Técnicas de Inteligencia Computacional Aplicadas a la Solución de Problemas Biomédicos

(Revisión del estado del arte)

Introducción

Un gran número de problemas biomédicos han sido resueltos

**1.** (Rinkel, van der Oest, & Coert, 2020) Investigaron con un árbol de decisión la discriminación de dos puntos estáticos y en movimiento, discriminación de un punto estático y el sentido de vibración para estimar la perdida sensorial debido a la neuropatía relacionada con la diabetes. Para el **dataset** se emplearon las puntuaciones de la batería de prueba del estudio en 416 pacientes (Estudio formado por características antes mencionadas). La **metodología** consistió en el desarrollo del árbol utilizando los datos de referencia del estudio RDF y validado en los datos de seguimiento y control. Los coeficientes de correlación de Spearman evaluaron la confiabilidad entre el árbol de decisión y el RDF ‐ 39 original. Como **resultado** el árbol redujo el número de elementos de 39 a 3 al estimar el puntaje de suma RDF-39. Las mediciones de M2PD (hallux), S2PD (primera red dorsal, quinto dedo del pie), detección de vibraciones (articulación interfalángica) y S1PD (primera red dorsal, quinto dedo del pie) demostraron ser predictivas. Los coeficientes de correlación con las puntuaciones originales fueron altos (0,76 a 0,91).

**2.** (Cahn, y otros, 2020) Se estudió el uso de un modelo de aprendizaje automático puede mejorar la predicción de la diabetes utilizando datos de pacientes de registros médicos electrónicos. La **metodología** consistió de un modelo de aprendizaje automático que predice la progresión de pre-diabetes a diabetes utilizando un modelo de árboles impulsados por gradiente. El modelo fue entrenado con **datasets** basados en la base de datos de la Red de Mejora de la Salud (THIN), validado internamente en datos THIN no utilizados para la capacitación y validado externamente en los conjuntos de datos canadienses AppleTree y los Servicios de Salud Maccabi de Israel (MHS). La capacidad predictiva del modelo se comparó con la de un modelo de regresión logística dentro de cada conjunto de datos. Como **resultado** el modelo de aprendizaje automático demostró superioridad sobre el modelo de regresión logística, que se mantuvo en todos los niveles de sensibilidad, comparando AUC [IC 95%] entre los modelos; en el conjunto de datos THIN (0.865 [0.860,0.869] vs 0.778 [0.773,0.784] P <.05), el conjunto de datos AppleTree (0.907 [0.896, 0.919] vs 0.880 [0.867, 0.894] P <.05) y el Conjunto de datos de MHS (0.925 [0.923, 0.927] vs 0.876 [0.872, 0.879] P <.05).

**3.** (Parmar, Lakshmanan, Purushotham, & Soundrapandiyan, 2019)Para detectar la retinopatía diabética a tiempo se desarrolló un procedimiento de evaluación el cual consiste en percibir puntos finos de interés, por ejemplo, microaneurismas, a algunos elementos mayores, por ejemplo, exudados, y algunas veces su posición entre sí en imágenes del ojo y después con métodos computacionales predecir la clase para cada una de las imágenes. La **metodología** consistió en clasificar las imágenes en cinco categorías, utilizando redes neuronales convolucionales para el modelo de predicción y se entrena en GPU haciendo uso de la biblioteca acelerada por GPU de primitivas dirigidas a redes neuronales profundas, NVIDIA CUDA Deep Neural Network (cuDNN). Utilizando un **dataset** de 53576 imágenes de retina. El **resultado** es de 85% de precisión.

**4.** (de Lima, Roque e Lima, & Barbosa, 2020)Se investiga un nuevo algoritmo de selección de características. La **metodología** consistió en la selección de características a través de la máquina de soporte vectorial de doble frontera (FSTBSVM) con kernel RBF. La robustez del FSTBSVM se examina utilizando la precisión de clasificación, el análisis de sensibilidad y la especificidad. Se utilizan ocho **dataset** (BCWO, Diabetic Retinopathy, Pima Indians Diabetes, Immunotherapy, Heart-Statlog, Hepatitis, WDBC y Fertility) que se utilizan comúnmente entre los investigadores que desarrollaron métodos de aprendizaje automático para la clasificación de datos médicos. Los **resultados** muestran que el método propuesto es capaz de producir buenos resultados con menos características que los conjuntos de datos originales.

**5.** (Biswas, y otros, 2019) Se propone un sistema automatizado basado en aprendizaje profundo (DL) para la detección de luz (para estimar el riesgo de accidente cerebrovascular). La **metodología** se basa en una combinación de dos sistemas DL: codificador y decodificador para la segmentación de la luz. El codificador emplea un modelo de red neuronal de convolución de 13 capas (CNN) para la extracción de características. El decodificador emplea tres capas de muestra de red de convolución total (FCN) para la segmentación de la luz. Se utilizaron tres **datasets** de trazados manuales durante el paradigma de entrenamiento que condujo al diseño de tres sistemas DL. Se implementó el protocolo de validación cruzada para los tres sistemas DL. Para los **resultados** se tomaron tres lecturas de expertos para evaluación. Usando la métrica de la distancia de la polilínea, la estimación de precisión de mérito entre el sistema manual y el sistema DL en más de 407 escaneos estadounidenses fue del 99,61%, 97,75% y 99,89%, respectivamente.

**6.** ( Chen, y otros, 2018) Desarrollaron una arquitectura de machine learning para investigar el valor discriminante del método de perfusión entre pacientes con diabetes mellitus tipo y controles normales, el patrón de red relacionado con DM2, y la asociación del patrón con el rendimiento cognitivo/severidad de la enfermedad. Emplearon un **dataset** de 73 sujetos (41 pacientes DM2 y 32 controles) de entre 50-85 años de edad como referencia, y 42 sujetos (19 DM2 y 23 controles) de entre 53-88 años de edad bajo seguimiento por 2 años. La **metodología** seguida consistió en emplear PCA, extracción de características y un clasificador de regresión logística para generar la red de patrón relacionada con DM2. Sus **resultados** indican que el método de machine learning es superior a la comparación univariada de grupo bajo los índices de accuracy, ROC, valor predictivo positivo de prueba y R cuadrada de McFadden ajustada.

**7.** (Smitha, Nisa, & Archana, 2018) El microaneurisma (MA) es el primer síntoma clínico de la retinopatía diabética, La **metodología** propuesta se basa en la implementación de una red neuronal artificial (ANN) que se utiliza como clasificador y se comparan contra el clasificador Naïve Bayes detecta. Los parámetros de prueba se calculan con el **dataset** ROC y también en el conjunto de datos E-ophtha EX de los cuales la imagen preprocesada, se seleccionan las regiones máximas locales. Los perfiles de sección transversal de los píxeles seleccionados se registran y analizan. El paso de detección de picos termina dando una imagen preprocesada establecida. Los **resultados** son NB 80.9, ANN 83.3 y NB 80.9, ANN 88.09 respectivamente.

**8.** (Abdullah, Gayathri, Selvakumar, & Kumar, 2018) Este trabajo de investigación se centra en la aplicabilidad de los clasificadores de la máquina de vectores de soporte (SVM) para predecir el riesgo relacionado con la diabetes tipo II. La **metodología** implica el despliegue de varias funciones del núcleo en la construcción de modelos SVM. El **dataset** utilizado es Diabetes del repositorio UCI. Los **resultados** experimentales muestran que la clasificación de datos usando SVM sobre la función variada del núcleo tiene una mejora sobre la precisión con 86.65%, precisión 76.21% y recuperación con 81.11% respectivamente. Entre los núcleos experimentados, el núcleo polinomial se desempeñó mejor que los otros núcleos con mayores resultados de correlación.

XX. (Adam, y otros, 2018). Caracterizan pies diabéticos para su posterior clasificación empleando una cámara de infrarrojo. Como **dataset** emplearon termogramas de la planta del pie de 33 personas sanas y 33 individuos con diabetes tipo 2. Su **metodología** consistió en emplear transformada wavelet discreta y técnicas de alto orden espectral, además empelaron características de entropía y textura para la caracterizacón. Como clasificador emplearon Máquinas de soporte vectorial. Sus **resultados** indican una exactitud máxima de 89.39%, con sensitividad de 81.81% y especificidad de 96.97% usando sólo 5 características.

**9.** (Marin, y otros, 2018)Esta investigación tiene como objetivo presentar la metodología y los primeros resultados de un sistema de detección de riesgo de edema macular diabético (EMD) en imágenes de fondo de ojo. El sistema se basa en la detección de exudados retinianos (Ex), cuya presencia en la imagen se utiliza clínicamente para un diagnóstico precoz de la enfermedad. La **metodología** está basada en aplicar algoritmos de procesamiento de imagen digital a la imagen retiniana para obtener un conjunto de regiones candidatas para ser Ex, que se validan mediante extracción de características y técnicas de clasificación supervisadas. Las imágenes se obtuvieron del **dataset** MESSIDOR en el cual se tiene una muestra de 1058 imágenes de fondo de ojo correspondientes a 529 pacientes con diabetes. Los **resultados** lograron un nivel de sensibilidad comparable al de los especialistas oftalmológicos: logró una sensibilidad de 0.9000 por paciente contra 0.7733, 0.9133 y 0.9000 de varios especialistas, donde los falsos negativos fueron casos clínicos leves de la enfermedad. Además, el nivel de especificidad alcanzado por el sistema fue de 0,6939, lo suficientemente alto como para detectar aproximadamente el 70% de los pacientes sin evidencia de EMD.

**10.** (Abbas, Fondon, Sarmiento, Jiménez, & Alemany, 2017)En este artículo, se desarrolla un novedoso sistema de reconocimiento automático para los cinco niveles de gravedad de la retinopatía diabética (SLDR). La **metodología** utilizada se baso principalmente en el aprendizaje de características profundas, para esto se utiliza un algoritmo de aprendizaje profundo multicapa semi-supervisado junto con una nueva capa comprimida y pasos de ajuste. Este sistema SLDR se evaluó y comparó con técnicas de vanguardia utilizando las medidas de sensibilidad (SE), especificidad (SP) y área bajo las curvas operativas receptoras (AUC). Los **datasets** empleados fueron DIARETDB1, FAZ, MESSIDOR, HUPM, Prv-DR. El **resultado** de este sistema SLDR se evaluó y comparó con técnicas de vanguardia utilizando las medidas de sensibilidad (SE), especificidad (SP) y área bajo las curvas operativas receptoras (AUC). En 750 imágenes de fondo de ojo (150 por categoría), se obtuvieron en promedio el SE del 92.18%, el SP del 94.50% y el AUC de 0.924 valores.

**11.** (Ramachandran, Hong, Sime, & Wilson, 2017)En este estudio se investiga la posibilidad de que una red neuronal profunda pueda detectar retinopatía diabética. La **metodología** se basa en la curva característica operativa del receptor para ilustrar la capacidad de una red neuronal profunda para identificar la retinopatía diabética referible (retinopatía diabética moderada o peor o exudados dentro del diámetro de un disco de la fóvea).El **dataset** se conforma de fotos de la retina diabética de la base de datos de Otago fotografiadas durante octubre de 2016 (485 fotos) y 1200 fotos de la base de datos internacional de Messidor. Los **resultados** dados por la red neural profunda tuvieron un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0.901 (intervalo de confianza del 95% 0.807-0.995), con sensibilidad del 84.6% y especificidad del 79.7% para Otago y 0.980 (intervalo de confianza del 95% 0.973-0.986 ), con una sensibilidad del 96.0% y una especificidad del 90.0% para Messidor.

**12.** (Prakash, Hemalakshmi, & Mary, 2016)Este artículo presenta un método para la detección y clasificación de exudados en imágenes retinianas coloreadas. Elimina la región de exudados de replicación al eliminar la región del disco óptico. La **metodología** de esta investigación se centra en la detección del disco óptico es indispensable para este enfoque que ha sido detectado por las técnicas de agrupación Kmeans de la Región de interés (ROI). Los exudados se encuentran utilizando su alta variación de nivel de gris, y la clasificación de los exudados se realiza con características de exudados y clasificador SVM. El sistema propuesto se valora y prueba con el **dataset** e-Optha-Ex disponible públicamente. Dentro de los **resultados** los exudados se clasificaron como exudados verdaderos o falsos con la ayuda del clasificador SVM y pudieron distinguir entre cuatro tipos diferentes de nivel de calificación con una precisión promedio de 94.17%.

**13.** (Kim, Kim, Kwak, & Baja, 2017)En este estudio se prueba la utilizad de una red neuronal profunda (DNN) para predecir la DM2.La **metodología** fue el seleccionamiento de 96, 214, 399 y 678 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) a través de la prueba exacta de Fisher y la regresión logística penalizada por L1. Además de dividir cada conjunto de datos al azar en 4: 1 para entrenar modelos de predicción y probar su rendimiento. El **dataset** que se utilizó se basó en el estudio de casos y controles anidados del Estudio de salud de enfermeras (3326 mujeres, 45.6% de DM2) y el Estudio de seguimiento de profesionales de la salud (2502 hombres, 46.5% de DM2). En los **resultados** el DNN y las regresiones logísticas mostraron mejor área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC que el modelo clínico cuando se incluyeron 399 o más SNP. El DNN fue superior a las regresiones logísticas en AUC con 399 o más SNP en hombres y 678 SNP en mujeres. La adición de factores clínicos aumentó constantemente el AUC de DNN pero no logró mejorar las regresiones logísticas con 214 o más SNP.

XX. (Naranjo, Pérez, Martín, & Campos-Roca, 2017). Estudian la presencia de la enfermedad de Parkinson con base en la información obtenida por biomarcadores acústicos. **Metodología**: emplearon reducción de variables basada en correlación y regresión bajo el enfoque LASSO. El **dataset** consta de 80 individuos mayores a 50 años. 40 de ellos sanos (22 hombres y 18 mujeres) y 40 afectados por la enfermedad de Parkinson (27 hombres y 13 mujeres). Sus **resultados** indican 86.2% de exactitud, 82.5% de sensitividad y 90% de especificidad.

XX. (Cogil & Wang, 2016) El objetivo es seleccionar de un conjunto de genes, aquellos que sean candidatos de riesgo a desarrollar enfermedades del espectro autista. En su **metodología** utilizan máquinas de soporte vectorial en su versión de clasificación. Después de entrenar la MSV, utilizan los valores numéricos de los vectores soporte para ponderar cada uno de los genes analizados. El **dataset** utilizado consta de 524 ejemplos con un rango de tiempo de desarrollo desde 8 semanas de concepción hasta los 40 años, a partir de 26 estructuras cerebrales. Sus **resultados** indican un 76.7% de exactitud promedio, 77.2% de especificidad y 74.4% de sensitividad.

**14.** (Gill & Mittal, 2016) El objetivo de este estudio es proponer un modelo computacional de predicción híbrida (HPM) para la predicción eficiente de la diabetes. La **metodología** utilizada se dividió por etapas, en la primera etapa de la HPM propuesta, el método de selección de características de filtración de MATLAB se utiliza para seleccionar los predictores más discriminatorios, lo que refleja la posibilidad de aparición de diabetes. En la segunda etapa, se aplica una clasificación de dos capas en los datos filtrados, combinando la máquina de vectores de soporte (SVM) y la red neuronal, para mejorar la tasa de reconocimiento general del modelo. El **dataset** Pima se utiliza como fuente de datos, obtenida de la Universidad de California, Irvine (UCI), el repositorio de aprendizaje automático. El **resultado** fue debido al modelo híbrido propuesto ganó el 96.09% de precisión general.

XX. (Spanhol, Oliveira, Petitjean, & Laurent, 2016) Presentan una base de imágenes microscópicas con el fin de estudiar si ciertos tejidos de tumors en pecho son evidencia de ser benigno o maligno. En su **metodología** para extracción de características y clasificación utilizan el método de Patrón binario local completo, local phase quantization, matrices de co-ocurrencia en niveles de grises y estadísticas de umbral de adyacencia, entre otros. Como clasificadores emplearon k-NN, Máquinas de soporte vectorial y random forest. El **dataset** consta de 7909 imágenes de cáncer de pecho histopatológico adquirido de 82 pacientes. Incluye imágenes de casos benignos y malignos. Sus **resultados** indican una exactitud entre 80 y 85%

**15.** (Kaur & Kaur, 2015) Los exudados son lesiones brillantes que se consideran un signo primario de la retinopatía diabética, en este artículo, se propone un enfoque híbrido para la detección automática de exudados de imágenes de fondo de ojo. La **metodología** utilizada para el preprocesamiento utiliza el enmascaramiento de enfoque, la segmentación basada en la región se usa para la detección de candidatos y luego la clasificación basada en píxeles se usa para determinar el nivel de gravedad de la enfermedad. El método propuesto prueba el nivel de imagen y el nivel de píxel en **dataset** DIARETDB1 disponible públicamente que contiene 89 imágenes de fondo de ojo totales y da como **resultado** una especificidad de 98.12% y una sensibilidad de 90.83% considerando la evaluación de nivel de píxel, mientras que es 86.04% 91.06% respectivamente en evaluación a nivel de imagen

**16.** (Muthu Rama, y otros, 2015)En este trabajo, se propone la clasificación automatizada de DME utilizando espectros de orden superior (HOS) de proyecciones de transformación de radón de las imágenes de fondo. La **metodología** está desarrollada en base al análisis discriminante de regresión espectral (SRDA) reduce la dimensión de la característica y se utiliza el método de relevancia mínima de máxima redundancia para clasificar los componentes SRDA significativos. Las características clasificadas se alimentan a varios clasificadores supervisados, a saber, Naive Bayes, AdaBoost y máquina de soporte vectorial, para discriminar No DME, NCSME y clases de edema macular clínicamente significativas. El rendimiento de nuestro sistema se evalúa utilizando el **dataset** MESSIDOR disponible públicamente (300 imágenes) y también se verifica con un conjunto de datos local (300 imágenes). El **resultado** nos deja ver que los componentes SRDA de los acumuladores de HOS de tercer orden junto con NB proporcionaron el AUC promedio más alto de 0.9692 y 0.9750 para los conjuntos de datos MESSIDOR y locales, respectivamente.

**17.** (Ganesan, y otros, 2014)En este estudio se utilizan transformaciones de trazas para modelar un sistema visual humano que replicaría la forma en que un observador humano ve una imagen para poder detectar retinopatía diabética. La **metodología** empleada para clasificar las características extraídas con esta técnica, se basa en la utilización de una máquina de vectores de soporte (SVM) con núcleos de funciones de base cuadrática, polinómica, radial y red neuronal probabilística (PNN) y el algoritmo genético (GA) se utilizó para ajustar los parámetros de clasificación. El **dataset** empleado se obtuvo del Departamento de Oftalmología, Kasturba Medical College, Manipal, India. Como **resultado** se obtuvo una precisión de 99.41 y 99.12% con núcleos cuadráticos PNN-GA y SVM, respectivamente.

**18.** (Zhang, y otros, 2014)El objetivo de esta investigación es detectar automáticamente los exámenes normales en una red de teleoftalmología, reduciendo así la carga para los lectores. Dentro de la **metodología** se propusieron nuevos métodos de preprocesamiento, que realizan no solo tareas de normalización y eliminación de ruido, sino que también detectan reflejos y artefactos en la imagen, además de un nuevo método de segmentación de candidatos, basado en la morfología matemática, así es como estos candidatos se caracterizan por usar características clásicas, pero también características contextuales novedosas. Finalmente, se utiliza un algoritmo forestal aleatorio para detectar los exudados entre los candidatos. El **dataset** utilizado es una base de datos clínica llamada e-ophtha EX, que contiene exudados contorneados con precisión manualmente. El **resultado** de este método ha sido validado en la base de datos e-ophtha EX, obteniendo un AUC de 0.95. También se ha validado en otras bases de datos, obteniendo un AUC entre 0,93 y 0,95, superando a los métodos más avanzados.

**19.** (Eswaran, Saleh, & Abdullah, 2014) Este artículo presenta un algoritmo para la segmentación de exudados automatizados de imágenes de fondo de color. La **metodología** comprende dos etapas principales, a saber, preprocesamiento y segmentación. Se emplea un novedoso método de preprocesamiento para la eliminación del fondo a través de la mejora del contraste y la eliminación del ruido. En la segunda etapa, la imagen preprocesada se corta horizontal y verticalmente en una serie de sectores y luego se obtienen los valores de proyección correspondientes para seleccionar un valor umbral apropiado para cada uno de los sectores de la imagen. Finalmente, se extrae el disco óptico para facilitar la identificación correcta de los exudados y disminuir los casos de falsos positivos. El **dataset** DIARETDB1 se utiliza para medir la precisión del método propuesto. Sobre la base de los experimentos que se llevan a cabo en píxeles, se encuentra que el **resultado** con el algoritmo propuesto logra mejores resultados en comparación con los algoritmos conocidos. Con el algoritmo propuesto, se obtienen valores promedio de 71.2%, 72.77%, 99.98%, 97.72%, 99.74% y 83.28% en términos de superposición, sensibilidad, especificidad, PPV, precisión y coeficiente kappa respectivamente.

**20.** (Akram, Khan, Iqbal, & Butt, 2010) La localización y detección automatizadas del disco óptico (OD) es un paso esencial en el análisis de los sistemas digitales de retinopatía diabética. En este artículo, se propone un sistema automatizado para la localización y detección de discos ópticos. La **metodología** empleada localiza el disco óptico usando un filtro y umbral promedio, extrae la región de interés (ROI) que contiene el disco óptico para ahorrar tiempo y detecta el límite del disco óptico usando Hough transform. Este método se puede usar en el análisis computarizado de imágenes de la retina, por ejemplo, en el cribado automático de la retinopatía diabética. La técnica se prueba en **datasets** DRIVE, STARE, diaretdb0 y diaretdb1 de imágenes etiquetadas manualmente que se han establecido para facilitar estudios comparativos sobre localización y detección de disco óptico en imágenes retinianas. El método propuesto logra como **resultado** una precisión promedio de 96.7% para la localización y un área promedio bajo la curva característica operativa del receptor de 0.958 para detección óptica.

JOEL\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

ABDIEL\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

SUSANA\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

# Referencias

Chen, Y., Duan, W., Sehrawat, P., Chauhan, V., Alfaro, F., Gavrieli, A., . . . Dai, W. (2018). Improved perfusion pattern score association with type 2 diabetes severity using machine learning pipeline: Pilot study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 834-844.

Abbas, Q., Fondon, I., Sarmiento, A., Jiménez, S., & Alemany, P. (2017). Automatic recognition of severity level for diagnosis of diabetic retinopathy using deep visual features. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1959–1974.

Abdullah, A., Gayathri, N., Selvakumar, S., & Kumar, S. R. (2018). Identification of the Risk Factors of Type II Diabetic Data Based Support Vector Machine Classifiers upon Varied Kernel Functions. In *Computational Vision and Bio Inspired Computing. Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics, vol 28.* (pp. 496-505). Springer, Cham.

Adam, M., Ng, E. Y., Oh, S. L., Heng, M. L., Hagiware, Y., Tan, J. H., . . . Acharya, U. R. (2018). Automated characterization of diabetic foot using nonlinear features extracted from thermograms. *Infrared Physics & Technology, 89*, 325-337.

Akram, M., Khan, A., Iqbal, K., & Butt, W. H. (2010). Retinal Images: Optic Disk Localization and Detection. *International Conference Image Analysis and Recognition*, 40-49.

Biswas, M., Kuppili, V., Saba, L., Edla, D. R., Suri, H., Sharma, A., . . . Suri, J. (2019). Deep learning fully convolution network for lumen characterization in diabetic patients using carotid ultrasound: a tool for stroke risk. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 543–564.

Cahn, A., Shoshan, A., Sagiv, T., Yesharim, R., Goshen, R., Shalev, V., & Raz, I. (2020). Prediction of progression from pre‐diabetes to diabetes: Development and validation of a machine learning model. *Diabetes Metabolism Research and Review*.

Cogil, S., & Wang, L. (2016). Support vector machine model of developmental brain gene expression data for priorization of Autism risk gene candidates. *Bioinformatics, 32*(23), 3611-3618.

de Lima, M. D., Roque e Lima, J., & Barbosa, R. (2020). Medical data set classification using a new feature selection algorithm combined with twin-bounded support vector machine. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1–10.

Eswaran, C., Saleh, M., & Abdullah, J. (2014). Projection Based Algorithm for Detecting Exudates in Color Fundus Images. *Proceedings of the 19thInternational Conference on Digital Signal Processing*, 459-463.

Ganesan, K., Martis, R. J., Acharya, U. R., Chua, C. K., Min, L. C., Ng, E., & Laude, A. (2014). Computer-aided diabetic retinopathy detection using trace transforms on digital fundus images. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 663-672.

Gill, N., & Mittal, P. (2016). A computational hybrid model with two level classification using SVM and neural network for predicting the diabetes disease. 1-10.

Kaur, M., & Kaur, M. (2015). A hybrid approach for automatic exudates detection in eye fundus image.

Kim, J., Kim, J., Kwak, M. J., & Baja, M. (2017). Genetic prediction of type 2 diabetes using deep neural network. *Clinical Genetics*, 822-829.

Marin, D., Gegundez-Arias, M., Ponte, B., Alvarez, F., Garrido, J., Ortega, C., . . . Bravo, J. (2018). An exudate detection method for diagnosis risk of diabetic macular edema in retinal images using feature-based and supervised classification. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1379–1390.

Muthu Rama, K. M., Acharya, U. R., Chandran, V., Martis, R. J., Tan, J. H., Koh, J. E., . . . Laude, A. (2015). Application of higher-order spectra for automated grading of diabetic maculopathy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1319-1331.

Naranjo, L., Pérez, C. J., Martín, J., & Campos-Roca, Y. (2017). A two-stage variable selection and classification approach for Parkinson's disease detection by using voice recording replications. *Computer Methods and Programs in Biomedicine, 142*, 147-156.

Parmar, R., Lakshmanan, R., Purushotham, S., & Soundrapandiyan, R. (2019). Detecting Diabetic Retinopathy from Retinal Images Using CUDA Deep Neural Network. In A. K. Sangaiah , S. Shantharajah, & P. Theagarajan, *Intelligent Pervasive Computing Systems for Smarter Healthcare* (pp. 379-394). USA: John Wiley & Sons Inc.

Prakash, N., Hemalakshmi, G., & Mary, M. (2016). Automated grading of diabetic retinopathy stages in fundus images using. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 537-541.

Ramachandran, N., Hong, S. C., Sime, M., & Wilson, G. (2017). Diabetic retinopathy screening using deep neural network. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 412-416.

Rinkel, W., van der Oest, M., & Coert, J. (2020). Item reduction of the 39‐item Rotterdam Diabetic Foot Study Test Battery using decision tree modeling. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*.

Smitha, M., Nisa, A., & Archana, K. (2018). Diabetic Retinopathy Detection in Fundus Image Using Cross Sectional Profiles and ANN. In *Computational Vision and Bio Inspired Computing vol 28* (pp. 982-993). Springer, Cham.

Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C., & Laurent, H. (2016). A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63*(7), 1455-1462.

Zhang, X., Thibault, G., Decencière, E., Marcotegui, B., Laÿ, B., Danno, R., . . . Erginay, A. (2014). Exudate detection in color retinal images for mass screening of diabetic retinopathy. *Medical Image Analysis*, 1026-1043.