

il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023



– RASSEGNE

Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare

Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica

– EDITORIALI

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

La medicina cardiometabolica nell'obesità

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

– JOURNAL CLUB

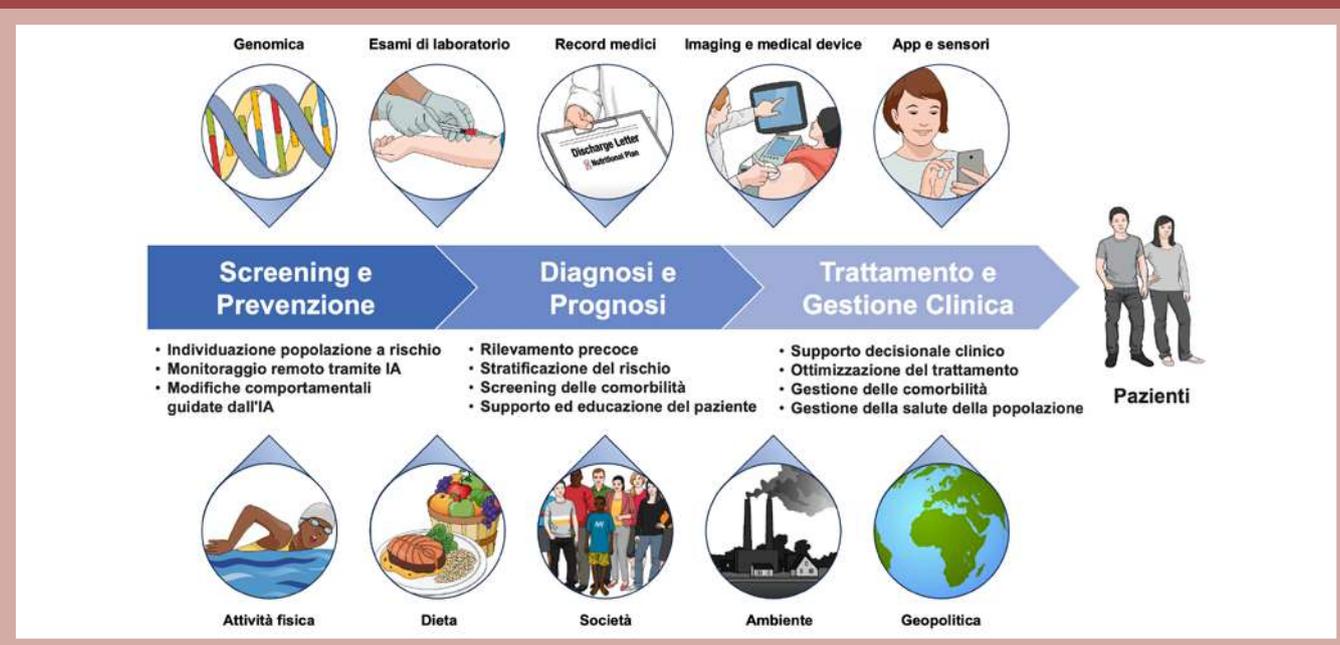
– MEDICINA TRASLAZIONALE

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

220 **Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare**

Sabrina Scilletta, Maurizio Di Marco, Nicoletta Miano, Agnese Filippello, Stefania Di Mauro, Alessandra Scamporrino, Marco Musmeci, Giuseppe Coppolino, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Giosiana Bosco, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Francesco Purrello e Antonino Di Pino

239 **Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica**

Michelantonio De Fano, Massimo Malara, Carmine G. Fanelli, Geremia B. Bolli e Francesca Porcellati

253 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Laura Sciacca, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Maria Angela Sculli, Veronica Resi

267 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

La medicina cardiometabolica nell'obesità

Dario Tuccinardi, Mikiko Watanabe, Silvia Manfrini

280 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

282 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

286 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

Rossella D'Oria, Isabella Calderoni, Luigi Laviola, Francesco Giorgino

299 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

Ludovico Di Gioia, Irene Caruso, Caterina Sanasi, Carmine Piccolo, Francesco Giorgino, Luigi Laviola

– **LA VITA DELLA SID**

311 **Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Coccaglio (BS), 20-21 ottobre 2023**

Per una nuova Diabetologia in equilibrio fra tecnologia e centralità del paziente

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-378-9

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2304

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future ♦ *Artificial Intelligence for diabetes care: opportunities and future perspectives*

Ludovico Di Gioia, Irene Caruso, Caterina Sanasi, Carmine Piccolo, Francesco Giorgino, Luigi Laviola

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304g>

ABSTRACT

Diabetes mellitus is globally prevalent, with the International Diabetes Federation predicting 783 million cases by 2045. Type 2 diabetes (T2DM) is the seventh leading cause of death and poses a significant economic burden on global healthcare, demanding innovative approaches amid resource constraints. Moreover, the increasing volume of data requires advanced computational tools for analysis and therapeutic decision support. Digital technologies, particularly artificial intelligence (AI), offer promising solutions. AI, capable of complex tasks like reasoning and language recognition, leverages digitalization in diabetes care, handling electronic health records, imaging diagnostics, and laboratory data. Machine learning, an advanced form of AI, outperforms traditional data analysis by automatically identifying patterns and generating predictions without specific programming. Emerging technologies utilizing natural language processing and machine learning accelerate the digital transformation, enhancing cognitive capabilities. AI applications in diabetes span screening, classification, and therapy management. Predictive models utilizing machine learning algorithms achieve high accuracy in early diabetes risk identification and aids in understanding T2DM heterogeneity, crucial for precision medicine initiatives. Diagnostic AI tools, particularly for retinopathy, neuropathy, and diabetic foot, enhance accessibility and clinical decision-making. AI's role extends to predicting and preventing complications, such as ulcers and hypoglycemic events. Challenges include data

privacy concerns, algorithmic bias, and the need for transparent decision-making processes. Rigorous optimization of AI data inputs is crucial to avoid misleading outputs. While AI offers tremendous benefits, ethical considerations, regulatory frameworks, and human oversight remain critical for responsible and effective implementation in diabetes care.

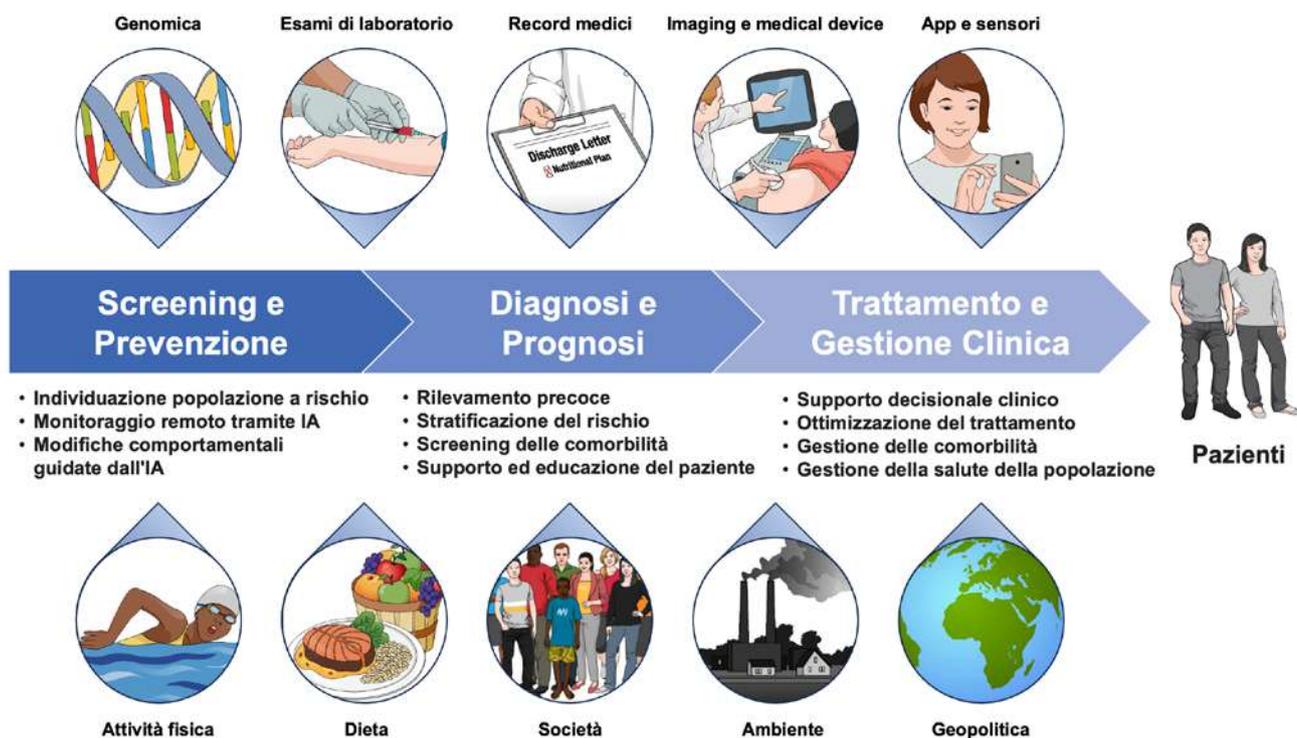
KEYWORDS

Type 2 Diabetes, Digital Technologies, Artificial Intelligence (AI), Diagnostic AI Tools, Machine Learning.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è in progressiva diffusione a livello mondiale e la International Diabetes Federation (IDF) prevede che circa 783 milioni di pazienti ne saranno affetti nel 2045 (1). Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta al momento la settima causa di morte e costituisce una significativa voce di spesa per il sistema sanitario globale raggiungendo cifre nell'ordine dei trilioni di euro (1). Sebbene si tratti di una patologia che è possibile prevenire, o perlomeno trattare precocemente per prevenirne le complicanze, gli strumenti di screening diffusamente disponibili, quali il dosaggio di HbA1c e della glicemia a digiuno, non sono sufficientemente specifici e/o sensi-

Figura 1 ♦ Diagramma delle fonti di dati e delle applicazioni potenziali per impiegare l'intelligenza artificiale nella gestione complessiva delle persone con diabete e delle persone a rischio di malattia



Abbreviazione: IA, intelligenza artificiale.

bili, rendendoli inadatti a contrastare la diffusione del diabete su larga scala (2).

Il costante aumento della prevalenza del DMT2 e la crescente complessità della patologia sia dal punto di vista clinico che della cura del paziente, pongono un carico notevole sul sistema di cura, in un contesto caratterizzato da riduzione delle risorse e difficoltà a investire in nuovo personale e nuove strutture. Il rischio, dunque, per i team diabetologici è di sperimentare una crescente difficoltà nel raggiungere gli obiettivi clinici e per i pazienti di non vedere sempre garantiti i diritti all'accessibilità e alla sostenibilità dell'assistenza sanitaria. In questo contesto, le nuove tecnologie digitali e l'uso dell'intelligenza artificiale (IA) rappresentano certamente una grande opportunità (3).

L'IA è un campo dell'informatica che sviluppa sistemi in grado di eseguire compiti complessi, come il ragionamento e il riconoscimento del linguaggio. La digitalizzazione ha profondamente influenzato la pratica quotidiana dei team diabetologici, coinvolgendo record medici elettronici, diagnostica per immagini, dati di

laboratorio e strumenti software per pratiche amministrative (4-5). La crescente quantità di dati, inclusi quelli provenienti da glucometri e sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, richiede strumenti informatici avanzati per guidare l'analisi e supportare le decisioni terapeutiche (Fig. 1). La trasmissione automatica dei dati tramite *cloud* o piattaforme di integrazione dati standardizzate (6-7) è fondamentale, ma è altresì cruciale gestire correttamente questa mole di informazioni per evitare sovraccarichi sia per i pazienti che per i professionisti sanitari. Gli strumenti informatici avanzati, combinati con l'esperienza clinica, possono semplificare l'analisi, accelerare il processo decisionale e favorire strategie terapeutiche personalizzate (8-12). In questo scenario, l'impiego dell'IA, in particolare del *machine learning*, rappresenta un avanzamento significativo rispetto alle tradizionali tecniche di analisi dati: grazie all'identificazione automatica di schemi specifici e al ragionamento induttivo, il *machine learning* può generare previsioni senza essere programmato in modo specifico per tale attività (11). Una nuova categoria di tecnologie, attualmente in

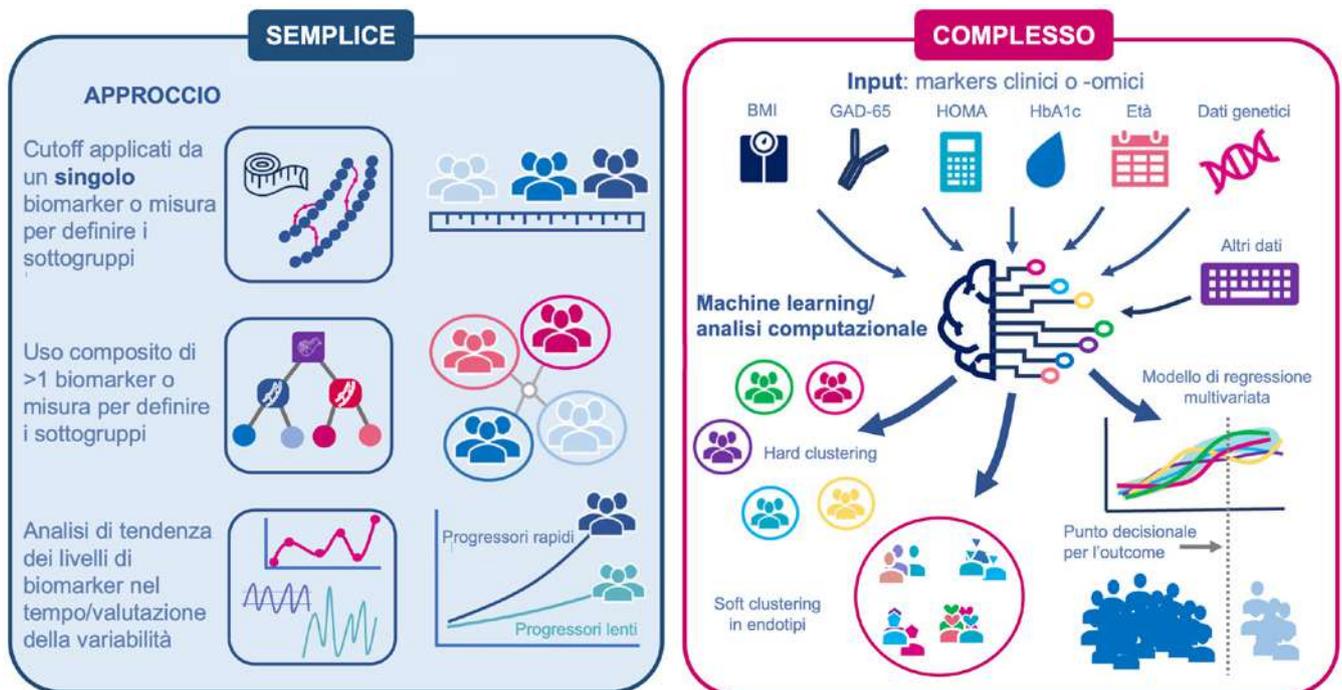
pieno sviluppo, che utilizza l'elaborazione del linguaggio naturale e il *machine learning*, sarà in grado di amplificare e accelerare il processo di trasformazione digitale per consentire alle persone e alle macchine di interagire in modo più naturale, estendendo e potenziando capacità cognitive e abilità (13). Questi processi saranno ulteriormente implementati grazie all'ausilio del *deep learning*, una forma avanzata di *machine learning* che utilizza reti neurali profonde per affrontare compiti complessi come il riconoscimento di immagini e il riconoscimento vocale. Esempi di base già in uso in alcune regioni italiane sono delle IA in grado di interagire via chat con il paziente per fornire informazioni, ad esempio circa la prenotazione delle visite mediche. In ambito squisitamente diabetologico, questi sistemi possono trovare applicazione a partire dallo screening e dalla classificazione del diabete mellito, fino alla gestione della terapia e delle complicanze. Tuttavia, numerosi sono anche gli interrogativi che sorgono dall'implementazione dell'IA in diabetologia e la riflessione su questi aspetti critici è di fondamentale importanza per un utilizzo etico e responsabile di tali tecnologie.

INTELLIGENZA ARTIFICIALE: APPLICAZIONI IN DIABETOLOGIA

Screening, classificazione e terapia del diabete mellito

La disponibilità di grandi quantità di dati provenienti da registri elettronici ha consentito di ipotizzare dei modelli predittivi per l'individuazione precoce e diffusa dei soggetti a rischio (14). Questi modelli si sono evoluti con il tempo dalla semplice regressione logistica ad algoritmi di *machine learning* (Fig. 2) basati sul *K-nearest neighbor* (K-NN), *natural language processing* (NLP) (e.g. *Quadratic Discriminant Analysis QDA*, *Linear discriminant analysis LDA*, alberi decisionali) e *deep learning artificial neural networks* (e.g. *convolutional neural network CNN*, *long short-term memory LSTM*), raggiungendo una accuratezza di circa il 90% nel caso di questi ultimi (14). Infatti, le previsioni basate sulle *deep learning artificial neural networks* consentono sia di tenere in considerazione l'aumento progressivo del rischio con il passare del tempo che di mantenere lo stesso livello di accuratezza anche con un minor numero di dati a disposizione (14).

Figura 2 ♦ Diagramma degli approcci utilizzati per identificare sottocategorie di diabete di tipo 2



Abbreviazioni: HbA1c, emoglobina glicata; BMI, indice di massa corporea; GAD-65 anticorpi anti glutammato decarbossilasi-65. Adattato da Misra S, Wagner R, Ozkan B et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Comm Med* 3(138), 2023. doi: 10.1038/s43856-023-00360-3, distribuito con licenza internazionale CCA 4.0.

L'IA è stata utilizzata anche per meglio comprendere e definire l'eterogeneità del DMT2. Infatti, sebbene la diagnosi di questa patologia richieda semplicemente il riscontro di livelli di glucosio al di sopra della norma, gli individui affetti da DMT2 differiscono notevolmente in termini di rapidità di progressione della malattia, risposta alle terapie farmacologiche, sviluppo di complicanze (15). La *American Diabetes Association* (ADA) e la *European Society for the Study of Diabetes* (EASD) hanno istituito una Iniziativa per la Medicina di Precisione nel Diabete (PMDI) nel 2018 allo scopo di migliorare la prevenzione e la cura del diabete attraverso la medicina di precisione. Nell'ambito della PMDI, una recente revisione della letteratura ha identificato due ampi approcci di sottoclassificazione del DMT2, uno più semplice, basato su semplici caratteristiche cliniche come BMI, età alla diagnosi, livelli di lipidi, e uno più complesso che utilizza approcci di *machine learning* che possono essere anche implementati da dati genetici. Entrambi gli approcci richiedono ulteriori studi per essere validati ma i dati finora disponibili supportano la premessa che la sottoclassificazione del DMT2 possa essere clinicamente rilevante (16). Nello specifico, uno degli approcci più citati e riprodotti è stato quello proposto dal gruppo scandinavo di Ahlqvist et al. (17), i quali, sfruttando un semplice algoritmo *K-means* (algoritmo di analisi dei gruppi partizionale che permette di dividere un insieme di soggetti in *k* gruppi in base alle loro caratteristiche), hanno identificato 4 sottotipi di DMT2 differenti per rapidità di progressione della malattia e rischio di sviluppare specifiche complicanze del diabete. Tuttavia, quando applicato ai dati degli studi ADOPT e RECORD, questo modello risulta meno capace di predire l'incidenza di malattia renale cronica o la risposta alla terapia farmacologica rispetto a semplici variabili singole quali il filtrato glomerulare e l'età della diagnosi, rispettivamente (18). Analogamente, uno studio condotto sui dati del Registro Nazionale Svedese ha riscontrato che sistemi predittivi basati su semplici caratteristiche cliniche sono più efficaci dei sistemi basati sulla suddivisione in rigidi sottogruppi al fine di predire il rischio di sviluppare le complicanze del diabete (19). In linea con queste osservazioni, Nair e colleghi hanno utilizzato un algoritmo *DDRTree* per distribuire in un albero bidimensionale le molteplici caratteristiche cliniche estratte dai dati di 23.137 pazienti con diabete all'esordio, consentendo quindi una associazione meno

rigida fra specifici fenotipi e il rischio di sviluppare complicanze (20).

Ad oggi, un numero esiguo di studi ha valutato la performance di un approccio basato sull'IA come guida per la prescrizione dei farmaci nel DMT2.

Recentemente, un modello Bayesiano non parametrico per predire l'efficacia a 12 mesi di SGLT-2 inibitori e agonisti del recettore del GLP-1 è stato sviluppato e validato utilizzando dati di 46.394 pazienti con DMT2, dimostrando che è possibile utilizzare semplici caratteristiche cliniche per individualizzare il trattamento ottenendo migliori risultati in termini di controllo glicemico e tollerabilità e riducendo il rischio a lungo termine di sviluppare complicanze microvascolari (21).

Invece, uno studio monocentrico italiano condotto su 82 pazienti non ha evidenziato differenze significative in termini di controllo glicemico a 3 mesi nella performance di uno strumento per il trattamento personalizzato (*Personalized Treatment Tool*), che teneva conto delle caratteristiche cliniche e del monitoraggio glicemico eseguito dai pazienti e delle peculiarità dei farmaci prescrivibili, rispetto alla pratica clinica standard (22).

SCREENING, PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE

La tecnologia diagnostica basata sull'intelligenza artificiale, tramite immagini mediche, dati qualitativi o fisiologici quantitativi, può essere impiegata per aumentare l'accessibilità degli esami diagnostici e supportare le decisioni cliniche per lo screening e la diagnosi delle complicanze correlate al diabete. In letteratura gli studi più rappresentati sono quelli sulla retinopatia diabetica, sulla neuropatia diabetica e sul piede diabetico (Fig. 3). Prospettive più innovative integrano dati biochimici, clinici e strumentali per una predizione più ad ampio spettro del rischio cardiovascolare (23).

Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica è la più frequente causa di cecità nei soggetti in età lavorativa nei paesi sviluppati (24), con una prevalenza strettamente collegata alla durata della malattia e ai livelli del controllo glicemico e pressorio. In termini di prevalenza i dati a disposizione sono molto esplicativi; una metanalisi di 35 studi condotti in tutto il mondo tra il 1980 e 2008, evidenzia come la retinopa-

Figura 3 ◆ Schema dell'applicazione dell'intelligenza artificiale (IA) basata sulle immagini in diabetologia



tia si manifesti in circa il 34,6% delle persone con diabete (6,96% sotto forma di retinopatia diabetica proliferativa, il 6,81% come edema maculare, con il 10,2% dei casi a rischio per la compromissione della vista (25). I sintomi ad essa associati compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate e ciò spesso limita l'efficacia del trattamento. In pazienti ancora asintomatici, una diagnosi precoce risulta dunque fondamentale per un tempestivo intervento che sarebbe in grado di prevenire la perdita del visus.

L'esame della retina comprende la fotografia del fondo retinico o l'osservazione del fondo dell'occhio (oftalmoscopia). La fotografia retinica, midriatica e non midriatica, ha mostrato una migliore sensibilità nello screening della retinopatia diabetica rispetto all'oftalmoscopia diretta e indiretta. L'esame del fondo oculare midriaticizzato a sette campi standard è stato a lungo considerato il gold standard per la valutazione del fondo oculare nei trial clinici sulla retinopatia diabetica. Tuttavia, questa procedura è troppo dispendiosa in termini di tempo e di costi e quindi non adeguata allo screening, per cui è preferibile un esame a minor numero di campi (da 2 a 4) oppure un

sistema di immagini a campo ultra-ampio, entrambi dotati di maggiore sensibilità. In tale contesto, l'IA potrebbe diventare uno strumento prezioso anche per semplificare l'accesso ai programmi di screening attraverso un approccio accurato e costo-efficace.

I recenti progressi tecnologici nel campo dello screening della retinopatia diabetica riguardano essenzialmente 3 categorie: il processo di acquisizione delle immagini, quello di analisi delle immagini e la valutazione della categoria di rischio.

I nuovi metodi di *acquisizione delle immagini* prevedono l'utilizzo di strumenti come l'oftalmoscopia confocale a scansione laser di tipo ultra-wide, che potrebbe fornire immagini di *migliore qualità e più ampie* senza necessità di dilatazione pupillare (26) o camere tradizionali portatili. A tal proposito, circa 35.000 pazienti sono stati sottoposti ad un esame del fondo dell'occhio nell'ambito del programma Indian Health Service-Joslin Vision Network, dimostrando che rispetto all'esame del fundus oculi a più campi, non midriatico, l'acquisizione di scansioni con campo ultra-ampio senza midriasi riduce in modo significativo il tasso di immagini non valutabili, aumentando

di converso la rilevazione dei segni di retinopatia diabetica (26). Inoltre, solo le immagini con campo ultra-ampio permetterebbero di identificare i casi di retinopatia di grado più avanzato, individuando lesioni nella periferia della retina in circa il 7% dei casi (27). Tali dati suggeriscono, quindi, i potenziali vantaggi nell'utilizzo di questo metodo di acquisizione delle immagini nel contesto dei programmi di screening di teleoftalmologia, grazie alla possibilità di fotografare il fondo oculare utilizzando lo smartphone. Oltre a già dimostrati vantaggi in termini di costo-efficacia, tale approccio acquisisce ulteriore valore in contesti o aree geografiche nei quali l'accesso a cure oftalmologiche è precluso o complesso (28).

Inoltre, stanno emergendo nuovi metodi per la valutazione del rischio che potrebbero anche beneficiare dell'implementazione dell'IA, come l'analisi dei film lacrimali e potenzialmente di alcuni mRNA, la cui efficacia clinica ed economica necessita però di maggiori evidenze (29). Questa mole di dati può essere oggi analizzata tramite processi automatizzati basati su sistemi di IA, che per mezzo di processi di *deep learning* sono oggi in grado di apprendere autonomamente e di migliorarsi con l'aumento del numero di immagini valutate. Un modello di *deep learning* ampiamente utilizzato è la CNN, basata su un livello di convoluzione, uno di pooling e uno completamente connesso. Essa può ricevere un'immagine in input, assegnare diversi gradi di importanza a diverse caratteristiche e differenziare una caratteristica da un'altra. Questo elimina la necessità di identificare manualmente le caratteristiche delle immagini, cosa che ha reso difficile l'automazione dell'analisi delle immagini retiniche in passato. Una tipica CNN contiene meccanismi paralleli di operazioni di convoluzione e pooling alternati tra loro: l'output dei livelli di convoluzione e pooling è costituito da caratteristiche di alto livello dell'immagine in input, utilizzate dal livello completamente connesso per classificare l'immagine in input in varie classi sulla base del dataset di addestramento (29).

Diversi studi hanno dimostrato un aumento della sensibilità e della specificità quando le CNN sono state utilizzate per la rilevazione della retinopatia diabetica (30). Algoritmi CNN tridimensionali sono stati impiegati anche per l'analisi delle immagini acquisite con *Optical Coherence Tomography* (OCT), dimostrando eccellenti livelli di accuratezza (31). In uno studio che ha analizzato con un modello di IA basato su CNN sia immagini derivanti

da retinografia che da OCT, l'elaborazione e l'analisi simultanea di entrambe le immagini miglioravano l'accuratezza dello screening della retinopatia diabetica e contribuivano alla rilevazione precoce dell'edema maculare (32). Tuttavia, chiari limiti di questi studi sono l'uso di dataset differenti e dimensioni campionarie relativamente limitate.

A fronte di indiscutibili vantaggi in termini di analisi dei dati e facilitazione dell'accesso dei pazienti allo screening, è d'altra parte anche chiaro che attualmente i sistemi per la rilevazione, classificazione e diagnosi automatizzate e assistite dal computer della retinopatia diabetica variano notevolmente in termini di progettazione, validazione, grado di autonomia e impiego clinico.

Neuropatia diabetica

La prevalenza della neuropatia diabetica è stimata superiore al 50% nel corso della vita di una persona con diabete (33-36). La forma più comune e quindi maggiormente responsabile di morbidità (36) è la neuropatia periferica (DPN), che riconosce un pattern di presentazione preciso e simmetrico in senso disto-proximale. I sintomi vanno da una perdita progressiva della sensibilità tattile e vibratoria, fino alla compromissione della percezione della temperatura e a una chiara sintomatologia dolorosa, per cui può essere richiesto un intervento farmacologico o di altro tipo (37). Considerando l'alta prevalenza della DPN e l'entità delle sue conseguenze, l'implementazione di strategie di screening efficaci nell'ambito della pratica clinica di routine è fondamentale per garantire la diagnosi precoce e quindi il trattamento tempestivo del dolore da DPN, prevenendo così la progressione e lo sviluppo di complicanze avanzate, tra cui l'amputazione degli arti e l'*exitus* (36). La diagnosi di DPN si basa principalmente su sintomi e segni clinici, ma nel tempo sono stati anche valutati questionari e scale facilmente utilizzabili in pratica clinica, tra cui il *Toronto Clinical Neuropathy Score* (38), la *Utah Early Neuropathy Scale* (39), la *Neuropathy Disability Scale* (40) o la *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (41). Allo stesso modo, esistono diverse scale validate per il dolore neuropatico e la sua gravità, tra cui il *McGill Pain Questionnaire* e la sua versione più recente e più breve nota come *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) (42). Il ricorso a test elettrofisiologici e visita neurologica è oggi invece riservato a forme di neuropatia periferica atipica, a esordio brusco, o per cui si sospetti una diversa eziologia (36).

Infatti, i test elettrofisiologici specialistici, come studi di conduzione nervosa, soglie termiche sensoriali quantitative o la biopsia cutanea richiedono lunghi tempi di attesa, sono poco specifici e scarsamente costo-efficaci (43). Da queste considerazioni si intuisce come uno screening su larga scala sia difficile da realizzare e ciò si traduce in outcomes sfavorevoli per il paziente, poiché non sono possibili una diagnosi e un trattamento precoci. Queste criticità sono però oggi superabili grazie all'impiego dell'IA: al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica dei test per la DPN sono stati sviluppati diversi algoritmi di *machine learning* che prendono in esami variabili di tipo qualitativo, fisiologico quantitativo e anatomico. I test di **qualità di vita** EuroQol-5 Dimensions (EQ5D) ed MNSI sono stati implementati in algoritmi di *machine learning* per la classificazione della DPN dolorosa e non dolorosa; tuttavia, questi primi studi sono caratterizzati da ridotta numerosità campionaria e validazione esclusivamente interna (44,45). Per quanto concerne l'analisi quantitativa, nei **test elettrofisiologici** la misurazione della soglia di percezione delle vibrazioni (VPT) è operatore dipendente; tuttavia, attualmente è in fase di sviluppo un sistema operatore-indipendente che collega un sensore VPT a un algoritmo di *machine learning* (46). Infine, algoritmi accurati basati su reti neurali possono prendere in esame **dati anatomici**, come scansioni di risonanza magnetica o immagini ecografiche dei nervi periferici, per diagnosticare la DPN dolorosa sulla base dell'architettura dei nervi, della connettività funzionale e del flusso sanguigno (47). Altre immagini anatomiche che possono essere elaborate da sistemi di IA sono quelle derivanti dalla microscopia corneale confocale (CCM). La perdita dei nervi corneali può precedere l'esordio clinico della neuropatia diabetica e correla con la sua gravità. Algoritmi di *deep learning* possono classificare automaticamente le immagini delle fibre nervose corneali ricavate da CCM, risultando in studi clinici preliminari strumenti promettenti per uno screening su larga scala, più veloce e meno invasivo rispetto a una biopsia cutanea tradizionale. Questo potrebbe garantire diagnosi e intervento precoci per la DPN. La DPN, se non correttamente diagnosticata e trattata, può portare alla formazione di ulcere al piede, per via della perdita progressiva della sensibilità protettiva. Attualmente, gli algoritmi avanzati di *machine learning* (anche implementati in delle app) sono in grado di rilevare e localizzare le ulcere diabetiche nelle immagini del pie-

de (48-49); questo è particolarmente utile in regioni dove non vi è disponibilità di personale sanitario con expertise nella gestione di queste lesioni o per l'auto ispezione da parte di pazienti con deficit visivi (47).

Un'altra manifestazione clinica della neuropatia diabetica, questa volta autonoma, è l'insensibilità all'ipoglicemia (50). Le ipoglicemie, specie se inavvertite, possono rappresentare non solo un notevole burden per il paziente, ma anche motivo di accesso in pronto soccorso e ricovero, con conseguente carico economico per il sistema sanitario nazionale (molto rilevante anche senza considerare i costi indiretti di un'ipoglicemia severa) (51). Per questo motivo, sono in studio diversi modelli di *machine learning* per predire e quindi prevenire le ipoglicemie, facendo riferimento a parametri misurabili tramite sensori del glucosio o specifiche apparecchiature, ma anche più semplicemente tramite *wearables* (smart band, smart watch, accelerometri), che rappresentano una miniera di dati utili per i modelli di IA. Alcuni parametri presi in esame sono la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco, la temperatura, la risposta galvanica della cute, l'elettroencefalogramma, i movimenti del paziente nella stanza registrati tramite videocamera (52). In un recente studio, le camere e i sistemi di *eye tracking* sviluppati dalle case automobilistiche sono stati integrati ai dati del sensore del glucosio per analizzare i comportamenti dell'automobilista per ridurre il rischio di ipoglicemia alla guida (53). È inoltre lecito aspettarsi che tra alcuni anni i pancreas artificiali *full closed-loop* saranno basati su modelli di IA (54).

Lo sviluppo continuo di questi algoritmi basati sull'IA rivestirà un ruolo centrale nella diagnosi della neuropatia diabetica come strumento di supporto clinico-diagnostico per i medici o come calcolatore di rischio o diagnosi online per i pazienti (55). I dati elaborati dagli algoritmi includeranno marcatori qualitativi sempre più specifici e dati quantitativi da immagini ad alta qualità, arrivando a precedere la diagnosi clinica e portando questi tool all'impiego per lo screening su larga scala, per consentire un intervento precoce nella neuropatia diabetica, nelle sue varie manifestazioni, atto a ridurre la morbilità.

Dal micro- al macrovascolare

I sistemi descritti per la rilevazione, classificazione e diagnosi assistite o automatizzate tramite IA delle complicanze del diabete mellito sono estremamente eteroge-

nei in termini di progettazione, validazione, livello di autonomia e utilizzo in ambito clinico. Ciononostante, con le tecnologie attualmente disponibili, vi sono già ad oggi indiscutibili vantaggi in termini di analisi dei dati e facilitazione dell'accesso dei pazienti allo screening, rendendo i test più economici e più rapidi rispetto a quelli eseguiti dal personale medico qualificato. Di contro, i maggiori limiti per una ampia applicazione in pratica clinica risiedono nella mancanza di ampi dataset, nella difficoltà nell'acquisire dati e immagini di alta qualità e nelle eterogeneità di classificazione dei vari algoritmi. Superati questi limiti e alla luce della correlazione tra complicanze micro- e macrovascolari, prospettive future potrebbero includere lo sviluppo di specifici software in grado di stimare in maniera accurata il rischio cardiovascolare della persona con diabete (56) integrando i dati antropometrici e biochimici tradizionali con elementi derivanti dal clustering del diabete e dallo screening del danno microvascolare mediato da sistemi di IA e *machine learning*, per esempio a partire dalla valutazione delle immagini della retina, intesa come una finestra aperta sulla struttura del microcircolo in toto.

RISCHI ASSOCIATI ALL'USO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN DIABETOLOGIA

I vantaggi derivanti dall'integrazione dell'IA in diabetologia sono indubbi, tuttavia numerose sono anche le sfide potenziali con cui il clinico deve e dovrà confrontarsi: è quindi giusto considerare entrambe le facce della medaglia, soppesando con attenzione rischi e benefici (57). Già oggi, per ottenere l'approvazione delle autorità regolatorie, è richiesta una prova scientifica dell'efficacia degli strumenti assistiti da IA in termini di sicurezza ed efficienza (58), sia per la gestione dei dati del paziente preso singolarmente, sia nell'ottica di più ampio respiro dei *big data*. Alcuni autori hanno tuttavia sottolineato i rischi relativi alla protezione della privacy e dei dati personali (59-60), evidenziando la necessità di maggiore trasparenza nel processo decisionale degli algoritmi utilizzati e richiedendo l'implementazione di rigorose linee guida normative sull'IA.

Un'altra problematica è rappresentata dalla necessità di implementare la conoscenza sugli strumenti di IA, tenendo conto della loro complessità intrinseca. C'è ad esempio il rischio di *bias* in specifici sottogruppi di popo-

lazione nel caso di addestramenti inappropriati all'uso degli algoritmi. La definizione delle responsabilità e la determinazione della responsabilità in caso di errori medici dovranno essere chiarite e stabilite da un punto di vista normativo e medico legale (61), poiché paradossalmente in alcuni casi l'IA potrebbe persino ridurre l'accuratezza diagnostica (62).

L'ottimizzazione rigorosa dei dati forniti all'IA è essenziale per evitare output fuorvianti (60), ma anche nello scenario più roseo e con uno sviluppo raffinato dell'IA, questa dovrà comunque infine rapportarsi con un essere umano, che ad oggi deve fare da filtro quando la decisione dell'IA possa provocare un danno o il decesso del paziente in caso di indicazioni inaccurate in decisioni critiche (57).

Un'altra problematica deriva dal fatto che ad oggi il tasso di accettazione dell'IA da parte dei medici e dei pazienti è ancora basso. In alcuni contesti è stato osservato che, nonostante la migliore efficienza diagnostica fornito dall'IA, i pazienti preferiscono i medici umani poiché l'IA non riesce ad andare incontro alle loro specifiche esigenze personali (genere, età e aspetti sociali, etnici ed etici) e percepiscono i medici che utilizzano l'assistenza dell'IA come meno competenti. D'altro canto, i medici possono non accettare l'implementazione dell'IA a causa della percezione di rischio del posto di lavoro e della perdita di controllo sulla cura dei pazienti. La scarsa fiducia e la mancanza di volontà di avvantaggiarsi del supporto dell'IA sia da parte del fornitore, sia da parte del ricevente della cura è un ostacolo significativo al suo utilizzo clinico (59, 63).

Sono quindi necessari ulteriori studi per valutare come incorporare gli strumenti digitali nella pratica clinica e implementare l'uso delle piattaforme digitali nei vari sistemi sanitari. Appare anche necessario riflettere sui possibili scenari, chiederci quali siano gli effetti complessivi prodotti da queste trasformazioni sul sistema salute per comprendere le conseguenze delle decisioni automatizzate sulle nostre vite, e poter utilmente integrare le strategie tradizionali con i nuovi strumenti di IA.

CONCLUSIONI

Le tecnologie basate sull'intelligenza artificiale stanno rivoluzionando la medicina cui siamo abituati, accelerando diagnosi accurate, personalizzando i trattamenti

ti e aprendo nuove frontiere nella ricerca medica. Più di qualsiasi altro operatore sanitario, il diabetologo ha già la giusta attitudine per abbracciare le innovazioni derivanti dall'impiego dell'IA: le specifiche competenze diabetologiche si sono affinate nel tempo per gestire al meglio una patologia complessa come il diabete mellito, raccogliendo e analizzando i dati e fenotipizzando i pazienti per garantire loro il miglior percorso di cura, personalizzando l'approccio, le strategie comunicative e gli strumenti da utilizzare in relazione alla persona che abbiamo di fronte.

Oggi gli operatori sanitari sono chiamati ad acquisire nuove competenze per essere in grado di gestire al meglio questi cambiamenti, comprendendone il potenziale e limitandone i rischi, ma soprattutto non snaturando, ma piuttosto preservando ed esaltando l'essenza di una professione che lega intimamente i componenti dei team diabetologici ai propri pazienti in quanto persone, per gestire insieme e nel migliore dei modi una patologia cronica, sfaccettata e complessa come il diabete mellito.

BIBLIOGRAFIA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 183, 2022. doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.109119.
2. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 356, 2017. doi: 10.1136/BMJ.I6538.
3. Musacchio N, Giancaterini A, Guaita G, Ozzello A, Pellegrini MA, Ponzani P, Russo GT, Zilich R, de Micheli A. Artificial intelligence and big data in diabetes care: A position statement of the Italian association of medical diabetologists. *J Med Internet Res* 22: e16922, 2020. doi: 10.2196/16922.
4. Scott IA. Machine Learning and Evidence-Based Medicine. *Ann Intern Med* 169: 44-46, 2018. doi: 10.7326/M18-0115.
5. Eghbali-Zarch M, Tavakkoli-Moghaddam R, Esfahani-an F, Sepehri MM, Azaron A. Pharmacological therapy selection of type 2 diabetes based on the SWARA and modified MULTIMOORA methods under a fuzzy environment. *Artif Intell Med* 87: 20-33, 2018. doi: 10.1016/J.ARTMED.2018.03.003.
6. Nielsen KB, Lauthrup ML, Andersen JKH, Savarimuthu TR, Grauslund J. Deep Learning-Based Algorithms in Screening of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review of Diagnostic Performance. *Ophthalmol Retina* 3: 294-304, 2019. doi: 10.1016/J.ORET.2018.10.014.
7. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42: 1593-1603, 2019. doi: 10.2337/DCI19-0028.
8. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AYS, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. Contribution of the IMIA Social Media Working Group. *Yearb Med Inform* 9: 21-26, 2014. doi: 10.15265/IY-2014-0004.
9. Klompas M, Eggleston E, McVetta J, Lazarus R, Li L, Platt R. Automated detection and classification of type 1 versus type 2 diabetes using electronic health record data. *Diabetes Care* 36: 914-921, 2013. doi: 10.2337/DC12-0964.
10. Roberto G, Leal I, Sattar N, Loomis AK, Avillach P, Egger P, Van Wijngaarden R, Ansell D, Reisberg S, Tammesoo ML, et al. Identifying Cases of Type 2 Diabetes in Heterogeneous Data Sources: Strategy from the EMIF Project. *PLoS One* 11: e0160648, 2016. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0160648.
11. Rodríguez-Rodríguez I, Chatzigiannakis I, Rodríguez JV, Maranghi M, Gentili M, Zamora-Izquierdo MÁ. Utility of Big Data in Predicting Short-Term Blood Glucose Levels in Type 1 Diabetes Mellitus Through Machine Learning Techniques. *Sensors* 19: 4482, 2019. doi: 10.3390/S19204482.
12. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia* 62: 877-887, 2019. doi: 10.1007/S00125-019-4864-7.
13. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA* 319:1317-1318, 2018. doi: 10.1001/JAMA.2017.18391.
14. Naveed I, Kaleem MF, Keshavjee Id K, Guergachi A. Artificial intelligence with temporal features outperforms machine learning in predicting diabetes. *PLOS Digital Health* 2: e0000354, 2023. doi: 10.1371/JOURNAL.PDIG.0000354.

15. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes* 69: 2086-2093, 2020. doi: 10.2337/DBI20-0001.
16. Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schön M, Sevilla-Gonzalez M, Prystupa K, Wang CC, Kreienkamp RJ, Cromer SJ, Rooney MR, et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Communications Medicine* 3: 1-19, 2023. doi: 10.1038/s43856-023-00360-3
17. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, 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. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
18. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AC, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 442-451, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7.
19. Lugner M, Gudbjörnsdóttir S, Sattar N, Svensson AM, Miftaraj M, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Franzén S. Comparison between data-driven clusters and models based on clinical features to predict outcomes in type 2 diabetes: nationwide observational study. *Diabetologia* 64: 1973-1981, 2021. doi: 10.1007/S00125-021-05485-5/TABLES/2.
20. Nair ATN, Wesolowska-Andersen A, Brorsson C, Rajendrakumar AL, Hapca S, Gan S, Dawed AY, Donnelly LA, McCrimmon R, Doney ASE, et al. Heterogeneity in phenotype, disease progression and drug response in type 2 diabetes. *Nat Med* 28: 982-988, 2022. doi: 10.1038/S41591-022-01790-7.
21. Cardoso P, Young KG, Nair ATN, Hopkins R, McGovern AP, Haider E, Karunaratne P, Donnelly L, Mateen BA, Sattar N, et al. Phenotype-based targeted treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *medRxiv* 2023. doi: 10.1101/2023.08.04.23293636.
22. Di Molfetta S, Laviola L, Natalicchio A, Leonardini A, Cignarelli A, Bonizzoni E, Acmet E, Giorgino F. Evaluation of a digital tool supporting therapeutic decision making for the personalized management of patients with type 2 diabetes not treated with insulin: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 203, 2023: doi: 10.1016/J.DIABRES.2023.110836.
23. Chun JW, Kim HS. The Present and Future of Artificial Intelligence-Based Medical Image in Diabetes Mellitus: Focus on Analytical Methods and Limitations of Clinical Use. *JKorean Med Sci* 38: doi, 2023: 10.3346/JKMS.2023.38.E253.
24. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 376: 124-136, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
25. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureaux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35: 556-564, 2012. doi: 10.2337/DC11-1909.
26. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 154, 2012: doi: 10.1016/J.AJO.2012.03.019.
27. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, Shikari H, Aiello LM, Sun JK, Aiello LP. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology* 122: 949-956, 2015. doi: 10.1016/J.OPHTHA.2015.01.008.
28. Zhang Y, Bai W, Li R, Du Y, Sun R, Li T, Kang H, Yang Z, Tang J, Wang N, et al. Cost-Utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in China. *Health Data Science* 2022. doi: 10.34133/2022/9832185.
29. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 337-347, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.
30. Lundervold AS, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Z Med Phys* 29: 102-127, 2019. doi: 10.1016/J.ZEMEDI.2018.11.002.
31. Zang P, Hormel TT, Wang X, Tsuboi K, Huang D, Hwang TS, Jia Y. A Diabetic Retinopathy Classification Framework Based on Deep-Learning Analysis of OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 11, 2022. doi: 10.1167/TVST.11.7.10.
32. Liu R, Li Q, Xu F, Wang S, He J, Cao Y, Shi F, Chen X, Chen J. Application of artificial intelligence-based dual-modality analysis combining fundus photography and optical coherence tomography in diabetic retinopathy screening in a community hospital. *Biomed Eng*

- Online 21: 1-11, 2022. doi: 10.1186/S12938-022-01018-2/FIGURES/6.
33. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA* 317: 825-835, 2017. doi: 10.1001/JAMA.2017.0686.
 34. Mather KJ, Bebu I, Baker C, Cohen RM, Crandall JP, DeSouza C, Green JB, Kirkman MS, Krause-Steinrauf H, Larkin M, et al. Prevalence of Microvascular and Macrovascular Disease in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes - A Comparative Effectiveness (GRADE) Study Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 165: 108235, 2020. doi: 10.1016/J.DIABRES.2020.108235.
 35. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, Orchard TJ, Lopes-Virella M, Lachin JM, Pop-Busui R. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 69: 1000-1010, 2020. doi: 10.2337/DB19-1046.
 36. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40: 136-154, 2017. doi: 10.2337/DC16-2042.
 37. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 27: 1458-1486, 2004. doi: 10.2337/DIACARE.27.6.1458.
 38. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24: 250-256, 2001. doi: 10.2337/DIACARE.24.2.250.
 39. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, Howard J, Smith AC. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 218-227, 2008. doi: 10.1111/J.1529-8027.2008.00180.X.
 40. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994. doi: 10.2337/DIACARE.17.11.1281.
 41. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, Feldman EL. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med* 29: 937-944, 2012. doi: 10.1111/J.1464-5491.2012.03644.X.
 42. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, Jensen TM, Finnerup NB, Jensen TS, Lauritzen T, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 41: 1068-1075, 2018. doi: 10.2337/DC17-2062.
 43. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *ADA Clinical Compendia* 2022: 1-32, 2022. doi: 10.2337/DB2022-01.
 44. Kazemi M, Moghimbeigi A, Kiani J, Mahjub H, Faradmal J. Diabetic peripheral neuropathy class prediction by multicategory support vector machine model: a cross-sectional study. *Epidemiol Health* 38: e2016011, 2016. doi: 10.4178/EPIH.E2016011.
 45. Haque F, Reaz MBI, Chowdhury MEH, Srivastava G, Ali SHM, Bakar AAA, Bhuiyan MAS. Performance Analysis of Conventional Machine Learning Algorithms for Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy Severity Classification. *Diagnostics (Basel)* 11, 2021. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS11050801.
 46. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol* 12: 295-302, 2018. doi: 10.1177/1932296817706375.
 47. Huang J, Yeung AM, Armstrong DG, Battarbee AN, Cuadros J, Espinoza JC, Kleinberg S, Mathioudakis N, Swerdlow MA, Klonoff DC. Artificial Intelligence for Predicting and Diagnosing Complications of Diabetes 17: 224-238, 2022. doi: 10.1177/19322968221124583.
 48. Goyal M, Reeves ND, Rajbhandari S, Yap MH. Robust Methods for Real-Time Diabetic Foot Ulcer Detection and Localization on Mobile Devices. *IEEE J Biomed Health Inform* 23: 1730-1741, 2019. doi: 10.1109/JBHI.2018.2868656.
 49. Yap MH, Chatwin KE, Ng CC, Abbott CA, Bowling FL, Rajbhandari S, Boulton AJM, Reeves ND. A New Mobile Application for Standardizing Diabetic Foot Im-

- ages. *J Diabetes Sci Technol* 12: 169-173, 2018. doi: 10.1177/1932296817713761.
50. Martín-Timón I, Cañizo-Gómez FJ del. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* (2015) 6:912. doi: 10.4239/WJD.V6.I7.912.
 51. Shi L, Fonseca V, Childs B. Economic burden of diabetes-related hypoglycemia on patients, payors, and employers. *J Diabetes Complications* 35, 2021. doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2021.107916.
 52. Mujahid O, Contreras I, Vehi J. Machine Learning Techniques for Hypoglycemia Prediction: Trends and Challenges. *Sensors (Basel)* 21: 1-21, 2021. doi: 10.3390/S21020546.
 53. Lehmann V, Zueger T, Maritsch M, Kraus M, Albrecht C, Bérubé C, Feuerriegel S, Wortmann F, Kowatsch T, Styger N, et al. Machine learning for non-invasive sensing of hypoglycaemia while driving in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 25: 1668-1676, 2023. doi: 10.1111/DOM.15021.
 54. Lee S, Kim J, Park SW, Jin SM, Park SM. Toward a Fully Automated Artificial Pancreas System Using a Bioinspired Reinforcement Learning Design: In Silico Validation. *IEEE J Biomed Health Inform* 25: 536-546, 2021. doi: 10.1109/JBHI.2020.3002022.
 55. Baskozos G, Themistocleous AC, Hebert HL, Pascal MMV, John J, Callaghan BC, Laycock H, Granovsky Y, Crombez G, Yarnitsky D, et al. Classification of painful or painless diabetic peripheral neuropathy and identification of the most powerful predictors using machine learning models in large cross-sectional cohorts. *BMC Med Inform Decis Mak* 22, 2022. doi: 10.1186/S12911-022-01890-X.
 56. Oikonomou EK, Khera R. Machine learning in precision diabetes care and cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Diabetol* 22: 1-16, 2023. doi: 10.1186/S12933-023-01985-3/TABLES/1.
 57. Singareddy S, SN VP, Jaramillo AP, Yasir M, Iyer N, Hussein S, Nath TS, Singareddy S, SN VP, Jaramillo AP, et al. Artificial Intelligence and Its Role in the Management of Chronic Medical Conditions: A Systematic Review. *Cureus* 15, 2023. doi: 10.7759/CUREUS.46066.
 58. Lam TYT, Cheung MFK, Munro YL, Lim KM, Shung D, Sung JY. Randomized Controlled Trials of Artificial Intelligence in Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res* 24: e37188, 2022. doi: 10.2196/37188.
 59. Kasteleyn MJ, Versluis A, van Peet P, Kirk UB, van Dalen J, Meijer E, Honkoop P, Ho K, Chavannes NH, Talboom-Kamp EPWA. SERIES: eHealth in primary care. Part 5: A critical appraisal of five widely used eHealth applications for primary care – opportunities and challenges. *European Journal of General Practice* 27: 248-256, 2021. doi: 10.1080/13814788.2021.1962845.
 60. Rahimi SA, Légaré F, Sharma G, Archambault P, Zomahoun HTV, Chandavong S, Rheault N, Wong ST, Langlois L, Couturier Y, et al. Application of Artificial Intelligence in Community-Based Primary Health Care: Systematic Scoping Review and Critical Appraisal. *J Med Internet Res* 23(9): e29839, 2021. doi: 10.2196/29839.
 61. Reddy S, Fox J, Purohit MP. Artificial intelligence-enabled healthcare delivery. *J R Soc Med* 112: 22-28, 2019. doi: 10.1177/0141076818815510.
 62. Schachner T, Keller R, Wangenheim F v. Artificial intelligence-based conversational agents for chronic conditions: Systematic literature review. *J Med Internet Res* 22: e20701, 2020. doi: 10.2196/20701.
 63. Yin J, Ngiam KY, Teo HH. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res* 23, 2021. doi: 10.2196/25759.