

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Intelligenza artificiale in ambito diabetologico: prospettive, dalla ricerca di base alle applicazioni cliniche

Cecilia Panigutti¹, Emanuele Bosi²¹Scuola Normale Superiore, Pisa²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di PisaDOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2101f>

INTRODUZIONE

Gli importanti avanzamenti tecnologici avvenuti negli ultimi due decenni hanno permesso di ottenere, immagazzinare e analizzare una ingente quantità di dati (detti anche *Big Data*) riguardanti ogni aspetto della realtà. Il progresso a cui assistiamo in questo ambito trascende aspetti puramente tecnico-scientifici, andando a pervadere la sfera della vita quotidiana. Il riconoscimento facciale nelle foto su social media (1), la personalizzazione di contenuti e suggerimenti per gli acquisti (2-3), e la gestione delle interazioni con gli assistenti vocali come Siri e Alexa (4-5) sono alcuni esempi di applicazioni dei metodi di intelligenza artificiale (IA) per analizzare in tempo reale l'enorme volume di dati disponibili.

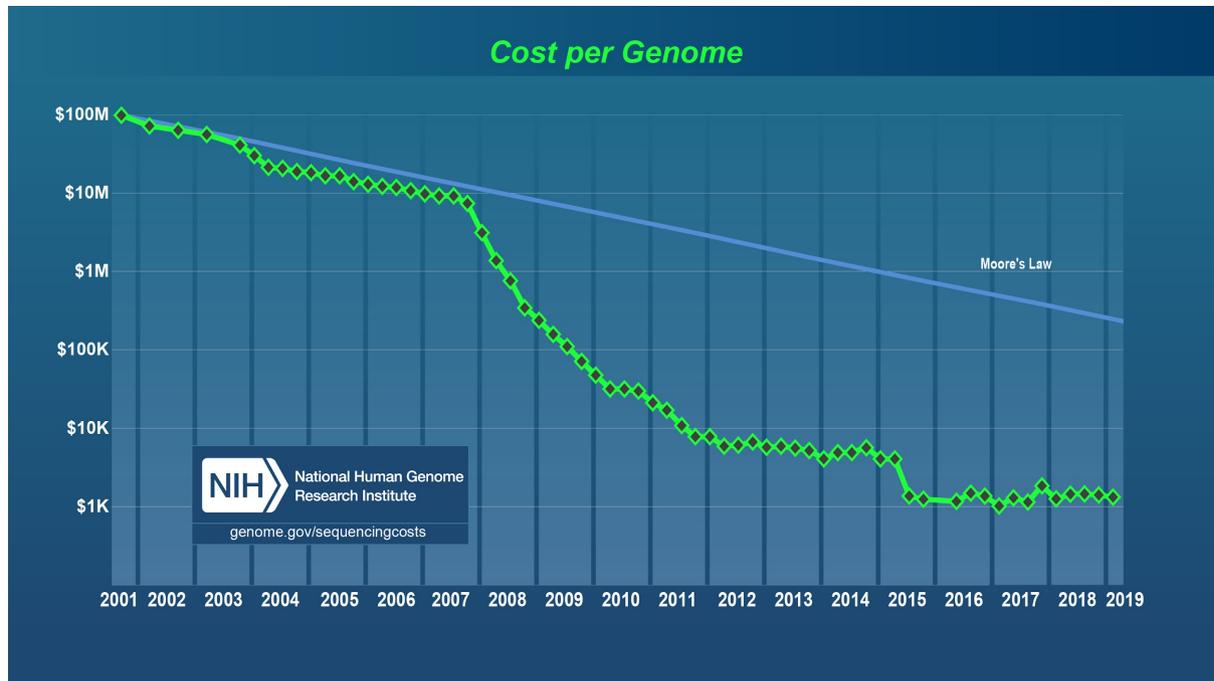
Nel campo delle scienze biomediche stiamo assistendo ad un aumento altrettanto rapido della capacità di produrre ed analizzare dati a livelli multipli, con implicazioni importanti per la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. Nonostante termini quali *medicina di precisione* e *terapia di precisione* siano sempre più popolari, i concetti di IA che ne stanno alla base sono spesso ignorati dagli esperti dell'area medica. In questo articolo verranno trattate le nozioni basilari di IA, vantaggi e limiti dello stato dell'arte in medicina (e in particolare in diabetologia), e le prospettive future di applicazioni routinarie.

INTELLIGENZA ARTIFICIALE: DEFINIZIONE E APPLICAZIONI

L'intelligenza artificiale è stata definita in modi diversi. La definizione più comunemente accettata è quella data da Margaret Ann Boden: "capacità dei computer di fare cose che richiederebbero l'intelligenza se fatte da uomini". Intelligenza è solitamente definita come un insieme di abilità comprendenti la comprensione, l'apprendimento e il ragionamento per prendere decisioni e risolvere problemi (6). Ne deriva una importante applicazione degli strumenti dell'IA nella gestione di *Big Data*, compresi dati clinici e biomedici.

L'applicazione di sistemi di IA su dati clinici, per esempio quelli contenuti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), apre nuovi ed importanti scenari nella sanità digitale favorendo la personalizzazione delle cure sul singolo paziente, la velocizzazione delle operazioni di triage del Pronto Soccorso, la costruzione di sistemi di supporto decisionale e la predizione della prognosi per le malattie complesse. Inoltre, la combinazione dei dati clinici contenuti nel FSE con altre informazioni provenienti da dispositivi mobili che registrano segnali vitali e altri indicatori di benessere, come

Figura 1 ♦ Costo del sequenziamento di un genoma umano. I punti in verde rappresentano le variazioni del costo per sequenziare un genoma umano (high-quality draft) a partire dalla conclusione dello Human Genome Project. La linea blu indica la proiezione dei costi applicando dalla stessa data la “legge di Moore”, ovvero un dimezzamento ogni 18 mesi. I dati sono ottenuti dal National Human Genome Research Institute (genome.gov/sequencingcosts)



per esempio fanno smartwatch e alcune applicazioni per smartphone, permetterebbe una implementazione dei dati clinici e una migliore definizione dello stato di salute del paziente, oltre che ottenere indicazioni dello stato di salute della popolazione generale o di specifici sottogruppi.

Nell'ambito delle scienze biomediche gli avanzamenti tecnologici hanno consentito di misurare con elevata produttività e risoluzione dati biologici a più livelli. A livello di macromolecole, come DNA, RNA proteine e lipidi; di metaboliti, cellule, e parametri chimico/fisici o clinici. Alcune metodiche in particolare hanno visto una crescita esponenziale che ha permesso di tradurre l'innovazione anche a livello clinico (7). Il paradigma di questo aspetto è dato dal sequenziamento del genoma umano, iniziato nel 1990 nell'ambito dello “Human Genome Project” sotto la direzione del “National Institute of Health” (NIH) e terminato nel 2001 con il rilascio del primo draft (8); la pubblicazione della sequenza finale del genoma è avvenuta successivamente, nel 2014. Tuttavia, molti aspetti rimanevano da definire. Il progressivo miglioramento delle tecniche di sequenziamento e di scienza computazionale ha portato alla ulteriore definizione della sequenza del genoma umano, e studi su popolazioni di etnie diverse hanno consentito di definire le caratteristiche genomiche alla base della variabilità genetica tra individui (9). Il sequenziamento del genoma umano è stato il risultato di uno sforzo scientifico globale durato anni, a cui hanno partecipato 20 gruppi di ricerca distribuiti in tutto il mondo, con costi complessivi di circa 3 miliardi di dollari. Oggi, tramite le piattaforme di sequenziamento di seconda e terza generazione, il genoma di un individuo può essere sequenziato in poche ore ad un costo inferiore a mille dollari (Fig. 1). L'abbattimento dei costi per il sequenziamento ha dato origine a ingenti quantità di dati che necessitano di nuovi paradigmi in grado di analizzarli ed estrarre conoscenza (10). La capacità dell'IA di gestire grandi moli di dati eterogenei rende questa tecnologia uno strumento promettente per combinare dati omici e clinici e sviluppare applicazioni in grado di caratterizzare con precisione lo stato patologico del paziente, individuare biomarcatori prognostici e predire la risposta individuale ai farmaci (11-12).

Nonostante le grandi aspettative, pochi degli scenari elencati si sono già concretizzati nella clinica, poiché il contesto medico richiede un'attenzione particolare in quanto eventuali errori di un algoritmo possono avere conseguenze molto gravi. Lo sviluppo di sistemi di IA appropriati e affidabili richiede uno sforzo multidisciplinare per definire i casi d'uso più utili e prevenire scenari avversi.

L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IMPARA DAI DATI

Nonostante l'uso pervasivo e quotidiano di tecnologie *intelligenti* e i diversi sforzi per regolamentarne l'utilizzo (Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016) non esiste ancora un consenso generale sulla definizione di IA. Questo termine infatti raccoglie al suo interno diversi tipi di tecnologie e ha avuto varie accezioni in contesti e periodi storici differenti (13). In generale, un sistema di IA è in grado di risolvere problemi ritenuti prerogativa di esseri intelligenti: riconoscere una persona in una fotografia, suggerire il prodotto più adatto ad un acquirente, conversare con un essere umano. Le due caratteristiche fondamentali per definire un sistema di IA sono l'*autonomia* e l'*adattamento*. L'autonomia permette al sistema di portare a termine dei compiti senza la costante supervisione di un essere umano, mentre l'adattamento permette al sistema di apprendere dalle proprie esperienze per migliorare le proprie prestazioni. In particolare, l'implementazione di sistemi di IA in grado di apprendere in maniera automatica dai dati è al centro della branca più studiata dell'IA: il Machine Learning (ML).

Al contrario degli algoritmi tradizionali, che si limitano ad eseguire delle esplicite istruzioni fornite dal programmatore, gli algoritmi di ML apprendono in maniera automatica il modo migliore per portare a termine un determinato compito. L'unica istruzione data ad un algoritmo di ML è quella di modificare i propri parametri interni in maniera tale da minimizzare una certa funzione di errore. In questo articolo, il termine Intelligenza Artificiale verrà usato come sinonimo di Machine Learning in tutte le sue possibili declinazioni.

A seconda del tipo di dato disponibile e del problema che si vuole risolvere si possono impiegare strategie di apprendimento diverse, in particolare, in letteratura vengono riconosciuti tre paradigmi di apprendimento: l'*apprendimento supervisionato*, l'*apprendimento non supervisionato* e l'*apprendimento per rinforzo*.

Nel caso dell'**apprendimento supervisionato**, nella fase di apprendimento l'algoritmo riceve diversi esempi ai quali è associata la risposta corretta. In termini più tecnici l'algoritmo riceve diverse coppie di *input* e *label*, un *input* può essere, ad esempio, l'insieme di dati che caratterizzano un paziente diabetico e il *label* associato può essere il tipo di complicanze associate a quel paziente. Finita la fase di apprendimento il compito dell'algoritmo sarà quello di predire lo sviluppo di eventuali complicanze da parte di un paziente diabetico che l'algoritmo non ha mai "osservato" prima. Sotto l'ombrello delle tecniche di apprendimento automatico cadono molti metodi diversi, anche alcuni di uso comune come i metodi statistici di regressione lineare e logistica. Tuttavia, le assunzioni alla base di tali metodi *classici* rendono le loro prestazioni predittive generalmente inferiori a quelle degli algoritmi di ML che sono invece in grado di sfruttare le relazioni altamente non lineari presenti nelle variabili di *input* per predire il *label* (14). Ad esempio, tecniche di apprendimento automatico sono state usate per creare modelli di IA in grado individuare automaticamente la presenza di retinopatia diabetica o edema maculare in soggetti diabetici a partire dalle fotografie del fondo oculare (15).

Nel caso dell'**apprendimento non supervisionato** durante la fase di apprendimento l'algoritmo non riceve alcuna informazione in merito al *label* corretto. Lo scopo di un algoritmo di apprendimento non supervisionato infatti è quello di scoprire le strutture presenti nel dato. Un noto esempio di modelli che utilizzano l'apprendimento non supervisionato sono gli algoritmi di *clustering* che imparano a raggruppare *input* simili tra loro individuando le dimensioni più importanti. Grazie ad un algoritmo di clustering, i ricercatori del Centro Diabete dell'Università di Lund sono riusciti ad individuare 5 distinti sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 ai quali corrispondono diverse probabilità di sviluppare specifiche complicanze (16).

Infine, l'**apprendimento per rinforzo** viene utilizzato in contesti nei quali l'algoritmo interagisce con un ambiente esterno, reale o virtuale, e impara ricevendo dei feedback per ogni interazione che esso ha con l'esterno. Questo tipo di apprendimento è applicabile allo sviluppo di dispositivi autonomi, per esempio, è stato ipotizzato che l'utilizzo di algo-

ritmi basati sull'apprendimento per rinforzo possano essere utilizzati per il controllo dei livelli di glucosio nel sangue di soggetti diabetici. In questo scenario il dispositivo imparerebbe a stabilire il dosaggio ottimale di insulina per un dato individuo, in un dato momento, basandosi sull'interazione con il corpo del paziente (17).

RISCHI E INSIDIE NELL'UTILIZZO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN MEDICINA

Dato che alla base dell'apprendimento dai dati si trova una teoria statistica (18), è importante sottolineare che i modelli di ML risultanti da questo tipo di apprendimento non hanno nessuna nozione di causalità al loro interno. Gli algoritmi di ML si limitano ad imparare le correlazioni o le strutture presenti nei dati osservati. Molte volte però i dati contengono correlazioni spurie e altri tipi di *bias* che rischiano di fare fallire questo tipo di modelli se utilizzati nel mondo reale. Il pericolo di implementazione di modelli di ML contenenti un *bias* è particolarmente grande quando il numero di parametri interni del modello è molto elevato. Un caso tipico è quello degli algoritmi di apprendimento profondo o "Deep Learning" (DL), una categoria di modelli di ML molto popolare per le ottime prestazioni che però viene paragonato ad una scatola nera a causa dell'imperscrutabilità del suo funzionamento interno. Specialmente in medicina, dove un errore di un algoritmo può avere conseguenze gravi, è importante la cura del dato e la trasparenza del modello utilizzato. Un famoso esempio di apprendimento errato su dati medici è stato descritto da Rich Caruana (19), ricercatore esperto in IA della Microsoft Research, a cui era stato chiesto di sviluppare un sistema di triage basato sul ML in grado di distinguere polmoniti gravi necessitanti di ricovero da quelle trattabili a domicilio. Il sistema risultava avere un'accuratezza elevata, ma stranamente classificava i pazienti asmatici come a basso rischio di complicanze. In altre parole l'algoritmo trattava l'asma come fattore protettivo per la polmonite. L'algoritmo aveva correttamente imparato una correlazione presente nei dati che gli erano stati forniti in fase di apprendimento: i pazienti con asma risultavano infatti avere una probabilità inferiore di morire di polmonite rispetto alla popolazione non asmatica. Il problema era che non erano state fornite all'algoritmo tutte le informazioni importanti, in particolare mancavano indicazioni sul tipo di trattamento ricevuto dai pazienti usati come esempi nella fase di apprendimento. La correlazione imparata dall'algoritmo era dovuta al fatto che tutti i pazienti asmatici con polmonite venivano trattati in terapia intensiva e quindi, ricevendo cure più attente e mirate, la loro probabilità di morire di polmonite si abbassava al di sotto di quella della popolazione non trattata in ambiente ospedaliero. Questo esempio mette in evidenza i limiti dell'utilizzo di algoritmi di ML su dati clinici senza un coinvolgimento dei medici in ogni fase dello sviluppo dell'applicazione: raccolta dati, progettazione, implementazione, analisi delle prestazioni e monitoraggio in fase di utilizzo.

APPLICAZIONI DI IA IN AMBITO DIABETOLOGICO

In ambito diabetologico la sfida dell'IA è già stata accolta e si è concretizzata con l'approvazione da parte dall'agenzia americana FDA (Food and Drug Administration) del primo dispositivo medico per la diagnosi completamente automatizzata di retinopatia diabetica (RD) senza il bisogno di supervisione umana (15). Il dispositivo è stato sviluppato dai ricercatori del Dipartimento di Oftalmologia e Visual Sciences della University of Iowa con l'intento di aumentare l'efficienza e abbassare i costi dello screening dei pazienti diabetici a rischio di sviluppare questo tipo di complicanza, che può essere gravata dalla perdita della vista. Il dispositivo si basa su tecniche di apprendimento automatico supervisionato e su algoritmi di IA per la visione artificiale: le Convolutional Neural Network (CNN). Durante la fase di apprendimento, le CNN sono state allenate a riconoscere le lesioni retiniche, tipicamente associate alla RD, all'interno di più di un milione di fotografie del fondo oculare, così da essere in grado di identificarle anche in un secondo momento su retinografie di nuovi pazienti. L'algoritmo è poi stato testato con uno studio prospettico su 900 partecipanti reclutati in 10 centri differenti, di questi 819 hanno completato la procedura e sono stati analizzati. L'algoritmo ha superato gli standard di specificità e sensibilità predefiniti dalla FDA. Il successo di tale applicazione è dovuto a diversi fattori, primo tra tutti la collaborazione interdisciplinare tra oftalmologi ed esperti di visione artificiale. Infatti, secondo gli stessi autori, l'algoritmo è ispirato alla pratica clinica: il sistema complessivo di IA risulta composto da diversi rileva-

tori artificiali allenati in maniera indipendente l'uno dall'altro, in grado di distinguere in maniera indipendente una specifica lesione associata alla RD (tra cui microaneurismi, emorragie e depositi lipoproteici) specificata dagli esperti di dominio. In secondo luogo il successo di tale applicativo è dovuto al fatto che uno dei campi dove l'IA ha raggiunto le migliori prestazioni è proprio quello della visione artificiale. L'utilizzo di dispositivi in grado di eseguire una diagnosi senza il bisogno di personale qualificato, che interpreti le fotografie del fondo oculare, ha un grosso impatto sui pazienti di paesi dove l'accesso alle cure è limitato. Un esempio è dato dai risultati di uno studio interdisciplinare in cui il modello di IA, istruito su 76.370 immagini retiniche di 13.099 pazienti diabetici che avevano partecipato al Progetto Integrato di Retinopatia Diabetica di Singapore, ha mostrato prestazioni clinicamente accettabili quando utilizzato per l'analisi di 4504 immagini retiniche ottenute da 1574 pazienti diabetici della provincia di Copperbelt nello Zambia. Dimostrando pertanto la potenziale applicazione della tecnologia anche in popolazioni molto differenti in termini di etnia, risorse e reddito come quella dello Zambia (20).

Molto promettente in ambito diabetologico è inoltre l'utilizzo di algoritmi di IA, basati sull'apprendimento per rinforzo, per la somministrazione automatica di insulina mediante pompe di infusione (17). La gestione della terapia insulinica dei pazienti diabetici può infatti essere automatizzata grazie all'utilizzo combinato di algoritmi di IA, pompe di infusione che somministrano insulina sottocute e sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring* - CGM). L'idea è quella di fornire all'algoritmo le informazioni specifiche sui valori glicemici del paziente nei vari momenti della giornata, registrati dal sistema CGM, in modo che questo possa imparare il dosaggio ottimale di insulina per lo specifico paziente osservando come esso reagisce a particolari dosaggi. Idealmente l'algoritmo di IA apprende il dosaggio insulinico ottimale anche integrando i segnali fisiologici registrati dal CGM con altre informazioni rilevanti fornite dal paziente come i pasti assunti, l'attività fisica e i livelli di stress.

Aspettative e sfide ancora maggiori riguardano l'IA in ambito diabetologico derivano dalla possibilità di integrare dati biologici diversi relativi ad un individuo, da cui possono essere derivate informazioni diagnostiche precise che orientano altrettanto precise scelte terapeutiche (medicina di precisione). I dati biologici necessariamente devono comprendere le caratteristiche metaboliche, le caratteristiche genomiche, le caratteristiche epigenetiche con informazioni sui geni che a livello tissutale possono risultare attivi o repressi, informazioni sui trascritti espressi, biomarcatori di malattia e conoscenze sullo stile di vita e fattori di rischio ambientali. La possibilità di integrare tutti questi dati contemporaneamente comporterà un aumento delle conoscenze che possono trasformare radicalmente la pratica della medicina. Infatti, l'impossibilità a comprendere adeguatamente i diversi processi molecolari e ambientali sottostanti la malattia diabetica, e la incapacità di identificare i meccanismi fisiopatologici alla base della malattia nei singoli pazienti, limita la capacità di prevenzione e trattamento della malattia stessa (21). Al contrario, l'integrazione di dati (*Big Data*) che portano ad una migliore conoscenza della fisiopatologia, e quindi ad una diagnosi precisa, comporta un trattamento terapeutico specifico per il paziente ed una migliore comprensione dell'evoluzione prognostica (21). Tutto questo si concretizza nella medicina di precisione, estremamente importante in malattie eterogenee come il diabete (22).

SVILUPPI FUTURI

Gli avanzamenti tecnologici a cui stiamo assistendo continueranno a trasformare sempre di più il modo in cui vengono diagnosticate le malattie. È prevedibile che il sequenziamento clinico, con i dati di genomica derivanti, unitamente ai dati di altre tecnologie molecolari quali epigenomica, metabolomica e metagenomica, possano contribuire alla precisa caratterizzazione del fenotipo diabetico.

Inoltre, recenti lavori si stanno concentrando sullo studio della interazione tra medici e strumenti di IA (23), ad esempio l'IA potrebbe aiutare il medico nella formulazione di piani di cura personalizzati in grado di rispondere sia alle esigenze specifiche della malattia sia alle esigenze personali del paziente (24). Tuttavia rimane la necessità di studiare come tale tecnologia possa supportare al meglio il giudizio clinico. Al centro dell'IA rimane infatti una tecnologia ancora per molti versi poco comprensibile ad un essere umano. Data la complessità dei modelli generati dagli algoritmi,

molte volte gli stessi sviluppatori della tecnologia hanno difficoltà a comprendere come e perché questo fornisca un certo suggerimento. In medicina, l'opacità del processo decisionale dell'IA può portare a conseguenze gravi in mancanza di strumenti a supporto della sua comprensibilità. Una nuova branca di ricerca dell'IA, l'Intelligenza Artificiale Comprensibile (o XAI dall'inglese *eXplainable Artificial Intelligence*) ha iniziato a studiare questa problematica concentrandosi sullo sviluppo di interfacce umano-IA, anche dette *spiegazioni*, in grado di svelare in termini comprensibili ad un umano le logiche dietro le decisioni degli algoritmi (25-26).

Infine, nonostante l'utilizzo di IA sia stato finora pensato prevalentemente in chiave diagnostica e terapeutica, un paradigma emergente che sta acquisendo sempre più rilevanza riguarda lo sviluppo di metodi e prodotti per migliorare la prevenzione, favorendo percorsi di monitoraggio personalizzati basati su indici di rischio derivanti da caratteristiche genetiche e ambientali (stile di vita, farmaci, condizioni cliniche pregresse ed esistenti) (27-28). Questo, unito alla crescente disponibilità di dispositivi in grado di fornire rilevazioni fisiologiche in tempo reale, potrebbe avere un enorme impatto sulla prevenzione del diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Taigman Y, Yang M, Ranzato M, Wolf L. DeepFace: Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification. In: 2014 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 1701-1708, 2014.
2. Linden G, Smith B, York J. Amazon.com recommendations: item-to-item collaborative filtering. *IEEE Internet Comput* 7: 76-80, 2003.
3. Song Q, et al. Towards Automated Neural Interaction Discovery for Click-Through Rate Prediction. *arXiv [cs.IR]*, 2020.
4. Falke T, Boese M, Sorokin D, Tirkaz C, Lehnen P. Leveraging User Paraphrasing Behavior In Dialog Systems To Automatically Collect Annotations For Long-Tail Utterances. In: *Proceedings of the 28th International Conference on Computational Linguistics: Industry Track*. International Committee on Computational Linguistics, pp. 21-32, 2020.
5. Kim T. Short Research on Voice Control System Based on Artificial Intelligence Assistant. In: *2020 International Conference on Electronics, Information, and Communication*. ICEIC, pp. 1-2, 2020.
6. Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12: 303-310, 2018.
7. Dawes M, How can the "omics" revolution can change primary care. *Fam Pract* 34: 125-126, 2017.
8. Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001.
9. 1000 Genomes Project Consortium, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526: 68-74, 2015.
10. Celesti F, Celesti A, Wan J, Villari M. Why Deep Learning Is Changing the Way to Approach NGS Data Processing: A Review. *IEEE Rev Biomed Eng* 11: 68-76, 2018.
11. Uddin M, Wang Y, Woodbury-Smith M. Artificial intelligence for precision medicine in neurodevelopmental disorders. *NPJ Digit Med* 2: 112, 2019.
12. Schork NJ. Artificial Intelligence and Personalized Medicine. *Cancer Treat Res* 178: 265-283, 2019.
13. Haenlein M, Kaplan A. A Brief History of Artificial Intelligence: On the Past, Present, and Future of Artificial Intelligence. *Calif Manage Rev* 61: 5-14, 2019.
14. Chaki J, Thillai Ganesh S, Cidham SK, Ananda Theertan S. Machine learning and artificial intelligence based Diabetes Mellitus detection and self-management: A systematic review. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2020.06.013>.
15. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 1: 39, 2018.
16. Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 361-369, 2018.
17. Tejedor M, Woldaregay AZ, Godtliebsen F. Reinforcement learning application in diabetes blood glucose control: A systematic review. *Artif Intell Med* 104: 101836, 2020.
18. Vapnik VN. An overview of statistical learning theory. *IEEE Trans Neural Netw* 10: 988-999, 1999.

19. Caruana R, et al. Intelligible Models for HealthCare: Predicting Pneumonia Risk and Hospital 30-day Readmission in Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, KDD '15. Association for Computing Machinery, pp. 1721-1730, 2015.
20. Bellemo V, et al. Artificial intelligence using deep learning to screen for referable and vision-threatening diabetic retinopathy in Africa: a clinical validation study. *Lancet Digit Health* 1: e35-e44, 2019.
21. Chung WK, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43: 1617-1635, 2020.
22. Merino J, Florez JC. Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation. *Ann NY Acad Sci* 1411: 140-152, 2018.
23. Bansal G, Nushi B, Kamar E, Horvitz E, Weld DS. Is the Most Accurate AI the Best Teammate? Optimizing AI for Teamwork. *arXiv [cs.AI]*, 2020.
24. Boominathan S, Oberst M, Zhou H, Kanjilal S, Sontag D. Treatment Policy Learning in Multiobjective Settings with Fully Observed Outcomes. *arXiv [cs.LG]*, 2020.
25. Guidotti R, et al. A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. *ACM Comput Surv* 51: 1-42, 2018.
26. Panigutti C, Perotti A, Pedreschi D. Doctor XAI: an ontology-based approach to black-box sequential data classification explanations. In: Proceedings of the 2020 Conference on Fairness, Accountability, and Transparency, FAT* '20. Association for Computing Machinery, pp. 629-639, 2020.
27. Khera AV, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50: 1219-1224, 2018.
28. Schork AJ, Anthony Schork M, Schork NJ. Genetic risks and clinical rewards. *Nat Genet* 50: 1210-1211, 2018.