



ANALISI DI BUSINESS INTELLIGENCE & MACHINE LEARNING:
CHOOSING GLUCOSE LOWERING TREATMENT IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS
ON THE BASIS OF PHENOTYPE: SGLT2i vs GLP1RAs



Awarded "One of the Ten Most Disruptive Technologies" by MIT Sloan



Recognized by Gartner as Cool Vendor in #AI Core Tech for 2020.

BACKGROUND

Numerosi trial clinici hanno evidenziato la capacità protettiva dalle complicanze cardiorenali nei pazienti con e senza DT2 degli o di SGLT2i and GLP1-ra. Basate su queste evidenze tutte le linee guida per il trattamento del DT2, nazionali ed internazionali, suggeriscono oggi il loro utilizzo nei pazienti a rischio o con di eventi CV, indipendentemente dal grado di controllo glicemico. Gli SGLT2i inoltre rappresentato i farmaci di prima linea nei pazienti con DT2 e MRC. Nonostante queste raccomandazioni, l'utilizzo degli SGLT2i and GLP1-ra è ancora molto basso.

Dal 2006 è attiva in Italia un'iniziativa di monitoraggio continuo della qualità della cura del diabete, promossa dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD Annali). L'iniziativa si è rivelata efficace nel migliorare gli indicatori di qualità dell'assistenza, valutati periodicamente attraverso misure standardizzate. Una rete di circa la metà dei centri diabetologici in Italia estrae periodicamente dati anonimi dalle cartelle cliniche elettroniche, utilizzando un software standardizzato.

In questo report sono stati analizzati i dati degli Annali AMD del 2023 sul diabete di tipo 2 (T2D).

Questi dati aggiornati mostrano che nel 2023 tra il 30 e 40% dei pazienti utilizzano farmaci innovativi (SGLT2i e gli GLP1-ra), tuttavia, in generale, meno della metà dei pazienti è in trattamento con questi farmaci quando siano presenti complicanze quali pregressi eventi cardiovascolari, malattia renale cronica o scompenso cardiaco, categorie nei quali sono specificatamente raccomandati.

Inoltre, mentre le raccomandazioni delle LG nei pazienti con malattia renale cronica o scompenso cardiaco sono ben definite, non vi sono chiare indicazioni da parte delle LG su quale classe considerare come prima scelta nei pazienti senza tali complicanze. A tale riguardo, la fenotipizzazione dei pazienti in trattamento con l'una o l'altra classe entro ciascuna categoria raccomandata dalle LG potrebbe fornire importanti elementi per superare eventuali atteggiamenti di inerzia terapeutica.

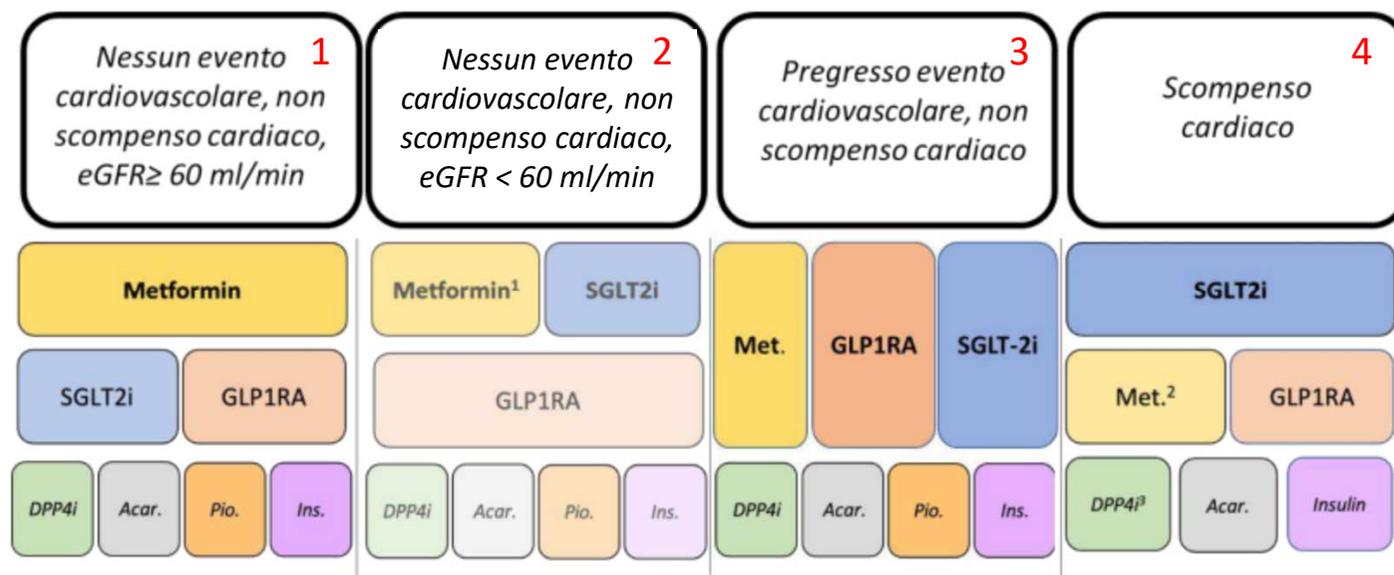
I dati degli Annali AMD, grazie alla loro ricchezza di informazioni "updated", combinati con le più moderne metodiche di analisi con intelligenza artificiale, offrono l'opportunità di esplorare questi aspetti.

SCOPO DELL'ANALISI

Studiare quali sono i criteri utilizzati dai Diabetologi italiani per la prescrizione (o non prescrizione) degli SGLT2i and GLP1-ra in un'ampia popolazione di pazienti con DT2.

TIPO DI ANALISI E CATEGORIE DI PAZIENTI

Si tratta di un'analisi trasversale che ha l'obiettivo di fenotipizzare i pazienti con DT2 su cui è più probabile che venga prescritto GLP1-ra o SGLT2i in quattro sottogruppi specifici di pazienti, sottogruppi indicati dalle linee guida ADA:



- 1) pazienti con eGFR ≥ 60, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso;
- 2) pazienti con eGFR < 60, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso;
- 3) pazienti con malattia coronarica accertata e/o evento pregresso (ictus/infarto), ma no scompenso;
- 4) pazienti con scompenso.

SOTTOPROGETTI E APPROCCIO ALL'ANALISI

SOTTOPROGETTO 1: ANALISI DESCRITTIVA (FOTOGRAFIA)

Effettuata con strumenti di business intelligence: vengono analizzate, all'interno di ciascuno dei 4 gruppi di pazienti, circa 20 variabili di tipo clinico/anagrafico. Vengono ulteriormente distinti i sottogruppi di pz a cui è stato prescritto GLP1-ra o SGLT2i.

SOTTOPROGETTO 2: ANALISI PREDITTIVA (FENOTIPIZZAZIONE BASATA SUL MACHINE LEARNING)

Effettuata con un algoritmo di ML chiamato Logic Learning Machine (LLM) di Rulex che, a differenza degli algoritmi "black-box", implementa un ML "explainable" trasparente, basato su reti neurali a commutazione per il data mining supervisionato. Senza conoscenze a priori sui dati, la LLM crea modelli di classificazione selezionando in automatico, ed esplicitandole in tempo reale, le variabili più rilevanti correlate al fenomeno analizzato. Inoltre, per le variabili identificate, la LLM evidenzia anche se esistano specifici valori soglia associati a determinati outcome.

Per quest'analisi sono stati sviluppati 4 modelli di classificazione, uno per ciascuno dei 4 gruppi di pazienti, con l'obiettivo di individuare le variabili associate ad una maggiore/minore probabilità di prescrizione di SGLT2i o GLP1-ra. Inoltre, per le variabili identificate, sono stati ricercati i valori soglia associati ad una maggiore/minore probabilità di prescrizione di SGLT2i o GLP1-ra.

AUGMENTED INTELLIGENCE: L'INTEGRAZIONE FRA GLI STRUMENTI DI MACHINE LEARNING E LE TECNICHE DI BUSINESS INTELLIGENCE

L'approccio utilizzato si basa sull'integrazione, e quindi la possibilità di confrontare, i risultati prodotti con l'intelligenza artificiale ('espliciti e spiegabili') e quelli prodotti con la business intelligence e con le tecniche di analisi statistica tradizionale. Si sfrutta la LLM per identificare correlazioni (pattern), anche in presenza di un numero elevato di variabili e combinazioni complesse, mantenendo il pieno controllo sulla conoscenza generata. I risultati espliciti della AI vengono verificati e validati con analisi di tipo descrittivo e statistico, operando nella modalità detta "Augmented Intelligence", dove l'intelligenza artificiale potenzia, ma non sostituisce, il giudizio umano.

POPOLAZIONE IN STUDIO

Annali AMD 2023 -Diabete tipo 2; ≥ 18 anni al basale.

Parametri di selezione: tutti i pazienti inclusi nel database AMD per cui sia rilevata almeno una **visita negli anni 22/23**. Utilizzo di tutte le variabili disponibili nel file-dati AMD.

- 1) pazienti con $eGFR \geq 60$, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso
N= 76.302 (47% GLP1-ra, 53% SGLT2i; 61% maschi)
- 2) pazienti con $eGFR < 60$, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso
N= 25.531 (36% GLP1-ra, 64% SGLT2i; 55% maschi)
- 3) pazienti con malattia coronarica accertata e/o evento pregresso (ictus/infarto), ma no scompenso
N= 20.003 (36% GLP1-ra, 64% SGLT2i; 74% maschi)
- 4) pazienti con scompenso
N= 17.366 (30% GLP1-ra, 70% SGLT2i; 65% maschi)

SINTESI DEI RISULTATI PER I 4 GRUPPI:
CARATTERISTICHE PAZIENTI,
VARIABILI RILEVANTI E RELATIVI VALORI SOGLIA

LE VARIABILI PIÙ RILEVANTI NEI 4 GRUPPI

L'elenco riporta le variabili utilizzate dal machine learning per caratterizzare la scelta tra i due farmaci.

Nella tabella sono indicati i valori soglia relativi alla prescrizione di SGLT2i.

Per la prescrizione di GLP1-ra, i valori soglia sono complementari a quelli per SGLT2i, ma la caratterizzazione è meno definita, con una precisione inferiore nei modelli di previsione.

Si evidenzia che, pur con valori soglia differenti, le variabili più rilevanti sono spesso le stesse per i 4 gruppi.

VARIABILI	VALORI SOGLIA GRUPPO 1	VALORI SOGLIA GRUPPO 2	VALORI SOGLIA GRUPPO 3	VALORI SOGLIA GRUPPO 4
Età	>64	>72 età <82	>72 (età <84, lieve)	>75
Glicata	>6.7 glicata <8.1	>5.5 glicata <7.5	>5.8 glicata <7.3	<7.4
eGFR	<88	>38 eGFR <48	>33 eGFR <63	>31 eGFR <59
BMI	<30	<29	<27	<27
Sesso	M	M	M (lieve)	--
LDL	<84	>55 LDL < 76	Non rilevante	<65
Trigliceridi	<100	<120	<105	<105
Complicanze CV	Non rilevante	FA/FA+ipertensione	Non rilevante	Scomp. associato a malattia coronarica/FA

AFFIDABILITÀ COMPLESSIVA DEI MODELLI

I 4 modelli hanno un'affidabilità **complessiva** pari a:

- 57.2% (gruppo1) → performance bassa
- 65.4% (gruppo2) → performance media
- 65,5% (gruppo3) → performance media
- 70,4% (gruppo4) → performance buona

I modelli di tutti e 4 i gruppi, pur avendo gradi di affidabilità diversi, hanno in comune la caratteristica dello **SBILANCIAMENTO**: intercettano meglio le caratteristiche di uno dei due outcome. In quest'analisi questo si concretizza, per tutti e 4 i modelli, con una **buona affidabilità nella previsione di SGLT2i, mentre l'affidabilità nel prevedere la prescrizione di GLP1-ra è insufficiente.**

In particolare:

- Il **modello1**, è in grado di fare una prediction con precisione del **64% relativamente alla scelta di SGLT2i**, mentre non ha presentato buone performance nel prevedere la prescrizione di GLP1-ra.
- Il **modello2**, è in grado di fare una prediction con precisione del **70% relativamente alla scelta di SGLT2i**, mentre non ha presentato buone performance nel prevedere la prescrizione di GLP1-ra.
- Il **modello3**, è in grado di fare una prediction con precisione del **80% relativamente alla scelta di SGLT2i**, mentre non ha presentato buone performance nel prevedere la prescrizione di GLP1-ra.
- Il **modello4**, è in grado di fare una prediction con precisione del **83% relativamente alla scelta di SGLT2i**, mentre non ha presentato buone performance nel prevedere la prescrizione di GLP1-ra.

AFFIDABILITÀ SBILANCIATA DEI MODELLI: SPIEGAZIONE

Lo sbilanciamento dei modelli si concretizza nel fatto che l'algoritmo riesce a caratterizzare bene i driver prescrittivi di uno dei due farmaci (SGLT2i), ma non è in grado d'identificare combinazioni sistematiche per l'altro (GLP1-ra).

In particolare, per SGLT2i, il machine learning mostra una precisione da media a ottima nelle previsioni relative ai quattro gruppi analizzati (64%, 70%, 80% e 83%, rispettivamente). Al contrario, per GLP1-ra, le performance predittive sono molto basse, con precisioni pari a 47%, 54%, 34% e 31% nei quattro gruppi.

Questi risultati suggeriscono che l'algoritmo abbia rilevato pattern ricorrenti abbastanza stabili per SGLT2i, che è anche maggiormente rappresentato nel campione.

Invece, la difficoltà nel prevedere correttamente la prescrizione di GLP1-ra può dipendere dal fatto che **la prescrizione di GLP1-ra venga spesso effettuata anche in pazienti che non rientrano nel fenotipo predominante associato a questo farmaco.**

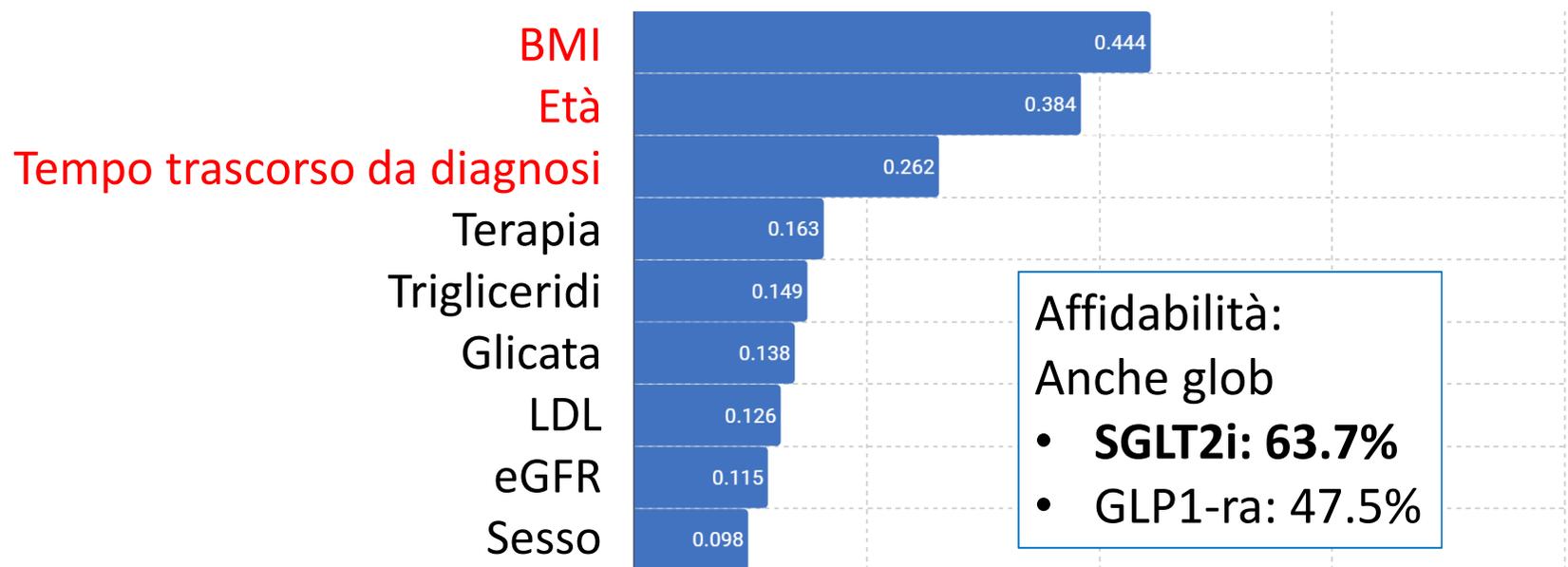
RISULTATI:
FOCUS SUI SINGOLI GRUPPI

GRUPPO1

pazienti con eGFR \geq 60, no malattia coronarica accertata,
no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso

MODELLO-1: AFFIDABILITÀ E RANKING DELLE VARIABILI PIÙ RILEVANTI

pazienti con eGFR \geq 60, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso



Questo elenco evidenzia, in ordine di rilevanza decrescente, le variabili che l'algoritmo utilizza per creare le regole di classificazione. Indipendentemente da eventuali 'valori soglia' individuati per le variabili, che vengono riportati nelle slide che seguono, è certo che queste variabili giochino un ruolo importante nelle regole di classificazione create dal machine learning.

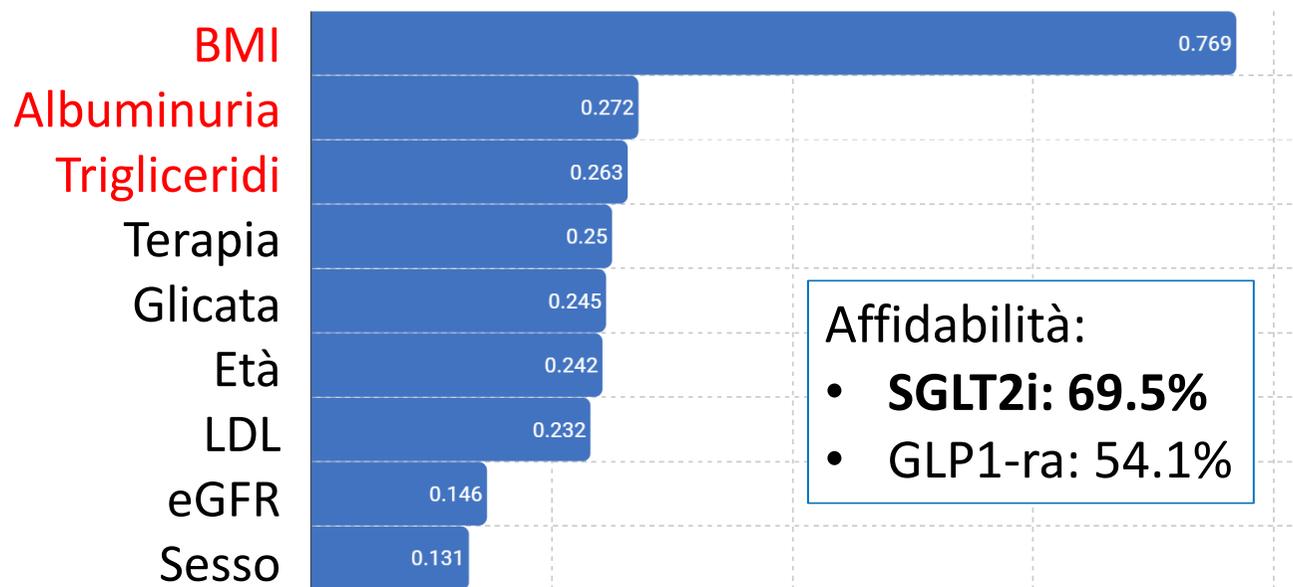
ALTRE VARIABILI CHE HANNO UN RUOLO NELLA CLASSIFICAZIONE, MA CON UN GRADO DI RILEVANZA MINORE: Intervallo medio visite, Micro_a, Insuline nella storia pz \geq 1, Macro_a, Neuropatia, Occhio, Tempo trascorso da diagnosi

GRUPPO2

pazienti con eGFR<60, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso

MODELLO-2: AFFIDABILITÀ E RANKING DELLE VARIABILI PIÙ RILEVANTI

pazienti con eGFR<60, no malattia coronarica accertata, no evento pregresso (ictus/infarto) e no scompenso



Questo elenco evidenzia, in ordine di rilevanza decrescente, le variabili che l'algoritmo utilizza per creare le regole di classificazione. Indipendentemente da eventuali 'valori soglia' individuati per le variabili, che vengono riportati nelle slide che seguono, è certo che queste variabili giochino un ruolo importante nelle regole di classificazione create dal machine learning.

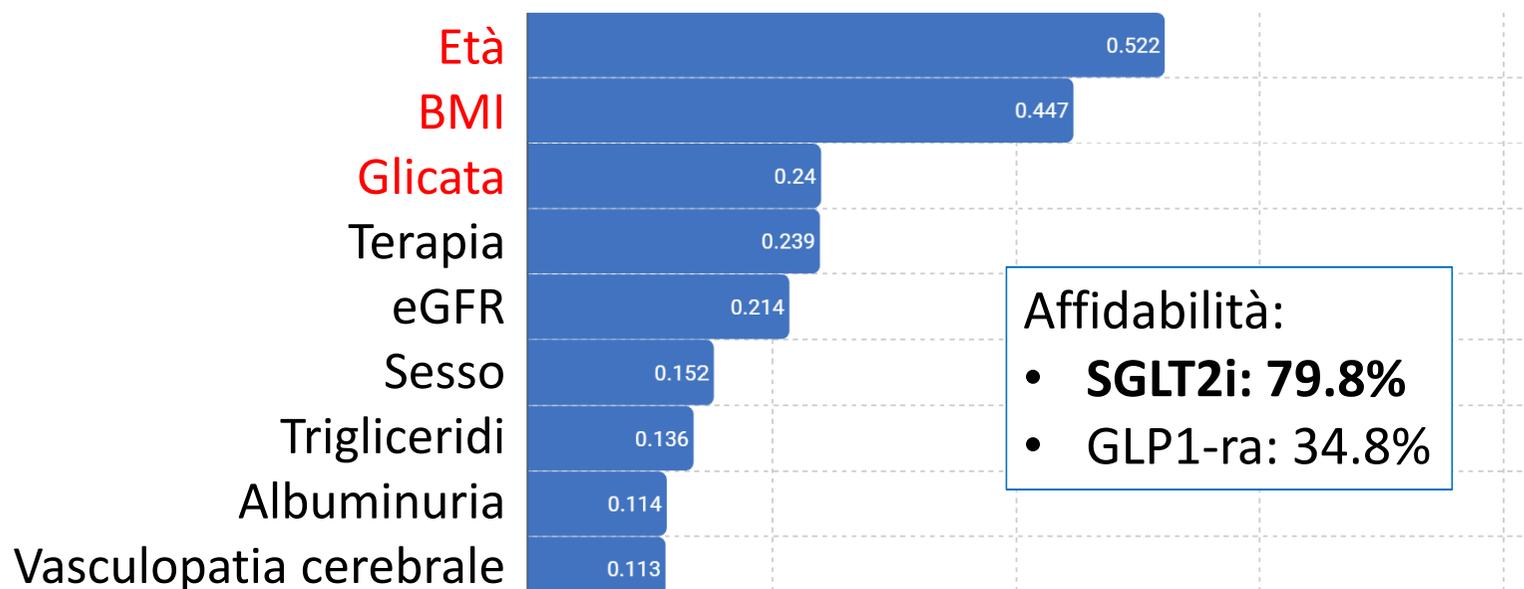
ALTRE VARIABILI CHE HANNO UN RUOLO NELLA CLASSIFICAZIONE, MA CON UN GRADO DI RILEVANZA MINORE: Intervallo medio visite, Presenza di statine, Complicanze cardiovascolari, Insuline nella storia pz, Complicanze renali, Patologie occhio

GRUPPO3

pazienti con malattia coronarica accertata e/o evento pregresso (ictus/infarto),
ma no scompenso

MODELLO-3: AFFIDABILITÀ E RANKING DELLE VARIABILI PIÙ RILEVANTI

pazienti con malattia coronarica accertata e/o evento pregresso (ictus/infarto), ma no scompenso



Questo elenco evidenzia, in ordine di rilevanza decrescente, le variabili che l'algoritmo utilizza per creare le regole di classificazione. Indipendentemente da eventuali 'valori soglia' individuati per le variabili, che vengono riportati nelle slide che seguono, è certo che queste variabili giochino un ruolo importante nelle regole di classificazione create dal machine learning.

ALTRE VARIABILI CHE HANNO UN RUOLO NELLA CLASSIFICAZIONE, MA CON UN GRADO DI RILEVANZA

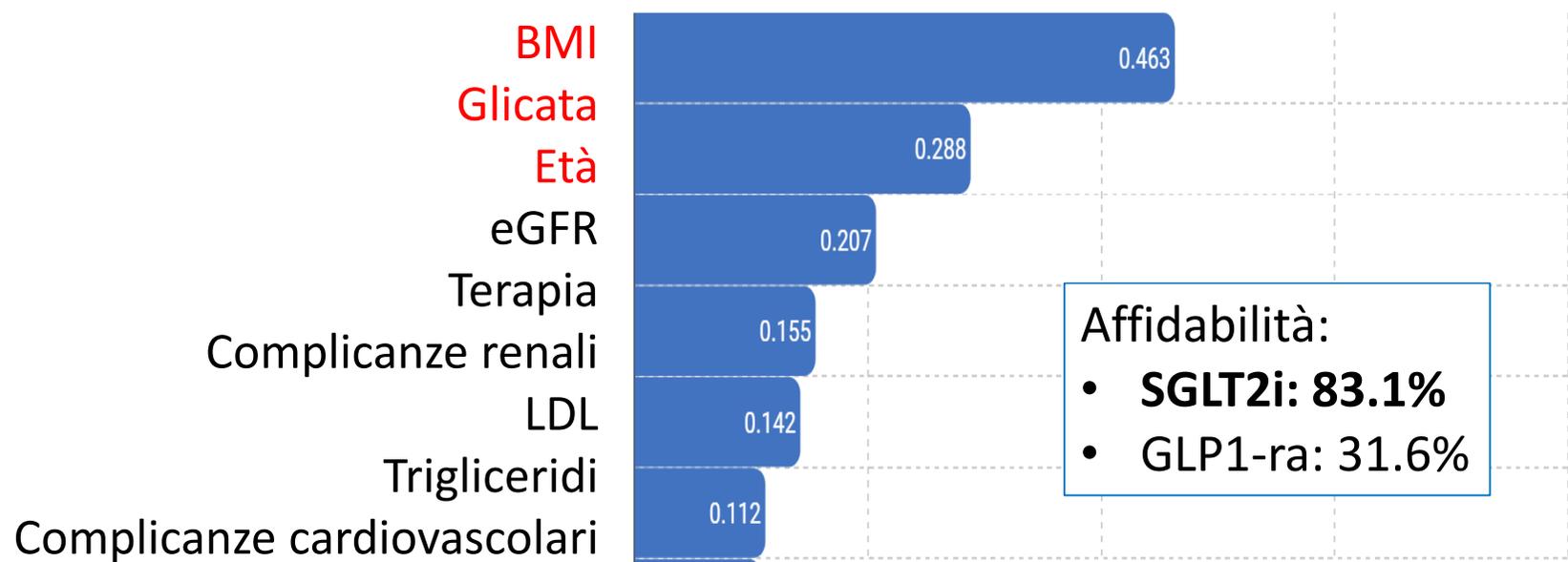
MINORE: scoreQ, Micro_a, Ipertensione si-no, Insuline nella storia pz , Macro_a

GRUPPO4

pazienti con scompenso

MODELLO-4: AFFIDABILITÀ E RANKING DELLE VARIABILI PIÙ RILEVANTI

pazienti con scompenso



Affidabilità:

- **SGLT2i: 83.1%**
- **GLP1-ra: 31.6%**

Questo elenco evidenzia, in ordine di rilevanza decrescente, le variabili che l'algoritmo utilizza per creare le regole di classificazione. Indipendentemente da eventuali 'valori soglia' individuati per le variabili, che vengono riportati nelle slide che seguono, è certo che queste variabili giochino un ruolo importante nelle regole di classificazione create dal machine learning.

ALTRE VARIABILI CHE HANNO UN RUOLO NELLA CLASSIFICAZIONE, MA CON UN GRADO DI RILEVANZA MINORE: Intervallo medio visite, Altre terapie (# da antiDT2), scoreQ, Micro_a, Albuminuria, Insuline nella storia del pz

Report realizzato grazie al contributo non condizionante di

