούς πυρήνες στην CPU επιτρέποντας την παράλληλη εκμάθηση των αδύναμων εκτιμητών κατά την εκπαίδευση τους.

3.3.3. Stacking

Η Στοίβαξη ή αλλιώς Συσσωρευμένη Γενίκευση (Stacked Generalization) χρησιμοποιεί επιμέρους μοντέλα, όχι απαραίτητα του ίδιου τύπου, τα οποία εκπαιδεύονται παράλληλα χρησιμοποιώντας το ίδιο σύνολο δεδομένων. Στη συνέχεια ένας συνδυαστικός αλγόριθμος, ένα μετα-μοντέλο, εκπαιδεύεται και χρησιμοποιεί όλες τις προβλέψεις των επιμέρους μοντέλων σαν πρόσθετες εισόδους.

Κάθε μια από τις παραπάνω τεχνικές χρησιμοποιείται ανάλογα το επιθυμητό αποτέλεσμα, τα μοντέλα αλλά και τα δεδομένα με βάση τα οποία χτίζεται το κάθε μοντέλο. Ιδίως στον χώρο της υγείας ,και συγκεκριμένα στις περιπτώσεις μελέτης ασθενειών, υπάρχει μια ανισορροπία όσον αφορά τα άτομα που μπορεί να νοσήσουν

1. Πρόκειται για έναν αλγόριθμο επαναληπτικής βελτιστοποίησης πρώτης τάξης για την εύρεση μιας τοπικής ελάχιστης διαφορικής συνάρτησης. https://en.wikipedia.org/wiki/Gradient_descent

από κάποια ασθένεια και τα άτομα που δεν νοσούν. Συνήθως, ο πληθυσμός των υγιών ατόμων είναι αρκετά μεγαλύτερος από αυτόν των νοσούντων.

Για τον λόγο αυτό τα δεδομένα που αποσκοπούν στη μελέτη κάποιας νόσου ή νόσων θεωρούνται μη ισορροπημένα και για να χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη κάποιου μη μεροληπτικού μοντέλου απαιτούνται ειδική μεταχείριση. Στο πρόβλημα αυτό απαντά η Συλλογική Μάθηση καθώς με τη χρήση οποιασδήποτε από τις παραπάνω τεχνικές το αρχικό μη ισορροπημένο σύνολο δεδομένων μπορεί να χωριστεί σε επιμέρους ισορροπημένα σύνολα προκειμένου να εκπαιδευτούν διαφορετικά μοντέλα και τελικά να συνδυαστούν για ένα αμερόληπτο αποτέλεσμα.

3.4. Μοντέλα Ερμηνείας Αποτελεσμάτων

Η ακρίβεια ή η ευαισθησία που μπορεί να παρουσιάσει ένα μοντέλο δεν είναι πάντοτε κριτήριο χρήσης αυτού και στη πραγματικότητα καθώς κατά περίπτωση μπορεί να λειτουργήσει παραπλανητικά. Επιπλέον σε ορισμένες περιπτώσεις ο συνδυασμός των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση ενός μοντέλου μπορεί να μην σχετίζεται απόλυτα με τις πραγματικές πληροφορίες μιας περίπτωσης. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη πολυπλοκότητα ορισμένων μοντέλων Μηχανικής και Βαθιάς μάθησης οδηγούν στην ανάγκη για μεθόδους επεξήγησης και ερμηνείας των αποτελεσμάτων με τρόπο ώστε να γίνονται εύκολα κατανοητά στον τελικό χρήστη και να δύναται να ελεγχθούν, υιοθετηθούν ή αμφισβητηθούν, δηλαδή στην Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη.

Έχουν αναπτυχθεί ορισμένα απλοποιημένα μοντέλα που ελέγχουν τα δυνατά και αδύνατα σημεία των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, τα κριτήρια με βάση τα οποία πάρθηκαν αποφάσεις και το επίπεδο εμπιστοσύνης για τις αποφάσεις που καλούνται να ενισχύσουν [58]. Βασικός στόχος τους είναι η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ ακρίβειας και επεξηγηματικότητας. Εστιάζουν στο τελικό χρήστη και θέτουν ορισμένους δείκτες ένδειξης απόδοσης (Key Performance Indicators - KPIs) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Επιπροσθέτως συμβάλουν και στη βελτίωση των μοντέλων που προσπαθούν να ερμηνεύσουν. Για παράδειγμα, εάν ένα εργαλείο προβλέπει τη πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιο σύμπτωμα ο χρήστης θα πρέπει να μπορεί να αντιληφθεί τους υποκείμενους ιατρικούς λόγους και να μπορεί να διακρίνει πως πράγματι οι λόγοι αυτοί σχετίζονται με τη πρόβλεψη.

Σημαντικές ιδιότητες της Ερμηνεύσιμης Τεχνητής Νοημοσύνης είναι η φορητότητα, η διαφάνεια, η πιστότητα, η εκφραστική δύναμη και η αλγοριθμική πολυπλοκότητα. Συγκεκριμένα η φορητότητα καθορίζει το φάσμα των μοντέλων στα οποία μπορεί να εφαρμοστεί το μοντέλο επεξήγησης και η διαφάνεια την εξάρτηση του μοντέλου ερμηνείας με το μοντέλο μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκε. Η εκφραστική δύναμη αντιστοιχεί στην δύναμη των επεξηγήσεων που παράγονται και η πιστότητα την σημαντικότητα των ιδιοτήτων που επεξηγούνται. Τέλος η αλγοριθμική πολυπλοκότητα καθορίζει την πολυπλοκότητα του μοντέλου που χρησιμοποιείται για τις επεξηγήσεις. Όσο υψηλότερη είναι η ερμηνευτική δύναμη ενός μοντέλου συνυπολογίζοντας τα παραπάνω χαρακτηριστικά, τόσο ευκολότερα γίνονται αποδεκτά τα αποτελέσματα της ερμηνείας.

Τα μοντέλα ερμηνείας που χρησιμοποιούνται στη παρούσα εργασία είναι η τεχνική των Τοπικών ερμηνεύσιμων μοντέλων με Αγνωστικές Εξηγήσεις, Local Interpretable Model-Agnostic Explanations – LIME και οι Πρόσθετες Εξηγήσεις του Σαπλεϊ, SHapley Additive exPlanations – SHAP. Με τον τρόπο αυτό, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τον XGBOOST και τον LSTM ενισχύονται και επιβεβαιώνονται καθώς επεξηγείται η χρήση των επιμέρους μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν και η κρισιμότητα αυτών στην λήψη της εκάστοτε απόφασης είτε για ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, είτε με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο.

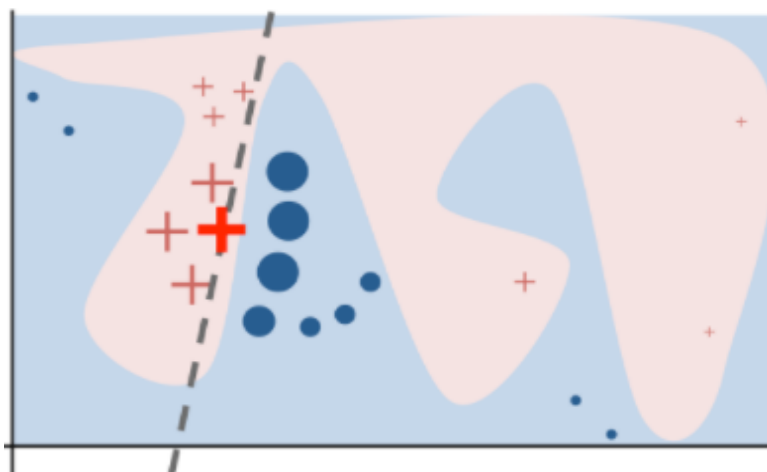
3.4.1. Local Interpretable Model-Agnostic Explanations - LIME

Η επεξήγηση της λογικής με την οποία ένα μοντέλο μπορεί να καταλήξει σε μεμονωμένες προβλέψεις διευκολύνει τους χρήστες ως προς τη κατανόηση και τελικά εμπιστοσύνη για τη χρήση αυτού. Ο αλγόριθμος Local Interpretable Model – Agnostic Explanations (LIME) προτάθηκε από τους Marco Tulio Ribeiro, Sameer Singh και Carlos Guestrin από το Πανεπιστήμιο της Ουασινγκτον [64]. Δύναται να εξηγήσει τα αποτελέσματα που προκύπτουν από οποιοδήποτε μοντέλο – ταξινομητή εκπαιδευοντας το μοντέλο ερμηνείας γύρω από συγκεκριμένες τιμές πρόβλεψης. Η εξήγηση που προκύπτει αφορά τη συμπεριφορά του ταξινομητή γύρω από την προβλεπόμενη περίπτωση. Πρόκειται για ένα αγνωστικιστικό μοντέλο καθώς ερμηνεύει τα αποτελέσματα χωρίς να χρειάζεται να φτάσει σε κάποιο βέλτιστο σημείο γύρω από αυτό. Είναι φιλικό προς το χρήστη καθώς τα αποτελέσματα του είναι σύντομα και περιεκτικά χρησιμοποιώντας κυρίως αραιά γραμμικά μοντέλα.

Για να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο οι διάφορες μεταβλητές ενός συνόλου δεδομένων συμβάλουν στη τελική πρόβλεψη, οι τιμές των εισόδων δοκιμάζονται σε μια περιοχή τιμών προκειμένου να διαπιστωθεί η συμπεριφορά του μοντέλου. Έπειτα τα δεδομένα εισόδου σταθμίζονται με την εγγύτητα τους. Στο Σχήμα 3.7. παρουσιάζεται ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί ο αλγόριθμος προκειμένου να επεξηγήσει μια πρόβλεψη. Με μπλε και ροζ χρώμα παρουσιάζεται η περιοχή στην οποία παράγει αποτελέσματα η συνάρτηση απόφασης που χρησιμοποιεί το αρχικό μοντέλο και είναι μη γραμμική. Με έντονο κόκκινο σταυρό είναι η μεταβλητή που πρόκειται να ερμηνευτεί. Οι υπόλοιποι κόκκινοι σταυροί είναι οι δοκιμές στην ευρύτερη περιοχή των τιμών για τον έντονο κόκκινο σταυρό. Οι προβλέψεις του αρχικού μοντέλου για αυτές τις τιμές δημιουργούν ένα γραμμικό μοντέλο, όπως φαίνεται με τη διακεκομμένη γραμμή, που προσεγγίζει το μοντέλο κοντά στο κόκκινο σταυρό. Η εξήγηση αυτή είναι έμπιστη και αντιπροσωπεύει τα σημεία που βρίσκονται κοντά από τον κόκκινο σταυρό και όχι όλη τη περιοχή. Για σημεία σε άλλη περιοχή των λύσεων θα πρέπει να επαναληφθεί η διαδικασία και ενδεχομένως να έχει άλλο αποτέλεσμα.

Ο αλγόριθμος LIME χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα εργασία για την ερμηνεία των δυο μοντέλων που αναπτύχθηκαν με τη χρήση του αλγορίθμου XGBoost. Επιλέχθηκε καθώς απλοποιεί και ερμηνεύει τα αποτελέσματα που μπορεί να προκύψουν από τον περίπλοκο συνδυασμό των διαφορετικών δέντρων που χρησιμοποιεί ο XGBoost. Η αναπαράσταση των αποτελεσμάτων είναι φιλική για τον χρήστη και γίνεται εύκολα

κατανοητό το ποσοστό συμμετοχής κάθε μεταβλητής στη πρόβλεψη. Η ικανότητα ερμηνείας πολλών διαφορετικών μοντέλων και συνεπώς το γεγονός ότι δεν εξαρτάται αποκλειστικά από το μοντέλο για το οποίο χρησιμοποιείται ενίσχυσε την επιλογή του. Η γραμμικότητα της λύσης που σχηματίζει σε σχέση με την πολυπλοκότητα των δέντρων απόφασης αποτελεί εξίσου σημαντικό στοιχείο.



Σχήμα 3.7. Η περιοχή των αποτελεσμάτων (μπλε και ροζ) και οι δοκιμές του LIME (κόκκινοι σταυροί) για την τελική επεξήγηση της λύσης [64].

3.4.2. Shapley Additive exPlanations - SHAP

Οι Scott M. Lundberg και Su-In Lee από το Πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον πρότειναν τον αλγόριθμο Shapley Additive exPlanations (SHAP) ως μια εναλλακτική μέθοδος ερμηνείας περίπλοκων αλγορίθμων βαθιάς μάθησης [65]. Ο αλγόριθμος αυτός καταχωρεί σε κάθε επιμέρους μεταβλητή ενός συνόλου δεδομένων μια βαθμολογία σημαντικότητας για τη πρόβλεψη. Βασίζεται στις θεωρητικά βέλτιστες τιμές Shapley οι οποίες βασίζονται στις θεωρίες παιγνίων και ορίζουν πως κάθε πρόβλεψη μπορεί να εξηγηθεί υποθέτοντας ότι η τιμή κάθε μεταβλητής είναι ένας «παίκτης» που αποσκοπεί στην «αποπληρωμή του». Το «παιχνίδι» είναι το αποτέλεσμα του μοντέλου και οι «παίκτες» είναι οι μεταβλητές και η συνεισφορά κάθε παίκτη ποσοτικοποιείται, δηλαδή η συνεισφορά κάθε μεταβλητής στο μοντέλο. Κάθε ένα «παιχνίδι» αφορά μόνο σε μια παρατήρηση του συνόλου δεδομένων, γι' αυτό και τελικά ο SHAP αφορά στην τοπική ερμηνευσιμότητα του μοντέλου. Οι τιμές Shapley θεωρούν ότι το αποτέλεσμα κάθε πιθανού συνδυασμού μεταβλητών καθορίζει τη σημασία μιας μόνο μεταβλητής.

Ο SHAP ικανοποιεί τις ιδιότητες της απόδοσης, τοπικής ακρίβειας, συμμετρίας, συνέπειας και προσθετικότητας. Επιπλέον διαχειρίζεται τις τιμές που λείπουν (missing values) δίνοντας τους μηδενική βαρύτητα κατά τους υπολογισμούς και η ιδιότητα της συνέπειας διασφαλίζει πως αν το μοντέλο τροποποιηθεί ώστε η οριακή συνεισφορά μιας μεταβλητής να αυξηθεί τότε η τιμή Shapley αυξάνεται ή παραμένει ίδια, συνεπώς και η τελική συνεισφορά στη πρόβλεψη. Δύναται να χρησιμοποιηθεί για την ερμηνεία οποιουδήποτε αλγορίθμου με μικρές παραλλαγές συνδυάζοντας άλλους αλγορίθμους, όπως τον LIME, με τις τιμές Shapley, γι' αυτό και υπάρχουν διάφορα παράγωγα του.

Στην παρούσα εργασία ο αλγόριθμος SHAP χρησιμοποιήθηκε για την ερμηνεία του μοντέλου που αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 με τη χρήση του LSTM. Επειδή πρόκειται για ένα νευρωνικό δίκτυο χρησιμοποιήθηκε ο παράγωγος αλγόριθμος του SHAP, Deep Explainer, μια βελτιωμένη εκδοχή του αλγορίθμου Kernel SHAP. Χρησιμοποιείται δηλαδή μια σταθμισμένη γραμμική παλινδρόμηση για τον υπολογισμό της σημασίας κάθε μεταβλητής όπου οι υπολογίσιμες τιμές της σημασίας των μεταβλητών είναι τιμές Sharpley και συντελεστές μιας τοπικής γραμμικής παλινδρόμησης.

Η μέθοδος αυτή επιλέχθηκε διότι πέραν από τη δυνατότητα ερμηνείας μιας συγκεκριμένης πρόβλεψης παρέχει τη δυνατότητα προβολής της ερμηνείας αυτής σε επίπεδο συνόλου παρατηρήσεων. Οι συλλογικές τιμές του μπορούν να δείξουν πόσο συμβάλλει κάθε προγνωστικός παράγοντας θετικά ή αρνητικά. Κάθε παρατήρηση λαμβάνει το δικό της σύνολο τιμών και έτσι η ερμηνεία είναι διαφανής. Επιπλέον υπάρχει εξειδικευμένο παράγωγο αυτού για νευρωνικά δίκτυα και χρονοσειρές που συνυπολογίζει την πολυπλοκότητα αυτών για να παράγει την τελική ερμηνεία. Τέλος τα αποτελέσματα της ερμηνείας μπορούν να απεικονιστούν με ποικίλους τρόπους προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητά αναλόγως την περίπτωση και τη χρήση.

Κεφάλαιο 4 : Ανάπτυξη Μοντέλου Εκτίμησης του Κινδύνου Εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2

4.1. Περιγραφή Δεδομένων

Για την ανάπτυξη ενός συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων απαιτείται επαρκής όγκος δεδομένων ώστε να μπορεί να γίνει τόσο η εκπαίδευση και ο σχεδιασμός του μοντέλου όσο και η επαλήθευση και δοκιμές για την αποτελεσματικότητα αυτού. Δεδομένα δύναται να ανακτηθούν τόσο από δημόσιες όσο και από ιδιωτικές βάσεις δεδομένων. Για την ανάπτυξη των μοντέλων εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης Σ.Δ.Τ.2 χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μια δημόσια βάση δεδομένων, της Κορεατικής Μελέτης Γονιδιώματος και Επιδημιολογίας – Κ.Μ.Γ.Ε. (Korean Genome and Epidemiology Study – KoGES) [66]. Πρόκειται για μια βάση εκπαιδευτικών δεδομένων που δημιουργήθηκε με σκοπό τον εντοπισμό γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων και αλληλεπιδράσεων αυτών σε χρόνιες ασθένειες όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, η Υπέρταση, ορισμένα μεταβολικά σύνδρομα και καρδιαγγειακές παθήσεις.

Από ένα σύνολο περίπου 235.000 ατόμων που συμμετείχαν στο πρόγραμμα Κ.Μ.Γ.Ε. για τον Σ.Δ.Τ.2 επιλέχθηκαν τυχαία 10.000 δείγματα από τα οποία στη συνέχεια επιλέχθηκαν τυχαία 1.000 δείγματα με τη μέθοδο της απλής τυχαίας δειγματοληψίας. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν άνω των 40 ετών και τα μέλη του οργανισμού έρχονταν σε επαφή μαζί τους κάθε 2 με 4 χρόνια στο διάστημα από το 2003 έως το 2017. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από τη χρήση ερωτηματολογίων αλλά και κλινικών εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν στους συμμετέχοντες. Το αρχικό δείγμα περιείχε 1.000 συμμετέχοντες και 63 μεταβλητές από τα οποία επιλέχθηκαν οι 26. Ορισμένες μεταβλητές που αφορούσαν ειδικά τον κορεάτικο πληθυσμό, όπως η κατανάλωση συγκεκριμένων ποτών, απορρίφθηκαν εξ αρχής και από τις υπόλοιπες μεταβλητές η επιλογή έγινε με κριτήριο την ευκολία συλλογής πληροφοριών απευθείας από τους συμμετέχοντες, χωρίς να χρειαστεί η επέμβαση κάποιου ειδικού ή κλινικού ιατρού. Οι μεταβλητές που επιλέχθηκαν ώστε τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν να μπορούν να χρησιμοποιηθούν απευθείας και με ευκολία από τους πολίτες για εκτίμηση κινδύνου και πρόληψη σε πρώτο στάδιο πριν ο χρήστης οδηγηθεί σε κάποιον κλινικό ιατρό. Οι επιλεγμένες μεταβλητές και για τα δυο μοντέλα (XGBoost και LSTM) σημειώνονται με γαλάζιο χρώμα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.1. Μεταβλητές διαθέσιμες στη βάση δεδομένων Κ.Μ.Γ.Ε. για τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.

Μεταβλητή	Πληροφορίες
Μοναδικός αριθμός χαρακτηρισμού συμμετέχων	
Κωδικός Περιοχής	
Ημερομηνία έρευνας	
Φύλο	1=Αρσενικό , 2=Θηλυκό

Ηλικία	σε χρόνια
Επίπεδο Εκπαίδευσης	1 = Δημοτικό ή λιγότερο 2 = Γυμνάσιο 3 = Λύκειο 4 = Πανεπιστήμιο 5, 6 = Απόφοιτοι σχολείου (χωρίς λεπτομέρειες βαθμίδας)
Οικογενειακή Κατάσταση	1= Άγαμος/η 2=Παντρεμένος/η 3=Χήρος/α 4=Χωρισμένος 5=Διαζευγμένος/η 6=Άλλο
Κατανάλωση αλκοολ	1=Μηδενική κατανάλωση 2=Κατανάλωση 3=Συχνή κατανάλωση
Συνολική περίοδος κατανάλωσης αλκοολ	1= λιγότερο από 5 χρόνια 2=6 με 10 χρόνια 3=11 με 20 χρόνια 4 = περισσότερο από 21 χρόνια
Συχνότητα κατανάλωσης κρασιού από ρύζι	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης κρασιού από ρύζι	Ποτήρια
Συχνότητα κατανάλωσης sake	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης sake	Ποτήρια
Συχνότητα κατανάλωσης κρασιού	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης κρασιού	Ποτήρια

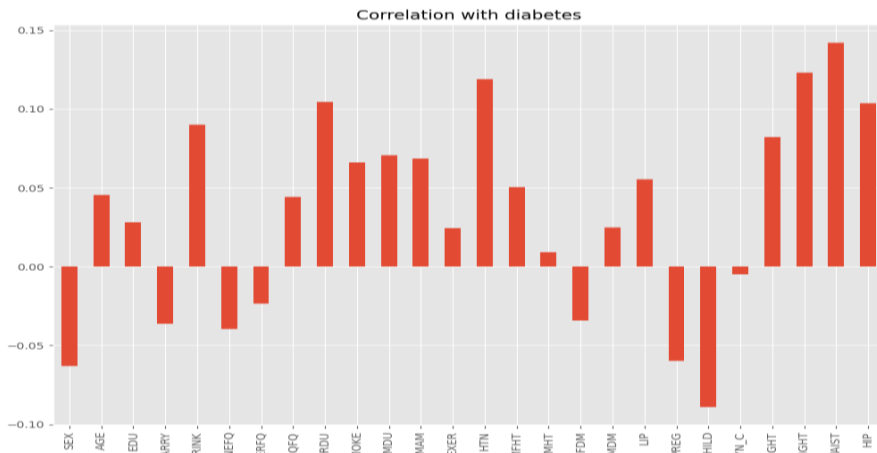
Συχνότητα κατανάλωσης soju	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης soju	Ποτήρια
Συχνότητα κατανάλωσης μπίρας	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης μπίρας	Μπουκάλια
Συχνότητα κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών	0=Καθόλου 1=Μια φορά το μήνα 2=2 με 3 φορές το μήνα 3=μια φορά την εβδομάδα 4=2 με3 φορές την εβδομάδα 5=4 με 6 φορές την εβδομάδα 6=Καθημερινά
Ποσότητα κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών	Ποτήρια
Καπνίζει	1=Μη καπνιστής 2=Καπνιστής 3=Συχνός καπνιστής
Ηλικία έναρξης καπνίσματος	σε χρόνια
Συνολική διάρκεια καπνίσματος	σε χρόνια
Πακέτα τσιγάρων τη μέρα	
Κακής ποιότητας καπνός	1=όχι , 2=ναι
Συχνή άθληση	1=όχι , 2=ναι
Πάσχει από υπέρταση	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία διάγνωσης υπέρτασης	σε χρόνια
Πάσχει από διαβήτη	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία διάγνωσης διαβήτη	σε χρόνια
Πάσχει από υπερλιπιδεμία	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία διάγνωσης με υπερλιπιδεμία	σε χρόνια
Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης στον πατέρα	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία διάγνωσης υπέρτασης στον πατέρα	σε χρόνια
Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης στη	1=όχι , 2=ναι

μητέρα	
Ηλικία διάγνωσης υπέρτασης στη μητέρα	σε χρόνια
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη στον πατέρα	1=όχι ,2=ναι
Ηλικία διάγνωσης διαβήτη στον πατέρα	σε χρόνια
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη στη μητέρα	1=όχι ,2=ναι
Ηλικία διάγνωσης διαβήτη στη μητέρα	σε χρόνια
Ηλικία πρώτης έμμηνου ρήσεως	σε χρόνια
Εγκυμοσύνη	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης	σε χρόνια
Γέννα	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία πρώτης γέννας	σε χρόνια
Εμμηνόπαυση	1=όχι , 2=ναι
Ηλικία Εμμηνόπαυσης	σε χρόνια
Ύψος	Cm
Κιλά	Kg
Μέση περιφέρεια μέσης	Cm
Μέση περιφέρεια ισχίου	Cm
Μέσος καρδιακός παλμός	Times / min
Συστολές	mmHg
Διαστολές	mmHg
HbA1C	DCCT%
Γλυκόζη Νηστείας	mg / dL
Κρεατινίνη	mg / dL
Ασπαρτική Τρανσαμινάση (AST)	IU / L
Τρανσαμινάση αλανίνης (ALT)	IU / L
Συνολική χοληστερόλη	mg / dL
HDL-χοληστερόλη	mg / dL
Τριγλυκερίδια	mg / dL
Χρήση Ινσουλίνης	μIU / mL

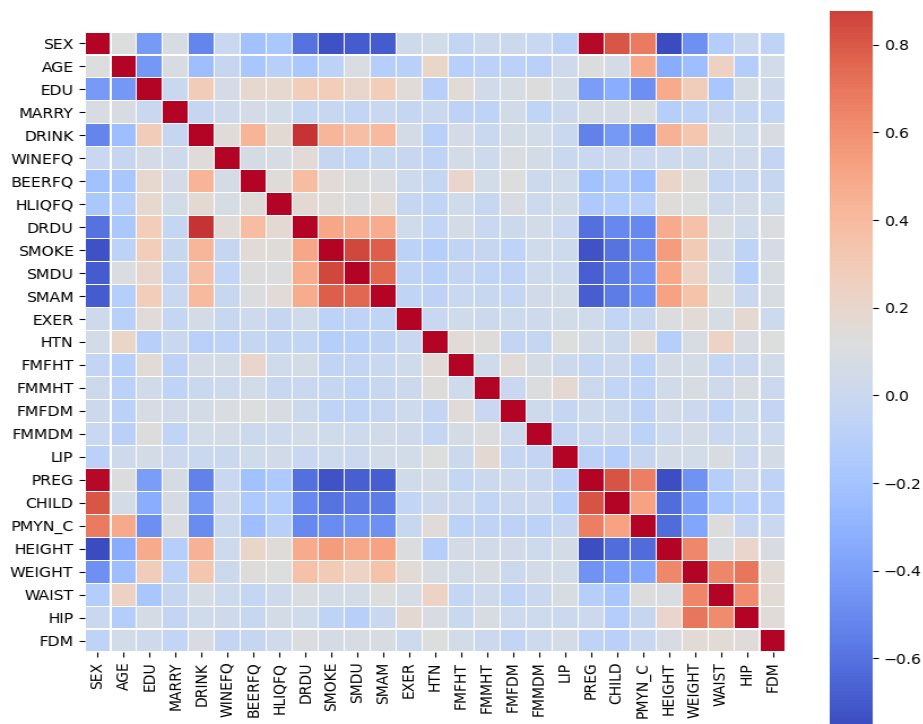
Για να χαρακτηριστεί ένας συμμετέχων ως ασθενής με Σ.Δ.Τ.2 χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια διάγνωσης που αναλύθηκαν και στο κεφάλαιο 1. Συγκεκριμένα τα εξής κριτήρια:

1. Το πεδίο «Πάσχει από Διαβήτη» είχε απαντηθεί θετικά από τα ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι συμμετέχοντες.
2. Η τιμή του πεδίου «Γλυκόζη νηστείας» να είναι μεγαλύτερη ή ίση από 126 mg/dL.
3. Η HbA1C να είναι μεγαλύτερη ή ίση από 6,5 DCCT%.

Στα παρακάτω σχήματα παρουσιάζεται η συσχέτιση των μεταβλητών που επιλέχθηκαν με την εμφάνιση ή όχι διαβήτη μετά από 15 χρόνια με βάση τα παραπάνω κριτήρια καθώς και οι συσχετίσεις των μεταβλητών μεταξύ τους.



Σχήμα 4.1. Διάγραμμα συσχέτισης των μεταβλητών με την μεταβλητή που δημιουργήθηκε από τα 3 κριτήρια που αναφέρθηκαν, για την ένδειξη Σ.Δ.Τ.2.



Σχήμα 4.2. Διάγραμμα συσχετίσεων μεταξύ όλων των μεταβλητών.

4.2. Μεθοδολογία

4.2.1. Χρήση XGBOOST

Ο αλγόριθμος XGBoost χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη ενός μοντέλου εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 τα επόμενα 15 χρόνια. Για την ανάπτυξη του χρειάστηκε κάποια προσαρμογή και καθαρισμός του συνόλου δεδομένων που αναλύθηκε στη προηγούμενη ενότητα. Συγκεκριμένα από

τους 1.000 συμμετέχοντες αφαιρέθηκαν αυτοί που ήδη έπασχαν από Σ.Δ.Τ.2. στη πρώτη επίσκεψη (77 συμμετέχοντες) και στη συνέχεια από τους υπόλοιπους 923 επιλέχθηκαν οι συμμετέχοντες που είχαν κάποια μέτρηση 15 χρόνια μετά την πρώτη τους συμμετοχή στην έρευνα. Οι κατηγορικές μεταβλητές του συνόλου κωδικοποιήθηκαν με τη χρήση της κωδικοποίησης ετικετών (Label Encoding) ενώ προηγουμένως αφαιρέθηκαν οι συμμετέχοντες για τους οποίους είχαμε πεδία χωρίς τιμή/πληροφορία (missing values). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τελικά το σύνολο δεδομένων να αποτελείται από 608 ασθενείς από τους οποίους οι 31 νόσησαν μετά από 15 χρόνια.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που τελικά εμφάνισαν Σ.Δ.Τ.2 είναι μόλις το 5% του συνολικού πληθυσμού, πρόκειται δηλαδή για ένα μη ισορροπημένο σύνολο δεδομένων. Για τον λόγο αυτό κρίθηκε απαραίτητη η χρήση της συλλογικής μάθησης για την παραγωγή ισορροπημένων υποσυνόλων, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση των επιμέρους μοντέλων XGBoost. Για την αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου εφαρμόστηκε το κριτήριο διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων. Από τα 10 σύνολα που παράχθηκαν, τα 9 χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των μοντέλων ενώ το 10ο για την δοκιμή και επαλήθευση. Κάθε ένα από τα 9 σύνολα διασπάστηκε σε κομμάτια. Για παράδειγμα, για το πρώτο από τα 9 υποσύνολα επιλέχθηκαν οι παρατηρήσεις που νόσησαν και συνδυάστηκαν με έναν ίδιο αριθμό παρατηρήσεων που δε νόσησαν, δημιουργώντας έτσι το πρώτο ισορροπημένο υποσύνολο δεδομένων που θα εκπαιδεύσει το πρώτο επιμέρους μοντέλο XGBoost. Στη συνέχεια από τις υπόλοιπες παρατηρήσεις που δε νόσησαν ένας ίσος αριθμός παρατηρήσεων συνδυάστηκε ξανά με τους νοσούντες και δημιούργησαν ένα δεύτερο ισορροπημένο υποσύνολο. Η διαίρεση αυτή σταματά όταν πλέον σε αυτό το υποσύνολο δεν υπήρχε ίσος αριθμός μη νοσούντων για να συνδυαστεί με τους νοσούντες. Η παραπάνω διαδικασία φαίνεται στο Σχήμα 4.3.



Σχήμα 4.3. Διαδικασία παραγωγής ισορροπημένων υποσυνόλων από μη ισορροπημένα δεδομένα.

Για την εύρεση των υπερπαραμέτρων των επιμέρους μοντέλων, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2. εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος Grid search και επικυρώθηκε με τη μέθοδο διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων.

Πίνακας 4.2. Παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον συντονισμό των μοντέλων XGBOOST.

Παράμετρος	Επεξήγηση
Min_child_weight	Ελάχιστο βάρος κάθε κόμβου του δέντρου
Max_depth	Μέγιστο βάθος κάθε δέντρου
Gamma	Ελάχιστη μείωση τιμής αντικειμενικής συνάρτησης για τη μετάβαση σε άλλο κόμβο
Subsample	Ποσοστό δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί για υπο δειγματοληψία σε κάθε δέντρο
Colsample_bytree	Ποσοστό χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθούν για τη κατασκευή κάθε δέντρου.
Learning_rate	Ποσοστό «εκμάθησης» δέντρου

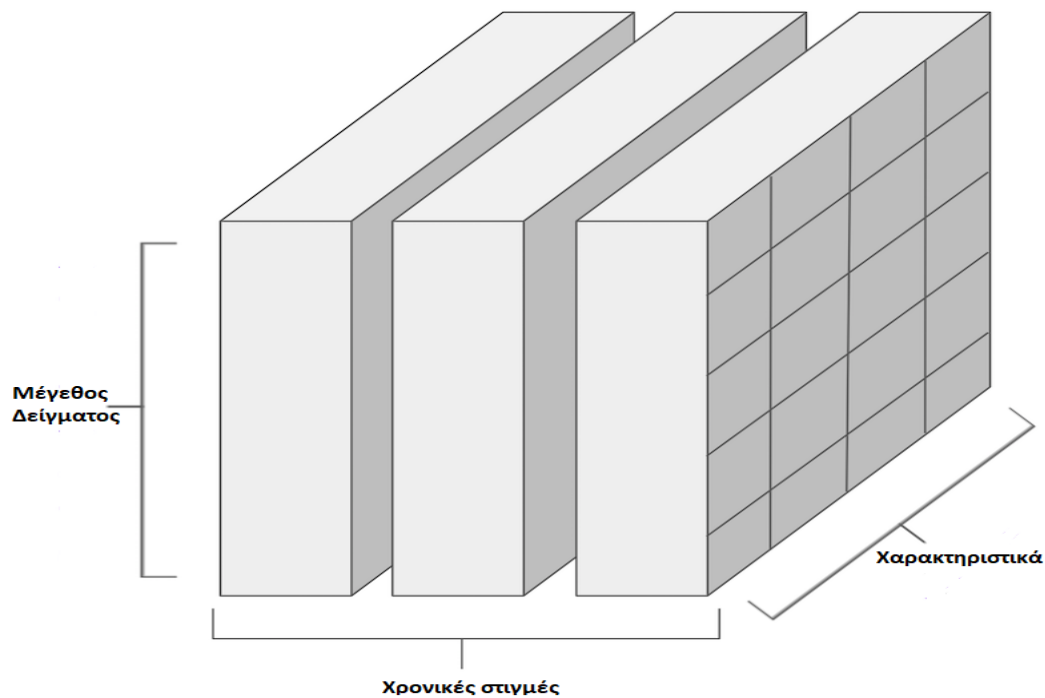
Τα αποτελέσματα των επιμέρους μοντέλων συνδυάστηκαν με τη χρήση της τεχνικής Bagging και της αθροιστικής συνάρτησης του μέσου όρου. Για κάθε εγγραφή η τελική τιμή της εκτίμησης του κινδύνου προέκυψε από τον μέσο όρο όλων των εκτιμήσεων των επιμέρους μοντέλων.

Η υλοποίηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της Python 3.8 και των βιβλιοθηκών sklearn, seaborn και xgboost.

4.2.2. Χρήση LSTM

Προς αξιοποίηση της χρονικής ακολουθίας που δίνεται στα δεδομένα από τη βάση Κ.Μ.Γ.Ε. ο επιλέχθηκε η μέθοδος LSTM προκειμένου να αναπτυχθεί το μοντέλο Εκτίμησης Κινδύνου Εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 τα επόμενα 3 χρόνια. Για την ανάπτυξή του, δεδομένης της δομής του και της διαφοράς του από τον αλγόριθμο XGBoost τόσο ως προς τον τρόπο λειτουργίας αλλά και την επιτρεπτή δομή στα δεδομένα εισόδου, το αρχικό σύνολο των 1.000 συμμετεχόντων χρειάστηκε να τροποποιηθεί. Η δομή των δεδομένων εισόδου για τον LSTM είναι σε μορφή διανυσμάτων σε έναν τρισδιάστατο πίνακα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.4.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο αριθμός μεταβλητών είναι οι 26 μεταβλητές που επιλέχθηκαν από το σύνολο όπως αναλύεται στην ενότητα 4.1. Οι χρονικές στιγμές για τις οποίες διατίθενται οι πληροφορίες είναι 3. Αν θεωρήσουμε ως T το σύνολο με τις χρονικές στιγμές για τις οποίες έχουμε δεδομένα τότε ως t_0 θεωρείται η αρχική μέτρηση, t_1 , t_2 οι δυο επόμενες και t_3 η χρονική στιγμή για την οποία το μοντέλο εκτιμά τον κίνδυνο. Δεδομένου ότι το πρόγραμμα Κ.Μ.Γ.Ε. διήρκησε για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα και τα διαστήματα των μετρήσεων δεν ήταν ίδια για όλους τους συμμετέχοντες, επιλέχθηκαν συγκεκριμένα σταθερά διαστήματα προκειμένου να ενισχυθεί η εγκυρότητα του μοντέλου. Ειδικά, επιλέχθηκαν οι συμμετέχοντες για τους οποίους, η χρονική στιγμή t_1 απέχει από την t_0 2 χρόνια, η χρονική στιγμή t_2 απέχει από την t_1 3 χρόνια και η χρονική στιγμή t_3 απέχει από την t_2 3 χρόνια.



Σχήμα 4.4. Μορφή δεδομένων εισόδου για τον αλγόριθμο LSTM.

Ως μέγεθος δείγματος αναφέρεται ο αριθμός των συμμετεχόντων για τους οποίους διαθέτουμε δεδομένα. Αρχικά επιλέχθηκαν οι συμμετέχοντες για τους οποίους είναι διαθέσιμα δεδομένα που αντιστοιχούν σε όλες τις χρονικές στιγμές από την t_0 έως και την t_3 . Στη συνέχεια αφαιρέθηκαν οι συμμετέχοντες που εμφάνισαν Σ.Δ. σε κάποια από τις χρονικές στιγμές t_0 , t_1 ή t_2 . Οι κατηγορικές μεταβλητές του συνόλου κωδικοποιήθηκαν με τη χρήση της κωδικοποίησης ετικετών (Label Encoding). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τελικά το σύνολο δεδομένων να αποτελείται από 252 ασθενείς από τους οποίους οι 22 νόσησαν 3 χρόνια μετά την τελευταία μέτρηση. Για την υλοποίηση του LSTM δεν αφαιρέθηκαν οι εγγραφές χωρίς τιμές (missing values) καθώς το σύνολο δεδομένων έχει ήδη περιοριστεί αρκετά κρατώντας μόλις το 25%. Οι τιμές που έλλειπαν αντικαταστάθηκαν με τον μέσο όρο στη περίπτωση των συνεχών μεταβλητών και τη διάμεσο στη περίπτωση των κατηγορικών μεταβλητών.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που τελικά εμφάνισαν Σ.Δ.Τ.2 είναι περίπου το 8,7% του συνολικού πληθυσμού, επομένως και σε αυτή τη περίπτωση πρόκειται για ένα μη ισορροπημένο σύνολο. Κρίθηκε απαραίτητη η χρήση της συλλογικής μάθησης για την παραγωγή ισορροπημένων υποσυνόλων που τελικά θα εκπαιδεύσουν διαφορετικά μοντέλα LSTM (Σχήμα 4.3.).

Η αρχιτεκτονική των επιμέρους μοντέλων LSTM περιλαμβάνει 2 ενδιάμεσα κρυφά στρώματα νευρώνων. Σε κάθε ένα από τα δυο πρώτα στρώματα πριν τη μετάβαση στο επόμενο αφαιρείται το 20% των πληροφοριών (στάδιο Λήθης – Dropout). Στο τελευταίο στρώμα χρησιμοποιείται η σιγμοειδής συνάρτηση² και ως

² Μαθηματική συνάρτηση, ειδική περίπτωση λογιστικής παλινδρόμησης, με τη μορφή S η οποία δίνει τιμές από 0 έως 1. Χρήσιμη για τα νευρωνικά δίκτυα καθώς το αποτέλεσμα της μπορεί να θεωρηθεί η εκτίμηση/πιθανότητα για ένα συμβάν. https://en.wikipedia.org/wiki/Sigmoid_function

αντικειμενική συνάρτηση χρησιμοποιείται η Binary Cross - Entropy καθώς στόχος του μοντέλου είναι η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης Δ.Τ.2, αν δηλαδή θα εμφανίσει (1) ή όχι (0). Ως αλγόριθμος βελτιστοποίησης (optimizer) χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Adam, μια επέκταση του αλγορίθμου ενισχυμένης διαβάθμισης (gradient descent). Κάθε μοντέλο επικυρώθηκε με τη χρήση 10 φορές διασταυρωμένης επικύρωσης.

Τα αποτελέσματα των επιμέρους μοντέλων συνδυάστηκαν με τη χρήση της τεχνικής Bagging και της αθροιστικής συνάρτησης του μέσου όρου. Για κάθε εγγραφή η τελική τιμή της εκτίμησης του κινδύνου προέκυψε από τον μέσο όρο όλων των εκτιμήσεων των επιμέρους LSTM νευρωνικών δικτύων.

Η υλοποίηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της Python 3.7 και των βιβλιοθηκών sklearn , seaborn, tensorflow και scipy..

4.3. Κριτήρια Αξιολόγησης

Η επιλογή κατάλληλων και αξιόπιστων κριτηρίων αξιολόγησης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα είναι μη ισορροπημένα.. Στις περιπτώσεις των μη ισορροπημένων δεδομένων η επιλογή μόνο της ακρίβειας, για παράδειγμα, ως κριτήριο αξιολόγησης μπορεί να υπάρξει παραπλανητική. Γι' αυτό το λόγο, για τα δυο μοντέλα που αφορούν τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 ως βασικό κριτήριο αξιολόγησης επιλέχθηκε η Καμπύλη Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δεικτών (Receiver Operating Characteristic Curve - ROC Curve) και τα μετρήσιμα που προκύπτουν από αυτή, καθώς αξιολογεί και απεικονίζει την απόδοση του μοντέλου με πιο σωστό τρόπο ιδίως σε περίπτωση μη ισορροπημένων δεδομένων.

1. Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve score ή AUC score ή C statistic) : απεικονίζει τη διαγνωστική ικανότητα του ταξινομητή. Αποτελείται από το αληθώς θετικό ποσοστό και το ψευδώς θετικό ποσοστό των αποτελεσμάτων σε διάφορους συνδυασμούς.

2. Ευαισθησία (Recall):

Συμμετέχοντες που πάσχουν και η πρόβλεψη έδειξε ότι πάσχουν (αληθώς θετικά)

Συμμετέσοντες που πάσχουν συνολικά (θετικά)

3. Ειδικότητα (Specificity):

Συμμετέχοντες που δεν πάσχουν και η πρόβλεψη έδειξε ότι δεν πάσχουν (αληθώς αρνητικά)

Συμμετέσοντες που δεν πάσχουν συνολικά (αρνητικά)

4. Ακρίβεια (Precision):

$$\frac{\text{Αληθώς θετικά} + \text{Αληθώς αρνητικά}}{\text{θετικά} + \text{αρνητικά}}$$

5. F1 σκορ: $2 * \frac{\text{ακρίβεια} * \text{ευαισθησία}}{\text{ακρίβεια} + \text{ευαισθησία}}$

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε το Brier σκορ (Brier Score), όπως ορίζονται παρακάτω.

6. $BS = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (p_i - o_i)^2$

Όπου P_i η πρόβλεψη για την παρατήρηση i , O_i η πραγματική τιμή της παρατήρησης i , και N ο αριθμός παρατηρήσεων.

4.4. Αποτελέσματα

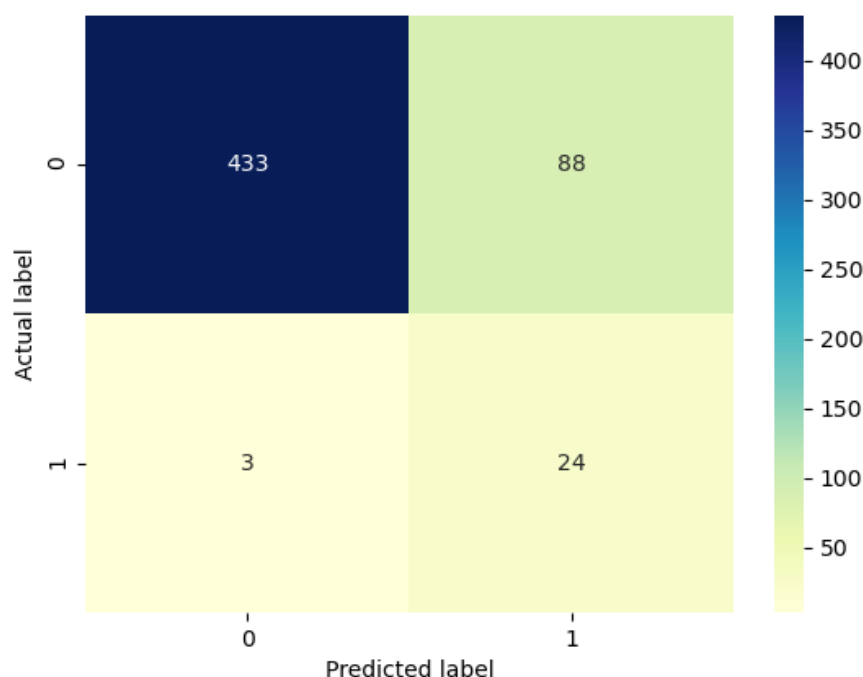
4.4.1. Αποτελέσματα XGBoost

Στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εκτέλεση του μοντέλου εκτίμησης κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 σε 15 χρόνια με κατώφλι πιθανότητας 0,5.

Πίνακας 4.3. Αποτελέσματα του XGBOOST για τον Σ.Δ.Τ.2.

	Ακρίβεια	Ευαισθησία	F1-σκορ	Αριθμός Δεδομένων
0.0 (χωρίς Σ.Δ.Τ.2.)	0.99	0.83	0.90	521
1.0 (ανέπτυξε Σ.Δ.Τ.2.)	0.21	0.89	0.35	27

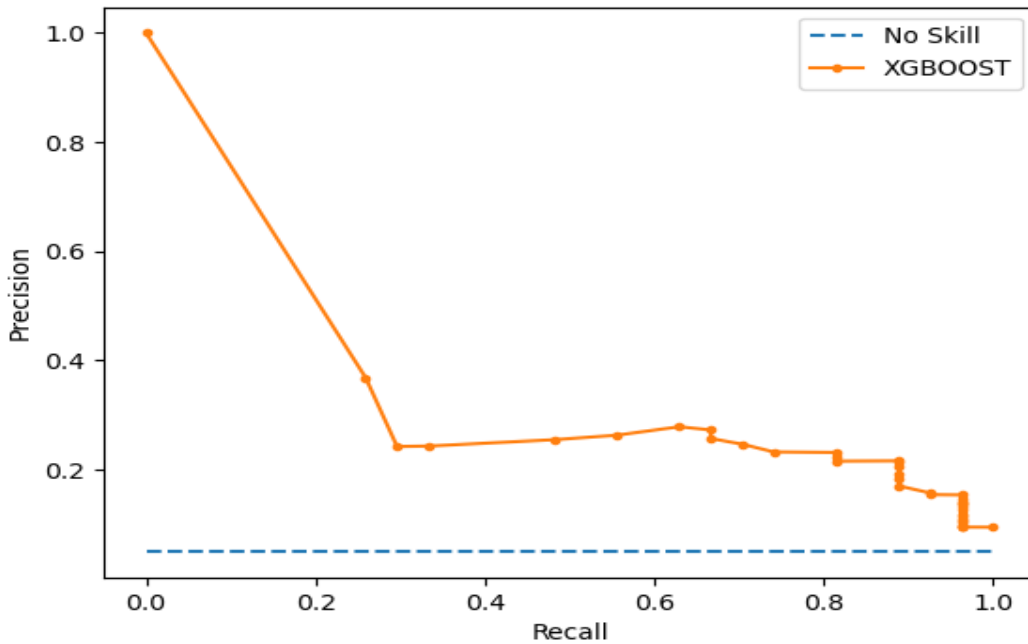
Παρατηρούμε ότι η ευαισθησία του μοντέλου είναι αρκετά υψηλή και για τις δυο κλάσεις (0 και 1). Ωστόσο η ακρίβεια του μοντέλου είναι αρκετά χαμηλή για τις περιπτώσεις όπου ο συμμετέχων πράγματι εμφάνισε ΣΔ, το οποίο οφείλεται στη μη ισορροπημένη φύση δεδομένων. Το Σχήμα 4.5 παρουσιάζει με τα αποτελέσματα των προβλέψεων σε σχέση με τις πραγματικές τιμές. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι το μοντέλο εντοπίζει σε μεγάλο βαθμό τους συμμετέχοντες που δεν ανέπτυξαν ΣΔ. Παράλληλα παρόλο που εντοπίζει το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων που νόσησαν εμφανίζει ορισμένους ως νοσούντες ενώ ήταν υγιείς.



Σχήμα 4.5. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον XGBOOST.

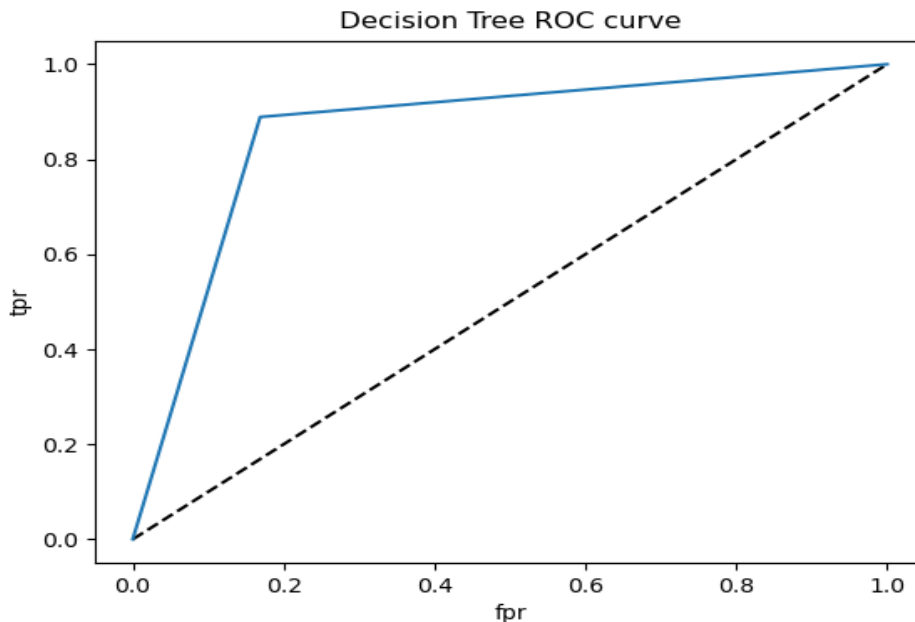
Το επόμενο διάγραμμα (Σχήμα 4.6.) απεικονίζει την σχέση μεταξύ ακρίβειας και ευαισθησίας του μοντέλου. Η μπλε διακεκομμένη γραμμή απεικονίζει την σχέση τους σε περίπτωση μηδενικής προβλεπτικής ικανότητας ενώ με πορτοκαλί φαίνονται τα αποτελέσματα του XGBoost. Φαίνεται ότι έχουμε υψηλή ακρίβεια μόνο σε πολύ

χαμηλές τιμές ευαισθησίας και το αντίστροφο, γεγονός που δικαιολογεί και τη χαμηλή τιμή του f1 σκορ 35%.



Σχήμα 4.6. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον XGBOOST.

Το AUC είναι ίσο 90.4%. Στο σχήμα 4.7. παρουσιάζεται η καμπύλη ROC. Με διακεκομμένες γραμμές παρουσιάζεται η καμπύλη όταν το AUC σκορ του μοντέλου είναι 50%, δηλαδή δεν έχει προβλεπτική ικανότητα, ενώ με μπλε παρουσιάζεται η προβλεπτική ικανότητα του LSTM που αναπτύχθηκε.



Σχήμα 4.7. Καμπύλη ROC για τον XGBOOST

Το BRIER σκορ είχε τιμή 0.28, πολύ κοντά στο 0 οπότε είναι καλή ένδειξη για την προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου παρόλο που η τιμή του AUC σκορ ήταν αρκετά καλή.

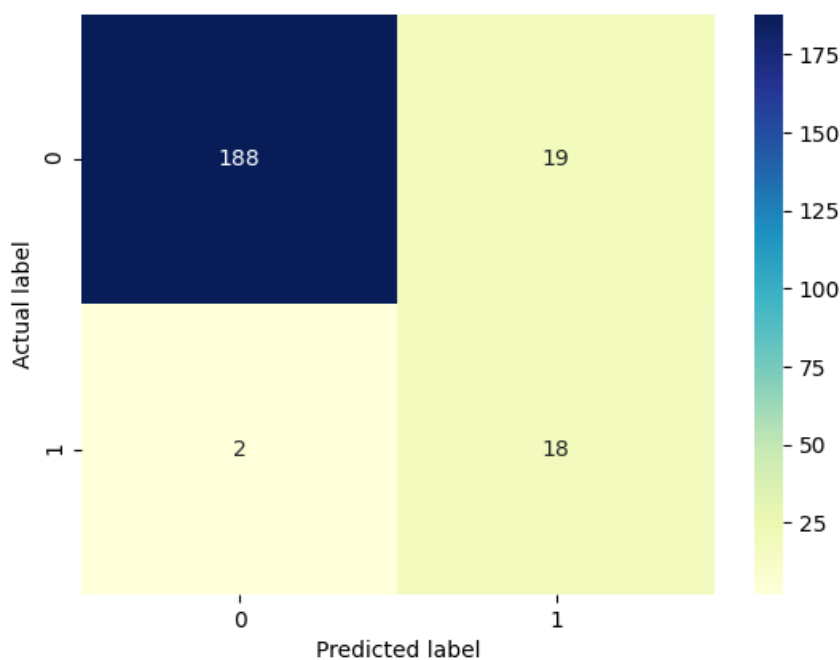
4.4.2. Αποτελέσματα LSTM

Τα αποτελέσματα του μοντέλου πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 τα επόμενα 3 χρόνια παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.4. Εφαρμόστηκε η τιμή 0.5 ως κατώφλι πιθανότητας. Χρησιμοποιήθηκε ο LSTM με συλλογική μάθηση και το μοντέλο αναπτύχθηκε σε Python.

Πίνακας 4.4. Αποτελέσματα μοντέλου LSTM.

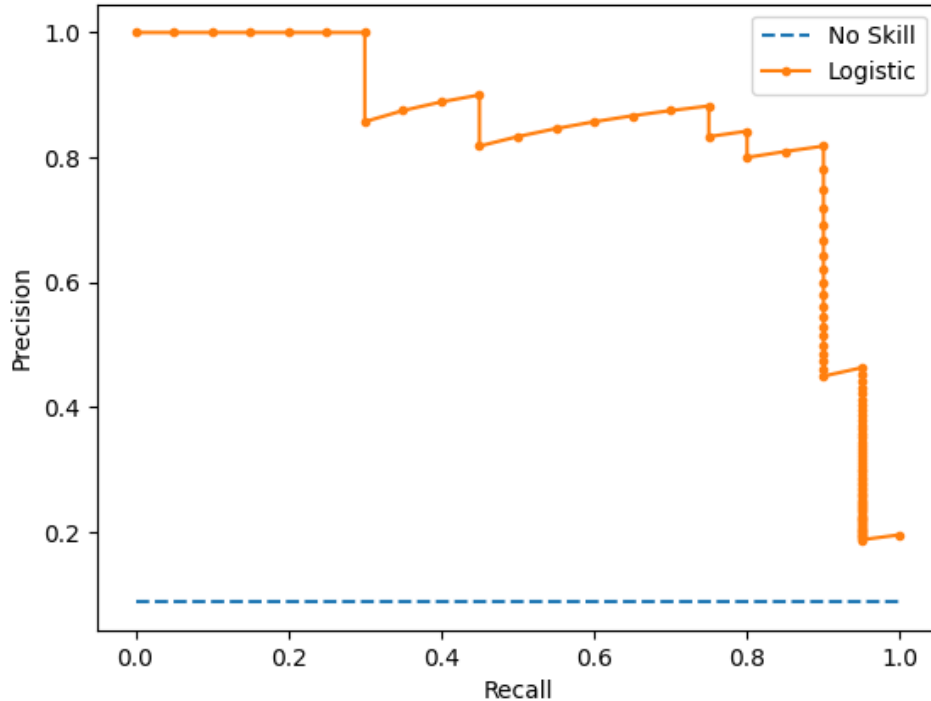
	Ακρίβεια	Ευαισθησία	F1-σκορ	Αριθμός Δεδομένων
0.0 (χωρίς Σ.Δ.Τ.2.)	0.99	0.91	0.95	207
1.0 (ανέπτυξε Σ.Δ.Τ.2.)	0.49	0.90	0.63	20

Παρατηρούμε ότι η ακρίβεια του μοντέλου είναι αρκετά καλύτερη από τον XGBoost, κοντά στο 50%, για τις περιπτώσεις όπου ο συμμετέχων πράγματι εμφάνισε διαβήτη. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το Σχήμα 4.8. με τα αποτελέσματα των προβλέψεων σε σχέση με τις πραγματικές τιμές όπως φαίνεται παρακάτω. Ο αλγόριθμος εντοπίζει σε μεγάλο βαθμό τους συμμετέχοντες που δεν ανέπτυξαν διαβήτη και παράλληλα σε ικανοποιητικό βαθμό όσους νόσησαν.



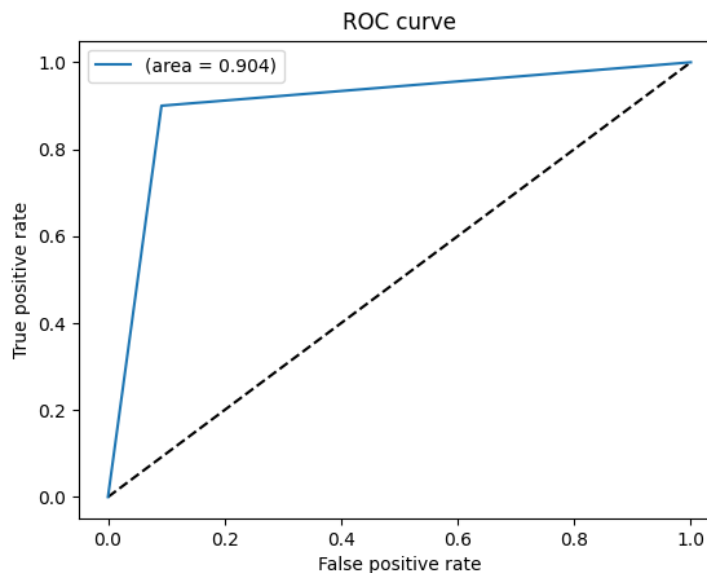
Σχήμα 4.8. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον LSTM.

Το σχήμα 4.9. απεικονίζει την σχέση μεταξύ ακρίβειας και ευαισθησίας του μοντέλου. Η μπλε διακεκομμένη γραμμή απεικονίζει την σχέση τους σε περίπτωση μηδενικής προβλεπτικής ικανότητας ενώ με πορτοκαλί φαίνονται τα αποτελέσματα του LSTM. Φαίνεται ότι μπορεί να συνδυαστεί η υψηλή ακρίβεια με υψηλές τιμές ευαισθησίας και το αντίστροφο, γεγονός που δικαιολογεί και τη τιμή του f1 σκορ 63%.



Σχήμα 4.9. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον LSTM.

Το μοντέλο έδωσε AUC σκορ 90% σε κατώφλι πιθανότητας 0.5. Στο σχήμα 4.10. παρουσιάζεται η καμπύλη ROC. Με διακεκομμένες γραμμές παρουσιάζεται η καμπύλη όταν το AUC σκορ του μοντέλου είναι 50%, δηλαδή δεν έχει προβλεπτική ικανότητα, ενώ με μπλε παρουσιάζεται η προβλεπτική ικανότητα του LSTM που αναπτύχθηκε.



Σχήμα 4.10. Καμπύλη ROC για τον LSTM.

Το BRIER σκορ είχε τιμή 0.21, πολύ κοντά στο 0 γεγονός που υποδεικνύει μια καλή προβλεπτική ικανότητα για το μοντέλο, όπως και οι τιμές των AUC και f1 σκορ.

4.5. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

4.5.1. Ερμηνεία με τη χρήση LIME

Για την επεξήγηση του μοντέλου που αναπτύχθηκε με τη χρήση του αλγορίθμου XGBoost χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος LIME. Εκτελέστηκε για μια συγκεκριμένη παρατήρηση από το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο του μοντέλου (testing data). Συγκεκριμένα στον Πίνακα 4.5. φαίνεται η παρατήρηση που επιλέχθηκε, τυχαία, και είχε ως αποτέλεσμα ο συμμετέχων να εμφανίσει Σ.Δ.Τ.2 σε 15 χρόνια με πιθανότητα 75%, έναντι 25% για να μην εμφανίσει.

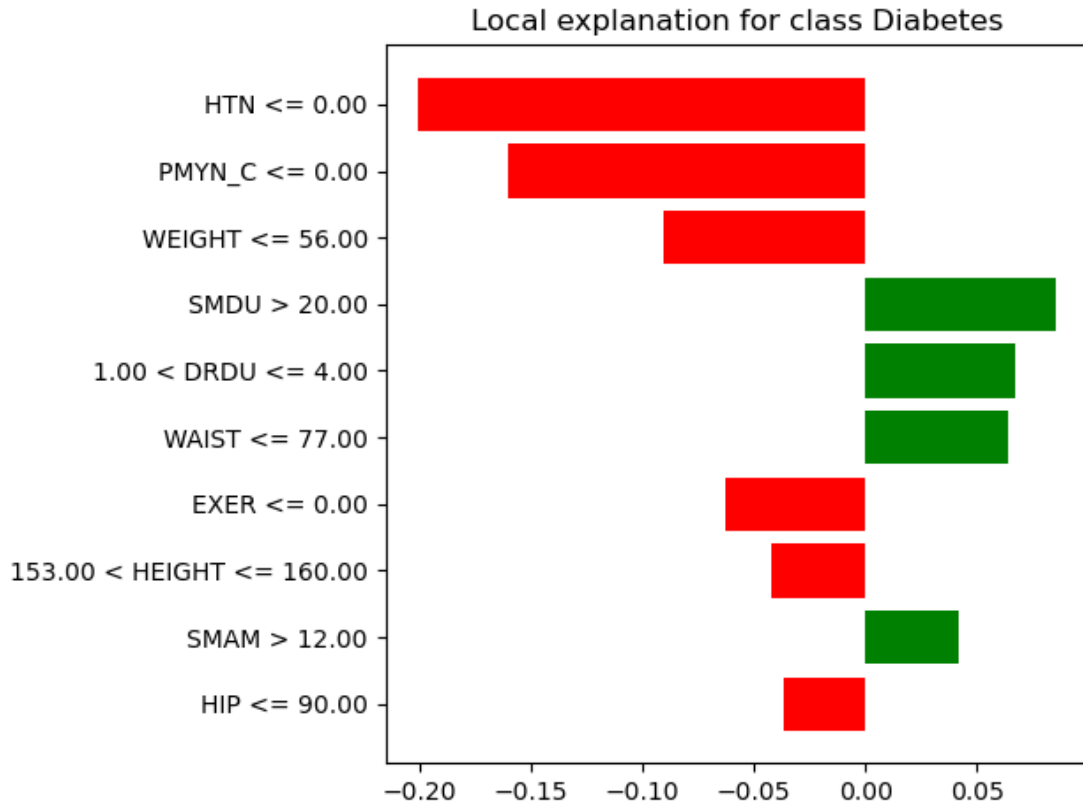
Πίνακας 4.5. Τα δεδομένα εισόδου της παρατήρησης που ερμηνεύτηκε(αριστερά) και το αποτέλεσμα της πρόβλεψης (δεξιά).

Feature	Value
HTN	0.00
PMYN_C	0.00
WEIGHT	50.00
SMDU	40.00
DRDU	4.00
WAIST	71.00
EXER	0.00
HEIGHT	159.00
SMAM	20.00
HIP	81.00

Prediction probabilities



Για την ερμηνεία του αποτελέσματος επιλέχθηκαν τις 10 σημαντικότερες μεταβλητές, όπως κρίθηκαν από τον αλγόριθμο LIME, που οδήγησαν στη πρόβλεψη. Στο Σχήμα 4.11, με κόκκινο χρώμα βλέπουμε τις παρατηρήσεις που επηρέασαν το να έχουμε πρόβλεψη αρνητική, δηλαδή όχι εμφάνιση διαβήτη. Συγκεκριμένα εάν ο συμμετέχων δεν εμφανίσει υπέρταση (HTN), δεν βρίσκεται σε εμμηνόπαυση (PMYN_C), ζυγίζει λιγότερο από 56 κιλά (WEIGHT), δεν αθλείται απαραίτητα (EXER), είναι μετρίου ύψους (HEIGHT) και εμφανίζει περιφέρεια ισχίου μικρότερη από 90 εκατοστά (HIP) είναι πιο πιθανό να μην εμφανίσει διαβήτη. Αντιθέτως, εάν ο συμμετέχων καπνίζει για περισσότερο από 20 χρόνια (SMDU), πίνει είτε σπάνια (DRDU - 1) είτε συχνά (DRDU - 4), καπνίζει με μεγάλη συχνότητα μέσα στη μέρα (SMAM) και εμφανίζει περιφέρεια μέσης μικρότερη ή ίση με 77 εκατοστά τότε είναι πιθανότερο να νοσήσει σε 15 χρόνια. Δηλαδή με πράσινο χρώμα βλέπουμε τις μεταβλητές που επηρέασαν την εμφάνιση διαβήτη. Η εικόνα αυτή βοηθά στην κατανόηση της συσχέτισης αυτών των μεταβλητών με την νόσο του Σ.Δ.Τ.2.



Σχήμα 4.11. Ερμηνεία αποτελεσμάτων για τον XGBOOST με τη χρήση του LIME.

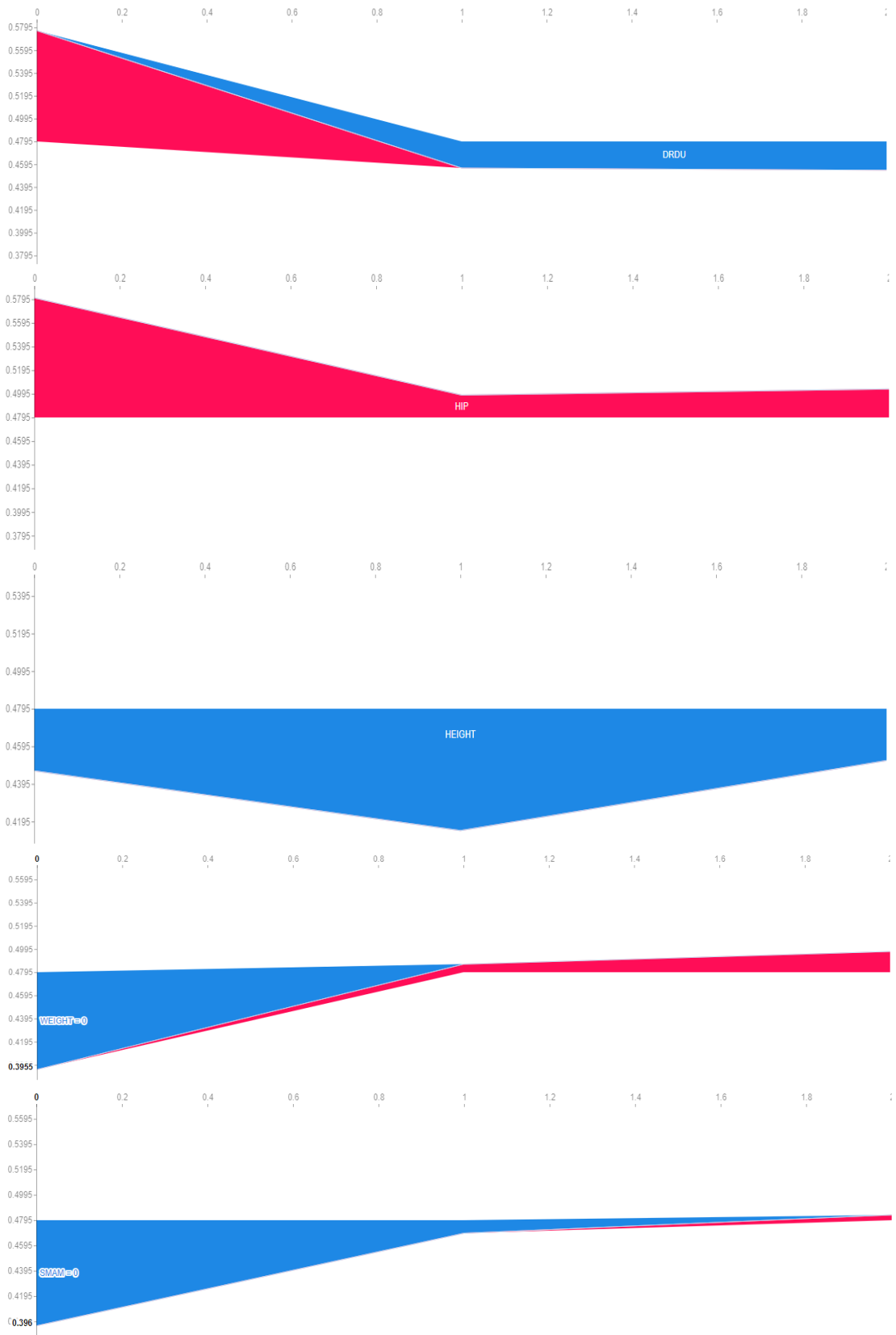
Με αυτό τον τρόπο η εκτίμηση ότι ο συμμετέχων με αυτά τα χαρακτηριστικά έχει πιθανότητα 75% να αναπτύξει Σ.Δ.Τ.2 σε 15 χρόνια επεξηγείται στον χρήστη και είναι ευκολότερα κατανοητή η συμβολή των επιμέρους μεταβλητών. Με αυτό τον τρόπο τόσο ο συμμετέχων όσο και ο κλινικός του ιατρός μπορούν να εντοπίσουν ευκολότερα τα σημεία στα οποία θα πρέπει να δώσουν προσοχή για να αποφευχθεί αυτή η πρόβλεψη.

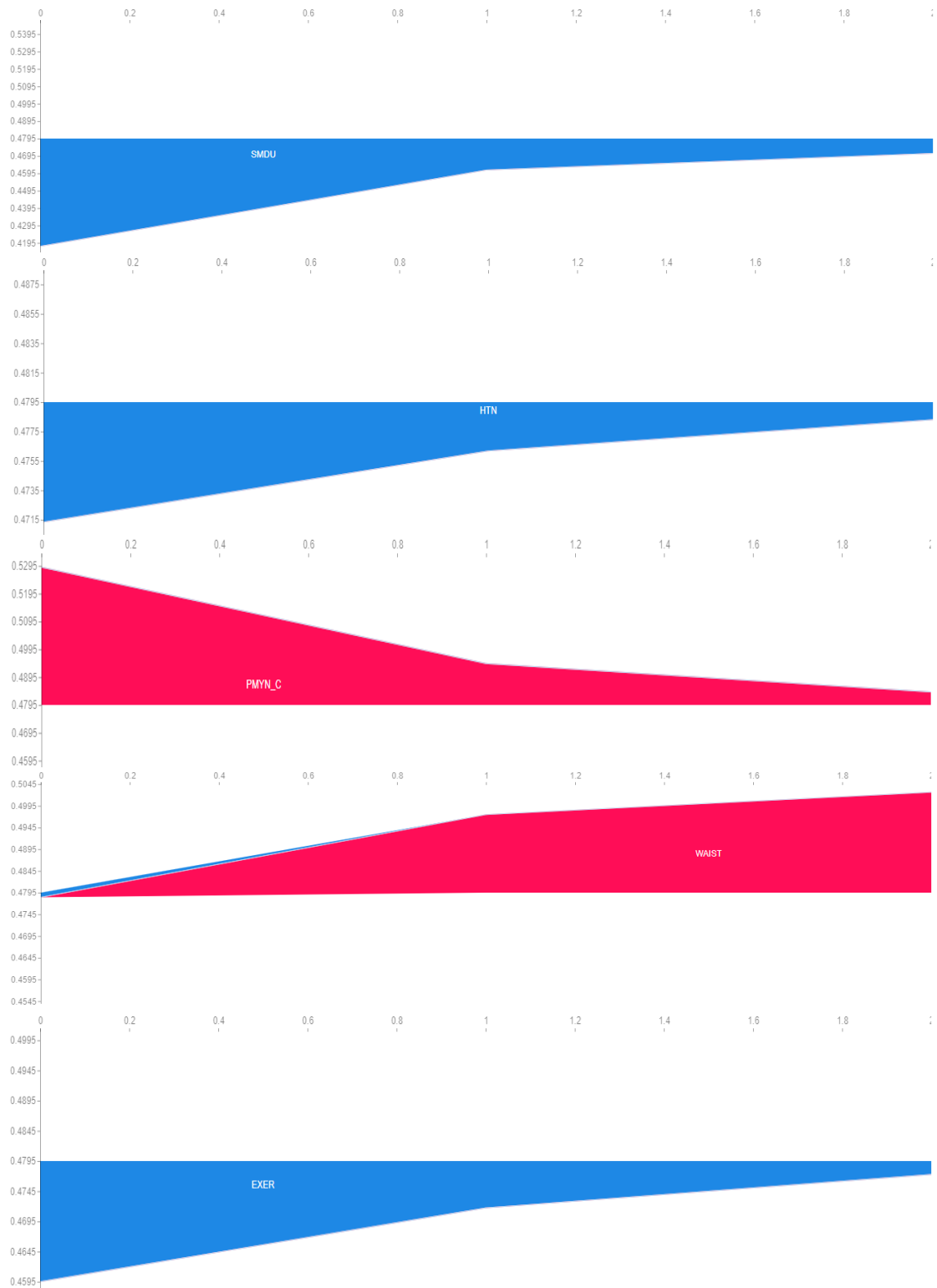
Όσον αφορά το μοντέλο, η επεξήγηση αυτή διευκολύνει την κατανόηση του και ως προς τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί. Η ανάλυση των επιμέρους μεταβλητών σε συνδυασμό με τη χαμηλή ευαισθησία του μοντέλου για την πρόβλεψη των ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε προβληματισμό και περαιτέρω αναζήτηση του αποτελέσματος.

4.5.2. Ερμηνεία με τη χρήση SHAP

Ο αλγόριθμος SHAP χρησιμοποιήθηκε για την επεξήγηση του LSTM καθώς δίνει την δυνατότητα επεξήγησης νευρωνικών δικτύων λαμβάνοντας υπόψιν την πολυπλοκότητα τους. Επιλέχθηκε τυχαία μια παρατήρηση για την εκτέλεση του και στη συνέχεια τα αποτελέσματα δόθηκαν και σε επίπεδο πληθυσμού για 3 συμμετέχοντες. Στο Σχήμα 4.12. παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του αλγορίθμου και η ερμηνεία για τις 10 μεταβλητές που παρουσιάστηκαν και για τον XGBoost. Με ροζ χρώμα σημειώνονται οι μεταβλητές που ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη (πιθανότητα πιο κοντά στο 1) ενώ το αντίθετο με μπλε χρώμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούμε μια μεταβλητή να σημειώνεται και με τα δυο χρώματα

καθώς φαίνεται πως σε ένα ποσοστό του δείγματος η μεταβλητή λειτουργήσει ενισχύοντας την θετική πρόβλεψη ενώ στο υπόλοιπο όχι.





Σχήμα 4.12. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του αλγορίθμου SHAP με την εξής σειρά για τις μεταβλητές : DRDU (συχνότητα κατανάλωσης αλκοολ), HIP (τιμή περιφέρειας ισχύου), HEIGHT (ύψος), WEIGHT (βάρος), SMAM (ημερήσια ποσότητα καπνίσματος), SMDU (διάρκεια καπνίσματος), HTN (υπέρταση), PMYN_C (εμμηνόπαυση), WAIST (τιμή περιφέρειας μέσης), EXER (άσκηση).

Στον πληθυσμό των τριών συμμετεχόντων παρατηρήσεων φαίνεται ότι η τιμή της περιφέρειας του ισχίου (HIP) και το αν ο συμμετέχων είναι σε εμμηνόπαυση (PMYN_C) έχουν μια τάση να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη, δηλαδή το θετικό αποτέλεσμα (1) της πρόβλεψης. Η τιμή της περιφέρειας της μέσης (WAIST) φαίνεται πως σε υψηλές τιμές κυρίως ενισχύει την θετική πρόβλεψη. Εάν το βάρος (WEIGHT) και η ημερήσια ποσότητα καπνίσματος (SMAM) παραμένουν σε χαμηλές τιμές συμβάλλουν στην αρνητική πρόβλεψη ενώ αν αυξηθούν μπορεί να οδηγήσουν σε θετική πρόβλεψη. Εάν η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (DRDU) είναι υψηλή συμβάλλει στη θετική πρόβλεψη ενώ αν είναι χαμηλή στην αρνητική πρόβλεψη. Η διάρκεια καπνίσματος (SMDU) συμβάλλει κυρίως στην αρνητική πρόβλεψη, ιδίως εάν η τιμή της είναι χαμηλή. Οι τιμές των μεταβλητών υπέρταση (HTN) και η άσκηση (EXER) ενισχύουν την αρνητική πρόβλεψη.

Η εικόνα αυτή βοηθά στην κατανόηση της συσχέτισης αυτών των μεταβλητών με την νόσο του Σ.Δ.Τ.2 δεδομένων και των παρατηρήσεων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Επιπλέον διευκολύνει την κατανόηση του LSTM μοντέλου και ως προς τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί.

4.6. Συζήτηση

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάστηκαν δυο αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν με διαφορετικές τεχνικές μηχανικής μάθησης για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ο ένας για βραχυπρόθεσμα ενώ ο άλλος πιο μακροπρόθεσμα. Ο XGBoost χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση σε βάθος 15 χρόνων και ερμηνεύθηκε με την χρήση του LIME. Ο LSTM χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση σε βάθος 3 χρόνων με δεδομένα κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 9 χρόνων χωρισμένα σε 3 χρονικά διαστήματα και ερμηνεύθηκε με τη χρήση του SHAP. Τα δεδομένα ήταν μη ισορροπημένα, γεγονός που χαρακτηρίζει τα μοντέλα στις περισσότερες περιπτώσεις ιατρικών περιπτώσεων. Συγκριτικά φαίνεται πως ο LSTM είχε καλύτερη ακρίβεια και ευαισθησία σε σχέση με τον XGBoost.

Ο XGBoost παρουσίασε υψηλή ακρίβεια (83%) όμως όσον αφορά τις διαφορετικές κλάσεις/περιπτώσεις παρουσίασε χαμηλή ακρίβεια για την περίπτωση των νοσούντων (21%), ενώ το AUC σκορ ήταν ικανοποιητικό (86%). Η ακρίβεια και η ευαισθησία συνοψίζονται με το f1 σκορ το οποίο ήταν 35%. Αυτό σημαίνει πως ο ταξινομητής που δημιουργήθηκε είναι αρκετά επιλεκτικός κυρίως όσον αφορά τους συμμετέχοντες που τελικά νόσησαν και δεν αποδίδει σωστά το αποτέλεσμα σε όλες τις περιπτώσεις. Όμως το γεγονός ότι η ακρίβεια και το AUC σκορ είναι αρκετά υψηλά εξισορροπεί το αποτέλεσμα καθώς το AUC σκορ είναι πιο αντιπροσωπευτικό σε μη ισορροπημένα δεδομένα. Η προσθήκη του αλγορίθμου LIME, ιδίως σε αυτή τη περίπτωση μέτριας προβλεπτικής ικανότητας εκτιμητή, είναι αρκετά χρήσιμη για την βαθύτερη του κατανόηση. Η περιπλοκότητα των δέντρων απλουστεύεται και απεικονίζεται σε ένα διάγραμμα με συγκεκριμένες τιμές για τις μεταβλητές και τη συμβολή τους στη πρόβλεψη.

Ο LSTM επέδειξε καλύτερα αποτελέσματα καθώς είχε τόσο υψηλή ακρίβεια συνολικά (91%) και AUC σκορ (90%) όσο και ακρίβεια για την κλάση των νοσούντων (49%), σχεδόν διπλάσια από τον XGBoost. Το f1 σκορ ήταν 63%,

ικανοποιητικά υψηλότερο από το 50%. Γι' αυτό το λόγο ο ταξινομητής φαίνεται πως μπορεί να εντοπίσει τόσο τους εν δυνάμει ασθενείς όσο και τους υγιείς σε έναν ικανοποιητικό βαθμό. Σε συνδυασμό και με την επεξήγηση με τη χρήση SHAP ιδίως μάλιστα σε επίπεδο πληθυσμού, τα καλά αποτελέσματα του αλγορίθμου ενισχύονται και γίνονται ευκολότερα κατανοητά για τον χρήστη.

Εάν γινόταν σύγκριση μεταξύ των δυο αλγορίθμων θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε πως ο LSTM λειτούργησε καλύτερα σε αυτό το σύνολο μη ισορροπημένων δεδομένων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το αρχικό σύνολο δεδομένων υποβλήθηκε σε διαφορετικές τροποποιήσεις προκειμένου να χρησιμοποιηθεί για κάθε μοντέλο ξεχωριστά. Κι στις δυο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η συλλογική μάθηση καθώς χωρίς αυτή και με το μέγεθος ανισορροπίας των δεδομένων τα αποτελέσματα των αλγορίθμων θα ήταν σαφώς χειρότερα. Στο νευρωνικό δίκτυο αξιοποιήθηκαν πλήρως τόσο οι παρατηρήσεις όσο και η χρονική στιγμή που λήφθηκαν ενώ στον XGBoost χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα από τη πρώτη χρονική στιγμή που λήφθηκαν για κάθε συμμετέχων. Τα κριτήρια αυτά όπως επίσης και ο τελικός σκοπός του μοντέλου και η επιθυμία μας για βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη πρόβλεψη θα καθοδηγήσουν την επιλογή μας μεταξύ των δυο μοντέλων.

Αξίζει να τονιστεί πως και στις δυο περιπτώσεις αυτό που ξεχωρίζει και δίνει αξία στα μοντέλα είναι η ύπαρξη ενός ολοκληρωμένου αλγορίθμου τόσο ως προς τη πρόβλεψη με τη χρήση βαθιάς μηχανικής μάθησης όσο και ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η ερμηνεία και επεξήγηση των αποτελεσμάτων οδηγεί τελικά είτε στην κλινική εφαρμογή του εκάστοτε μοντέλου είτε στον επανασχεδιασμό και στη διόρθωση του σε συνδυασμό με την απόδοση του μοντέλου.

Κεφάλαιο 5 : Ανάπτυξη Μοντέλου Εκτίμησης Κινδύνου Ακρωτηριασμού μετά από επέμβαση για την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο

5.1. Περιγραφή Δεδομένων

Για την ανάπτυξη του μοντέλου εκτίμησης κινδύνου ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά από επέμβαση για την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο χρησιμοποιήθηκε ιδιωτική βάση δεδομένων. Σε συνεργασία με την αγγειοχειρούργο κ. Φραγκίσκα Σιγάλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αγγειοχειρουργικής στην Ιατρική Σχολή Αθηνών και ενεργή ιατρό στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, ανακτήθηκαν δεδομένα από ασθενείς με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο.

Παραχωρήθηκαν δεδομένα από 73 ασθενείς που αντιστοιχούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και επεμβάσεις. Για τον λόγο αυτό για τους 45 ασθενείς διατίθενται 55 μεταβλητές ενώ για τους υπόλοιπους 28, επειδή πρόκειται για πιο πρόσφατες εγγραφές, διατίθενται οι 55 αυτές μεταβλητές και επιπλέον 22. Για κάθε μία από αυτές τις μεταβλητές εκτελέστηκαν δυο έλεγχοι συσχέτισης με τη μεταβλητή που αφορά τον «Ακρωτηριασμό μετά από 30 ημέρες», ένα T-test και μια Λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression). Επιπλέον εντοπίστηκε ο αριθμός των ασθενών που δεν είχαν τιμή για κάθε μεταβλητή (missing values) και για τις κατηγορικές μεταβλητές, ο αριθμός των εγγραφών για κάθε τιμή. Με βάση αυτά τα κριτήρια έγινε ο διαχωρισμός και η επιλογή των 37 μεταβλητών που τελικά συντέλεσαν στην ανάπτυξη του μοντέλου. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για αυτές τις μεταβλητές.

Πίνακας 5.1. Κατηγορικές δυαδικές μεταβλητές συνόλου δεδομένων από ασθενείς με Π.Α.Ν., στατιστικά, ελλειπείς τιμές (missing values) και αποτελέσματα από το T-test και τη λογιστική παλινδρόμηση που εκτελέστηκε.

Χαρακτηριστικά Κατηγορικές Μεταβλητές (binary)	Στατιστικά		Missing values	Missing values	T-test		Logistic regression								
	0	1			T value	Difference	p value	Z	P > z	coef	std err				
Diabetes	40	31	71	2	-0.2335	-0.0249	Two side test p value = 0.8158 Difference < 0 p value = 0.4079 Difference > 0 p value = 0.5921 Pearson's χ^2 = 0.0199	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	-0.733	0.451	-0.2877	0.382
Hypertension	10	60	70	3	-4.5452	-0.4454	Two side test p value = 0.0000 Difference < 0 p value = 0.0000 Difference > 0 p value = 1.0000 Pearson's χ^2 = 1.0000	0.6229	0.6851	0.3149	0.3631	-3.332	0.001	-1.0055	0.302
Obesity	46	26	72	1	0.483	0.0507	Two side test p value = 0.6411 Difference < 0 p value = 0.7271 Difference > 0 p value = 0.3149 Pearson's χ^2 = 0.0411	0.6851	0.3149	0.3149	0.3631	-2.193	0.028	-1.0415	0.475
Smoking	45	27	72	1	0.3497	0.0368	Two side test p value = 0.0298 Difference < 0 p value = 0.0207 Difference > 0 p value = 0.3636 Pearson's χ^2 = 0.0298	0.6229	0.6851	0.3149	0.3631	-2.656	0.008	-1.335	0.503
Exsmoker	59	13	72	1	2.3198	0.2312	Two side test p value = 0.1557 Difference < 0 p value = 0.0779 Difference > 0 p value = 0.0104 Pearson's χ^2 = 0.1553	0.1557	0.0779	0.0104	0.1553	-2.078	0.038	-1.6094	0.775
Hypertidamide	30	39	69	4	-1.4275	-0.1535	Two side test p value = 0.1219 Difference < 0 p value = 0.9221 Difference > 0 p value = 0.2152 Pearson's χ^2 = 0.1219	0.4304	0.7848	0.2152	0.1219	-2.952	0.003	-1.135	0.383
Coronary Disease	47	23	70	3	0.7508	0.0832	Two side test p value = 0.0577 Difference < 0 p value = 0.0170 Difference > 0 p value = 0.9815 Pearson's χ^2 = 0.0577	0.0170	0.9815	0.0085	0.0577	-0.652	0.514	-0.2877	0.441
Myocardial infarction	58	12	70	3	2.4152	0.2403	Two side test p value = 0.0209 Difference < 0 p value = 0.0014 Difference > 0 p value = 0.9993 Pearson's χ^2 = 0.0209	0.0014	0.9993	0.0007	0.0209	-0.301	0.753	-0.1823	0.606
Valvular/Fluency	63	7	70	3	3.765	0.3118	Two side test p value = 0.0007 Difference < 0 p value = 0.2596 Pearson's χ^2 = 0.2596	0.2596	0.0007	0.0007	0.2596	1.24	0.215	1.2863	1.118

HeartFailure	53	18	71	2	1,5452	0,1582	Two side test p value = 0,1246 Difference < p value = 0,5377 Difference > p value = 0,0523	0,489	-0,3567	0,493
HeartFailure	53	18	71	2	1,5452	0,1582	Two side test p value = 0,0330 Difference < p value = 0,5535 Difference > p value = 0,0465	0,489	-0,3567	0,493
AtrialFibrillation	54	17	71	2	1,6913	0,1723	Two side test p value = 0,1430 Difference < p value = 0,5382 Difference > p value = 0,2309	0,323	-0,5108	0,516
AtrialFibrillation	54	17	71	2	1,6913	0,1723	Two side test p value = 0,0525 Difference < p value = 0,2691 Difference > p value = 0,2691	0,225	-0,5108	0,422
RenalDisease	47	25	72	1	0,6171	0,0645	Two side test p value = 0,0024 Difference < p value = 0,5988 Difference > p value = 0,0012	0,484	-0,5108	0,73
RenalDisease	47	25	72	1	0,6171	0,0645	Two side test p value = 0,0002 Difference < p value = 0,5999 Difference > p value = 0,0001	0,341	-1,0986	1,155
ChronicObstructivePulmonaryDisease	62	8	70	3	3,0872	0,2975	Two side test p value = 0,0002 Difference < p value = 0,5999 Difference > p value = 0,0001	0,484	-0,5108	0,73
ChronicObstructivePulmonaryDisease	62	8	70	3	3,0872	0,2975	Two side test p value = 0,0001 Difference < p value = 1,0000 Difference > p value = 0,0000	0,341	-1,0986	1,155
CarotisStenosis	67	4	71	2	3,8648	0,3554	Two side test p value = 0,0001 Difference < p value = 1,0000 Difference > p value = 0,0000	0,341	-1,0986	1,155
CarotisStenosis	67	4	71	2	3,8648	0,3554	Two side test p value = 0,0014 Difference < p value = 0,5993 Difference > p value = 0,0007	0,571	-0,6931	1,225
ContralateralCarotisStenosis	67	3	70	3	4,0283	0,3689	Two side test p value = 0,0014 Difference < p value = 0,5993 Difference > p value = 0,0007	0,571	-0,6931	1,225
Symptoms	63	7	70	3	3,285	0,3118	Two side test p value = 0,0065 Difference < p value = 0,0033 Difference > p value = 0,5967	0,273	0,9163	0,837
Symptoms	63	7	70	3	3,285	0,3118	Two side test p value = 0,0008 Difference < p value = 0,0004 Difference > p value = 0,5996	0,009	-0,869	0,33
OtherPathology	19	46	65	8	-2,7637	-0,2959	Two side test p value = 0,0008 Difference < p value = 0,0004 Difference > p value = 0,5996	0,001	-1,046	0,322
MRA	17	54	71	2	-3,4233	-0,3488	Two side test p value = 0,0008 Difference < p value = 0,0004 Difference > p value = 0,5996	0,001	-1,046	0,322

AmputationBefore	65	8	73	0	3,2016	0,3022 Pearson's r = 0,2821	Two side test p value = 0,0017 Difference < p value = 0,9992 Difference > p value = 0,0008	-0,699	0,484	-0,5108	0,73
Ulcer	60	12	72	1	2,4977	0,2451 Pearson's r = 0,2050	Two side test p value = 0,0137 Difference < p value = 0,9932 Difference > p value = 0,0068	-0,301	0,763	-0,1823	0,606
Gagrene	44	28	72	1	0,2171	0,0229 Pearson's r = 0,0185	Two side test p value = 0,8102 Difference < p value = 0,3051 Difference > p value = 0,6949	1,381	0,167	0,5754	0,417
Vooperations	39	34	73	0	-0,511	-0,054 Pearson's r = 0,0433	Two side test p value = 0,4247 Difference < p value = 0,7877 Difference > p value = 0,2123	-3,183	0,001	-1,3499	0,424
Angioplasty	49	24	73	0	0,8007	0,083 Pearson's r = 0,0578	Two side test p value = 0,1914 Difference < p value = 0,9043 Difference > p value = 0,0957	-1,897	0,058	-0,5153	0,483
TechnicalSuccess	48	18	66	7	1,3132	0,139 Pearson's r = 0,1136	Two side test p value = 0,0000 Difference < p value = 1,0000 Difference > p value = 0,0000	-2,148	0,032	-1,3863	0,645
AngioplastyComplications	65	1	66	7	4,3089	0,3966 Pearson's r = 0,3512	Two side test p value = 0,0008 Difference < p value = 0,9996 Difference > p value = 0,0004	-0,001	0,999	-20,3357	2,61E+04
LocalComplications	64	6	70	3	3,4476	0,3281 Pearson's r = 0,2835	Two side test p value = 0,0012 Difference < p value = 0,0006 Difference > p value = 0,9994	-1,469	0,142	-1,6094	1,095
FirstVisitStatus	17	52	69	4	-3,3112	-0,3419 Pearson's r = 0,2741	Two side test p value = 0,0415 Difference < p value = 0,9792 Difference > p value = 0,0208	-3,921	0	-1,3853	0,354
AmputationMajor	55	14	69	4	2,0578	0,2089 Pearson's r = 0,1744	Two side test p value = 0,0001 Difference < p value = 1,0000 Difference > p value = 0,0000	0,533	0,594	0,2877	0,54
Survivor	66	2	68	5	4,1641	0,3824 Pearson's r = 0,3385		0	1	0	1,414

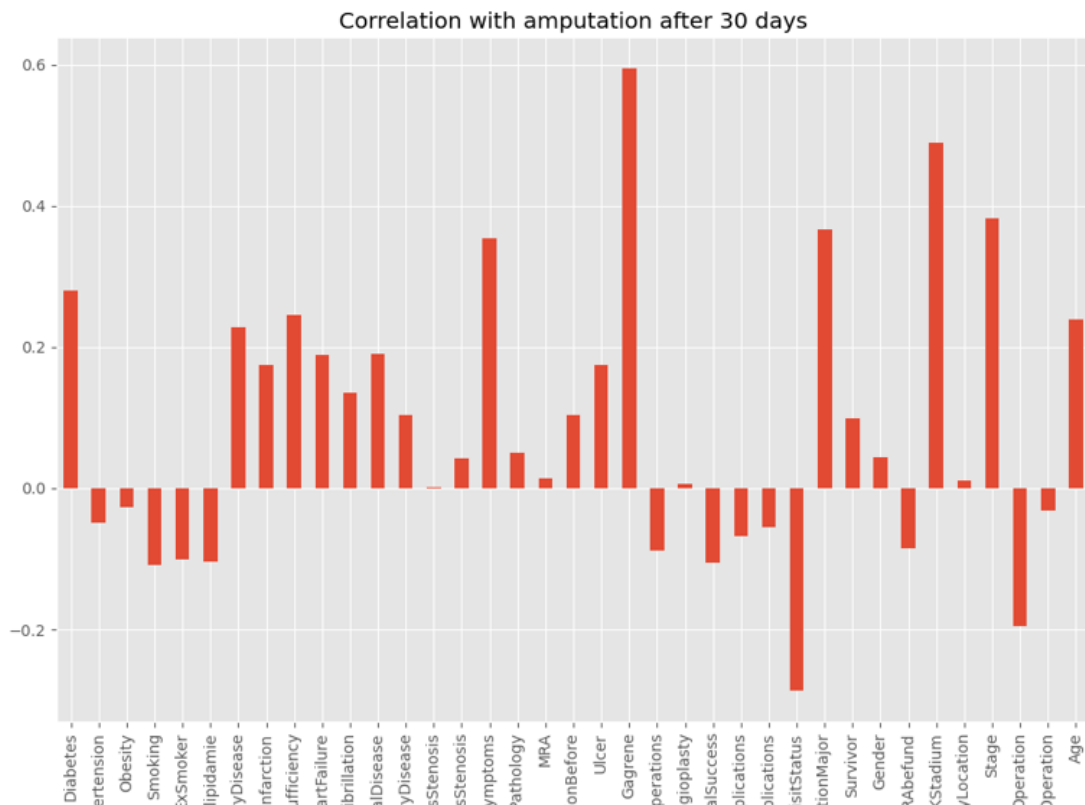
Πίνακας 5.2. Πληροφορίες για την μεταβλητή «Age» (ηλικία)

Συνεχείς Μεταβλητές	Μέση Τιμή	Standard Deviation	min	25%	50%	75%	max	aving Value	Missing Values
Age	73,0000	11,2187	45,0000	66,0000	74,0000	81,0000	103,0000	72	1

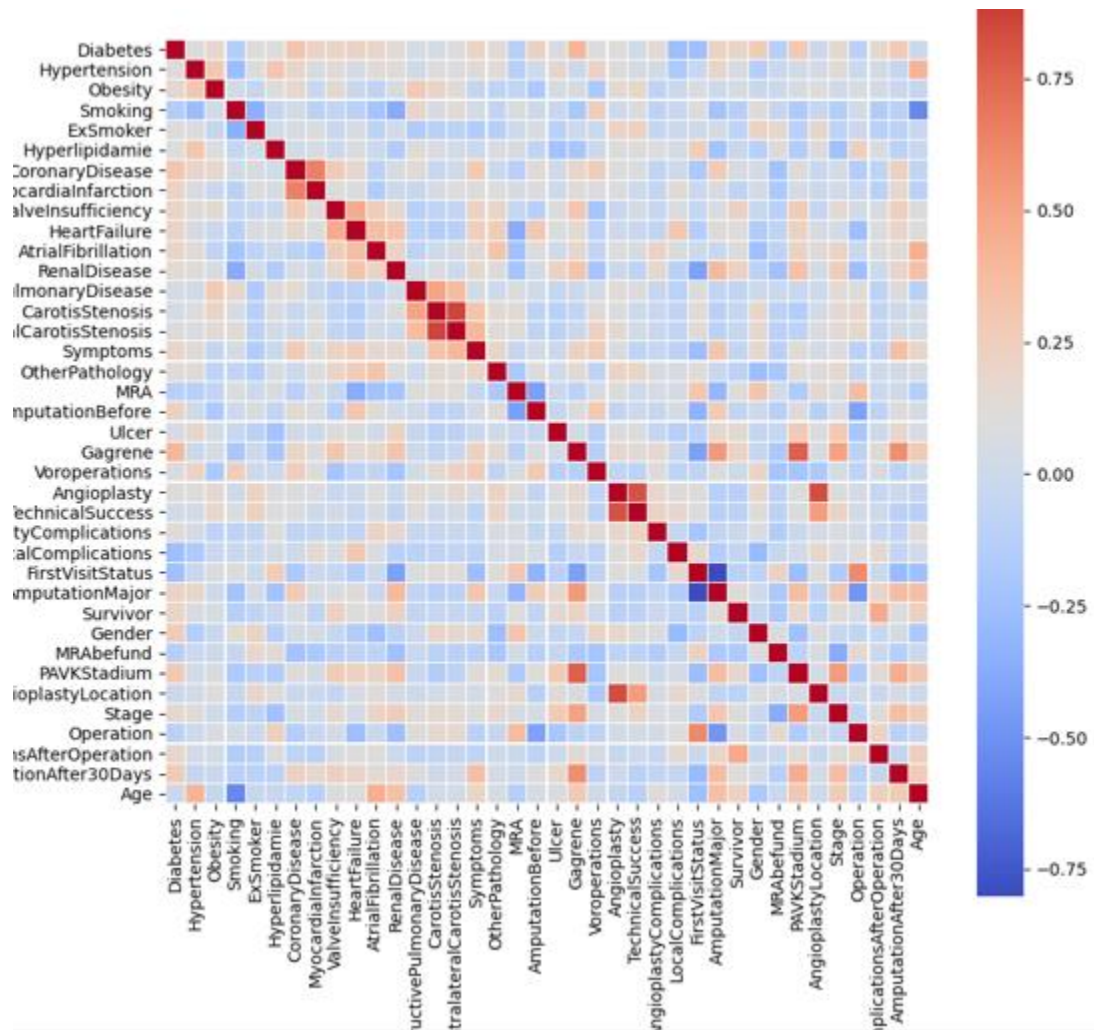
Πίνακας 5.3. Κατηγορικές μεταβλητές με πολλές τιμές, στατιστικά, ελλειπείς τιμές (missing values) και αποτελέσματα από το T-test και τη λογιστική παλινδρόμηση που εκτελέστηκε.

Κατηγορικές Μεταβλητές	Στατιστικά	Μέση Τιμή	Missing Values	T-value	T-test		Logistic regression		
					difference	p value	t	p> t	coef
Gender	ή(27) μή(46)	73	0	-2,6888	Two sided test p value = 0,0185 Difference < 0 p value = 0,0193 Difference > 0 p value = 0,9807 Pearson's χ² = 0,1745	-2,271	0,01	-0,8824	0,343
Age	0(4) Αιχμή(15) Αδύφωδη (στην Αδύ(15))	71	2	-12,2083	Two sided test p value = 0,0000 Difference < 0 p value = 0,0000 Difference > 0 p value = 1,0000 Pearson's χ² = 0,2718	-3,611	0	-0,3104	0,086
PIW/KSditem	2(2) 28(24)	73	0	-11,4124	Two sided test p value = 0,1226 Difference < 0 p value = 0,0613 Difference > 0 p value = 0,9387 Pearson's χ² = 0,6955	-1,955	0,051	-0,22	0,113
Ανταρσία/αυτοκτονία	0(43) Αρνητικά/αδύφωδη (στην 0(11))	67	6	-1,5586	Two sided test p value = 0,1235 Difference < 0 p value = 0,0900 Difference > 0 p value = 1,0000 Pearson's χ² = 0,1335	-1,442	0,123	-0,3398	0,233
Shape	2(1) 28(15)	53	20	-12,0339	Two sided test p value = 0,0000 Difference < 0 p value = 0,0000 Difference > 0 p value = 1,0000 Pearson's χ² = 0,7409	-0,635	0,525	-0,0739	0,116
Ορεσμία	0(1) Αγνοητική(1)	72	1	-19,9886	Two sided test p value = 0,0000 Difference < 0 p value = 0,0000 Difference > 0 p value = 1,0000 Pearson's χ² = 0,8622	-3,728	0	-0,3692	0,089
Compliance/αυτοκτονία	0(60) 0(50)	65	8	-18,144	Two sided test p value = 0,0000 Difference < 0 p value = 0,0000 Difference > 0 p value = 1,0000 Pearson's χ² = 0,1565	-1,203	0,229	-0,6098	0,507

Συνολικά συμμετείχαν 27 γυναίκες και 46 άντρες η ηλικία των οποίων κυμαινόταν από τα 45 μέχρι τα 103 ενώ οι περισσότεροι είναι μέχρι 81 ετών. Τα δεδομένα για τους ασθενείς συλλέχθηκαν από το 2012 έως και το 2017. Οι επεμβάσεις στις οποίες υποβλήθηκαν είναι η αγγειοπλαστική, ο απευθείας ακρωτηριασμός, η ενδαρτηρεκτομή ή ενδαρτηρεκτομή μαζί με ακρωτηριασμό. Επιπλέον ο ακρωτηριασμός χωρίζεται σε μείζονος και δευτερεύουσας σημασίας. Για τις δυαδικές κατηγορικές μεταβλητές το 0 σηματοδοτεί την άρνηση ή έλλειψη και το 1 σηματοδοτεί την αποδοχή ή την εμφάνιση της μεταβλητής. Επιπλέον, στις εικόνες 5.1. και 5.2. παρουσιάζονται οι συσχετίσεις όλων των μεταβλητών που επιλέχθηκαν μεταξύ τους καθώς και με τη μεταβλητή προς πρόβλεψη «Ακρωτηριασμός σε 30 ημέρες», αντίστοιχα.



Σχήμα 5.1. Διάγραμμα συσχέτισης των μεταβλητών με την μεταβλητή για τον ακρωτηριασμό μετά από 30 ημέρες.



Σχήμα 5.2. Διάγραμμα συσχετίσεων μεταξύ όλων των μεταβλητών για την Π.Α.Ν.

5.2. Μεθοδολογία - Χρήση XGBOOST

Για την ανάπτυξη του μοντέλου με τη χρήση του XGBoost το αρχικό σύνολο δεδομένων χρειάστηκε τροποποίηση. Οι κατηγορικές μεταβλητές που επιλέχθηκαν κωδικοποιήθηκαν με τη χρήση της κωδικοποίησης ετικετών (Label Encoding). Δεδομένου ότι το σύνολο αποτελείται μόλις από 73 ασθενείς δεν αφαιρέθηκαν οι εγγραφές που δεν είχαν τιμές σε ορισμένες μεταβλητές (missing values). Αντιθέτως, για τις κατηγορικές μεταβλητές τα κενά συμπληρώθηκαν με τη διάμεσο του συνόλου ενώ οι συνεχείς μεταβλητές με τον μέσο όρο.

Από τους 73 ασθενείς, οι 55 δεν χρειάστηκαν ακρωτηριασμό ενώ οι υπόλοιποι 18 υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό 30 ημέρες μετά την επέμβαση τους. Πρόκειται περίπου για το 24,66% του πληθυσμού γεγονός που καθιστά και το σύνολο αυτό, όπως και αυτό του διαβήτη, μη ισορροπημένο. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε η συλλογική μέθοδος για την δημιουργία ισορροπημένων υποσυνόλων και την ανάπτυξη ξεχωριστών μοντέλων με αυτά, που στο τέλος συνδυάστηκαν. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος 10 – Fold και από τα 10 υποσύνολα που παράχθηκαν, τα 9 χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ισορροπημένων υποσυνόλων που εκπαίδευσαν αντίστοιχα XGBoost μοντέλα, όπως

περιγράφηκε στη παράγραφο 4.2.1. για τον XGBoost, ενώ το 10^ο χρησιμοποιήθηκε για τον τελικό έλεγχο αυτών και την επαλήθευση τους (Σχήμα 4.3.).

Κάθε ένα διαφορετικό μοντέλο XGBoost συντονίστηκε (tunning) χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Grid search για τις παρακάτω παραμέτρους (Πίνακας 5.4.) και επικυρώθηκε με τη μέθοδο 10 φορές διασταυρωμένη επικύρωση.

Πίνακας 5.4. Παράμετροι για τις οποίες συντονίστηκαν τα διαφορετικά XGBOOST μοντέλα.

Παράμετρος	Επεξήγηση
Min_child_weight	Ελάχιστο βάρος κάθε κόμβου του δέντρου
Max_depth	Μέγιστο βάθος κάθε δέντρου
Gamma	Ελάχιστη μείωση τιμής αντικειμενικής συνάρτησης για τη μετάβαση σε άλλο κόμβο
Subsample	Ποσοστό δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί για υπο δειγματοληψία σε κάθε δέντρο
Colsample_bytree	Ποσοστό μεταβλητών που θα χρησιμοποιηθούν για τη κατασκευή κάθε δέντρου.
Learning_rate	Ποσοστό «εκμάθησης» δέντρου

Η τεχνική της συλλογικής μάθησης Bagging χρησιμοποιήθηκε για τον συνδυασμό των επιμέρους εκτιμητών που προέκυψαν με την αθροιστική συνάρτηση του μέσου όρου. Η τελική τιμή της εκτίμησης του κινδύνου προέκυψε από τον μέσο όρο όλων των εκτιμήσεων των επιμέρους XGBoost μοντέλων.

Για την υλοποίηση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η Python 3.8 και οι βιβλιοθήκες sklearn, seaborn και xgboost.

5.3. Κριτήρια Αξιολόγησης

Όπως περιεγράφηκε και σε προηγούμενη ενότητα, η επιλογή των κατάλληλων κριτηρίων αξιολόγησης κρίνεται καίρια για τη σωστή χρήση του εκάστοτε μοντέλου και των αποτελεσμάτων αυτού. Και στη περίπτωση του μοντέλου για την Περιφερική Νόσο, όπως και σε αυτή του Σακχαρώδους Διαβήτη, τα δεδομένα είναι μη ισορροπημένα. Γι' αυτό το λόγο ως κριτήριο αξιολόγησης επιλέχθηκε η Καμπύλη Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δεικτών (Receiver Operating Characteristic Curve - ROC Curve) και τα μετρήσιμα που προκύπτουν από αυτή. Χρησιμοποιήθηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η ακρίβεια και το f1- σκορ όπως επίσης η Μέση Τετραγωνική ρίζα των σφαλμάτων και το Brier. Οι ορισμοί τους παρατέθηκαν νωρίτερα, στο Κεφάλαιο 4.3.

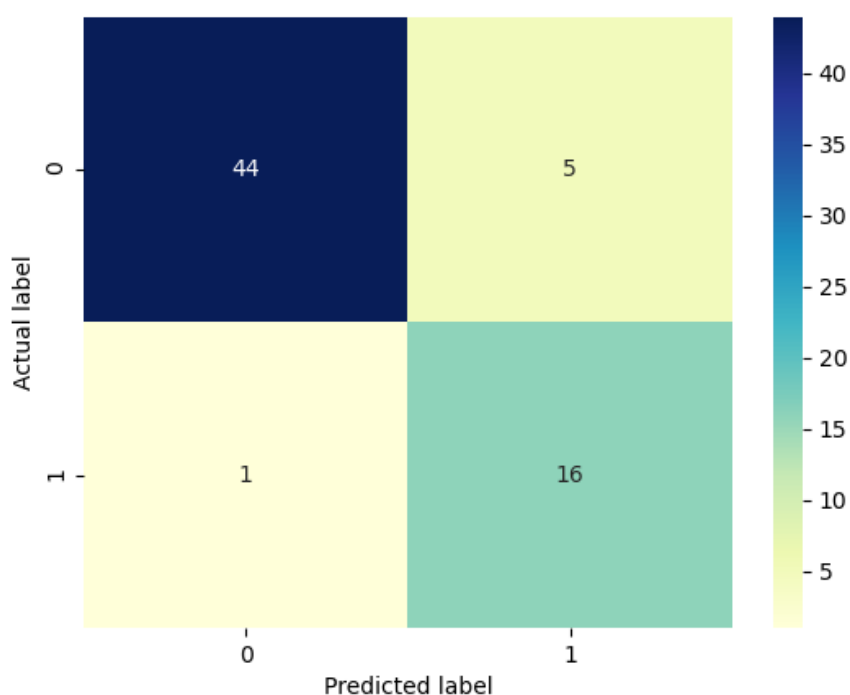
5.4. Αποτελέσματα XGBoost

Το μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά την επέμβαση σε ασθενή με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο αναπτύχθηκε σε Python χρησιμοποιώντας συλλογική μάθηση με την τεχνική Bagging και τον αλγόριθμο XGBoost. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα εκτέλεσης του σε κατώφλι πιθανότητας 0.5.

Πίνακας 5.5. Αποτελέσματα του XGBOOST για την Π.Α.Ν.

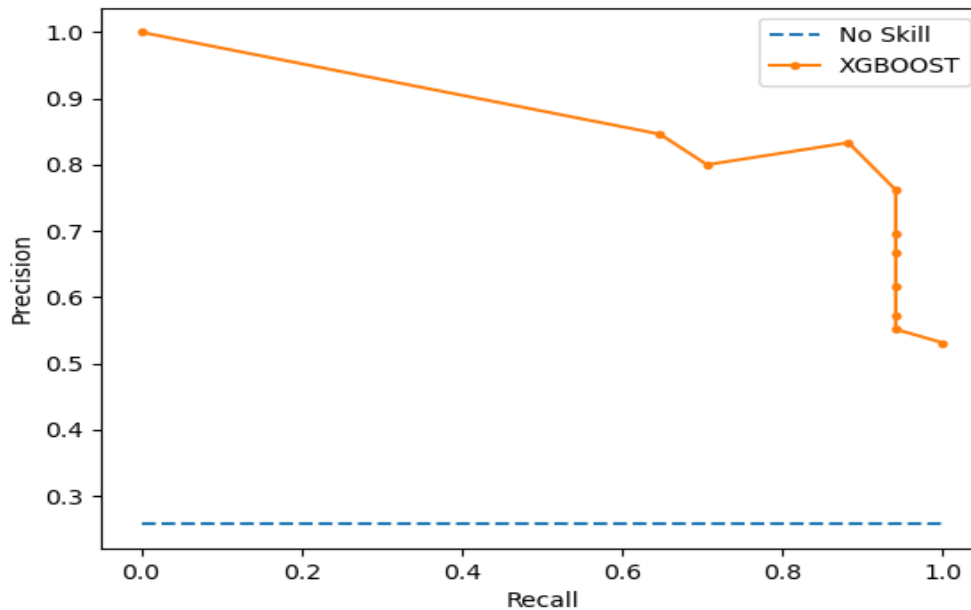
	Ακρίβεια	Ευαισθησία	F1-σκορ	Αριθμός Δεδομένων
0.0 (δε χρειάστηκε ακρωτηριασμός)	0.98	0.90	0.94	49
1.0 (χρειάστηκε ακρωτηριασμός)	0.76	0.94	0.84	17

Παρατηρούμε ότι η ευαισθησία και η ακρίβεια του μοντέλου είναι αρκετά υψηλές και για τις δυο κλάσεις. Σε συνδυασμό με το Σχήμα 5.3., όπου διακρίνουμε τις προβλέψεις σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές, διακρίνεται ότι ο αλγόριθμος εντοπίζει σε μεγάλο βαθμό τόσο όσους υπέστησαν ακρωτηριασμό αλλά και όσους δεν χρειάστηκαν.



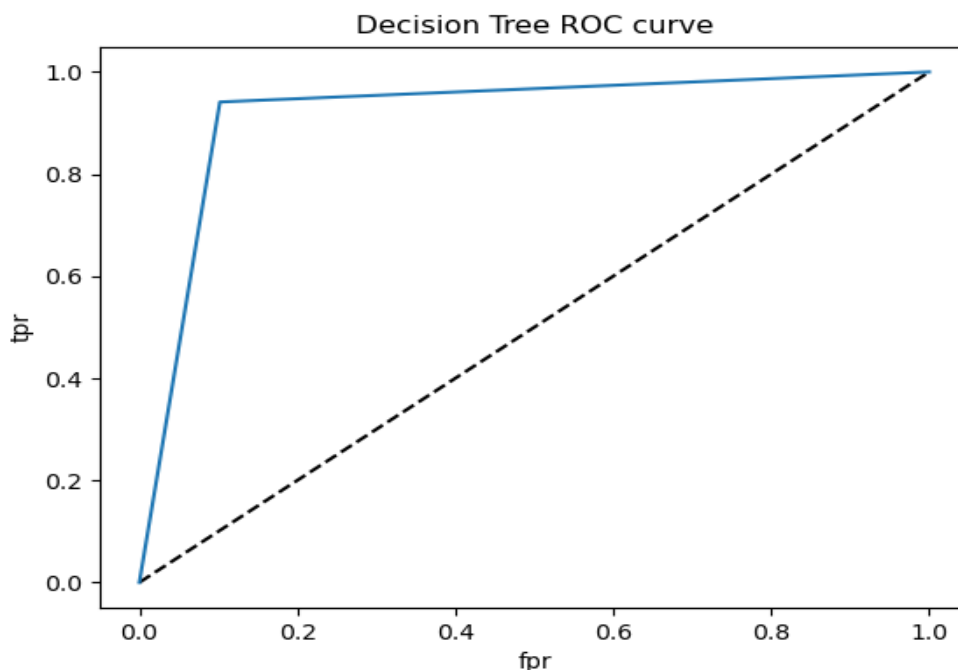
Σχήμα 5.3. Αποτελέσματα προβλέψεων σε σύγκριση με τις πραγματικές τιμές – confusion matrix για τον XGBOOST για την Π.Α.Ν.

Η σχέση μεταξύ ακρίβειας και ευαισθησίας του μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.4. Η μπλε διακεκομμένη γραμμή απεικονίζει την σχέση τους σε περίπτωση μηδενικής προβλεπτικής ικανότητας ενώ με πορτοκαλί φαίνονται τα αποτελέσματα του XGBoost για την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο και τη πρόβλεψη του ακρωτηριασμού. Φαίνεται η υψηλή ακρίβεια να συνδυάζεται με την υψηλή ευαισθησία του μοντέλου στις περισσότερες περιπτώσεις.



Σχήμα 5.4. Διάγραμμα ακρίβειας και ευαισθησίας για τον LSTM για την Π.Α.Ν.

Το AUC σκορ του μοντέλου σε κατώφλι πιθανότητας 0.5 είναι 92%, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.5 με την καμπύλη ROC. Με διακεκομμένες γραμμές παρουσιάζεται η καμπύλη όταν το AUC σκορ του μοντέλου είναι 50%, δηλαδή δεν έχει προβλεπτική ικανότητα, ενώ με μπλε παρουσιάζεται η προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου που αναπτύχθηκε.



Σχήμα 5.5. Καμπύλη ROC για τον XGBOOST στην Π.Α.Ν.

Το Brier σκορ είχε τιμή 0.13 το οποίο σε συνδυασμό και με την ανάλυση της καμπύλης ROC, υποδεικνύουν ένα μοντέλο με πολύ καλή προβλεπτική ικανότητα.

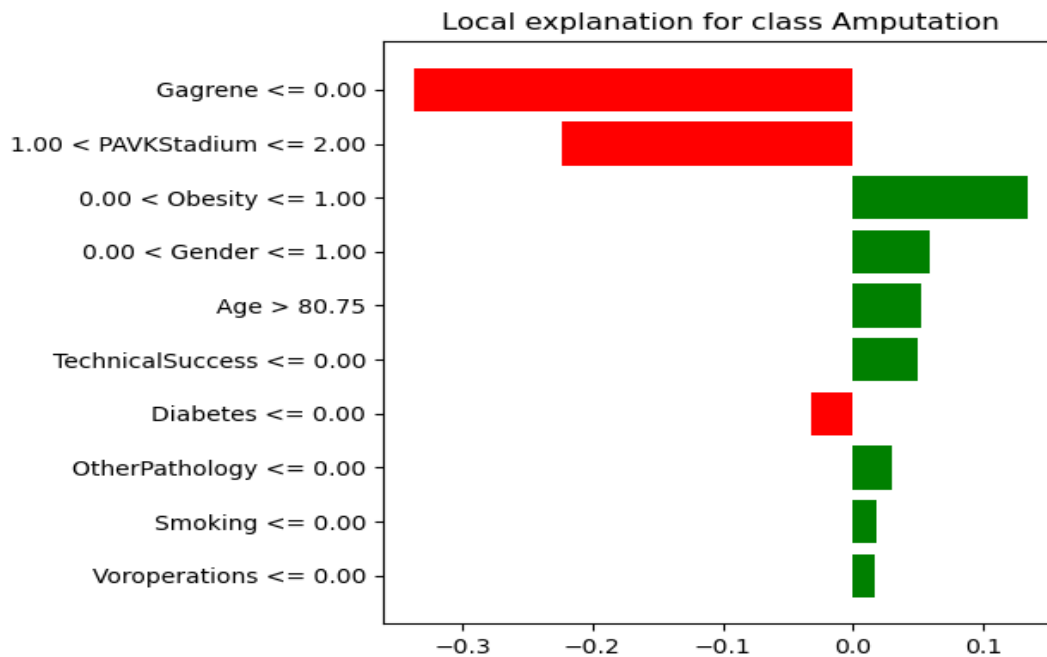
5.5. Ερμηνεία Αποτελεσμάτων με τη χρήση LIME

Τα αποτελέσματα του μοντέλου για την ακρωτηριασμό ερμηνευθήκαν με τη χρήση του αλγορίθμου LIME. Εκτελέστηκε για μια παρατήρηση η οποία επιλέχθηκε τυχαία από το σύνολο των δεδομένων με το οποίο ελέγχθηκε ο XGBoost. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η παρατήρηση που επιλέχθηκε.

Πίνακας 5.6. Τα δεδομένα εισόδου της παρατήρησης που ερμηνεύτηκε (αριστερά) και το αποτέλεσμα της πρόβλεψης του ακρωτηριασμού (δεξιά).

Feature	Value	Prediction probabilities	
Gagrene	0.00	No Amputation	0.75
PAVKStadium	2.00	Amputation	0.25
Obesity	1.00		
Gender	1.00		
Age	86.00		
TechnicalSuccess	0.00		
Diabetes	0.00		
OtherPathology	0.00		
Smoking	0.00		
Voroperations	0.00		

Επιλέχθηκαν τις 10 σημαντικότερες μεταβλητές που επηρέασαν περισσότερο το τελικό αποτέλεσμα της πρόβλεψης, με βάση τον αλγόριθμο LIME. Στο Σχήμα 5.6. παρουσιάζεται η επίδραση αυτών των μεταβλητών στη πρόβλεψη, η οποία για τον συγκεκριμένο ασθενή είναι αρνητική. Έχει πιθανότητα 75% να μην ακρωτηριαστεί και πιθανότητα 25% να ακρωτηριαστεί. Με κόκκινο χρώμα παρουσιάζονται οι μεταβλητές που συνέβαλαν στην αποτροπή του ακρωτηριασμού ενώ με πράσινο αυτά που ενίσχυσαν τη πιθανότητα ακρωτηριασμού. Παρατηρούμε ότι η απουσία γάγγρενας (gangrene) από τον ασθενή και η απουσία διαβήτη (diabetes) ενισχύουν την αρνητική πρόβλεψη. Επιπλέον εάν η νόσος βρίσκεται σε αρχικό στάδιο (PAVKStadium), ασυμπτωματικό ή διαλείπουσας χολότητας για παράδειγμα στο περπάτημα, η πιθανότητα ακρωτηριασμού είναι μικρότερη. Αντίθετα εάν ο ασθενής είναι παχύσαρκος (obesity), άνω των 80 (age) και άντρας (gender) και ιδίως αν αποτύχει η επέμβαση (τύχει η επέμβαση (TechnicalSuccess) ο κίνδυνος ακρωτηριασμού αυξάνεται. Επιπλέον παρατηρούμε μια πολύ μικρή θετική συσχέτιση με το κάπνισμα (smoking), άλλες παθολογίες ή ασθένειες (otherPathology) και την επέμβαση (voroperations) με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού.



Σχήμα 5.6. Ερμηνεία αποτελεσμάτων για τον XGBOOST με τη χρήση του LIME για την Π.Α.Ν.

Με αυτό τον τρόπο επεξηγείται αυτή η εκτίμηση και γίνεται κατανοητή η συμβολή των επιμέρους μεταβλητών σε αυτό το αποτέλεσμα. Με αυτό τον τρόπο ο κλινικός ιατρός μπορεί να γνωρίζει εγκαίρως τι θα χρειαστεί να προσέξει κατά την επέμβαση με βάση και το κλινικό προφίλ του ασθενή προκειμένου να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός.

Η ερμηνεία αυτή διευκολύνει την κατανόηση του μοντέλου ως προς τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί και τον σχεδιασμό του. Η ανάλυση των επιμέρους μεταβλητών και η βαρύτητα που φαίνεται να έχουν για την τελική εκτίμηση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω έλεγχο του μοντέλου ώστε να αποφευχθούν περιπτώσεις υπερπροσαρμογής στα δεδομένα.

5.6. Συζήτηση

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάστηκε ένας αλγόριθμος για την εκτίμηση κινδύνου ακρωτηριασμού 30 ημέρες μετά από επέμβαση για έναν ασθενή με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο. Για την ανάπτυξη του χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος XGBoost εφαρμοσμένος με τεχνικές συλλογικής μάθησης και ερμηνεύτηκε με τη χρήση του αλγορίθμου LIME. Εφαρμόστηκε και χρησιμοποίησε μη ισορροπημένα δεδομένα, όπως και οι αλγόριθμοι που αφορούσαν τον Σακχαρώδη Διαβήτη. Τα αποτελέσματα του μοντέλου φαίνονται αρκετά ικανοποιητικά όσον αφορά την πρόβλεψη και των δυο κλάσεων καθώς η ακρίβεια και η ευαισθησία του ήταν υψηλή και για όσους χρειάστηκε να ακρωτηριαστούν αλλά και για όσους το απέφυγαν.

Συγκεκριμένα το μοντέλο παρουσίασε AUC σκορ 92% και f1 σκορ 84%. Τα ποσοστά αυτά είναι αρκετά υψηλά και υποδεικνύουν έναν πολύ καλό ταξινομητή. Το γεγονός ότι εκπαιδεύτηκε κι χρησιμοποίησε ένα αρκετά μικρό σύνολο παρατηρήσεων, μόλις 73, μπορεί να θέσει προβληματισμούς για περίπτωση υπερπροσαρμογής και κακής διαχείρισης. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε και

χρησιμοποιήθηκε η τεχνική Bagging της συλλογικής μάθησης. Δημιουργήθηκαν πολλοί και διαφορετικοί εκτιμητές, με χαμηλή προβλεπτική ικανότητα, και συνδυάστηκαν προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό και πιο αξιόπιστο αποτέλεσμα.

Ο συνδυασμός του XGBoost με τον LIME ενισχύει και μπορεί να οδηγήσει τελικά το μοντέλο αυτό στη κλινική εφαρμογή. Η δυνατότητα ερμηνείας των αποτελεσμάτων και η καλή απόδοση του μοντέλου λειτουργούν σαν ισχυρά πλεονεκτήματα. Ιδίως στο κομμάτι της Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου, όπου δεν έχουν αναπτυχθεί πολλά μοντέλα δίνοντας βαρύτητα τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην ερμηνεία, αλλά και λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου και την συνύπαρξη της μαζί με άλλες ασθένειες, το μοντέλο αυτό μπορεί να λειτουργήσει ως βάση για την ανάπτυξη πιο σύνθετων ή ακόμα να ελεγχθεί με μεγαλύτερο όγκο δεδομένων. Τα υψηλά σκορ που παρουσιάζει λειτουργούν ενθαρρυντικά για περαιτέρω ανάπτυξη και δοκιμή αλλά και διερεύνηση γύρω από άλλα ερωτήματα που μπορεί να απασχολούν κλινικούς ιατρούς με εξειδίκευση στη νόσο.

Κεφάλαιο 6 : Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις

6.1. Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιαστεί η χρήση και εφαρμογή μοντέλων Μηχανικής Μάθησης για την ανάπτυξη Συστημάτων Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων. Εκτός από την επίτευξη ακρίβειας, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε και στην ανάπτυξη τεχνικών ερμηνείας των αποτελεσμάτων τους. Η επεξήγηση των αποτελεσμάτων ενός μοντέλου κρίνεται απαραίτητη για την μετέπειτα υιοθέτησή του από τους τελικούς χρήστες, καθώς τους δίνεται η δυνατότητα να κατανοούν σε βάθος το εργαλείο που χρησιμοποιούν και να μπορούν ευκολότερα να εντοπίσουν τη σχέση αιτίας και αποτελέσματος σε κάθε πρόβλεψη.

Τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν εστίασαν στον ΣΔΤ2 και στην ΠΑΝ. Οι δυο αυτές ασθένειες σε συνδυασμό και με Καρδιαγγειοπάθειες αλληλεξαρτώνται και μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα εμφάνισης η μια για την άλλη. Αναπτύχθηκαν δυο μοντέλα για τον ΣΔΤ2 και ένα μοντέλο για την ΠΑΝ. Στην περίπτωση του Σ.Δ.Τ.2 το μοντέλο που υλοποιήθηκε με τη χρήση του XGBoost εκτιμά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε βάθος 15 χρόνων ενώ το μοντέλο που υλοποιήθηκε με τη χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων, και συγκεκριμένα του LSTM, αφορά στην εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε βάθος 3 ετών. Ο LSTM πέτυχε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την προβλεπτική του ικανότητα σε σύγκριση με τον XGBoost, όμως για την επιλογή μεταξύ των δυο θα πρέπει να τεθεί ο επιθυμητός χρονικός ορίζοντας της πρόβλεψης, καθώς το ένα προβλέπει βραχυπρόθεσμα (3 έτη) και το άλλο μακροπρόθεσμα (15 έτη). Και στις δυο περιπτώσεις δόθηκε βαρύτητα στον τρόπο με τον οποίο οι προβλέψεις τους θα ερμηνευθούν και συνεπώς θα αποκτήσουν αξία για τον τελικό χρήστη. Χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι LIME, για τον XGBoost, και SHAP , για τον LSTM, και στις δυο περιπτώσεις επεξηγήθηκε μια συγκεκριμένη παρατήρηση. Το πλεονέκτημα του SHAP έναντι του LIME ήταν το γεγονός ότι δίνει την δυνατότητα ερμηνείας και σε επίπεδο πληθυσμού.

Ενώ για τον Σ.Δ.Τ.2 αναπτύχθηκαν μοντέλα που αφορούν την εμφάνιση της νόσου, για την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο αναπτύχθηκε ένα μοντέλο για τους ήδη νοσούντες. Το μοντέλο εστιάζει στον κίνδυνο ακρωτηριασμού του ασθενή 30 ημέρες μετά από κάποια επέμβαση, δεδομένο που αποτελεί μέλημα των κλινικών ιατρών και μπορεί να προσφέρει σημαντική γνώση πριν πραγματοποιηθεί κάποια προγραμματισμένη επέμβαση. Χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος XGBoost και η προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου ήταν αρκετά υψηλή. Σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο LIME τα αποτελέσματα ερμηνευθήκαν προσδίδοντας μεγαλύτερη αξία και ενισχύοντας την εμπιστοσύνη των κλινικών ιατρών για τη χρήση του εργαλείου και στη πράξη.

Τα δεδομένα που προέρχονται από τον κλάδο της βιολογίας και της ιατρικής συνήθως είναι μη ισορροπημένα και χρήζουν ιδιαίτερης μεταχείρισης. Για να χρησιμοποιηθούν με τον πιο αποτελεσματικό τρόπο για την ανάπτυξη ενός μοντέλου απαιτούνται ενέργειες που θα τα μετατρέψουν σε ισορροπημένα, ώστε να αποφευχθούν μοντέλα χαμηλής προβλεπτικής ικανότητας ή με υπερπροσαρμογή. Για

τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές της συλλογικής μάθησης τόσο για την μετατροπή των μη ισορροπημένων συνόλων σε ισορροπημένα όσο και για το συνδυασμό διαφορετικών μεμονωμένων εκτιμητών ίδιου τύπου για καλύτερη απόδοση.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός μοντέλου που αφορά μεμονωμένες ασθένειες ή συνδυασμό αυτών είναι η σωστή διαχείριση των δεδομένων και η επαρκής επεξήγηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Με αυτό τον τρόπο, ακόμη και ένα μοντέλο χαμηλής προβλεπτικής ικανότητας μπορεί να ερευνηθεί σε βάθος και να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός τους από όλους. Οι κατάλληλες μέθοδοι ερμηνείας, πέρα από την κατανόηση και την εμπιστοσύνη του τελικού χρήστη, συμβάλλουν και στην διόρθωση ή επέκταση του εκάστοτε μοντέλου, τον εντοπισμό των δυνατών και αδύναμων σημείων του.

6.2. Μελλοντικές Επεκτάσεις

Η παρούσα εργασία θα μπορούσε να αποτελέσει έναυσμα για την περαιτέρω μελέτη των μεθόδων ερμηνείας και την εφαρμογή τους σε συνδυασμό με διάφορους αλγόριθμους μηχανικής και βαθιάς μάθησης. Επιπλέον τίθεται ο προβληματισμός και η ιδέα για την ανάπτυξη ενός μοντέλου που θα μπορούσε να συνδυάσει τη συνοσηρότητα ιδίως μεταξύ ασθενειών με υψηλή συσχέτιση όπως είναι ο Σ.Δ., η Π.Α.Ν. και οι Καρδιαγγειοπάθειες με επαρκείς μεθόδους ερμηνείας αυτών των αποτελεσμάτων. Ακόμη θα μπορούσαν να διερευνηθούν κι άλλα ερωτήματα, ιδίως όσον αφορά την Περιφερική Αρτηριακή Νόσο, για την ανάπτυξη μοντέλων που θα εκτιμούν, ένα βήμα πίσω, την επέμβαση που θα χρειαστεί ο ασθενής ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος ακρωτηριασμού, ή ένα βήμα μπροστά, τον εντοπισμό των ασθενών που κινδυνεύουν με περαιτέρω επιπλοκές ή ακόμη και θάνατο. Απαραίτητο στοιχείο κάθε μελλοντικής ανάπτυξης μοντέλων τόσο στον τομέα της ιατρικής και της βιολογίας, όσο και σε κάθε άλλον τομέα που ακουμπά η μηχανική και βαθιά μάθηση, είναι η ερμηνευσιμότητα των μοντέλων αυτών και η επαρκής επεξήγηση τόσο για τον τελικό χρήστη όσο και για την ομάδα που θα το υλοποιήσει.

Ακρωνύμια

Ακρωνύμιο	Περιγραφή
Σ.Δ.	Σακχαρώδης Διαβήτης
Σ.Δ.Τ.1 ή Δ.Τ.1	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
Σ.Δ.Τ.2 ή Δ.Τ.2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
Σ.Δ.Κ.	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
GCT	Glucose Challenge Test
Π.Α.Ν.	Περιφερική Αρτηριακή Νόσος
A.B.I	Σφυροβραχιόνιος δείκτης , Ankle-brachial index
M.R.A	Αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού
C.D.S.S. ή Σ.Υ.Κ.Α.	Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων - Clinical Decision Support System
E.H.R.	Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας - Electronic Health Record
XGBOOST	Extreme Gradient Boosting
LSTM	Long short-term memory
LIME	Τοπικών ερμηνεύσιμων μοντέλων με Αγνωστικές Εξηγήσεις - Local Interpretable Model-Agnostic Explanations
SHAP	Πρόσθετες Εξηγήσεις του Σαπλει - SHapley Additive exPlanations
K.M.G.E. ή KoGES	Κορεατικής Μελέτης Γονιδιώματος και Επιδημιολογίας - Korean Genome and Epidemiology Study
ROC	Καμπύλη Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δεικτών - Receiver Operating Characteristic Curve

Βιβλιογραφία

1. Zarkogianni K, Litsa E, Mitsis K, Wu PY, Kaddi CD, Cheng CW, Wang MD, Nikita KS. "A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus". *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015 Dec;62(12):2735-49. doi: 10.1109/TBME.2015.2470521. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26292334; PMCID: PMC5859570.
2. A. S. Panayides et al., "AI in Medical Imaging Informatics: Current Challenges and Future Directions," in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 24, no. 7, pp. 1837-1857, July 2020, doi: 10.1109/JBHI.2020.2991043.
3. Fico G, Hernandez L, Cancela J, Dagliati A, Sacchi L, Martinez-Millana A, Posada J, Manero L, Verdú J, Facchinetti A, Ottaviano M, Zarkogianni K, Nikita K, Groop L, Gabriel-Sanchez R, Chiovato L, Traver V, Merino-Torres JF, Cobelli C, Bellazzi R, Arredondo MT. "What do healthcare professionals need to turn risk models for type 2 diabetes into usable computerized clinical decision support systems? Lessons learned from the MOSAIC project." *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019 Aug 16;19(1):163. doi: 10.1186/s12911-019-0887-8. PMID: 31419982; PMCID: PMC6697904.
4. Ζαρκογιάννη Κωνσταντία. "Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη". Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ). Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών. Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών. DOI 10.12681/eadd/24790 . Διεύθυνση Handle <http://hdl.handle.net/10442/hedi/24790>
5. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Fazio CJ, Averbek BM, Rank BH, Margolis KL. "Outpatient diabetes clinical decision support: current status and future directions." *Diabet Med.* 2016;33(6):734-741. doi:10.1111/dme.13090
6. Chen RC, Jiang HQ, Huang CY, Bau CT. "Clinical Decision Support System for Diabetes Based on Ontology Reasoning and TOPSIS Analysis." *J Healthc Eng.* 2017;2017:4307508. doi:10.1155/2017/4307508
7. Jia, P, Zhao, P, Chen, J, Zhang, M. "Evaluation of clinical decision support systems for diabetes care: An overview of current evidence." *J Eval Clin Pract.* 2019; 25: 66–77. <https://doi.org/10.1111/jep.12968>
8. Sim LLW, Ban KHK, Tan TW, Sethi SK, Loh TP (2017) "Development of a clinical decision support system for diabetes care: A pilot study." *PLoS ONE* 12(2): e0173021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173021>
9. Tauschmann, M., Hovorka, R. "Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects". *Nat Rev Endocrinol* 14, 464–475 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0044-y>
10. Shan, R., Sarkar, S. & Martin, S.S. "Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art." *Diabetologia* 62, 877–887 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4864-7>
11. Bertsimas D, Kallus N, Weinstein AM, Zhuo YD. "Personalized Diabetes Management Using Electronic Medical Records. *Diabetes Care.*" 2017 Feb;40(2):210-217. doi: 10.2337/dc16-0826. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27920019.

12. American Diabetes Association, “7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019”, American Diabetes Association, Volume 42, Issue Supplement 1, Pages S71-S80, 2019, ISSN 0149-5992, <https://doi.org/10.2337/dc19-S007>
13. Ozery-Flato Michal, Ein-Dor Liat ,Parush-Shear-Yashuv Naama,Aharonov Ranit , Neuvirth Hani, Kohn Martin S. , Hu Jianying, “Identifying and Investigating Unexpected Response to Treatment: A Diabetes Case Study”,*Big Data*, volume 4, issue 3, pages 148-159, 2016, PMID: 27541627, <https://doi.org/10.1089/big.2016.0017>
14. Cahn, A., Akirov, A. and Raz, I. (2018), “Digital health technology and diabetes management”. *Journal of Diabetes*, 10: 10-17. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12606>
15. Amy Berlin, Marco Sorani, Ida Sim, “ A taxonomic description of computer-based clinical decision support systems”, *Journal of Biomedical Informatics*,Volume 39, Issue 6,2006,Pages 656-667,ISSN 1532-0464,<https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.12.003>.
16. Saiti, Kyriaki, “CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.” . (2016), ResearchGate ,https://www.researchgate.net/publication/324030877_CLINICAL_DECISION_SUPPORT_SYSTEMS_IN_TYPE_2_DIABETES_MELLITUS
17. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer AJ, Barnard ML, Peacock R, Wood B, Inniss JD, Murray E. “Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus.” *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;2013(3):CD008776. doi: 10.1002/14651858.CD008776.pub2. PMID: 23543567; PMCID: PMC6486319.
18. Adelaide M. Arruda-Olson , Naveed Afzal , Vishnu Priya Mallipeddi , Ahmad Said , Homam Moussa Pacha , Sungrim Moon , Alisha P. Chaudhry , Christopher G. Scott , Kent R. Bailey , Thom W. Rooke , Paul W. Wennberg , Vinod C. Kaggal , Gustavo S. Oderich , Iftikhar J. Kullo , Rick A. Nishimura , Rajeev Chaudhry , Hongfang Liu ,”Leveraging the Electronic Health Record to Create an Automated Real Time Prognostic Tool for Peripheral Arterial Disease”,*Journal of the American Heart Association*, Volume 7, Issue 23 ,2018 ,PMID: 30571601, <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009680>
19. Jin Fan, Adelaide M Arruda-Olson, Cynthia L Leibson, Carin Smith, Guanghui Liu, Kent R Bailey, Iftikhar J Kullo, “Billing code algorithms to identify cases of peripheral artery disease from administrative data”, *Journal of the American Medical Informatics Association*, Volume 20, Issue e2, December 2013, Pages e349–e354, <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001827>
20. Turinici Gabriel,Yurtkuran Alkın, Tok Mustafa,Emel Erdal, “A Clinical Decision Support System for Femoral Peripheral Arterial Disease Treatment” ,*Research Article ,Open Access*, Volume 2013 , Article ID 898041 , <https://doi.org/10.1155/2013/898041>
21. Hayden B. Bosworth, Maren K. Olsen, Tara Dudley, Melinda Orr, Mary K. Goldstein, Santanu K. Datta, Felicia McCant, Pam Gentry, David L. Simel, Eugene Z. Oddone,” Patient education and provider decision support to control blood pressure in primary

- care: A cluster randomized trial”, *American Heart Journal*, Volume 157, Issue 3, 2009, Pages 450-456, ISSN 0002-8703, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.11.003>.
22. Hicks LS, Sequist TD, Ayanian JZ, Shaykevich S, Fairchild DG, Orav EJ, Bates DW. “Impact of computerized decision support on blood pressure management and control: a randomized controlled trial”. *J Gen Intern Med*. 2008 Apr;23(4):429-41. doi: 10.1007/s11606-007-0403-1. PMID: 18373141; PMCID: PMC2359515.
 23. Ross EG, Shah NH, Dalman RL, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. “The use of machine learning for the identification of peripheral artery disease and future mortality risk.” *J Vasc Surg*. 2016 Nov;64(5):1515-1522.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.026. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27266594; PMCID: PMC5079774.
 24. Sequist TD, Gandhi TK, Karson AS, Fiskio JM, Bugbee D, Sperling M, Cook EF, Orav EJ, Fairchild DG, Bates DW. “A randomized trial of electronic clinical reminders to improve quality of care for diabetes and coronary artery disease.” *J Am Med Inform Assoc*. 2005 Jul-Aug;12(4):431-7. doi: 10.1197/jamia.M1788. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802479; PMCID: PMC1174888.
 25. Anchala, R., Pant, H., Prabhakaran, D. et al. ‘Decision support system (DSS) for prevention of cardiovascular disease (CVD) among hypertensive (HTN) patients in Andhra Pradesh, India’ – a cluster randomised community intervention trial. *BMC Public Health* 12, 393 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-393>
 26. David P. Hopkins, “Clinical Decision Support Systems Recommended to Prevent Cardiovascular Disease”, *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 49, Issue 5, 2015, Pages 796-799, ISSN 0749-3797, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.03.041>.
 27. P.K. Anooj, “Clinical decision support system: Risk level prediction of heart disease using weighted fuzzy rules”, *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, Volume 24, Issue 1, 2012, Pages 27-40, ISSN 1319-1578, <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2011.09.002>.
 28. Gibril J. Njie, Krista K. Proia, Anilkrishna B. Thota, Ramona K.C. Finnie, David P. Hopkins, Starr M. Banks, David B. Callahan, Nicolaas P. Pronk, Kimberly J. Rask, Daniel T. Lackland, Thomas E. Kottke, “Clinical Decision Support Systems and Prevention: A Community Guide Cardiovascular Disease Systematic Review”, *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 49, Issue 5, 2015, Pages 784-795, ISSN 0749-3797, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.04.006>.
 29. Peiris D, Joshi R, Webster R, Groenestein P, Usherwood T, Heeley E, Turnbull F, Lipman A, Patel A, “An Electronic Clinical Decision Support Tool to Assist Primary Care Providers in Cardiovascular Disease Risk Management: Development and Mixed Methods Evaluation”, *J Med Internet Res* 2009;11(4):e51, URL: <https://www.jmir.org/2009/4/e51>, DOI: 10.2196/jmir.1258
 30. Julia Hippisley-Cox, Carol Coupland, Peter Brindle, “Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study”, *BMJ*, Volume 357, ElocationID j2099, 2017, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
 31. R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T.

- Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen, I.M. Graham, on behalf of the SCORE project group, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project, *European Heart Journal*, Volume 24, Issue 11, 1 June 2003, Pages 987–1003, [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
32. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. “The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.” *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42. doi: 10.1001/jama.284.7.835. PMID: 10938172.
 33. Cleveringa Frits G.W., Gorter Kees J. , van den Donk Maureen , Rutten Guy E.H.M.”Combined Task Delegation, Computerized Decision Support, and Feedback Improve Cardiovascular Risk for Type 2 Diabetic Patients” ,*Diabetes Care*, Volume 31, Issue 12, Pages 2273-2275 , 2008, ISSN 0149-5992 ,<https://doi.org/10.2337/dc08-0312>
 34. Community Preventive Services Task Force,“Cardiovascular Disease Prevention and Control: Clinical DecisionSupport Systems (CDSS)”, <https://www.thecommunityguide.org/findings/cardiovascular-disease-clinical-decision-support-systems-cdss>, www.thecommunityguide.org/cvd/RRCDS.html
 35. Holt, T.A., Thorogood, M., Griffiths, F. et al. “Protocol for the 'e-Nudge trial': a randomised controlled trial of electronic feedback to reduce the cardiovascular risk of individuals in general practice” [ISRCTN64828380]. *Trials* 7, 11 (2006). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-7-11>
 36. MacLean CD, Littenberg B, Gagnon M. “Diabetes decision support: initial experience with the Vermont diabetes information system”. *Am J Public Health*. 2006 Apr;96(4):593-5. doi: 10.2105/AJPH.2005.065391. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16507723; PMCID: PMC1470550.
 37. Holt Tim A , Thorogood Margaret , Griffiths Frances , Munday Stephen ,Friede Tim , Stables David, “Automated electronic reminders to facilitate primary cardiovascular disease prevention: randomised controlled trial”,*British Journal of General Practice* , Volume 60, Issue 573 , Pages 137-143 , 2010 , ISSN 0960-1643 ,<https://doi.org/10.3399/bjgp10X483904>
 38. Astrid Petersmann, Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Rüdiger Landgraf, Matthias Nauck, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, “Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus”,*Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(S 01), S1-S7,DOI: 10.1055/a-1018-9078
 39. <https://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>
 40. Kharroubi AT, Darwish HM. “Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*”. 2015 Jun 25;6(6):850-67. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850. PMID: 26131326; PMCID: PMC4478580.
 41. American Diabetes Association. “Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*”. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):e57. PMID: 20042775; PMCID: PMC2797383.
 42. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323627#self-monitoring-tips>

43. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Updated 2021 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
44. https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_artery_disease
45. Michael H. Criqui , Victor Aboyans , “Epidemiology of Peripheral Artery Disease”, *Circulation Research*, Volume 116, Issue 9, Pages 1509-1526 , 2015, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
46. Sampson UKA, Fowkes FGR, Naidoo NG, et al. Peripheral Artery Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, et al., editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525160/> doi: 10.1596/978-1-4648-0518-9_ch14
47. <https://www.nhs.uk/conditions/peripheral-arterial-disease-pad/treatment/>
48. Olin JW, Sealove BA. “Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management”. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jul;85(7):678-92. doi: 10.4065/mcp.2010.0133. PMID: 20592174; PMCID: PMC2894725.
49. Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. [Updated 2021 Jun 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>
50. https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiovascular_disease#Pathophysiology
51. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
52. Gaziano T, Reddy KS, Paccaud F, et al. Cardiovascular Disease. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Chapter 33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11767/> Co-published by Oxford University Press, New York.
53. Ayon, Safial & Islam, Md. (2019). “Diabetes Prediction: A Deep Learning Approach.” *International Journal of Information Engineering and Electronic Business*. 11. 21-27. 10.5815/ijieeb.2019.02.03.
54. Shankar, V., Kumar, V., Devagade, U. et al. “Heart Disease Prediction Using CNN Algorithm”. *SN COMPUT. SCI*. 1, 170 (2020). <https://doi.org/10.1007/s42979-020-0097-6>
55. Shah, D., Patel, S. & Bharti, S.K. “Heart Disease Prediction using Machine Learning Techniques”. *SN COMPUT. SCI*. 1, 345 (2020). <https://doi.org/10.1007/s42979-020-00365-y>
56. Kamaraj, K.Gomathi & Priyaa, D.Shanmuga. (2016). “Multi Disease Prediction using Data Mining Techniques. *International Journal of System and Software Engineering*. “
Research Gate
https://www.researchgate.net/publication/319851535_Multi_Disease_Prediction_using_Data_Mining_Techniques

57. hPanch T, Szolovits P, Atun R. “Artificial intelligence, machine learning and health systems”. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):020303. doi: 10.7189/jogh.08.020303. PMID: 30405904; PMCID: PMC6199467.
58. <https://searchenterpriseai.techtarget.com/feature/How-to-achieve-explainability-in-AI-models>
59. Sagi, O, Rokach, L. “Ensemble learning: A survey.”, *WIREs Data Mining Knowl Discov*. Volume 8 , Issue 4, 2018, 8:e1249. <https://doi.org/10.1002/widm.1249>
60. Tianqi Chen, Carlos Guestrin, “XGBoost: A Scalable Tree Boosting System”, Association for Computing Machinery, Series KDD '16, Pages 785–794, 2016, ISBN 9781450342322, <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
61. <https://www.kdnuggets.com/2017/10/xgboost-top-machine-learning-method-kaggle-explained.html>
62. Sepp Hochreiter; Jürgen Schmidhuber (1997). "Long short-term memory". *Neural Computation*. 9 (8):1735–1780. doi:10.1162/neco.1997.9.8.1735. PMID 9377276. S2CID 1915014.
63. <https://colah.github.io/posts/2015-08-Understanding-LSTMs/>
64. Ribeiro Marco Tulio ,Singh Sameer,Guestrin Carlos, ““Why Should I Trust You?": Explaining the Predictions of Any Classifier”, Association for Computing Machinery, Series KDD '16, Pages 1135–1144,2016 ISBN 9781450342322 , <https://doi.org/10.1145/2939672.2939778>
65. Lundber Scott M , Lee Su-In, “A Unified Approach to Interpreting Model Predictions”, *Advances in Neural Information Processing Systems*, Volume 30, 2017 , <https://arxiv.org/abs/1705.07874>
66. <http://kdca.go.kr/index.es?sid=a2>
67. https://www.kaggle.com/junsoopablo/korean-genome-and-epidemiology-study-koges?select=follow_01_data.csv
68. <https://serokell.io/blog/how-to-choose-ml-technique>
69. K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing Cardiovascular disease as a long-term diabetes complication”, to appear in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2017.
70. K. Dalakleidi, K. Zarkogianni, A. Thanopoulou, and K. Nikita, “Comparative Assessment of Statistical and Machine Learning Techniques Towards Estimating the Risk of Developing Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications”, *Expert Systems*, 2017; e12214. <https://doi.org/10.1111/exsy.12214>
71. J. Verdú, F. Sambo, B. Di Camillo, C. Cobelli, A. Facchinetti, G. Fico, R. Bellazzi, L. Sacchi, A. Dagliati, D. Segnani, V. Tibollo, M. Ottaviano, R. Gabriel, L. Groop, J. Postma, A. Martinez, L. Hakaste, T. Tuomi, and K. Zarkogianni, “Predictive, preventive and personalized medicine in diabetes onset and complication (MOSAIC project)”, *The EPMA Journal*, vol. 7, Suppl. 1, pp 42-43, 2016
72. K. Zarkogianni, K. Mitsis, E. Litsa, MT Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, K. S. Nikita, “Comparative assessment of glucose prediction models for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus applying sensors for glucose and physical activity

monitoring”, *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1333-1343, 2015.

73. K. Zarkogianni, A. Vazeou, S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, K.S. Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 9, pp. 2467-77, 2011.
74. S.G. Mougiakakou, C. Bartsocas, E. Bozas, N. Chaniotakis, D. Iliopoulou, I. Kouris, S. Pavlopoulos, A. Prountzou, M. Skevofylakas, A. Tsoukalis, K. Varotsis, A. Vazeou, K. Zarkogianni and K. S. Nikita, "SMARTDIAB: A Communication and Information Technology Approach for the Intelligent Monitoring, Management and Follow-up of Type 1 Diabetes Patients", *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, Special Issue: New and Emerging Trends in Bioinformatics and Bioengineering*, vo. 14, no. 3, pp. 622 – 633, 2010.
75. S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Zarkogianni, C. Bartsocas, K. Nikita, A. Gerasimidi-Vazeou, "Prediction of glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitors and insulin pumps", *Hormone Research*, vol. 70, Suppl. 1, pp. 22-23, 2008.
76. K. Zarkogianni and Konstantina S. Nikita, "Personal Health Systems for Diabetes Management", *In Festschrift for Professor Christos S. Bartsocas, ZHTA – Medical Publications*, pp. 432-440, 2012
77. K. Zarkogianni and Konstantina S. Nikita, "Personal Health Systems for Diabetes Management", *In Festschrift for Professor Christos S. Bartsocas, ZHTA – Medical Publications*, pp. 432-440, 2012
78. Konstantia Zarkogianni and Konstantina S. Nikita, "Personal Health Systems for Diabetes Management, Early Diagnosis and Prevention", *Handbook of Research on Trends in the Diagnosis and Treatment of Chronic Conditions*, IGI Global Dessiminator of Knoeweledge, ed. Dimitrios Fotiadis, pp. 465-494, 2015
79. M. Athanasiou, K. Sfrintzeri, K. Zarkogianni, A. Thanopoulou and K.S. Nikita, "An Explainable XGBoost-Based Approach Towards Assessing the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *20th IEEE International Conference on BioInformatics And BioEngineering (BIBE)*, 2020
80. Dagliati, L. Sacchi, M. Bucalo, D. Segagni, K. Zarkogianni, A. Martinez Millana, J. Cancela, F. Sambo, G. Fico, M.T. Meneu Barreira, C. Cerra, K. Nikita, K. C. Cobelli, L. Chiovato, M.T. Arredondo, R. Bellazzi, "A data gathering framework to collect Type 2 diabetes patients data", *2014 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, pp.244-247, 1-4 June 2014