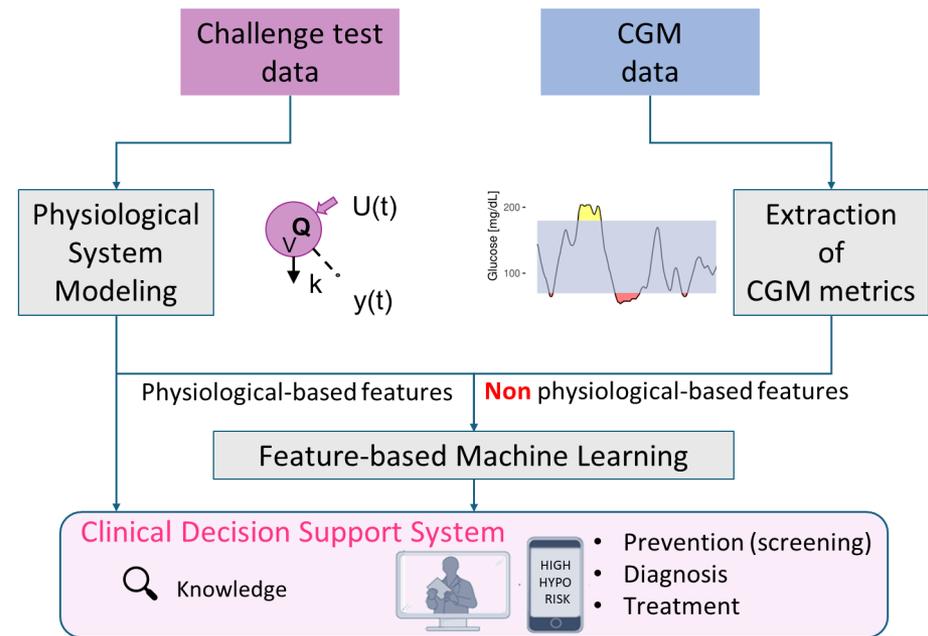


Università Politecnica delle Marche



«DIGITAL HEALTH TECHNOLOGIES TO IMPROVE DIABETES PREVENTION AND OPTIMIZE THERAPY: FROM MODEL-BASED APPROACHES TO FEATURE-BASED MACHINE LEARNING»



Il gruppo di lavoro

I vari studi si sono svolti all'interno del gruppo **Br3in**, che si occupa di tematiche di ricerca relative all'Ingegneria Biomedica presso il Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università Politecnica delle Marche (UNIVPM), sotto la supervisione:

- della **Dott.ssa Micaela Morettini** (UNIVPM), tutor
- della **Prof.ssa Laura Burattini** (UNIVPM), co-tutor
- del **Dott. Andrea Tura** (CNR di Padova), co-tutor



<https://br3in.dii.univpm.it/>




UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE



**Dott.ssa
Micaela
Morettini,**
Ricercatrice
UNIVPM



**Prof.ssa
Laura
Burattini,**
Professore
Ordinario
UNIVPM



**Dott. Andrea
Tura,**
Senior
Research
Scientist
CNR Padova



**Dott.ssa
Agnese
Piersanti,**
Assegnista
CNR Padova



**Dott.ssa
Libera L.
Del Giudice,**
Dottoranda
UNIVPM

E in collaborazione con:



LUNDS
UNIVERSITET

USC Viterbi

School of Engineering



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

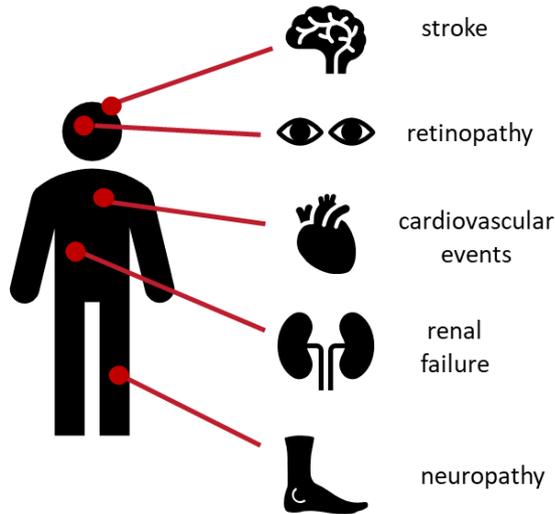
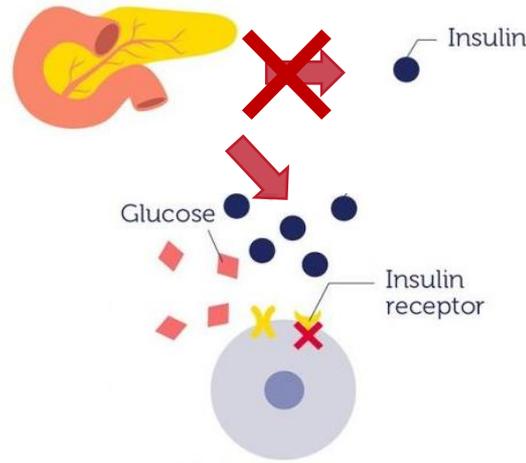


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Descrizione

Esistono tre tipi principali di diabete:

- Diabete di tipo 1 (T1D)
- Diabete di tipo 2 (T2D)
- Diabete gestazionale (GDM)

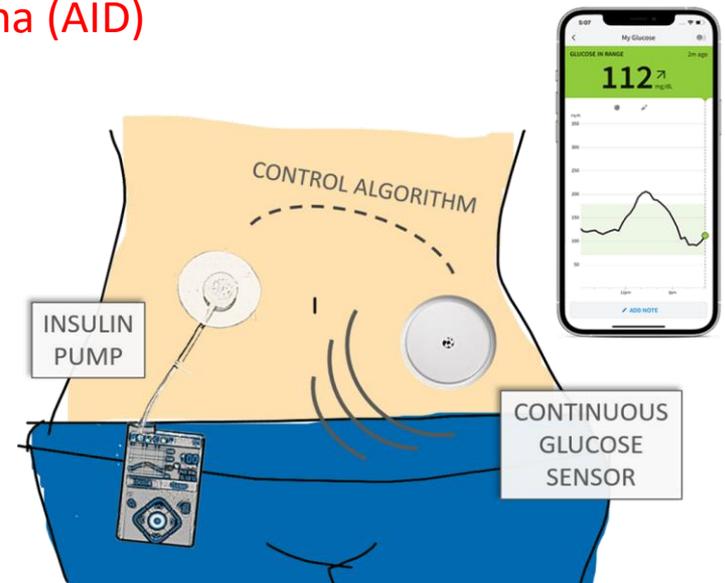


- Colpisce più di 463 milioni di persone e si prevede che la sua prevalenza aumenterà fino a 700 milioni di persone nel 2045
- Il suo onere socioeconomico copre il 10% della spesa sanitaria globale (760 miliardi di dollari)

Descrizione

Negli ultimi anni, **nuove tecnologie** sono state introdotte nel campo e hanno iniziato a migliorare la cura e la terapia del diabete, aprendo la possibilità di sviluppare sistemi di supporto alle decisioni cliniche (CDSS).

- Continuous glucose monitoring (CGM) devices
- Nuove insuline per somministrazione non invasiva (ad es. insulina per via inalatoria)
- Sistemi di somministrazione automatizzata di insulina (AID) personalizzati
- Microinfusori per insulina
- Sistemi ad ansa chiusa (es. pancreas artificiale)
- Telemedicina

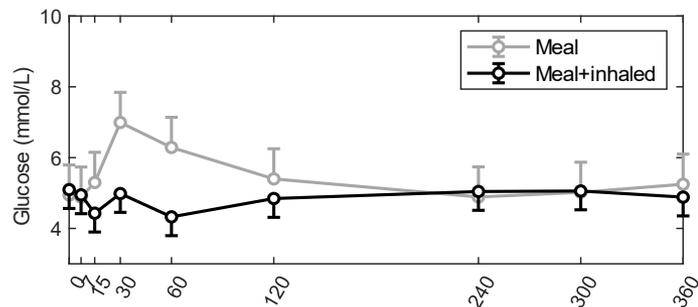


Descrizione

Diverse **fonti di dati** possono essere utilizzate nella formulazione di soluzioni per il diabete. Questi dati possono essere raccolti sia in contesti clinici che in condizioni di vita reale.

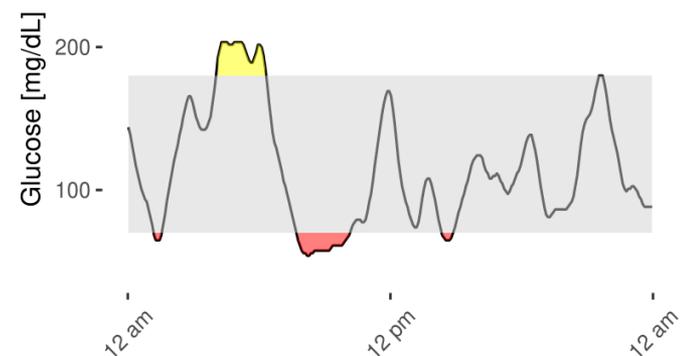
Challenge test data

- Esperimenti da 2 a 6 ore
- Dose di glucosio per via endovenosa o orale (IVGTT, OGTT) o somministrazione di pasti misti (MMTT)
- Da un massimo di 30 a un minimo di 3 campioni
- Vengono misurati il glucosio e talvolta l'insulina e altri peptidi/ormoni



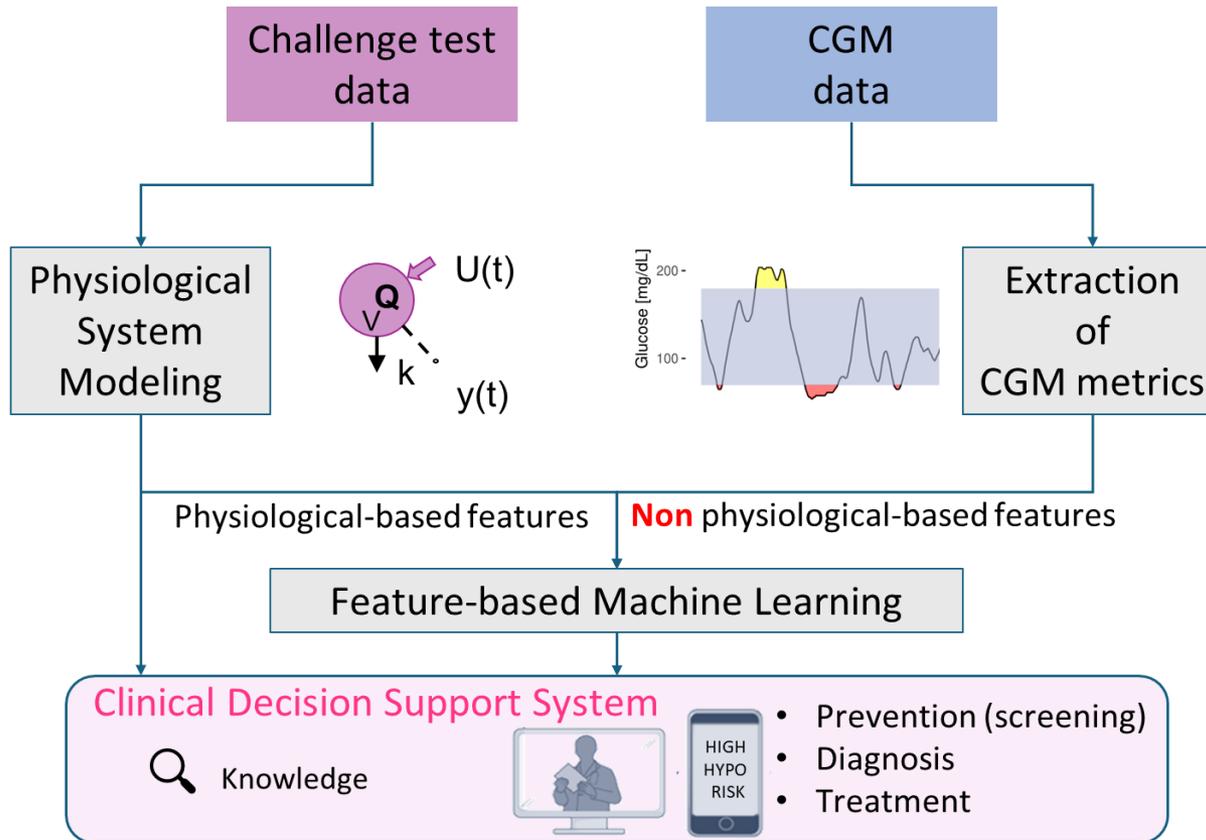
CGM data

- Durata del sensore da 5 giorni a 6 mesi
- Di solito condizioni di vita reale
- 288 campioni al giorno
- Misura solo il glucosio interstiziale



Obiettivi e destinatari del lavoro

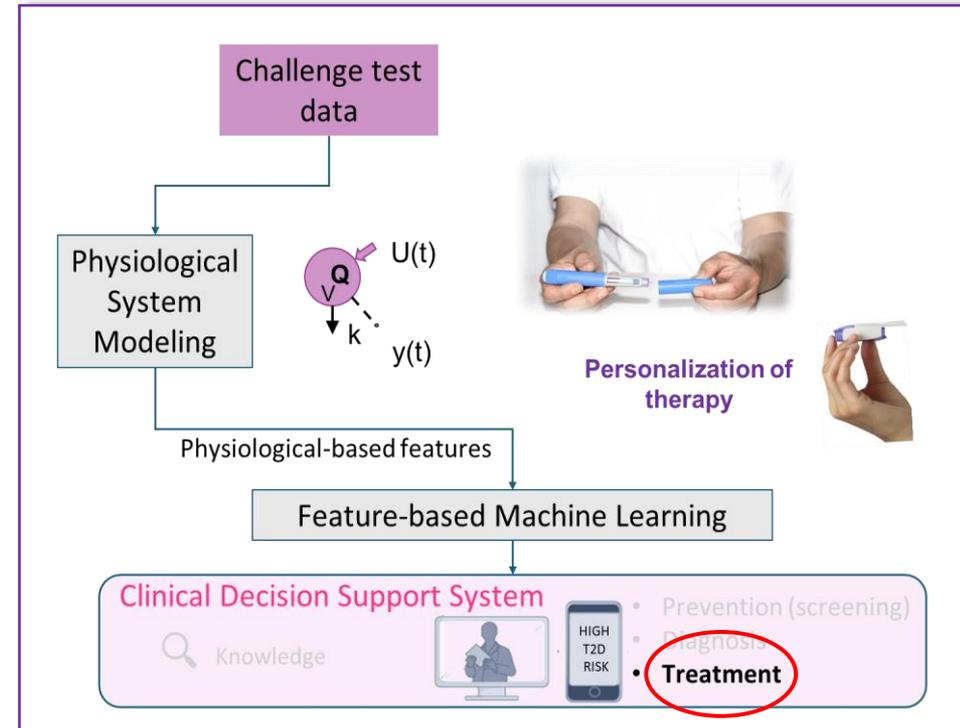
Quesito generale della ricerca: combinare approcci basati su modelli di sistema («model-based») e di apprendimento automatico nel campo delle tecnologie innovative di salute digitale per il diabete volte a migliorare la prevenzione della malattia e ad ottimizzarne la diagnosi e la terapia.



Obiettivi e destinatari del lavoro: project 1

- **Project 1:** nell'ambito della terapia farmacologica, l'obiettivo è stato quello della quantificazione di insulina esogena che arriva in circolo (**biodisponibilità**).
- tale approccio è volto a favorire la personalizzazione dei regimi terapeutici in **soggetti con diabete e sotto terapia insulinica**.

1



Fase 1: Sviluppo di un approccio in-silico basato sulla modellazione dinamica.

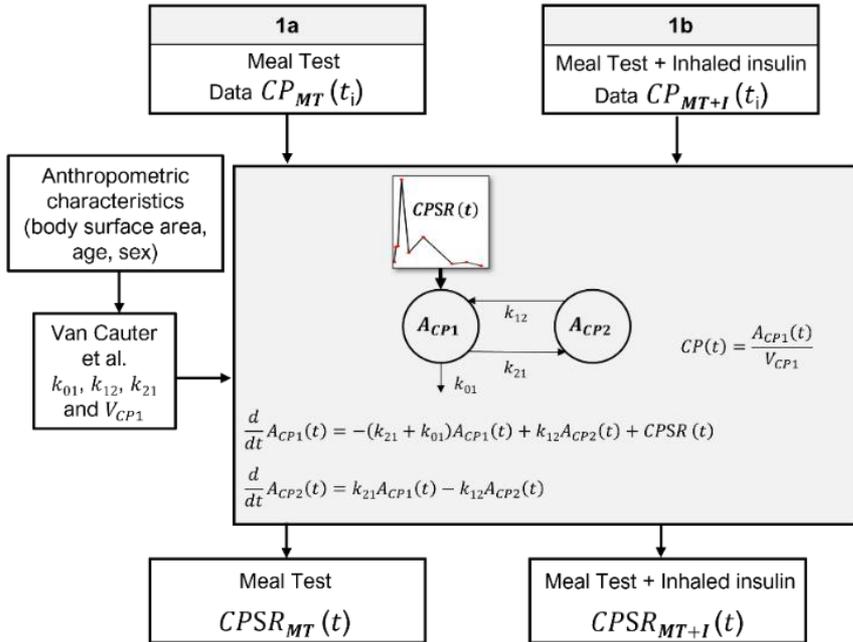
Fase 2: Applicazione dell'approccio ai dati del test di tolleranza ai pasti dopo somministrazione di insulina per via inalatoria.

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 1

METODO:

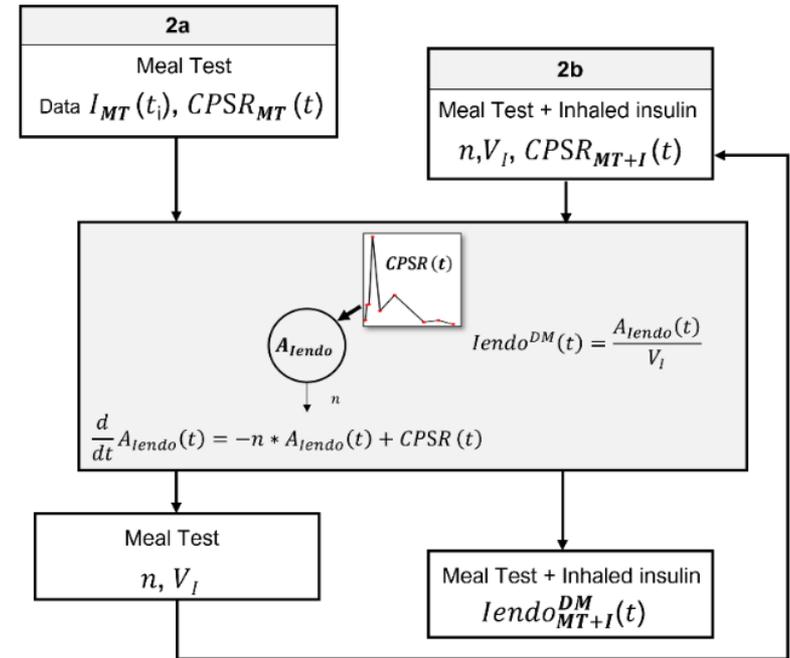
STEP 1

Estimation of C-peptide secretion rate as a piecewise linear function by fitting C-peptide plasma concentration



STEP 2

Estimation of n and V_I parameters of insulin kinetics by fitting meal test plasma insulin data (2a) and reconstruction of endogenous insulin $I_{endo}^{DM}(t)$ using the estimated n and V_I (2b)

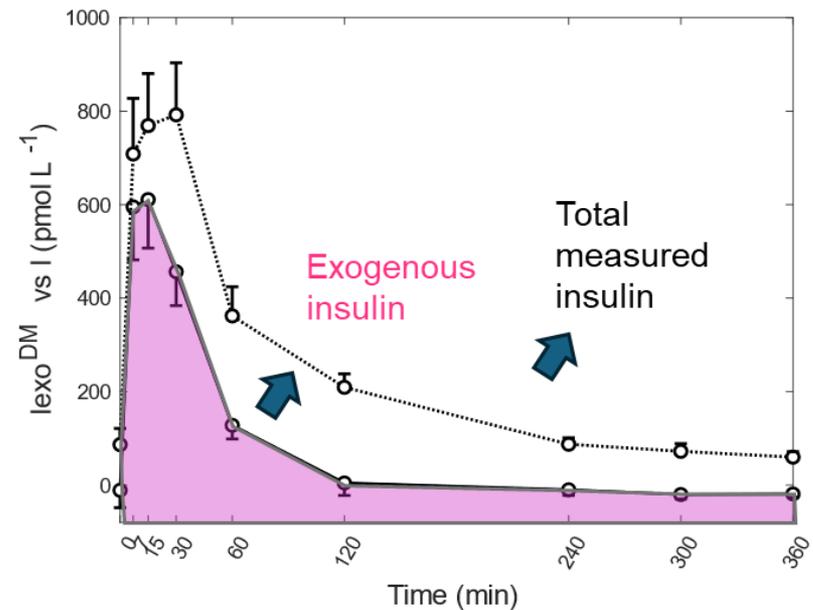
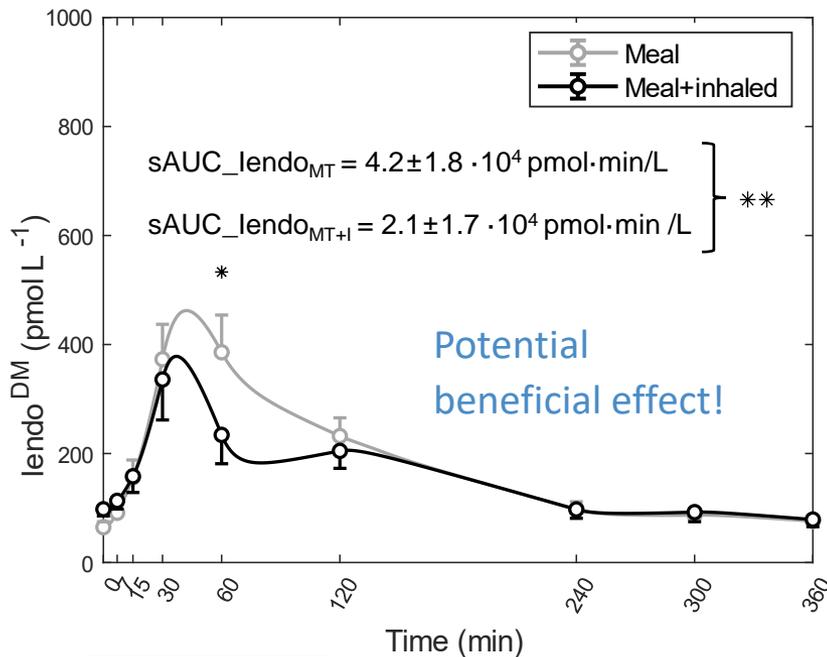


STEP 3

Prediction of exogenous insulin $I_{exo}^{DM}(t)$ by subtraction of endogenous insulin $I_{endo}^{DM}(t)$ from the measured plasma insulin $I_{MT+I}(t)$

Risultati: project 1

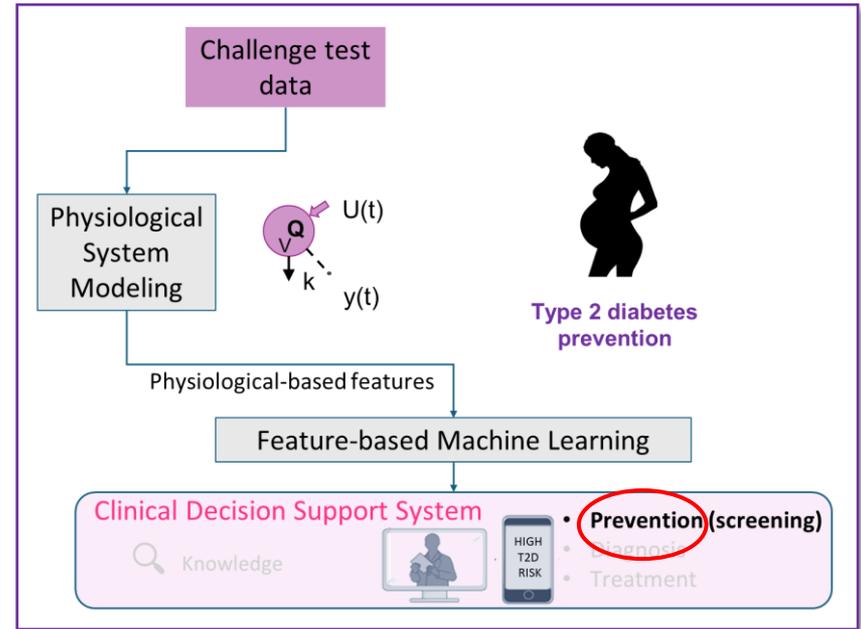
- Si è riusciti a stimare la quantità di **insulina esogena che arriva in circolo**;
- la secrezione endogena complessiva di insulina è risultata ridotta di un fattore due ($p < 0.01$) in seguito alla somministrazione di insulina per inalazione, dimostrando che la metodologia è utile per valutare l'effetto dell'insulina somministrata per via esogena sulla secrezione endogena.



Obiettivi e destinatari del lavoro: project 2

- **Project 2:** si è sviluppato un sistema di **prevenzione** digitale volto a identificare quali donne tra quelle che hanno avuto **diabete gestazionale in gravidanza** siano a maggior rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 più avanti nella vita.

2



Fase 1: sono stati utilizzati modelli matematici di nuova concezione o già disponibili per elaborare i dati da challenge test ed estrarre parametri con un chiaro significato fisiologico. “Model-based approach”

Fase 2: E' stata effettuata la selezione del parametro da estrarre in relazione ai dati disponibili.

Fase 3: Progettazione di un approccio basato su features.

L. Ilari, **A. Piersanti**, C. Göbl, L. Burattini, A. Kautzky-Willer, A. Tura and M. Morettini, "Unraveling the Factors Determining Development of Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus Through Machine-Learning Techniques," *Frontiers in Physiology*, 2022; 13:789219.

M. Morettini, **A. Piersanti**, L. Burattini, G. Pacini, C. Göbl, B. Ahrén and A. Tura, "Hepatic and Extrahepatic Insulin Clearance in Mice with Double Deletion of Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptors," *Biomedicines*, 2021; 9(8):973.

A. Piersanti, NHB. Abdul Rahman, C. Göbl, L. Burattini, A. Kautzky-Willer, G. Pacini, A. Tura and M. Morettini, "Model-Based Assessment of Hepatic and Extrahepatic Insulin Clearance from Short Insulin-Modified IVGTT in Women with a History of Gestational Diabetes " 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 2021, pp. 4311-4314.

L. L. Del Giudice, **A. Piersanti**, L. Burattini, A. Tura, and M. Morettini, "Individual estimation of physiological parameters of the glucose insulin regulatory system: a modeling approach for reduced sampling oral glucose tolerance test data," 11th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB), 2023, in press.

M. Morettini, **A. Piersanti**, C. Göbl, L. Burattini, and A. Tura, "Mathematical model of glucagon kinetics during an oral glucose tolerance test based on a dual regulation mechanism," 8th National Congress of Bioengineering (GNB), 2023.

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 2

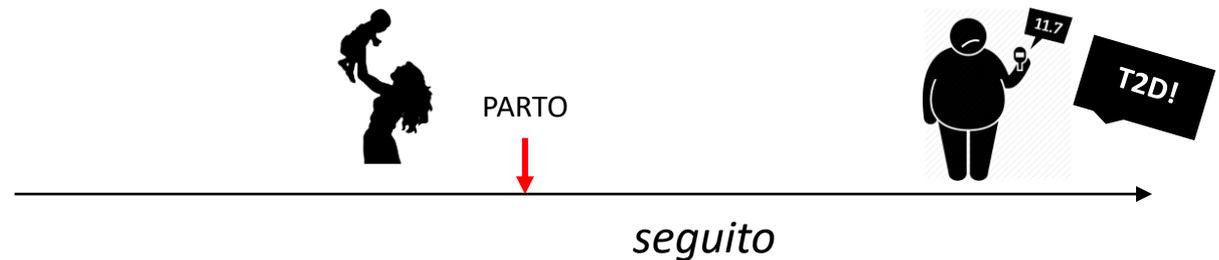
POPOLAZIONE STUDIATA:

78 donne che avevano il diabete gestazionale durante la gravidanza sono state analizzate:

- subito dopo il parto (4-6 mesi dopo la consegna)
- dopo un periodo di follow-up (fino a 7 anni)

Durante il periodo di follow-up alcune hanno sviluppato T2D fornendo così le seguenti etichette:

- 19 **PROG**
- 59 **NON-PROG**



- Tutte le donne sono state sottoposte a un test di tolleranza al glucosio per via endovenosa insulino-modificato (IM-IVGTT) poco dopo il parto con misurazione della concentrazione di glucosio, dell'insulina e del peptide C.

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 2

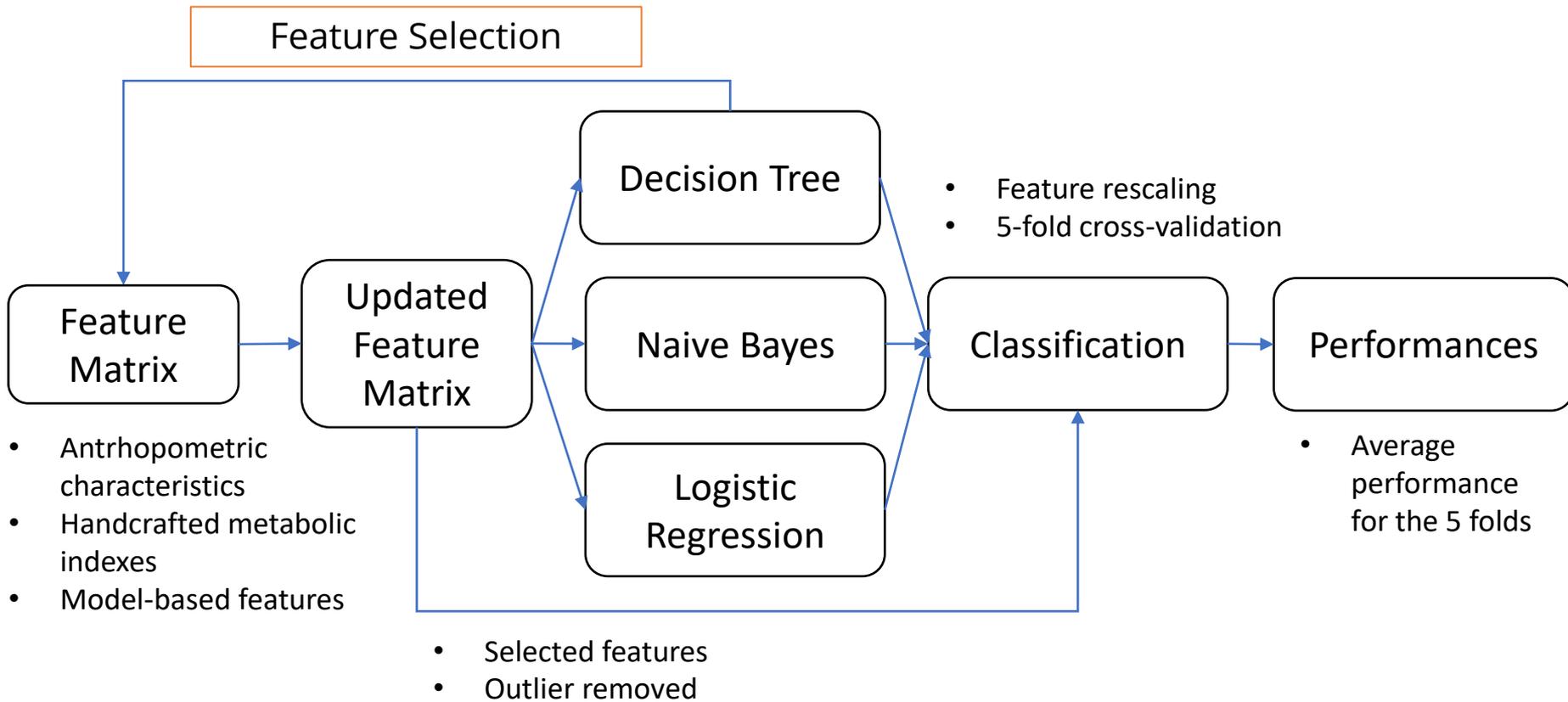
Le 35 feature incluse nel dataset generato

Name	Acronym	Unit
Age	age	years
Weight	BW	kg
Height	h	cm
Body mass index	BMI	kg/m ²
Basal glucose	g _b	mg/dL
Mean area under glucose curve	G _{MEAN}	mmol/L
Mean area under insulin curve	I _{MEAN}	pmol/L
Mean area under C-peptide curve	Cp _{MEAN}	pmol/L
Area under insulin curve during 1 st phase of test	AUC _{INS-1P}	pmol/L·min ⁻¹
Area under insulin curve during 2 nd phase of test	AUC _{INS-2P}	pmol/L·min ⁻¹
Disappearance rate of glucose before insulin injection	K _{G1}	%/min
Disappearance rate of glucose after insulin injection	K _{G2}	%/min
Insulin sensitivity	S _I	10 ⁻⁴ ·min ⁻¹ /(μU·mL ⁻¹)
Glucose Effectiveness	S _G	min ⁻¹
Distribution volume of glucose	V	L
Basal insulin effect of glucose effectiveness	BIE	10 ⁻³ ·min ⁻¹
Glucose effectiveness at zero insulin	GEZI	10 ⁻² ·min ⁻¹

Name	Acronym	Unit
Mean of suprabasal insulin in the interval 3-8 min	AIR	pmol/L
Mean of suprabasal C-peptide in the interval 3-8 min	ACPR	pmol/L
Disposition index	DI	min ⁻¹
Basal secretion rate	BSR	pM/min
β-cell responsivity to glucose	Φ _{1c}	pM/min/ (mg/dL)
Area under the secretion curve during the entire test	AUC _{SECR}	pmol
Area under the secretion curve during the 1 st phase of test	AUC _{SECR-1P}	pmol
Area under the secretion curve during the 2 nd phase of test	AUC _{SECR-2P}	pmol
Mean insulin clearance during the entire test	CL _{MEAN}	L·min ⁻¹
Mean insulin clearance during the 1 st phase of test	CL _{MEAN-1P}	L·min ⁻¹
Mean insulin clearance during the 2 nd phase of test	CL _{MEAN-2P}	L·min ⁻¹
Extra-hepatic insulin clearance	CL _P	L·min ⁻¹
Hepatic insulin clearance	FE _L	%
Peak insulin after glucose injection	I _{PEAK-FIRST}	μU/mL
Peak insulin after insulin injection	I _{PEAK-INJECT}	μU/mL
Peak C-peptide	C _{PEAK}	ng/dL
Glucose dose injected per kg of body weight	DOSE	g/kg

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 2

METODO:

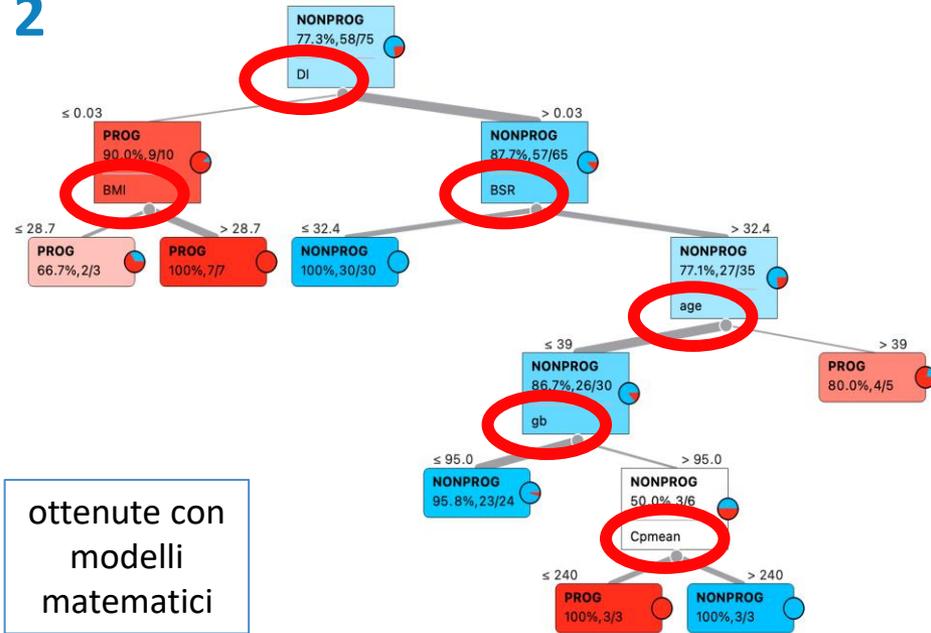


Risultati: project 2

- Project 2: il risultato principale è stato l'identificazione di feature rilevanti per la progressione verso il diabete di tipo 2 in donne con storia di diabete gestazionale:

- ✓ Disposition index (DI)
- ✓ Basal secretion rate (BSR)
- ✓ Area under the C-peptide curve (CpMEAN)
- ✓ Body mass index (BMI)
- ✓ Age
- ✓ Basal blood glucose (Gb)

ottenute con modelli matematici



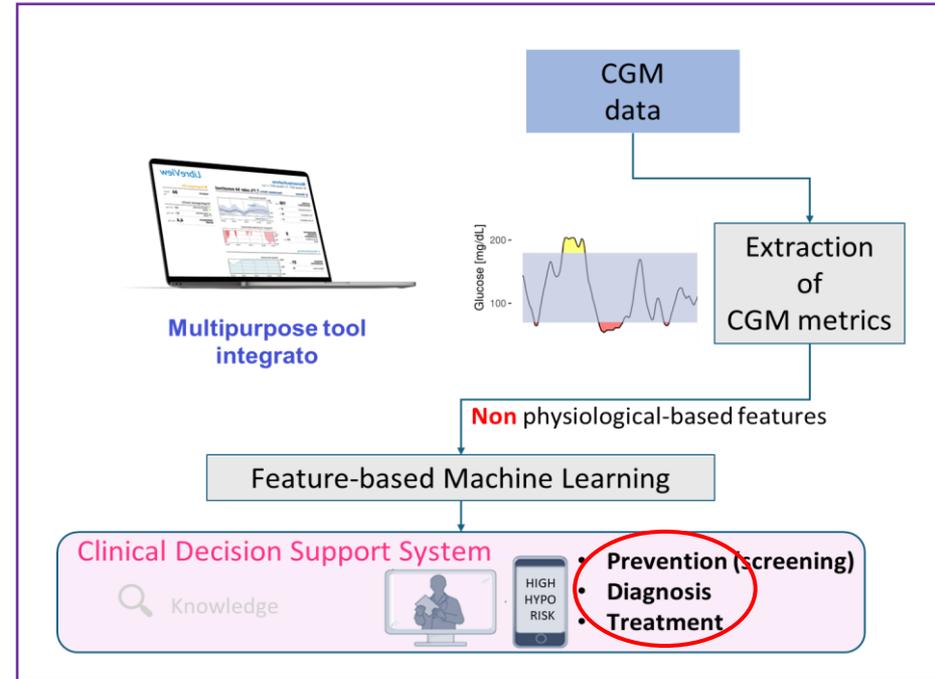
Metriche prestazioni	Algoritmo		
	Decision tree	Naïve Bayes	Logistic Regression
AUC	0.795	0.831	0.884
CA	0.827	0.813	0.840
Precision	0.830	0.854	0.834
Sensitivity	0.827	0.813	0.840
Specificity	0.700	0.821	0.662
F1	0.828	0.824	0.836

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 3

- **Project 3:** è stato esplorato il potenziale delle metriche estratte da dati CGM nello sviluppo di approcci feature-based, gettando le basi per uno **strumento di prevenzione e gestione integrato** avente come obiettivi:

3

- diagnosi innovativa da CGM in **soggetti con diabete/prediabete**
- identificazione precoce di complicanze (**soggetti con retinopatia**)
- previsione di ipoglicemie dovute a emodialisi o esercizio fisico, rispettivamente in **soggetti dializzati o con diabete di tipo 1**



Fase 1: L'uso delle funzionalità CGM è ancora nuovo e il loro potenziale non è ancora stato esplorato anche a causa delle difficoltà nel calcolo, quindi la standardizzazione è necessaria.

Fase 2: Progettazione di un approccio basato sulle features.

A. Piersanti, E. Creato, C. Goebel, A. Tura, L. Burattini, M. Morettini, "Identifying Differences in Postprandial Glycemic Responses of Normal and Type 2 Diabetic/Prediabetic Subjects using Continuous Glucose Monitoring" 2022 IUPESM World Congress, in press.

A. Piersanti, B. Salvatori, P. D'Avino, C. Göbl, L. Burattini, A. Tura and M. Morettini, " Diabetic Retinopathy Detection: a Machine-Learning Approach based on Continuous Glucose Monitoring Metrics," 11th IEEE

A. Piersanti, B. Salvatori, C. Göbl, L. Burattini, A. Tura, and M. Morettini, "A Machine-Learning Framework based on Continuous Glucose Monitoring to Prevent the Occurrence of Exercise-Induced Hypoglycemia in Children with Type 1 Diabetes, " 36th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2023, pp. 281-286.

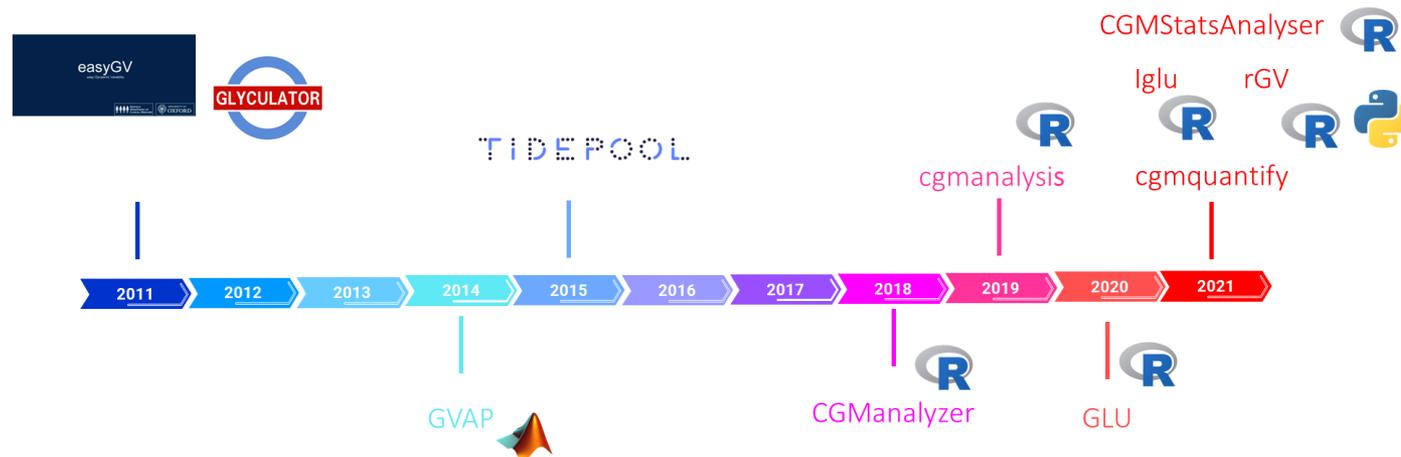
A. Piersanti, B. Salvatori, C. Göbl, L. Burattini, A. Tura and M. Morettini, "HIKE: a Composite Metric for Hypoglycemia Risk in Exercise Under Controlled Conditions.", ATTD), 2024

A. Piersanti, M. Morettini, B.Salvatori, C. Göbl, L. Burattini, S. Cristino, G. Mosconi, E. Mambelli and A. Tura, "Hemodialysis-Induced Hypoglycemia: a Machine-Learning Approach based on Continuous Glucose Monitoring Metrics to Understand the Risk for Upcoming Events.", ATTD, 2024

Obiettivi e destinatari del lavoro: project 3

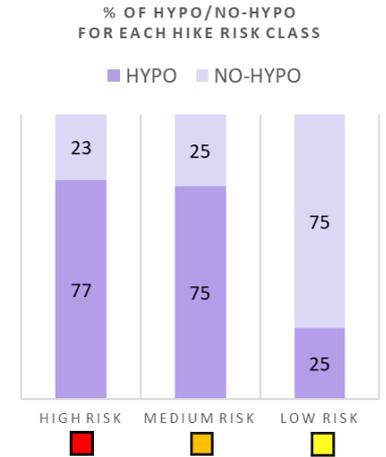
Standardizzazione delle metriche CGM

- Confronto in termini di:
 - Caratteristiche principali (open source, documentazione, ecc.)
 - Pre-elaborazione dei dati
 - Opzioni di visualizzazione
 - Metriche calcolate
 - Adesione ai consensi internazionali dell'American Diabetes Association del 2017 e del 2019
- Analisi della concordanza tra le metriche calcolate dai diversi software (12 in totale)



Risultati: project 3

- Project 3:** sono state **standardizzate 47 metriche** e le metriche CGM sono risultate informative per descrivere diverse condizioni: diagnosi innovativa, rilevamento di complicanze e previsione dell'ipoglicemia. Nell'ultimo caso, è stata formulata una metrica dedicata, denominata **HIKE**, che classifica il rischio che si verifichi ipoglicemia indotta da esercizio fisico.



Performance Metrics (%)

Algorithm	AUC	CA	PR	SE	SP	F1
Decision Tree	85.5	87.2	86.9	87.2	76.1	86.9
Gradient Boosting	82.1	78.7	78.7	78.7	68.1	78.7
Random Forest	78.1	74.5	74.5	74.5	61.7	74.5
Ada Boost	74.3	76.6	78.6	76.6	72.1	77.3

HYPO/NO-HYPO:
occorrenza di hypoglycemia/no-hypoglycemia

Algorithm	Performance Metrics (%)					
	AUC	CA	PR	SE	SP	F1
Decision Tree	78.0	79.3		66.7	86.5	

Reddy et al.⁵ utilizzando l'albero decisionale hanno ottenuto prestazioni di convalida simili o inferiori

Feature selezionate

- **M-value**
- **above_180**
- **above_250**
- **Max**

Osservazioni conclusive

- La valutazione della **biodisponibilità individuale** apre nuovi scenari nel campo della medicina di precisione che possono dare impulso alla progettazione di regimi terapeutici su misura.
- La modellazione del sistema fisiologico consente una **fine fenotipizzazione** dei dati.
- **Parametri basati su modelli** che possono essere usati come features per applicazioni di machine learning.
- Il vantaggio principale di affidarsi solo al CGM è nell'opportunità di garantire un **ampio screening**, grazie alla crescente diffusione dell'uso del CGM tra i pazienti con diabete e non solo...



Agnese Piersanti

a.piersanti@pm.univpm.it

*PhD in Ingegneria dell'Informazione – curriculum Ingegneria Biomedica,
Università Politecnica delle Marche (conseguito il 13 marzo 2024),
ora Assegnista di ricerca presso Istituto di Neuroscienze del CNR, Padova*