



머신러닝 기법을 이용한 당뇨병신경병증의 예측

현정근^{1,2,3}

¹단국대학교 의과대학 재활의학교실, ²단국대학교 대학원 나노바이오의과학과, ³단국대학교 조직재생공학연구소

Prediction of Diabetic Neuropathy Using Machine Learning Techniques

Jung Keun Hyun^{1,2,3}

¹Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Dankook University,

²Department of Nanobiomedical Science & BK21 NBM Global Research Center for Regenerative Medicine, Dankook University,

³Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University, Cheonan, Korea

Abstract

Peripheral polyneuropathy is one of the most common complications in patients with diabetes mellitus, and it results in neuropathic pain, falling tendency, and foot ulcers as well as sensory and motor impairments. Numerous risk factors for diabetic neuropathy had been revealed through statistical analysis; however, statistics draw population inferences and might not be suitable for providing real-time prediction for each patient in clinical practice. Machine learning techniques were developed to find any predictive patterns based on input data. Such strategies can help predict neuropathy in diabetic patients, enabling prevention or early treatment to increase quality of life in diabetic patients. This article summarizes recent studies concerning the prediction of diabetic neuropathy using machine learning techniques, and suggests approaches for useful translation of these methods in the medical field.

Keywords: Diabetic neuropathies; Machine learning; Risk factors; Statistics

Corresponding author: Jung Keun Hyun

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Dankook University, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea, E-mail: rhhyun@dankook.ac.kr

Received: Oct. 26, 2022; Accepted: Nov. 11, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병신경병증은 흔하게 발생하는 당뇨병의 합병증 중 하나로, 감각저하와 근력 약화뿐 아니라 신경인성 통증과 낙상의 위험이 증가되고, 발궤양에까지 이르는 다양한 증상들이 발현된다[1,2]. 따라서 당뇨병신경병증을 미리 예측하거나 조기에 발견해서 적극적으로 예방하거나 치료한다면 여러 문제점들을 해결하고 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있을 것이다. 당뇨병신경병증의 위험인자들은 기존 문헌들을 통해 잘 알려져 있으나, 이를 임상 현장에서 활용하려면 개별 환자에게 적용 가능한 예측모델을 수립할 필요가 있다. 인공지능 중 하나인 머신러닝 혹은 딥러닝 분야는 질환이나 합병증 예측모델의 수립이 가능하고, 입력 데이터를 기반으로 개별 예측률을 제공할 수 있기 때문에 진료에 보다 현실적인 도움을 주리라 기대되고 있으며, 이에 대한 내용을 중심으로 설명하고자 한다.

본론

1. 머신러닝 알고리즘의 특징

머신러닝(machine learning)은 범용적인 인공지능 분야 중 하나로 데이터 수집과 통합, 학습, 모델의 도출과 평가의 네 단계를 거쳐 분석이 진행된다[3]. 데이터 입력 후 초기 데이터의 특징을 추출하는 과정에서 수작업 단계가 필요한데 이를 자동화하고 좀 더 많은 데이터 양의 분석이 가능하도록 발전시킨 방법으로 인공신경망(artificial neural network)을 들 수 있으며, 데이터 분류 작업을 좀 더 심층적으로 분석 가능한 방법으로 딥러닝(deep learning) 알고리즘도 개발되었다(Fig. 1) [4]. 이 중에서 어떤 알고리즘이 유용할지는 데이터의 양과 구조(정형적 혹은 비정형적)에 따라 달라지지만, 데이터만으로 처음부터 분석방법을 결정하기보다는 여러 종류의 알고리즘으로 분석을 진행해서 나타난 예측 정확도 결과를 보고 선택을 하는 것이 더 좋은 예측모델 수립 방법이 될 수 있다.

1) 분석 과정과 결과의 해석

머신러닝의 분석을 위해서는 수집할 환자 데이터의 범위를 결정하는 작업부터 시작한다. 데이터의 범위는 예측하고자 하는 질환 혹은 합병증의 정의부터 시작해야 한다. 정의를 하기 위한 진단기준은 주관 학회나 기관마다 차이가 있기 때문에 어떤 기준으로 해야 가장 객관적인지 고민이 필요하며, 분석 시점에서 획득 가능한 데이터 범위 내에서 결정해야 한다. 다기관으로 연구를 진행하는 경우 병원마다 데이터의 구조가 다를 수 있고, 동일한 병원 내에서도 의사에 따라 수집되는 데이터 항목이 다를 수도 있다. 따라서 다양한 구조와 항목의 데이터를 분석이 가능하도록 통합하여 동일 항목화하는 작업이 반드시 필요하다. 환자 데이터는 기본정보와 임상정보, 영상정보, 기능정보, 유전정보, 랩정보 등 다양한 형태로 구성되며, 일회성 데이터와 반복되는 데이터로 구분되기도 한다. 이 중 반복되는 데이터의 경우에는 분석하고자 하는 질환 및 합병증의 발생 시점을 기준으로 발생 이전의 데이터를 사용해야 예측모델에 활용이 가능하며, 여러 번 반복되는 랩 데이터의 경우에는 어떤 시점에서의 데이터를 사용할지, 혹은 일정 기간 사이의 평균값이나 증가 혹은 감소 경향에 따른 데이터를 사용할지에 대한 논의가 필요하다.

머신러닝 알고리즘은 광의의 영역으로 확대해 보면 딥러닝과 인공신경망 알고리즘을 모두 포함하며, 그 종류는 매우 다양하면서도 누구나 사용 가능하도록 온라인에서 오픈

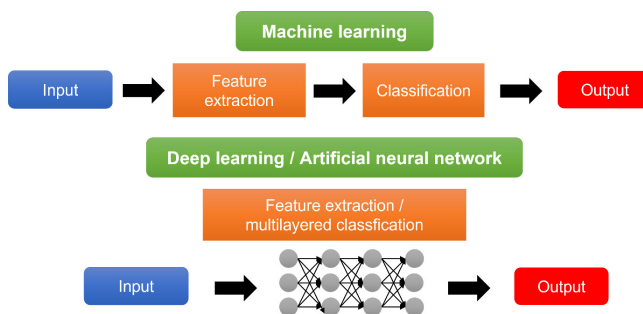


Fig. 1. Comparison of the flow of analysis between machine learning and deep learning/artificial neural network algorithms.

소스로 공개되어 끊임없이 발전하고 있다. 따라서 현재의 대부분의 알고리즘은 가까운 미래에 훨씬 성능이 높은 알고리즘으로 진보될 것이며, 기본적으로 머신러닝 모델은 학습을 통해 발전하기 때문에 분석하는 질환이나 합병증의 예측 정확도는 계속 높아지리라 기대된다. 의료 분야에서 자주 이용되는 머신러닝 알고리즘으로는 support vector machine, XGBoost, random forest, k-nearest neighbor, decision tree 등이 있으며, 두 개 이상의 알고리즘을 융합하거나 결과 예측도를 보고 최적의 알고리즘을 선택하는 voting ensemble 기법도 사용할 수 있다[5,6]. 영상 분석에 자주 이용되는 딥러닝 알고리즘으로는 convolutional neural network, generative adversarial network, U-net 등이 있다[7-9].

데이터 분석 과정에서 전체 데이터의 80%는 훈련(training) 용도로, 20%는 테스트 용도로 사용이 되는데, 테스트에 사용되는 데이터의 성격에 따라서 모델의 결과가 달라질 수 있고 데이터 전체 양이 적은 경우에는 충분한 검증이 되지 않을 수도 있다. 따라서 이를 해결하기 위해 교차검증(cross validation) 방법이 사용되며, 대부분 데이터 셋(dataset)을 5개 혹은 10개의 폴드(fold)로 분리한 다음 각 폴드를 교차하여 훈련과 테스트를 진행하게 된다.

분석한 결과는 ROC (receiver operating characteristic) 곡선에서 하부 영역의 면적으로 표현되는 area under the curve (AUC) 값으로 예측도가 판별되며, 이외에도 정확도(accuracy)와 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)로 예측 성능을 표현하기도 한다.

2) 통계적인 방법과의 비교

통계적인 방법으로도 질환의 예측이 가능하지만 통계는 기본적으로 확률 모델 생성과 적합성을 확인하는 방식으로, '예측'보다는 '추론(inference)'에 더 적합하다. 반면에 머신러닝 방법은 데이터에서 일정한 패턴을 찾는 학습을 진행하고, 이 결과로 앞으로 일어날 상황을 예측하는 데 초점이 맞추어져 있다[10]. 통계적인 방법은 주로 회귀분석(regression analysis)을 사용해서 나타나는 AUC 값으로 예측 성능을 확

인할 수 있으며, 머신러닝 기법으로 분석된 AUC 결과와 직접 비교가 가능하여 다양한 머신러닝 알고리즘의 예측 성능을 평가하는 과정에 이용하기도 한다[11]. 태생적인 차이가 있음에도 불구하고 현재까지는 의료영역에서의 예측모델 수립에 머신러닝과 통계적인 방법 둘 다 사용이 가능하고, 둘 중에 어떤 방법이 더 우월한지는 데이터의 종류와 양, 분석 목적 등에 따라 다르게 나타날 수 있으며, 통계와 머신러닝 방법이 상호 보완적인 위치에 있기도 하다.

3) 임상의로 분야의 적용

머신러닝과 같은 인공지능 알고리즘 소프트웨어를 적용한 의료기기는 2016년도 안전검사를 통한 당뇨병망막병증 진단에 처음 발표된 이래[12] 2022년 10월 현재 이미 521개의 제품들이 미국 식품의약국 승인을 받은 상태이다[13]. 전체 리스트 중에서 영상 분야가 392개이고 전체의 75%로 대부분을 차지하며, 심혈관 분야(11%), 혈액 분야(3%), 신경 분야(3%)의 순으로 승인을 받았다. 유럽은 2020년 기준 240개의 인공지능 기반 의료기기가 승인되었으며, 이 중 영상 분야가 53%로 가장 많고, 일반 진료 분야 13%, 심혈관 분야 10%, 신경 분야 8%, 안과 분야 5%의 순으로 나타났다[14]. 일본의 경우 2020년 기준 11개의 인공지능 기반 소프트웨어가 정부의 승인을 받았고, 이 중 6개가 영상 분야, 5개가 소화기 분야이다[15]. 국내 식약처에서는 2018년 뷰노(VUNO)의 골연령 판단 영상분석 소프트웨어가 처음 인공지능 의료기기로 허가를 받은 이래 2022년 5월 현재까지 112개의 제품이 승인되었고, 국내 제조가 102건, 수입이 10건이었다. 따라서 전 세계적으로 인공지능 기반 의료기기는 임상에 매우 빨리 진입하고 있음을 알 수 있으며, 아직은 영상 분야에 치우쳐 있으나 다른 의료 분야에서도 인공지능 연구가 활발히 진행되고 있기 때문에 점차 다른 분야로도 임상적용이 확대되리라 기대되고 있다.

4) 머신러닝 알고리즘의 문제점

머신러닝 알고리즘이 항상 최적의 예측모델 수립을 보장하는 것은 아니다. 기존의 연구에서 나타난 문제점들은 분석 과정에서의 치우침(bias), 투명성(transparency), 환자정보 유출 가능성과 시스템 해킹 가능성 등을 들 수 있다.

치우침에 대한 문제는 2011년 개발된 IBM의 왓슨(Watson)이 대표적인 예인데, 암 분야로 시작해서 2015년에 헬스케어로 발전한 이 시스템은 개발 초기에 실제 환자들의 데이터보다는 가상의 테스트에 의존한 결과들을 충분한 검증을 거치지 않은 채 서둘러 시장에 출시하여 이를 이용한 병원들에서 높은 오진율과 안전하지 않은 치료법 제시 등 치명적인 문제점이 발견되었고, 결국 시장에서 외면 받게 되었다[16]. 투명성은 의료 분야에서 특히 강조되는데, 잘못된 예측결과가 환자의 진단과 치료에 치명적인 문제점을 유발할 수 있기 때문이다. 투명성은 '설명 가능한' 인공지능의 영역으로 법률적으로, 공학적으로, 의학적으로 모두 접근해야 한다. 이러한 과정은 예측 알고리즘을 개발하는 인공지능 전문가와 예측 모델을 적용하는 의료진, 적용된 결과에 따라 진단이나 치료를 받게 되는 환자와의 간극을 좁히는 중요한 과정이다[17]. 잘못된 진단이나 치료 예측결과에 대한 책임소재는 인공지능 의료 분야에서 항상 논쟁거리가 되는 부분인데 의료 분야에서 인공지능 사용에 대한 윤리적, 법적 규제에 대해서는 유럽을 중심으로 논의가 시작되었으며, 인공지능 기법을 활용한 진단 혹은 치료를 진행하는 의료진이나 치료를 받는 환자 양

측을 모두 보호하기 위한 합리적인 방안이 도출되리라 기대하고 있다[18].

2. 당뇨병신경병증을 예측하는 머신러닝 알고리즘

1) 현재까지 발표된 연구결과들

당뇨병환자들은 시간이 경과하면서 다양한 합병증이 발생하기 때문에, 인공지능 알고리즘을 이용하여 이러한 합병증들을 미리 예측하여 예방하거나 조기에 발견하고자 하는 노력은 2016년부터 시작되었으며, 신경병증 이외에도 망막질환과 신장질환, 발가락 등 다양한 분야에서 현재까지 30편이 넘는 연구결과가 보고되었다. 머신러닝 알고리즘을 적용한 당뇨병성 신경병증 예측모델 수립에 대한 연구는 현재까지 5편이 발표되었으며, support vector machine과 logistic regression, random forest 등의 머신러닝 알고리즘을 사용하였고, AUC는 0.65~0.85 사이, accuracy는 0.74~0.78 사이의 결과를 나타냈다(Table 1) [5,19-22].

2) 문제점 및 해결방안

기존 연구의 공통적인 문제점으로는 분석에 포함된 환자수가 매우 적다는 점이다. 머신러닝과 같은 알고리즘으로 충분한 학습과 테스트를 하기 위한 이상적인 환자 데이터 수는 보고마다 차이가 있으나 일반적으로 분석하고자 하는 변수

Table 1. Previous studies on the prediction of diabetic neuropathy using machine learning algorithms

Study	Subject No. (control/DN)	DM type	Diagnostic criteria	ML algorithm	AUC/accuracy
Kazemi et al. [19]	175/325	I/II	Clinical	SVM	UC/0.76
Dagliati et al. [20]	UC	II	UC	LR	0.726/0.746
Maeda-Gutiérrez et al. [22]	70/70	II	Clinical	RF	0.65/UC
Fan et al. [21]	97/68	II	UC	EM	0.847/0.783
Shin et al. [5]	197/273	II	Electrophysiological	RF	0.825/0.747

DN, diabetic neuropathy; DM, diabetes mellitus; ML, machine learning; AUC, area under the curve; SVM, support vector machine; LR, logistic regression; RF, random forest; EM, ensemble model; UC, uncheckable.

의 개수에 10배 이상이 필요하다고 알려져 있다[23]. 당뇨병 환자의 변수는 임상정보와 랩 데이터 결과들이 포함되기 때문에 본 연구진이 진행한 결과를 예로 보면 적게는 69개, 많게는 144개의 변수가 있으므로[5] 700~1,400명 정도가 분석에 적합한 환자수라고 볼 수 있으나 실제로는 대조군을 포함해서 470명이었다. 따라서 예측 성능을 높이기 위해서는 보다 많은 데이터가 요구되며, 이를 해결하기 위해서는 다기관 연구나 건강보험 데이터와 같은 실제임상자료(real-world data)를 활용하는 방법도 고려할 수 있다.

당뇨병신경병증의 진단기준은 논문마다 차이가 있으며, 몇몇 연구에서는 명확한 진단 근거를 제시하지 않았다. 분석하고자 하는 질환에 대한 진단기준은 예측모델의 성능을 좌우할 수 있는 매우 중요한 절차이며, 같은 데이터로도 진단기준에 따라 다른 예측결과를 나타낼 수 있기 때문에 반드시 명확한 진단기준 설정이 필요하다. 당뇨병신경병증의 진단기준은 크게 환자의 증상이나 징후에 의존하는 임상적 기준과, 전기진단학적 검사 결과의 이상유무와 임상증상을 같이 고려하는 기준으로 구분할 수 있다. Tesfaye 등[24]은 당뇨병성 감각운동신경 다발성 신경병증(diabetic sensorimotor polyneuropathy)을 전형적인 당뇨병신경병증으로 정의하고, 이를 다시 임상증상과 징후의 정도에 따라 possible과 probable로 명칭하고, 신경전도검사에서 이상이 발견되면 confirmed로 구분하였다[24]. Dyck 등[25]은 신경전도검사와 이상 증상 및 징후의 정도에 따라서 정상군인 0단계부터 1a, 1b, 2a, 2b로 구분하기도 하였다. 본 저자의 연구결과를 보았을 때 임상적인 진단기준으로는 머신러닝 알고리즘으로 환자들을 구분하기가 어려웠으며, Tesfaye 등[24]의 기준에서 신경전도검사에서 이상이 나타난 환자와 나타나지 않은 환자로 구분한 경우 예측도가 높아졌기 때문에 전기진단검사가 당뇨병신경병증의 진단에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다.

결과에서 나타난 예측모델의 성능, 즉 AUC나 accuracy의 제시만으로는 임상에서의 활용이 불가능하기 때문에 활용 가능한 도구의 개발이 반드시 뒤따라야 한다. 이를 위해서 Dagliati 등[20]은 nomogram을 제시하였고, 본 연구진은

decision tree 모델을 제시해서 중요인자의 결과에 따라 순차적으로 신경병증이 있는 환자와 없는 환자를 예측 가능하도록 제시하였다. 여기에 더해 스마트폰에서 머신러닝 분석에 이용되는 환자들의 중요인자들의 값을 직접 입력하거나 전자 의무기록과 연동해서 각 환자의 신경병증 예측률을 나타내는 모바일 어플리케이션도 개발하여, 향후 전향적 연구를 통한 예측모델의 정확도 판별과 피드백을 진행할 예정이다.

그리고 앞서 제기한 머신러닝 알고리즘의 근본적인 문제점들, 즉 모델의 치우침이나 불투명성에 대한 개선도 필요한 실정이다.

3. 최적의 당뇨병신경병증 예측모델 수립과 임상적용을 위한 제안

임상에서 환자에게 적용이 가능한 예측모델이 성공적으로 수립되기 위해서는 다음과 같은 네 가지의 기본 원칙을 갖춰야 한다.

1) 양질의 입력 데이터

신경병증을 예측하기 위한 데이터는 기존 문헌들을 통한 위험인자 목록 작성부터 시작해야 한다. 입력 데이터 중 변수들은 이 위험인자가 반드시 포함되어야 하고 랩 데이터의 경우 예측하고자 하는 기간 전에 대부분 환자들에게서 공통적으로 존재하는 결과들이어야 분석에 포함되기 때문에 데이터 소실로 인한 누락 가능성을 염두에 두어야 한다. 임상정보의 경우 짧은 시간에 많은 환자들을 봐야 하는 진료환경에서 양질의 데이터를 얻기가 쉽지 않기 때문에 모바일 어플리케이션 등을 활용한 설문조사를 통해 정형화된 데이터를 획득하려는 노력이 필요하다.

2) 다양한 인공지능 알고리즘 전문가

인공지능 예측모델의 수립 과정에서 각 인공지능 전문가마다 견해가 다르고 그에 따른 예측모델의 결과도 차이가 날 수

있기 때문에 되도록 다양한 전문가들과 협업을 진행하는 것이 좋으며, 전문가 간 상호보완적인 역할을 할 수 있도록 자주 의견을 교환할 필요가 있다.

3) 다기관/다국가 연구를 통한 검증

앞서 언급한 대로 충분한 환자수가 확보되어야 성능 높은 예측모델이 수립될 수 있다. 건강보험과 같이 국가기관에서 확보한 데이터 중 활용가능한 변수들이 있다면 이를 활용하는 방법도 있으며, 여러 의료기관이 컨소시엄을 구성하여 데이터를 확보하는 방법도 필요하다. 특히 한 나라에서 구축된 예측모델의 성능이 다른 나라에 적용했을 때 동일하리라는 보장이 없기 때문에 외부 검증작업이 필요하며, 이를 통해서 보다 발전된 예측모델의 수립이 가능하다.

4) 지속적인 예측모델 개선 노력

수립된 예측모델을 진료현장에서 환자에게 직접 적용 가능한 모바일 어플리케이션이나 전자의무기록 기반 프로그램 개발을 통해 전향적 연구를 진행하고 예측 결과의 피드백이 필요하다. 이 과정을 거쳐야 임상에서 활용 가능한 예측모델이 완성될 수 있다.

결론

인공지능 기법이 의료 분야에 활용된 지는 불과 5~6년 밖에 되지 않으며 아직까지 많은 문제점들이 도출되고 있는 상황이기 때문에 과연 인공지능 기반의 의료시스템이 미래의학의 주류가 될지, 한순간에 지나가는 유행이 될지는 아무도 장담하기는 어렵다. 다만 앞서 제기한 인공지능 예측모델의 문제점들이 기술적으로 해결되고, 각국에서 윤리적, 법적인 규제장치들이 신속하면서 합리적으로 설정된다면 좀 더 긍정적인 방향으로 발전되리라 기대한다. 특히 인공지능 기반 의료 분야에서 임상학사의 역할은 매우 핵심적이며, 새로운 알고리즘의 개발이나 모델 개선을 위한 전향적 연구와 인공지능

전문가와의 활발한 교류를 지속한다면 좀 더 희망적인 의료 분야의 미래를 설계할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:42.
2. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:400-20.
3. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: trends, perspectives, and prospects. *Science* 2015;349:255-60.
4. Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform* 2018;19:1236-46.
5. Shin DY, Lee B, Yoo WS, Park JW, Hyun JK. Prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using machine learning techniques. *J Clin Med* 2021;10:4576.
6. Ryu YH, Kim SY, Kim TU, Lee SJ, Park SJ, Jung HY, et al. Prediction of poststroke depression based on the outcomes of machine learning algorithms. *J Clin Med* 2022;11:2264.
7. Kim S, Shin DY, Kim T, Lee S, Hyun JK, Park SM. Enhanced recognition of amputated wrist and hand movements by deep learning method using multimodal fusion of electromyography and electroencephalography. *Sensors (Basel)* 2022;22:680.
8. Ahsan MM, Luna SA, Siddique Z. Machine-learning-based disease diagnosis: a comprehensive review. *Healthcare (Basel)* 2022;10:541.
9. Puttagunta M, Ravi S. Medical image analysis based on deep learning approach. *Multimed Tools Appl* 2021;80:24365-98.
10. Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus ma-

- chine learning. *Nat Methods* 2018;15:233-4.
11. Smith H, Sweeting M, Morris T, Crowther MJ. A scoping methodological review of simulation studies comparing statistical and machine learning approaches to risk prediction for time-to-event data. *Diagn Progn Res* 2022;6:10.
12. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016;316:2402-10.
13. U.S. Food & Drug Administration. Artificial intelligence and machine learning (AI/ML)-enabled medical devices. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices> (updated 2022 Oct 5).
14. Muehlematter UJ, Daniore P, Vokinger KN. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): a comparative analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3:e195-203.
15. Aisu N, Miyake M, Takeshita T, Akiyama M, Kawasaki R, Kashiwagi K, et al. Regulatory-approved deep learning/machine learning-based medical devices in Japan as of 2020: a systematic review. *PLOS Digit Health* 2022;1:e0000001.
16. Konam S. Where did IBM go wrong with Watson Health? Available from: <https://qz.com/2129025/where-did-ibm-go-wrong-with-watson-health> (updated 2022 Mar 2).
17. Kiseleva A, Kotzinos D, De Hert P. Transparency of AI in healthcare as a multilayered system of accountabilities: between legal requirements and technical limitations. *Front Artif Intell* 2022;5:879603.
18. Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, Swain D, Shah M, Paul R, et al. Legal and ethical consideration in artificial intelligence in healthcare: who takes responsibility? *Front Surg* 2022;9:862322.
19. Kazemi M, Moghimbeigi A, Kiani J, Mahjub H, Faradmal J. Diabetic peripheral neuropathy class prediction by multi-category support vector machine model: a cross-sectional study. *Epidemiol Health* 2016;38:e2016011.
20. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, et al. Machine learning methods to predict diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:295-302.
21. Fan Y, Long E, Cai L, Cao Q, Wu X, Tong R. Machine learning approaches to predict risks of diabetic complications and poor glycemic control in nonadherent type 2 diabetes. *Front Pharmacol* 2021;12:665951.
22. Maeda-Gutiérrez V, Galván-Tejada CE, Cruz M, Valldares-Salgado A, Galván-Tejada JI, Gamboa-Rosales H, et al. Distal symmetric polyneuropathy identification in type 2 diabetes subjects: a random forest approach. *Healthcare (Basel)* 2021;9:138.
23. Dorfman E. How much data is required for machine learning? Available from: <https://postindustria.com/how-much-data-is-required-for-machine-learning/> (updated 2022 Mar 25).
24. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93. Erratum in: *Diabetes Care* 2010;33:2725.
25. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJ, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: Cl vs. NPhys trial. *Muscle Nerve* 2010;42:157-64.