

# INDICE

ABSTRACT.....	1
1. INTRODUZIONE.....	1
2. OBIETTIVO .....	4
3. MATERIALI E METODI.....	4
4. RISULTATI.....	6
4.1. Diabete e Digital Health .....	6
4.2. Intelligenza Artificiale e Fasi Della Conoscenza.....	7
4.2.1. Applicazioni in ambito diabetologico dell'IA .....	11
4.2.2. Previsione, diagnosi e complicanze del diabete con IA.....	14
4.2.3. Diabete digitale .....	19
4.2.3.1. Monitoraggio continuo (CGM) e monitoraggio flash (FGM) del glucosio.....	22
4.3.3.2. Altri Dispositivi collegati .....	24
4.3.3.2. Tecnologia su Smartphone: App mobili.....	26
4.4. Somministrazione di Insulina .....	30
4.4.1. Penne e tappi di insulina “collegati” .....	32
4.4.2. Microinfusori insulinici.....	34
4.4.3. Pancreas artificiale e bioartificiale.....	35
4.5. Analisi e Raccolta Dati: Applicazione del Diatrend.....	36
4.6. Chronic Care Model .....	38
4.6.1. Chronic Care Model: analisi del modello di assistenza cronica .....	38
4.6.2. Intelligenza Artificiale e Chronic Care Model.....	41
5. CONCLUSIONI.....	43
6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....	44

## ABSTRACT

**Introduzione:** Le patologie croniche rappresentano una delle principali sfide per tutti i Sistemi sanitari e comportano un significativo impatto, tanto in termini epidemiologici quanto in termini economici. In particolare, il diabete mellito rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari dovuto alle complicanze della malattia e, altresì, all'inappropriatezza delle prestazioni, alla scarsa aderenza alla terapia, ai ricoveri inappropriati e/o evitabili, alle difficoltà d'accesso ai servizi e alla mancata gestione integrata del paziente diabetico.

Dette criticità implicano un inevitabile ripensamento dei modelli specifici di approccio sanitario, reso possibile, inoltre, dalla nascita di nuove tecnologie digitali e dall'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in campo medico.

**Obiettivo:** L'obiettivo della tesi è un'analisi sistematica dei nuovi sistemi di Intelligenza Artificiale in ambito diabetologico, i quali mirano ad un incremento dell'aderenza terapeutica del paziente affetto da diabete al fine di poter migliorare la qualità della vita e facilitare la gestione della malattia stessa. L'analisi è condotta in un'ottica prospettica di implementazione del modello assistenziale *Chronic Care Model*.

**Materiali e metodi:** La ricerca è stata condotta tramite revisione sistematica della letteratura medica relativa al periodo 2003-2023, a partire dalle principali banche dati, quali Pubmed, Chinal e Elsevier Sciencedirect, ampliando la ricerca attraverso siti internet. Il quesito di ricerca è stato formulato secondo la metodologia *PICO*.

**Risultati:** L'analisi condotta ha evidenziato la crescente prototipazione e sviluppo di nuovi strumenti di Digital Health, i quali ampliano notevolmente l'impatto delle tecnologie attive in ambito sanitario, con particolare riguardo all'ambito diabetologico. Dette tecnologie digitali, implementate da sistemi di Intelligenza Artificiale, hanno come obiettivo la diagnosi, il trattamento, il monitoraggio, il mantenimento in salute e il supporto agli stili di vita sani. La revisione sistematica ha interessato, altresì, i modelli specifici di approccio sanitario, da cui emerge la necessaria applicazione di modelli di cura "pro-attiva" e, in particolare, l'attuazione del modello assistenziale *Chronic Care Model*.

**Conclusion:** La crescente diffusione della patologia diabetica induce ad un approfondimento delle tecnologie in campo, sia in termini di ricerca sia in termini clinici ed assistenziali. La convivenza con questa patologia rende, dunque, necessaria l'adozione di comportamenti di auto-cura, che grazie all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale ne permette di prevenire le complicanze ad essa legate. Il modello assistenziale *Chronic Care Model* garantisce una relazione proattiva operatore-paziente permettendo al sistema sanitario di passare dal concetto di sanità d'attesa - e quindi di cura della malattia - ad un concetto di sanità di iniziativa - e quindi di prevenzione e formazione del paziente e dei caregivers.

**Parole chiave:** “*Artificial Intelligence*”, “*Diabetes management*”, “*Diabetes mellitus*”, “*Machine learning*”, “*Deep learning*”, “*Blood glucose*”, “*Healthcare*”, “*Chronic Care Model*”.

# 1. INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia metabolica che deriva da una disfunzione del sistema di regolazione dello zucchero nel sangue. La causa di questo fenomeno è da attribuire ad un malfunzionamento o ad un'insufficienza nella produzione di insulina, ormone che viene secreto dalle isole di Langerhans situate nel pancreas e che consente all'organismo di utilizzare il glucosio per la regolazione dei processi energetici all'interno delle cellule. La glicemia, concentrazione di glucosio presente nel sangue, in condizioni fisiologiche si attesta in un range di riferimento compreso tra 60 – 110 mg/dl ed alterazioni di tali valori possono portare ad una serie di complicazioni acute o croniche (Saiani L. & Brugnoli A, 2020). L'iperglicemia cronica, ad esempio, è associata a complicanze a lungo termine che comportano danni ai tessuti e insufficienza d'organo, con possibili conseguenze di riduzione dell'aspettativa di vita e persino morte (Contreras I. & Vehi J., 2018). Nel mondo si stimano oltre 530 milioni di adulti con diabete, numero destinato ad aumentare a 640 milioni nel 2030 (Ministero della Salute, 2022).

Il diabete si classifica, su base eziologica, nei seguenti sottogruppi: diabete di tipo 1 (T1D), diabete di tipo 2 (T2D), diabete mellito gestazionale (GDM). Si annoverano, altresì, ulteriori tipologie di diabete causate da: difetti genetici della beta-cellula (MODY, diabete neonatale, DNA mitocondriale), difetti genetici dell'azione insulinica (insulino-resistenza tipo A, leprecaunismo), malattie del pancreas esocrino (pancreatite, tumori, fibrosi cistica), endocrinopatie (acromegalia, Cushing, glucagonoma), farmaci o sostanze tossiche (glucocorticoidi, immunosoppressori, tiazidici, diazossido, farmaci per il trattamento HIV/AIDS), infezioni (rosolia congenita), immuno-mediazione e sindromi genetiche rare (Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friedereich) (AMD – SID, 2018).

Le persone con diabete di tipo 1 presentano una produzione di insulina gravemente compromessa e devono utilizzare l'insulina esterna esclusivamente per controllare la glicemia. Il trattamento del T1D richiede la somministrazione di una dose costante di insulina tramite iniezioni giornaliere multiple (MDI) o infusione sottocutanea continua (CSII) utilizzando una pompa.

Le persone con diabete di tipo 2, nel lungo periodo, presentano una resistenza insulinica, con conseguente perdita graduale della capacità di produzione adeguata dell'ormone. Esistono molte opzioni terapeutiche per le persone affette da T2D. Difatti, nelle fasi

iniziali della malattia, la terapia mira al miglioramento della secrezione o dell'assorbimento dell'insulina, cui segue la somministrazione di dosi esterne di insulina stessa. Il diabete mellito gestazionale (GDM) viene trattato in modo simile al T2D, ma solo durante la gravidanza, a causa delle interazioni tra l'insulina e gli ormoni rilasciati dalla placenta.

Per i pazienti affetti dalle succitate tipologie di diabete, si rende necessaria, in primis, una diagnosi tempestiva, seguita da una educazione all'autogestione e una assistenza medica continua per prevenire complicanze acute e ridurre al minimo quelle a lungo termine ovvero nefropatia, neuropatia, retinopatia, piede diabetico e malattia vascolare cardiaca. Oltre alla terapia farmacologica, la gestione del diabete richiede l'adozione di comportamenti di auto-cura che spesso sono molto impegnativi per i pazienti: un'attenta pianificazione quotidiana dei pasti, il conteggio dei carboidrati, l'esercizio fisico, il monitoraggio dei livelli di zucchero nel sangue e la regolazione degli sforzi (Contreras I. & Vehi J., 2018).

L'ambito diabetologico è interessato da un numero sempre maggiore di persone affette da diabete e da una crescente complessità della patologia, sia dal punto di vista clinico che assistenziale (Doupis J. Et al.,2020). Per far fronte, dunque, a queste sfide, le nuove tecnologie digitali e l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, in particolare, rappresentano sicuramente una grande opportunità (Contreras I. & Vehi J., 2018). L'intelligenza Artificiale (IA), *«scienza e ingegneria della creazione di macchine intelligenti»* (McCarthy J., 2007), si sta espandendo in campo medico trovando piena e completa diffusione in ambito diabetologico. Gli algoritmi intelligenti sono ampiamente utilizzati negli approcci basati sui dati predittivi per supportare analisi avanzate e fornire assistenza medica personalizzata. Questa grande disponibilità di dati ed informazioni, accompagnata dalla prototipazione di metodi intelligenti in grado di gestire ed elaborare tali informazioni, ha portato allo sviluppo di strumenti e applicazioni in grado di migliorare l'efficienza della gestione del diabete. Difatti, l'intero paradigma della gestione del diabete è stato oggetto di trasformazione mediante l'implementazione di nuove tecnologie quali i dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e lo sviluppo del pancreas artificiale (AP), ausili terapeutici di routine per i pazienti diabetici (Contreras I. & Vehi J., 2018).

La panoramica brevemente descritta si arricchisce dell'analisi di un ulteriore ambito di applicazione di notevole interesse, il *Chronic Care Model* (CCM), definito il «*miglior approccio alla cronicità, per realizzare un'assistenza "ideale", sicura ed efficace, alla persona con diabete mellito e per ridurre l'impatto economico della malattia*» (Ceriello A., 2014). Il *Chronic Care Model* è un modello per la cronicità sostenibile, sviluppato dal professor Wagner in seno al McColl Institute for Healthcare Innovation in California, che mira alla realizzazione di «*cura personalizzata ed efficace*» per il paziente affetto da patologia cronica. Il modello prevede un «*approccio proattivo*» tra il personale sanitario ed i pazienti, cioè una partecipazione attiva della persona, al fine di migliorare la condizione dei malati cronici (Ceriello A., 2014). Il CCM nella declinazione delle sue varie dimensioni - organizzazione sanitaria, progettazione del sistema di consegna, supporto decisionale, sistemi informativi clinici, supporto di autogestione e risorse della comunità - porta con sé un'enorme quantità di dati di *Real World*<sup>1</sup>. Per ottenere una visione integrata dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) per singolo paziente e tracciarne la complessità è necessario che i flussi di *Real World Data* siano integrati (Musacchio N. et al., 2018).

Nell'ultimo decennio un numero sempre maggiore di applicazioni mediche mobili è stato reso disponibile per i pazienti con diabete, su varie piattaforme e dispositivi. In generale, le prevalenti applicazioni presenti sul mercato offrono uno strumento di gestione dell'insulina basale e in bolo con un feedback automatizzato, incentrato sull'analisi del livello di glucosio nel sangue e successivo sistema di condivisione dei dati con altri operatori sanitari (Doupis J. et al., 2020).

---

<sup>1</sup> I Real World Data sono dati raccolti nella normale pratica clinica, provenienti da fonti eterogenee, che permettono di descrivere i percorsi assistenziali del paziente attraverso l'integrazione delle diverse fonti, osservando quel che accade abitualmente nella realtà. Ogni prestazione del paziente nel percorso di cura e assistenza, dalla diagnosi al trattamento e al follow-up, genera una grande mole di dati ed immagini (Big Data) che spesso risiedono all'interno delle strutture sanitarie in database separati e indipendenti.

## **2. OBIETTIVO**

L'obiettivo della trattazione in oggetto è un focus sull'applicazione delle nuove tecnologie in ambito diabetologico, favorite dell'evoluzione dell'Intelligenza Artificiale in campo medico, le quali mirano ad un incremento dell'aderenza terapeutica del paziente affetto da diabete al fine di poter migliorare la qualità della vita e facilitare la gestione della malattia stessa.

L'analisi è condotta in un'ottica prospettica di implementazione del modello assistenziale *Chronic Care Model*.

## **3. MATERIALI E METODI**

### *Scopo della ricerca*

L'elaborato si prefigge, partendo dalla disamina della letteratura in materia, di analizzare l'evoluzione dei trattamenti terapeutici in ambito diabetologico.

Mediante l'implementazione di modelli predittivi, i nuovi algoritmi di Intelligenza Artificiale, basati su *Machine* e *Deep Learning*, garantiscono un'ottimizzazione nella gestione della patologia diabetica assicurando un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, nonché un aumento dell'autoefficacia. Detta analisi è declinata, altresì, in un'ottica di approfondimento prospettico del modello assistenziale del *Chronic Care Model*.

### *Quesito di ricerca*

Il quesito cardine della ricerca è il seguente: "L'introduzione di nuovi sistemi basati sull'Intelligenza Artificiale in ambito diabetologico, in che modo va ad implementare il modello assistenziale del *Chronic Care Model*?".

Tabella 1: Il quesito di ricerca è stato formulato secondo la metodologia "PICO"

<b>P:</b> patient/paziente	Pazienti affetti da diabete
<b>I:</b> intervention/intervento	Educazione terapeutica all'utilizzo dei nuovi sistemi di "salute digitale"
<b>C:</b> comparison/comparazione	nuove tecnologie e metodi standardizzati per la gestione del diabete
<b>O:</b> outcome/risultati	conoscenze riguardanti la patologia, precocità d'intervento, presa in carico dell'assistito al fine di favorire l'autogestione del diabete e migliorare la qualità della vita

### Fonti di ricerca

Le fonti della letteratura medica utilizzate per la composizione di questa tesi sono di seguito elencate:

- siti internet: linee guida dell'AMD (Associazione Medici Diabetologi) e della SID (Società italiana di Diabetologia), Ministero della Salute;
- banche dati internazionali, quali Pubmed, Science, Elsevier Scimedirect, Library, NHI, Cinahl Plus with full text;
- libri di testo.

Le parole chiave utilizzate sono state: "*Artificial Intelligence*", "*Diabetes management*", "*Diabetes mellitus*", "*Machine learning*", "*Deep learning*", "*Blood glucose*", "*Healthcare*", "*Chronic Care Model*".

Periodo dal 2003 al 2023

Formato degli studi: full text;

Popolazione: soggetti affetti da diabete

Interventi: utilizzo delle nuove tecnologie e educazione terapeutica



## 4. RISULTATI

### 4.1. Diabete e Digital Health

Nel corso degli ultimi decenni è sempre crescente la prototipazione e lo sviluppo di nuovi strumenti di *Digital Health* i quali ampliano notevolmente l'impatto delle tecnologie attive in ambito sanitario. La *Digital Health* o Salute digitale rappresenta l'intersezione dell'assistenza sanitaria con il mondo della connettività, in cui i vari dispositivi, la tecnologia dell'informazione (IT) e gli strumenti di comunicazione elettronica, convergono al fine di rendere più efficiente, precisa e personalizzata, la pratica medica. Tali tecnologie hanno in comune obiettivi di diagnosi, trattamento, monitoraggio, mantenimento in salute e del benessere e supporto agli stili di vita sani. Ciò che contraddistingue questa pratica medica è la partecipazione attiva della persona che usufruisce di tali servizi, trovandosi ad essere così coinvolta e impegnata nella gestione e nella cura della propria salute (Ronquillo Y., 2023).

La *Digital Health* rappresenta una nuova opportunità per affrontare le sfide del sistema sanitario e migliorare la qualità dell'offerta e dei servizi, mettendo al centro il singolo paziente e mirando alla personalizzazione della cura (Stoumpos A.I. et al., 2023). Alla luce della natura delle malattie metaboliche, come il diabete mellito, si è proceduto all'applicazione di elementi di salute digitale per il trattamento e la gestione della patologia diabetica, mirando ad un abbattimento degli alti costi sociali ed economici ed al monitoraggio continuo del paziente nel corso della quotidianità. Difatti, gli strumenti e i servizi digitali possono rivelarsi molto utili per modificare il rapporto del paziente con il diabete e migliorarne la gestione autonoma (Rhee S.Y et al., 2020). In particolar modo, per quanto riguarda il diabete di tipo 2, la *Digital Health* può essere di grande aiuto in tutte le fasi dello sviluppo della malattia, da quella pre-clinica, nella quale sono presenti i fattori di rischio, fino a quando, all'insorgere dei sintomi, il paziente necessita di un trattamento adeguato. Nella fase iniziale, i *digital tools*<sup>2</sup> rappresentano un aiuto a consolidare abitudini sane, al fine di scongiurare l'insorgenza dei sintomi del diabete di

---

<sup>2</sup> Gli strumenti digitali (DT) possono essere definiti come programmi, siti web, applicazioni e altre risorse Internet e informatizzate che facilitano, migliorano ed eseguono i processi digitali e gli sforzi complessivi di digitalizzazione.

tipo 2 come ad esempio: controllo dell'attività fisica, del peso corporeo e delle abitudini alimentari (Stern A.D. et al., 2022).

Relativamente all'insorgenza della patologia diabetica, in particolare diabete di tipo 1, sono state introdotte diverse tecnologie volte a migliorare quello che è carente nella gestione "classica" del diabete, ovvero il monitoraggio dei parametri clinici come i livelli di glucosio nel sangue e la gestione della terapia farmacologica, ma, soprattutto, l'educazione del paziente e la comunicazione più efficace tra pazienti, medici e operatori sanitari. Con riguardo alla comunicazione medico-paziente, oltre al monitoraggio della glicemia, è stato sviluppato un sistema per mappare altri segnali biologici e informare in anticipo il personale sanitario di importanti cambiamenti clinici, utilizzando un algoritmo di monitoraggio basato sull'Intelligenza Artificiale (Stern A.D. et al., 2022).

È già noto che conoscere i meccanismi della malattia aiuterebbe le persone affette da diabete a migliorare la qualità della vita, la gestione della malattia e lo stesso decorso clinico: la *Digital Health* renderebbe lo strumento dell'educazione più inclusivo, più economico e fruibile da tutti (Diabete.net, 2023).

#### **4.2. Intelligenza Artificiale e Fasi Della Conoscenza**

L'Intelligenza Artificiale (IA) è una branca dell'informatica che mira alla creazione di sistemi o metodi per l'analisi di informazioni e per la gestione di una vasta gamma di applicazioni. Nasce nel 1956, successivamente all'avvento dei computer, trasformando radicalmente la ricerca e lo sviluppo di nuovi programmi e software, con capacità di pensiero e di azione simile all'essere umano. In particolare, l'Intelligenza Artificiale applicata alla medicina ha un ruolo fondamentale nel processo che trasforma la sanità in formato digitale. L'Intelligenza Artificiale è definita come la capacità di una macchina di "*ragionare, apprendere e risolvere problemi*", combinando insieme grandi quantità di dati mediante precise istruzioni (algoritmi) che vengono apprese dalla macchina in modo automatico (Contreras I. et al, 2018).

La medicina è sempre stata identificata come una delle aree di applicazione più promettenti per l'Intelligenza Artificiale, fin dagli anni '70 del secolo scorso, quando sono stati sviluppati i primi sistemi informatici di supporto decisionale clinico cosiddetti *rule-based*, ovvero che generavano output predefiniti sulla base di regole programmate e aggiornate di volta in volta dagli esseri umani. L'Intelligenza Artificiale in ambito sanitario può, dunque, essere definita attraverso la declinazione dei comportamenti intelligenti che caratterizzano la Medicina e le attività cliniche correlate (Laghi A. et al, 2021).



Figura 1: Ambiti di utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in Medicina (The Journal of AMD, 2018, diabete.com)

L'Intelligenza Artificiale in Medicina comprende, dunque, tutti gli ambiti dove la conoscenza medica richiede di essere rappresentata ed estesa attraverso differenti tipi di ragionamento. D'altro canto, la stessa considera i comportamenti intelligenti, che sono alla base delle numerose attività decisionali in Medicina, quali la diagnosi, la terapia, la prognosi e la gestione del monitoraggio del paziente. Tali attività, oltre a essere caratterizzanti della pratica clinica, prevedono la capacità di fondere e usare conoscenze di base, conoscenze specifiche sul paziente, sul contesto ambientale e altro, al fine di prendere, entro un lasso di tempo accettabile, la migliore decisione possibile rispetto all'evoluzione dello stato di salute del paziente (Laghi A. et al, 2021).

L'Intelligenza Artificiale racchiude i seguenti sottoinsiemi: il primo è rappresentato dal *Machine learning* che ingloba il *Deep learning*, composto, a sua volta, dalle reti neurali.

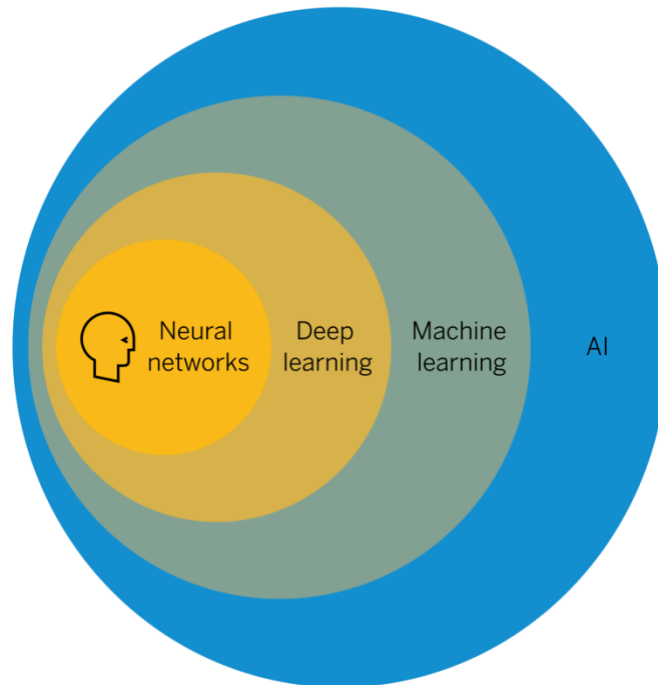


Figura 2. Diagram of the relationship between AI and machine learning (Fonte: Sap.com)

Il *Machine learning* (ML), apprendimento automatico, mira alla creazione di sistemi che apprendono o migliorano le performance in base ai dati che utilizzano. In questa area di applicazione, gli algoritmi vengono programmati per far emergere schemi e correlazioni partendo da grandi *data set* fino a formulare decisioni e previsioni sulla base di tali analisi. Gli algoritmi consentono all'Intelligenza Artificiale non solo di elaborare i dati, ma anche di usarli per diventare, a sua volta, essa stessa “più intelligente”, senza bisogno di ulteriore programmazione. Gli algoritmi di *Machine Learning* utilizzano efficacemente dati strutturati ed etichettati per fare previsioni: pertanto, le funzioni specifiche sono definite dai dati di input del modello e organizzate in tabelle. L'algoritmo utilizza dati non strutturati effettuando una pre-elaborazione al fine di organizzarli in un formato strutturato (Sap.com, 2022).

Il *Deep Learning* (DL), letteralmente apprendimento approfondito, è il ramo più avanzato del *Machine Learning*. Si tratta di un insieme di tecniche basate su reti neurali artificiali organizzate in diversi strati: ogni strato calcola i valori per quello successivo, in modo da

elaborare un'informazione sempre più completa. Il *Deep Learning* elimina una parte della pre-elaborazione dei dati tipicamente prevista dal *Machine Learning* utilizzando algoritmi che possono acquisire ed elaborare dati non strutturati, come testi e immagini, e automatizzando l'estrazione di componenti che consentono di eliminare una parte di dipendenza dagli esperti umani (Sap.com, 2022).

Le reti neurali rappresentano l'elemento centrale degli algoritmi di *Deep Learning*. L'etimologia del termine è volutamente ispirata ai neuroni del cervello umano e anche dal punto di vista del funzionamento una rete neurale di fatto imita il modo in cui i neuroni dell'uomo si inviano segnali sfruttando le loro connessioni. Nella loro configurazione più semplice, le reti neurali sono composte da vari livelli di nodi, comprendenti un livello di input, uno o più livelli nascosti, oltre ad uno specifico livello dedicato all'output (Sap.com, 2022).

La maggior parte degli studi di Intelligenza Artificiale condotti fino ad ora hanno implementato tecniche di apprendimento utili ad introdurre la conoscenza dei processi perché l'obiettivo principale dell'acquisizione della conoscenza è consentire ai computer di apprendere automaticamente senza interferenze né assistenza umana. Questa procedura può utilizzare qualsiasi metodologia che incorpora determinate componenti induttive, che vanno da un semplice filtro Kallman <sup>3</sup>a una complessa rete neurale (Contreras I. & Vehi J., 2018).

Le famiglie più importanti di tecniche di apprendimento sono le reti neurali artificiali (ANN), le macchine vettoriali di supporto (SVM), la foresta casuale (RF), gli algoritmi evolutivi (EA), l'apprendimento profondo, gli alberi decisionali e gli algoritmi di regressione (Contreras I. & Vehi J., 2018).

La scoperta della conoscenza ruota intorno all'esplorazione e alla creazione di algoritmi per il recupero di potenziali informazioni dai database (*Knowledge Discovery in Databases* - KDD). L'obiettivo principale del processo KDD è identificare informazioni accurate, potenzialmente utili e comprensibili. Il primo passo è quello di individuare gli obiettivi dell'utente finale, partendo dalla definizione dell'aspettativa in funzione della quale si potrà stabilire il successo o meno del progetto. In relazione agli obiettivi dell'utente, è necessario identificare l'insieme di dati da analizzare selezionando un

---

<sup>3</sup> Algoritmo che valuta lo stato di un sistema dinamico a partire dai dati misurati. L'algoritmo del filtro consiste in un processo a due fasi: la prima fase esegue una previsione sullo stato del sistema, mentre la seconda utilizza le misurazioni del rumore per perfezionare la stima sullo stato del sistema.

campione o un sottoinsieme delle variabili disponibili nella sorgente dei dati. Oltre alle variabili selezionate, è necessario, inoltre, acquisire le corrispondenti informazioni semantiche (metadati), indispensabili per interpretare il significato di ciascuna variabile. I metadati potrebbero includere la definizione dei dati, la descrizione dei tipi, i valori potenziali, il loro sistema sorgente e formato. Spesso potrebbe essere necessario trasformare i dati selezionati in un formato (modello analitico) compatibile con gli algoritmi disponibili per garantire l'accuratezza dei risultati. Infine, nel processo KDD le relazioni scoperte devono essere interpretate alla luce della conoscenza pregressa, valutate rispetto all'obiettivo di business, e comunicate alle parti interessate (Contreras I. & Vehi J., 2018).

Negli ultimi anni, grazie all'avvento degli algoritmi di *Machine Learning* e di *Deep Learning*, la maggiore potenza di calcolo dei sistemi informatici, la crescente disponibilità di dati sanitari e il rapido progresso delle tecniche di analisi, si sta assistendo a un vero e proprio cambio di paradigma dell'assistenza sanitaria. Man mano che i modelli di *Machine Learning* continuano a migliorare, infatti, si assiste ad un progressivo cambiamento e miglioramento della pratica medica.

#### ***4.2.1. Applicazioni in ambito diabetologico dell'IA***

L'analisi della letteratura scientifica in materia di utilizzo di *Big Data*<sup>4</sup> e dell'Intelligenza Artificiale in ambito diabetologico, evidenzia un ampio novero di ambiti di applicazione: l'area epidemiologica con l'identificazione dei casi di diabete all'interno di grandi database eterogenei e l'identificazione di nuovi fattori di rischio per il diabete, l'ambito della fenotipizzazione e della stratificazione del rischio all'interno della popolazione, l'ambito diagnostico, il campo della refertazione automatica, l'ambito economico con studi di valutazione costo-efficacia degli interventi sanitari. È possibile individuare quattro aree di applicazione dell'Intelligenza Artificiale in ambito diabetologico. Dette aree rappresentano contesti clinici per la diagnosi e il trattamento del diabete e sono: lo screening retinico automatico, il supporto alla diagnosi clinica, gli strumenti di autogestione del paziente e la stratificazione del rischio (Nomura A. et al., 2021).

---

<sup>4</sup> Si riferisce letteralmente alla grande quantità di dati ed informazioni che vengono acquisite e gestite quotidianamente da società o enti.

La prima è una tecnologia di Intelligenza Artificiale che rileva la presenza di retinopatia diabetica, un'importante complicanza del diabete, dalle immagini del fondo oculare. Esempio di dispositivo tecnologico che implementa questa tecnologia è l'IDx-DR<sup>5</sup>. L'utilizzo del dispositivo permette la diagnosi della retinopatia diabetica prescindendo il giudizio professionale di un oftalmologo (Nomura A. et al., 2021).

Il supporto diagnostico clinico, seconda area di applicazione, è garantito dallo sviluppo di tecnologie di Intelligenza Artificiale che imitano i “*suggerimenti di trattamenti da parte di uno specialista*” come, ad esempio, la regolazione della dose di insulina e un sistema di supporto per la diagnosi del diabete stesso. A titolo di esempio, il dispositivo Advisor Pro<sup>6</sup> programma l'invio di informazioni ottenute dal monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e dall'automonitoraggio della glicemia (SMBG) a un server cloud e utilizza algoritmi di Intelligenza Artificiale per determinare e proporre la necessità di aggiustamenti della dose di insulina da remoto. Detto dispositivo permette agli specialisti di monitorare e, eventualmente, modificare le terapie insuliniche e darne adeguata informazione ai pazienti. La valutazione dell'efficacia di detta tecnologia di Intelligenza Artificiale ha dimostrato come il mantenimento mirato della concentrazione di glucosio nel sangue e i tassi di ipoglicemia fosse speculare in due gruppi di pazienti affidati rispettivamente ad un sistema di Intelligenza Artificiale e ad uno specialista (Nomura A. et al., 2021).

La terza area è rappresentata dagli strumenti di autogestione del paziente che garantiscono il controllo dei pazienti diabetici mediante la rilevazione di vari dati biometrici, come la misurazione attiva dei livelli di glucosio nel sangue tramite SMBG<sup>7</sup>. Gli strumenti di autogestione del paziente sono programmati da un algoritmo di Intelligenza Artificiale che, dall'interpretazione di dati biometrici, mira al miglioramento del controllo della glicemia del paziente precoce (Nomura A. et al, 2021). Si cita, tra gli altri, il *Guardian Connect System*<sup>8</sup>, sistema di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) dotato di un'applicazione per smartphone, caratterizzato dall'utilizzo degli algoritmi di Intelligenza

---

<sup>5</sup> Dispositivo prodotto da Digital Diagnostics Inc., approvato dalla FDA nel 2018 per le sue elevate prestazioni diagnostiche mediante studi clinici

<sup>6</sup> Dispositivo prodotto da DreaMed Diabetes, Ltd., approvato dalla FDA nel 2018

<sup>7</sup> SMBG, Self-Monitoring of Blood Glucose, automonitoraggio glicemico per via capillare

<sup>8</sup> Dispositivo prodotto da Medtronic

Artificiale per prevedere, sulla base dei dati CGM, un attacco ipoglicemico con un'ora di anticipo e darne pronto avviso al paziente (Nomura A. et al, 2021).

Infine, la quarta area di utilizzo dell'Intelligenza Artificiale nella diagnosi e nel trattamento del diabete è la previsione e la stratificazione del rischio. Questa categoria, assoggettabile alla medicina preventiva<sup>9</sup>, utilizza gli algoritmi di Intelligenza Artificiale per identificare, in modo accurato, gli individui che presentano un'alta probabilità di sviluppare una specifica malattia. Detta tecnologia mira all'eliminazione dell'incidenza del diabete mediante l'implementazione di un intervento medico in fase precoce (Nomura A. et al, 2021).

Come già detto in precedenza, l'Intelligenza Artificiale tende a fare previsioni accurate e avanzate per una grande quantità di dati di conoscenza. Difatti, dal 2021, con l'aumento delle risorse computazionali, dovuto ad un netto miglioramento delle prestazioni dei computer, si sono raggiunti progressi significativi nell'apprendimento automatico e nell'apprendimento profondo per prevedere l'insorgenza del diabete. In un'ottica prospettica di medio periodo, alla luce della continua ricerca nell'apprendimento automatico e degli sforzi verso la sua applicazione pratica, con una massimizzazione delle prestazioni predittive dell'Intelligenza Artificiale mediante l'utilizzo di grandi quantità di dati organizzati e risorse computazionali, si mira al perfezionamento dell'accuratezza predittiva della diagnosi, della prevenzione e del trattamento delle malattie nel diabete (Nomura A. et al, 2021).

---

<sup>9</sup> La Medicina preventiva è una combinazione di pratiche mediche concepite allo scopo di evitare le malattie. Si tratta di un approccio proattivo alla cura dei pazienti. I medici adottano misure preventive per minimizzare il rischio che si sviluppino malattie e per rilevarle precocemente, in modo da fornire al paziente le migliori probabilità di guarigione fino al raggiungimento di una salute ottimale.



#### 4.2.2. Previsione, diagnosi e complicanze del diabete con IA

L'utilizzo di algoritmi di Intelligenza Artificiale in ambito diabetologico ha lo scopo principale di migliorare o potenziare la cura dei pazienti nel corso del continuum sanitario. Dallo screening, previsione e diagnosi fino al trattamento e alla gestione delle comorbidità, i ricercatori di tutto il mondo stanno identificando nuove applicazioni dell'Intelligenza Artificiale nel diabete.

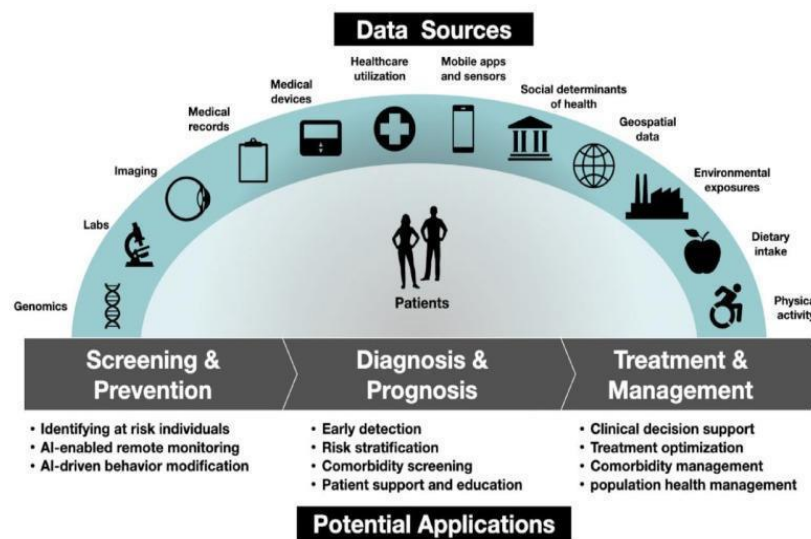


Figura 3: Diagramma delle fonti di dati e dell'applicazione dell'IA per l'assistenza alle persone con diabete (Huang J. Et al., 2022)

L'uso dell'Intelligenza Artificiale mira al miglioramento dello screening e della diagnosi, fornendo, al contempo, terapie più tempestive e mirate, previsione delle complicanze, riduzione della morbilità e della mortalità, miglioramento della qualità della vita e riduzione dei costi sanitari (Huang et al. 2022).

In ambito endocrinologico, il diabete e le sue complicanze, rappresentano il settore con il maggior numero di prove sull'utilizzo delle tecnologie di Intelligenza Artificiale nel rilevamento, previsione e valutazione del rischio. È possibile individuare sei complicanze della patologia diabetica comuni e di grande impatto che rappresentano una significativa morbilità, mortalità e costi, ovvero: diabete mellito gestazionale (GDM), ipoglicemia in ospedale, retinopatia diabetica (DR), ulcere del piede diabetico (DFU), neuropatia periferica diabetica (DPN) e nefropatia diabetica (DN). Per ciascuna di queste situazioni

cliniche, gli studi fondano le basi sull'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce sfruttando le tecnologie di Intelligenza Artificiale (Huang et al. 2022).

Il diabete mellito gestazionale (GDM) colpisce dal 7% al 18% delle donne in gravidanza e aumenta il rischio di complicanze materne e infantili, come preeclampsia, parto cesareo, traumi alla nascita, neonati di grandi dimensioni per l'età gestazionale e l'ipoglicemia alla nascita. Sebbene questi rischi possano essere mitigati attraverso la diagnosi e il trattamento nel terzo trimestre, l'uso dell'Intelligenza Artificiale per la previsione precoce degli individui che svilupperanno il GDM offre l'opportunità di un intervento preventivo su queste complicazioni. Sebbene l'algoritmo di Intelligenza Artificiale ottimale o l'insieme di fattori da includere non siano ancora del tutto chiari, i modelli di regressione non logistica hanno dimostrato di funzionare meglio dei soli fattori clinici. Per selezionare i fattori in un modello di Intelligenza Artificiale è necessario considerare l'incorporazione di numerosi dati genetici e di laboratorio dettagliati per migliorare l'accuratezza dell'Intelligenza Artificiale o un minor numero di dati disponibili solo con le cure prenatali di routine per migliorare l'utilizzabilità clinica. Nella maggior parte dei casi i fattori considerati sono l'età materna, la storia familiare di diabete, l'indice di massa corporea e la glicemia a digiuno (Huang et al. 2022).

L'ipoglicemia (glicemia inferiore a 55 mg/dl) è frequentemente riscontrata nei pazienti diabetici in trattamento insulinico, ma può verificarsi anche nel corso di terapia con farmaci assunti per via orale (ipoglicemia iatrogena<sup>10</sup>). Nonostante la crescente accuratezza predittiva, pochi modelli di ipoglicemia basati sull'Intelligenza Artificiale sono stati validati esternamente, il che limita la generalizzabilità dei risultati. Molti studi hanno, difatti, utilizzato la convalida incrociata, il cui rischio è di sovrastimare le prestazioni del modello. Infatti, la classificazione altamente sbilanciata degli esiti ipoglicemici può portare a interpretazioni fuorvianti con questa metrica, presentando di fatto un'elevata precisione complessiva ma un valore predittivo positivo relativamente basso. Il giusto compromesso tra l'aumento della sensibilità (rilevamento del risultato) e i falsi positivi (affaticamento da allarme) non è noto, poiché i modelli di *Machine Learning* non sono ancora stati implementati come strumenti di supporto alle decisioni

---

<sup>10</sup> Ipoglicemia legata al trattamento farmacologico, evento avverso tipico del T1DM e T2DM.

cliniche per prevedere l'ipoglicemia nell'*Electronic Health Record* (EHR)<sup>11</sup>(Huang et al. 2022).

La retinopatia diabetica rappresenta la principale causa di cecità irreversibile in età adulta. L'Intelligenza Artificiale mira a facilitare la prevenzione della patologia con il rilevamento istantaneo del punto di cura in diversi contesti, come le cliniche di assistenza primaria, endocrinologiche e per il diabete, nonché farmacie, ospedali e centri comunitari. Lo sviluppo di algoritmi di Intelligenza Artificiale per la retinopatia diabetica ha subito una notevole accelerazione nell'ultimo decennio con il miglioramento dei software, l'applicazione delle reti neurali convoluzionali e altre tecniche di *Deep Learning*. Nel 2018, la *Food and Drug Administration*<sup>12</sup> (FDA) degli Stati Uniti ha concesso l'autorizzazione a IDx, un sistema diagnostico di Intelligenza Artificiale che analizza autonomamente i pazienti con retinopatia diabetica utilizzando algoritmi di *Deep Learning*. Detto sistema è stato il primo, in qualsiasi campo della medicina, a ricevere l'autorizzazione della FDA per un Intelligenza Artificiale autonoma. Nel 2020, si è assistito all'introduzione di un ulteriore sistema diagnostico, l'*EyeArt* AI. Gli studi clinici di vari programmi commerciali, tra cui IDx e *EyeArt*, nonché l'*Automated Retinal Disease Assessment* (ARDA), l'algoritmo *AEYE AI* e altri, hanno mostrato elevate sensibilità e specificità superiori al 90% per il rilevamento di retinopatia diabetica riferibile (Huang et al. 2022).

I recenti sistemi di Intelligenza Artificiale garantiscono una previsione della probabilità di progressione della malattia anche per la stratificazione del rischio, che può essere utilizzata nella cura dei pazienti e in sperimentazioni cliniche. I sistemi sanitari dovranno adattare i flussi di lavoro per massimizzarne i benefici. Ad esempio, il triage immediato dei pazienti con retinopatia diabetica ha dimostrato un aumento sostanziale dell'adesione alle cure di follow-up<sup>13</sup>. In definitiva, il principale indicatore del successo di questa nuova tecnologia non sarà il numero di pazienti sottoposti a screening, ma piuttosto il numero di pazienti che scongiureranno la cecità (Huang et al. 2022).

---

<sup>11</sup> *Electronic Health Record* (EHR): raccolta di tutti i documenti relativi alla salute del paziente, creati da diversi fornitori di servizi sanitari, in formato digitale.

<sup>12</sup> La *Food and Drug Administration* (FDA) è l'agenzia governativa degli Stati Uniti responsabile della protezione della salute pubblica. Regola alcuni fra i più comuni prodotti di consumo quali: alimenti, farmaci, vaccini, dispositivi medici, elettronici, cosmetici e tabacco.

<sup>13</sup> Cure di Follow-up: presa in carico del paziente continua nel tempo

Nell'ultimo decennio, gli algoritmi di *Machine Learning* sono stati applicati, altresì, alla gestione delle ulcere del piede diabetico (DFU). Gli algoritmi avanzati sono in grado, difatti, di rilevare, localizzare e segmentare le DFU a partire da immagini. Emblematica è la creazione di un'app che consente agli utenti di determinare se un'immagine contiene un'ulcera da piede diabetico. Detto strumento esplica la propria utilità particolarmente in casi di scarsa formazione per la gestione delle DFU e per pazienti con problemi di vista. All'interno di uno studio clinico interessante pazienti con ulcere da piede diabetico, registrati all'interno del *Nationwide Inpatient Sample*<sup>14</sup>, sono stati applicati algoritmi di *Machine Learning* per la determinazione retrospettiva della varietà dei fattori di rischio. Utilizzando sei fattori di rischio che incorporano sia parametri fisici che informazioni demografiche (cellulite, piede di Charcot, malattia arteriosa periferica, diabete mellito non controllato, malattia vascolare periferica e sesso maschile), è stato sviluppato un algoritmo in grado di prevedere la probabilità del verificarsi di una ulcera da piede diabetico con il 79,8% di precisione (Huang et al. 2022).

La diagnosi di neuropatia periferica diabetica (DPN), una delle principali complicanze a lungo termine del diabete mellito, è anch'essa obiettivo degli algoritmi di *Machine Learning*, tra cui si annovera il *Michigan Neuropathy Screening Instrument*<sup>15</sup>, un sistema che incorpora variabili fenotipiche per migliorare l'accuratezza e l'efficienza della diagnosi della patologia. Al fine di prevenire la progressione della neuropatia periferica diabetica ed avviare una gestione metabolica intensiva, emerge l'importanza di una diagnosi precoce. Tuttavia, gli attuali test diagnostici, come il test della velocità di conduzione nervosa, il test sensoriale quantitativo e la biopsia cutanea, non solo richiedono molto tempo e grande laboriosità, ma sono anche privi di specificità. Di conseguenza, è difficile realizzare uno screening su larga scala della neuropatia periferica diabetica, il che si traduce in scarsi risultati per i pazienti perché non è possibile effettuare una diagnosi precoce con precisione (Huang et al. 2022).

La diagnosi di neuropatia periferica diabetica può essere effettuata mediante tre tipologie di test: qualitativo, quantitativo fisiologico e anatomico. Per distinguere meglio i

---

<sup>14</sup> Il *Nationwide Inpatient Sample* è il più grande database sanitario ospedaliero pubblico, all-payer, progettato per produrre stime regionali e nazionali statunitensi di utilizzo, accesso, costi, qualità e risultati dei pazienti ricoverati.

<sup>15</sup> Il *Michigan Neuropathy Screening Instrument* è uno strumento di screening per il DPN che include due valutazioni: un questionario fatto dal paziente e l'ispezione e la valutazione della sensazione vibratoria e dei riflessi della caviglia forniti dal medico.

sottoinsiemi di DPN, è stato sviluppato un algoritmo di Intelligenza Artificiale che utilizza importanti fattori clinici, come il test della qualità della vita correlata alla salute *EuroQol-5 Dimension* (EQ5D)<sup>16</sup>, test di carattere qualitativo per classificare la neuropatia periferica dolorosa e non dolorosa. È necessaria una scala di punteggio standardizzata dei test di funzionalità nervosa per classificare la gravità della malattia. I metodi di Intelligenza Artificiale possono essere utilizzati per quantificare le risposte fisiologiche per la stratificazione della gravità su più siti anatomici e nel tempo per lo stesso sito. Ad esempio, la soglia di percezione delle vibrazioni (VPT), una variabile fisiologica quantitativa, dipende dall'operatore. Tuttavia, è attualmente in fase di sviluppo un nuovo sistema indipendente dall'operatore, che collega un sensore VPT a un algoritmo di *Machine Learning*. Oltre ai dati quantitativi, vengono raccolti dati anatomici, come le scansioni di risonanza magnetica, biomarcatori per diagnosticare la DPN dolorosa basata sulla connettività funzionale e sul flusso sanguigno nel sistema nervoso centrale. Allo stesso modo, le immagini ecografiche dei nervi periferici possono essere utilizzate come input anatomici per una rete neurale convoluzionale in grado di identificare modelli di nervi periferici indicativi di DPN. Quando le immagini vengono elaborate da un algoritmo di Intelligenza Artificiale, l'accuratezza diagnostica per la neuropatia periferica migliora. Tuttavia, questi sistemi di Intelligenza Artificiale hanno un rendimento basso rispetto a un altro approccio che utilizza la microscopia confocale corneale<sup>17</sup> (CCM). La perdita dei nervi corneali, che può essere rilevata dal CCM, può predire l'insorgenza della neuropatia diabetica ed è correlata alla gravità della neuropatia (Huang J. et al. 2022). La nefropatia diabetica (DN) è una sindrome clinica caratterizzata da albuminuria<sup>18</sup> e progressivo declino della funzionalità renale. Le complicanze renali del diabete sono la principale causa di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). La nefropatia diabetica, quando provoca la malattia renale terminale, può progredire fino alla dialisi, al trapianto renale o alla morte. La malattia colpisce fino al 50% delle persone con diabete ed è associata ad un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare. La diagnosi precoce

---

<sup>16</sup>Il sistema descrittivo *EuroQol-5 Dimension* comprende le seguenti cinque dimensioni: mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione. Ogni dimensione ha 3 livelli: nessun problema, alcuni problemi e problemi estremi.

<sup>17</sup> *Corneal Confocal Microscopy* (CCM): tecnica di imaging oftalmico che quantifica in modo non invasivo la densità della fibra del nervo corneale (CNF), la densità e la lunghezza della branca e ha una capacità diagnostica e superiore comparabile per identificare la rigenerazione dei nervi rispetto alla biopsia cutanea.

<sup>18</sup> Aumento dell'albumina, tracciabile nelle urine in presenza di danno renale

di nefropatia diabetica può richiedere interventi protettivi per prevenirne la progressione e migliorare i risultati. Poiché molti pazienti con diabete non si sottopongono regolarmente allo screening dell'albumina urinaria, modelli in grado di fare previsioni senza questa informazione consentirebbero un intervento precoce e un miglioramento dei risultati dei pazienti (Huang J. et al. 2022).

È evidente, dunque, che l'Intelligenza Artificiale possa essere integrata nel processo di previsione e diagnosi della progressione delle principali complicanze associate al diabete. Le sfide per creare algoritmi di Intelligenza Artificiale affidabili per la diagnosi e il trattamento includono la necessità di un'aggregazione standardizzata dei dati clinici, il mantenimento della privacy dei pazienti e l'uso di metodi di apprendimento statistico avanzato con algoritmi di *Machine* e *Deep Learning*.

#### **4.2.3. Diabete digitale**

La continua evoluzione tecnologica rappresenta da sempre uno degli elementi di maggiore impulso nel progresso delle terapie e, più in generale, della gestione del diabete. L'impiego delle tecnologie è divenuto sistematico non soltanto nell'ambito della ricerca, ma anche e soprattutto in quello clinico, divenendone una caratteristica strutturale.

La patologia cronica del diabete impone pesanti oneri economici sia a carico del sistema sanitario globale che alla più ampia economia globale (Yeoh E. et al., 2018). Eppure, emerge il bisogno di implementazione della ricerca sullo status dei pazienti affetti da diabete per migliorare il livello di qualità della vita e la gestione della malattia, impedendo, altresì, lo sviluppo di complicazioni legate alla malattia e, soprattutto, una mortalità prematura.

Le tecnologie digitali e l'assistenza sanitaria elettronica (*E-healthcare*<sup>19</sup>), insieme ai *Big Data*<sup>20</sup> e ai metodi di Intelligenza Artificiale (AI) che li analizzano, rappresentano una grande opportunità per dare una nuova chiave di lettura al diabete (Doupis J. et al, 2020).

---

<sup>19</sup> *E-Health care* (anche chiamata digital health, o salute digitale in italiano) rappresenta l'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione (ICT) a vantaggio della salute umana

<sup>20</sup> Grandi quantità di dati ed informazioni

Tabella 2: Panoramica dei recenti importanti risultati in diabetologia relativi all'uso della tecnologia digitale e dell'Intelligenza Artificiale (IA) (Doupis J. Et al, 2020)

<b>Tecnologia</b>	<b>Dominio dell'applicazione</b>	<b>Realizzazione</b>	<b>Da realizzare in futuro</b>
<b>App mobili</b>	Gestione del diabete	Riduzione dell'HbA1c nel diabete di tipo 2	Popolazioni campione di studio più grandi Lancio di studi sulla vita reale su larga scala
<b>Algoritmi basati sull'intelligenza artificiale</b>	Nutrizione personalizzata Prevenzione Gestione del diabete	Nutrizione personalizzata accurata prevedendo le risposte glicemiche	Inclusione in studi randomizzati su larga scala e studi nella vita reale
	Diagnosi automatizzata	Diagnosi accurata della retinopatia diabetica e di altre malattie degli occhi	Testato nella pratica clinica quotidiana e convalidato in varie impostazioni
	Assistenza virtuale per i medici	Previsione delle linee di trattamento ottimali sulla base dei dati delle cartelle cliniche elettroniche	

<p><b>Monitoraggio continuo/flash del glucosio, sistemi a circuito chiuso</b></p>	<p>Gestione del diabete</p>	<p>Miglioramento del controllo glicemico          Diminuzione della frequenza di iper- o ipoglicemia          Più tempo trascorso nell'intervallo nel diabete di tipo 1/tipo 2 che richiede insulina          Diminuzione del rischio di complicanze e mortalità correlate al diabete          Identificazione di nuove metriche clinicamente rilevanti</p>	<p>Sviluppo di strumenti di visualizzazione dei dati di facile utilizzo          Linee guida basate sull'evidenza per l'uso di nuove metriche nella pratica clinica fornite dalle società del diabete appreso</p>
<p><b>Social media, comunità online</b></p>	<p>Supporto tra pari per i pazienti          Gestione del diabete          Ricerca sul diabete</p>	<p>Riduzione di HbA1c          Potenziale beneficio per la qualità della vita correlata alla salute, la conoscenza e l'empowerment dei pazienti diabetici          Studio epidemiologico dei fattori di rischio ambientali e psicosociali</p>	<p>Integrazione dei dati dei social media nella ricerca clinica ed epidemiologica tradizionale</p>



<b>Internet</b>	Ricerca sul diabete	Lancio di e-coorte cliniche o basate sulla popolazione su larga scala	Sviluppo di metodologie per aggregare diversi tipi di dati provenienti da varie fonti
-----------------	---------------------	---	---

La grande varietà di informazioni e dati generati su piattaforme digitali rappresentano una pietra miliare per l'avvio di un cambio di paradigma sul monitoraggio delle persone affette da diabete. L'identificazione dei dati è riferibile al concetto di “*Digitosoma*”<sup>21</sup> che permette al mondo della diabetologia di identificare nuovi marcatori digitali<sup>22</sup> e modelli di rischio, al fine di migliorare la gestione della malattia (Fagherazzi G. et al., 2018).

La medicina digitale, la ricerca digitale e l'intelligenza artificiale sono fondamentali per il miglioramento della gestione del diabete attraverso il monitoraggio remoto continuo dell'indice glicemico, dei dati fisiologici e dei comportamenti in contesti sociali e ambientali, integrata dall'utilizzo di dispositivi indossabili, sensori e tecnologie per smartphone (Fagherazzi G. et al., 2018).

#### **4.2.3.1. *Monitoraggio continuo (CGM) e monitoraggio flash (FGM) del glucosio***

Il monitoraggio della glicemia è tra le procedure che ha maggiormente beneficiato del progresso tecnologico e dello sviluppo di sistemi di Intelligenza Artificiale.

L'automonitoraggio della glicemia è considerato un vero e proprio strumento terapeutico, utile a ottimizzare il controllo glicemico nei soggetti affetti da diabete mellito in quanto consente la verifica periodica del raggiungimento dei target glicemici e, quindi, l'adeguamento della terapia (farmacologica o nutrizionale), (Heinemann L. et al., 2015). Nell'ultimo decennio sono stati sviluppati dispositivi tecnologici in grado di monitorare costantemente i livelli di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un sensore

---

<sup>21</sup> Il Digitosoma comprende l'insieme dei dati digitali prodotti da un individuo (social media, smartphone, oggetti connessi)

<sup>22</sup> I *digital biomarkers* sono misure oggettive, quantificabili, fisiologiche e comportamentali – raccolte per mezzo di dispositivi digitali portatili, indossabili, impiantabili o digeribili. Questi si differenziano dai biomarcatori tradizionali per la modalità in cui si ottiene la misurazione, cioè quella digitale.

sottocutaneo, fornendo una lettura della glicemia in “*real time*”, *Continuous Glucose Monitoring* (CGM), oppure in modo intermittente “*on-demand*” grazie all’ausilio di specifici scanner, *Flash Glucose Monitoring* (FGM). In particolare, i dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) utilizzano un elettrodo di platino con enzima glucosio-ossidasi depositato su un ago inserito nel tessuto sottocutaneo per accendere e catalizzare l'ossidazione del glucosio. Ciò si traduce nella produzione di gluconolattone, perossido di idrogeno e un segnale di corrente elettrica che viene trasformato, alla fine, in concentrazione di glucosio attraverso un processo di calibrazione utilizzando alcuni campioni di automonitoraggio della glicemia (SMBG) raccolti dal paziente. L'introduzione di questi sensori CGM ad ago “*minimamente invasivi*” ha rivoluzionato, di fatto, il monitoraggio della concentrazione di glucosio nel sangue. I sensori CGM forniscono una traccia di glucosio quasi continua fornendo letture ogni 1 o 5 minuti, mitigando la necessità di autocontrollo glicemico (SMBG) e aumentando notevolmente le informazioni sulle fluttuazioni della glicemia (Giandalia A. & Cuttone A., 2023).

Il loro impiego è diffuso e consolidato nel diabete di tipo 1 ma, negli ultimi anni, le evidenze scientifiche disponibili e l’esperienza clinica hanno portato a un’espansione del loro utilizzo anche nei soggetti con diabete di tipo 2, soprattutto se in trattamento insulinico o con ipoglicemie severe o inavvertite. Queste tecnologie consentono di superare molti dei limiti dell’automonitoraggio della glicemia effettuato mediante digitopuntura.

Entrambi i sistemi, *Continuous* e *Flash Glucose Monitoring*, forniscono informazioni riguardo ai livelli glicemici attuali e pregressi, indicano le tendenze dei valori glicemici e sono in grado di predire lo stato glicemico futuro. Tuttavia, mentre il *Flash Glucose Monitoring* fornisce questa informazione ogni volta che l’utente scansiona il sensore mediante il lettore del dispositivo o un’applicazione sul proprio smartphone, *Continuous Glucose Monitoring* trasmette passivamente le informazioni senza necessità di intervento da parte dell’utente. Infine, il CGM avvisa gli utilizzatori in caso di ipoglicemia o iperglicemia, mentre ciò non accade nel FGM (Cappon G. et al., 2019).

In Italia, i sistemi CGM più usati sono il Dexcom G5 e il Medtronic Enlite, che utilizzano entrambi un sensore transcutaneo. Recentemente è stato introdotto il sistema Eversense, sensore sottocutaneo impiantabile (Cappon G. et al., 2019).

L'analisi della lettura dei dati derivanti dal sensore permette di evidenziare come l'esercizio fisico, la dieta, gli stili di vita ed i farmaci influiscono sui livelli glicemici, permettendo ai pazienti di acquisire decisioni consapevoli e fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione. La presenza di allarmi e avvisi, al raggiungimento di soglie preimpostate e modificabili, permette, inoltre, di ridurre il rischio di ipoglicemia e iperglicemia imprevista e di ridurre, altresì, la variabilità glicemica (Giandalia A. et al., 2023).

Gli effetti collaterali più comuni, relativi all'applicazione dei dispositivi succitati, sono le reazioni cutanee sul sito di applicazione, prurito, allergia, eruzione cutanea. Altri potenziali limiti sono il rischio di correzione eccessiva dei valori glicemici anormali da parte dei pazienti e il possibile impatto negativo degli allarmi sul benessere psicologico (stress e affaticamento da allarmi). D'altro canto, il corretto utilizzo dei dispositivi richiede un processo iniziale e continuo di educazione e formazione del paziente, da parte dell'équipe specialistica, sulle operazioni connesse con la misurazione della glicemia, l'interpretazione dei dati e l'autogestione della terapia (Giandalia A. et al., 2023).

#### ***4.3.3.2. Altri Dispositivi collegati***

Il monitoraggio del diabete subirà un ulteriore radicale cambiamento con l'avvento di nuovi dispositivi, che andranno a trasformare, ulteriormente, le modalità di gestione della malattia.

Si annoverano gli Smart Socks, calzini "intelligenti", dispositivi in grado di monitorare la temperatura del piede per prevenire infiammazioni ed ulcere, e le lenti a contatto "intelligenti" per la rilevazione dei livelli di glucosio e monitoraggio dei piccoli vasi della retina, al fine di evitare la retinopatia e quindi la cecità nel paziente diabetico (Fegherazzi G. et al., 2019).

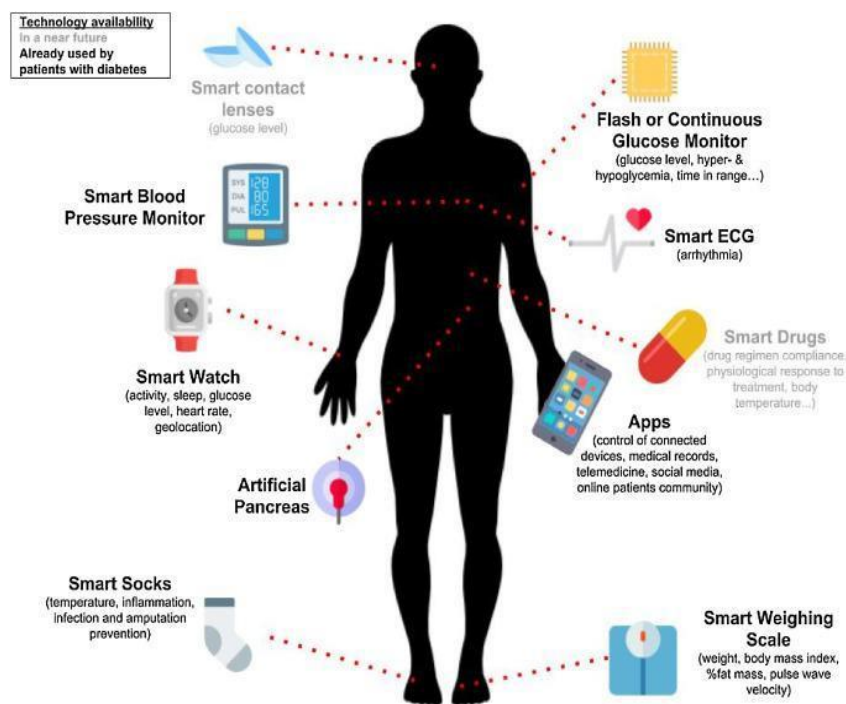


Figura 4: Innovazioni mediche recenti e future per aiutare le persone che vivono con il diabete (Fegherazzi G. et al., 2019)

Oltre ai dispositivi citati, uno strumento innovativo è sicuramente *AIDA*<sup>23</sup> (*Artificial Intelligence Diabetes Assistant*), un'assistente virtuale e un *chatboat*<sup>24</sup> italiano che risponde in modo qualificato e certificato a tutte le domande che riguardano il diabete, lo stile di vita, lo sport e l'alimentazione, eccetto quelle sulle terapie farmacologiche, di esclusiva competenza dello specialista.

«Il diabete cambierà la mia vita? Quali sono le differenze tra diabete “tipo 1” e “tipo 2”? Posso continuare a lavorare? Come posso dire ai miei amici e colleghi che ho il diabete?», sono solo alcune delle curiosità che pazienti, familiari, professionisti della cura della persona o persone che vogliono semplicemente saperne di più sulla gestione quotidiana della patologia e sui cambiamenti che comporta, possono chiedere ad Aida. In base alle domande che riceve, l'assistente virtuale rielabora i contenuti con nuove risposte: basta compilare un form che serve da input per i continui aggiornamenti. Insomma, AIDA non

<sup>23</sup> *AIDA* è nata alla fine del 2020 da un progetto della casa farmaceutica *Novo Nordisk* sviluppato da *H-Farm*, centro di innovazione europeo con una sezione dedicata allo sviluppo dell'intelligenza artificiale e delle tecnologie del linguaggio

<sup>24</sup> Software che simula ed elabora le conversazioni umane (scritte o parlate), consentendo agli utenti di interagire con i dispositivi digitali come se stessero comunicando con una persona reale.

sostituisce il medico, ma lo affianca nel rispondere a quelle domande che possono essere imbarazzanti o che il paziente magari non ha in mente durante la visita in ambulatorio. In questi casi AIDA può essere un canale di supporto. Esiste in varie versioni: come chat su *Telegram*, dove si scrivono le domande, su *Alexa* tramite comando vocale. Le risposte fornite da AIDA sono state validate da un comitato scientifico e create con linguaggio semplice (TecnoMedicina.it, 2022).

#### **4.3.3.2. Tecnologia su Smartphone: App mobili**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha declinato il concetto di salute mobile (*mHealth*) - una componente dell'eHealth - come "*pratica medica e di salute pubblica supportata dai dispositivi mobili*" (OMS, 2011). I progressi nella tecnologia digitale, e in particolare nella tecnologia applicata agli smartphone, hanno portato a una molteplicità di strategie innovative volte a migliorare le capacità di autogestione dei pazienti con diabete. Nei pazienti diabetici, è necessario un continuo monitoraggio e gestione adeguata dei livelli di glucosio nel sangue per garantire salute e benessere. Tuttavia, quasi la metà delle persone affette da diabete non aderisce alla terapia prescritta con conseguente perdita del controllo della malattia diabetica, scarsi risultati e una minore qualità della vita. Per ovviare a ciò, negli ultimi anni si è assistito ad un vero e proprio boom nel mercato globale con la commercializzazione di app digitali per i pazienti diabetici (al 2021 le app per il monitoraggio del diabete hanno rappresentato il 15% del numero totale di app specifiche per la malattia): ad oggi, più di 100.000 applicazioni relative alla salute sono disponibili nell'Apple Store<sup>25</sup> e nel Google Play Store<sup>26</sup>, riflettendo un mercato in rapida crescita che potrebbe potenzialmente trasformare lo schema sanitario tradizionale, in quanto l'utilizzo della tecnologia *mHealth* ha aumentato l'accesso alle informazioni relative alla salute sia per i pazienti che per gli operatori sanitari con conseguente facilitazione del monitoraggio remoto dei pazienti (Doupis J. et al., 2020).

La scelta, nel vasto panorama di app mobili disponibili, richiede una necessaria selezione del sistema di *mHealth* più confacente al singolo paziente, declinato alla luce delle

---

<sup>25</sup> Sistema operativo iOS, Apple Inc.

<sup>26</sup> Sistema operativo Android, Google

funzioni cliniche adeguate all'assistenza farmaceutica ed alla soddisfazione delle esigenze tecnologiche sia degli operatori sanitari che dei pazienti. È possibile identificare una serie minima di funzioni per le app mobili per il diabete, che includono il monitoraggio della glicemia, dell'insulina e dei farmaci, dell'attività fisica, del peso e dell'indice di massa corporea, della pressione sanguigna e della dieta, la fornitura di database alimentari, materiali educativi e funzionalità che promuovono un coping sano, la riduzione del rischio e la risoluzione dei problemi (Salari R. et al., 2019).

Questi input includono funzionalità di memorizzazione e visualizzazione dei dati per la valorizzazione di tendenze e modelli nei valori di glucosio nel sangue e HbA1C<sup>27</sup> e per tenere traccia dei farmaci, della dieta e dell'attività fisica, consentendo ai medici di monitorare la terapia del paziente e intervenire da remoto quando necessario. Talune applicazioni sono programmate per garantire ai pazienti affetti da T1D il calcolo della dose di insulina necessaria, attuando, di fatto, una semplificazione del processo decisionale quotidiano.

Molte applicazioni per dispositivi Android e iOS non sono state riconosciute dalla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti o da altre autorità di regolamentazione corrispondenti. Nella tabella sottostante (*Tabella 3*) sono riportate le ultime applicazioni del calcolatore della dose di insulina per smartphone, testate in studi clinici randomizzati. All'interno della tabella sono descritti, altresì, tutti i dati considerati dalle app e da studi pertinenti (Doupis J. et al., 2020).

*Tabella 3: Principali app per pazienti diabetici (Doupis J. et al., 2020)*

<b>Nome dell'applicazione</b>	<b>Indicazione Tipologia diabete</b>	<b>Caratteristiche e risulti studi</b>
Gestione intelligente del diabete (IDM)	T1D	Include un tacker di glucosio e pasti che fornisce un record dettagliato in formato di diario. Aiuta il paziente a regolare la dose di insulina confrontando i valori mediani della

<sup>27</sup> Emoglobina glicosilata o glicata, parametro laboratoristico che rispecchia le concentrazioni medie di glucosio che va a legarsi all'emoglobina contenuta nei globuli rossi negli ultimi tre mesi.

		glicemia. Ne consegue un miglioramento significativo dei livelli di HbA1c.
Glucose Buddy	T1D	Permette l'inserimento del consumo di carboidrati, del dosaggio di insulina e dell'attività fisica svolta. Con la funzione grafica, gli utenti possono monitorare i livelli di glucosio sanguigno. Non si evince alcun cambiamento in relazione all'autoefficacia, alle attività di auto-cura e alla qualità della vita.
Diabetes Manager	T1D	App all-in-one che include un calcolatore di insulina, un database di carboidrati e un diario. È stato sviluppato per i pazienti con T1DM per il calcolo della dose di insulina prima del pasto. Ne consegue una diminuzione statistica dei livelli di HbA1c senza l'aumento del rischio di ipoglicemia.
Diario del diabete	T1D	È stato progettato per consentire ai pazienti di registrare la glicemia, l'insulina, i carboidrati e l'attività fisica. Implementato da un modulo di feedback, non si è rilevata alcuna modifica nei livelli di HbA1c.
Diabetes under Control (dbess)	T1D	Fornisce un diario dettagliato e consente una connessione dati sicura con gli operatori sanitari. Nessun cambiamento statisticamente significativo si è evinto nella qualità della vita.
Diario interattivo sul diabete	T1D	Incorpora molteplici funzionalità come calcolatrice automatica di carboidrati e bolo di insulina. Consente la comunicazione in tempo reale tra operatori sanitari e pazienti tramite brevi messaggi di testo. Ne segue una diminuzione significativa dei livelli di HbA1c, una riduzione di eventi ipoglicemizzanti e un miglioramento della soddisfazione del trattamento.

GoCARB	T1D	Supporto per i pazienti nel conteggio dei carboidrati. Per ogni stima l'utente posiziona una scheda di riferimento accanto al pasto e acquisisce due immagini utilizzando la fotocamera del telefono cellulare. Le immagini vengono quindi inviate a un server dedicato tramite Wi-Fi o la rete mobile, dove vengono eseguite una serie di operazioni di visione artificiale. Tutti i moduli di visione artificiale vengono eseguiti sul server, mentre il telefono cellulare viene utilizzato per tre passaggi specifici: acquisizione dell'immagine, calcolo dei carboidrati e visualizzazione dei risultati.
VoiceDiab	T1D	Sistema Client-Server che consente il calcolo della dose di insulina del pasto sulla base della descrizione verbale e vocale del contenuto del pasto. Seguita dall'analisi testuale per determinarne la composizione ed infine il calcolo della dose di insulina richiesta per il pasto. Ne segue il miglioramento del controllo postprandiale del glucosio senza aumento dei tassi di iperglicemia o ipoglicemia.
Diabeo	T1D – T2D	Consente di registrare i livelli di glucosio nel sangue, le dosi di insulina, il calcolo in bolo, l'attività fisica, l'assunzione di carboidrati e gli eventi ipoglicemici. Fornisce una dashboard <sup>28</sup> multi-paziente per gli operatori, che consente la gestione remota. Ne consegue un miglioramento dell'HbA1c.
Diabete Pal	T2D	Consente all'utente di monitorare le misurazioni della glicemia direttamente dal glucometro tramite Bluetooth o manualmente inserendo le misurazioni della glicemia nell'app. L'app consente, inoltre, agli operatori sanitari di tenere traccia delle misurazioni del glucosio dei pazienti. Dagli studi non si evincono episodi gravi di ipoglicemia.

<sup>28</sup> Pannello di controllo, interfaccia grafica che consente la visualizzazione dei dati e la gestione dei sistemi



Bant2	T2D	Tramite il collegamento con dispositivi periferici, i pazienti possono memorizzare dati relativi all'assunzione giornaliera di cibo, al peso corporeo, alla glicemia e all'HbA1c. Lo studio esamina l'effetto dell'app sui livelli di HbA1c, pressione sanguigna, peso, colesterolo totale, colesterolo LDL, peso e la verifica dell'autogestione e dello stile di vita
-------	-----	---

La scelta dell'applicazione m-Health deve essere rimessa non all'esclusiva discrezionalità del paziente, ma gli operatori sanitari dovrebbero promuovere applicazioni il cui contenuto e design siano calibrati sia alle esigenze dei pazienti stessi che alle raccomandazioni dei medici. Tali applicazioni presentano piena compatibilità con le cartelle cliniche elettroniche in un'ottica di facilitazione del caricamento dei dati sanitari dei pazienti e condivisione dei dati da remoto. La *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti regola le applicazioni mediche mobili, comprese quelle che raccolgono dati sulla salute dei pazienti o forniscono consulenza clinica supplementare, per garantire una minimizzazione del rischio per gli stessi (Ashrafzadeh S. & Hamdy O., 2019).

#### 4.4. Somministrazione di Insulina

Nonostante i progressi farmacologici e tecnici, registrati negli ultimi decenni, nella gestione del diabete di tipo 1 (T1D) e di tipo 2 (T2D), un'alta percentuale di persone con diabete non raggiunge gli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida di pratica clinica. Uno scarso controllo del diabete implica un rischio più elevato di complicanze micro e macro-vascolari a lungo termine con conseguente riduzione della qualità della vita e aumento della mortalità (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

L'insulina è il trattamento principale da effettuare a pazienti affetti da T1D e anche in circa il 25% dei pazienti affetti da T2D. L'adesione ai regimi di insulina si rende oneroso per i pazienti, in particolare quando sono richieste più iniezioni giornaliere (MDI) ma è influenzata principalmente da fattori socioeconomici, complessità del trattamento e rischio di ipoglicemia. Il follow-up abituale comprende un'enorme quantità di

informazioni riguardanti la terapia insulinica, i livelli di glucosio, il contenuto dei pasti e lo stile di vita, tra gli altri (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

Dai dati riportati nel registro T1S Exchange, evidenzia una perdita di più di un bolo prandiale di insulina a settimana, nel 43% delle persone con T1D. La bassa aderenza alla somministrazione di insulina prandiale rappresenta una barriera all'ottimizzazione del controllo glicemico, non solo a causa dell'omissione di bolo, ma anche per il ritardo nella somministrazione. Criticità riscontrate, evidenziano come circa il 45% dei pazienti affetti da diabete, inietta insulina prandiale in momenti diversi dalla prescrizione. Inoltre, l'omissione di una o più dosi di insulina basale ogni 14 giorni nelle persone con T1D è stata rilevata al 22% della platea, in uno studio osservazionale reale, raggiungendo cifre fino al 46% in quelle con maggiore variabilità glicemica. Le omissioni, così come gli errori di dosaggio, sono spesso inosservati nella pratica clinica a causa della mancanza di informazioni fornite dal paziente. Le dosi mancate e i boli tardivi peggiorano chiaramente il controllo glicemico, come misurato sia dal livello di HbA1c che dalle metriche derivate dal monitoraggio continuo del glucosio (CGM). Si stima che l'omissione di 2 boli prandiali settimanali significherebbe un aumento dello 0,3-0,4% dell'HbA1c, due dosi di insulina basale a settimana dello 0,2-0,3% e l'omissione del 39% di tutti i boli implicherebbe un aumento dell'1,8% (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

L'assunzione di boli dopo i pasti e il numero eccessivo di correzioni di iperglicemia, causano status di iper o ipoglicemia difficili da affrontare che hanno un impatto sulla salute fisica e mentale delle persone con diabete. Il mantenimento di un'elevata variabilità glicemica a lungo termine favorisce lo sviluppo di disfunzioni endoteliali e, infine, di eventi cardiovascolari. La bassa aderenza all'insulina influenza negativamente la qualità della vita ed è associata ad un aumento della morbilità, della mortalità e dei ricoveri a causa di complicanze acute (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

L'evoluzione tecnologica nel diabete si concentra sul perfezionamento di sistemi di monitoraggio integrando tutti i dati glicemici (da fingerstick<sup>29</sup> e/o CGM), terapia insulinica (dose, tempo, insulina attiva, rapporti carboidrati/insulina e sensibilità all'insulina), pasti e attività fisica. I software mirano a supportare, altresì, la consulenza predittiva sulle dosi di insulina e gli avvisi per evitare iper o ipoglicemia (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

---

<sup>29</sup> Test della glicemia capillare (su sangue prelevato dal polpastrello o da suto alternativo)

Dato l'onere significativo che l'autogestione della terapia insulinica rappresenta, sono richiesti strumenti che offrano aiuto durante il processo. La tecnologia *mHealth* è considerata un modo promettente per facilitare il controllo delle condizioni croniche utilizzando la tecnologia della vita quotidiana. Oltre al dispositivo (penna o cappuccio collegato), il sistema integrato offre allarmi e promemoria all'utente, un monitoraggio completo dei dati insulinici e glicemici e una piattaforma per condividere tutte le informazioni con gli operatori sanitari in modalità remota (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

#### ***4.4.1. Penne e tappi di insulina “collegati”***

Alcuni dei dispositivi digitali che potenzialmente trasformano la gestione del diabete sono penne e tappi per insulina collegati integrati con i sensori CGM. Questi dispositivi includono funzioni per tenere traccia della dose e del tempo delle iniezioni di insulina e inviare promemoria su omissioni o ritardi nei dosaggi. Sebbene le prove disponibili su questi sistemi siano ancora limitate e ci siano poche linee guida cliniche sul loro uso, i dati a sostegno del miglioramento del controllo glicemico, della riduzione e dell'omissione dei boli, sono sempre più evidenti; i sistemi permettono una lettura della memoria dei dispositivi, con un'integrazione delle informazioni sui dati GGM ("penne di insulina scaricabili"). Altri sistemi condividono le informazioni con appositi software con inoltro diretto ai caregiver<sup>30</sup> ("penne e tappi per insulina collegati"). Inoltre, alcuni dei sistemi attuali offrono consigli all'utente sulla gestione della terapia insulinica ("penne o tappi intelligenti"), (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

Detti dispositivi registrano informazioni sulla dose e sul tempo di somministrazione dell'insulina, includendo, in alcuni casi, anche informazioni sullo stato dell'insulina (temperatura, emivita). A seconda del modello, è possibile visualizzare le informazioni sullo schermo della penna o su una app, consentendo l'integrazione con le piattaforme di dati CGM o di monitoraggio del glucosio flash (MFG). Alcuni sistemi prevedono la possibilità di pianificazione di promemoria per la somministrazione di insulina, il calcolatore del bolo e la stima attiva dell'insulina. Le penne per insulina collegate sono penne ricaricabili con cartucce di insulina, inclusi sensori che monitorano la

---

<sup>30</sup> Termine inglese che indica “colui” che presta cure ed assistenza. Identifica la persona che si occupa dell'accudimento e della cura di chi non è in grado di provvedere a se stesso in maniera autonoma, del tutto o in parte.

somministrazione della dose e la comunicazione wireless per condividere i dati (NFC o Bluetooth), (Tereja-Pérez C. et al., 2023).

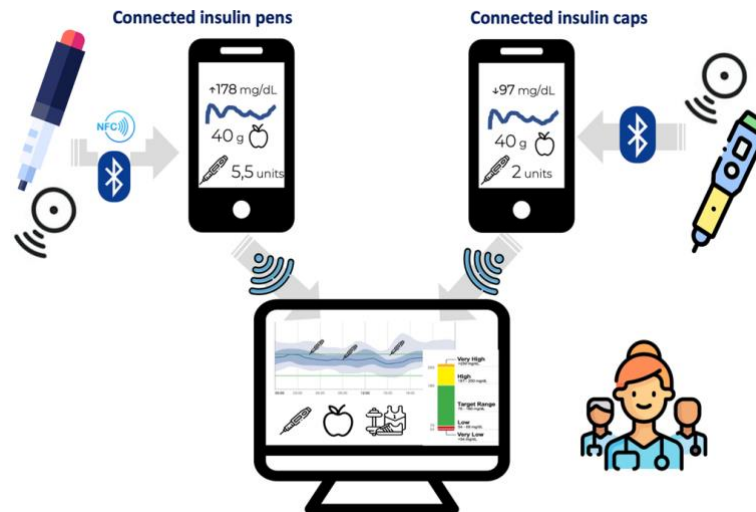


Figura 6: Rappresentazione schematica di penne e tappi per insulina collegati (Tejera-Pérez C. et al., 2023)

Si riportano, di seguito, talune specifiche tecniche delle “penne per insulina collegate” (Tejera-Pérez C. et al., 2023):

- assenza di un dispositivo aggiuntivo per inviare le informazioni allo smartphone o al laptop;
- uso continuato per almeno 12 mesi;
- cambio automatico dell'ora in base al fuso orario;
- registrazione automatica della dose e dei tempi di iniezione di insulina;
- promemoria automatici configurabili per le iniezioni di insulina;
- capacità di differenziare l'insulina in bolo dall'insulina di innesco;
- integrazione con altri dispositivi (CGM, piattaforme terapeutiche digitali, ecc.);
- dotazione di strumenti di supporto decisionale, come un calcolatore di bolo, una stima attiva dell'insulina, ecc.;
- possibilità di comunicazione a distanza tra il paziente e il team medico.

#### **4.4.2. *Microinfusori insulinici***

Il trattamento intensivo del diabete mellito di tipo 1 (T1D) prevede la somministrazione di terapia insulinica con iniezione giornaliera multipla (MDI) o la terapia continua per infusione di insulina sottocutanea (CSII). I microinfusori insulinici, dispositivi programmati attraverso un meccanismo di feedback artificiale, imitano l'azione del pancreas. Il ricorso a questi dispositivi è aumentato grazie ai benefici riscontrati sul controllo glicemico e sulla flessibilità nello stile di vita (Berget C. et al., 2019).

I più recenti microinfusori insulinici, alimentati a batteria e indossabili, sono dotati di un serbatoio interno per l'insulina ad azione rapida (100 UI di forza), che viene somministrata per via sottocutanea attraverso un set di infusione. I dispositivi monitorano il livello di glucosio del fluido interstiziale per 7-14 giorni e forniscono allarmi opzionali per eventi di iperglicemia e di ipoglicemia. L'insulina basale viene somministrata continuamente o a velocità di infusione modificabile oppure da un algoritmo di controllo in pompe avanzate collegate a CGM, mentre i boli di insulina per i pasti e le istanze di iperglicemia richiedono l'input dell'utente. La terapia infusiva continua di insulina sottocutanea offre una maggiore flessibilità rispetto alla terapia insulinica giornaliera multipla e consente variazioni nella velocità di infusione basale e l'utilizzo di tassi basali temporanei (ad esempio, più alti per periodi sedentari o malattie e più bassi per l'esercizio aerobico), nonché una precisa somministrazione di insulina, di varie tipologie di bolo e un carico di infusione glicemica giornaliera inferiore (Berget C. et al., 2019).

I dati dei microinfusori insulinici possono essere caricati in un programma in cloud, a cui è data la possibilità di accesso al team di cura del diabete. Le analisi dei rapporti caricati includono la durata dell'utilizzo del dispositivo, i livelli di glucosio, le tendenze e la variabilità, il confronto dei livelli di glucosio pre- e postprandiale, il livello stimato di HbA1c, le impostazioni della pompa ed i suggerimenti per migliorare il controllo glicemico (Berget C. et al., 2019).

#### 4.4.3. *Pancreas artificiale e bioartificiale*

Il pancreas artificiale (AP), altrimenti definito “*sistema a circuito chiuso*” ha semplificato e migliorato l’assistenza ai pazienti con T1D (FDA.gov. 2018). Il sistema si compone di un sensore per il glucosio, un algoritmo di controllo e un infusore di insulina. I valori di glucosio, rilevati a livello interstiziale, vengono forniti al dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio, trasmessi poi all’algoritmo che calcola, a sua volta, la quantità di insulina da infondere allo scopo di mantenere i valori di glucosio all’interno del target definito. È possibile classificare due tipologie di pancreas artificiale: a singolo ormone, che infonde solo insulina, oppure a doppio ormone che va ad infondere, insieme all’insulina, anche il glucagone<sup>31</sup> (Lazaro C. et al., 2016).

I vantaggi del dispositivo annoverabili sono una maggiore aderenza alla terapia, l’autonomia del sistema, la garanzia di assorbimento di insulina maggiore rispetto alle iniezioni sottocutanee, la contestuale possibilità di utilizzo del dispositivo per altre patologie. Pertanto, la terapia con pancreas artificiale ha lo scopo di garantire, monitorando l’andamento costante della glicemia, l’affidabilità del dispositivo per un periodo pari all’aspettativa di vita del paziente. I dati relativi alla glicemia e alle infusioni ormonali possono essere accessibili dal fruitore e dagli operatori sanitari tramite una piattaforma web, che permette la visualizzazione grafica e schematica dei dati analizzati (Lazaro C. et al., 2016).

Il pancreas Bioartificiale, dispositivo di macroincapsulazione (MEDs), sfrutta le cellule pancreatiche sensibili al glucosio e secernenti insulina che vengono trapiantate nel paziente a livello della cavità intraperitoneale o dello spazio sottocutaneo (Desai T.A. et al., 2016). Queste cellule sono incapsulate in un compartimento delimitato da membrane artificiali che fungono da barriera tra le cellule trapiantate e l’organismo. La permeabilità selettiva di queste membrane consente lo scambio di nutrienti, di ossigeno e di insulina, ma impedisce, al tempo stesso, il passaggio di anticorpi e cellule immunitarie. In questo modo le cellule trapiantate sono in grado di secernere insulina in risposta ai livelli di glucosio rilevati nel sito di trapianto e sono mantenute in vita grazie all’isolamento dal sistema immunitario (Ruin F., 2021). Nonostante i diversi studi sperimentali effettuati su

---

<sup>31</sup> Ormone ad azione iperglicemizzante, antagonista dell’insulina, che partecipa al controllo dei livelli di glucosio nel sangue

animali che mostrano l'efficacia e fattibilità di questa tecnica, è necessario attendere la sua validazione, a causa dell'emivita breve delle cellule incapsulate e da una possibile insufficienza di ossigeno, indispensabile per il funzionamento (Desei T. & Shea L.D., 2016).

#### **4.5. Analisi e Raccolta Dati: Applicazione del Diatrend**

Come già detto, i sistemi avanzati tecnologici, come i monitor continui del glucosio (CGM) e le pompe per insulina, stanno trasformando lo standard di cura per la gestione del diabete. La natura di questi dispositivi consente il monitoraggio e il trattamento in tempo reale nella vita quotidiana rappresentando un grande vantaggio rispetto alle alternative *single point-in-time* come glucometri e penne per insulina. Studi clinici, dimostrano come il target di pazienti diabetici ottengano risultati migliori con CGM e pompe per insulina. Tuttavia, emerge una scarsa utilizzazione dei dati prodotti dai dispositivi digitali per l'ottimizzazione dei risultati (Pieroleau et al., 2023).

Un limite alla valorizzazione dell'utilizzo dei dati è riferibile all'accesso ai *data set* per la facilitazione dello sviluppo di nuove soluzioni analitiche. Emerge, inoltre, la criticità connessa alla presenza di una grande quantità di flussi di dati correlati ma disconnessi che non vengono spesso rivisti o analizzati insieme, il che limita ulteriormente la comprensione della gestione del diabete e persino della prevenzione. Per far progredire la ricerca e lo sviluppo di solide soluzioni analitiche, a favore del sempre crescente numero di persone affette da diabete, emerge la necessità di dotarsi di set di dati aperti per comprendere la gestione ambulatoriale, sviluppare interventi e costruire soluzioni di supporto decisionale clinicamente rilevanti (Pieroleau et al., 2023).

Nonostante la necessità riconosciuta di dotazione di un set di dati aperti per consentire la ricerca, sono presenti set di dati limitati per la ricerca basata sui dati nel dominio del diabete. Tra questi, il set di dati *OhioT1DM* contiene dati di monitoraggio continuo del glucosio in otto settimane, pompa di insulina, sensore fisiologico ed eventi auto-riferiti di 12 persone con diabete di tipo 1, il set di dati *N-of-1*, che consiste in due settimane di registri di assunzione di glucosio nel sangue, insulina e carboidrati.

Per ampliare la portata della ricerca sul diabete e sulle generali condizioni croniche e accelerare lo sviluppo di solide soluzioni computazionali, si richiama il set di dati

*DiaTrend* che include i dati CGM e della pompa di insulina di 54 pazienti con diabete di tipo 1. Questo set di dati è creato da un sottoinsieme di due studi più grandi incentrati sullo sviluppo di strumenti computazionali per l'autogestione del diabete e sulla valutazione di un intervento digitale per giovani adulti con diabete di tipo 1. Il data set fornito include campioni di glucosio nel sangue allineati nel tempo, registrati in media ogni 5 minuti con CGM<sup>32</sup>, e dati della pompa di insulina che comprendono dosi di insulina basale e in bolo, registri di assunzione di carboidrati e altre impostazioni della pompa come il rapporto insulina-carb. La *Figura 5* presenta una panoramica del processo di raccolta dei dati (Pieroleau et al., 2023).



*Figura 5: Panoramica del processo di raccolta dei dati forniti nel set DiaTrend (Pieroleau et al., 2023)*

Il set di dati *DiaTrend* è utile per diverse analisi di ricerca, tra cui la previsione della glicemia, la previsione di eventi glicemici avversi (cioè ipoglicemia e iperglicemia), rilevamento di pasti non annunciati e sviluppo dell'algorithmo per la somministrazione di insulina. Tuttavia, questo set di dati è anche utile per sostenere ulteriori ricerche su argomenti meno noti come la scoperta di biomarcatori digitali del controllo glicemico, modelli minerari/tendenze nella gestione del diabete, comprensione dell'aderenza ai dispositivi medici indossabili e i modelli di dati mancanti sviluppando nuove soluzioni di

<sup>32</sup> Dati approvati dalla FDA, da Dexcom, Abbott, e Medtronic



analisi visiva e visualizzazione dei dati, e progettazione di strumenti di supporto decisionale attraverso studi incentrati sull'utente (Pieroleau et al., 2023).

## **4.6. Chronic Care Model**

### ***4.6.1. Chronic Care Model: analisi del modello di assistenza cronica***

Con l'aumento della speranza di vita della popolazione, la diffusione e la presenza delle malattie croniche è in continuo aumento e la gestione del loro incremento rappresenta uno dei problemi sanitari e sociali più rilevanti che le società evolute debbono affrontare (Yeoh E. et al., 2018).

In tutto il mondo, la malattia cronica rimane un onere significativo in termini di morbilità e mortalità. Il diabete mellito (DM) insieme alle altre patologie, tra cui l'ipertensione (HT), le malattie cardiovascolari (CVD) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresentano i principali stati di malattia cronica con un'alta prevalenza nelle popolazioni di tutto il mondo. Attualmente i 4/5 delle prestazioni sanitarie sono richieste per il trattamento della cronicità ed i 2/3 dei ricoveri sono ad esse attribuibili (Yeoh E. et al., 2018).

L'evoluzione del sistema sanitario, le modifiche dell'assetto demografico e dei bisogni espressi dalla popolazione, implicano un ripensamento dei modelli specifici di approccio sanitario che vanno quindi rimodulati, applicando modelli di cura "pro-attiva" e non solo "re-attiva". La letteratura in tal senso avanza i concetti di partecipazione (participation) del paziente e della famiglia, di empowerment (potenziamento) ed enablement (rendere capace la persona di scegliere, organizzare e attuare quelle attività che ritiene utili o significative nel suo contesto), accanto ad uno dei modelli più rappresentativi di cura pro-attiva quale il *Chronic care Model* (CCM), considerato il capostipite dei modelli innovati di assistenza, sviluppato nei primi anni 90' dai ricercatori del MacColl Institute for Healthcare Innovation, guidati da E.H.Wagner. Il modello fu testato in vari setting assistenziali e venne sviluppato attraverso un programma nazionale: "*Improving Chronic Illness Care*" (ICIC) (Clement M. et al., 2013).

Il *Chronic Care Model* (CCM), modello di assistenza cronica, è un approccio organizzativo alla cura delle persone con malattie croniche e una strategia di miglioramento della qualità della vita, i cui elementi sono basati sull'evidenza. Questi elementi facilitano la pianificazione e il coordinamento tra i fornitori, aiutando, al contempo, i pazienti a svolgere un “ruolo informato” nella gestione delle proprie cure (Clement M. et al., 2013).

Il CCM individua in modo puntuale le variabili fondamentali che rendono possibile un approccio sistemico alle malattie croniche, infatti, il suo disegno pone, in un unico quadro d'insieme, tutti quei fattori organizzativi ed operativi del sistema sanitario e della comunità che risultano predisponenti per l'azione efficace delle persone (gli operatori e i pazienti) dalle cui attività scaturiscono i risultati attesi. Il suo presupposto è che, per essere efficaci, efficienti ed attenti ai bisogni globali dei pazienti, è necessario anche l'impegno di tutto il sistema organizzativo (Ceriello A., 2014).

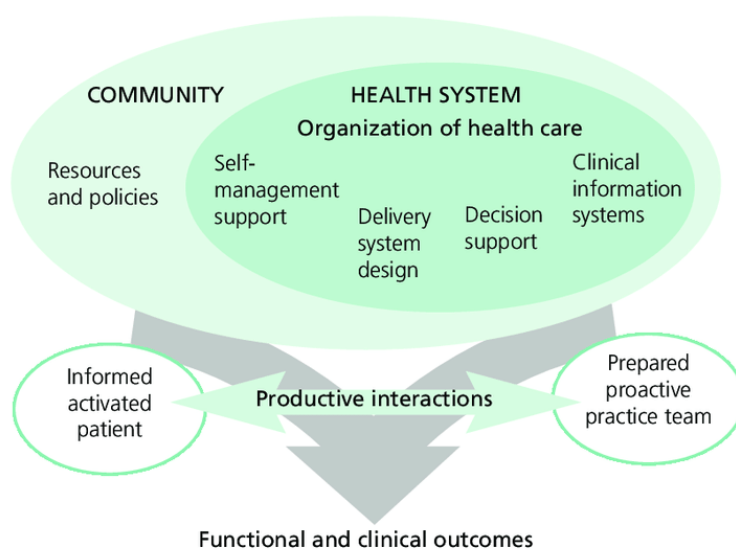


Figura 7: *Chronic Care Model (CCM)*, Wagner et al. 1998.

Secondo il *Chronic Care Model*, affinché possa essere garantita una buona assistenza al paziente cronico, è necessario basarsi su sei elementi fondamentali:

1. *Le risorse della comunità.* Per migliorare l'assistenza ai pazienti cronici le organizzazioni sanitarie devono stabilire solidi collegamenti con le realtà del territorio: gruppi di volontariato, gruppi di auto aiuto, centri per anziani autogestiti (Ceriello A., 2014).

2. Le *organizzazioni sanitarie*. Una nuova mentalità nella gestione delle malattie croniche dovrebbe diventare prioritaria per gli erogatori e i finanziatori dell'assistenza sanitaria (Ceriello A., 2014).
3. Il *supporto all'auto-cura*. Nelle malattie croniche il paziente vive con la sua malattia per molti anni; diventa, quindi, necessario insegnare la gestione di queste malattie ai pazienti stessi e, addirittura, trasferire sotto il loro diretto controllo un rilevante segmento di questa gestione - la dieta, l'esercizio fisico, il monitoraggio (della pressione, del glucosio, del peso corporeo, etc.), l'uso dei farmaci – facendo diventare il paziente protagonista attivo dei processi assistenziali. Il supporto all'auto-cura significa aiutare i pazienti e le loro famiglie ad acquisire abilità e fiducia nella gestione della malattia, procurando gli strumenti necessari e valutando regolarmente i risultati e i problemi (Clement M. at al.,2013).
4. *L'organizzazione del team*. Medici di famiglia, infermieri, educatori (cd. team assistenziale) devono modificare la loro divisione del lavoro assistenziale, separando l'assistenza ai pazienti acuti dalla gestione programmata ai pazienti cronici. I medici trattano i pazienti acuti, intervengono nei casi cronici difficili e complicati e formano gli altri soggetti coinvolti. Il personale non medico è, invece, addestrato per supportare l'auto-cura dei pazienti, per svolgere alcune specifiche funzioni (test di laboratorio per i pazienti diabetici, esame del piede, etc.) e assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up dei pazienti. In questa struttura assistenziale, di fondamentale importanza diventa il rispetto delle tempistiche delle visite programmate (Clement M. at al.,2013).
5. Il *supporto alle decisioni*. L'adozione di linee-guida basate sull'evidenza, e il loro costante aggiornamento, forniscono al team gli standard per dare un'assistenza ottimale ai pazienti cronici (Ceriello A., 2014).
6. I *sistemi informativi*. I sistemi informativi computerizzati svolgono tre importanti funzioni: sono sistema di allerta a supporto dei team per le cure primarie; sono feedback per i medici, mostrando i loro livelli di performance nei confronti degli indicatori delle malattie croniche; sono registri di patologia (liste di tutti i pazienti con una determinata condizione cronica in carico a un team di cure primarie) per pianificare la cura individuale dei pazienti e per amministrare un'assistenza "*population-based*", basata sulla popolazione (Ceriello A., 2014).

Le sei componenti del *Chronic Care Model* sono interdipendenti, costruite l'una sull'altra: le risorse della comunità permettono ai pazienti di acquisire abilità nell'auto-gestione. La suddivisione del lavoro all'interno del team favorisce lo sviluppo delle capacità di addestramento dei pazienti all'auto-cura da parte degli infermieri. L'adozione di linee-guida non sarebbe attuabile senza un sistema informativo che funzioni da allerta e da feedback dei dati. L'applicazione del *Chronic Care Model* determina, inoltre, un miglioramento degli outcome clinici negli utenti: gli assistiti curati attraverso questo modello sono i più informati, aderiscono maggiormente alle terapie consigliate e hanno accesso al pronto soccorso con minor frequenza (Goh L. et al., 2022).

Un gruppo di ricercatori canadesi ha proposto una versione *Expanded del Chronic Care Model* (CCM espanso), nella quale si integrano gli aspetti clinici con gli aspetti riguardanti la sanità pubblica, quali la prevenzione primaria collettiva e l'attenzione ai determinanti della salute. In questo modello *action-driven* gli outcome non riguardano solo i pazienti ma tutte le comunità e l'intera popolazione (Barr V. et al, 2003).

#### **4.6.2. *Intelligenza Artificiale e Chronic Care Model***

La tecnologia innovativa basata su algoritmi di Intelligenza Artificiale offre un mezzo flessibile e a basso costo per integrare l'assistenza sanitaria formale andando a rimodellare l'assistenza cronica. Le soluzioni tecnologiche mirano ad un miglioramento della pratica del fornitore e al supporto ai pazienti nella gestione della malattia (Siminerio L.M., 2010). Il *Chronic Care Model* (CCM) rappresenta un cambio di paradigma dal nostro sistema attuale e un quadro sfaccettato per ridefinire le attuali opinioni sulla fornitura di assistenza sanitaria. In questa prospettiva, è di particolare importanza il decentramento del trattamento, andando, ove possibile, dall'ospedale al sistema di assistenza domiciliare e migliorando al contempo la qualità e l'efficacia delle cure mediche per i pazienti (Siminerio L.M., 2010).

Uno degli obiettivi della sanità digitale è di contribuire alla profonda ristrutturazione del sistema sanità, alla sua razionalizzazione e ottimizzazione, migliorando l'efficienza complessiva e riducendone contemporaneamente i costi di gestione. Anche a livello internazionale la sanità digitale viene considerata la migliore soluzione possibile per fronteggiare le esigenze dell'assistenza sanitaria in termini di efficienza, di attenzione

alla persona e di contenimento della spesa (HealthTech360.it, 2023). Grazie all'uso di una strumentazione fino a poco tempo fa indisponibile e con lo sviluppo della tecnologia di comunicazione mobile, del 5G e di dispositivi di controllo non invasivi, si è aperto un nuovo mercato in continua evoluzione. I dispositivi utilizzabili devono essere "organizzati" secondo una logica specifica di processo che parte dall'individuazione dei device da utilizzare per adattarli alle esigenze dei modelli di servizio proposti (Siminerio L.M., 2010).

Il modello assistenziale prevede, infatti, il collegamento del paziente beneficiario dell'assistenza domiciliare al medico curante attraverso un Centro Operativo di controllo. Questo richiede la realizzazione di soluzioni innovative, basate sull'utilizzo di uno specifico hardware esistente e di un software da sviluppare con l'ottica di integrarne le funzioni per raggiungere gli obiettivi previsti. La soluzione proposta si basa sulle tecnologie dell'informazione e della comunicazione utilizzata come metodo di raccolta e scambio di informazioni sanitarie a distanza (un flusso continuo di informazioni inviate ad una banca dati alla quale potranno accedere in maniera protetta lo staff clinico che assiste il paziente o gli interessati che ne hanno titolo). La tecnologia applicata mira ad una diagnosi precoce con monitoraggio continuo della situazione clinica nonché dell'appropriatezza della cura. La tecnologia costituisce il mezzo fondamentale per fronteggiare le esigenze di un servizio continuo di assistenza da remoto, da costruire intorno al paziente, sulla base della patologia esistente (Yeoh E. et al., 2018). I controlli continuativi consentiranno l'individuazione tempestiva di sintomi/parametri anormali, permettendo l'adozione di interventi e misure correttive prima che appaiano complicazioni più gravi, con ricadute positive sulla salute del paziente e sui costi.

## 5. CONCLUSIONI

La crescente diffusione della patologia diabetica induce ad un approfondimento delle tecnologie in campo, sia in termini di ricerca sia in termini clinici ed assistenziali. La convivenza con questa patologia rende, dunque, necessaria l'adozione di comportamenti di auto-cura, che grazie all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale ne permette di prevenire le complicanze ad essa legate.

L'intersezione dell'assistenza sanitaria con il mondo della connettività migliora la qualità dei servizi utili alla persona diabetica, che riesce a gestire la malattia in autonomia senza rinunciare ad un controllo in itinere costante da parte degli specialisti.

L'evidenza della centralità e della capillare diffusione negli ultimi anni della sanità digitale, in un'ottica di miglioramento della qualità della vita dei pazienti, è sintetizzabile da un raffronto con lo Smart working, il quale, oltre a essere una modalità di lavoro, è occasione per un nuovo tenore di vita. Il contesto rappresentato accoglie, altresì, la telemedicina che consente, ai pazienti affetti da malattie croniche, la possibilità di concedersi uno stile di vita migliore anche se lontano dalle strutture sanitarie presso le quali è in cura con l'obiettivo di far diventare la casa il primo luogo di guarigione e cura. Oltre a rappresentare un vantaggio in termini di risparmio di tempo, la telemedicina consente di migliorare la continuità di cura del paziente e un migliore monitoraggio del suo stato di salute.

Il modello assistenziale *Chronic Care Model* garantisce una relazione proattiva operatore-paziente permettendo al sistema sanitario di passare dal concetto di sanità d'attesa - e quindi di cura della malattia - ad un concetto di sanità di iniziativa - e dunque di prevenzione e formazione del paziente e dei caregivers.

## 6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- A.LAGHI, G.REMUZZI, F. ABBENDA “*I Sistemi di intelligenza artificiale come strumento di supporto alla diagnostica*”, 9 Novembre 2021, [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
- ASHRAFZADEH, S., & HAMDY, O. (2019). *Patient-Driven diabetes care of the future in the technology era*. Cell Metabolism, 29(3), 564–575. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.005>
- ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI (AMD), SOCIETÀ ITALIANA DIABETOLOGIA (SID), *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*, 27 Aprile 2018
- BARR, V. J., ROBINSON, S., MARIN-LINK, B., UNDERHILL, L., DOTTS, A., RAVENSDALE, D., & SALIVARAS, S. (2003). *The Expanded Chronic Care Model: An Integration of Concepts and Strategies from Population Health Promotion and the Chronic Care Model*. Healthcare Quarterly, 7(1), 73–82. <https://doi.org/10.12927/hcq.2003.16763>
- BERGET, C., MESSER, L. H., & FORLENZA, G. P. (2019). *A Clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: past, present, and Future of intensive therapy*. Diabetes Spectrum, 32(3), 194–204. <https://doi.org/10.2337/ds18-0091>
- CAPPON, G., VETTORETTI, M., SPARACINO, G., & FACCHINETTI, A. (2019). *egContinuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications*. Diabetes & Metabolism Journal, 43(4), 383. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>
- CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH. (2018, August 30). *The Artificial Pancreas Device system*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov>

- CERIELLO A., NICE-AMD: Need Is Core of Effectiveness, *Il progetto AMD: l'appropriatezza nei nuovi modelli di cura. Il Chronic Care Model*, Barcellona, 2014
- CLEMENT M., HARVEY B., RABI D.M., ROSCOE R.S., SHERIFALI D. (2013). *Organization of Diabetes Care*. Canadian Diabetes Association. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.014>
- CONTRERAS, I., & VEHI, J. (2018). *Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature review*. Journal of Medical Internet Research, 20(5), e10775. <https://doi.org/10.2196/10775>
- DESAI, T. A., & SHEA, L. D. (2016). *Advances in islet encapsulation technologies*. Nature Reviews Drug Discovery, 16 (5), 338–350. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.232>
- DIABETE. NET, *Digital Health, quando la tecnologia interviene nella cura del diabete*, [www.diabete.net](http://www.diabete.net)
- DOUPIS, J., FESTAS, G., TSILIVIGOS, C., EFTHYMIIOU, V., & KOKKINOS, A. (2020). *Smartphone-Based technology in diabetes management*. Diabetes Therapy, 11(3), 607–619. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00768-3>
- ELLAHHAM, S. (2020). *Artificial intelligence: the future for diabetes care*. The American Journal of Medicine, 133(8) 895–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.033>
- FAGHERAZZI, G., & RAVAUD, P. (2019). *Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research*. Diabetes & Metabolism, 45(4), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.012>



- GIANDALIA, A., & CUTTONE, A. (2023). *Il monitoraggio continuo del glucosio a scansione intermittente (FGM) nel diabete tipo 2*. *L'Endocrinologo*, 24(S1), 15–17. <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01300-y>
- GOH, L. H., SIAH, C. J. R., TAM, W. W. S., TAI, E. S., & YOUNG, D. (2022). *Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: a systematic review and meta-analysis*. *Systematic Reviews*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02117-w>
- HEALTHTECH360.IT *Intelligenza Artificiale e Salute: applicazioni, privacy e futuro, 2023*, [www.healthtech360.it](http://www.healthtech360.it), *One Health, digitale e tecnologie per l'assistenza territoriale, 2023*, [www.healthtech360.it](http://www.healthtech360.it)
- HEINEMANN, L., & FRECKMANN, G. (2015). *CGM versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(5), 947–950. <https://doi.org/10.1177/1932296815603528>
- HEINEMANN, L., SCHNELL, O., GEHR, B., SCHLOOT, N. C., GÖRGENS, S. W., & GÖRGEN, C. (2021). *Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 16(3), 587–595. <https://doi.org/10.1177/1932296820983863>.
- HUANG, J., YEUNG, A. M., ARMSTRONG, D. G., BATTARBEE, A. N., CUADROS, J., ESPINOZA, J., KLEINBERG, S., MATHIOUDAKIS, N., SWERDLOW, M., & KLONOFF, D. C. (2022). *Artificial intelligence for predicting and diagnosing complications of diabetes*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 17(1), 224–238. <https://doi.org/10.1177/19322968221124583>
- LAZARO C., ORUKLU E., SEVIL M., TURKSOY K. (2016), *Implementation of an artificial pancreas system on a mobile device*, IEEE International Conference on Electro Information Technology (EIT)

- MACIOCCO G., *Assistere le persone con condizioni croniche*, Redazione Salute Internazionale, 2011
- MCCARTHY J., *What is Artificial Intelligence?*, Computer Science Department, Stanford, 2007
- NOMURA, A., NOGUCHI, M., KOMETANI, M., FURUKAWA, K., & YONEDA, T. (2021). *Artificial intelligence in current diabetes management and prediction*. *Current Diabetes Reports*, 21(12). <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01423-2>
- PRIOLEAU, T., BARTOLOME, A., COMI, R. J., & STANGER, C. (2023). *DiaTrend: A dataset from advanced diabetes technology to enable development of novel analytic solutions*. *Scientific Data*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02469-5>
- RUIN, F., & RUIN, F. (2021). *Pancreas bioartificiale per il trattamento del diabete mellito di tipo 1*. BioPills. [www.biopills.net](http://www.biopills.net)
- REGIONE.MARCHE.IT, Raccomandazione 2012 “*La qualità nell’integrazione tra sociale e sanitario*”, [www.regione.marche.it](http://www.regione.marche.it)
- RONQUILLO, Y. (2023, May 1). *Digital health*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470260/>
- RHEE, S. Y., KIM, C., SHIN, D. W., & STEINHUBL, S. (2020). *Present and future of digital health in diabetes and metabolic Disease*. *Diabetes & Metabolism Journal*, 44(6), 819–827. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0088>
- SAIANI L., BRUGNOLI A. *Trattato di Cure Infermieristiche*, III edizione, 2020
- SALARI R., NIAKAN KALHORI S.R., FATEHI F., GHAZISAEEDI M., NAZARI M. *Determining minimum set of features for diabetes mobile apps*. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2019;18:333–340. doi: 10.1007/s40200-019-00417-y

- SALUTE.GOV “14 Novembre 2022, Giornata mondiale del diabete”  
[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
  
- SAP.COM *Machine Learning: The Future of Intelligence | Definition, types, and examples* | SAP. (n.d.). SAP. [www.sap.com](http://www.sap.com)
  
- SIMINERIO, L. M. (2010). *The role of technology and the chronic care model*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(2), 470–475. <https://doi.org/10.1177/193229681000400229>
  
- STERN, A. D., BRÖNNEKE, J. B., DEBATIN, J. F., HAGEN, J., MATTHIES, H., PATEL, S., CLAY, I., ESKOFIER, B. M., HERR, A., HOELLER, K., JAKSA, A., KRAMER, D. B., KYHLSTEDT, M., LOFGREN, K. T., MAHENDRARATNAM, N., MUEHLAN, H., REIF, S., RIEDEMANN, L., & GOLDSACK, J. C. (2022). *Advancing digital health applications: priorities for innovation in real-world evidence generation*. *The Lancet Digital Health*, 4(3), e200–e206. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(21\)00292-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(21)00292-2)
  
- TECNOMEDICINA.IT *Aida il primo chatboat italiano a disposizione dei pazienti diabetici, 15 Ottobre 2020*, [www.tecnomedicina.it](http://www.tecnomedicina.it)
  
- TEJERA-PÉREZ, C., CHICO, A., AZRIEL-MIRA, S., LARDIÉS-SÁNCHEZ, B., GÓMEZ-PERALTA, F., JESUS, A. A., AMPARO, B. R., VIRGINIA, B., DIEGO, B. G., ANTONIO, B. L. M., MIGUEL, B. S., GLORIA, C. V., DANIEL, C., ANA, C., IGNACIO, C., ANTONIO, D., MARÍA, D. M., ALEJANDRA, D. R., JAVIER, E. S. M. F., . . . TECCHIO, C. (2023). *Connected Insulin Pens and Caps: An Expert’s Recommendation from the Area of Diabetes of the Spanish Endocrinology and Nutrition Society (SEEN)*. *Diabetes Therapy*, 14(7), 1077–1091.
  
- VENTOLA, C. L. (2014, MAY 1). *Mobile devices and apps for health care professionals: Uses and benefits*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029126/>

- YEOH, E., WONG, M. C., WONG, E. L. Y., YAM, C. H. K., POON, C. M., CHUNG, R. Y., CHONG, K. C., FANG, Y., WANG, H., LIANG, M., CHEUNG, W. W., CHAN, C. H., ZEE, B., & COATS, A. J. (2018). *Benefits and limitations of implementing Chronic Care Model (CCM) in primary care programs: A systematic review*. *International Journal of Cardiology*, 258,279–288. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.057>