

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**SERVIZI DI TELEMEDICINA PER LA GESTIONE DEI
PAZIENTI DIABETICI**

Elaborato in
Ingegneria Clinica

Relatore:

Prof. Claudio Lamberti

Presentata da:

Francesca Fustini

Sessione III

Anno Accademico 2013/2014

Indice

Introduzione	1
Capitolo 1: Fisiopatologia ed Epidemiologia del Diabete Mellito.....	3
1.1 Insulina: cenni storici	3
1.2 Diabete di tipo 1	4
1.3 Diabete di tipo 2	5
1.4 Diabete gestazionale.....	5
1.5 Omeostasi del glucosio.....	6
1.6 Il sistema di controllo dell'insulina	6
1.7 Complicanze del diabete	8
1.8 Diagnosi e terapia del diabete	11
1.8.1 Terapia nel diabete di tipo 1	12
1.8.2 Terapia nel diabete di tipo 2	16
1.8.3 Dieta, Esercizio Fisico, Educazione Terapeutica	17
1.9 Epidemiologia e Costi del diabete.....	18
Capitolo 2: Dispositivi medici per la gestione del paziente diabetico.....	21
2.1 Dispositivi per l'automonitoraggio della glicemia.....	21
2.2 Microinfusore e terapia multiiniezione.....	23
2.3 Sistemi per il monitoraggio continuo del diabete.....	24
2.3.1 Dispositivi minimamente invasivi.....	25
2.3.2 Dispositivi non invasivi	25
2.3.3 Punti di forza dei sensori CGM	26
Capitolo 3: La Telemedicina	33
3.1 Definizione di Telemedicina	33
3.2 Obiettivi della Telemedicina	33
3.3 Opportunità offerte dalla Telemedicina	35
3.4 Classificazione dei servizi di Telemedicina	37
3.4.1 Telemedicina Specialistica	38
3.4.2 Telesalute.....	39
3.4.3 Teleassistenza	41
3.5 La Telemedicina in Italia e in Europa	41

3.5.1 La Telemedicina in Italia	41
3.5.2 La Telemedicina in Europa.....	42
3.6 Telemonitoraggio del diabete	44
3.7 Progetti intrapresi	47
3.7.1 Progetto IDEATel.....	47
3.7.2 Progetto DIABTel.....	49
3.7.3 INCA System.....	50
3.7.4 HealthReachMobile	53
3.7.5 Progetto Renewing Health.....	54
3.7.6 Progetto M2DM.....	59
3.8 Attori coinvolti nel Telemonitoraggio.....	60
Capitolo 4: METABO-Controlling Chronic Diseases related to Metabolic Disorders	61
4.1 Progetto METABO.....	61
4.2 L'idea del progetto METABO.....	62
4.3 Obiettivi del progetto.....	64
4.4 Tecnologie applicate e risultati aspettati	65
Capitolo 5: Conclusioni	67
Bibliografia	69

INTRODUZIONE

Le nuove figure che si fanno strada nel mondo della sanità sono gli ingegneri clinici, i quali hanno il principale compito di gestire il “parco macchine”: dalla manutenzione, alla sicurezza e all’installazione delle apparecchiature stesse. Il settore dell’ingegneria clinica comprende la progettazione e la realizzazione dei sistemi informatici di gestione dell’informazione clinica. Col passare degli anni, a questi campi se ne è aggiunto un altro: la telemedicina.

Il termine *Telemedicina* si presta a svariate definizioni, non sempre univoche in letteratura, che spesso focalizzano l’attenzione solo su alcuni aspetti della materia.

Si tratta della trasmissione in tempo reale di informazioni a carattere scientifico tra medico e cittadino o addetti ai lavori, attraverso sistemi di comunicazione di tipo informatico/telematico.

I campi di applicazione della telemedicina sono numerosissimi e in continua evoluzione, dalla cardiologia (trasmissione di tracciati elettrocardiografici) alla radiologia (immagini radiografiche e computerizzate), dalla dermatologia (foto digitali di lesioni cutanee) all’anatomia patologica, dalla ginecologia (monitoraggio in gravidanza) all’odontoiatria e via dicendo; praticamente ogni branca della medicina può avvalersi di questo strumento per migliorare l’esercizio delle attività cliniche, assistenziali e didattiche. Basta un cellulare per veicolare i dati da un elettrocardiografo portatile ad uno centrale di ascolto e permettere una diagnosi a casa in tempo reale.

Dunque, i benefici offerti dalla telemedicina sono molteplici:

- **Migliorare la qualità di vita dei pazienti:** tale tecnologia permette infatti di curare i pazienti da casa o comunque il più possibile vicino alla loro abitazione.
- **Disponibilità di specialisti:** grazie a questa tecnologia, indipendentemente dal luogo in cui risiede il paziente, è possibile beneficiare dei pareri dei migliori esperti.
- **Accrescimento della qualità delle decisioni:** questa tecnica mette a disposizione del medico, in modo semplice e veloce, le informazioni fondamentali relative al paziente e al suo quadro clinico.
- **Fornire al paziente un servizio migliore:** la telemedicina contribuisce anche a migliorare il livello di informazioni del paziente sul proprio stato di salute.
- **Curare il rispetto del programma terapeutico:** il monitoraggio sistematico del paziente permette di tenere sotto osservazione in tempo reale ogni variazione di ordine fisico e

clinico del malato, permettendo al personale sanitario un pronto intervento di aggiustamento del protocollo terapeutico.

- **Garantire una più efficace e tempestiva assistenza:** la tempestività di trasferimento delle informazioni permette di migliorare, soprattutto nei casi d'urgenza, la fase di diagnosi e l'individuazione delle azioni terapeutiche più appropriate.

Nello specifico, questa tesi tratterà della gestione delle persone diabetiche tramite monitoraggio remoto.

Capitolo 1

Fisiopatologia ed Epidemiologia del Diabete Mellito

Il diabete mellito non è una singola entità, ma è piuttosto un gruppo di malattie metaboliche in cui la persona ha come difetto principale un aumento delle concentrazioni ematiche di glucosio. Il diabete può essere causato da un difetto di secrezione insulinica, o da una risposta ridotta all'azione dell'insulina a livello degli organi bersaglio, o ad una combinazione dei due difetti.

L'insulina è l'ormone prodotto dal pancreas con la funzione di regolare i livelli di glucosio riducendo la glicemia e utilizzando il glucosio come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno.

1.1 Insulina: cenni storici

Prima di arrivare alla scoperta vera e propria dell'insulina, nel 1889, due medici, Oskar Minkowski e Joseph von Mering dimostrarono per la prima volta che il pancreas era l'organo implicato nello sviluppo del diabete, poiché gli animali a cui veniva asportato il pancreas sviluppavano tale malattia.

Nei primi anni del '900, due ricercatori, Jean de Meyer e Edward Sharpey-Schafer, indipendentemente l'uno dall'altro, ipotizzarono che il diabete era una malattia causata dalla carenza di una certa sostanza prodotta dal pancreas (a cui venne dato il nome di "insulina"). Nonostante la grande scoperta, per molto tempo ancora nessuno riuscì ad isolare l'insulina e il diabete continuò ad essere causa di morte per molte persone. È solo nell'Ottobre del 1920 che Frederick Banting, fisiologo ed endocrinologo canadese, elaborò un procedimento per estrarre l'insulina dal pancreas: aiutato da John Macleod, esperto di diabete che gli mise a disposizione un laboratorio presso l'Università di Toronto e affiancato da Charle Best, al tempo ancora studente in medicina, effettuò degli studi sui cani, nei quali venne indotto il diabete tramite l'asportazione del pancreas e iniettando loro un estratto ottenuto dal pancreas di altri cani grazie al procedimento di Banting. Verso la fine del 1921 a James Bertran Collip, biochimico dell'Università dell'Alberta, venne affidato il compito di preparare estratti di pancreas bovino purificati per poter essere utilizzati nella ricerca clinica, in modo tale da permettere nel futuro la sperimentazione umana. Così, l'11 gennaio 1922 Leonard Thompson, ragazzo 14enne affetto da diabete, subisce le prime somministrazioni di insulina per poi verificare una stabilizzazione della glicemia il 23 gennaio dello stesso anno.

Nel 1923 Banting e Macleod ottengono proprio per questa scoperta il premio Nobel per la medicina. Occorre dire che l'insulina non cura il diabete in modo definitivo, ma consente la sopravvivenza e una migliore qualità di vita per il paziente.

Il mercato mondiale dell'insulina è cresciuto a pari passo con la diffusione del diabete: il trattamento della malattia è sempre più oneroso per i paesi economicamente evoluti ed è insostenibile per quelli più poveri. Un articolo di una importante rivista medica inglese ha riportato che in Africa, per un genitore di un bambino diabetico, la morte di quest'ultimo risulta una liberazione, poiché coi soldi risparmiati per l'acquisto dell'insulina è possibile assicurare l'istruzione agli altri figli.

1.2 Diabete di tipo 1

Forma di diabete che si manifesta prevalentemente nel periodo dell'infanzia e nell'adolescenza e rappresenta circa il 10% della casistica di diabete. Il diabete di tipo 1 rientra nella categoria delle malattie autoimmuni perché è causato dalla produzione di autoanticorpi che attaccano le cellule Beta, le quali sono deputate alla produzione di insulina all'interno del pancreas.

Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. Si verifica, pertanto, una situazione di eccesso di glucosio nel sangue identificata con il nome di iperglicemia.

Il diabete di tipo 1 di solito (95%) compare ad un'età inferiore ai 25 anni e, comunque, sempre inferiore ai 35: per questo motivo fu definito diabete giovanile, in modo da distinguerlo dal diabete di tipo 2 tipico dell'età avanzata. Tuttavia, poiché la comparsa del diabete di tipo 2 nel corso degli anni è andata sempre anticipandosi, è evidente che la definizione risulti inappropriata. La denominazione di diabete insulino-dipendente (Insuline Dependent Diabetes Mellitus, IDDM) si riferisce invece al fatto che il diabete mellito di tipo 1 è caratterizzato dalla mancanza di insulina che obbliga il paziente che ne è affetto ad una somministrazione esogena dell'ormone. Senza terapia sostitutiva infatti questi soggetti sviluppano gravi complicazioni metaboliche acute quali la cheto acidosi ed il coma. Ad ogni modo, anche se l'iniezione va a sostituire l'ormone mancante, le complicazioni del diabete di tipo 1 possono essere comunque di grande portata.

La mancanza o la scarsità di insulina, quindi, non consente al corpo di utilizzare gli zuccheri introdotti attraverso l'alimentazione che vengono così eliminati con le urine.

In questa situazione l'organismo è costretto a produrre energia in altri modi, principalmente attraverso il metabolismo dei grassi, il che comporta la produzione dei cosiddetti corpi chetonici.

L'accumulo di corpi chetonici nell'organismo, se non si interviene per tempo, può portare a conseguenze molto pericolose fino al coma.

1.3 Diabete di tipo 2

Questa è la forma di diabete più diffusa (interessa il 90% dei casi) ed è tipico dell'età matura. Esso non è caratterizzato dalla mancanza di insulina, ma dallo sviluppo da parte dei tessuti di una resistenza all'insulina, motivo per cui in passato era chiamato diabete non insulino-dipendente (inizialmente la somministrazione di insulina non sortisce alcun effetto vantaggioso). I soggetti con diabete di tipo 2, tuttavia, col passare del tempo diventano anche insulino-dipendenti, per cui questo nome appare inappropriato. Il diabete di tipo 2 era anche definito diabete dell'età adulta, in quanto insorge prevalentemente in soggetti con età maggiore ai 40 anni, ma la diffusione dell'obesità, il principale fattore di rischio, soprattutto giovanile, fa sì che questa forma di diabete tenda a manifestarsi ad un'età sempre più precoce (di solito comunque sopra ai 30 anni) e rende inappropriato il nome. Come detto prima, un certo numero di fattori correlati allo stile di vita sono noti per essere collegati allo sviluppo del diabete di tipo 2 tra cui: l'obesità (le cellule hanno bisogno di zucchero per vivere, tanto maggiore è il numero di cellule da alimentare tanto maggiore sarà il fabbisogno di insulina: nelle persone obese l'insulina viene prodotta ma non in quantità sufficiente), mancanza di attività fisica, cattiva alimentazione, anamnesi familiare, l'urbanizzazione e la messa al mondo di un neonato con peso superiore ai 4 kg.

La perdita di peso e l'aumento di attività fisica nel paziente diabetico di tipo 2 conferiscono un cospicuo beneficio, con riduzione dei valori di glicemia anche in assenza di interventi farmacologici. Dieta e attività fisica sono fondamentali, insieme alla somministrazione di ipoglicemizzanti ed insulina, per mantenere compensato il diabete di tipo 2, in particolare per quanto riguarda le complicazioni cardiovascolari (infarto del miocardio) ma, purtroppo, sembrano non esserlo per gli eventi cerebrali (ictus).

Infine, l'aumento dell'età di sopravvivenza media rappresenta un fattore di rischio (tant'è che oltre i 65 anni più del 10% della popolazione risulta affetta dalla malattia). Questo, unito al fatto che alcuni fattori della sindrome metabolica come l'ipertensione arteriosa oggi sono controllati, contribuisce quindi ancora di più a rendere il diabete una malattia "sociale" con incidenza in costante progressione.

1.4 Diabete gestazionale

Questa forma di diabete si presenta nelle donne per la prima volta in gravidanza: la placenta produce una grossa quantità di ormoni, i quali provocano insulino-resistenza. Al momento della gravidanza circa 4 donne su 100 mostrano un aumento dei loro livelli di glucosio nel sangue mai registrati in precedenza. È una forma di diabete che si presenta perlopiù nelle donne con età

maggiore ai 25 anni o nelle donne che hanno parenti di primo grado affetti da diabete di tipo 2. Il diabete gestazionale, anche nelle sue forme più lievi, se non diagnosticato può portare a problemi gravi sia per la madre, sia per il neonato (aumentata incidenza di ipoglicemia, macrosomia).

Questa forma di diabete tende a scomparire dopo il parto ma costituisce un fattore di rischio per un'eventuale insorgenza di diabete di tipo 2 in futuro.

1.5 Omeostasi del glucosio

Il metabolismo del glucosio è regolato da tre meccanismi correlati: la produzione di glucosio nel fegato per scissione del glicogeno, assorbimento ed utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici, azione sull'assorbimento e sull'utilizzazione del glucosio da parte dell'insulina e di ormoni controregolatori, come il glucagone.

Insulina e glucagone sono l'uno l'antagonista dell'altro. Il glucagone, ormone prodotto dalle cellule alfa degli isolotti pancreatici in risposta all'ipoglicemia, una volta rilasciato si lega ai suoi recettori, attivando la glicogenolisi (ovvero la degradazione del glicogeno) e la gluconeogenesi ed il conseguente rilascio di glucosio nel sangue. Quindi, durante il digiuno, i livelli di glucosio nel plasma sono determinati prevalentemente dalla produzione di glucosio epatico. Dopo un pasto, i livelli di insulina aumentano, in risposta ad un aumento della glicemia. L'insulina, oltre che favorire l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti, è un ormone che regola la sazietà: per questo una persona diabetica, che ha bassi livelli insulinici, tende a mangiare più del dovuto, con maggior probabilità di incorrere verso l'obesità.

1.6 Il sistema di controllo dell'insulina

La concentrazione del glucosio nel corpo umano è strettamente regolata da un sistema neuro-ormonale complesso. Il glucosio è principalmente prodotto dal fegato ed è distribuito e utilizzato nei tessuti biologici, sia in quelli insulino-dipendenti (come muscoli e tessuto adiposo), sia in quelli insulino-indipendenti (come il sistema nervoso centrale e i globuli rossi). L'insulina è secreta dalle cellule beta del pancreas e raggiunge la circolazione sistemica dopo la degradazione da parte del fegato ed è eliminata principalmente per via renale. L'insulina agisce principalmente con le seguenti azioni:

- Ipoglicemizzante. L'insulina è l'unico ormone in grado di ridurre la glicemia. L'interazione con il suo recettore stimola le cellule bersaglio ad esporre sulla superficie dei trasportatori per il glucosio.
- Anabolizzante. L'insulina stimola la sintesi proteica e inibisce la formazione di glucosio a partire da alcuni amminoacidi.

I sistemi del glucosio e dell'insulina interagiscono tra loro attraverso feedback di controllo: ad esempio, se si verifica una perturbazione di glucosio (dopo un pasto) le cellule beta secernono più insulina in risposta all'aumentata concentrazione di glucosio nel plasma e, a sua volta, l'insulina promuove l'utilizzo del glucosio e ne inibisce la produzione così da portare rapidamente ed in maniera efficace il glucosio plasmatico ai livelli normali. Queste interazioni di controllo sono solitamente indicate come *insulin sensitivity* e *beta-cell responsivity*.

Nel diabete di tipo 2 la degradazione del controllo è inizialmente presentata come prediabete, caratterizzata da un progressivo deterioramento sia dell'*insulin sensitivity* sia del *beta-cell responsivity*.

Nel diabete di tipo 1 le cellule beta diventano rapidamente silenti e l'insulina deve essere fornita dall'esterno dal paziente per compensare questa iperglicemia. Tuttavia il trattamento insulinico rischia ipoglicemie potenzialmente gravi e quindi le persone con diabete di tipo 1 devono avere per tutta la vita un'attività di controllo della glicemia, per mantenerne un livello ottimale, per ridurre i rischi di iperglicemia, senza però aumentare il rischio di ipoglicemia. Il glucosio nel sangue dunque rappresenta la misura di questa ottimizzazione e il principale segnale di feedback per il controllo del diabete.

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Spesso modesta o assente
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presente al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria dall'esordio	Dieta, farmaci orali, insulina

Tabella 1.1 Caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2 (Da *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*)

1.7 Complicanze del diabete

Ciò che rende il diabete una malattia molto grave sono le conseguenze ad esso associate: complicanze vascolari, come arterosclerosi e microangiopatia diabetica, retinopatia, piede diabetico, disfunzioni erettili, aumentata suscettibilità alle infezioni e la possibilità che uno scompenso porti al coma. È possibile dividere quindi le complicanze causate dal diabete mellito in complicanze croniche e complicanze acute.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 1, malattia acuta, i pazienti che ne sono affetti possono andare incontro a chetoacidosi diabetica, disturbo caratterizzato da iperglicemia. Infatti la chetoacidosi diabetica è dovuta alla mancanza di insulina, il che comporta che il metabolismo per la produzione di energia bruci gli acidi grassi, con conseguente produzione di chetoni, che causano sintomi di vomito, disidratazione, coma e confusione mentale.

Il diabete di tipo 2 è invece una malattia cronica, associata ad un'aspettativa di vita circa dieci volte inferiore rispetto ad un soggetto sano. Questo è in parte dovuto al fatto che la malattia causa un rischio maggiore di malattie cardiovascolari e un aumento delle possibilità di subire un'amputazione degli arti inferiori.



Figura 1.1 Principali manifestazioni cliniche del Diabete Mellito

Malattie Cardiovascolari: sono la causa principale di mortalità dei soggetti diabetici. Questo fa sì che la probabilità che un paziente diabetico presenti un problema cardiovascolare è pari a quella di un paziente non diabetico cardiopatico. Il rischio di infarto miocardico è quindi molto elevato nel diabetico rispetto al soggetto sano.

Considerando il rischio relativo di morte per patologia coronarica in persone dello stesso sesso e aventi la stessa età ed assumendo uguale ad 1 il rischio nell'individuo sano (ovvero non diabetico e senza storia di patologia coronarica), si osserva che un non diabetico ma con patologia coronarica ha un rischio di infarto pari a 1.5, mentre nel diabetico senza infarti pregressi il rischio è di 1.8 e nel diabetico con infarti pregressi il rischio è pari a 2.7.

Retinopatia Diabetica: si osserva una proliferazione vascolare diffusa, che individua l'aumentata produzione dei fattori di crescita (Vascular Endothelial Growth factor, VEGF) nella patogenesi. Questa proliferazione di piccoli vasi sanguigni che vanno ad irrorare la retina è molto pericolosa, in quanto ha una forte incidenza sulla visione (con conseguente rischio di cecità). Inoltre, le persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta.

Per trattare la retinopatia diabetica si interviene col laser allo scopo di bloccare la proliferazione vascolare, mentre nelle forme più gravi vengono somministrati inibitori dei fattori di crescita, attraverso iniezioni retrobulbari.

Nefropatia Diabetica: si tratta di una riduzione progressiva della funzione di filtro di rene causata dall'accumulo di proteine glicate che, se non trattata, può condurre all'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi e/o trapianto del rene.

Neuropatia Diabetica: è una delle complicazioni più frequenti e secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si manifesta a livelli diversi nel 50% dei diabetici. Può causare perdita di sensibilità, dolore di diversa intensità e danni agli arti, con necessità di amputazione nei casi più gravi. Può comportare disfunzioni del cuore, degli occhi, dello stomaco ed è una delle principali cause di impotenza maschile. La neuropatia può colpire più branche del sistema nervoso, ovvero sia quello periferico che quello autonomo.

Nel sistema nervoso periferico, il primo segno evidente di neuropatia riguarda le parestesie, che consistono nell'alterazione della sensibilità degli arti o di qualunque altra parte del corpo, in cui il soggetto lamenta dei formicolii. Molto gravi sono anche le ipoestesie, ovvero diminuzioni della sensibilità che possono anche degenerare e portare alla cancrena: mentre un soggetto normale

avverte una data stimolazione come dolorosa, il diabetico la percepisce invece come non dolorosa (soprattutto nei soggetti diabetici avanzati).

Nel sistema nervoso centrale, invece, le alterazioni portano a disturbi più fastidiosi ma con conseguenze meno gravi. Possono presentarsi come disfunzioni viscerali o come ipotensione ortostatica.

Piede Diabetico: si sviluppa in genere da una lesione provocata da traumi banali, che però a causa della neuropatia potrebbe non essere avvertita dal diabetico. La guarigione per un soggetto diabetico è estremamente difficoltosa e talvolta non si verifica affatto, determinando, date le modificazioni della struttura dei vasi sanguigni e dei nervi, la formazione di un'ulcera che generalmente si localizza sulla punta del piede, riducendo la qualità di movimento. Queste infezioni si presentano negli arti inferiori proprio perché questi sono deputati alla sopportazione di carichi molto elevati. Ciò può rendere necessaria l'amputazione degli arti e statisticamente costituisce la prima causa di amputazione degli arti inferiori di origine non traumatica.

Coma Diabetico: comprende più situazioni in base al tipo di diabete mellito. Rappresenta la complicanza più grave a cui il diabete può andare incontro. Si possono considerare due tipi di coma: chetoacidosi (tipico del diabete di tipo 1) e iperosmolare (tipico del diabete di tipo 2).

Complicanze in gravidanza: nelle donne in gravidanza, il diabete può determinare conseguenze avverse sul feto, da malformazioni congenite a un elevato peso alla nascita, fino a un alto rischio di mortalità perinatale.

Le complicanze croniche del diabete possono essere prevenute o se ne può rallentare la progressione attraverso uno stretto controllo di tutti i fattori di rischio correlati.

Glicemia ed emoglobina glicata: Sono stati effettuati importanti studi clinici che hanno evidenziato l'importanza di un buon controllo metabolico per prevenire l'insorgenza di complicanze. I livelli medi di glicemia nel corso della giornata possono essere valutati mediante la misurazione dell'emoglobina glicata. L'emoglobina, che è normalmente trasportata dai globuli rossi, può legare il glucosio in maniera proporzionale alla sua quantità nel sangue. In considerazione del fatto che la vita media del globulo rosso è di tre mesi, la quota di emoglobina cui si lega il glucosio sarà proporzionale alla quantità di glucosio che è circolato in quel periodo. Otteniamo, quindi, una stima della glicemia media in tre mesi. Nei soggetti non diabetici, il livello di emoglobina glicata si

mantiene attorno al 4-7%, che significa che solo il 4-7% di emoglobina è legata al glucosio. Nel paziente diabetico questo valore deve essere mantenuto entro il 7% per poter essere considerato in “buon controllo metabolico”.

Pressione sanguigna: nei diabetici c'è un aumentato rischio di malattia cardiovascolari, quindi il controllo della pressione sanguigna è particolarmente importante, in quanto i livelli elevati di pressione rappresentano già un fattore di rischio. Il controllo della pressione sanguigna può prevenire l'insorgenza di patologie cardiovascolari (malattie cardiache e ictus) e di patologie a carico del microcircolo (occhi, reni e sistema nervoso).

Controllo di lipidi nel sangue: anche le dislipidemie (condizione clinica nella quale sono presenti elevate concentrazioni di lipidi nel sangue) rappresentano un aggiuntivo fattore di rischio per le patologie cardiovascolari. Un adeguato controllo del colesterolo e dei lipidi (HDL, LDL e trigliceridi) può infatti ridurre l'insorgenza di complicanze cardiovascolari, in particolare nei pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare.

L'elevata frequenza di complicanze vascolari impone uno stretto monitoraggio degli organi bersaglio (occhi, reni e arti inferiori). Per questo, è necessario che le persone con diabete si sottopongano a periodiche visite di controllo anche in assenza di sintomi.

1.8 Diagnosi e terapia del diabete

I criteri per la diagnosi del diabete sono:

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

In assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (prelievo eseguito con almeno 8 ore di digiuno)
- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g).

Ai fini diagnostici, non sono utili le misurazioni di:

- glicemia postprandiale;
- insulinemia basale, ovvero le concentrazioni di insulina nel plasma in condizioni di digiuno.

Esistono anche delle situazioni, conosciute come stati di disglycemia, in cui i parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzioni, nonostante non rientrino all'interno dei valori per la definizione di diabete, ma che comunque identificano soggetti a rischio diabete e malattie cardiovascolari. Si parla di Alterata Glicemia a Digiuno (Impaired Fasting Glucose, IFG) per valori di glicemia a digiuno compresi tra 100 e 125 mg/dl, mentre si parla di Ridotta Tolleranza al Glucosio (Impaired Glucose Tolerance, IGT) per valori di glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio per valori compresi tra 140 e 199 mg/dl. Sono queste le situazioni di pre-diabete, le quali indicano l'alta possibilità di sviluppare la malattia diabetica nonostante non presentino una situazione di malattia.

1.8.1 Terapia nel diabete di tipo 1

Nel diabete di tipo 1 la terapia è basata sull'uso di insulina, associata ad una dieta corretta e ad un automonitoraggio della glicemia, riducendo così il rischio di insorgenza di retinopatia e nefropatia diabetica.

La prima insulina esogena utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 1 era di origine animale, ottenuta per estrazione dal pancreas di bovini o suini. Essi infatti presentano un'insulina molto simile a quella umana, differendone, rispettivamente, per tre ed un solo amminoacido, facendo sì che l'insulina suina fosse la più indicata per questo tipo di trattamento. L'insulina estratta dal pancreas suino veniva poi purificata tramite un processo di cristallizzazione; ciò nonostante le differenze di struttura tra i vari tipi di insulina provocava la comparsa di anticorpi anti insulina responsabili di alcune insulino-resistenze e reazioni allergiche da parte di alcuni pazienti.

A partire dagli anni '80 è stato sviluppato un diverso procedimento per la produzione di insulina ottenuta attraverso la trasformazione semisintetica dell'insulina di origine suina. L'insulina ricavata dal maiale viene modificata mediante una reazione chimica che porta alla formazione di insulina monocomponente, identica all'ormone naturale dell'uomo.

Grazie all'ingegneria genetica, la maggior parte dei preparati insulinici è però ottenuta attraverso un processo bio-sintetico inserito in colture batteriche di *Escherichia coli* tramite la tecnica del DNA ricombinante, che porta alla sintesi di insulina partendo dalla sintesi separata di due catene peptidiche legate da ponti disolfuro. Il risultato così ottenuto (detto plasmide ricombinante) viene inserito all'interno del batterio *Escherichia Coli*, che verrà messo, a sua volta, all'interno di bioreattori insieme ad una soluzione nutritiva e in condizioni ambientali idonee. Queste cellule rilasciano l'insulina prodotta nella soluzione, dalla quale verrà poi esclusivamente estratta. L'insulina così ottenuta è molto pura e presenta una struttura molto simile a quella umana.

Tuttavia, la sintesi di insulina tramite l'utilizzo di *Escherichia Coli* presenta numerose controversie: oltre alla difficoltà di assemblaggio delle due catene peptidiche, sono da tenere in considerazione gli elevati costi per la sua purificazione. Utilizzare i lieviti come organismi bio-reattori risulta essere la soluzione migliore.

La ricerca ha fatto sì che venissero sviluppati diversi preparati insulinici, in modo tale da riprodurre al meglio l'azione che esplica nell'organismo e caratterizzati ciascuno da tempo di latenza (intervallo tra somministrazione ed inizio dell'effetto terapeutico ipoglicemizzante), tempo di picco (intervallo tra somministrazione e massimo effetto ipoglicemizzante) e durata d'azione (intervallo tra somministrazione e scomparsa dell'effetto ipoglicemizzante). È possibile distinguere l'insulina in:

1. *INSULINA A BREVE DURATA D'AZIONE*, che presenta tre tipi di analoghi (lispro, aspart, glulisine):

- *insulina ultrarapida*: entra in azione dopo circa 10-15 minuti dal momento dell'iniezione, raggiungendo il picco in circa 30-60 minuti, con durata di circa 4 ore. Queste caratteristiche li rendono ideali per l'assunzione in concomitanza dei pasti; inoltre, l'insulina ultrarapida può essere iniettata per via endovenosa o sottocute;
- *insulina normale*: ha una latenza di circa 30 minuti, raggiungendo il picco in 2-4 ore e la sua attività scompare dopo 4-8 ore. Si usa prima dei pasti per controllare l'iperglicemia che fa seguito all'assunzione di cibo e per abbassare il tasso glicemico quando diventa troppo alto;

2. *INSULINA A DURATA D'AZIONE INTERMEDIA*, come:

- *insulina Nph*: contiene la protamina, che ne rallenta l'azione, facendo sì che la latenza duri circa 2-4 ore, raggiungendo il picco dopo 6-8 ore dall'iniezione con durata complessiva di circa 12-15 ore. Solitamente due iniezioni al giorno permettono un sufficiente controllo glicemico;

3. *INSULINA A LUNGA DURATA D'AZIONE*, che presenta tre tipi di analoghi (glargine, detemir, insulina lispro protamina):

- *insulina lenta*: contiene lo zinco, è simile all'insulina NpH, dalla quale si diversifica per la durata complessiva, che è di circa 18-24 ore;
- *insulina ultralenta*: rispetto alla precedente contiene una quantità maggiore di zinco, che ritarda la sua azione: latenza per 4-6 ore ed il picco sale ad 8-15 ore, mentre la

scomparsa rimane uguale. Per questo motivo basta una sola iniezione di insulina ultralenta al giorno, associandola a piccole dosi di insulina rapida;

- *insulina glargine*: è un analogo dell'insulina umana ultralenta, con latenza di circa 4-6 ore, durata più di 24 ore e, dato caratterizzante di questa insulina, picco totalmente assente. Ciò si traduce in un'attività costante durante tutta la sua durata. A volte, basta una sola iniezione al giorno per ottenere un buon controllo glicemico;

4. **BIFASICA O INTERMEDIA**, ossia miscele di diverse insuline, formata la maggior parte delle volte da insulina NpH e normale. Hanno una latenza di circa 30 minuti, una durata di circa 18-24 ore ed un tempo di picco variabile in base al rapporto insulinico costituente la miscela.

Tipo di insulina	Inizio	Picco	Durata d'azione
<i>Ad azione rapida</i>			
Insulina umana regolare (Actarapid, Humulin)	30-60 min	2-3 h	5-8
<i>Analoghi ad azione rapida</i>			
Lispro (Humalog), Aspart (Novorapid)	5-15 min	30-90 min	5 h
<i>Ad azione intermedia</i>			
Insulina umana NPH	2-4 h	4-10 h	10-16 h
Insulina umana Lenta	2-4 h	4-12 h	12-18 h
<i>A lunga durata d'azione</i>			
Insulina umana ultralenta	6-10 h	10-16 h	18-24 h
<i>Analoghi ad azione ritardata</i>			
Glargine	2-4 h	Senza picco	20-24 h

Tabella 1.2 Farmacocinetica delle insuline attualmente disponibili (Da **TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 1**, di A. Tengo e D. Bruttomesso)

Ovviamente, diversi sono i parametri messi in gioco per capire quanta e quale insulina utilizzare. La produzione di insulina fisiologica è pari a 0,2-0,5 U/Kg. Nei pazienti obesi, diabetici e insulino resistenti, la secrezione di insulina può aumentare fino a 4 volte rispetto a quella fisiologica. Si cerca quindi di mimare l'andamento fisiologico dell'insulinemia di una persona sana (ossia la quantità di insulina nel sangue) caratterizzata da un livello basale e da dei picchi in concomitanza coi pasti. Questo andamento viene riprodotto combinando insulina ad azione rapida con insulina ad

azione lenta, le quali servono rispettivamente per gestire l'aumento della glicemia e per la gestione della produzione di glucosio in condizioni di digiuno. Questo modello di terapia noto come "bolo-basale", è realizzabile sia con trattamento multiiniettivo sia con l'infusione sottocutanea continua mediante microinfusore, che verranno descritti in seguito.

Trapianto di Pancreas e di Isole pancreatiche

Il trapianto di pancreas e di rene è consigliato nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 con un'insufficienza renale cronica: il trapianto permette di migliorare le aspettative di vita del paziente e può contribuire a rallentare il progredire della malattia e di ciò che ne consegue (complicanze cardiovascolari, complicanze vascolari).

Il trapianto di pancreas può essere effettuato su quei pazienti nei quali è conservata una certa funzionalità renale, con complicanze croniche in continuo progredire e affetti da una grande instabilità glicemica.

Il trapianto di isole pancreatiche viene effettuato, invece, nel momento in cui non sia possibile effettuare un trapianto di pancreas. Si può dire quindi che le indicazioni cliniche rimangono le stesse del pancreas, con l'eccezione del verificarsi di complicanze cardiovascolari, caso in cui non è possibile effettuare il trapianto di pancreas.

I primi trapianti di pancreas sono stati eseguiti in America a metà degli anni '60 (in Italia i primi casi di trapianto si sono verificati nel 1992). La maggior parte dei pazienti in America ha effettuato il trapianto combinato di pancreas e rene (dovuto a insufficienza renale cronica), la maggior parte delle volte provenienti da donatori cadavere, risolvendo così la dipendenza del paziente dal trattamento insulinico e dal trattamento dialitico.

Come detto sopra, in Italia questo tipo di trapianto è arrivato più tardi. A Dicembre 2012 questi trapianti risultano essere stati circa 1200, di cui circa il 70-80% rappresentano i trapianti combinati di pancreas e rene. La sopravvivenza dei pazienti in caso di trapianto (sia combinato, sia isolato) è superiore al 95% a un anno dal trapianto e superiore all'80% a cinque anni dal trapianto. L'emivita del pancreas trapiantato è risultata essere di circa 14 anni nel caso di trapianto combinato pancreas e rene e di 7 anni in caso di pancreas isolato o dopo rene.

Il trapianto combinato di pancreas e rene garantisce una miglior aspettativa di vita rispetto ai pazienti diabetici in lista d'attesa e a quella del trapianto di rene da cadavere. In uno studio effettuato su circa 13000 pazienti, il rischio di mortalità a 5 anni, considerato uguale a 1 nei soggetti in dialisi, è risultato essere molto più basso in caso di trapianto combinato (0,40) e di trapianto di solo rene da donatore cadavere (0,75). Tuttavia, questo tipo di trapianto presenta delle controindicazioni: infatti sui pazienti con insufficienza renale cronica, i rischi maggiori sono dovuti

alla terapia antirigetto, con conseguente infezione o neoplasia. Grazie al progredire della ricerca però, questi rischi, ad oggi, risultano contenuti: in uno studio eseguito su più di 9000 pazienti, è stato riscontrato che la mortalità nei primi 90 giorni dal trapianto era pari a 3,6, 2,3 e 1,5% rispettivamente nel trapianto combinato, pancreas dopo rene e pancreas isolato. Va comunque sottolineato quanto detto prima, ovvero che la sopravvivenza è comunque molto più elevata nel trapianto combinato pancreas e rene piuttosto che nei pazienti non trapiantati.

1.8.2 Terapia nel diabete di tipo 2

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, nella maggior parte dei casi il trattamento consiste nel cambiamento del proprio stile di vita. Oltre che ad un adeguato regime alimentare (ricco di fibre e povero di grassi saturi e proteine) e ad una regolare attività fisica, la terapia si avvale, nel caso in cui ci sia un peggioramento della malattia o nel caso in cui essa non venga diagnosticata nei tempi giusti, di diverse classi di farmaci per abbassare il livello della glicemia e per stimolare la secrezione di insulina. I farmaci utilizzati sono glinidi, sulfoniluree, glitazoni, biguanidi e inibitori dell'alfa-glucosidasi e, se necessario, l'insulina.

- *Sulfoniluree*: favoriscono la depolarizzazione di membrana bloccando i canali del potassio. L'entrata degli ioni calcio favorisce la secrezione di insulina stimolando le cellule beta del pancreas. Sono farmaci che possono causare gravi crisi ipoglicemiche se non utilizzati a modo e sono sconsigliati in gravidanza, in caso di malattie renali o in caso di obesità.
- *Glitazoni*: sono farmaci che favoriscono la produzione di glucosio da un composto non glucidico (processo di gluconeogenesi) e sono in grado di aumentare la sensibilità all'insulina. Non è indicata per pazienti obesi, dal momento che il farmaco ha come controindicazione la ritenzione idrica.
- *Biguanidi*: questi farmaci sono indicati per la cura dei pazienti obesi. Essi non determinano un aumento di rilascio di insulina, bensì sensibilizzano i tessuti periferici diminuendo la gluconeogenesi (fa parte di questa famiglia la *metmorfin*).
- *Inibitori dell'alfa-glucosidasi*: sono farmaci che agiscono inibendo l'attività dell'enzima alfa-glucosidasi, il quale è deputato alla conversione del glicogeno in glucosio. Questi inibitori rallentano l'assorbimento dei carboidrati e degli zuccheri complessi; così facendo, la risposta insulinica si sincronizza meglio con l'aumento dei valori di glicemia.

Per quanto riguarda la linea farmacologica da seguire, essa varia in base al quadro glicometabolico del paziente (Linee Guida ESC/EASD, 2007):

- Pazienti con iperglicemia a digiuno: le classi di farmaci indicate sono biguanidi, sulfoniluree ad azione prolungata, glitazioni ed insulina a lunga durata d'azione;
- Pazienti con iperglicemia post-prandiale: le classi di farmaci indicate sono inibitori dell'alfa-glucosidasi, sulfoniluree ad azione rapida, glinidi ed insulina rapida;
- Pazienti con resistenza all'insulina: le classi di farmaci indicate sono biguanidi, glitazioni e inibitori dell'alfa-glucosidasi;
- Pazienti con ridotta produzione di insulina: le classi di farmaci indicate sono glinidi, insulina e sulfoniluree.

Chirurgia Bariatrica

La chirurgia bariatrica consiste nel trattamento chirurgico nei pazienti affetti da obesità. Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione per pazienti adulti (età compresa tra i 18 e i 65 anni), con indice di massa corporea ≥ 35 affetti da diabete di tipo 2 in cui sia insoddisfacente la risposta alla terapia medica. I pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico di questo tipo necessitano di sorveglianza medico-nutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo.

Il post-operatorio determina:

- un netto miglioramento della glicemia nella maggior parte di casi;
- consente di mantenere uno stabile calo ponderale, che gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento della sensibilità insulinica;
- allungamento e miglioramento della vita del paziente.

Un paziente sottoposto a chirurgia bariatrica deve essere sottoposto a controlli trimestrali nel primo anno dopo l'intervento ed in seguito almeno 1 volta all'anno per tutta la vita.

1.8.3 Dieta, Esercizio fisico, Educazione Terapeutica

Come detto finora, la sola terapia insulinica non è sufficiente: dieta, alimentazione ed educazione terapeutica sono di fondamentale importanza per il funzionamento terapeutico. L'attività fisica svolta regolarmente, oltre a mantenere controllato il peso, può aiutare a ridurre il livello della glicemia (il fisico sotto sforzo utilizza come fonte energetica il glucosio), aumentando la sensibilità insulinica. Il paziente dovrà quindi imparare a monitorare frequentemente la glicemia ed a somministrarsi l'insulina in funzione dei valori glicemici misurati. È chiaro dunque che l'educazione terapeutica è di vitale importanza per riuscire a convivere in maniera ottimale con la malattia.

In pazienti con diabete mellito di tipo 1 diagnosticato da 1 ai 15 anni, la somministrazione di insulina 3 volte al giorno associata ad un monitoraggio continuo della glicemia, ad un'adeguata

attività fisica e ad una dieta calibrata, ha determinato una diminuzione della progressione della retinopatia di circa il 76% rispetto a quei pazienti che effettuano 1-2 somministrazioni al giorno di insulina con monitoraggio della glicemia 1 volta al giorno dopo 6,5 anni di trattamento (NEJM, 2000). Gli stessi risultati sono stati ottenuti per la nefropatia.

1.9 Epidemiologia e Costi del diabete

Nei soli ultimi dieci anni si contano 800 mila diabetici in più (in Italia), in virtù del fatto che l'età di sopravvivenza media sta aumentando. Si sta quindi assistendo ad un'epidemia mondiale di diabete, soprattutto nei Paesi industrializzati, con una prevalenza che arriverà a coinvolgere 438 milioni di adulti nel 2030, dagli oltre 284 milioni nel 2010.

In America, secondo il Centro per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), quasi 24 milioni di americani hanno il diabete. Questo dato rappresenta circa l'8% della popolazione statunitense; la maggior parte di questi individui è affetta da diabete di tipo 2, risultato di una pessima alimentazione e di una mancanza di attività fisica, cui vanno aggiunte circa 57 milioni di persone con prediabete.

Attualmente, in Italia, invece, vivono almeno tre milioni di persone con diabete, cui si aggiunge una quota di persone, stimabile in circa un milione, che, pur avendo la malattia, non ne è a conoscenza. Inoltre, si evidenzia un gradiente Nord-Sud: nella provincia di Bolzano si registra il valore più basso (2%), mentre in Basilicata quello più alto (8%). La prevalenza cresce con l'età: nella fascia 50-69 anni quasi una persona su otto (12%) ha dichiarato di avere una diagnosi di diabete. Risulta, inoltre, più diffuso tra gli uomini (6%), nelle persone senza alcun titolo di studio o con la sola licenza elementare (15%), in quelle con molte difficoltà economiche percepite (9%) e nelle persone sovrappeso (7%) e obese (14%).

Si può dire che il diabete mellito sia tra le maggiori cause di morte, la più comune causa di amputazioni non traumatiche e la più comune causa di cecità.

L'epidemia del diabete ha anche importanti risvolti economici: in Italia i diabetici sono responsabili di un consumo di risorse sanitarie (costi diretti) 2,5 volte superiori rispetto a quello delle persone non diabetiche di pari età e sesso. Ogni anno ci sono in Italia più di 70000 ricoveri per diabete principalmente causati da complicanze quali ictus cerebrale e infarto del miocardio, con un elevato costo procapite pari a 3348 € l'anno per paziente (contro gli 831 € del paziente non diabetico).

Il costo del trattamento delle complicanze è particolarmente elevato: nel 2010 il diabete ha determinato il 10-15% dei costi dell'assistenza sanitaria in Italia. L'impatto sociale del diabete si avvia, quindi, a essere sempre più difficile da sostenere per la comunità in assenza di un'efficace prevenzione. Inoltre esso è destinato a diventare la causa maggiore di disabilità e mortalità nei

prossimi vent'anni: l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha quindi inserito il diabete tra le patologie croniche su cui maggiormente investire per la prevenzione, dato il crescente peso assunto da questa patologia anche nei Paesi in via di sviluppo e vista la possibilità di attuare misure preventive efficaci e di basso costo.

Nel 2010 la spesa per il trattamento dei pazienti diabetici è stata stimata attorno all'11,6% della spesa sanitaria mondiale; Francia, Germania, Spagna e Regno Unito rappresentano circa il 50% della spesa europea. L'entità del costo della malattia diabetica è notevolmente variabile da Paese a Paese, ma comunque sempre riconducibile a tre voci ben definite:

- costi diretti: includono tutti i costi relativi direttamente alle prestazioni sanitarie erogate dal Servizio Sanitario
- costi indiretti: quei costi riferiti alla perdita di produttività (causata da disabilità temporanea o permanente, pensionamento anticipato, mortalità prematura)
- costi intangibili: costi riferiti a quelle situazioni di alterazione della qualità di vita imputabili in modo diretto o indiretto alla malattia (depressione, ansia, ecc)

Sono stati effettuati numerosi studi, spesso con metodologie diverse ma tutti scientificamente rigorosi, per valutare l'entità dei costi sostenuti dai Servizi Sanitari per la cura e il controllo della malattia diabetica e delle sue complicanze croniche.

La formazione del maggior costo appare correlata a tre eventi fondamentali:

- comparsa del diabete di tipo 2 in soggetti ritenuti a rischio (obesità, familiarità);
- l'incidenza dei quadri clinici riferibili alle complicanze croniche del diabete, sia microvascolari (dei quali fa parte l'insufficienza renale, economicamente molto pesante), sia macrovascolari (come il Piede diabetico), i quali comportano il ricovero ospedaliero ad alta intensità di cura e un successivo follow-up intensivo;
- il costo dei farmaci, che risulta essere molto maggiore nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici (il maggior costo è dovuto ai farmaci ad attività cardiovascolare).

Visti quindi gli elevati costi sanitari che conseguono al trattamento di un paziente diabetico, è conveniente trovare una soluzione che, oltre a ridurre la spesa sanitaria nazionale, migliori la qualità di vita del paziente: questo è l'obiettivo che si pone la telemedicina.

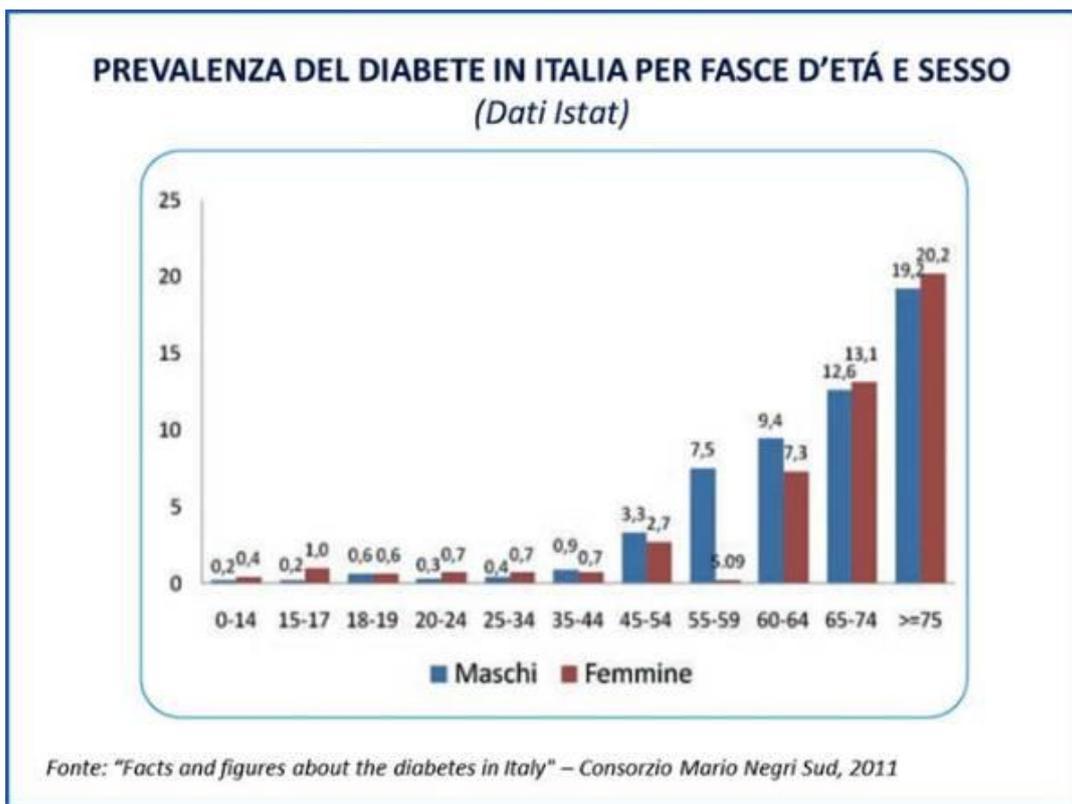


Figura 1.2 Prevalenza del Diabete in Italia per fasce d'età e sesso

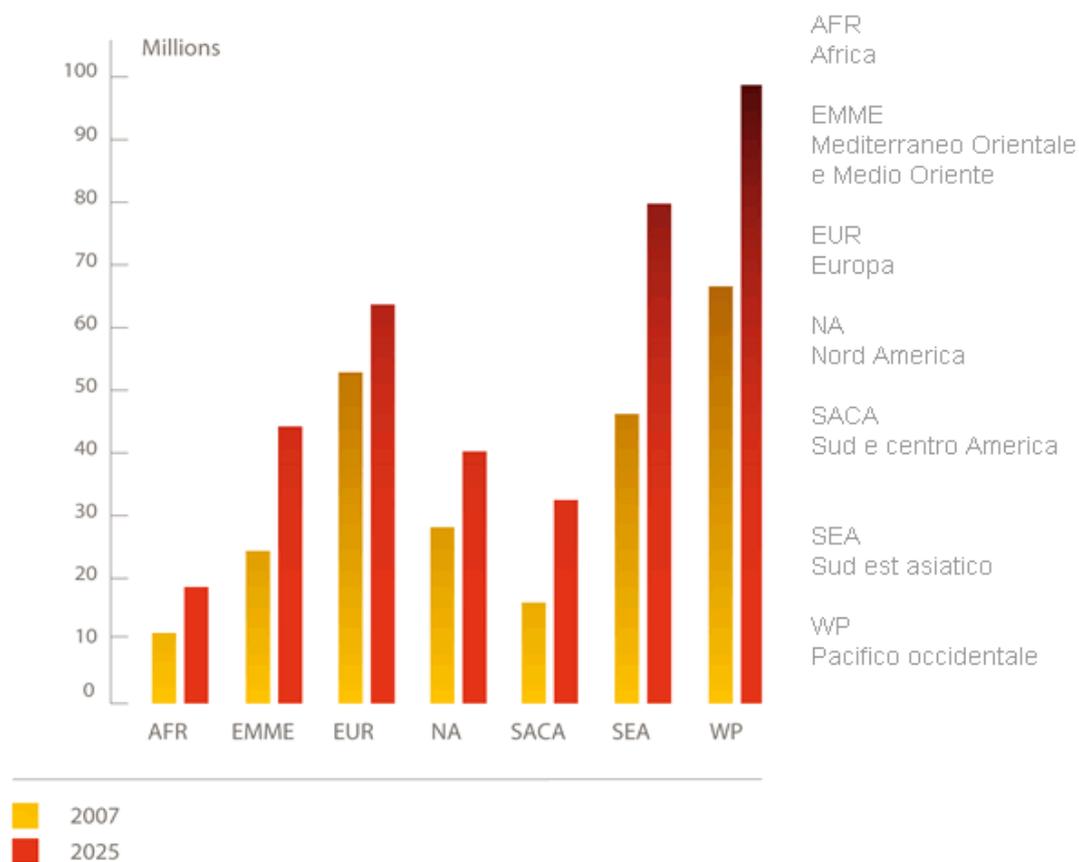


Figura 1.3 Numero di persone con diabete raggruppate per età (20-29 anni) e per regione

Capitolo 2

Dispositivi medici per la gestione del paziente diabetico

2.1 Dispositivi per l'automonitoraggio della glicemia

Per facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici e per evitare le complicanze dovute al diabete è necessario che l'autocontrollo della glicemia diventi parte integrante della gestione della malattia, oltre ai soliti trattamenti farmacologici e insulinici.

I sistemi a disposizione per la misurazione della glicemia si possono classificare principalmente in:

- penne e lancette pungidito;
- strisce reattive;
- glucometri;



Figura 2.1 Penna pungidito



Figura 2.2 Glucometro con strisce reattive

Uno degli obiettivi principali nel trattamento di gestione del diabete è quello di mantenere la glicemia entro l'intervallo di normalità nelle 24 ore. È quindi necessario tenere monitorata la glicemia attraverso una serie di operazioni dette "di automonitoraggio" in quei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e da diabete di tipo 2 insulino-trattati.

Fino agli anni '50 la terapia consisteva solo nell'iniezione di insulina accompagnata da una dieta equilibrata e da attività fisica regolare. Verso gli anni '80 si hanno notevoli sviluppi in questo senso; grazie allo sviluppo tecnologico è stato possibile creare i primi dispositivi che consentivano al paziente di monitorare più volte al giorno i propri livelli glicemici nel sangue (Self-Monitoring Blood Glucose). Con questi dispositivi è possibile misurare la glicemia in tempi molto brevi: si preleva una goccia di sangue da un polpastrello utilizzando il pungidito, dopodiché la goccia di sangue viene posta su una striscia reattiva del glucometro che, con tempi che variano dai 5 ai 10 secondi, riporteranno il valore della glicemia. La frequenza di monitoraggio della glicemia non è fissa, seppure sarebbe opportuno effettuarla almeno 3-4 volte al giorno, prima dei pasti e prima di dormire. In base ai valori misurati è possibile regolare l'iniezione di insulina e l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti. Nonostante i benefici che hanno portato questi strumenti, sussistono ancora grandi limiti: primo fra tutti, il fatto che il solo SMBG non individua eventuali episodi di iperglicemia o di ipoglicemia verificatesi in tutto l'arco della giornata, dovuti a dieta, attività fisica

e alla terapia farmacologica seguita. A questo, si aggiunge il dover effettuare più prelievi durante tutta la giornata, rendendo quindi questi dispositivi invasivi. Appare evidente come l'aumento della frequenza di misura della glicemia influenzi in maniera positiva la terapia del diabete.

2.2 Microinfusore e terapia multiiniettiva

La terapia insulinica multiiniettiva (MDI), effettuata tramite siringhe o penne da insulina, prevede la somministrazione di insulina ogni qualvolta ce ne sia bisogno: si fanno iniezioni di insulina rapida o ultrarapida ai pasti, mentre si somministra insulina ad azione intermedia o lenta per coprire i periodi di digiuno. A tutto ciò, vanno aggiunte quelle iniezioni di insulina da effettuare in seguito a valori glicemici troppo alti (verificatisi, ad esempio, in seguito alla merenda). Tale terapia richiede di effettuare dai 4 ai 10 prelievi al giorno dal polpastrello per controllare i livelli glicemici.

L'infusione insulinica sottocutanea con microinfusore (CSII) è una terapia nata agli inizi degli anni '60. Nonostante la grande importanza del controllo glicemico, questo tipo di terapia venne inizialmente abbandonata, a causa delle elevate dimensioni del microinfusore (grande quasi quanto uno zaino). È solo a partire dall'inizio degli anni '90 che si sono cominciati a sviluppare microinfusori via via sempre più piccoli. Il microinfusore, oggi, è un piccolo dispositivo in grado di somministrare insulina, tramite un'apposita siringa e collegato al tessuto sottocutaneo addominale mediante un tubicino di plastica. I microinfusori possono essere pensati come dei piccoli computer, i quali sono in grado anche di emettere un allarme acustico nel momento in cui si verifica un malfunzionamento; sono dotati di una batteria con autonomia variabile da due settimane a due mesi. La principale caratteristica dei microinfusori consiste nel fatto che l'insulina è somministrata in modo continuo nelle 24 ore con quantità variabile in base alle esigenze dell'individuo: per questo motivo è il modello che più si avvicina alla secrezione fisiologica di insulina. Inoltre, l'uso di analoghi al posto di insulina normale aumenta i vantaggi metabolici legati alla CSII. Anche quando

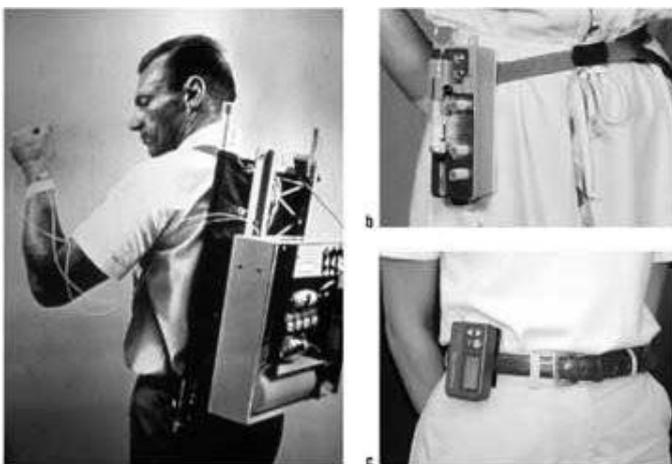


Figura 2.3 Microinfusore degli anni '60

si utilizza il microinfusore è necessario monitorare i livelli glicemici nell'arco della giornata. Questa terapia è indicata per quei pazienti in cui la terapia multiiniettiva fallisce, a causa del costo ingente del CSII. Il set di infusione del microinfusore deve essere sostituito ogni 2-3 giorni, in modo tale da non incorrere in un'infezione.



Figura 2.4 Microinfusore di ultima generazione

2.3 Sistemi per il monitoraggio continuo del diabete

I sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) sono stati messi sul mercato a partire dai primi anni del 2000 e sono risultati essere di grande interesse per diversi motivi legati alla messa a punto e all'ottimizzazione della terapia del diabete (riducono al minimo l'invasività della procedura e rilevano in tempo reale eventuali anomalie), così come per le applicazioni on-line, come il cosiddetto "pancreas artificiale" o per eventi di ipo/iperglicemia. La maggior parte dei sensori CGM espellono, tramite un elettrodo ad ago, il glucosio ossidasi e risultano quindi essere invasivi, seppure in minima parte. Il sistema di monitoraggio continuo della glicemia permette di misurare costantemente 24 ore su 24 livelli glicemici per mezzo di un sensore glicemico inserito sottocute a livello addominale. Una volta rilevati i valori per mezzo di un trasmettitore wireless vengono inviate queste informazioni al monitor, facilmente indossabile dal paziente in cintura. La maggior parte dei dispositivi sono dotati di sistemi di allarme che segnalano quando i livelli di glicemia escono dai normali intervalli di valori.

Occorre sottolineare però che i dispositivi CGM non rappresentano ancora una valida soluzione alla sostituzione totale dei SMBG.

Negli ultimi dieci anni sono stati proposti anche metodi non invasivi per il monitoraggio continuo del glucosio. Per cui, i dispositivi CGM, da un punto di vista tecnologico, possono essere suddivisi in due categorie: dispositivi minimamente invasivi e dispositivi non invasivi.



Figura 2.5 Sistema per il monitoraggio continuo della glicemia

2.3.1 Dispositivi minimamente invasivi

Questi dispositivi devono il loro nome al fatto che il sensore del glucosio non misura il livello dello zucchero nel sangue capillare ma nel fluido interstiziale (ritenuta una misurazione migliore e più attendibile), ovvero nel liquido che si trova tra una cellula e l'altra dell'organismo, dove le sostanze nutritive, tra cui il glucosio stesso, diffondono dal vaso sanguigno prima di essere assorbite dalle cellule stesse. In generale, i dispositivi minimamente invasivi sono costituiti da:

- un sensore impiantato nel sottocute, solitamente nel braccio o nella zona addominale;
- un dispositivo di visualizzazione indossabile, come ad esempio un piccolo monitor che può essere fissato al polso;
- un dispositivo tascabile di memorizzazione ed elaborazione, che può comunicare col sensore e col display via cavo o con tecnologia wireless.

La misura ottenuta da questi dispositivi non è però una misura di glicemia reale, dovuta dal fatto che il sensore misura un segnale grezzo (generalmente una corrente in mA) prodotto dalla reazione enzimatica della glucosio-ossidasi, segnale che è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sito dove il sensore è posizionato. È quindi necessaria per questi dispositivi una procedura di calibrazione per convertire la misura di concentrazione nell'interstizio in una stima della concentrazione di glucosio nel plasma.

2.3.2 Dispositivi non invasivi

I dispositivi non invasivi per il monitoraggio continuo del glucosio (NI-CGM) rappresentano una nuova e interessante frontiera. Negli ultimi anni, nonostante siano ancora in fase di sviluppo, sono stati proposti alcuni dispositivi multi-sensore per CGM, i quali sfruttano fenomeni di misura di diversa natura rispetto ai dispositivi minimamente invasivi. Infatti mentre questi ultimi sfruttano le informazioni interstiziali per la misura della glicemia, i dispositivi non invasivi usano diverse tecniche di misura transcutanea, tra cui tecniche di irradiazione del tessuto, analisi delle radiazioni assorbite e di scatter e metodi ottici come le radiazioni infrarosse. La stima dei livelli di glucosio viene ottenuta quindi combinando questi segnali attraverso un modello matematico che richiede una fase di calibrazione iniziale sfruttando una glicemia di riferimento del campione (Reference Blood Glucose). Nonostante siano stati ottenuti risultati molto promettenti, specialmente nei volontari ricoverati in ospedale, attualmente la precisione di questi sensori CGM non è ottima, risentendo di alcune interferenze ambientali e fisiologiche. Tuttavia, sono comunque dei validi supporti ai

dispositivi pungidito in quanto possono aiutare notevolmente il paziente diabetico a prevenire il verificarsi di eventi critici, come l'ipoglicemia.

Una delle maggiori difficoltà incontrate nello sviluppo di questi dispositivi consiste nel fatto che essi interagiscono con molteplici fattori ambientali e fisiologici, come per esempio la perfusione sanguigna, le variazioni di temperatura e la sudorazione (fonte molto comune di disturbi nella normale vita quotidiana) che agiscono come fattori di disturbo. Per questo motivo, recentemente è stato proposto un approccio diverso che mira a combinare più sensori all'interno dello stesso dispositivo per rilevare e compensare quei disturbi responsabili dell'inaccuratezza dei NI-CGM.

Per la misurazione del glucosio tramite i dispositivi NI-CGM è necessario servirsi di opportuni modelli matematici con l'obiettivo finale di stimare la glicemia in modo non invasivo: nello specifico, si utilizza il modello black box, il quale descrive il sistema in esame in termini di ingressi (canali misurati dal dispositivo non invasivo), uscita (valori stimati di glucosio) e funzione di trasferimento. Una volta fissata la struttura di questo modello, ad esempio, con un modello di regressione lineare multivariata, esistono diverse tecniche per la stima dei livelli glicemici: Partial Least Squares (PLS), Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO).

Al fine di essere utilizzabile a livello individuale, la combinazione "Modello + Multisensore" è calibrata utilizzando più valori di glicemia di riferimento misurato dal paziente con il pungidito.

2.3.3 Punti di forza dei sensori CGM

I dispositivi CGM hanno il vantaggio di fornire sia al medico curante sia al paziente informazioni molto più dettagliate e precise rispetto a quelle fornite dal glucometro. La possibilità di avere l'andamento glicemico in tempo reale e l'informazione sul trend attuale migliora notevolmente la terapia, come, ad esempio, nell'aggiustamento della dieta e nel dosaggio dell'insulina. Non meno importante è il fatto che questi dispositivi sono anche in grado di generare allarmi visivi e acustici, qualora il livello di glicemia superi le soglie del range di normalità. Inoltre, la grande mole di dati a disposizione può essere usata non solo per avvertire di una eventuale anomalia glicemica, ma anche per cercare di prevenirla, generando un segnale di allerta con un anticipo di circa 30 minuti.

Tuttavia, al paziente è richiesta una maggiore conoscenza degli aspetti fisiologici legati alla patologia e degli aspetti tecnologici riguardanti l'uso del dispositivo. Va infatti ricordato che il segnale misurato è proporzionale al glucosio nell'interstizio e non nel plasma: il glucosio nell'interstizio si presenta come una versione distorta del glucosio plasmatico, dove la distorsione del segnale consiste in uno shift orizzontale dovuto al ritardo fisiologico con cui il glucosio diffonde dal plasma all'interstizio e in uno shift verticale dovuto al deterioramento nel tempo.

Una interessante applicazione dei sensori CGM riguarda il riconoscimento anticipato di episodi critici come ipoglicemia mediante tecniche di predizione. L'avvento dei nuovi dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia ha reso possibile lo sviluppo di nuove tecniche per la cura del diabete: alcuni dispositivi ad oggi in commercio sono dotati di alcuni algoritmi di predizione in grado di rilevare i trend degli ultimi campioni generando un allarme sulla base del valore di glicemia predetto.

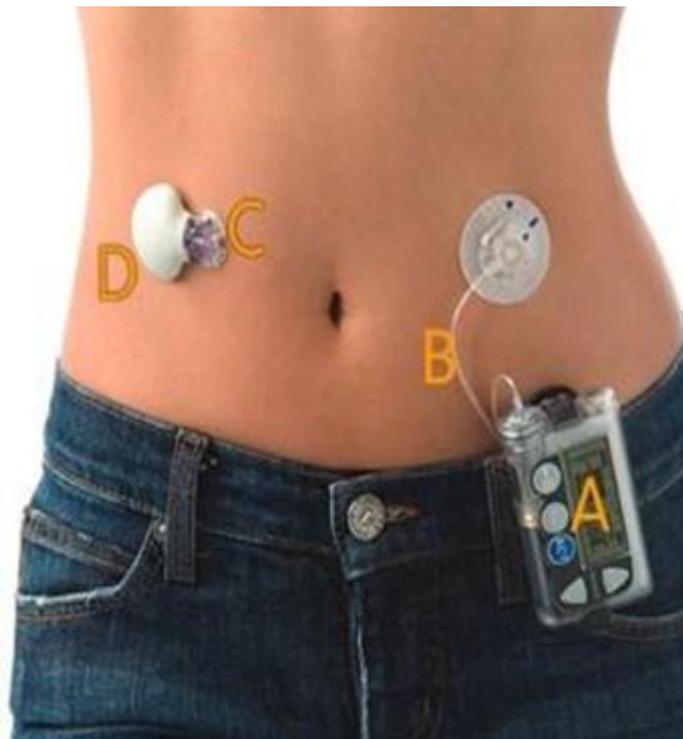


Figura 2.6 Sistema integrato: microinfusore + sensore per la glicemia

- A. Pompa da insulina e ricevitore CGM**
- B. Set da infusione**
- C. Sensore**
- D. Trasmettitore**

Il sistema Pancreas artificiale

Questo rappresenta il più importante dispositivo per pazienti che richiedono il monitoraggio continuo del glucosio: grazie all'avanzamento tecnologico che ha permesso di ridurre sempre più la grandezza delle pompe insuliniche, è stato possibile integrare i sensori di monitoraggio continuo del glucosio con il microinfusore. Un pancreas artificiale è composto da 3 parti:

- un sensore di glucosio continuo, che legge in tempo reale i valori glicemici;
- una pompa insulinica ;

- un telefono cellulare, contenente l’algoritmo di controllo che traduce i dati del sensore del glucosio determinando la quantità di insulina da rilasciare.

Il problema principale dei sistemi di pancreas artificiale è che i sensori per il monitoraggio continuo della glicemia non sono in grado di misurare correttamente l’andamento glicemico nell’arco della giornata in quanto il segnale misurato è affetto da errore. Questo comporta un’errata informazione al pancreas artificiale, il quale, ad esempio, non cessa l’iniezione di insulina nel caso in cui venga misurato un valore più alto rispetto a quello reale, causando un ulteriore abbassamento glicemico nel paziente. Ciò vuol dire che l’algoritmo di controllo che comanda il pancreas artificiale viene inevitabilmente influenzato dal valore errato misurato dal sensore, che alimenta il pancreas.



Figura 2.7 Pancreas artificiale:
A. Microcomputer
B. Infusore Insulinico
C. Sensore di Monitoraggio Continuo
D. Rilevatore

Presso il Dipartimento di Ingegneria dell’Informazione dell’Università degli Studi di Padova è stata messa a punto un’architettura, detta “*sensore smart*”, nella quale sono stati elaborati gli algoritmi di controllo che migliorano la qualità del segnale prodotto dal sensore CGM commerciale. L’ingegnere Giovanni Sparacino, Vice-Direttore della “Scuola di Dottorato in Ingegneria dell’Informazione dell’Università di Padova, ha spiegato, nella conferenza tenutasi il 20 Ottobre 2014 a Padova, come è stato sviluppato l’algoritmo di controllo in questione.

In sostanza, tutti i dati raccolti dal sensore e la quantità di insulina infusa nel paziente vanno a definire una sorta di modello matematico, che predice il valore della glicemia a cui si vuole arrivare

e che viene memorizzato poi dall'algoritmo. Sulla base di questa predizione, l'algoritmo calcola tutte le infusioni di insulina da fare in un arco di tempo di 4 ore per arrivare a quel target predetto. Ovviamente però non ci si può affidare a previsioni troppo lunghe nel tempo, in quanto meno si va avanti nel tempo, più affidabile sarà il sistema. Questo algoritmo calcolerà quindi tutte le varie infusioni da fare nel giro di 4 ore, per poi effettuare solo la prima infusione, dopo la quale arriverà una nuova misura di glucosio e quindi verrà ricalcolata nuovamente l'infusione di insulina da fare e così via. Visto il potenziale di questi algoritmi, l'Università di Padova ha, nel 2009, il primo soddisfacente contatto con un'azienda leader nel settore, la *Dexcom*, la quale ha finanziato per la prima volta una posizione di ricercatore per il triennio 2014-2017 presso l'ateneo con un supporto economico totale a carico dell'azienda privata. Oltre quindi alla gratificazione economica, va aggiunto il fatto che un sensore prodotto da *Dexcom*, equipaggiato con gli algoritmi sviluppati dai ricercatori di Padova, nel 2014 è diventato un nuovo sensore, che prende il nome di *G4 Advanced Processing*, in cui grazie ai soli algoritmi l'errore di misura è sceso dal 13% al 9%.



Figura 2.8 Dexcom G4 Platinum

Come quanto detto dalla dottoressa Daniela Bruttomesso, Dirigente medico presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e coordinatrice del Gruppo di Studio italiano tecnologia e diabete, il lavoro svolto presso l'Università di Padova ha permesso di dimostrare la superiorità del pancreas artificiale rispetto alla terapia tradizionale costituita dal sistema pompa-sensore (migliore terapia oggi disponibile). A lungo termine ciò significa una riduzione del rischio di comparsa delle complicanze croniche del diabete. Dato che l'algoritmo di controllo è all'interno di un telefono cellulare in grado di comunicare via bluetooth col sistema pompa+sensore, è stato possibile svolgere gli studi in

ambito extra ospedaliero. Il primo studio della durata di 48 ore è stato condotto contemporaneamente a Padova e a Montpellier in due pazienti ed ha dimostrato come l'uso del cellulare come piattaforma per un pancreas artificiale indossabile sia fattibile. Per cui, la ricerca in questo campo è progredita: sono stati svolti degli studi su un numero maggiore di pazienti e per un periodo più lungo delle sole 48 ore. Il pancreas artificiale è stato usato per 5 giorni consecutivi e confrontato col sistema tradizionale pompa+sensore per la stessa durata di tempo: il primo ancora una volta ha dimostrato la sua superiorità sia nel migliorare la glicemia nell'arco della giornata, sia nel ridurre le ipoglicemie. Visti i risultati, l'arco di tempo di utilizzo del pancreas è stato aumentato fino a 2 mesi a casa del paziente. Ovviamente questi studi sono ancora in atto, nonostante i risultati preliminari siano molto buoni, sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista del paziente.

Lenti a contatto per la misura della glicemia

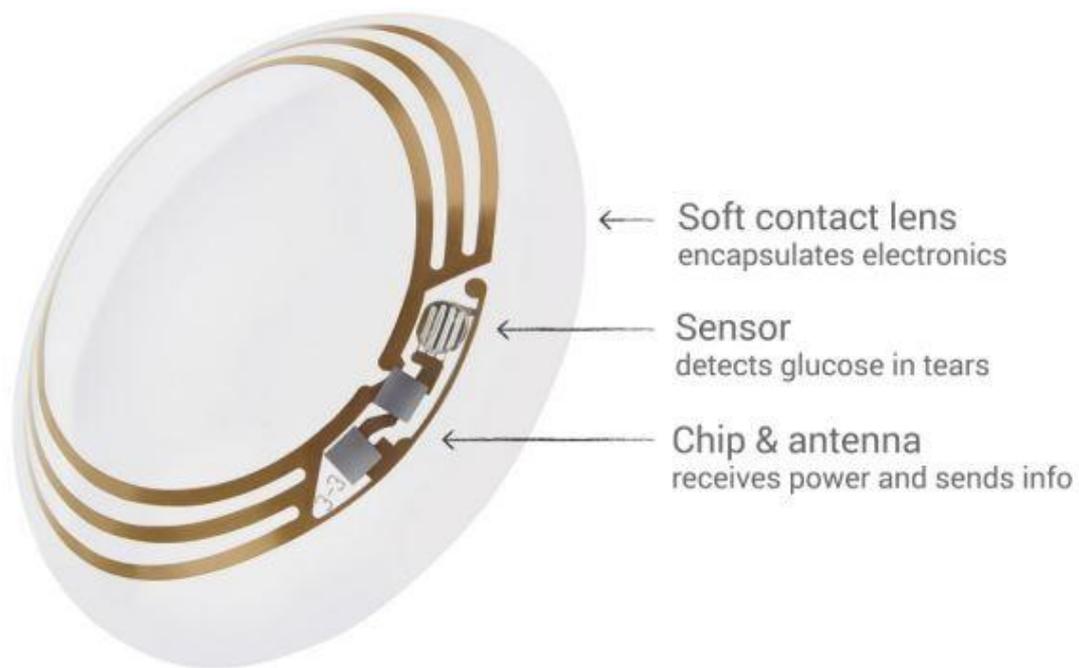


Figura 2.9 Lente a contatto per la misura della glicemia di Google

Le lenti a contatto per la misura della glicemia sono un progetto presentato lo scorso Gennaio 2014 da Google, azienda che ha già dominato nel campo dell'informatica, degli smartphone e dei dispositivi indossabili.

L'azienda ha deciso di buttarsi nel campo medico-scientifico, presentando questo prototipo di lente a contatto in grado di misurare la glicemia analizzando le lacrime oculari e comunicando eventuali

scompensi glicemici. Le lacrime umane contengono una grande varietà di lipidi, proteine, soluti organici (come glucosio) ed una grande varietà di elettroliti inorganici.

In questo caso, la misura della glicemia è possibile grazie ad un micro sensore di glucosio (dell'ordine di grandezza inferiore al millimetro) e ad un piccolo chip wireless incorporati fra due strati morbidi di materiale per lenti a contatto. Grazie al wireless le lenti saranno in grado di inviare un segnale allo smartphone del paziente che segnalerà eventuali anomalie dei livelli glicemici, o l'incombere di esse. Inoltre, queste lenti, nelle intenzioni di Google, saranno integrate da minuscoli diodi elettroluminescenti che avvertiranno il paziente ogni qualvolta il livello glicemico si avvicinerà ad un livello di rischio.

Secondo Google c'è ancora molto lavoro da fare per poter trasformare le lenti smart in una tecnologia utilizzabile tutti i giorni dai pazienti; ciò nonostante la società è già in trattative con la FDA (Food and Drug Administration, ovvero l'Ente statunitense che certifica i prodotti farmaceutici) per le autorizzazioni necessarie alla futura commercializzazione del dispositivo.

Cerotto microinfusore

Lo scorso maggio 2014 è giunto in Italia un nuovo modo per i malati di diabete di tipo 1 di somministrare l'insulina: si tratta di un cerotto microinfusore senza cateteri, accompagnato da un palmare per il comando da remoto. Il microinfusore in questione, rispetto a quelli tradizionali, non è collegato al sito di infusione sulla cute attraverso un catetere: il dispositivo sarà quindi solo composto, in un'area di pochi centimetri, da batterie, micro pompa, ago cannula e cartuccia con insulina, accompagnato da un palmare per il comando remoto. Il cerotto può essere fissato al braccio, alla gamba, alla parte inferiore della schiena o all'addome.



Figura 2.10 Cerotto microinfusore

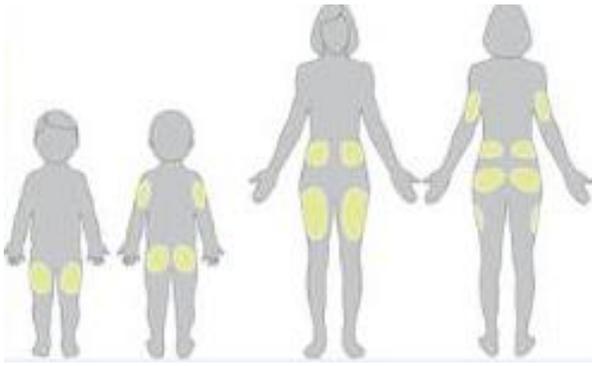


Figura 2.11 Zone su cui è possibile applicare il cerotto

Da ciò conseguirà un migliore approccio alla malattia da parte del paziente, dato che questo dispositivo permette maggiore libertà e flessibilità rispetto al microinfusore tradizionale. In Italia, attualmente, la terapia insulinica con microinfusori è poco diffusa, infatti viene impiegata da poco più di 10 mila pazienti, numeri comunque maggiori rispetto a quelli del 2005. Negli Stati Uniti e in

Germania la percentuale dei pazienti che gestiscono la malattia con microinfusore è molto più alta ed è circa il 40%, rispetto a quella italiana che raggiunge a malapena il 10%.

I soggetti in trattamento con microinfusore insulinico riportano migliore qualità di vita rispetto alla terapia multiiniezione: il paziente è in grado di adeguare la terapia alla propria vita e non viceversa.

Questo tipo di terapia è particolarmente indicata per bambini, adolescenti e sportivi: nei soggetti appena citati la terapia insulinica è molto più complessa rispetto a quella degli adulti. Le dosi di insulina sono proporzionale al peso, all'età, all'attività fisica e spesso bisogna iniettare frazioni di insulina che sono impossibili da somministrare con la terapia iniettiva. Per ottimizzare invece il compenso glicemico sarebbe necessario un numero elevato di iniezioni quotidiane.

Capitolo 3

La Telemedicina

3.1 Definizione di telemedicina

Il termine telemedicina si presta a svariate definizioni, non sempre univoche in letteratura, ma tutte percorse con l'idea di base che sia l'informazione a doversi muovere e non il paziente. Una delle definizioni più esaustive è quella concordata a livello CEE da una commissione di esperti, secondo i quali la si può così definire: *“l'integrazione, monitoraggio e gestione dei pazienti, nonché l'educazione dei pazienti e del personale, usando sistemi che consentano un pronto accesso alla consulenza di esperti ed alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove il paziente o le informazioni risiedano”*. L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce invece la telemedicina come: *“l'erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'individuo e della comunità”*.

I campi di applicazione della telemedicina sono molteplici; si va dalla cardiologia, alla radiologia ed alla ginecologia: praticamente ogni branca della medicina si può avvalere dei servizi offerti dalla telemedicina. In ogni suo campo, comunque, rimane sempre la fondamentale caratteristica che la definisce, ovvero il collegamento virtuale delle diverse strutture sanitarie.

3.2 Obiettivi della Telemedicina

La telemedicina la si può realizzare per le seguenti finalità sanitarie:

- **prevenzione secondaria**, per persone già affette da malattie croniche, come diabete o malattie cardiovascolari, le quali devono costantemente sottoporsi a monitoraggio frequente di alcuni parametri vitali, come la glicemia per il paziente diabetico in modo tale da ridurre i rischi di insorgenza delle complicazioni;
- **diagnosi**, questo tipo di servizio si pone come obiettivo quello di far circolare le informazioni diagnostiche del paziente senza far muovere il paziente stesso. La telemedicina consente approfondimenti utili alla diagnosi e alla cura del paziente attraverso la possibilità di usufruire di esami diagnostici refertati dallo specialista.

- **cura**, servizi finalizzati ad operare scelte terapeutiche ed a valutare l'andamento prognostico riguardante pazienti per cui la diagnosi è chiara;
- **monitoraggio**, consiste nella gestione dei parametri vitali, definendo lo scambio di dati tra il paziente in collegamento con una postazione di monitoraggio per l'interpretazione dei dati.

Inoltre la Telemedicina si propone, mediante l'utilizzazione organizzata dei mezzi di telecomunicazione, di creare un sistema:

- Per la medicina d'urgenza (Telecardiologia, Primo e Pronto Soccorso, Centrali operative del 118, Elisoccorso, etc.);
- Per espandere territorialmente l'utilizzo sistematico delle competenze specialistiche, per una migliore distribuzione qualitativa dell'assistenza sanitaria ed un migliore rapporto costi/prestazioni (Televideoconsultazione ospedaliera, Telecardiologia ospedaliera, Teledialisi ospedaliera, etc.);
- Per i monitoraggi nell'ambito domiciliare (Telemonitoraggio cardiaco, dialitico, delle gestanti, Home Care, etc.);
- Per l'impiego ottimale nel sistema sanitario dell'informatica distribuita allo scopo di un miglioramento dei servizi e della economicità della gestione (Centri CUP per prenotazione esami, creazione di archivi specialistici per diagnosi integrate, etc.);
- Per la didattica (Teledidattica, Videochirurgia/Telechirurgia, trasmissione tra reparti ospedalieri ed Università e tra Istituti universitari, gestione di Banche Dati, etc.);
- Per la diffusione telematica dell'informazione verso i cittadini (es. lo Sportello del Cittadino, Customer Care Call Center con Numero Verde, Numero 166, etc.).

Inoltre, le prospettive a breve termine derivanti dagli scambi informativi a livello mondiale (INTERNET) attraverso reti dedicate, come la rete INTERBUSINESS, potranno permettere una stretta sinergia anche a livello di scambi di informazioni sanitarie tra strutture a livello internazionale. A ciò vanno ad aggiungersi le grosse potenzialità derivanti dalla Multimedialità, che permetteranno di arrivare con una serie infinita di informazioni presso la casa di ogni cittadino (TV interattiva). Gli apparati di telemedicina ed i servizi di telecomunicazione consentono, quindi, un rapporto interattivo tra medico di base e medico specialista, tra questi ed il personale infermieristico, sia all'interno che all'esterno delle strutture sanitarie, nonché tra queste figure professionali e paziente grazie alla trasmissione di segnali biomedicali monodimensionali, quali:

- ECG;
- EEG;

- Flussimetri Doppler;
- Altri segnali evocati da tracce.

E segnali bidimensionali quali:

- TAC;
- RMN;
- RX;
- Scintigrafie;
- Ecografie;
- Termografie;
- Immagini patologiche;
- Altre immagini.

Come campi operativi di impiego, la telemedicina si propone di sviluppare collegamenti tra strutture sanitarie e postazioni remote, quali, ad esempio:

- Navi ed aerei;
- Porti ed aeroporti;
- Isole e presidi minori, paesi remoti e/o disagiati;
- Farmacie;
- Caserme e carceri;
- Case di riposo o di lunga degenza;
- Ambulanze e mezzi mobili sanitari;
- Associazioni di volontariato (Croce Rossa Italiana, etc.).

3.3 Opportunità offerte dalla Telemedicina

Lo sviluppo di strumenti per la Telemedicina consente sia di trovare nuove risposte a problemi tradizionali della medicina, sia di creare nuove opportunità per il miglioramento del servizio sanitario tramite una maggiore collaborazione tra i vari professionisti sanitari coinvolti e i pazienti. Di seguito si sintetizzano le principali motivazioni e benefici attesi che spingono allo sviluppo e all'adozione di tecniche e strumenti di Telemedicina.

- ***Equità di accesso all'assistenza sanitaria***

L'equità dell'accesso e la disponibilità di una assistenza sanitaria qualificata in aree remote possono essere grandemente aumentate dall'uso della Telemedicina. Si pensi al mare, alle piccole isole, alla montagna ma anche semplicemente ad aree rurali poco collegate alle città

di riferimento. La Telemedicina inoltre può concorrere a migliorare l'assistenza sanitaria in carcere, che presenta disagi e costi aggiuntivi dovuti all'organizzazione dei trasferimenti, una difficoltosa gestione delle emergenze, lunghi tempi di attesa per gli accertamenti diagnostici/specialistici ed una limitata attività di diagnosi preventiva.

- ***Migliore qualità dell'assistenza garantendo la continuità delle cure***

A questa motivazione è legata tutta la Telemedicina mirata a portare direttamente presso la casa del paziente il servizio del medico, senza che questo si allontani dal suo studio e senza che il paziente stesso sia costretto a muoversi. La cura delle malattie croniche può rappresentare un ambito prioritario per la applicazione di modelli di Telemedicina. Il Telemonitoraggio può migliorare la qualità della vita di pazienti cronici attraverso soluzioni di auto-gestione e monitoraggio remoto, anche ai fini di una de-ospedalizzazione precoce.

- ***Migliore efficacia, efficienza, appropriatezza***

La sfida dei sistemi sanitari dei prossimi anni, legata all'invecchiamento della popolazione ed alla prevalenza delle malattie croniche sull'acuzie, deve essere affrontata anche attraverso un miglior uso del sistema, supportato dall'information and communication technology. L'introduzione della Telemedicina come innovativa modalità organizzativa ha una immediata ricaduta nel rendere fruibile e continua la comunicazione fra i diversi attori e orientare gli erogatori verso un utilizzo appropriato delle risorse, riducendo i rischi legati a complicanze, riducendo il ricorso alla ospedalizzazione, riducendo i tempi di attesa, ottimizzando l'uso delle risorse disponibili. La disponibilità di informazioni tempestive e sincrone offre inoltre la possibilità di misurare e valutare i processi sanitari con questa modalità organizzativa attraverso indicatori di processo ed esito.

L'utilizzo di strumenti di Telemedicina, a titolo esemplificativo, può anche essere a supporto della terapia farmacologica per migliorare la compliance del farmaco. Sono disponibili dispositivi e sistemi per aiutare il paziente nel processo terapeutico e migliorare i risultati con riduzione degli eventi avversi da farmaci.

- ***Contenimento della spesa***

La Telemedicina non può più essere considerata come un settore a se stante, quanto piuttosto come una specializzazione nell'ampio settore della Sanità Elettronica. Quest'ultima ricomprende in senso più ampio l'uso dell'ICT a supporto dell'intera gamma di funzioni e processi operativi che investono il settore sanitario, ed il Fascicolo Sanitario

Elettronico ne rappresenta certamente il fronte più avanzato ed innovativo che sta impattando progressivamente le realtà europea, nazionale e regionale. Uno dei vantaggi dei nuovi modelli organizzativi basati sulla Telemedicina è rappresentato da una potenziale razionalizzazione dei processi sociosanitari con un possibile impatto sul contenimento della spesa sanitaria, riducendo il costo sociale delle patologie. Se correttamente utilizzati, i servizi di Telemedicina possono contribuire a una trasformazione del settore sanitario e ad un cambiamento sostanziale dei modelli di business che ad esso sottendono. Alla luce delle precedenti osservazioni, è chiaro infatti come la disponibilità di servizi di Telemedicina per aree o pazienti disagiati potrebbe permettere anche una diminuzione delle spese, come pure un aumento dell'efficienza del sistema. Inoltre, la Telemedicina può essere di supporto alla dimissione protetta ospedaliera, alla riduzione delle ospedalizzazioni dei malati cronici, al minor ricorso ai ricoveri in casa di cura e di riposo degli anziani, alla riduzione della mobilità dei pazienti alla ricerca di migliori cure.

- ***Contributo all'economia***

Quello della Telemedicina e sanità elettronica, e più in generale quello delle tecnologie applicate alla medicina (dispositivi medici), è uno dei settori industriali a maggior tasso di innovazione. Si stima che il mercato per l'eHealth abbia un valore potenziale di 60 miliardi di euro, di cui l'Europa rappresenta circa un terzo. Quella dell'eHealth è considerata la più vasta industria sanitaria, dopo quella farmaceutica e quella dei dispositivi medici. Il valore globale del mercato della telemedicina è atteso crescere da 9,8 miliardi di dollari nel 2010 a 27,3 miliardi di dollari nel 2016, secondo uno studio della BCC Research del marzo 2012.

L'importanza economica della Telemedicina si esplica pertanto non solo in un potenziale contenimento della spesa sanitaria, ma anche in un contributo significativo all'economia, in un settore in cui l'industria europea, ma anche quella nazionale (comprese numerose piccole e medie imprese) è in buona posizione e ha subito nell'ultimo decennio una rapida espansione che si prevede continui a crescere a ritmo sostenuto.

3.4 Classificazione dei servizi di Telemedicina

I servizi di Telemedicina possono essere classificati nelle seguenti categorie:

3.4.1 Telemedicina Specialistica

La categoria della Telemedicina specialistica comprende le varie modalità con cui si forniscono servizi medici a distanza all'interno di una specifica disciplina medica. Può avvenire tra medico e paziente oppure tra medici ed altri operatori sanitari.

Dipendentemente dal tipo di relazione tra gli attori coinvolti, le prestazioni della Telemedicina Specialistica si possono realizzare secondo le seguenti modalità:

- *Televisita*, è un atto sanitario in cui il medico interagisce a distanza con il paziente. L'atto sanitario di diagnosi che scaturisce dalla visita può dar luogo alla prescrizione di farmaci o di cure. Durante la Televisita un operatore sanitario che si trovi vicino al paziente, può assistere il medico. Il collegamento deve consentire di vedere e interagire con il paziente e deve avvenire in tempo reale o differito;
- *Teleconsulto*, è un'indicazione di diagnosi e/o di scelta di una terapia senza la presenza fisica del paziente. Si tratta di un'attività di consulenza a distanza fra medici che permette a un medico di chiedere il consiglio di uno o più medici, in ragione di specifica formazione e competenza, sulla base di informazioni mediche legate alla presa in carico del paziente;
- *Telecooperazione sanitaria*, è un atto consistente nell'assistenza fornita da un medico o altro operatore sanitario ad un altro medico o altro operatore sanitario impegnato in un atto sanitario. Il termine viene anche utilizzato per la consulenza fornita a quanti prestano un soccorso d'urgenza.

3.4.1.1 Telecardiologia

La Telecardiologia è incentrata su un sistema completamente digitale che si articola su un apparato di trasmissione ed uno di gestione ed elaborazione dei tracciati. Il primo si tratta di un elettrocardiografo numerico con software interpretativo, capace di memorizzare tracciati ECG; è dotato di modem integrato e si può collegare facilmente anche a terminali telefonici radiomobili e può funzionare da ricevitore/stampante per apparati simili. Il secondo è il pacchetto software sviluppato che consente di ricevere e trasmettere i tracciati ECG; inoltre consente di gestire i tracciati e le relative informazioni (scheda paziente, misure tecniche, etc.) come file e quindi accessibili, mediante opportuni puntatori, per archivi di tipo database.

Un'applicazione dei sistemi di telecardiologia è nel campo delle emergenze cardiologiche, dove bisogna conciliare due vitali esigenze: quella di sottoporre il paziente ad un *videat* specialistico nei tempi più brevi possibili, e quella di istituire, sempre in termini ridottissimi, una adeguata terapia;

molti centri di assistenza medica, purtroppo, non possono usufruire di una consulenza cardiologica disponibile in loco 24 ore su 24.

La stessa carenza si trova in presidi di guardie mediche, turistiche, comunità remote o isolate, in molte case di cura o di riposo private, che possono contare solo su un consulente "volante", con i prevedibili ritardi d'intervento causati dalla difficoltà di rintracciare il medico, e dalla difficoltà degli spostamenti urbani ed extraurbani. La decisione di trasportare, altresì, direttamente il paziente presso un Centro specialistico comporterebbe anch'essa notevoli tempi morti, non solo a causa dello spostamento materiale, ma anche del cronico sovraffollamento delle strutture di Pronto Soccorso. Il servizio di telecardiologia vede come punto centrale di riferimento un Centro Specialistico Cardiologico, dove è situata una postazione ricevente, ed un cardiologo presente 24 ore su 24, per rispondere alle richieste di consulenza. Le unità periferiche, fornite di apparato trasmittente, costituiscono le diramazioni del servizio, diffuse capillarmente sul territorio, le quali assicurano agli utenti l'assistenza diretta.

Naturalmente il ricorso al consulente dell'unità centrale non dovrebbe necessariamente essere limitato ai casi di emergenza ma, in fasce orarie prestabilite, e tramite una distinta linea urbana, potrebbe permettere diagnosi a distanza anche per check-up, controlli o monitoraggi di pazienti cardiopatici.

3.4.2 Telesalute

La Telesalute attiene principalmente al dominio della assistenza primaria. Riguarda i sistemi e i servizi che collegano i pazienti, in particolar modo i cronici, con i medici per assistere nella diagnosi, monitoraggio, gestione, responsabilizzazione degli stessi. Permette a un medico (spesso un medico di medicina generale in collaborazione con uno specialista) di interpretare a distanza i dati necessari al Telemonitoraggio di un paziente, e, in quel caso, alla presa in carico del paziente stesso.

3.4.2.1 Telemonitoraggio

Con il termine telemonitoraggio si fa riferimento all'insieme di mezzi e forme d'intervento che mirano a consentire la fornitura di un'assistenza prestata in strutture decentrate rispetto a quelle ospedaliere, pur mantenendo o addirittura migliorando la qualità globale del servizio. L'assistenza extraospedaliera poggia le proprie possibilità di efficacia/efficienza sulla comunicazione a distanza fra Assistiti e Centri medici di servizio; solo in queste condizioni gli operatori medici possono intervenire a distanza in diversi tipi di situazioni, determinando le azioni opportune per seguire i

bisognosi di assistenza (ad esempio, anziani e infermi). Il processo di monitoraggio consiste perciò di tre funzioni fondamentali:

- prelievo ed invio di segnali clinicamente significativi da parte degli Assistiti verso Centri di assistenza/intervento;
- acquisizione analisi e valutazione di tali segnali da parte del Centro medico di Servizio;
- attuazione di interventi presso gli Assistiti realizzabili con modalità differenti a seconda dei casi.

Spesso il problema di fondo è di tipo organizzativo e consiste nell'individuazione e realizzazione delle forme di intervento più adeguate, che consentano la larga diffusione ed economicità del servizio offerto, sia sfruttando le possibilità offerte dalla rete di telecomunicazione pubblica, sia costituendo opportuni Centri di Servizio.

Nei casi in cui si richiede telemonitoraggio e/o comunicazione per i disabili, agli aspetti organizzativi si aggiungono aspetti sistemistici e tecnologici, tuttora largamente da esplorare o da consolidare.

Esempi di monitoraggio sono:

- *Telemonitoraggio cardiaco*, questo prevede la registrazione continuativa dell'attività cardiaca effettuata mediante una apparecchiatura portatile, un successivo invio in rete dei dati registrati, verso un Centro dove questi vengono elaborati; dall'analisi del tracciato, vengono derivate informazioni sulla situazione cardiaca del paziente, che può perciò essere informato con tempestività;
- *Telemonitoraggio delle dialisi*, i dati, sia clinici generati grazie ad interfacce che statistici ottenuti con sistemi di gestione automatizzata dell'intero centro dialisi (cartelle cliniche, schede di programmazione, elaborazioni statistiche, programmazione delle visite e degli esami, etc.), sono inoltrati ad un centro specializzato di gestione, che provvede alla loro elaborazione ed al controllo delle operazioni e qualora, durante una seduta di dialisi domiciliare, si verificano situazioni di emergenza o anomalie gravi nel funzionamento delle apparecchiature si interviene immediatamente;
- *Telemonitoraggio dei diabetici*, esistono sistemi automatici per l'infusione dell'insulina in modo continuativo, la cui velocità viene regolata in base al tasso glicemico; alcuni glucometri sono provvisti di interfaccia standardizzata a livello fisico e possono archiviare, in una memoria interna, il valore di glucosio con relativa indicazione di tempo. Questi valori possono poi essere inviati verso un centro specializzato remoto, utilizzando un PC ed il sistema di telecomunicazione, congiuntamente ad eventuali commenti introdotti

direttamente dal paziente; il monitoraggio dell'andamento giornaliero potrebbe perciò essere seguito a distanza dal personale medico;

- *Telemonitoraggio perinatale*, questo consente il controllo del battito cardiaco fetale e delle contrazioni uterine; la verifica dei dati raccolti può essere periodica utilizzando chiamate programmate, consentendo un eventuale intervento immediato per parto incipiente o difficoltà fetali insorte.

3.4.3 Teleassistenza

Per Teleassistenza si intende un sistema socio-assistenziale per la presa in carico della persona anziana o fragile impossibilitata a muoversi da casa o residente distante dalle strutture sanitarie, tramite la gestione di allarmi, di servizi di emergenza e di chiamate di supporto da parte di un Centro Servizi. La Teleassistenza non si rivolge tanto all'ambito sanitario, quanto più a quello socio-assistenziale.

3.5 La Telemedicina in Italia e in Europa

3.5.1 La Telemedicina in Italia

Si può dire che l'Italia sia stata uno tra i primi Paesi al mondo a sperimentare la telemedicina, con la trasmissione di elettrocardiogrammi a distanza a partire dal 1970.

A partire dagli anni '90 la Telemedicina vede la sua applicazione in diverse aree, quali ad esempio:

- la sperimentazione dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, per il monitoraggio domiciliare di bambini cardiopatici;
- l'esperienza avviata in alcuni ospedali di Milano, dotati di ambulanze in collegamento con la centrale di emergenza e l'unità coronarica cittadina;
- il teleconsulto satellitare a larga banda (2 Mbps) tra il Policlinico Militare del Celio e l'Ospedale da campo italiano in Kosovo.

Nel 2007 la regione Emilia-Romagna ha istituito, con la partecipazione delle Regioni Toscana, Liguria, Marche e Campania a cui si sono aggiunte anche le Regioni Veneto, Sicilia, Lombardia, a seguito di apposita convenzione stipulata con il Ministero della Salute, l'Osservatorio Nazionale e-Care con l'obiettivo di valutare e monitorare le applicazioni di telemedicina. Finalità dell'Osservatorio Nazionale è quello di costruire una mappa delle reti e-care, di favorire lo scambio delle buone pratiche e delle correlate tecnologie, al fine di migliorare l'accessibilità e l'efficacia dei servizi erogati on line dai cittadini. La costituzione dell'Osservatorio tiene inoltre conto delle

strategie europee per l'eHealth e degli obiettivi del piano sanitario nazionale, con particolare riferimento alla presa in carico dei pazienti cronici e fragili e alla continuità assistenziale.

Tale Osservatorio, inizialmente focalizzato sull'home care, sta progressivamente estendendo il suo perimetro a tutti gli ambiti di Telemedicina per definire un modello di riferimento a livello nazionale.

Le Forze Armate da anni sostengono lo sviluppo della Telemedicina militare, rivolta alle operazioni militari, e alle missioni umanitarie, anche come strumento di azione pacificatrice. La Protezione Civile nell'ambito delle proprie attività nelle emergenze e gli interventi nelle catastrofi ha sviluppato modelli di Telemedicina.

Le difficoltà di sviluppo e diffusione sono essenzialmente di tipo culturale, legate ad una naturale resistenza al cambiamento e diffidenza rispetto all'innovazione tecnologica e ad una scarsa alfabetizzazione informatica degli attuali operatori sanitari. Per questo bisognerebbe:

- puntare sui giovani d'oggi, che nascono già informatizzati;
- effettuare una formazione sulla telemedicina e sull'eHealth;
- porre molta attenzione ad altre criticità, come la sicurezza e la privacy dei dati teletrasmessi.

3.5.2 La Telemedicina in Europa

La Comunicazione della commissione Europea COM(2008)689 recante “*Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società*”, emanata dalla Commissione europea il 4 Novembre 2008, è finalizzata a sostenere gli Stati membri nella realizzazione, su larga scala, di servizi di Telemedicina attraverso specifiche iniziative quali: creare fiducia nei servizi di Telemedicina, favorirne l'accettazione, apportare chiarezza giuridica, risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato.

Nell'ambito della citata comunicazione, la Commissione europea ha individuato specifiche azioni che deve intraprendere ogni stato membro, che prevedono che ciascuno di essi valuti le proprie esigenze e priorità in materia di Telemedicina affinché divengano parte integrante delle strategie nazionali in materia di sanità e che ciascuno di essi valuti ed adegui le rispettive normativa nazionali al fine di consentire un accesso più ampio ai servizi di Telemedicina.

In molti paesi Europei la Telemedicina è molto diffusa, in alcuni casi sostenuta da interventi normativi, da documenti strategici, da progetti a livello nazionale. Nel seguito saranno descritte in maniera sintetica le strategie che alcuni paesi hanno adottato nei confronti dell'eHealth e della Telemedicina.

SVEZIA: nel 2006 è stata pubblicata la *National Strategy for eHealth*. Si tratta di un documento in evoluzione, sviluppato attraverso una serie di report regolari (ultima versione nel 2010). La Telemedicina in Svezia è molto diffusa: nel 2008 era in uso in oltre 100 applicazioni e in oltre il 75% degli Ospedali. Le principali aree applicative sono la Televisita (paziente-medico), il telemonitoraggio e il teleconsulto radiologico.

NORVEGIA: ha investito sulle soluzioni di eHealth, trovando ragione per la rilevanza della Telemedicina nella bassa densità della popolazione a fronte delle grandi distanze per raggiungere l'Ospedale più vicino. Molte sono le applicazioni in uso, tra cui: il Teleconsulto tra medico di medicina generale e specialista, la telepatologia, la teleradiologia, la telepsichiatria e servizi per il miglioramento della cura dei tumori.

SPAGNA: i Sistemi Sanitari Regionali, che fanno parte del Sistema Sanitario Nazionale, negli ultimi 15 anni hanno focalizzato l'attenzione sull'eHealth, con alcune linee di azione condivise tra cui lo sviluppo di sistemi o servizi di Telemedicina.

GRAN BRETAGNA: nel 2008 il *Department of Health* ha finanziato un programma di teleassistenza e telesalute, il *Whole System Demonstrator Programme*, rivolto alle persone fragili e ai malati cronici, che ha coinvolto in 2 anni oltre 6000 pazienti e oltre 200 medici (uno dei più grandi studi mai condotti sulla telemedicina). I risultati sono stati talmente positivi da incoraggiare il *Department of Health* a intraprendere un nuovo programma in collaborazione con il *Nation Health System*, con le associazioni professionali e con le organizzazioni sociali, rivolto ai potenziali 3 milioni di candidati che potrebbero trarre beneficio da servizi di teleassistenza e telesalute.

GERMANIA: l'interesse per l'eHealth è cominciato nel 2003 col progetto *BIT4Health*, progetto che consisteva nell'implementare la *HealthCard*, una smart card che è stata distribuita a tutti i cittadini tedeschi nel 2006.

Nel 2005 è stato realizzato un altro grande progetto in Baviera: un sistema di registrazione che fornisce a medici l'accesso, tramite la rete sanitaria, ai dati sullo stato di salute dei loro pazienti registrati da altri clinici all'interno dell'associazione, con l'intenzione di migliorare la comunicazione e la collaborazione tra medico e paziente e tra i diversi gruppi di medici che hanno in cura il paziente.

3.6 Telemonitoraggio del diabete

La scelta di un'alternativa per l'assistenza al paziente diabetico nasce dal fatto che, oltre che pesare sulle spalle del Servizio sanitario nazionale, costando in termini di cure e assistenza oltre 18 miliardi di euro all'anno, più del 50% dei pazienti soffre di un forte disagio sociale, dovuto allo stress causato dalla malattia, con un impatto anche sui familiari e sugli operatori sanitari.

Il monitoraggio a distanza rappresenta un contributo molto importante per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria consentendo l'utilizzo di cure, servizi di diagnosi e consulenza medica a distanza, a cui si affianca il costante monitoraggio dei parametri vitali, abbassando il rischio di insorgenza delle complicazioni nelle persone diabetiche.

Dalla fine del 1970 è stato rivolto particolare interesse per la progettazione e l'implementazione di tecnologie (Information and Communication technology, ICT) per sistemi mirati alla gestione del diabete mellito. Particolare attenzione è stata volta alle cartelle cliniche elettroniche, ai Sistemi di Supporto alle Decisioni (Decision Support System, DSS) e alla telemedicina. La telemedicina comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti. Tuttavia la prestazione in telemedicina non va a sostituire la prestazione sanitaria tradizionale nel rapporto personale medico-paziente, ma la integra per migliorare efficacia, efficienza e appropriatezza.

Negli ultimi decenni, col progredire della tecnologia e della ricerca, sono andati via via aumentando le prove e i progetti sanitari volti al decentramento delle attività di cura, ove possibile, cercando di affidare la gestione della malattia, ad esempio, a medici di medicina generale, a centri specializzati o al paziente stesso.

La cura del diabete è sicuramente uno dei campi in cui telemedicina e l'eHealth sono stati testati maggiormente. La natura cronica della malattia e la necessità di responsabilizzare i pazienti fanno del diabete mellito un contesto ideale per testare le ICT con lo scopo di supportare l'assistenza domiciliare. Alcuni dei sistemi proposti sono attualmente sotto trial clinici di grande portata, anche se alcuni di questi hanno preso parte ai programmi di cura della malattia vera e propria. Sintetizzando i risultati ottenuti da diverse pubblicazioni, meta analisi e commenti, si possono trarre alcune evidenze sull'approccio delle tecnologie ICT:

1. ci sono più soluzioni tecnologiche disponibili che permettono una facile implementazione di un programma di telemedicina; ciascuna implementazione può essere effettuata attraverso diversi settaggi di ICT, che includono modem, telefoni cellulari e Internet;

2. la gestione dei pazienti con diabete mellito di tipo1 attraverso la telemedicina riesce a ridurre l'emoglobina glicata e consente una responsabilizzazione del paziente stesso;
3. la chiave per il successo di un programma di telemedicina è quello di affrontare in maniera chiara i problemi clinici e organizzativi, partendo dalla valutazione a priori della tipologia dei trattamenti telematici necessari, agli obiettivi e alla durata del programma stesso. E' inoltre importante definire le modalità di arruolamento dei pazienti, il protocollo di trattamento, i ruoli e le responsabilità del personale medico;
4. c'è ancora una sostanziale mancanza di studi relativi alla realizzazione di programmi di telemedicina e una mancanza di un chiaro modello di pagamento;
5. ci sono ancora delle preoccupazioni riguardanti privacy e sicurezza di questi sistemi.

Al momento, sono disponibili diversi programmi di prevenzione e di gestione della malattia basati sugli attuali progressi della ricerca sulle ITC. In particolare, le comunicazioni mobili e i sistemi indossabili sono i più promettenti per la realizzazione di sistemi di telemedicina.

I sistemi sono stati sviluppati in modo tale da raccogliere sei tipi di dati, oggettivi e soggettivi, di interesse per la gestione del diabete, che sono:

1. dati fisiologici raccolti dal paziente, come i livelli di glucosio nel sangue e la pressione sanguigna;
2. dati di laboratorio, come l'emoglobina glicata;
3. informazioni comportamentali, come dieta alimentare ed esercizio fisico;
4. dosaggio dei farmaci, allergie, e altro;
5. sintomi soggettivi di ipoglicemia o di altri disturbi;
6. eventi pertinenti, come visite al pronto soccorso, ricoveri, vaccini o altro.

I sistemi computerizzati sono classificati come sistemi visit-by-visit e sistemi day-by-day, con i primi che cercano di supportare i medici e con i secondi che cercano di aiutare i pazienti diabetici nelle loro attività di self-management. La disponibilità di soluzioni della telemedicina ha cambiato il tipo di classificazione, poiché potenzialmente forniscono a medici e a pazienti lo stesso tipo di informazioni, sebbene abbiano ruoli e responsabilità diverse.

Nel passato gli sforzi maggiori sono stati dedicati alla progettazione di sistemi per la gestione dell'insulina; le nuove frontiere di ricerca si sono invece focalizzate sull'empowerment del paziente attraverso dei modelli utente (*user modeling*) e conoscenza del contesto (*context-aware*).

Nel settore dell'*user modeling* sono state proposte diverse soluzioni ICT, con particolare riguardo per il cambiamento dello stile di vita. Questi sistemi forniscono le informazioni necessarie per

cambiare il comportamento dei pazienti di fronte alla malattia usando diversi mezzi di comunicazione, dai siti web alle interfacce telefoniche. Dal punto di vista clinico, essi sono stati applicati ad un ampio numero di comportamenti, dall'attività fisica, all'aderenza alla dieta e ai farmaci. In generale, questi sistemi hanno mostrato avere un impatto positivo in molti trials clinici. Nel futuro sarà possibile indossare computer, assistenti digitali personali e telefoni cellulari usati come piattaforma per il cambiamento dello stile di vita.

Nell'area delle conoscenze *context-aware* si vanno a valutare le condizioni contestuali esistenti e necessarie, rese possibili grazie alla disponibilità dell'utente di fornire una grande quantità di informazioni tali da consentire all'operatore di interpretare al meglio ciò che sta accadendo. Questa è una condizione che potrebbe essere raggiunta attraverso soluzioni tecnologiche semplici al fine di integrarsi al meglio nel sostegno della vita quotidiana dei pazienti.

TELE-SALUTE E TELE-ASSISTENZA IMPATTI E BENEFICI		
PAZIENTI	PROFESSIONISTI	SISTEMA SANITARIO
<ul style="list-style-type: none"> • Migliori risultati per accesso tempestivo a specialisti in grado di controllare tutti i valori vitali • Ridurre i ricoveri inutili o ricoveri in ospedale; consultazioni a distanza e possibilità di gestire la propria salute da casa • Sistema personalizzato con soglie specifiche per i valori vitali e valutazione di un modello sociale integrato 	<ul style="list-style-type: none"> • Migliora la continuità di cura per pazienti con patologia cronica • Estendere la loro efficacia clinica per i pazienti che possono trarre beneficio dalle loro competenze • Risparmiare tempo di percorrenza tra impianti e pazienti, aumentando l'efficienza 	<ul style="list-style-type: none"> • Spese ridotte senza impatto negativo sulla cura del paziente • Tempestivo accesso ai dati clinici corretti e relative soglie • Contatto rafforzato con autorità sociali e servizio integrato facilitato • Migliore comunicazione tra le autorità sanitarie

Tabella 3.1 Principali vantaggi della Telemedicina

3.7 Progetti intrapresi

3.7.1 Progetto IDEATel

Il progetto *IDEATel* è stato avviato nel 2000 presso l'Università della Columbia con l'obiettivo di valutare la fattibilità, l'accettabilità, l'efficacia e il costo-efficacia della telemedicina nella gestione dei pazienti con diabete. Si è scelto di utilizzare la telemedicina in quanto il diabete mellito è una malattia costosa e comune a molte persone e data la sua grande prevalenza e complessità si è voluto cercare di trovare una soluzione efficace al problema. I dati, sia per il diabete di tipo 1 che di tipo 2, hanno mostrato che il controllo glicemico e della pressione arteriosa diminuiscono l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari del diabete, tra cui neuropatia, nefropatia, retinopatia e cecità. La maggior parte della mortalità correlata al diabete è causata da malattie macrovascolari, in particolare da malattie cerebrovascolari e da malattie delle arterie coronarie.

Le popolazioni interessate dal progetto IDEATel furono quelle con maggior necessità di intervento ad Harlem, Washington Heights e Inwood, nel nord di Manhattan.

Ai partecipanti al progetto venne data una HTU (Home Telemedicine Unit), avente quattro funzioni principali: videoconferenza, automonitoraggio della glicemia al dito e della pressione sanguigna, messaggistica e accesso Web. Il dispositivo era un computer con connessione ad una linea telefonica con altri componenti: una videocamera ed un microfono per le conferenze con l'infermiere, un glucometro ed un bracciale per la pressione sanguigna, collegati ad una porta dati del dispositivo, in modo tale da poter caricare i dati letti su un database che supportava l'accesso dei pazienti ai propri dati clinici attraverso grafici ed altri tipi di visualizzazione; messaggistica sicura, e-mail incluse ed accesso a pagine web dedicate all'educazione specifica create dall'American Diabetes Association.

Il personale infermieristico aderente al progetto venne istruito nella cura del diabete attraverso strumenti informatici così da facilitare le interazioni coi pazienti stessi; essi potevano interagire da una parte coi pazienti, dall'altra coi medici di base, attraverso un software dedicato con accesso al web; inoltre erano i primi soggetti ad avere disponibili i dati spediti dal paziente. Quando il personale infermieristico addetto al controllo credeva che fosse indicata una modifica del trattamento, esso contattava il medico di cura primaria per telefono o per e-mail.

Ai pazienti era inoltre consentito di accedere ai loro dati personali in ogni momento attraverso il web.

Rispetto al progetto iniziale, nel 2008 vennero apportate delle modifiche riguardo alcune caratteristiche hardware per migliorare la compliance dei pazienti: al sistema vennero aggiunte linee guida aggiornate e un sistema di allarmi per la segnalazione di emergenze.

I pazienti che utilizzavano questo tipo di monitoraggio ebbero un miglioramento dei livelli di emoglobina glicata, dei livelli di colesterolo e dei livelli di pressione (sia sistolica che diastolica), in un periodo di tempo che copriva 5 anni di cura.

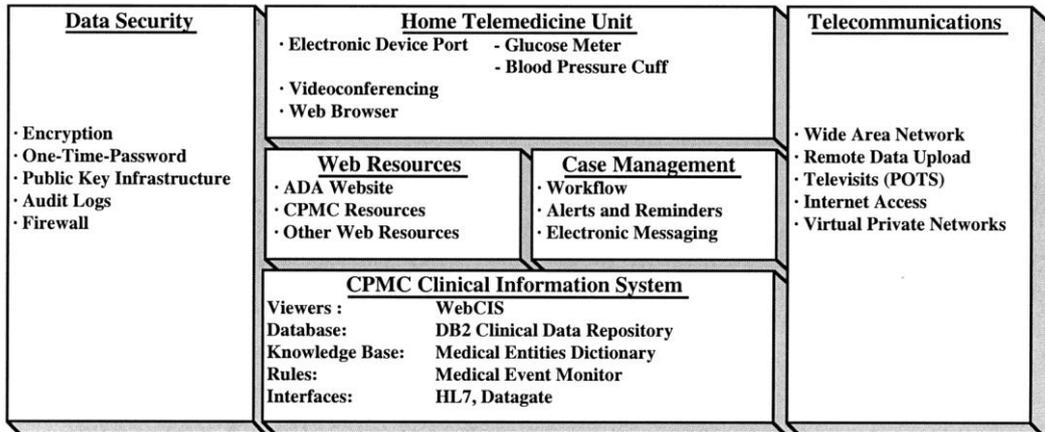


Figura 3.1 Panoramica delle funzioni (Tratto da *Journal of the American Medical Informatics Association*)



Figura 3.2 Home telemedicine unit, HTU (Tratta da *Journal of the American Medical Informatics Association*)

3.7.2 Progetto DIABTel

Il progetto DIABTel portò alla realizzazione e alla valutazione della applicabilità di un sistema di telemedicina che integrava la cura giornaliera e la gestione dei pazienti diabetici attraverso servizi di telemonitoraggio e teleassistenza. Il sistema comprendeva due componenti principali: la PU (Patient Unit), implementata con un computer ed usata giornalmente dai pazienti, e la MW (Medical Workstation), un'applicazione sul pc utilizzata da medici ed infermieri in ospedale. Entrambe le applicazioni offrivano strumenti per raccogliere, gestire, visualizzare ed interpretare i dati e per lo scambio di dati e di messaggi. Il sistema venne valutato con uno studio di 6 mesi in dieci pazienti affetti da diabete di tipo 1.

Il protocollo di cura iniziava con una visita dal medico, durante la quale venivano osservate le condizioni del paziente, veniva creata la cartella clinica elettronica e veniva redatto un piano di cura spedito alla PU. Questo servizio all'ospedale funzionava 24 h su 24, ricevendo i dati provenienti dai pazienti, messaggi e richieste per dei consigli medici. Alla PU non veniva trasmesso alcun feedback nel caso di collegamento dell'unità al network. La PU poteva essere impostata per trasmettere dati attraverso o una telefonata diretta o attraverso protocollo TCP/IP tramite internet al server DIABTel. Il trasferimento di informazioni tra le PU e la MW poteva essere attivato dai pazienti in qualsiasi momento, collegando la PU ad una rete telefonica pubblica. L'invio dei dati comportava l'attivazione della valutazione del paziente. La MW, dopo la ricezione dei messaggi, avvisava i medici della ricezione di messaggi o dati con relativi allarmi e offriva loro strumenti di supporto per l'analisi dei dati e per la definizione della terapia. Dopodiché, veniva spedito alla PU il risultato dell'analisi medica contenente tutte le informazioni relative alla terapia.

I servizi di telemedicina offerti dal servizio erano i seguenti:

- servizio di telecura: permetteva ai pazienti di chiedere consigli su certe situazioni di gestione delle cure quotidiane e ai medici di curare il paziente per via remota. Questo servizio comprendeva il teleconsulto, servizio che supporta scambio di messaggi tra pazienti e medici e cura supervisionata, in cui il medico, ricevuti i dati del paziente, decideva se consigliare ad esso un trattamento terapeutico diverso da quello che stava seguendo;
- servizio di telemonitoraggio: offriva ai medici la supervisione remota ed il controllo dei dati dei pazienti nel periodo tra le due visite in ospedale. Esso comprendeva la registrazione, la trasmissione e la visualizzazione delle principali variabili considerate nella cura (glicemia, dieta, dosaggio dell'insulina, dieta, etc.).

I dati dei pazienti, dopo essere stati elaborati dalla MW venivano memorizzati in un database per essere disponibili anche successivamente.

Dopo un certo periodo di tempo, il paziente doveva tornare in ospedale per effettuare una visita di controllo, per verificare eventuali nuove complicanze e per valutare le condizioni generali del paziente. Solo in questo momento veniva aggiornata la cartella clinica del paziente.

Il sistema DIABTel è stato valutato in uno studio clinico effettuato, per un periodo di 14 mesi, presso il Sant Pau Hospital (Barcellona): i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 mostrarono una diminuzione di emoglobina glicata (utilizzata per valutare la concentrazione plasmatica media di glucosio) in un periodo di 6 mesi, mentre il numero di ipoglicemie rimase costante.

Nel 2011 venne condotto un altro studio che utilizzava il sistema DIABTel insieme al monitoraggio continuo della glicemia (CGM), connesso alla PU attraverso bluetooth o infrarossi. Un'applicazione della PU era capace di controllare il dispositivo cutaneo.

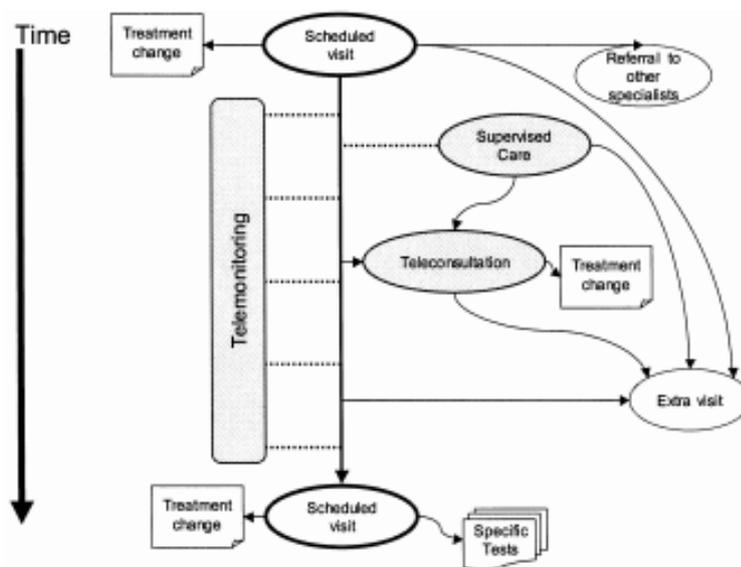


Figura 3.3 Protocollo di cura del diabete DIABTel (Tratto da *Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience*)

3.7.3 INCA System

La combinazione di pompe di insulina coi sistemi di monitoraggio continuo del glucosio sembra essere la soluzione migliore per il futuro nel mantenere un buon controllo metabolico nei pazienti diabetici trattati con insulina. Il sogno quindi di un pancreas artificiale cominciò a diventare realtà, grazie alla maggior possibilità di effettuare un monitoraggio continuo del glucosio e lo sviluppo di dispositivi portatili con la capacità di gestire le prime tecnologie.

Il pancreas artificiale del sistema INCA è costruito su due loop interconnessi: il *personal loop*, che consente la comunicazione wireless tra la pompa di insulina, chiamata PDA-based Smart Assistant (SA), un dispositivo per la misura continua della glicemia e il *remote*

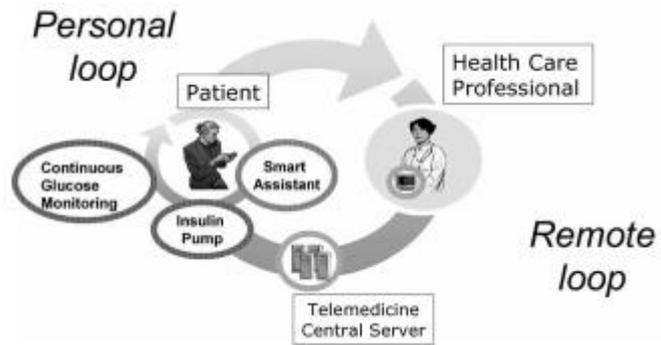


Figura 3.4 Sistema INCA: concetto di pancreas artificiale in Telemedicina (Tratto da *The INCA System: A Further Step Towards a Telemedical Artificial Pancreas*)

Il *remote loop*, che connette il paziente diabetico con il personale sanitario attraverso l'SA e la sua connessione wireless al server centrale di telemedicina (TMCS).

Il sistema INCA è basato su 4 strategie di controllo:

- *Patient control*, dove il paziente decide i cambiamenti da effettuare nella pompa insulinica in base ai dati provenienti dal sensore del glucosio. Questo procedimento è sempre tenuto sotto controllo dai medici attraverso il servizio di telemedicina.
- *Doctor control*, dove il medico suggerisce eventuali cambiamenti nella terapia insulinica utilizzando le informazioni provenienti dal monitoraggio del glucosio e dall'infusore proveniente dal proprio SA attraverso il TMCS.
- *Remote loop control algorithms*, dove la SA è programmata in remoto da procedure automatiche di controllo implementate nel server di telemedicina, sotto la supervisione dei medici.
- *Personal loop control algorithms*, dove l'algoritmo *closed-loop* implementato nella SA fornisce un controllo in tempo reale della pompa di insulina basata sui dati ricevuti del sensore di glucosio.

Queste quattro strategie di controllo permettono di curare il paziente in base alle proprie specifiche esigenze. La scelta di una strategia specifica quindi dipenderà dalle diverse situazioni di controllo metabolico dei pazienti e dalla loro compliance. Ad esempio, un *personal loop control algorithm* può essere utilizzato durante la notte, mentre un *patient control* o un *doctor control* potrebbe essere utilizzato durante il giorno.

La SA sostiene soprattutto il *personal loop* e permette ai pazienti di eseguire diverse attività:

- Gestione del monitoraggio dei dati ottenuti dai dispositivi medici (pompa, sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, glucometro) o direttamente dal paziente (dieta ed altri eventi riguardanti i profili glicemici, come malattie, etc.).
- Visualizzazione dei dati di monitoraggio attraverso grafici e statistiche.

- Consultazione della terapia effettiva del paziente in termini di profili basali, dieta prescritta, bolo, etc.
- Interfaccia virtuale dei dispositivi medici, la quale permette ai pazienti di visualizzare e modificare la configurazione dei loro dispositivi e di scaricare da essi i dati del monitoraggio.
- Comunicazione con il TMCS, per lo scambio di messaggi di testo coi medici, per sincronizzare il database della SA e per consentire il controllo remoto della pompa di insulina.

Gli altri componenti del *personal loop* sono pompa di insulina, il sistema di monitoraggio continuo del glucosio ed il glucometro.

Ciò che supporta il *remote loop* è il TMCS. Questa piattaforma di telemedicina offre sia ai pazienti sia ai medici uno strumento di gestione e di visualizzazione dei dati, oltre a supportare la comunicazione tra tutti gli utenti. Le principali caratteristiche web per i pazienti sono: un registro per la gestione dei dati, report grafici dei valori di glicemia, i dati del monitoraggio continuo del glucosio e i dati dell'infusore insulinico, gestione della cartella clinica elettronica e compilazione di questionari sulla valutazione del sistema. Le principali caratteristiche web per i medici sono: gestione della terapia per creare e modificare le varie raccomandazioni, gestione delle cartelle cliniche elettroniche, visualizzazione dei dati di monitoraggio del paziente (valori glicemici e insulinici, dieta, malattie, etc.) e follow-up dei questionari compilati dai pazienti.

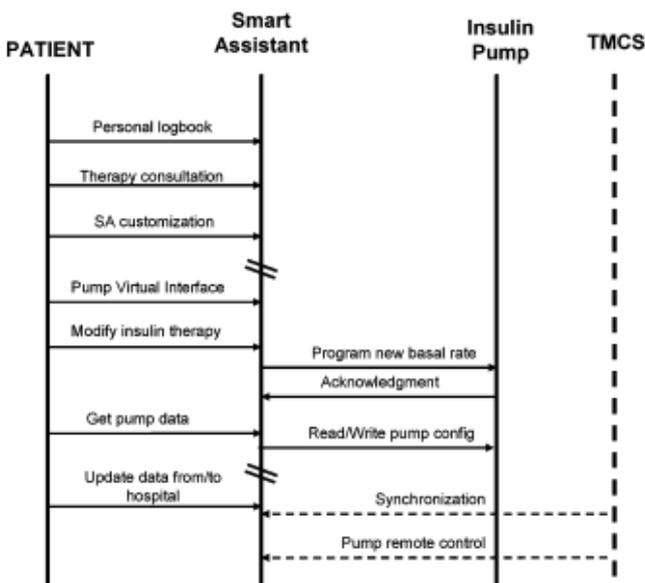


Figura 3.4 Diagramma delle interazioni Personal loop (Tratto da *The INCA System: A Further Step Towards a Telemedical Artificial Pancreas*)

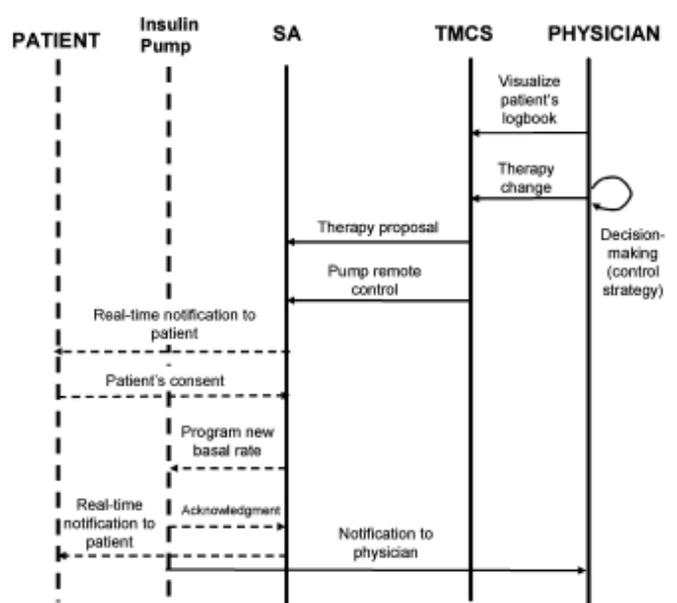


Figura 3.5 Diagramma delle interazioni Remote loop (Tratto da *The INCA System: A Further Step Towards a Telemedical Artificial Pancreas*)

La SA INCA comunica coi dispositivi dei pazienti tramite una rete wireless personale ed una WAN per fornire i servizi di telemonitoraggio, di teleassistenza e di informazione remota. Il terminale che supporta la SA è un PDA (Personal Digital Assistant) commerciale dotato di servizi per la comunicazione wireless, come Bluetooth, GPRS ed infrarossi. La SA lavora come un sistema *stand-alone*, supportato da un database e da applicazioni locali. L'utilizzo di reti come il GPRS consente un aggiornamento periodico dei dati della SA e consente il trasferimento di nuovi dati al server centrale INCA.

L'architettura della SA è formata da diversi software: *User Interface Module*, l'interfaccia utente SA è multilingua, infatti sono state utilizzate versioni in inglese, in spagnolo e in tedesco; *Data Access Module*, che gestisce l'accesso al database locale; *Comm_Devices Module* che gestisce la comunicazione tra i dispositivi medici attraverso porte seriali, infrarossi e Bluetooth; *Model Predictive Control (MPC) Module*, che implementa il modello di controllo predittivo sviluppato nell'esperienza AIDICOL; *Telemedicine Central Server Module* che gestisce le interazioni tra il TMCS e la SA per lo scambio di dati e per il controllo remoto dei dispositivi medici ed è richiesta la

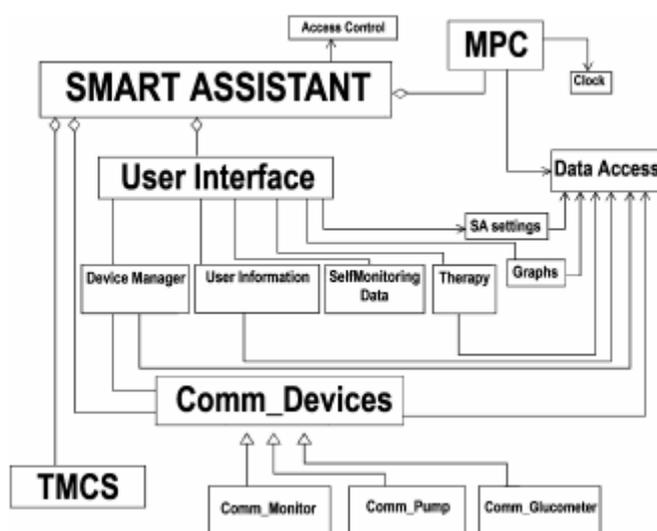


Figura 3.6 Software SA (Tratto da *The INCA System: A Further Step Towards a Telemedical Artificial Pancreas*)

connessione GPRS.

I risultati dei trial eseguiti solo su *patient control* e *doctor control* presso l'ospedale Sant Pau di Barcellona hanno mostrato una importante diminuzione di emoglobina glicata ed una grande soddisfazione da parte dei pazienti coinvolti.

3.7.4 HealthReachMobile

Presso l'Università di Washington è stato valutato, nel 2010, un sistema di accettabilità e fattibilità per la collaborazione tra i pazienti diabetici e un

team di medici. Nel sistema sanitario dell'epoca, basato su incontri brevi e poco frequenti, non era possibile soddisfare le esigenze dei pazienti malati di diabete o altre malattie croniche: solo un paziente su otto affetto da diabete in America era in grado di raggiungere gli obiettivi a cui si mirava, in termini di glucosio nel sangue, colesterolo e pressione sanguigna.

L'HealthReachMobile è una suite di applicazioni di telefonia mobile progettata per aiutare i pazienti diabetici nel capire giorno per giorno l'andamento della glicemia e nel comunicare coi medici tra le due visite ambulatoriali. Un requisito chiave del progetto è stato quello di fornire un

feedback sul telefono stesso, riducendo al minimo la necessità di un computer o di un diretto coinvolgimento clinico. È proprio questo requisito che ha reso diverso questo progetto dai classici sistemi che utilizzavano telefoni cellulari come uno strumento per caricare i dati sulla glicemia. L'HealthReachMobile è stata costruita su tre server: il primo agisce come controllo dei domini e da directory, il secondo ospita le e-mail e altre applicazioni ed il terzo immagazzina i dati fisiologici del paziente.

I pazienti trasmettevano i dati al server con un'applicazione dal telefono, dopo aver scaricato i dati dal dispositivo al cellulare. I pazienti potevano vedere i propri dati attraverso un'interfaccia web, senza caricarli direttamente. Inoltre nel progetto sono stati inseriti dei messaggi automatici per fornire informazioni relative al diabete e all'educazione terapeutica. Il contenuto dei messaggi era generato da dietisti, infermieri e medici. I messaggi erano inviati attraverso domande a risposta automatica.

La valutazione del progetto è stata positiva: tutti gli 8 partecipanti (affetti da diabete di tipo 2) hanno definito questo sistema comodo e pratico, senza muovere alcuna critica.

3.7.5 Progetto Renewing Health

Il progetto, iniziato nel Febbraio del 2010 e conclusosi nel Dicembre del 2013, ha coinvolto nove Regioni di altrettanti Paesi europei (Danimarca, Norvegia, Grecia, Austria, Spagna, Finlandia e Italia col Veneto) ed è stato finanziato dall'Unione Europea con 14 milioni di euro ed ha coinvolto circa 7900 pazienti cronici, di cui 4500 veneti, affetti da diverse patologie quali diabete (299 pazienti), malattie cardiovascolari e polmonari. Il numero così elevato di pazienti aderenti al programma ha fatto sì che questo studio sia stato nel 2014 il più grande progetto di telemedicina in Europa.

La partnership di renewing Health ha scelto di adottare una metodologia di valutazione definita MAST (Model for Assessment of telemedicine), per rispondere ad una specifica esigenza evidenziata dalla Commissione Europea. Prima dell'inizio del progetto erano state riscontrate prove insufficienti riguardo all'effettivo beneficio che poteva essere tratto da questo processo di cura. Fino a quel momento era stata infatti impedita la diffusione su larga scala dei servizi di telemonitoraggio. Il MAST ha lo scopo di fornire risultati oggettivi riguardo l'utilità, l'efficacia ed il contributo effettivo alla qualità di cura dei servizi di monitoraggio che utilizzano soluzioni di telemedicina. La valutazione è così articolata:

- Descrizione della patologia e caratteristiche dell'applicazione;
- Sicurezza;
- Efficacia clinica;

- Percezione del paziente;
- Aspetti economici;
- Aspetti organizzativi;
- Aspetti socio-culturali, etici e legali.

L'obiettivo del progetto Renewing Health è stato quello di implementare test su larga scala per la validazione e la successiva valutazione di servizi di telemedicina utilizzando un approccio *patient-centred*, ossia un approccio centrato sul paziente, con la metodologia di valutazione meticolosa definita in precedenza (MAST).

I servizi forniti dal progetto sono stati progettati per dare ai pazienti un ruolo centrale nella gestione della malattia, come la scelta e il dosaggio dei farmaci, favorendo la compliance al trattamento e per aiutare i medici nell'assistenza sanitaria rilevando per tempo i primi segni di peggioramento delle malattie. Il progetto ha puntato ad aumentare progressivamente questi servizi e ad integrarli ai principali HIS (Health Information Systems), a raggrupparli in un numero limitato di gruppi riunendo assieme i servizi con delle peculiarità, per testarli e valutarli con una rigorosa metodologia di valutazione. La metodologia utilizzata per la valutazione è stata la MAST.

Per quanto riguarda i pazienti diabetici, essi sono stati divisi in tre gruppi:

- Gruppo 1: pazienti con diabete di tipo 2. Vivevano in casa propria e utilizzavano moderni strumenti di auto-gestione. I pazienti dovevano soddisfare certi criteri: maggiore età, aver diagnosticato il diabete almeno tre mesi prima dall'inizio dello studio, emoglobina glicata > 6.5-7%, capacità di compilazione e comprensione dei questionari, essere in grado cognitivamente di partecipare allo studio e avere la capacità di camminare autonomamente. Nessuno di questi pazienti era incinta.
- Gruppo 2: pazienti con diabete di tipo 2 che richiede un monitoraggio per tutta la vita. I pazienti invitati a partecipare allo studio dovevano avere emoglobina glicata > 7%, capacità di compilazione dei questionari in madrelingua, in grado di utilizzare il sistema previsto e in grado di partecipare cognitivamente. Nessuno di questi pazienti era incinta.
- Gruppo 3: i pazienti a cui era stato diagnosticato il diabete che avevano avuto il piede diabetico per cui era stato necessario un ricovero. In generale, circa il 15% dei pazienti con diabete ha avuto il piede diabetico ed a circa il 70% di questi si è ripresentato nel corso della malattia.

Obiettivo primario del gruppo 1 era quello di migliorare l'autogestione dei pazienti. Essi vivevano nelle loro case, curati dai medici di base e dagli infermieri. Con l'utilizzo di dispositivi differenti, i

pazienti hanno avuto l'opportunità di prendere il controllo della propria salute e per auto-monitorarla in tempo reale. Lo scopo era quello di integrare applicazioni di telemedicina nei sistemi sanitari locali. Ai pazienti è stato offerto un servizio "su misura" per ciascuno in base alla loro condizione in modo tale da stimolare in loro la partecipazione e la determinazione. In tutti questi studi i pazienti hanno ricevuto della consulenza sanitaria e *health coaching* per sostenerli e per raggiungere i cambiamenti dello stile di vita prefissati.

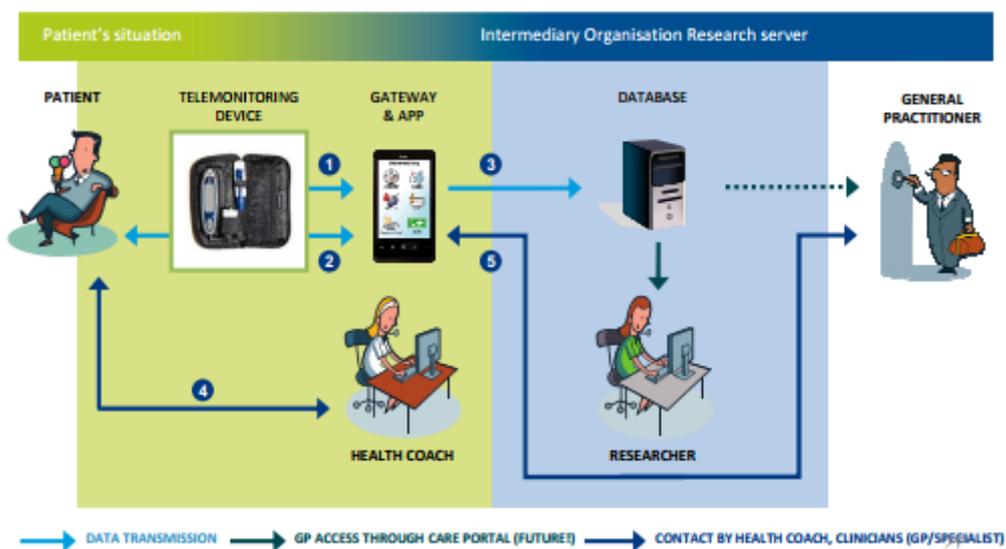


Figura 3.7 Gruppo 1: Dispositivo per il diabete di tipo 2

I controlli medici sono stati effettuati in ospedale ogni 6-12 mesi. I check-up includevano una visita medica in cui veniva misurata la pressione sanguigna, il peso del paziente e il consumo di alcool e fumo e veniva fatto uno screening per rilevare eventuali complicanze come infarto miocardico, ictus, perdita della vista, ulcere e neuropatia. Le attuali linee guida offrono raccomandazioni per la diagnosi, lo screening, la prevenzione ed il trattamento del diabete e delle sue complicazioni.

Per quanto riguarda i pazienti del gruppo 2, il trial era basato su insieme di dispositivi di misura (sfigmomanometro per la misura della pressione, un dispositivo per misurare la glicemia) collegati ad applicazioni implementate su telefoni cellulari con Bluetooth e su un database dove sono raccolti tutti i dati. Le misurazioni sono state effettuate con una frequenza variabile indicata dal medico curante. Un altro apparecchio wireless era applicato al polso del paziente con sistemi di monitoraggio *all-in-one* che misuravano il livello degli zuccheri nel sangue. I dati venivano poi

trasmessi al gateway e poi al centro eHealth. Infine, a seconda della gravità della situazione, un sistema di allarmi dava al personale la possibilità di intervenire tempestivamente.

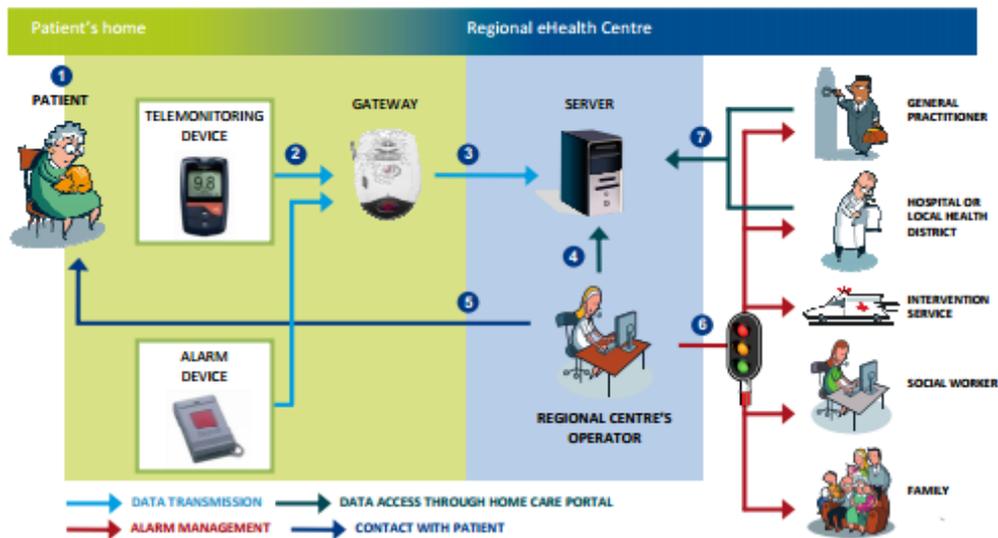


Figura 3.8 Gruppo 2: Dispositivi per il diabete di tipo 2 della regione Veneto

Per quanto riguarda invece l'intervento nel gruppo 3, l'infermiera che visitava il paziente con piede diabetico caricava le immagini dell'ulcera nel database "Pleje.net". Dopodiché, il medico stimava la gravità dell'ulcera e decideva se fosse necessaria una ulteriore diagnosi. Attraverso il trasferimento delle immagini, il medico era in grado di valutare la situazione del piede senza visitare il paziente direttamente, ad esempio, in ospedale.

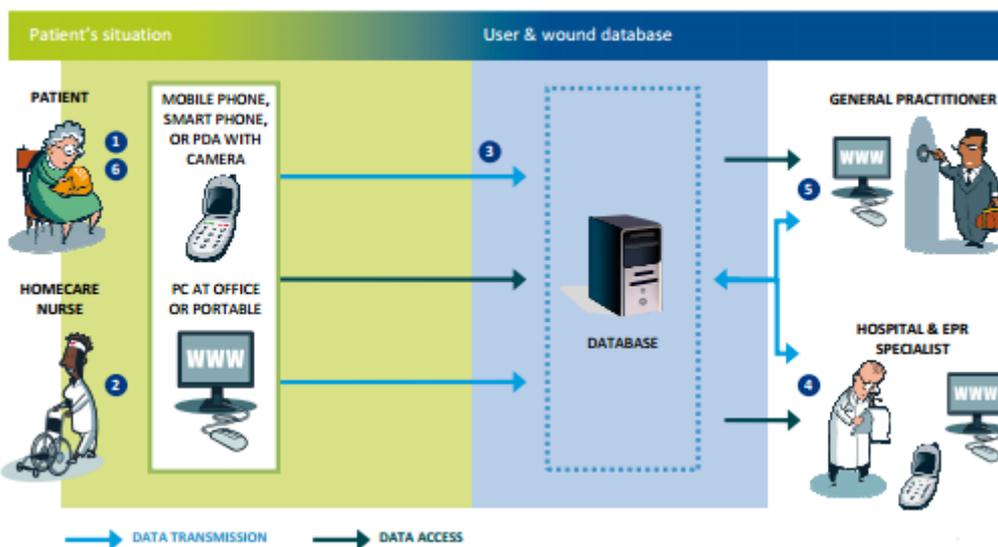


Figura 3.9 Gruppo 3: Dispositivi di cura del diabete in Danimarca

I risultati ottenuti dal Renewing Health hanno evidenziato che tutti i trials clinici del progetto sono altrettanto sicuri quanto la terapia normale.

Si è verificato un leggero miglioramento dell'emoglobina glicata, ma comunque non significativo. L'unica eccezione è avvenuta in Grecia, dove la riduzione è stata significativa sia dal punto di vista clinico che da quello statistico. Nei pazienti cronici più critici, che normalmente necessitano di una maggior frequenza dei ricoveri e di visite specialistiche, il telemonitoraggio si è rilevato utile ed efficace sia dal punto di vista clinico (in termini di diminuzione dei ricoveri) sia dal punto di vista economico a dimostrazione dell'efficacia del servizio. Lo studio condotto ha mostrato inoltre che è possibile migliorare l'empowerment dei pazienti, aumentando la loro responsabilità, la consapevolezza ed il coinvolgimento personale nella gestione della malattia.



**Centro Veneto
Ricerca e Innovazione
per la Sanità Digitale**

Figura 3.10 Logo del consorzio Arsenà.IT

Arsenà.IT collabora con la Regione Veneto nella gestione dell'intera iniziativa per quanto concerne gli aspetti tecnico-scientifici ed organizzativi.

Arsenà.IT, Centro Veneto Ricerca e

Innovazione per la Sanità Digitale, è un consorzio volontario delle ventitré aziende sanitarie ed ospedaliere della Regione Veneto nasce nel 2007 sulle fondamenta del Consorzio Telemedicina, sorto nel 2005 in seguito d una ricerca della Regione Veneto sulle applicazioni eHealth nel territorio

regionale. Il consorzio Arsenàl.IT ha come obiettivi primari quelli della progettazione, dello sviluppo e della valutazione di applicazioni di eHealth sovra-aziendali. Arsenàl.IT svolge una permanente attività di ricerca per l'innovazione e la progettazione di nuove soluzioni, ponendo al centro il tema della valutazione sistematica delle diverse forme d'impatto clinico, economico, organizzativo e sociale, generate dall'introduzione di nuove tecnologie.

Con l'aiuto di Arsenàl.IT la Regione Veneto (che attualmente risulta essere una tra le più avanzate ed efficienti dal punto di vista del Sistema Sanitari) ha stilato le linee guida di implementazione ed integrazione di Servizi di teleconsulto per neurochirurgia e tele-laboratorio. Il Consorzio è il centro di competenza per la Regione Veneto nel progetto europeo RENEWING HEALTH.

3.7.6 Progetto M2DM

L'Unione Europea per il triennio 2000-2002 ha finanziato il progetto di telemedicina chiamato *Multi-Access Services for the Management of Diabetes Mellitus* (M2DM). Il progetto si propose di realizzare un servizio multiaccesso per la gestione dei dati dei pazienti diabetici, raccolti durante l'automonitoraggio della glicemia. Questi dati venivano immagazzinati in un database centrale con un server per l'accesso remoto via web, telefono o software dedicato per il download dei dati dal glucometro. Gli utenti potevano accedere ai servizi offerti dal sistema con modalità differenti:

- i pazienti inviavano i propri dati del monitoraggio utilizzando un riflettometro, ovvero un sensore che misura la glicemia attraverso la cute sfruttando le proprietà di diffusione della luce nei tessuti, connesso con un modem;
- in alternativa, i pazienti potevano digitare i valori metabolici utilizzando la tastiera telefonica o comunicare con un sistema telefonico di risposta automatica (Interactive Voice Response);
- medici e pazienti potevano accedere alle pagine web del sistema tramite un pc;
- tutti gli utenti potevano essere in contatto tra loro via posta elettronica, attraverso un servizio di messaggi vocali o scritti.

L'architettura prevedeva quindi anche alle persone senza familiarità con la tecnologia di accedere alle funzioni base, utilizzando il proprio apparecchio telefonico.

Uno scenario tipo da gestire era il seguente: il paziente spediva periodicamente la sua misura di glucosio, effettuata tramite glucometro, attraverso il modem. Il sistema quindi, dopo aver ricevuto i dati ed averli immagazzinati in un database, li analizzava automaticamente per rilevare eventuali alterazioni metaboliche e, nel caso, generare allarmi. Al medico veniva notificato in automatico il download dei dati e i risultati delle analisi; egli poteva inoltre, attraverso Internet, accedere alle differenti analisi grafiche dei dati allo scopo di valutare le condizioni metaboliche del paziente e, se

necessario, la possibile modificazione del protocollo della cura. Poteva anche modificare la terapia del paziente che sarebbe stata automaticamente notificata nel sistema.

Quindi ogni tipo di evento veniva automaticamente comunicato ai soggetti interessati, tramite messaggi o tramite e-mail.

Il progetto M2DM coinvolse rappresentanti di cinque Nazioni Europee (Italia, Germania, Gran Bretagna, Spagna e Ungheria) e quattro centri ospedalieri, di cui due italiani: il Policlinico S. Matteo di Pavia che seguì i pazienti in età pediatrica e l'ambulatorio di Diabetologia della Divisione di Medicina Generale della Fondazione Maugeri di Pavia che si occupò dei pazienti adulti affetti sia da diabete di tipo 1 che da diabete di tipo 2.

I risultati del progetto furono positivi. Infatti i pazienti seguiti con questo trattamento mostravano miglioramenti nel tempo dei valori dell'emoglobina glicata.

3.8 Attori coinvolti nel Telemonitoraggio

È bene chiarire che in un servizio di telemonitoraggio si possono definire gli attori e le interazioni che avvengono fra di essi. Lo scambio di informazione tra i diversi attori, oltre che avvenire direttamente, si realizza tramite l'accesso alle informazioni inserite nella cartella clinica elettronica del paziente. Per garantire continuità e qualità del processo clinico, la cartella clinica deve fornire al responsabile un'immagine aggiornata del paziente: deve quindi contenere sia le informazioni cliniche relative al paziente che la lista delle attività cliniche suggerite, programmate ed eseguite; sulla cartella clinica viene anche riportato il protocollo clinico che si intende seguire al fine di assicurare la coerenza degli interventi. Gli attori coinvolti sono:

- il paziente;
- il responsabile della cura che segue l'intero processo di cura del paziente;
- il fornitore della cura che esegue attività diagnostiche, terapeutiche e riabilitative;
- il medico specialista che offre la consulenza nella valutazione dei risultati degli esami diagnostici.

Esistono due tipologie di standard per il telemonitoraggio:

- gli standard per l'interoperabilità dei sistemi informativi sanitari: sono caratteristici dell'ambito medico e comprendono tutte le famiglie di standard per la gestione e lo scambio di dati di dispositivi biomedici (ad esempio, HL7, ISO/IEEE 11073);
- gli standard per la trasmissione: sono il mezzo attraverso cui i dati vengono comunicati da un sistema ad un altro (ad esempio, Bluetooth, Ethernet).

Capitolo 4

METABO-Controlling Chronic Diseases related to Metabolic Disorders

4.1 Progetto METABO

Il progetto METABO è un progetto che è stato finanziato dall'Unione Europea dedicato allo studio e al supporto nella gestione metabolica del diabete sia per i pazienti che per gli specialisti.

Il progetto si concentra sul miglioramento della gestione della malattia fornendo ai medici e ai pazienti una piattaforma tecnologica per aiutarli a gestire e ad analizzare tutte le informazioni relative al trattamento del diabete e per l'integrazione dei dati dei pazienti.

Il progetto risponde alla necessità degli operatori sanitari di sviluppare e implementare processi più efficaci per il monitoraggio del diabete, per migliorare la qualità della vita dei pazienti e per ridurre i costi per i sistemi sanitari nazionali e privati.

Il tipo di parametri che vengono monitorati sono, oltre ai tradizionali parametri biomedici e clinici, le abitudini alimentari, l'attività fisica, gli effetti dei trattamenti in corso e la concentrazione del glucosio per via sottocutanea. I dati prodotti da METABO vengono integrati coi dati clinici e con la storia del paziente per poi utilizzarli in due contesti precisi:

- la creazione di un modello dinamico del comportamento metabolico del paziente per prevedere l'influenza e il relativo impatto dei specifici trattamenti e dei singoli parametri nel livello del glucosio;
- costruire un piano di assistenza personalizzato negli attuali processi clinici che collegano i diversi attori nella cura primaria e secondaria e per migliorare il ruolo attivo del paziente.

L'uso combinato di strumenti per la personalizzazione del processo di cura e per la creazione di un modello predittivo chiude il loop tra i pazienti, i professionisti coinvolti e l'Organizzazione della Sanità. Sono tre gli scenari clinici che hanno ottenuto un maggior beneficio da questo approccio "close-loop":

- i pazienti che non raggiungono un controllo metabolico ottimale;
- i pazienti che hanno un ottimo/accettabile controllo metabolico ma che sono a rischio di ipoglicemia. In questi pazienti un sistema per il monitoraggio continuo permette di identificare i primi segnali di episodi ipoglicemici, soprattutto in quei contesti in cui la perdita di coordinazione e di conoscenza potrebbe mettere a repentaglio la loro vita;

- i pazienti sottoposti a continui cambiamenti ambientali, posizione geografica e contesto di cura (come viaggi frequenti, turni di notte, etc.).

Il progetto ha affrontato le seguenti questioni tecniche:

- l'uso e l'integrazione di sensori disponibili e dispositivi medici per raccogliere i dati del corpo e della salute, dati ambientali e contestuali, risposte comportamentali allo stress per rilevare ed identificare gli effetti sui processi metabolici personali;
- personalizzazione e adattamento dei sensori e di altri dispositivi (fotocamere, componenti elettronici e meccanici delle macchine, etc.) e di software per rilevare e registrare i dati fisici necessari;
- progettazione e realizzazione di una piattaforma organizzata per l'interoperabilità e per il trasferimento dei dati tra i diversi dispositivi di monitoraggio, basati sulla semantica condivisa;
- progettazione di algoritmi per il rilevamento e l'analisi dell'espressione facciale, del movimento degli occhi, della postura e del movimento del corpo per la previsione anticipata di episodi ipoglicemici;
- costruzione di un database scientifico dei parametri del corpo e ambientali più importanti e il suo abbinamento con le conoscenze attuali e con le competenze empiriche per lo studio del diabete;
- design, valutazione e applicazione pratica ai singoli processi di cura dei modelli della risposta metabolica personale in base ai parametri di monitoraggio raccolti, sulla cura personale e sui dati genetici.

4.2 L'idea del progetto METABO

Le tecnologie sviluppate da METABO forniscono un maggior flusso di informazioni tra pazienti e medici, aumentando il grado di auto-gestione del paziente e aiutare i medici a migliorare i trattamenti medici e le diagnosi. METABO è un sistema intelligente che raccoglie informazioni dai pazienti che usano i sensori e un dispositivo mobile portatile (*Portable Mobile Device*, PDM).

I dati vengono elaborati ed integrati, stabilendo un rapporto tra le attività riportate e lo stato metabolico dei pazienti; tutto ciò per facilitare la comprensione della situazione ai pazienti e ai medici e quindi per facilitare il processo decisionale. Il sistema METABO rappresenta un nuovo canale di comunicazione per i medici e per i pazienti.

Il PDM registra i dati del sensore ed altre informazioni immesse manualmente: vengono salvate tutte le informazioni acquisite di recente ed è dotato di capacità decisionale. Comunica col Sistema Centrale tramite wireless.

Il Sistema Centrale di METABO si trova in un ospedale, in un locale medico o in un qualsiasi ambiente sanitario e serve come sistema di gestione completo del paziente.

Il Pannello di Controllo è un'applicazione *web-based* che comunica col Sistema Centrale ed è responsabile di fornire al medico tutte le informazioni contestuali relative al paziente, oltre ad offrirgli, con l'utilizzo di strumenti all'avanguardia, un trattamento personalizzato sullo stile di vita e sulle prescrizioni terapeutiche.

Attraverso questo sistema, le raccomandazioni personalizzate, le prescrizioni e gli obiettivi che devono raggiungere i pazienti vengono inviati dal Pannello di Controllo del medico ai pazienti attraverso il Sistema Centrale e ricevuti dai pazienti sul dispositivo mobile.

D'altro canto, METABO ha a che fare con la mancanza della standardizzazione nel trattamento del diabete e con la necessità di personalizzare al meglio la cura dei pazienti. Per questo METABO offre ai professionisti uno strumento dedicato per aiutarli a individuare il miglior percorso clinico più adatto per loro e di modificarlo in base alla progressione della malattia e alle condizioni dei pazienti. Oltre l'elevata complessità del diabete come malattia cronica, l'attuale gestione del diabete soffre di altre difficoltà che METABO indirizza in un contesto globale attraverso la piattaforma:

- variabilità: il diabete è una delle malattie con il più alto di variabilità in termini di fornitura di assistenza sanitaria;
- mancanza di informazioni oggettive: le diagnosi variano in base alle informazioni che provengono dai diari dei pazienti, che possono essere fuorvianti perché troppo soggettivi o insufficienti;
- mancanza di continuità nei processi di assistenza sanitaria: c'è la necessità di andare avanti verso la cura degli eventi critici.

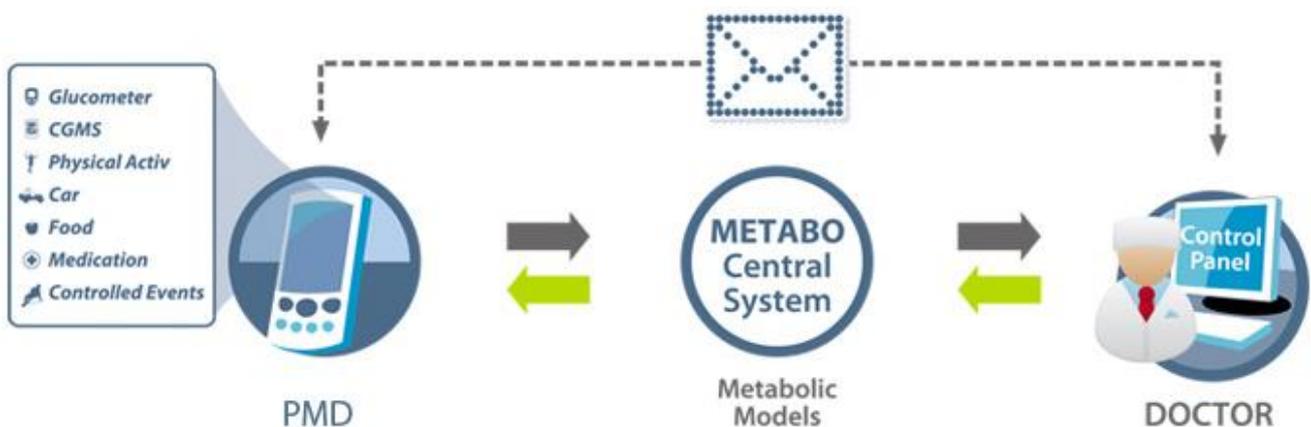


Figura 4.1 Progetto METABO

4.3 Obiettivi del progetto

L'obiettivo principale di METABO è stato quella di progettare, sviluppare, migliorare e validare un sistema integrato e una piattaforma tecnologica, che funziona in modo coordinato agli altri sistemi per un monitoraggio efficace e continuo dei livelli e dei parametri metabolici, per la generazione di un modello predittivo personalizzato e per la loro applicazione ai processi di cura del diabete.

- *sfida scientifica*: METABO intende contribuire ad aumentare la comprensione delle relazioni causa-effetto sui processi metabolici dello stile di vita, dei trattamenti farmacologici, dello stato di salute personale, per fornire informazioni più precise ai medici e ai ricercatori nel campo farmaceutico e per migliorare le strategie terapeutiche per le categorie specifiche dei pazienti diabetici.

Trovare soluzioni per integrare il monitoraggio continuo del glucosio nella gestione della malattia per un gruppo più ampio di pazienti, per individuare ed eseguire un approccio di modellizzazione personale ma affidabile per il controllo metabolico, per ottenere la cura ottimale del singolo paziente e per prevenire rischi imprevisti e situazioni di pericolo legate ad eventi ipoglicemici imprevisti nella visione di dare al paziente il ruolo di attore principale nella sua cura e per fornire ai medici, ai ricercatori ed ai dirigenti sanitari nuovi strumenti per aumentare l'acquisizione e l'interpretazione dei dati del paziente;

- *sfida tecnologica*: METABO integra i risultati nel campo del *on-body* e del monitoraggio ambientale attraverso un solo middleware utilizzando *REpresentational State Transfer Architecture* (REST). La piattaforma è stata arricchita con una suite di strumenti per:
 - ✓ l'integrazione dei dati prodotti da METABO coi dati del paziente;
 - ✓ creazione di modelli predittivi del comportamento individuale metabolico;
 - ✓ flusso di lavoro intelligente per la definizione e l'attuazione dei processi di cura e l'identificazione dei trends e dei modelli.

Quindi questa sfida è per lo sviluppo di soluzioni tecniche, vale a dire una piattaforma tecnologica integrata che permette l'integrazione e l'interoperabilità dei diversi dispositivi di monitoraggio tollerati dai pazienti ed efficaci per i medici per l'esecuzione di un monitoraggio continuo e l'utilizzo di tecnologie e dispositivi che garantiscano una vita meno limitata e più sicura;

- *sfida sociale e psicologica*: METABO è un progetto interessante per i produttori di dispositivi medici, che possono offrire mezzi di monitoraggio aggiuntive ai loro clienti (pazienti, ospedali). La ricerca e la verifica svolta durante il progetto è utile anche per fornire ulteriori conoscenze e risultati utili per migliorare i prodotti e le attrezzature per il

monitoraggio. La piattaforma METABO integra modelli e percorsi creati e può costituire un valido strumento per gli ospedali e le reti della salute. In pratica mira a creare soluzioni integrate non invasive e facili da utilizzare stimolando i pazienti ad usarli per migliorare loro la qualità della vita. Ad esempio, può essere impostata dal medico una prescrizione combinata di una dieta e di attività fisica ed è disponibile uno strumento di simulazione che permette al paziente di sapere se un certo pasto o un certo esercizio sono compatibili o meno con la loro prescrizione. I pazienti hanno un feedback continuo sulla loro evoluzione e gli vengono mandati messaggi motivazionali e consigli ogni volta che si raggiunge un obiettivo;

- *sfida economica*: per dimostrare che la soluzione è conveniente per i cittadini, per il sistema sanitario e per la società.

4.4 Tecnologie applicate e risultati aspettati

Per affrontare gli obiettivi che si è posto il progetto, sono state applicate le seguenti tecnologie:

- CGM combinato con l'immissione dei dati sincronizzati per il cibo e per il trattamento;
- monitoraggio continuo e multi-parametrico dello stato metabolico;
- la storia del paziente per l'arricchimento semantico dei suoi dati;
- strumenti per la progettazione ed il miglioramento continuo della cura del paziente;
- integrazione su larga scala dei dati clinici/ambientali e dello stile di vita e delle conoscenze degli esperti;
- dati estratti/modellati per il profilo del paziente;
- tecnologie sicure come GSM/GPRS/3G per il trasferimento wireless dei dati.

Risultati tecnici:

- middleware per l'integrazione di dispositivi indossabili, impiantabili e dei sensori ambientali;
- strumenti di supporto decisionale;
- modelli dinamici per il profilo del paziente attraverso l'estrazione dei dati;
- un sistema di allarme per i diabetici per il rischio di ipo o iperglicemie.

Risultati della ricerca medica:

- integrazione dei dati clinici, dello stile di vita e del tipo di trattamento;
- simulazione e modellazione metabolica clinicamente orientato;

- modelli clinicamente orientati della previsione della cura con un processo di raffinazione continuo.

Gli esiti clinici (miglioramento del controllo metabolico, senza ipoglicemia):

- introduzione di sistemi di auto-gestione di alimentazione quotidiana;
- maggiore trasmissione di informazioni riguardo il paziente al team medico;
- approccio di monitoraggio non invasivo per identificare le ipoglicemie.

Capitolo 5

Conclusioni

Dalla definizione di telemedicina della *World Health Organization*: “*l'erogazione dell'assistenza sanitaria, quando la distanza è un fattore critico, da parte degli operatori sanitari; a tal fine sono utilizzate le tecnologie informatiche e le telecomunicazioni per lo scambio di informazioni corrette per la diagnosi, la terapia e la prevenzione di patologie, per l'istruzione permanente degli operatori sanitari e per la ricerca e lo studio in tutti i settori di interesse per il miglioramento dello stato di salute dell'individuo e della comunità*” è facile dedurre i benefici che essa apporterebbe alla nostra società.

Dall'osservazione dei dati epidemiologici sul diabete si deduce facilmente che la patologia cronica è in continuo aumento, colpendo maggiormente i Paesi industrializzati e considerando che il numero di malati diabetici, solo in Italia, passerà dai 3 milioni nel 2014 ai 5 milioni nel 2030.

Oltre a causare quindi una scarsa qualità di vita al paziente e a pesare sulla sua famiglia e sulla società, il trattamento della malattia ha costi sanitari diretti non indifferenti, con un elevato costo procapite: per questo c'è la necessità di ricorrere a sistemi di cure e a trattamenti efficaci poco dispendiosi e che rispondano prontamente all'emergenza.

I servizi di telemonitoraggio danno quindi l'opportunità di risolvere le problematiche sia dal punto di vista economico che dal punto di vista sociale: come si evince dai diversi progetti sopra menzionati, tutti hanno portato a risultati positivi per quanto riguarda la cura del paziente. Ciò non implica la guarigione del paziente, ma un miglioramento della sua qualità di vita, con conseguente approccio positivo alla malattia, aumentando la tranquillità e la consapevolezza sul proprio stato di salute.

Vista la grande crisi che sta affrontando attualmente l'Italia, sotto diversi punti di vista, tra cui quello del Sistema Sanitario Nazionale, la telemedicina può essere vista come una grande svolta per la nazione per sopperire alla mancanza di risorse, sia in qualità di servizio offerto sia in termini di risparmio.

Nonostante i benefici apportati dalla telemedicina, il suo sviluppo e la sua diffusione risultano ancora difficili:

- è necessario istruire i cittadini, i pazienti e tutte le istituzioni sanitarie riguardo la telemedicina ed informare gli stessi sul corretto utilizzo dei dispositivi medici;
- è necessario una ristrutturazione della copertura nazionale a larga banda, senza la quale è impossibile attuare i servizi di telemedicina;
- è necessario informare i cittadini riguardo ai benefici della telemedicina;

- è necessario, visto l'elevato numero di anziani affetti da diabete, creare una piattaforma di telemonitoraggio di facile comprensione e che porti sicurezza al paziente;
- è necessario utilizzare standard univoci per l'interoperabilità: sono attivi infatti diversi servizi di telemedicina, ma ciascuno con un suo formato e una sua struttura.

Concludo quindi dicendo che lo sviluppo di un buon sistema di telemonitoraggio consente non solo di avere uno scambio di informazioni veloci tra paziente e medico, di una riduzione delle ospedalizzazioni dei pazienti e di una prevenzione di eventi critici per il paziente, ma anche una conoscenza ed una maggior accettazione delle nuove tecnologie nell'ambito della sanità elettronica.

BILIOGRAFIA

- [1] Ministero della salute *Telemedicina: linee di indirizzo nazionali*
- [2] G.Papi, Fabrizio L. Ricci *La Telemedicina*
- [3] www.renewinghealth.eu
- [4] www.conorzioarsenal.it
- [5] Bellazzi R. *Telemedicine and Diabetes Management: Current Challenges and Future Research Directions* - J Diabetes Sci Technol Vol 2, Issue 1, January 2008
- [6] www.assobiomedica.it
- [7] www.wikipedia.org/wiki/Diabete_mellito_di_tipo_2
- [8] www.istat.it/it/archivio/71090
- [9] *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*
- [10] Cobelli C, Dalla Man C, Sparacino G, et al. *Diabetes: Models, Signals, and Control*. - IEEE Rev Biomed Eng. 2009 January 1; 2: 54–96
- [11] www.wikipedia.org/wiki/Microinfusore
- [12] Gruessner RWG, Gruessner AC. *The current state of pancreas Transplantation* Nat Rev Endocrinol 2013;9:555-562 3
- [13] www.trapianti.ministerosalute.it
- [14] www.portalediabete.org/il-diabete-tipo-1/terapia/19-linsulina
- [15] Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. *The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival*. Transplantation 2001;71:82-90
- [16] White SA, Shaw JA, Sutherland DER. *Pancreas Transplantation* Lancet 2009;373:1808-1817
- [17] Steven Shea, MD, Justin Starren, MD, PhD, Ruth S. Weinstock, MD, PhD, Paul E. Knudson, MD, Jeanne Teresi, EdD, PhD, Douglas Holmes, PhD, Walter Palmas, MD, Lesley Field, RN, MSN, Robin Goland, MD, Catherine Tuck, MD,† George Hripacsak, MD, Linnea Capps, MD, and David Liss *Columbia University's Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) Project*
- [18] www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/diabete.asp
- [19] Gómez EJ, Hernando Pérez ME, Vering T, Rigla Cros M, Bott O, García-Sáez G, Pretschner P, Brugués E, Schnell O, Patte C, Bergmann J, Dudde R, de Leiva A. *The INCA system: a further step towards a telemedical artificial pancreas*
- [20] Harris LT¹, Tufano J, Le T, Rees C, Lewis GA, Evert AB, Flowers J, Collins C, Hoath J, Hirsch IB, Goldberg HI, Ralston JD. *Designing mobile support for glycemic control in patients with diabetes*
- [21] Ministero della Salute *Piano sulla malattia diabetica*

- [22] Ministero della Salute *Appropriatezza clinica, strutturale, tecnologica e operativa per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'obesità e del diabete mellito*
- [23] Mattia Zanon , Giovanni Sparacino , Andrea Facchinetti , Mark S. Talary , Martin Mueller , Andreas Caduff and Claudio Cobelli *Non-Invasive Continuous Glucose Monitoring with Multi-Sensor Systems: A Monte Carlo-Based Methodology for Assessing Calibration Robustness -*
- [24] www.corriere.it/salute/cardiologia/14_gennaio_17/
- [25] www.webnews.it/2014/04/22/google-brevetti-per-le-lenti-a-contatto-smart/
- [26] www.pharmamedix.com
- [27] <http://www.metabo-eu.org>
- [28] www.fcr.re.it
- [30] *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2014*
- [31] Stefania Montani, Riccardo Bellazzi, Mario Stefanelli *Un accesso a diversi livelli*
- [32] Amato Serena, Bruno Fiorentina, Cappuccio Antonietta, Ceraulo Giorgia, Galati Carmela, Lagrimosa Maria Chiara, Rescio Federico *Telemedicina e “doctor web”: l'eHealth che rinnova la Sanità*
- [33] www.iptr.umn.edu
- [34] *METABO Controlling Chronic Diseases related to Metabolic Disorders*