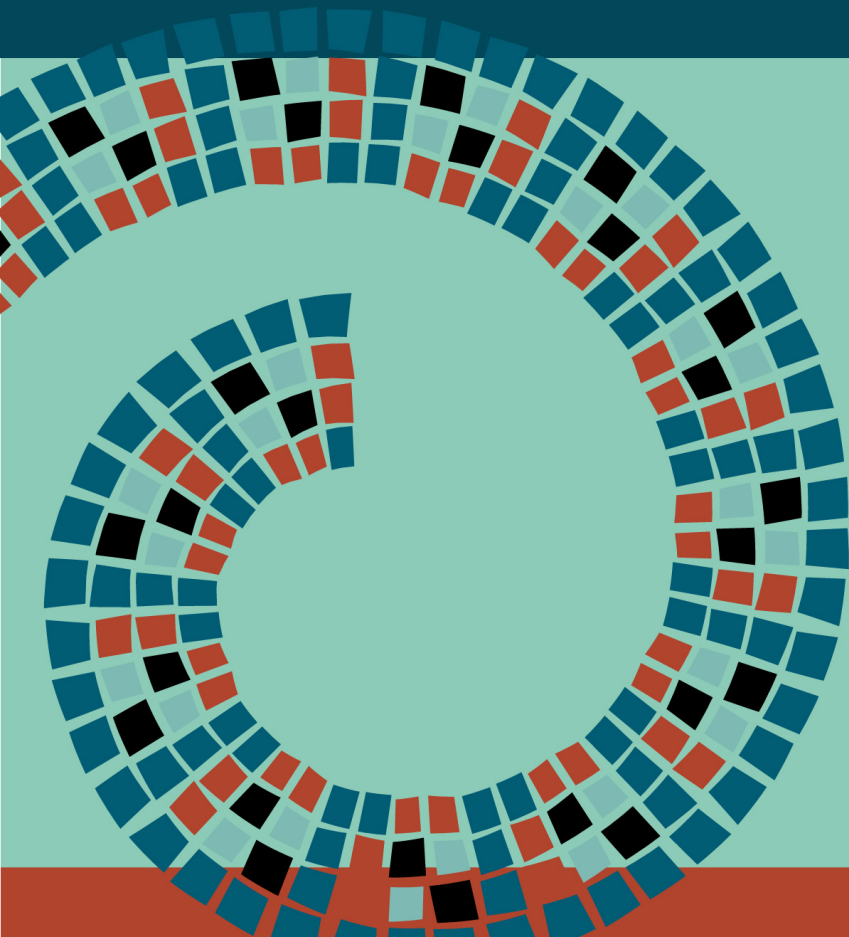


XI CONVEGNO
NAZIONALE
FONDAZIONE AMD

AMD per la diabetologia:
crescita, comunità e partecipazione

ROMA $\frac{19}{21}$ MAGGIO 2022



Dall'analisi teorica all'uso in clinica : la intelligenza artificiale per la predizione del diabete, il futuro è già qua!

Emanuele Frontoni , Giacomo Vespasiani, Antonio Nicolucci



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Rome Marriott Park Hotel

Via Colonnello T. Masala, 54 - 00148 Roma





Motivazioni:

- La gestione delle complicanze del diabete richiede un notevole sforzo di risorse umane ed economiche per il sistema sanitario nazionale
 - La predizione del rischio di sviluppare una complicanza in fase precoce ha un ruolo chiave per un adeguato trattamento e follow-up del paziente diabetico → Aumento qualità cura
 - Big data nei centri diabetologici (i.e., elevato numero pazienti, elevato numero di caratteristiche per paziente, etc.)
- Obiettivo: Integrazione in cartella clinica elettronica (EHR) di un sistema clinico di supporto alle decisioni (CDSS) basato su Intelligenza Artificiale (AI) di ausilio al diabetologo

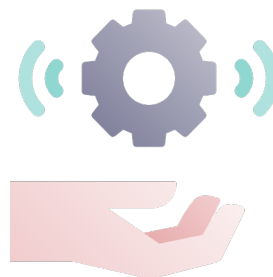
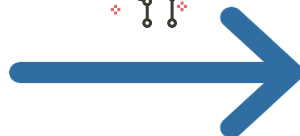


Sistema di supporto alle decisioni basato su Intelligenza Artificiale:



Electronic Health Records
Data

Artificial
Intelligence



Decision
Support
System

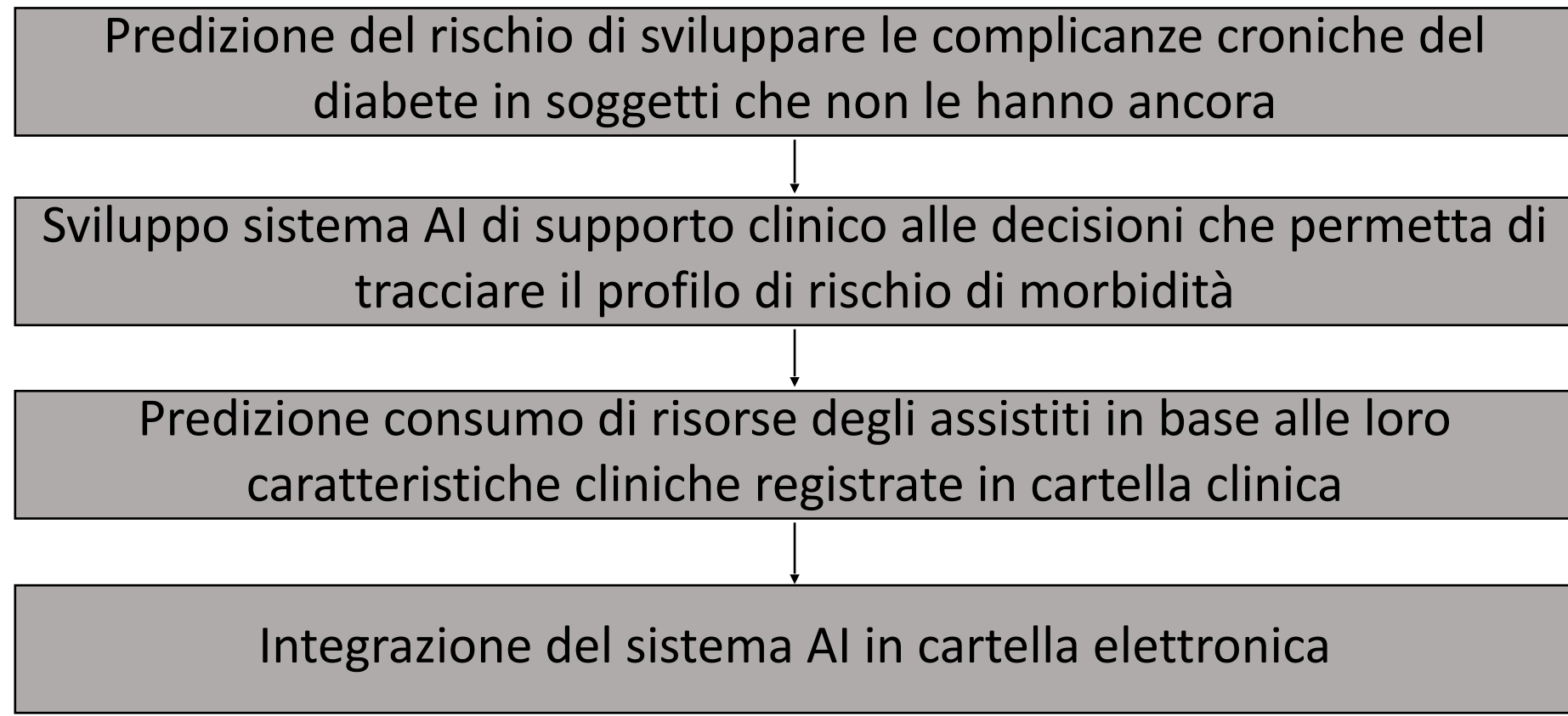


- Screening
- Prediction
- Explainability

- General Practitioners
- Specialists



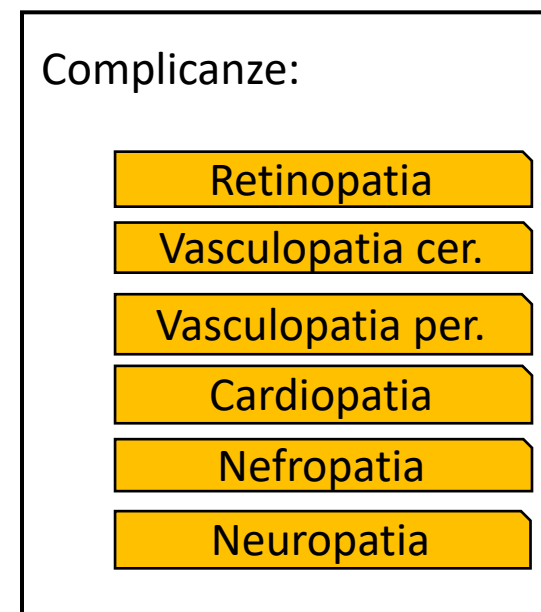
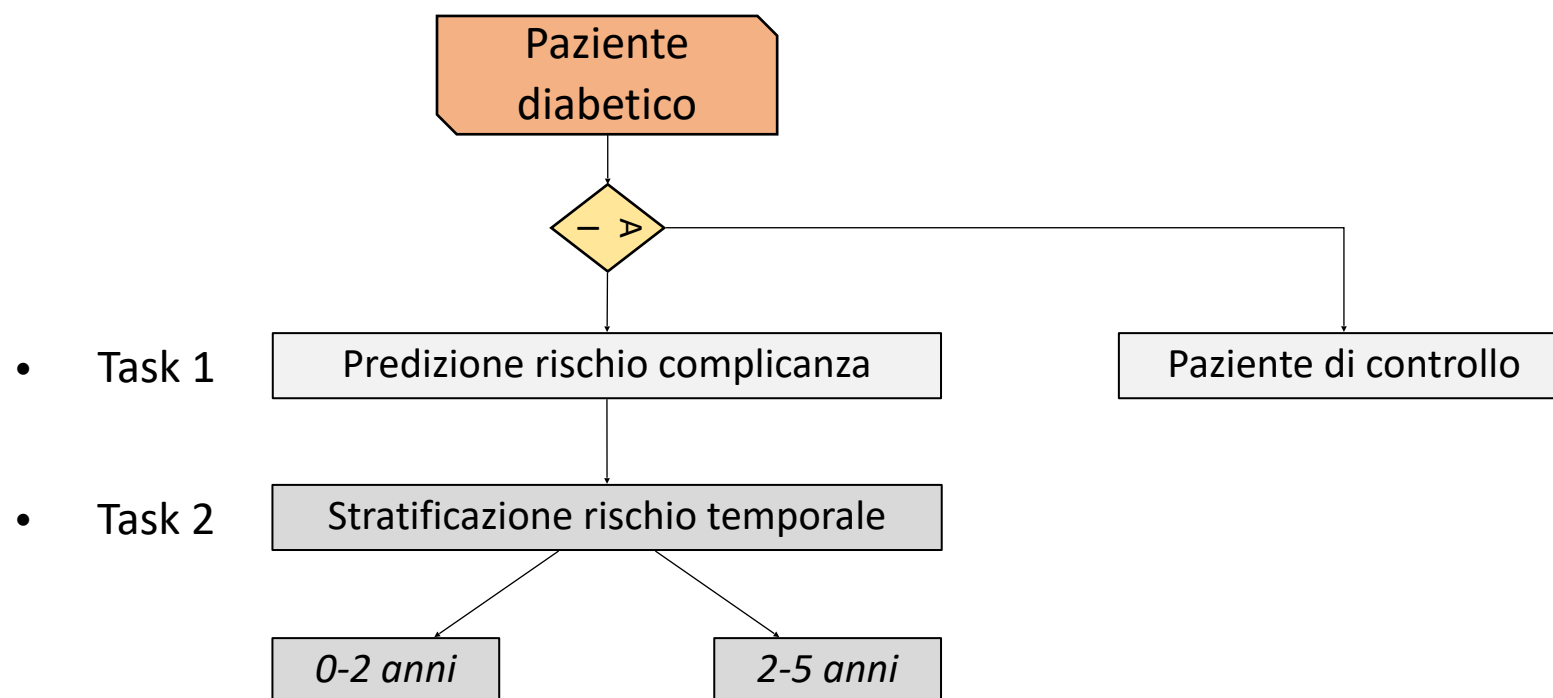
Obiettivo:





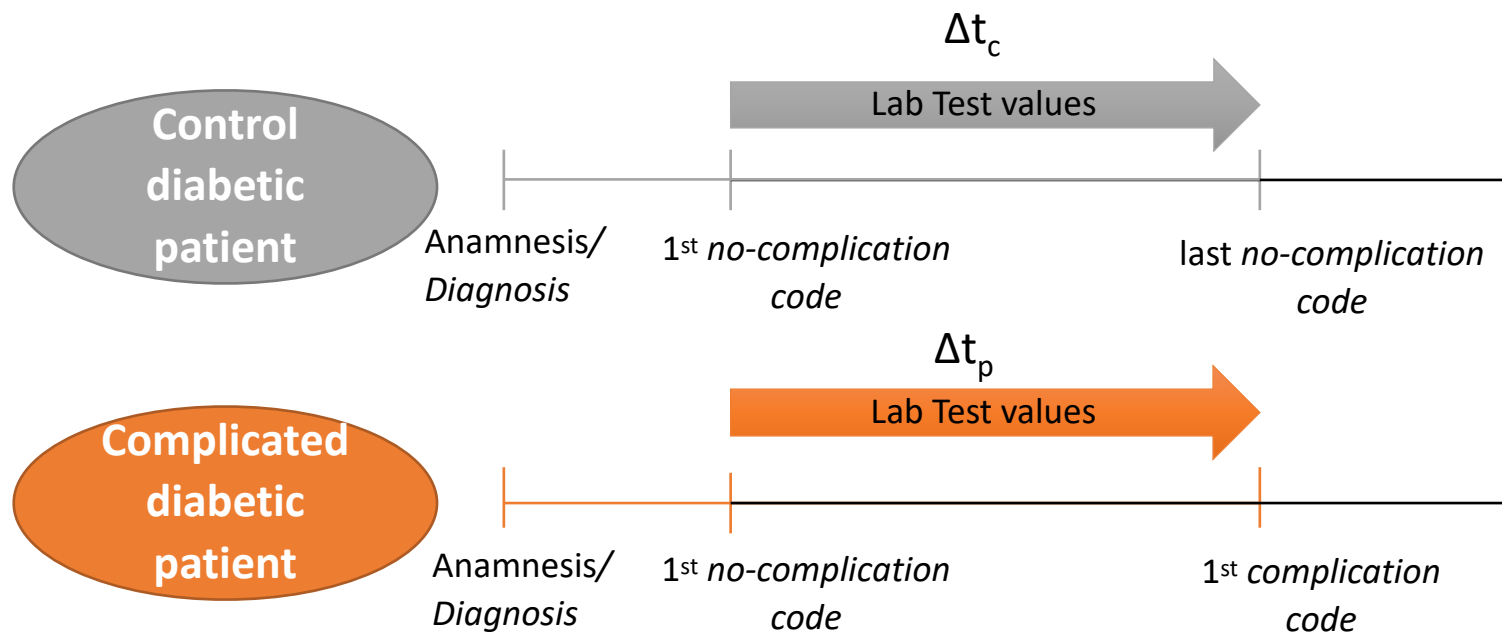
Obiettivo:

- Predizione del rischio della prima complicanza in pazienti diabetici e stratificazione temporale del rischio





Procedura sperimentale:

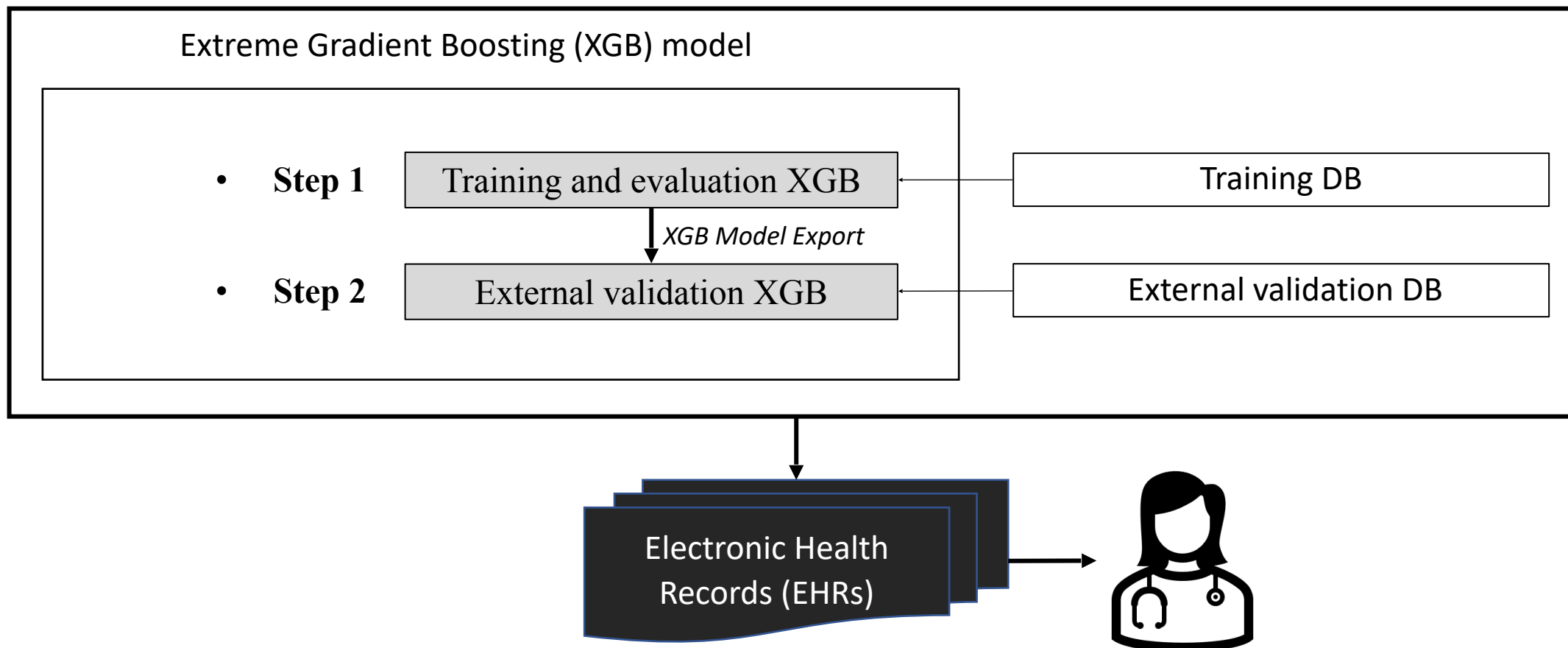


Only prescribed exams in the range of the selected observational time-window were considered:

- Prescribed exams between the first no-complication code and the last no-complication code for **Control** diabetic patients
- Prescribed exams between the first no-complication code and the first complication code for **Complicated** diabetic patients



Clinical Decision Support System (CDSS):





Step 1: Training DB

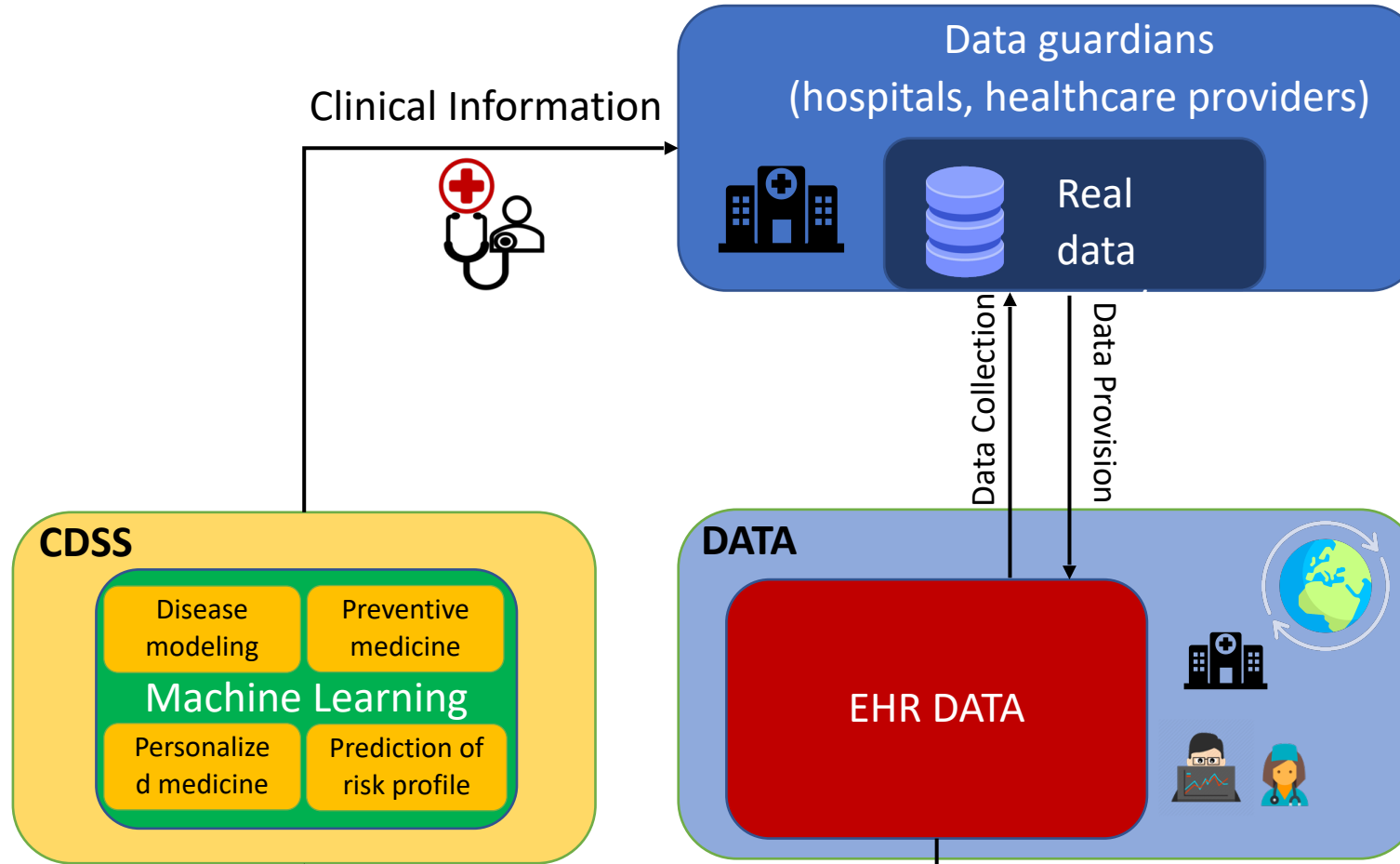
- **Challenges:**

- Redundant predictors → Intrinsic features selection in the XGB model
- High-rate of missing values in predictors → Data imputation
- Control/Complicated diabetic patients imbalance → SMOTE (Oversampling)
- False Negative patients minimization → Adaptive thresholds of prediction probabilities

- **Outputs:**

- Prediction probabilities
- Feature importance (XGB model interpretability/explainability)

- XGB model export

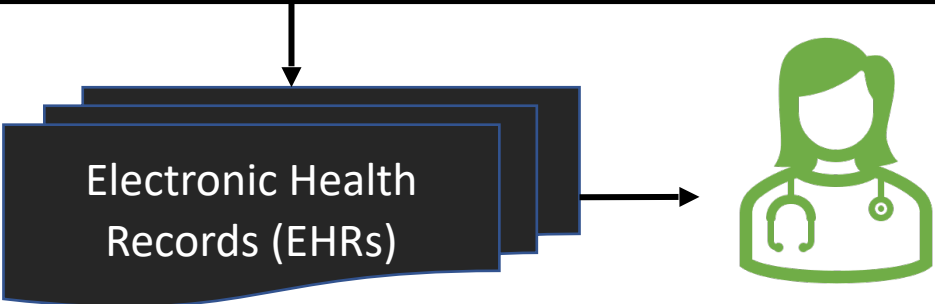
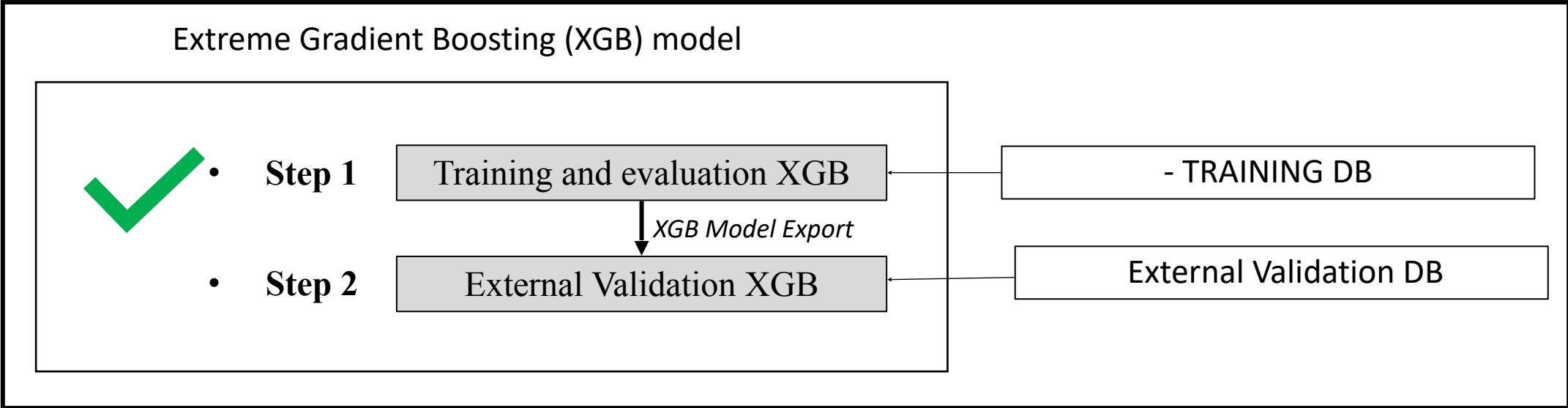


- ✓ Data collection
- ✓ Privacy preserving
- ✓ Personalized medicine



First complication risk prediction in diabetic patients and temporal risk stratification

CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM (CDSS)





	Lab tests description	Uom		Lab tests description	Uom
1	Glicemia pre-prandiale	mg/dl	33	Trigliceridi post 12h dig.	mg/dl
2	Glicemia post-prandiale	mg/dl	34	Sodio (Uri)	mEq/L
3	ACR	mg/mmol	35	Albuminuria/creatinuria	NULL
4	Clearance Creatinina	ml/min	36	Proteine (Uri)	mg/dl
5	Colesterolo LDL (calc)	mg/dl	37	Piastrine	1000/mm3
6	Creatininuria	mg/dl	38	Microalbuminuria	mg/l
7	Emoglob.Glicata HBA1C (Lab.3)	%	39	Glicosuria	G/LITRO
8	Emoglob.Glicata HBA1C (Lab.2)	%	40	Glicemia a digiuno	mg/dl
9	Emoglob.Glicata HBA1C (Lab.1)	%	41	Gamma GT	UI/L
10	Indice di Winsor sx	NULL	42	Fosfatasi Alcalina	UI/L
11	Indice di Winsor dx	NULL	43	Fibrinogeno (San)	mg/dl
12	ACR (Calc)	mg/mmol	44	Emoglobina A1 (totale)	NULL
13	Microalbuminuria	mg/24h	45	Emoglobina	g/dl
14	BMI	Kg/m ²	46	Emoglob.Glicata HbA1c	%
15	Urino coltura 1=neg 2=pos	NULL	47	Creatinina Clearance Uri F	ml/min
16	Potassio urinario	mEq/l	48	Creatinina Clearance Uri M	ml/min
17	AER III	mcg/min	49	Creatinina	mg/dl
18	AER II	mcg/min	50	Creatin Fosfo Chinasi (Sie)	UI/L
19	Microalbuminuria (II)	mg/l	51	Colesterolo LDL	mg/dl
20	Glicemia prima di pranzo	mg/dl	52	Colesterolo HDL	mg/dl
21	Glicemia prima di cena	mg/dl	53	Colesterolo	mg/dl
22	Glicemia ore 23	mg/dl	54	Circonferenza vita	cm
23	Glicemia dopo pranzo	mg/dl	55	SGOT	UI/L
24	Glicemia dopo colazione	mg/dl	56	Amilasi (Uri)	U/L
25	Glicemia dopo cena I	mg/dl	57	Amilasi	UI/L
26	Clearance Creatinina (calc)	ml/min	58	AER	mcg/min
27	Chetoni Urine	mg/dl	59	GPT	UI/L
28	Pressione Diastolica	mmHg	60	Ac. Urico	mg/dl
29	Pressione Sistolica	mmHg	61	Sesso	NULL
30	Altezza	cm	62	Età	anni
31	Peso	kg	63	Durata diabate	anni
32	Urea	mg/dl	64	Sequenza Id soggetto	NULL



• **Task 1**

First complication prediction	Step 1 TRAINING DB
-------------------------------	--------------------

	Accuracy	Sensitivity (Recall)	Specificity	AUC
Retinopathy	74.1	82.0	71.9	0.857
Cardiovascular disease	74.8	70.5	75.8	0.817
Cerebrovascular disease	70.5	89.1	59.2	0.846
Peripheral vascular disease	80.5	72.2	82.1	0.857
Nephropathy	89.7	92.8	88.0	0.970
Sensory-motor neuropathy	76.0	74.6	76.4	0.840



XI CONVEGNO
NAZIONALE
FONDAZIONE AMD

19-21 MAGGIO 2022

ROMA



Top 10 Items



• **Task 2**

Temporal risk stratification



Step 1 TRAINING DB

Short-term risk → Complication in 0-2 years Mid-term risk → Complication in 3-5 years

	Accuracy	Recall (sensitivity)		AUC
		0-2 years	3-5 years	
Retinopathy	76.7	83.6	67.7	0.861
Cardiovascular disease	78.8	85.8	69.5	0.871
Cerebrovascular disease	77.3	86.4	64.2	0.855
Peripheral vascular disease	76.4	83.2	67.5	0.859
Nephropathy	78.5	88.5	62.2	0.866
Sensory-motor neuropathy	77.2	85.7	65.4	0.859



CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM (CDSS)

Extreme Gradient Boosting (XGB) model



• **Step 1**

Training and evaluation XGB

- TRAINING DB

↓ *XGB Model Export*



• **Step 2**

External Validation XGB

- External Validation DB





• **Task 1**

Results of external validation in five centers

Step 2 External Validation DB

	Accuracy Range	Sensitivity Range	Specificity Range	AUC Range
Retinopathy	57.9-83.5	58.0-86.3	52.6-81.7	0.651-0.932
Cardiovascular disease	48.5-82.0	66.4-91.4	30.4-70.7	0.629-0.894
Cerebrovascular disease	58.5-83.9	63.6-96.9	12.1-58.3	0.590-0.860
Peripheral vascular disease	60.2-75.4	59.3-77.0	60.9-76.6	0.635-0.820
Nephropathy	73.6-96.8	76.4-91.6	71.5-98.3	0.817-0.979
Sensory-motor neuropathy	55.5-80.6	46.9-75.0	44.1-83.7	0.628-0.858



• **Task 2**

Results of external validation in five centers

Step 2 External Validation DB

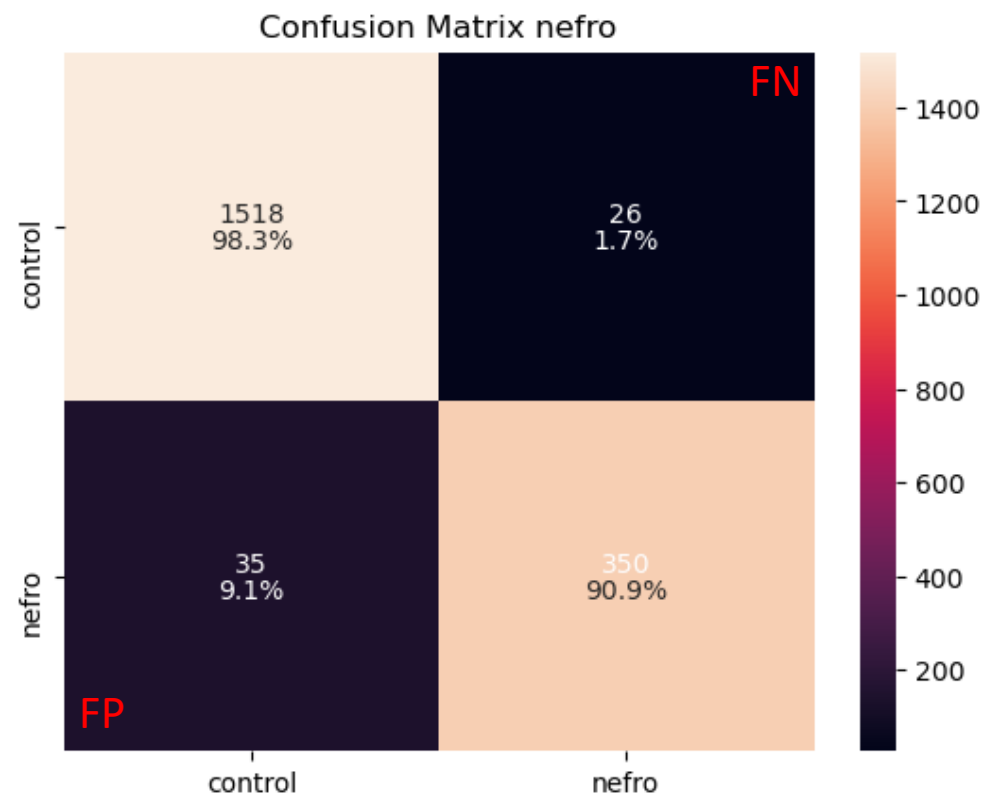
	Accuracy Range	Sensitivity 0-2 years Range	Sensitivity 3-5 years Range	AUC Range
Retinopathy	66.0-88.6	58.4-95.7	52.7-83.9	0.730-0.953
Cardiovascular disease	66.1-86.3	85.6-93.0	39.8-81.1	0.747-0.947
Cerebrovascular disease	65.4-85.9	73.0-93.9	36.2-82.4	0.730-0.939
Peripheral vascular disease	64.7-79.2	75.4-93.2	34.5-69.8	0.635-0.820
Nephropathy	65.4-86.0	86.4-98.3	30.5-73.5	0.715-0.939
Sensory-motor neuropathy	62.4-80.0	67.3-95.8	22.7-63.5	0.690-0.928

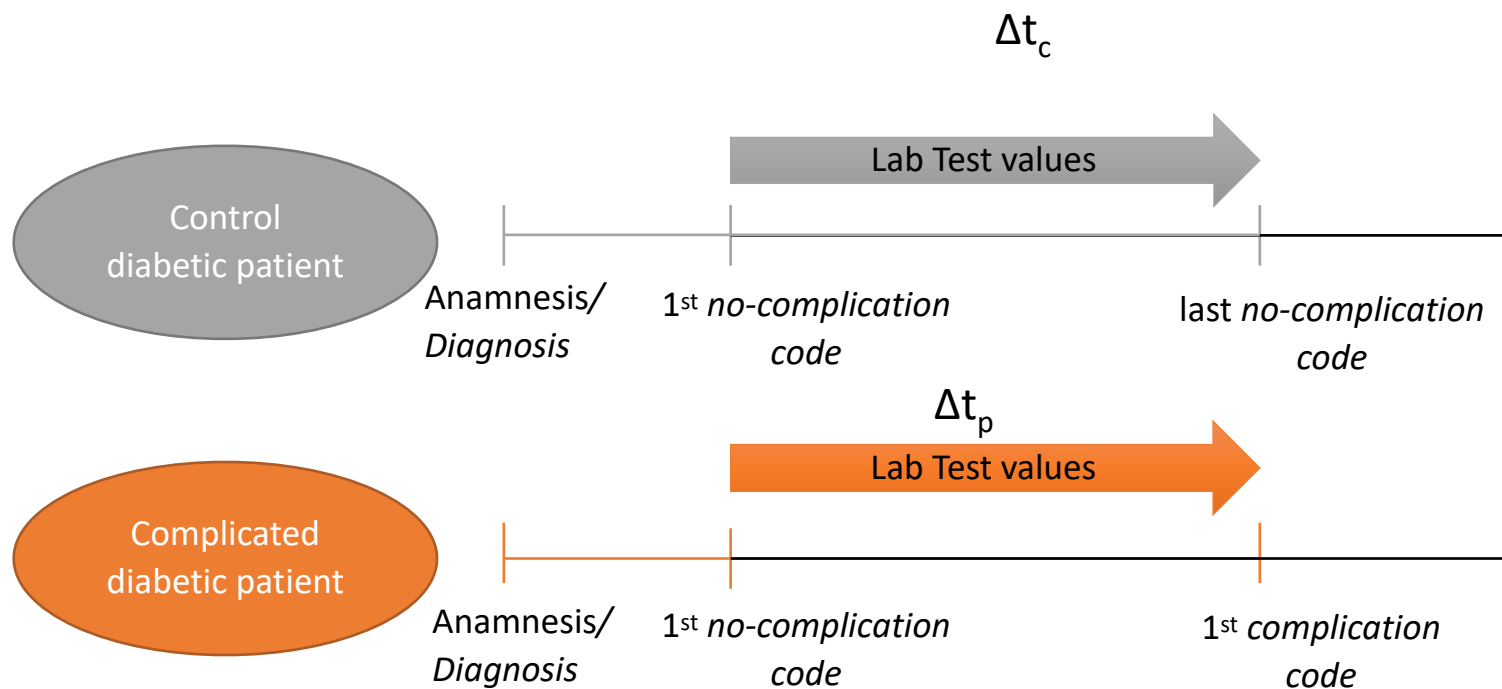


• Task 1

First complication prediction – Nephropathy Example (ID4 center)

Rankin g	Importance	Lab test (predictors)	Missing values
#1	4.54 %	Microalbuminuria	1.35 %
#2	4.43 %	Ac. Urico	52.98 %
#3	4.29 %	Creatinina	35.72 %
#4	4.05 %	Colesterolo LDL (calc)	62.42 %
#5	3.83 %	Glicemia a digiuno	2.18 %
#6	3.74 %	Gamma GT	56.40 %
#7	3.74 %	Emoglob.Glicata HbA1c	0.41 %
#8	3.71 %	Trigliceridi post 12h dig.	37.12 %
#9	3.59 %	Pressione Sistolica	52.26 %
#10	3.57 %	Colesterolo HDL	40.80 %





Only prescribed exams in the range of the selected observational time-window were considered:

- Prescribed exams between the first no-complication code and the last no-complication code for Control patients
- Prescribed exams between the first no-complication code and the first complication code for Complicated patients



NO IMPROVEMENT !!

This means that the AI model is strong and is not substantially affected by the cleaning upstream of the data

We clinicians are unable to identify the reasons for variable results



CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM (CDSS)

Extreme Gradient Boosting (XGB) model



• **Step 1**

Training and evaluation XGB

- TRAINING DB

↓ *XGB Model Export*

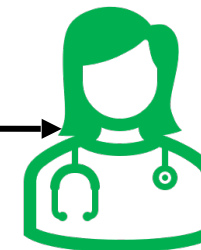
• **Step 2**

External Validation XGB

- External Validation DB



Electronic Health
Records (EHRs)





From the judgment on the DB
(AUC, Specificity, Sensitivity) to the
Individual Probability of having the
complication



Some paradoxical forecasts

90% probability of occurrence of the complication calculated on only 2 laboratory tests



Adding human intelligence to AI:

Introduction of a clinical filter on the quality of the data on the prediction made on the single case



27 LAB TEST specific weight in the forecast **<5% e >1%**

Microalbuminuria

creatinine

uric acid

Fasting blood sugar

BMI

GT range

Triglycerides after 12h fasting

HDL cholesterol

Glycated hemoglobin HbA1c

Systolic pressure

Diastolic blood pressure

SGOT

Cholesterol

GPT

Height

LDL cholesterol

LDL cholesterol (calc)

Age

Weight

Duration of diabetes

Blood sugar after breakfast

Hemoglobin

Waist circumference

Creatinine clearance (calc)

Blood sugar after lunch

Platelets

Creatine Kinase (Serum)



Pazienti IA

Cognome e nome Tipo Diabete

Ricerca avanzata IA

N°	Nome	Cognome	Data di Nascita	Rischio Cardiopatia	Rischio Retinopatia	Rischio Nefropatia	Rischio Neuropatia	Rischio Vasculopatia periferica	Rischio Vasculopatia cerebrale	Segnalazioni preliminari
1	Merlino	Artù	02/03/1970							Esami mancanti
2	Guido	Dexcom	12/02/1977	Alta	Presenza di patologia	Non patologia vecchia	Nessuna classificazione	Presenza di patologia	Consistente	
3	Elio	Fратиanni	01/01/1965							Diagnosi diabete assente
4	PazienteDEXCOM	PazienteDEXCOM	01/01/1980							Infezione acuta recente
5	Mario	Rossi	01/01/1965							Esami recenti: infezione acuta da dichiarare



IA

Calcola ora

30/03/2022 01/08/2021 11/03/2021

Predizioni

	Probabilità di insorgenza	Probabilità di occorrenza temporale	
Rischio Cardiopatia	Molto alta	Elevata entro 2 anni	Storico Predizioni Cardiopatia
Rischio Retinopatia	Alta	Tra 3 e 5 anni	Storico Predizioni Retinopatia
Rischio Nefropatia	Consistente	Consistente entro 2 anni	Storico Predizioni Nefropatia
Rischio Neuropatia	Molto alta	Elevata entro 2 anni	Storico Predizioni Neuropatia
Rischio Vasculopatia Cerebrale	Alta	Tra 3 e 5 anni	Storico Predizioni Vasculopatia Cerebrale
Rischio Vasculopatia Periferica	Consistente	Consistente entro 2 anni	Storico Predizioni Vasculopatia Periferica

Legenda

Probabilità di insorgenza: ■ Consistente ■ Alta ■ Molto alta | Probabilità di occorrenza temporale: ■ Tra 3 e 5 anni ■ Consistente entro 2 anni ■ Elevata entro 2 anni

Ultima modifica: Mignini Francesco (30/03/2022 16:48)

Ordinamento Default

Diario



Anamnesi



Occhio



Rene



Cuore



Vasi periferici



Nervi periferici





IA

Calcola ora

30/03/2022 01/08/2021 11/03/2021

Predizioni

Nessuna predizione disponibile in quanto si verificano i problemi descritti nella sezione Segnalazioni.

Segnalazioni

Preliminari	Accedere al modulo Esami, verificare e valorizzare gli esami necessari al calcolo della predizione, quindi richiedere nuovamente il calcolo.	Correggi
Rischio Neuropatia	La classificazione di non patologia registrata per la scheda d'organo è più vecchia di un anno: è necessario confermare l'assenza di patologia registrando una classificazione di non patologia in una data più recente di un anno.	Correggi
Rischio Vasculopatia Cerebrale	Non è mai stata registrata una classificazione per la scheda. Se il paziente non ha una patologia nella scheda d'organo interessata, registrare una classificazione di non patologia.	Correggi
Rischio Vasculopatia Periferica	Non è possibile effettuare la predizione per il paziente in quanto è presente una patologia in questa scheda d'organo.	

Ultima modifica: Mignini Francesco (30/03/2022 16:48)

Ordinamento Default

Diario



Anamnesi



Occhio



Rene



Cuore



Vasi periferici



Nervi periferici



Verifica Esami Predizione IA

È possibile valorizzare gli esami necessari al calcolo della Predizione IA per il paziente selezionato.



Esame	Valore	Unità	Data	Ultimo valore (un anno)
<input checked="" type="checkbox"/> Clearance Creatinina (calc)	<input type="text"/>	ml/min	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Colesterolo (calc)	<input type="text"/>	mg/dl	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Colesterolo HDL	<input type="text"/>	mg/dl	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Colesterolo LDL	<input type="text"/>	mg/dl	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Circonferenza vita	<input type="text"/>	cm	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	51 (12/05/2021)
<input checked="" type="checkbox"/> Colesterolo	<input type="text"/>	mg/dl	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	191 (12/05/2021)
<input checked="" type="checkbox"/> Emoglob.Glicata HbA1c	<input type="text"/>	%	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	75 (12/05/2021)
<input checked="" type="checkbox"/> Ac. Urico	<input type="text" value="6,3"/>	mg/dl	12 May 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Altezza	<input type="text" value="176"/>	cm	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> BMI	<input type="text" value="22,9"/>	Kg/m ²	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Creatinina	<input type="text" value="22,1"/>	mg/dl	14 December 2021 <input type="text" value="15"/>	

Dato disponibile ai fini del calcolo (inserito in data odierna)

Dato non disponibile ai fini del calcolo

Dato disponibile ai fini del calcolo (inserito in una data trascorsa)



Annulla

Salva



Quanto e come potrebbe modificarsi
la cura del diabete in funzione di
queste nuove valutazioni preventive
del rischio non basate solo sulla
HbA1c ?



**XI CONVEGNO
NAZIONALE
FONDAZIONE AMD**

19-21 MAGGIO 2022
ROMA

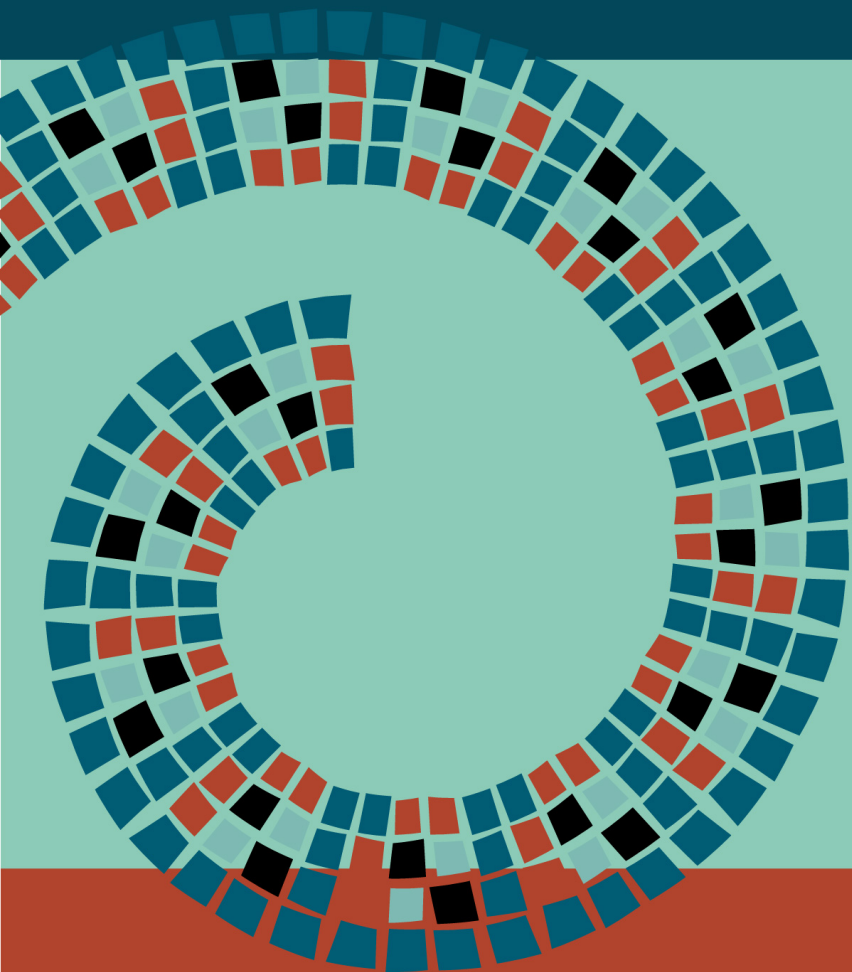


GRAZIE

XI CONVEGNO
NAZIONALE
FONDAZIONE AMD

AMD per la diabetologia:
crescita, comunità e partecipazione

ROMA $\frac{19}{21}$ MAGGIO 2022



L'impatto sulla inerzia terapeutica e sulla spesa assistenziale

- ANTONIO NICOLUCCI

Rome Marriott Park Hotel

Via Colonnello T. Masala, 54 - 00148 Roma



L'inerzia clinica

Process indicator	2011 (%)	2016 (%)	2018 (%)	2019 (%)
No treatment with insulin despite HbA1c $\geq 9.0\%$	40.5	27.5	28.2	28.2
HbA1c $\geq 9.0\%$ despite insulin treatment	25.7	18.5	16.1	16.5
No treatment with statins despite LDL-C ≥ 130 mg/dl	57.5	52.0	52.4	45.9
LDL-C ≥ 130 mg/dl despite therapy with statins	18.1	11.9	10.2	9.9
No antihypertensive treatment despite BP $\geq 140/90$ mmHg	30.2	26.4	26.2	26.7
BP $\geq 140/90$ mmHg despite antihypertensive treatment	56.8	50.9	48.5	48.2



Process indicator	2018 (%)	2019 (%)	2020*
No treatment with insulin despite HbA1c $\geq 9.0\%$	28.2	28.2	29.3
HbA1c $\geq 9.0\%$ despite insulin treatment	16.1	16.5	18.4
No treatment with statins despite LDL-C ≥ 130 mg/dl	52.4	45.9	46.2
LDL-C ≥ 130 mg/dl despite therapy with statins	10.2	9.9	9.5
No antihypertensive treatment despite BP $\geq 140/90$ mmHg	26.2	26.7	27.1
BP $\geq 140/90$ mmHg despite antihypertensive treatment	48.5	48.2	51.1

* All patients with at least one prescription in 2020



Intermediate outcome indicator	2016 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020* (%)
HbA1c >9.0%	7.7	6.7	7.0	8.4
LDL-C ≥130 mg/dl	14.8	12.3	11.7	11.4
BP ≥140/90 mmHg	47.7	46.5	46.2	49.2

* All patients with at least one prescription in 2020



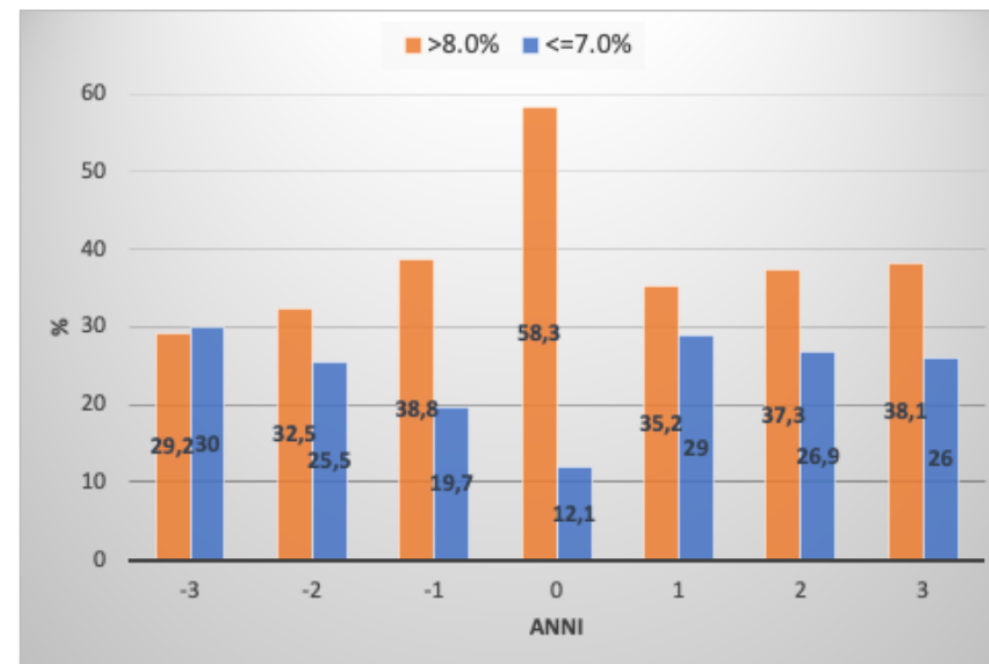
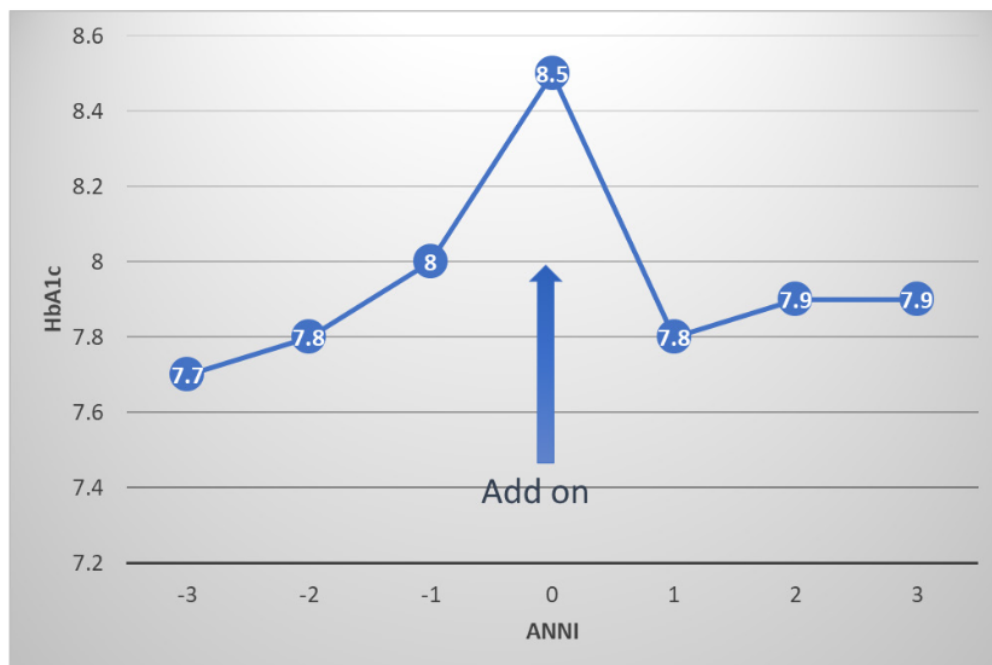
Average HbA1c levels at therapy intensification and after 12 months, by study period.

Add-on to metformin N=437,179; add-on to dual oral N=208,767

Therapeutic scheme	2005-2009	2010-2014	2015-2019
<i>At the time of intensification</i>			
Add-on to metformin	8.2±1.6	8.4±1.8	8.2±1.7
Add-on to dual oral therapy	8.7±1.5	8.6±1.5	8.4±1.4
<i>After 12 months from intensification</i>			
Add-on to metformin	7.6±1.3	7.4±1.2	7.2±1.1
Add-on to dual oral therapy	8.1±1.3	7.8±1.3	7.6±1.2



Add-on to dual oral therapy





I modelli predittivi

End organ complication	Accuracy	Sensitivity (Recall)	Specificity	AUC
Eye complications	74.1	82.0	71.9	0.857
Cardiovascular disease	74.8	70.5	75.8	0.817
Cerebrovascular disease	70.5	89.1	59.2	0.846
Peripheral vascular disease	80.5	72.2	82.1	0.857
Nephropathy	89.7	92.8	88.0	0.970
Diabetic neuropathy	76.0	74.6	76.4	0.840



**Uso di un algoritmo predittivo del danno d'organo,
basato sull'intelligenza artificiale, come strumento
per il miglioramento dell'assistenza al diabete e il
superamento dell'inerzia clinica**



Obiettivi

Valutare gli indicatori Annali AMD prima e dopo l'implementazione nella cartella Smart Digital Clinic di un algoritmo predittivo, in grado di fornire al diabetologo il livello di rischio per lo sviluppo, entro 2 e 5 anni, di danno d'organo (cardiovascolare, cerebrovascolare, vascolare periferico, renale, oculare, neuropatia).



Popolazione in studio

Tutti i soggetti con diabete di tipo 2 visti presso le strutture partecipanti allo studio negli anni 2019-2023.



Procedure

L'algoritmo, implementato nella cartella clinica informatizzata dei centri partecipanti, fornirà per ciascun paziente che non abbia già sviluppato lo specifico danno d'organo, una stima probabilistica dell'insorgenza della complicanza e dell'arco temporale entro cui è più probabile che tale complicanza si verifichi (entro 2 anni o fra 3 e 5 anni).

La predizione verrà generata per i pazienti con disponibilità di dati sufficienti a stimare il rischio.



Outcome

Gli indicatori di qualità dell'assistenza e i trattamenti farmacologici verranno valutati prima dell'implementazione del sistema predittivo e 12 e 24 mesi dopo.

Un focus particolare sarà rivolto al sottogruppo di pazienti in fase precoce di malattia (monoterapia), per la valutazione dei pattern prescrittivi alla luce delle nuove linee guida.

Inoltre, verranno valutati i trend temporali degli indicatori anche nei centri Annali che non parteciperanno allo studio, come controllo esterno.



Centri partecipanti

L'algoritmo verrà installato nella cartella informatizzata di 40 centri di diabetologia su tutto il territorio nazionale.

Poiché l'algoritmo predittivo fornisce solo una indicazione del rischio, così come altri strumenti già implementati (score Q, rischio cuore, ecc..) e non rappresenta uno strumento decisionale, lo studio si configura come semplice osservazione della pratica clinica, e rientra pertanto nelle attività già approvate dai comitati etici nell'ambito dell'iniziativa Annali AMD.



Benefici attesi

L'algoritmo predittivo può rappresentare un importante strumento per aiutare il clinico nella identificazione degli assistiti che necessitano di maggiore attenzione e di monitoraggio più frequente, contribuendo così a migliorare l'appropriatezza terapeutica e la tempestività degli interventi, in un'ottica di riduzione dell'inerzia terapeutica. Si produrrebbero in tal modo benefici sia clinici che economici, legati al miglioramento dell'assistenza.



Benefici attesi

Complicanza	Complicanze oculari	Cardiopatìa	Nefropatia	Neuropatia	Vasculopatia cerebrale	Vasculopatia periferica	Totale
Totale pazienti interrogabili	7.362	3.311	6.093	196	1.540	3.575	22.077
Casi evitabili in 5 anni Riduzione casi 25%	845	420	537	19	123	129	2.074
Casi evitabili in 5 anni Riduzione casi 50%	1.690	840	1.074	37	247	258	4.147
Potenziale risparmio con riduzione dei casi del 25%	1.690.315 €	840.332 €	2.685.794 €	37.285 €	432.224 €	451.701 €	6.137.652 €
Potenziale risparmio con riduzione dei casi del 50%	3.380.630 €	1.680.664 €	5.371.589 €	74.570 €	864.448 €	903.403 €	12.275.304 €



Conclusioni

- I dati degli Annali AMD mostrano l'esistenza di un ampio margine di miglioramento dell'assistenza, soprattutto attraverso il superamento dell'inerzia clinica;
- Modelli predittivi basati su tecniche di machine learning possono rappresentare un importante ausilio per i clinici, consentendo di identificare in modo tempestivo i pazienti a rischio più elevato di complicanze e quindi bisognosi di visite più frequenti e di interventi mirati;
- I modelli predittivi sviluppati mostrano eccellenti proprietà, presentando tutte le potenzialità per ridurre l'impatto clinico ed economico del diabete; è tuttavia necessario testarne l'efficacia quando utilizzati in condizioni di normale pratica clinica;
- L'iniziativa Annali AMD rappresenta un terreno ideale per valutare la resa di interventi in grado di coniugare l'esperienza clinica con il supporto derivante dall'intelligenza artificiale, integrata nelle cartelle cliniche informatizzate.