



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“APPLICAZIONI MOBILE PER LA GESTIONE E IL MONITORAGGIO
DELLA TERAPIA DEL DIABETE”**

Relatore: Prof. Andrea Facchinetti

Laureando: Badr Mjama

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 17 luglio 2023

Sommario

In questo elaborato si affronterà il problema della gestione e del monitoraggio della terapia del diabete tramite applicazioni mobile. Nonostante i notevoli avanzamenti tecnologici, permangono diverse problematiche inerenti alla rilevazione dei livelli di glucosio nel sangue e alla determinazione dell'adeguata dose di insulina da somministrare ai pazienti affetti da diabete. L'obiettivo di questo elaborato è quello di offrire un'analisi della situazione attuale, confrontando le diverse applicazioni mobile e valutando la loro effettiva capacità di migliorare la qualità delle terapie e della vita dei pazienti diabetici. Attraverso una ricerca bibliografica della letteratura scientifica, verrà esaminato lo stato attuale di queste tecnologie mobili, mettendo in luce le sfide e le opportunità che presentano. In seguito, verrà esaminato il tema delle potenzialità future delle applicazioni mobili, tenendo conto degli sviluppi attuali e delle prospettive di miglioramento. Saranno indagate le potenziali capacità di queste tecnologie nel contribuire a un miglioramento significativo delle terapie e della qualità della vita dei pazienti. Infine, si perviene alla conclusione che l'adozione di queste applicazioni mobili potrebbe avere un impatto positivo potenziale sulla vita dei pazienti diabetici, soprattutto considerando i progressi continui nell'intelligenza e nella praticità dei sistemi e delle applicazioni.

Indice

1	Il diabete e dispositivi medici per la gestione dei pazienti	9
1.1	La Fisiologia del diabete	9
1.2	Aspetti epidemiologici del diabete	10
1.3	Classificazione del diabete	10
1.3.1	Diabete di tipo 1	10
1.3.2	Diabete di tipo 2	11
1.3.3	Diabete gestazionale	12
1.4	Elementi distintivi di diagnosi	12
1.5	Implicazioni microvascolari e macrovascolari	13
1.6	Approccio terapeutico del diabete	14
1.7	Tecnologie mediche per la gestione del diabete	15
1.7.1	Sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia	16
1.7.2	Terapia insulinica multi-iniettiva e microinfusore di insulina	19
2	Le applicazioni mobile nella gestione della terapia del diabete	21
2.1	Definizione di applicazione mobile	21
2.2	mHealth e caratteristiche delle app per la gestione del diabete	21
2.3	Applicazioni per il monitoraggio della glicemia	23
2.3.1	App Health2Sync	23
2.4	Applicazioni per la misurazione di carboidrati nei pasti	24
2.4.1	GoCARB	24
2.5	Applicazioni per il monitoraggio dell'esercizio fisico	26
2.5.1	Esemplare app per il monitoraggio dell'esercizio fisico	26
2.6	Applicazioni per la gestione generale del diabete	28
2.6.1	Accu-Check Connect	28
2.6.2	Dario	29
2.6.3	Diario Interattivo del Diabete	29
3	Studi sperimentali sui benefici e le limitazioni dell'utilizzo di app mobile per il diabete	31
3.1	Benefici per l'adozione di una metodologia mediante app mobile	31
3.2	Limitazioni e fattori chiave per l'adozione di una metodologia mediante app mobile	35

4	Prospettive future delle applicazioni mobile per la gestione del diabete	39
4.1	Integrazione dell'intelligenza artificiale per un miglior monitoraggio e gestione del diabete	39
4.2	Un'applicazione mobile interattiva basata sull'intelligenza artificiale per prevedere e prevenire il diabete attraverso il machine learning	41
5	Conclusione	43

Elenco delle figure

1.1	CGM Dexcom G7 [8]	17
1.2	CGM FreeStyle Libre Pro [9]	17
1.3	CGM Guardian Sensor 4 [10]	18
1.4	CGM Eversense XL [11]	18
2.1	Screenshot dell'applicazione Health2Sync e della Piattaforma di Gestione Pazienti [15]	23
2.2	GoCarb [16]	25
2.3	Interfaccia App Esempio Esercizio Fisico [17]	27
3.1	OTVR meter, OTR app, and CLOUD data collection. CLOUD; OTR, OneTouch Reveal; OTVR, OneTouch VerioReflect [19]	33
4.1	Ambiti di applicazione dell'intelligenza artificiale nella cura del diabete [22]	40
4.2	Applicazioni dell'intelligenza artificiale nella cura del diabete [22]	41

Capitolo 1

Il diabete e dispositivi medici per la gestione dei pazienti

1.1 La Fisiologia del diabete

Il diabete mellito, derivante dalla parola latina "mellitus" che significa "dolce", è una malattia cronica caratterizzata da un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Questo fenomeno è causato da un difetto assoluto o relativo di insulina, un ormone che consente al corpo di utilizzare il glucosio per i processi energetici all'interno delle cellule. Quando il pancreas non produce una quantità sufficiente di insulina o quando le cellule dell'organismo non rispondono adeguatamente alla sua azione, si verificano livelli elevati di glucosio nel sangue (iperglicemia), che favoriscono l'insorgenza del diabete mellito. L'insulina è un ormone prodotto dalle isole di Langerhans nel pancreas ed è fondamentale per il metabolismo degli zuccheri. Durante il processo di digestione, tutti i tipi di zuccheri, sia semplici che complesso, che vengono assunti con l'alimentazione vengono trasformati. Il glucosio, in particolare, rappresenta la principale fonte di energia per i muscoli e gli organi del corpo. Affinché il glucosio possa entrare nelle cellule e essere utilizzato come "carburante", è necessaria la presenza di insulina. Essa agisce come una chiave che apre le porte delle cellule, consentendo al glucosio di entrare e di essere utilizzato per i processi metabolici energetici. In assenza o inadeguata presenza di insulina, il glucosio rimane nel sangue, causando iperglicemia e potenziali complicanze associate al diabete mellito [1].

Il diabete porta a numerose complicanze sia a livello microvascolare che macrovascolare. Per esempio, la retinopatia diabetica è la principale causa di cecità tra gli adulti, mentre la nefropatia diabetica può causare l'insufficienza renale cronica e richiedere la dialisi. Le persone affette da tale patologia hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie cerebrovascolari e cardiovascolari, e in generale, hanno un'aspettativa di vita ridotta. È fondamentale un adeguato controllo della glicemia e una gestione accurata del diabete per prevenire o ritardare l'insorgenza

di queste complicanze e migliorare la qualità di vita dei pazienti[1].

1.2 Aspetti epidemiologici del diabete

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta un aumento costante della prevalenza di diabete mellito. Nel 2000, si stima che ci fossero 151 milioni di adulti affetti da diabete a livello globale, un numero che è salito a 285 milioni nel 2009. Le persone affette presentano un rischio di mortalità 1,9 volte superiore rispetto ai non diabetici, con un rapporto che sale a 2,6 per le donne. Il diabete è responsabile del 60% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori, principalmente a causa dell'ulcerazione del piede diabetico, una complicanza derivante dalle vasculopatie delle neuropatie periferiche tipiche della malattia [2]. Secondo la Federazione Internazionale del Diabete (IDF) nel 2021, il numero di adulti nel mondo affetti da diabete (età compresa tra 20 e 79 anni) è di 536,6 milioni, rappresentando il 9,8% della popolazione adulta. In aggiunta, vi sono 1,2 milioni di bambini e adolescenti (età 0-19 anni) affetti da diabete di tipo 1. Si prevede che il numero di adulti con diabete aumenterà ulteriormente, raggiungendo 642 milioni nel 2030 e 783 milioni nel 2045. Nel 2021, ha causato 6,7 milioni di morti nel mondo tra gli adulti di età compresa tra 20 anni e 79 anni, rappresentando il 32,6% di tutte le morti in persone di età inferiore ai 60 anni [2].

1.3 Classificazione del diabete

È fondamentale comprendere che il termine "diabete" rappresenta un concetto generale che include un gruppo di malattie caratterizzate dalla presenza prolungata di elevati livelli di zucchero nel sangue, noto come iperglicemia. La differenza nei meccanismi che portano allo sviluppo dei diversi tipi di diabete è ciò che costituisce la base della loro classificazione. La distinzione tra i tipi di diabete è cruciale per trattare e gestire la malattia in modo adeguato. La comprensione delle diverse forme di diabete è essenziale per una diagnosi accurata e una corretta assistenza medica dei pazienti [3].

1.3.1 Diabete di tipo 1

Il diabete di tipo 1 (T1DM) è spesso diagnosticato durante l'infanzia o l'adolescenza e coinvolge circa il 10% delle persone affette dalla malattia. In questa forma di diabete, il pancreas non è in grado di produrre insulina a causa della distruzione delle sue cellule Beta, che sono responsabili della produzione di quest'ormone. Di conseguenza, è necessaria la somministrazione di insulina mediante iniezioni quotidiane per tutta la vita. La velocità di distruzione di queste cellule può variare notevolmente da individuo a individuo, portando a un'insorgenza rapida della malattia in alcune persone, principalmente nei bambini e negli adolescenti. Negli adulti, in rari casi, può verificarsi una forma particolare di dia-

bete chiamata LADA (Late Autoimmune Diabetes in Adults), caratterizzata da un'insorgenza del diabete più lenta rispetto al diabete di tipo 1 classico. Nel LADA, il sistema immunitario attacca gradualmente le cellule beta del pancreas, portando a una progressiva diminuzione della capacità del pancreas di produrre questo ormone. La causa specifica del diabete di tipo 1 è ancora sconosciuta, ma una caratteristica distintiva è la presenza di anticorpi nel sangue che attaccano le cellule produttrici di insulina nel pancreas. Si ritiene che il diabete di tipo 1 sia il risultato di una combinazione di fattori genetici e ambientali. La predisposizione genetica sembra giocare un ruolo importante, con determinati geni che aumentano la suscettibilità allo sviluppo di tale patologia. Tuttavia, non tutti gli individui con tali geni sviluppano effettivamente la malattia, il che suggerisce che fattori ambientali possano scatenare o influenzare l'insorgenza del T1DM in individui geneticamente predisposti. Tra i potenziali fattori ambientali studiati vi sono: l'esposizione a virus come il Coxsackie e il Epstein-Barr, l'introduzione precoce di cibi solidi nell'infanzia e alcuni fattori dietetici. Tuttavia, le ricerche su questi fattori sono ancora in corso e non è stata ancora identificata una causa specifica [3].

1.3.2 Diabete di tipo 2

Il diabete di tipo 2 (T2DM) rappresenta circa il 90% dei casi di diabete ed è caratterizzato da una ridotta sensibilità all'insulina (insulino-resistenza) e da un'alterata secrezione dell'ormone da parte del pancreas. A differenza del T1DM, nel T2DM il pancreas è in grado di produrre insulina, ma le cellule dell'organismo non riescono a utilizzarla in modo efficiente (insulino-sensibilità compressa). L'insulino-resistenza è una condizione in cui le cellule diventano meno sensibili all'azione dell'insulina, il che significa che è richiesta una quantità maggiore per ottenere lo stesso effetto di riduzione della glicemia. Di conseguenza, il pancreas aumenta la produzione di insulina per compensare, ma con il tempo questa capacità può diminuire, portando a un'insufficienza insulinica. La causa precisa del diabete di tipo 2 rimane ancora sconosciuta, ma fattori genetici e ambientali, come familiarità per la malattia, la predisposizione genetica, lo stile di vita sedentario e l'obesità, sono considerati importanti nella sua patogenesi. È stato osservato che circa il 40% dei pazienti diabetici di tipo 2 presenta una storia familiare positiva, con parenti di primo grado affetti dalla stessa patologia, suggerendo una base genetica nell'insorgenza della malattia. Una dieta sbilanciata, ricca di zuccheri semplici e grassi saturi, può aumentare il rischio di sviluppare il T2DM. L'assenza di attività fisica regolare e la mancanza di esercizio possono influenzare negativamente l'omeostasi del glucosio e la sensibilità all'insulina. Il diabete di tipo 2 spesso rimane non diagnosticato per lunghi periodi di tempo, poiché l'iperglicemia si sviluppa in modo graduale e inizialmente non raggiunge livelli critici tali da manifestare sintomi evidenti della malattia. Di solito, la diagnosi avviene casualmente o durante situazioni di stress fisico, come infezioni o interventi chirurgici, in cui vengono effettuati esami del sangue che rilevano livelli anomali di glicemia [3].

1.3.3 Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale è descritto come la presenza di iperglicemia rilevata per la prima volta durante la gravidanza. Si stima che colpisca circa il 4% delle donne in gravidanza. La diagnosi di diabete gestazionale non dipenda dal tipo di trattamento adottato, che può variare da modifiche dietetiche a una terapia insulinica. Tuttavia, indipendentemente dall'approccio terapeutico adottato, la condizione richiede un monitoraggio più frequente sia per la madre che per il feto al fine di garantire una gestione adeguata e prevenire potenziali complicanze [3].

1.4 Elementi distintivi di diagnosi

Gli elementi distintivi di diagnosi del diabete possono essere:

- **sintomatologia del diabete:** l'esordio del diabete di tipo 1 si differenzia in modo significativo rispetto a quello di tipo 2. Nel primo caso, i sintomi si manifestano generalmente in modo improvviso e includono una sensazione di sete intensa, un aumento della frequenza delle minzioni, compresi i periodi notturni, una perdita di peso evidente nonostante l'aumento dell'appetito e dell'assunzione calorica, nonché una riduzione della forza e dell'efficienza fisica. Questi sintomi attirano l'attenzione del paziente spingendolo ad effettuare un rapido controllo e a sottoporsi a un test urinario, per verificare la presenza possibile di glicosuria (glucosio nelle urine). Il diabete di tipo 2 è rimane non diagnosticato durante la sua manifestazione iniziale, in quanto non presenta sintomi evidenti. A differenza del diabete di tipo 1, i livelli di glucosio nel sangue non sono inizialmente così elevati da provocare i sintomi tipici precedentemente descritti. Si stima quindi che almeno un terzo di tutti i pazienti affetti non sia consapevole della propria condizione e che la diagnosi venga effettuata solo dopo la comparsa di complicanze come un infarto o un ictus. Pertanto, è essenziale una diagnosi precoce al fine di avviare tempestivamente terapie mirate che sono grado di prevenire le potenziali complicanze cardiovascolari [4].
- **misurazione della glicemia a digiuno:** in condizioni normali, i livelli di glucosio nel plasma venoso dopo un digiuno di almeno 8 ore dovrebbe essere inferiore a 100 mg/dl. Nel caso in cui la glicemia misurata risulti uguale o superiore a 125 mg/dl, è possibile formulare una diagnosi di diabete. Invece, quando i valori di glicemia si situano tra 100 e 125 mg/dl indicano una condizione anomala che non soddisfa ancora i criteri per una diagnosi di diabete, e pertanto viene definita come "anomala glicemia a digiuno" [4].
- **test di tolleranza al glucosio:** il test viene eseguito al mattino, a digiuno, viene somministrato un carico di 75 g di glucosio. Viene quindi misurata la glicemia sia prima dell'assunzione del carico che dopo 2 ore. In condizioni normali, la glicemia misurata dopo 2 ore dal carico dovrebbe essere inferio-

re a 140 mg/dl. Valori uguali o superiori a 200 mg/dl indicano una diagnosi inequivocabile di diabete. Invece, se la glicemia si situa tra valori compresi tra 140 e 199 mg/dl, si parla di una condizione chiamata "intolleranza al glucosio". Quando si riscontra una glicemia anomala a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl, è necessario procedere con il test di tolleranza al glucosio. Sia l'"anomalia glicemica a digiuno" sia l'"intolleranza al glucosio" sono considerate come condizioni pre-diabetiche, in quanto entrambe predispongono, se non trattate con una terapia adeguata, allo sviluppo del diabete e delle complicanze cardiovascolari [4].

- emoglobina glicata: l'analisi dell'emoglobina glicata (HbA1c) è un'aggiunta al processo diagnostico, ma non è considerata un requisito essenziale per la diagnosi. La misurazione dell'HbA1c fornisce una stima del livello medio della glicemia nel corso degli ultimi due mesi e può fornire informazioni significative sull'equilibrio metabolico raggiunto durante quel periodo. Nelle persone sane, il livello di HbA1c non supera il 6%. L'utilizzo della misurazione dell'HbA1c, come appena detto, non è finalizzato alla diagnosi del diabete, ma piuttosto al monitoraggio dell'efficacia del trattamento [4].

1.5 Implicazioni microvascolari e macrovascolari

Il diabete è associato a un aumento del rischio di sviluppare alterazioni vascolari che contribuiscono all'insorgenza di altre malattie e all'aumento mortalità dei pazienti. La gestione inadeguata della glicemia e della pressione arteriosa può portare a complicazioni vascolari che coinvolgono sia i vasi di grande dimensione (macrovascolari) che quelle di piccola dimensione (microvascolari), o entrambi contemporaneamente [5].

La microangiopatia, che rappresenta una serie di complicanze microvascolari, è responsabile dell'emergere di tre gravi e frequenti complicanze nel contesto del diabete mellito: retinopatia, nefropatia e neuropatia. La retinopatia diabetica è una delle principali cause di cecità negli adulti negli Stati Uniti. Si manifesta con la comparsa di microaneurismi nella retina e può progredire verso la formazione di nuovi vasi sanguigni anomali e edema maculare. I segni iniziali possono non essere presenti, ma nel corso del tempo possono verificarsi sintomi come visione sfuocata, distacco del vitreo o della retina, e potenzialmente cecità parziale o totale. La valutazione periodica della retina tramite esame oftalmologico è fondamentale per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica. Questo esame dovrebbe essere eseguito regolarmente, di solito ogni anno, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2. Per prevenire la cecità, è di vitale importanza riconoscere e trattare tempestivamente la retinopatia diabetica. La nefropatia diabetica è una comune causa di malattia renale cronica, caratterizzata da modifiche strutturali a livello dei glomeruli renali, che portano a ipertensione glomerulare e ridotta funzione renale. Questa condizione può progredire senza sintomi

evidenti fino a manifestarsi come sindrome nefrotica o insufficienza renale. La presenza di albumina nelle urine è utilizzata per diagnosticare la nefropatia diabetica, e quindi è importante monitorare regolarmente i livelli di albumina nelle urine dopo la diagnosi di diabete. La neuropatia diabetica è una complicanza che coinvolge i nervi periferici. È causata da diversi meccanismi, come la ridotta perfusione sanguigna ai nervi, dall'effetto diretto dell'iperglicemia sui neuroni e dalle alterazioni metaboliche intracellulari. Questa condizione può provocare sintomi come dolore, formicolio e perdita di sensibilità. La diagnosi si basa sui sintomi e su test specifici. Il trattamento mira a controllare i sintomi e a prevenire complicanze [5].

L'aterosclerosi, che rappresenta una serie di complicanze macrovascolari, è una diretta conseguenza dell'aumento dell'insulina del sangue, dei livelli alterati di lipidi nel sangue e dell'elevata glicemia che sono tipici del diabete mellito. Questi fattori contribuiscono alla formazione e all'accumulo di depositi di grasso, colesterolo e altre sostanze all'interno delle arterie di dimensioni maggiori. L'aterosclerosi può causare angina, infarto, attacco ischemico, ictus e arteriopatia periferica. La diagnosi si basa sulla storia clinica e sull'esame obiettivo, mentre il trattamento implica il controllo dei fattori di rischio come glicemia, lipidemia e pressione arteriosa, la cessazione del fumo e l'assunzione di farmaci specifici come aspirina. La cardiomiopatia diabetica è una patologia complessa che può derivare da diversi fattori, come l'aterosclerosi delle arterie cardiache, l'ipertensione, l'ipertrofia del ventricolo sinistro, la microvasculopatia, la disfunzione endoteliale e autonoma, l'obesità e gli squilibri metabolici. Questi elementi contribuiscono alla compromissione della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, causando l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca. Inoltre, i pazienti affetti da diabete hanno anche un rischio elevato di sviluppare insufficienza cardiaca in seguito a un infarto del miocardio [5].

1.6 Approccio terapeutico del diabete

La gestione globale del diabete per tutti i pazienti implica adattamenti dello stile di vita, che includono cambiamenti nella dieta e l'adozione di un regime di attività fisica regolare. Un monitoraggio regolare dei livelli di glicemia è di assoluta importanza per prevenire le complicanze correlate al diabete. I pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono sottoposti a terapia insulinica, accompagnata da un regime dietetico e attività fisica regolare. Per quanto riguarda i pazienti con diabete di tipo 2, inizialmente si ricorre alla dieta e all'esercizio fisico come misure di trattamento. Se i suddetti approcci non risultano efficaci per mantenere sotto controllo i livelli di glicemia, possono essere prescritti farmaci antiperglicemici orali, come gli agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1), o al glucagone stesso in forma iniettabile, o ancora l'insulina. In alcuni casi, può essere necessaria una combinazione di questi farmaci. Inoltre, i pazienti affetti da diabete devono prendere farmaci al fine di prevenire le complicanze della malattia. Tra i farmaci utilizzati vi sono: gli ACE-inibitori e i bloccanti del sistema

renina-angiotensina-aldosterone per dilatare i vasi, ridurre la pressione arteriosa e proteggere i reni dall'ipertensione, le statine per abbassare il colesterolo LDL e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e l'aspirina per prevenire la formazione di coaguli di sangue [6].

L'insulina è fondamentale nel trattamento del diabete di tipo 1 e può essere utilizzata anche per la gestione del diabete di tipo 2. Attualmente, la maggior parte delle preparazioni insuliniche sono prodotte tramite tecnologie di ricombinazione del DNA eliminando efficacemente le reazioni allergiche. I diversi tipi di insulina sono generalmente suddivisi in base alla loro velocità di azione e alla durata dell'effetto. Le insuline ad azione rapida, come lispro e aspart, vengono assorbite rapidamente nel corpo grazie a una modifica nella sequenza degli aminoacidi che impedisce alla molecola di insulina di formare aggregati più grandi. Queste insuline iniziano a ridurre i livelli di glicemia solitamente entro 15 minuti dall'assunzione, ma la loro durata d'azione è breve, inferiore a 4 ore. Sono comunemente utilizzate durante i pasti per controllare i picchi di glicemia post-prandiali. L'insulina regolare ha un inizio d'azione leggermente più lento tra i 30 e i 60 minuti, ma ha una durata più prolungata che può arrivare a 6-8 ore. Le insuline ad azione intermedia comprendono l'insulina isofano, nota come protamina neutra di Hagedorn (NPH) e l'insulina regolare concentrata U-500. L'insulina isofano ha un inizio d'azione di circa 2 ore dopo l'iniezione, raggiunge il picco tra 4-12 ore dopo l'iniezione e ha una durata d'azione di 18-26 ore. L'insulina regolare concentrata U-500 ha un profilo di picco e durata simili (picco da 4 a 8 ore, durata da 13 a 24 ore) e può essere somministrata 2-3 volte al giorno. Le insuline a rilascio prolungato, come l'insulina glargina, l'insulina detemir e l'insulina U-300 glargina, hanno la caratteristica di non presentare un picco d'azione evidente e forniscono un effetto basale che dura circa 24 ore. L'insulina degludec (un'altra forma di insulina a rilascio lento) ha una durata d'azione ancora più prolungata, superiore alle 40 ore. Viene somministrata una volta al giorno e, sebbene richieda 3 giorni per raggiungere una stabilità ottimale nel corpo, offre ha un'ampia finestra di dosaggio al paziente. Nel T1DM, l'obiettivo è fornire un sostituto delle cellule beta pancreatiche per soddisfare il fabbisogno insulinico sia a riposo che dopo i pasti (basale e postprandiale). Ciò può essere raggiunto mediante iniezioni multiple di insulina sottocutanea o l'uso di una pompa insulinica. Nel T2DM, l'insulina basale (intervallo fra i pasti) può essere combinata con farmaci antiperglicemici non insulinici per il controllo della glicemia. In alcuni casi, può essere necessaria anche l'insulina prandiale (prima dei pasti) [6].

1.7 Tecnologie mediche per la gestione del diabete

La gestione giornaliera del diabete richiede ai pazienti la capacità di monitorare accuratamente i livelli di glucosio nel sangue utilizzando dispositivi di monitoraggio appropriati. A causa dell'accrescimento del numero di pazienti affetti da diabete e una maggiore consapevolezza dei rischi correlati, lo sviluppo di di-

spositivi per il monitoraggio e l'iniezione di farmaci vitali è diventato elemento fondamentale.

1.7.1 Sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia

La gestione ottimale del diabete richiede un attento monitoraggio dei livelli di glicemia al fine di mantenere valori glicemici nella norma. L'obiettivo è raggiungere livelli di glucosio quasi normali, con un intervallo ottimale di glicemia a digiuno tra i 70 e i 130 mg/dL e un valore di glicemia postprandiale inferiore a 180 mg/dL. Sostenere i livelli di glucosio entro questi limiti contribuisce a ridurre il rischio alle complicanze sopraccitate. Verso la fine degli anni '70, furono introdotti sul mercato i primi dispositivi di automonitoraggio (SMBG), ovvero dei dispositivi portatili che consentivano la misurazione della concentrazione di glucosio mediante l'ossidazione del glucosio a gluconolattone catalizzata dal glucosio ossidasi. Questi dispositivi consentivano di effettuare le misurazioni solitamente 3-4 volte al giorno utilizzando una goccia di sangue capillare. Attualmente, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) sono riconosciuti come i mezzi più efficaci per il controllo glicemico nei pazienti. Un sistema CGM misura i livelli di glucosio nel tessuto sottocutaneo utilizzando un sensore CGM applicato sulla pelle, consentendo ai pazienti la possibilità di adattare il loro regime terapeutico alla propria condizione. I sensori CGM sono dispositivi indossabili, biocompatibili e non/minimamente invasivi che misurano la concentrazione di glucosio quasi continuamente (periodo di campionamento di 1-5 minuti) per diversi giorni/settimane. I principi di rilevamento del glucosio utilizzati nei sistemi CGM sono principalmente di natura elettrochimica, sfruttando l'enzima glucosio ossidasi per il rilevare il glucosio, in combinazione con il monitoraggio del perossido di idrogeno o l'impiego di un mediatore redox all'interno di un idrogel come matrice di supporto. Recentemente è stato introdotto un CGM che utilizza un recettore sintetico abiotico dotato di una sonda fluorescente e un sistema di rilevamento ottico per il monitoraggio dei livelli di glucosio. Inoltre, vi è un crescente interesse nello sviluppo di sensori di monitoraggio del glucosio meno invasivi o non invasivi che misurano il glucosio presente nelle lacrime, nel sudore, nella saliva e nell'urina, anche se l'effettiva rilevanza clinica di tali approccio è ancora oggetto di dibattito [7].

Attualmente, i più avanzati sistemi CGM attualmente disponibili sul mercato includono:

- Il sistema Dexcom G7 (figura 1.1), sviluppato da Dexcom, rappresenta un dispositivo innovativo per il monitoraggio continuo della glicemia senza la necessità di prelievi dal polpastrello o calibrazioni. Il sistema impiega un applicatore automatico che posiziona un piccolo sensore appena sotto la superficie della pelle, dove rimane posizionato per un periodo massimo di 10 giorni. Tale sensore monitora continuamente i livelli di glucosio nel sangue e trasmette i dati in modalità wireless. Le informazioni riguardanti i livelli di glucosio sono mostrate in tempo reale grazie a un ricevitore touchscreen o tramite un'applicazione installata su dispositivi mobili come

smartphone o smartwatch, compatibili sia con sistemi operativi Apple che Android. Questo sistema rappresenta una soluzione comoda e funzionale per il monitoraggio costante e senza interruzioni dei livelli di glucosio nel sangue [8].



Figura 1.1: CGM Dexcom G7 [8]

- Il dispositivo professionale FreeStyle Libre Pro (figura 1.2), sviluppato da Abbott, per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è progettato per individuare le tendenze e tracciare i modelli e le fluttuazioni dei livelli di glucosio al di sopra o al di sotto del range desiderato. Questo sistema fornisce informazioni preziose per agevolare gli aggiustamenti delle terapie nelle persone di età superiore ai 18 anni affette da diabete. È fondamentale sottolineare che questo sistema è destinato all'utilizzo da parte di operatori sanitari e richiede una prescrizione medica per essere impiegato correttamente [9].



Figura 1.2: CGM FreeStyle Libre Pro [9]

- Il dispositivo Guardian Sensor 4 (figura 1.3), sviluppato da Medtronic, effettua un monitoraggio continuo dei livelli di glucosio nel sangue in maniera

costante, 24 ore su 24 e 7 giorno su 7, attraverso un sensore applicato sull'addome o sul braccio. Fornisce letture glicemiche in tempo reale e segnali di avviso anticipato per rilevare eventi ipo- o iper-glicemici fino a un'ora prima che si verifichino. I dati raccolti sono accessibili tramite un'applicazione installata sullo smartphone dell'utente e possono essere condivisi con un massimo di 5 persone di supporto [10].

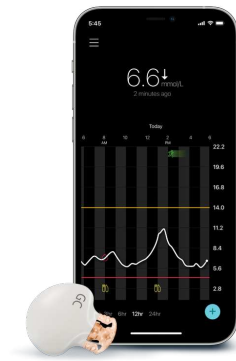


Figura 1.3: CGM Guardian Sensor 4 [10]

- Il sistema Eversense XL (figura 1.4), sviluppato da Ascensia Diabetes Care, è un dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) che offre un monitoraggio prolungato fino a 180 giorni. È costituito da un sensore impiantabile, un trasmettitore smart rimovibile e ricaricabile, e un'applicazione per smartphone. Il sensore impiantabile monitora continuamente i livelli di glucosio nel sangue, mentre il trasmettitore comunica i dati all'applicazione sullo smartphone. L'app fornisce una visualizzazione in tempo reale dei dati sulla glicemia [11].



Figura 1.4: CGM Eversense XL [11]

1.7.2 Terapia insulinica multi-iniettiva e microinfusore di insulina

I dispositivi di monitoraggio della glicemia forniscono informazioni essenziali per determinare le dosi di insulina da somministrare ai pazienti affetti da diabete. È possibile adottare diverse opzioni terapeutiche, come la terapia multi-iniezione (MDI) che prevede iniezioni multiple al giorno o l'utilizzo di un microinfusore (CSII) che consente l'infusione continua di insulina sottocutanea.

- La terapia multi-iniettiva (MDI) impiega l'utilizzo di una o due dosi fisse di insulina prima dei pasti, insieme all'assunzione di insulina a lunga durata d'azione per coprire il periodo di digiuno. Questo coinvolge l'utilizzo di insuline sottocutanee a lunga durata d'azione o basale per mantenere l'equilibrio del glucosio tra i pasti e normalizzare i livelli di glucosio durante il periodo di digiuno, insieme all'uso di insuline ad azione rapida per fornire copertura durante i pasti. Le formulazioni di insulina sottocutanea attualmente disponibili includono insulina umana solubile, insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) e insuline analoghe. La tecnica di iniezione MDI, il paziente diabetico utilizza un ago penna per iniettarsi autonomamente la dose di insulina in accordo con la sua terapia [12].
- Il sistema di infusione continua di insulina (CSII) è stato introdotto per la prima volta negli anni '70 come opzione terapeutica per i pazienti con diabete di tipo 1. Tuttavia, le prime generazioni dei dispositivi CSII erano voluminosi, poco affidabili e offrivano un'unica velocità di infusione di insulina basale, con l'aggiunta di incrementi attivati manualmente durante i pasti. Nel corso degli anni, i dispositivi CSII sono diventati più compatti, affidabili e sofisticati, consentendo l'infusione di insulina ad azione rapida a velocità preimpostate e offrono la possibilità di programmazione di profili basali multipli per simulare la secrezione insulinica naturale rendendoli una valida alternativa alla MDI. Inoltre, integrano un calcolatore interno che consiglia la dose del bolus di insulina in base ai valori di glucosio inseriti manualmente, al contenuto di carboidrati e alla quantità di insulina ancora attiva nel sistema. L'evoluzione tecnologica dei dispositivi per il diabete sta avanzando verso l'integrazione dei sistemi CGM e CSII, come nel caso delle pompe per insulina potenziata da un sensore (SAP). Allo stesso tempo, stanno emergendo sistemi di somministrazione automatica dell'insulina a ciclo chiuso, in cui il dosaggio viene adattato in modo automatico in base ai dati del sensore CGM [12].

Capitolo 2

Le applicazioni mobile nella gestione della terapia del diabete

2.1 Definizione di applicazione mobile

Un'applicazione mobile, comunemente conosciuta come app, è un programma informatico sviluppato per dispositivi mobili come smartphone o tablet. Le app mobile offrono servizi e funzionalità simili a quelli disponibili sui computer, ma sono progettate per essere utilizzate su dispositivi portatili. Sono software autonomi che offrono specifiche funzionalità e servizi ai loro utenti. Questo modello di distribuzione delle app è stato reso popolare inizialmente da Apple Inc. e dal suo App Store, che offre migliaia di app per dispositivi come iPhone e iPad. Oggi, altre aziende importanti come Google, attraverso il suo Play Store, offrono una vasta selezione di app. Sebbene in passato le app potessero aver avuto limitazioni nel multitasking a causa delle risorse hardware limitate dei primi dispositivi mobili, tale caratteristica si è rivelata parte integrante della loro attrattiva, poiché consente agli utenti di selezionare manualmente le funzioni che desiderano utilizzare sui loro dispositivi. In altre parole, le app offrono la flessibilità di scegliere quali servizi e funzionalità desiderano utilizzare in un determinato momento, consentendo loro di adattare l'esperienza secondo le proprie esigenze e preferenze. In questo capitolo, esploreremo le app mobili sviluppate per aiutare nella gestione e nella terapia del diabete [13].

2.2 mHealth e caratteristiche delle app per la gestione del diabete

Secondo l'OMS, le app mHealth sono programmi software progettati per dispositivi mobili che mirano a promuovere il benessere fisico, mentale e sociale delle persone. È importante distinguere le app mediche dalle app mHealth in generale. Se un'app mHealth viene classificata come app medica, è soggetta alle leggi na-

zionali e internazionali, come per esempio il Regolamento sui dispositivi medici dell'Unione Europea (UE 2017/745). Ciò implica che l'app deve seguire un iter di approvazione che include, ad esempio, analisi dei rischi. Di conseguenza, le app mHealth, specialmente quelle mediche, offrono un'opportunità per migliorare la salute generale e, in modo più specifico, per affrontare le sfide associate al diabete mellito [21].

Le caratteristiche principali da valutare di un app per la gestione del diabete sono:

- monitoraggio dei livelli di glucosio: l'app dovrebbe consentire agli utenti di registrare e tenere traccia dei loro livelli di glucosio nel sangue nel corso del tempo. Idealmente, dovrebbe essere possibile inserire manualmente i dati o sincronizzare l'app con un dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) per un monitoraggio in tempo reale.
- gestione delle terapie insuliniche: l'app dovrebbe consentire di registrare e di tenere traccia delle terapie insuliniche, comprese le dosi di insulina e gli orari di somministrazione. Inoltre, potrebbe fornire promemoria per l'assunzione dell'insulina e suggerimenti sulla dose da somministrare in base ai livelli di glucosio inseriti
- Registrazione dei pasti e dei carboidrati: L'app dovrebbe consentire di registrare i pasti consumati e l'assunzione di carboidrati. Ciò può aiutare gli utenti a monitorare l'effetto dei pasti sulla glicemia e a gestire meglio la loro dieta.
- Monitoraggio dell'attività fisica: Un'app può includere funzionalità per registrare l'attività fisica, come il conteggio dei passi o l'utilizzo di un pedometro. Questo può essere utile per valutare l'effetto dell'esercizio fisico sulla glicemia.
- grafici e report: Un'app dovrebbe offrire strumenti per visualizzare i dati in modo chiaro e intuitivo, come grafici e report. Questo permette agli utenti di identificare eventuali pattern o tendenze nel controllo del glucosio e di condividere i dati con il proprio team medico per una valutazione più approfondita.
- personalizzazione e flessibilità: L'app dovrebbe consentire agli utenti di personalizzare le impostazioni in base alle loro esigenze e preferenze. Ciò può includere la possibilità di impostare obiettivi di glicemia, notifiche personalizzate e preferenze di visualizzazione dei dati.
- Condivisione dei dati: L'app potrebbe offrire la possibilità di condividere i dati registrati con il proprio team medico o con familiari. Questa funzionalità può favorire una comunicazione più efficace e una migliore gestione del diabete.
- Sicurezza e privacy: Dato che le informazioni personali e sensibili sono coinvolte, è importante che l'app garantisca la sicurezza dei dati e rispetti

la privacy dell'utente. Le app dovrebbero adottare misure di crittografia e protezione dei dati per evitare accessi non autorizzati.

2.3 Applicazioni per il monitoraggio della glicemia

Le applicazioni per il monitoraggio della glicemia sono app mobile progettate per aiutare le persone affette da diabete a tenere traccia dei livelli di glucosio nel sangue. Queste app offrono diversi strumenti e funzionalità per semplificare il processo di monitoraggio e quindi migliorare la gestione del diabete.

2.3.1 App Health2Sync

Un esempio di app mobile per il monitoraggio della glicemia è Health2Sync, che insieme alla sua piattaforma di gestione del paziente basata sul web, sono state lanciate nel 2014 con l'obiettivo di offrire supporto ai pazienti con malattie croniche come il diabete. La soluzione Health2Sync è stata progettata per supportare i pazienti nella gestione del diabete attraverso un ciclo "fai-traccia-impara" che opera attraverso il monitoraggio regolare dei livelli di glicemia. L'app, destinata ai pazienti, è disponibile gratuitamente per gli utenti di dispositivi iOS e Android. La Piattaforma di Gestione Pazienti è stata appositamente progettata per gli operatori sanitari che si occupano dei pazienti nelle cliniche a distanza (telemedicina). Gli utenti hanno la possibilità di inserire manualmente i risultati delle misurazioni o di sincronizzare i dati con i loro glucometri, anche CGM, per registrare i valore glicemici. I pazienti possono rivedere le loro registrazioni passate al fine di comprendere la relazione tra i loro comportamenti e i risultati glicemici. Sulla dashboard dell'app, è possibile visualizzare i progressi e le tendenze attraverso grafici e statistiche di facile interpretazione. I dati sulle misurazioni dei pazienti vengono trasmessi in tempo reale alla Piattaforma di Gestione Pazienti, dove gli operatori sanitari possono analizzarli e valutarli. Sono supportati i risultati di test come HbA1c, glicemia, profilo lipidico, funzionalità renale ed epatica [15].



Figura 2.1: Screenshot dell'applicazione Health2Sync e della Piattaforma di Gestione Pazienti [15]

2.4 Applicazioni per la misurazione di carboidrati nei pasti

Negli corso degli ultimi vent'anni, sono state create diverse applicazioni per monitorare l'assunzione di carboidrati. Questi sistemi fanno principalmente uso di dispositivi mobili come smartphone, seguiti da pc e, in passato, assistenti digitali personali. Queste app sono state sviluppate principalmente per utenti che sono in sovrappeso, affetti da diabete mellito o che desiderano mantenere uno stile di vita salutare. Un'altra proposta coinvolge professionisti sanitari qualificati che forniscono consulenza su alimenti, porzioni o contenuto calorico in modalità remota. Un esempio di approccio è l'utilizzo del metodo di fotografia alimentare remota, in sostanza l'utente scatta foto dei propri pasti, spuntini e bevande utilizzando il cellulare, e tali immagini vengono inviate a esperti che le confrontano con un database di immagini preesistente per valutarne il valore nutrizionale e calorico. Tuttavia, entrambe queste metodologie presentano diverse limitazioni in termini di facilità d'uso, costo, disponibilità su larga scala e riproducibilità. Grazie ai recenti progressi nella visione computerizzata, nella realtà aumentata e nella disponibilità di smartphone dotati di funzionalità sempre più avanzate, sono state create applicazioni in grado di analizzare le immagini al fine di valutare automaticamente i parametri richiesti per l'assunzione di cibo. Queste app richiede che l'utente scatti una serie di foto o giri un breve video del pasto imminente, utilizzando la fotocamera del telefono. Successivamente, attraverso un processo di analisi delle immagini, sia sul dispositivo mobile che su un server remoto, vengono riconosciuti i diversi tipi e le quantità di alimenti presenti nel pasto e vengono stimati le informazioni nutrizionali. Questi sviluppi possono apportare vantaggi significativi nel campo del diabete, fornendo un'alternativa più efficiente e accurata rispetto al tradizionale conteggio dei carboidrati e contribuendo a migliorare la gestione della malattia da parte dei pazienti [16].

2.4.1 GoCARB

GoCARB è una app innovativa progettata per assistere le persone con diabete nel conteggio accurato dei carboidrati presenti nei pasti. Il sistema opera su smartphone Android e iOS e sfrutta tecnologie avanzate di visione artificiale per stimare la quantità di carboidrati. Durante l'analisi, l'utente posiziona una scheda di riferimento accanto al pasto e cattura due immagini utilizzando la fotocamera del cellulare. L'app presenta un'interfaccia grafica intuitiva che assiste il paziente a selezionare gli angoli ottimali per ciascuna foto, sfruttando i sensori di movimento integrati nel telefono. L'utente può scattare la foto solo quando il riquadro diventa verde, garantendo una corretta acquisizione dell'immagine. Successivamente, le immagini vengono inviate a un server dedicato, dove viene applicata una serie di algoritmi di visione artificiale. La prima fase coinvolge il rilevamento del piatto e l'applicazione di un solido paradigma di adattamento per individuare il bordo ellittico del piatto. L'accuratezza di questa fase è stata valutata superiore al 99%, un elemento fondamentale su cui si fonda il funziona-

mento globale del sistema. La fase successiva, di segmentazione automatica, crea regioni di colore omogeneo all'interno del piatto, utilizzando una griglia e unendo le regioni basandosi sulla loro distanza di colore e sulla dimensione dei bordi, fino a raggiungere una dimensione minima. L'efficacia di questo modulo è superiore all'88% e, in caso di insuccesso, è disponibile uno strumento di segmentazione interattiva, che è affidabile anche nei casi più difficili. In questo caso, l'utente fornisce una posizione approssimativa di ogni alimento toccando lo schermo del telefono. Questi dati forniti dall'utente vengono utilizzati come "semi" al posto di una griglia per identificare le regioni di colore omogeneo corrispondenti a ciascun alimento. Una volta che l'esito della segmentazione interattiva è stato approvato dall'utente, si procede al riconoscimento automatico di ciascun alimento segmentato, basandosi sulle caratteristiche di colore e texture. Sono state considerate diverse categorie di alimenti, tra cui pasta, carne, riso e insalata verde, ottenendo un'accuratezza di riconoscimento superiore all'85%. Nel caso in cui il risultato sia errato, l'utente ha la possibilità di correggerlo selezionando la classe di alimento esatta da un elenco predefinito. Successivamente, le immagini catturate vengono utilizzate insieme alla scheda di riferimento per ricostruire la forma tridimensionale dell'alimento. Vengono individuati i punti chiave all'interno delle due immagini e vengono abbinati per definire l'orientamento e la posizione dell'alimento nello spazio tridimensionale. Utilizzando le informazioni ottenute, i pixel delle immagini vengono accoppiati e la differenza tra di essi fornisce la disparità, che viene utilizzata per generare la profondità e costruire un modello 3D. Basandosi sul modello tridimensionale ottenuto dell'alimento e sui risultati della segmentazione, il sistema calcola il volume di ciascun alimento e stima il corrispondente contenuto di carboidrati utilizzando un database di nutrienti del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti. Infine, i risultati vengono inviati allo smartphone e visualizzati dall'utente [16].

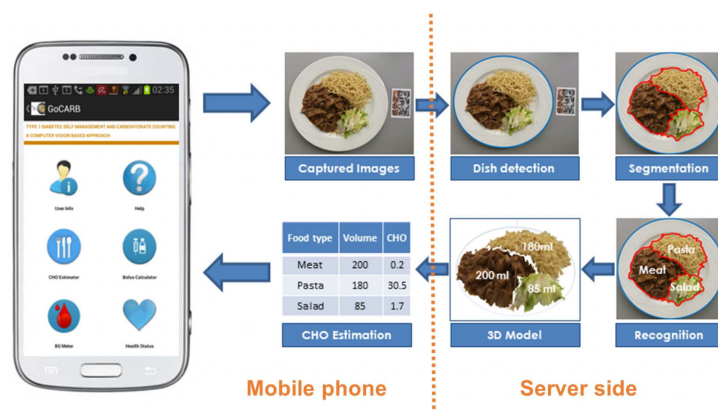


Figura 2.2: GoCarb [16]

2.5 Applicazioni per il monitoraggio dell'esercizio fisico

Le app per il monitoraggio dell'esercizio fisico sono strumenti preziosi per le persone affette da diabete che desiderano gestire in modo efficace la propria condizione fisica. Queste applicazioni offrono funzionalità avanzate per registrare e monitorare le attività fisiche svolte, nonché i livelli di glucosio nel sangue durante l'esercizio. Attraverso l'utilizzo di sensori o dispositivi indossabili, queste app registrano dati come la durata dell'attività, la distanza percorsa, il numero di passi e le calorie bruciate.

2.5.1 Esempio app per il monitoraggio dell'esercizio fisico

Durante il processo di registrazione dell'utente nell'app, viene inizialmente inserito il tipo di regime insulinico (CSII o MDI) e il metodo di gestione del glucosio (monitoraggio continuo del glucosio [CGM] o monitoraggio tradizionale). Questa fase di configurazione iniziale permette di identificare le preferenze dell'utente in termini di trattamento e di monitoraggio, fornendo così una base personalizzata per l'utilizzo dell'app [17]. Dopo aver stabilito l'orario di inizio e fine dell'attività fisica, all'utente viene offerta una lista di attività già categorizzate come aerobiche, anaerobiche o miste. Tuttavia, l'utente ha anche la libertà di personalizzare la categorizzazione di alcune attività, selezionando le opzioni "costante", "sprint" o "misto" per adattarle alle proprie preferenze e al livello di intensità dell'esercizio [17]. Le raccomandazioni sull'esercizio fisico vengono fornite considerando la possibilità che l'attività fisica avvenga entro 60 minuti dall'orario attuale o in un momento successivo. Pianificando l'esercizio con una precedenza maggiore, preferibilmente 90 minuti, sarà possibile adottare strategie più avanzate per la somministrazione di insulina basale (e, eventualmente, di bolo), al fine di ridurre i livelli di insulina circolante durante l'attività aerobica [17]. Nonostante ciò, se l'attività fisica viene svolta entro 60 minuti, vengono implementate strategie diverse focalizzate principalmente sull'assunzione di carboidrati, al fine di gestire in modo ottimale i livelli di glicemia durante l'esercizio. In alternativa, nel caso in cui l'utente desideri evitare l'assunzione di carboidrati, l'app può suggerire attività che tendono a ridurre al minimo una significativa diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue. Le notifiche, prima dell'esercizio, avvisano l'utente in momenti prestabiliti (come il pasto pre-esercizio, T-90 minuti, T-60 minuti, T-15 minuti) per fornire raccomandazioni in base al livello di glucosio e alla quantità di insulina attiva o stimata. L'app stabilisce un obiettivo di livello di glucosio nel sangue per ogni attività e mostra all'utente se il livello di glicemia è all'interno, al di sotto o al di sopra dell'obiettivo stabilito. Vengono fornite strategie di base per l'insulina e/o il punto di partenza, insieme a una schermata di riepilogo delle informazioni essenziali. A titolo di esempio, se il controllo del glucosio viene eseguito 15 minuti prima dell'attività se il livello di glicemia si trova tra 151 e 250 mg/dL, l'app fornirà una notifica visiva all'utente con il messaggio "Pren-

di in considerazione il riscaldamento aerobico” [17]. Sulla home page dell’app, è possibile visualizzare gli orari previsti per le attività fisiche, i livelli attuali e desiderati di glucosio nel sangue, l’indicazione dei carboidrati attivi e i consigli per garantire un esercizio sicuro. Se l’utente non conferma tali suggerimenti, le raccomandazioni vengono adattate. In base al livello di glucosio pre-esercizio, l’applicazione offre automaticamente consigli su diverse attività che tendono a ridurre al minimo la necessità di consumare snack ricchi di carboidrati, soprattutto se il glucosio nel sangue si trova nell’intervallo target (90-124 mg/dL) o al di sotto del target (minore di 90 mg/dL). Dopo aver iniziato l’attività fisica, viene avviato un timer che consente di interrompere o prolungare l’attività, a seconda delle esigenze dell’utente. Al termine dell’esercizio, è possibile registrare note personali per descrivere le sensazioni dell’utente riguardo all’allenamento e ai livelli di glicemia (ad esempio, soddisfatto, insoddisfatto) [17]. L’app offre altri consigli all’utente 15 minuti dopo l’esercizio per mostrare strategie volte a favorire il controllo glicemico durante il periodo di recupero. Tutti gli eventi e le attività vengono salvati e possono essere consultati successivamente. Le versioni future dell’app potrebbero includere miglioramenti significativi, come la possibilità di configurare le impostazioni personalizzate dell’insulina, come la velocità basale e il rapporto tra insulina e carboidrati. Potrebbero essere introdotte anche funzionalità avanzate, come l’integrazione del monitoraggio continuo del glucosio (CGM), l’utilizzo di tecnologie indossabili come gli smartwatch per monitorare l’intensità dell’esercizio e persino tecniche di machine-learning [17].

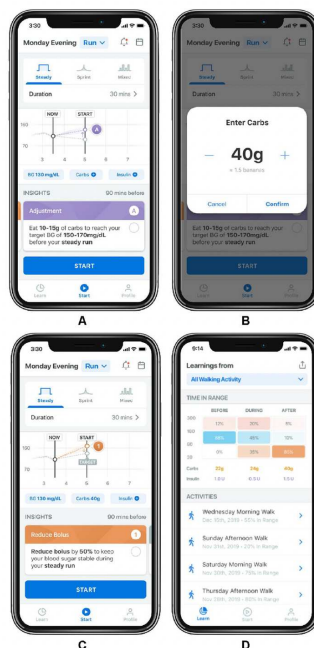


Figura 2.3: Interfaccia App Esempio Esercizio Fisico [17]

2.6 Applicazioni per la gestione generale del diabete

In questo paragrafo, esploreremo alcune delle applicazioni per la gestione del diabete che offrono una vasta gamma di funzioni integrate. Le app per la gestione generale del diabete offrono numerosi vantaggi rispetto a quelle che hanno solo funzioni specifiche. Innanzitutto, consentono agli utenti di avere accesso a una vasta gamma di strumenti e informazioni in un'unica piattaforma. Questo elimina la necessità di utilizzare più app separate per le diverse esigenze di gestione del diabete, offrendo una maggiore comodità e un flusso di lavoro più integrato. Inoltre, queste app sono in grado di fornire una visione più completa della condizione di salute del paziente.

Di seguito alcuni esempi di queste app:

2.6.1 Accu-Check Connect

Accu-Chek Connect è la prima app approvata dalla FDA che permette di calcolare le dosi prandiali di insulina. Per accedere alle funzioni dell'applicazione, è necessaria una prescrizione medica che sblocchi oltre 20 funzionalità. Inoltre, i dati possono essere collegati a un portale per operatori sanitari, che offre avvisi di "trriage" in tempo reale. Questo programma è compatibile solo con i glucometri specifici Accu-Chek Guide e Accu-Chek Aviva Connect. Gli utenti hanno la possibilità di inserire informazioni sugli "Eventi di salute" che potrebbero influenzare il loro regime di insulina. Questi eventi includono l'assunzione di steroidi, il ciclo mestruale, malattie, stress o l'esercizio fisico. Le informazioni fornite consentono all'app di adattare le raccomandazioni sulla dose di bolo in modo adeguato, tenendo conto di questi fattori esterni. In uno studio condotto su questo programma, l'utilizzo del programma Accu-Chek Connect ha dimostrato di migliorare significativamente l'HbA1c e di ridurre l'angoscia legata al diabete. Lo studio ha inoltre valutato se l'uso del portale di triage avesse un impatto sugli incontri di gestione del diabete a distanza non programmati dai fornitori, al fine di valutare l'efficacia dell'assistenza clinica. I risultati dello studio hanno dimostrato che gli operatori sanitari hanno trovato le informazioni del portale utili e i pazienti hanno beneficiato della tempestività dell'assistenza a distanza [18].

I benefici di Accu-Check Connect sono:

- l'HCP (Healthcare Provider) o il medico ha il controllo delle impostazioni del calcolatore
- le regolazioni del bolo durante l'esercizio fisico e gli eventi di salute consentono di apportare modifiche personalizzate di insulina, con una variazione compresa tra il 10% e il 50%. Queste modifiche permettono di adeguare in modo specifico la dose di insulina in base alle esigenze individuali legate all'attività fisica o a particolari condizioni di salute
- le impostazioni altamente personalizzabili offerte forniscono un livello di precisione e dettaglio superiore rispetto ai calcolatori tradizionali utilizzati per le

pompe di insulina

- per le persone con una particolarmente sensibilità all'insulina, l'app permette la possibilità di dosare l'insulina in incrementi di mezza unità
- considera la presenza di insulina ancora attiva nel corpo e le dosi di bolo per gli spuntini, al fine di minimizzare il rischio di sovradosaggio di insulina
- può essere connessa direttamente al misuratore di glucosio, non è necessaria l'immissione manuale dei dati
- genera report utili per i professionisti sanitari

Le limitazioni di Accu-Check Connect sono:

- necessita della formazione del personale sanitario, educativo e dei pazienti per acquisire familiarità con le funzionalità dell'app.
- è compatibile solo con misuratori di glucosio Accu-Chek specifici [18]

2.6.2 Dario

Dario è un'app approvata dalla FDA e certificata con il marchio CE per la gestione autonoma del diabete. La sua funzione di calcolo dell'insulina è disponibile esclusivamente in Europa. Dario include un glucometro che si collega allo smartphone e si sincronizza con un archivio cloud. L'applicazione include un database nutrizionale integrato (FatSecret) che semplifica il conteggio dei carboidrati. Inoltre, gli utenti possono registrare le proprie attività e l'app può essere sincronizzata con altri dispositivi indossabili come smartwatch per il monitoraggio continuo dell'attività fisica. Il software di Dario, che si basa su una piattaforma cloud, permette ai pazienti di condividere i propri dati con il medico curante. In caso di ipoglicemia, l'app invia avvisi via SMS con le coordinate GPS a un massimo di quattro contatti di emergenza [18].

Benefici di Dario:

- avvisi di ipoglicemia con invio di SMS contenenti le coordinate GPS per familiari e amici
- presenza di un database nutrizionale integrato
- Limitazioni:
- supporta esclusivamente il glucometro Dario [18]

2.6.3 Diario Interattivo del Diabete

Il Diario Interattivo del Diabete (DID Plus), un'applicazione sviluppata in Italia, offre un servizio innovativo come strumento per il calcolo delle dosi di insulina, semplificando la comunicazione tra paziente e medico tramite messaggi (SMS). Questa app tiene in considerazione di diversi fattori, come la glicemia attuale, un fattore di correzione personalizzato, il rapporto insulina/carboidrati prescritto dal medico, l'assunzione di cibo e le future attività fisiche. I dati raccolti vengono inviati all'operatore sanitario ogni 1 o 3 settimane attraverso un sistema informatico clinico, e le eventuali modifiche vengono comunicate al paziente tramite SMS. Un elemento di innovazione di questa applicazione consiste nella presenza di una guida alimentare che attinge a un database fotografico degli ali-

menti per valutare il contenuto nutrizionale di un pasto e suggerire una dose di insulina adeguata in base a tale valutazione. L'utilizzo di questa applicazione è stato dimostrato essere più rapido rispetto al tradizionale conteggio dei carboidrati ed è altrettanto efficace, se non di più. Gli studi condotti hanno evidenziato risultati positivi in termini di riduzione dell'ipoglicemia moderata e grave, e un miglioramento della qualità della vita dei pazienti [18].

I vantaggi di DID:

- l'utilizzo del database nutrizionale fotografico ha dimostrato di migliorare le capacità di conteggio dei carboidrati
- i dati possono essere prontamente condivisi al fornitore, consentendo un feedback tempestivo sugli aggiustamenti del dosaggio

Svantaggi:

- è necessario inserire manualmente i dati nel sistema (no connessione a glucometro [18])

Capitolo 3

Studi sperimentali sui benefici e le limitazioni dell'utilizzo di app mobile per il diabete

3.1 Benefici per l'adozione di una metodologia mediante app mobile

L'avvento delle tecnologie digitali nel campo della salute, comprese le applicazioni sanitarie, ha rappresentato un'importante risorsa per le persone che vivono con il diabete. L'ampia disponibilità di applicazioni sanitarie su smartphone e altri dispositivi wireless offre un supporto essenziale per la gestione del diabete, fornendo strumenti per apportare modifiche sullo stile di vita e adattare eventuali il regime terapeutico in base ai dati di monitoraggio del glucosio [19].

- *Evidenze sperimentali del miglioramento del controllo glicemico nelle persone con diabete che utilizzano un CGM nel sangue collegato via Bluetooth con un'applicazione mobile per la gestione del diabete [19]*

Nello studio in questione, è stato impiegato il dispositivo di monitoraggio OneTouch Verio Reflect (OTVR), compresa la sua applicazione mobile, che include le funzioni del ColorSure Dynamic Range Indicator (DCRI) e del Blood Sugar Mentor (BSM). Il DCRI fornisce informazioni riguardanti l'ampiezza del range dei valori glicemici, consentendo ai pazienti di identificare rapidamente se i loro livelli di glucosio sono entro l'intervallo desiderato. Il BSM, invece, fornisce un supporto personalizzato e consulenza sulla gestione della glicemia, offrendo suggerimenti e indicazioni specifiche per aiutare le persone a mantenere un controllo adeguato della propria condizione. Entrambe queste funzioni sono integrate nell'applicazione mobile OneTouch Reveal (OTR), consentendo agli utenti di accedere facilmente a queste informazioni e di utilizzarle per prendere decisioni informate sulla gestione del diabete. I dispositivi OneTouch Verio Reflect (misuratore di

glucosio) e l'app mobile OneTouch Reveal (OTR) sono collegati tramite Bluetooth, abilitando agli utenti di sincronizzare i dati. Per la ricerca, i dati vengono archiviati in un database Oracle su Amazon RDS, senza informazioni personali. Successivamente, vengono trasferiti sul Amazon S3 per l'archiviazione. I dati sono interrogati tramite AWS Athena e caricati su AWS Redshift per l'analisi. Gli utenti vengono identificati da un ID alfanumerico unico per garantire la privacy. Athena fornisce informazioni sul tipo di diabete associato e dati sul glucosio. Il set di dati usato si concentra sui primi 90 giorni dopo la registrazione del dispositivo e dell'app da parte degli utenti. La ricerca ha coinvolto l'analisi dei dati provenienti dal glucometro digitale OneTouch Verio Reflect (OTVR) e dall'app mobile OneTouch Reveal (OTR). Le letture glicemiche sono state raggruppate in categorie: basse (minori di 70 mg/dL), nel range (70-180 mg/dL) e alte (maggiori di 180 mg/dL). Le analisi sono state condotte separatamente per i diversi tipi di diabete (PwT1D e PwT2D). Sono state definite finestre temporali per il periodo basale (primi 14 giorni) e per i 90 giorni successivi, e solo i partecipanti con dati disponibili in entrambe le finestre temporali sono stati inclusi nell'analisi. Per ciascun partecipante, sono state calcolate la media dei livelli di glicemia e la percentuale di letture all'interno di ciascuna categoria glicemica per entrambe le finestre temporali. Sono state valutate le variazioni rispetto al periodo basale all'interno di ciascun soggetto. I dati dell'app OTR sono stati utilizzati per studiare le variazioni nel tempo dell'utilizzo dell'app. I risultati ottenuti sono: le percentuali di letture di glucosio nel range (70-180 mg/dL) sono migliorate sia per le persone con diabete di tipo 1 che per quelle con diabete di tipo 2. Nel gruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 1, le letture nel range sono aumentate del 8,1% (dal 58% al 66,1%), mentre nel gruppo di pazienti affetti da diabete di tipo 2 sono aumentate del 11,2% (dal 72,4% all'83,6%). Le letture iperglicemiche (\geq 180 mg/dL) sono diminuite sia negli utenti affetti da diabete di tipo 1 (8,5% in meno, dal 37,1% al 28,6%) che negli utenti affetti da diabete di tipo 2 (11,3% in meno, dal 26,4% al 15,1%). La media del glucosio nel sangue si è ridotta di 14,5 mg/dL (da 174,8 a 160,2 mg/dL) nella PwT1D e di 18,2 mg/dL (da 157,8 a 139,6 mg/dL) nella PwT2D. È stato osservato che l'impegno dell'applicazione OTR ha avuto un impatto significativo sul potenziamento glicemico. Ad esempio, due-tre sessioni settimanali o 11-20 minuti settimanali con l'app hanno portato a un aumento del 7,0% o 8,4% delle letture nel range nella PwT1D. Sono state osservate tendenze simili nella PwT2D. Inoltre, percentuali significative di persone hanno ottenuto un miglioramento del 5% o del 10% nella percentuale di letture di glucosio: il 46,9% / 36,6% nella PwT1D e il 48,7% / 37,7% nella PwT2D. Dai dati raccolti su un vasto campione di oltre 17.000 persone, è emerso un rilevante miglioramento clinico nella gestione dei livelli di glucosio nel sangue nelle persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2 che utilizzano un glucometro collegato via Bluetooth con un'app mobile dedicata alla gestione del diabete. Questo miglioramento si è tradotto in una significativa diminuzione

proporzionale dei valori iperglicemici. Inoltre, è stata osservata una forte correlazione tra un maggiore coinvolgimento nell'utilizzo dell'app mobile e il raggiungimento di risultati ottimali nel controllo del glucosio nel sangue [19].



Figura 3.1: OTVR meter, OTR app, and CLOUD data collection. CLOUD; OTR, OneTouch Reveal; OTVR, OneTouch VerioReflect [19]

- *Applicazione di gestione digitale del diabete migliora i risultati glicemici nelle persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2*[20]

Lo scopo di questa ricerca è valutare gli effetti positivi sulla glicemia di una piattaforma mobile dedicata alla gestione del diabete, utilizzata da persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Come parte dei termini di servizio, gli utenti hanno dato il consenso per la condivisione dei loro dati, che sono stati analizzati in forma aggregata e anonima per fini di ricerca. Per condurre questo studio retrospettivo, sono stati estratti i dati da un database che comprendeva un totale di 184.120 account. I partecipanti inclusi nello studio sono stati selezionati tra coloro che avevano caricato con successo i propri dati almeno due volte durante il periodo compreso tra gennaio 2011 e marzo 2017. Sono stati analizzati solo i dati relativi a primi due mesi, anche se ai partecipanti era stato richiesto di avere dati di automonitoraggio della glicemia (SMBG) al terzo mese dopo il caricamento iniziale. I partecipanti che presentavano letture del glucometro successive all'orario di caricamento sono stati esclusi dallo studio, poiché ciò indicava possibili errori di calibrazione del glucometro.

Gli utenti sono stati suddivisi in due gruppo per valutare al meglio l'impatto dell'utilizzo dell'app: il gruppo mobile e il gruppo di controllo. Il gruppo mobile è stato definito come colore che utilizzavano l'applicazione mobile, anche prima dello studio, che comprendeva un diario digitale, la registrazione dei dati del SMBG e la visualizzazione grafica. Gli utenti del gruppo mobile avevano accesso a diverse funzionalità, tra cui la rappresentazione grafica dei dati sulla glicemia, l'integrazione dei dati sul glucosio con informazioni sull'alimentazione, i farmaci e l'esercizio fisico, nonché la possibilità di impostare promemoria personalizzati per il supporto del proprio piano di cura. Il gruppo di controllo, invece, era costituito da partecipanti che non utilizzavano l'applicazione mobile e che invece caricavano i propri dati presso l'ufficio del medico utilizzando un dispositivo di caricamento

specifico come parte della loro assistenza clinica di routine. Nonostante i dati fossero accessibili all'utente, non erano disponibili all'interno dell'applicazione mobile per la visualizzazione e l'utilizzo delle funzionalità offerte dall'app.

Dalle analisi condotte, è stato riscontrato che gli utenti del gruppo mobile hanno registrato un tasso di test mensili significativamente più elevato (del 15,3%) rispetto al gruppo di controllo. Nel corso del tempo, è stato osservato che nel gruppo di controllo i tassi glicemici sono rimasti pressoché costante, mentre nel gruppo mobile si è verificato un notevole aumento del 7,9% al mese. Complessivamente, dopo 2 mesi di utilizzo dell'app mobile, gli utenti del gruppo mobile hanno effettuato in media 8,8 di test in più al mese rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati indicano che l'impiego dell'app mobile ha favorito un maggiore coinvolgimento degli utenti nel monitoraggio della glicemia. Inoltre, gli utenti del gruppo mobile hanno mostrato una diminuzione media dei livelli di glucosio nel sangue del 3,5% (-6,4 mg/dL) rispetto alle misurazioni di base dopo 2 mesi di utilizzo dell'applicazione mobile. Nel frattempo, nel gruppo di controllo, si è osservato un modesto aumento dei livelli di glucosio nel sangue dell'1% (+0,4 mg/dL) al mese. Anche prima dell'avvio dello studio, gli utenti del gruppo mobile presentavano già una media inferiore dei livelli di glucosio nel sangue del 4,6% (-8,5 mg/dL) rispetto agli utenti di controllo. L'utilizzo dell'app mobile è quindi associato a una significativa riduzione dei livelli di glucosio nel sangue rispetto al gruppo di controllo. Inizialmente, gli utenti del gruppo mobile avevano una probabilità superiore dell'8,4% di sperimentare l'ipoglicemia rispetto al gruppo di controllo al basale. Nel corso del tempo, tuttavia, non è stato riscontrato un cambiamento significativo nella probabilità di eventi ipoglicemici per entrambi i gruppi. Prima dello studio, gli utenti del gruppo mobile avevano una probabilità inferiore del 15,6% di sperimentare eventi iperglicemici rispetto al gruppo di controllo. Invece, dopo l'inizio dello studio, mentre i tassi di iperglicemia sono rimasti invariati nel gruppo di controllo, gli utenti del gruppo mobile hanno sperimentato una diminuzione del 10,7% della probabilità di eventi iperglicemici entro i 2 mesi di utilizzo dell'app mobile. Inoltre, i risultati hanno evidenziato un aumento delle letture della glicemia all'interno del range target nel gruppo mobile, passando dal 63,6% al 67,1%, mentre nel gruppo di controllo l'aumento è stato meno significativo, passando dal 61,2% al 62,1%. Confrontando i due gruppi e tenendo conto delle differenze nella frequenza di assunzione, si è riscontrato che gli utenti del gruppo mobile avevano una probabilità maggiore del 13,9% di essere in-range rispetto al gruppo di controllo prima dello studio. Dalle analisi emerge che sia il gruppo mobile che quello di controllo hanno mostrato un aumento delle letture in-range, ma il gruppo mobile ha registrato un aumento aggiuntivo del 4% al mese. Infine, è stato osservato che un aumento nella frequenza dei test SMBG era correlato a una diminuzione della probabilità di eventi iperglicemici e a una diminuzione della media dei livelli di glucosio nel sangue. L'uso di

un'app mobile per la gestione del diabete ha dimostrato di essere efficace nel migliorare i risultati glicemici. I partecipanti che hanno utilizzato l'app hanno registrato un aumento significativo nella frequenza dei test SMBG effettuati e una diminuzione dei livelli medi di glucosio nel sangue nel corso del tempo. Questo miglioramento potrebbe essere attribuito a una maggiore consapevolezza dello stato glicemico e all'impegno nell'autocura facilitati dall'app. In conclusione, l'uso della tecnologia mobile sembra quindi favorire un migliore controllo della glicemia e una gestione più consapevole del diabete [20].

3.2 Limitazioni e fattori chiave per l'adozione di una metodologia mediante app mobile

L'adozione di app mobile per la gestione del diabete può essere limitata da diversi fattori, tra cui l'accessibilità, le competenze tecniche, la resistenza al cambiamento di alcuni pazienti e le limitazioni linguistiche. Inoltre, la regolamentazione può rappresentare un ulteriore ostacolo, con requisiti di approvazione normativa, protezione dei dati, standard di sicurezza e questioni di responsabilità medica che possono influenzare l'implementazione e lo sviluppo di tali tecnologie. È, quindi, cruciale bilanciare la sicurezza e la protezione degli utenti con l'innovazione e l'accesso a soluzioni efficaci per la gestione del diabete tramite app mobili [21].

- *Il ruolo degli enti regolatori*

È di fondamentale importanza che le persone con diabete e i professionisti sanitari siano adeguatamente informati sulle regolamentazioni e normative che riguardano le app per il diabete. Nonostante la maggior parte delle persone in Europa e in Nord America abbia una conoscenza generale delle procedure di approvazione e regolamentazione dei farmaci e dei dispositivi medici, questo potrebbe non essere altrettanto vero per le app digitali. Le app per il trattamento del diabete possono essere classificate come dispositivi medici o applicazioni mobile per la salute e il benessere (mHealth), e le regolamentazioni pertinenti possono differire da paese a paese. È cruciale comprendere che le diverse autorità regolatorie locali possono richiedere una valutazione e una conformità specifiche al fine di garantire l'efficacia, la sicurezza e la qualità delle app per il diabete. [21]

Nella Comunità Europea, la Commissione Europea ha riconosciuto la crescita del mercato della salute digitale, come dimostrato dall'emissione di una guida nel 2012 riguardante la qualificazione e la classificazione del software utilizzato nel settore sanitario come dispositivo medico. In conformità con questa guida, le app mobili vengono classificate dispositivi medici qualora vengano utilizzate per scopi diagnostici e/o terapeutici, come la diagnosi, la prevenzione, il monitoraggio, il trattamento o l'alleviamento di una malattia. Nel 2014, sempre la Commissione Europea, ha pubblicato una comunicazione riguardante la Trasformazione Digitale della Sanità e

dell'Assistenza nel Mercato Unico Digitale. Tale comunicazione ha identificato tre priorità principali: garantire ai cittadini comunitari di accedere ai propri dati sanitari in tutta l'Unione Europea, promuovere la condivisione dei dati sanitari tra ricercatori e professionisti per agevolare la ricerca e la salute personalizzata, e utilizzare gli strumenti digitali per consentire alle persone con diabete di gestire autonomamente la propria salute, prevenire malattie e favorire il feedback e l'interazione tra utenti e operatori sanitari [21].

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha affrontato la crescente presenza di applicazioni sanitarie digitali cercando di definire una distinzione chiara tra quelle che richiedono una regolamentazione e quelle che non la richiedono. Nel 2015, la FDA ha emesso un documento guida (aggiornato nel 2019) riguardante le applicazioni mobile a scopo medico, indirizzate sia agli accessori di dispositivi medici regolamentati che ai software autonomi, come definito nella sezione 201(h) del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA). La guida stabilisce l'intento di esercitare una "discrezione nell'applicazione" nei confronti delle applicazioni che rappresentano un rischio minore per gli utenti, come ad esempio le app che aiutano le persone affette da diabete nel raggiungimento dei loro obiettivi di salute o forniscono strumenti per monitorare informazioni sulla salute. Di conseguenza, seguendo un approccio "basato sul rischio", le app mobili che effettuano calcoli di dosi di insulina sono soggette alla regolamentazione, mentre quelle che si limitano a organizzare e/o fornire informazioni sulla salute o sull'alimentazione non lo sono. L'FDA dispone di un database di applicazioni approvate o che hanno ricevuto chiarimenti tramite procedure 510(k) e di approvazione pre-market (PMA), oltre a un database per la registrazione e elencazione delle applicazioni. L'obiettivo di tali iniziative è quello di stabilire linee guida regolatorie chiare per l'industria e di garantire la sicurezza e l'efficacia delle applicazioni sanitarie digitali [21].

- *Problemi riscontrati dalla comunità di pazienti diabetici* L'espansione delle applicazioni per la salute digitale comporta sia vantaggi che sfide nel campo della gestione del diabete. La comunità di persone affette da diabete ha identificato diverse criticità, tra cui la necessità che gli operatori sanitari acquisiscano una comprensione adeguata delle app al fine di fornire un supporto efficace ai pazienti. La sicurezza e la protezione dei dati rappresenta un'altra preoccupazione cruciale di primaria importanza. Affrontare queste sfide richiede una collaborazione tra le autorità di regolamentazione, i responsabili politici, le organizzazioni professionali, i ricercatori, l'industria di prodotti e gli operatori sanitari. La voce e le esperienze della comunità diabetica, in collaborazione con la comunità scientifica, svolgono un ruolo chiave nel delineare soluzioni e affrontare queste problematiche emergenti nell'ambito delle app per la gestione del diabete [21].
- Disponibilità delle prove: la mancanza di studi controllati randomizzati

(RCT), studi caso-controllo e studi di coorte sull'efficacia delle app per la salute è attribuibile a diversi fattori. Le app per la salute sono soggette a miglioramenti e aggiornamenti costanti, il che rende complesso condurre studi su un prodotto che sia stabile nel tempo. Inoltre, gli RCT sulle applicazioni per la salute non possono essere condotti in modo cieco, limitando quindi la possibilità di escludere l'effetto placebo. La natura commerciale delle app, con cicli di vita brevi e valore commerciale relativamente basso, influisce anche la disponibilità di risorse e tempo per condurre gli studi. Di conseguenza, la ricerca scientifica sulle app per la salute digitale è ancora limitata, nonostante l'ampia disponibilità di queste applicazioni [21].

- **Informazione e formazione adeguate:** oltre al contesto del diabete, esistono applicazioni basate sull'evidenza disponibili come strumenti di supporto alle decisioni cliniche per gli operatori sanitari. Questi strumenti comprendono una vasta gamma di applicazioni, come la diagnosi delle malattie, i calcolatori medici, la ricerca bibliografica e le informazioni sui farmaci di riferimento. Tuttavia, sorgono diverse problematiche riguardanti l'utilizzo di queste app, come la necessità di mantenere gli operatori sanitari adeguatamente informati sulle opzioni più appropriate, fornire supporto alle persone con diabete nell'utilizzo di strumenti digitali e garantire che l'utilizzo di tali strumenti comporti benefici senza causare danni. Riconosciamo che, considerato l'elevato carico di lavoro degli operatori sanitari, può risultare difficile per loro rimanere aggiornati sulle più recenti applicazioni per la salute digitale. Pertanto, è di fondamentale importanza che anche i membri della comunità diabetologica collaborino e supportino gli operatori sanitari nell'affrontare tali sfide [21].

- **Precisione, validità clinica e qualità:** La mancanza di regolamentazione adeguata delle app sanitarie contribuisce alla carenza di dati sull'accuratezza di tali applicazioni. Nonostante ciò, alcuni studi hanno esaminato specifiche app per valutarne l'accuratezza. Ad esempio, su 1.240 calcoli eseguiti su 14 app di calcolo medico per smartphone, il 98,6% dei risultati risulta accurato. Sei delle 14 funzioni valutate sono state considerate accuratissime al 100%. Nonostante la presenza di un numero limitato di errori complessivamente, alcuni di essi potevano avere un impatto clinico rilevante. È fondamentale sottolineare che, in assenza di una regolamentazione appropriata, la responsabilità delle conseguenze negative derivanti dall'uso di queste app ricade sul medico che le utilizza o che le consiglia [21].

- **Problemi tecnologici:** le app per la salute digitale relative al diabete devono affrontare diverse questioni tecnologiche. È vitale importanza che siano costantemente aggiornate per garantire la compatibilità con le ultime piattaforme e sistemi operativi, evitando eventuali bug che potrebbero influire sulle prestazioni dell'app. Gli sviluppatori devono prendere in seria considerazione l'uso efficiente della batteria, le porte di input/output e l'impatto di diversi fattori come l'illuminazione, le custodie dei dispositivi mobili e la risoluzione delle fotocamere degli smartphone. Inoltre, le app

mobili vengono spesso rilasciate o aggiornate più frequentemente rispetto alle tecnologie mediche, il che comporta una vasta gamma di scelta per i pazienti, ma rende difficile individuare app di qualità e garantire prestazioni accettabili tra le diverse alternative disponibili [21].

Capitolo 4

Prospettive future delle applicazioni mobile per la gestione del diabete

4.1 Integrazione dell'intelligenza artificiale per un miglior monitoraggio e gestione del diabete

L'intelligenza artificiale (IA) rappresenta un settore in continua espansione e le sue eventuali applicazioni nel campo del diabete hanno il potenziale di trasformare radicalmente l'approccio alla diagnosi e alla gestione di questa malattia cronica. L'AI potrebbe essere utilizzata ampiamente in quattro ambiti principali nella cura del diabete che comprendono lo screening automatizzato della retina, il supporto decisionale clinico, la valutazione predittiva del rischio nella popolazione e gli strumenti per l'autogestione del paziente. Per garantire una maggiore sicurezza tecnologica attraverso l'utilizzo dell'IA, si suggerisce di implementare progetti sicuri, riserve di sicurezza e misure procedurali, con l'identificazione di tutte le incertezze relative ai potenziali sistemi tecnici. L'obiettivo di questo paragrafo è quello di offrire una panoramica sull'ampiezza e sull'utilità dell'intelligenza artificiale (AI) nella prevenzione, diagnosi e trattamento del diabete. L'Intelligenza Artificiale (AI) può avere un impatto positivo su tre principali ambiti nella cura del diabete: i pazienti affetti da diabete, gli operatori sanitari e i sistemi sanitari. L'IA ha introdotto nuove dimensioni di autogestione per i pazienti con diabete, fornendo loro strumenti e risorse per prendersi cura della propria salute. Inoltre, ha migliorato il processo decisionale per gli operatori sanitari, offrendo soluzioni rapide e affidabili, e ha ottimizzato l'utilizzo delle risorse all'interno dei sistemi sanitari. Un esempio tangibile dell'utilizzo dell'IA è rappresentato dall'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) del dispositivo IDx-DR. Questo sistema sfrutta un algoritmo di IA per

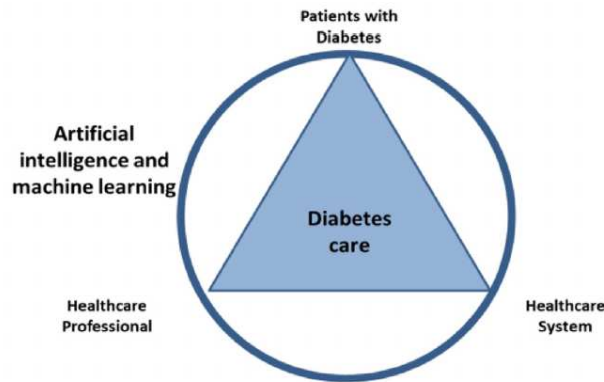


Figura 4.1: Ambiti di applicazione dell'intelligenza artificiale nella cura del diabete [22]

analizzare immagini digitali della retina e agevolare la diagnosi precoce della retinopatia diabetica. Anche l'American Diabetes Association (ADA) appoggia l'uso dell'IA nella gestione del diabete, riconoscendo l'impiego dell'IA autonoma per la rilevazione della retinopatia diabetica e dell'edema maculare. Complessivamente, l'IA consente ai pazienti di essere informati e responsabilizzati riguardo alla propria condizione diabetica. Inoltre, ha migliorato il flusso dei pazienti verso gli ospedali e semplificato i trasferimenti interni all'interno delle strutture sanitarie, ottimizzando così l'efficienza complessiva del sistema di cura [22]. Nella cura del diabete sono state sperimentate diverse tecniche basate sull'Intelligenza Artificiale (IA). Grazie all'avvento dell'IA, la diagnosi del diabete ha superato le tradizionali misurazioni dei livelli di glucosio nel sangue e dell'emoglobina glicata (HbA1c). Una delle tecniche ampiamente utilizzate è il "Ragionamento basato sui casi" (CBR) che consiste nell'apprendere dall'esperienza passata, ovvero casi precedentemente risolti, per prendere decisioni o fornire soluzioni a problemi simili. Un esempio di applicazione della tecnica CBR nella cura del diabete è rappresentato dal sistema chiamato "4 DiabetesSupport System". Questo sistema è stato sviluppato per rilevare automaticamente i problemi di controllo della glicemia, proporre soluzioni per affrontare tali problemi e memorizzare le soluzioni efficaci e inefficaci per ciascun paziente in modo personalizzato. La CBR è stata applicata con successo per ottimizzare e personalizzare la terapia insulinica in diverse situazioni di pasto nel trattamento del diabete. In sintesi, l'uso dell'Intelligenza Artificiale, in particolare del "Ragionamento basato sui casi", ha contribuito a migliorare la gestione del diabete, consentendo una diagnosi più avanzata e una terapia più personalizzata. Sono state adottate diverse tecniche di machine learning, come la macchina vettoriale di supporto, le reti neurali artificiali, naive Bayes, l'albero decisionale, la foresta casuale, gli alberi di classificazione e regressione e il k-nearest learning, per lo sviluppo di strumenti digitali nel campo della cura del diabete. Questi processi di machine learning sono stati impiegati per creare sistemi di screening automatizzati per la variabilità della glicemia, in modo da poter identificare e monitorare in modo preciso i livelli di

rischio per il diabete. Inoltre, sono state sviluppate tecniche per l'identificazione di pazienti affetti da diabete e per la selezione di gruppi di controllo per fini di confronto e analisi. Tali approcci consentono una stratificazione accurata del rischio di diabete e l'individuazione di potenziali affetti da questa condizione basandosi su fattori genetici e metabolici in modo tempestivo. Oltre a ciò, le reti neurali artificiali sono state utilizzate per collegare e analizzare dati eterogenei al fine di sviluppare soluzioni personalizzate. Questa metodologia ha trovato ampie applicazioni nella diagnosi del diabete, consentendo lo studio dell'impatto di vari fattori sugli indici glicemici. In conclusione, il machine learning, compreso il deep learning mediante reti neurali artificiali, ha giocato un ruolo significativo nella cura del diabete, consentendo lo sviluppo di strumenti di screening automatizzati, la stratificazione del rischio e l'analisi dei dati glicemici [22].

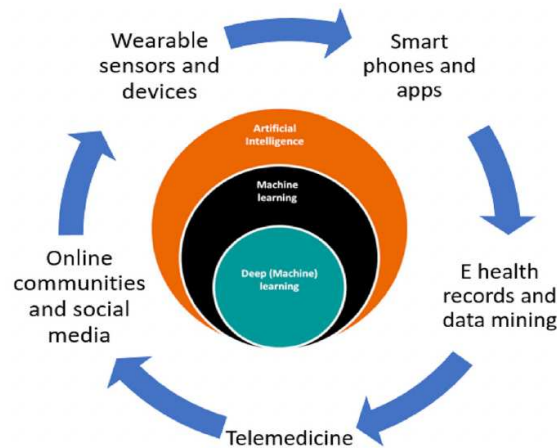


Figura 4.2: Applicazioni dell'intelligenza artificiale nella cura del diabete [22]

4.2 Un'applicazione mobile interattiva basata sull'intelligenza artificiale per prevedere e prevenire il diabete attraverso il machine learning

La capacità di predire la malattia è fondamentale per intraprendere azioni preventive volte a rallentarne la progressione. Mentre è ampiamente riconosciuto che il diabete mellito sia principalmente causato da fattori genetici e da fattori comportamentali come la dieta scorretta e l'inattività fisica, recenti studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra lo sviluppo del diabete e l'esposizione a sostanze chimiche inquinanti presenti nell'ambiente (EPC) [23]. Le sostanze EPC possono esercitare effetti tossici sul corpo umano, principalmente attraverso risposte mediate dal recettore degli idrocarburi arilici (AhR) e/o attraverso l'inibizione mitocondriale. Studi precedenti hanno valutato il livello di esposizione

umana alle EPC utilizzando saggi basati su cellule per i ligandi AhR (AhRL) e le sostanze che inibiscono i mitocondri (MIS), utilizzando campioni di siero di piccolo volume [23]. Le analisi di associazione condotte hanno evidenziato una correlazione tra il livello dei ligandi AhRL e componenti della sindrome metabolica e dell'insulino-resistenza. Nello specifico, sono emerse correlazioni positive tra AhRL e i livelli di insulina nel siero, nonché con l'indice di resistenza all'insulina valutato tramite il modello omeostatico di valutazione della resistenza all'insulina (HOMA-IR). Al contempo, è stata osservata una correlazione negativa tra i ligandi AhRL e i componenti della sindrome metabolica. In sintesi, l'identificazione e la quantificazione dell'esposizione alle sostanze EPC attraverso i saggi AhRL e MIS hanno evidenziato correlazioni significative con i marker della sindrome metabolica e dell'insulino-resistenza, fornendo ulteriori evidenze sull'associazione tra l'esposizione alle sostanze inquinanti e lo sviluppo del diabete. Più precisamente, è emerso che l'AhRL è positivamente correlato con l'insulina sierica e la resistenza all'insulina, ma negativamente correlato con l'adiponectina. Inoltre, l'AhRL ha mostrato una correlazione quasi lineare con la tossicità degli inquinanti organici persistenti nel sangue e con la concentrazione di MIS-ATP e MIS-ROS, che sono indicatori di stress ossidativo. Attraverso un'analisi di regressione logistica multivariata su uno studio coreano, è stato osservato che i soggetti con un alto livello di AhRL avevano un rischio almeno 4 volte maggiore di sviluppare il diabete entro 4 anni rispetto a quelli con un basso livello di AhRL [23]. Data la complessità dei dati medici e la necessità di predire l'evoluzione della malattia, gli autori hanno sviluppato un'applicazione interattiva online basata su un modello di rete bayesiana. Questo modello ha impiegato biomarcatori di inquinanti organici persistenti, insieme ad altri fattori di rischio comunemente associato al diabete, al fine di stimare le probabilità di sviluppare prediabete e diabete entro un periodo 4 anni. I risultati hanno evidenziato che i biomarcatori di inquinanti organici persistenti sono stati i principali fattori di rischio per la progressione del diabete, con l'AhRL come predittore più rilevante [23]. L'applicazione online fornisce agli utenti una visione immediata delle previsioni basate sui dati forniti. Questa metodologia predittiva mira a motivare le persone ad elevato rischio di diabete a impegnarsi nel controllo dei fattori di rischio, offrendo loro una chiara comprensione degli effetti e delle conseguenze delle proprie azioni. In sintesi, lo studio dimostra l'efficacia del modello di rete bayesiana nell'analisi dei dati medici complessi e fornisce un'applicazione pratica per la previsione del rischio di sviluppare il diabete, utilizzando biomarcatori e fattori di rischio specifici e noti [23].

Capitolo 5

Conclusione

Questo elaborato si è focalizzato sull'importante argomento della gestione e del monitoraggio della terapia del diabete attraverso l'uso di applicazioni mobile. Nonostante i notevoli progressi tecnologici, permangono ancora diverse problematiche all'accuratezza dei sistemi e alla regolamentazioni di tali sistemi, che richiedono attenzione e azioni appropriate per garantire la sicurezza e l'affidabilità dei trattamenti. L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di analizzare la situazione attuale confrontando diverse applicazioni mobile e valutando la loro effettiva capacità di migliorare la qualità delle terapie e la vita dei pazienti diabetici. Attraverso una ricerca bibliografica della letteratura scientifica, sono state esaminate le tecnologie mobili attuali, mettendo in evidenza le sfide e le opportunità che presentano. Inoltre, sono state esplorate le potenzialità future delle applicazioni mobili, in particolare l'integrazione con l'intelligenza, tenendo conto degli sviluppi attuali e delle prospettive di miglioramento. Sono state indagate le possibili capacità di queste tecnologie nel contribuire in modo significativo alle terapie e alla qualità della vita dei pazienti. Dalla valutazione condotta emerge che l'adozione di applicazioni mobili potrebbe avere un potenziale impatto positivo sulla vita dei pazienti diabetici, specialmente considerando i continui progressi nell'intelligenza e nella praticità dei sistemi e delle applicazioni. In conclusione, l'utilizzo di applicazioni mobili rappresenta una prospettiva promettente per migliorare la gestione del diabete e la qualità della vita dei pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia, è necessario continuare a sviluppare e migliorare queste tecnologie al fine di massimizzarne l'efficacia e l'utilità nel contesto clinico.

Bibliografia

- [1] *“Cos’è il diabete mellito? Valori, sintomi e fattori”*
URL: <https://www.diabete.net/cose-il-diabete-mellito/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/30920>
- [2] Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 8 *“Relazione al parlamento 2021 - Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito”*
URL: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf
- [3] *“Diabete: informazioni generali”*
URL: <https://www.epicentro.iss.it/diabete/>
- [4] *“Le linee guida dell’ADA”*
URL: <https://www.diabete.net/le-linee-guida-dellada/per-il-medico/aggiornamenti/linee-guida-sul-diabete/18590/>
- [5] *“Complicazioni del diabete mellito di Erika F. Brutsaert, New York Medical College”*
URL: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/complicazioni-del-diabete-mellito>
- [6] *“Trattamento farmacologico del diabete mellito di Erika F. Brutsaert, New York Medical College”*
URL: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/trattamento-farmacologico-del-diabete-mellito>
- [7] Inyoung Lee, David Probst, David Klonoff, Koji Sode.
“Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research”. 2021
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113054>
- [8] *“Dexcom G7”*
URL: <https://www.dexcom.com>
- [9] *“FreeStyle Libre Pro”*
URL: <https://www.freestyle.abbott/in-en/libre-pro.html>

- [10] "Medtronic introduce il nuovo sistema di Smart CGM Guardian 4 System"
URL: <https://www.tecnomedicina.it/medtronic-introduce-il-nuovo-sistema-di-smart-cgm-guardian-4-system/>
- [11] "Introducing the everSense E3 CGM system"
URL: <https://global.eversensedidiabetes.com/>
- [12] Hood Thabit & Roman Hovorka
"Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons, *Expert Opinion on Drug Delivery*" 2015
10.1517/17425247.2016.1115013
- [13] "Definizione - Cosa significa Applicazione mobile (app mobile)?"
URL: <https://it.theastrologypage.com/mobile-application>
- [14] Claudia Eberle, Maxine Löhnert, Stefanie Stichling
"Effectiveness of Disease-Specific mHealth Apps in Patients With Diabetes Mellitus: Scoping Review" 2021
doi: 10.2196/23477
- [15] Yu-Zhen Tu, Ya-Ting Chang, Hung-Yi Chiou, Ken Lai
"The Effects of Continuous Usage of a Diabetes Management App on Glycemic Control in Real-world Clinical Practice: Retrospective Analysis" 2021
doi: 10.2196/23227
- [16] Daniel Rhyner, Hannah Loher, Joachim Dehais, Marios Anthimopoulos, Sergey Shevchik, Ransford Henry Botwey, David Duke, Christoph Stettler, Peter Diem, Stavroula Mougiakakou
"Carbohydrate Estimation by a Mobile Phone-Based System Versus Self-Estimations of Individuals With Type 1 Diabetes Mellitus: A Comparative Study" 2016
<http://www.jmir.org/2016/5/e101/>
- [17] Sarah M. McGaugh, Stephanie Edwards, Howard Wolpert, Dessi P. Zaharieva, Nany Gulati and Michael C. Riddell
"The Development of an Exercise Advisor App for Type 1 Diabetes: Digitization Facilitates More Individualized Guidance" 2020
<https://doi.org/10.1177/19322968209798>
- [18] Leslie Eiland, Meghan McLarney, Thiagarajan Thangavelu, Andjela Drincic
"App-Based Insulin Calculators: Current and Future State" 2018
<https://doi.org/10.1007/s11892-018-1097-y>
- [19] Mike Grady, Hilary Cameron, Amey Bhatiker, Elizabeth Holt and Oliver Schnell
"Real-World Evidence of Improved Glycemic Control in People with Diabetes Using a Bluetooth-Connected Blood Glucose Meter with a Mobile Diabetes

Management App” 2022
10.1089/dia.2022.0134

- [20] Reid Offringa, Tong Sheng, Linda Parks, Mark Clements, David Kerr and Michael S. Greenfield
”*Digital Diabetes Management Application Improves Glycemic Outcomes in People With Type 1 and Type 2 Diabetes*” 2018
<https://doi.org/10.1177/1932296817747291>
- [21] G. Alexander Fleming, John R. Petrie, Richard M. Bergenstal, Reinhard W. Holl, Anne L. Peters and Lutz Heinemann
”*Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group*” 2019
<https://doi.org/10.2337/dci19-0062>
- [22] Samer Ellahham
”*Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care*” 2020
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.033>
- [23] Rosy Oh, Hong Kyu Lee, Youngmi Kim Pak and Man-Suk Oh
”*An Interactive Online App for Predicting Diabetes via Machine Learning from Environment-Polluting Chemical Exposure Data*” 2022
<https://doi.org/10.3390/ijerph19105800>