



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Υπολογιστών

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας &
Τεχνολογίας Υλικών

**Ανάπτυξη ενός μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης
καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2
βασισμένου σε νευρωνικά δίκτυα γράφων**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΙΑΧΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα Φεβρουάριος 2022



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Υπολογιστών

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας &
Τεχνολογίας Υλικών

**Ανάπτυξη ενός νευρωνικού δικτύου γράφων για την εκτίμηση του
κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με Σακχαρώδη
Διαβήτη Τύπου 2**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΙΑΧΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Επιβλέπων: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 28 Φεβρουαρίου 2022.

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

.....
Ανδρέας-Γεώργιος Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Γεώργιος Στάμου
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα Φεβρουάριος 2022

.....
Σιάχος Ιωάννης

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Ηλεκτρονικών Υπολογιστών ΕΜΠ

Copyright © Σιάχος Ιωάννης, 2022

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔΤ2) είναι ο πιο συχνός τύπος Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ). Τα άτομα με ΣΔΤ2 εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου καθώς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του ΣΔ συνηγορούν στην χρήση μοντέλων εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου για την έγκαιρη λήψη προληπτικών μέτρων. Παρ' όλες τις ερευνητικές προσπάθειες που σημειώνονται προς αυτήν την κατεύθυνση, οι μηχανές εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειοπάθειας που συνήθως βασίζονται μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, υποεκτιμούν ή υπερεκτιμούν τον κίνδυνο σε άτομα με ΣΔΤ2. Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση εφαρμογής ερμηνεύσιμων μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης προς την ανάπτυξη ενός αξιόπιστου μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειοπάθειας σε άτομα με ΣΔΤ2.

Το μοντέλο λαμβάνει ως είσοδο τα στοιχεία του ατόμου με ΣΔΤ2 κατά την πρώτη επίσκεψη στο νοσοκομείο και εξάγει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε βάθος πενταετίας. Η ανάπτυξή του έχει βασιστεί στην συνδυασμένη χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων γράφων και τιμών Sharpley από την συνεργατική θεωρία παιγνίων. Συγκεκριμένα, έχει δημιουργηθεί ένας γράφος ασθενών εφαρμόζοντας μια προσαρμοσμένη συνάρτηση απόστασης σε δεδομένα που περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία καθώς και ιατρικού ιστορικού, εργαστηριακών εξετάσεων, τρόπου ζωής και θεραπείας. Ο γράφος εισάγεται σε ένα συνελκτικό δίκτυο γράφων, η αρχιτεκτονική του οποίου διευκολύνει την εφαρμογή τεχνικών αναγνώρισης ανωμαλιών κόμβων για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των διαθέσιμων δεδομένων. Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που παραχωρήθηκαν από το Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών και αντιστοιχούν στην πενταετή παρακολούθηση 560 ατόμων με ΣΔΤ2. Για την ερμηνεία των προβλέψεων του μοντέλου σε επίπεδο πληθυσμού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kernel SHAP ενώ για την ερμηνεία των προβλέψεων του μοντέλου σε επίπεδο ασθενούς χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος GraphSVX. Το μοντέλο αξιολογήθηκε τόσο ως προς την προβλεπτική του ικανότητα όσο και ως προς την ικανότητα του να παράγει ερμηνεύσιμες προβλέψεις.

Λέξεις Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, μηχανική μάθηση, βαθιά μάθηση, καρδιαγγειακή νόσος, μοντέλα εκτίμησης κινδύνου, συνελκτικά δίκτυα γράφων, μη ισορροπημένα δεδομένα, ημιεπιβλεπόμενη μεταγωγική ταξινόμηση ετικετών κόμβων, ερμηνευσιμότητα, SHAP, Kernel SHAP, GraphSVX, καθολική ερμηνευσιμότητα, τοπική ερμηνευσιμότητα, γράφος ασθενών

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is the most common type of Diabetes Mellitus. Patients with T2DM have higher rates of mortality due to cardiovascular diseases (CVD) since they are more likely than the general population to develop CVD. International guidelines for the management of DM advocate utilizing CVD risk prediction engines towards identifying and initiating appropriate preventive measures. Although several CVD risk prediction models based on logistic regression have been developed, these models usually either under- or over- estimate the CVD risk in people with T2DM. The aim of this thesis is to investigate the use of explainable artificial intelligence methods towards the development of a reliable and accurate CVD risk prediction model for patients with T2DM.

The model receives as input the patient's information at the baseline (first screening visit) and produces the 5 year risk of developing CVD. Its development has been based on the combined use of graph neural networks and Shapley values from cooperative game theory. More specifically, a patient graph has been constructed by applying an distance function on data related to demographics, somatometrics medical history, laboratory exams, lifestyle and treatment information. Aiming at addressing the unbalanced nature of the available dataset, a graph convolutional network has been considered, facilitating the identification of anomalous nodes. For the development and evaluation of the model, data granted from the Hippokrateion General Hospital of Athens corresponding to the five-year follow-up of 560 T2DM patients have been utilized. The Kernel SHAP method and the GraphSVX method have been applied to generate interpretations on the model predictions at the population level and the patient level, respectively. The model has been evaluated for its predictive capability, as well as its ability to produce interpretable predictions.

Keywords

Type 2 diabetes mellitus, machine learning, deep learning, cardiovascular disease, risk assessment models, graph convolutional networks, unbalanced data, semi-supervised posterior node label classification, interpretability, SHAP, Kernel SHAP, Graph SVX, global interpretability, local interpretability, patient graph

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κυρία Κωνσταντίνα Νικήτα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση μιας τόσο ενδιαφέρουσας και καινοτόμας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη διδάκτορα κυρία Κωνσταντία Ζαρκογιάννη και την υποψήφια διδάκτορα Μαρία Αθανασίου για την καθοδήγηση, τον χρόνο και την βοήθεια κατά την διάρκεια της επίβλεψης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς και την αδερφή μου για αγάπη, την διαρκή και απλόχερη προσφορά τους σε όλη τη διάρκεια της ζωής μου και τον καθοριστικό ρόλο που έπαιξαν στη διαμόρφωση του ανθρώπου που είμαι σήμερα.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ελίνα για την αγάπη και την υποστήριξη της τα τελευταία χρόνια.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου (με αλφαβητική σειρά) Άγγελο Τ., Γιάννη Κ., Δανάη Ε., Δημήτρη Κ., Δημήτρη Σ., Διονύση Σ., Στέφανο Κ. και Χρήστο Σ..

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	7
Ευχαριστίες	9
Περιεχόμενα	11
Κατάλογος εικόνων	13
Κατάλογος πινάκων	15
1. Σακχαρώδης Διαβήτης	17
1.1 Ομοίωση Γλυκόζης	17
1.2. Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη	18
1.3. Διάγνωση	21
1.4. Διαχείριση	22
1.4.1 Ινσουλινοθεραπεία	22
1.4.2 Φαρμακευτική αγωγή χωρίς ινσουλίνη	23
1.4.3 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση	23
1.5. Στατιστικά	24
2. Μηχανική Μάθηση	31
2.1 Ανάλυση με παλινδρόμηση	33
2.2 Δένδρα Απόφασης	33
2.3 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης	34
2.4 Δίκτυα Bayes	35
2.5 Κ Κοντινότεροι Γείτονες	35
2.6 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	36
2.6.1 Αρχιτεκτονικές Νευρωνικών Δικτύων	36
2.6.2 Αλγόριθμοι Εκπαίδευσης Νευρωνικών Δικτύων	37
2.6.3 Συναρτήσεις ενεργοποίησης	39
2.7 Μηχανική Μάθηση σε Γράφους	41
2.7.1 Νευρωνικά δίκτυα γράφων (Graph Neural Networks)	42
2.7.2 Neural message passing	43
2.7.3 Συνελκτικά δίκτυα γράφων (Graph Convolutional Networks)	44
2.7.4 GraphSAGE	44
2.7.5 Graph Attention Networks	45

2.7.6 Το πρόβλημα της υπερεξομάλυνσης (oversmoothing)	46
2.7.7 Ένα προτεινόμενος χώρος σχεδιασμού Νευρωνικών Δίκτυων Γράφων	47
2.7.8 Επαγωγική (inductive) και μεταγωγική (transductive) μάθηση	47
2.7.9 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων σε Γράφους και κατηγορίες προβλημάτων μάθησης	48
2.7.10 Ενίσχυση Αραιών Γράφων (Sparse Graphs Augmentation)	50
2.7.11 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών κόμβων (Node Feature Extraction)	50
2.7.12 Δειγματοληψία κόμβων σε πυκνούς και μεγάλους γράφους	51
2.8 Μη ισορροπημένα δεδομένα στην Μηχανική Μάθηση	52
2.9 Ερμηνευσιμότητα στη Μηχανική Μάθηση	55
2.10 Μετρικές Αξιολόγησης Ταξινομητών	58
2.11 Επικύρωση Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης	60

3. Μοντέλα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για την διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη

4. Μεθοδολογία

4.1 Παρουσίαση συνόλου δεδομένων και προβλήματος μάθησης	68
4.2 Μετασχηματισμός του προβλήματος σε πρόβλημα ταξινόμησης κόμβων ενός γράφου ασθενών	70
4.3 Μοντέλο βασισμένο στη χρήση συνελκτικών δικτύων γράφων	72
4.4 Υλοποίηση και εκπαίδευση του επιλεγμένου μοντέλου μάθησης	76
4.5 Ερμηνευσιμότητα Μοντέλου	77
4.5.1 Kernel SHAP	77
4.5.2 GraphSVX	80

5. Αποτελέσματα – Συζήτηση

5.1 Απόδοση Μοντέλου	83
5.2 Επεξήγηση Επίδρασης Χαρακτηριστικών με την μέθοδο Kernel SHAP	83
5.3 Επεξήγηση επίδρασης χαρακτηριστικών και συνδεδεμένων κόμβων ενός ασθενούς με την μέθοδο GraphSVX	86
5.4 Μελλοντική Έρευνα	91

Βιβλιογραφία

Κατάλογος Εικόνων

1	Εκτίμηση αριθμού ατόμων με ΣΔ το έτος 2019	25
2	Εκτιμώμενος Αριθμός ανδρών και γυναικών (ηλικία 20-79) με ΣΔ τα έτη 2019, 2030, 2045	26
3	Εκτιμώμενη επικράτηση ΣΔ σε ηλικιακές ομάδες τα έτη 2019, 2030, 2045	26
4	Εκτιμώμενη επικράτηση ΣΔ σε αστικές και αγροτικές περιοχές τα έτη 2019, 2030, 2045..	27
5	Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων (20 έως 79) με μη διαγνωσμένο ΣΔ με βάση το εισόδημα όπως έχει προσδιοριστεί από την Παγκόσμια Τράπεζα	27
6	Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ1 σε παιδιά μέχρι ηλικία 14 ετών. Οι χώρες είναι τοποθετημένες σε φθίνουσα σειρά ως προς της συχνότητα εμφάνισης ΣΔ	28
7	Ποσοστά ατόμων με ΣΔΤ2	29
8	Αριθμός θανάτων από ΣΔ	30
9	Εκτίμηση οικονομικού κόστους του ΣΔ τα έτη 2019, 2030, 2045	30
10	Τύποι μηχανικής μάθησης	32
11	Γραμμική Παλινδρόμηση	33
12	Παράδειγμα δένδρου απόφασης	34
13	Βέλτιστο υπέρ-επίπεδο διαχωρισμού και διανύσματα υποστήριξης	34
14	Ένα απλό δίκτυο Bayes	35
15	knn	35
16	Ένα νευρωνικό δίκτυο εμπρόσθιας τροφοδότησης	36
17	Ένα αναδρομικό νευρωνικό δίκτυο	37
18	Οπισθοδιάδοση σε ένα νευρωνικό δίκτυο	38
19	Gradient Descent	38
20	Κλασσικές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης	39
21	Μοντέρνες Συναρτήσεις Ενεργοποίησης	40
22	Διάφοροι τύποι γράφων με τους πίνακες γειτνίασης τους	41
23	Παράδειγμα προβλήματος ταξινόμησης ετικετών κόμβων	41
24	Ένα νευρωνικό δίκτυο γράφων	42
25	Ο τρόπος με τον οποίο ένας κόμβος λαμβάνει πληροφορίες από τους γείτονές του	43
26	GraphSAGE	45
27	Graph attention network με έναν (αριστερά) και τρεις (δεξιά) μηχανισμούς προσοχής	46
28	Χώρος Σχεδίασης Νευρωνικών Δικτύων Γράφων	47
29	Differentiable Pooling	49
30	Παράδειγμα Κεντρικότητας Ιδιοδιανυσμάτων σε γράφο	51
31	Παράδειγμα συντελεστή συσταδοποίησης του κόμβου i σε τρεις γράφους	51
32	Deepwalk	51
33	Υπερδειγματοληψία και Υποδειγματοληψία	53
34	SMOTE	53
35	Αναγνώριση Συνδέσμων Tomek και αφαίρεση τους από ένα σύνολο δεδομένων	53
36	Bagging και Boosting	54
37	Παραδείγματα διαγραμμάτων μερικής εξάρτησης ..	56
38	Μοντέλο Αντιπρόσωπος	56
39	SHAP	57

40	LIME	57
41	Καμπύλη ROC	59
42	Train-Validation-Test Split	60
43	Διασταυρούμενη Επικύρωση	61
44	Εμφωλευμένη Διασταυρούμενη Επικύρωση	62
45	Γεωμετρικοί γράφοι από τον χώρο των χαρακτηριστικών	70
46	Παράδειγμα μεταγωγικής μάθησης	71
47	Σύνοψη διαδικασίας του μοντέλου που χρησιμοποιήσαμε	73
48	Αλγόριθμος Adam	74
49	GELU	75
50	Summary Plots	84
51	Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών αληθώς θετικού ασθενή	87
52	Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών ψευδώς θετικού ασθενή	89
53	Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών αληθώς αρνητικού ασθενή	90
54	Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών ψευδώς αρνητικού ασθενή	91

Κατάλογος Πινάκων

1	Κατηγορίες ΣΔ	19
2	Εργασίες οι οποίες παρουσιάζουν μοντέλα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για την διαχείριση του ΣΔ	63
3	Συνεχή δεδομένα	68
4	Κατηγορικά δεδομένα	68
5	Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν	69
6	Υπερπαραμέτροι μοντέλου	76
7	Τιμές Grid Search	77
8	Απόδοση μοντέλου	83
9	Περίπτωση αληθώς θετικής πρόβλεψης	87
10	Περίπτωση ψευδώς θετικής πρόβλεψης	88
11	Περίπτωση αληθώς αρνητικής πρόβλεψης	89
12	Περίπτωση ψευδώς αρνητικής πρόβλεψης	90

Κεφάλαιο 1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) δεν είναι μια ενιαία ασθένεια, αλλά μια ετερογενής ομάδα συνδρόμων που χαρακτηρίζεται από αυξημένη γλυκόζη αίματος η οποία αποδίδεται σε μια σχετική ή απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Αυτή η αύξηση της γλυκόζης άνω των φυσιολογικών ορίων προκαλεί υπεργλυκαιμία. Αποτέλεσμα αυτού είναι η πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας η ανεπάρκειας διάφορων οργάνων, με σημαντικότερα τους οφθαλμούς, τους νεφρούς, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς σε όλο τον κόσμο [1].

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν η ομοιόσταση της γλυκόζης, οι τύποι του διαβήτη, η διαδικασία της διάγνωσης, η διαχείριση της ασθένειας και στατιστικά για την επιδημιολογία της.

1.1 Ομοιόσταση Γλυκόζης

Ορίζουμε ως ομοιόσταση την συντήρηση, η ρύθμιση των εσωτερικών μεταβλητών ενός οργανικού συστήματος σε σχετική σταθερότητα [2]. Η ομοιόσταση της γλυκόζης εξαρτάται από δύο βασικές ορμόνες, την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη [3].

Η γλυκόζη αποτελεί απαραίτητη μεταβολική ουσία για όλα τα κύτταρα στο σώμα. Η ποσότητα γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βρίσκεται σε όμοια επίπεδα με αυτά που απαιτούνται από τα κύτταρα για τον μεταβολισμό τους σε κάθε κανονικό και υγιή ανθρώπινο οργανισμό. Οι παράγοντες που παίζουν ρόλο σε αυτή την προσπάθεια διατήρησης της ομοιόστασης της γλυκόζης στον οργανισμό είναι αρκετοί. Ενδεικτικά αναφέρουμε την εντερική απορρόφηση κατά την διάρκεια της κατανάλωσης τροφής, τον ρυθμό κατανάλωσης γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς και τον ρυθμό κατανάλωσης και παραγωγής γλυκόζης από το συκώτι και τις διάφορες γλυκό-ρυθμιστικές ορμόνες [4].

Η ινσουλίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Παράγεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και είναι υπεύθυνη για την μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα του οργανισμού. Η έκκριση ινσουλίνης συχνά ρυθμίζεται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, από κάποια αμινοξέα, από άλλες ορμόνες και από αυτόνομους μεσολαβητές. Η έκκριση πυροδοτείται συχνότερα από την αυξημένη γλυκόζη στο αίμα η οποία παραλαμβάνεται από τον μεταφορέα γλυκόζης στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Κρατά τα επίπεδα της γλυκόζης μετά από κατανάλωση τροφής σε κανονικά επίπεδα αυξάνοντας την απορρόφηση γλυκόζης από τους ευαίσθητους στην ινσουλίνη περιφερειακούς ιστούς (π.χ. σκελετικοί μύες), αυξάνει την γλυκογένεση στο συκώτι και αποτρέπει την παραγωγή γλυκαγόνης που σταματά την γλυκογονόλυση και την γλυκονεογένεση [5].

Η γλυκαγόνη παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος αλλά και από κύτταρα του εντέρου, και αποκόπτεται από ένα πολύ μεγαλύτερο πρόδρομο μόριο, την προπρογλυκαγόνη. Δουλεύει με αντίθετο τρόπο από αυτόν της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, όταν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος είναι χαμηλά, το πάγκρεας παράγει γλυκαγόνη η οποία δίνει έναυσμα στο συκώτι να παράγει γλυκόζη η οποία είναι αποθηκευμένη στα κύτταρα του. Η γλυκολυτική δράση της γλυκαγόνης είναι απαραίτητη για την βραχυχρόνια διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα ιδιαίτερα μετά σίτιση οπότε τα αποθέματα γλυκογόνου είναι μεγάλα [6].

Η γλυκογονόλυση είναι η διαδικασία με την οποία διασπάται το γλυκογόνο για να παραχθεί γλυκόζη [7]. Η γλυκονεογένεση είναι η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πηγές όπως το γαλακτικό, τα αμινοξέα και η γλυκερόλη [8]. Η γλυκονεογένεση και η γλυκογονόλυση ελέγχονται από την γλυκαγόνη. Στις πρώτες 8 με 12 ώρες νηστείας η γλυκογονόλυση αποτελεί τον βασικό μηχανισμό με τον οποίο διατίθεται η γλυκόζη στον οργανισμό. Η γλυκαγόνη διευκολύνει όλη αυτήν την διαδικασία και συνεπώς προωθεί την εμφάνιση της γλυκόζης. Σε μεγαλύτερες περιόδους νηστείας η γλυκόζη που παράγεται μέσω της γλυκονεογένεσης απελευθερώνεται στο ήπαρ [9].

Η αμυλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα μετά την πρόσληψη της τροφής. Μειώνει την γαστρική κένωση και την μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης [10]. Οι ορμόνες ινκρετινών είναι ένα σύνολο ορμονών που κρατούν την μεταγευματική γλυκόζη σε χαμηλά επίπεδα ελέγχοντας την έκκριση ινσουλίνης και την γαστρεντερική κινητικότητα [11]. Το γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο (GIP) και το πεπτίδιο τύπου γλυκαγόνης - 1 (GLP - 1) είναι οι δύο κύριες ορμόνες ινκρετινής. Ρυθμίζουν τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκογόνου. Και οι δύο ορμόνες είναι ανεξάρτητες από την γλυκόζη και παράγονται όταν τα επίπεδα τροφής είναι παραπάνω από το κανονικό αλλά δεν επηρεάζουν άμεσα τους υποδοχείς της ινσουλίνης. Ερεθίζονται από την λήψη τροφής όταν ενεργοποιούνται οι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G οι οποίοι υπάρχουν στα β-κύτταρα του παγκρέατος και επηρεάζουν τους υποδοχείς της ινσουλίνης. Όταν η γλυκόζη στο αίμα μειώνεται, τότε μειώνονται και τα GIP και GLP-1 [12].

Σε φυσιολογικές περιστάσεις, αυτές οι ορμονικές αλληλεπιδράσεις και μεταβολές διατηρούν μια φυσιολογική ποσότητα γλυκόζης στο αίμα. Η ομοίωση της γλυκόζης περιλαμβάνει διαδικασίες που εξαρτώνται από την ινσουλίνη και διαδικασίες που δεν εξαρτώνται από αυτή. Η γλυκόζη είναι απαραίτητη στα περισσότερα όργανα και ιστούς και μικρές ποσότητες αυτής μπορούν να δημιουργήσουν κρίσεις, απώλεια αισθήσεων ή και θάνατο [13]. Αντίθετα όταν η γλυκόζη βρίσκεται σε επίπεδα μεγαλύτερα του φυσιολογικού στον οργανισμό, μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια, νόσο των αγγείων και νευροπάθεια [14], [15].

1.2. Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Η ταξινόμηση του ΣΔ άλλαξε το 2019 καθώς ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας παρατήρησε το γεγονός ότι πολλά άτομα δεν μπορούσαν να καταταχθούν ακριβώς σε συγκεκριμένες κατηγορίες [16]. Παραθέτουμε τον πίνακα που παρουσιάζει την καινούργια ταξινόμηση [17] :

Πίνακας 1: Κατηγορίες ΣΔ

ΣΔ Τύπου 1	Καταστροφή β-κυττάρων και απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, εμφανίζεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία.
ΣΔ Τύπου 2	Ο πιο κοινός τύπος, σχετίζεται με διάφορους τύπους δυσλειτουργίας των β-κυττάρων και αντίστασης στην ινσουλίνη. Συσχετίζεται συνήθως με υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα.
Υβριδικές μορφές ΣΔ	
Αργά εξελισσόμενος, ανοσοκατευθυνόμενος ΣΔ ενηλίκων	Μια αργά εξελισσόμενη μορφή Τύπου 1 που εμφανίζεται σε ενήλικες γι αυτό και αρχικά λανθασμένα διαγιγνώσκεται ως Τύπου 2. Οι ασθενείς έχουν ένα μοναδικό αντίσωμα GAD και συχνά αναφέρεται ως λανθάνων αυτοάνοσος ΣΔ σε ενήλικες (ΛΑΔΕ).
ΣΔ τύπου 2 επιρρεπής σε κέτωση	Παρουσιάζεται με κέτωση και ανεπάρκεια ινσουλίνης αλλά αργότερα δεν απαιτεί ινσουλίνη. Κοινή είναι η εμφάνιση επεισοδίων κέτωσης.
Άλλοι ειδικοί τύποι	
Μονογονικός ΣΔ:	Προκαλείται από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις ή αλλαγές σε ένα μόνο γονίδιο. Αυτές οι αλλαγές συνήθως κληρονομούνται, αλλά μερικές φορές η γονιδιακή μετάλλαξη συμβαίνει και μόνη της.
1.Μονογονική μετάλλαξη στα β-κύτταρα ή νεογονικός ΣΔ	1.Έχει αρκετές κλινικές εκδηλώσεις και με βάση αυτές απαιτεί διαφορετική θεραπεία. Μερικοί τις εμφανίζουν στην νεογονική περίοδο, άλλοι κατά την πρώιμη ενηλικίωση.
2.Μονογονική μετάλλαξη στην δράση της ινσουλίνης	2.Έχει χαρακτηριστικά σοβαρής αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς απαραίτητα ο ασθενής να εμφανίζει παχυσαρκία.
Ασθένειες του εξωκρινικού παγκρέατος	Διάφορες παθήσεις που επηρεάζουν το πάγκρεας μπορούν να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία(τραύμα, όγκος, φλεγμονή κλπ.).
Ενδοκρινικές διαταραχές	Εμφανίζεται σε ασθένειες με υπερβολική έκκριση ορμονών που ανταγωνίζονται την ινσουλίνη.
Προκαλούμενο από φάρμακα ή χημικά	Μερικά φάρμακα και χημικά βλάπτουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης, μερικά μάλιστα μπορούν να καταστρέψουν τα

	β-κύτταρα
ΣΔ που σχετίζεται με λοιμώξεις	Ορισμένοι ιοί έχουν συσχετιστεί με άμεση καταστροφή β-κυττάρων
Όχι συχνές ειδικές μορφές ΣΔ που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό	Συνδέεται με σπάνιες ανοσοκατευθυνόμενες ασθένειες
Άλλα γενετικά σύνδρομα συσχετιζόμενα με τον ΣΔ	Πολλές γενετικές διαταραχές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνουν τον κίνδυνο στον ΣΔ
Μη ταξινομημένοι τύποι ΣΔ	Χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον ΣΔ που δεν φαίνεται να ταιριάζει σε καμία από τις άλλες κατηγορίες. Αυτή η κατηγορία χρησιμοποιείται προσωρινά όταν δεν υπάρχει σαφής διαγνωστική κατηγορία κατά τον χρόνο της διάγνωσης
Υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται πρώτη φορά κατά την κύηση	
ΣΔ που εμφανίζεται στην κύηση	ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2 που διαγνώστηκε πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)	Τα όρια υπεργλυκαιμίας είναι χαμηλότερα από αυτά των άλλων τύπων ΣΔ.

Οι πιο συχνές μορφές ΣΔ θα παρουσιαστούν παρακάτω:

Ο ΣΔ Τύπου 1 (ΣΔΤ1) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης που προκύπτει από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που οφείλεται στα Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία τα αναγνωρίζουν ως ξένα και διηθούν τα νησίδια του παγκρέατος και προκαλούν σοβαρή φλεγμονή. Οι βλάβες στην διαδικασία της έκκρισης της ινσουλίνης προκαλούν χρόνια υπεργλυκαιμία και οδηγούν σε ανωμαλίες στον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών. Επίσης παρατηρείται ανωμαλία και στα α-κύτταρα καθώς υπάρχει υπερβολική έκκριση γλυκαγόνων. Ο ΣΔΤ1 αντιμετωπίζεται με θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνης μέσω υποδόριας ένεσης ή αντλίας ινσουλίνης μαζί με προσοχή στη διατροφή, που συνήθως περιλαμβάνει τον έλεγχο των υδατανθράκων και την προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας μετρητές γλυκόζης. Αν και υπάρχουν πολλοί λόγοι που ένας ασθενής θα μπορούσε να αναπτύξει ΣΔΤ1, οι συγκεκριμένοι παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, το περιβάλλον, η απόκριση του ανοσοποιητικού και η φυσιολογία των β-κυττάρων δεν είναι ακόμα γνωστοί [18].

Ο ΣΔ Τύπου 2 (ΣΔΤ2) είναι η πιο συχνή μορφή διαβήτη που συναντάμε και μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και είναι πιο συχνός σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών. Ο ΣΔ Τύπου 2 αναπτύσσεται καθώς διάφορα κύτταρα του σώματος γίνονται ανθεκτικά στην ινσουλίνη με τελικό αποτέλεσμα το πάγκρεας να αδυνατεί να παράξει αρκετή ινσουλίνη για να αντεπεξέλθει στην προαναφερθείσα αντοχή και να διαταράσσεται η ομοιόσταση της γλυκόζης. Έτσι το άτομο έχει ανεπαρκή ποσότητα ινσουλίνης στο σώμα του. Άρα η γλυκόζη παραμένει στο αίμα του ασθενή και στερεί από τις διάφορες κυτταρικές ομάδες την απαραίτητη ενέργεια και δημιουργεί υπεργλυκαιμία η οποία εν τέλει προκαλεί ζημιά στο ήπαρ, στους οφθαλμούς και στην καρδιά. Ο ΣΔΤ2 χαρακτηρίζεται από

πιο ήπιες μεταβολικές αλλαγές από αυτές του ΣΔΤ1 αλλά οι μακροπρόθεσμες κλινικές επιπτώσεις είναι παρόμοιες. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔΤ1, αυτοί που πάσχουν από ΣΔΤ2 είναι συχνά παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία συμβάλλει στη ν αντίσταση στην ινσουλίνη [19].

Ο ΣΔ Κύησης (ΣΔΚ) εκδηλώνεται σε περίπου 7% του συνόλου των κυήσεων και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνος και για τη μητέρα αλλά και για το έμβρυο. Στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης ο οργανισμός της εγκύου είναι πιο ευαίσθητος στην ινσουλίνη, γεγονός το οποίο βοηθά την αποθήκευση λίπους και γλυκογόνου [20] που βοηθούν στην τροφή του εμβρύου κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης παρατηρείται αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω ορμονών όπως τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο με αποτέλεσμα την υψηλή γλυκόζη αίματος για την κάλυψη των αναγκών του εμβρύου. Οι γυναίκες που δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν σε αυτές τις αλλαγές αναπτύσσουν ΣΔΚ [21]. Μετά την εγκυμοσύνη οι περισσότερες γυναίκες έχουν πάλι κανονικά επίπεδα γλυκόζης αλλά είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΣΔΤ2 και ακόμα και το παιδί έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσει από ΣΔΤ2 στην εφηβεία του [22].

1.3. Διάγνωση

Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν συνήθως κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα [23]:

- Συχνή ενούρηση
- Δίψα άνω του κανονικού
- Απώλεια βάρους
- Αυξημένη όρεξη
- Θολή όραση
- Μούδιασμα άκρων
- Υπερβολική κόπωση
- Ξηροδερμία
- Αργή επούλωση πληγών
- Αφύσικος αριθμός μολύνσεων του οργανισμού

Επίσης τα άτομα με ΣΔΤ1 μπορεί να έχουν ναυτία ή στομαχόπονους. Ο ΣΔΤ1 εμφανίζεται κυρίως στις νεανικές ηλικίες με τα συμπτώματα του να αναπτύσσονται γρήγορα. Αντίθετα στους ασθενείς με ΣΔΤ2, τα συμπτώματα μπορεί να αναπτύσσονται χρόνια με περιπτώσεις μη εμφάνισης συμπτωμάτων έως την διάγνωση λόγω εμφάνισης επιπλοκών. Ο ΣΔΚ δεν έχει συμπτώματα και ο γιατρός της εγκύου οφείλει να την εξετάσει για ΣΔΚ στην χρονική περίοδο ανάμεσα στις 24 και 28 εβδομάδες της εγκυμοσύνης [23].

Για την διάγνωση του διαβήτη γίνονται οι παρακάτω συνήθεις έλεγχοι:

- Μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)
- Μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG - Fasting Plasma Glucose):
- Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT - Oral Glucose Tolerance Test):

Η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μετρά το μέσο σάκχαρο του αίματος σε μια περίοδο δύο με τριών μηνών και δεν απαιτεί νηστεία από τον ασθενή. Ο διαβήτης θα διαγνωστεί σε περιπτώσεις που η τιμή της είναι τουλάχιστον 6.5%. Στο εύρος τιμών 5.7% με 6.4% έχουμε προδιάθεση για ΣΔ και οι μικρότερες τιμές είναι φυσιολογικές [24].

Η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG - Fasting Plasma Glucose) μετρά τα επίπεδα σακχάρου του οργανισμού σε ασθενείς που δεν έχουν κατανάληση τροφή για τουλάχιστον οκτώ ώρες πριν. Ο διαβήτης θα διαγνωστεί σε περιπτώσεις που η τιμή της είναι τουλάχιστον 126 mg/dl. Στο εύρος τιμών 100 mg/dl έως 125 mg/dl έχουμε προδιάθεση για ΣΔ και οι μικρότερες τιμές είναι φυσιολογικές [24].

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT - Oral Glucose Tolerance Test) μετρά τα επίπεδα του σακχάρου του οργανισμού δύο ώρες πριν και δύο ώρες μετά την κατανάληση υγρού το οποίο περιέχει συγκεκριμένη ποσότητα γλυκόζης. Έπειτα συγκρίνονται τα επίπεδα σακχάρου ούτως ώστε να διαπιστωθεί το πώς χειρίζεται ο οργανισμός την γλυκόζη. Ο διαβήτης θα διαγνωστεί σε περιπτώσεις που η τιμή της είναι τουλάχιστον 200 mg/dl. Στο εύρος τιμών 140 mg/dl έως 199 mg/dl έχουμε προδιάθεση για ΣΔ και οι μικρότερες τιμές είναι φυσιολογικές [24].

1.4. Διαχείριση

Για την διαχείριση του διαβήτη συνήθως προτείνεται η υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής και ενός προγράμματος άσκησης, την παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, ή την χορήγηση ενέσεων ινσουλίνης και άλλων φαρμάκων [25].

1.4.1 Ινσουλινοθεραπεία

Όπως είδαμε ήδη, η ινσουλίνη ελέγχει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα. Για αυτό τον λόγο χορηγείται σε ασθενείς με ΣΔ σε ενέσιμη μορφή. Η ινσουλίνη δεν μπορεί να δοθεί σε μορφή χαπιού διότι θα διασπώταν κατά την χώνεψη όπως κάθε πρωτεΐνη. Τα άτομα με ΣΔΤ1 είναι πάντα εξαρτώμενα από αυτόν τον τρόπο θεραπείας ενώ αυτά με ΣΔΤ2 μπορεί να μην την χρειαστούν σε όλες τις περιπτώσεις αν και αυτό είναι σπάνιο. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα στα προγράμματα ινσουλινοθεραπείας είναι διάθεση του φαρμάκου σε λογικές τιμές και επαρκείς ποσότητες. Η ινσουλίνη μπορεί να παραχθεί από χοιρινό ή βόειο κρέας, ή να είναι γενετικά κατασκευασμένη [25].

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ οι οποίες διαφέρουν στο πόσο γρήγορα αρχίζουν τη δράση τους όταν η συγκέντρωσή τους στο αίμα έχει φτάσει στο μέγιστο και με βάση το πόσο διαρκεί η επίδρασή τους. Οι τύποι ινσουλίνης περιλαμβάνουν:

- Ταχεία ινσουλίνη, η οποία αρχίζει να λειτουργεί μέσα σε 15 λεπτά και διαρκεί για 2 με 4 ώρες .
- Κανονική ή βραχείας δράσης ινσουλίνη, η οποία δρα μέσα σε 30 λεπτά για να δράσει και διαρκεί για 3 έως 6 ώρες.

- Ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης, η οποία δρα μέσα σε 2 έως 4 ώρες για να λειτουργήσει και διαρκεί έως και 18 ώρες
- Ινσουλίνη μακράς δράσης, η οποία δρα μέσα σε 6 έως 10 ώρες , αλλά μπορεί να συνεχίσει να δρα για μια ολόκληρη μέρα
- Ινσουλίνη υπέρ-μακράς δράσης, η οποία δρα μέσα σε 6 ώρες, αλλά μπορεί να συνεχίσει να δρα για 36 ώρες ή και περισσότερο [26].

Η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ή ενδοφλέβια με την χρήση βελόνας και σύριγγας, με συστήματα φυσιγγίων ή πέννας, ή με αντλία ινσουλίνης. Ο υπολογισμός της δόσης γίνεται με βάση το βάρος του ασθενή, τον τύπο του ΣΔ και την ευαισθησία στην ινσουλίνη [27]. Για την πιο σωστή δοσολογία, έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα παρακολούθησης του ασθενή και αναπροσδιορισμού της δόσης [28]–[36].

1.4.2 Φαρμακευτική αγωγή χωρίς ινσουλίνη

Σε κάποιες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα όταν δεν μπορεί να ελεγχθεί το σάκχαρο του ασθενή με τις κατάλληλες αλλαγές στην διαίτα και την άσκηση του, ενδεικνύονται φάρμακα τα οποία είναι διαφορετικά από την ινσουλίνη. Για παράδειγμα:

- Αμυλινομιμητικά φάρμακα που μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης μετά την τροφή.
- Αναστολείς άλφα-γλυκοσιδάσης που βοηθούν στην διάσπαση διάφορων τροφών με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων του σακχάρου.
- Διγουανίδες (μετφορμίνη) και οι γλιταζόνες που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Ινσουλινοεκκριταγωγά δισκία, με τα οποία προωθείται η έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας ινσουλίνης από το πάγκρεας (πχ σουλφονουλουρίες, μεγλιτινίδες)
- Γλυπτίνες και τα ινκρετινομιμητικά (εξανετίδη) που δίνουν στα β-κύτταρα του παγκρέατος σήμα να αυξήσουν την έκκριση της ινσουλίνης και στα α-κύτταρα του παγκρέατος να μειώσουν την έκκριση της γλυκαγόνης [37].

Στον ΣΔΚ η μόνη επιτρεπτή θεραπεία είναι η ινσουλινοθεραπεία καθώς φάρμακα σαν τα παραπάνω έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βλάψουν την υγεία του εμβρύου [38].

1.4.3 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Ο ΣΔ μπορεί να αποφευχθεί και μόνο από την υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής. Σε ορισμένες ευπαθείς ομάδες πληθυσμού δίνονται σχετικές οδηγίες για την πρόληψη της ασθένειας ενώ έχουν προταθεί συστήματα πρόληψης γενικού πληθυσμού τα οποία δεν έχουν ακόμα εφαρμοστεί. Συνήθειες όπως το κάπνισμα και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ είναι συνήθειες που έχουν αποδεδειγμένη θετική συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΔ αλλά και με την επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας ασθένειας. Για αυτό τον λόγο σε ασθενείς με ΣΔ προτείνονται τρόποι διακοπής των συνηθειών αυτών. Ακόμη διατροφικές συνήθειες όπως η κατανάλωση κεκορεσμένου λίπους, πρέπει να αποφεύγονται από τα άτομα αυτά [39].

Η Δίαιτα είναι απαραίτητη για την πρόληψη και στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών είναι απαραίτητη σε κάθε θεραπεία ασθενή που πάσχει από ΣΔ και η αδυναμία τήρησης αυτών των αλλαγών μπορεί να καταστήσει την διαχείριση της ομοιόστασης της γλυκόζης του ασθενούς δυσκολότερη έως και ανέφικτη, με οποιονδήποτε φαρμακευτικό τρόπο. Τα διάφορα διαιτητικά μέτρα που έχουν αποδειχθεί ως αποτελεσματικά είναι:

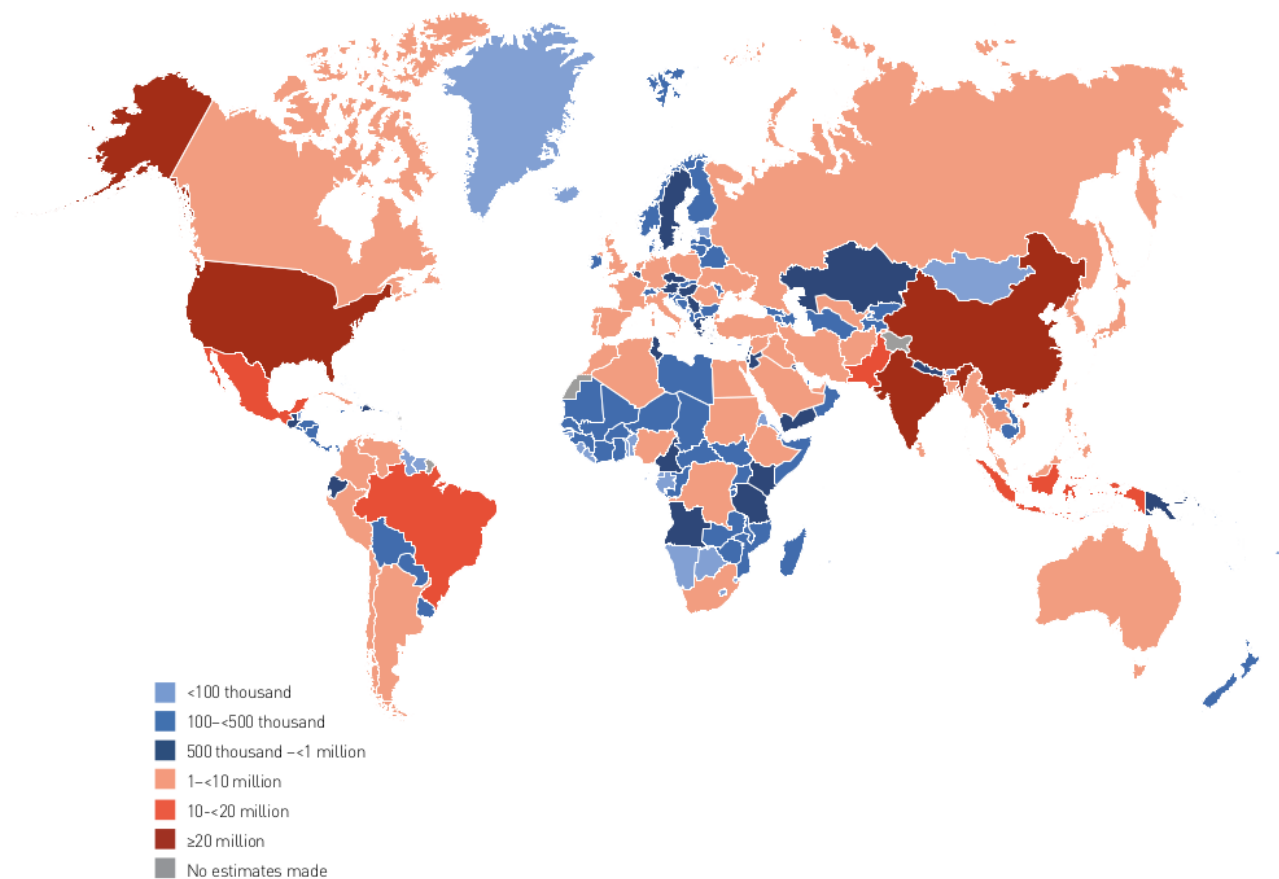
- Μείωση των συνολικών θερμίδων που καταναλώνει ο ασθενής.
- Μείωση της πρόσληψης του κεκορεσμένου λίπους σε <10% της ημερήσιας και των trans λιπαρών οξέων.
- Αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών.
- Σωστή κατανομή των γευμάτων στο εικοσιτετράωρο, ιδιαίτερα στα ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα.
- Κατανάλωση κυρίως λαχανικών, φρούτων, δημητριακών, ρυζιού και ζυμαρικών ολικής αλέσεως.
- Κατανάλωση μόνο μικρών ποσοτήτων επεξεργασμένης ζάχαρης
- Η δυνατότητα εύκολης κατανάλωσης δισκίων γλυκόζης, γλυκών ή αντίστοιχων προϊόντων ανά πάσα στιγμή σε πιθανές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας.
- Τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη.
- Μείωση στην κατανάλωση αλκοόλ [39].

Η σωματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε όλες τις εκφάνσεις του ΣΔ. Η σωματική άσκηση είναι ο καλύτερος τρόπος για τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Συνιστάται μέτριας ή έντονης έντασης αερόβια άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών την ημέρα, το λιγότερο 5 φορές την εβδομάδα. Επίσης συνιστάται η ενίσχυση της αερόβιας άσκησης με αναερόβια άσκηση σε διάφορες μυικές ομάδες 2-3 φορές την εβδομάδα. Η άσκηση συμβάλλει αποτελεσματικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τον έλεγχο του σωματικού βάρους ενώ μεγαλύτερης διάρκειας άσκηση μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη μείωση της HbA1c. Γενικά δεν πρέπει να γίνεται ένεση ινσουλίνης στις περιοχές που πρόκειται να γυμναστούν και επειδή πάντα υπάρχει ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της άσκησης, πάντα ο ασθενής πρέπει να έχει μαζί του διαθέσιμη γλυκόζη ή ζάχαρη και ένας συνοδός να γνωρίζει το πρόβλημα και τον τρόπο αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας. Η άσκηση μπορεί να προκαλέσει κινδύνους και πρέπει να αποφεύγεται όταν η γλυκόζη είναι υψηλή και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και κετονοουρία ή κετοναίμια καθώς και όταν η γλυκόζη αίματος είναι πολύ χαμηλή [39].

1.5. Στατιστικά

Ο ΣΔ είναι μια ασθένεια από την οποία νοσεί ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως με αποτέλεσμα να επιβαρύνει σημαντικά την δημόσια υγεία. Το 2019 εκτιμήθηκε ότι ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 20 έως 70 ετών με ΣΔ είναι περίπου 463 εκατομμύρια. Τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας, κακής διατροφής και έλλειψης σωματικής άσκησης σε παγκόσμιο επίπεδο προφανώς

συντελούν στον αριθμό αυτό. Δυστυχώς, ο αριθμός των ασθενών εκτιμάται να αυξηθεί στα 578.4 εκατομμύρια μέχρι το 2030 και στα 700.2 εκατομμύρια το 2045 [40].

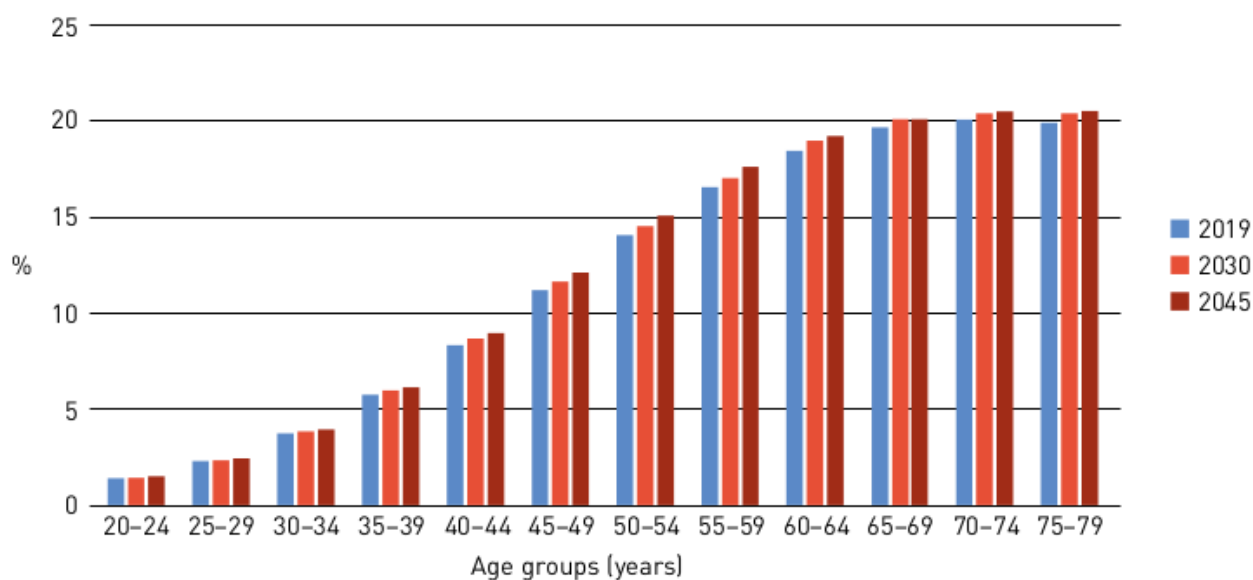


Εικόνα 1: Εκτίμηση αριθμού ατόμων με ΣΔ το έτος 2019. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]

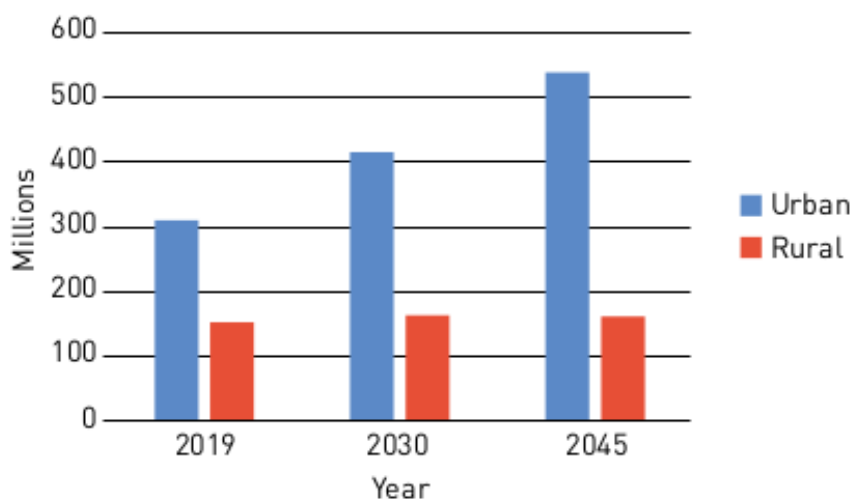
Τα στατιστικά δείχνουν ότι ο ΣΔ έχει θετική συσχέτιση με την ηλικία με τις μεγαλύτερες ηλικίες να έχουν περισσότερα κρούσματα. Όσον αφορά το φύλο, ο εκτιμώμενος αριθμός γυναικών με ΣΔ είναι λίγο μικρότερος από των αντρών. Ακόμη, τα άτομα που ζουν σε αστικές περιοχές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μια μορφή ΣΔ. Οι χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών είναι η Κίνα, η Ινδία, οι ΗΠΑ και το Πακιστάν [38].

	2019		2030		2045	
	Number of people with diabetes (millions)	Prevalence (%)	Number of people with diabetes (millions)	Prevalence (%)	Number of people with diabetes (millions)	Prevalence (%)
Men	240.1	9.6	296.7	10.4	357.7	11.1
Women	222.9	9.0	281.8	10.0	342.5	10.8

Εικόνα 2: Εκτιμώμενος Αριθμός ανδρών και γυναικών (ηλικία 20-79) με ΣΔ τα έτη 2019, 2030, 2045. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]



Εικόνα 3: Εκτιμώμενη επικράτηση ΣΔ σε ηλικιακές ομάδες τα έτη 2019, 2030, 2045. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]



Εικόνα 4: Εκτιμώμενη επικράτηση ΣΔ σε αστικές και αγροτικές περιοχές τα έτη 2019, 2030, 2045. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]

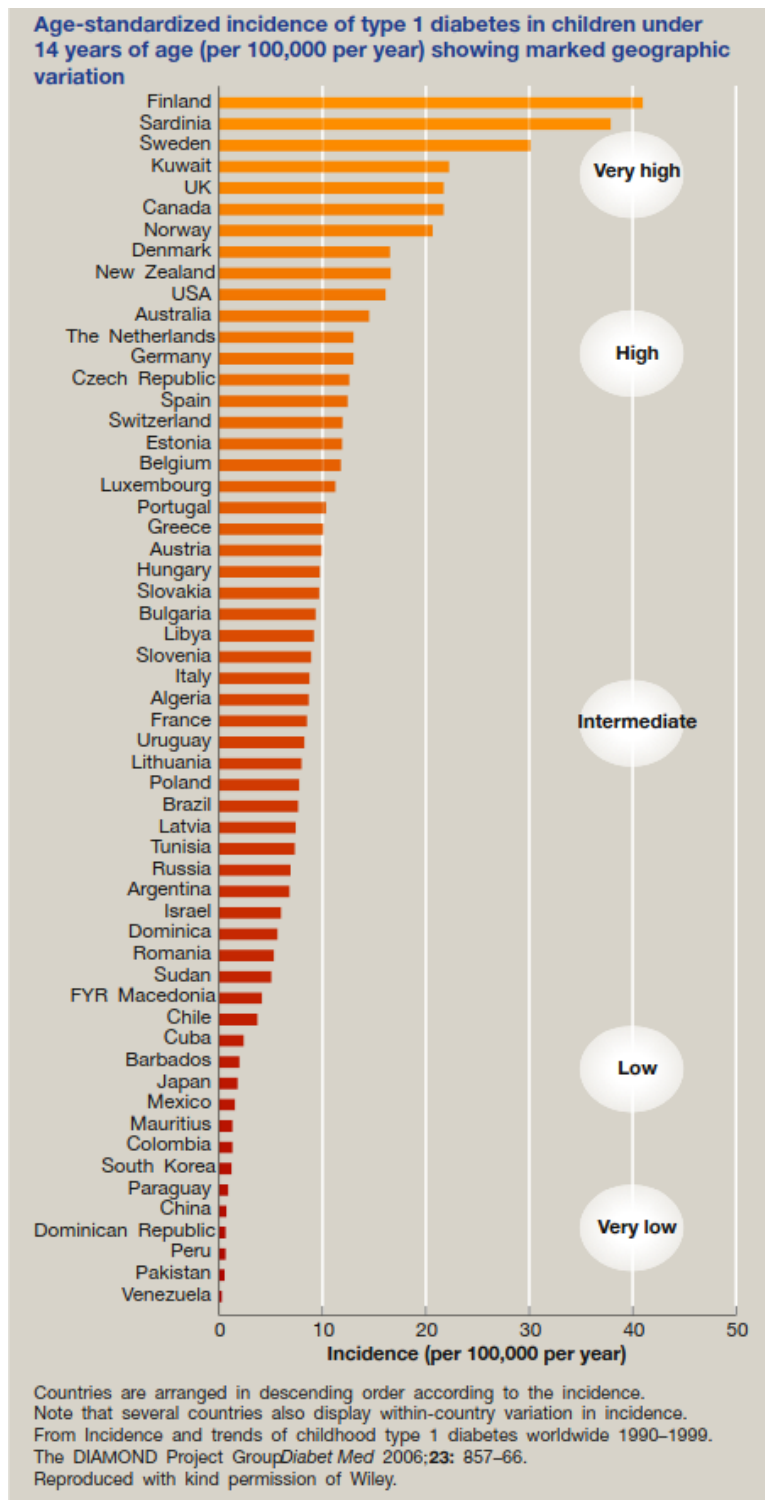
Η έλλειψη πρόσβασης σε υγιεινοοικονομικό εξοπλισμό τρόφιμα η οποία παρατηρείται σε χώρες χαμηλού εισοδήματος παρατηρούμε μια αντίστροφη σχέση στο εισόδημα και τα ποσοστά μη διαγνωσμένων περιπτώσεων ΣΔ:

World Bank income classification	Proportion undiagnosed (%)	Number of people with undiagnosed diabetes (millions)
High-income countries	38.3	36.4 (30.1-46.1) ⁱ
Middle-income countries	52.6	185.8 (149.6-238.1)
Low-income countries	66.8	9.7 (6.7-16.1)

i 95% confidence intervals are reported in brackets.

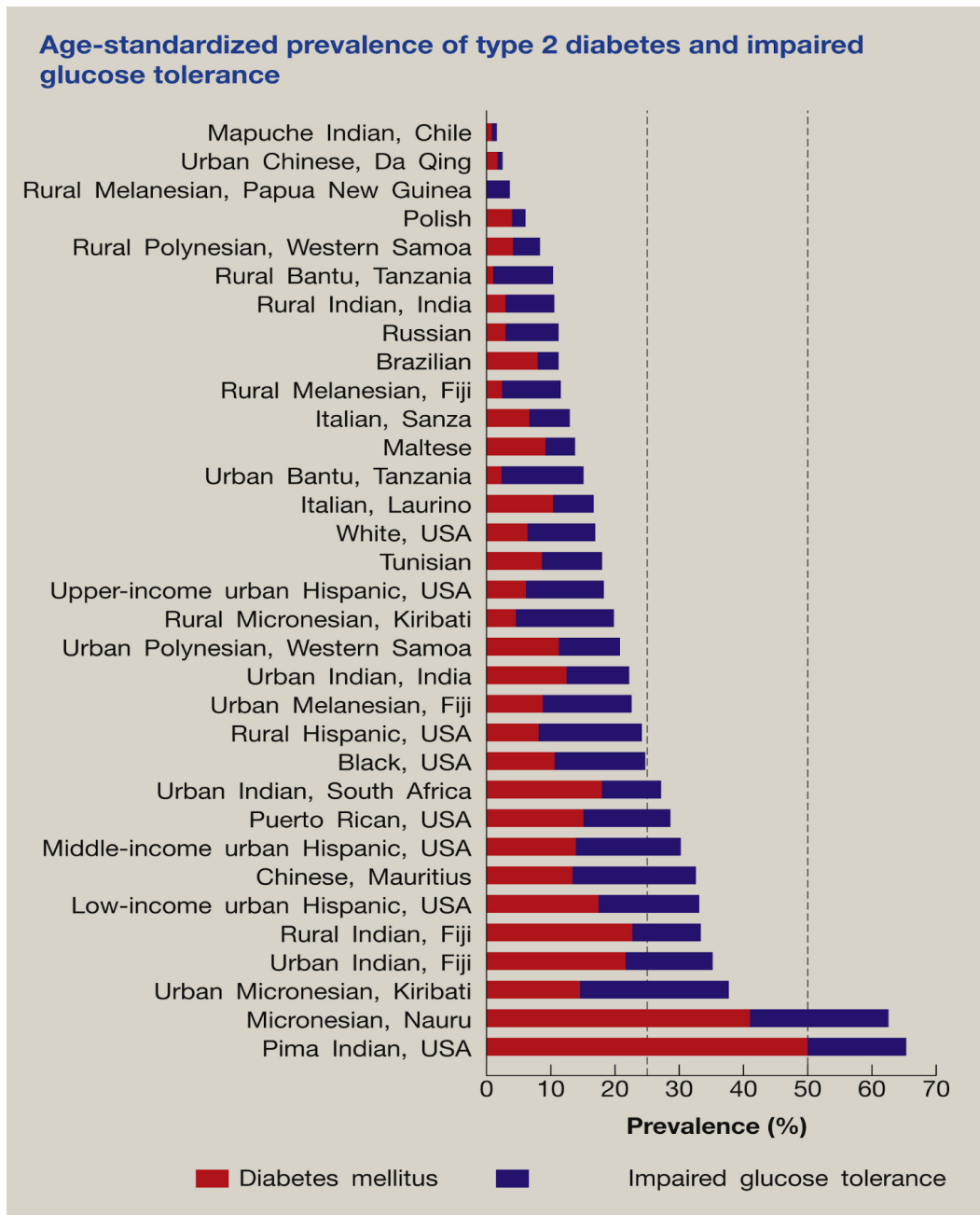
Εικόνα 5: Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων (20 έως 79) με μη διαγνωσμένο ΣΔ με βάση το εισόδημα όπως έχει προσδιοριστεί από την Παγκόσμια Τράπεζα. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]

Ο ΣΔΤ1 εμφανίζεται συνήθως στα πρώτα 14 χρόνια της ζωής ενός ατόμου. Τα περισσότερα παιδιά και νεαροί ενήλικες με ΣΔ έχουν ΣΔΤ1 με εξαιρέσεις σε ελάχιστες γεωγραφικές περιοχές:



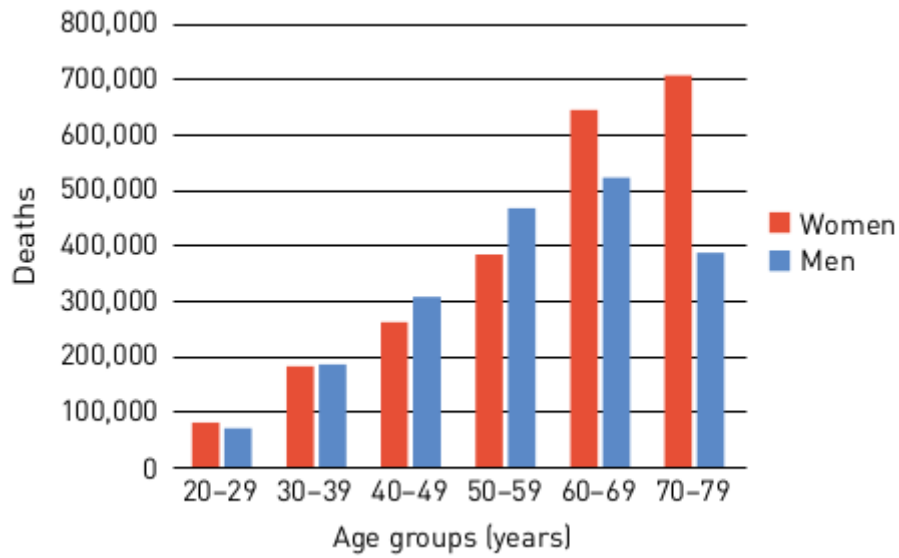
Εικόνα 6: Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ1 σε παιδιά μέχρι ηλικία 14 ετών. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [163]

Ο ΣΔΤ2 είναι δυσκολότερο να διαγνωστεί, λόγω της μεγάλης διάρκειας κατά την οποία ένα άτομο μπορεί να έχει υψηλά επίπεδα γλυκόζης χωρίς να έχει διαγνωστεί η ασθένεια. Τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας, κακής διατροφής και καθιστικής ζωής συμβάλλουν στα ποσοστά ΣΔΤ2:

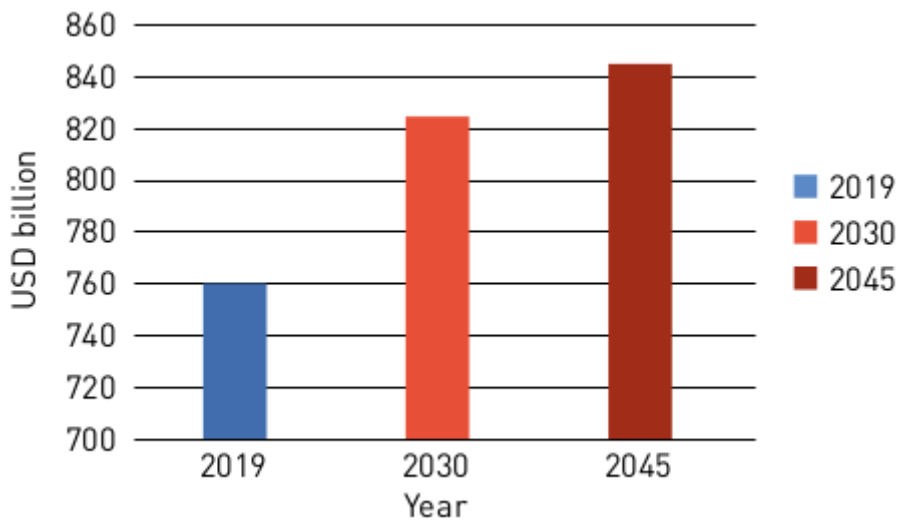


Εικόνα 7: Ποσοστά ατόμων με ΣΔΤ2. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [181]

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, το 11.3% των θανάτων στις ηλικίες 20 με 79 οφείλεται στον ΣΔ με περισσότερους θανάτους στις γυναίκες. Ο πρώιμος θάνατος ή η αναπηρία από ΣΔ έχει αρνητικό πρόσημο στην οικονομία της κάθε χώρας και προσθέτει μεγάλο βάρος στις διάφορες δομές υγείας [40] .



Εικόνα 8: Αριθμός θανάτων από ΣΔ. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]



Εικόνα 9: Εκτίμηση οικονομικού κόστους του ΣΔ τα έτη 2019, 2030, 2045
Πηγή: Προσαρμοσμένη από [40]

Κεφάλαιο 2 Μηχανική Μάθηση

Η μηχανική μάθηση χαρακτηρίζεται ως ένα σύνολο αλγορίθμων οι οποίοι επιτελούν υπολογιστικές μεθόδους οι οποίες χρησιμοποιούν πρότερη εμπειρία για να πάρουν αυτόματα αποφάσεις ή να κάνουν προβλέψεις [41]. Χαρακτηριστικό αυτών των αλγορίθμων είναι ότι μπορούν να εκτελέσουν διαδικασίες με τρόπο που δεν έχει προγραμματιστεί ρητά και βελτιώνονται σταδιακά με την υποβολή τους σε παραδείγματα των διαδικασιών αυτών. Η πρότερη εμπειρία (παραδείγματα) εκφράζεται με την μορφή δεδομένων τα οποία έχουν συλλεχθεί και χαρακτηρίζουν καταστάσεις στις οποίες θέλουμε να υποβάλουμε τον αλγόριθμο και να “μάθει” να τις διαχειρίζεται. Η μηχανική μάθηση αποτελεί ένα ταχύτατα αναπτυσσόμενο πεδίο επιστήμης με πολύ σημαντικές εφαρμογές όπως η αυτόματη συλλογιστική και απόφαση σε κλινικά περιβάλλοντα, η κυβερνοασφάλεια, η πρόβλεψη της κίνησης στους δρόμους, τα συστήματα προτάσεων, η επεξεργασία φυσικής γλώσσας, η αναγνώριση φωνής και εικόνας και η ρομποτική [42], [43].

Ένας ποιο τυπικός ορισμός δόθηκε από τον Tom Michel στον βιβλίο του και συνοψίζει χαρακτηριστικά το πλαίσιο το οποίο λειτουργούν οι αλγόριθμοι της μηχανικής μάθησης: “ Ένα πρόγραμμα υπολογιστή μαθαίνει από εμπειρία (experience) E σε σχέση με ένα σύνολο σκοπών (tasks) T και μια μετρική επίδοσης (performance measure) P αν η επίδοση του στους T , την οποία μετρά η P , βελτιώνεται με την εμπειρία E ” [44].

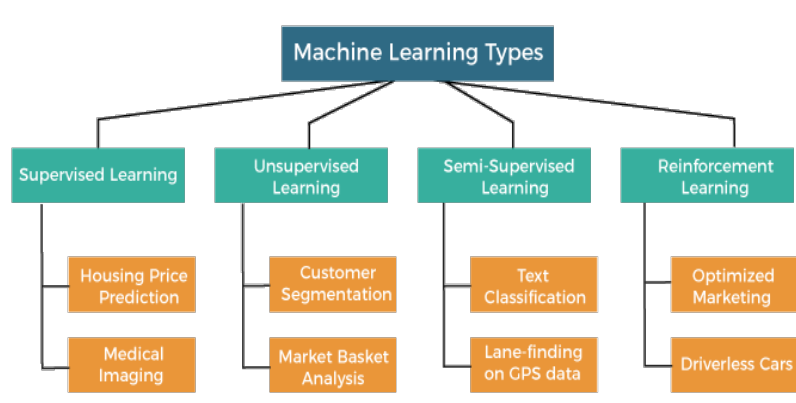
Η μηχανική μάθηση χωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες, ανάλογα με το αποτέλεσμα που περιμένουμε από τους αλγόριθμους που την επιτελούν. Οι κύριες κατηγορίες είναι η Επιβλεπόμενη Μάθηση (Supervised learning), η Μη-Επιβλεπόμενη Μάθηση (Unsupervised learning), η Ήμι-Επιβλεπόμενη Μάθηση (Semi-Supervised learning) και η Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement learning) [45].

Η Επιβλεπόμενη Μάθηση γίνεται από αλγορίθμους που έχουν ως είσοδο ένα σύνολο δεδομένων (dataset) το οποίο αποτελείται από παραδείγματα τα οποία έχουν το καθένα και μια τιμή στόχο (label) y και ένα σύνολο χαρακτηριστικών \vec{x} το οποίο αναπαριστάτε ως διάνυσμα σε έναν χώρο \mathbb{R}^d . Ένας τέτοιος αλγόριθμος, μέσω του συνόλου δεδομένων προσπαθεί να μάθει μια αντιστοίχιση από το \vec{x} στο y του κάθε παραδείγματος η οποία να είναι αρκετά καλή ώστε να μπορεί να προβλέψει την τιμή στόχο ενός παραδείγματος το οποίο δεν ανήκει στο σύνολο δεδομένων και άρα δεν έχει παρουσιαστεί ως είσοδο στον αλγόριθμο. Η αντιστοίχιση αυτή προκύπτει από την επαναληπτική βελτιστοποίηση μιας συνάρτησης στόχου (objective function) η οποία μετρά την ικανότητα του αλγορίθμου να προβλέπει την τιμή του κάθε παραδείγματος. Οι διάφοροι τύποι της Επιβλεπόμενης Μάθησης προκύπτουν από τον τύπο της τιμής στόχου. Η ταξινόμηση (classification) σχετίζεται με διακριτές τιμές της τιμής στόχου. Η παλινδρόμηση (regression) σχετίζεται με συνεχείς τιμές της τιμής στόχου [46].

Η Μη-Επιβλεπόμενη Μάθηση γίνεται από αλγορίθμους που έχουν ως είσοδο ένα σύνολο δεδομένων (dataset) το οποίο αποτελείται από παραδείγματα χωρίς τιμή στόχο, τα οποία έχουν το καθένα ένα σύνολο χαρακτηριστικών \vec{x} το οποίο αναπαριστάτε ως διάνυσμα σε έναν χώρο \mathbb{R}^d . Πρέπει να μάθουν σημαντικές ιδιότητες της δομής του συνόλου των χαρακτηριστικών. Για παράδειγμα, μπορεί να μαθαίνουν την κατανομή πιθανότητας την οποία ακολουθούν τα δεδομένα ή να μάθουν τοπολογικές ιδιότητες όπως το αν τα δεδομένα παρουσιάζουν συστάδες παρόμοιων χαρακτηριστικών (clusters) στον χώρο \mathbb{R}^d [47].

Η Ημι-Επιβλεπόμενη Μάθηση γίνεται από αλγορίθμους που έχουν ως είσοδο ένα σύνολο δεδομένων (dataset) το οποίο αποτελείται από παραδείγματα τα οποία μπορεί να έχουν ή να μην έχουν τιμή στόχο y . Έχουν, το καθένα, ένα σύνολο χαρακτηριστικών \vec{x} το οποίο αναπαριστάτε ως διάνυσμα σε έναν χώρο \mathbb{R}^d . Συνήθως, μόνο ένα μικρό υποσύνολο δεδομένων έχουν τιμή στόχο. Αυτή η διαδικασία μάθησης είναι συνυφασμένη με πολλές πραγματικές περιπτώσεις, καθώς η διαδικασία αντιστοίχισης παραδειγμάτων και τιμών στόχων σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων μπορεί να είναι πολύ δύσκολη, ακριβή ή χρονοβόρα. Είναι μια δύσκολη περίπτωση μάθησης καθώς πρέπει να σχεδιαστούν αλγόριθμοι που να αναγνωρίζουν παραδείγματα με τιμή στόχο και χωρίς τιμή στόχο. Στο πλαίσιο αυτής, υποθέτουμε ότι τα δεδομένα που έχουν ίδια τιμή στόχο είναι κοντά στον χώρο, τα δεδομένα σχηματίζουν συστάδες και βρίσκονται σε έναν υποχώρο μικρότερης διάστασης του αρχικού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντικειμενική συνάρτηση που μετρά την επίδοση του αλγορίθμου έχει δύο μέρη, ένα για τα δεδομένα με τιμή στόχο και ένα για τα δεδομένα χωρίς [48].

Η Ενισχυτική Μάθηση αποτελείται από αλγόριθμους που εκπαιδεύονται έτσι ώστε να πάρουν μια σειρά από αποφάσεις για να επιτύχουν έναν στόχο. Στο πλαίσιο του προβλήματος μάθησης υπάρχουν ο αντιπρόσωπος (agent), το περιβάλλον (environment) και οι δράσεις (actions). Ο αντιπρόσωπος παίρνει τις αποφάσεις, καθώς αλληλεπιδρά με το περιβάλλον, για την επιλογή μιας δράσης. Για να μάθει ο αλγόριθμος να παίρνει τις αποφάσεις που χρειάζεται, η κάθε δράση έχει μια τιμή επιβράβευσης ή ποινής. Ο αντιπρόσωπος καλείται να μεγιστοποιήσει την συνολική επιβράβευση. Με επαναληπτικό τρόπο και πολλές προσπάθειες, ο αντιπρόσωπος μαθαίνει να έχει μια συμπεριφορά η οποία εξαρτάται από το περιβάλλον του και τις διαθέσιμες πράξεις η οποία είναι αυτόματη, δεν είναι ρητά ορισμένη και μεγιστοποιεί την επιβράβευση. Οι σχεδιαστές του αλγορίθμου καλούνται να ορίσουν επιβραβεύσεις και ποινές οι οποίες θα επιφέρουν την συμπεριφορά που καλείται να προσεγγίσει ο αντιπρόσωπος [49].

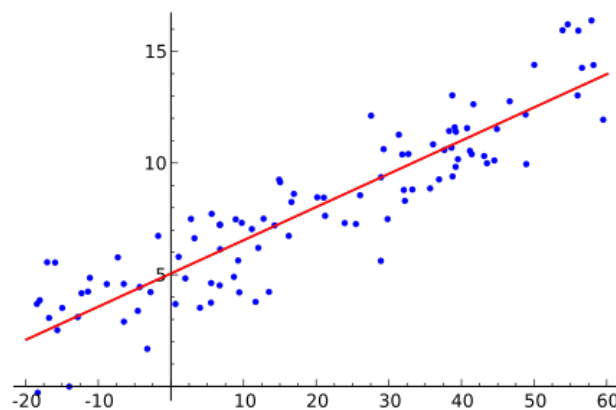


Εικόνα 10: Τύποι μηχανικής μάθησης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [185]

Κάποια από τα βασικότερα μοντέλα (αλγόριθμοι) Μηχανικής Μάθησης είναι η ανάλυση με παλινδρόμηση (Regression Analysis), τα δένδρα απόφασης (Decision Trees), οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines), τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks), τα δίκτυα Bayes (Bayesian Networks) και οι μέθοδοι Κ κοντινότερων γειτόνων (K Nearest Neighbors).

2.1 Ανάλυση με παλινδρόμηση

Κατά την ανάλυση με παλινδρόμηση, τα χαρακτηριστικά \vec{x} των σημείων του συνόλου δεδομένων υποθέτουμε ότι είναι ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές και οι τιμές στόχοι y εξαρτημένες. Στην γραμμική παλινδρόμηση, βρίσκεται μια γραμμική σχέση μεταξύ των εξαρτημένων και των ανεξάρτητων μεταβλητών. Στην πολυωνυμική παλινδρόμηση, η σχέση μεταξύ τους είναι πολυωνυμική. Υπάρχουν διάφορα είδη παλινδρόμησης, τα οποία υποθέτουν διάφορες σχέσεις μεταξύ των δεδομένων. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος με την οποία επιλύουμε τα προβλήματα παλινδρόμησης είναι αυτή των ελαχίστων τετραγώνων κατά την οποία ελαχιστοποιούμε την απόσταση μεταξύ των σημείων του συνόλου δεδομένων και της συνάρτησης που μοντελοποιεί το πρόβλημα μάθησης [50].

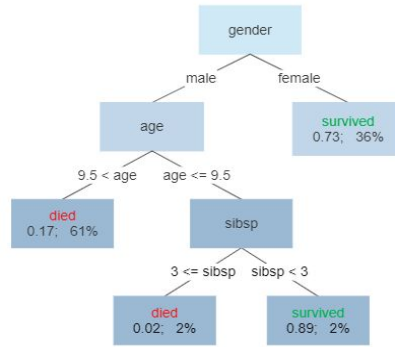


Εικόνα 11: Γραμμική Παλινδρόμηση. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [184]

2.2 Δένδρα Απόφασης

Τα δένδρα απόφασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παλινδρόμηση ή για ταξινόμηση. Πρόκειται για μια μη παραμετρική μέθοδο κατά την οποία χρησιμοποιείται η δομή δεδομένων δένδρου για να παρθούν αποφάσεις. Κάθε φύλο του δένδρου αντιστοιχεί σε μια τιμή στόχο και κάθε άλλος κόμβος σχετίζεται με ένα υποσύνολο των χαρακτηριστικών των σημείων του συνόλου δεδομένων. Είναι πολύ σημαντικοί αλγόριθμοι καθώς με αυτούς μπορούμε να προσεγγίσουμε όλες τις συναρτήσεις Boolean. Ένα δένδρο απόφασης ξεκινά με όλα τα δεδομένα στην ρίζα. Έπειτα, τα χωρίζει σε διαφορετικούς κόμβους του, σύμφωνα με τιμές στα διάφορα χαρακτηριστικά τους. Οι διάφοροι αλγόριθμοι με τους οποίους μεγαλώνει το δένδρο διαφέρουν στο πως χωρίζουν τα δεδομένα, πότε σταματούν και πως αφαιρούν κόμβους [51].

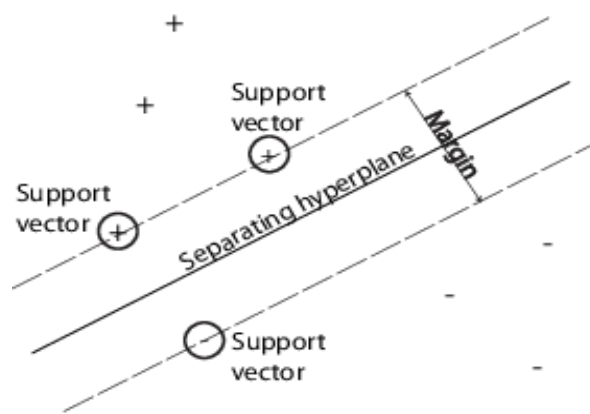
Survival of passengers on the Titanic



Εικόνα 12: Παράδειγμα δένδρου απόφασης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [183]

2.3 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης

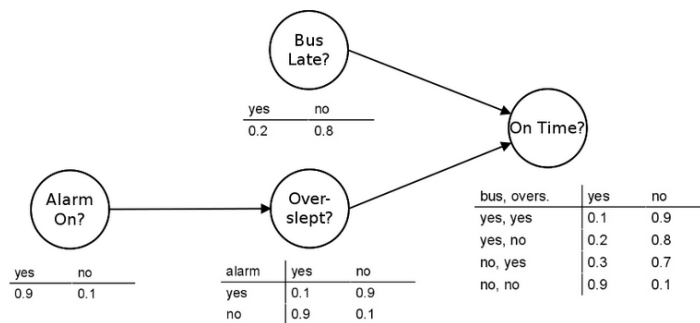
Οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης προσπαθούν να βρουν το βέλτιστο υπερεπίπεδο διαχωρισμού για δεδομένα τα οποία είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα. Μπορούν να επεκταθούν και σε μη γραμμικά διαχωρίσιμα δεδομένα με την χρήση συναρτήσεων πυρήνα (kernel function) που προβάλλουν τα δεδομένα σε έναν ευκλείδειο χώρο στον οποίο είναι γραμμικά διαχωρίσιμα. Ως διανύσματα υποστήριξης ορίζονται τα σημεία του χώρου που ανήκουν στο σύνολο δεδομένων και βρίσκονται πιο κοντά στο υπερεπίπεδο διαχωρισμού. Χρησιμοποιούν στην μεγιστοποίηση της απόστασης του ορίου που ορίζει το επίπεδο διαχωρισμού από τα δεδομένα. Όταν αυτό υπολογιστεί, τότε μόνο αυτά τα διανύσματα το ορίζουν και άρα χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση νέων δειγμάτων [52]. Μπορούν επίσης να οριστούν για προβλήματα παλινδρόμησης, να χαλαρωθεί η αρχική απαίτηση να είναι όλα τα δεδομένα σωστά χωρισμένα, και θεωρούνται από τις καλύτερες έτοιμες (“off the shelf”) επιλογές [53].



Εικόνα 13: Βέλτιστο υπέρ-επίπεδο διαχωρισμού και διανύσματα υποστήριξης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [182]

2.4 Δίκτυα Bayes

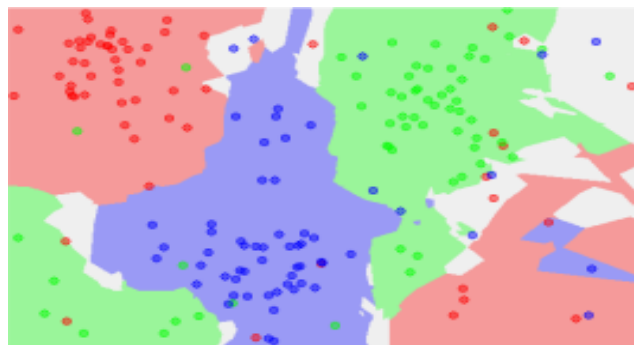
Τα δίκτυα Bayes είναι πιθανοτικά γραφικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν Μπεϋσιανούς συλλογισμούς για τον υπολογισμό πιθανοτήτων. Μοντελοποιούνται με κατευθυνόμενους ακυκλικούς γράφους. Ορίζουν τυχαίες μεταβλητές οι οποίες μπορεί να αναπαριστούν τιμές χαρακτηριστικών, άγνωστες παραμέτρους, ή υποθέσεις. Κάθε τυχαία μεταβλητή αναπαριστάται ως κόμβος του γράφου. Η ύπαρξη ακμής μεταξύ δύο κόμβων συμβολίζει μια δεσμευμένη πιθανότητα. Με αυτόν τον τρόπο μοντελοποιούμε την πρότερη γνώση για ένα πρόβλημα η οποία μπορεί να προκύπτει από τα δεδομένα ή από γνωστά στοιχεία του προβλήματος. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των δικτύων Bayes είναι ότι ενώ αναπαριστούν μια δομή η οποία μπορεί να εκφραστεί με αυστηρούς μαθηματικούς κανόνες, είναι παράλληλα κατανοητά μέσω της διαίσθησης. Για να επάγουν γνώση για καινούριες μεταβλητές, μπορούν να διασχιστούν και μέσω των ιδιοτήτων των δεσμευμένων μεταβλητών να υπολογίσουν την πιθανότητα τους [54].



Εικόνα 14: Ένα απλό δίκτυο Bayes. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [181]

2.5 K Κοντινότεροι Γείτονες

Οι μέθοδοι k κοντινότερων γειτόνων (k nearest neighbors- knn) είναι μη παραμετρικοί αλγόριθμοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ταξινόμηση [55] ή για παλινδρόμηση [56]. Λειτουργούν υπό την υπόθεση ότι τα σημεία του συνόλου δεδομένων που βρίσκονται κοντά στον χώρο, έχουν παρόμοιες τιμές στόχων. Στην περίπτωση της ταξινόμησης ένα καινούργιο δείγμα ταξινομείται στην κλάση που ανήκουν τα K κοντινότερα του δείγματα στον χώρο. Στην περίπτωση της παλινδρόμησης η τιμή που προβλέπεται για ένα καινούργια δείγμα είναι ο μέσος όρος των τιμών των K κοντινότερων γειτόνων του.



Εικόνα 15: knn, Πηγή: Προσαρμοσμένη από [175]

2.6 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

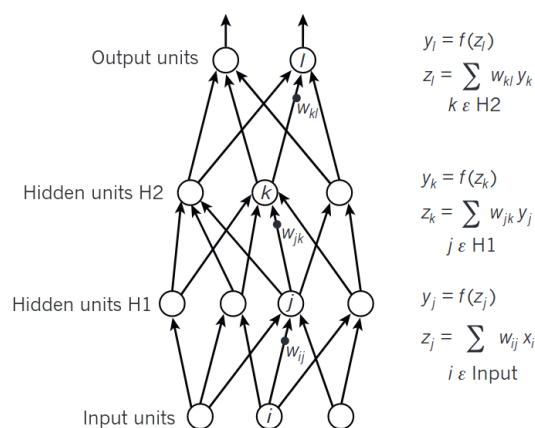
Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα είναι εμπνευσμένα από τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου. Αποτελούνται από τεχνητούς νευρώνες οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους και μιμούνται τις συνάψεις των νευρώνων του εγκεφάλου. Η τοπολογία των νευρώνων και των συνάψεων διαφέρει ανάλογα με το είδος του νευρωνικού δικτύου και ονομάζεται αρχιτεκτονική. Κατά την είσοδο δεδομένων στο δίκτυο κάθε νευρώνας στέλνει σήματα στους νευρώνες με τους οποίους είναι συνδεδεμένος, το σύνολο των οποίων συνιστούν την απόφαση του δικτύου [57]. Ξεκινώντας από αυτό το υπολογιστικό μοντέλο, τα νευρωνικά δίκτυα εξελίχθηκαν σταδιακά σε μοντέλα που επιτυγχάνουν state-of-the-art αποτελέσματα στα περισσότερα προβλήματα μάθησης. Με την εκπαίδευση σε κάρτες γραφικών (GPU) και την χρήση βελτιωμένων αλγορίθμων εκπαίδευσης, οδηγηθήκαμε στην ερευνητική περιοχή της Βαθιάς Μάθησης (Deep Learning) [58].

2.6.1 Αρχιτεκτονικές Νευρωνικών Δικτύων

Στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα εμπρόσθιας τροφοδότησης (Feedforward Neural Networks) [59] η πληροφορία ρέει προς μια κατεύθυνση, από την είσοδο στην έξοδο. Η τοπολογία τους είναι αυτή ενός κατευθυνόμενου ακυκλικού γράφου ο οποίος αποτελείται από στρώματα (layers) νευρώνων τα οποία ανάλογα με την θέση τους έχουν διαφορετικό όνομα. Το πρώτο επίπεδο του δικτύου αποτελείται από την είσοδο του, και όχι από νευρώνες. Το τελευταίο επίπεδο αποτελείται από νευρώνες και ονομάζεται επίπεδο εξόδου. Τα στρώματα νευρώνων ανάμεσα στην είσοδο και την έξοδο του δικτύου ονομάζονται κρυφές μονάδες. Η είσοδος x τροφοδοτείται στο πρώτο κρυφό επίπεδο και στέλνεται στα επόμενα. Κάθε σύναψη ανάμεσα στους νευρώνες έχει ένα βάρος το οποίο συντελεί στον υπολογισμό της εξόδου του κάθε νευρώνα:

$$y = f\left(\sum_i w_{ij} x_i + b_j\right) \quad (2.1).$$

Όπου w_{ij} το βάρος της σύναψης μεταξύ του νευρώνα i και του νευρώνα j , x_i η συνιστώσα i της εισόδου, b_j ο σταθερός όρος (bias) και f μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης.



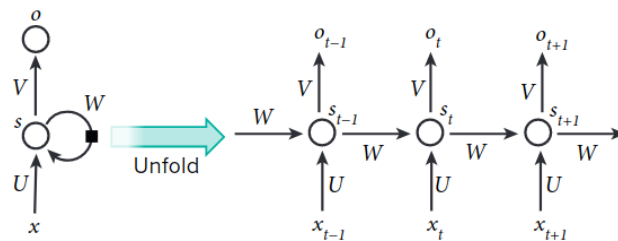
Εικόνα 16: Ένα νευρωνικό δίκτυο εμπρόσθιας τροφοδότησης Πηγή: Προσαρμοσμένη από [180]

Τα αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα [60] (Recurrent Neural Networks) έχουν κύκλους. Η έξοδος ενός επιπέδου γίνεται η είσοδος στο ίδιο το επίπεδο. Έτσι το δίκτυο έχει την ιδιότητα της μνήμης των προηγούμενων καταστάσεων του, οι οποίες επηρεάζουν την τρέχουσα σε κάθε στρώμα. Σε αντίθεση με τα δίκτυα εμπρόσθιας τροφοδότησης, τα αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα μπορούν να δεχθούν ως είσοδο μια ακολουθία εισόδων και να δώσουν μια ακολουθία εξόδων και άρα να μπορούν να διαχειριστούν χρονικές αλληλουχίες. Μαθηματικά μπορούν να χαρακτηριστούν από τις εξισώσεις:

$$S_t = f(U x_t + W S_{t-1}) \quad (2.2)$$

$$a_t = V S_t \quad (2.3)$$

όπου S_t είναι η κατάσταση την διακριτή χρονική στιγμή t , οι πίνακες U, W, V έχουν τα βάρη του δικτύου και f μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης.

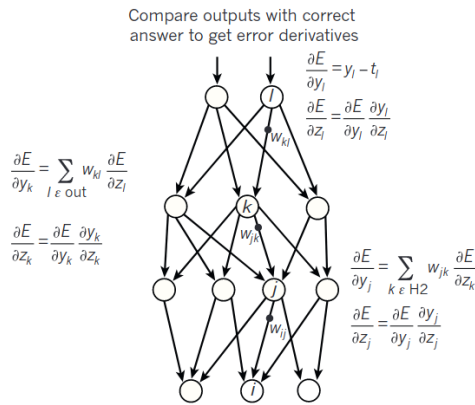


Εικόνα 17: Ένα αναδρομικό νευρωνικό δίκτυο. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [180]

2.6.2 Αλγόριθμοι Εκπαίδευσης Νευρωνικών Δικτύων

Τα βάρη ενός νευρωνικού δικτύου αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά του μέρη καθώς οι τιμές τους σε συνδυασμό με τις τιμές των εισόδων, όπως είδαμε παραπάνω, συντελούν στην έξοδο και άρα στην απόφαση του δικτύου για κάθε είσοδο. Όσο αυξάνεται ο αριθμός των νευρώνων και των συστάδων του δικτύου, αυξάνεται και ο αριθμός των παραμέτρων και άρα δυσκολεύει η εκπαίδευση. Έχουν προταθεί αρκετοί τρόποι εκπαίδευσης ενός νευρωνικού δικτύου και θα παρουσιάσουμε τους πιο σημαντικούς.

Ο σημαντικότερος αλγόριθμος της οπισθοδιάδοσης [61] (Backpropagation) μας δίνει μια μεθοδολογία εκπαίδευσης των βαρών μέσω της διάδοσης ενός όρου λάθους που μετρά το πόσο καλά μπορεί να προβλέψει το δίκτυο μια συγκεκριμένη τιμή. Λειτουργεί υπολογίζοντας την παράγωγο μιας αντικειμενικής συνάρτησης κόστους η οποία μετρά την απόδοση του δικτύου. Η πολύ απλή αλλά καίρια παρατήρηση είναι ότι η παράγωγος της συνάρτησης κόστους ως προς την είσοδο μπορεί να υπολογιστεί από την παράγωγο της εξόδου ως προς το προηγούμενο της επίπεδο, από όπου ισχύει ο ίδιος συλλογισμός. Σε αυτούς τους υπολογισμούς οι οποίοι πρέπει να γίνουν μαζικά και για κάθε νευρώνα βοηθά η χρήση καρτών γραφικών οι οποίες λόγω του μεγάλου επιπέδου παραλληλισμού που προσφέρουν μπορούν να μειώσουν αισθητά τον χρόνο εκπαίδευσης.

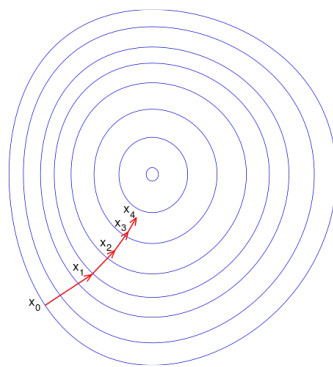


Εικόνα 18: Οπισθοδιάδοση σε ένα νευρωνικό δίκτυο. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [180]

Ο αλγόριθμος Gradient Descent [62] είναι ο κυριότερος αλγόριθμος βελτιστοποίησης στην μηχανική μάθηση. Χρησιμοποιείται για την εύρεση ελαχίστου σε μια συνάρτηση κόστους. Βασίζεται στην διαδικασία επιλογής ενός τυχαίου σημείου του πεδίου τιμών μιας συνάρτησης κόστους, τον υπολογισμό της κλίσης σε αυτό και την ανανέωση των βαρών με τιμές ανάλογες στο σημείο που ορίζει το αντίθετο διάνυσμα της κλίσης. Το μέγεθος της ανανέωσης των βαρών εξαρτάται από μια παράμετρο που ονομάζεται ρυθμός μάθησης (learning rate). Ο αλγόριθμος αυτός χρειάζεται πολλές επαναλήψεις της παραπάνω διαδικασίας και η εύρεση ενός ελαχίστου σε έναν χώρο δεν μας εξασφαλίζει ότι το ελάχιστο αυτό είναι και ολικό ελάχιστο. Αν ονομάσουμε J την συνάρτηση κόστους, γ τον ρυθμό μάθησης και w τα βάρη τότε ο κανόνας ανανέωσης των βαρών είναι ο:

$$w' = w - \gamma \nabla J(w) \quad (2.4)$$

όπου ∇ η κλίση. Οι αλγόριθμοι Gradient Descent και Backpropagation με τις διάφορες παραλλαγές τους συνδυάζονται για την εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων.

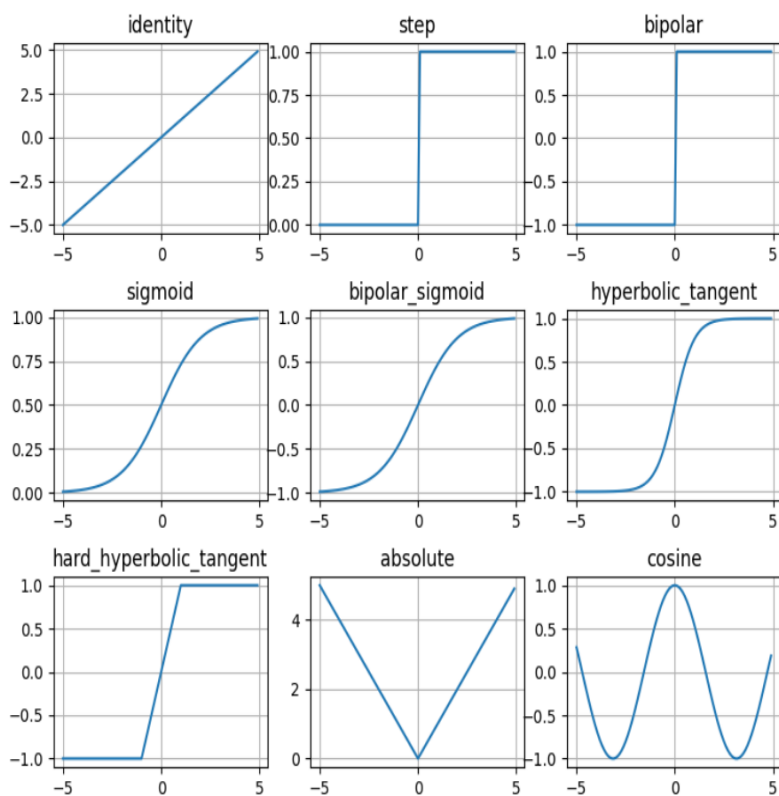


Εικόνα 19: Gradient Descent. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [179]

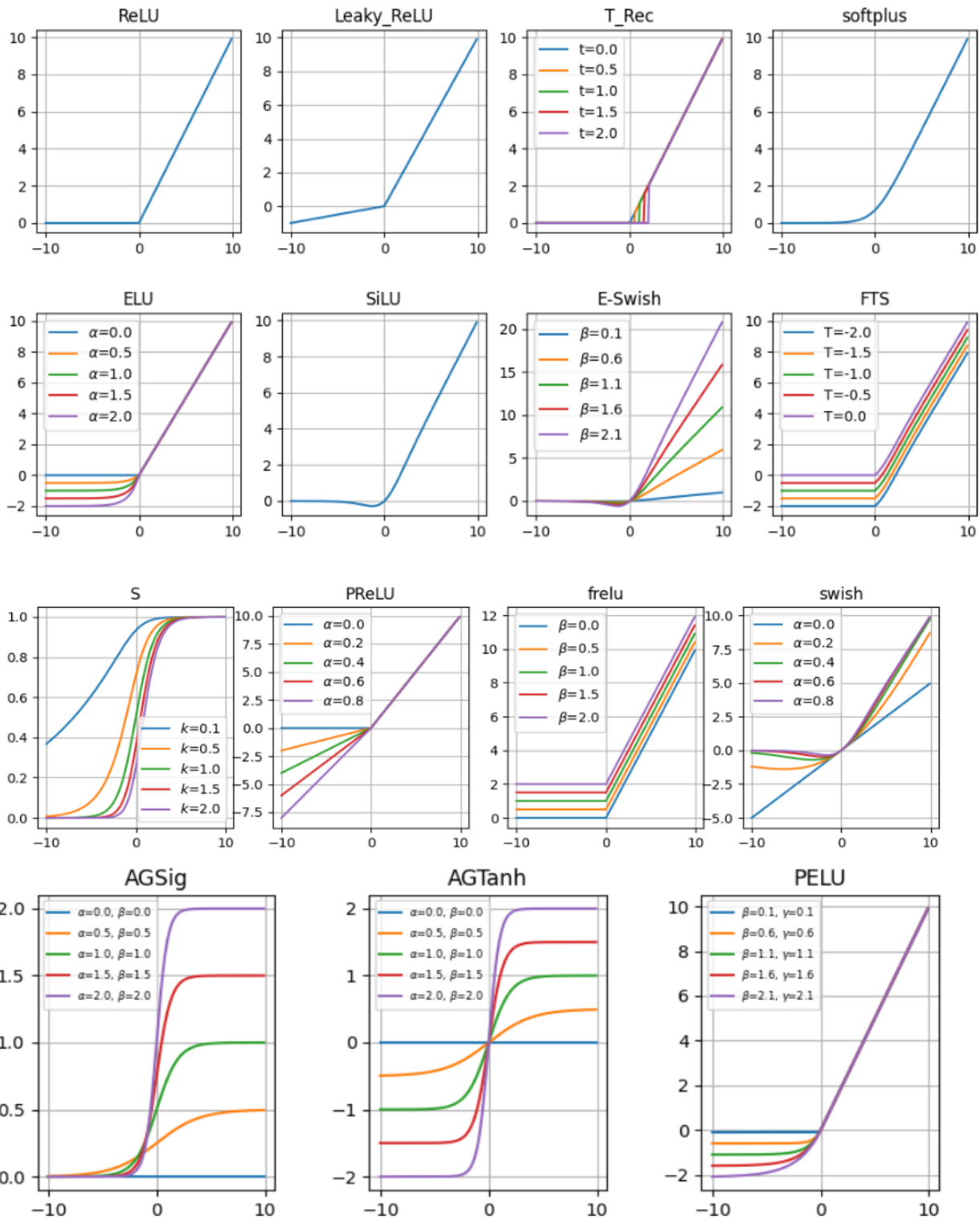
2.6.3 Συναρτήσεις ενεργοποίησης

Στην περιγραφή των νευρωνικών δικτύων που κάναμε, είδαμε την έννοια μιας μη γραμμικής συνάρτησης f η οποία έπαιρνε ως είσοδο το σταθμισμένο από τα βάρη άθροισμα των εισόδων ενός νευρώνα. Οι συναρτήσεις ενεργοποίησης [63] (activation functions) τοποθετούνται στα νευρωνικά δίκτυα για να τα βοηθήσουν να προσεγγίσουν μη γραμμικά μοτίβα στα δεδομένα. Σε σχέση με το βιολογικό πρότυπο ενός νευρωνικού δικτύου, ένας νευρώνας ενεργοποιείται ανάλογα με τα σήματα που λαμβάνει και με τη σειρά του προωθεί σήματα στους νευρώνες που είναι συνδεδεμένος. Έτσι και η συνάρτηση ενεργοποίησης μετατρέπει την είσοδο της σε μια έξοδο η οποία αποστέλλεται στο επόμενο επίπεδο.

Οι συναρτήσεις ενεργοποίησης εκτός από την ομοιότητα με τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα βοηθούν στην διατήρηση της τιμής της εξόδου του νευρώνα σε μια κλίμακα την οποία απαιτεί ο σχεδιασμός του μοντέλου. Αυτό βοηθά στο να μην υπάρχουν υπολογιστικά προβλήματα, όπως το να παίρνει ένας νευρώνας πολύ μεγάλες ή πολύ μικρές τιμές εισόδου οι οποίες από ένα όριο και πάνω ή κάτω δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν. Επίσης η μη γραμμική τους μορφή μας χρησιμεύει διότι χωρίς αυτές όσους νευρώνες και να προσθέταμε στο δίκτυο, η έξοδος του θα ήταν μια γραμμική μεταβολή της εισόδου. Ακόμη κάνουν την έξοδο διαφορίσιμη ως προς τα βάρη έτσι ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί η μέθοδος Gradient Descent. Στις εικόνες που ακολουθούν, παρουσιάζονται οι γραφικές παραστάσεις κάποιων συναρτήσεων ενεργοποίησης:



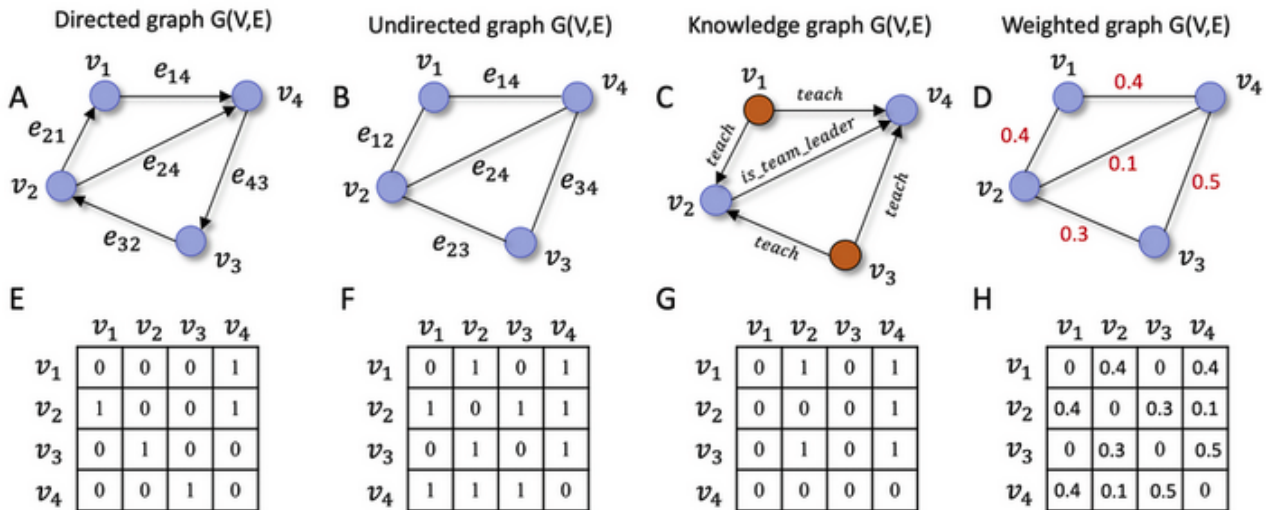
Εικόνα 20: Κλασσικές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [63]



Εικόνα 21: Μοντέρνες Συναρτήσεις Ενεργοποίησης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [63]

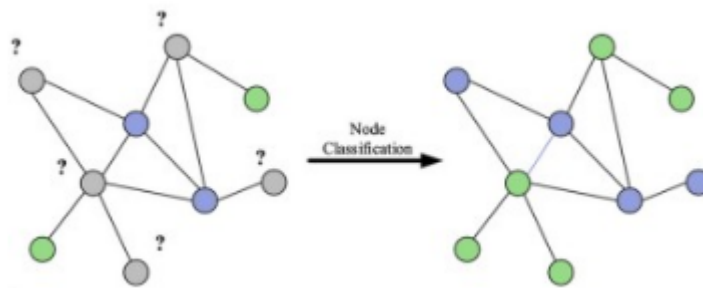
2.7 Μηχανική Μάθηση σε Γράφους

Έστω γράφος $G(V,E)$. Το V είναι το σύνολο των κορυφών του και το E το σύνολο των ακμών του. Κάθε γράφος μπορεί να αναπαρασταθεί με έναν πίνακα γειτνίασης A και να συνοδεύεται από έναν πίνακα χαρακτηριστικών X , διάστασης $m \times |V|$. Ο πίνακας X υποδεικνύει ότι ο κάθε κόμβος του γραφήματος συνοδεύεται από ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών m διαστάσεων που περιέχει πληροφορία για τον κόμβο αυτό. Τέλος με $N(u)$ συμβολίζουμε το σύνολο των γειτόνων του u (δηλαδή των κόμβων με τους οποίους ο u μοιράζεται μια ακμή) και $\text{deg}(u)$ τον βαθμό του ($\text{deg}(u) = |N(u)|$).



Εικόνα 22: Διάφοροι τύποι γράφων με τους πίνακες γειτνίασης τους
 Πηγή: Προσαρμοσμένη από [178]

Οι γράφοι είναι ένα ισχυρό μαθηματικό αντικείμενο το οποίο χρησιμοποιείται σε πάρα πολλές εφαρμογές για την μοντελοποίηση σύνθετων σχέσεων μεταξύ δεδομένων. Τα προβλήματα μάθησης τα οποία μπορούν να σχηματιστούν μέσω της αναπαράστασης με γράφους είναι αυτά της ταξινόμησης ετικετών κόμβων, της πρόβλεψης συνδέσμων, της ταξινόμησης γραφήματος και της αναζήτησης κοινοτήτων.



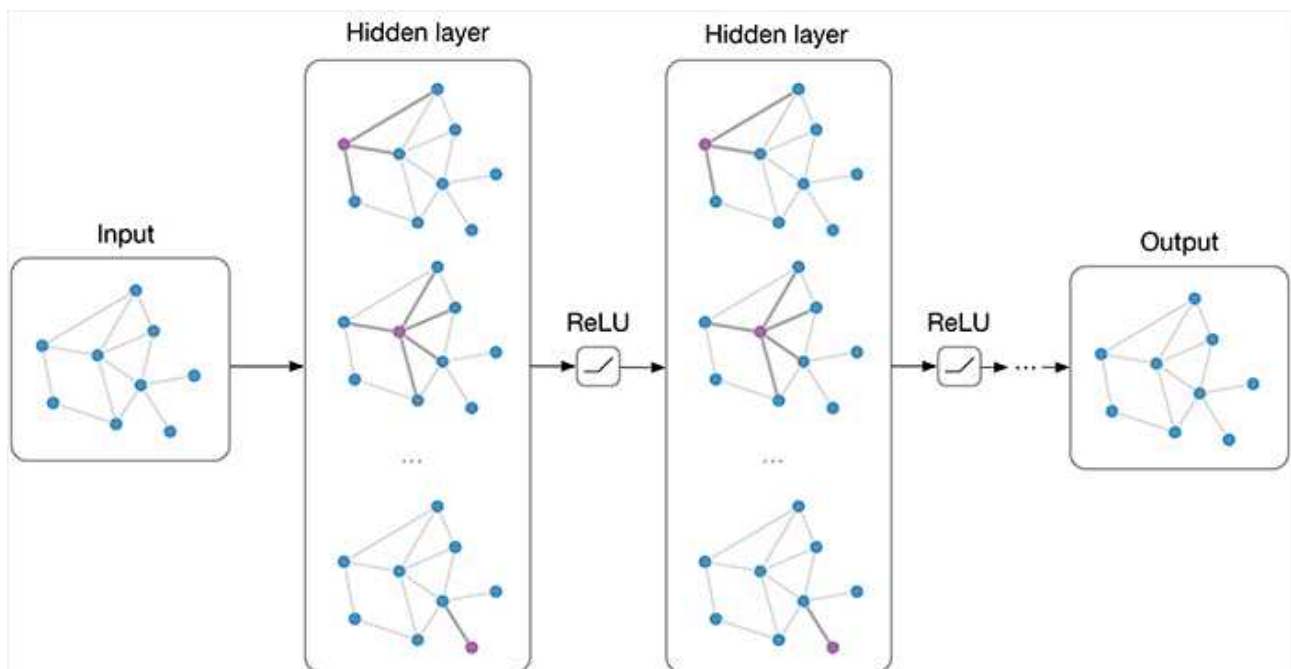
Εικόνα 23: Παράδειγμα προβλήματος ταξινόμησης ετικετών κόμβων. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [171]

2.7.1 Νευρωνικά δίκτυα γράφων (Graph Neural Networks)

Οι κλασικές μέθοδοι της βαθιάς μάθησης, μας παρέχουν χρήσιμα εργαλεία για την επεξεργασία Ευκλείδειων δομών δεδομένων όπως, για παράδειγμα, εικόνες και ήχους. Αν θέλουμε να επεκταθούμε σε δεδομένα με τη μορφή γράφου πρέπει να δημιουργήσουμε καινούργια μοντέλα.

Μια απλή αλλά μη αποτελεσματική προσέγγιση θα ήταν να χρησιμοποιήσουμε μια γνωστή αρχιτεκτονική νευρωνικών δικτύων (π.χ. Multi Layer Perceptron) στην οποία θα δώσουμε ως είσοδο τον πίνακα γειτνίασης \mathbf{A} του γράφου. Αυτή η προσέγγιση όμως έχει πολλά προβλήματα καθώς τα παραπάνω νευρωνικά δίκτυα θα μας δώσουν διαφορετικές εξόδους για διαφορετικές μεταθέσεις των κόμβων ενός πίνακα \mathbf{A} οι οποίες όμως δεν αλλάζουν την δομή του γράφου. Ακόμη, η εισαγωγή ενός καινούργιου κόμβου στον γράφο δεν θα ήταν δυνατή καθώς θα έπρεπε να αλλάζε και να εκπαιδευόταν από την αρχή το μοντέλο.

Η βασική αρχιτεκτονική η οποία έρχεται να αντιμετωπίσει το παραπάνω πρόβλημα είναι αυτή των Graph Neural Networks (GNN) [64]. Σκοπός ενός GNN είναι να μάθει μια αναπαράσταση \vec{z}_u σε έναν χώρο μικρής διάστασης για κάθε κορυφή u του γραφήματος. Η διαδικασία μάθησης των αναπαράστασεων βασίζεται στην τεχνική neural message passing [65], κατά την οποία γίνεται ανταλλαγή μηνυμάτων κάθε κόμβου με τους γείτονές του και οδηγεί μέσω μιας διαδικασίας μάθησης στην τελική του αναπαράσταση.



Εικόνα 24: Ένα νευρωνικό δίκτυο γράφων. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [177]

2.7.2 Neural message passing

Η βασική ιδέα πίσω από αυτή την διαδικασία είναι ότι για κάθε κόμβο, η αναπαράστασή του εξαρτάται από την γειτονιά του, η οποία ορίζει έναν γράφο υπολογισμού (computational graph).

Αν αρχικοποιήσουμε την αναπαράσταση του κάθε κόμβου ως το αρχικό διάνυσμα χαρακτηριστικών του, \vec{x}_u , τότε για κάθε επανάληψη της διαδικασίας έχουμε:

$$\vec{h}_u^0 = \vec{x}_u \quad (2.5)$$

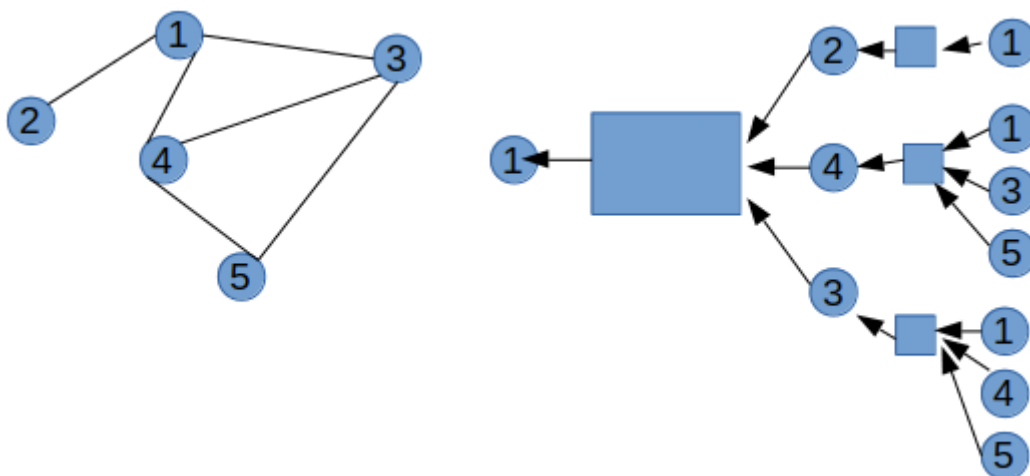
$$\vec{m}_u^{l+1} = \text{AGGREGATE}(\vec{h}_v^l, \forall v \in N(u)) \quad (2.6)$$

$$\vec{h}_u^{l+1} = \text{UPDATE}(\vec{h}_u^l, \vec{m}_u^{l+1}) \quad (2.7)$$

Στις παραπάνω σχέσεις ονομάζουμε \vec{m}_u^l το μήνυμα που λαμβάνει ο κόμβος u μετά από l επίπεδα συνάθροισης πληροφορίας από τους γείτονες του. Ακόμη ονομάζουμε \vec{h}_u^l την αντίστοιχη αναπαράστασή του.

Οι συναρτήσεις AGGREGATE (συνάθροιση) και UPDATE (ανανέωση) θα υπολογιστούν από νευρωνικά δίκτυα. Η AGGREGATE πρέπει να δίνει ίδια αποτελέσματα για διάφορες μεταθέσεις της ίδιας εισόδου, ώστε να αποφεύγουμε ανάλογα προβλήματα που προκύπτουν από την χρήση διαφορετικών πινάκων γειτνίασης για τον ίδιο γράφο που περιγράψαμε στην προηγούμενη ενότητα.

Μετά από L επαναλήψεις, η τελική αναπαράστασή ενός κόμβου \vec{z}_u έχει λάβει πληροφορία από όλους τους κόμβους που απέχουν L από αυτόν (L - hop Neighbourhood).



Εικόνα 25: Ο τρόπος με τον οποίο ένας κόμβος λαμβάνει πληροφορίες από τους γείτονές του.

2.7.3 Συνελικτικά δίκτυα γράφων (Graph Convolutional Networks)

Τα συνελικτικά δίκτυα γράφων [66] (Graph Convolutional Networks, GCN) καλούνται να γενικεύσουν την ιδέα της συνέλιξης (convolution) που απαντάται στα συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα [67], στο πεδίο των γραφημάτων.

Ο κανόνας με τον οποίο δημιουργείται η αναπαράσταση του κάθε κόμβου σε κάθε επίπεδο l (layer) είναι ο εξής:

$$\vec{h}_v^0 = \vec{x}_v \quad (2.8)$$

$$\vec{h}_v^{l+1} = \sigma \left(\mathbf{W}_l \sum_{u \in N(v)} \frac{\vec{h}_u^l}{\sqrt{(|N(v)|+1) * (|N(u)|+1)}} + \mathbf{B}_l \frac{\vec{h}_v^l}{|N(v)|+1} \right) \quad (2.9)$$

$$\vec{z}_v = \vec{h}_v^L \quad (2.10)$$

Η σ είναι μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης (πχ ReLU). Ο \mathbf{W}_k είναι ο πίνακας βαρών που καθορίζει την συνάθροιση πληροφορίας από τους γείτονες του κόμβου προς ανανέωση και ο \mathbf{B}_k είναι αυτός που καθορίζει την μετατροπή της πληροφορίας της αναπαράστασης του στο προηγούμενο επίπεδο.

Οι πίνακες βαρών που εμπλέκονται στην παραπάνω διαδικασία μπορούν να μαθευτούν αν τα \vec{z}_u προωθηθούν σε κάποια συνάρτηση απώλειας (loss function) την οποία θα βελτιστοποιήσουμε με τους κλασικούς τρόπους που συναντάμε στην μηχανική μάθηση (πχ Gradient Descent). Ο τρόπος με τον οποίο θα εκπαιδεύουμε τα μοντέλα μας για κάθε περίπτωση θα παρουσιαστεί σε μεταγενέστερη ενότητα.

Προκειμένου να έχουμε αποδοτική εκπαίδευση, θα πρέπει να εκφράσουμε τον παραπάνω κανόνα ανανέωσης των αναπαραστάσεων με την μορφή πίνακα. Για να το πετύχουμε αυτό θα ορίσουμε $\mathbf{H}^l = [\vec{h}_1^l, \dots, \vec{h}_{|V|}^l]^T$ και με την βοήθεια ενός διαγώνιου πίνακα \mathbf{D} με:

$$\mathbf{D}_{v,v} = |N(v)| \Rightarrow \mathbf{D}_{v,v}^{-1} = \frac{1}{|N(v)|} \quad (2.11)$$

προκύπτει ο κανόνας ανανέωσης των βαρών:

$$\mathbf{H}^{l+1} = \sigma \left(\mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{H}^l \mathbf{W}_l^T + \mathbf{H}^l \mathbf{B}_l^T \right) \quad (2.12).$$

Τα συνελικτικά δίκτυα γράφων έχουν αρκετές ενδιαφέρουσες ιδιότητες. Αρχικά παρατηρούμε ότι οι παράμετροι του μοντέλου έχουν υπογραμμικό πλήθος σε σχέση με τον αριθμό των κόμβων αφού οι πίνακες βαρών μοιράζονται από όλους τους κόμβους. Για τον ίδιο λόγο το μοντέλο μπορεί να εφαρμοστεί σε νεοαφιχθείς κόμβους αλλά και σε διαφορετικούς γράφους από τον αρχικό.

2.7.4 GraphSAGE

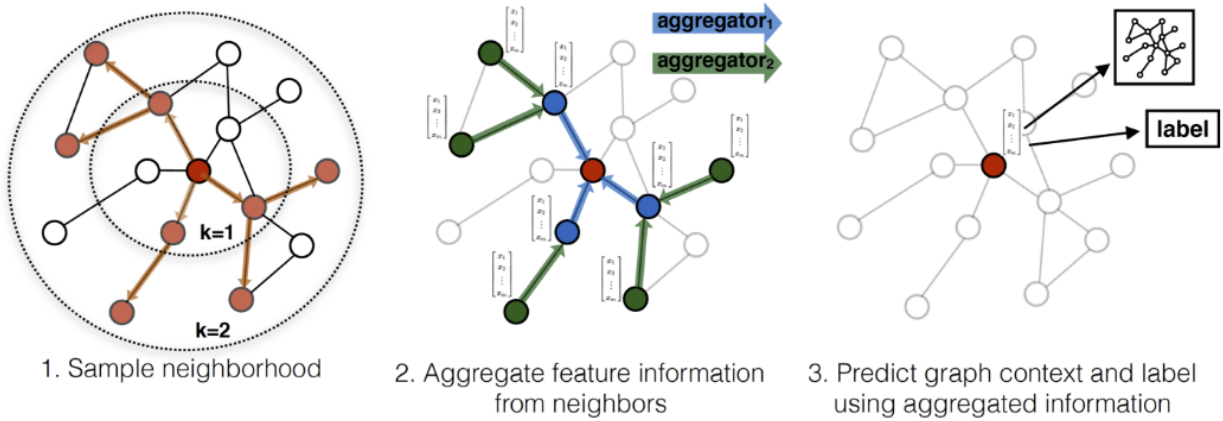
Το μοντέλο GraphSAGE [68] έχει πιο ευέλικτη αρχιτεκτονική η οποία επιτρέπει την χρήση διαφορετικών συναρτήσεων συνάθροισης (AGGREGATE) και συνενώνει (concatenate) τα μηνύματα του κάθε κόμβου από την γειτονιά του με την αναπαράστασή του στο προηγούμενο επίπεδο (layer) αντί να τα αθροίζει. Ειδικότερα:

$$\vec{h}_v^{l+1} = \sigma([\mathbf{W}_l \text{AGGREGATE}(\{\vec{h}_u^l, \forall u \in N(v)\}), \mathbf{B}_l \vec{h}_v^l]) \quad (2.13)$$

Κάποιες από τις συναρτήσεις AGGREGATE που έχουν προταθεί είναι οι συναρτήσεις μέσου όρου, ένα νευρωνικό δίκτυο LSTM ή ένα Element-wise Pooling μέγιστης ή μέσης τιμής.

Σε κάθε επίπεδο l μπορούμε να εφαρμόσουμε l_2 Normalization έτσι ώστε όλα τα διανύσματα αναπαράστασης των κόμβων να είναι στην ίδια κλίμακα. Κάποιες φορές αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της επίδοσης του μοντέλου.

Η γειτονιά ενός κόμβου μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτούσια, ή να δειγματοληφθούν κόμβοι που ανήκουν σε αυτή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της πολυπλοκότητας, και άρα την εφαρμογή της μεθόδου σε μεγάλους γράφους στους οποίους η χρήση όλου του πίνακα γειτνίασης θα ήταν ασύμφορη.



Εικόνα 26: GraphSAGE. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [68]

2.7.5 Graph Attention Networks

Τα Graph Attention Networks [69] προτάθηκαν με σκοπό την απόδοση διαφορετικής σημασίας στους γείτονες ενός κόμβου με έναν τρόπο που είναι αποδοτικός ως προς την υπολογιστική και την χωρική πολυπλοκότητα του μοντέλου.

Έστω ότι έχουμε έναν μηχανισμό προσοχής [70] (attention mechanism) a με τον οποίο θα υπολογίσουμε τους συντελεστές προσοχής (attention coefficients) e_{vu} της κάθε ακμής.

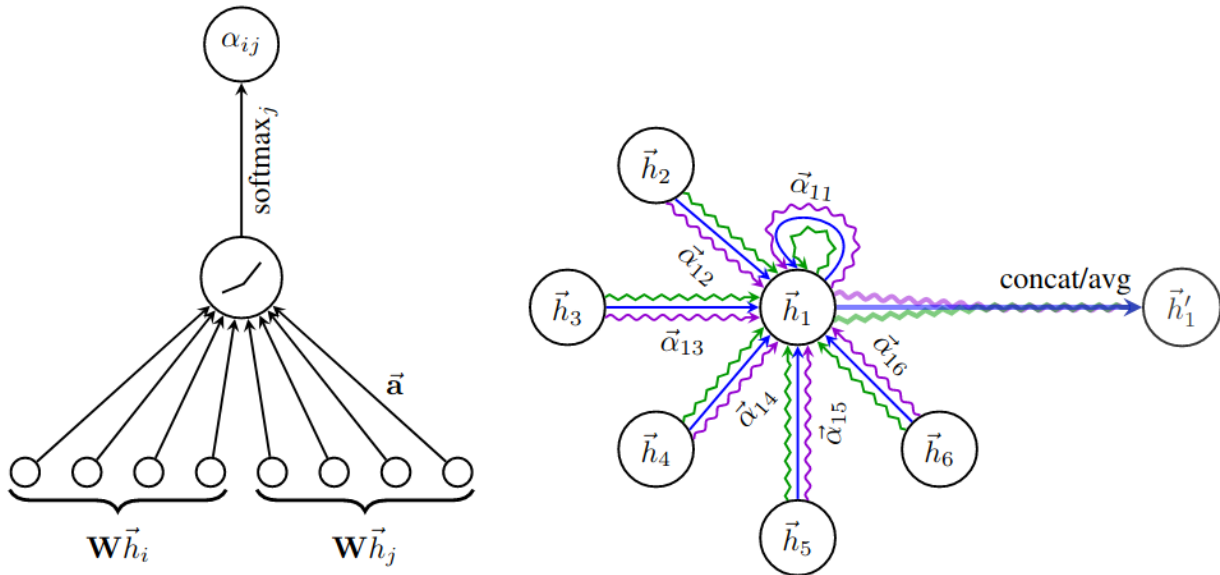
Ο e_{vu} υποδεικνύει την σημασία του μηνύματος του κόμβου v στον κόμβο u , υπολογίζεται ως $e_{vu} = a(\mathbf{W}^l \vec{h}_u^{l-1}, \mathbf{W}^l \vec{h}_v^{l-1})$ και κανονικοποιείται προκειμένου η γειτονιά ενός κόμβου να έχει βάρη με άθροισμα 1:

$$a_{vu} = \frac{\exp(e_{vu})}{\sum_{k \in N(v)} \exp(e_{vk})} \quad (2.14)$$

έτσι ώστε το σταθμισμένο άθροισμα κάθε \vec{h}_v να ισούται με:

$$\vec{h}_v^l = \sigma \left(\sum_{u \in N(v)} a_{vu} \mathbf{W}^l \vec{h}_u^{l-1} \right) \quad (2.15).$$

Η διαδικασία αυτή είναι ανεξάρτητη της επιλογής του μηχανισμού προσοχής (ο οποίος μπορεί να είναι για παράδειγμα ένα νευρωνικό δίκτυο ή μια ένωση μηχανισμών προσοχής), τα βάρη του οποίου εκπαιδεύονται μαζί με το αρχικό μοντέλο.



Εικόνα 27: Graph attention network με έναν (αριστερά) και τρεις (δεξιά) μηχανισμούς προσοχής
Πηγή: Προσαρμοσμένη από [69]

2.7.6 Το πρόβλημα της υπερεξομάλυνσης (oversmoothing)

Ένα από τα προβλήματα των νευρωνικών δικτύων σε γράφους είναι αυτό της υπερεξομάλυνσης [71] κατά το οποίο όταν στοιβάζουμε πολλά επίπεδα στο μοντέλο μας, όλες οι αναπαραστάσεις των κόμβων τείνουν στην ίδια τιμή με αποτέλεσμα την αδυναμία του μοντέλου να ξεχωρίσει τους κόμβους μεταξύ τους.

Ένας τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος αυτού που προτάθηκε [72] αντλεί από την ιδέα των Skip Connections [73]. Με αυτό τον τρόπο δημιουργούμε μίξη βαθιών και ρηχών GNN μοντέλων που είναι ικανά να μάθουν την συνάρτηση $F(x) = x$ και να ξεπεράσουν το πρόβλημα που μπορεί να δημιουργήσουν αχρείαστα επίπεδα GNN.

Έτσι, ένα παράδειγμα ενός GNN επιπέδου είναι το:

$$\vec{h}_v^{l+1} = \text{COMBINE}(\sigma(\mathbf{W}_l \text{AGGREGATE}(\{\vec{h}_u^l, \forall u \in N(v)\})), \vec{h}_v^l) \quad (2.16)$$

με τις AGGREGATE, COMBINE να μπορούν να οριστούν ανάλογα με το πρόβλημα.

Αν θέλουμε να αυξήσουμε την εκφραστικότητα ενός GNN με λίγα επίπεδα, αυτό μπορούμε να το κάνουμε σε κάθε ένα από αυτά. Ειδικότερα ένα βαθύ νευρωνικό δίκτυο θα μπορούσε να είναι μέρος ενός επιπέδου, ή να βρίσκεται πριν ή και μετά τα στοιβαγμένα GNN επίπεδα με αποτέλεσμα να συμμετέχει στην μάθηση χωρίς να συμμετέχει στην διαδικασία neural message passing.

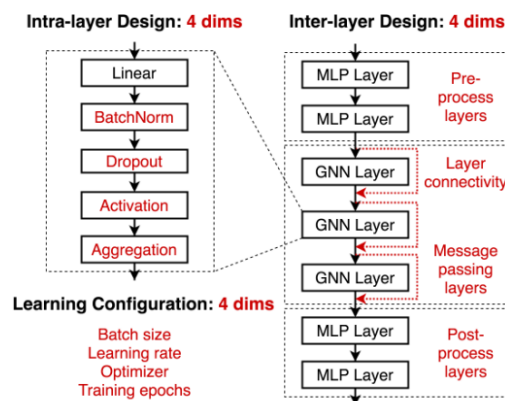
2.7.7 Ένα προτεινόμενος χώρος σχεδιασμού Νευρωνικών Δίκτυων Γράφων

Πρόσφατα [74] προτάθηκε μία γενική αρχιτεκτονική για κάθε εσωτερικό επίπεδο (layer) ενός GNN το οποίο αποτελείται από κλασικές τεχνικές που συναντά κανείς στην βαθιά μάθηση αλλά και μέρη από τα προηγούμενα κεφάλαια. Αυτό το εσωτερικό επίπεδο, τοποθετείται σε έναν γενικό χώρο σχεδιασμού (design space) νευρωνικών δικτύων γράφων με σκοπό την πρακτική τους εφαρμογή και την χρήση τους μαζί με προϋπάρχουσες τεχνικές.

Το κάθε εσωτερικό επίπεδο αποτελείται από:

- Έναν γραμμικό μετασχηματισμό της εισόδου (Linear)
- Batch Normalization [75]
- Dropout [76]
- Συνάρτηση ενεργοποίησης
- Μηχανισμό Προσοχής
- Συνάρτηση AGGREGATE

Επίσης στην ίδια εργασία προτάθηκε η χρήση πολυστρωματικών νευρωνικών δικτύων πριν και μετά τα επίπεδα GNN. Αυτά χρησιμεύουν ως εξαγωγείς χαρακτηριστικών (features extractors). Ακόμη, προτείνεται η χρήση Skip Connections.



Εικόνα 28: Χώρος Σχεδίασης Νευρωνικών Δικτύων Γράφων. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [74]

2.7.8 Επαγωγική (inductive) και μεταγωγική (transductive) μάθηση

Ορίζουμε ως επαγωγική μάθηση την διαδικασία κατά την οποία προσπαθούμε να χρησιμοποιήσουμε την γνώση που έχουμε λάβει από ένα training set, για την πρόβλεψη καινούριων δεδομένων ενός test set.

Αντιθέτως, μεταγωγική είναι η μάθηση κατά την οποία όλα τα δεδομένα (test set και training set) είναι γνωστά χωρίς να γνωρίζουμε την κλάση που ανήκουν τα δεδομένα του test set, τα χρησιμοποιούμε για να λάβουμε πληροφορίες για την δομή των δεδομένων κατά τη εκπαίδευση.

2.7.9 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων σε Γράφους και κατηγορίες προβλημάτων μάθησης

Ο τρόπος με τον οποίο εκπαιδεύουμε τα GNN [75,pp 68-74] εξαρτάται από το πρόβλημα μάθησης που έχουμε ορίσει το οποίο απαιτεί με την σειρά του διαφορετικές συναρτήσεις απώλειας, οι οποίες θα βοηθήσουν μέσω του αλγορίθμου της οπισθοδιάδοσης (Backpropagation) στην ανανέωση των βαρών προς εκπαίδευση που παρουσιάσαμε στα προηγούμενα κεφάλαια.

Θα πρέπει να διακρίνουμε τρία σύνολα κόμβων τα οποία προκύπτουν από τον τρόπο που ενεργεί το μοντέλο κατά την εκπαίδευση στα μέλη τους. Τα σύνολα αυτά είναι τα εξής:

- Το V_{train} , που περιέχει τους κόμβους που συμβάλλουν στην διαδικασία neural message passing και στην συνάρτηση απώλειας που χρησιμοποιούμε καθώς γνωρίζουμε σε ποια κλάση ανήκουν.
- Το $V_{transductive}$, που περιέχει κόμβους που δεν γνωρίζουμε σε ποια κλάση ανήκουν, συμβάλλουν στην διαδικασία neural message passing και όχι στην συνάρτηση απώλειας που χρησιμοποιούμε.
- Το $V_{inductive}$, που περιέχει κόμβους που αγνοούνται κατά την εκπαίδευση.

Τα σύνολα αυτά ορίζονται ανάλογα με τον τρόπο που θέλουμε να εκπαιδεύσουμε το μοντέλο μας.

Το κυριότερο πρόβλημα μάθησης είναι αυτό της Ταξινόμησης Κορυφών (Node Classification), στο οποίο θέλουμε να προβλέψουμε την κλάση του κάθε κόμβου μέσω της συνάρτησης απώλειας

$$L = \sum_{u \in V_{train}} -\log \left(\sum_{i=1}^C \vec{y}_u[i] \frac{\exp(\vec{z}_u^T \vec{w}_i)}{\sum_{j=1}^C \vec{z}_u^T \vec{w}_j} \right) \quad (2.17)$$

η οποία είναι η κλασική log-likelihood. Το \vec{y}_u είναι ένα one-hot διάνυσμα που δείχνει σε ποια από τις C κλάσεις ανήκει η κορυφή u, το \vec{z}_u είναι ένα d-διάστατο διάνυσμα που προκύπτει από το τελευταίο επίπεδο του μοντέλου μας και τα \vec{w}_j είναι διανύσματα παραμέτρων προς εκπαίδευση.

Επίσης, συχνά αντιμετωπίζουμε το πρόβλημα Ταξινόμησης Γράφων (Graph Classification), στο οποίο θέλουμε να προβλέψουμε την κλάση του κάθε γράφου χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση απώλειας ανάλογη με αυτή της ταξινόμησης κορυφών. Το μοντέλο μας σε αυτή την περίπτωση

πρέπει να υπολογίζει αναπαραστάσεις \vec{z}_G για τον κάθε γράφο που περιέχει ένα training set T . Για να το κάνει αυτό πρέπει να συναθροίσει την πληροφορία που παράγει το τελευταίο του επίπεδο για κάθε κόμβο, \vec{z}_v . Οι συναρτήσεις που έχουν προταθεί [78] για μικρούς σχετικά γράφους είναι οι:

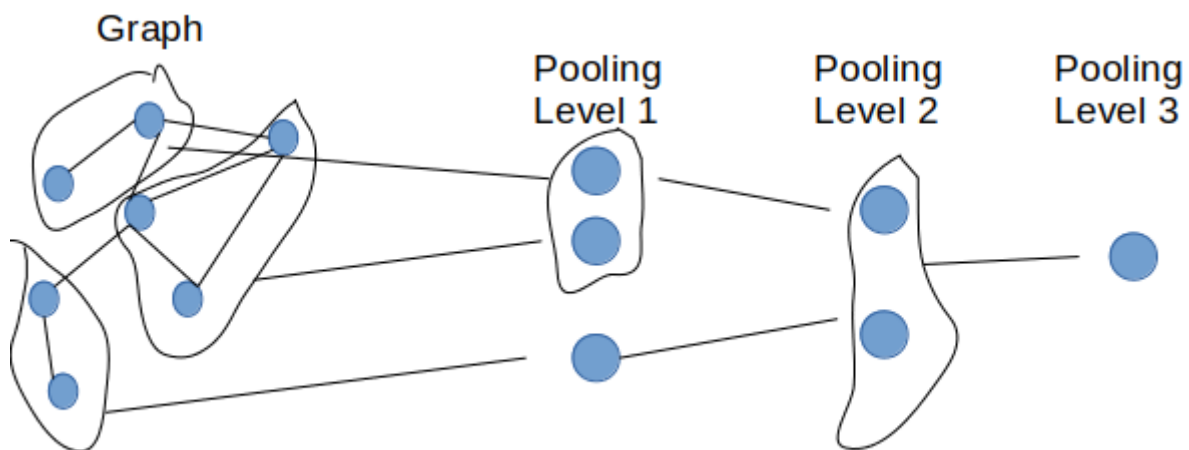
- $\vec{z}_G = \text{Mean}(\vec{z}_v \in R^d, \forall v \in G)$ (2.18)

- $\vec{z}_G = \text{Max}(\vec{z}_v \in R^d, \forall v \in G)$ (2.19)

- $\vec{z}_G = \text{Summation}(\vec{z}_v \in R^d, \forall v \in G)$ (2.20).

Το θέμα με τις συναρτήσεις αυτές όταν προσπαθούμε να τις εφαρμόσουμε σε μεγάλους γράφους είναι ότι χάνουμε πληροφορία. Μια πιθανή λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι η τεχνική Differentiable Pooling [79] κατά την οποία στους γράφους επιδρούν δύο GNN, ένα για την δημιουργία αναπαραστάσεων κόμβων και ένα για την ταξινόμηση κόμβων σε επίπεδα συστάδων οι οποίες δημιουργούν έναν κόμβο “αντιπρόσωπο” που εκφράζει όλους τους κόμβους της συστάδας και συμβάλλει μόνο αυτός σε μία από τις προηγούμενες συναρτήσεις.

Σχηματικά:



Εικόνα 29 : Differentiable Pooling

Ακόμη στο πλαίσιο ολόκληρων των γράφων μπορούμε να ορίσουμε προβλήματα παλινδρόμησης (Regression) κατά τα οποία ο κάθε γράφος έχει σαν ετικέτα ένα διάνυσμα συνεχών τιμών και γίνεται χρήση της συνάρτησης απώλειας τετραγωνισμένου σφάλματος:

$$L = \sum_{G_i \in T} \|MLP(\vec{z}_{G_i}) - \vec{y}_{G_i}\|_2^2 \quad (2.21).$$

Τέλος, παρουσιάζουμε το πρόβλημα της Σχεσιακής Πρόβλεψης (Relation Prediction) κατά την οποία θέλουμε να κάνουμε προβλέψεις σε επίπεδο ακμών. Για να γίνει αυτό πρέπει να οριστεί κάποια συνάρτηση συσχέτισης ακμών όπως το εσωτερικό γινόμενο των αναπαραστάσεων των κόμβων που ανήκουν στην ακμή, ή ένα γραμμικό μοντέλο με είσοδο την συνένωση τους. Το πρόβλημα της σχεσιακής πρόβλεψης είναι unsupervised / self-supervised. Άρα πρέπει να ορίσουμε τις ετικέτες

και τον τρόπο που θα χωρίσουμε τα datasets. Γενικά θα πρέπει να κρύψουμε κάποιες ακμές και να βάλουμε το μοντέλο μας να προβλέψει ότι αυτές υπάρχουν.

2.7.10 Ενίσχυση Αραιών Γράφων (Sparse Graphs Augmentation)

Σε αρκετές περιπτώσεις, έχουμε να αντιμετωπίσουμε το πρόβλημα κατά το οποίο ο γράφος μας είναι αραιός. Έχει προταθεί η προσθήκη εικονικών ακμών “virtual edges” [65] για την συντόμευση μονοπατιών κατά την οποία, διαισθητικά, χρησιμοποιούμε έναν καινούργιο πίνακα γειτνίασης της μορφής $A' = \sum A^i$ για μικρά i .

Επιπροσθέτως, οι [64] προτείνουν την χρήση εικονικών κόμβων “supersource nodes” οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι με όλους τους άλλους κόμβους με αποτέλεσμα όλες οι αποστάσεις στον γράφο να είναι ίσες με 2. Αυτό αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του neural message passing στον γράφο.

2.7.11 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών κόμβων (Node Feature Extraction)

Αν ο γράφος μας δεν έχει χαρακτηριστικά για τους κόμβους του, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε απλές λύσεις όπως να αρχικοποιήσουμε ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών με τυχαίες ή μοναδιαίες τιμές για κάθε κόμβο, ή ένα one-hot διάνυσμα που τον προσδιορίζει μοναδικά.

Στην περίπτωση που θέλουμε να προσθέσουμε πιο εκφραστικά χαρακτηριστικά, μπορούμε να επιλέξουμε κάποιον από τους παρακάτω τρόπους:

- Βαθμός κόμβου $\text{deg}(u)$ [75, p 11]:
Η πιο απλή μετρική που χαρακτηρίζει έναν κόμβο.
- Κεντρικότητα ιδιοδιανυσμάτων e_u (eigenvector centrality) [75, pp 11-12]:
Αυτή η μετρική εξαρτάται από το πόσο σημαντικός είναι ο κόμβος αλλά και πόσο σημαντικοί είναι οι γείτονές του. Μαθηματικά, έχουμε την αναδρομική σχέση:

$$e_u = \frac{1}{\lambda} \sum_{v \in V} A_{u,v} e_v, \forall u \in V \quad (2.22)$$

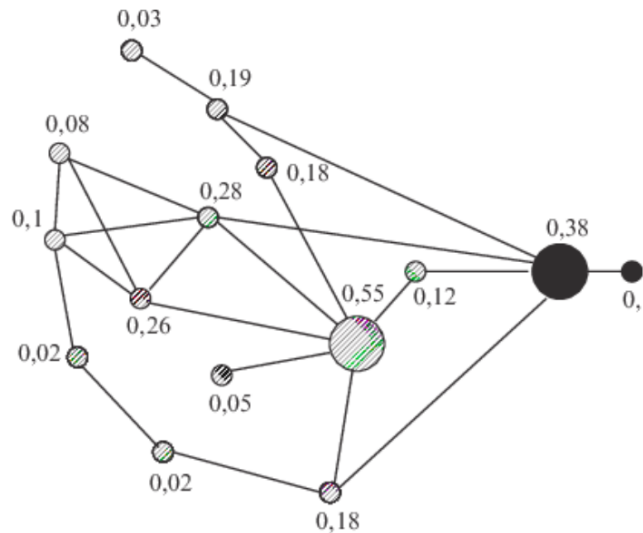
της οποίας η λύση προκύπτει από το ιδιοδιάνυσμα με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή του A .

- Συντελεστής συσταδοποίησης c_u (Clustering Coefficient) [75, pp 12-13]:
Αυτή η μετρική εκφράζει το πόσο συνδεδεμένοι είναι οι κόμβοι και οι γείτονές τους μεταξύ τους και δίνεται από τον τύπο:

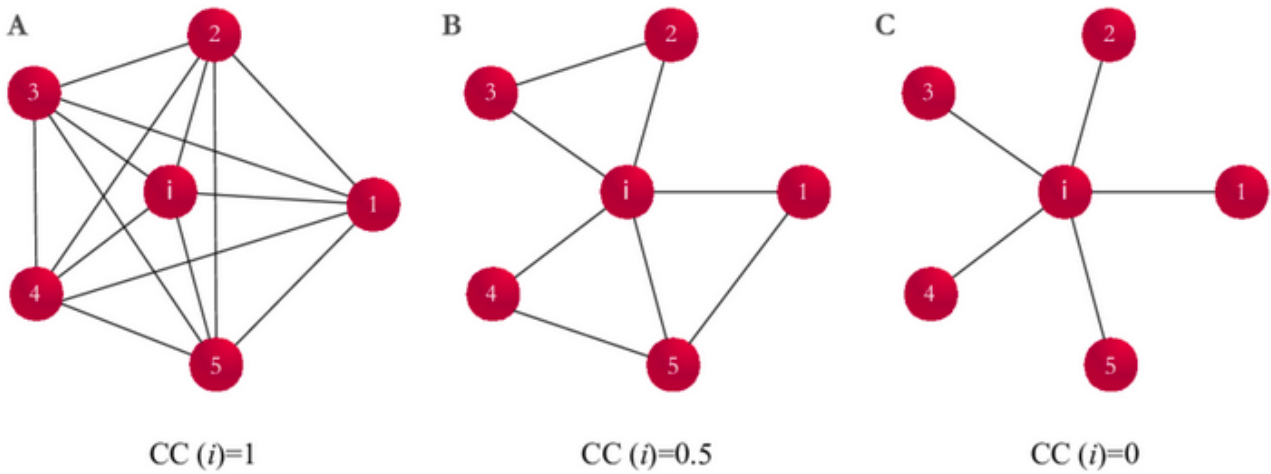
$$c_u = \frac{|(v_1, v_2) \in E : v_1, v_2 \in N(u)|}{2 * \text{deg}(u)}$$

- DeepWalk [80]: Μια διαδικασία μάθησης η οποία αρχικά δημιουργεί μονοπάτια με τυχαίους περιπάτους για να εξάγει τοπικές δομές και μετά τα χρησιμοποιεί μέσω του αλγορίθμου SkipGram για να μάθει χαρακτηριστικά κόμβων που εξαρτώνται από αυτήν την τοπικότητα.

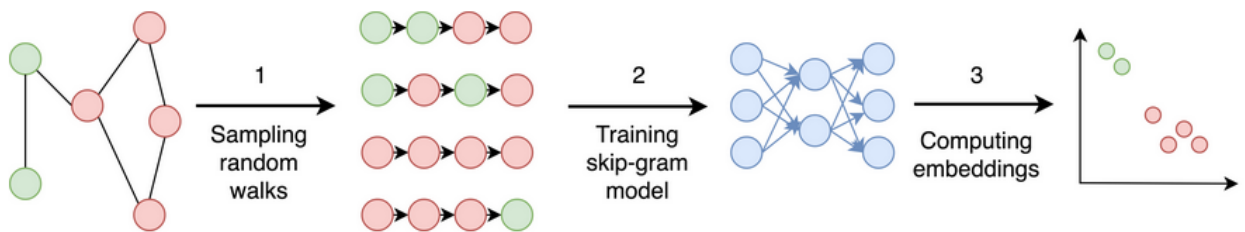
Η λίστα αυτή δεν είναι εξαντλητική, πολλοί άλλοι αλγόριθμοι έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται στην πράξη.



Εικόνα 30: Παράδειγμα Κεντρικότητας Ιδιοδιανυσμάτων σε γράφο. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [176]



Εικόνα 31: Παράδειγμα συντελεστή συσταδοποίησης του κόμβου i σε τρεις γράφους. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [175]



Εικόνα 32: Deepwalk Πηγή: Προσαρμοσμένη από [187]

2.7.12 Δειγματοληψία κόμβων σε πυκνούς και μεγάλους γράφους

Αν ο γράφος μας είναι πυκνός, τότε η διαδικασία neural message passing μπορεί να έχει μεγάλο υπολογιστικό κόστος, ενώ αν ο γράφος είναι μεγάλος το μοντέλο μπορεί να μην χωρά στην μνήμη. Για να αντιμετωπιστούν προβλήματα σαν τα παραπάνω και για να αποφύγουμε απλοϊκές λύσεις που χάνουν σημαντική ποσότητα πληροφορίας όπως το να τρέχουμε neural message passing σε υποσύνολα κορυφών αφαιρώντας τις ακμές τους, έχει προταθεί [68] το εξής:

Επιλέγουμε ένα υποσύνολο κόμβων για ένα training batch και μετά δειγματοληπτούμε τους γείτονες του κάθε κόμβου που θα συμμετέχουν στη neural message passing με αποτέλεσμα να έχουμε αναπαραστάσεις με αναμενόμενες τιμές κοντά σε αυτές που θα είχαν αν είχαμε χρησιμοποιήσει όλους τους γείτονες.

2.8 Μη ισορροπημένα δεδομένα στην Μηχανική Μάθηση

Ένα σύνολο δεδομένων είναι μη ισορροπημένο όταν τα δεδομένα τα οποία ανήκουν σε μια ή περισσότερες κλάση είναι πολύ λιγότερα από τα δεδομένα των άλλων κλάσεων [81]. Ένα μη ισορροπημένο σύνολο δεδομένων δημιουργεί προβλήματα στους περισσότερους αλγορίθμους μάθησης, καθώς μαθαίνουν με την υπόθεση ότι οι κλάσεις είναι σχετικά ισορροπημένες. Το γεγονός ότι η διαδικασία μάθησης συναντά λίγους αντιπρόσωπους μιας κλάσης προκαλεί την αδυναμία σχηματισμού κανόνων για την αναγνώριση τους. Τα μη ισορροπημένα δεδομένα είναι σύννητες φαινόμενο σε διάφορους τομείς και έχουν σχηματιστεί διάφοροι τρόποι για την αντιμετώπιση τους.

Οι τεχνικές υπερδειγματοληψίας μετασχηματίζουν τα δεδομένα που ανήκουν στις μικρότερες κλάσεις έτσι ώστε να παράξουν καινούρια συνθετικά δεδομένα που μοιάζουν με αυτά και υποθέτουν ότι ανήκουν στην ίδια κλάση με τα πραγματικά. Μπορεί να γίνει με απλοϊκό τρόπο όπως η τυχαία υπερδειγματοληψία κατά την οποία επιλέγεται ένα υποσύνολο της μικρότερης κλάσης και αντιγράφεται με αποτέλεσμα το ίδιο παράδειγμα να υπάρχει παραπάνω από μια φορά στο σύνολο δεδομένων. Αντιθέτως, υπάρχουν και σύνθετες τεχνικές όπως η τεχνική υπερδειγματοληψίας με συνθετική μειονότητα (SMOTE). Στην SMOTE, εισάγονται καινούργια δεδομένα τα οποία αποτελούνται από το άθροισμα των χαρακτηριστικών του κάθε παραδείγματος με έναν τυχαίο αριθμό στο διάστημα $[0,1]$ πολλαπλασιασμένο με την διαφορά των διανυσμάτων του παραδείγματος και των k κοντινότερων γειτόνων του. Η μέθοδος αυτή έχει πολλές διαφορετικές παραλλαγές.

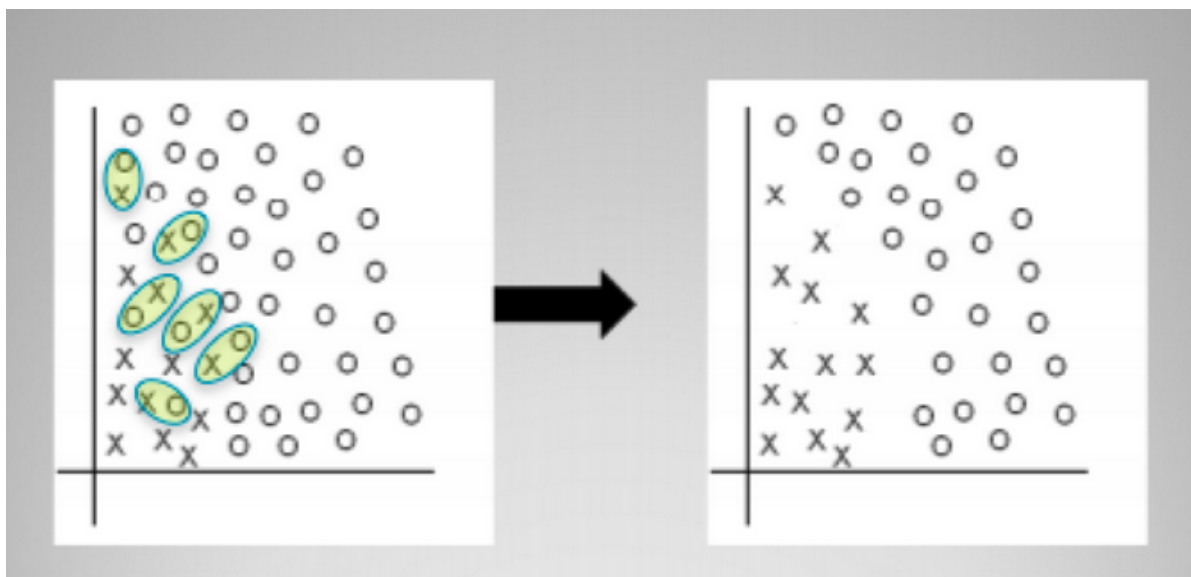
Στην τεχνική τυχαίας υποδειγματοληψίας αφαιρούνται τυχαία δεδομένα της μεγαλύτερης κλάσης για να υπάρξει ισορροπία. Αν και το σύνολο δεδομένων δεν είναι πια μη ισορροπημένο, μπορεί να χαθεί πληροφορία η οποία είναι σημαντική για το πρόβλημα. Η υποδειγματοληψία βασισμένη σε συστάδες, αντικαθιστά τις συστάδες των δεδομένων της μεγάλης κλάσης που βρίσκονται πιο κοντά με την μέση τιμή τους. Ο αλγόριθμος Συνδέσμων Tomek αφαιρεί τα δεδομένα της μεγαλύτερης κλάσης που βρίσκονται πιο κοντά σε αυτά της μικρότερης.



Εικόνα 33: Υπερδειγματοληψία και Υποδειγματοληψία. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [186]



Εικόνα 34: SMOTE. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [174]

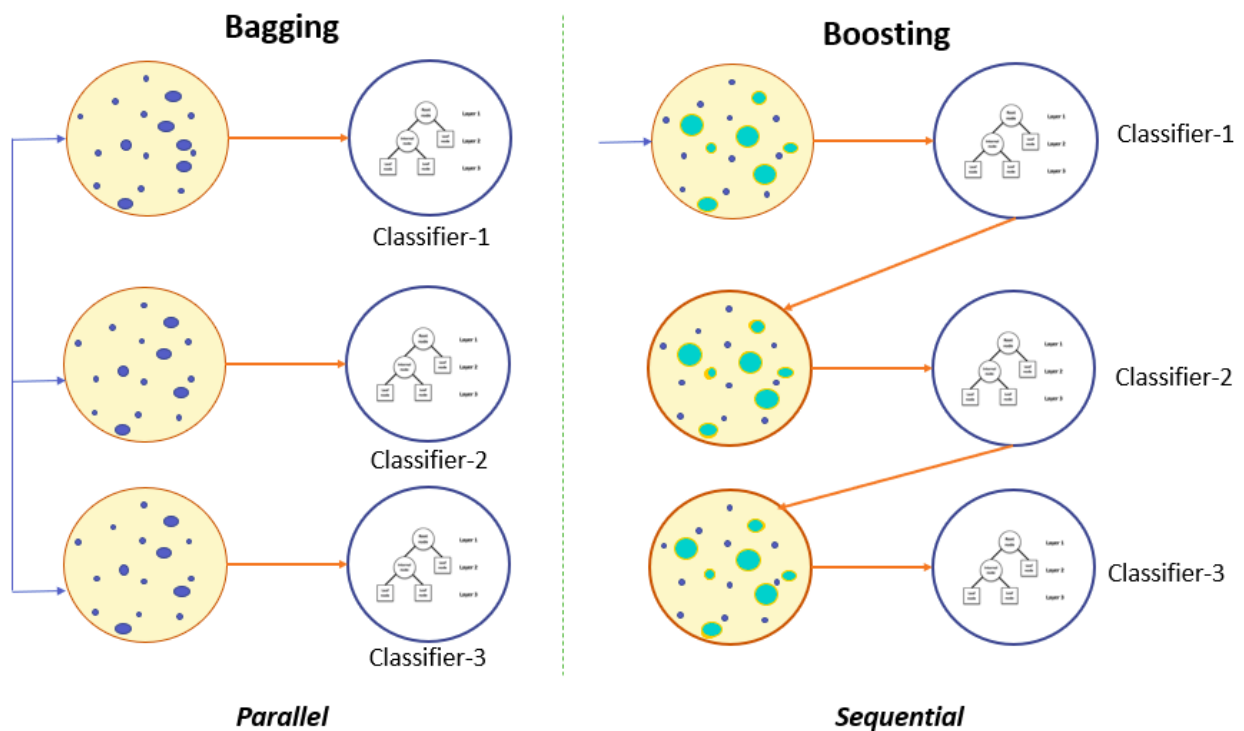


Εικόνα 35 : Αναγνώριση Συνδέσμων Τοτεκ και αφαίρεση τους από ένα σύνολο δεδομένων Πηγή: Προσαρμοσμένη από [173]

Ένας ακόμη τρόπος είναι η εκπαίδευση με ευεσθησία κόστους (cost-sensitive learning) κατά την οποία κατά την εκπαίδευση του αλγορίθμου μάθησης, τα δεδομένα της κλάσης μειοψηφίας επιφέρουν πολύ μεγαλύτερο κόστος στην αντικειμενική συνάρτηση κόστους που συντονίζει την εκπαίδευση. Ο αλγόριθμος προσπαθεί να ταξινομήσει σωστά τα παραδείγματα της μικρότερης κλάσης καθώς θα το κοστίζουν περισσότερο.

Η τελευταία κατηγορία τεχνικών που θα παρουσιάσουμε είναι αυτή της συλλογικής μάθησης. Στην συλλογική μάθηση, η πρόβλεψη της κλάσης του κάθε παραδείγματος προκύπτει από τον συνδυασμό διάφορων ταξινομητών. Αυτοί οι ταξινομητές μπορεί να είναι ίδιου ή διαφορετικού τύπου και να λειτουργούν με όλο το σύνολο δεδομένων ή με υποσύνολα του. Οι δύο μεγάλες κατηγορίες συλλογικής μάθησης είναι η Bagging και η Boosting. Στην Bagging ένα σύνολο ταξινομητών μοιράζεται τα δεδομένα τα οποία χωρίζονται σε σχετικά ισορροπημένα υποσύνολα. Στο κάθε υποσύνολο μπορεί να υπάρχουν κάποια δεδομένα της μικρότερης κλάσης ή και όλα. Αφού εκπαιδευτεί ο κάθε ταξινομητής, για να παρθεί απόφαση για κάθε παράδειγμα γίνεται ένας συνδυασμός των προβλέψεων των ταξινομητών. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να γίνει με τον κανόνα της πλειοψηφίας ή άλλους τρόπους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός αλγορίθμου Bagging είναι ο αλγόριθμος τυχαίου δάσους στον οποίο συνδυάζονται πολλά δένδρα αποφάσεων.

Στην boosting ένας ταξινομητής εκπαιδεύεται σε γύρους. Σε κάθε γύρο, στα παραδείγματα τα οποία κάνει λάθος στον προηγούμενο καταλογίζεται μεγαλύτερο βάρος με σκοπό να τους δώσει μεγαλύτερη σημασία. Όταν τελειώσουν οι γύροι εκπαίδευσης, ένα σχήμα συνδυασμού συνδυάζει την απόφαση του κάθε ταξινομητή του κάθε γύρου. Με αυτή την μέθοδο παράγουμε έναν δυνατό ταξινομητή από πολλούς αδύναμους.



Εικόνα 36: Bagging και Boosting Πηγή: Προσαρμοσμένη από [172]

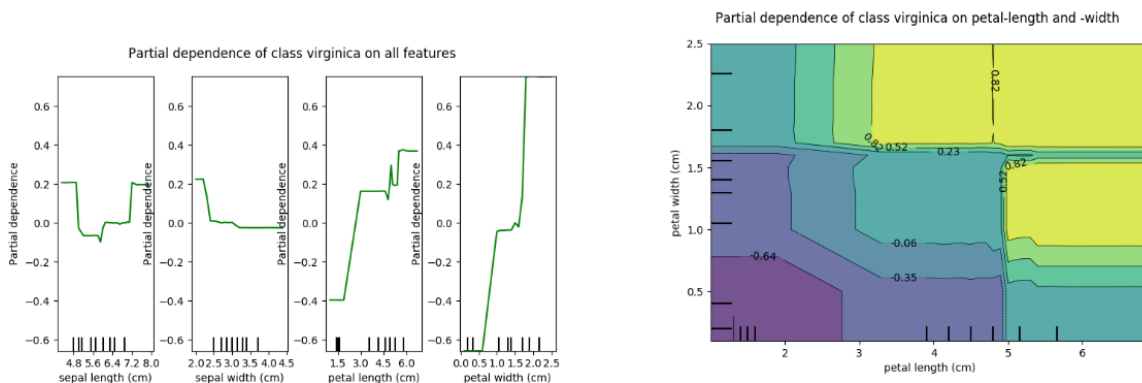
2.9 Ερμηνευσιμότητα στη Μηχανική Μάθηση

Η ραγδαία πρόοδος του κλάδου της μηχανικής μάθησης τα τελευταία χρόνια και η επιδόσεις των συστημάτων της τα οποία επιτυγχάνουν ανθρώπινες ή και καλύτερες επιδόσεις σε διάφορα προβλήματα οφείλεται στην εκθετική αύξηση των διαθέσιμων δεδομένων, τους καινούργιους πολύπλοκους αλγόριθμους και το βελτιωμένο υλικό των υπολογιστών. Σε συγκεκριμένους κρίσιμους τομείς όπως η ιατρική, τα αυτόνομα οχήματα, τα χρηματοπιστωτικά συστήματα και η βιοπληροφορική απαιτείται από τα μοντέλα εμπιστοσύνη, αμεροληψία, ασφάλεια, ιδιωτικότητα κτλ. Οι στόχοι αυτοί είναι πολύ δύσκολο να μετρηθούν με κάποιον συγκεκριμένο τρόπο αλλά και να επιτευχθούν. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί πλάγιως με την εφαρμογή ερμηνεύσιμων μοντέλων και την αξιολόγηση των αποφάσεων τους από τους ανθρώπους. Οι περισσότεροι αλγόριθμοι παρουσιάζουν αδιαφάνεια με αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις να παρουσιάζουν την συμπεριφορά ενός “μαύρου κουτιού”. Αυτό οφείλεται κυρίως στην πολυπλοκότητα των λογικών κανόνων που μπορεί να μάθει ένα σύγχρονο μοντέλο λόγω του μεγάλου αριθμού παραμέτρων οι οποίες συντελούν στην λειτουργία του. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνουν προσπάθειες για την ανάπτυξη μεθόδων ερμηνείας ενός εξαιρετικά πολύπλοκου συστήματος οι οποίες μπορεί να δώσουν αληθοφανείς ερμηνείες που δεν αντικατοπτρίζουν την αλήθεια. Αντιθέτως, ο σχεδιασμός εγγενώς ερμηνεύσιμων μοντέλων έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την θυσία προβλεπτικής ικανότητας [82].

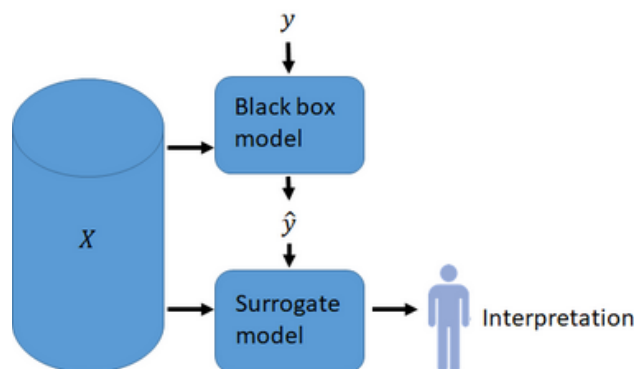
Τα μοντέλα τα οποία είναι ευκολότερο να ερμηνευτούν είναι τα εγγενώς ερμηνεύσιμα μοντέλα [83]. Σε αυτήν την οικογένεια μοντέλων ανήκουν τα μοντέλα παλινδρόμησης, τα δένδρα αποφάσεων και τα μοντέλα βασισμένα σε κανόνες [82]. Τα χαρακτηρίζει η χαμηλότερη πολυπλοκότητα, βάρη τα οποία είναι άμεσα συσχετιζόμενα με τις μεταβλητές της εισόδου, και οι διακριτοί κανόνες ταξινόμησης. Επίσης είναι δυνατή η επιβολή περιορισμών στην πολυπλοκότητα του μοντέλου για την επίτευξη της. Στα μοντέλα παλινδρόμησης, τα μεγέθη των βαρών με τα οποία πολλαπλασιάζονται οι μεταβλητές της εισόδου καθώς και το πρόσημό τους μπορούν να χαρακτηρίσουν το πόσο σημαντικό είναι ένα χαρακτηριστικό και αν συντελεί θετικά ή αρνητικά στην πρόβλεψη. Στα δένδρα αποφάσεων, ο κάθε κόμβος τους διαχωρίζει τα δεδομένα ανάλογα με τιμές των χαρακτηριστικών τους. Το μονοπάτι από την ρίζα του δένδρου έως το φύλλο που δίνει την τελική πρόβλεψη δημιουργεί διακριτούς λογικούς κανόνες που μπορούν να παρουσιαστούν ως επεξήγηση της συμπεριφοράς του μοντέλου. Στα μοντέλα βασισμένα σε κανόνες, τα οποία αποτελούνται από προτάσεις κατηγορικής λογικής, οι ίδιοι οι κανόνες ταξινόμησης αποτελούν την ερμηνεία του μοντέλου.

Εκτός από τα εγγενώς ερμηνεύσιμα μοντέλα, η πλειοψηφία των μοντέλων λειτουργεί ως “μαύρο κουτί”. Για την ερμηνεία τους αναπτύχθηκαν διάφορα εκ των υστέρων μέθοδοι ερμηνευσιμότητας. Εφαρμόζονται αφού το μοντέλο έχει εκπαιδευτεί. Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως model-specific ή model-agnostic. Οι model-specific μέθοδοι εφαρμόζονται σε συγκεκριμένες κατηγορίες μοντέλων καθώς η λειτουργία τους εξαρτάται από την αρχιτεκτονική του μοντέλου προς επεξήγηση. Οι model-agnostic μπορούν να εφαρμοστούν σε όλα τα μοντέλα. Ένας άλλος τρόπος κατηγοριοποίησης είναι η καθολική και η τοπική ερμηνευσιμότητα. Η τοπική ερμηνευσιμότητα στοχεύει στην επεξήγηση της συμπεριφοράς του μοντέλου για ένα συγκεκριμένο παράδειγμα εισόδου. Η καθολική ερμηνευσιμότητα προσφέρει μια ερμηνεία για την συνολική συμπεριφορά του μοντέλου [82]. Στην συνέχεια θα αναφέρουμε μερικές εκ των υστέρων μεθόδους.

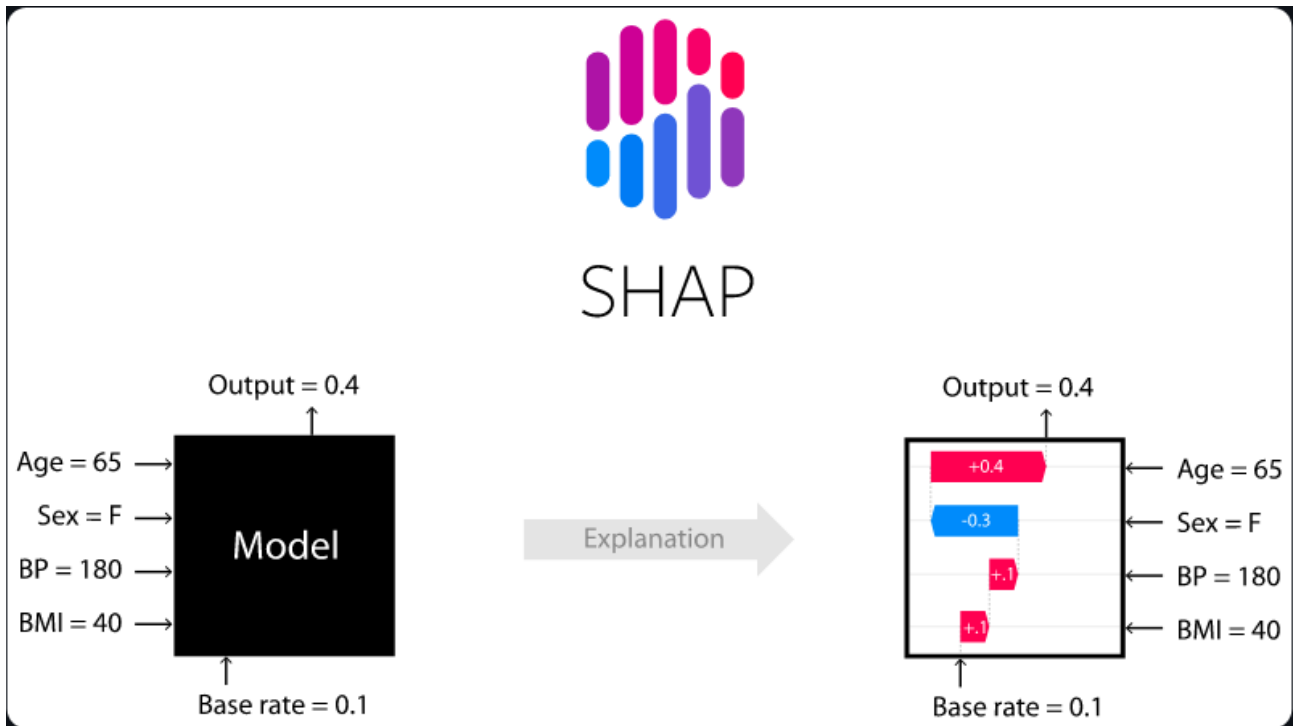
Τα διαγράμματα μερικής εξάρτησης (partial dependence plots) απεικονίζουν τον τρόπο με τον οποίο αλλάζει η έξοδος του μοντέλου με βάση τις τιμές δύο υπό εξέταση μεταβλητών καθώς όλες οι υπόλοιπες εξομαλύνονται. Τα διαγράμματα ατομικής εξαρτώμενης αναμενόμενης τιμής (ICE plots) αποτελούν μια τοπική προσαρμογή των διαγραμμάτων μερικής εξάρτησης και συνήθως παρουσιάζονται μαζί με αυτά. Η μέθοδος σημαντικότητας χαρακτηριστικών (feature importance) είναι μια καθολική μέθοδος απόδοσης μιας τιμής σημαντικότητας σε κάθε χαρακτηριστικό ανάλογα με το πόσο συντελεί μια αλλαγή της τιμής του στο ολικό σφάλμα του μοντέλου. Τα μοντέλα αντιπρόσωποι (global surrogate models) εκπαιδεύουν ένα απλό εγγενώς ερμηνεύσιμο μοντέλο σε ένα σύνολο δεδομένων το οποίο προκύπτει από το αρχικό σύνολο δεδομένων με αλλαγμένες τιμές στόχου. Οι καινούριες τιμές στόχου είναι η έξοδος του μοντέλου προς επεξήγηση. Το απλό μοντέλο προσεγγίζει τις προβλέψεις του αρχικού και προσφέρει ευκολότερη ερμηνεία [82]. Δύο πολύ σημαντικές πρόσφατες μέθοδοι είναι η LIME [84] και η SHAP [83]. Η LIME υποθέτει ότι η απόφαση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης μπορεί να προσεγγιστεί τοπικά με γραμμικό τρόπο γύρω από ένα παράδειγμα. Δημιουργεί ένα σύνολο δεδομένων με τοπικές μεταβολές του παραδείγματος που θέλει να ερμηνεύσει και εκπαιδεύει ένα γραμμικό μοντέλο στο καινούριο σύνολο δεδομένων. Επιστρέφει ως επεξήγηση τα βάρη του μοντέλου. Η SHAP υπολογίζει τις τιμές Shapley που προέρχονται από την θεωρία παιγνίων και υπολογίζουν την συνεισφορά κάθε παίκτη σε ένα συνεργατικό παίγνιο. Στην μηχανική μάθηση ως παίγνιο θεωρείται η πρόβλεψη και ως παίκτες τα χαρακτηριστικά του παραδείγματος.



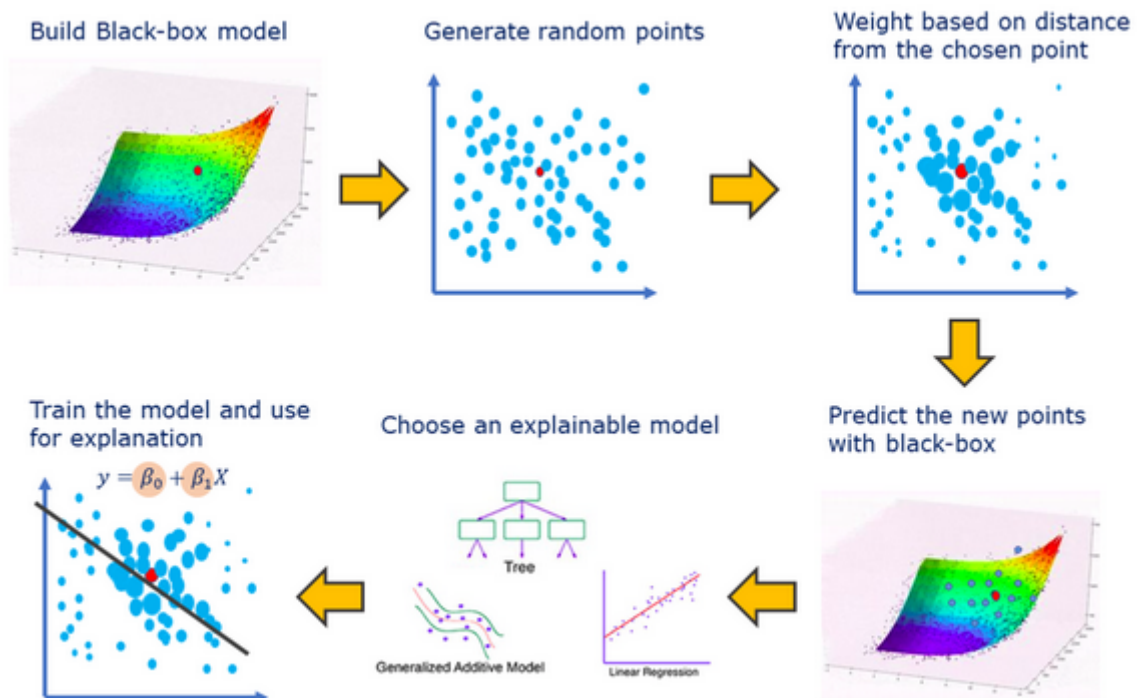
Εικόνα 37: Παραδείγματα διαγραμμάτων μερικής εξάρτησης. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [82]



Εικόνα 38: Μοντέλο Αντιπρόσωπος. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [171]



Εικόνα 39: SHAP. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [170]



Εικόνα 40: LIME. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [169]

2.10 Μετρικές Αξιολόγησης Ταξινόμητων

Η αξιολόγηση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης το οποίο χρησιμοποιείται για το πρόβλημα της ταξινόμησης μπορεί να γίνει με διάφορες μετρικές, οι οποίες χρησιμεύουν για την ποσοτικοποίηση της προβλεπτικής του ικανότητας. Η διαδικασία αυτή συνήθως περιλαμβάνει την εκπαίδευση ενός μοντέλου σε ένα σύνολο δεδομένων, τη χρήση του μοντέλου για να κάνει προβλέψεις σε ένα σύνολο δεδομένων που δεν χρησιμοποιήθηκε κατά την εκπαίδευση, και στη συνέχεια τη σύγκριση των προβλέψεων με τις αναμενόμενες τιμές στο σύνολο αυτό. Για προβλήματα ταξινόμησης, οι μετρικές περιλαμβάνουν τη σύγκριση της πραγματικής κλάσης με την προβλεπόμενη κλάση ή την ερμηνεία των προβλεπόμενων πιθανοτήτων για τις κλάσεις του προβλήματος. Η επιλογή ενός μοντέλου αποτελεί ένα πρόβλημα αναζήτησης που καθοδηγείται από τη μετρική αξιολόγησης. Πραγματοποιείται πειράματα με διαφορετικά μοντέλα και το αποτέλεσμα κάθε πειράματος ποσοτικοποιείται με μια μετρική [85].

Οι περισσότερες μετρικές συσχετίζονται με τους όρους που χρησιμοποιούνται σε έναν πίνακα σύγχυσης για ένα δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης. Ο πίνακας σύγχυσης παρέχει πληροφορίες όχι μόνο για την απόδοση ενός μοντέλου πρόβλεψης, αλλά και για το ποιες κλάσεις προβλέπονται σωστά, ποιες λανθασμένα και τι είδους σφάλματα γίνονται. Κάθε κελί του πίνακα έχει ένα καλά κατανοητό όνομα:

Ορισμός Πίνακα Σύγχυσης:

	Προβλεπόμενη Κλάση 1	Προβλεπόμενη Κλάση 0
Πραγματική Κλάση 1	Αληθώς Θετικό (True Positive ή TP)	Ψευδώς Αρνητικό (False Negative ή FN)
Πραγματική Κλάση 0	Ψευδώς Θετικό (False Positive ή FP)	Αληθώς Αρνητικό (True Negative ή TN)

Οι μετρικές αυτές είναι:

- **Ακρίβεια (accuracy):** Εκφράζει το ποσοστό επιτυχίας επί του συνόλου των δεδομένων:
$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}) \quad (2.23)$$
- **Ευαισθησία (sensitivity):** Αναφέρεται στο αληθώς θετικό ποσοστό και συνοψίζει πόσο καλά προβλέφθηκε η θετική κλάση. Ονομάζεται και ανάκληση (recall).
$$\text{Sensitivity} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \quad (2.24)$$
- **Ειδικότητα (specificity):** Αναφέρεται στο αληθώς αρνητικό ποσοστό και συνοψίζει πόσο καλά προβλέφθηκε η αρνητική κατηγορία.
$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}) \quad (2.25)$$
- **Ακρίβεια (precision):** Η ακρίβεια συνοψίζει το κλάσμα των παραδειγμάτων στα οποία αποδίδεται η θετική κλάση και τα οποία ανήκουν στη θετική κλάση.
$$\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) \quad (2.26)$$
- **F1:** Ο αρμονικός μέσος ανάμεσα στην ακρίβεια και την ευαισθησία:
$$\text{F1} = 2 * (\text{precision} * \text{recall}) / (\text{precision} + \text{recall})$$

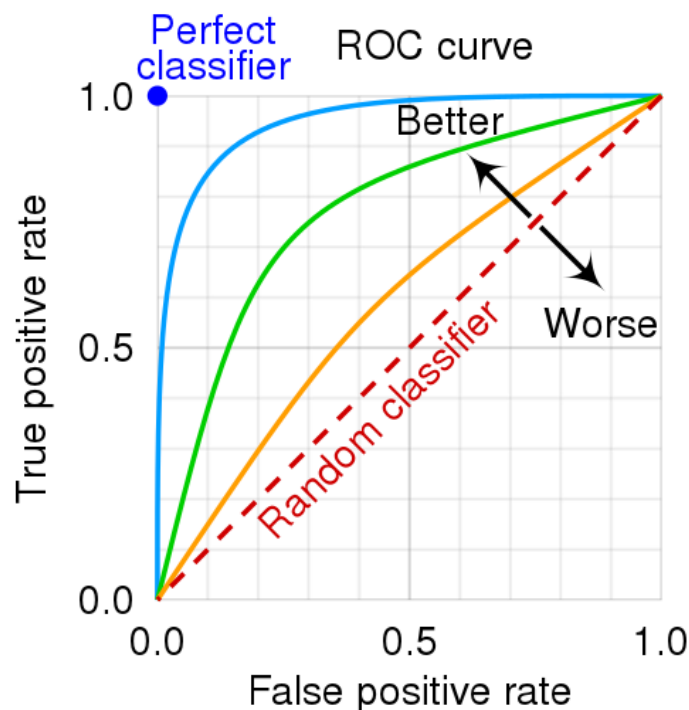
Η καμπύλη ROC είναι ένα διαγνωστικό διάγραμμα που συνοψίζει τη συμπεριφορά ενός μοντέλου υπολογίζοντας το ποσοστό ψευδώς θετικών και το ποσοστό αληθώς θετικών προβλέψεων για ένα σύνολο προβλέψεων από το μοντέλο κάτω από διαφορετικά κατώφλια. Με τον όρο κατώφλι εννοούμε μια εξόδου του ταξινομητή η οποία αποτελεί το όριο ανάμεσα με μια θετική και μια αρνητική πρόβλεψη. Το αληθώς θετικό ποσοστό είναι η ανάκληση ή η ευαισθησία:

$$\text{TruePositiveRate} = \text{TruePositive} / (\text{TruePositive} + \text{FalseNegative}). \quad (2.27)$$

Το ψευδώς θετικό ποσοστό υπολογίζεται ως :

$$\text{FalsePositiveRate} = \text{FalsePositive} / (\text{FalsePositive} + \text{TrueNegative}). \quad (2.28)$$

Κάθε κατώφλι είναι ένα σημείο στο διάγραμμα και τα σημεία συνδέονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν μια καμπύλη. Ένας ταξινομητής που δεν έχει καμία ικανότητα θα αναπαρίσταται από μια διαγώνια γραμμή από κάτω αριστερά προς τα πάνω δεξιά. Οποιαδήποτε σημεία κάτω από αυτή τη γραμμή έχουν χειρότερη από καμία δεξιότητα. Ένα τέλειο μοντέλο θα είναι ένα σημείο στην επάνω αριστερή γωνία του διαγράμματος.



Εικόνα 41: Καμπύλη ROC Πηγή: Προσαρμοσμένη από [168]

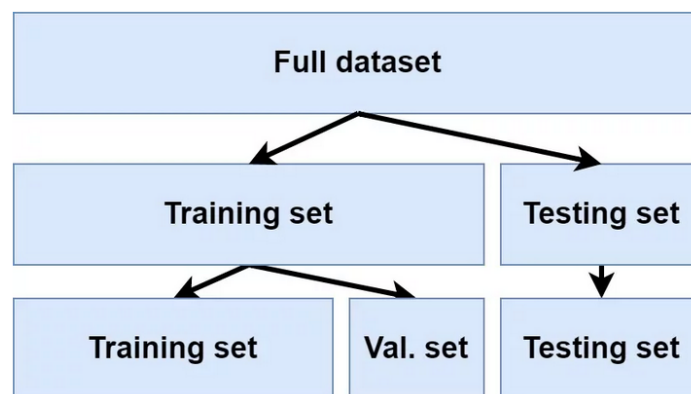
Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ονομάζεται ROC AUC και παρέχει μια ενιαία βαθμολογία για τη σύνοψη του διαγράμματος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση των μοντέλων. Ένας ταξινομητής χωρίς δεξιότητες θα έχει βαθμολογία 0,5, ενώ ένας τέλειος ταξινομητής θα έχει βαθμολογία 1,0.

Τέλος, το Brier Score υπολογίζεται ως η μέση τετραγωνική απόκλιση των εκτιμώμενων πιθανοτήτων των πραγματικών κλάσεων και των προβλεπόμενων.

2.11 Επικύρωση Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

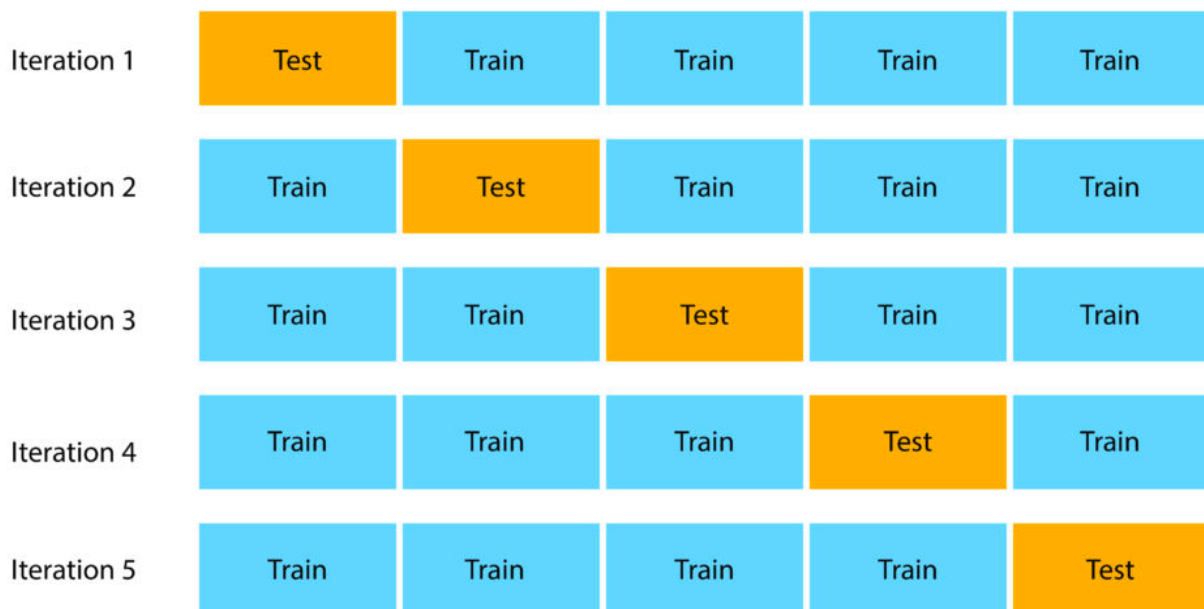
Η επικύρωση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης είναι το έργο της επιβεβαίωσης ότι τα αποτελέσματα πρόβλεψης του είναι αποδεκτά σε σχέση με τα πραγματικά δεδομένα. Με άλλα λόγια, η επικύρωση μοντέλου είναι το έργο της επιβεβαίωσης ότι οι έξοδοι ενός μοντέλου έχουν αρκετή πιστότητα σχετικά με τις πραγματικές κλάσεις των δεδομένων. Το αποτέλεσμα της εκπαίδευσης είναι ένα μοντέλο που μπορεί να κάνει προβλέψεις. Η εκπαίδευση όμως εξαρτάται από κάποιες υπερπαραμέτρους όπως για παράδειγμα ο αριθμός των νευρώνων ενός επιπέδου ενός νευρωνικού δικτύου. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφασίσουμε για ορισμένες ρυθμίσεις πριν ξεκινήσουμε την εκπαίδευση ενός μοντέλου. Αν χρησιμοποιήσουμε τα ίδια δεδομένα για την επιλογή των υπερπαραμέτρων, την εκπαίδευση του μοντέλου και την αξιολόγηση του, τότε είναι πολύ πιθανό να λάβουμε μια μεροληπτική (biased) εκτίμηση η οποία δεν αντικατοπτρίζει την πραγματική προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου. Αυτό συμβαίνει διότι τα μοντέλα μηχανικής μάθησης συνήθως έχουν έναν μεγάλο αριθμό ελεύθερων μεταβλητών, μπορούν να “απομνημονεύσουν” το σύνολο εκπαίδευσης και να το προβλέπουν τέλεια. Έτσι, έχουν σχεδιαστεί διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος [58].

Ο διαχωρισμός εκπαίδευσης-δοκιμής (train – test split) είναι μια τεχνική για την αξιολόγηση της απόδοσης ενός αλγορίθμου μηχανικής μάθησης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προβλήματα ταξινόμησης ή παλινδρόμησης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιονδήποτε αλγόριθμο μάθησης με επίβλεψη. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη λήψη ενός συνόλου δεδομένων και τη διαίρεσή του σε δύο υποσύνολα. Το πρώτο υποσύνολο χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του μοντέλου. Το δεύτερο υποσύνολο χρησιμοποιείται για την επικύρωση του μοντέλου. Τα στοιχεία αυτού του συνόλου δεδομένων παρέχεται στο μοντέλο το οποίο κάνει προβλέψεις οι οποίες συγκρίνονται με τις αναμενόμενες τιμές. Μια παραλλαγή του σχήματος αυτού είναι ο διαχωρισμός εκπαίδευσης-επικύρωσης-δοκιμής (train-validation-test split). Το σύνολο επικύρωσης είναι ξεχωριστό από το σύνολο εκπαίδευσης και χρησιμεύει στην αξιολόγηση του μοντέλου κατά της εκπαίδευσης για την αποφυγή της υπερπροσαρμογής (overfitting) που είναι η κατάσταση κατά την οποία το μοντέλο τείνει να απομνημονεύσει το σύνολο εκπαίδευσης. Αυτό γίνεται με την εφαρμογή ενός σχήματος πρόωρης διακοπής (early stopping) κατά την οποία αν η επιλεγμένη μετρική αξιολόγησης του μοντέλου στο σύνολο επικύρωσης δεν βελτιωθεί για κάποιους γύρους εκπαίδευσης τότε σταματάμε και κρατάμε το μοντέλο με το καλύτερο σκορ μέχρι τότε [86].



Εικόνα 42: Train-Validation-Test Split Πηγή: Προσαρμοσμένη από [86]

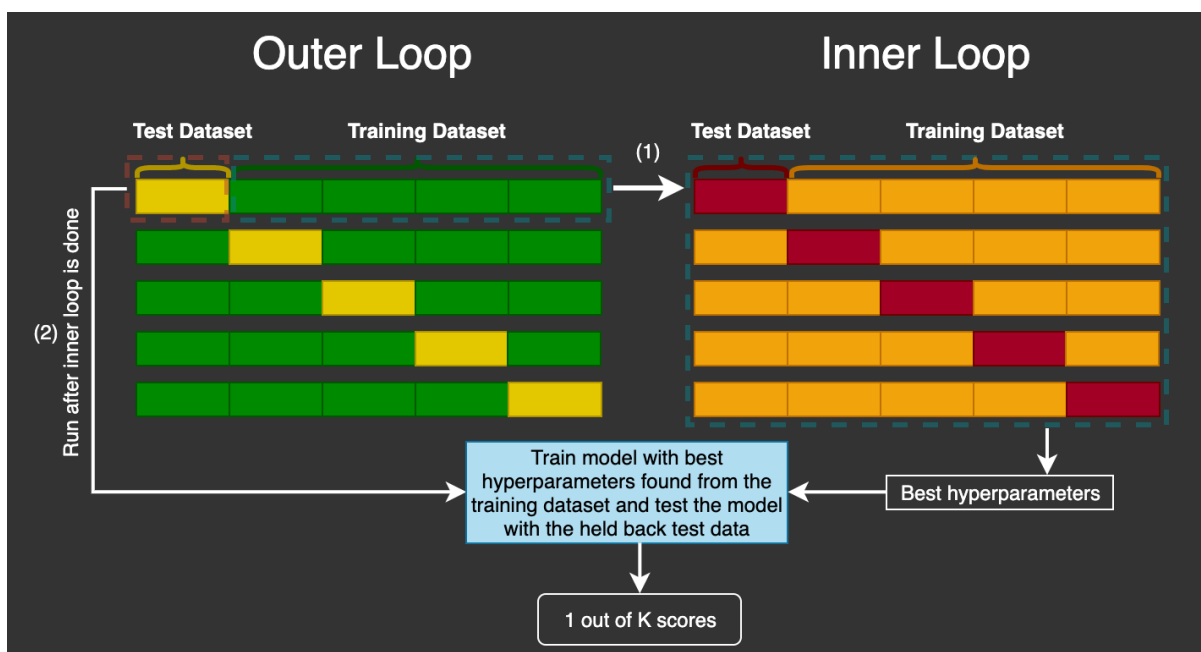
Η διασταυρούμενη επικύρωση k -αναδιπλώσεων (k -fold cross validation) είναι μια διαδικασία επαναδειγματοληψίας που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των μοντέλων μηχανικής μάθησης σε ένα περιορισμένο σύνολο δεδομένων. Η διαδικασία έχει μια μοναδική παράμετρο που ονομάζεται k και αναφέρεται στον αριθμό των ομάδων στις οποίες πρέπει να χωριστεί το σύνολο δεδομένων. Η διασταυρούμενη επικύρωση χρησιμοποιείται κυρίως στην εφαρμοσμένη μηχανική μάθηση για την εκτίμηση της ικανότητας ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης σε αθέατα δεδομένα. Είναι μια δημοφιλής μέθοδος επειδή είναι απλή στην κατανόηση και επειδή γενικά οδηγεί σε μια λιγότερο μεροληπτική ή λιγότερο αισιόδοξη εκτίμηση της ικανότητας του μοντέλου σε σχέση με άλλες μεθόδους, όπως ο απλός διαχωρισμός εκπαίδευσης/δοκιμής. Είναι σημαντικό ότι κάθε παρατήρηση στο δείγμα δεδομένων ανατίθεται σε μια μεμονωμένη ομάδα και παραμένει σε αυτή την ομάδα για όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Αυτό σημαίνει ότι σε κάθε δείγμα δίνεται η ευκαιρία να χρησιμοποιηθεί στο σύνολο δοκιμής 1 φορά και στο σύνολο εκπαίδευσης $k-1$ φορές. Είναι επίσης σημαντικό οποιαδήποτε προετοιμασία των δεδομένων πριν από την προσαρμογή του μοντέλου να γίνεται στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης που έχει οριστεί εντός του βρόχου και όχι στο ευρύτερο σύνολο δεδομένων. Αυτό ισχύει επίσης για οποιαδήποτε ρύθμιση των υπερπαραμέτρων. Η αποτυχία εκτέλεσης αυτών των λειτουργιών εντός του βρόχου μπορεί να οδηγήσει σε διαρροή δεδομένων και σε αισιόδοξη εκτίμηση της ικανότητας του μοντέλου [87]. Στη περίπτωση που το σύνολο δεδομένων δεν είναι ισορροπημένο, μια παραλλαγή της παραπάνω μεθόδου είναι η δημιουργία ομάδων δεδομένων οι οποίες διατηρούν το ποσοστό των δειγμάτων της κάθε κλάσης που περιέχουν ίδιο με το ποσοστό του αρχικού συνόλου. Ονομάζεται διαστρωματοποιημένη διασταυρούμενη επικύρωση k -αναδιπλώσεων (stratified k -fold cross validation).



Εικόνα 43: Διασταυρούμενη Επικύρωση. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [167]

Η διασταυρούμενη επικύρωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο κατά τη βελτιστοποίηση των υπερπαραμέτρων ενός μοντέλου σε ένα σύνολο δεδομένων, όσο και κατά τη σύγκριση και επιλογή ενός μοντέλου για το σύνολο δεδομένων. Όταν η ίδια διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης και το

ίδιο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιούνται τόσο για τη ρύθμιση όσο και για την επιλογή ενός μοντέλου, είναι πιθανό να οδηγήσει σε μια αισιόδοξα μεροληπτική αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου. Η εμφωλευμένη διασταυρούμενη επικύρωση είναι μια προσέγγιση για τη βελτιστοποίηση των υπερπαραμέτρων του μοντέλου και την επιλογή μοντέλου που προσπαθεί να ξεπεράσει το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης. Η διαδικασία περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της βελτιστοποίησης των υπερπαραμέτρων του μοντέλου ως μέρος του ίδιου του μοντέλου και την αξιολόγησή της στο πλαίσιο μιας ευρύτερης διαδικασίας διασταυρούμενης επικύρωσης k-αναδιπλώσεων για την αξιολόγηση μοντέλων προς σύγκριση και επιλογή. Ως εκ τούτου, η διασταυρούμενη επικύρωση για τη βελτιστοποίηση των υπερπαραμέτρων του μοντέλου είναι ενσωματωμένη στη διασταυρούμενη επικύρωση για την επιλογή μοντέλου. Τυπικά, η διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης περιλαμβάνει την προσαρμογή ενός μοντέλου σε όλες τις αναδιπλώσεις εκτός από μία και την αξιολόγηση του προσαρμοσμένου μοντέλου στην εξαιρούμενη αναδίπλωση. Ας αναφερθούμε στο σύνολο των αναδιπλώσεων που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου ως σύνολο εκπαίδευσης και στην εξαιρούμενη αναδίπλωση ως σύνολο δοκιμής. Κάθε σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης παρέχεται στη συνέχεια σε μια διαδικασία βελτιστοποίησης υπερπαραμέτρων, όπως η αναζήτηση πλέγματος (grid search) ή η τυχαία αναζήτηση (random search), η οποία βρίσκει ένα βέλτιστο σύνολο υπερπαραμέτρων για το μοντέλο. Η αξιολόγηση κάθε συνόλου υπερπαραμέτρων πραγματοποιείται με τη χρήση k-αναδιπλώσεων διασταυρούμενης επικύρωσης που χωρίζει το παρεχόμενο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης σε k αναδιπλώσεις και όχι το αρχικό σύνολο δεδομένων. Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας, η αναζήτηση υπερπαραμέτρων δεν έχει την ευκαιρία να υπερπροσαρμόσει το σύνολο δεδομένων, καθώς εκτίθεται μόνο σε ένα υποσύνολο του συνόλου δεδομένων που παρέχεται από την εξωτερική διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης [88]. Οι δυο υπερπαραμέτροι αυτής της διαδικασίας είναι το k του εξωτερικού βρόχου και το k του εσωτερικού βρόχου.



Εικόνα 44: Εμφωλευμένη Διασταυρούμενη Επικύρωση Πηγή: Προσαρμοσμένη από [166]

Κεφάλαιο 3: Μοντέλα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για την διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Στο κεφάλαιο 1 παρουσιάστηκαν οι λόγοι για τους οποίους ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια πολύ σημαντική ασθένεια η οποία χρίσει ιδιαίτερης προσοχής τόσο από την ιατρική όσο και από την παγκόσμια κοινότητα. Οι επαγγελματίες που καλούνται να πάρουν αποφάσεις για την διαχείριση της ασθένειας αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στις οδηγίες διαχείρισης της νόσου και στον τρόπο που αντιμετωπίζεται στην πραγματικότητα [89]. Ακόμη η ίδια η διαχείριση της ασθένειας αποτελεί ένα ανοικτό και δύσκολο πρόβλημα. Οι ιατροί συχνά συναντούν προβλήματα στην επιλογή ενός πλάνου βοήθειας ενός ασθενή [90]. Μια λύση σε αυτό το πρόβλημα μπορεί να δοθεί από τα μοντέλα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων (clinical decision support systems ή CDSS). Ένα CDSS είναι ένα σύστημα υλοποιημένο από υπολογιστή το οποίο παρέχει γνώση και εξατομικευμένες συμβουλές για την υγεία του ασθενούς για να υποβοηθήσει την διαδικασία διάγνωσης ή θεραπείας μιας ασθένειας [91]. Τα CDSS παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα για την διαχείριση του ΣΔ προτείνοντας σχήματα διαχείρισης ινσουλίνης, ελέγχου της γλυκόζης του αίματος και βελτίωσης της ποιότητας ζωής του ασθενούς [92], [93], [94]. Η μηχανική και η βαθιά μάθηση μπορούν να συμβάλλουν στην δημιουργία υψηλής ποιότητας CDSS. Με την βοήθεια των smartphones, των wearables και άλλων συστημάτων τεχνολογίας, επιτυγχάνεται συνεχής παρακολούθηση των συμπτωμάτων του ασθενή και της κατάστασης της ασθένειας [95]. Ως αποτέλεσμα της χρήσης τους μπορούμε να παρατηρήσουμε την επίτευξη των εξής στόχων [96]:

- Εντοπισμός βιοδεικτών που σχετίζονται στενά με την έναρξη και την εξέλιξη του ΣΔ.
- Ταυτοποίηση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ.
- Ανίχνευση του ΣΔ στα αρχικά του στάδια.
- Πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ.
- Ομαδοποίηση των ασθενών που διευκολύνει την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.
- Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μέσω της ενεργού συμμετοχής του ασθενούς.

Στον πίνακα που ακολουθεί θα αναφέρουμε παραδείγματα εργασιών που επιτελούν τους παραπάνω στόχους.

Πίνακας 2: Εργασίες οι οποίες παρουσιάζουν μοντέλα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων για την διαχείριση του ΣΔ

Αναφορά	Σύντομη Περιγραφή
Pesl et al, 2017 [97]	Υπολογισμός δόσεων ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔΤ1 με σύστημα Case Based Reasoning το οποίο μαθαίνει από την εμπειρία του με τον ασθενή.
Nagaraj et al, 2019 [98]	Πρόβλεψη βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης απόκρισης γλυκοζυ-

	λιωμένης αιμοσφαιρίνης μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας με την χρήση ενός γενικευμένου γραμμικού μοντέλου.
Maniruzzaman <i>et al</i> , 2018 [99]	Συνδυασμός έξι τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών και δέκα αλγορίθμων μάθησης υπό την υπόθεση ότι οι τιμές χαρακτηριστικών που λείπουν αντικαθίστανται με την μέση τιμή χαρακτηριστικού με σκοπό την βελτίωση επίδοσης ομαδοποίησης ρίσκου.
Wh <i>et al</i> , 2015 [100]	Εφαρμογή τυχαίων δασών επιβίωσης για την εξέταση των ορίων συμμόρφωσης με την φαρμακευτική αγωγή και του κινδύνου νοσηλείας.
Zout <i>et al</i> , 2018 [101]	Χρήση δένδρων αποφάσεων, τυχαίων δασών και νευρωνικών δικτύων για την πρόβλεψη του σακχαρώδη διαβήτη
Yap <i>et al</i> , 2018 [102]	Υλοποίηση εφαρμογής για την τυποποίηση φωτογραφιών διαβητικών ποδιών και τη δοκιμή της αξιοπιστίας της σε διαφορετικές περιστάσεις και μεταξύ διαφορετικών φορέων
Allalou <i>et al</i> , 2016 [103]	Χρήση δένδρων αποφάσεων για ανάπτυξη μιας μεταβολωμικής υπογραφής για την πρόβλεψη της μετάβασης από τον ΣΔΚ στον ΣΔΤ2.
Wesolowska-Andersen <i>et al</i> , 2016 [104]	Εκπαίδευση μοντέλων συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (CNN) σε ένα ευρύ σύνολο επιγονιδιωματικών χαρακτηριστικών για την ανάλυση συσχετίσεων σε όλο το γονιδίωμα (GWAS).
Frøisland <i>et al</i> , 2015 [105]	Ανάπτυξη ενός εργαλείου που βασίζεται σε κινητό τηλέφωνο για την καταγραφή και την οπτικοποίηση της πρόσληψης τροφής των εφήβων, έτσι ώστε να επηρεαστεί την κατανόηση της καταμέτρησης των υδατανθράκων και να διευκολυνθεί η επικοινωνία γιατρού και εφήβου όσον αφορά την αυτοδιαχείριση της ασθένειας.
Osborn <i>et al</i> , 2017 [106]	Ανάπτυξη εφαρμογής κινητού στην οποία οι χρήστες μπορούν να προγραμματίσουν υπενθυμίσεις φαρμάκων, να προβάλλουν στατιστικά στοιχεία, να θέτουν στόχους, να παρακολουθούν τα αποτελέσματα της υγείας και να λαμβάνουν πληροφορίες βάσει δεδομένων. Μη προσαρμοσμένα και προσαρμοσμένα μοντέλα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεικτών επιδράσεων εξέτασαν τη μέση μεταβολή της HbA1c ανά χρόνο, τύπο διαβήτη και την αλληλεπίδρασή τους. Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης αξιολόγησαν τις σχέσεις μεταξύ της χρήσης της εφαρμογής για την παρακολούθηση των τροφίμων, της δραστηριότητας, της γλυκόζης αίματος και των φαρμάκων και της αλλαγής της HbA1c.
Stevens <i>et al</i> , 2001 [107]	Παρουσίαση μιας εξίσωσης με μεταβλητές σχετικές με τον ΣΔ αλλά και εθνογραφικά χαρακτηριστικά για την εκτίμηση του ρίσκου εμφάνισης στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε άτομα με ΣΔΤ2.
Brown <i>et al</i> , 2000 [108]	Ανάπτυξη του GDM ενός στοχαστικού μοντέλου προσομοίωσης του ΣΔΤ2. Το GDM προβλέπει ιατρικά συμβάντα (επιπλοκές του διαβήτη), επιβίωση, χρησιμότητα και κόστος ιατρικής περίθαλψης. Στους ενεργούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος (HbA1c), η συστολική αρτηριακή πίεση (SBP), η χοληστερόλη λιποπρω-

	<p>τεινών χαμηλής πυκνότητας (LDL), η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), τα τριγλυκερίδια, η κατάσταση καπνίσματος και η χρήση ασπιρίνης. Τα προβλεπόμενα συμβάντα περιλαμβάνουν διαβητική οφθαλμική νόσο, διαβητική νεφροπάθεια, ακρωτηριασμό περιφερικής νευροπάθειας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας αρτηρίας, στεφανιαία αγγειοπλαστική και θάνατο.</p>
Mougiakakou et al, 2010 [28]	<p>Παρουσίαση της SMARTDIAB, μια πλατφόρμα για την παρακολούθηση, τη διαχείριση και τη θεραπεία ασθενών με ΣΔΤ1. Αποτελείται από δύο μονάδες, τη μονάδα ασθενούς (PU) και τη μονάδα διαχείρισης ασθενούς (PMU). Η PU αποτελείται από μια αντλία ινσουλίνης για την υποδόρια έγχυση ινσουλίνης στον ασθενή και ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Η PMU αποτελείται από ένα σύστημα διαχείρισης δεδομένων διαβήτη, ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων που παρέχει εκτίμηση κινδύνου για μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη και ένα συμβουλευτικό σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, τα οποία βρίσκονται σε διακομιστή διαδικτύου.</p>
Garozzi et al, 2010 [109]	<p>Παρουσιάζεται μια αρχιτεκτονική που περιλαμβάνει απομακρυσμένους πράκτορες που βρίσκονται δίπλα στους ασθενείς και έναν κεντρικό πράκτορα που βρίσκεται στον τόπο θεραπείας. Οι απομακρυσμένοι πράκτορες υλοποιούνται ως επί το πλείστον σε φορητές συσκευές και μπορούν να ακολουθούν τους ασθενείς κατά τη διάρκεια των καθημερινών τους δραστηριοτήτων. Ο κεντρικός πράκτορας, επιτελεί την ενημέρωση του κλινικού προσωπικού για την κατάσταση του ασθενούς, και στέλνει αυτόνομα ειδοποιήσεις, συναγερμούς και υπενθυμίσεις στον ασθενή.</p>
Ubeyli, 2010 [110]	<p>Παρουσιάζεται ένα προσαρμοστικό νευρο-ασαφές σύστημα συμπερασμού για τη διάγνωση του ΣΔ.</p>
Barakat et al, 2010 [111]	<p>Χρήση μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης για την πρόβλεψη του ΣΔΤ2 και ανάπτυξη μοντέλου ερμηνείας τους.</p>
Polat et al, 2008 [112]	<p>Διάγνωση του ΣΔ με την χρήση Generalized Discriminant Analysis για τη διάκριση των μεταβλητών χαρακτηριστικών μεταξύ των δεδομένων των υγιών και των δεδομένων των ασθενών ως διαδικασία προεπεξεργασίας και μηχανής διανυσμάτων υποστήριξης ελαχίστων τετραγώνων για την ταξινόμηση των δεδομένων διαβήτη.</p>
Tuomilehto et al, 2010 [113]	<p>Ανάπτυξη ενός μοντέλου Cox με βάση κλινικά δεδομένα, για την εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη.</p>
Xie et al, 2010 [114]	<p>Ανάπτυξη και επικύρωση ενός εργαλείου αυτοαξιολόγησης για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου διαβήτη τύπου 2 στον κινεζικό γενικό πληθυσμό με ανάλυση δέντρου ταξινόμησης και παλινδρόμησης (CART)</p>

	χρησιμοποιώντας τέσσερις προγνωστικούς παράγοντες: ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, λόγος μέσης-ισχύων και περίμετρος μέσης.
Wilson et al, 2007 [115]	Υπολογίστηκε ο 7ετής κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 σε μεσήλικες συμμετέχοντες που έκαναν δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα κατά την έναρξη της μελέτης. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης για την πρόβλεψη ΣΔΤ2.
Vergouwe et al, 2010 [116]	Ανάπτυξη και επικύρωση ενός κλινικού κανόνα πρόβλεψης του απόλυτου κίνδυνου μικροαλβουμινουρίας σε άτομα με ΣΔΤ1 με χρήση ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των πιθανών προγνωστικών παραγόντων και της εξέλιξης σε μικροαλβουμινουρία εντός 7 ετών.
Skevofilakas et, 2010 [117]	Παρουσίαση ενός συστήματος υποστήριξης αποφάσεων το οποίο είναι συνδεδεμένο με έναν ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο , ικανό να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενή με ΣΔΤ1. Συνδυάζει ένα πολυστρωματικό νευρωνικό δίκτυο , ένα δένδρο ταξινόμησης και παλινδρόμησης και έναν ταξινομητή επαγωγής κανόνων C5.0, με ένα βελτιωμένο υβριδικό νευρωνικό δίκτυο κυματιδίων.
Pappada et al, 2008 [118]	Σε αυτή τη μελέτη δημιουργήθηκε ένα εντατικό ηλεκτρονικό ημερολόγιο που τεκμηριώνει τους παράγοντες επηρεάζουν τις διακυμάνσεις της γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΔ. Το ημερολόγιο αυτό χρησιμοποιήθηκε α ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη σε συνδυασμό με συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης. Κατασκευάστηκαν διάφορα μοντέλα νευρωνικών δικτύων για την πρόβλεψη της γλυκόζης σε αυτούς τους ασθενείς.
Zarkogianni et al, 2014 [33]	Σχεδιασμός, ανάπτυξη και αξιολόγηση ενός εξατομικευμένου μοντέλου πρόβλεψης της γλυκόζης για ασθενείς με ΣΔΤ1. Το εξατομικευμένο μοντέλο βασίζεται σε νευρο-ασαφείς τεχνικές προκειμένου να αποτυπώσει τη μεταβολική συμπεριφορά ενός ασθενούς με ΣΔΤ1.
Georga et al, 2013 [119]	Στην παρούσα μελέτη, μοντελοποιείται η πρόβλεψη της υποδόριας συγκέντρωσης γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔΤ1 ως ένα πρόβλημα παλινδρόμησης, το οποίο αντιμετωπίζεται με τη χρήση μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης
Zarkogianni et al, 2013 [32]	Σχεδιασμός, ενός εξατομικευμένου μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης για ασθενείς με ΣΔΤ1 το οποίο βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση διαμερισματικών μοντέλων και ενός χάρτη αυτοοργάνωσης.
Rahman et al, 2020 [120]	Ανάπτυξη ενός μοντέλου ταξινόμησης του διαβήτη που βασίζεται στη συνελκτική μακροχρόνια βραχυπρόθεσμη μνήμη (Conv-LSTM) και σύγκριση με δημοφιλή μοντέλα, όπως το CNN, το T-LSTM και το CNN-LSTM.
Zarkogianni et al, 2017 [121]	Διερεύνηση της χρήσης τεχνικών μηχανικής μάθησης προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης εξατομικευμένων μοντέλων ικανών να προβλέπουν

	τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ασθένειας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΔΤ2 με την κύρια μοντέλα αυτά των υβριδικών νευρωνικών δικτύων κυματιδίων και αυτοοργανωτικών χαρτών (SOMs) ακολουθώντας μια προσέγγιση υποδειγματοληψίας για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων.
Dalakleidi et al, 2017 [122]	Συγκριτική αξιολόγηση της απόδοσης των συλλογικών τεχνητών νευρωνικών δικτύων (EANN) όσον αφορά την ικανότητά τους να εκτιμούν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 και επιπλοκών καρδιαγγειακής νόσου προς την κατεύθυνση της παραγωγής του 5ετούς κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου ως μακροχρόνιας επιπλοκής του διαβήτη. Οι επιδόσεις των προτεινόμενων μοντέλων αξιολογήθηκαν συγκριτικά με τις επιδόσεις που προέκυψαν από την εφαρμογή λογιστικής παλινδρόμησης, προσεγγίσεων βασισμένων στον Bayes και δέντρων απόφασης.
Athanasiou et al, 2020 [123]	Ανάπτυξη και αξιολόγηση ενός εξατομικευμένου μοντέλου XGBoost, εξηγήσιμου με τη μέθοδο TreeSHAP για την πρόβλεψη κινδύνου για τη θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα επίπτωση ασθένειας του μυοκαρδίου σε άτομα με ΣΔΤ2.
Athanasiou et al, 2021 [124]	Ανάπτυξη και αξιολόγηση μιας εξατομικευμένης προσέγγισης για την ανίχνευση διαταραχών γεύματος σε ασθενείς με ΣΔΤ1. Μοντέλα LSTM λαμβάνουν ως είσοδο ακολουθίες μετρήσεων συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης διάρκειας 120 λεπτών και τις ταξινομούν ως θετικές ή αρνητικές για την έναρξη ενός προσλαμβανόμενου γεύματος.
Dalakleidi et al, 2013 [125]	Συνδυασμός ενός γενετικού αλγορίθμου και ενός knn για την για την επιλογή των κρίσιμων κλινικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται στενά με τη συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.
Athanasiou et al, 2021 [126]	Η μελέτη αυτή αποσκοπεί στην ανάπτυξη ενός ερμηνεύσιμου μοντέλου LSTM για την για την εκτίμηση του κινδύνου νοσηλείας και επανανοσηλείας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔΤ1.
Zarkogianni et al, 2021 [127]	Σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση μιας πρωτότυπης ολοκληρωμένης πλατφόρμας που βασίζεται σε προηγμένες και αναδυόμενες τεχνολογίες πληροφορικής και επικοινωνιών, και σε μηχανισμούς παιχνιδιοποίησης και βιοανάδρασης που διευκολύνουν την αυτοδιαχείριση της υγείας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και την παχυσαρκία.

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

4.1 Παρουσίαση συνόλου δεδομένων και προβλήματος μάθησης

Το σύνολο δεδομένων που θα μας απασχολήσει στο πρακτικό μέρος αυτής της διπλωματικής εργασίας έχει προκύψει από την πενταετή παρακολούθηση 560 ασθενών με ΣΔΤ2 στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούν δημογραφικά και σωματομετρικά δεδομένα, εργαστηριακές μετρήσεις, συνήθειες τρόπου ζωής, μέθοδο θεραπείας και αποτελέσματα κλινικών εξετάσεων. Επίσης συλλέχθηκε η κύρια παρατήρηση του αν ο κάθε ασθενείς παρουσίασε καρδιαγγειακό νόσημα (cardiovascular disease- cvd) στα έτη 2 έως 5 της παρακολούθησης. Το σύνολο δεδομένων παρουσιάζει μεγάλη έλλειψη ισορροπίας καθώς μόνο το 7.32% (41 ασθενείς) παρουσίασαν καρδιαγγειακό νόσημα. Οι τέσσερις από τους 41 υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο και οι υπόλοιποι πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό [128]. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζουμε αναλυτικότερα το σύνολο δεδομένων.

Πίνακας 3: Συνεχή δεδομένα [17]

Παράγοντες κινδύνου	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση
Ηλικία	58.56 ± 10.70 (έτη)
Διάρκεια ΣΔ	7.67 ± 7.37 (έτη)
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)	29.49 ± 5.54
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	7.43 ± 1.81 (%)
Πίεση σφυγμού	56.75 ± 15.80 (mmHg)
Γλυκόζη νηστείας	165.15 ± 56.15 (mg/dL)
Ολική χοληστερίνη	226.64 ± 50.04 (mg/dL)
Τριγλυκερίδια	167.39 ± 110.81 (mg/dL)
HDL χοληστερίνη	48.35 ± 16.46 (mg/dL)

Πίνακας 4: Κατηγορικά δεδομένα [17]

Παράγοντες κινδύνου	Αριθμός Ασθενών (Ποσοστό)
Συνήθειες καπνίσματος	
Μη καπνιστές	289 (51.61%)
Καπνιστές	146 (26.07%)
Πρώην καπνιστές	125 (22.32%)
Φύλο	
Αρσενικό	263 (46.96%)

Θηλυκό	297 (53.04%)
Υπέρταση	260 (46.42%)
Υπολιπιδαιμική θεραπεία	
Όχι	469 (83.75%)
Στατίνες	74 (13.21%)
Φιμπράτες	17 (3.04%)
Θεραπεία με ασπιρίνη	
Όχι	509 (90.89%)
100 mg	44 (7.85%)
325 mg	7 (3.03%)
Ινσουλινοθεραπεία	
Όχι	494 (88.21%)
Ναι	66 (11.79%)
Ιστορικό γονέων για ΣΔ	
Όχι	304 (54.28%)
Ναι	256 (45.72%)

Η μεταβλητή η οποία θέλουμε να προβλέψουμε είναι η y όπου $y = 0$ αν ο ασθενής δεν εμφάνισε cvd ή $y=1$ αν ο ασθενής εμφάνισε cvd έχοντας ως δεδομένα τα χαρακτηριστικά των ασθενών του πρώτου έτους. Άρα καλούμαστε να σχεδιάσουμε ένα μοντέλο μάθησης για ένα πρόβλημα ταξι-νόμησης. Τα χαρακτηριστικά τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη της μεταβλητής y παρουσιάζονται στον πίνακα:

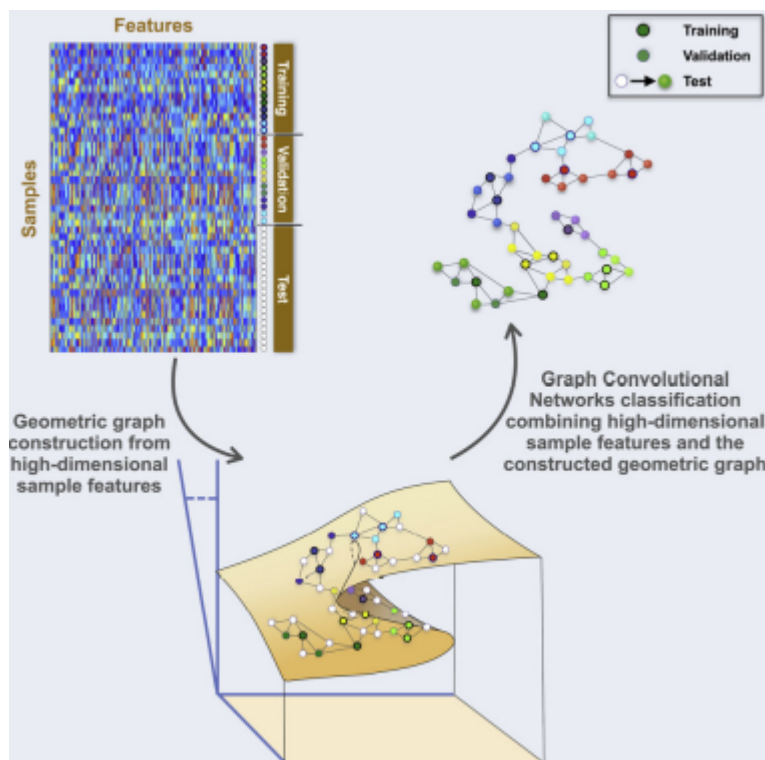
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν

Χαρακτηριστικά
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)
HDL χοληστερίνη
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
Τριγλυκερίδια
Συνήθειες καπνίσματος
Ολική χοληστερίνη
Ηλικία
Διάρκεια ΣΔ
Πίεση σφυγμού
Γλυκόζη νηστείας
Υπολιπιδαιμική θεραπεία

Θεραπεία με ασπιρίνη
Ιστορικό γονέων για ΣΔ
Ολική χοληστερίνη
Φύλο
Υπέρταση

4.2 Μετασχηματισμός του προβλήματος σε πρόβλημα ταξινόμησης κόμβων ενός γράφου ασθενών

Οι παραδοσιακές τεχνικές ταξινόμησης μαθαίνουν να κατατάσσουν τα δείγματα σε κλάσεις με βάση αποκλειστικά τα χαρακτηριστικά τους. Στην [129] υποστηρίχθηκε και επιβεβαιώθηκε πειραματικά το γεγονός ότι ακόμη και αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες πρόσθετες σχεσιακές πληροφορίες στο σύνολο δεδομένων, η δημιουργία γεωμετρικών γράφων από τον χώρο των χαρακτηριστικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βελτίωση των αποτελεσμάτων σε προβλήματα ταξινόμησης. Κατασκευάζοντας γεωμετρικούς γράφους από τα ίδια τα χαρακτηριστικά, με μία συνάρτηση απόστασης μεταξύ των δειγμάτων, τα δεδομένα προωθούνται σε ένα συνελκτικό δίκτυο γράφων. Το πρόβλημα ταξινόμησης μετασχηματίζεται σε ένα πρόβλημα ταξινόμησης ετικετών κόμβων. Αν οι γράφοι είναι σωστά κατασκευασμένοι, μπορούν να ευθυγραμμίσουν τα δεδομένα με τις σύμφωνα ετικέτες των κλάσεων και να βελτιώσουν τη διαχωριστικότητα των κλάσεων. Ακόμη, η αφαίρεση ακμών από τον γράφο, με αποτέλεσμα την μείωση της πυκνότητάς του, μπορεί να βελτιώσει την απόδοση ταξινόμησης.



Εικόνα 45: Γεωμετρικοί γράφοι από τον χώρο των χαρακτηριστικών. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [129]

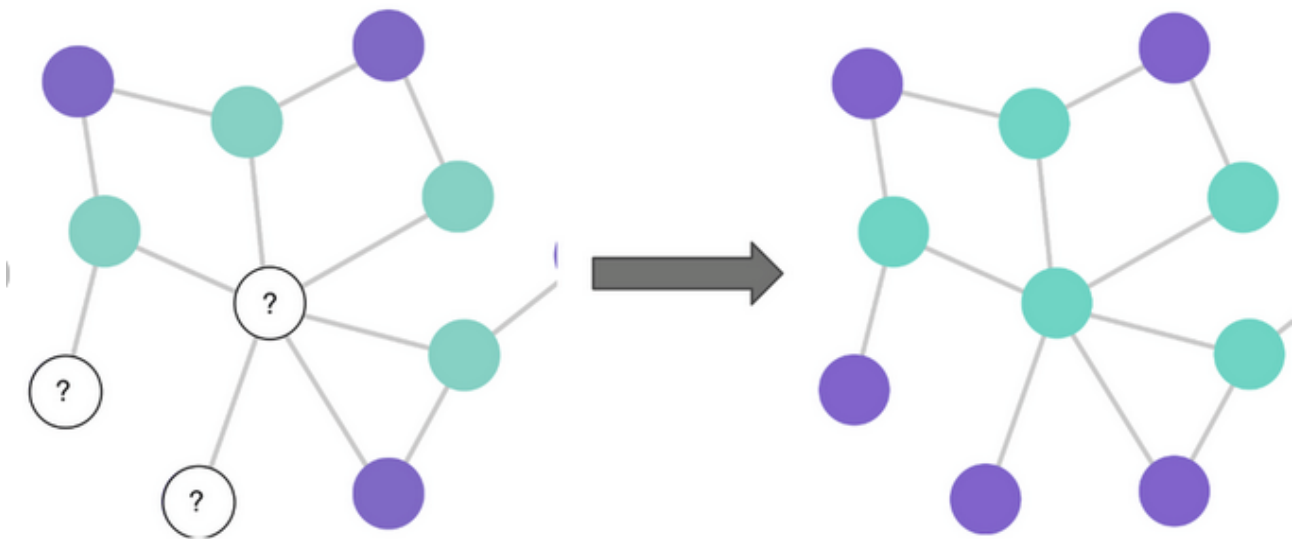
Εμπνευσμένοι από τα παραπάνω, μετασχηματίσαμε το πρόβλημα ταξινόμησης των ασθενών σε ένα πρόβλημα ταξινόμησης ετικετών κόμβων ημιεπιβλεπόμενης μεταγωγικής μάθησης (semi-supervised transductive learning). Στον γράφο που κατασκευάσαμε, θεωρήσαμε τους ασθενείς ως κόμβους και ορίσαμε τις ακμές με βάση τα χαρακτηριστικά τους. Στην [130], ο γράφος ασθενών κατασκευάζεται με την βοήθεια της συνάρτησης Δέλτα του Kronecker και μιας εκθετικής συνάρτησης απόστασης. Με παρόμοιο τρόπο ορίσαμε την συνάρτηση απόστασης:

$$D(i, j) = \exp\left(\frac{-\|x_i(B) - x_j(B)\|^2}{2\sigma^2}\right) * \frac{1}{|A|} * \sum_{f \in A} \delta(x_i(f), x_j(f)) \quad (4.1)$$

Για την συνάρτηση απόστασης D ισχύουν:

- Οι i, j είναι οι δείκτες που αντιστοιχούν σε 2 ασθενείς.
- Το A είναι το σύνολο χαρακτηριστικών του πίνακα 5 τα οποία είναι κατηγορικά.
- Το B είναι το σύνολο χαρακτηριστικών του πίνακα 5 τα οποία είναι συνεχή.
- Το $x_i(B)$ είναι το διάνυσμα χαρακτηριστικών που ανήκουν στο σύνολο B του ασθενή με δείκτη i και $x_i(f)$ η τιμή του χαρακτηριστικού f του ασθενή με δείκτη i .
- Η συνάρτηση $\delta(x, y)$ επιστρέφει 1 αν $x=y$.
- Η σταθερά σ ισούται με την μέση τιμή των τιμών της παράστασης $\|x_i(B) - x_j(B)\|^2$ για όλα τα ζεύγη u και v .
- Τα $x_i(B)$ είναι κανονικοποιημένα έτσι ώστε $\|x_i(B)\|_1 = \sum_j |x_i(j)| = 1$.

Οι τιμές της συνάρτησης απόστασης D υπολογίζονται για όλα τα ζεύγη u και v και αποθηκεύονται σε έναν πίνακα A για τον οποίο ισχύει $A_{ij} = D(i, j)$. Η διάσταση του A είναι 560×560 . Έπειτα σύμφωνα με ένα κατώφλι γ το οποίο είναι υπερπαραμέτρος θέτουμε 0 στις τιμές του του πίνακα A είναι κάτω από το γ και 1 στις υπόλοιπες. Ο πίνακας A θεωρείται ως ο πίνακας γειτνίασης του γράφου που θέλουμε να κατασκευάσουμε (κάθε θέση i, j που έχει τιμή 1 συμβολίζει μια ακμή ανάμεσα στους κόμβους i και j).



Εικόνα 46: Παράδειγμα μεταγωγικής μάθησης Πηγή: Προσαρμοσμένη από [165]

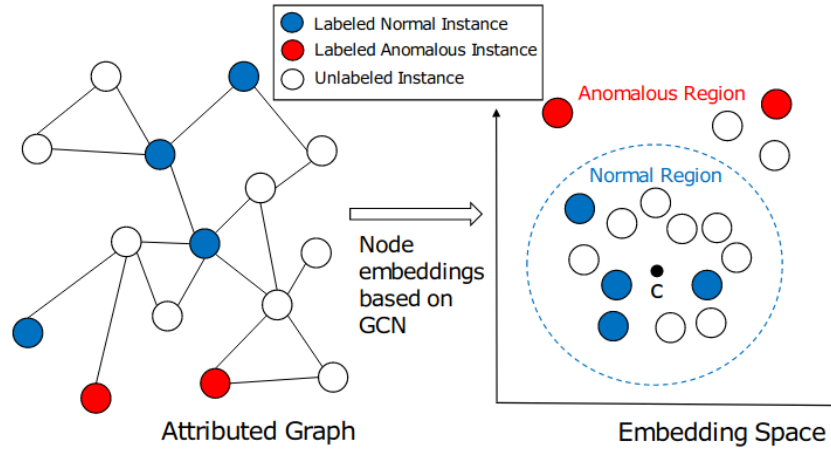
Στο παράδειγμα της παραπάνω εικόνας θα μπορούσαμε να έχουμε έναν γράφο ασθενών κατασκευασμένο με την διαδικασία που περιγράψαμε και κατά την εκπαίδευση του μοντέλου, να ήταν άγνωστες οι ετικέτες των κόμβων με το ερωτηματικό και να έπρεπε να τις προσδιορίσουμε.

4.3 Μοντέλο βασισμένο στη χρήση συνελικτικών δικτύων γράφων

Στην παράγραφο 4.2, παρουσιάσαμε το πρόβλημα ημιεπιβλεπόμενης μεταγωγικής μάθησης (semi-supervised transductive learning) ετικετών κόμβων (node classification) σε ένα γράφο ασθενών. Στην παράγραφο 4.1 τονίσαμε το γεγονός ότι το σύνολο δεδομένων παρουσιάζει μεγάλη ανισοροπία κλάσεων. Για αυτό τον λόγο πρέπει να γίνει χρήση ενός μοντέλου μάθησης σε γράφους το οποίο θα μπορεί να αντιμετωπίσει την έλλειψη ισοροπίας στα δεδομένα.

Το πρόβλημα της ανίχνευσης ανωμαλιών είναι αυτό της ταυτοποίησης σπανίων παρατηρήσεων οι οποίες παρεκκλίνουν σημαντικά από τα υπόλοιπα δεδομένα [131]. Οι αλγόριθμοι που αντιμετωπίζουν αυτό το πρόβλημα είναι συνήθως μη επιβλεπόμενης μάθησης αλλά υπάρχουν και κάποιοι που δέχονται παρατηρήσεις οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι ανώμαλες [132]. Σε κάποιες περιπτώσεις, ένα μη ισορροπημένο σύνολο δεδομένων μπορεί να τροφοδοτηθεί σε έναν αλγόριθμο ανίχνευσης ανωμαλιών [133], [134] για την επίλυση ενός προβλήματος ταξινόμησης. Τότε, τα δεδομένα που ανήκουν στην μικρότερη κλάση θεωρούνται ως ανώμαλα και τα υπόλοιπα ως κανονικά. Στο πλαίσιο αυτό αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε ένα μοντέλο νευρωνικών δικτύων γράφων το οποίο δέχεται δεδομένα που ανήκουν σε κλάσεις (κανονικά, ανώμαλα) και είναι κατασκευασμένο για το πρόβλημα της ανίχνευσης ανωμαλιών στο πλαίσιο της ημιεπιβλεπόμενης μεταγωγικής μάθησης (semi-supervised transductive anomaly detection).

Το προαναφερθέν μοντέλο παρουσιάζεται στην [135]. Βασίζεται σε συνελικτικά δίκτυα γράφων (παράγραφος 2.7.3) τα οποία μπορούν να εξάγουν μια αναπαράστασή (embedding) των κόμβων σε έναν διανυσματικό χώρο, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη δομή του γράφου όσο και τα χαρακτηριστικά των κόμβων. Με την αυτή τη μέθοδο, οι παράμετροι του δικτύου εκπαιδεύονται για να ελαχιστοποιήσουν τον όγκο μιας υπερσφαίρας που περικλείει τις αναπαραστάσεις κόμβων των κανονικών περιστατικών, ενώ τα ανώμαλα (στην περίπτωση μας η ανάπτυξη covid) προβάλλονται εκτός της υπερσφαίρας. Με την ελαχιστοποίηση του όγκου της υπερσφαίρας, εγκλείοντας τις αναπαραστάσεις των κανονικών κόμβων, μαθαίνεται αποτελεσματικά μια περιγραφή των δεδομένων της κανονικής κλάσης. Επιπλέον, για την προβολή ανώμαλων περιπτώσεων εκτός της υπερσφαίρας, η προτεινόμενη μέθοδος χρησιμοποιεί μια διαφορική απώλεια περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) ως ρυθμιστή, ο οποίος μπορεί να εξάγει αποτελεσματικά τις αναπαραστάσεις των ανώμαλων περιπτώσεων ακόμη και αν και το πλήθος τους είναι πολύ μικρό [136], [137].



Εικόνα 47: Σύνοψη διαδικασίας του μοντέλου που χρησιμοποιήσαμε. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [135]

Αναλυτικότερα, έστω $G=(V,A,X)$ ο γράφος των ασθενών. Το V είναι το σύνολο των $N(=560)$ κορυφών που αντιστοιχούν στους ασθενείς. Ο $A \in \mathbb{R}^{(N \times N)}$ είναι ο πίνακας γειτνίασης του γράφου. Ο $X=[x_1, \dots, x_N]^T \in \mathbb{R}^{(N \times D)}$ ο πίνακας χαρακτηριστικών όπου κάθε του διάνυσμα x_i αντιστοιχεί στα χαρακτηριστικά του κόμβου (ασθενή) με δείκτη i . $D(=28)$ είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών. Συμβολίζουμε $Norm$ το σύνολο των δεικτών των ασθενών που ανήκουν στην κλάση 0 (κανονικοί, όχι cnv) και $AbNorm$ το σύνολο των δεικτών των ασθενών που ανήκουν στην κλάση 1 (ανώμαλοι, με cnv). Σκοπός του μοντέλου είναι να εκτιμήσει ένα σκορ για τους κόμβους που δεν έχουν ταμπέλα στον γράφο, τέτοιο ώστε να παίρνει μικρή τιμή όταν αυτοί ανήκουν στην κλάση 0 και μεγάλη όταν αυτοί ανήκουν στην κλάση 1.

Το συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο γράφων που χρησιμοποιήσαμε έχει 2 επίπεδα (layers) και συνοψίζεται στην εξίσωση:

$$H^{(2)} = \tilde{D}^{-\frac{1}{2}} \tilde{A} \tilde{D}^{-\frac{1}{2}} \sigma(\tilde{D}^{-\frac{1}{2}} \tilde{A} \tilde{D}^{-\frac{1}{2}} X W^{(0)}) W^{(1)} \quad (4.2)$$

όπου \tilde{A} είναι ο πίνακας A με $A(i,i)=1$ για κάθε i από 0 έως $N-1$, \tilde{D} είναι ένας διαγώνιος πίνακας όπου στην κάθε διαγώνιο του $D(i,i)$ έχει τον αριθμό των γειτόνων του κόμβου i σύμφωνα με τον πίνακα \tilde{A} , η σ είναι μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης, X είναι ο πίνακας χαρακτηριστικών, $W^{(0)}$ είναι ο πίνακας βαρών των νευρώνων του 1ου (κρυμμένου) επιπέδου, $W^{(1)}$ είναι ο πίνακας βαρών των νευρώνων του 2ου επιπέδου και $H^{(2)}=[h_1, \dots, h_N]^T \in \mathbb{R}^{(N \times k)}$ είναι ο πίνακας που έχει τις τελικές αναπαραστάσεις h_i του κάθε κόμβου με δείκτη i οι οποίες έχουν διάσταση k .

Το τελικό σκορ του κάθε κόμβου u_i που αντιστοιχεί στον ασθενή με δείκτη i συμβολίζεται με $\alpha(u_i)$, βασίζεται στην τελική του αναπαράστασή h_i και υπολογίζεται ως $\alpha(u_i) = \|h_i - c\|^2$. Το c έχει διάσταση k και είναι το κέντρο της υπερσφαίρας που περικλείει τις αναπαραστάσεις των ομαλών κόμβων. Υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των \vec{h}_i που ανήκουν στο σύνολο $Norm$ όπως αυτά προκύπτουν από εφαρμογή της εξίσωσης (1) με τις τυχαίες αρχικοποιημένες τιμές των πινάκων W πριν ξεκινήσει η εκπαίδευση του μοντέλου. Όπως βλέπουμε, το σκορ είναι το τετράγωνο της ευκλείδειας απόστασης της h_i από το c και περιμένουμε να παίρνει μικρή τιμή όταν ο i ανήκει στην κλάση 0 και μεγάλη όταν ανήκει στην κλάση 1. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η ακτίνα της

σφαίρας δεν υπολογίζεται με κάποιο τρόπο. Για να βρούμε έναν τρόπο να μετασχηματίσουμε τα τελικά σκορ σε πιθανότητα ο ασθενής να παρουσιάσει cvd θα πρέπει να εφαρμόσουμε την μέθοδο platt scaling η οποία θα παρουσιαστεί σε επόμενη παράγραφο και να ορίσουμε και ένα κατώφλι απόφασης. Στην διαδικασία της εκπαίδευσης όμως αυτό δεν δημιουργεί πρόβλημα καθώς χρησιμοποιούμε την AUC ως μετρική η οποία υπολογίζεται από τα $\alpha(u_i)$ και θεωρεί διάφορες τιμές του σκορ α ως κατώφλι απόφασης.

Κατά την εκπαίδευση του μοντέλου, θέλουμε να προσδιορίσουμε τις τιμές των πινάκων \mathbf{W} . Αυτό γίνεται με μέθοδο της οπισθοδιάδοσης μέσω της ελαχιστοποίησης της συνάρτησης κόστους:

$$L(\theta) = L_{nor}(\theta) - \lambda R_{AUC}(\theta) \quad (4.3)$$

όπου $\theta = \{\mathbf{W}^{(0)}, \mathbf{W}^{(1)}\}$ οι παράμετροι του μοντέλου και λ υπερπαράμετρος. Ο πρώτος όρος της $L(\theta)$ είναι ο

$$L_{nor}(\theta) = \sum_{u \in Norm} \frac{\|\mathbf{h}_u - \mathbf{c}\|^2}{|Norm|} \quad (4.4)$$

και έχει ως σκοπό το να φέρει τα \vec{h}_i που ανήκουν στο Norm κοντά στο \vec{c} . Ο δεύτερος όρος είναι η διαφορική απώλεια περιοχής κάτω από την καμπύλη:

$$R_{AUC}(\theta) = \frac{1}{|Norm| |AbNorm|} \sum_{i \in AbNorm} \sum_{j \in Norm} f(a(u_i) - a(u_j)) \quad (4.5)$$

όπου $f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$, η σιγμοειδή συνάρτηση. Η f παίρνει την μέγιστη τιμή της όταν $a(u_i) \gg a(u_j)$ και την μικρότερη όταν $a(u_i) \ll a(u_j)$. Άρα αυτός ο όρος όταν μεγιστοποιείται φέρει τα \mathbf{h}_i που ανήκουν στο AbNorm μακριά από τα \mathbf{h}_j που ανήκουν στο Norm και άρα τους αυξάνει το σκορ.

Η συνάρτηση $L(\theta)$ ελαχιστοποιήθηκε με τον αλγόριθμο Adam [138] ο οποίος παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα:

```

input :  $\gamma$  (lr),  $\beta_1, \beta_2$  (betas),  $\theta_0$  (params),  $f(\theta)$  (objective)
          $\lambda$  (weight decay), amsgrad
initialize :  $m_0 \leftarrow 0$  ( first moment),  $v_0 \leftarrow 0$  (second moment),  $\widehat{v}_0^{max} \leftarrow 0$ 

```

```

for  $t = 1$  to ... do
   $g_t \leftarrow \nabla_{\theta} f_t(\theta_{t-1})$ 
  if  $\lambda \neq 0$ 
     $g_t \leftarrow g_t + \lambda \theta_{t-1}$ 
   $m_t \leftarrow \beta_1 m_{t-1} + (1 - \beta_1) g_t$ 
   $v_t \leftarrow \beta_2 v_{t-1} + (1 - \beta_2) g_t^2$ 
   $\widehat{m}_t \leftarrow m_t / (1 - \beta_1^t)$ 
   $\widehat{v}_t \leftarrow v_t / (1 - \beta_2^t)$ 
  if amsgrad
     $\widehat{v}_t^{max} \leftarrow \max(\widehat{v}_t^{max}, \widehat{v}_t)$ 
     $\theta_t \leftarrow \theta_{t-1} - \gamma \widehat{m}_t / (\sqrt{\widehat{v}_t^{max}} + \epsilon)$ 
  else
     $\theta_t \leftarrow \theta_{t-1} - \gamma \widehat{m}_t / (\sqrt{\widehat{v}_t} + \epsilon)$ 

```

```

return  $\theta_t$ 

```

Εικόνα 48: Αλγόριθμος Adam. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [164]

Τα σκορ $\alpha(u_i)$ μετατράπηκαν σε πιθανότητες ο ασθενής να ανήκει στην κλάση 1 (cnd) με την μέθοδο Platt Scaling [139]. Αυτή η μέθοδος παρουσιάστηκε αρχικά για την μετατροπή των εξόδων των διανυσμάτων μηχανών υποστήριξης σε πιθανότητες. Δουλεύει εκπαιδεύοντας ένα μονοδιάστατο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στις εξόδους του αρχικού μοντέλου στο σύνολο εκπαίδευσης τις οποίες θεωρεί ως εισόδους με τιμές στόχους τις μεταβλητές y . Παράγει τις πιθανότητες:

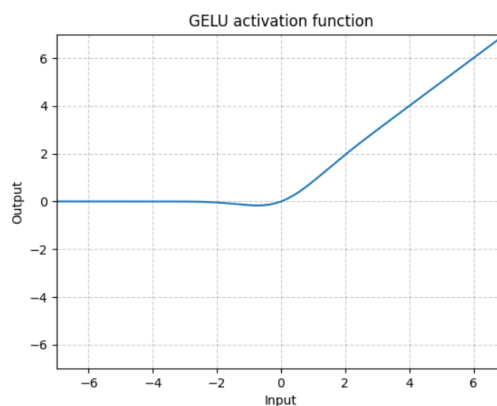
$$P(y=1|x) = \frac{1}{1 + \exp(af(x)+b)} \quad (4.6)$$

όπου οι a και οι b είναι οι παράμετροι προς εκπαίδευση και $f(x)$ η έξοδος του μοντέλου.

Στα κατηγορικά χαρακτηριστικά του πίνακα \mathbf{X} εφαρμόστηκε η μέθοδος one-hot-encoding στην οποία η στήλη του κάθε κατηγορικού χαρακτηριστικού αντικαθίσταται από $\varphi-1$ στήλες όπου φ είναι το πλήθος του συνόλου όλων των τιμών που μπορεί να πάρει αυτό το χαρακτηριστικό. Για κάθε παρατήρηση, στην κάθε στήλη υπάρχει η τιμή 0 εκτός από μια στήλη που αντιστοιχίζεται στην τιμή που έχει το χαρακτηριστικό και παίρνει την τιμή 1. Οι στήλες είναι $\varphi-1$ διότι η τελευταία στήλη δεν εισάγεται στον \mathbf{X} καθώς μπορεί να χαρακτηριστεί από τις τιμές των άλλων στηλών και άρα εισάγουμε περιττή πληροφορία στα δεδομένα [140]. Τελικά ο πίνακας \mathbf{X} έχει διάσταση 560×28 όπου 28 ο αριθμός των τελικών χαρακτηριστικών.

Στους νευρώνες του κρυμμένου επιπέδου του νευρωνικού δικτύου εφαρμόστηκε η μέθοδος Dropout [76]. Η Dropout είναι μια μέθοδος κανονικοποίησης που προσεγγίζει την παράλληλη εκπαίδευση ενός μεγάλου αριθμού νευρωνικών δικτύων με διαφορετικές αρχιτεκτονικές. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, κάποιες τυχαίες έξοδοι του επίπεδου αγνοούνται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το επίπεδο να μοιάζει και να αντιμετωπίζεται όπως ένα επίπεδο με διαφορετικό αριθμό κόμβων και συνδεσιμότητα. Για την υλοποίηση της εισάγεται μια νέα υπερπάρμετρος που καθορίζει την πιθανότητα με την οποία οι έξοδοι του στρώματος εγκαταλείπονται.

Η συνάρτηση ενεργοποίησης που χρησιμοποιήθηκε είναι η GELU [141]. Είναι μια συνάρτηση ενεργοποίησης που βασίζεται στην αθροιστική συνάρτηση $\Phi(x)$ της κανονικής κατανομής. Έχουμε $GELU(x) = x * \Phi(x)$ (4.7). Σχηματικά:



Εικόνα 49: GELU. Πηγή: Προσαρμοσμένη από [141]

4.4 Υλοποίηση και εκπαίδευση του επιλεγμένου μοντέλου μάθησης

Η υλοποίηση του μοντέλου έγινε στην γλώσσα προγραμματισμού Python 3 [142], με την βοήθεια των βιβλιοθηκών scikit-learn [143], networkx [144], pandas [145], numpy [146], scipy [147], shap [83], [148] και matplotlib[149]. Το νευρωνικό δίκτυο υλοποιήθηκε με τις βιβλιοθήκες pytorch [150] και pytorch geometric [151]. Η εκπαίδευση έγινε σε κάρτα γραφικών GPU με την βοήθεια του πακέτου cuda [152]. Ο συνολικός χρόνος επιλογής υπερπαραμέτρων, εκπαίδευσης και αξιολόγησης ήταν 3 εβδομάδες.

Για την επιλογή των υπερπαραμέτρων, την εκπαίδευση και την αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε ένα σχήμα εμφωλευμένης διαστρωματοποιημένης διασταυρούμενης επικύρωσης με πέντε αναδίπλωσεις στον εξωτερικό βρόχο και τέσσερις στον εσωτερικό. Στον εσωτερικό βρόχο έγινε επιλογή των υπερπαραμέτρων με αναζήτηση πλέγματος και μετρική αξιολόγησης την AUC. Μία αναδίπλωση του συνόλου εκπαίδευσης του εσωτερικού βρόχου χρησιμοποιήθηκε ως σύνολο επικύρωσης για την εφαρμογή πρόωρης διακοπής. Το σύνολο υπερπαραμέτρων που έδωσε το καλύτερο σκορ AUC στο σύνολο δοκιμής του εσωτερικού βρόχου επιλέχθηκε για την εκπαίδευση του μοντέλου στον αντίστοιχο εξωτερικό βρόχο. Στον εξωτερικό βρόχο έγινε εκπαίδευση του μοντέλου στο εξωτερικό σύνολο εκπαίδευσης από το οποίο μια αναδίπλωση χρησιμοποιήθηκε ως σύνολο επικύρωσης για την εφαρμογή πρόωρης διακοπής με βάση την AUC. Σε κάθε εκπαίδευση ο αριθμός εποχών ήταν 2000 και η πρόωρη διακοπή έγινε μετά από 5 εποχές. Η μέθοδος Platt Scaling εφαρμόστηκε στον εξωτερικό βρόχο, στο σύνολο επικύρωσης μετά από εφαρμογή τυχαίας υποδειγματοληψίας της κλάσης 0. Το κατώφλι απόφασης επιλέχθηκε ως 0.5, μετά από επιλογή του με βάση τα αποτελέσματα της F1 με κατώφλια 0.4 έως 0.6 με βήμα 0.05 στο εξωτερικό σύνολο επικύρωσης. Τελικά προέκυψαν πέντε μοντέλα, σύμφωνα με τον εξωτερικό βρόχο, η επίδοση των οποίων θα παρουσιαστεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο. Οι υπερπαραμέτροι του μοντέλου καθώς και οι τιμές που ελέγχθηκαν παρουσιάζονται στους επόμενους δύο πίνακες.

Πίνακας 6: Υπερπαραμέτροι μοντέλου

Όνομα	Περιγραφή
nout	Η διάσταση των \vec{h}_i .
nhid	Η διάσταση του κρυμμένου επιπέδου του νευρωνικού δικτύου.
density_threshold	Το κατώφλι αραιοποίησης γ του γράφου ασθενών (παράγραφος 4.2)
dropout	Η πιθανότητα της μεθόδου dropout του κρυμμένου επιπέδου του νευρωνικού δικτύου.
lr	Ο ρυθμός μάθησης του Adam (παράμετρος α στον αντίστοιχο αλγόριθμο)
AUC_regularizer	Η παράμετρος λ της εξίσωσης (2)
weight_decay	Μέγεθος κανονικοποίησης L_2 στα βάρη θ κατά την εκπαίδευση (παράμετρος λ στον αλγόριθμο Adam).

Πίνακας 7: Τιμές Grid Search

Υπερπαράμετρος	Τιμές
nout	3, 4, 8, 16
nhid	3, 4, 8, 16
density_threshold	0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.65
dropout	0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5
lr	0.01, 0.003, 0.0025
AUC_regularizer	0.5, 1.2, 10, 100, 1000, 10000
weight_decay	0, 0.05, 0.0003, 0.00005

4.5 Ερμηνευσιμότητα Μοντέλου

Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 2.9, όταν παρουσιάζεται ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης το οποίο καλείται να πάρει αποφάσεις για την κατάσταση ενός ασθενούς, είναι σημαντικό να μπορεί να συνοδεύεται από μια ερμηνεία των κρίσεων του. Για τον λόγο αυτό επιλέξαμε δύο μοντέλα ερμηνευσιμότητας, το Kernel SHAP [83] και το GraphSVX [153]. Το πρώτο επιλέχθηκε για να παρουσιάσει μια καθολική ερμηνεία της συμπεριφοράς του μοντέλου και το δεύτερο για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η χρήση διάφορων μοντέλων ερμηνείας μας βοηθά να έχουμε μια πιο πλήρη εικόνα της συμπεριφοράς του μοντέλου. Θα παρουσιάσουμε το καθένα ξεχωριστά και θα περιγράψουμε το πλαίσιο στο οποίο τα χρησιμοποιήσαμε.

4.5.1 Kernel SHAP

Η μέθοδος Kernel SHAP είναι μια μέθοδος προσθετικής συμβολής των χαρακτηριστικών (additive feature attribution method) [83]. Έστω f το μοντέλο μας, g ένα απλούστερο μοντέλο επεξήγησης, x ένα στιγμιότυπο της εισόδου (τα χαρακτηριστικά ενός ασθενούς) και x' μια απλοποίηση του x η οποία αντιστοιχίζεται στο x μέσω μιας συνάρτησης αντιστοίχισης $x = h_x(x')$. Η συγκεκριμένη μέθοδος προσπαθεί να ικανοποιείται η σχέση: $(z' \approx x') \Rightarrow (g(z') \approx f(h_x(z')))$. Ως μέθοδο προσθετικής συμβολής των χαρακτηριστικών ορίζουμε την ύπαρξη ενός μοντέλου ερμηνείας το οποίο είναι μια γραμμική συνάρτηση δυαδικών μεταβλητών:

$$g(z') = \varphi_0 + \sum_{i=1}^D \varphi_i z'_i \quad (4.8)$$

όπου $z'_i \in \{0,1\}^D$, D ο αριθμός των χαρακτηριστικών και $\varphi_i \in \mathbb{R}$. Οι τιμές φ_i αντικατοπτρίζουν την συνεισφορά του κάθε χαρακτηριστικού και το άθροισμα τους προσεγγίζει την έξοδο $f(x)$ του αρχικού μοντέλου.

Η τιμή Shapley είναι μια μέθοδος από τη συνεργατική θεωρία παιγνίων. Περιγράφει τον τρόπο δίκαιης κατανομής των συνολικών κερδών ενός παιγνίου στους παίκτες ανάλογα με την αντίστοιχη συνεισφορά τους, υποθέτοντας ότι όλοι συνεργάζονται. Προκύπτει από τον υπολογισμό της μέσης οριακής συνεισφοράς κάθε παίκτη όταν προστίθεται σε κάθε πιθανό συνασπισμό των παικτών. Αυ-

τή η μέθοδος έχει επεκταθεί για να εξηγήσει τις προβλέψεις των μοντέλων μηχανικής μάθησης υποθέτοντας ότι κάθε χαρακτηριστικό της εισόδου x είναι ένας παίκτης σε ένα παίγνιο όπου η πρόβλεψη ισούται με την πληρωμή των παικτών. Ορίζεται στο πλαίσιο της μηχανικής μάθησης ως:

$$\varphi_i = \sum_{S \subseteq F \setminus \{i\}} \frac{|S|!(|F|-|S|-1)!}{|F|!} [f_{S \cup \{i\}}(x_{S \cup \{i\}}) - f_S(x_S)] \quad (4.9)$$

όπου το F είναι το σύνολο των χαρακτηριστικών, το S είναι ένα υποσύνολο του F , το i είναι το χαρακτηριστικό του οποίου θέλουμε να βρούμε την τιμή Shapley, $f_{S \cup \{i\}}(x_{S \cup \{i\}})$ είναι η έξοδος του μοντέλου όταν χρησιμοποιείται το $S \cup \{i\}$ ως σύνολο χαρακτηριστικών και $f_S(x_S)$ η έξοδος του μοντέλου όταν χρησιμοποιείται το S ως σύνολο χαρακτηριστικών.

Το 1953 ο Shapley απέδειξε [154] ότι οι ομώνυμες τιμές ικανοποιούν τα εξής αξιώματα:

1. **Ανωνυμία (Anonymity):** η σειρά των παικτών δεν επηρεάζει το ποσό της συνεισφοράς που θα κατανεμηθεί σε κάθε παίκτη.
2. **Αποτελεσματικότητα (Efficiency):** η κατανομή των συνεισφορών είναι συλλογικά ορθολογική
3. **Μηδέν άχρηστου παίκτη (Dummy):** αν ένας παίκτης έχει μηδενική συμβολή, τότε η τιμή του είναι 0
4. **Προσθετικότητα (Additivity):** η τιμή του συνδυασμού δυο παικτών ισούται με το άθροισμα των τιμών του κάθε παίκτη ξεχωριστά.

Οι ιδιότητες που πρέπει να έχει μια μέθοδος προσθετικής συμβολής των χαρακτηριστικών είναι οι εξής:

1. **Τοπική ακρίβεια (Local accuracy):** Κατά την προσέγγιση του αρχικού μοντέλου f για ένα συγκεκριμένο στιγμιότυπο εισόδου x , η τοπική ακρίβεια απαιτεί το μοντέλο επεξήγησης g να ταιριάζει τουλάχιστον με την έξοδο του f για την απλουστευμένη είσοδο x' :

$$f(x) = g(x') = \varphi_0 + \sum_{i=1}^D \varphi_i x'_i \quad (4.10)$$

όπου το φ_0 αντιπροσωπεύει την έξοδο του μοντέλου κατά την απουσία όλων των χαρακτηριστικών.

2. **Απουσία (Missingness):** Η συμβολή ενός χαρακτηριστικού που λείπει είναι μηδενική:
($x'_i = 0$) \Rightarrow ($\varphi_i = 0$) (4.11)
3. **Συνέπεια (Consistency):** Αν ένα μοντέλο αλλάξει έτσι ώστε κάποια συνεισφορά της απλοποιημένης εισόδου αυξάνεται ή παραμένει η ίδια, ανεξάρτητα από τις άλλες εισόδους, η συνεισφορά αυτή δεν πρέπει να μειώνεται.

Στη [83] αποδείχθηκε ότι μόνο ένα μοντέλο g μπορεί να ακολουθεί την (4.8) και τις ιδιότητες 1,2,3:

$$\varphi_i(f, x) = \sum_{z' \subseteq x'} \frac{|z'|!(D-|z'|-1)!}{D!} [f(h_x(z')) - f(h_x(z' \setminus i))] \quad (4.12)$$

όπου $z' \setminus i$ είναι το z μετά από τον μηδενισμό του χαρακτηριστικού i . Οι τιμές SHAP (Shapley Additive exPlanation) είναι οι λύσεις της (4.12) όταν:

$$f_x(z') = f(h_x(z')) = E[f(z)|z_S] \quad (4.13)$$

με S το σύνολο των μη μηδενισμένων χαρακτηριστικών του z' . Ο ακριβής υπολογισμός των τιμών SHAP αποτελεί πρόκληση. Ωστόσο, με την μέθοδο Kernel SHAP, μπορούμε να τις προσεγγίσουμε.

Για την μέθοδο Kernel SHAP γίνεται χρήση της LIME. Η μέθοδος LIME ερμηνεύει τις μεμονωμένες προβλέψεις του μοντέλου με βάση την τοπική προσέγγιση του μοντέλου γύρω από μια δεδομένη πρόβλεψη. Το τοπικό μοντέλο γραμμικής επεξήγησης που χρησιμοποιεί η LIME ακολουθεί την εξίσωση (4.8). Για να βρει τα ϕ , η LIME παράγει ένα σύνολο δεδομένων το οποίο αποτελείται από διανύσματα που παράγονται από διαταραγμένα χαρακτηριστικά της εισόδου. Κάθε x' που ανήκει σε αυτό το σύνολο δεδομένων αποτελείται από ένα δυαδικό διάνυσμα το οποίο περιέχει μηδενικά και άσσους στην θέση του κάθε αρχικού χαρακτηριστικού της εισόδου. Η απεικόνιση $x=h_x(x')$ μετατρέπει ένα δυαδικό διάνυσμα ερμηνεύσιμων εισόδων στον αρχικό χώρο εισόδου. Έπειτα ελαχιστοποιεί την συνάρτηση:

$$\xi = \underset{g \in G}{\operatorname{argmin}} L(f, g, \pi_{x'}) + \Omega(g) \quad (4.14)$$

Η πιστότητα του επεξηγηματικού μοντέλου $g(z')$ στο αρχικό μοντέλο $f(h_x(z'))$ επιβάλλεται μέσω της συνάρτησης απώλειας L σε ένα σύνολο δειγμάτων στον απλουστευμένο χώρο εισόδου που σταθμίζονται από τον πυρήνα $\pi_{x'}$. Η Ω κρατά χαμηλή την πολυπλοκότητα του g μέσω της απόδοσης μεγαλύτερων τιμών όσο αυξάνεται η πολυπλοκότητα του g . Δεδομένου ότι στο LIME το g ακολουθεί την εξίσωση (4.8) και το L είναι μια τετραγωνική συνάρτηση απώλειας, η εξίσωση (4.14) μπορεί να επιλυθεί με χρήση γραμμικής παλινδρόμησης.

Στην [83] αποδεικνύεται ότι η μέθοδος LIME ακολουθεί την (4.8) και τις ιδιότητες 1,2,3 όταν:

$$\Omega(g) = 0 \quad (4.15)$$

$$\pi_{x'}(z') = \frac{D-1}{\binom{D}{|z'|} |z'| (D-|z'|)} \quad (4.16)$$

$$L(f, g, \pi_{x'}) = \sum_{z' \in Z} [f(h_x(z')) - g(z')]^2 \pi_{x'}(z') \quad (4.17)$$

όπου $|z'|$ είναι το πλήθος των μη μηδενικών χαρακτηριστικών του z' .

Ακόμη, $\pi_{x'}(z') = \infty$ όταν $|z'| \in \{0, D\}$ που έχει ως αποτέλεσμα: $f_x(\emptyset) = \phi_0$ και $f(x) = \sum_{i=0}^D \phi_i$.

Από τις (4.15), (4.16), (4.17) προκύπτει η μέθοδος Kernel SHAP. Αποτελεί μια model agnostic μέθοδος καθώς δεν κάνει κάποια υπόθεση για την μορφή του f . Μέσω της δειγματοληψίας των z' από τον χώρο των χαρακτηριστικών και παραγωγή των αντίστοιχων $g(z')$ δημιουργείται το σύνολο δεδομένων για την βελτιστοποίηση της L . Από την μορφή του π προκύπτει ότι τα πολύ μεγάλα και τα πολύ μικρά υποσύνολα έχουν μεγαλύτερα βάρη από τα υπόλοιπα. Οι τελικές τιμές ϕ_i που προκύπτουν αποτελούν τις τιμές SHAP.

Στο μοντέλο νευρωνικού δικτύου γράφου που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία, η Kernel SHAP χρησιμεύει για την εκτίμηση των τιμών SHAP για τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η μέθοδος αυτή δεν λαμβάνει υπόψη την δομή του γράφου καθώς τα διανύσματα διαταραγμένων χαρακτηριστικών που εισάγονται στο f , παράγουν μια έξοδο η οποία συναθροίσει όλη την πληροφορία από τον υπογράφο υπολογισμού που ορίζεται από το f για τον προς επεξήγηση κόμβο-ασθενή. Η μέθοδος εφαρμόστηκε για κάθε ασθενή όταν αυτός βρισκόταν στο test set του εξωτερικού βρόχου της διαδικασίας εμφωλευμένης διασταυρωμένης επικύρωσης

που περιγράφηκε στην παράγραφο 4.4 . Άρα για τα πέντε μοντέλα $f_i, i \in \{0,1,2,3,4\}$ που προέκυψαν από αυτή, υπολογίσαμε τις τιμές SHAP του κάθε ασθενούς στο αντίστοιχο test set με την λήψη 1000 δειγμάτων z' για τον καθένα. Τα αποτελέσματα θα παρουσιαστούν στο επόμενο κεφάλαιο. Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για αυτήν την μέθοδο βασίζεται στον κώδικα των συγγραφέων της [153] ο οποίος μπορεί να βρεθεί στον σύνδεσμο <https://github.com/AlexDuvalinho/GraphSVX>.

Η απόφαση για την χρήση της παρούσας μεθόδου ως μια μέθοδος εξήγησης της συνολικής συνεισφοράς των χαρακτηριστικών του μοντέλου σε επίπεδο πληθυσμού βασίζεται στο γεγονός ότι βρισκόμαστε αντιμέτωποι με ένα πρόβλημα ταξινόμησης ετικετών κόμβων ημιεπιβλεπόμενης μεταγωγικής μάθησης. Έτσι, η δομή του γράφου δεν αλλάζει και άρα ο τρόπος συνάθροισης πληροφορίας από τον κάθε υπογράφο που ορίζει η 2-hop γειτονιά του κάθε κόμβου είναι γνωστός. Άρα λοιπόν θεωρούμε ότι αν κρατήσουμε σταθερή αυτή την πληροφορία και υπολογίσουμε τις τιμές SHAP για όλον τον πληθυσμό θα μπορούσαμε να εξάγουμε παρατηρήσεις για την συνολική συνεισφορά του κάθε χαρακτηριστικού.

4.5.2 GraphSVX

Η GraphSVX είναι μια post hoc model agnostic μέθοδος εξήγησης, ειδικά σχεδιασμένη για τα GNN, η οποία από κοινού υπολογίζει επεξηγήσεις συνεισφοράς της δομής του γράφου και των χαρακτηριστικών των κόμβων. Λειτουργεί για κάθε κόμβο ξεχωριστά και υπολογίζει τιμές Shapley που αντικατοπτρίζουν την συνεισφορά των κόμβων του γράφου υπολογισμού από τον οποίο εξαρτάται η έξοδος του μοντέλου και των χαρακτηριστικών. Η GraphSVX κατασκευάζει ένα διαταραγμένο σύνολο δεδομένων που αποτελείται από δυαδικές μάσκες για τους κόμβους και τα χαρακτηριστικά $(\mathbf{M}_N, \mathbf{M}_F)$ και υπολογίζει την οριακή συνεισφορά $f(\mathbf{X}', \mathbf{A}')$ ως προς την πρόβλεψη χρησιμοποιώντας μια γεννήτρια γραφημάτων $Gen(\mathbf{X}, \mathbf{A}, \mathbf{M}_F, \mathbf{M}_N) = (\mathbf{X}', \mathbf{A}')$. Στη συνέχεια μαθαίνει ένα μοντέλο εξήγησης στο σύνολο δεδομένων $(\mathbf{M}_N || \mathbf{M}_F, f(\mathbf{X}', \mathbf{A}'))$ και το παρέχει ως εξήγηση. Τελικά, παράγει μια μοναδική ντετερμινιστική εξήγηση που αποσυνθέτει την αρχική πρόβλεψη και υπολογίζει τις ζητούμενες τιμές Shapley [153] ϕ_i .

Αρχικά με δειγματοληψία στους χώρους των υποσυνόλων κόμβων και χαρακτηριστικών κατασκευάζεται ένα σύνολο δεδομένων που αποτελείται από σημεία τιμών της τυχαίας μεταβλητής $\mathbf{z} = (\mathbf{M}_F || \mathbf{M}_N)$. Οι μάσκες χαρακτηριστικών $\mathbf{M}_F \in \{0,1\}^D$ και κόμβων $\mathbf{M}_N \in \{0,1\}^N$ περιέχουν μηδενικά στις θέσεις των κόμβων και των χαρακτηριστικών που απουσιάζουν και άσσους στις θέσεις των κόμβων και των χαρακτηριστικών που παραμένουν στο συγκεκριμένο σημείο διαταραγμένης εισόδου. Για την εκτίμηση της κοινής επίδρασης αυτής της ομάδας μεταβλητών ως προς την αρχική πρόβλεψη, απομονώνεται η επίδραση των επιλεγμένων μεταβλητών και παρατηρείτε η μεταβολή στην έξοδο του μοντέλου. Η $Gen: (\mathbf{X}, \mathbf{A}, \mathbf{M}_F, \mathbf{M}_N) \rightarrow (\mathbf{X}', \mathbf{A}')$ μετατρέπει τις μάσκες $(\mathbf{M}_N, \mathbf{M}_F)$ στον αρχικό χώρο του προβλήματος. Ο \mathbf{X}' προκύπτει θέτοντας στο διάνυσμα χαρακτηριστικών του κόμβου προς εξέταση, την μέση τιμή σε όλον τον \mathbf{X} του κάθε χαρακτηριστικού που αντιστοιχεί σε μηδενικό στην \mathbf{M}_F . Ο \mathbf{A}' προκύπτει με την διαγραφή των ακμών που εμπεριέχουν κάθε κόμβο που αντιστοιχεί σε μηδενικό στην \mathbf{M}_N . Με μεγάλη πιθανότητα, ο υπογράφος που περιέχει τους κόμβους της \mathbf{M}_F δεν είναι συνεκτικός. Ως συνεκτικό ορίζουμε έναν γράφο που δεν περιέχει μονοπάτι

ανάμεσα σε κάθε ζευγάρι κόμβων του. Σε αυτή την περίπτωση, στον \mathbf{A}' προστίθεται το συντομότερο μονοπάτι ανάμεσα στους απομονωμένους κόμβους και τον κόμβο προς εξέταση. Για να μην έχουν σημαντική συνεισφορά στην έξοδο του μοντέλου, τα διανύσματα χαρακτηριστικών αυτών των κόμβων θέτονται στο διάνυσμα χαρακτηριστικών του κόμβου προς εξέταση. Αφού προκύψουν οι $\mathbf{z}' = (\mathbf{X}', \mathbf{A}')$ για κάθε $\mathbf{z} = (\mathbf{M}_F || \mathbf{M}_N)$, υπολογίζεται το $(\mathbf{z}, f(\mathbf{z}'))$ και προστίθεται στο σύνολο δεδομένων \mathbf{D}_z από το οποίο θα προκύψουν οι φ_i .

Στα δεδομένα του \mathbf{D}_z εκπαιδεύεται ένα μοντέλο επεξήγησης g το οποίο ανήκει στο σύνολο WLR των μοντέλων βεβαρημένης γραμμικής παλινδρόμησης. Τα μοντέλα αυτά, είναι της μορφής $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\beta + \boldsymbol{\varepsilon}^*$ όπου η μεταβλητή $\boldsymbol{\varepsilon}^*$ ακολουθεί την κανονική κατανομή με μηδενικό διάνυσμα μέσης τιμής και μη σταθερό διαγώνιο πίνακα διασποράς [155]. Έτσι προκύπτουν οι τιμές φ_i με:

$$\varphi = \operatorname{argmin}_{g \in \text{WLR}} \sum_{\mathbf{z}} (g(\mathbf{z}) - f(\mathbf{z}')) \frac{D+N-1}{(D+N)|\mathbf{z}|} \binom{D+N-1}{|\mathbf{z}|}^{-1} \quad (4.18)$$

Παρατηρούμε την μεγάλη ομοιότητα με την εξίσωση (4.17) του Kernel SHAP. Οι παράμετροι του μοντέλου g αντιστοιχίζονται στις φ_i με την καθεμία από αυτές να περιέχει την τιμή Shapley του κάθε κόμβου και χαρακτηριστικού που συντελεί στην έξοδο $f_u(\mathbf{X}, \mathbf{A})$ του μοντέλου f για τον κόμβο u .

Στην [153] ορίζονται τα επεκταμένα αξιώματα Shapley στους γράφους:

1. **Αποτελεσματικότητα (Efficiency):** Οι συνεισφορές των κόμβων και των χαρακτηριστικών πρέπει να αθροίζουν τη διαφορά μεταξύ της αρχικής πρόβλεψης και της μέσης πρόβλεψης του μοντέλου.
2. **Συμμετρία (Symmetry):** Η συνεισφορά δύο παικτών θα πρέπει να είναι ίδια εάν συνεισφέρουν εξίσου σε όλους τους πιθανούς συνασπισμούς των κόμβων και χαρακτηριστικών.
3. **Μηδέν άχρηστου παίκτη (Dummy):** αν ένας παίκτης έχει μηδενική συμβολή, τότε η τιμή του είναι 0
4. **Προσθετικότητα (Additivity):** η τιμή του συνδυασμού δυο παικτών ισούται με το άθροισμα των τιμών του κάθε παίκτη ξεχωριστά.

Επίσης ορίζεται ο τρόπος με τον οποίο χαρακτηρίζεται η συνεισφορά των παικτών:

$$\operatorname{val}(S) = E_{\mathbf{X}_v} [f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A}_S) | \mathbf{x}_{v,S}] - E[f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A})] \quad (4.19)$$

όπου \mathbf{X}_v η τυχαία μεταβλητή των χαρακτηριστικών ενός κόμβου v , $\mathbf{x}_{v,S}$ η τιμή της \mathbf{X}_v και \mathbf{A}_S ο πίνακας γειτνίασης όταν όλοι οι κόμβοι που δεν ανήκουν στο S έχουν απομονωθεί. Έπειτα αποδεικνύεται ότι το g είναι το μόνο μοντέλο του οποίου οι παράμετροι προκύπτουν από την (4.18) ικανοποιούν τα παραπάνω.

Για να μειωθεί η υπολογιστική πολυπλοκότητα του προβλήματος του υπολογισμού των φ_i , ορίζεται το αξίωμα:

Αξίωμα Σχετικής Αποδοτικότητας (Relative efficiency axiom): Η συμβολή των κόμβων στις προβλέψεις μπορεί να διαχωριστεί από τη συμβολή των χαρακτηριστικών και το άθροισμά τους αποσυνθέτει την πρόβλεψη σε σχέση με το μέσο όρο της εξόδου του μοντέλου:

$$\bullet \sum_{i=1}^N \varphi_i = f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A}_v) - E[f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A})]$$

$$\bullet \sum_{i=1}^D \varphi_{N+i} = f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A}) - f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A}_v)$$

όπου \mathbf{A}_v ο πίνακας γειτνίασης του μοντέλου όταν ο v είναι απομονωμένος. Έτσι, θα μπορέσουμε να πάρουμε δείγματα κόμβων και χαρακτηριστικών ανεξάρτητα το ένα από το άλλο και να ρίξουμε την πολυπλοκότητα της διαδικασίας από $O(2^{N+D})$ σε $O(2^N + 2^D)$. Αν θέσουμε ένα άνω όριο N_{upper} στον αριθμό των κόμβων και D_{upper} στον αριθμό των χαρακτηριστικών που επιλέγουμε κάθε φορά ρίχνουμε την πολυπλοκότητα σε $O(2^{N_{upper}} + 2^{D_{upper}})$.

Στο τέλος, το GraphSVX παράγει δίκαια κατανεμημένες εξηγήσεις $\sum_j \varphi_j = f_v(\mathbf{X}, \mathbf{A})$, όπου κάθε φ_j αντιστοιχεί περίπου στη μέση οριακή συνεισφορά ενός κόμβου ή χαρακτηριστικού j προς την εξηγούμενη πρόβλεψη GNN (σε σχέση με τη μέση πρόβλεψη φ_0).

Στο μοντέλο νευρωνικού δικτύου γράφου που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία, η GraphSVX χρησιμεύει για την εκτίμηση των τιμών SHAP για τα χαρακτηριστικά και τους γείτονες ενός συγκεκριμένου ασθενή κάθε φορά έτσι ώστε να έχουμε και εκτίμηση της συνεισφοράς των γειτόνων του. Η μέθοδος εφαρμόστηκε για κάποιους ασθενείς όταν αυτοί βρισκόταν στο test set του εξωτερικού βρόχου της διαδικασία εμφωλευμένης διασταυρωμένης επικύρωσης που περιγράφηκε στην παράγραφο 4.4. Άρα για τα πέντε μοντέλα $f_i, i \in \{0,1,2,3,4\}$ που προέκυψαν από αυτή, υπολογίσαμε τις τιμές SHAP κάποιων ασθενών στο αντίστοιχο test set με την λήψη 2000 δειγμάτων για τον καθένα με $N_{upper} + D_{upper} = 10$. Τα αποτελέσματα θα παρουσιαστούν αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο. Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για αυτήν την μέθοδο βασίζεται στον κώδικα των συγγραφέων της [146] ο οποίος μπορεί να βρεθεί στον σύνδεσμο <https://github.com/AlexDuvalinho/GraphSVX>.

Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα – Συζήτηση

5.1 Απόδοση Μοντέλου

Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 4.4 η επικύρωση του μοντέλου έγινε στα 5 test set του εξωτερικού βρόχου του σχήματος εμφωλευμένης διασταυρούμενης επικύρωσης. Οι μετρικές που θα παραθέσουμε ορίζονται στην παράγραφο 2.10. Στον παρακάτω πίνακα βλέπουμε τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση της κάθε μετρικής για τα 5 test set:

Πίνακας 8: Απόδοση μοντέλου

Μετρική	Μέση Τιμή \pm Τυπική Απόκλιση
AUC	0.712 \pm 0.031
F1	0.777 \pm 0.057
Recall	0.715 \pm 0.085
Precision	0.897 \pm 0.018
Brier Score	0.285 \pm 0.055

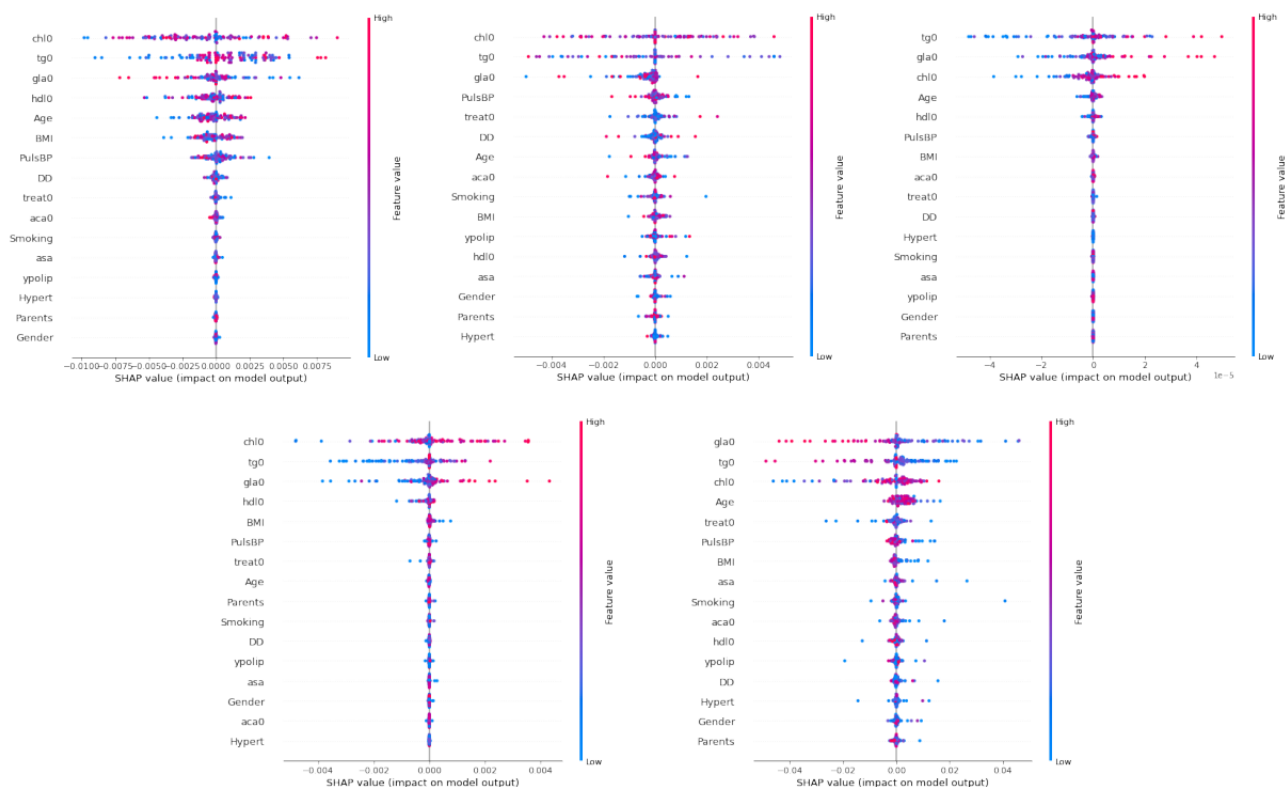
5.2 Επεξήγηση Επίδρασης Χαρακτηριστικών με την μέθοδο Kernel SHAP

Τα πέντε διαγράμματα (Summary Plots) που ακολουθούν είναι διαγράμματα τα οποία συνοψίζουν την επίδραση των χαρακτηριστικών στην απόφαση των πέντε μοντέλων που προέκυψαν από τον εξωτερικό βρόχο του σχήματος εμφωλευμένης διασταυρούμενης επικύρωσης. Ξεκινώντας από πάνω αριστερά και προς τα δεξιά έχουμε τα διαγράμματα για το test set 1,2,3 και από κάτω αριστερά και προς τα δεξιά για το test set 4,5. Σε κάθε ένα από αυτά παρουσιάζονται οι τιμές SHAP των χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή όταν αυτός ανήκει στο αντίστοιχο test set. Στο κάθε ένα από αυτά, στον κατακόρυφο άξονα είναι τοποθετημένα όλα τα χαρακτηριστικά σε φθίνουσα σειρά σημαντικότητας. Κάθε κουκίδα αντιπροσωπεύει ένα δείγμα από το αντίστοιχο test set, το χρώμα της δείχνει πόσο χαμηλή ή υψηλή τιμή έχει το χαρακτηριστικό αυτό ενώ η θέση του στον οριζόντιο άξονα υποδηλώνει την τιμή SHAP του χαρακτηριστικού αυτού.

Τα ονόματα των χαρακτηριστικών αντιστοιχούν στις τιμές:

1. chl0: Ολική χοληστερόλη (σε mg/dl)
2. tg0: Τριγλυκερίδια (σε mg/dl)
3. gla0: Γλυκόζη (σε mg/dl)
4. PulsBP: Πίεση σφυγμού
5. Age: Ηλικία
6. BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος
7. hdl0: Χοληστερίνη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL cholesterol) (σε mg/dl)

8. treat0: Θεραπεία ΣΔ
9. aca0: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (σε mg/dl)
10. DD: Διάρκεια ΣΔ
11. asa: Θεραπεία με ασπιρίνη
12. Parents: Ιστορικό ΣΔ στους γονείς
13. ypolip: Υπολιπιδαιμική αγωγή
14. Hypert: Υπέρταση
15. Smoking: Συνήθεια καπνίσματος
16. Gender: Φύλο



Εικόνα 50: Summary Plots

Οι αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης (ch10) και τριγλυκεριδίων (tg0) μπορεί να προκαλέσουν υπερλιπιδαιμία που αποτελεί βασικό αίτιο αρτηριοσκλήρωσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω καρδιαγγειακές ασθένειες. Συνεπώς τα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρίσκου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Στα διαγράμματα βλέπουμε πως η ολική χοληστερόλη στις περισσότερες περιπτώσεις αυξάνει τον κίνδυνο όταν έχει μεγάλες τιμές και τον μειώνει όταν έχει μικρές. Οι μεσαίες τιμές της δεν έχουν μεγάλη επίδραση. Αυτή είναι μια αναμενόμενη συμπεριφορά, η οποία δεν ακολουθείται από το μοντέλο σε κάποιες περιπτώσεις. Παρόμοιες παρατηρήσεις γίνονται και για τα τριγλυκερίδια με εξαίρεση το τελευταίο διάγραμμα στο οποίο φαίνεται να υπάρχει η αντίθετη από την αναμενόμενη συμπεριφορά.

Η χρόνια υψηλή γλυκόζη (glia0) στο αίμα λόγω διαβήτη μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα που τα ελέγχουν καθώς και την καρδιά. Με την πάροδο του χρόνου, αυτή η βλάβη μπορεί

να οδηγήσει σε καρδιακή νόσο [156]. Στα διαγράμματα 3 και 4 επιβεβαιώνεται αυτός ο κανόνας ενώ στα υπόλοιπα όχι. Αυτό θα μπορούσε να ισχύει σε συνδυασμό με την ύπαρξη του ΣΔ για μικρό χρονικό διάστημα σε κάποιον ασθενή.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση (PulsBP), άρα ο αυξημένος ρυθμός λειτουργίας της καρδιάς, μπορεί να δημιουργήσει ζημιές σε αυτήν αλλά και στα αιμοφόρα αγγεία [156] και άρα να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ασθένειας του μυοκαρδίου. Στα περισσότερα διαγράμματα φαίνεται να ισχύει το αντίθετο.

Η αυξημένη ηλικία (Age) ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιακής νόσου. Με την πάροδο του χρόνου προκαλείται φθορά στα κύτταρα της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων [157]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι μεγαλύτερες ηλικίες επιφέρουν αύξηση του ρίσκου, οι μεσαίες έχουν μικρή επίδραση και οι μικρές σχετίζονται με μειωμένο ρίσκο.

Η αποθήκευση λίπους στο εσωτερικό των αρτηριών και των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση αρτηριοσκλήρυνσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ροής του αίματος [158]. Άρα όσο μεγαλύτερος είναι ο ΔΜΣ (BMI), αυξάνεται το προς πρόβλεψη ρίσκο [159]. Στα διαγράμματα 1 και 2 ο κανόνας αυτός ακολουθείται. Στα υπόλοιπα, φαίνεται αντεστραμμένος.

Η χοληστερίνη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (hdl0) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς μεταφέρει τη χοληστερίνη από τους ιστούς στο ήπαρ για να διασπαστεί. Επομένως αυξημένες τιμές της αναμένεται να μειώνουν το ρίσκο. Στο διάγραμμα 1 οι μεσαίες τιμές μειώνουν το ρίσκο ενώ οι μεγάλες και οι μικρές δεν ακολουθούν κάποιον κανόνα. Στα διαγράμματα 3 και 4 έχουμε την αντίθετη από την αναμενόμενη συμπεριφορά. Στο διάγραμμα 2 όλες οι τιμές επιφέρουν σχεδόν μηδενικό ρίσκο. Στο διάγραμμα 5 παρατηρείται η αναμενόμενη συμπεριφορά των τιμών της.

Η αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (aca0) αποτελεί αξιόπιστο παράγοντα κινδύνου για την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς [160]. Στα διαγράμματα 1,2 και 5 παρατηρείται η αντίθετη από την αναμενόμενη σχέση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με το ρίσκο. Στα 3 και 4 οι αυξημένες τιμές επιφέρουν μεγαλύτερο ρίσκο, οι μεσαίες δεν έχουν μεγάλη επίδραση σε αυτό και οι μικρές το μειώνουν.

Ο χρόνιος ΣΔ συνδέεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων διότι τα υψηλά ποσοστά γλυκόζης στο αίμα λόγω του ΣΔ μπορεί να προκαλέσουν ζημιά στα αιμοφόρα αγγεία [156]. Στα διαγράμματα δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια αξιοσημείωτη σχέση καθώς το χαρακτηριστικό αυτό παίρνει μικρές τιμές SHAP οι οποίες δεν ακολουθούν κάποιον συγκεκριμένο κανόνα.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της θεραπείας ΣΔ (treat0), της ασπιρίνης (asa) και της υπολιπιδαιμικής αγωγής (yrolip), το γεγονός ότι είναι κατηγορικά και έχουν πάνω από δυο πιθανές τιμές σε συνδυασμό με τις χαμηλές τιμές SHAP που παρατηρούμε στα διαγράμματα δεν μας επιτρέπει να

βγάλουμε κάποιο συμπέρασμα σε επίπεδο πληθυσμού και θα ήταν καλύτερο να επιβλέπονται σε ατομικές περιπτώσεις.

Αν και το ιστορικό ΣΔ (Parents) στους γονείς σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ στο παιδί, δεν υπάρχει κάποια γνωστή συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος. Στο διάγραμμα 5 η ύπαρξη ιστορικού ΣΔ στους γονείς επηρεάζει αρνητικά το ρίσκο ενώ στα άλλα δεν φαίνεται κάποια σχέση.

Η υπέρταση (Hypert) είναι περίπου δύο φορές συχνότερη σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς τη νόσο ενώ έως και το 75% των CVD στον διαβήτη μπορεί να οφείλεται σε αυτή [161]. Σε αυτό το σύνολο δεδομένων το μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε δεν φαίνεται να επηρεάζεται αρκετά από το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό με αποτέλεσμα να έχει μικρές τιμές SHAP.

Οι γυναίκες με ΣΔ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ασθένεια του μυοκαρδίου [162]. Οι κόκκινες κουκίδες του χαρακτηριστικού (Gender) αντιστοιχούν σε γυναίκες. Στα διαγράμματα δεν φαίνεται ιδιαίτερη διαφορά στο ρίσκο αντρών και γυναικών σε επίπεδο πληθυσμού.

Το κάπνισμα προκαλεί στένωση των αγγείων και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Άρα οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος. Το χαρακτηριστικό Smoking έχει την τιμή 1 (μπλε κουκίδα) αν ασθενής δεν καπνίζει, την τιμή 2 (μοβ κουκίδα) αν ο ασθενής κάπνιζε στο παρελθόν και την τιμή 3 (κόκκινη κουκίδα) αν ο ασθενής καπνίζει ακόμα. Αν και οι τιμές SHAP του χαρακτηριστικού είναι σχετικά μικρές, φαίνεται να υπάρχει η θετική συσχέτιση καπνίσματος και ρίσκου καθώς οι μοβ και οι κόκκινες κουκίδες στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν θετική επίδραση στο ρίσκο.

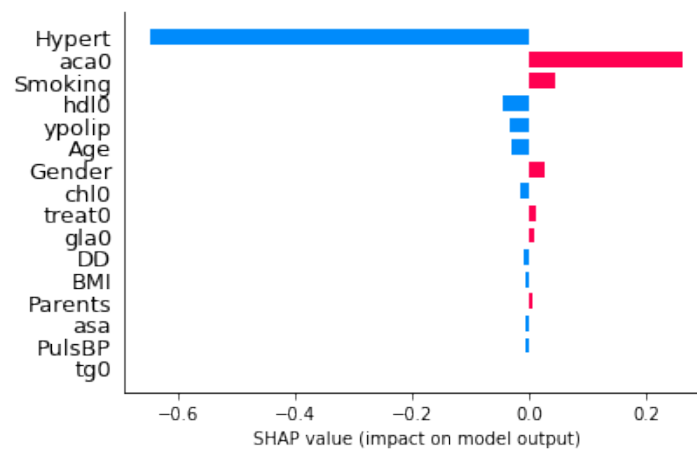
5.3 Επεξήγηση επίδρασης χαρακτηριστικών και συνδεδεμένων κόμβων ενός ασθενούς με την μέθοδο GraphSVX

Για την επεξήγηση της πρόβλεψης του μοντέλου για τον κάθε ασθενή επιλέξαμε την μέθοδο GraphSVX η οποία υπολογίζει τιμές Shapley για τα χαρακτηριστικά αλλά και για τους γείτονες του κάθε κόμβου στον γράφο. Έτσι μπορούμε να αντλήσουμε πληροφορία για τους ασθενείς-γείτονες που έπαιξαν τον σημαντικότερο ρόλο στην πρόβλεψη του υπό εξέταση ασθενή. Παρουσιάζουμε τέσσερις κατηγορίες προβλέψεων ασθενών που ο καθένας επιλέχθηκε τυχαία από κάποιο test set. Η πρώτη περίπτωση ανήκει στην κατηγορία Αληθώς Αρνητική (True Negative), η δεύτερη περίπτωση ανήκει στην κατηγορία Ψευδώς Θετική (False Positive), η τρίτη περίπτωση ανήκει στην κατηγορία Αληθώς Θετική (True Positive) και η τέταρτη περίπτωση ανήκει στην κατηγορία Ψευδώς Αρνητική (False Negative).

Για την παρουσίαση και την ανάλυση της κάθε περίπτωσης παρουσιάζουμε ένα bar plot το οποίο περιέχει το όνομα του κάθε χαρακτηριστικού και την τιμή Shapley. Ακόμη παραθέτουμε πίνακες με τα χαρακτηριστικά του και πίνακες με τα χαρακτηριστικά των σημαντικότερων γειτόνων του.

Πίνακας 9: Περίπτωση αληθώς θετικής πρόβλεψης

	Ασθενής Εξέταση	Υπό	Γείτονας 1	Γείτονας 2	Γείτονας 3
Age	60		55	76	66
DD	5		10	11	17
BMI	23.14		36.92	39.41	29
aca0	12		8.8	8	10.4
PulsBP	40		30	65	90
gla0	320		250	220	250
chl0	190		228	212	133
tg0	200		149	116	88
hdl0	31		40	51	35
Smoking	2		1	1	1
Gender	2		2	2	2
Hypert	2		2	2	1
ypolip	1		2	1	1
asa	1		1	1	1
treat0	8		8	8	8
Parents	2		1	1	2
Neighboring Node Shapley Value	-		0.115	0.111	-0.113
True Variable (0=not 1=cvd)	Target cvd,	1	0	0	0

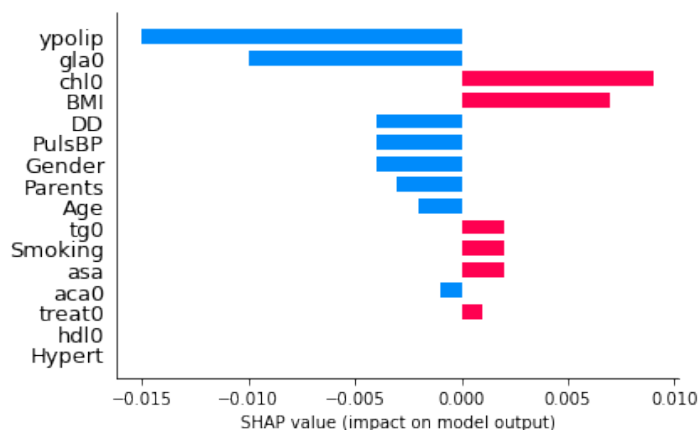


Εικόνα 51: Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών αληθώς θετικού ασθενή.

Σε αυτόν τον ασθενή τα κυριότερα χαρακτηριστικά με αρνητικές τιμές Shapley είναι αυτά της υπέρτασης, του καπνίσματος και της HDL χοληστερίνης. Τα κυριότερα θετικά είναι αυτά του καπνίσματος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Οι γείτονές του ανήκουν όλοι στην κλάση 0 και έχουν σχετικά κοντινές τιμές με εξαίρεση τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και των τριγλυκερίδιων οι οποίες στον υπό εξέταση ασθενή είναι αυξημένες. Επίσης η HDL χοληστερίνη είναι μικρότερη στον αληθώς θετικό ασθενή.

Πίνακας 10: Περίπτωση ψευδώς θετικής πρόβλεψης

	Ασθενής Εξέταση	Υπό Γείτονας 1	Γείτονας 2	Γείτονας 3
Age	68	65	64	44
DD	3	2	5	1
BMI	31	32.32	30.39	38.39
aca0	9.30	5.6	5.8	6.1
PulsBP	70	80	90	90
gla0	210	220	100	130
chl0	339	391	220	246
tg0	660	516	338	311
hdl0	96	98	29	60
Smoking	3	3	3	3
Gender	1	1	1	1
Hypert	2	1	2	2
ypolip	3	1	1	1
asa	1	1	1	1
treat0	2	1	2	6
Parents	1	1	1	1
Neighboring Node Shapley Value	-	-0.253	0.138	0.108
True Target Variable (0=not 1=cvd)	0 cvd,	0	1	0



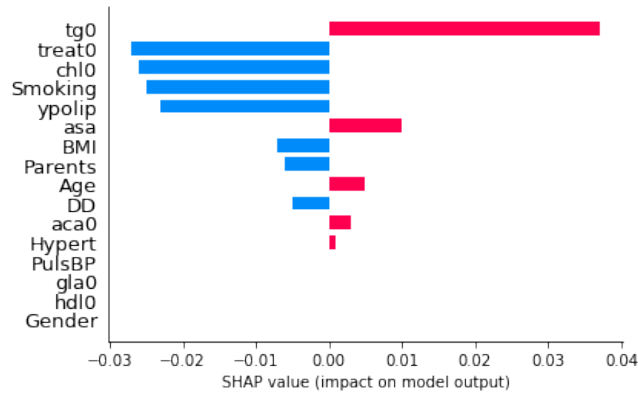
Εικόνα 52: Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Sharpley των χαρακτηριστικών ψευδώς θετικού ασθενή

Σε αυτόν τον ασθενή τα χαρακτηριστικά της υπολιπιδαιμικής θεραπείας και της γλυκόζης έχουν την μεγαλύτερη αρνητική επίδραση ενώ του ΔΜΣ και της χοληστερόλης την θετική. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη του ασθενή έχουν πολύ αυξημένες τιμές γεγονός που βοηθά στην αύξηση του ρίσκου. Με εξαίρεση τον γείτονα 1 όλοι οι άλλοι του γείτονες (και αυτοί που δεν παρουσιάζονται στον πίνακα) έχουν θετική τιμή Sharpley, και μεγάλο ποσοστό εξ αυτών ανήκει στην κλάση 1 ενώ έχουν και αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων και χοληστερίνης, γεγονός που ίσως ευθύνεται για την λάθος πρόβλεψη.

Πίνακας 11: Περίπτωση αληθώς αρνητικής πρόβλεψης

	Ασθενής Εξέταση	Υπό	Γείτονας 1	Γείτονας 2	Γείτονας 3
Age	68		56	68	47
DD	5		7	9	3
BMI	30.08		31.23	32.47	35
aca0	7.40		6.5	6.8	6.9
PulsBP	50		60	40	50
gla0	150		135	100	195
chl0	224		225	221	367
tg0	123		59	117	160
hdl0	44		47	49	73
Smoking	1		2	2	3
Gender	2		2	2	2
Hypert	1		1	1	1
ypolip	1		1	1	1
asa	1		1	1	1

treat0	2	2	2	1
Parents	1	1	1	2
Neighboring Node Shapley Value	-	-0.54	-0.200	0.308
True Variable (0=not 1=cvd)	Target cvd, 0	0	0	0



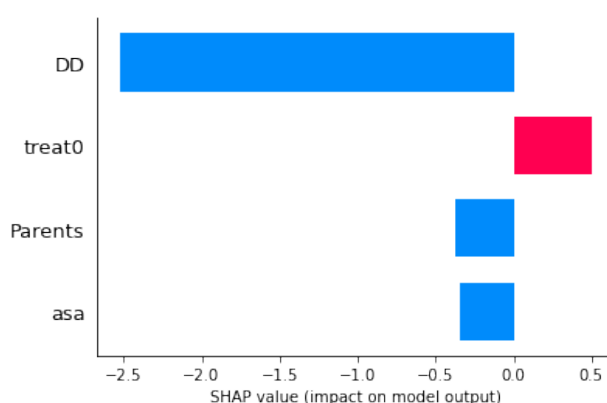
Εικόνα 53: Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών αληθώς αρνητικού ασθενή

Σε αυτόν τον ασθενή τα τριγλυκερίδια έχουν αυξημένη αρνητική επίδραση στο ρίσκο η οποία αντισταθμίζεται από τις αρνητικές τιμές Shapley της θεραπείας ΣΔ, της χοληστερίνης του καπνίσματος και της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Ο ασθενής δεν καπνίζει και έχει οριακή τιμή χοληστερίνης. Οι γείτονες του με την μεγαλύτερη αρνητική επίδραση στο ρίσκο ανήκουν στην κλάση 0 και έχουν πολύ κοντινές τιμές χαρακτηριστικών. Ο γείτονας με την θετική τιμή Shapley έχει πολύ διαφορετικές τιμές χαρακτηριστικών με σημαντικά αυξημένες τις τιμές χοληστερίνης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων.

Πίνακας 12: Περίπτωση ψευδώς αρνητικής πρόβλεψης

	Ασθενής Εξέταση	Υπό	Γείτονας 1	Γείτονας 2	Γείτονας 3
Age	78		41	61	64
DD	1		0	1	4
BMI	28.62		27.17	28.93	31.21
aca0	5.1		4.80	5.5	6.3
PulsBP	60		40	40	30
gla0	120		100	135	120
chl0	213		238	227	192

tg0	166	112	86	221
hdl0	33	37	59	41
Smoking	1	3	1	2
Gender	2	1	2	1
Hypert	1	1	1	1
ypolip	1	1	1	1
asa	1	1	1	1
treat0	1	1	1	1
Parents	2	2	2	1
Neighboring Node Shapley Value	-	100.67	-51.39	-28.26
True Target Variable (0=not 1=cvd)	1	0	0	0



Εικόνα 54: Διάγραμμα ταξινομημένων ως προς την σημαντικότητα τιμών Shapley των χαρακτηριστικών ψευδώς αρνητικού ασθενή

Σε αυτόν τον ασθενή το κύριο χαρακτηριστικό που συντελεί στην αρνητική πρόβλεψη, τόσο στην περίπτωση των χαρακτηριστικών όσο και των γειτόνων είναι η ελάχιστη διάρκεια ΣΔ.

5.4 Μελλοντική Έρευνα

Το πρόβλημα της πρόβλεψης καρδιαγγειακών νοσημάτων ασθενών με ΣΔ είναι πολύ σημαντικό αν αναλογιστούμε το ποσοστό της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με ΣΔ. Είναι επιτακτική η ανάγκη βελτίωσης των ήδη υπάρχοντων μοντέλων αλλά και της δημιουργίας καινοτόμων όπως τα νευρωνικά δίκτυα γράφων. Οι επεκτάσεις που θα μπορούσαν να γίνουν στην παρούσα διπλωματική εργασία είναι:

1. Η επικύρωση του μοντέλου σε πληθυσμούς διαφορετικούς από τον παρών με σκοπό την διερεύνηση της απόδοσης του μοντέλου και τη βελτίωση της μεθοδολογίας.
2. Η σύγκριση της απόδοσης του μοντέλου στον ίδιο πληθυσμό με άλλα μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί για το πρόβλημα.
3. Η αύξηση των δεδομένων εκπαίδευσης έτσι ώστε να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε βαθύτερα νευρωνικά δίκτυα γράφων αλλά και πιο περίπλοκες αρχιτεκτονικές.
4. Η χρήση νευρωνικών δικτύων γράφων επαγωγής μάθησης με σκοπό την άρση του προβλήματος της αυξημένης υπολογιστικής πολυπλοκότητας που δημιουργεί το πλαίσιο της μεταγωγικής μάθησης το οποίο απαιτεί σταθερή δομή γράφου και επανεκπαίδευση σε περίπτωση νέων ασθενών.
5. Η μελέτη της κατασκευής του γράφου ασθενών θα μπορούσε να είναι περισσότερη και η ίδια η διαδικασία της κατασκευής του να αποτελέσει ένα πρόβλημα μάθησης.
6. Θα ήταν ωφέλιμο να εξεταστούν τα αποτελέσματα της ερμηνείας του μοντέλου από κλινικούς ιατρούς, προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι αποφάσεις είναι λογικές και αν το μοντέλο έχει ανακαλύψει καινοτόμους και άξιους προς εξερεύνηση κανόνες απόφασης.

Βιβλιογραφία

- [1] P. Z. Zimmet and K. G. M. M. Alberti, "Epidemiology of Diabetes—Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 6, pp. 878–883, Jun. 2016, doi: 10.2337/dc16-0273.
- [2] L. Asarian, V. Gloy, and N. Geary, "Homeostasis," in *Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition)*, V. S. Ramachandran, Ed. San Diego: Academic Press, 2012, pp. 324–333. doi: 10.1016/B978-0-12-375000-6.00191-9.
- [3] V. J. Hruby, "Chapter 16 - Glucagon:: Molecular Biology and Structure-Activity," in *Principles of Medical Biology*, vol. 10, E. E. Bittar and N. Bittar, Eds. Elsevier, 1997, pp. 387–401. doi: 10.1016/S1569-2582(97)80161-4.
- [4] L. Szablewski, *Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects*. IntechOpen, 2011. doi: 10.5772/22905.
- [5] M. C. Petersen and G. I. Shulman, "Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance," *Physiol. Rev.*, vol. 98, no. 4, pp. 2133–2223, Oct. 2018, doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
- [6] G. Jiang and B. B. Zhang, "Glucagon and regulation of glucose metabolism," *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 284, no. 4, pp. E671–E678, Apr. 2003, doi: 10.1152/ajpendo.00492.2002.
- [7] M. A. Paredes-Flores and S. S. Mohiuddin, "Biochemistry, Glycogenolysis," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Accessed: Oct. 27, 2021. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554417/>
- [8] L. R. Engelking, "Chapter 37 - Gluconeogenesis," in *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry (Third Edition)*, L. R. Engelking, Ed. Boston: Academic Press, 2015, pp. 225–230. doi: 10.1016/B978-0-12-391909-0.50037-2.
- [9] S. L. Aronoff, K. Berkowitz, B. Shreiner, and L. Want, "Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon," *Diabetes Spectr.*, vol. 17, no. 3, pp. 183–190, Jul. 2004, doi: 10.2337/diaspect.17.3.183.
- [10] W. A. Scherbaum, "The role of amylin in the physiology of glycemic control," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.*, vol. 106, no. 2, pp. 97–102, 1998, doi: 10.1055/s-0029-1211958.
- [11] M. A. Nauck and J. J. Meier, "Incretin hormones: Their role in health and disease," *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 20 Suppl 1, pp. 5–21, Feb. 2018, doi: 10.1111/dom.13129.
- [12] C. L. Triplitt, "Examining the mechanisms of glucose regulation," *Am. J. Manag. Care*, vol. 18, no. 1 Suppl, pp. S4-10, Jan. 2012.
- [13] P. E. Cryer, S. N. Davis, and H. Shamoon, "Hypoglycemia in Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1902–1912, Jun. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.6.1902.
- [14] O. Mbata, N. F. Abo El-Magd, and A. B. El-Remessy, "Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia," *World J. Diabetes*, vol. 8, no. 7, pp. 317–329, Jul. 2017, doi: 10.4239/wjd.v8.i7.317.
- [15] D. Giugliano, A. Ceriello, and K. Esposito, "Glucose metabolism and hyperglycemia," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 1, pp. 217S-222S, Jan. 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.1.217S.
- [16] "Classification of diabetes mellitus." <https://www.who.int/publications-detail-redirect/classification-of-diabetes-mellitus> (accessed Oct. 27, 2021).
- [17] Κ. Σφρίντζερη, "Ανάπτυξη ερμηνεύσιμου μοντέλου εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2," Dec. 2020, doi: 10.26240/heal.ntua.20318.
- [18] M. J. Haller, M. A. Atkinson, and D. Schatz, "Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 52, no. 6, pp. 1553–1578, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.pcl.2005.07.006.

- [19] “Pathogenesis of Type 2 Diabetes,” *Medscape*.
<http://www.medscape.com/viewarticle/412682> (accessed Oct. 27, 2021).
- [20] N. Freinkel and B. E. Metzger, “Gestational diabetes: problems in classification and implications for long-range prognosis,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 189, pp. 47–63, 1985, doi: 10.1007/978-1-4757-1850-8_4.
- [21] D. R. Coustan, “Gestational diabetes mellitus,” *Clin. Chem.*, vol. 59, no. 9, pp. 1310–1321, Sep. 2013, doi: 10.1373/clinchem.2013.203331.
- [22] American Diabetes Association, “Gestational diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 27 Suppl 1, pp. S88-90, Jan. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.2007.s88.
- [23] CDC, “Diabetes Symptoms,” *Centers for Disease Control and Prevention*, Apr. 27, 2021. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/symptoms.html> (accessed Oct. 27, 2021).
- [24] A. D. Association, “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. Supplement 1, pp. S15–S33, Jan. 2021, doi: 10.2337/dc21-S002.
- [25] R. Khurshheed *et al.*, “Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 862, p. 172625, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172625.
- [26] “Insulin Basics | ADA.”
<https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics> (accessed Oct. 28, 2021).
- [27] A. Petznick, “Insulin Management of Type 2 Diabetes Mellitus,” *Am. Fam. Physician*, vol. 84, no. 2, pp. 183–190, Jul. 2011.
- [28] S. G. Mougiakakou *et al.*, “SMARTDIAB: a communication and information technology approach for the intelligent monitoring, management and follow-up of type 1 diabetes patients,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 14, no. 3, pp. 622–633, May 2010, doi: 10.1109/TITB.2009.2039711.
- [29] S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Zarkogianni, C. Bartsocas, K. Nikita, and A. Gerasimidi-Vazeou, “Prediction of glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitors and insulin pumps,” *Horm. Res.*, vol. 70, pp. 22–23, Jan. 2008.
- [30] S. G. Mougiakakou, K. S. Nikita, E. D. Protonotarios, and G. K. Matsopoulos, “Neural Network based Decision Support System for Outpatients Diabetes Management,” *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, vol. 11. 1998.
- [31] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. Mougiakakou, A. Prountzou, and K. Nikita, “An Insulin Infusion Advisory System Based on Autotuning Nonlinear Model-Predictive Control,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, pp. 2467–77, May 2011, doi: 10.1109/TBME.2011.2157823.
- [32] K. Zarkogianni, E. Litsa, A. Vazeou, and K. S. Nikita, “Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with Type 1 Diabetes Mellitus,” in *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, Nov. 2013, pp. 1–4. doi: 10.1109/BIBE.2013.6701604.
- [33] K. Zarkogianni, K. Mitsis, M.-T. Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, and K. S. Nikita, “Neuro-fuzzy based glucose prediction model for patients with Type 1 diabetes mellitus,” in *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, Jun. 2014, pp. 252–255. doi: 10.1109/BHI.2014.6864351.
- [34] K. Zarkogianni *et al.*, “Comparative assessment of glucose prediction models for patients with type 1 diabetes mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 53, no. 12, pp. 1333–1343, Dec. 2015, doi: 10.1007/s11517-015-1320-9.
- [35] S. G. Mougiakakou and K. S. Nikita, “A neural network approach for insulin regime and dose adjustment in type 1 diabetes,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 2, no. 3, pp. 381–389, 2000, doi: 10.1089/15209150050194251.

- [36] D. Iliopoulou, K. Giokas, S. G. Mouggiakakou, J. S. Stoitsis, A. Prentza, and K. S. Nikita, “A Telematic System for Diabetes Management, Reporting and Patient Advice,” *The Journal on Information Technology in Healthcare*, vol. 3. pp. 307–313, 2005.
- [37] “List of Common Diabetes Medications,” *Healthline*, Aug. 23, 2018. <https://www.healthline.com/health/diabetes/medications-list> (accessed Oct. 28, 2021).
- [38] Γ. Γ. Κυριακίδης, Ε. Ε. Βέρρου, and Ι. Ι. Καραφώλας, “Σακχαρώδης Διαβήτης της κύησης,” *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 18, no. 1, pp. 17–21, 2005.
- [39] ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, “Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς,” *Αθήνα Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία*, 2013.
- [40] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. [Online]. Available: <https://www.diabetesatlas.org>
- [41] M. Mohri, A. Rostamizadeh, and A. Talwalkar, *Foundations of Machine Learning*. Cambridge, MA, USA: MIT Press, 2012.
- [42] I. H. Sarker, “Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions,” *SN Comput. Sci.*, vol. 2, no. 3, p. 160, Mar. 2021, doi: 10.1007/s42979-021-00592-x.
- [43] M. Meenakshi, “Machine Learning Algorithms and their Real-life Applications: A Survey,” Social Science Research Network, Rochester, NY, SSRN Scholarly Paper ID 3595299, May 2020. doi: 10.2139/ssrn.3595299.
- [44] T. M. Mitchell, *Machine Learning*, 1st ed. USA: McGraw-Hill, Inc., 1997.
- [45] N. J. Nilsson, “Introduction to Machine Learning. An early draft of a proposed textbook.” 1996.
- [46] P. Cunningham, M. Cord, and S. J. Delany, “Supervised Learning,” in *Machine Learning Techniques for Multimedia: Case Studies on Organization and Retrieval*, M. Cord and P. Cunningham, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008, pp. 21–49. doi: 10.1007/978-3-540-75171-7_2.
- [47] G. Hinton and T. J. Sejnowski, Eds., *Unsupervised Learning: Foundations of Neural Computation*. Cambridge, MA, USA: A Bradford Book, 1999.
- [48] O. Chapelle, B. Schölkopf, and A. Zien, Eds., *Semi-Supervised Learning*. Cambridge, MA, USA: MIT Press, 2006.
- [49] A. Agarwal, N. Jiang, and S. Kakade, “Reinforcement Learning: Theory and Algorithms,” 2019. <https://www.semanticscholar.org/paper/Reinforcement-Learning%3A-Theory-and-Algorithms-Agarwal-Jiang/8ef87e938b53c7f3ffdf47dfc317aa9b82848535> (accessed Jan. 28, 2022).
- [50] M. Fernández-Delgado, M. S. Sirsat, E. Cernadas, S. Alawadi, S. Barro, and M. Febrero-Bande, “An extensive experimental survey of regression methods,” *Neural Netw.*, vol. 111, pp. 11–34, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.neunet.2018.12.010.
- [51] “Decision tree methods: applications for classification and prediction.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466856/> (accessed Jan. 28, 2022).
- [52] C. Cortes and V. Vapnik, “Support-Vector Networks,” in *Machine Learning*, 1995, pp. 273–297.
- [53] J. Cervantes, F. Garcia-Lamont, L. Rodríguez-Mazahua, and A. Lopez, “A comprehensive survey on support vector machine classification: Applications, challenges and trends,” *Neurocomputing*, vol. 408, pp. 189–215, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.neucom.2019.10.118.
- [54] N. Friedman, D. Geiger, and M. Goldszmidt, “Bayesian Network Classifiers,” *Mach. Learn.*, vol. 29, no. 2, pp. 131–163, Nov. 1997, doi: 10.1023/A:1007465528199.
- [55] E. Fix and J. L. Hodges, “Discriminatory Analysis. Nonparametric Discrimination: Consistency Properties,” *Int. Stat. Rev. Rev. Int. Stat.*, vol. 57, no. 3, pp. 238–247, 1989, doi: 10.2307/1403797.

- [56] N. S. Altman, “An Introduction to Kernel and Nearest-Neighbor Nonparametric Regression,” *Am. Stat.*, vol. 46, no. 3, pp. 175–185, 1992, doi: 10.2307/2685209.
- [57] S. C. Kleene, *Representation of events in nerve nets and finite automata*. Princeton University Press, 2016.
- [58] I. Goodfellow, Y. Bengio, and A. Courville, *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
- [59] M. A. Nielsen, “Neural Networks and Deep Learning,” 2015, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://neuralnetworksanddeeplearning.com>
- [60] D. E. Rumelhart and J. L. McClelland, “Learning Internal Representations by Error Propagation,” in *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition: Foundations*, MIT Press, 1987, pp. 318–362. Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6302929>
- [61] D. E. Rumelhart, G. E. Hinton, and R. J. Williams, “Learning representations by back-propagating errors,” *Nature*, vol. 323, no. 6088, Art. no. 6088, Oct. 1986, doi: 10.1038/323533a0.
- [62] C. Lemaréchal, “Cauchy and the Gradient Method.” 2012.
- [63] A. Apicella, F. Donnarumma, F. Isgrò, and R. Prevete, “A survey on modern trainable activation functions,” *Neural Netw.*, vol. 138, pp. 14–32, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.neunet.2021.01.026.
- [64] F. Scarselli, M. Gori, A. C. Tsoi, M. Hagenbuchner, and G. Monfardini, “The Graph Neural Network Model,” *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 20, no. 1, pp. 61–80, Jan. 2009, doi: 10.1109/TNN.2008.2005605.
- [65] J. Gilmer, S. S. Schoenholz, P. F. Riley, O. Vinyals, and G. E. Dahl, “Neural message passing for Quantum chemistry,” in *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning - Volume 70*, Sydney, NSW, Australia, Aug. 2017, pp. 1263–1272.
- [66] T. N. Kipf and M. Welling, “Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks,” Sep. 2016. Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2016arXiv160902907K>
- [67] K. Fukushima, “Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position,” *Biol. Cybern.*, vol. 36, no. 4, pp. 193–202, Apr. 1980, doi: 10.1007/BF00344251.
- [68] “Inductive representation learning on large graphs | Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems.” <https://dl.acm.org/doi/10.5555/3294771.3294869> (accessed Jan. 29, 2022).
- [69] P. Veličković, G. Cucurull, A. Casanova, A. Romero, P. Liò, and Y. Bengio, “Graph Attention Networks,” *ArXiv171010903 Cs Stat*, Feb. 2018, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1710.10903>
- [70] A. Vaswani *et al.*, “Attention is All you Need,” in *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2017, vol. 30. Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <https://papers.nips.cc/paper/2017/hash/3f5ee243547dee91fbd053c1c4a845aa-Abstract.html>
- [71] “[PDF] Deeper Insights into Graph Convolutional Networks for Semi-Supervised Learning | Semantic Scholar.” <https://www.semanticscholar.org/paper/Deeper-Insights-into-Graph-Convolutional-Networks-Li-Han/36652428740cd30d245d55889f01a7fb04a91c93> (accessed Jan. 29, 2022).
- [72] K. Xu, C. Li, Y. Tian, T. Sonobe, K. Kawarabayashi, and S. Jegelka, “Representation Learning on Graphs with Jumping Knowledge Networks,” *ArXiv180603536 Cs Stat*, Jun. 2018, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1806.03536>
- [73] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, “Deep Residual Learning for Image Recognition,” in *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, Jun. 2016, pp. 770–778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90.

- [74] J. You, R. Ying, and J. Leskovec, “Design Space for Graph Neural Networks,” *ArXiv201108843 Cs*, Jul. 2021, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2011.08843>
- [75] S. Ioffe and C. Szegedy, “Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift,” *ArXiv150203167 Cs*, Mar. 2015, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1502.03167>
- [76] N. Srivastava, G. Hinton, A. Krizhevsky, I. Sutskever, and R. Salakhutdinov, “Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 15, no. 56, pp. 1929–1958, 2014.
- [77] W. L. Hamilton, “Graph Representation Learning,” *Synth. Lect. Artif. Intell. Mach. Learn.*, vol. 14, no. 3, pp. 1–159, Sep. 2020, doi: 10.2200/S01045ED1V01Y202009AIM046.
- [78] K. Xu, W. Hu, J. Leskovec, and S. Jegelka, “How Powerful are Graph Neural Networks?,” *ArXiv181000826 Cs Stat*, Feb. 2019, Accessed: Jan. 29, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1810.00826>
- [79] “Hierarchical graph representation learning with differentiable pooling | Proceedings of the 32nd International Conference on Neural Information Processing Systems.” <https://dl.acm.org/doi/10.5555/3327345.3327389> (accessed Jan. 29, 2022).
- [80] “DeepWalk | Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining.” <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2623330.2623732> (accessed Jan. 29, 2022).
- [81] G. Haixiang, L. Yijing, J. Shang, G. Mingyun, H. Yuanyue, and G. Bing, “Learning from class-imbalanced data: Review of methods and applications,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 73, pp. 220–239, May 2017, doi: 10.1016/j.eswa.2016.12.035.
- [82] N. Burkart and M. F. Huber, “A Survey on the Explainability of Supervised Machine Learning,” *J. Artif. Intell. Res.*, vol. 70, pp. 245–317, Jan. 2021, doi: 10.1613/jair.1.12228.
- [83] S. Lundberg and S.-I. Lee, “A Unified Approach to Interpreting Model Predictions,” Dec. 2017.
- [84] M. T. Ribeiro, S. Singh, and C. Guestrin, ““Why Should I Trust You?”: Explaining the Predictions of Any Classifier,” in *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, New York, NY, USA, Aug. 2016, pp. 1135–1144. doi: 10.1145/2939672.2939778.
- [85] A. Fernández, S. García, M. Galar, R. C. Prati, B. Krawczyk, and F. Herrera, “Performance Measures,” in *Learning from Imbalanced Data Sets*, A. Fernández, S. García, M. Galar, R. C. Prati, B. Krawczyk, and F. Herrera, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 47–61. doi: 10.1007/978-3-319-98074-4_3.
- [86] “How to create a train/test split for your Machine Learning model?,” *MachineCurve*, Nov. 16, 2020. <https://www.machinecurve.com/index.php/2020/11/16/how-to-easily-create-a-train-test-split-for-your-machine-learning-model/> (accessed Feb. 08, 2022).
- [87] M. Stone, “Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions,” *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, vol. 36, no. 2, pp. 111–133, 1974, doi: 10.1111/j.2517-6161.1974.tb00994.x.
- [88] G. C. Cawley and N. L. C. Talbot, “On Over-fitting in Model Selection and Subsequent Selection Bias in Performance Evaluation,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 11, no. 70, pp. 2079–2107, 2010.
- [89] S. M. Ali, R. Giordano, S. Lakhani, and D. M. Walker, “A review of randomized controlled trials of medical record powered clinical decision support system to improve quality of diabetes care,” *Int. J. Med. Inf.*, vol. 87, pp. 91–100, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2015.12.017.
- [90] “Challenges in Diabetes Management: Glycemic Control, Medication Adherence, and Healthcare Costs,” Aug. 2017, Accessed: Feb. 01, 2022. [Online]. Available: <https://www.ajmc.com/view/challenges-in-diabetes-management-article>

- [91] J. A. Osheroff, J. M. Teich, B. Middleton, E. B. Steen, A. Wright, and D. E. Detmer, “A Roadmap for National Action on Clinical Decision Support,” *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA*, vol. 14, no. 2, pp. 141–145, 2007, doi: 10.1197/jamia.M2334.
- [92] G. Fico *et al.*, “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.*, vol. 19, p. 163, Aug. 2019, doi: 10.1186/s12911-019-0887-8.
- [93] R. Jeffery, E. Iserman, R. B. Haynes, and CDSS Systematic Review Team, “Can computerized clinical decision support systems improve diabetes management? A systematic review and meta-analysis,” *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 30, no. 6, pp. 739–745, Jun. 2013, doi: 10.1111/dme.12087.
- [94] K. Zarkogianni and K. S. Nikita, “Personal Health Systems for Diabetes Management, Early Diagnosis and Prevention,” *Consumer-Driven Technologies in Healthcare: Breakthroughs in Research and Practice*, 2019. <https://www.igi-global.com/chapter/personal-health-systems-for-diabetes-management-early-diagnosis-and-prevention/www.igi-global.com/chapter/personal-health-systems-for-diabetes-management-early-diagnosis-and-prevention/207058> (accessed Mar. 02, 2022).
- [95] B. V. V. G. and M. M., “Artificial intelligence in diabetes care,” *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 35, no. 4, Apr. 2018, doi: 10.1111/dme.13587.
- [96] K. Zarkogianni *et al.*, “A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 62, no. 12, pp. 2735–2749, Dec. 2015, doi: 10.1109/TBME.2015.2470521.
- [97] P. Pesl *et al.*, “Case-Based Reasoning for Insulin Bolus Advice: Evaluation of Case Parameters in a Six-Week Pilot Study,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 1, pp. 37–42, Jan. 2017, doi: 10.1177/1932296816629986.
- [98] S. B. Nagaraj, G. Sidorenkov, J. F. M. van Boven, and P. Denig, “Predicting short- and long-term glycated haemoglobin response after insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus using machine-learning algorithms,” *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 21, no. 12, pp. 2704–2711, 2019, doi: 10.1111/dom.13860.
- [99] Md. Maniruzzaman *et al.*, “Accurate Diabetes Risk Stratification Using Machine Learning: Role of Missing Value and Outliers,” *J. Med. Syst.*, vol. 42, no. 5, p. 92, Apr. 2018, doi: 10.1007/s10916-018-0940-7.
- [100] L.-C. Wh *et al.*, “Using machine learning to examine medication adherence thresholds and risk of hospitalization,” *Med. Care*, vol. 53, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.1097/MLR.0000000000000394.
- [101] Q. Zou, K. Qu, Y. Luo, D. Yin, Y. Ju, and H. Tang, “Predicting Diabetes Mellitus With Machine Learning Techniques,” *Front. Genet.*, vol. 9, 2018, Accessed: Feb. 03, 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2018.00515>
- [102] M. H. Yap *et al.*, “A New Mobile Application for Standardizing Diabetic Foot Images,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 1, pp. 169–173, Jan. 2018, doi: 10.1177/1932296817713761.
- [103] A. Allalou *et al.*, “A Predictive Metabolic Signature for the Transition From Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes,” *Diabetes*, vol. 65, no. 9, pp. 2529–2539, Jun. 2016, doi: 10.2337/db15-1720.
- [104] W.-A. A *et al.*, “Deep learning models predict regulatory variants in pancreatic islets and refine type 2 diabetes association signals,” *eLife*, vol. 9, Jan. 2020, doi: 10.7554/eLife.51503.
- [105] D. H. Frøisland and E. Årsand, “Integrating visual dietary documentation in mobile-phone-based self-management application for adolescents with type 1 diabetes,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 3, pp. 541–548, May 2015, doi: 10.1177/1932296815576956.

- [106] C. Y. Osborn *et al.*, “One Drop | Mobile: An Evaluation of Hemoglobin A1c Improvement Linked to App Engagement,” *JMIR Diabetes*, vol. 2, no. 2, p. e8039, Aug. 2017, doi: 10.2196/diabetes.8039.
- [107] S. Rj, K. V, A. Ai, and S. Im, “The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56),” *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, vol. 101, no. 6, Dec. 2001, Accessed: Feb. 04, 2022. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724655/>
- [108] B. Jb, R. A, C. W, P. K, and A. M, “The global diabetes model: user friendly version 3.0,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 50 Suppl 3, Nov. 2000, doi: 10.1016/s0168-8227(00)00215-1.
- [109] D. Capozzi and G. Lanzola, “An Agent-Based Architecture for Home Care Monitoring and Education of Chronic Patients,” in *2010 Complexity in Engineering*, Feb. 2010, pp. 138–140. doi: 10.1109/COMPENG.2010.11.
- [110] E. D. Übeyli, “Automatic diagnosis of diabetes using adaptive neuro-fuzzy inference systems,” *Expert Syst.*, vol. 27, no. 4, pp. 259–266, 2010, doi: 10.1111/j.1468-0394.2010.00527.x.
- [111] N. H. Barakat, A. P. Bradley, and M. N. H. Barakat, “Intelligible support vector machines for diagnosis of diabetes mellitus,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 14, no. 4, pp. 1114–1120, Jul. 2010, doi: 10.1109/TITB.2009.2039485.
- [112] K. Polat, S. Güneş, and A. Arslan, “A cascade learning system for classification of diabetes disease: Generalized Discriminant Analysis and Least Square Support Vector Machine,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 34, no. 1, pp. 482–487, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.eswa.2006.09.012.
- [113] J. Tuomilehto *et al.*, “Development and validation of a risk-score model for subjects with impaired glucose tolerance for the assessment of the risk of type 2 diabetes mellitus-The STOP-NIDDM risk-score,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 87, no. 2, pp. 267–274, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.diabres.2009.11.011.
- [114] J. Xie, D. Hu, D. Yu, C.-S. Chen, J. He, and D. Gu, “A quick self-assessment tool to identify individuals at high risk of type 2 diabetes in the Chinese general population,” *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 64, no. 3, pp. 236–242, Mar. 2010, doi: 10.1136/jech.2009.087544.
- [115] P. W. F. Wilson, J. B. Meigs, L. Sullivan, C. S. Fox, D. M. Nathan, and R. B. D’Agostino, “Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, no. 10, pp. 1068–1074, May 2007, doi: 10.1001/archinte.167.10.1068.
- [116] Y. Vergouwe *et al.*, “Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule,” *Diabetologia*, vol. 53, no. 2, pp. 254–262, Feb. 2010, doi: 10.1007/s00125-009-1585-3.
- [117] M. Skevofilakas, K. Zarkogianni, B. G. Karamanos, and K. S. Nikita, “A hybrid Decision Support System for the risk assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus,” *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf.*, vol. 2010, pp. 6713–6716, 2010, doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626245.
- [118] S. M. Pappada, B. D. Cameron, and P. M. Rosman, “Development of a Neural Network for Prediction of Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients,” *J. Diabetes Sci. Technol. Online*, vol. 2, no. 5, pp. 792–801, Sep. 2008.
- [119] E. I. Georga *et al.*, “Multivariate prediction of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes patients based on support vector regression,” *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 17, no. 1, pp. 71–81, Jan. 2013, doi: 10.1109/TITB.2012.2219876.
- [120] M. Rahman, D. Islam, R. J. Mukti, and I. Saha, “A deep learning approach based on convolutional LSTM for detecting diabetes,” *Comput. Biol. Chem.*, vol. 88, p. 107329, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107329.
- [121] K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “Comparison of Machine Learning Approaches Toward Assessing the Risk of Developing Cardiovascular

- Disease as a Long-Term Diabetes Complication,” *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 22, no. 5, pp. 1637–1647, Sep. 2018, doi: 10.1109/JBHI.2017.2765639.
- [122] 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 Syst.*, vol. 34, no. 6, p. e12214, 2017, doi: 10.1111/exsy.12214.
- [123] M. Athanasiou, K. Sfrintzeri, K. Zarkogianni, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “An explainable XGBoost–based approach towards assessing the risk of cardiovascular disease in patients with Type 2 Diabetes Mellitus,” in *2020 IEEE 20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, Oct. 2020, pp. 859–864. doi: 10.1109/BIBE50027.2020.00146.
- [124] M. Athanasiou, K. Zarkogianni, K. Karytsas, and K. S. Nikita, “An LSTM-based Approach Towards Automated Meal Detection from Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes Mellitus,” in *2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, Oct. 2021, pp. 1–5. doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635246.
- [125] K. V. Dalakleidi, K. Zarkogianni, V. G. Karamanos, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “A hybrid genetic algorithm for the selection of the critical features for risk prediction of cardiovascular complications in Type 2 Diabetes patients,” in *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, Nov. 2013, pp. 1–4. doi: 10.1109/BIBE.2013.6701620.
- [126] M. Athanasiou *et al.*, “An Interpretable LSTM-Based Prediction Model For Assessing The Risk of Hospitalization And Re-Hospitalization in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 23. Mary Ann Liebert, INC 140 Huguenot Street, 3rd FL, New Rochelle, NY 10801 USA, pp. A27–A28, 2021.
- [127] K. Zarkogianni *et al.*, “A Comprehensive Approach To Empower Self-Management of Health in Childhood Obesity Based on Gamification Mechanisms and Biofeedback,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 23. Mary Ann Liebert, INC 140 Huguenot Street, 3rd FL, New Rochelle, NY 10801 USA, pp. A57–A58, 2021.
- [128] A. Dagliati *et al.*, “A data gathering framework to collect Type 2 diabetes patients data,” in *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, Jun. 2014, pp. 244–247. doi: 10.1109/BHI.2014.6864349.
- [129] Y. Qian, P. Expert, P. Panzarasa, and M. Barahona, “Geometric graphs from data to aid classification tasks with Graph Convolutional Networks,” *Patterns*, vol. 2, no. 4, p. 100237, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.patter.2021.100237.
- [130] S. Parisot *et al.*, “Disease prediction using graph convolutional networks: Application to Autism Spectrum Disorder and Alzheimer’s disease,” *Med. Image Anal.*, vol. 48, pp. 117–130, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.media.2018.06.001.
- [131] D. M. Hawkins, “Introduction,” in *Identification of Outliers*, D. M. Hawkins, Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 1980, pp. 1–12. doi: 10.1007/978-94-015-3994-4_1.
- [132] R. Chalapathy and S. Chawla, “Deep Learning for Anomaly Detection: A Survey,” *ArXiv190103407 Cs Stat*, Jan. 2019, Accessed: Feb. 07, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1901.03407>
- [133] J. Kong, W. Kowalczyk, S. Menzel, and T. Bäck, “Improving Imbalanced Classification by Anomaly Detection,” in *Parallel Problem Solving from Nature – PPSN XVI*, Cham, 2020, pp. 512–523. doi: 10.1007/978-3-030-58112-1_35.
- [134] A. Fernández, S. García, M. Galar, R. C. Prati, B. Krawczyk, and F. Herrera, “Algorithm-Level Approaches,” in *Learning from Imbalanced Data Sets*, A. Fernández, S. García, M. Galar, R. C. Prati, B. Krawczyk, and F. Herrera, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 123–146. doi: 10.1007/978-3-319-98074-4_6.

- [135] A. Kumagai, T. Iwata, and Y. Fujiwara, “Semi-supervised Anomaly Detection on Attributed Graphs,” in *2021 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, Jul. 2021, pp. 1–8. doi: 10.1109/IJCNN52387.2021.9533507.
- [136] A. Kumagai, T. Iwata, and Y. Fujiwara, “Transfer Anomaly Detection by Inferring Latent Domain Representations,” in *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2019, vol. 32. Accessed: Feb. 07, 2022. [Online]. Available: <https://papers.nips.cc/paper/2019/hash/7895fc13088ee37f511913bac71fa66f-Abstract.html>
- [137] T. Iwata and Y. Yamanaka, “Supervised Anomaly Detection based on Deep Autoregressive Density Estimators,” *ArXiv*, 2019.
- [138] D. P. Kingma and J. Ba, “Adam: A Method for Stochastic Optimization,” *ArXiv14126980 Cs*, Jan. 2017, Accessed: Feb. 08, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1412.6980>
- [139] J. C. Platt, “Probabilistic Outputs for Support Vector Machines and Comparisons to Regularized Likelihood Methods,” in *Advances in Large Margin Classifiers*, 1999, pp. 61–74.
- [140] “One-hot,” *Wikipedia*. Dec. 10, 2021. Accessed: Feb. 08, 2022. [Online]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=One-hot&oldid=1059604951>
- [141] D. Hendrycks and K. Gimpel, “Gaussian Error Linear Units (GELUs),” *ArXiv160608415 Cs*, Jul. 2020, Accessed: Feb. 08, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1606.08415>
- [142] G. Van Rossum and F. L. Drake, *Python 3 Reference Manual*. Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2009.
- [143] L. Buitinck *et al.*, “API design for machine learning software: experiences from the scikit-learn project,” in *ECML PKDD Workshop: Languages for Data Mining and Machine Learning*, 2013, pp. 108–122.
- [144] “Proceedings of the Python in Science Conference (SciPy): Exploring Network Structure, Dynamics, and Function using NetworkX.” http://conference.scipy.org/proceedings/SciPy2008/paper_2/ (accessed Feb. 08, 2022).
- [145] T. pandas development team, *pandas-dev/pandas: Pandas*. Zenodo, 2020. doi: 10.5281/zenodo.3509134.
- [146] C. R. Harris *et al.*, “Array programming with NumPy,” *Nature*, vol. 585, no. 7825, pp. 357–362, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2649-2.
- [147] P. Virtanen *et al.*, “SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python,” *Nat. Methods*, vol. 17, pp. 261–272, 2020, doi: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [148] S. M. Lundberg *et al.*, “Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery,” *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 2, no. 10, p. 749, 2018.
- [149] J. D. Hunter, “Matplotlib: A 2D graphics environment,” *Comput. Sci. Eng.*, vol. 9, no. 3, pp. 90–95, 2007, doi: 10.1109/MCSE.2007.55.
- [150] A. Paszke *et al.*, “PyTorch: An Imperative Style, High-Performance Deep Learning Library,” in *Advances in Neural Information Processing Systems 32*, H. Wallach, H. Larochelle, A. Beygelzimer, F. d’Alché-Buc, E. Fox, and R. Garnett, Eds. Curran Associates, Inc., 2019, pp. 8024–8035. [Online]. Available: <http://papers.neurips.cc/paper/9015-pytorch-an-imperative-style-high-performance-deep-learning-library.pdf>
- [151] M. Fey and J. E. Lenssen, “Fast Graph Representation Learning with PyTorch Geometric,” 2019.
- [152] NVIDIA, P. Vingelmann, and F. H. P. Fitzek, “CUDA, release: 10.2.89.” 2020. [Online]. Available: <https://developer.nvidia.com/cuda-toolkit>
- [153] A. Duval and F. Malliaros, “GraphSVX: Shapley Value Explanations for Graph Neural Networks,” 2021.
- [154] L. S. Shapley, “17. A Value for n-Person Games,” in *17. A Value for n-Person Games*, Princeton University Press, 2016, pp. 307–318. doi: 10.1515/9781400881970-018.
- [155] *Data Fitting and Uncertainty*. Accessed: Feb. 18, 2022. [Online]. Available: <https://link.springer.com/book/9783658114558>

- [156] “Diabetes, Heart Disease, & Stroke | NIDDK,” *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.
<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/heart-disease-stroke> (accessed Feb. 19, 2022).
- [157] “Heart Health and Aging,” *National Institute on Aging*. <http://www.nia.nih.gov/health/heart-health-and-aging> (accessed Feb. 19, 2022).
- [158] P. Poirier *et al.*, “Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss,” *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. 898–918, Feb. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
- [159] I. K. Valavanis, S. G. Mougiakakou, K. A. Grimaldi, and K. S. Nikita, “A multifactorial analysis of obesity as CVD risk factor: use of neural network based methods in a nutrigenetics context,” *BMC Bioinformatics*, vol. 11, p. 453, Sep. 2010, doi: 10.1186/1471-2105-11-453.
- [160] C.-R. I, P. B, Á.-B. C, R.-A. F, and M.-V. V, “Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-015949.
- [161] J. R. Sowers, M. Epstein, and E. D. Frohlich, “Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease,” *Hypertension*, vol. 37, no. 4, pp. 1053–1059, Apr. 2001, doi: 10.1161/01.HYP.37.4.1053.
- [162] Y. Wang *et al.*, “Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants,” *BMC Med.*, vol. 17, no. 1, p. 136, Jul. 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1355-0.
- [163] N. G. Forouhi and N. J. Wareham, “Epidemiology of diabetes,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 47, no. 1, pp. 22–27, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.004.
- [164] “Adam — PyTorch 1.10 documentation.”
<https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.optim.Adam.html> (accessed Feb. 08, 2022).
- [165] “Figure 1. Node classification in transductive setting. At training...,” *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Node-classification-in-transductive-setting-At-training-time-the-learning-algorithm-has_fig1_338737132 (accessed Feb. 07, 2022).
- [166] “Nested Cross-Validation Python Code,” *Machine Learning From Scratch*, May 30, 2019. <https://mlfromscratch.com/nested-cross-validation-python-code/> (accessed Feb. 08, 2022).
- [167] G. L. Team, “What is Cross Validation in Machine learning? Types of Cross Validation,” *GreatLearning Blog: Free Resources what Matters to shape your Career!*, Sep. 24, 2020. <https://www.mygreatlearning.com/blog/cross-validation/> (accessed Feb. 08, 2022).
- [168] “File:Roc curve.svg - Wikipedia.” https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Roc_curve.svg (accessed Feb. 08, 2022).
- [169] G. Visani, “LIME: explain Machine Learning predictions,” *Medium*, Jan. 28, 2021. <https://towardsdatascience.com/lime-explain-machine-learning-predictions-af8f18189bfe> (accessed Feb. 02, 2022).
- [170] S. Lundberg, *slundberg/shap*. 2022. Accessed: Feb. 02, 2022. [Online]. Available: <https://github.com/slundberg/shap>
- [171] H. de Harder, “Model-Agnostic Methods for Interpreting any Machine Learning Model,” *Medium*, Jan. 30, 2020. <https://towardsdatascience.com/model-agnostic-methods-for-interpreting-any-machine-learning-model-4f10787ef504> (accessed Feb. 02, 2022).
- [172] “2021.01.17(pm): Ensemble - Bagging and Boosting,” *SEONGJUHONG*, Jan. 17, 2021. <https://seongjuhong.com/2021-01-17pm-ensemble-bagging-and-boosting/> (accessed Jan. 29, 2022).
- [173] “Learning from Imbalanced Classes,” *KDnuggets*. <https://www.kdnuggets.com/learning-from-imbalanced-classes.html/2/> (accessed Feb. 02, 2022).

- [174] E. Orellana, "SMOTE," *Medium*, Dec. 10, 2020.
<https://emilia-orellana44.medium.com/smote-2acd5dd09948> (accessed Feb. 02, 2022).
- [175] "Figure 2: An example of clustering coefficient. Three network...", *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/figure/An-example-of-clustering-coefficient-Three-network-configurations-that-result-in_fig2_324745118 (accessed Feb. 02, 2022).
- [176] "Fig. 13. Eigenvector Centrality in the case of the INTEL Exp3 trace," *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/figure/Eigenvector-Centrality-in-the-case-of-the-INTEL-Exp3-trace_fig11_225416689 (accessed Feb. 02, 2022).
- [177] S. Karagiannakos, "Graph Neural Networks - An overview," *AI Summer*, Feb. 01, 2020.
https://theaisummer.com/Graph_Neural_Networks/ (accessed Feb. 02, 2022).
- [178] "Fig. 2. Different types of graphs and their corresponding adjacency...", *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/figure/Different-types-of-graphs-and-their-corresponding-adjacency-matrix-representations-The_fig1_347300725 (accessed Feb. 02, 2022).
- [179] "File:Gradient descent.svg - Wikipedia."
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gradient_descent.svg (accessed Jan. 29, 2022).
- [180] Y. LeCun, Y. Bengio, and G. Hinton, "Deep learning," *Nature*, vol. 521, no. 7553, Art. no. 7553, May 2015, doi: 10.1038/nature14539.
- [181] "Bayesian networks," *University of Bergen*. <https://www.uib.no/en/rg/ml/119695/bayesian-networks> (accessed Jan. 29, 2022).
- [182] "Support Vector Machines for Binary Classification - MATLAB & Simulink."
<https://www.mathworks.com/help/stats/support-vector-machines-for-binary-classification.html> (accessed Jan. 28, 2022).
- [183] "File:Decision Tree.jpg - Wikipedia."
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Decision_Tree.jpg (accessed Jan. 28, 2022).
- [184] "File:Linear regression.svg - Wikipedia."
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Linear_regression.svg (accessed Jan. 28, 2022).
- [185] "Types of Machine Learning - Javatpoint," *www.javatpoint.com*.
<https://www.javatpoint.com/types-of-machine-learning> (accessed Feb. 02, 2022).
- [186] "Fig. 1: Differences between undersampling and oversampling," *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/figure/Differences-between-undersampling-and-oversampling_fig1_341164819 (accessed Jan. 29, 2022).
- [187] "Understanding Deepwalk." <https://dsgiitr.com/blogs/deepwalk/> (accessed Feb. 02, 2022).