

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ANALISI E VALUTAZIONE DI DATI DI MONITORAGGIO IN CONTINUA
DI GLUCOSIO NELLA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 1
”**

Relatore: Prof. GIACOMO CAPPON

Laureando: NICOLA BUCCI

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 25/09/2024

Titolo: 'Analisi e valutazione di dati di monitoraggio in continua di glucosio nella terapia del diabete di tipo 1'

Indice

SOMMARIO	3
I. INTRODUZIONE	4
1.1 Il Diabete Mellito.....	4
1.2 Il Diabete Di Tipo 1 (DT1).....	5
1.3 Tecnologie Per La Gestione Del DT1	6
Sensori Per Il Monitoraggio In Continua Del Glucosio (CGM)	6
Pompe Per L'infusione Continua Di Insulina Sottocutanea (CSII).....	9
1.4 Le Principali Terapie.....	12
La Terapia "Sensor-Augmented Pump" (SAP)	12
La Terapia "Hybrid Close Loop" (HCL)	13
1.5 Scopo Della Tesi E Sua Struttura	14
II. IL DATASET TIDEPOOL	16
2.1 Tidepool	16
2.2 Descrizione Del Dataset	17
III. METODI	18
3.1 Software Utilizzato	18
'AGATA'	18
3.2 Preprocessing	20
3.3 Metriche Utilizzate Per La Visualizzazione.....	21
Metriche Temporal.....	22
Metriche Di Variabilità Glicemica.....	24
Metriche Di Ispezione	25
Confronto Visivo Del Controllo Glicemico	26
IV. RISULTATI	28
4.1 Risultati Su Un Paziente Rappresentativo.....	28
4.2 Risultati Complessivi.....	37
Tempo In Target	38
Tempo In Range Ristretto.....	40
Ipoglicemia Di Livello 1	42
Ipoglicemia Di Livello 2	45
Iperglicemia Di Livello 1	46
Iperglicemia Di Livello 2	48
Glucosio Medio	50
Variabilità Del Glucosio	52

Indice Di Rischio Glicemico (GRI)	55
Percentuale Di Glucosio Mancante (MGP).....	57
Eventi Di Ipoglicemia.....	59
Eventi Di Iperglicemia	62
Comparazione GRI	65
Andamento Glicemico Giorno Per Giorno	66
4.3 Sintesi Dei Risultati.....	67
V. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	69
5.1 Conclusioni.....	69
5.2 Sviluppi Futuri	70
BIBLIOGRAFIA	71

SOMMARIO

Il monitoraggio continuo del glucosio è una delle innovazioni più significative nella gestione del diabete di tipo 1, consentendo un controllo glicemico più preciso e personalizzato. Questa tesi si propone di analizzare e confrontare due approcci terapeutici avanzati: la terapia "Sensor-Augmented Pump" (SAP) e la terapia "Hybrid Closed Loop" (HCL). La terapia SAP combina un sensore di glucosio con un microinfusore di insulina, mentre la terapia HCL integra un algoritmo che automatizza la somministrazione dell'insulina basale in risposta ai valori di glucosio in tempo reale.

L'analisi è stata condotta su un dataset di pazienti con diabete di tipo 1, i cui dati sono stati pre-elaborati e uniformati a intervalli di 5 minuti per garantire la coerenza delle analisi. Sono state valutate le principali metriche di controllo glicemico, tra cui il tempo in range, la variabilità glicemica e l'indice di rischio glicemico (GRI), insieme alla frequenza e durata degli episodi di ipoglicemia e iperglicemia.

I risultati mostrano una chiara superiorità della terapia HCL rispetto alla SAP. La terapia HCL non solo migliora il mantenimento dei livelli di glucosio entro il range target, ma riduce anche significativamente la variabilità glicemica e il rischio complessivo di complicanze acute. Le evidenze raccolte suggeriscono che l'adozione della terapia HCL possa rappresentare un passo avanti cruciale nella gestione del diabete di tipo 1, offrendo ai pazienti un controllo glicemico più stabile e sicuro, migliorando così la loro qualità di vita e riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.

I. INTRODUZIONE

1.1 Il Diabete Mellito

Il diabete mellito è una sindrome complessa che comprende un insieme di disturbi metabolici, principalmente legati al metabolismo dei carboidrati. In tali condizioni, il glucosio non viene adeguatamente utilizzato come fonte di energia e accumulandosi nel sangue a causa di un'eccessiva produzione derivante da processi come la gluconeogenesi e la glicogenolisi inappropriate, portano all'iperglicemia. La causa principale del diabete mellito è una carenza di insulina, l'ormone prodotto dalle cellule β del pancreas, essenziale per consentire al glucosio di entrare nelle cellule e fornire loro energia. Questa carenza può provocare complicazioni a lungo termine che interessano diversi organi e sistemi, tra cui cuore, vasi sanguigni, occhi, reni e nervi.

La diagnosi di diabete mellito può essere effettuata attraverso la misurazione dei livelli di glucosio nel plasma venoso o tramite l'esame dell' HbA_{1c} , noto anche come emoglobina glicata. Un aspetto critico nella gestione del diabete, soprattutto di tipo 1, è il rischio di ipoglicemia, che rappresenta la principale complicanza nei pazienti in trattamento con insulina.

L'ipoglicemia si distingue in tre livelli:

- **Ipoglicemia di livello 1:** Si verifica quando la concentrazione di glucosio nel sangue è inferiore a 70 mg/dL ma uguale o superiore a 54 mg/dL.
- **Ipoglicemia di livello 2:** Si manifesta con una concentrazione di glucosio inferiore a 54 mg/dL e richiede un intervento immediato per prevenire complicazioni.
- **Ipoglicemia di livello 3:** È un evento grave caratterizzato da alterazioni mentali e/o fisiche che necessitano dell'assistenza di un'altra persona per il recupero, indipendentemente dal livello di glucosio.

Il diabete mellito viene classificato principalmente in quattro categorie:

- **Diabete di tipo 1:** Causato dalla distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche.
- **Diabete di tipo 2:** Spesso associato alla resistenza all'insulina e all'obesità.

- **Diabete dovuto da cause specifiche:** Include sindromi da diabete monogenico (es. diabete neonatale), malattie del pancreas esocrino e diabete indotto da farmaci o sostanze chimiche.
- **Diabete mellito gestazionale:** Diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non era evidentemente presente prima della gestazione.

1.2 Il Diabete Di Tipo 1 (DT1)

Considerando che gli studi sull'analisi e il monitoraggio del glucosio sono stati condotti su pazienti affetti da diabete di tipo 1 (DT1), è fondamentale approfondire questo argomento, descrivendo e analizzando nel dettaglio cos'è il DT1.

Il diabete di tipo 1 rappresenta il 5-10% dei casi di diabete ed è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche, che sono responsabili della produzione di insulina. I marker autoimmuni più comuni includono gli autoanticorpi delle cellule insulari e gli autoanticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), come GAD65, e l'insulina stessa. La malattia è strettamente associata a specifici alplotipi HLA, in particolare con i geni DQB1 e DRB1, e lo screening genetico viene talvolta utilizzato in studi di ricerca per identificare le popolazioni a rischio elevato. Alcuni alleli di questi geni possono essere predisponenti o protettivi nei confronti della malattia.

Il DT1 si sviluppa in più stadi:

lo stadio 1 è caratterizzato dalla presenza di due o più di questi autoanticorpi e da una normoglicemia. In questo stadio, il rischio di sviluppare il diabete sintomatico di tipo 1 entro 5 anni è del 44%, anche se varia significativamente in base al numero, al titolo e alla specificità degli autoanticorpi, nonché all'età della sierconversione e al rischio genetico associato.

Lo stadio 2 comprende individui con più autoanticorpi insulari e disglucemia. In questo stadio, il rischio di sviluppare il diabete sintomatico di tipo 1 è del 60% entro 2 anni e del 75% entro 5 anni. La velocità di distruzione delle cellule beta può variare notevolmente: è rapida in alcuni individui, specialmente nei bambini,

mentre in altri, principalmente adulti, può essere più lenta. I bambini e gli adolescenti spesso si presentano con chetoacidosi diabetica (DKA) come prima manifestazione della malattia. Altri pazienti possono inizialmente avere solo un'iperglicemia lieve a digiuno, che può rapidamente evolversi in iperglicemia grave e/o DKA in presenza di infezioni o altri fattori di stress.

Gli adulti, in alcuni casi, possono mantenere una funzione beta-cellulare sufficiente per prevenire la DKA per diversi anni. Questi individui possono sperimentare remissioni temporanee o una riduzione delle necessità di insulina, ma alla fine diventano dipendenti dall'insulina per la sopravvivenza e restano a rischio di DKA. Nello stadio avanzato della malattia, la secrezione di insulina è minima o assente, come dimostrato dai livelli bassi o non rilevabili di C-peptide plasmatico.

Un fattore di rischio significativo per il DT1 è l'obesità, che non dovrebbe escludere il test per il diabete di tipo 1. Inoltre, le persone con DT1 sono spesso predisposte a sviluppare altre malattie autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto, la malattia di Graves, la celiachia, la malattia di Addison, la vitiligine, l'epatite autoimmune, la miastenia grave e l'anemia perniciosa.

1.3 Tecnologie Per La Gestione Del DT1

Tecnologia del diabete è il termine usato per descrivere l'hardware, i dispositivi e il software che le persone con diabete utilizzano per assistere all'autogestione, dalle modifiche dello stile di vita al monitoraggio del glucosio e agli aggiustamenti della terapia. Se abbinata all'educazione, al follow-up e al supporto da parte di specialisti, può migliorare la vita e la salute delle persone con diabete.

La tecnologia del diabete è stata divisa in due categorie: insulina somministrata mediante siringa, penna, cerotti o pompa e glucosio valutato mediante monitoraggio della glicemia (BGM) o monitoraggio continuo del glucosio (CGM).

Sensori Per Il Monitoraggio In Continua Del Glucosio (CGM)

Secondo il consenso internazionale, i dispositivi per il monitoraggio in continua del glucosio (CGM), sono classificati sia come dispositivi transcutanei che devono

essere sostituiti ogni 6-14 giorni, sia dispositivi impiantabili, che hanno durata fino a 180 giorni.

I dispositivi CGM rilevano, in genere, insulina ogni 1-5 minuti inviando i dati raccolti ad un processore che permette la loro visualizzazione al paziente mediante un'app o un dispositivo automatizzato per somministrazione di insulina.

L'utilizzo dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio dovrebbe essere considerato fin dall'inizio della diagnosi di diabete che richiede la gestione dell'insulina. Il dispositivo infatti, consente un monitoraggio accurato dei livelli di glucosio che permette ai pazienti con diabete di valutare le loro risposte alle terapie e valutare che gli obiettivi glicemici siano raggiunti in modo sicuro.

L'integrazione dei risultati risulta dunque uno strumento utile per guidare la terapia medica nutrizionale, l'attività fisica, prevenire l'ipoglicemia o aggiustare i farmaci. Come tutti i sensori anche gli strumenti CGM devono essere calibrati. Esistono tre tipi di calibrazione che possono essere effettuate. La calibrazione effettuata dall'azienda produttrice; la calibrazione attraverso codice fornito con ciascun sensore e infine la calibrazione attraverso SMPG.

Soffermandosi su quest'ultima si possono mettere in luce alcune problematiche: in prima istanza vi è il fastidio che il paziente può avvertire; in secondo luogo vi è la possibilità che il test, effettuato dal paziente stesso, possa essere impreciso e quindi andare a compromettere la precisione del sensore; infine nel caso di studio clinico, tutti i pazienti dovranno effettuare la calibrazione con lo stesso dispositivo SMPG. Oltre la calibrazione, altri due fattori determinanti sono l'accuratezza e la precisione.

Per misurarle si utilizza la differenza relativa assoluta media (MARD). Per farlo si calcolano la media dei valori assoluti delle differenze relative tra una misurazione CGM e il corrispondente valore simultaneo ottenuto dal sistema di riferimento. Poiché la precisione delle misurazioni del sensore è ridotta a basse concentrazioni di glucosio, le differenze relative, e quindi il MARD, tendono ad aumentare a bassi valori di glucosio di riferimento. Pertanto, la differenza media assoluta (MAD) è la statistica di accuratezza preferita per livelli di glucosio inferiori a 80 mg/dL.

Un ulteriore test di accuratezza e precisione del sistema utilizzato insieme al MARD è la griglia di consenso degli errori (cEG). Questa valuta la distribuzione delle

imprecisioni nelle letture del glucosio del sensore determinando se quest'ultime hanno un effetto sul processo decisionale clinico.

Il dispositivo CGM può essere configurato in cieco o non in cieco. Esso è non in cieco quando il paziente può visualizzare i suoi dati in tempo reale e modificarli nel momento in cui individua una situazione anomala. Questo fa sì che vi sia una modifica anche nei dati successivi; se invece il dispositivo CGM viene configurato in cieco, il paziente non può modificare i propri dati per cui i medici entrano in possesso dei dati "reali".

Esistono due tipi fondamentali di dispositivi CGM. Il primo tipo include quelli di proprietà dell'utente, non oscurati e destinati ad un uso frequente o continuo, includono CGM in tempo reale (rtCGM) che raccolgono i dati in maniera continuativa; CGM a scansione intermittente (isCGM) che invece trattengono i dati acquisiti solo per 8 ore (se i dati non vengono prelevati entro quest'intervallo temporale, andranno persi). Il secondo tipo è rappresentato da dispositivi CGM professionali di proprietà di studi e applicati in clinica i quali forniscono dati in cieco o non in cieco per un periodo di tempo limitato.

Per i pazienti con diabete di tipo 1 che utilizzano CGM, la frequenza di utilizzo del sensore è un importante predittore della riduzione dell'A1C.

I vantaggi nell'utilizzo di questi dispositivi per il monitoraggio in continua del glucosio sono stati evidenziati da molti studi randomizzati. Questi hanno messo in luce i risultati più che positivi in termini di riduzione dei livelli di A1C e/o episodi di ipoglicemia grazie all'utilizzo di rtCGM, a condizione però che i pazienti indossassero regolarmente il dispositivo.

Uno studio randomizzato su adulti con diabete di tipo 1, invece, ha dimostrato che l'uso di isCGM con avvisi e allarmi opzionali ha comportato una riduzione dei livelli di A1C rispetto all'uso della BMG.

Un ulteriore studio condotto sul mondo reale non randomizzato, della durata di 12 mesi, ha confrontato l'uso di rtCGM e isCGM negli adulti con diabete di tipo 1. A 12 mesi, i livelli di A1C, il tempo trascorso in ipoglicemia di tipo 1 (<70 mg/dL) e il tempo trascorso in ipoglicemia di tipo 2 (< 54 mg/dL) erano tutti inferiori nel gruppo rtCGM rispetto al gruppo isCGM; allo stesso modo, il TIR (time in range)

era più alto nel gruppo rtCGM rispetto al gruppo isCGM. Decretando quindi la migliore affidabilità dell'rtCGM rispetto l'isCGM.

In definitiva si può quindi dire che l'abbondanza di dati forniti dal CGM offre l'opportunità di analizzare i dati per i pazienti con diabete in modo più granulare di quanto possibile in precedenza, fornendo informazioni aggiuntive per aiutare a raggiungere gli obiettivi glicemici. Il CGM è infatti essenziale per creare un profilo glicemico ambulatoriale e fornire dati su TIR, percentuale di tempo trascorso al di sopra e al di sotto del range e variabilità glicemica.



Pompe Per L'infusione Continua Di Insulina Sottocutanea (CSII)

Le pompe per l'infusione continua di insulina sottocutanea (CSII), sono dispositivi che forniscono insulina ad azione rapida durante il giorno per aiutare a gestire i livelli di glucosio. La maggior parte delle pompe per insulina utilizzano un tubo per somministrare l'insulina attraverso una cannula, mentre alcune si collegano direttamente alla pelle senza tubo.

Esistono diversi tipi di dispositivi che utilizzano questa tecnologia, in particolare i sistemi AID, che possono regolare la velocità di erogazione dell'insulina in base ai valori di glucosio del sensore, sono preferiti rispetto alle pompe non automatizzate e agli MDI nelle persone con diabete di tipo 1.

La maggior parte degli studi che confrontano l'MDI con la terapia con microinfusore hanno concluso che la terapia con microinfusore presenta vantaggi modesti nell'abbassare i livelli di A1C e nel ridurre i tassi di ipoglicemia grave nei bambini e negli adulti. I dati reali sull'uso del microinfusore in individui con diabete di tipo 1 mostrano benefici nei livelli di A1C e riduzioni dell'ipoglicemia, nonché

una riduzione della dose giornaliera totale di insulina. Poiché non esiste consenso per guidare la scelta della forma di somministrazione di insulina migliore per un dato individuo, la scelta tra un MDI o una pompa per insulina si basa spesso sulle caratteristiche della persona con diabete e su quale metodo ha maggiori probabilità di apportargli benefici.

Esistono dei siti web utili, come ad esempio DiabetesWise, che assistono gli operatori sanitari e le persone con diabete nella scelta dei dispositivi per il diabete in base alle loro esigenze individuali e alle caratteristiche dei dispositivi.

La terapia con pompa può essere iniziata con successo al momento della diagnosi. Gli aspetti pratici dell'inizio della terapia con microinfusore includono la valutazione della preparazione della persona con diabete e della sua famiglia, se applicabile, la selezione del tipo di microinfusore e impostazioni iniziali della pompa, educazione individuale/familiare sulle potenziali complicanze della pompa (ad esempio, DKA con guasto del set di infusione), transizione dalla MDI e introduzione di impostazioni avanzate della pompa (ad esempio, velocità basali temporanee e bolo esteso/ quadrato/a doppia onda).

Le complicazioni della pompa possono essere causate da problemi con i set di infusione (spostamento e occlusione), che mettono gli individui a rischio di chetosi e DKA e quindi devono essere riconosciuti e gestiti precocemente. Altri problemi cutanei della pompa comprendono la lipoipertrofia o, meno frequentemente, la lipoatrofia e l'infezione del sito della pompa. L'interruzione della terapia con microinfusore è oggi relativamente rara. Le attuali ragioni di abbandono sono problemi di costo o di vestibilità, perdita di assicurazione, antipatia per la pompa, risultati glicemici non ottimali o disturbi dell'umore (ad esempio, ansia o depressione).

Le pompe potenziate da sensori (AID) aumentano e diminuiscono la somministrazione di insulina in base ai livelli di glucosio derivati dai sensori per imitare la somministrazione fisiologica di insulina. Questi sistemi sono costituiti da tre componenti: una pompa per insulina, un sistema CGM e un algoritmo che determina la somministrazione di insulina. Tutti i sistemi AID oggi disponibili sul mercato regolano la somministrazione basale in tempo reale e alcuni erogano automaticamente le dosi di correzione. Mentre la somministrazione di insulina nei

sistemi a circuito chiuso alla fine potrebbe essere veramente automatizzata, i sistemi AID attualmente utilizzati richiedono l'inserimento manuale dei carboidrati consumati o annunci di stima qualitativa del pasto per calcolare le dosi prandiali, e nella maggior parte dei sistemi devono essere annunciati aggiustamenti per l'attività fisica.

Sono stati condotti numerosi studi su adulti e bambini utilizzando vari sistemi con algoritmi, pompe e sensori diversi. Le prove suggeriscono che i sistemi AID riducono i livelli di A1C e migliorano il TIR. Possono anche ridurre il rischio di ipoglicemia correlata all'esercizio fisico e possono avere benefici psicosociali. L'uso dei sistemi AID dipende dalle preferenze della persona con diabete e dalla selezione delle persone (e/o degli operatori sanitari) in grado di utilizzare i dispositivi in modo efficace.

I dati provenienti da studi reali sui sistemi AID hanno corroborato i risultati osservati negli studi randomizzati e hanno confermato i benefici clinici dei sistemi AID nelle persone con diabete di tipo 1. I benefici includono il miglioramento dei livelli di A1C, del TIR e di altri parametri glucometrici, nonché benefici psicosociali.



1.4 Le Principali Terapie

Come discusso nei paragrafi precedenti, garantire un controllo glicemico coerente con i livelli di glucosio nel sangue entro obiettivi definiti è fondamentale per ridurre l'incidenza delle complicanze. Il controllo ottimale del glucosio rimane quindi l'obiettivo chiave del trattamento del diabete di tipo 1.

Per perseguire questo obiettivo, oltre all'impiego dei dispositivi per il monitoraggio del glucosio descritti nel paragrafo "Tecnologia per la gestione del DT1", sono state introdotte terapie che integrano la tecnologia già disponibile in commercio con meccanismi automatizzati per il bilanciamento del glucosio, in risposta alla rilevazione di ipoglicemia o iperglicemia, migliorando così la qualità della vita dei pazienti. Le principali due terapie in uso sono: la terapia "Sensor-Augmented Pump" (SAP) e la terapia "Hybrid Close Loop" (HCL).

La Terapia "Sensor-Augmented Pump" (SAP)

La terapia "Sensor-Augmented Pump" (SAP) si avvale di pompe potenziate da sensori, combinando il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) con l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), offrendo la capacità di sospendere automaticamente l'erogazione di insulina. I sistemi SAP sono infatti in grado di rilevare e, in alcuni casi, agire in risposta a livelli di ipoglicemia imminente o già in atto. Attualmente, sul mercato sono disponibili due generazioni di SAP. Nella prima generazione, il software per il dosaggio dell'insulina funziona in modo indipendente dai valori forniti dal CGM, richiedendo all'utente di apportare manualmente le modifiche alla velocità basale dell'infusione. Nella seconda generazione, il software per il dosaggio dell'insulina è integrato con i valori del CGM, consentendo la sospensione automatica della somministrazione di insulina basale in risposta a un livello di glucosio basso previsto o rilevato.

Numerosi studi, sia clinici sia ambulatoriali, hanno dimostrato che i sistemi SAP con sospensione automatica dell'insulina in caso di livelli di glucosio bassi riducono il tasso di ipoglicemia grave rispetto al trattamento con microinfusore abbinato al

monitoraggio tradizionale della glicemia (SMBG). Inoltre, i partecipanti agli studi hanno riferito una riduzione del carico psicologico associato alla paura dell'ipoglicemia notturna durante l'uso di tali sistemi.

Tuttavia, uno degli aspetti negativi di questa terapia è che la sua efficacia dipende fortemente da fattori umani. Ad esempio, i sistemi SAP con sospensione per glucosio basso non possono compensare errori significativi commessi dall'utente, come una stima errata dei carboidrati in un pasto che porta all'assunzione di un bolo di insulina eccessivo.

La Terapia “Hybrid Close Loop” (HCL)

La terapia “Hybrid Close Loop” (HCL), si serve di sistemi ibridi a circuito chiuso che rappresentano una tecnologia avanzata per il diabete che fornisce somministrazione automatizzata di insulina guidata da algoritmi, che possono rispondere automaticamente alle variazioni dei livelli di glucosio nel sangue e somministrare in modo appropriato le dosi di insulina basale e di correzione. Gli utenti devono fornire al dispositivo annunci regolari dei pasti e il corrispondente apporto di carboidrati, ma per il resto i sistemi HCL hanno il potenziale per migliorare il controllo della glicemia e ridurre il rischio di ipoglicemia rispetto alla terapia MDI, CSII o SAP non automatizzata. Inoltre, i sistemi HCL possono ridurre il peso dell'autogestione del DT1 rispetto ad altre modalità di trattamento (come ad esempio la terapia SAP).

I pazienti che seguono terapia HCL infatti, hanno notato che l'uso del sistema automatizzato era associato a una diminuzione della preoccupazione per i livelli di glucosio nel sangue e a una diminuzione dell'onere nella gestione del diabete.

I sistemi HCL sono stati associati a un numero significativamente inferiore di eventi ipoglicemici e a un TIR migliore rispetto alla tipica terapia SAP. È stato inoltre dimostrato che i livelli di HbA_{1c} migliorano significativamente dopo 3 mesi con un sistema HCL di prima generazione, con un TIR significativamente migliorato rispetto alla modalità manuale del dispositivo. I dati di uno studio randomizzato e controllato hanno indicato che il TIR con l'HCL era più elevato rispetto alla modalità SAP manuale dopo 6 mesi.

Inoltre, i dati preliminari di uno studio pilota su un sistema HCL non hanno indicato ipoglicemia grave o chetoacidosi diabetica con il nuovo dispositivo, nonché livelli di HbA_{1c} migliorati e TIR.

In un recente studio che ha valutato la tecnologia HCL rispetto alla tecnologia SAP tra gli elementi chiave positivi vi erano: il miglioramento del controllo glicemico, del benessere generale, del sonno, la riduzione del carico di diabete e i dati visibili sul glucosio in tempo reale.

1.5 Scopo Della Tesi E Sua Struttura

Lo scopo della mia tesi è condurre un'analisi dettagliata di un set di dati clinici riguardante pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 che seguono due diverse terapie avanzate: la terapia con “Sensor-Augmented Pump” (SAP) e la terapia con “Hybrid Closed Loop” (HCL). L'obiettivo principale è determinare quale delle due terapie offra migliori risultati in termini di gestione del glucosio, con particolare attenzione alla riduzione degli episodi di ipoglicemia e iperglicemia, nonché al mantenimento di un adeguato tempo in range glicemico target. Attraverso un'approfondita analisi dei dati disponibili, cercherò di identificare la terapia più efficace per ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti, fornendo evidenze utili nel determinare le scelte terapeutiche migliori.

La presente tesi è strutturata in cinque capitoli. Nel primo capitolo verrà introdotto il diabete mellito, con un focus specifico sul diabete di tipo 1, poiché le analisi condotte riguardano pazienti affetti da questa patologia. Saranno inoltre presentate le tecnologie utilizzate per monitorare i livelli di insulina nel sangue e le principali terapie seguite dai pazienti oggetto di studio.

Il secondo capitolo sarà dedicato alla descrizione del dataset utilizzato per l'analisi delle due terapie. Verranno fornite informazioni sull'Ente che ha messo a disposizione i dati e sarà illustrata la struttura del dataset.

Nel terzo capitolo verranno descritti i metodi impiegati per l'analisi dei dati, a partire dal software utilizzato. Seguiranno le fasi di preprocessing dei dati e la spiegazione delle metriche applicate per l'analisi.

Il quarto capitolo sarà incentrato sulla presentazione dei risultati. Inizialmente verranno illustrati i dati relativi a un paziente rappresentativo, per poi estendere l'analisi all'intero dataset.

Infine, nel quinto capitolo saranno tratte le conclusioni derivanti dall'analisi e verranno discussi i possibili sviluppi futuri del lavoro.

II. IL DATASET TIDEPOOL

In questo capitolo verrà fornita una descrizione dettagliata del dataset utilizzato per le analisi dei pazienti con diabete di tipo 1. Si inizierà con una breve introduzione sull'ente che ha fornito i dati, evidenziando il suo ruolo nella raccolta e gestione dei dati di monitoraggio continuo del glucosio. Successivamente, verrà presentata una descrizione approfondita del dataset, includendo informazioni sulle principali caratteristiche dei dati, la tipologia di informazioni raccolte e la loro struttura. Questo capitolo offrirà una panoramica completa del dataset, delineando il contesto in cui sono stati raccolti i dati e come questi sono stati organizzati per l'analisi. Verrà inoltre fornita una descrizione preliminare delle variabili principali presenti nel dataset, che saranno ulteriormente analizzate nei capitoli successivi.

2.1 Tidepool

Tidepool è un'organizzazione senza scopo di lucro che si dedica a migliorare la vita delle persone con diabete, in particolare quelle che necessitano di insulina. Fondata da persone direttamente coinvolte nella gestione del diabete, inclusi pazienti, operatori sanitari e professionisti del settore, Tidepool si propone di rendere i dati sul diabete più accessibili, attuabili e significativi. Attraverso l'utilizzo di tecnologie avanzate, l'organizzazione sviluppa software intuitivi che supportano le persone con diabete nel monitoraggio e nella gestione della loro condizione. Una delle principali iniziative di Tidepool è il progetto di Loop, un'app mobile regolamentata dalla FDA che sarà disponibile nell'App Store, progettata per aiutare gli utenti a gestire il diabete in modo più efficace e sicuro. La missione di Tidepool è quella di potenziare le innovazioni nella gestione del diabete, fornendo strumenti che non solo facilitano la vita quotidiana delle persone con diabete, ma che offrono anche dati preziosi ai loro team di assistenza e ai ricercatori, promuovendo così una migliore comprensione e gestione della malattia.

2.2 Descrizione Del Dataset

Il dataset fornito per l'analisi è suddiviso in tre gruppi (arm), ciascuno dei quali comprende pazienti che utilizzano diverse strategie di gestione del diabete integrate con il monitoraggio continuo del glucosio (CGM). I gruppi includono pazienti che seguono una terapia basata su sistemi ibridi di somministrazione di insulina (HCL), pazienti che utilizzano sistemi avanzati di somministrazione di insulina assistita da sensore (SAP), e un gruppo che utilizza una terapia focalizzata sull'attività fisica (PA), quest'ultima non oggetto di analisi in questo studio.

Per quanto riguarda i due gruppi che verranno effettivamente analizzati, il dataset comprende 150 pazienti che seguono la terapia HCL e 100 pazienti che seguono la terapia SAP. I dati relativi a ciascun paziente sono memorizzati in file con estensione .csv, contenenti diverse variabili chiave che permettono un'analisi dettagliata del controllo glicemico e dell'aderenza alla terapia. Ogni file include le seguenti informazioni:

- Le rilevazioni continue del livello di glucosio nel tempo, effettuate ogni 5 minuti per una durata complessiva di 6 mesi.
- Il livello di glucosio registrato ad ogni intervallo di 5 minuti.
- Il livello di glicemia basale, utile per valutare le condizioni di partenza del paziente.
- Eventuali somministrazioni di insulina in bolo, indicanti le dosi correttive somministrate al di fuori della somministrazione basale automatizzata.
- La quantità di carboidrati assunta, utile per correlare i livelli di glucosio con l'assunzione alimentare.
- L'indicazione degli eventuali pasti, che permette di analizzare l'impatto dell'alimentazione sui livelli di glucosio.

Questo dataset fornisce una base ricca e dettagliata per l'analisi del controllo glicemico e della risposta individuale alle diverse terapie, consentendo di esplorare la relazione tra i vari parametri e gli esiti terapeutici nel contesto del diabete di tipo 1.

III. METODI

Nel capitolo 3, intendo fornire una panoramica dettagliata della metodologia adottata per l'analisi e il monitoraggio dei dati a mia disposizione. Inizialmente, presenterò i software utilizzati durante il processo, con particolare attenzione al software AGATA, che ha giocato un ruolo cruciale nell'elaborazione dei dati. Successivamente, descriverò le fasi di preprocessing dei dati, illustrando le tecniche e le procedure adottate per rendere i dati fruibili e pronti per l'analisi. Infine, procederò a un'analisi approfondita delle metriche utilizzate, spiegando in dettaglio le varie misure e indici scelti per valutare e comparare le due terapie esaminate. L'obiettivo è fornire una chiara comprensione delle metodologie impiegate e dei criteri di valutazione applicati per ottenere risultati significativi nella determinazione delle differenze tra le terapie HCL e SAP.

3.1 Software Utilizzato

Per l'analisi dei dati, ho utilizzato principalmente il software Matlab, che ha fornito un ambiente versatile per l'elaborazione e l'analisi dei dati. Tuttavia, per gestire in modo specifico i dati provenienti da soggetti diabetici, ho integrato Matlab con il software AGATA, progettato appositamente per l'analisi dei dati diabetologici. In questa sezione, fornirò una descrizione dettagliata di AGATA, illustrando le sue funzionalità e il ruolo che ha svolto nel processo analitico. Spiegherò come AGATA sia particolarmente adatto per l'analisi dei dati del monitoraggio continuo del glucosio e per la valutazione delle terapie diabetiche.

'AGATA'

AGATA (Automated Glucose data Analysis) è un software di analisi avanzata progettato specificamente per l'elaborazione dei dati provenienti dal monitoraggio continuo del glucosio (CGM), una componente critica nella gestione moderna del diabete. AGATA offre una piattaforma versatile e potente per medici, ricercatori e

sviluppatori, consentendo un'analisi approfondita e personalizzata dei dati glicemici raccolti dai pazienti.

L'importanza di AGATA risiede nella sua capacità di automatizzare il processo di analisi dei dati CGM, un'attività che altrimenti richiederebbe tempo e competenze specialistiche. Il software è in grado di elaborare grandi quantità di dati in modo rapido ed efficiente, riducendo al minimo l'errore umano e garantendo la coerenza nei risultati. Questo è particolarmente rilevante per la gestione del diabete, dove l'accuratezza e la tempestività dell'analisi possono influenzare direttamente la qualità della cura del paziente.

AGATA si distingue per la sua capacità di calcolare una vasta gamma di metriche consolidate per il controllo glicemico, come l'andamento medio dei livelli di glucosio, la percentuale di tempo trascorso entro i range glicemici target (TIR), e la variabilità glicemica. Queste metriche sono fondamentali per valutare l'efficacia delle terapie in uso, permettendo ai clinici di adattare le strategie terapeutiche in base alle esigenze specifiche dei pazienti. Inoltre, AGATA offre strumenti per rilevare eventi avversi come episodi di ipoglicemia e iperglicemia, che sono cruciali per prevenire complicanze a breve e lungo termine.

Un altro aspetto chiave di AGATA è la sua capacità di supportare il confronto tra diversi regimi terapeutici. Ad esempio, può essere utilizzato per confrontare l'efficacia di terapie basate su sistemi "Hybrid Close Loop" (HCL) rispetto a quella di "Sensor-Augmented Pump" (SAP). Questa funzionalità è particolarmente utile in contesti di ricerca clinica, dove è necessario valutare e confrontare nuovi approcci terapeutici o dispositivi medici.

Oltre alle funzionalità di analisi standard, AGATA è anche capace di eseguire analisi avanzate, come la valutazione dell'efficacia degli algoritmi predittivi per il controllo glicemico. Questa capacità è di particolare interesse per lo sviluppo di nuove tecnologie nel campo del diabete, come i sistemi di pancreas artificiale e altri dispositivi automatizzati.

L'interfaccia grafica di AGATA è intuitiva e user-friendly, rendendo il software accessibile non solo ai ricercatori ma anche ai clinici che potrebbero non avere una formazione tecnica approfondita. Tuttavia, per gli utenti più avanzati, AGATA offre la possibilità di essere integrato in script MATLAB/Octave, permettendo una

personalizzazione estrema delle analisi e facilitando l'integrazione con altri strumenti analitici.

In conclusione, AGATA rappresenta un passo avanti significativo nella gestione e analisi dei dati CGM. La sua capacità di automatizzare l'analisi, combinata con la flessibilità di utilizzo e la varietà di metriche offerte, lo rende uno strumento essenziale per migliorare la gestione del diabete. Attraverso l'uso di AGATA, i medici possono prendere decisioni più informate, i ricercatori possono accelerare i loro studi, e, infine, i pazienti possono beneficiare di una gestione più precisa e personalizzata della loro condizione.



3.2 Preprocessing

Nel processo di analisi dei dati ottenuti dal monitoraggio continuo del glucosio (CGM), è fondamentale garantire che i dati siano accurati e regolarmente distribuiti nel tempo. Questo è importante perché le misurazioni di glucosio, se non registrate

a intervalli regolari, possono portare a interpretazioni errate o incomplete delle condizioni del paziente. Per questo motivo, ho eseguito un riallineamento dei dati, organizzandoli in intervalli uniformi di 5 minuti. Questo passaggio è essenziale per normalizzare i dati e renderli più facili da confrontare e analizzare. Ogni intervallo di 5 minuti è stato riempito con il valore di glucosio registrato più vicino a quel momento, assicurando che il dataset fosse consistente e ordinato.

Tuttavia, durante il processo di raccolta dei dati, possono verificarsi delle mancanze, ad esempio quando il sensore non registra i dati per un breve periodo. Queste lacune possono compromettere la continuità delle informazioni e rendere più difficile la comprensione dei trend glicemici. Per ovviare a questo problema, ho utilizzato un metodo di imputazione per riempire le finestre temporali mancanti, fino a un massimo di 30 minuti. Questo significa che, se in un arco di 30 minuti mancavano delle misurazioni, ho stimato i valori mancanti basandomi sui dati circostanti. In questo modo, è stato possibile mantenere la fluidità e la coerenza del dataset, senza perdere informazioni critiche.

Questo processo di riallineamento e imputazione non solo migliora la qualità dei dati, ma assicura anche che ogni aspetto della gestione del diabete possa essere analizzato con precisione. Avere dati uniformi e completi è fondamentale per valutare correttamente l'efficacia delle terapie in atto e per individuare eventuali problemi nel controllo glicemico dei pazienti. Grazie a questi passaggi, ho potuto garantire che i dati fossero pronti per essere utilizzati nelle analisi successive, fornendo una base solida per trarre conclusioni affidabili e utili nella gestione del diabete.

3.3 Metriche Utilizzate Per La Visualizzazione

Per garantire un'analisi accurata e completa dei dati di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) nei pazienti diabetici, ho utilizzato un insieme di metriche che sono state specificamente sviluppate e raccomandate dal consenso internazionale sul diabete. Queste metriche rappresentano un approccio standardizzato per valutare il

controllo glicemico nei pazienti e sono essenziali per comprendere a fondo l'efficacia delle terapie e identificare potenziali rischi clinici.

Metriche Temporal

- **Tempo in Target (TIR):** Una delle metriche più cruciali per l'analisi del controllo glicemico è il "Tempo in Target" (TIR), che si riferisce alla percentuale di tempo in cui i valori di glucosio del paziente si mantengono all'interno dell'intervallo ottimale di 70-180 mg/dL. Il TIR è considerato uno degli indicatori più importanti perché fornisce un quadro chiaro di quanto spesso il paziente riesce a mantenere livelli di glicemia all'interno di un range sicuro, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine. Un TIR elevato è generalmente associato a un miglior controllo della glicemia e a una minore probabilità di sviluppare complicanze correlate al diabete, come la retinopatia o la nefropatia diabetica.

$$TIR = \frac{\sum CGM_{>70mg/dl \ \& \ <180mg/dl}}{N}$$

- **Tempo in Target Ristretto:** Questa metrica, una versione più specifica del TIR, è particolarmente rilevante per i pazienti con diabete di tipo 1 che utilizzano sistemi di somministrazione automatizzata di insulina, o per quelli con diabete di tipo 2 in trattamento con agenti ipoglicemizzanti. Il Tempo in Target Ristretto si concentra su un intervallo glicemico più stretto, compreso tra 70 e 140 mg/dL. Questo intervallo è cruciale per monitorare pazienti con regimi terapeutici complessi, dove mantenere la glicemia entro questo range può prevenire episodi di iperglicemia o ipoglicemia. La capacità di mantenere la glicemia all'interno di questo intervallo più ristretto è indicativa di un ottimo controllo glicemico e può aiutare a ottimizzare ulteriormente le terapie personalizzate per i pazienti.

Oltre al tempo trascorso nel range target, è essenziale monitorare e analizzare i periodi durante i quali i pazienti sperimentano valori glicemici al di fuori di questo intervallo. Queste analisi permettono di identificare episodi di ipoglicemia e iperglicemia, che sono suddivisi in base alla loro gravità, permettendo un intervento tempestivo e mirato.

$$TITR = \frac{\sum CGM_{>90mg/dl \& <140mg/dl}}{N}$$

- **Ipoglicemia di Livello 1:** Si verifica quando i valori di glucosio nel sangue si trovano tra 54 e 69 mg/dL. Questo livello di ipoglicemia è meno severo, ma richiede comunque attenzione per prevenire l'insorgenza di episodi più gravi. Il monitoraggio costante di questo parametro è fondamentale per evitare che episodi lievi si trasformino in situazioni cliniche più critiche.

$$IpoL1 = \frac{\sum CGM_{<70mg/dl}}{N}$$

- **Ipoglicemia di Livello 2:** Definita come una condizione in cui i livelli di glucosio scendono al di sotto di 54 mg/dL. Questo livello rappresenta un rischio immediato per la salute del paziente, poiché può portare a sintomi gravi come perdita di coscienza e, in casi estremi, al coma. Rilevare e gestire rapidamente questi episodi è essenziale per la sicurezza del paziente.

$$IpoL2 = \frac{\sum CGM_{<54mg/dl}}{N}$$

- **Iperglicemia di Livello 1:** Questa condizione si manifesta quando i livelli di glucosio nel sangue sono compresi tra 181 e 250 mg/dL. Sebbene non sia immediatamente pericolosa come l'ipoglicemia grave, l'iperglicemia di

questo livello può indicare un controllo glicemico subottimale e, se non corretta, può contribuire allo sviluppo di complicanze a lungo termine.

$$IperL1 = \frac{\sum CGM_{>180mg/dl}}{N}$$

- **Iperglicemia di Livello 2:** Si riferisce a livelli di glucosio che superano i 250 mg/dL, rappresentando un rischio elevato per il paziente. Questo livello di iperglicemia richiede un'attenzione immediata per evitare complicanze acute come la chetoacidosi diabetica, che può essere potenzialmente letale.

$$IperL2 = \frac{\sum CGM_{>250mg/dl}}{N}$$

L'analisi dettagliata di questi intervalli consente ai medici di identificare specifiche problematiche nel regime terapeutico di un paziente, facilitando la personalizzazione delle cure e migliorando l'efficacia complessiva della gestione del diabete.

Metriche Di Variabilità Glicemica

Oltre alle metriche temporali, ho impiegato diverse metriche di variabilità glicemica per ottenere una visione più completa del controllo glicemico e delle fluttuazioni della glicemia, che sono spesso predittive di rischi clinici.

- **Glucosio Medio:** Questa metrica calcola la concentrazione media di glucosio durante il periodo di monitoraggio, fornendo un'indicazione del controllo glicemico complessivo. Un glucosio medio elevato è indicativo di un controllo glicemico inadeguato e può essere un segnale di rischio per lo sviluppo di complicanze a lungo termine.

$$Glucosio Medio = (HbA_{1c} \times 35.6) - 77.3$$

- **Variabilità del Glucosio:** Misurata attraverso il coefficiente di variazione, questa metrica riflette le fluttuazioni nei livelli di glicemia. Un'alta variabilità glicemica è correlata a un aumento del rischio di ipoglicemia e iperglicemia e può essere particolarmente pericolosa nei pazienti con diabete, poiché rende difficile mantenere un controllo stabile della glicemia.

$$CV = \frac{STD\ Glucosio}{Glucosio\ Medio}$$

- **Indice di Rischio Glicemico (GRI):** Questo indice quantifica il rischio complessivo associato ai livelli di glucosio, tenendo in considerazione sia le iperglicemie che le ipoglicemie. Il GRI è particolarmente utile per identificare pazienti ad alto rischio e per guidare interventi terapeutici mirati che possano ridurre i picchi e i cali di glicemia.

$$GRI = (3.0 \times Componente\ Ipo) + (1.6 \times Componente\ Iper)$$

Metriche Di Ispezione

Per assicurare la qualità e l'affidabilità dei dati utilizzati nell'analisi, ho impiegato una serie di metriche di ispezione. Queste metriche sono cruciali per rilevare e correggere eventuali anomalie nei dati, garantendo che le analisi siano basate su informazioni complete e accurate.

- **Percentuale di Glucosio Mancante:** Questa metrica calcola la percentuale di misurazioni del glucosio mancanti nei dati raccolti. La presenza di dati mancanti può compromettere l'accuratezza dell'analisi e portare a conclusioni errate. Identificare e gestire questi valori mancanti è essenziale per mantenere l'integrità dei risultati e assicurare che l'analisi rifletta accuratamente la condizione del paziente.
- **FindHypoglycemicEvent:** Questa funzione è utilizzata per identificare gli episodi ipoglicemici all'interno dei dati glicemici. La rilevazione tempestiva

di questi eventi è fondamentale per prevenire complicazioni gravi e per adattare la terapia in modo che il paziente possa evitare future ipoglicemie.

- **FindHyperglycemicEvent:** Simile alla funzione precedente, questa metrica identifica gli episodi iperglicemici, classificandoli in base alla loro gravità. La capacità di rilevare prontamente episodi di iperglicemia permette ai medici di intervenire rapidamente, regolando le dosi di insulina o altre terapie per riportare i livelli di glucosio entro il range desiderato.

Confronto Visivo Del Controllo Glicemico

Per una comparazione efficace ed immediata tra le diverse terapie utilizzate, sono stati impiegati specifici plot di visualizzazione che permettono un confronto diretto dei dati glicemici e del rischio associato ai diversi trattamenti.

- **Comparazione del GRI:** Questo plot permette di visualizzare e comparare direttamente l'Indice di Rischio Glicemico (GRI) tra due o più terapie. La comparazione del GRI offre una rappresentazione visiva che evidenzia chiaramente quale delle terapie comporti un rischio glicemico più elevato, considerando tanto i picchi iperglicemici quanto i cali ipoglicemici. Questo strumento è particolarmente utile quando si devono confrontare differenti approcci terapeutici per lo stesso paziente o tra gruppi di pazienti, permettendo di determinare la strategia terapeutica più sicura ed efficace.
- **Plot Glucose as One Day Comparison:** Questa funzione consente di visualizzare i dati glicemici su una scala temporale uniforme, comparando i profili glicemici di diversi giorni o terapie all'interno di una singola rappresentazione grafica. Il plot di "Glucose as One Day Comparison" facilita l'identificazione di pattern ricorrenti e differenze sostanziali tra i giorni di monitoraggio, fornendo un quadro completo delle fluttuazioni glicemiche e dell'efficacia delle terapie somministrate.

Questi plot di visualizzazione sono essenziali per tradurre i dati complessi in rappresentazioni intuitive e immediatamente comprensibili, permettendo non solo

un'analisi più approfondita, ma anche una comunicazione più efficace dei risultati ai pazienti e ai membri del team sanitario.

Le metriche e le metodologie descritte sono in linea con le raccomandazioni del consenso internazionale sul diabete, che rappresenta lo standard di riferimento per la ricerca e la pratica clinica in questo campo. Il consenso internazionale fornisce linee guida rigorose per l'analisi e la gestione dei dati di monitoraggio glicemico, sottolineando l'importanza di metriche come il TIR, la variabilità glicemica e la rilevazione precisa di episodi di ipoglicemia e iperglicemia. Adottando queste metriche, l'analisi è stata condotta in modo sistematico e robusto, assicurando che i risultati siano non solo accurati, ma anche rilevanti per migliorare la gestione clinica del diabete. Grazie all'impiego di queste metriche avanzate, l'analisi dei dati CGM è stata in grado di fornire una panoramica dettagliata e approfondita del controllo glicemico nei pazienti diabetici.

IV. RISULTATI

In questo capitolo, mi propongo di illustrare in maniera dettagliata i risultati ottenuti dall'analisi del dataset, con l'obiettivo di determinare quale delle due terapie analizzate, tra HCL e SAP, si dimostri più efficace nella gestione del diabete di tipo 1. L'analisi si baserà su una valutazione approfondita dei dati, per mettere in luce i punti di forza e le eventuali criticità di ciascuna terapia.

Per fornire un quadro chiaro e comprensibile, inizierò presentando i risultati relativi a un paziente rappresentativo per ciascun set di dati. Questa scelta permette di evidenziare in modo concreto le differenze tra le due terapie in termini di gestione glicemica e risposta agli episodi di ipoglicemia e iperglicemia. Il confronto tra i risultati ottenuti dai pazienti rappresentativi servirà come punto di partenza per un'analisi più ampia e dettagliata.

Successivamente, estenderò l'analisi all'intero campione di pazienti, riportando i risultati complessivi per le due terapie HCL e SAP. In questa sezione, analizzerò le diverse metriche utilizzate per valutare l'efficacia delle terapie, tra cui il tempo in target (TIR), la variabilità glicemica e altri parametri chiave. Per ogni metrica, verranno presentati e discussi i risultati, supportati da grafici boxplot che offriranno una visualizzazione immediata delle distribuzioni e delle differenze tra le due terapie.

Infine, sulla base dei dati raccolti e delle analisi condotte, procederò a una sintesi conclusiva dei risultati. Questa sintesi metterà in evidenza le principali differenze riscontrate tra le terapie HCL e SAP, discutendo le implicazioni di tali differenze per la gestione del diabete di tipo 1. L'obiettivo finale sarà quello di identificare la terapia che, alla luce dei dati, si dimostra più efficace.

4.1 Risultati Su Un Paziente Rappresentativo

Analizzando il profilo glicemico di due pazienti, uno che segue la terapia HCL e l'altro la terapia SAP, ho ottenuto risultati che offrono una panoramica preliminare sulle differenze tra le due terapie, suggerendo quale possa fornire risultati più efficaci. Per ciascun paziente, ho condotto un'analisi dettagliata delle metriche

descritte in precedenza. Inoltre, per facilitare la comprensione delle differenze tra i due profili glicemici, ho inoltre elaborato due grafici distinti: il primo relativo al GRI (Indice di Rischio Glicemico), che sintetizza il rischio associato ai livelli di glucosio nel sangue, e il secondo che permette di visualizzare l'andamento del glucosio giorno per giorno, consentendo così un confronto diretto e immediato tra le fluttuazioni giornaliere del glucosio nei due pazienti.

La prima metrica che ho analizzato è il TIR (Tempo nel Range), un parametro fondamentale per valutare l'efficacia di una terapia nel mantenere i livelli di glucosio del paziente entro un intervallo target definito. Utilizzando la funzione specifica offerta dal software AGATA, sono riuscito a determinare con precisione la percentuale di tempo in cui ciascun paziente si è mantenuto entro il range ottimale. I risultati ottenuti per i pazienti rappresentativi delle due terapie analizzate sono i seguenti:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
56,25 %	70,87 %

Da questi dati si evince che il paziente che segue la terapia SAP presenta una percentuale di TIR significativamente superiore rispetto al paziente con terapia HCL. Questo risultato suggerisce una gestione glicemica più efficace per il paziente con terapia SAP, almeno in termini di mantenimento del glucosio entro il range target, un aspetto cruciale per ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

Successivamente, ho esaminato il Tempo nel Range Ristretto (TITR), una metrica che fornisce una valutazione ancora più precisa della qualità del controllo glicemico. Il TITR misura la percentuale di tempo in cui i livelli di glucosio si trovano all'interno di un intervallo target più stretto e rappresenta un indicatore essenziale per capire quanto bene la terapia riesce a mantenere la glicemia in un range ottimale. Anche in questo caso, grazie alla funzione dedicata di AGATA, ho ottenuto i seguenti risultati:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
31,91 %	48,83 %

I dati mostrano chiaramente che il paziente che segue la terapia SAP ha una percentuale di TITR superiore rispetto al paziente con terapia HCL. Questo indica che la terapia SAP non solo è più efficace nel mantenere il glucosio entro il range target, ma riesce anche a farlo entro un intervallo più ristretto, il che è indicativo di un controllo di alta qualità.

Un altro aspetto critico nell'analisi dell'efficacia delle terapie per il diabete è la capacità di ridurre al minimo gli episodi di ipoglicemia, che rappresentano uno dei principali rischi per i pazienti, in particolare quelli trattati con insulina. Le ipoglicemie di livello 1 e livello 2, in particolare, possono avere conseguenze significative sulla salute del paziente, pertanto, è essenziale valutare quanto efficacemente una terapia riesca a ridurre questi episodi. Utilizzando le funzioni specifiche di AGATA, ho calcolato la percentuale di tempo trascorsa in ipoglicemia per ciascuno dei due livelli. I risultati ottenuti sono riportati di seguito:

	IPOGLICEMIA L1	IPOGLICEMIA L2
PAZIENTE HCL	0,98 %	0,17 %
PAZIENTE SAP	5,6 %	1,87 %

Da questi risultati emergono considerazioni importanti. Il paziente che segue la terapia HCL trascorre una percentuale significativamente inferiore di tempo in ipoglicemia, sia di livello 1 che di livello 2, rispetto al paziente con terapia SAP. Questo suggerisce che la terapia HCL è più efficace nel prevenire episodi di ipoglicemia, soprattutto quelli di livello 2, che sono particolarmente pericolosi e possono portare a gravi complicanze se non gestiti correttamente. La riduzione degli episodi ipoglicemici è un obiettivo fondamentale nella gestione del diabete, e questi dati indicano che la terapia HCL potrebbe offrire un vantaggio in questo senso.

Successivamente, ho analizzato le metriche relative all'iperglicemia, un altro aspetto cruciale per la valutazione dell'efficacia delle terapie diabetiche. L'iperglicemia, sia di livello 1 che di livello 2, è associata a un aumento del rischio di complicanze a lungo termine, pertanto è essenziale monitorare e minimizzare il tempo trascorso in queste condizioni. Grazie alle funzioni dedicate di AGATA, ho determinato la percentuale di tempo trascorsa in iperglicemia per ciascun paziente. I risultati sono riportati nella seguente tabella:

	IPERGLICEMIA L1	IPERGLICEMIA L2
PAZIENTE HCL	25,91 %	16,67 %
PAZIENTE SAP	16,25 %	5,4 %

I dati mostrano che il paziente che segue la terapia SAP trascorre meno tempo in iperglicemia, sia di livello 1 che di livello 2, rispetto al paziente con terapia HCL. Questo suggerisce che la terapia SAP potrebbe offrire un controllo glicemico più stabile e meno soggetto a fluttuazioni estreme verso l'alto, riducendo così le complicanze dovute a iperglicemia.

Un'altra metrica di fondamentale importanza che ho analizzato è il glucosio medio. Utilizzando la piattaforma AGATA, sono stato in grado di calcolare con precisione la concentrazione media di glucosio per entrambi i pazienti coinvolti nello studio. I risultati ottenuti sono riportati nella seguente tabella:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
181,88 mg/dL	140 mg/dL

Questi dati evidenziano chiaramente come la terapia SAP sia più efficace nel mantenere la concentrazione media di glucosio entro valori più vicini a quelli desiderabili rispetto alla terapia HCL. Questo risultato è in linea con quanto già osservato per le metriche del TIR (Time in Range) e del TITR (Time in Tight Range), dove il paziente in terapia SAP ha mostrato prestazioni superiori. La capacità della terapia SAP di mantenere una glicemia più stabile può avere implicazioni significative nella gestione a lungo termine del diabete, riducendo

potenzialmente il rischio di complicanze correlate a livelli elevati di glucosio nel sangue.

La variabilità glicemica, ovvero le fluttuazioni nei livelli di glucosio nel corso del tempo, rappresenta un'altra metrica di grande rilevanza per valutare la stabilità del controllo glicemico. AGATA mi ha permesso di ottenere i seguenti valori di variabilità glicemica per i pazienti in esame:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
39,19 %	41,75 %

Un valore più elevato di variabilità glicemica, come quello osservato nel paziente che segue la terapia SAP, indica una maggiore instabilità nei livelli di glucosio. Questa maggiore fluttuazione è associata a un rischio più elevato di incorrere in episodi sia di ipoglicemia che di iperglicemia. Tali episodi rappresentano una sfida significativa nella gestione del diabete, in quanto possono portare a complicanze acute e croniche. La terapia HCL, con una variabilità glicemica inferiore, sembra quindi offrire un controllo glicemico più stabile, riducendo il rischio di fluttuazioni estreme.

Un'altra metrica particolarmente significativa che ho analizzato è il l'indice di rischio glicemico (GRI), che fornisce una valutazione complessiva del rischio associato ai livelli di glucosio. Attraverso l'uso di AGATA, ho ottenuto i seguenti risultati:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
50,28	40,69

Il valore più elevato del GRI osservato nel paziente che segue la terapia HCL indica una maggiore probabilità di incorrere in episodi di ipoglicemia o iperglicemia, rispetto al paziente in terapia SAP. Questo dato suggerisce che, nonostante la terapia HCL possa offrire una certa stabilità glicemica, come indicato dalla minore variabilità, essa non riesce a ridurre in maniera altrettanto efficace il rischio complessivo di eventi glicemici avversi rispetto alla terapia SAP. Di conseguenza,

la terapia SAP potrebbe essere preferibile in termini di gestione complessiva del rischio glicemico, soprattutto per pazienti che necessitano di un controllo rigoroso dei loro livelli di glucosio.

Un'altra metrica significativa che ho considerato è quella relativa alla percentuale di dati di glucosio mancanti, che rappresenta la quantità di tempo in cui non sono stati rilevati valori di glucosio, probabilmente a causa di problemi di connessione o altri fattori tecnici. I risultati ottenuti sono riportati nella tabella seguente:

PAZIENTE CON TERAPIA HCL	PAZIENTE CON TERAPIA SAP
96,99 %	96,98 %

Come si può osservare, i valori sono pressoché identici per entrambi i pazienti, suggerendo che la quantità di dati mancanti non differisce significativamente tra le due terapie. Questo dato indica che entrambe le terapie hanno una performance comparabile in termini di continuità di monitoraggio del glucosio.

Un'altra funzione di AGATA di rilevanza fondamentale riguarda l'individuazione degli eventi ipoglicemici, ovvero i momenti in cui il livello di glucosio nel sangue scende al di sotto della soglia di sicurezza. Questa funzione permette di analizzare non solo la durata media di ciascun episodio di ipoglicemia, ma anche la frequenza settimanale degli eventi. I risultati ottenuti sono riportati nella tabella seguente:

EVENTI IPOGLICEMICI	PAZIENTE HCL	PAZIENTE SAP
DURATA MEDIA	32,92 min	49,32 min
EVENTO PER SETTIMANA	3,22	14,41

Dall'analisi di questi dati emerge un aspetto significativo: sebbene la durata media degli eventi ipoglicemici sia inferiore per il paziente che segue la terapia HCL, il dato più rilevante riguarda la frequenza degli episodi. Il paziente in terapia HCL ha

un numero di eventi ipoglicemici per settimana notevolmente inferiore rispetto al paziente in terapia SAP. Questo suggerisce che la terapia HCL sia più efficace nel prevenire episodi frequenti di ipoglicemia, offrendo un controllo glicemico più stabile e riducendo il rischio di ipoglicemia frequente, che è un aspetto critico nella gestione del diabete di tipo 1.

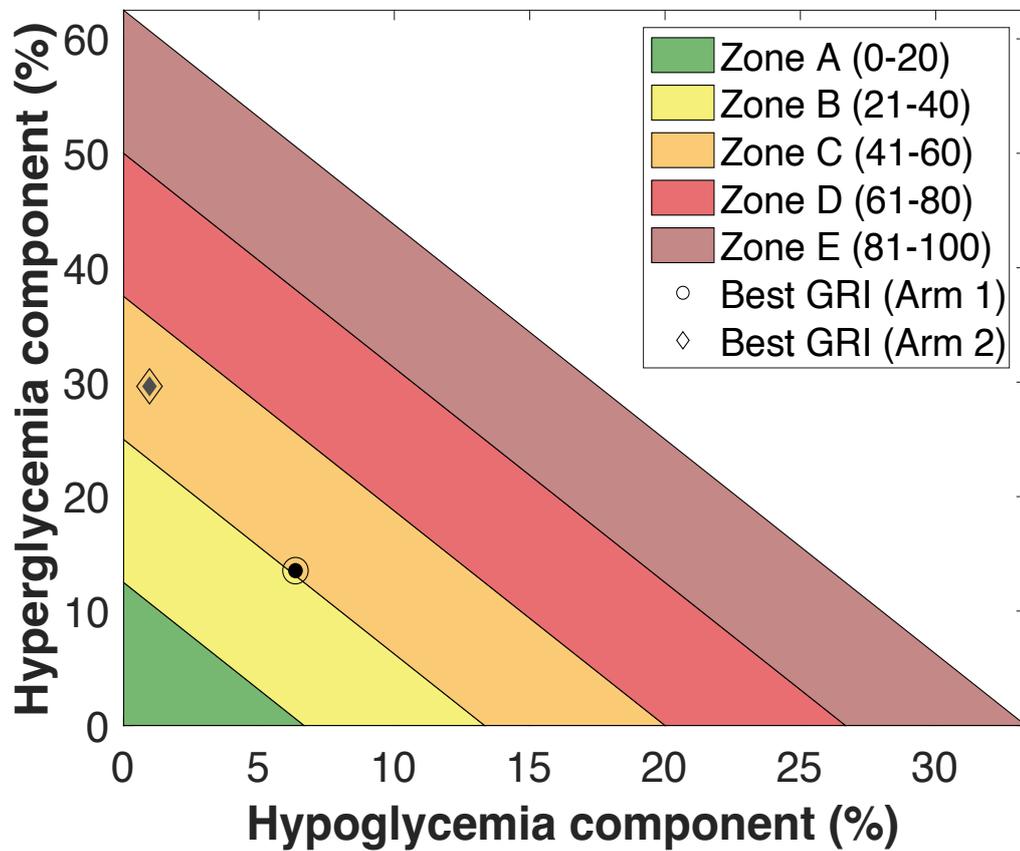
Inoltre, ho analizzato gli eventi di iperglicemia, ovvero i momenti in cui il livello di glucosio nel sangue supera i limiti di sicurezza. Anche in questo caso, la funzione di AGATA mi ha permesso di valutare sia la durata media di ciascun episodio sia la frequenza settimanale degli eventi. I risultati sono riportati nella seguente tabella:

EVENTI IPOGLICEMICI	PAZIENTE HCL	PAZIENTE SAP
DURATA MEDIA	206,18 min	156,69 min
EVENTO PER SETTIMANA	20,19	13,47

Questi dati mostrano che, sebbene la durata media degli episodi iperglicemici sia inferiore per il paziente in terapia SAP, il paziente che segue la terapia HCL sperimenta un numero maggiore di eventi iperglicemici settimanali. Questo risultato indica che, pur avendo una durata media degli eventi più breve, la terapia SAP è più efficace nel ridurre la frequenza complessiva degli episodi di iperglicemia rispetto alla terapia HCL. Tale evidenza suggerisce che la terapia SAP possa offrire un miglior controllo della glicemia alta, riducendo così il rischio associato a periodi prolungati di iperglicemia, che sono particolarmente dannosi nel lungo termine.

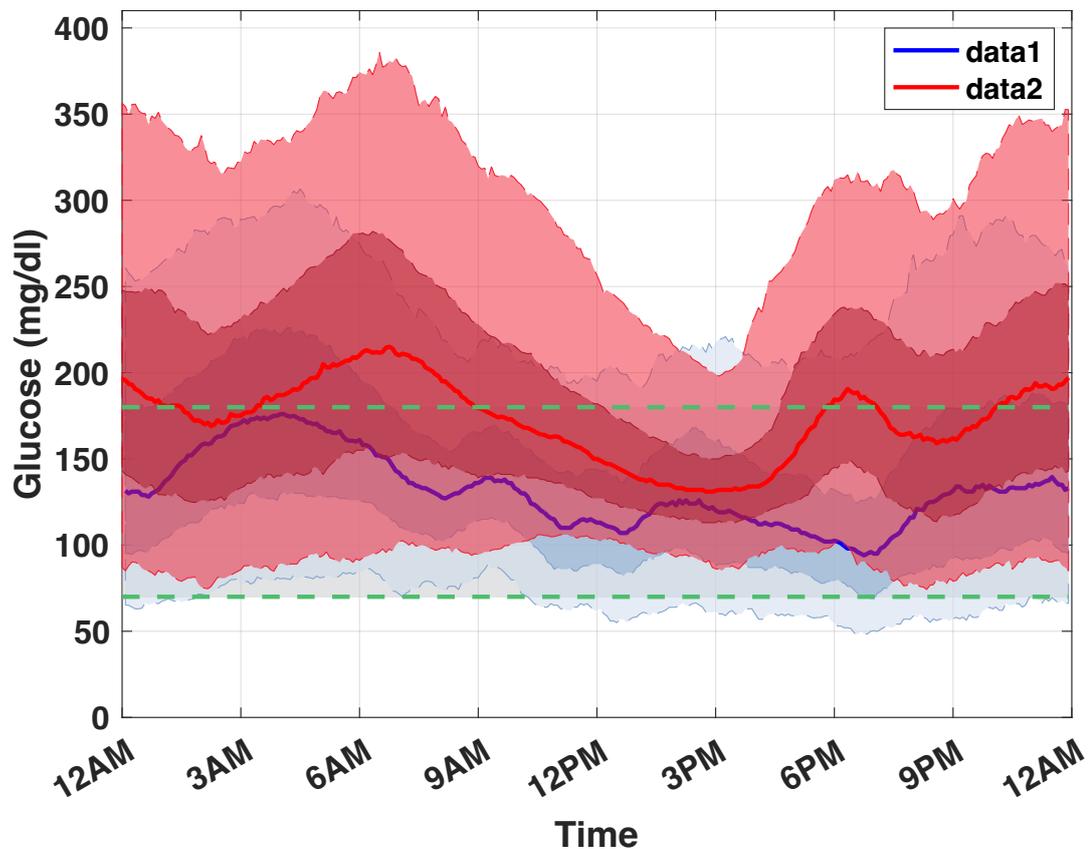
Per rendere i risultati ottenuti più comprensibili e facilmente interpretabili, ho utilizzato due tipi di visualizzazione grafica: il grafico GRI (Indice di rischio glicemico) e l'andamento glicemico giorno per giorno. Queste visualizzazioni, generate tramite le funzioni avanzate offerte da AGATA, mi hanno permesso di evidenziare in modo chiaro le differenze tra le due terapie analizzate.

GRAFICO GRI



Dal grafico del GRI si può osservare che il profilo glicemico del paziente che segue la terapia HCL, rappresentato da un cerchio, risulta complessivamente migliore rispetto a quello del paziente che segue la terapia SAP, rappresentato da un rombo. Il cerchio si posiziona più in basso e al centro nelle bande che indicano una migliore qualità glicemica, suggerendo un controllo più efficace del glucosio da parte della terapia HCL rispetto alla terapia SAP.

ANDAMENTO GLICEMICO GIORNO PER GIORNO



Anche dal grafico dell'andamento glicemico giorno per giorno emergono considerazioni simili. In questo caso, la barra sovrapposta di colore blu rappresenta il paziente in terapia HCL, mentre quella rossa rappresenta il paziente in terapia SAP. È evidente come il paziente con terapia HCL si mantenga quasi sempre entro il range target, a differenza del paziente con terapia SAP. Questo dato sottolinea ulteriormente la maggiore efficacia della terapia HCL nel mantenere i livelli glicemici entro i limiti desiderati.

L'analisi approfondita dei dati e le visualizzazioni grafiche suggeriscono conclusioni significative riguardo all'efficacia delle terapie HCL e SAP nella gestione del diabete di tipo 1. Sebbene il paziente che segue la terapia SAP abbia mostrato risultati migliori in termini di tempo nel range (TIR) e tempo nel range ristretto (TITR), con una maggiore percentuale di tempo trascorso entro i limiti

target e una media di glucosio più bassa, la terapia HCL ha dimostrato un vantaggio chiaro nella riduzione degli episodi di ipoglicemia. In particolare, i pazienti in terapia HCL hanno sperimentato un numero significativamente inferiore di episodi ipoglicemici, sia di livello 1 che di livello 2, un aspetto cruciale per la sicurezza e il benessere del paziente, considerato il rischio associato a questi eventi.

Tuttavia, è anche emerso che la terapia SAP tende a ridurre meglio la frequenza e la durata degli episodi di iperglicemia, che sono altrettanto pericolosi se non gestiti correttamente. Questo potrebbe suggerire che la terapia SAP offre un controllo più robusto contro gli alti livelli di glucosio, mentre la terapia HCL eccelle nel prevenire ipoglicemie, garantendo così un profilo di rischio più basso per eventi acuti di glicemia bassa.

In conclusione, sebbene entrambe le terapie presentino punti di forza distinti, la scelta della terapia "migliore" dipende dalle priorità terapeutiche e dai rischi che si vogliono minimizzare. Se l'obiettivo primario è prevenire ipoglicemie, la terapia HCL sembra offrire un vantaggio significativo. Tuttavia, per un controllo più equilibrato che riduce sia ipoglicemie che iperglicemie, la terapia SAP potrebbe essere preferibile. Complessivamente, la decisione finale dovrebbe essere guidata dalle esigenze specifiche del paziente, tenendo conto dei risultati complessivi delle metriche analizzate.

4.2 Risultati Complessivi

In questa sezione, presenterò i risultati complessivi ottenuti dall'analisi dell'intero dataset, composto da 150 pazienti sottoposti a terapia HCL e 100 pazienti sottoposti a terapia SAP. L'obiettivo è descrivere i risultati per ciascuna metrica analizzata, accompagnandoli con grafici boxplot che consentano di visualizzare in modo chiaro e immediato le differenze tra le due terapie.

Poiché i dati ottenuti dall'analisi sono in forma matriciale, per facilitarne l'interpretazione, ho calcolato per ciascun insieme di dati la media, la mediana e i percentili al 25°,50° e 75° percentile.

Questo processo mi ha permesso di sintetizzare i dati in singoli valori rappresentativi, rendendo così più agevole il confronto tra le terapie e l'identificazione delle differenze significative.

Una volta eseguiti questi calcoli, procederò con la presentazione dei risultati per ogni metrica, supportati dai grafici boxplot che illustreranno le variazioni e le tendenze all'interno di ciascun gruppo di pazienti. Infine, includerò due grafici riassuntivi che confrontano le due terapie: uno che rappresenta il confronto del GRI (Indice di Rischio Glicemico), e l'altro che analizza l'andamento glicemico giorno per giorno. Questi grafici offriranno una visione d'insieme delle performance delle due terapie, mettendo in evidenza le differenze più rilevanti e permettendo di trarre conclusioni chiare sulla loro efficacia relativa.

Tempo In Target

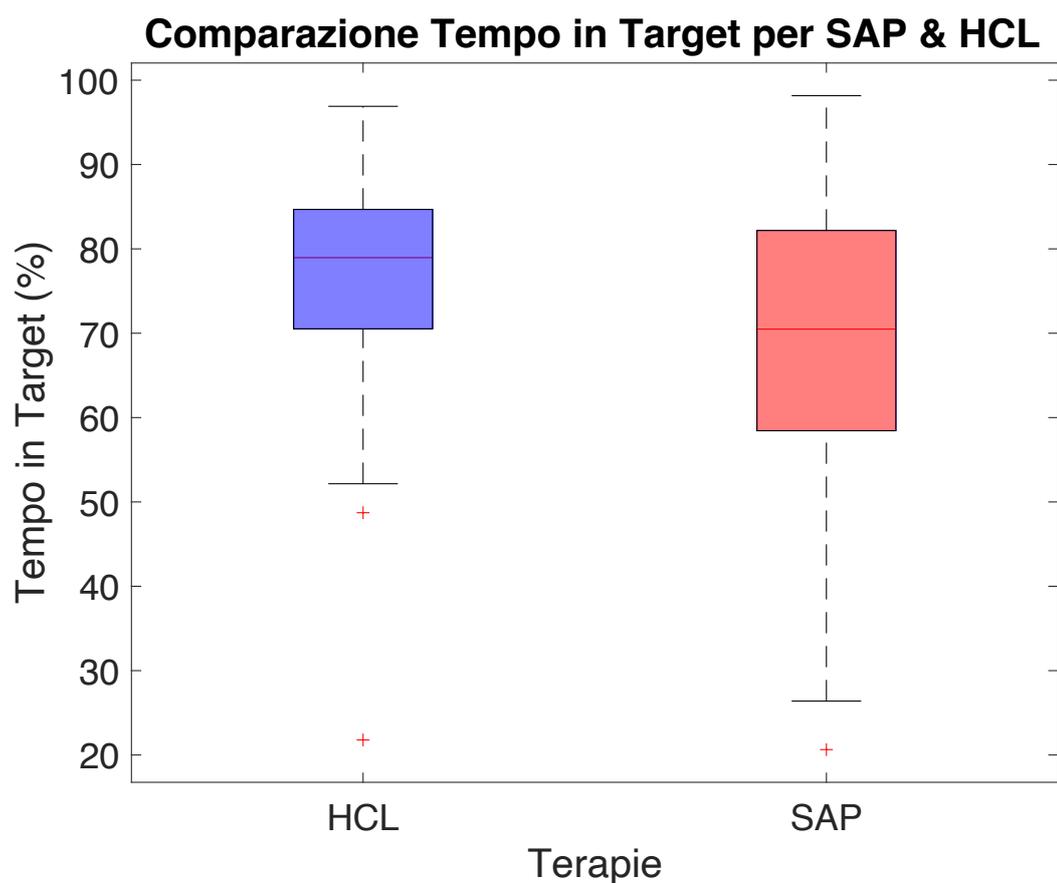
La prima metrica che ho analizzato è il tempo in target (TIR), che rappresenta la percentuale di tempo durante il quale i livelli di glucosio dei pazienti si trovano all'interno del range glicemico desiderato. I risultati ottenuti per ciascun gruppo di pazienti sono riassunti nella tabella seguente, dove vengono riportati i valori medi, la mediana e i percentili (25°, 50° e 75°) per entrambe le terapie, HCL e SAP. A supporto dei dati, presenterò anche un grafico boxplot che illustra la distribuzione dei risultati per le due terapie.

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	76,83	68,88
MEDIANA	78,95	70,48
25° PERCENTILE	70,51	58,44
50° PERCENTILE	78,96	70,48
75° PERCENTILE	84,68	82,19

Dall'analisi dei dati riportati, emerge chiaramente che la terapia HCL offre un tempo in target significativamente superiore rispetto alla terapia SAP. La media del TIR per i pazienti in terapia HCL è pari al 76,83%, rispetto al 68,88% dei pazienti in terapia SAP. Questo indica che i pazienti che seguono la terapia HCL trascorrono una maggiore percentuale di tempo con livelli di glucosio nel range ottimale, suggerendo un controllo glicemico più stabile e affidabile.

La mediana, che rappresenta il valore centrale della distribuzione, conferma ulteriormente questa tendenza, con un valore di 78,95% per la terapia HCL rispetto al 70,48% per la terapia SAP. Anche l'analisi dei percentili mostra che la distribuzione del TIR è più favorevole per i pazienti in terapia HCL, con un 25° percentile a 70,51% e un 75° percentile a 84,68%, rispetto ai 58,44% e 82,19% rispettivamente per la terapia SAP. Questi dati indicano non solo una media migliore per HCL, ma anche una distribuzione più stretta e meno variazione nei risultati, suggerendo una maggiore consistenza nel controllo glicemico.

Il grafico boxplot presentato di seguito conferma e visualizza chiaramente la distribuzione del TIR per entrambe le terapie. Dal grafico, emerge che la terapia HCL non solo mostra un tempo in target mediamente più alto, ma presenta anche una distribuzione più uniforme rispetto alla terapia SAP. Inoltre, si osserva una maggiore concentrazione di dati nella fascia superiore del range target, indicando una migliore consistenza e stabilità del controllo glicemico nei pazienti che seguono la terapia HCL.



Questa evidenza visiva, unita ai dati numerici, rafforza la conclusione che la terapia HCL offre un controllo del glucosio più efficace rispetto alla terapia SAP, risultando particolarmente vantaggiosa per mantenere i pazienti entro il range glicemico ottimale per un tempo più prolungato.

Tempo In Range Ristretto

L'analisi della metrica del tempo in range ristretto (TITR) offre un'indicazione ancora più precisa dell'efficacia delle terapie nel mantenere il glucosio entro un intervallo glicemico ottimale e più restrittivo. Questo parametro è particolarmente rilevante per valutare la capacità delle terapie di garantire un controllo glicemico rigoroso, minimizzando le fluttuazioni che potrebbero esporre i pazienti a rischi di ipoglicemia o iperglicemia.

I risultati ottenuti per le due terapie sono riassunti nella tabella seguente:

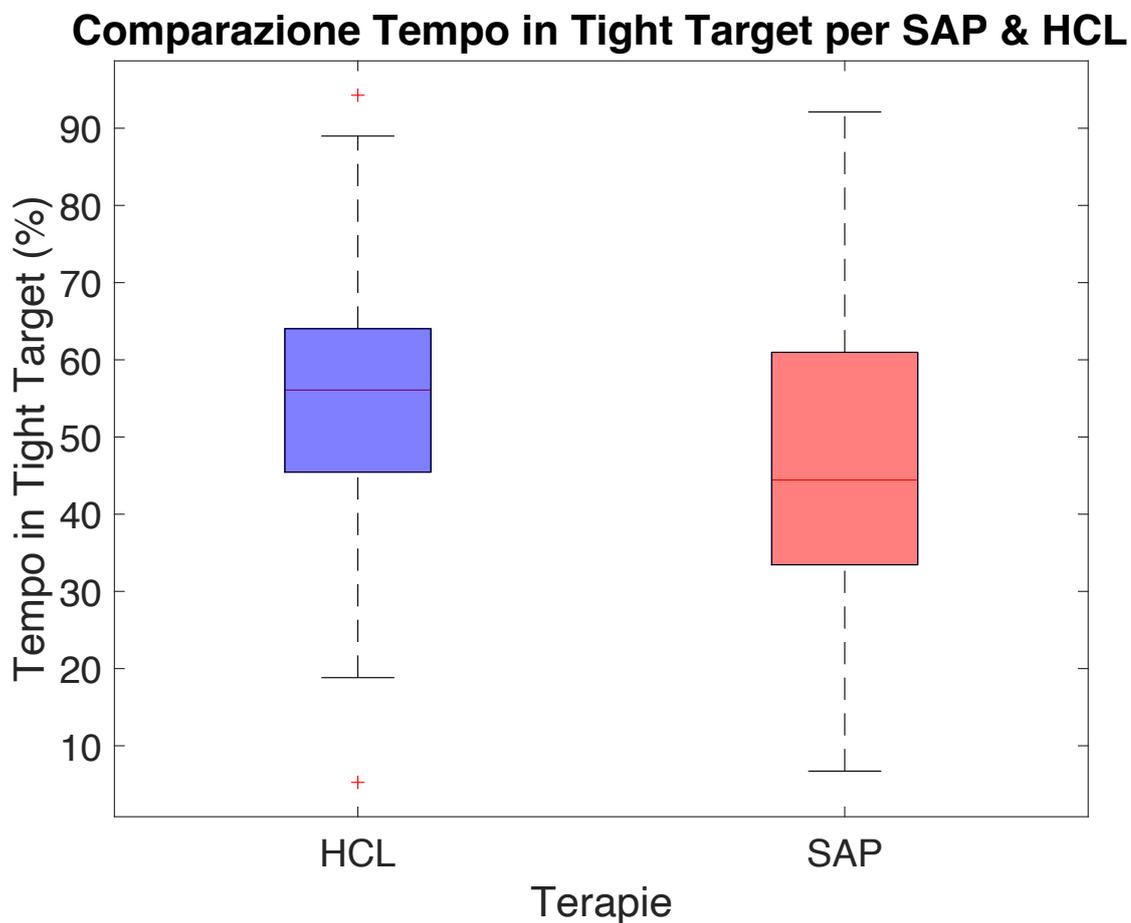
METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	55,40	46,40
MEDIANA	56,08	44,43
25° PERCENTILE	45,45	33,45
50° PERCENTILE	56,08	44,43
75° PERCENTILE	64,04	60,97

Dall'analisi dei dati riportati, emerge chiaramente che la terapia HCL offre un tempo in range ristretto superiore rispetto alla terapia SAP. In particolare, la media del TITR per i pazienti in terapia HCL è del 55,40%, significativamente superiore al 46,40% registrato nei pazienti in terapia SAP. Questo suggerisce che i pazienti sottoposti a terapia HCL trascorrono una maggiore percentuale di tempo all'interno di un intervallo glicemico più stretto, che è indicativo di un controllo più rigoroso e stabile dei livelli di glucosio.

La mediana, che riflette il valore centrale nella distribuzione dei dati, conferma ulteriormente questa tendenza, con un valore di 56,08% per la terapia HCL rispetto al 44,43% per la terapia SAP. Anche l'analisi dei percentili rafforza questi risultati: il 25° percentile per la terapia HCL è pari al 45,45%, mentre per la terapia SAP è al 33,45%, indicando che, anche nei casi meno favorevoli, i pazienti in terapia HCL riescono a mantenere un controllo migliore. Il 75° percentile, che rappresenta i migliori risultati ottenuti, è superiore per la terapia HCL (64,04%) rispetto alla SAP (60,97%), evidenziando che i pazienti che ottengono i risultati migliori con la terapia HCL tendono a mantenere un tempo in range ristretto più elevato.

Il grafico boxplot che segue fornisce una rappresentazione visiva di queste differenze. Esso mostra come la distribuzione del tempo in range ristretto per i pazienti in terapia HCL sia più favorevole rispetto a quella dei pazienti in terapia SAP, con una maggiore concentrazione di dati nella fascia alta e una distribuzione più omogenea. Questa rappresentazione visiva conferma l'osservazione che la terapia HCL offre un controllo glicemico più stabile e rigoroso, mantenendo i

pazienti entro un intervallo target più restrittivo per un tempo più lungo rispetto alla terapia SAP.



In sintesi, i dati raccolti e la loro rappresentazione visiva attraverso il grafico boxplot indicano che la terapia HCL fornisce un controllo glicemico più efficace, soprattutto quando si tratta di mantenere il glucosio entro un intervallo ristretto, riducendo al minimo i rischi associati a livelli di glucosio fuori controllo.

Ipoglicemia Di Livello 1

L'ipoglicemia di livello 1, definita come un evento in cui i livelli di glucosio scendono al di sotto dei 70 mg/dL ma restano sopra i 54 mg/dL, rappresenta una condizione importante da monitorare nei pazienti diabetici, poiché può influire

significativamente sulla loro qualità di vita e sicurezza. L'analisi dei dati relativi all'ipoglicemia di livello 1 per i due gruppi di pazienti sottoposti a terapia HCL e SAP ha prodotto i risultati riportati nella tabella seguente:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	2,79	2,63
MEDIANA	2,28	1,97
25° PERCENTILE	1,09	1,12
50° PERCENTILE	2,23	1,97
75° PERCENTILE	4,07	3,77

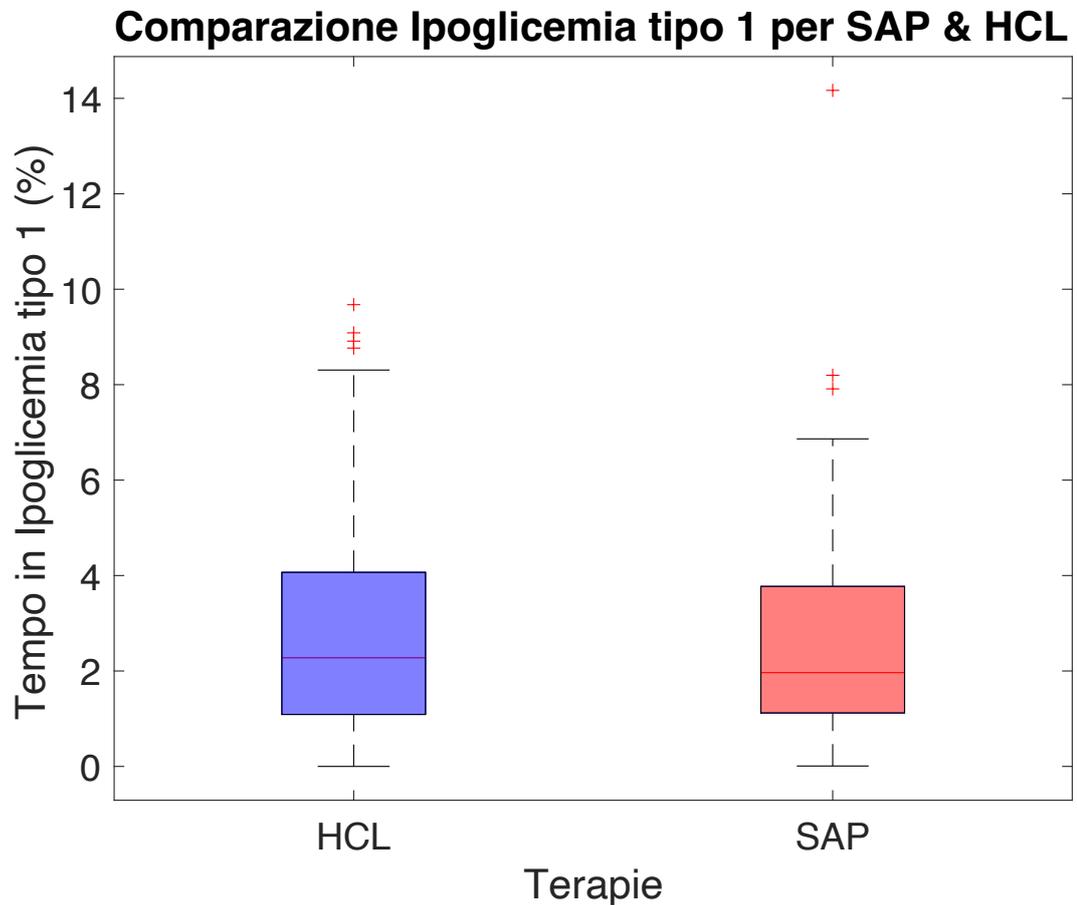
Dall'analisi dei dati emerge che la media del tempo trascorso in ipoglicemia di livello 1 è leggermente superiore nei pazienti in terapia HCL (2,79%) rispetto a quelli in terapia SAP (2,63%). Questo suggerisce che, in media, i pazienti che seguono la terapia HCL potrebbero essere leggermente più esposti a episodi di ipoglicemia lieve rispetto a quelli in terapia SAP.

La mediana, che rappresenta il valore centrale della distribuzione, conferma questa tendenza con un valore di 2,28% per la terapia HCL rispetto all'1,97% per la terapia SAP. Ciò implica che, per la metà dei pazienti, la terapia HCL comporta un tempo in ipoglicemia di livello 1 leggermente maggiore rispetto alla terapia SAP.

L'analisi dei percentili fornisce ulteriori informazioni: il 25° percentile, che riflette i casi meno esposti all'ipoglicemia, mostra valori molto simili tra le due terapie, con 1,09% per HCL e 1,12% per SAP. Tuttavia, è interessante notare che al 75° percentile, che rappresenta i pazienti più esposti, la terapia HCL presenta un valore più alto (4,07%) rispetto a SAP (3,77%). Questo suggerisce che, nei pazienti più a rischio, la terapia HCL potrebbe comportare una maggiore esposizione agli episodi di ipoglicemia di livello 1 rispetto alla terapia SAP.

Il grafico boxplot che segue visualizza queste differenze, mostrando chiaramente come la distribuzione del tempo trascorso in ipoglicemia di livello 1 si differenzi tra le due terapie. Dal grafico si osserva che la terapia SAP tende a concentrare i risultati verso una minore esposizione all'ipoglicemia, mentre la terapia HCL

presenta una distribuzione più ampia con maggiore variabilità nei dati. Questo potrebbe indicare che la terapia SAP offre una protezione più uniforme contro gli episodi di ipoglicemia di livello 1.



In conclusione, sebbene la terapia HCL offra vantaggi significativi in altre aree del controllo glicemico, i dati relativi all'ipoglicemia di livello 1 suggeriscono che la terapia SAP potrebbe essere leggermente più efficace nel ridurre il rischio di episodi di ipoglicemia lieve. Questo risultato è particolarmente rilevante per i pazienti che presentano un rischio maggiore di ipoglicemia e per i quali la prevenzione di tali eventi è una priorità terapeutica.

Ipoglicemia Di Livello 2

L'ipoglicemia di livello 2, caratterizzata da valori glicemici inferiori a 54 mg/dL, rappresenta un rischio significativo per i pazienti, necessitando di un controllo accurato per minimizzare gli episodi potenzialmente pericolosi. La tabella sottostante presenta i dati relativi ai pazienti trattati con le due diverse terapie:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	0,59	0,70
MEDIANA	0,32	0,35
25° PERCENTILE	0,15	0,15
50° PERCENTILE	0,32	0,35
75° PERCENTILE	0,77	0,96

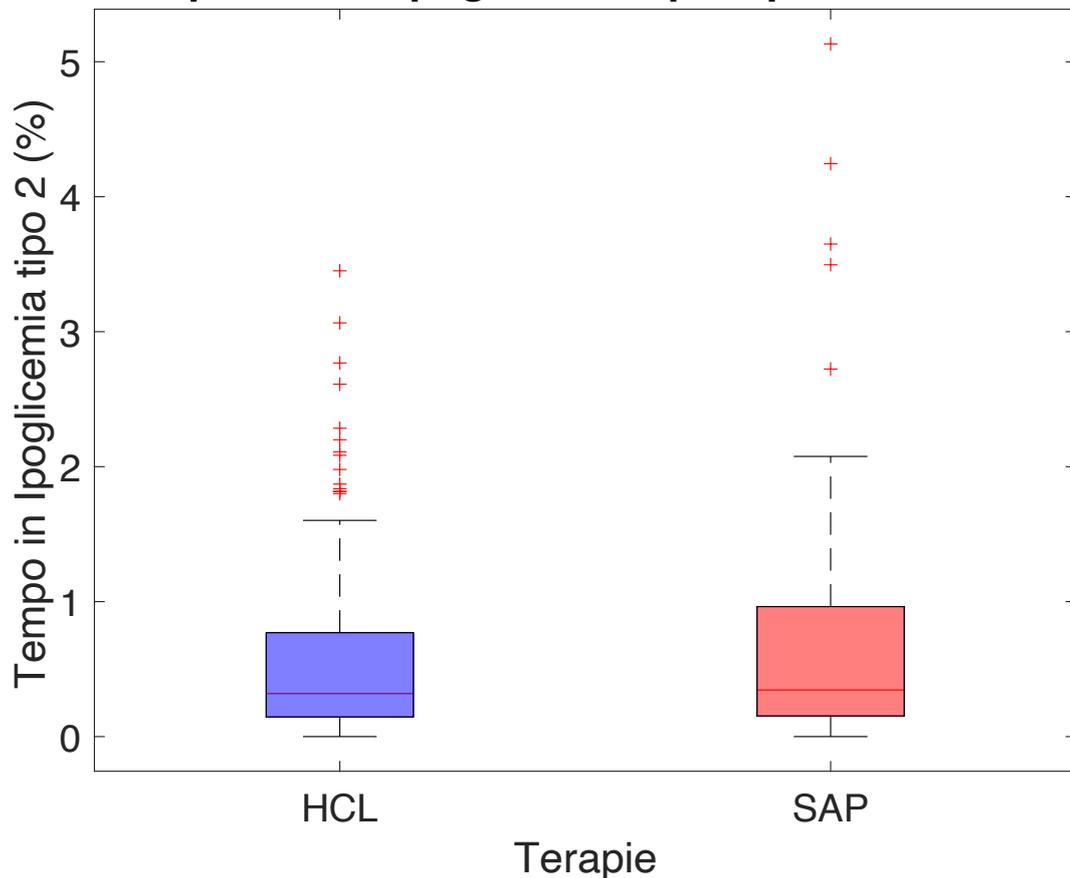
Dall'analisi dei dati emerge che la terapia HCL risulta più efficace nel ridurre la frequenza e la gravità degli episodi di ipoglicemia di livello 2 rispetto alla terapia SAP. La media degli episodi di ipoglicemia per i pazienti in terapia HCL è inferiore (0,59 %) rispetto a quelli in terapia SAP (0,70 %), suggerendo un minor numero di episodi complessivi. Anche la mediana, che indica il valore centrale della distribuzione, è leggermente più bassa per la terapia HCL (0,32 % rispetto a 0,35 %), confermando una tendenza generale verso un miglior controllo.

La distribuzione percentilica fornisce ulteriori dettagli sul comportamento dei due gruppi. Il 25° percentile è identico per entrambe le terapie, indicando che il quartile inferiore dei pazienti ha un controllo glicemico simile. Tuttavia, le differenze emergono più chiaramente nei percentili superiori: il 75° percentile è significativamente più basso per la terapia HCL (0,77 % rispetto a 0,96 %), suggerendo che i pazienti che presentano una maggiore variabilità nei livelli glicemici traggono un beneficio maggiore dalla terapia HCL.

Il grafico boxplot associato conferma queste osservazioni, evidenziando una distribuzione più contenuta e meno dispersiva per la terapia HCL. I pazienti in terapia HCL mostrano una minore variabilità e una minore frequenza di valori

estremi, che sono indicativi di episodi ipoglicemici severi. Questo si traduce in un vantaggio significativo per la gestione della malattia, riducendo il rischio di eventi avversi gravi.

Comparazione Ipoglicemia tipo 2 per SAP & HCL



Iperglicemia Di Livello 1

L'iperglicemia di livello 1, definita da livelli di glucosio nel sangue superiori a 180 mg/dL ma inferiori a 250 mg/dL, è un indicatore critico della capacità di una terapia di mantenere la glicemia entro un range relativamente sicuro. Sebbene non immediatamente pericolosa come l'ipoglicemia grave, l'iperglicemia persistente può portare a complicanze microvascolari e macrovascolari nel lungo termine, come nefropatia, retinopatia e malattie cardiovascolari. I dati relativi a questa metrica sono riassunti nella tabella seguente:

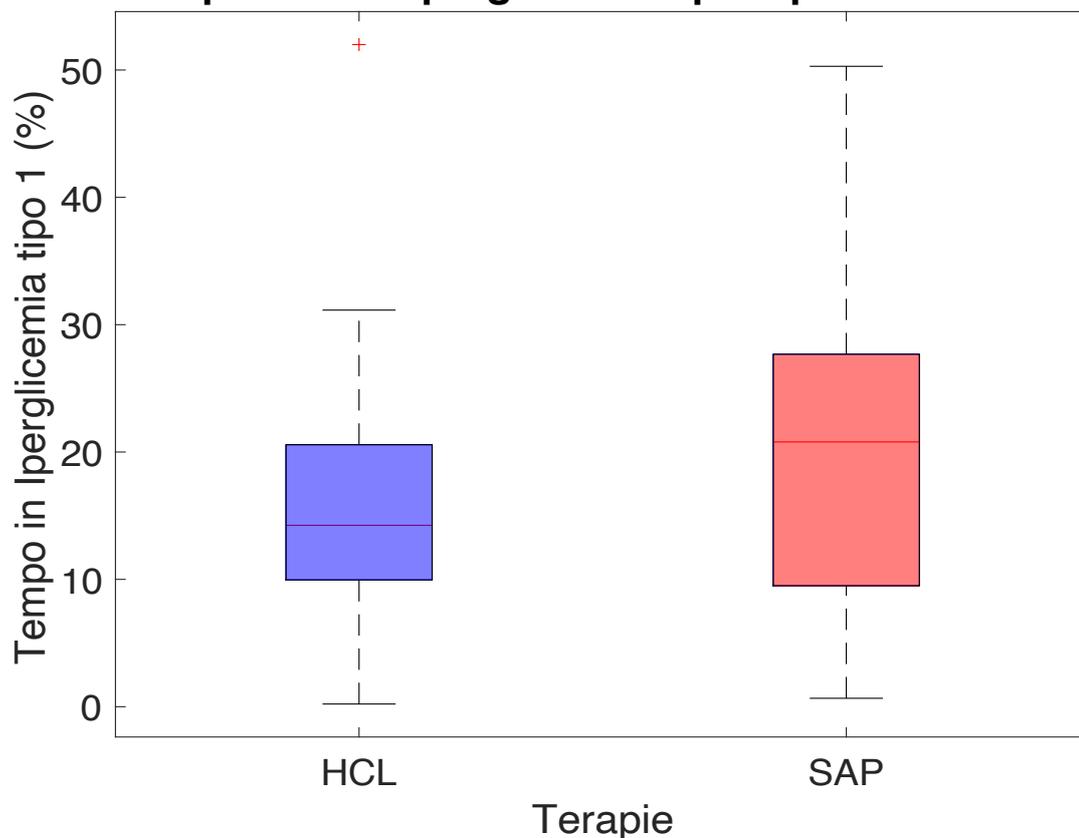
METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	15,26	19,90
MEDIANA	14,24	20,79
25° PERCENTILE	9,96	9,50
50° PERCENTILE	14,24	20,79
75° PERCENTILE	20,57	27,68

I dati evidenziano che la terapia HCL offre un controllo migliore dell'iperglicemia di livello 1 rispetto alla terapia SAP. La media del tempo trascorso in iperglicemia è inferiore nei pazienti trattati con HCL (15,26%) rispetto a quelli trattati con SAP (19,90%), indicando che i pazienti in HCL riescono a mantenere la glicemia in un range target per un periodo più lungo. La mediana, che rappresenta il punto centrale della distribuzione, è anch'essa più bassa per la terapia HCL (14,24% contro 20,79%), suggerendo che la maggior parte dei pazienti in HCL ha un controllo glicemico migliore.

Il 25° percentile mostra valori simili tra le due terapie, ma le differenze diventano più pronunciate nei percentili superiori. Il 75° percentile per la terapia HCL è significativamente più basso (20,57%) rispetto alla SAP (27,68%), suggerendo che i pazienti con una peggiore gestione glicemica traggono un vantaggio maggiore dalla terapia HCL. Questo indica una distribuzione meno dispersa dei valori glicemici e una minore esposizione a livelli elevati di glucosio nel sangue.

Il grafico boxplot illustra chiaramente queste differenze, mostrando una distribuzione più compatta e meno esposta per i pazienti in terapia HCL. I pazienti trattati con HCL presentano meno variazioni estreme e una distribuzione dei dati che si concentra maggiormente su valori di iperglicemia meno elevati, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.

Comparazione Iperglicemia tipo 1 per SAP & HCL



Iperglicemia Di Livello 2

L'iperglicemia di livello 2, caratterizzata da livelli di glucosio nel sangue superiori a 250 mg/dL, rappresenta una condizione di particolare preoccupazione, poiché aumenta significativamente il rischio di complicanze acute come la chetoacidosi diabetica. Un controllo efficace di questa condizione è cruciale per prevenire episodi di iperglicemia grave che possono portare a situazioni di emergenza. I dati relativi all'iperglicemia di livello 2 per le due terapie sono sintetizzati nella seguente tabella:

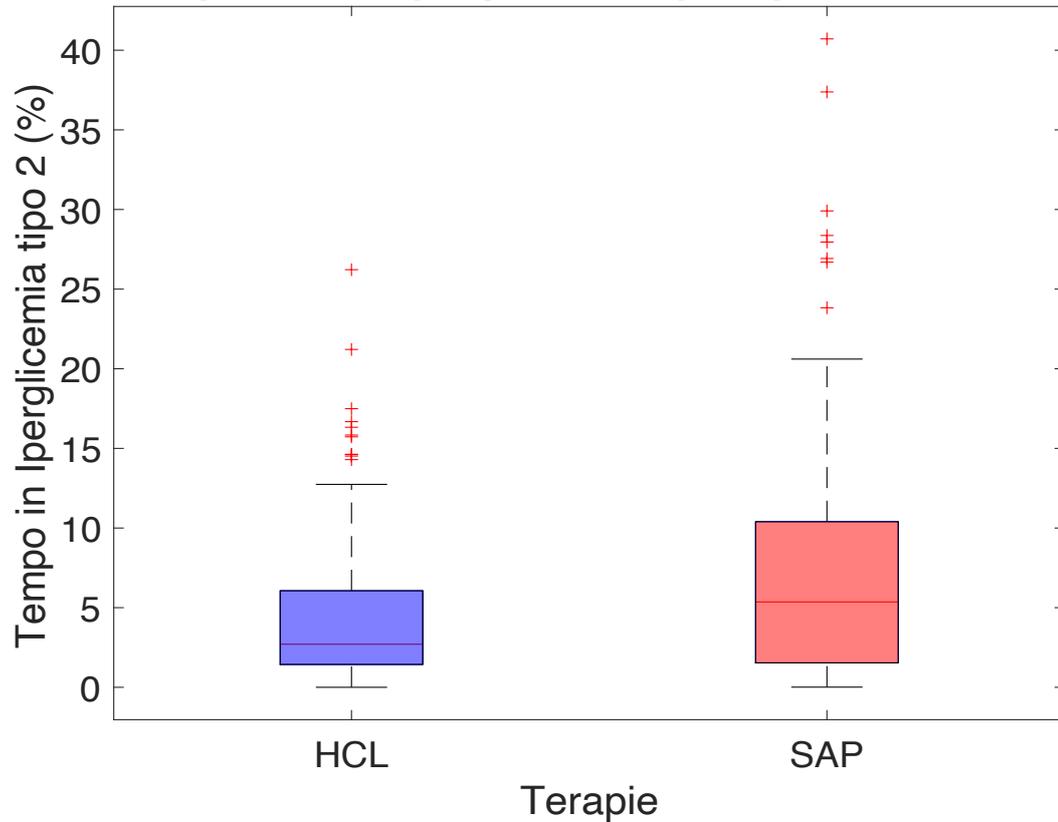
METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	4,53	7,88
MEDIANA	2,70	5,36
25° PERCENTILE	1,43	1,53
50° PERCENTILE	2,70	5,36
75° PERCENTILE	6,06	10,40

L'analisi dei dati mostra che la terapia HCL offre un controllo significativamente migliore dell'iperglicemia di livello 2 rispetto alla terapia SAP. La media del tempo trascorso in iperglicemia grave è notevolmente inferiore per i pazienti trattati con HCL (4,53%) rispetto a quelli trattati con SAP (7,88%), suggerendo un rischio ridotto di sviluppare complicanze acute. La mediana conferma questo trend, con valori di 2,70% per HCL rispetto a 5,36% per SAP, indicando che la maggior parte dei pazienti in HCL mantiene livelli glicemici più sicuri.

I percentili confermano ulteriormente la superiorità della terapia HCL. Il 25° percentile è leggermente inferiore per la terapia HCL, ma è nei percentili superiori che si osservano le differenze più marcate: il 75° percentile per HCL è di 6,06%, rispetto al 10,40% per SAP, indicando che anche i pazienti con un peggior controllo glicemico beneficiano maggiormente della terapia HCL.

Il grafico boxplot associato rafforza queste osservazioni, mostrando una distribuzione dei dati più concentrata e con meno dispersione per la terapia HCL. Questo indica una maggiore stabilità glicemica e una minore esposizione a livelli glicemici pericolosi per i pazienti trattati con HCL, sottolineando l'efficacia di questa terapia nel prevenire episodi di iperglicemia grave.

Comparazione Iperglicemia tipo 2 per SAP & HCL



Glucosio Medio

Una delle metriche fondamentali per valutare l'efficacia di diverse terapie per la gestione del diabete è il glucosio medio. Questo parametro fornisce una stima della glicemia media nel tempo e rappresenta un indicatore chiave della qualità del controllo glicemico.

Nella tabella seguente sono riportati i valori medi di glucosio per le terapie HCL e SAP:

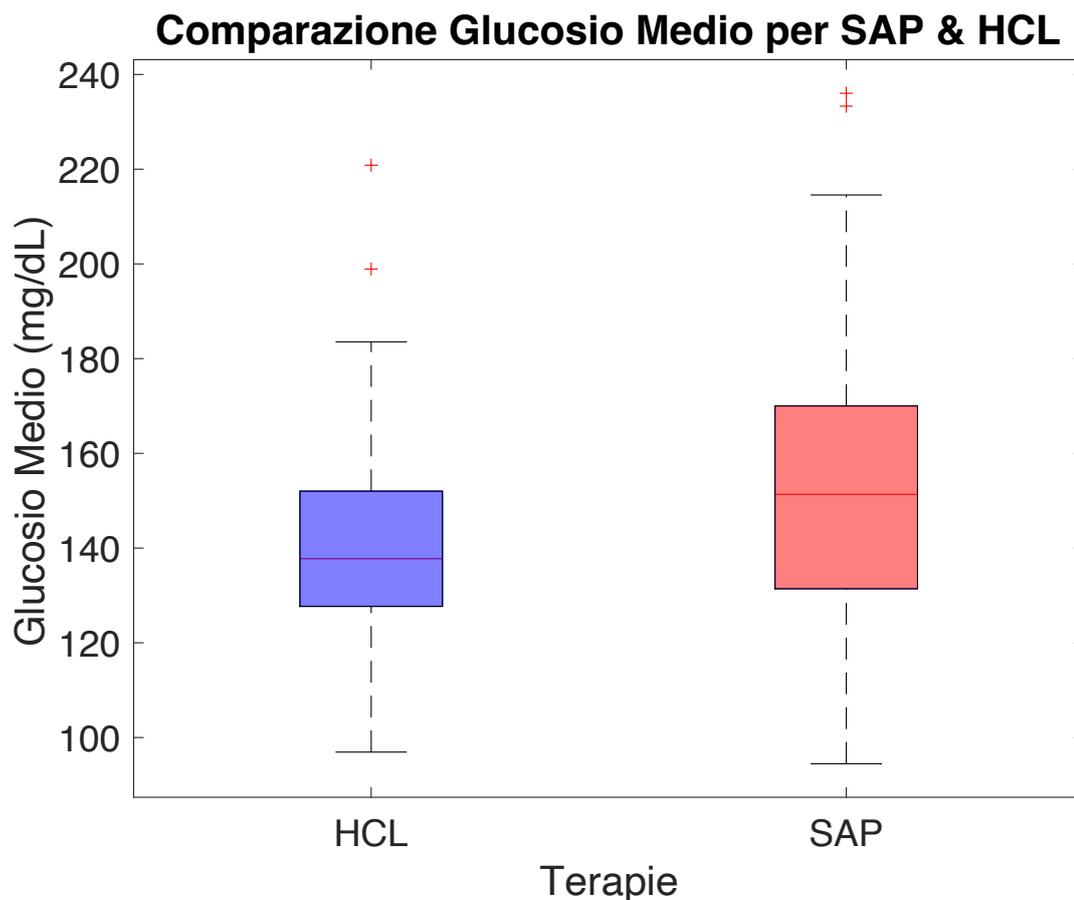
METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	140,60	153,06
MEDIANA	137,76	151,33
25° PERCENTILE	127,70	131,41
50° PERCENTILE	137,76	151,33
75° PERCENTILE	152,02	170,01

Analizzando i dati riportati nella tabella, emerge chiaramente che la terapia HCL offre un controllo glicemico superiore rispetto alla terapia SAP. La media del glucosio per i pazienti in terapia HCL è di 140,60 mg/dL, significativamente inferiore rispetto ai 153,06 mg/dL osservati nei pazienti in terapia SAP. Questo divario indica che i pazienti in terapia HCL riescono a mantenere livelli glicemici più vicini al target raccomandato, riducendo così il rischio di complicanze legate a una glicemia cronicamente elevata.

Anche la mediana, che rappresenta il valore centrale della distribuzione del glucosio medio, è inferiore per la terapia HCL (137,76 mg/dL) rispetto alla terapia SAP (151,33 mg/dL). Questo dato conferma che la maggior parte dei pazienti trattati con HCL sperimenta livelli di glucosio più bassi e più stabili. Inoltre, la distribuzione percentilica rafforza ulteriormente queste osservazioni: il 25° percentile della terapia HCL (127,70 mg/dL) è più basso rispetto a quello della terapia SAP (131,41 mg/dL), suggerendo che anche i pazienti con i valori glicemici più bassi nel gruppo HCL tendono a essere meglio gestiti.

Il 75° percentile, che rappresenta il quartile superiore della distribuzione, mostra un'ulteriore distinzione significativa: i pazienti in terapia SAP hanno un glucosio medio nel 75° percentile di 170,01 mg/dL, un valore sensibilmente più alto rispetto ai 152,02 mg/dL osservati nella terapia HCL. Questo indica che, non solo la terapia HCL è più efficace nel mantenere la glicemia entro il target per la maggior parte dei pazienti, ma è anche più efficiente nel gestire i casi con variabilità glicemica superiore.

Il grafico boxplot relativo, riportato di seguito, conferma queste considerazioni. Si può infatti notare come la distribuzione dei valori glicemici nella terapia HCL appare più compatta e concentrata in un range più basso, evidenziando una maggiore omogeneità e un controllo glicemico più stabile rispetto alla terapia SAP. Al contrario, la terapia SAP mostra una maggiore dispersione dei dati, con valori medi di glucosio più elevati e una maggiore variabilità tra i pazienti. Questa variabilità potrebbe essere indicativa di un controllo glicemico meno prevedibile e più soggetto a episodi di iperglicemia, che rappresentano un rischio significativo per la salute a lungo termine.



In sintesi, i dati suggeriscono che la terapia HCL non solo riduce i valori medi di glucosio, ma anche la variabilità glicemica, contribuendo a un miglioramento complessivo della gestione del diabete. Questo vantaggio potrebbe tradursi in una riduzione del rischio di complicanze a lungo termine, rendendo la terapia HCL una scelta più efficace per il controllo glicemico rispetto alla terapia SAP.

Variabilità Del Glucosio

La variabilità del glucosio rappresenta un aspetto cruciale nella gestione del diabete, in quanto elevate fluttuazioni glicemiche possono essere altrettanto dannose quanto livelli medi elevati di glucosio. Un'elevata variabilità è associata a un aumento del rischio di complicanze acute e croniche, oltre a influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti. Di seguito sono riportati i dati relativi alla variabilità del glucosio per le due terapie studiate, HCL e SAP:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	34,60	34,30
MEDIANA	34,58	34,57
25° PERCENTILE	31,78	30,33
50° PERCENTILE	34,58	34,57
75° PERCENTILE	38,15	37,94

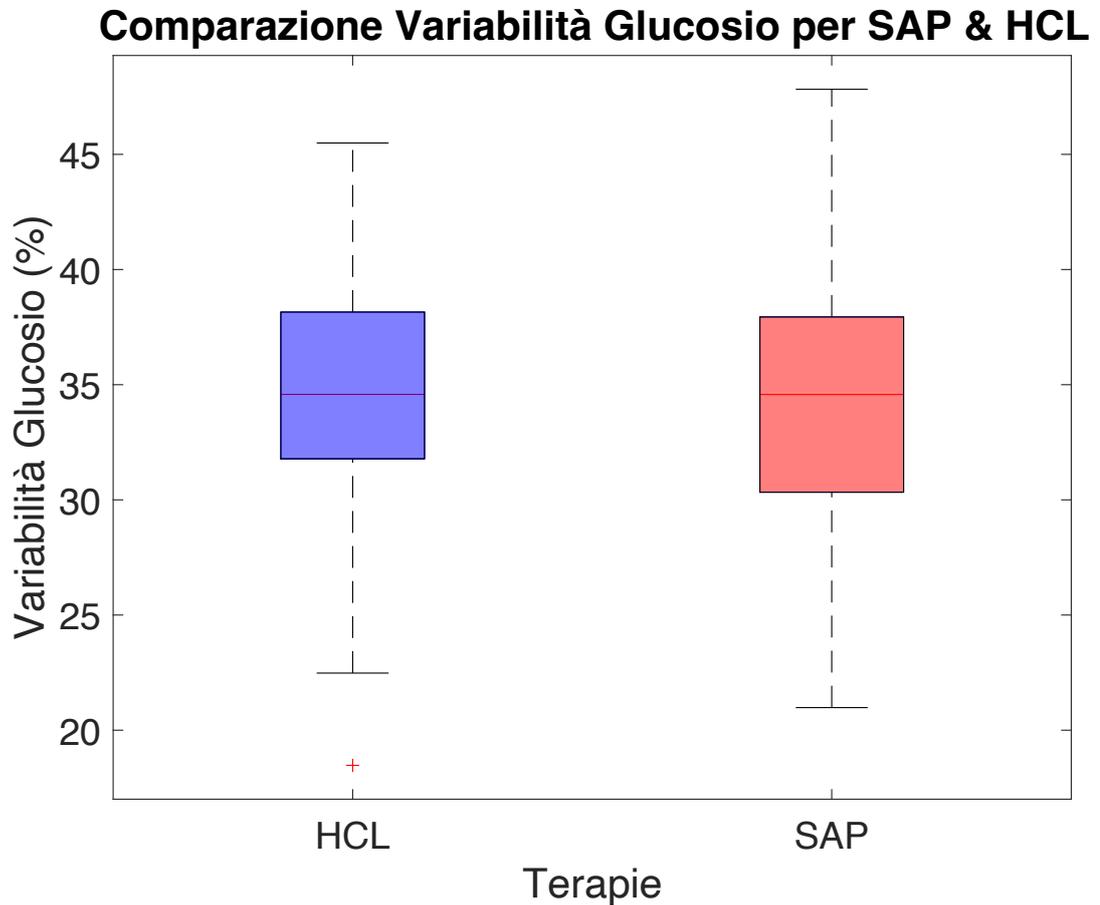
Dall'analisi dei dati presenti nella tabella, emerge che la variabilità del glucosio per entrambe le terapie è molto simile. La media della variabilità del glucosio è pressoché identica nei due gruppi: 34,60 % per la terapia HCL e 34,30 % per la terapia SAP. Questa stretta vicinanza nei valori medi suggerisce che entrambe le terapie riescono a mantenere una gestione delle fluttuazioni glicemiche comparabile, senza evidenti differenze tra loro.

La mediana, che rappresenta il valore centrale della distribuzione, conferma ulteriormente questa somiglianza, con valori di 34,58 % per HCL e 34,57 % per SAP. Ciò indica che per la metà dei pazienti, le fluttuazioni glicemiche sono quasi identiche indipendentemente dalla terapia adottata.

Anche l'analisi dei percentili non evidenzia differenze significative tra le due terapie. Il 25° percentile, che riflette la variabilità glicemica dei pazienti con le oscillazioni più contenute, mostra un valore leggermente inferiore nella terapia SAP (30,33 %) rispetto alla terapia HCL (31,78 %). Tuttavia, questa differenza è marginale e potrebbe non avere un impatto clinico rilevante. Il 75° percentile, che rappresenta i pazienti con la variabilità glicemica più elevata, mostra valori quasi identici per entrambe le terapie (38,15 % per HCL e 37,94 % per SAP), confermando che anche i pazienti con le oscillazioni più marcate sperimentano livelli di variabilità simili indipendentemente dal trattamento.

Questi risultati sono ulteriormente illustrati nel grafico boxplot corrispondente, che mette in evidenza la distribuzione della variabilità glicemica per le due terapie. Il boxplot, infatti, mostra una distribuzione dei valori molto vicina tra HCL e SAP, con una sovrapposizione significativa delle rispettive interquartili e valori estremi.

Questo conferma che, in termini di variabilità del glucosio, entrambe le terapie offrono prestazioni comparabili.



In sintesi, l'analisi della variabilità del glucosio suggerisce che, sebbene le terapie HCL e SAP possano differire in altri aspetti della gestione del diabete, quando si tratta di controllare le fluttuazioni glicemiche, entrambe mostrano un'efficacia simile. Questo può avere importanti implicazioni per la scelta del trattamento, suggerendo che la decisione tra le due terapie potrebbe basarsi su altri criteri clinici o preferenze del paziente, dato che in termini di variabilità del glucosio non vi sono differenze sostanziali.

Indice Di Rischio Glicemico (GRI)

L'Indice di Rischio Glicemico (GRI) è un parametro complesso e importantissimo. Un GRI più basso è indicativo di un miglior controllo glicemico e di una minore esposizione a situazioni di rischio potenzialmente dannose.

Nella tabella seguente sono riportati i risultati del GRI per entrambe le terapie studiate:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	27,92	36,98
MEDIANA	27,16	35,38
25° PERCENTILE	18,87	22,65
50° PERCENTILE	27,16	35,38
75° PERCENTILE	36,18	46,59

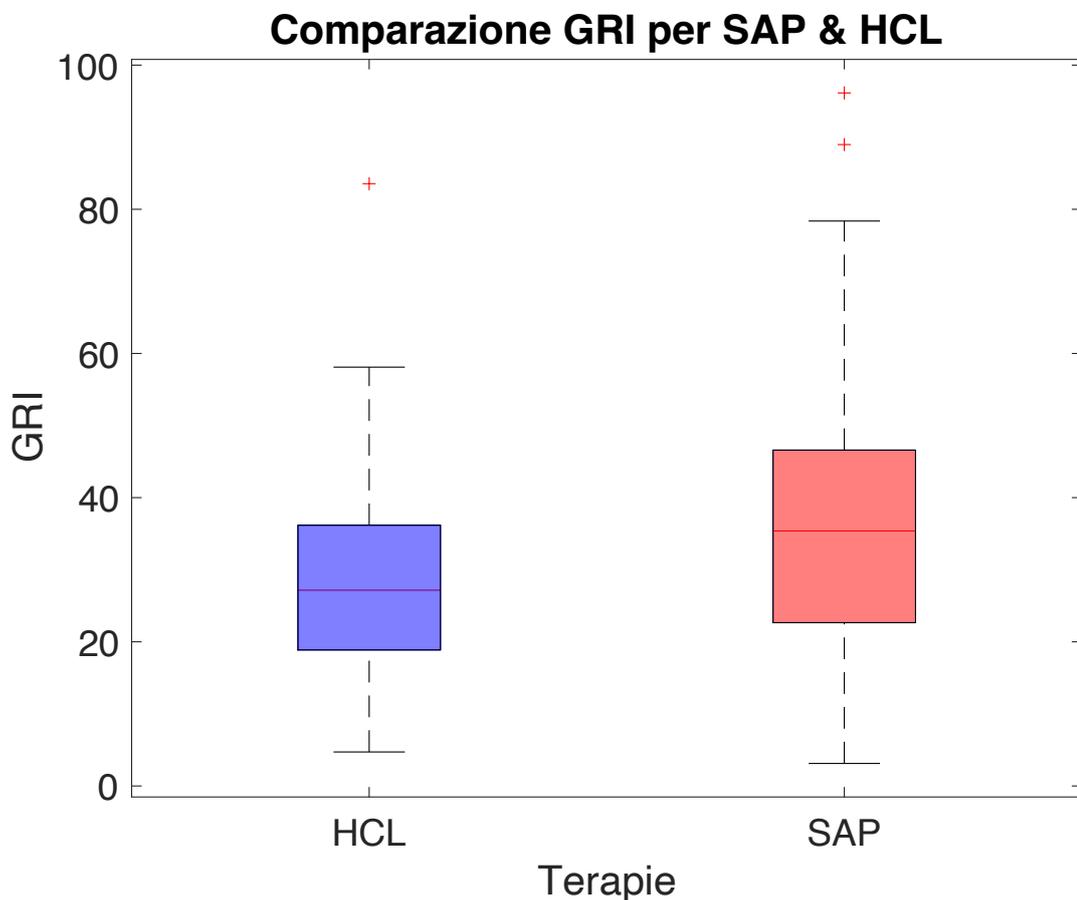
Dall'analisi dei dati presenti in tabella emerge chiaramente che la terapia HCL presenta un Indice di Rischio Glicemico (GRI) significativamente inferiore rispetto alla terapia SAP. Nello specifico, la media del GRI per la terapia HCL è pari a 27,92, mentre per la terapia SAP sale a 36,98. Questa differenza evidenzia come la terapia HCL offra un miglior controllo complessivo del rischio glicemico, riducendo l'esposizione a episodi glicemici estremi.

La mediana, che rappresenta il valore centrale della distribuzione del GRI, conferma questa tendenza con 27,16 per la terapia HCL rispetto ai 35,38 della terapia SAP. Questo dato indica che almeno la metà dei pazienti sottoposti alla terapia HCL presenta un GRI inferiore, confermando la maggiore efficacia di questa terapia nel ridurre i rischi associati alla variabilità glicemica.

L'analisi dei percentili offre ulteriori spunti di riflessione. Il 25° percentile mostra un GRI di 18,87 per la terapia HCL, contro i 22,65 della terapia SAP, suggerendo che i pazienti con i rischi glicemici più bassi traggono maggior beneficio dalla terapia HCL. Al contempo, il 75° percentile, che rappresenta i pazienti con il rischio glicemico più elevato, mostra un valore di 36,18 per HCL e 46,59 per SAP,

rafforzando l'idea che la terapia HCL sia complessivamente più efficace nel mantenere un controllo glicemico sicuro anche nei casi più complessi.

Il grafico boxplot relativo, presentato di seguito, illustra visivamente queste differenze tra le due terapie. La distribuzione del GRI nel gruppo HCL è chiaramente spostata verso valori più bassi, con una minore dispersione e un range interquartile più stretto rispetto alla terapia SAP. Questo indica non solo un minor rischio medio, ma anche una maggiore coerenza e affidabilità del controllo glicemico fornito dalla terapia HCL.



In sintesi, l'analisi del GRI conferma la superiorità della terapia HCL nel ridurre il rischio glicemico complessivo rispetto alla terapia SAP. Questo dato è particolarmente significativo poiché il GRI tiene conto di tutti gli aspetti critici del controllo glicemico, rendendolo una metrica chiave per la valutazione dell'efficacia

delle terapie nel lungo termine. I risultati ottenuti suggeriscono che la terapia HCL non solo riduce il rischio di episodi iper- e ipoglicemici, ma lo fa in modo più uniforme e con maggiore sicurezza rispetto alla terapia SAP.

Percentuale Di Glucosio Mancante (MGP)

La Percentuale di Glucosio Mancante (MGP) rappresenta un importante indicatore della qualità del monitoraggio glicemico continuo (CGM), evidenziando la quantità di dati mancanti che non sono stati registrati dal sensore.

Di seguito, vengono riportati i risultati ottenuti per la percentuale di glucosio mancante nelle due terapie:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	97,22	93,52
MEDIANA	97,63	94,47
25° PERCENTILE	96,45	90,99
50° PERCENTILE	97,63	94,47
75° PERCENTILE	98,27	96,22

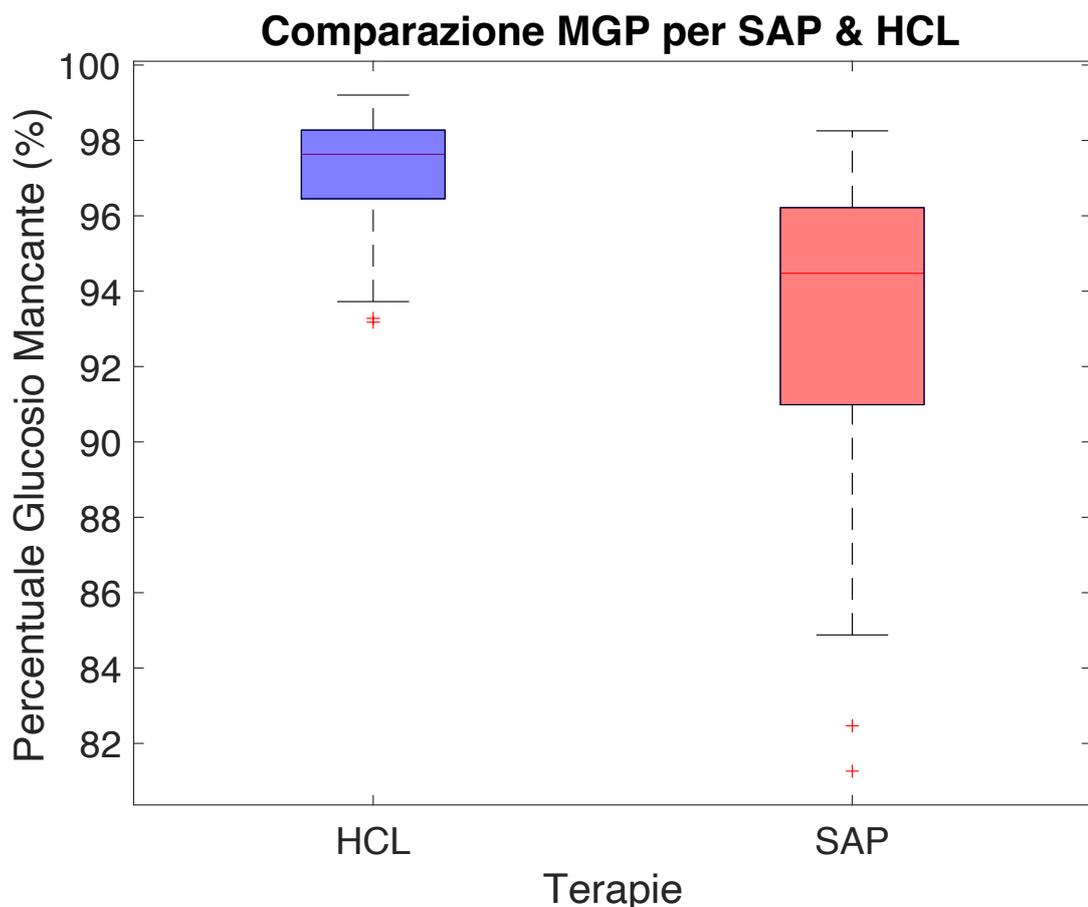
Dall'analisi dei dati presentati in tabella emerge chiaramente che la terapia HCL presenta una percentuale di glucosio mancante significativamente inferiore rispetto alla terapia SAP. In particolare, la media della MGP per la terapia HCL si attesta al 97,22%, a fronte del 93,52% osservato nella terapia SAP. Questo suggerisce che il sistema HCL garantisce una copertura più completa e affidabile del monitoraggio glicemico, riducendo al minimo la quantità di dati mancanti e, quindi, fornendo un quadro più accurato del profilo glicemico del paziente.

La mediana conferma questa tendenza, con un valore di 97,63% per la terapia HCL contro il 94,47% per la terapia SAP. Questo indica che, per almeno la metà dei pazienti, la terapia HCL riesce a mantenere una percentuale di glucosio mancante molto bassa, garantendo così un monitoraggio più efficace e continuo.

L'analisi dei percentili fornisce ulteriori dettagli significativi. Il 25° percentile, che rappresenta il limite inferiore delle prestazioni del sistema, mostra una MGP del

96,45% per la terapia HCL e del 90,99% per la terapia SAP, suggerendo che anche nei casi meno favorevoli, la terapia HCL offre un monitoraggio più affidabile. Analogamente, il 75° percentile, con valori di 98,27% per HCL e 96,22% per SAP, evidenzia che nei casi di miglior performance, la terapia HCL riesce a coprire quasi integralmente il monitoraggio, riducendo ulteriormente le perdite di dati.

Il grafico boxplot sottostante illustra visivamente queste differenze. Si nota una distribuzione dei valori di MGP per la terapia HCL più spostata verso l'alto, con una minore dispersione e una concentrazione dei dati intorno ai valori massimi, rispetto alla terapia SAP. Questa distribuzione più stretta e uniforme indica una maggiore consistenza nel monitoraggio glicemico offerto dalla terapia HCL, con una frequenza inferiore di episodi di dati mancanti.



In conclusione, i risultati ottenuti per la Percentuale di Glucosio Mancante (MGP) evidenziano la superiorità della terapia HCL nel fornire un monitoraggio continuo e affidabile rispetto alla terapia SAP. Questa maggiore affidabilità è cruciale per garantire un controllo glicemico ottimale e per prendere decisioni cliniche basate su dati completi e accurati.

Eventi Di Ipoglicemia

L'analisi degli eventi di ipoglicemia è fondamentale per comprendere l'efficacia delle terapie HCL e SAP. Questi eventi, se non gestiti correttamente, possono avere conseguenze gravi per i pazienti. Per valutare adeguatamente la situazione, ho suddiviso l'analisi in due parti: la prima riguarda la durata media degli eventi di ipoglicemia, e la seconda il numero di eventi di ipoglicemia per settimana.

Nella prima tabella sono riportati i dati relativi alla durata media degli eventi di ipoglicemia per ciascuna terapia:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	121,29	41,31
MEDIANA	112,26	39,82
25° PERCENTILE	91,62	32,04
50° PERCENTILE	112,26	39,82
75° PERCENTILE	140,95	46,93

I dati indicano che gli episodi ipoglicemici durano in media molto di più con la terapia HCL rispetto alla terapia SAP. Infatti, la durata media degli eventi con la terapia HCL è di 121,29 minuti, contro i 41,31 minuti della terapia SAP. Questo suggerisce che, pur essendo la terapia HCL efficace in molti altri aspetti, potrebbe comportare una gestione più complessa degli episodi di ipoglicemia.

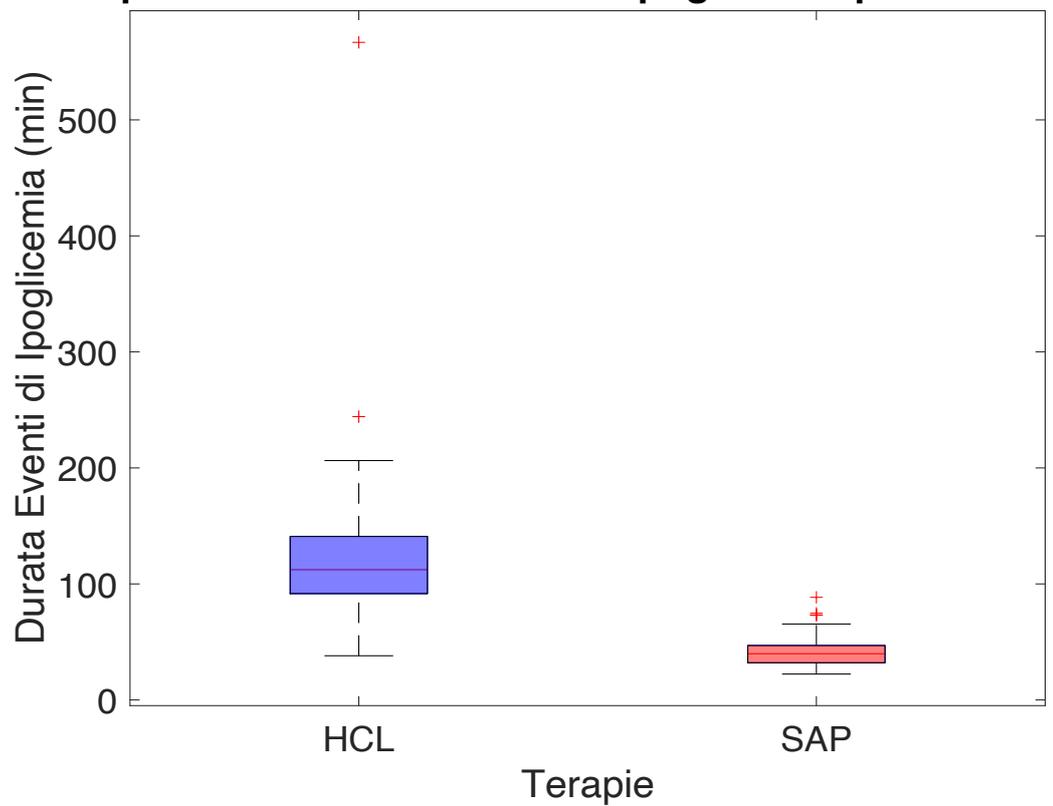
La seconda tabella riporta il numero medio di eventi di ipoglicemia per settimana:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	15,03	6,58
MEDIANA	14,94	5,63
25° PERCENTILE	11,46	2,80
50° PERCENTILE	14,94	5,63
75° PERCENTILE	19,26	9,80

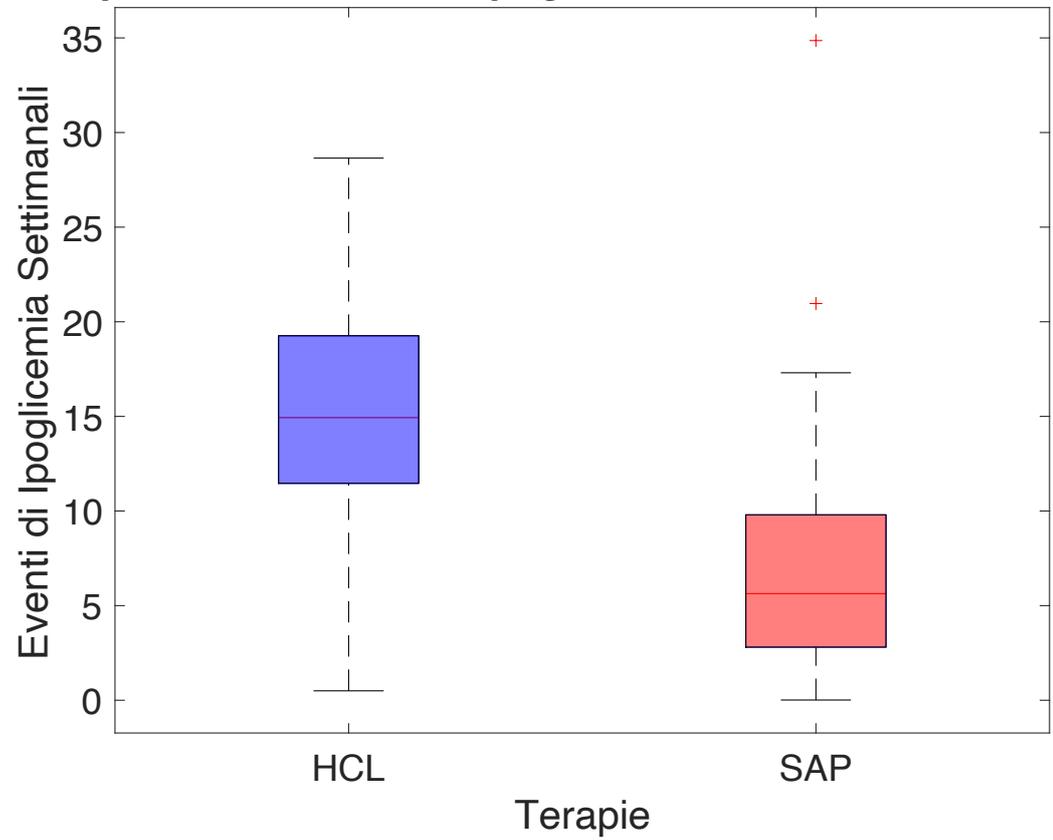
Anche qui, la terapia HCL mostra una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici rispetto alla terapia SAP. In media, i pazienti in terapia HCL sperimentano 15,03 eventi ipoglicemici a settimana, contro 6,58 eventi per i pazienti in terapia SAP. Questa differenza significativa potrebbe indicare una maggiore suscettibilità all'ipoglicemia con la terapia HCL o una gestione meno efficace di questi eventi.

I grafici boxplot associati a queste tabelle forniscono una rappresentazione visiva della distribuzione dei dati. Per la terapia HCL, si nota una maggiore variabilità nella durata degli eventi ipoglicemici, con un intervallo di valori più ampio rispetto alla terapia SAP. Per quanto riguarda il numero di eventi settimanali, la terapia HCL presenta una distribuzione concentrata verso valori più elevati, confermando l'aumento di frequenza degli episodi rispetto alla terapia SAP.

Comparazione Durata Eventi di Ipoglicemia per SAP & HCL



Comparazione Eventi di Ipoglicemia Settimanali SAP & HCL



In conclusione, i dati mostrano che la terapia HCL è associata a episodi ipoglicemici più frequenti e di maggiore durata rispetto alla terapia SAP. Questi risultati suggeriscono la necessità di un'attenta gestione dell'ipoglicemia nei pazienti trattati con HCL per minimizzare i rischi associati e garantire un trattamento sicuro ed efficace.

Eventi Di Iperglicemia

L'iperglicemia, definita da livelli di glucosio nel sangue superiori ai valori target, rappresenta un rischio significativo per i pazienti diabetici, poiché può portare a complicanze gravi se non gestita correttamente. L'analisi degli eventi di iperglicemia è quindi cruciale per valutare l'efficacia delle terapie HCL e SAP nel prevenire e gestire questi episodi. Per fornire una panoramica dettagliata, ho suddiviso l'analisi in due parti: la durata media degli eventi di iperglicemia e il numero medio di eventi di iperglicemia per settimana.

La prima tabella riassume i dati relativi alla durata media degli eventi di iperglicemia per ciascuna terapia:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	121,29	156,61
MEDIANA	112,26	146,90
25° PERCENTILE	91,62	101,84
50° PERCENTILE	112,26	146,90
75° PERCENTILE	140,95	190,38

Dall'analisi di questi dati, emerge che la durata media degli episodi di iperglicemia è più lunga nei pazienti sottoposti alla terapia SAP rispetto a quelli trattati con la terapia HCL. Nello specifico, la durata media degli eventi iperglicemici per la terapia SAP è di 156,61 minuti, contro i 121,29 minuti della terapia HCL. La mediana riflette una tendenza simile, con un valore di 146,90 minuti per SAP e 112,26 minuti per HCL, suggerendo che la terapia SAP è associata a episodi di

iperglicemia più prolungati. Anche i valori dei percentili mostrano una differenza consistente, indicando che i pazienti in terapia HCL tendono a recuperare più rapidamente da episodi di iperglicemia rispetto a quelli in terapia SAP.

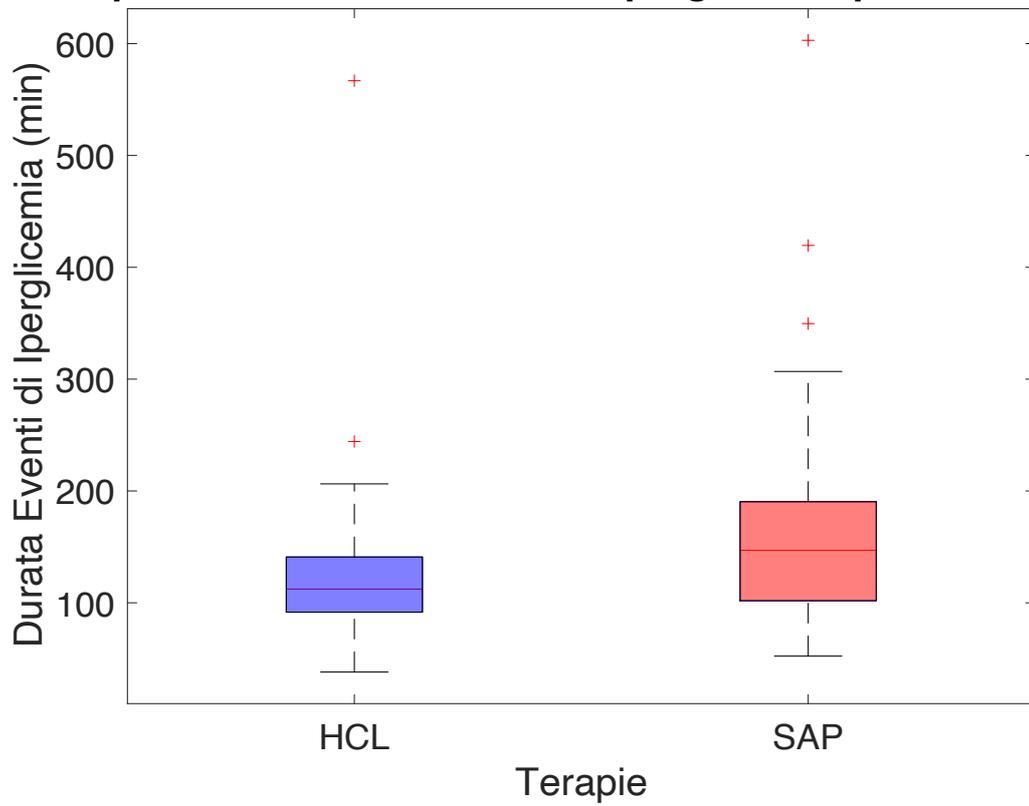
La seconda tabella mostra il numero medio di eventi di iperglicemia per settimana:

METRICA	TERAPIA HCL	TERAPIA SAP
MEDIA	15,03	15,26
MEDIANA	14,94	16,71
25° PERCENTILE	11,46	10,88
50° PERCENTILE	14,94	16,71
75° PERCENTILE	19,26	19,82

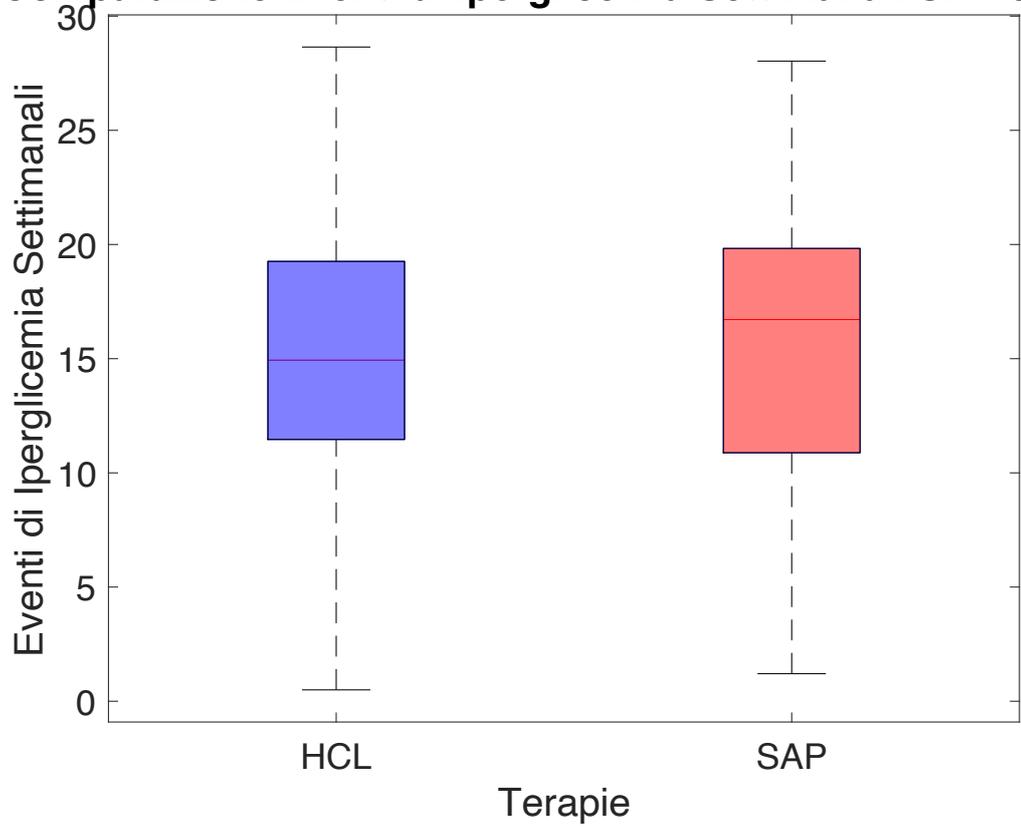
I dati relativi al numero di eventi di iperglicemia per settimana mostrano una frequenza simile tra le due terapie, con una leggera prevalenza della terapia SAP. La media degli eventi settimanali per la terapia HCL è di 15,03, mentre per la terapia SAP è leggermente superiore, pari a 15,26. Anche la mediana riflette questa tendenza, con 16,71 eventi per la terapia SAP contro 14,94 per la terapia HCL. Questi dati suggeriscono che, sebbene la terapia HCL possa ridurre la durata degli episodi di iperglicemia, la frequenza degli episodi settimanali è comparabile tra le due terapie.

Il grafico boxplot, che accompagna queste tabelle, offre una visualizzazione chiara delle differenze nella durata e nella frequenza degli eventi iperglicemici tra le due terapie. Per quanto riguarda la durata degli eventi, si nota una maggiore dispersione dei dati per la terapia SAP, con un intervallo interquartile (IQR) più ampio, segnalando una maggiore variabilità e una tendenza a episodi di iperglicemia più prolungati. Al contrario, la terapia HCL mostra una distribuzione più compatta, con una durata degli eventi generalmente più breve. Per quanto concerne la frequenza degli eventi settimanali, i boxplot indicano una distribuzione relativamente simile tra le due terapie, con una leggera maggiore variabilità nei pazienti trattati con SAP.

Comparazione Durata Eventi di Iperglicemia per SAP & HCL



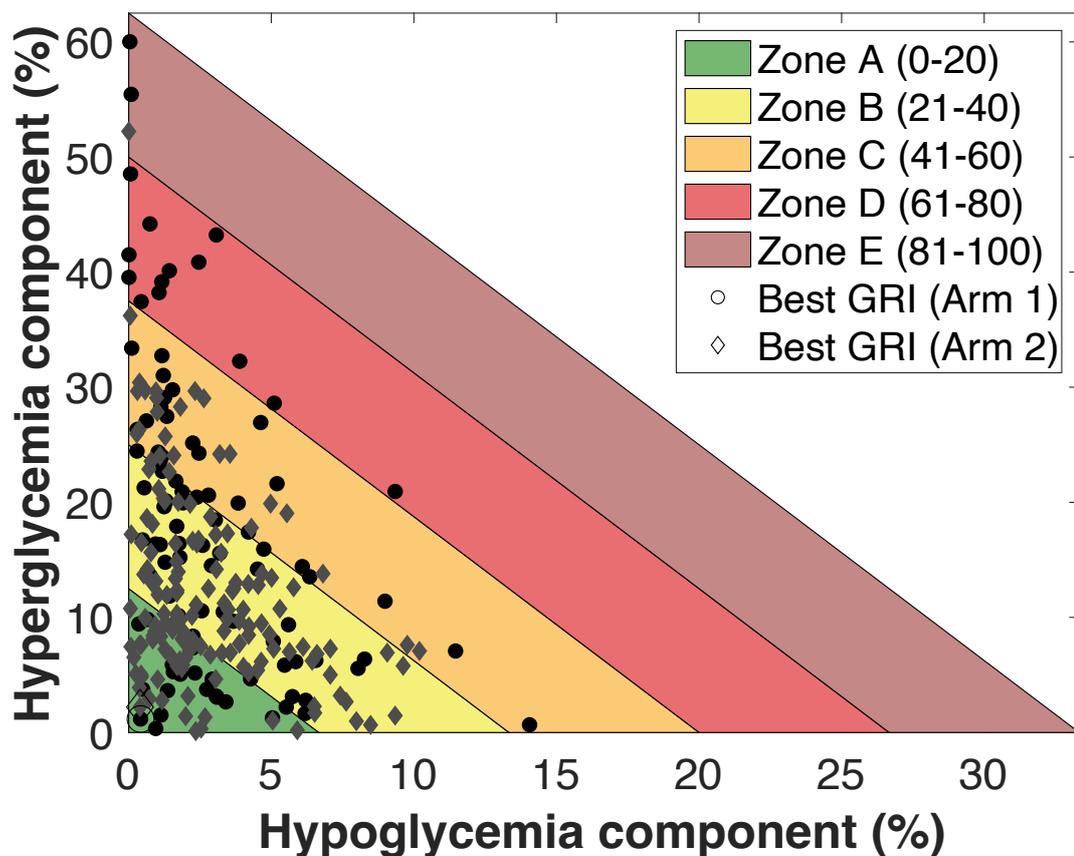
Comparazione Eventi di Iperglicemia Settimanali SAP & HCL



In sintesi, i risultati indicano che, mentre la terapia HCL potrebbe offrire un vantaggio nella riduzione della durata degli episodi di iperglicemia, la frequenza degli episodi rimane simile tra le due terapie. Questo suggerisce che entrambe le terapie richiedono un'attenta gestione per minimizzare gli episodi di iperglicemia, con un focus particolare sulla riduzione della durata degli eventi per migliorare ulteriormente il controllo glicemico complessivo.

Comparazione GRI

Per offrire una visione sintetica e visiva dell'efficacia delle due terapie analizzate, ho utilizzato un grafico di comparazione del GRI (Indice di Rischio Glicemico). Questo grafico consente di interpretare la distribuzione dei risultati ottenuti da ciascuna terapia in modo immediato, evidenziando le differenze chiave tra HCL e SAP in termini di controllo glicemico complessivo.



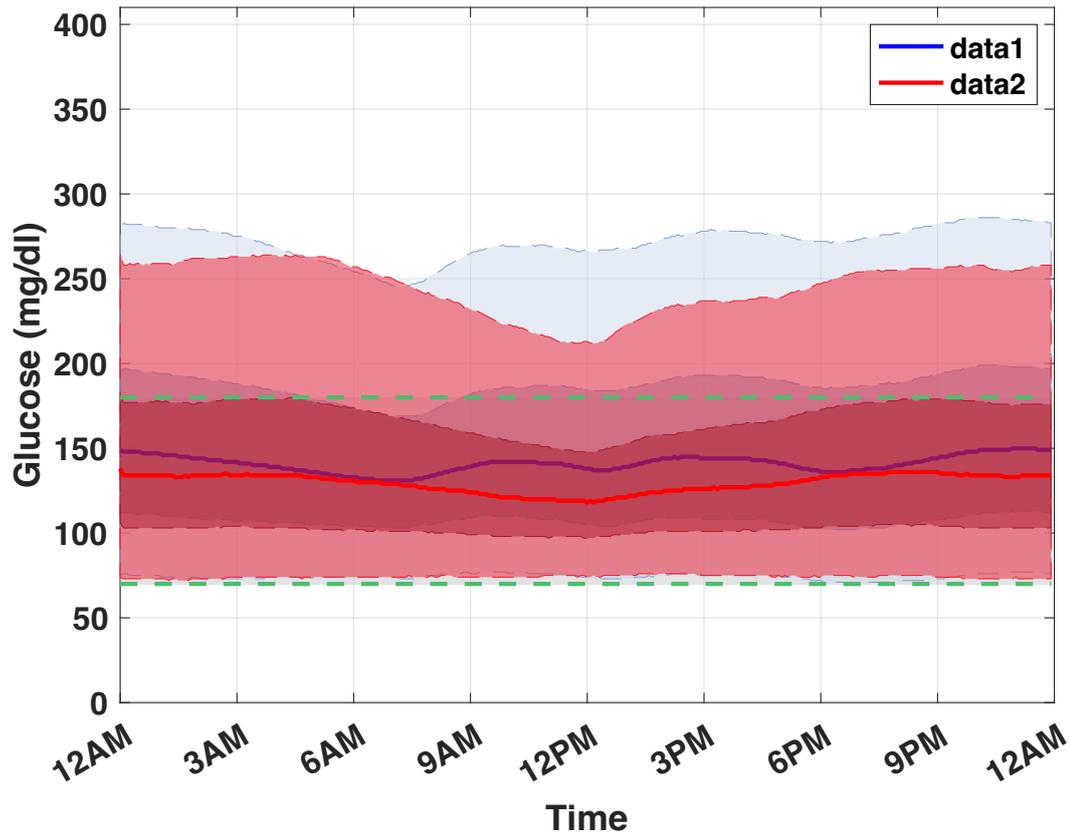
Dal grafico riportato sopra, si osserva chiaramente che la distribuzione complessiva dei valori di GRI nella terapia HCL è maggiormente concentrata nella fascia più bassa, indicando un rischio glicemico inferiore. Al contrario, la terapia SAP presenta una distribuzione più ampia, con una maggiore frequenza di valori elevati di GRI. Questo suggerisce che la terapia SAP è associata a un rischio glicemico più variabile e potenzialmente più elevato.

Pertanto, il grafico conferma ancora una volta la superiorità della terapia HCL rispetto alla SAP nel fornire un controllo glicemico più stabile e sicuro.

Andamento Glicemico Giorno Per Giorno

Per fornire una visione ancora più approfondita delle differenze tra le due terapie, ho ritenuto utile includere una visualizzazione che registra l'andamento glicemico giorno per giorno. Questa rappresentazione grafica offre un quadro dettagliato di come le terapie HCL e SAP gestiscono i livelli di glucosio nel corso del tempo, permettendo di osservare non solo le fluttuazioni giornaliere, ma anche la stabilità e la consistenza del controllo glicemico su base quotidiana.

Il grafico riportato di seguito permette di confrontare direttamente l'efficacia delle due terapie nel mantenere i livelli di glucosio entro il range target. Attraverso questa visualizzazione, è possibile valutare in modo immediato la capacità di ciascuna terapia di evitare picchi glicemici e ridurre la variabilità giornaliera, due aspetti fondamentali per una gestione ottimale del diabete.



L'analisi dell'andamento glicemico giorno per giorno rivela differenze significative tra le due terapie, evidenziando come la terapia HCL tenda a mantenere i livelli di glucosio più stabili e vicini al target rispetto alla terapia SAP. Questo tipo di grafico è particolarmente utile per comprendere le dinamiche giornaliere del controllo glicemico, che spesso non sono completamente catturate dalle metriche aggregate come la media o la variabilità.

In conclusione, l'inclusione di questo grafico fornisce un'ulteriore conferma della superiorità della terapia HCL, mostrando come essa non solo riduca il rischio glicemico complessivo, ma lo faccia in maniera più consistente e prevedibile nel corso delle giornate rispetto alla terapia SAP.

4.3 Sintesi Dei Risultati

In questo capitolo, sono stati analizzati e confrontati i risultati ottenuti dalle due terapie, HCL e SAP, attraverso una serie di metriche e visualizzazioni. L'obiettivo

era valutare l'efficacia delle terapie nel controllo glicemico dei pazienti diabetici, identificando quale delle due offrisse migliori prestazioni in termini di stabilità glicemica, riduzione dei rischi e consistenza dei risultati.

L'analisi delle metriche, tra cui il tempo in range, la variabilità del glucosio, l'indice di rischio glicemico (GRI), e il numero e la durata degli episodi di ipoglicemia e iperglicemia, ha evidenziato una chiara superiorità della terapia HCL rispetto alla SAP. In particolare, la terapia HCL ha mostrato una maggiore capacità di mantenere i livelli di glucosio entro il range target, riducendo significativamente il rischio glicemico complessivo come dimostrato dai valori di GRI più bassi. Anche la variabilità glicemica è risultata più contenuta nei pazienti trattati con HCL, suggerendo un controllo glicemico più stabile e prevedibile.

Le visualizzazioni grafiche, hanno ulteriormente confermato queste conclusioni, mostrando una distribuzione più favorevole dei risultati per la terapia HCL. La comparazione visiva ha evidenziato come la terapia HCL sia in grado di gestire meglio sia gli episodi di ipoglicemia che quelli di iperglicemia, riducendone la durata e la frequenza rispetto alla terapia SAP.

In sintesi, i risultati ottenuti indicano che la terapia HCL non solo offre un controllo glicemico più efficace e sicuro, ma lo fa in modo più consistente rispetto alla terapia SAP. Queste evidenze suggeriscono che la terapia HCL rappresenta una scelta terapeutica preferibile per i pazienti diabetici, in grado di migliorare significativamente la loro qualità di vita e di ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

V. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

5.1 Conclusioni

L'analisi dei dati di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) ha permesso di confrontare l'efficacia di due diverse terapie per la gestione del diabete di tipo 1: la terapia HCL e la terapia SAP.

Dopo aver ottenuto il dataset contenente le informazioni dei pazienti in terapia HCL e SAP, i dati sono stati riallineati in intervalli uniformi di 5 minuti e sono state colmate le finestre temporali mancanti, fino a un massimo di 30 minuti. Successivamente, sono state analizzate le metriche fondamentali suggerite dal consenso internazionale per valutare quale delle due terapie offrisse migliori risultati in termini di controllo glicemico.

L'analisi ha evidenziato una chiara superiorità della terapia HCL rispetto alla terapia SAP. In particolare, la terapia HCL si è dimostrata più efficace nel mantenere i livelli di glucosio entro il range target, riducendo il rischio complessivo associato a variazioni glicemiche, come dimostrato dai valori più bassi dell'indice di rischio glicemico (GRI). Inoltre, i pazienti trattati con terapia HCL hanno mostrato una variabilità glicemica inferiore, suggerendo un controllo del glucosio più stabile e prevedibile rispetto a quelli in terapia SAP.

La comparazione visiva delle metriche ha ulteriormente confermato queste conclusioni, evidenziando una gestione migliore degli episodi di ipoglicemia e iperglicemia da parte della terapia HCL, con una riduzione significativa sia nella durata che nella frequenza di tali episodi rispetto alla terapia SAP.

I risultati ottenuti quindi, indicano che la terapia HCL non solo fornisce un controllo glicemico più efficace e sicuro, ma lo fa con una consistenza superiore rispetto alla terapia SAP. Queste evidenze suggeriscono che la terapia HCL rappresenta una scelta terapeutica preferibile per i pazienti con diabete di tipo 1, potenzialmente migliorando significativamente la loro qualità di vita e riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.

5.2 Sviluppi Futuri

Un importante sviluppo futuro dell'analisi potrebbe includere un approccio più dettagliato e integrato, che consideri ulteriori variabili rilevanti per la gestione del diabete di tipo 1. In particolare, l'inclusione dei dati relativi all'assunzione di carboidrati, alla somministrazione di insulina e ai livelli di attività fisica potrebbe offrire una comprensione più completa delle dinamiche glicemiche nei pazienti. Questi fattori giocano un ruolo cruciale nel determinare l'andamento della glicemia e, di conseguenza, nel valutare l'efficacia delle diverse terapie. Un'analisi che integri tali variabili consentirebbe di personalizzare ulteriormente il trattamento, identificando con maggiore precisione le situazioni in cui una terapia può risultare più vantaggiosa rispetto a un'altra. Inoltre, potrebbe favorire lo sviluppo di algoritmi predittivi più accurati, capaci di adattarsi meglio alle esigenze individuali dei pazienti, migliorando così il controllo glicemico e riducendo il rischio di complicanze. Questo approccio rappresenta un passo avanti verso una medicina più personalizzata e basata su dati, che potrebbe significativamente migliorare la qualità della vita dei pazienti con diabete di tipo 1.

BIBLIOGRAFIA

- Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, Buckingham BA, Carroll J, Ceriello A, Chow E, Choudhary P, Close K, Danne T, Dutta S, Gabbay R, Garg S, Heverly J, Hirsch IB, Kader T, Kenney J, Kovatchev B, Laffel L, Maahs D, Mathieu C, Mauricio D, Nimri R, Nishimura R, Scharf M, Del Prato S, Renard E, Rosenstock J, Saboo B, Ueki K, Umpierrez GE, Weinzimer SA, Phillip M. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jan;11(1):42-57. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00319-9. Epub 2022 Dec 6. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Feb;12(2):e12.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S77-S110. doi: 10.2337/dc24-S005. Erratum in: *Diabetes Care.* 2024 Apr 1;47(4):761-762.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S111-S125.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S126-S144.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42.
- Janez A, Battelino T, Klupa T, Kocsis G, Kuricová M, Lalić N, Stoian AP, Prázný M, Rahelić D, Šoupal J, Tankova T, Zelinska N. Hybrid Closed-

Loop Systems for the Treatment of Type 1 Diabetes: A Collaborative, Expert Group Position Statement for Clinical Use in Central and Eastern Europe. *Diabetes Ther.* 2021 Dec;12(12):3107-3135.

- Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 Jan;11(1):50-58.
- Cappon G, Sparacino G, Facchinetti A. AGATA: A Toolbox for Automated Glucose Data Analysis. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Sep;18(5):1109-1121.
- Tidepool. About us. Tidepool. <https://www.tidepool.org>.