

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BOLOGNA

Scuola di Ingegneria e Architettura
Corso di Laurea in Ingegneria Elettronica, Informatica e delle
Telecomunicazioni

SIMULAZIONE AGENT-BASED DI UN SISTEMA
DI M-HEALTH PER IL SELF-MANAGEMENT DEL
DIABETE DI TIPO 1

Elaborata nel corso di: Sistemi Distribuiti

Tesi di Laurea di:
MICHELE DONATI

Relatore:
Prof. ANDREA OMICINI

Correlatore:
Dott.ssa SARA MONTAGNA

ANNO ACCADEMICO 2015–2016
SESSIONE I

PAROLE CHIAVE

Self-Management

Diabete Tipo 1

m-Health

Simulazione

Glicemia

Indice

Introduzione	1
1 Mobile Health	5
1.1 Definizione di mobile Health	5
1.2 Sviluppo di mobile Health	6
1.2.1 Sanità e mHealth nei Paesi a basso e medio reddito	6
1.2.2 Sanità e mHealth nei Paesi sviluppati	7
1.3 Tecnologia e mercato	7
1.3.1 Telefoni cellulari	7
1.3.2 Smartphones	9
1.3.3 Altre tecnologie mHealth	9
1.3.4 Sistemi operativi per dispositivi mobili	10
1.3.5 Tecnologie di rilevamento della qualità dell'aria	11
1.4 mHealth e i suoi risultati	12
1.4.1 Le applicazioni nel campo mHealth	13
1.4.2 Educazione e sensibilizzazione	13
1.4.3 Helpline	14
1.4.4 Monitoraggio remoto	14
1.5 Le tendenze e le aree di interesse emergenti in mHealth	15
1.6 Self-Management: cosa si intende	15
1.6.1 Definizione	15
1.6.2 Caratteristiche	16
1.6.3 Obiettivi	16
1.6.4 Metodi di apprendimento	16
1.7 Approcci Computazionali	17
1.7.1 Machine Learning	17
1.7.2 Simulazione e Modellazione	17

1.7.3	Approcci ibridi	18
2	Self-Management di malattia cronica: diabete mellito	21
2.1	Diabete	21
2.1.1	Origine del termine	21
2.1.2	Definizione	22
2.1.3	Il metabolismo del glucosio	22
2.1.4	Tipi di diabete mellito	23
2.1.5	Criteri per la diagnosi	25
2.1.6	Complicanze del diabete	25
2.1.7	Trattamenti	26
2.2	Applicazioni per pazienti diabetici	28
2.2.1	Sybilis	28
2.2.2	Dario	29
2.2.3	MiniMed 530G System	31
2.2.4	Tidepool	32
2.2.5	DIYPS	34
2.3	Panoramica sui sistemi hardware	34
2.4	Scelte per lo sviluppo dell'applicativo	36
2.4.1	MASON come piattaforma di simulazione	36
3	Principali fattori di influenza per il Self-Management del diabete	37
3.1	Indice glicemico	37
3.1.1	Definizione	37
3.1.2	Calcolo dell'indice glicemico	37
3.1.3	Fattori di modifica dell'indice glicemico	38
3.1.4	Legame tra proteine e glicemia	40
3.2	Fattori con elevata incidenza sul diabete	42
3.2.1	Peso	42
3.2.2	Stile di vita	43
3.2.3	Processi di cura a base di cortisone	45
4	Caso di studio	49
4.1	Agent Based Model	49
4.1.1	Agenti	50
4.1.2	Modello alto livello	53
4.2	Implementazione	55

4.3	Risultati delle simulazioni	57
4.3.1	Simulazione numero 1: visualizzazione dei valori fisiologici di una persona sana	57
4.3.2	Simulazione numero 2: visualizzazione dei valori fisiologici di una persona sana a seguito di un pasto proteico	58
4.3.3	Simulazione di Self-Management del Diabete di Tipo 1	59
	Conclusioni	67

Elenco delle figure

1.1	Distribuzione dei dispositivi cellulari [46]	8
2.1	Applicazione Sybilia [54]	29
2.2	Applicazione Dario [61]	30
2.3	MiniMed 530G System [89]	31
2.4	Applicazione Blip [12]	33
2.5	Strumentazione DIYPS [44]	35
3.1	Metabolismo delle proteine nel fegato [11]	41
3.2	Effetto del fumo sul vaso sanguigno [25]	44
4.1	Statechart della cellula del fegato	50
4.2	Statechart della cellula del muscolo [23]	53
4.3	Statechart del Paziente [23]	54
4.4	Console delle simulazioni	56
4.5	Grafico glicemico simulazione numero 1	57
4.6	Grafico glicemico simulazione numero 2	58
4.7	Grafico glicogeno epatico simulazione numero 2	59
4.8	Grafico valori fisiologici simulazione numero 3	60
4.9	Grafico valori fisiologici simulazione numero 4	61
4.10	Grafico valori fisiologici simulazione numero 5	63
4.11	Grafico valori fisiologici simulazione numero 6	64
4.12	Grafico valori fisiologici simulazione numero 7	65
4.13	Grafico glicogeno muscolare simulazione numero 7	65

Introduzione

La realtà quotidiana in cui si trovano le persone affette da patologie croniche, al giorno d'oggi, sancisce non poche difficoltà sotto diversi punti di vista. Una malattia cronica diagnosticata su un paziente che per tutta la vita, fino a quel momento, non ha riscontrato complicanze sulla salute, può facilmente stravolgere i ritmi della quotidianità, i legami con la famiglia e con le altre persone, e nei casi più gravi i rapporti con il mondo del lavoro o con la scuola. Tutti questi fattori possono gravare molto sulla volontà della persona a curarsi al meglio delle sue possibilità, per questo negli ultimi anni sono stati sviluppati strumenti tecnologici innovativi che aiutano il paziente a gestire la malattia, in modo da migliorare il tenore di vita e restringere le spese, in quanto sorge anche un problema dal punto di vista economico, risultante non solo in spese mediche continue da parte del malato per l'usufrutto dei pareri dei medici curanti, ma anche per l'intero Sistema Sanitario Nazionale, che si vede accrescere i costi sulla sanità generale.

La tesi presentata continua il lavoro svolto da *Francesco Degli Angeli* [23], neolaureato magistrale in Ingegneria e Scienze Informatiche nel Campus di Cesena, il quale propone e motiva l'adozione di un modello computazionale Agent-Based nell'ambito del Self-Management di malattie croniche in un sistema di *mobile Health*. La malattia in questione è il diabete mellito di tipo 1. Questo elaborato, estende tale modello ampliando le caratteristiche e gli aspetti affrontati e gestiti dal punto di vista dell'organismo umano e illustra diverse simulazioni per confermare l'utilità e i grandi vantaggi che un applicativo sviluppato a favore del Self-Management di una malattia cronica può conferire al paziente.

Vi sono diversi problemi affrontabili grazie all'utilizzo di dispositivi mirati al Self-Management di questo tipo di diabete. Prima di tutto, è necessario che la persona svolga attività di apprendimento su tutti gli aspetti della

malattia, specialmente a livello fisiologico, al fine di raggiungere una buona consapevolezza sulla sua situazione clinica per intraprendere decisioni giuste sotto tutti gli aspetti della gestione della patologia. Molte persone a cui diagnosticano il diabete, inoltre, si trovano a dovere affrontare una dieta del tutto diversa, causando non poche difficoltà in termini di ragionamento su quello che si ingerisce e sulla sua quantità, per non parlare dei calcoli che ad ogni pasto è necessario eseguire per stabilire la quantità di insulina da assumere, la quale spesso si ritrova ad essere eccessiva o insufficiente per gli alimenti che si vanno ad ingerire. Sorgono inoltre problemi riguardanti l'attività fisica, in quanto una persona può essere abituata a svolgere una determinata attività, ma che con l'avvento della patologia questa corre il rischio di essere insufficiente o eccessiva per la gestione ottimale della malattia. Naturalmente, come ogni patologia cronica, se il diabete non viene curato nel modo più adeguato possono sorgere delle complicanze gravi, come il famoso *piede diabetico* o le più frequenti malattie cardiovascolari.

Il Self-Management mira a risolvere tutte queste complicanze. Esso, infatti, è un processo di cura fluido e caratterizzato dalla partecipazione pro-attiva del paziente stesso. Quindi la ricerca di un miglioramento della qualità della vita del malato cronico attraverso la consapevolezza della propria condizione di salute e il coinvolgimento nel processo decisionale terapeutico. Esistono diversi approcci computazionali per la realizzazione del Self-Management, tra cui il processo di modellazione e simulazione di casi reali. Per l'elaborato di questa tesi è stato scelto proprio quest'ultimo, in quanto gli approcci computazionali di modellazione e simulazione permettono di studiare la dinamica evoluzione di un modello reale. Partendo dalle condizioni attuali del paziente è infatti possibile fare previsioni, a breve e a lungo termine, sullo stato clinico della persona; tale processo permette di fornire al paziente feedback correttivi sullo stile di vita e sui metodi di cura, in modo da agevolare il suo tenore di vita ma soprattutto in modo da evitare di fare evolvere la sua situazione clinica verso complicanze o casi di emergenza.

La tecnica di modellazione Agent-Based permette di descrivere il modello del sistema organizzando a livelli le sue entità costituenti, gli agenti, e i loro comportamenti, al fine di osservare e studiare i fenomeni emergenti. Questo sistema ad alta flessibilità ed astrazione consente lo sviluppo di modelli dell'organismo umano in maniera tale da simulare virtualmente le funzioni del corpo. Nel caso di una patologia vi è quindi la possibilità di studiare in modo separato i comportamenti di ogni rete fisiologica e l'evoluzione del

sistema a partire dallo stato attuale, espresso da un insieme di misurazioni effettuate sul paziente con sensori di vario tipo, catturando delle informazioni rilevanti e significative per la cura della persona.

Al giorno d'oggi nel campo del Self-Management di malattie croniche sono ancora in corso innumerevoli progetti di ricerca e sviluppo, ma già nell'ultimo periodo sono stati messi in commercio i primi sistemi di questo tipo. L'applicativo sviluppato durante il corso di questa tesi, prevede lo svolgimento di diverse simulazioni per confermare l'affidabilità e l'utilità del Self-Management del diabete di tipo 1, partendo da dati di input dati dalle entità agenti *Pazienti*, i quali modificheranno il loro comportamento in base ai feedback dati dal simulatore, i quali sono di diversa natura (dieta, attività fisica) e diversi per ciascun tipo di paziente (differenziati in termini di età e peso).

La tesi è strutturata come segue.

Nel *primo capitolo* viene affrontata in maniera approfondita la tematica del *mobile Health*, illustrando il significato del termine e il suo ruolo nei Paesi in via di sviluppo, presentando esempi applicativi e descrivendo i risultati fino ad oggi raggiunti dalla ricerca e dallo sviluppo in questo campo e i futuri progetti relativi. Viene poi esplicitato in modo esaustivo il termine *Self-Management*, accompagnato dall'illustrazione dei vari approcci computazionali che esistono in merito.

Nel *secondo capitolo* viene affrontato in modo dettagliato e approfondito il diabete mellito, descrivendone tutte le caratteristiche. Infine vengono illustrati diversi esempi di sistemi e applicazioni in commercio per la gestione del diabete mellito di tipo 1.

Nel *terzo capitolo* vengono introdotti e studiati diversi aspetti che influenzano il diabete mellito, dallo stile di vita all'alimentazione, all'assunzione di fumo e cure a base di cortisone.

Nel *quarto capitolo* viene illustrato il caso di studio della tesi. Inizialmente vengono descritti i passi di estensione del modello Agent-Based per il Self-Management della patologia presentato in precedenza da *Degli Angeli*. Segue la descrizione a livello implementativo di tali estensioni nella piattaforma di simulazione. Conclude con la presentazione dei risultati degli esperimenti delle simulazioni effettuate.

Infine vengono descritte le conclusioni scaturite dal lavoro di tesi analizzando possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Mobile Health

In questo primo capitolo si affronta lo stato dell'arte del *mobile Health*, termine la cui definizione implica l'utilizzo di dispositivi mobili in ambito sanitario.

1.1 Definizione di mobile Health

Le definizioni di *mobile health* sono molteplici, ma ruotano tutte intorno all'impiego delle tecnologie e dei dispositivi per la mobilità in ambiti correlati alla salute. Stando alla definizione coniata in occasione dello *mHealth Summit 2010*, organizzato da *Foundation for the National Institutes of Health* (FNIH), *National Institutes of Health* (NIH) ed *mHealth Alliance*, la *mobile Health* consiste nella fornitura di servizi di assistenza medica attraverso dispositivi di comunicazione mobile [30]. Una definizione di *mobile health* fatta propria dal *Comitato Nazionale per la Bioetica* (CNB), che lo scorso 28 maggio 2015 ha approvato all'unanimità il parere Mobile-health e applicazioni per salute: aspetti bioetici.

L'espressione *mobile health* si legge nel documento redatto dalla professoressa Laura Palazzani, vicepresidente del CNB indica l'utilizzo in ambito medico-sanitario di smartphone, tablet e dispositivi digitali, con o senza sensori indossabili, e di tecnologie mobili e di comunicazione wireless [22].

1.2 Sviluppo di mobile Health

La motivazione dietro lo sviluppo del campo *mHealth* deriva da due fattori. Il primo riguarda la grande quantità di vincoli dei sistemi sanitari dei Paesi in via di sviluppo, che includono: l'alta crescita della popolazione, un elevato carico di malattie, [49] l'assistenza sanitaria a bassa forza lavoro, un ampio numero di abitanti delle zone rurali, e limitate risorse finanziarie a sostegno di infrastrutture e sistemi informativi sanitari. Il secondo fattore è il recente rapido aumento della diffusione della telefonia cellulare nei suddetti Paesi, evento che accresce il potenziale di abbassare i costi di transizione delle informazioni al fine di fornire un'assistenza sanitaria migliore [86].

La combinazione di questi due fattori ha dato vita a molte discussioni su come un maggiore accesso alla tecnologia della telefonia mobile possa essere sfruttata per attenuare le numerose pressioni affrontate attraverso lo sviluppo dei sistemi sanitari.

1.2.1 Sanità e mHealth nei Paesi a basso e medio reddito

Secondo l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) da giugno 2011, i Paesi ad alto reddito mostrano una maggiore attività nel campo *mHealth* di quanto non facciano i Paesi a basso reddito. Quelli della regione europea sono attualmente i più attivi, al contrario di quelli della regione africana, i quali presentano un'attività molto più ridotta. I risultati del bilancio hanno incluso anche che *mHealth* è più facilmente incorporato in processi e servizi che utilizzano la comunicazione vocale attraverso le reti telefoniche tradizionali. Il rapporto [69] mostra il risultato di un modulo di indagine *mHealth* progettato dai ricercatori dell'*Earth Institute's Center for Global Health and Economic Development, Columbia University*.

L'*OMS* rileva un estremo deficit all'interno della forza lavoro sanitaria globale. Essa fa notare inoltre la carenza di assistenza sanitaria in 57 Paesi, la maggior parte dei quali sono caratterizzati da nazioni in via di sviluppo, con un deficit globale di 2,4 milioni di medici, infermieri e ostetriche. [67] Inoltre, in uno studio riguardo la forza lavoro sanitaria in 12 paesi dell'Africa, si evince una densità media di medici, infermieri e ostetriche di 0,64 su 1000 persone, [99] densità che è quattro volte più alta negli Stati Uniti [96].

L’OMS, in riferimento alla condizione sanitaria nell’Africa sub-sahariana, afferma: ” *Il problema è così grave che in molti casi non vi è semplicemente sufficiente capacità umana per distribuire ed efficientemente utilizzare i consistenti fondi aggiuntivi che sono considerati necessari per migliorare la salute di questi Paesi*” [99].

1.2.2 Sanità e mHealth nei Paesi sviluppati

Nei Paesi sviluppati, i sistemi sanitari hanno politiche diverse in relazione agli obiettivi di cura della salute personale e della popolazione. Negli Stati Uniti e nell’Unione europea, per esempio, molti pazienti e consumatori usano i loro telefoni cellulari e tablet per accedere alle informazioni di salute e cercare i servizi sanitari. In parallelo il numero di applicazioni *mHealth* è cresciuta in modo significativo negli ultimi anni. Medici e infermieri utilizzano i dispositivi mobili per accedere alle informazioni del paziente e ad altre banche dati e risorse.

1.3 Tecnologia e mercato

L’ampia gamma di potenziali benefici per il settore sanitario che i semplici telefoni cellulari sono in grado di fornire non deve essere sottovalutata [75]. Il vantaggio delle tecnologie di comunicazione mobile consiste nel fatto che esse consentono la comunicazione in movimento, permettendo ai singoli di entrare in contatto a prescindere dal tempo e dal luogo. [37] [81]. Come risultato di questi progressi tecnologici vi è la capacità di migliorare l’accesso alla comunicazione di informazioni al momento del bisogno.

1.3.1 Telefoni cellulari

I telefoni cellulari hanno fatto un ingresso recente e rapido in molte parti del mondo a basso e medio reddito, aumentando drasticamente il globale tasso di distribuzione della telefonia mobile negli ultimi dieci anni. I miglioramenti nell’infrastruttura delle telecomunicazioni, la riduzione dei costi di tali dispositivi, e un aumento generale della spesa a suo favore, hanno influenzato e permesso a molti Paesi in via di sviluppo, anche quelli con una relativa carenza di infrastrutture, di bypassare la tecnologia a rete fissa e saltare direttamente alla tecnologia mobile moderna [42].

Il numero mondiale di abbonati nella telefonia mobile nel 2007 è stato stimato a 3,1 miliardi, rispetto ad una cifra stimata di popolazione mondiale di 6,6 miliardi (47%) [15]. Queste cifre sono cresciute fino a 4,5 miliardi nel 2012, con un tasso di distribuzione della telefonia mobile del 64,7%. La crescita maggiore è avvenuta in Asia, Medio Oriente e Africa. In molti paesi, il numero di abbonati nella telefonia mobile ha superato il numero di telefoni di rete fissa. [70] A livello globale, ci sono stati 4,1 miliardi di telefoni cellulari in uso nel dicembre 2008.

Number Of Cell Phones Per Person

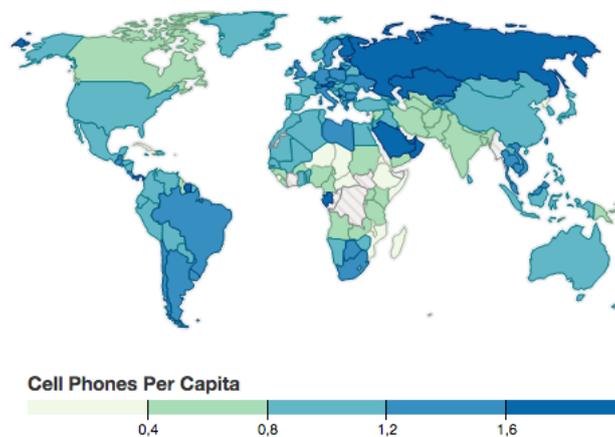


Figura 1.1: Distribuzione dei dispositivi cellulari [46]

Mentre i tassi della distribuzione della telefonia mobile sono in aumento, a livello globale, tuttavia, la crescita all'interno dei Paesi non è distribuita uniformemente. In India, per esempio, i maggiori tassi di crescita si trovano in aree urbane. La distribuzione, nel settembre 2008, era il 66% in tali zone, mentre solo il 9,4% nelle aree rurali. Così, mentre i telefoni cellulari possono avere il potenziale per fornire un maggiore accesso di assistenza sanitaria ad una porzione più ampia della popolazione, ci sono sicuramente questioni di equità da considerare.

1.3.2 Smartphones

Più avanzate tecnologie di telefonia mobile stanno aumentando il potenziale per un'ulteriore fornitura di assistenza sanitaria. [85] La tecnologia degli *Smartphones* è ora nelle mani di un gran numero di medici e altri operatori sanitari nei Paesi a basso e medio reddito. La sua diffusione apre le porte per progetti *mHealth* come il supporto basato sulla possibilità di diagnosi a distanza e la telemedicina, connessione Internet, GPS di navigazione, l'accesso alle informazioni del paziente, la sorveglianza del paziente post-visita, e sistemi informativi di gestione della salute (HMIS). L'aumento della disponibilità e dell'efficienza nei sistemi di trasferimento voce/dati, con l'aggiunta di una rapida crescita di infrastrutture wireless accelereranno lo sviluppo dei sistemi *mHealth* e i relativi servizi in tutto il mondo [36].

1.3.3 Altre tecnologie mHealth

Le applicazioni software specializzate nella gestione della salute sono attualmente in fase di sviluppo, testate e commercializzate per l'utilizzo in campo *mHealth*. Molte di queste tecnologie, pur avendo qualche applicazione per le nazioni a basso/medio reddito, sono in via di sviluppo soprattutto nei Paesi ad alto reddito. Tuttavia, con ampie campagne di sensibilizzazione per il software libero e open source (FOSS), le applicazioni stanno cominciando ad essere su misura per far breccia anche nei Paesi meno abbienti [84]. Alcune tecnologie *mHealth* includono: [85]

- dispositivi di monitoraggio del paziente
- dispositivi mobile per telemedicina/ teleassistenza
- dispositivi MP3 per *mLearning*
- microcomputer
- softwares di raccolta dati
- *Mobile Operating System Technology*
- applicazioni mobili

1.3.4 Sistemi operativi per dispositivi mobili

I sistemi operativi che controllano queste classi emergenti di dispositivi includono *Android* di *Google*, *iPhone OS* di *Apple*, *Windows Mobile* di *Microsoft*, *Nokia Symbian OS* e *RIM BlackBerry OS*. I sistemi operativi devono essere agili ed evolvere per bilanciare in modo efficace e fornire il livello desiderato di servizio ad un utente dell'applicazione, e allo stesso tempo gestire al meglio l'interfaccia, il consumo di energia e la sicurezza. Con l'aumento delle funzionalità quali l'integrazione vocale, video e *Web 2.0* nei dispositivi mobili, possono essere raggiunti vantaggi significativi nella fornitura di servizi di assistenza sanitaria. Le nuove tecnologie di sensori [17], come video HD e funzionalità audio, accelerometri, GPS, rivelatori di luce ambientale, barometri e giroscopi [64] possono migliorare i metodi per la descrizione e lo studio dei casi, vicino al paziente o al consumatore del servizio di assistenza sanitaria. Ciò potrebbe includere la diagnosi, educazione, trattamento e monitoraggio. I sistemi di supporto alla diagnosi e al trattamento sono in genere progettati per fornire consigli per i pazienti agli operatori sanitari nelle aree remote.

Mentre alcuni progetti possono fornire applicazioni, come un albero di decisione medica step-by-step, aiutando la diagnosi degli operatori sanitari, altri forniscono una diagnosi diretta ai pazienti stessi. In questi casi, conosciuti come telemedicina, i pazienti potrebbero prendere una fotografia di una ferita o di una malattia e consentire ad un medico a distanza di diagnosticare per contribuire a trattare il problema. Entrambi i progetti di diagnosi e supporto al trattamento tentano di ridurre i costi e i tempi di viaggio per i pazienti situati in aree remote [19].

Altri progetti, invece, mirano a sostenere il trattamento e la conformità di farmaci per i pazienti, compresa la gestione delle malattie croniche. Il supporto per il monitoraggio e il trattamento a distanza permette un maggiore coinvolgimento nella continua cura dei pazienti. Recenti studi sembrano mostrare anche l'efficacia di indurre stati affettivi positivi e negativi, utilizzando *smartphones*. [71] In ambienti con risorse limitate un successivo monitoraggio remoto 'ambulatoriale' permette agli operatori sanitari di monitorare meglio le condizioni del paziente, il regime di aderenza ai farmaci, e la pianificazione di follow-up. Tali progetti possono operare attraverso sistemi di comunicazione a una o a due vie. Il monitoraggio remoto è stato utilizzato in particolare per il trattamento di aderenza ai farmaci per l'AIDS

e il diabete; [19]. Valutazioni tecniche hanno confermato la possibilità di una implementazione dinamica ed SMS-based dei progetti per fornire un continuo aiuto e sostentamento alle persone che vivono con l'HIV [82].

In conclusione, l'utilizzo della tecnologia della telefonia mobile (in abbinamento ad una interfaccia basata sul web) nell'assistenza sanitaria ha conseguito ad un aumento della convenienza e dell'efficienza di raccolta, trasporto, stoccaggio e analisi dei dati rispetto ai sistemi cartacei. Studi formali e valutazioni preliminari del progetto dimostrano questo miglioramento dell'efficienza e della qualità dell'assistenza sanitaria attraverso la tecnologia mobile. [68] Tuttavia, *mHealth* non dovrebbe essere considerata come una panacea per l'assistenza sanitaria. [79] Possibili problemi organizzativi includono la garanzia di un uso appropriato del dispositivo mobile, telefoni smarriti o rubati, e l'importante considerazione dei costi relativi all'acquisto delle attrezzature.

1.3.5 Tecnologie di rilevamento della qualità dell'aria

Le condizioni ambientali hanno un impatto significativo per la salute pubblica. Per l'*Organizzazione Mondiale della Sanità*, l'inquinamento dell'aria esterna influisce per circa il 1,4% della mortalità totale. [6] Utilizzando tecnologie di rilevamento nei dispositivi mobili, le ricerche sulla salute pubblica possono sfruttare la loro ampia distribuzione per raccogliere misurazioni dell'aria, [64] che possono essere utilizzate per valutare l'impatto dell'inquinamento. Progetti come *Atmosfere Urbane* stanno utilizzando tecnologie integrate nei telefoni cellulari per acquisire in tempo reale le condizioni di milioni di utenti. Aggregando tali dati, la politica della sanità pubblica deve essere in grado di creare iniziative per mitigare i rischi associati all'inquinamento dell'aria respirabile.

La raccolta dei dati è divenuta un aspetto particolarmente importante del *mHealth*. Essa richiede sia il dispositivo di raccolta (telefoni cellulari, computer o dispositivo portatile) che il software che ospita le informazioni. La raccolta dati è principalmente focalizzata sulla visualizzazione di testi statici, ma può anche estendersi verso algoritmi interattivi di supporto alle decisioni, informazioni sintetizzate in immagini visive, ma anche capacità di comunicazione attraverso l'integrazione di e-mail e SMS. L'integrazione

dell'uso del GIS e GPS con le tecnologie mobili aggiunge una componente di mappatura geografica che è in grado di sviluppare *tag* di comunicazione vocale o di testo ad una particolare posizione o ad una serie di posizioni. Queste funzionalità combinate sono state utilizzate per i servizi sanitari di emergenza, nonché per la sorveglianza delle malattie, le strutture sanitarie e servizi di mappatura, oltre che per la raccolta dei dati relativi alla salute.

1.4 mHealth e i suoi risultati

Il campo *mHealth* opera con il presupposto che l'integrazione della tecnologia nel settore sanitario abbia un grande potenziale per promuovere una migliore comunicazione per ottenere stili di vita sani, migliorare il processo decisionale per gli operatori sanitari e i pazienti, e migliorare la qualità della sanità in generale migliorando l'accesso ai medici a informazioni sulla salute e facilitare la comunicazione istantanea in luoghi in cui ciò non era possibile in precedenza. [16] [66] Ne consegue che il maggiore uso di tale tecnologia può contribuire a ridurre i costi di assistenza sanitaria, migliorando l'efficienza del sistema e a promuovere la prevenzione attraverso la comunicazione e il cambiamento del comportamento (BCC). Il campo *mHealth* ospita anche l'idea che esiste un forte potenziale per far progredire la cura clinica e i servizi di sanità pubblica, agevolando la pratica professionale, la comunicazione e la riduzione delle disparità di salute attraverso l'uso della tecnologia mobile.

Gli studi ora in corso mirano all'esplorazione di una vasta gamma di tecnologie, e più recentemente le tecnologie *mHealth*, in grado di migliorare tali risultati e generare risparmi sui costi all'interno dei sistemi sanitari dei Paesi a basso e medio reddito. In un certo senso, il potenziale di *mHealth* risiede nella sua capacità di offrire opportunità per la comunicazione vocale diretta (di particolare valore nelle zone di povera alfabetizzazione) e le capacità di trasferimento dati che le tecnologie precedenti non avevano. Nel complesso, le tecnologie di comunicazione mobili sono strumenti che possono essere sfruttati per supportare i flussi di lavoro esistenti nel settore della salute e tra il settore sanitario e il settore pubblico generale [40].

All'interno dello spazio *mHealth*, i progetti avanzano con una varietà di obiettivi, come dichiarato dal rapporto della *Fondazione delle Nazioni Unite* e della *Fondazione Vodafone sul mHealth per lo sviluppo*:

- maggiore accesso alle cure sanitarie e alle informazioni relative alla salute (in particolare per le popolazioni difficili da raggiungere);
- migliorare la capacità di diagnosticare e rintracciare le malattie;
- avere informazioni più tempestive sulla salute pubblica;
- avere accesso allargato alla formazione medica per gli operatori sanitari [19]

1.4.1 Le applicazioni nel campo mHealth

La *Fondazione delle Nazioni Unite* e la *Fondazione Vodafone* [19] presentano sette categorie di applicazioni nel campo *mHealth* [84].

- Educazione e sensibilizzazione
- *Helpline*
- Supporto diagnostico e di trattamento
- Comunicazione e formazione per gli operatori sanitari
- Tracciamento di malattie e/o epidemie
- Monitoraggio remoto
- Raccolta di dati a distanza

1.4.2 Educazione e sensibilizzazione

I programmi di educazione e sensibilizzazione nel campo *mHealth* servono in gran parte per la diffusione di massa di informazioni dalla sorgente al destinatario attraverso i servizi di messaggi brevi (SMS). Nelle applicazioni di educazione e sensibilizzazione, i messaggi SMS vengono inviati direttamente ai telefoni degli utenti per offrire informazioni su vari argomenti, tra cui test e metodi di trattamento, la disponibilità di servizi sanitari, e la gestione della malattia. Gli SMS forniscono il vantaggio di essere relativamente discreti, offrendo ai pazienti la riservatezza in ambienti in cui la malattia (in particolare l'HIV / AIDS) è spesso un tabù. Inoltre, forniscono una via

per raggiungere zone a lunga portata, come le aree rurali, che possono avere un accesso limitato alle informazioni pubbliche della salute e dell'istruzione, cliniche, e un deficit di operatori sanitari [19].

1.4.3 Helpline

L'*Helpline* tipicamente consiste in un numero di telefono specifico che ogni individuo è in grado di chiamare per accedere ad una gamma di servizi medici. Questi includono le consultazioni telefoniche, consulenza, servizio reclami e le informazioni sulle strutture, farmaci, attrezzature e / o disponibili cliniche mobili [19].

1.4.4 Monitoraggio remoto

I progetti all'interno di questa area di influenza operano ad utilizzare la capacità dei telefoni cellulari di raccogliere e trasmettere dati in modo rapido, a basso costo, e in modo relativamente efficiente. I dati relativi alla posizione e i livelli di malattie specifiche (come la malaria , l'HIV / AIDS , la tubercolosi , influenza aviaria) possono aiutare i sistemi sanitari o i ministeri della salute o altre organizzazioni ad identificare i focolai e le risorse mediche migliori da destinare alle zone che più ne necessitano. Tali progetti possono essere particolarmente utili durante le emergenze, al fine di individuare dove le esigenze mediche siano maggiori all'interno di un Paese [19].

I responsabili politici e gli operatori sanitari hanno bisogno di dati precisi al fine di valutare l'efficacia delle politiche e dei programmi esistenti e la formazione di nuove. Nel mondo in via di sviluppo, la raccolta di informazioni sul campo è particolarmente difficile in quanto molti settori della popolazione sono raramente in grado di visitare un ospedale, anche in caso di malattia grave. La mancanza di dati del paziente crea un ambiente arduo in cui i politici possono decidere dove e come spendere le risorse (a volte limitate).

1.5 Le tendenze e le aree di interesse emergenti in mHealth

- Sistemi di risposta per le emergenze (incidenti stradali, cure ostetriche di emergenza);
- Coordinamento delle risorse umane, la gestione e la supervisione;
- Supporto a distanza per le decisioni e le diagnosi telemediche a livello sincrono (voce) e asincrono (SMS) dei medici [76];
- Database e informazioni a supporto decisionale presso il punto di cura [76];
- Assistenza clinica e monitoraggio del paziente a distanza;
- Estensione dei servizi per la salute;
- Servizi sanitari di monitoraggio e reporting;
- mLearning relativo alla salute per il pubblico;
- La formazione e lo sviluppo professionale per gli operatori sanitari [94];
- Supporto delle condizioni a lungo termine [7], per esempio nell'auto-gestione del diabete [93];
- *Peer-to-peer Personal Health Management* [57] per la telemedicina;
- Mobilitazione sociale per la prevenzione delle malattie infettive [78];
- Social media mobile per il personale sanitario a livello mondiale [14].

1.6 Self-Management: cosa si intende

1.6.1 Definizione

Con il termine Self-Management (SM) ci si riferisce a «la capacità del singolo, in collaborazione con la famiglia, la comunità, e gli operatori sanitari,

di gestire i sintomi, i trattamenti, i cambiamenti dello stile di vita, le conseguenze psicosociali, culturali, spirituali e le condizioni di salute di patologie croniche» [4].

1.6.2 Caratteristiche

[23] SM è un processo volto a favorire una collaborazione sinergica fra il paziente, consapevole e capace di agire nei confronti della sua situazione clinica, e gli operatori sanitari. Quindi in questo contesto il malato svolge un ruolo attivo, sviluppando capacità di auto-monitoraggio della propria condizione, e apprendendo metodi di intervento differenti che rispondono alle esigenze quotidiane di una malattia cronica [55]. Questi metodi permettono all'individuo di gestire sia la vita quotidiana che la condizione cronica attraverso il controllo continuo della propria salute e ad interventi appropriati durante le fasi acute della malattia.

1.6.3 Obiettivi

Gli obiettivi del SM si possono dividere in epidemiologici ed economici. Come si evidenzia in alcuni studi [98] [32] [43] [31], l'impatto delle malattie croniche sulle spese della Sanità è sostanziale sia nell'Unione Europea che negli Stati Uniti, dove esse sono la principale causa di invalidità e di morte [28]. Inoltre con l'elevato e continuo aumento dell'obesità nella popolazione mondiale e con la crescita del numero degli over 60 fino a quasi due miliardi entro il 2050, la presenza delle malattie croniche aumenterà insieme con il loro costo economico che attualmente occupa il 46% delle spese sanitarie globali [56]. In questo scenario la pratica del SM viene vista come una possibile soluzione risultando meno costosa dei metodi di cura tradizionali e in alcuni casi pi efficace [10] [47] [90].

1.6.4 Metodi di apprendimento

Per avere dei risultati nella pratica del SM occorre che il paziente segua determinate linee guida e quindi capisca come comportarsi per gestire le sue condizioni. Per favorire questo processo di apprendimento si possono utilizzare, per esempio, libri o contenuti video forniti dai professionisti sanitari, in cui vengono descritte informazioni sul trattamento della condizione,

sull'utilizzo dei farmaci e sulla gestione dei sintomi. In [9] viene descritto invece un approccio alternativo ai metodi precedenti che prevede l'utilizzo dei dispositivi mobili e dalla rete Internet per consentire l'assistenza online del paziente. Queste tecnologie possono permettere al paziente di imparare a gestire la sua condizione cronica avendo a disposizione in qualsiasi momento una moltitudine di informazioni e avendo la possibilità di interagire direttamente con i professionisti sanitari per ricevere supporto.

1.7 Approcci Computazionali

1.7.1 Machine Learning

[23] *Machine learning* è il termine usato per indicare una delle aree fondamentali dell'intelligenza artificiale; in particolare riguarda quelle tecniche e quegli algoritmi che migliorano automaticamente attraverso l'apprendimento. Questi metodi (tra cui reti neurali, alberi decisionali, *Support Vector Machine*, *reti Bayesiane* [8], algoritmi genetici) vengono ampiamente utilizzati per la modellazione predittiva [92] e possono ottenere un'accuratezza maggiore rispetto ai tradizionali metodi statistici [2] [41] [1].

1.7.2 Simulazione e Modellazione

[23] A livello computazionale con il termine simulazione si intende l'imitazione del funzionamento nel tempo di un processo o sistema del mondo reale [3]. In altre parole si studia, solitamente attraverso strumenti di calcolo, la dinamica evoluzione di un modello che è l'astrazione di una situazione reale [77].

Le metodologie più utilizzate sono:

- *System Dynamics*, un approccio alla comprensione del comportamento non lineare di sistemi complessi, dove lo spazio e il tempo possono essere compressi e rallentati in modo da poter sperimentare gli effetti collaterali a lungo termine ed individuare le strutture di progettazione e le strategie di maggior successo [91] [26];
- *Discrete Event*, un approccio in cui il funzionamento di un sistema viene modellato come una sequenza discreta di eventi che si verificano

in un particolare istante di tempo e segnano un cambiamento di stato del sistema [BACK08];

- *Agent Based modeling*, un approccio alla modellazione decentralizzato basato sui comportamenti e le interazioni in un determinato ambiente di entità attive ed autonome chiamate agenti [ALBAN12, BENB02].

[23] In ambito del Self-Management, queste metodologie computazionali possono essere utilizzate per i seguenti scopi:

- individuare il trattamento più idoneo nella cura di un paziente stimando le conseguenze degli interventi nella terapia personalizzata attraverso previsioni dell'effetto di tali cure sull'individuo [87];
- simulare le diverse funzioni del corpo umano realizzando modelli a diversi livelli (subcellulare, tessuto, organo e sistema di organi) per osservare separatamente o in modo integrato il comportamento di ciascuna rete fisiologica [35];
- affrontare i diversi problemi di un sistema di cura che sono troppo complessi per consentire una soluzione analitica (per esempio cercare una soluzione sostenibile per servizi di assistenza sanitaria, bilanciando le tempistiche di cura, l'efficacia e l'efficienza delle terapie e riducendo le spese sanitarie sempre tenendo conto dei vincoli e delle risorse a disposizione [48]).

1.7.3 Approcci ibridi

Big Data

[23] *Big data* è il termine utilizzato per descrivere una raccolta di dati così estesa in termini di volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie e metodi analitici specifici per l'estrazione di valore [50]. Questi dati provengono da fonti eterogenee e possono essere sia dati strutturati, provenienti da database, sia dati non strutturati, come immagini, file, email, metadati ed informazioni ricavate dalle pagine Web. Sono state determinate tre aree a cui possono portare benefici: prevenzione di malattie, identificazione di un quadro più completo e preciso delle malattie e dei comportamenti dei pazienti ed aumento dell'efficacia dell'assistenza sanitaria [5]. Questi aspetti

sono centrali nell'ambito del Self-Management in quanto i pazienti possono ottenere vantaggi dal reporting e dal monitoraggio dei loro dati medici, aumentando la conoscenza della loro malattia. Inoltre possono paragonare i dati da loro prodotti con quelli ottenuti da altre persone nella stessa condizione clinica, evidenziando eventuali modifiche da apportare nella gestione della propria patologia [13].

Capitolo 2

Self-Management di malattia cronica: diabete mellito

In questo secondo capitolo viene affrontato il tema del Self-Management sanitario, ovvero la prevenzione e/o il controllo di alcune situazioni cliniche attraverso la partecipazione responsabilizzata e pro-attiva del paziente stesso al processo di cura. Nella Sezione 2.1 viene definito il termine diabete e ne vengono illustrate le caratteristiche. Nella sezione 2.2 viene definito il termine Self-Management e ne vengono illustrate le caratteristiche ed obiettivi e nella sezione 2.3 vengono illustrate le principali scelte adottate per raggiungere l'obiettivo di questa tesi ovvero dimostrare l'efficienza e l'efficacia che possono avere gli approcci computazionali di modellazione e simulazione nel processo di Self-Management del paziente affetto da diabete mellito di tipo 1. Nella sezione 2.4 vengono illustrati alcuni esempi di applicazioni e sistemi per la gestione del diabete, mentre nella sezione 2.5 viene mostrata una panoramica sull'hardware utilizzato dai suddetti sistemi.

2.1 Diabete

2.1.1 Origine del termine

Gli antichi usavano questa terminologia particolare per descrivere la malattia perchè erano stati sicuramente colpiti dalla caratteristica forse più evidente di questa malattia, cioè l'abbondante quantità di urina emessa ogni giorno da un diabetico, in termini tecnici la *poliuria*. Tutto ciò non si

discosta dalle principali definizioni di diabete date nei secoli precedenti il nostro: nel 1883 il *Dictionnaire encyclopedique des sciences mdicales* parla del diabete in questi termini: *Diabete un termine generico che comprende molte specie distinte, le cui caratteristiche comuni sono: un aumento della sete e della fame, un'esagerata, talvolta eccessiva, secrezione renale, una modificazione variabile delle componenti dell'urina e infine una cachessia consuntiva, che chiude la scena dopo un tempo estremamente variabile, se il paziente non è gi morto a causa di una delle numerose e terribili complicanze, così frequenti nel corso della malattia*[80]. Nel 1980 invece l'*Organizzazione mondiale della sanità* (OMS) definisce il diabete *uno stato di iperglicemia cronica sostenuto da fattori genetici ed esogeni che spesso agiscono insieme*[80], definizione ultima derivante da numerosi e accurati studi su questa malattia che hanno portato a rintracciarne anche una componente ereditaria.

2.1.2 Definizione

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta a un'alterata quantità o funzione dell'insulina. L'insulina è l'ormone, prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno causando complicanze all'organismo [23]

2.1.3 Il metabolismo del glucosio

[23] Per comprendere appieno le dinamiche di questa patologia occorre descrivere come il corpo umano metabolizza il glucosio, la più importante fonte di energia per le cellule del nostro organismo; questa fonte, oltre ad essere utilizzata, viene anche immagazzinata in riserve energetiche glucidiche, dette glicogeno. Le riserve di glicogeno nell'uomo si trovano prevalentemente nel fegato e nel muscolo scheletrico, ma anche in altri tessuti, tra cui reni, cuore e tessuto adiposo. Dopo il processo digestivo degli alimenti il glucosio viene immesso nel sistema circolatorio per essere trasportato all'interno delle cellule, che lo utilizzano o lo immagazzinano.

Per regolamentare la concentrazione di glucosio nel sangue (glicemia), il corpo umano utilizza due ormoni: l'insulina, che ha il compito di abbassare tale concentrazione, e il glucagone, che il compito di alzarla. In particolare:

- l'insulina viene prodotta dalle cellule β del pancreas in risposta all'innalzamento della glicemia e ha il compito di regolare l'ingresso del glucosio dal sangue alle cellule (principalmente nelle cellule muscolari e adipose);
- il glucagone viene prodotto dalle cellule α del pancreas in risposta dell'abbassamento della glicemia (causato da digiuno, attività fisica intensa, situazioni di stress) e ha il compito di favorire nel fegato la degradazione del glicogeno (glicogenolisi) e il successivo rilascio di glucosio nel flusso sanguigno.

2.1.4 Tipi di diabete mellito

Secondo [24], esistono due tipologie di diabete mellito.

Diabete tipo 1

Riguarda circa il 10% delle persone con diabete e in genere insorge nell'infanzia o nell'adolescenza. Nel diabete tipo 1, il pancreas non produce insulina a causa della distruzione delle cellule β che producono questo ormone: è quindi necessario che essa venga iniettata. La velocità di distruzione delle β -cellule è comunque variabile, per cui l'insorgenza della malattia può avvenire rapidamente in alcune persone, solitamente nei bambini e negli adolescenti, e più lentamente negli adulti.

La causa del diabete tipo 1 è ignota, ma caratteristica è la presenza nel sangue di anticorpi diretti contro antigeni presenti a livello delle cellule che producono insulina, detti ICA, GAD, IA-2, IA-2 β . Questo danno, che il sistema immunitario induce nei confronti di queste cellule, potrebbe essere legato a fattori ambientali (tra i quali, sono stati chiamati in causa fattori dietetici) oppure a fattori genetici, individuati in una generica predisposizione a reagire contro fenomeni esterni, tra cui virus e batteri. Quest'ultima ipotesi si basa su studi condotti nei gemelli monozigoti che hanno permesso di dimostrare che il rischio che entrambi sviluppino diabete tipo 1 è di circa 35%, mentre scende tra il 5% e il 10% nei fratelli non gemelli e del 3,5%

nei figli. Si potrebbe, quindi, trasmettere una predisposizione alla malattia attraverso la trasmissione di geni che interessano la risposta immunitaria e che, in corso di una banale risposta del sistema immunitario a comuni agenti infettivi, causano una reazione anche verso le cellule del pancreas. Questa alterata risposta immunitaria causa una progressiva distruzione delle cellule β , per cui l'insulina non può più essere prodotta e si scatena così la malattia diabetica.

Per questo motivo, il diabete di tipo 1 viene classificato tra le malattie cosiddette autoimmuni, cioè dovute a una reazione immunitaria diretta contro l'organismo stesso. Tra i possibili agenti scatenanti la risposta immunitaria, sono stati proposti i virus della *parotite* (i cosiddetti *orecchioni*), il *citomegalovirus*, i virus *Coxsackie B*, i virus dell'*encefalomiocardite*.

Diabete tipo 2

È la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. La causa è ancora ignota, anche se è certo che il pancreas è in grado di produrre insulina, ma le cellule dell'organismo non riescono poi a utilizzarla. In genere, la malattia si manifesta dopo i 30 o i 40 anni e numerosi fattori di rischio sono stati riconosciuti associarsi alla sua insorgenza. Tra questi: la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico e il sovrappeso. Per quanto riguarda la familiarità, circa il 40% dei diabetici di tipo 2 ha parenti di primo grado affetti dalla stessa malattia, mentre nei gemelli monozigoti la concordanza della malattia si avvicina al 100%, suggerendo una forte componente ereditaria per questo tipo di diabete.

Questo tipo di diabete in genere non viene diagnosticato per molti anni in quanto l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e inizialmente non è di grado avanzato al punto da dare i classici sintomi del diabete. Solitamente la diagnosi avviene casualmente o in concomitanza con una situazione di stress fisico, quale infezioni o interventi chirurgici.

Il rischio di sviluppare la malattia aumenta con l'età, con la presenza di obesità e con la mancanza di attività fisica: questa osservazione consente di prevedere strategie di prevenzione primaria, cioè interventi in grado di prevenire l'insorgenza della malattia e che hanno il loro cardine nell'applicazione di uno stile di vita adeguato, che comprenda gli aspetti nutrizionali e l'esercizio fisico.

2.1.5 Criteri per la diagnosi

In [24] vengono elencati i criteri per la diagnosi del diabete:

- sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso inspiegabile) associati a un valore di glicemia casuale, cioè indipendentemente dal momento della giornata, > 200 mg/dl.
- glicemia a digiuno > 126 mg/dl. Il digiuno è definito come mancata assunzione di cibo da almeno 8 ore.
- glicemia > 200 mg/dl durante una curva da carico (OGTT). Il test dovrebbe essere effettuato somministrando 75 g di glucosio.

Esistono, inoltre, situazioni cliniche in cui la glicemia non supera i livelli stabiliti per la definizione di diabete, ma che comunque non costituiscono una condizione di normalità. In questi casi si parla di *Alterata Glicemia a Digiuno* (IFG) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl e di *Alterata Tolleranza al Glucosio* (IGT) quando la glicemia due ore dopo il carico di glucosio è compresa tra 140 e 200 mg/dl. Si tratta di situazioni cosiddette di pre-diabete, che indicano un elevato rischio di sviluppare la malattia diabetica anche se non rappresentano una situazione di malattia. Spesso sono associati a sovrappeso, dislipidemia e/o ipertensione e sono correlati a un maggior rischio di problemi cardiovascolari.

2.1.6 Complicanze del diabete

In [24] si desume che il diabete possa determinare complicanze acute o croniche. Le complicanze acute sono più frequenti nel diabete tipo 1 e sono in relazione alla carenza pressochè totale di insulina. In questi casi il paziente può andare incontro a coma chetoacidotico, dovuto ad accumulo di prodotti del metabolismo alterato, i chetoni, che causano perdita di coscienza, disidratazione e gravi alterazioni ematiche.

Nel diabete tipo 2 le complicanze acute sono piuttosto rare, mentre sono molto frequenti le complicanze croniche che riguardano diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.

- Retinopatia diabetica: è un danno a carico dei piccoli vasi sanguigni che irrorano la retina, con perdita delle facoltà visive. Inoltre, le

persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta;

- Nefropatia diabetica: si tratta di una riduzione progressiva della funzione di filtro del rene che, se non trattata, può condurre all'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi e/o trapianto del rene;
- Malattie cardiovascolari: il rischio di malattie cardiovascolari è da 2 a 4 volte più alto nelle persone con diabete che nel resto della popolazione causando, nei Paesi industrializzati, oltre il 50% delle morti per diabete;
- 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;
- Piede diabetico: le modificazioni della struttura dei vasi sanguigni e dei nervi possono causare ulcerazioni e problemi a livello degli arti inferiori, soprattutto del piede, a causa dei carichi che sopporta. Questo può rendere necessaria l'amputazione degli arti e statisticamente costituisce la prima causa di amputazione degli arti inferiori di origine non traumatica;
- 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.

2.1.7 Trattamenti

[24] La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'attuazione di uno stile di vita adeguato. Per stile di vita si intendono le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo. La dieta del soggetto diabetico (definita negli USA: *Medical Nutrition Therapy*, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e

CAPITOLO 2. SELF-MANAGEMENT DI MALATTIA CRONICA: DIABETE MELLITO

lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità.

I diabetici tipo 1 hanno necessità di regolare in maniera più stretta la terapia insulinica all'apporto dietetico e all'attività fisica, mentre per i diabetici tipo 2, che in genere sono anche sovrappeso od obesi, assume maggior importanza un adeguato stile di vita che comprenda una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica per migliorare i tassi di glicemia, dislipidemia e i livelli della pressione arteriosa.

Tuttavia, nel caso in cui i diabetici obesi di tipo 2 non dovessero avere successo nella gestione della malattia attraverso i metodi sopra citati, possono ricorrere alla chirurgia, la quale è più efficace della terapia medica convenzionale nel controllare il diabete di tipo 2 nel lungo periodo. È la conclusione di uno studio eseguito in collaborazione dall'*Università Cattolica*, dal *Policlinico Gemelli* di Roma e dal *King's College* di Londra, pubblicato sulla rivista *Lancet*. Ulteriori studi avevano dimostrato che la chirurgia bariatrica può migliorare il diabete, con risultati superiori a quelli della terapia medica nel breve termine (1-2 anni), ma non esistevano studi con risultati a lungo termine, come questa ricerca, che ha seguito per 5 anni 60 pazienti diabetici fra i 30 e i 60 anni. Un terzo di loro ha ricevuto il trattamento medico convenzionale (dieta, esercizio fisico, ipoglicemizzanti orali e/o insulina), 20 sono stati sottoposti a intervento chirurgico di bypass gastrico (riduzione dello stomaco e bypass del primo tratto d'intestino tenue) e altri 20 a diversione biliopancreatica (rimozione di circa metà dello stomaco e bypass intestinale più lungo).

Dei 60 volontari, 53 hanno completato il follow-up a 5 anni. In totale, la metà dei pazienti sottoposti a chirurgia ha mantenuto una remissione di malattia a 5 anni senza farmaci. Inoltre, i pazienti operati hanno mantenuto livelli di glicemia inferiore e hanno avuto bisogno di un minor numero di farmaci anti-diabete e per il cuore. Per queste persone il rischio cardiovascolare è risultato inferiore del 50% rispetto a quello dei pazienti trattati con terapia convenzionale. I pazienti chirurgici hanno inoltre riscontrato indici di qualità di vita migliori. L'unico aspetto negativo risultato consiste nel fatto che la metà dei pazienti operati con iniziale remissione del diabete ha poi sviluppato una lieve iperglicemia, ma con un valore del 6,7% (che indica, in ogni caso, un controllo ottimale).

2.2 Applicazioni per pazienti diabetici

Sul mercato (*App Store* e *Google Play*) sono presenti numerose applicazioni nate per supportare i pazienti affetti da diabete mellito nell'ambito del *decision making* e appunto di *Self-Management* della malattia. Eccone diversi esempi:

2.2.1 Sybilis

L'applicazione crea una terapia insulinica da zero per chi non ha mai fatto l'insulina. Analizza e corregge una terapia insulinica di base già esistente. Consente di calcolare il rischio cardiovascolare del paziente, il suo indice di massa corporea, la sua funzionalità renale, l'appropriatezza del controllo lipidico e pressorio. Suggerisce, a seconda del profilo clinico ottenuto, una corretta dieta, una corretta attività fisica, una corretta terapia farmacologica orale di base - farmaci insulino sensibilizzanti, statine, terapia antiaggregante. L'applicazione rileva addirittura eventuali possibili errori di prescrizione (individua ad esempio i pazienti in cui la metformina è controindicata) e li corregge (se una statina non è adeguatamente potente, ne suggerisce una che possa portare il paziente a raggiungere l'obiettivo in termini di colesterolemia LDL). L'applicazione utilizza algoritmi orientati alle moderne linee guida internazionali in tema di diabetologia, ed in particolare alle linee guida dell'*American Diabetes Association*. Molti degli algoritmi di calcolo sono derivati da testi medici quali *Medical Management of Type 1 Diabetes Mellitus*, uno dei capostipiti internazionali per quanto riguarda la diagnosi e la terapia del diabete di tipo 1.

Nonostante le molteplici funzioni, l'applicazione può essere utilizzata da chiunque: dal medico di medicina generale, dal medico specialista e anche dal paziente stesso sempre sotto supervisione medica. Inoltre l'applicazione è stata dotata di un'interfaccia talmente semplice che non richiede in genere alcun training per poter essere utilizzata. Essa prevede pochi e semplicissimi passaggi, corredati da pulsanti d'aiuto che possono guidare l'utente per mano. Se questo non bastasse, all'interno dell'applicazione si trova il link per un video tutorial estremamente dettagliato.

L'applicazione, se utilizzata correttamente, è sicura ed affidabile. Non solo perchè si basa su solide raccomandazioni scientifiche internazionali, ma anche perchè può vantare un lunghissimo beta testing sul campo. Inoltre

CAPITOLO 2. SELF-MANAGEMENT DI MALATTIA CRONICA: DIABETE MELLITO



Figura 2.1: Applicazione Sybilja [54]

è veloce, una nuova terapia insulinica di base può essere creata in circa 5 secondi di orologio. Un profilo clinico si crea in meno di 30 secondi. Sybilja è nata in Italia, creata dal *Dott. Andrea Kleiner* - medico specialista in Medicina Interna, diabetologo dello studio *Newline Medica* di Udine e membro dell'*American Diabetes Association*. [52]

2.2.2 Dario

Dario è il prodotto di un team di startupper israeliani. Si tratta di una applicazione collegata a un device portatile capace di controllare in modo integrato tutti i parametri chiave per la salute.

Tutto gira intorno ad un piccolo apparecchio tascabile: al suo interno ci sono una cartuccia da 25 linguette e un glucometro wireless dotato di un ago sottilissimo. Basta pungersi la punta del polpastrello, lasciare che la linguetta assorba una goccia di sangue e collegare il dispositivo allo smartphone attraverso il jack delle cuffie per liberare il potenziale della piattaforma. *Dario*

CAPITOLO 2. SELF-MANAGEMENT DI MALATTIA CRONICA: DIABETE MELLITO

si sincronizza automaticamente col profilo online dell'utente, permettendo di visualizzare i dati riguardanti il glucosio, di confrontarli in tempo reale con quelli passati, di condividerli con medici o familiari e di accedere ad un ampio database di cibi e valori nutrizionali, facilitando le operazioni che chi ha problemi di diabete è abituato a compiere almeno 5 volte al giorno.

Il servizio prevede inoltre l'accesso ad una community online per essere



Figura 2.2: Applicazione Dario [61]

in contatto con altri diabetici nel mondo e confrontare così le proprie esperienze. La patologia riguarda infatti 400 milioni di persone e catalizza 98,4 miliardi di dollari di risorse tra diagnosi e cure. Numeri che anche gli apparecchi sanitari mobili possono aiutare a tagliare. Certo non si tratta della prima app di questo genere (vedi *Glucose Buddy*, *Glooko* e *MySugr*) ma il suo stile all-in-one la rende unica. Molte soluzioni sono focalizzate più che altro sulle misurazioni, mentre portarle sul cloud è il primo passo per trasformare la sanità, identificando i trend e permettendo a dottori e pazienti di adattare più velocemente cure e comportamenti. In conclusione, *Dario* e il suo design high-tech sembrano essere il tentativo più all'avanguardia per

portare in questa direzione anche le attrezzature di uso medico. Da fine 2013 l'applicazione è scaricabile gratuitamente in Regno Unito, Australia e Nuova Zelanda (solo su *iOS*). [20]

2.2.3 MiniMed 530G System

MiniMed 530G System è un sistema composto da una pompa per iniezione dell'insulina incorporata ad un software di self-management che riceve valori di monitoraggio del glucosio e dell'insulina da un sensore in grado di fornire all'utente un elevato grado di controllo e auto-gestione della malattia. Fino ad ora è l'unico sistema con la tecnologia *Threshold Suspend SmartGuard* la quale prende le decisioni per il paziente aiutandolo a mantenere stabili i valori di glucosio, minimizzando i rischi per i nervi, gli occhi e le reni.



Figura 2.3: MiniMed 530G System [89]

La tecnologia *Threshold Suspend - SmartGuard* agisce per il paziente nel caso in cui il livello di glucosio scende sotto un certo limite prestabilito. Nel caso egli non risponda all'allarme, l'assunzione dell'insulina attraverso la pompa viene fermata fino a due ore. In questo modo il paziente può dormire e riposarsi tranquillamente senza alcuna preoccupazione, sapendo

che *Threshold Suspend* veglia su di lui. Il fatto eccezionale di questa tecnologia consiste nel poter esercitare tutte le attività di una vita normale senza preoccuparsi di nulla, soprattutto dormire. Infatti il 75% degli attacchi ipoglicemici avvengono durante le ore di sonno notturne, disturbando la persona inducendola a meno ore di riposo.

Oltre alla tecnologia *Threshold Suspend SmartGuard*, vi sono altre *features* molto interessanti:

- *BUILT-IN CGM*, in cui il sensore (chiamato col nome *Enlite sensor*) invia le informazioni alla pompa insulinica ogni 5 minuti, facilitando molto il monitoraggio dei valori e la loro conseguente gestione da parte dell'utente.
- *BOLUS WIZARD CALCULATOR*, il quale calcola e mostra la precisa quantità di pillole da ingerire, evitando così l'accumulo accidentale di insulina nel caso in cui vengano ingerite troppe compresse in poco tempo.
- *PREDICTIVE ALERTS*, grazie a cui il sistema informa l'utente fino a 30 minuti in anticipo riguardo a futuri cali o rialzi di glucosio.
- *MiniMed Connect App*, consiste in una applicazione installabile su dispositivo mobile (come smartphone o tablet) la quale fornisce un modo discreto e conveniente per gestire il diabete. L'applicazione connette il sistema *MiniMed* al dispositivo permettendo una visualizzazione più facile dei valori registrati. Inoltre essa può inviare messaggi di testo a coloro che si trovano più vicini all'utente in caso di necessità o emergenza. *MiniMed Connect App* dispone inoltre di *CareLink Personal software*, che permette di condividere con i parenti e gli amici più cari, ma soprattutto con il medico curante, le informazioni registrate dal sistema, ovunque e in qualsiasi momento della giornata. [53]

2.2.4 Tidepool

Tidepool è un gruppo di sviluppatori, i quali hanno creato un nuovo sistema in grado di eseguire molto più facilmente *upload* e *download* delle informazioni diabetiche di un paziente da e verso un database privato e sicuro. Il tutto consiste in tre applicazioni:

CAPITOLO 2. SELF-MANAGEMENT DI MALATTIA CRONICA: DIABETE MELLITO

- *Tidepool uploader*, considerato lo strumento principale per eseguire gli *upload* dei dati relativi al diabete. Esso comunica con i dispositivi in possesso e memorizza i dati in un database privato in modo da consentire il loro monitoraggio da parte del paziente in ogni momento e in qualsiasi contesto. Viene supportato, inoltre, da numerosi dispositivi, tra cui: *Medtronic Minimed* (citato sopra), *Dexcom G4 Platinum* & *G5*, *Insulet OmniPod*, *Tandem t:slim* and *t:flex*, *Bayer Contour Next*, *Contour USB*, *Contour Next USB* & *Contour Next Link*, *Abbott Precision Xtra*, *FreeStyle Lite* & *Freedom Lite* and *J&J/LifeScan OneTouch VerioIQ*.

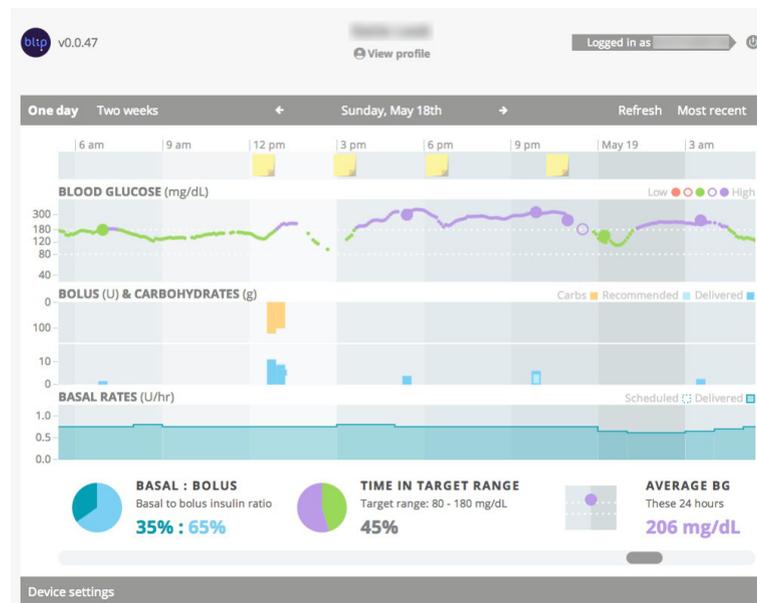


Figura 2.4: Applicazione Blip [12]

- *Blip*, consente di visualizzare i dati memorizzati sul database in qualsiasi momento e luogo.
- *Blip Notes*, consente di aggiungere note o testi ai dati personali registrati e memorizzati dal sistema.

[95]

2.2.5 DIYPS

DIYPS, sta per *Do It Yourself Pancreas System*, creato da *Dana Lewis* e *Scott Leibrand* alla fine del 2013 per fornire una via più conveniente al paziente per il monitoraggio dei livelli di glucosio. Possiede molte *features*, tra cui:

- Un processo *real time* di monitoraggio di glucosio, insulina e del decadimento dei carboidrati;
- Allarmi personalizzabili basati sui dati *CGM* (*CompuGroup Medical*);
- Allarmi *real time* predittivi per futuri cali o rialzi dei livelli di glucosio (fino a diverse ore di anticipo).
- Continue e aggiornate raccomandazioni sull'insulina richiesta dall'organismo;

Il set di attrezzature per la realizzazione di questo vero e proprio pancreas artificiale comprende diversi dispositivi, tra cui:

- Dispositivo su cui installare il software (eg. *Raspberry Pi*) collegato ad una batteria;
- Dispositivo per il monitoraggio continuo ed in tempo reale del glucosio;
- Pompa insulinica per le iniezioni automatiche e autogestite.

Inizialmente *DIYPS* si limitava ad essere un sistema proattivo di allarme, ma si è poi evoluto in un vero e proprio pancreas artificiale, in grado di autogestire una pompa insulinica, soprattutto durante il periodo notturno, garantendo ore di riposo di maggior qualità per coloro che soffrono di diabete e quindi di possibili attacchi ipoglicemici nelle ore di sonno. [45]

2.3 Panoramica sui sistemi hardware

[18]Al congresso DTM svoltosi a *Bethesda* U.S.A. nel novembre 2012, sono state presentate le ultime novità sulla ricerca nel campo dei dispositivi di Pancreas Artificiale ad ansa chiusa (*Closed Loop*), utilizzati nelle applicazioni e nei sistemi citati nella sezione del capitolo soprastante (sensore

CAPITOLO 2. SELF-MANAGEMENT DI MALATTIA CRONICA:
DIABETE MELLITO

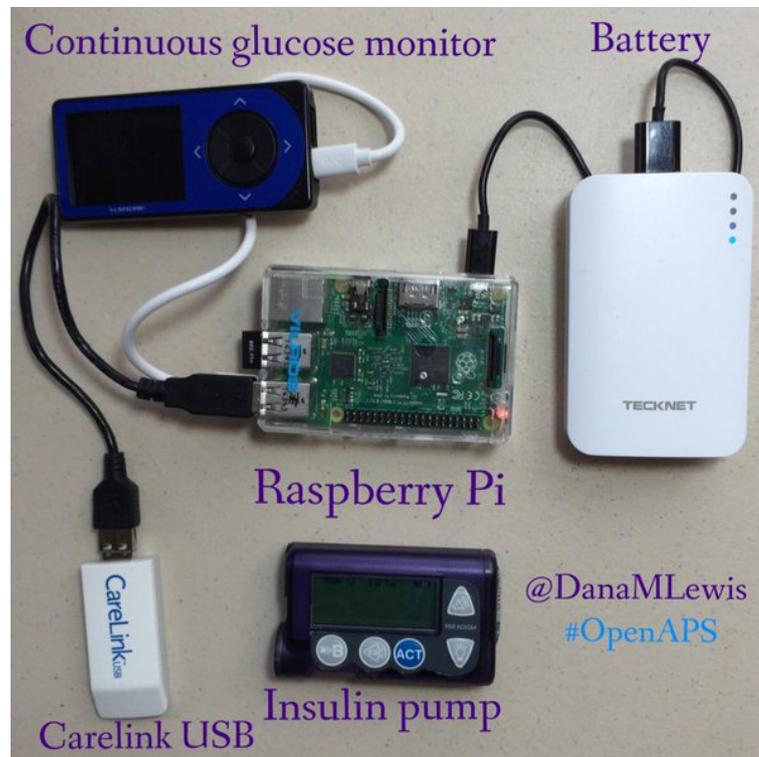


Figura 2.5: Strumentazione DIYPS [44]

per il monitoraggio continuo collegato alla pompa insulinica attrezzata con software ad algoritmi complessi per l'autogestione dei valori di glucosio). Questo rappresenta uno dei settori biomedicali tra i più attivi nella ricerca per la cura del diabete di tipo 1. Il paziente diabetico non dovrà più preoccuparsi di controllare la glicemia e i dosaggi insulinici, una macchina svolgerà autonomamente questo compito, servendosi di sofisticati algoritmi, consentirà al diabetico di mantenere sotto controllo il proprio assetto glicemico. Questo comporta quindi all'eliminazione di diete restrittive e dei problemi legati alla somministrazione esocrina di insulina.

Tuttavia non mancano i dubbi sul funzionamento di questa apparecchiatura, i quali nascono principalmente per una questione di sicurezza: la *FDA*, agenzia incaricata dal governo americano di regolamentare la messa in commercio di farmaci alimenti e dispositivi medici al fine di garantire la sicu-

rezza dei cittadini americani, esprime scetticismo sulla totale automazione ed indipendenza di questo sistema di controllo, temendo che problemi di natura elettronica o la contaminazione di virus possano interferire sul funzionamento di software programmati all'interno di telefoni cellulari di ultima generazione, andando ad inficiare il controllo della glicemia.

2.4 Scelte per lo sviluppo dell'applicativo

Per quanto riguarda il caso di studio di questa tesi verrà utilizzato l'approccio computazionale *Agent Based modeling*, il quale permetterà di studiare la dinamica evoluzione di un modello reale.

2.4.1 MASON come piattaforma di simulazione

Per lo sviluppo del modello ad Agenti viene scelta come piattaforma di simulazione MASON (Multi-Agent Simulator Of Neighborhoods) sviluppato dalla collaborazione fra *Evolutionary Computation Laboratory* ([23]) e GMU *Center for Social Complexity* della *George Mason University*. MASON è un ambiente di simulazione multi-agente sviluppato in Java e si distingue dalla maggior parte dei simulatori perchè è pensato per eseguire processi che coinvolgono un gran numero di simulazioni. A livello architetturale, MASON è suddiviso in due parti: *model*, la vera e propria simulazione, e *visualization*, l'ambiente grafico.

Per maggiori e dettagliate informazioni su MASON come piattaforma di simulazione si guardi la tesi di *Francesco Degli Angeli, Scuola di Ingegneria e Architettura, Campus di Cesena* [23].

Capitolo 3

Principali fattori di influenza per il Self-Management del diabete

In questo capitolo vengono illustrati ulteriori fattori ed elementi di estensione per il self-management del diabete. Nella sezione 3.1 viene definito in modo più dettagliato il concetto di indice glicemico, illustrando ed evidenziando l'importanza delle proteine ingerite in termini della loro influenza sul paziente diabetico. Nella sezione 3.2, invece, vengono illustrati elementi influenzanti il Self-Management del diabete, quali peso, stile di vita, alimentazione, fumo attivo e passivo e cure al cortisone.

3.1 Indice glicemico

3.1.1 Definizione

L'indice glicemico (IG) misura la capacità di un determinato glucide di alzare la glicemia dopo il pasto rispetto a uno standard di riferimento che è il glucosio puro [59].

3.1.2 Calcolo dell'indice glicemico

Per lungo tempo si è creduto che tutti i glucidi, a parità di quantità consumata, provocassero una risposta glicemica identica. A partire dalla metà

degli anni '70 *Crapo*, un ricercatore californiano dell'Università di Stanford, ha dimostrato che a parità di contenuto di glucide puro, ogni glucide provocava un diverso aumento della glicemia. Fu *Jenkins* che nel 1981 mise a punto gli indici glicemici sulla base dei lavori realizzati dal 1976 da *Crapo*. Per costruire la scala degli indici glicemici *Jenkins* ha assegnato arbitrariamente al glucosio l'indice 100 (come era stato fatto per esempio arbitrariamente per lo 0 del termometro centigrado). Il valore 100 corrisponde del resto al 100% dell'assorbimento intestinale del glucosio ingerito. L'indice glicemico misura dunque il potere glicemizzante di un glucide, ossia la sua capacità di liberare una certa quantità di glucosio dopo la digestione. Si può affermare allora che l'indice glicemico misura effettivamente la biodisponibilità di un glucide, che corrisponde alla sua percentuale di assorbimento intestinale. Tuttavia bisogna precisare che l'indice glicemico di un glucide non è fisso, può variare, infatti, in funzione di un certo numero di parametri quali l'origine botanica o la varietà per un cereale, il grado di maturazione per un frutto, il trattamento termico o l'idratazione. [59]

3.1.3 Fattori di modifica dell'indice glicemico

[59] La grande maggioranza dei glucidi abitualmente consumati dall'uomo sono glucidi complessi, composti essenzialmente da amido, e che appartengono quindi alla categoria degli alimenti amilacei, che si suddividono in quattro famiglie:

- *Cereali*: grano tenero, grano duro, riso, mais, avena, orzo, segale, sorgo e miglio;
- *Tuberi*: patata, patata dolce, manioca, igname, taro, tania;
- *Leguminacee*: fagioli, piselli, ceci, lenticchie, fave;
- *Frutta*: banane, mango, mele.

Tutti questi amidi, per essere assorbiti e passare nella circolazione sanguigna, devono essere trasformati in glucosio. Questo lavoro è realizzato dagli enzimi digestivi (in particolare le *alfa-amilasi*). La digestione inizia in bocca con la masticazione e prosegue nell'intestino tenue, dopo aver transistato nello stomaco. L'aumento della glicemia testimonia il livello di

assorbimento del glucosio e, quindi, la digeribilità dell'amido.

L'osservazione ha dimostrato che per una stessa quantità di glucide, da un alimento all'altro, l'ampiezza glicemica post prandiale può essere molto diversa, poichè esiste nell'alimento una frazione di amido che resiste alla digestione, di conseguenza l'assorbimento può essere più o meno consistente.

Trattamento tecnico e chimico cui è soggetto un alimento

Un fattore di cui non tutti sono a conoscenza consiste nel fatto che l'idratazione e il calore aumentano l'indice glicemico di un alimento. La carota, per esempio, ha un indice glicemico pari a 20 quando è cruda. Non appena la si fa bollire in acqua, esso sale a 50, per via della *gelatinizzazione* del suo amido. Alcuni processi industriali aumentano al massimo la *gelatinizzazione*. Questo accade per esempio nella produzione dei fiocchi (purea di patate istantanea) o dei cornflakes, ma anche dei leganti quali gli amidi modificati e gli amidi destrinizzati. Queste operazioni portano dunque ad aumentare notevolmente l'IG (85 per i cornflakes, 95 per il purè in fiocchi, 100 per gli amidi modificati) [58].

Per la scala degli indici glicemici associati ad ogni alimento si osservi la tabella nel seguente indirizzo web [60]

Il contenuto di proteine e di fibre

Per alcuni glucidi, il contenuto naturale di proteine può essere all'origine di una minima digestione degli amidi, e di conseguenza di una riduzione dell'indice glicemico. Questo accade in particolare nella famiglia dei cereali. Il fenomeno è particolarmente evidente nel caso della pasta alimentare. La presenza di glutine rallenta, infatti, l'azione delle *amilasi digestive* e ciò limita allo stesso modo l'assorbimento di glucosio. Emerge d'altra parte che il contenuto di fibre alimentari di un amido può costituire una barriera contro l'azione delle *amilasi*, e ridurre così ulteriormente l'assorbimento di glucosio. Tuttavia, sembra che siano principalmente le fibre solubili (che

si ritrovano nella maggior parte dei casi nelle leguminacee) a poter rivestire un ruolo diretto o indiretto sulla riduzione dell'assorbimento intestinale del glucosio, e far così abbassare l'indice glicemico dell'amido in oggetto [58].

3.1.4 Legame tra proteine e glicemia

La maggior parte delle proteine, dopo la loro assunzione, viene digerita, e gli amminoacidi non utilizzati per l'intestino sono metabolizzati nelle cellule della mucosa intestinale e trasportati nel fegato per la sintesi proteica o *gluconeogenesi*. Nel fegato, gli acidi amminoacidi non essenziali sono sottoposti a deaminazione, e il gruppo amminico (azoto) rimosso viene convertito in urea per escrezione nelle urine. In [33] è stato dimostrato che nei soggetti senza o con una lieve forma di diabete di tipo 2, circa il 50-70% di 50 grammi di un pasto proteico è accantonato per oltre un periodo di 8 ore nel fegato e nell'intestino per la deaminazione e per la sintesi urea. In [29] è stato ipotizzato che i rimanenti elementi carboniosi degli amminoacidi non essenziali risultano disponibili per la sintesi del glucosio, che poi entra nella circolazione.

Gli amminoacidi essenziali, invece, passano attraverso il fegato nella circolazione generale, dove possono essere rimossi e usati per nuove sintesi proteiche o, in alternativa, come energia per il muscolo scheletrico. Gli amminoacidi circolanti stimolano la secrezione di insulina e glucagone e sono gli uni diversi dagli altri. [39] [21] [97] Inoltre, l'effetto della proteina sulla comparsa di glucosio è influenzata dalla disponibilità di insulina. Con la carenza di insulina vi è l'ossidazione degli amminoacidi a catena ramificata nel muscolo e la diffusione di *alanina* (principio amminoacido glicogenico) dal fegato è accelerata, con conseguente aumento della gluconeogenesi e del catabolismo proteico. [74] L'aumento conseguente dei livelli di glucosio è molto probabilmente dovuto ad una maggiore conversione delle proteine assunte in glucosio e ad un tasso di rimozione del glucosio diminuito. Nei soggetti diabetici in cui l'insulina risulta assente per 24 ore, c'è stata una triplicazione della produzione di glucosio epatico dopo l'ingestione di proteine. [38] Tuttavia, in presenza di insulina, l'assorbimento di *alanina* da parte del fegato è praticamente nulla, [73] e la seguente produzione di glucosio epatico scende del 85%. [72] Indirettamente poi, l'insulina potrebbe ridurre la gluconeogenesi nel fegato, diminuendo la fornitura di amminoacidi

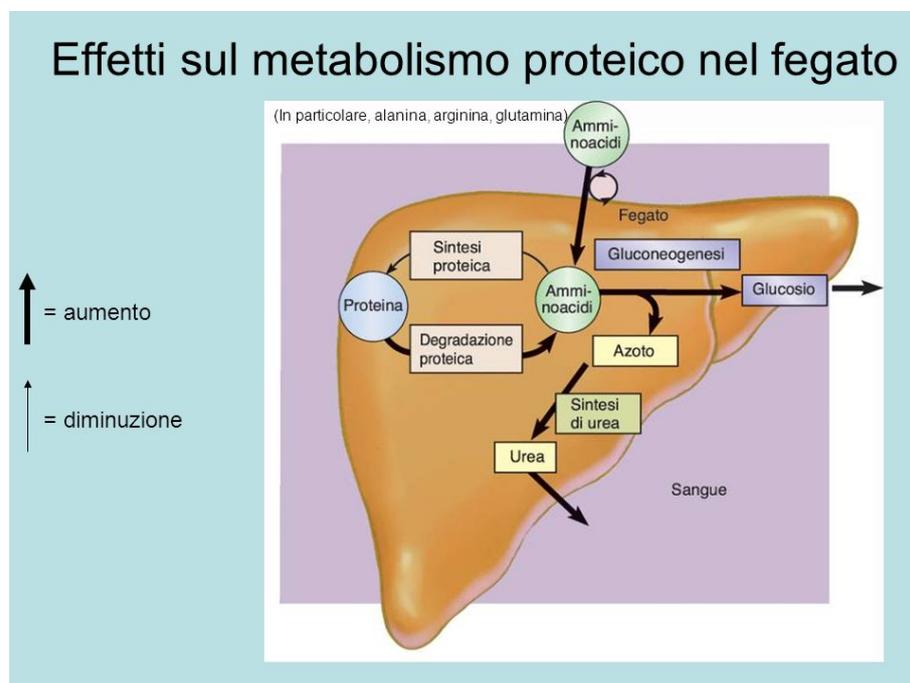


Figura 3.1: Metabolismo delle proteine nel fegato [11]

nel substrato, inibire la degradazione delle proteine del corpo ed abbassare la concentrazione in circolo di molti aminoacidi [34].

L'effetto netto sulla produzione di glucosio da parte del fegato dipende dal rapporto tra insulina e glucagone. Nelle persone con diabete di tipo 1 o di tipo 2, la risposta del glucagone alle proteine è notevolmente maggiore rispetto a persone non affette dalla malattia. Il glucagone, infatti, stimola un aumento della produzione di glucosio epatico a causa di un aumento della glicogenolisi e un aumento della gluconeogenesi, inoltre contrasta l'effetto dell'insulina nel fegato [51]. Nelle persone con un diabete ben controllato, solo minime quantità di glucosio epatico vengono rilasciate nella circolazione sanguigna, dopo l'ingestione di proteine. Nelle persone affette da diabete mellito di tipo 1, infatti, l'effetto delle proteine sulla glicemia dipende dallo stato di insulinizzazione e dal grado di controllo della glicemia stessa. Le proteine necessitano di insulina per il loro metabolismo, così come i carboidrati e i grassi, ma hanno effetti minimi sui livelli di glucosio nel sangue. Nei

diabeti ben controllati, l'assunzione di una grande quantità di proteine ha il potenziale di contribuire alla produzione di glucosio, causando tuttavia un aumento minimo della sua concentrazione nel sangue in circolo nell'organismo, e quindi anche una minima dose di insulina aggiuntiva. Se la quantità di proteine che una persona assume viene ridotta, anche la quantità di insulina necessaria presenterà un valore minore [83].

3.2 Fattori con elevata incidenza sul diabete

3.2.1 Peso

Secondo [63] peso e diabete sono intimamente legati ma l'eccesso di peso di una persona non implica necessariamente che essa sia affetta dalla malattia. Una persona può largamente essere in sovrappeso senza essere diabetica. Per sviluppare un diabete è necessario non produrre la quantità d'insulina richiesta dall'organismo per il mantenimento di un metabolismo normale, in particolare una concentrazione di glucosio nella norma. Tutte le persone obese e la maggior parte di quelle in sovrappeso producono una quantità aumentata d'insulina, quindi il diabete si dichiarerà a queste persone quando il pancreas o più precisamente le cellule β dell'*isola di Langerhans* non saranno più in grado di aumentare la produzione dell'ormone.

Paradossalmente, secondo [63], una persona diabetica trae più vantaggio ad essere in sovrappeso, piuttosto che nella condizione opposta. Questo perché, come citato sopra, la persona magra produce meno insulina. Per un diabetico è dunque meglio pesare maggiormente all'esordio della malattia, in quanto il sovrappeso è una garanzia di un pancreas funzionante e dunque potenzialmente utile per una futura terapia.

Sempre in [63], tuttavia, si afferma che la perdita graduale di peso di una persona in uno stato già avanzato della malattia tende a migliorare la sua situazione. Il peso eccessivo richiede dalla persona più insulina per mantenere l'equilibrio glicemico. Quando il diabete si dichiara la produzione d'insulina non basta per i bisogni della persona. Quest'ultima, anche se ha nel sangue una quantità importante d'insulina, non può più fare fronte alla richiesta aumentata nell'ambito di un aumento del peso e del tessuto grasso. Se il diabetico perde peso è possibile che il quantitativo d'insulina prodotta sia di nuovo in grado di controllare la situazione metabolica e dunque la glicemia.

Ogni volta che la produzione dell'insulina è tale da coprire i bisogni della persona la glicemia si normalizza. Dunque se una persona perde abbastanza peso a un certo punto il diabete può scomparire, ma perchè questo possa succedere è necessario un pancreas ancora attivo. Se la produzione insulinica è già molto compromessa come in un diabetico che al momento della diagnosi ha già perso molto peso questo rimedio non funzionerà. Tuttavia è necessario sapere che la glicemia alta di per se può compromettere il buon funzionamento del pancreas. Se si mantiene una persona con una glicemia quasi normale per una o due settimane non è escluso che il pancreas sia in seguito in grado di migliorare la sua capacità di produrre insulina.

Sempre secondo [63] avere uno stile di vita sano e praticare attività fisica risulta molto importante ai fini di prevenire la malattia. Il beneficio dello sport non si limita a un consumo più importante di calorie o glucosio, ma un'attività fisica regolare cambia la struttura dell'organismo, in particolare rende il muscolo più sensibile all'insulina rendendo il corpo più attivo nel consumare il glucosio supplementare senza la necessità per il pancreas di produrre più ormoni.

3.2.2 Stile di vita

Fumo e diabete

In [27] viene affermato che il fumo, attivo o passivo, produce nell'organismo diversi effetti dannosi, tra cui un maggior rischio di diabete di tipo 2, il quale cresce con il numero di sigarette che si fumano. Appena si smette il rischio cresce ma poi progressivamente si riduce dopo qualche anno di astinenza. Questi i principali risultati di una metanalisi eseguita su 88 studi prospettivi che hanno valutato quasi sei milioni di persone di cui oltre 295.000 hanno manifestato diabete di tipo 2.

Le persone che fumano e quelle esposte abitualmente al fumo passivo, per lavoro o per stile di vita, manifestano un maggior rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 rispetto a chi non ha mai fumato. Il rischio aumenta in rapporto alla quantità di fumo con cui si viene in contatto ogni giorno. I fumatori leggeri (*light smokers*) sviluppano un aumento del rischio del 21%, che sale al 34% per i fumatori moderati fino a raggiungere il 57% per i forti fumatori [*Heavy smokers* (persone che fumano da 25 sigarette in su al giorno)]. Analizzando i vari studi, è emerso che anche chi non fuma ma vive

CAPITOLO 3. PRINCIPALI FATTORI DI INFLUENZA PER IL SELF-MANAGEMENT DEL DIABETE

con persone che lo fanno, viene influenzato suo malgrado, con un aumento del rischio di diabete del 22%.

Per arrivare a tali conclusioni, i ricercatori hanno condotto un'ampia meta-analisi pubblicata di recente su *Lancet Diabetes & Endocrinology*. Gli autori hanno selezionato dalla letteratura scientifica 88 studi prospettici sull'associazione tra fumo e rischio di diabete di tipo 2. Studiando il profilo di ciascun caso, hanno scoperto che il fumo va considerato un fattore di rischio per il diabete di tipo 2. I ricercatori hanno anche evidenziato un aumento del 54% di tale rischio nelle persone che avevano smesso di fumare da meno di 5 anni. Tuttavia tale aumento si abbassa al 18% dopo 5 anni di astinenza per arrivare all'11% dopo 10 anni, evidenzia quindi una progressiva riduzione da quando si smette di fumare.

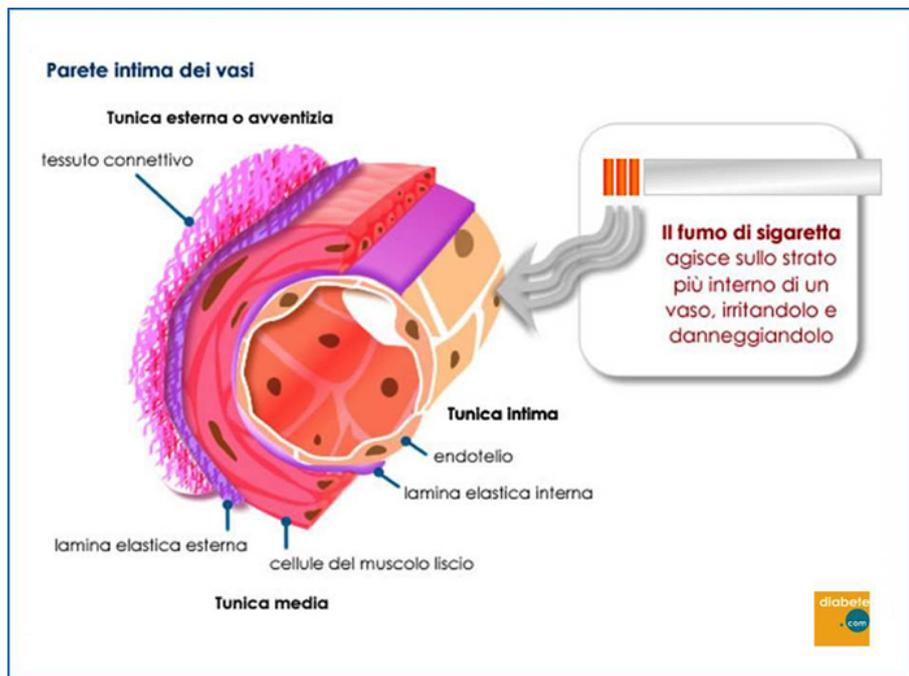


Figura 3.2: Effetto del fumo sul vaso sanguigno [25]

Considerando che l'associazione tra fumo e rischio di diabete sia di causa-effetto, gli autori hanno stimato che l'11,7% dei casi di diabete di tipo 2 negli uomini e il 2,4% nelle donne (che equivalgono a circa 27.8 milioni di casi

in totale nel mondo) possano essere riconducibili al fumo attivo. Secondo i ricercatori resta ancora da capire come mai appena si smetta di fumare si manifesti un aumento del rischio invece di una riduzione immediata, che si osserva progressivamente dopo 5-10 anni di astinenza.

3.2.3 Processi di cura a base di cortisone

Definizione

[62] Il cortisone è un ormone prodotto dalla corteccia surrenalica che esercita una potente azione anti-infiammatoria, anti-allergica ed immuno-suppressiva. Pertanto, grazie a queste sue specifiche proprietà, ha trovato un largo campo d'applicazione, sia come misura di pronto intervento sia come terapia di lungo corso in affezioni croniche allergiche, infiammatorie ed auto-immuni. Risulta comprensibile, quindi, che anche una persona diabetica non possa evitare di ricorrere a certi farmaci (o derivati, i cosiddetti *corticosteroidi*). Tuttavia, per un paziente diabetico, una terapia del genere non è priva di conseguenze negative e talvolta deleterie, più o meno pronunciate a seconda del tipo di corticosteroide utilizzato, delle dosi somministrate e della durata della cura.

Effetto diabetogeno

L'effetto diabetogeno è una delle caratteristiche più importanti correlate ad una terapia cortisonica. Si tratta di un effetto iperglicemizzante, che comporta una elevazione della glicemia, in quanto i corticosteroidi si comportano come antagonisti dell'insulina, provocando, in un paziente diabetico, un netto ed immediato aggravamento dell'equilibrio glico-metabolico e quindi un peggioramento del diabete stesso [62]. In primo luogo, la somministrazione di cortisonici provoca una diminuzione della sensibilità all'insulina, ossia una insulino-resistenza per cui il fabbisogno dell'ormone ipoglicemizzante aumenta. L'insensibilità all'insulina si esplica con meccanismi diversi che avvengono in sedi diverse:

- a livello del fegato
- a livello dei muscoli
- a livello del tessuto adiposo.

A livello del fegato

I corticosteroidi stimolano la neoglucogenesi, ossia la formazione di glucosio, tramite una induzione enzimatica, a partire dalle proteine. Esiste quindi una iperproduzione di glucosio a scapito del capitale proteico, che dal fegato si riversa nel torrente circolatorio.

A livello dei muscoli

Il cortisone ed i suoi derivati bloccano l'azione dell'insulina, sia a livello ricettoriale, sia post-ricettoriale, un bloccaggio che impedisce la penetrazione delle molecole di glucosio all'interno delle cellule, molecole che si accumulano nel torrente circolatorio, favorendo l'iperglicemia e creando così una vera insulino-resistenza.

A livello del tessuto adiposo

[62] I cortisonici favoriscono la lipolisi che comporta una eccessiva produzione di acidi grassi. Questi ultimi, a loro volta, bloccano l'azione dell'insulina (*lipotossicità*) con relativo aumento della glicemia.

Nel diabetico, di tipo 1 e/o di tipo 2, quest'accentuata produzione di glucosio si ripercuote immediatamente con un aggravamento dell'equilibrio glicometabolico ossia con l'apparizione di picchi iperglicemici importanti. Questa disregolazione tende a scomparire appena si cessa la terapia, lasciando talvolta qualche traccia anche per alcuni giorni, dopo la cessazione.

Nell'individuo sano, una modica dose di corticosteroidi è sufficiente per indurre un aumento della glicemia:

- sia per l'apparizione dell'insulino-resistenza
- sia per l'aumentata produzione di glucosio da parte del fegato
- sia per la mancata utilizzazione del glucosio a livello muscolare

Tuttavia, con delle riserve insuliniche intatte, esso riesce a compensare l'effetto diabetogeno dei corticosteroidi aumentando la secrezione dell'ormone ipoglicemizante e pertanto le variazioni della concentrazione di glucosio nel sangue rimangono relativamente modeste.

Il cortisone può scatenare l'insorgenza di un diabete vero e proprio?

I corticosteroidi trovano oggi una larga utilizzazione e si calcola che negli Stati Uniti, ad esempio, circa 5 milioni di persone usano ogni anno un preparato cortisonico, senza creare 5 milioni di diabetici ogni anno. L'apparizione di un diabete manifesto dopo una terapia cortisonica è un evento eccezionale ed i diversi autori sono concordi nel ritenere indispensabile l'esistenza di una predisposizione genetica individuale che implica una compromissione funzionale della beta-cellula, già pre-esistente alla somministrazione del cortisone stesso. In questi casi, esiste un'incapacità delle beta-cellule ad adeguare la quantità d'insulina che consentirebbe di far fronte sia all'ostacolo dell'insulino-resistenza sia alla eccessiva quantità di glucosio prodotta dal fegato, una incapacità che sarà tanto più manifesta quanto la terapia è di lunga durata e/o comporta delle forti dosi.

Le informazioni citate in questa sezione sono state riportate attraverso la fonte [62]

*CAPITOLO 3. PRINCIPALI FATTORI DI INFLUENZA PER IL
SELF-MANAGEMENT DEL DIABETE*

Capitolo 4

Caso di studio

In questo quinto capitolo viene illustrato il caso di studio affrontato in questa tesi, ovvero l'implementazione di un modello computazionale Agent-Based nell'ambito del Self-Management del diabete di tipo 1, al fine di sviluppare una serie di simulazioni per dimostrarne l'efficacia. Nella sezione 4.1 viene descritta l'implementazione del modello sulla piattaforma di simulazione adottata (MASON), mentre nella sezione 4.2 vengono illustrati i risultati ottenuti dalle simulazioni effettuate.

4.1 Agent Based Model

Il modello agent-based utilizzato è stato inizialmente mantenuto identico a quello utilizzato da *Francesco Degli Angeli* nel suo lavoro, di cui questa tesi assume il ruolo di successore, ed in quanto tale, ne presenta alcune modifiche sostanziali:

- il modello della malattia che riproduce le dinamiche fisiologiche del paziente in base agli input inseriti nel device è stato esteso a livello di agente *Cellula del muscolo* e di agente *Cellula del fegato*, i quali ora sono in grado di gestire le dinamiche dell'organismo a fronte di un'alimentazione altamente proteica. Inoltre, con questo elaborato, possiedono un meccanismo molto più preciso di *glicogenosintesi* e di *glicogenolisi*, in quanto precedentemente prevedeva, per il suo funzionamento integrato con gli altri agenti, l'utilizzo di costanti quasi del

tutto arbitrarie e non scientificamente provate. Queste cellule ora risentono della presenza nell'organismo di corticosteroidi, causando gli effetti illustrati nel capitolo precedente.

- a livello di agente *Paziente* ora è previsto anche un meccanismo di self-management che modifica il suo comportamento non solo in base agli input dati al simulatore, ma anche e soprattutto in base ai feedback che esso conferisce (pasti da ingerire e attività fisica da svolgere). Questo meccanismo viene svolto di continuo, in quanto il simulatore, una volta avviato, simula il trascorrere delle giornate, in cui, ad orari precisi, il paziente inserisce input e in base ai feedback modifica il suo comportamento, senza interruzioni.

4.1.1 Agenti

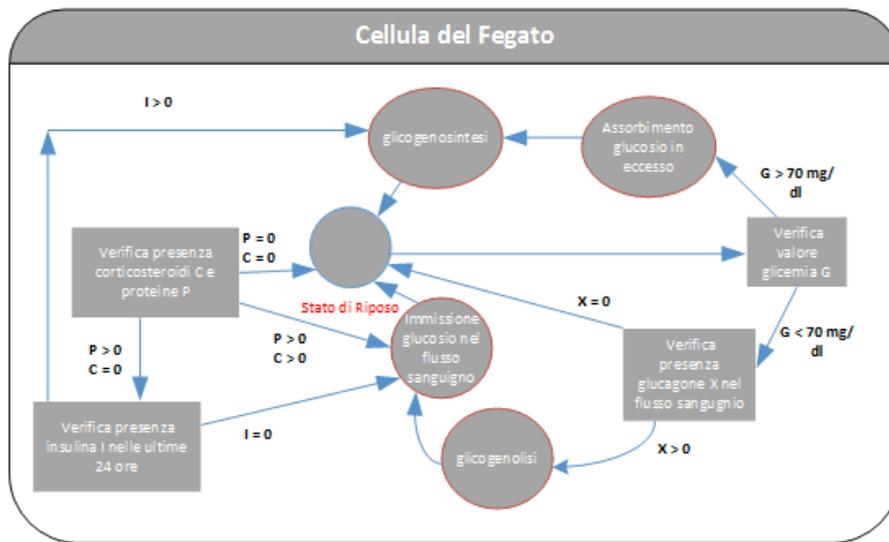


Figura 4.1: Statechart della cellula del fegato

Cellula del fegato

Il meccanismo attuale di *glicogenosintesi* è stato realizzato con l'ausilio delle seguenti formule chimiche:

- grammi di glucosio = glucosio assorbito * 50 / 1000 (per la conversione in grammi da mg/dl);
- moli di glucosio = grammi di glucosio / 180.156 (180.156 è la massa molare del glucosio in g/mol);
- moli di glicogeno = moli di glucosio / 30000 (nel fegato sono necessarie 30000 molecole di glucosio per crearne una di glicogeno);
- glicogeno sintetizzato = moli di glicogeno * (30000 * 180.156).

Il meccanismo attuale di *glicogenolisi* è stato realizzato con l'ausilio delle seguenti formule chimiche:

- glicogeno rilasciato = costante di rilascio * glucagone nel fegato (la costante è la costante di rilascio del glucosio in modo insulino-indipendente, ovvero senza la presenza di insulina);
- moli di glicogeno rilasciato = glicogeno rilasciato / (30000 * 180.156)
- moli di glucosio rilasciato = moli di glicogeno rilasciato * 30000;
- grammi di glucosio rilasciato = moli di glucosio rilasciato * 180.156

L'agente illustrato in Figura 4.1 ha le seguenti regole aggiunte:

- se ci sono proteine ma non vi è insulina da almeno 24 ore, aumenta significativamente la quantità di glucosio epatico rilasciato (di circa tre volte);
- se ci sono corticosteroidi ma non ci sono proteine il comportamento dell'agente rimane invariato;
- se c'è insulina ed è stato ingerito un pasto altamente proteico, le proteine nel fegato si trasformeranno per circa il 60% in glicogeno e non aumenteranno la concentrazione di glucosio nel flusso sanguigno;

- se c'è insulina ed è stato ingerito un pasto altamente proteico, ma è anche presente una cura a base di corticosteroidi, le proteine nel fegato non risentono della presenza dell'insulina.

L'agente ha le seguenti interazioni aggiunte con l'Ambiente:

1. verifica se vi è la presenza di corticosteroidi e proteine a seguito di pasti altamente proteici e aumenta il glucosio epatico rilasciato (se entrambi sono presenti nel fegato).
2. verifica se vi è l'assenza di insulina da almeno 24 ore e la presenza di proteine e rilascia una quantità di glucosio epatico triplicata.

Cellula del muscolo

Il meccanismo attuale di *glicogenosintesi* è stato realizzato con l'ausilio delle seguenti formule chimiche:

- grammi di glucosio = glucosio assorbito * 50 / 1000 (per la conversione in grammi da mg/dl);
- moli di glucosio = grammi di glucosio / 180.156 (180.156 è la massa molare del glucosio in g/mol);
- moli di glicogeno = moli di glucosio / 6000 (nel tessuto muscolare sono necessarie 6000 molecole di glucosio per crearne una di glicogeno);
- glicogeno sintetizzato = moli di glicogeno * (6000 * 180.156).

Il meccanismo attuale di *glicogenolisi* è stato realizzato con l'ausilio delle seguenti formule chimiche:

- glicogeno rilasciato = costante di rilascio * glucagone nel fegato (la costante è la costante di rilascio del glucosio in modo insulino-indipendente, ovvero senza la presenza di insulina);
- moli di glicogeno rilasciato = glicogeno rilasciato / (6000 * 180.156)
- moli di glucosio rilasciato = molid di glicogeno rilasciato * 6000;
- grammi di glucosio rilasciato = moli di glucosio rilasciato * 180.156

L'agente illustrato in Figura 4.2 ha le seguenti regole aggiunte:

- se sono presenti corticosteroidi non assorbe più glucosio dal flusso sanguigno;

L'agente ha le seguente interazione aggiunta con l'Ambiente:

1. verifica se ci sono corticosteroidi e annulla l'assorbimento del glucosio fintanto che gli ormoni sono presenti nel tessuto muscolare.

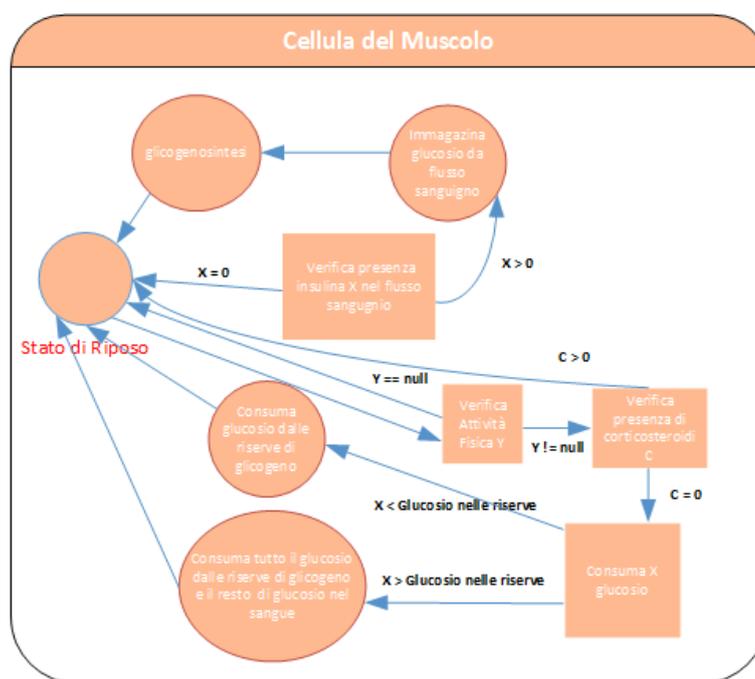


Figura 4.2: Statechart della cellula del muscolo [23]

4.1.2 Modello alto livello

In questa fase si definisce un modello in grado di simulare virtualmente il processo di self-management. Il paziente diabetico viene modellato come un agente (illustrato in Figura 4.3) che utilizza il proprio device per inserire input e ricevere feedback utili a gestire i sintomi della patologia cronica.

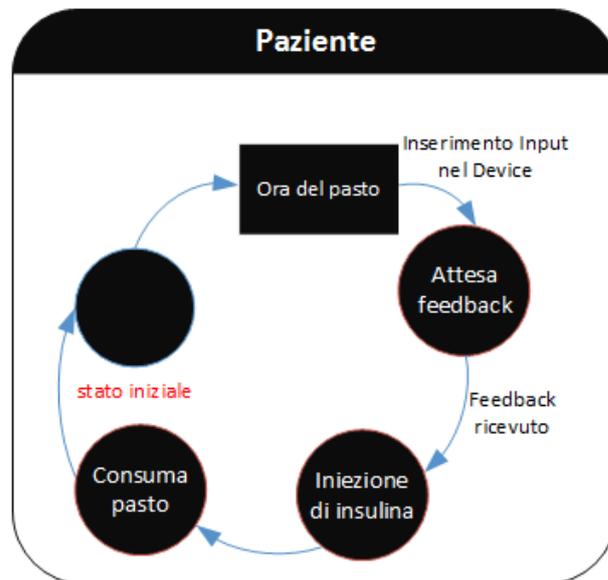


Figura 4.3: Statechart del Paziente [23]

Paziente

L'agente illustrato in Figura 4.3 ha le seguenti regole:

- prima dei pasti inserisce gli alimenti nel device e attende un feedback per capire quanta insulina assumere;
- quando riceve il feedback assume l'insulina e poi consuma il pasto.
- riceve un feedback dal dispositivo anche per quanto riguarda l'attività fisica da svolgere, basata sugli anni e sul peso del paziente.
- questo meccanismo viene ripetuto fino a quando il simulatore non viene fermato manualmente. Il simulatore, infatti, simula lo scorrere delle giornate e, dati gli input dal paziente, invia feedback per la modifica del suo comportamento.
- i feedback rilasciati dal simulatore sono diversi da paziente in paziente, in quanto calcolati a seconda delle caratteristiche fisiche proprie della persona. Ad esempio, le quantità e i tipi di alimenti consigliati

ad un bambino di 5 anni saranno diversi rispetto a quelli consigliati ad una persona adulta in sovrappeso. Inoltre, il feedback riguardante l'insulina da assumere è strettamente correlata dalla quantità di carboidrati in grammi all'interno del pasto e dal peso della persona, dalla seguente relazione: $\text{Pasto} = X$ grammi di carboidrati; rapporto insulina-carboidrati = 1:y; insulina da assumere = x/y microUI. La variabile y è determinata dal peso di una persona, ma generalmente assume valori nel range tra 25 e 10 [65].

4.2 Implementazione

L'implementazione della parte relativa al Self-Management della malattia (assente nel lavoro di *Francesco Degli Angeli*) comincia a partire dallo scheletro del software creato in precedenza. Sono quindi già implementate, per quanto riguarda MASON, la classe *model*, che contiene uno schedule a eventi discreti per stabilire un ordinamento temporale per l'esecuzione degli agenti e fornisce una serie di strumenti per la realizzazione dell'ambiente in cui inserirli (in questo caso l'ambiente viene mantenuto identico, ovvero il flusso sanguigno come griglia 10x10), la classe *visualization*, che permette di avviare, fermare e manipolare lo schedule attraverso una console di comando (figura 4.4) e permette di visualizzare i grafici della simulazione relativi all'andamento dei valori di glicemia, insulina, glucagone e glicogeno. Sono già implementate, inoltre, classi di *utility* rappresentanti il dispositivo pda del paziente, gli alimenti ingeriti e l'attività fisica svolta.

Il Self-Management della malattia è stato successivamente implementato modificando il comportamento dell'agente Paziente a seguito non solo degli input dati al dispositivo (anni, peso, stato della malattia, glicemia e alimenti) ma anche e soprattutto a seguito dei feedback che il simulatore fornisce, relativi all'alimentazione e alle attività fisica che il paziente dovrebbe seguire, il tutto basato su ragionamenti effettuati sui termini di età e peso della persona. Inoltre, sono stati implementati i meccanismi (esplicitati dall'estensione del modello degli agenti Cellula del fegato e Cellula del muscolo) di interazione con le proteine assunte a seguito di un pasto altamente proteico che causano nel migliore dei casi solo leggeri cambiamenti agli andamenti della glicemia nei grafici della simulazione, ma possono altresì significativamente cambiare i feedback che il dispositivo fornisce al paziente, soprattutto

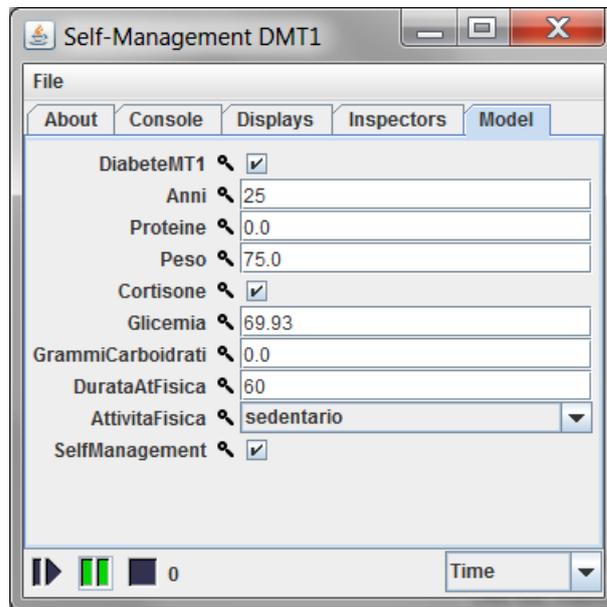


Figura 4.4: Console delle simulazioni

in termini di regime alimentare. Per gli alimenti sono stati creati pasti personalizzati per ogni tipologia di paziente (bambino, adulto, adulto obeso e paziente con cure al cortisone), suddivisi a loro volta in pasti ad alto/basso indice glicemico. Il meccanismo del Self-Management sceglierà, in base alla persona malata quale di questi pasti consigliare tramite feedback.

Dopo la fase implementativa si passa alla configurazione dei parametri del sistema, detta fase di tuning. Questa fase risulta particolarmente delicata e complessa in quanto occorre impostare diversi parametri nella simulazione che regolano i seguenti fenomeni fisiologici: il rilascio e il decadimento di insulina e glucagone nel flusso sanguigno; l'assorbimento di glucosio dal flusso sanguigno da parte della cellula del fegato, della cellula del cervello e della cellula del muscolo; il rilascio graduale del glucosio nel sangue fatto dalla cellula dell'intestino dopo il pasto; le riserve di glicogeno iniziali della cellula del muscolo e di quella del fegato [23].

4.3 Risultati delle simulazioni

In questa sezione vengono illustrati i risultati delle simulazioni svolte tramite l'applicativo software sviluppato.

4.3.1 Simulazione numero 1: visualizzazione dei valori fisiologici di una persona sana

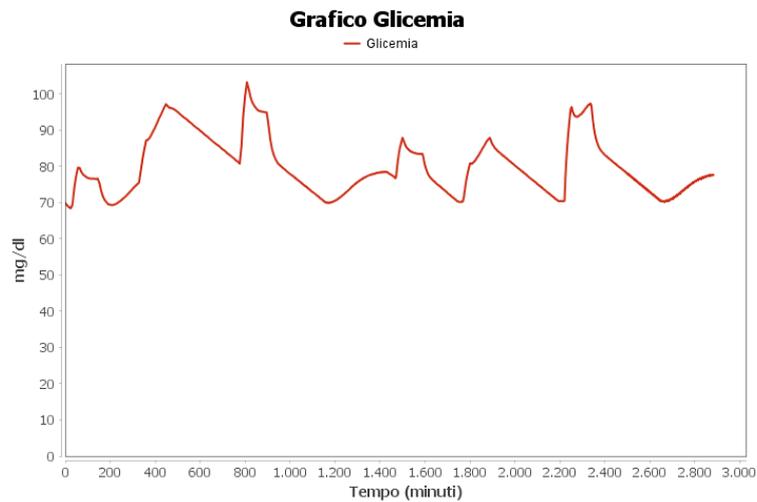


Figura 4.5: Grafico glicemico simulazione numero 1

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia in un soggetto sano (uomo, 25 anni, altezza 185 centimetri, peso 75 chili). Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua tre pasti al giorno (colazione, pranzo, cena).

Analizzando il grafico di questo esperimento (Figura 4.5) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia rimangono costanti tra i 68 mg/dl e i 105 mg/dl, non si verificano quindi casi di iperglicemia o ipoglicemia;

4.3.2 Simulazione numero 2: visualizzazione dei valori fisiologici di una persona sana a seguito di un pasto proteico

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia e glicogeno epatico in un soggetto sano (uomo, 25 anni, altezza 185 centimetri, peso 75 chili). Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua tre pasti al giorno (colazione, pranzo, cena) altamente proteici. Infatti sia a pranzo che a cena il soggetto ingerisce soprattutto carne e pesce, i quali hanno un'alta quantità di proteine, rispetto ai carboidrati.

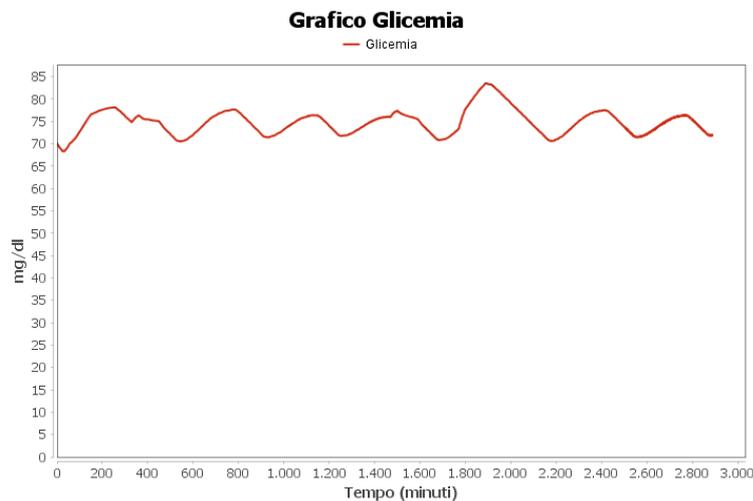


Figura 4.6: Grafico glicemico simulazione numero 2

Analizzando i grafici di questo esperimento (Figure 4.6 e 4.7) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia variano tra i 68 mg/dl e i 84 mg/dl, non si verificano casi di iperglicemia o ipoglicemia, come dalle aspettative. Infatti, come spiegato nel capitolo 3 di questo elaborato, le proteine del fegato non generano glucosio epatico aggiuntivo in presenza di inulina, mentre si trasformano per il 60% in glicogeno epatico;

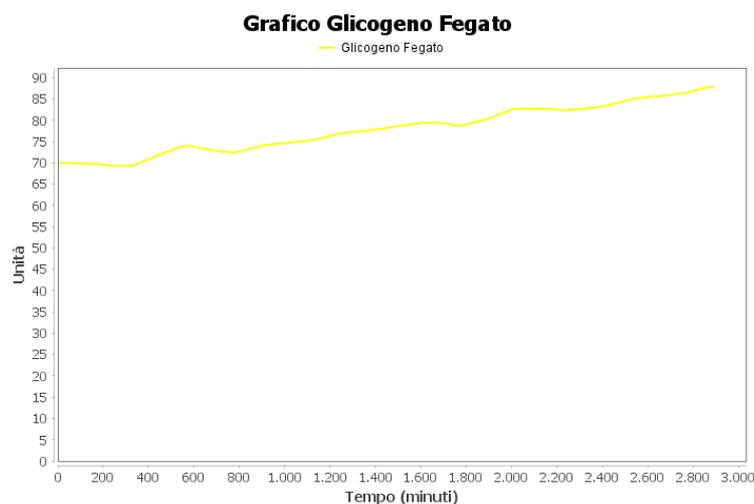


Figura 4.7: Grafico glicogeno epatico simulazione numero 2

- i valori del glicogeno nel fegato sono in crescita a causa dei pasti altamente proteici che la persona ingerisce ogni giorno.

4.3.3 Simulazione di Self-Management del Diabete di Tipo 1

In queste successive simulazioni si ipotizza che una persona affetta da diabete mellito di tipo 1 utilizzi il suo dispositivo mobile, un PDA, come supporto per il Self-Management della malattia. In particolare il paziente inserisce nel device la sua età, il peso e gli alimenti, questi ultimi prima di ogni pasto, e attende un feedback dal dispositivo per sapere quanta insulina assumere, che tipo di alimentazione dovrebbe seguire a seguito del suo andamento glicemico e anche che tipo di attività fisica svolgere ai fini della gestione della patologia. Inoltre, il paziente può inserire come input nel dispositivo anche il fatto che stia seguendo una cura a base di corticosteroidi, ricevendo feedback importanti sull'alimentazione, basati non solo sul livello di glicemia ma anche e soprattutto sulla concentrazione di insulina nell'organismo.

In ogni simulazione che verrà effettuata, il primo giorno il paziente sarà sano ed effettuerà una giornata di routine, in cui ingerisce i pasti che è

solito mangiare, esegue l'attività fisica (se prevista) che è solito svolgere, per poi modificare il suo comportamento, su entrambi i fronti, in seguito dei risultati della simulazione stessa. A prova di ciò, il secondo giorno il soggetto sarà malato di diabete ed inizierà ad utilizzare il dispositivo per il self-management. Tuttavia continuerà ad ingerire gli stessi pasti del giorno precedente, ma si noterà subito un cambiamento nell'apporto insulinico assunto. La prova decisiva consiste nel terzo giorno di simulazione, in quanto si noterà un cambiamento netto nell'equilibrio della glicemia del paziente, dovuto al diverso comportamento nei confronti dell'alimentazione a seguito dei feedback del PDA.

Simulazione numero 3: paziente bambino

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia, insulina e glucagone in un bambino di 6 anni di circa 40 chilogrammi. Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua cinque pasti al giorno (colazione, merenda mattutina, pranzo, merenda pomeridiana, cena).

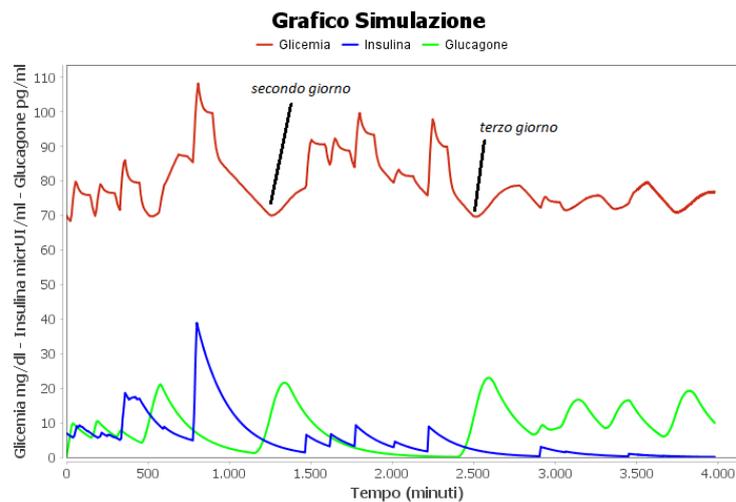


Figura 4.8: Grafico valori fisiologici simulazione numero 3

Analizzando il grafico del seguente esperimento (Figura 4.8) si possono fare le seguenti considerazioni:

- il primo giorno ed il secondo giorno i valori della glicemia raggiungono valori tra i 100 mg/dl e i 110 mg/dl, quindi il paziente è quasi in iperglicemia;
- il primo giorno i valori di insulina toccano picchi che vanno dai 20 microUI/ml ai 40 microUI/ml;
- dal secondo giorno, il self-management fa sì che i valori di insulina stiano in un range tra i 6 microUI/ml e i 10 microUI/ml;
- dal terzo giorno anche i valori di glicemia si abbassano in relazione alle correzioni alimentari sfruttate dal paziente, rimanendo sotto la soglia dei 80 mg/dl, pienamente nella norma.

Simulazione numero 4: paziente adolescente

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia, insulina e glucagone in un adolescente di 16 anni e di circa 65 chilogrammi. Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua cinque pasti al giorno (colazione, merenda mattutina, pranzo, merenda pomeridiana, cena).

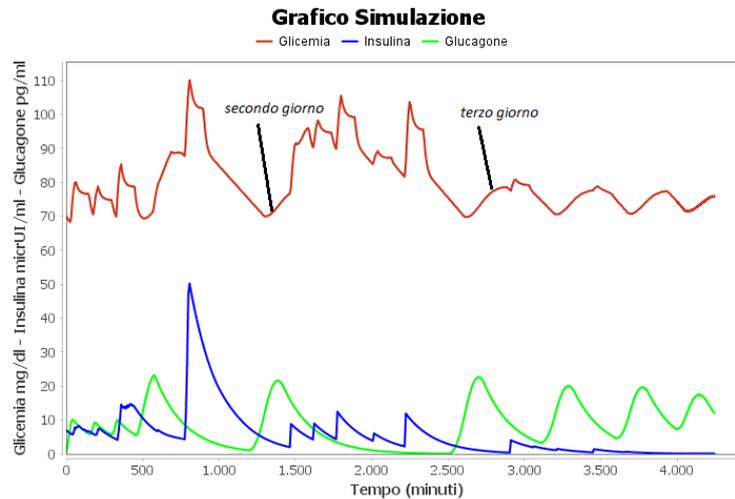


Figura 4.9: Grafico valori fisiologici simulazione numero 4

Analizzando il grafico del seguente esperimento (Figura 4.9) si possono fare le seguenti considerazioni:

- il primo giorno ed il secondo giorno i valori della glicemia raggiungono valori tra i 100 mg/dl e i 115 mg/dl, quindi il paziente è quasi in iperglicemia;
- il primo giorno i valori di insulina toccano picchi che vanno dai 18 microUI/ml ai 52 microUI/ml;
- dal secondo giorno, il self-management fa sì che i valori di insulina stiano in un range tra i 4 microUI/ml e i 11 microUI/ml;
- dal terzo giorno anche i valori di glicemia si abbassano in relazione alle correzioni alimentari sfruttate dal paziente, rimanendo sotto tra i 68 mg/dl e i 80 mg/dl, pienamente nella norma.

Simulazione numero 5: paziente adulto

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia, insulina e glucagone in una persona adulta di 28 anni e di circa 80 chilogrammi. Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua cinque pasti al giorno (colazione, merenda mattutina, pranzo, merenda pomeridiana, cena).

Analizzando il grafico del seguente esperimento (Figura 4.10) si possono fare le seguenti considerazioni:

- il primo giorno ed il secondo giorno i valori della glicemia raggiungono valori tra i 100 mg/dl e i 109 mg/dl, quindi il paziente non è troppo a rischio di iperglicemia, ma i valori sono alti per un malato di diabete;
- il primo giorno i valori di insulina toccano picchi che vanno dai 20 microUI/ml ai 63 microUI/ml;
- dal secondo giorno, il self-management fa sì che i valori di insulina stiano in un range tra i 5 microUI/ml e i 10 microUI/ml;
- dal terzo giorno anche i valori di glicemia si abbassano in relazione alle correzioni alimentari sfruttate dal paziente, rimanendo sotto tra i 69 mg/dl e i 82 mg/dl, pienamente nella norma.

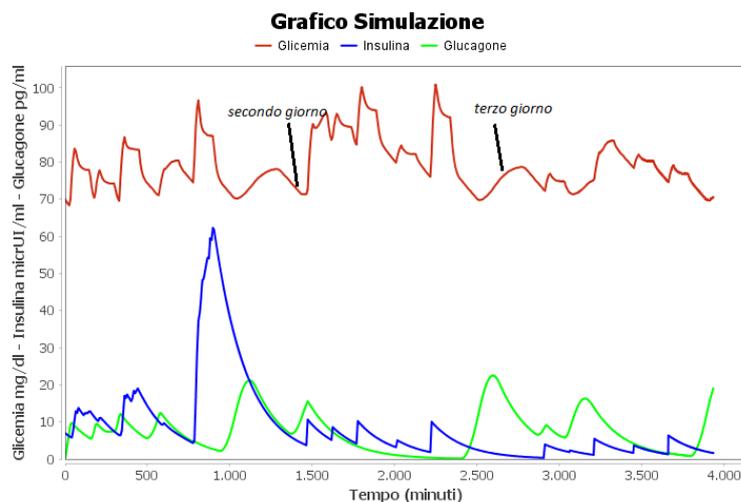


Figura 4.10: Grafico valori fisiologici simulazione numero 5

Simulazione numero 6: paziente adulto obeso

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia, insulina e glucagone in una persona adulta di 35 anni e di circa 115 chilogrammi. Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua cinque pasti al giorno (colazione, merenda mattutina, pranzo, merenda pomeridiana, cena).

Analizzando il grafico del seguente esperimento (Figura 4.11) si possono fare le seguenti considerazioni:

- il primo giorno ed il secondo giorno i valori della glicemia raggiungono picchi tra i 106 mg/dl e i 118 mg/dl, quindi il paziente è a grave rischio iperglicemia;
- il primo giorno i valori di insulina toccano picchi che vanno dai 28 microUI/ml fino addirittura ai 87 microUI/ml (dati accettabili in quanto le persone obese producono una quantità di insulina superiore);
- dal secondo giorno, il self-management fa sì che i valori di insulina stiano in un range tra i 8 microUI/ml e i 20 microUI/ml;

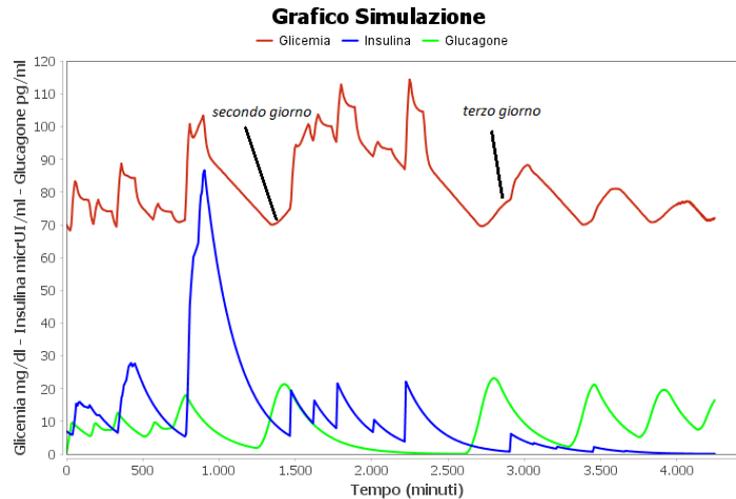


Figura 4.11: Grafico valori fisiologici simulazione numero 6

- dal terzo giorno anche i valori di glicemia si abbassano in relazione alle correzioni alimentari sfruttate dal paziente, il quale mangia più sano ed equilibrato, rimanendo sotto tra i 69 mg/dl e i 88 mg/dl, pienamente nella norma.

Simulazione numero 7: paziente adulto con cure al cortisone

Con il seguente esperimento si osservano i valori di glicemia, insulina e glucagone in una persona adulta di 40 anni e di circa 85 chilogrammi. Il soggetto ha uno stile di vita attivo, effettua attività fisica ogni giorno alle ore 17:00 ed effettua cinque pasti al giorno (colazione, merenda mattutina, pranzo, merenda pomeridiana, cena). Il paziente è già sottoposto al Self-Management per il diabete ed alle cure a base di cortisone. Il primo giorno, però, ingerisce un pasto comprendente anche proteine, mentre per il secondo giorno, il dispositivo consiglierà al paziente di mangiare alimenti con basso contenuto proteico, al fine di non alzare troppo la glicemia.

Analizzando i grafici del seguente esperimento (Figura 4.12 e Figura 4.13) si possono fare le seguenti considerazioni:

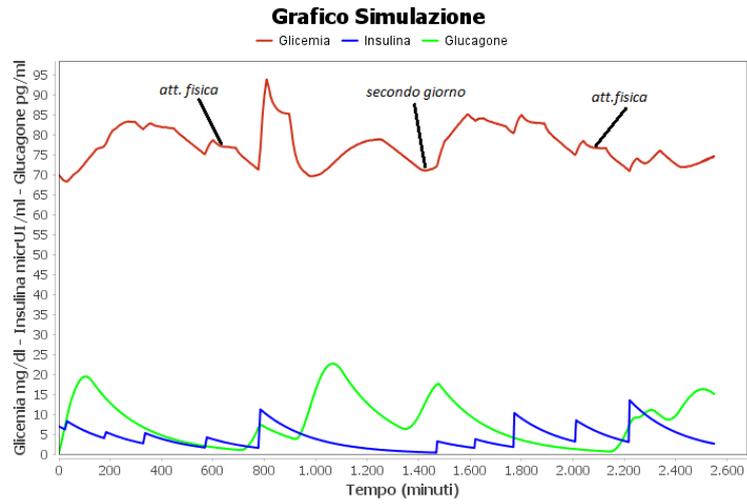


Figura 4.12: Grafico valori fisiologici simulazione numero 7

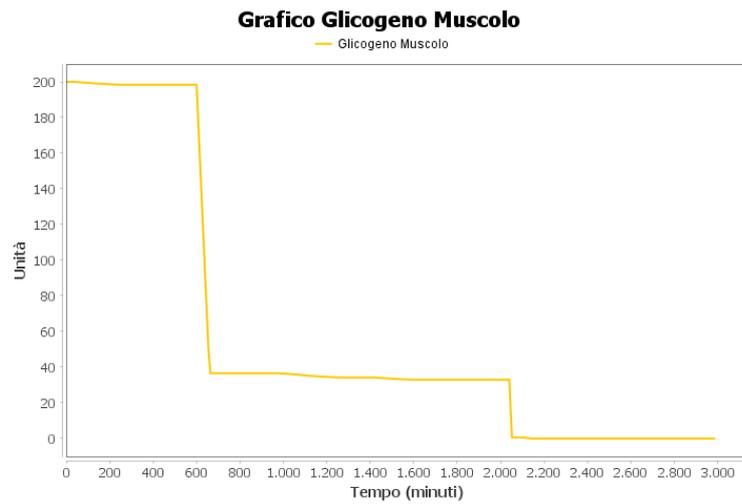


Figura 4.13: Grafico glicogeno muscolare simulazione numero 7

- il primo giorno i valori della glicemia raggiungono i 95 mg/dl, un valore abbastanza alto, che tende a salire sempre di più con un'alimentazione non gestita in favore di cure al cortisone;

- il primo giorno, inoltre, si può osservare che i livelli di glicemia non si sono abbassati durante l'attività fisica, in quanto le cellule del tessuto muscolare, in presenza di corticosteroidi non assorbono il glucosio dal flusso sanguigno, consumando, infatti, il glicogeno già presente al suo interno;
- il secondo giorno, il self-management fa sì che il paziente cambi il pasto della cena in uno con molte meno proteine, in quanto nel fegato, i corticosteroidi inibiscono l'effetto dell'insulina, lasciando così che le proteine causino un rilascio di glucosio epatico triplicato. Questo non accade, come si può vedere dal grafico si nota notevolmente il dislivello di glicemia post-prandiale tra la cena del primo giorno (alto contenuto proteico), e la cena del secondo giorno (basso contenuto proteico).
- il glicogeno del muscolo si abbassa nei momenti in cui il paziente effettua l'attività fisica, ma non riesce a ripristinarlo proprio a causa degli affetti già citati che il cortisone ha sul tessuto muscolare.

Conclusioni

L'obiettivo principale di questa tesi era dimostrare l'utilità e i vantaggi che può fornire il Self-Management del Diabete di Tipo 1, tramite simulazioni, a partire da un modello computazionale Agent-Based.

Inizialmente è stato affrontato uno studio in letteratura sul tema del *mobile Health* in modo da coglierne gli aspetti fondamentali, in particolare dal punto di vista del suo sviluppo nei Paesi a basso/medio reddito e sugli impatti che può avere dal punto di vista economico-sanitario.

Successivamente è stato affrontato il caso di studio della tesi, studiando inizialmente le caratteristiche principali del diabete e i relativi aspetti dal punto di vista fisiologico, studio che è stato esteso ad un'ottica più incentrata sul regime alimentare, apprendendo informazioni più dettagliate sulle sostanze degli alimenti che hanno incidenza sulla malattia (eg. proteine), affrontando poi il concetto di *Self-Management* ed illustrando diversi esempi di sistemi ed applicazioni già in commercio per la gestione automatica e sistematica del diabete.

Dopo avere acquisito informazioni anche sullo stile di vita che una persona dovrebbe tenere nei confronti dell'ottimale gestione del diabete (attività fisica, dieta, fumo, cure al cortisone), sono state realizzate diverse simulazioni, per riuscire a riprodurre correttamente diverse dinamiche: il metabolismo del glucosio in condizioni fisiologiche; le differenze rispetto a questa situazione, dopo avere ingerito un pasto altamente proteico; il processo di Self-Management di cinque diversi pazienti affetti da diabete di tipo 1 in un sistema di mobile Health. I pazienti si differiscono tutti per età e peso e ciascuno di essi riceve dei feedback dal suo dispositivo contenenti gli alimenti adatti alla persona, le dosi di insulina da assumere prima dei pasti, in proporzione ai grammi di carboidrati e proteine contenuti negli alimenti, e contenenti informazioni esatte e dettagliate sulle dinamiche del glicogeno

nel fegato e nel tessuto muscolare.

I risultati sono stati positivi ed il modello esteso in questo elaborato risulta estendibile ulteriormente.

Il mio principale contributo nell'estensione del modello in uso in precedenza consiste: nell'introduzione di numerosi nuovi tipi di alimenti, ognuno diverso dal punto di vista nutrizionale; nell'aggiunta del metabolismo delle proteine all'interno del fegato e l'effetto che scaturisce sui valori fisiologici del paziente; una molto più precisa sintesi del glicogeno epatico e muscolare. Gli sviluppi futuri possono essere molteplici:

- aggiungere ulteriori tipologie di feedback per il Self-Management;
- aggiungere le problematiche relative alla secrezione/iniezione dell'ormone adrenalina, in quanto, date le sue caratteristiche, può causare peggioramenti alla malattia. L'adrenalina aumenta, infatti, la *glicogenolisi* e la *gluconeogenesi* epatica e muscolare, facilitando quindi il rilascio di glucosio ed acidi grassi per soddisfare le richieste energetiche dell'organismo (aumento della glicemia e degli acidi grassi liberi) [88];
- implementare il modello della malattia su un dispositivo mobile per fornire feedback ad un paziente reale.

Bibliografia

- [1] H. Asadi, R. Dowling, B. Yan, and P. Mitchell. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PLoS One*, 2014.
- [2] R. Axelrod and D. Vogel. Predictive modeling in health plans. *Disease Management and Health Outcomes*, 2003.
- [3] J. Banks. Introduction to simulation. *Proceedings of the 1999 Winter Simulation Conference*, 1999.
- [4] J. Barlow. Self-management approaches for people with chronic conditions. *Patient Education and Counseling*, 2002.
- [5] M. Barret, O. Humblet, R. Hiatt, and N. Adler. Big data and disease prevention: From quantified self to quantified communities. *Big Data*, 2013.
- [6] O. Bart. Outdoor air pollution : assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Technical report, WHO: Geneva, 2004.
- [7] bbc. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/8436092.stm>, june 2016.
- [8] C. Bishop. Pattern recognition and machine learning. *Information Science and Statistics*, 2006.
- [9] T. Bodenheimer, E.H.Wagner, and K. Grumbach. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*, 2002.
- [10] T. Bodenheimer, K. Lorig, H. Holman, and K. Grumbach. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA*, 2002.

- [11] O. Bosco. <http://slideplayer.it/slide/972866/>, june 2016.
- [12] A. Brown and A. Wolf. <http://diatribe.org/issues/69/diatribe-dialogue>, june 2016.
- [13] C. Brownstein and P. Wicks. The potential research impact of patient reported outcomes on osteogenesis imperfecta. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2010.
- [14] P. C. and T. K. "the convergence of mobile and social media. affordances and constraints of mobile networked communication for health workers in low- and middle-income countries". *Mobile Media and Communication: 1-18*, 2015.
- [15] Cellular-news.com. <http://www.cellular-news.com/story/29824.php>, june 2016.
- [16] S. Chetley and J. Davis. Ict in the health sector: Summary of the online consultation. *infoDev*, 2005.
- [17] CiteSeerX. New sensor technologies, june 2016.
- [18] CMOLAIONI. <https://amicidelmicro.wordpress.com/2013/01/13/closed-loop-system-ed-educazione-terapeutica-il-sistema-americano-e-quello-europeo-commento-allarticolo-sul-xii-congresso-dtm-novembre-2012/>, june 2016.
- [19] V. W. Consulting. mhealth for development: The opportunity of mobile technology for healthcare in the developing world. *United Nations Foundation, Vodafone Foundation. p. 9*, 2009.
- [20] M. Cosenza. <http://www.wired.it/scienza/medicina/2014/01/28/dario-app-diabete/>, june 2016.
- [21] R. D., M. TJ, M. R., and B. JA. Patterns of hormonal release after glucose and protein and glucose plus protein. *J Clin Invest*, 1966.
- [22] P. del consiglio dei ministri. <http://presidenza.governo.it/bioetica/pareri-abstract/mobile-health.pdf>, june 2016.
- [23] U. di Bologna. <http://amslaurea.unibo.it/10513/>, march 2016.

BIBLIOGRAFIA

- [24] C. N. di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/diabete.asp>, june 2016.
- [25] Diabete.com. <http://www.diabete.com/il-danno-dei-grossi-vasi/>, june 2016.
- [26] M. S. Dynamics. <http://web.mit.edu/sysdyn/sd-intro>, june 2016.
- [27] L. D. Endocrinol. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26388413>, june 2016.
- [28] C. for Disease Control and Prevention. The leading causes of death and disability in the united states. *Chronic diseases and health promotion*, 2013.
- [29] N. FQ and G. MC. Metabolic response to dietary protein in people with and without diabetes. *Diab Nutr Metab*, 1991.
- [30] A. Galassi. <http://www.wired.it/lifestyle/salute/2015/06/18/significa-mobile-health/>, june 2016.
- [31] D. J. Gaskin and P. Richard. The economic costs of pain in the united states. *The Journal of Pain*, 2012.
- [32] J. Hanmer. Health condition impacts in a nationally representative cross-sectional survey vary substantially by preference-based health index. *Med Decis Making*, 2016.
- [33] W. HG and S. AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *Journal of biological chemistry*, 1978.
- [34] Z. HH, N. FQ, and G. FG. Effect of endogenous insulin on human amino acid metabolism. *Diabetes*, 1966.
- [35] M. Huertas-Miguelanez. Simulation environment and graphical visualization environment: a copd use-case. *Journal of Translational Medicine*, 2014.
- [36] R. S. H. Istepanian, E. Jovanov, and Y. T. Zhang. Guest editorial introduction to the special section on m-health: Beyond seamless mobility and global wireless health-care connectivity. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 8(4):405–414, Dec 2004.

-
- [37] A. J. *Constant Touch: A Global History of the Mobile Phone* Cambridge. Icon Books Ltd, 2003.
- [38] W. J, F. P, and H. L. Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes. *J Clin Invest*, 1976.
- [39] F. JC, F. SS, C. JW, K. RF, and R. J. Insulin secretion in response to protein ingestion. *J Clin Invest*, 1966.
- [40] M. K, G. S, and R. D. Evaluation of gprs enabled secure remote patient monitoring system. *ASMTA 2005, Riga, Latvia, 41-48*, 2005.
- [41] M. Kuhn and K. Johnson. Applied predictive modeling. *Life Sciences Medicine and Health*, 2013.
- [42] E. Leaders. The limits of leapfrogging; technology and development. *The Economist*, 2008.
- [43] R. M. Leadleya. Chronic diseases in the european union: The prevalence and health cost implications of chronic pain. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 2012.
- [44] D. Lewis. <https://diyyps.org/>, june 2016.
- [45] D. Lewis. <https://diyyps.org/>, june 2016.
- [46] LinkiestaWeekend. <http://www.linkiesta.it/it/article/2014/12/13/il-numero-di-cellulari-pro-capite-paese-per-paese/23816/>, june 2016.
- [47] K. Lorig. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes. *Medical Care*, 2001.
- [48] D. Marshall. Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research. *Value in Health*, 2015.
- [49] C. Mathers, D. Fat, and J. Boerma. *The Global Burden of Disease 2004 Update 2008*. World Health Organization, 2008.
- [50] A. D. Mauro, M. Greco, and M. Grimaldi. What is big data? a consensual definition and a review of key research topics. *AIP Conference Proceedings*, 2015.

BIBLIOGRAFIA

- [51] G. MC and N. FQ. Protein and diabetes. *American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*, 1999.
- [52] S. N. Medica. <http://www.newlinemedica.it/sybilia-applicazione-diabete-iphone/>, june 2016.
- [53] Medtronic. <http://www.medtronicdiabetes.com/products/minimed-530g-diabetes-system-with-enlitesmartguard>, june 2016.
- [54] G. Migliorino. <http://www.iphoneitalia.com/540476/sybilia-lapplicazione-medica-per-la-gestione-dei-pazienti-diabetici>, june 2016.
- [55] W. Miller. Chronic disease self-management: A hybrid concept analysis. *Nurs Outlook*, 2014.
- [56] N. Mitchell. Obesity: Overview of an epidemic. *Psychiatric Clinics of North America*, 2011.
- [57] MobiHealthNews. <http://www.mhealthnews.com/video/deborah-jeffries-md-talks-about-collaborative-video-and-emerging-telemedicine-trends>, june 2016.
- [58] M. Montignac. <http://www.montignac.com/it/i-fattori-di-modifica-dell-indice-glicemico/>, june 2016.
- [59] M. Montignac. <http://www.montignac.com/it/il-concetto-di-indice-glicemico/>, june 2016.
- [60] M. Montignac. <http://www.montignac.com/it/ricerca-dell-indice-glicemico/>, june 2016.
- [61] C. Morrison. <https://www.ucl.ac.uk/behaviour-change/files/conf16-presentations/cecily-morrison.pdf>, june 2016.
- [62] S.-A. Nazionale. <http://www.giornale-diabetici.ch/archivio/archivio/diabete-e-cortisone-11906/>, june 2016.
- [63] S.-A. Nazionale. <http://www.giornale-diabetici.ch/archivio/archivio/peso-e-diabete-1503/>, june 2016.

-
- [64] L. Nicholas, M. Emiliano, L. Hong, P. Daniel, C. Tanzeem, and C. Andrew. A survey of mobile phone sensing. *IEEE Communications Magazine* 48 (9): 140-150, 2010.
- [65] D. I. Onlus. Come calcolare la dose di insulina ai pasti. *detto DANOI*, 2014.
- [66] W. H. Organization. ehealth tools and services: Needs of member states. Technical report, WHO: Geneva, 2005.
- [67] W. H. Organization. The world health report 2006: Working together for health. Technical report, WHO: Geneva, 2006.
- [68] W. H. Organization. mhealth. new horizons for health through mobile technologies. Technical report, WHO: Geneva, 2014.
- [69] W. H. Organization. <http://www.who.int/goe/publications/goe-mhealth-web.pdf>, june 2016.
- [70] M. overtakes fixed. Implications for policy and regulation. *Geneva: International Telecommunications Union*, 2003.
- [71] C. P., S. S., V. D., . Repetto C, S. L., A. G., M. A., G. A, and R. G. Is your phone so smart to affect your states? an exploratory study based on psychophysiological measures. *Neurocomputing* 84: 23-30, 2012.
- [72] F. P and W. J. Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J Clin Invest*, 1971.
- [73] F. P, W. J, and H. R. Influence of oral glucose ingestion on splanchnic glucose and gluconeogenic substrate metabolism in man. *Diabetes*, 1975.
- [74] F. P, W. J, S. R, and P. G. Amino acid and protein metabolism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1977.
- [75] M. P. Exploring health-related uses of mobile phones: An egyptian case study. *Public Health and Policy* (p. 264), 2006.
- [76] M. P. "who mhealth review: Towards the development of an mhealth strategy". Technical report, WHO: Geneva, 2007.

BIBLIOGRAFIA

- [77] D. Parisi. Simulazioni - la realta rifatta al computer. *Il Mulino*, 2001.
- [78] A. Patricia and B. Sayonara. "using information technology and social mobilization to combat disease". Technical report, SciELO. Acta Paul. Enfe, 2015.
- [79] B. Peter. A new track for technology: Can ict take care for healthier lifestyles? *22nd European Regional ITS Conference : Budapest*, 2012.
- [80] J. J. Peumery. *Histoire illustre du diabte: de l'antiquit nos jours*. Editions Roger Dacosta, 1987.
- [81] L. R. *The mobile connection: The cell phone's impact on society London*. Morgan Kaufmann, 2004.
- [82] F. RD, U. JD, B. CM, L. MA, H. JL, W. P., C. C., M. N., and K. L. Technical implementation of a multi-component, text message-based intervention for persons living with hiv. *JMIR Res Protoc*, 2012.
- [83] H. RR. Protein content of the diabetic diet. *Diabetes Care*, 1994.
- [84] A. Sasan. *mHealth Multidisciplinary Verticals*. CRC Press (Taylor and Francis Group), 2014.
- [85] A. Sasan. *Mobile Health: A Technology Road Map*. Springer, 2015.
- [86] A. Sasan. <https://en.wikipedia.org/wiki/mhealth>, june 2016.
- [87] J. Selby, A. Beal, and L. Frank. The patient-centered outcomes research institute (pcori) national priorities for research and initial research agenda. *JAMA*, 2012.
- [88] D. Self-Management. <http://www.diabetesselfmanagement.com/diabetes-resources/definitions/epinephrine/>, june 2016.
- [89] A. Sheldon. <http://www.loop-blog.com/introducing-the-minimed-530g-with-enlite/>, june 2016.
- [90] L. Siminerio. The role of technology and the chronic care model. *J Diabetes Sci Technol*, 2010.

- [91] J. Sterman. Business dynamics: systems thinking and modeling for a complex world. *McGraw-Hill/Irwin*, 2000.
- [92] E. Steyerberg. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating. *Statistics for Biology and Health*, 2009.
- [93] C. T, F.-L. L, A. E., and H. G. Features of mobile diabetes applications. *J Med Internet Res.*;13(3):e65, 2011.
- [94] TechChange. "charting the future of capacity building for mhealth". Technical report, WHO: Geneva, 2013.
- [95] Tidepool. <http://tidepool.org/about/>, june 2016.
- [96] undata. <http://data.un.org/data.aspx?q=population+datamartjune2016>.
- [97] M. WA, F. FR, A.-P. F, and U. RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med*, 1970.
- [98] B. Ward and J. Schiller. Prevalence of multiple chronic conditions among us adults. *Preventing chronic disease*, 2013.
- [99] K. Y., D. P. M., and M. H. The health worker shortage in africa: are enough physicians and nurses being trained? *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 87, No. 3, 2009.