

Sistema I.o.T. per il monitoraggio del Diabete



Tipologie

Il diabete è una malattia in cui c'è aumento nel sangue dei livelli di glucosio (zucchero; la glicemia) per un deficit della quantità e, spesso, nell'efficacia biologica dell'insulina.

Le principali varietà di diabete sono le seguenti:

- **diabete tipo 1** (detto anche insulino-dipendente): Il diabete tipo 1 ed il diabete tipo 2 sono le varietà più note e più frequenti. Il diabete tipo 1 è di origine autoimmune ed è la conseguenza di una distruzione, relativamente rapida, delle cellule del pancreas che producono insulina.
- **diabete tipo 2** (detto anche non-insulino-dipendente): Il diabete tipo 2 si sviluppa, nell'arco di molti anni, per un deficit di produzione di insulina che può essere meno grave di quello presente nel diabete tipo 1 e non dipende dall'autoimmunità. Multiple alterazioni genetiche e fattori acquisiti (ambientali) sono responsabili di un deficit di insulina che in genere si associa ad una minore efficacia dell'insulina.
- **diabete gestazionale**: Il diabete gestazionale compare durante la gravidanza e in genere scompare dopo il parto.
- **diabete monogenico** (es. MODY, maturity-onset diabetes of the young): Il diabete monogenico è una varietà in cui esiste un difetto genetico singolo capace di determinare iperglicemia. E' un diabete che si trasmette da una generazione all'altra e compare più precocemente del diabete tipo 2 anche se ne condivide molte caratteristiche.
- **diabete secondario ad altra patologia** (es. malattia del pancreas) o farmaci (es cortisone): Nel diabete secondario e nel diabete da farmaci altre malattie o farmaci determinano alterazioni della secrezione o dell'efficacia dell'insulina. Fra le malattie che possono causare diabete vanno ricordate le pancreatiti croniche, la cirrosi epatica, l'insufficienza renale cronica, l'acromegalia, la sindrome di Cushing.

Diffusione e fattori di rischio

Il diabete è una malattia molto comune. In Italia circa 3 milioni di persone hanno avuto una diagnosi di diabete e accanto a questi si stima che un altro milione e mezzo abbia la malattia senza saperlo. Circa il 95% dei casi di diabete noto e virtualmente tutti i casi di diabete ignoto sono inquadrabili come diabete tipo 2, dei quali però circa il 5%, se adeguatamente valutati, sarebbero inquadrabili come varietà di diabete monogenico o secondario ad altra patologia. Circa il 5% dei casi di diabete noto sono inquadrabili come di tipo 1, in alcuni casi ad insorgenza tardiva (LADA, latent autoimmune diabetes of the adult).



Fattori di rischio di diabete tipo 1

Parenti di primo grado (genitori, fratelli) con diabete tipo 1;
Malattie autoimmuni (es. tiroidite, artrite reumatoide, morbo celiaco, vitiligine);
Malattie autoimmuni fra i parenti di primo grado.

Fattori di rischio di diabete tipo 2

Parenti di primo grado con diabete tipo 2; Glicemia o HbA1c non ottimale; Pregresso diabete gestazionale; Eccesso di peso corporeo; Sedentarietà; Iperalimentazione; Fumo di sigaretta; Iperensione; Basso colesterolo HDL; Elevati trigliceridi; Alta uricemia o gotta; Basso peso alla nascita (meno di 2.5 kg); Elevato peso alla nascita (più di 4 kg); Donna che ha partorito un figlio di peso superiore a 4 kg; Età avanzata.

Cura



Le basi della cura del diabete sono l'educazione terapeutica, la dieta, l'attività fisica e i farmaci.

- L'**educazione terapeutica** consiste nel processo di insegnamento (medico/infermiere) e apprendimento (paziente) di tutte quelle conoscenze che rendono il diabetico capace di gestire la malattia nei suoi molteplici aspetti.
- La **dieta** è essenziale per vari motivi: a) il livello glicemico dipende anche, ma non solo, dai carboidrati (zuccheri) che vengono ingeriti con la dieta; b) l'introito di grassi va controllato per correggere la dislipidemia spesso frequente nel diabete tipo 2; c) l'eccesso di peso corporeo, che contribuisce allo sviluppo del diabete tipo 2, va corretto con un introito di calorie inferiore alle calorie consumate.
- L'**attività fisica** è importante in quanto: a) contribuisce al calo di peso; b) fa consumare glucosio nei muscoli e, quindi, riduce la glicemia; c) aumenta la sensibilità insulinica, correggendo quindi una delle cause del diabete; d) aumenta il colesterolo HDL ("buono") e riduce la pressione arteriosa, migliorando fattori di rischio di complicanze croniche.
- I **farmaci** orali e alcuni farmaci iniettabili diversi dall'insulina (analoghi di GLP-1) sono in grado di aumentare la secrezione e/o la sensibilità insulinica. L'insulina sostituisce quella che manca in caso di sua carenza (soprattutto nel diabete tipo 1).

Il diabete, tranne casi particolari, è una malattia cronica che va curata per tutta la vita. La cura è essenziale non solo per eliminare i disturbi legati all'iperglicemia, spesso assenti, ma per minimizzare il rischio di complicanze croniche. Per questa finalità sono stati individuati i seguenti obiettivi di cura:

- HbA1c inferiore a 7% (inferiore a 6.5% in soggetti di recente diagnosi e in buone condizioni generali; 7-8% in soggetti particolarmente fragili con diabete di lunga durata, lungamente in cattivo compenso e con breve aspettativa di vita; meno di 6% nelle pazienti diabetiche in corso di gravidanza); l'HbA1c va misurata di norma 4 volte all'anno ma può essere misurata 2-3 volte in caso di stabile buon compenso; l'HbA1c va misurata in laboratori che usano una metodica allineata DCCT
- astensione dal fumo di sigaretta
- glicemia a digiuno e glicemie pre-prandiali comprese fra 80 e 130 mg/dl, salvo i casi in cui l'obiettivo di HbA1c è superiore a 7%;
- glicemia post-prandiale inferiore a 180 mg/dl, salvo i casi in cui l'obiettivo di HbA1c è superiore a 7%
- colesterolo HDL superiore a 40 mg/dl negli uomini e superiore a 50 mg/dl nelle donne (il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)
- trigliceridi inferiori a 150 mg/dl (il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)
- pressione arteriosa sistolica inferiore a 130 mmHg (inferiore a 120 mmHg in caso di nefropatia)
- pressione arteriosa diastolica inferiore a 80 mmHg (inferiore a 75 mmHg in caso di nefropatia)
- colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl (se possibile inferiore a 70 mg/dl; il parametro va misurato almeno 2 volte all'anno)

Diabete & Tecnologia

Partendo da quanto è ad oggi in nostra conoscenza, la tecnologia affiancata ad una corretta informazione può essere un efficiente strumento di supporto alla prevenzione, alla cura, alla prevenzione ed alla ricerca, può inoltre essere un efficiente sistema per il miglioramento della qualità della vita dei malati.

Gli obiettivi del nostro ecosistema sono:

- Migliorare la qualità della vita dei pazienti
- Garantire per quanto possibile la loro sicurezza
- Aiutare la ricerca

Il punto chiave nella gestione della malattia è il monitoraggio continuo porta una riduzione degli effetti gravi a lungo termine del 40 – 75 %, il nostro ecosistema I.o.T si fonda sul monitoraggio continuo:

- delle abitudini,
- della gestione dei farmaci,
- delle patologie ed esami clinici,
- dello stato di salute

Monitoraggio delle abitudini del paziente	Monitoraggio farmaci	Monitoraggio Esami clinici e patologie	Monitoraggio stato di salute
<ul style="list-style-type: none">• Controllo della dieta• Controllo dell'attività fisica• Diario BMI (Body Mass Index)	<ul style="list-style-type: none">• Controllo della somministrazione dei farmaci• Monitoraggio terapia• Storico delle terapie• Dosaggio insulina	<ul style="list-style-type: none">• Cartella clinica• Esami di laboratorio• Eventi patologici: dal raffreddore ad altri episodi importanti	<ul style="list-style-type: none">• Colesterolo HDL (High Density Lipoprotein)• Pressione• Livelli glicemia• Temperatura• Saturazione ossigeno• Battito cardiaco

Ecosistema I.o.T.

L'Ecosistema è un sistema aperto, integrabile, scalabile, polifunzionale.

Aperto in quanto l'architettura progettata permette l'integrazione di vari sensori che effettuano la misurazione di valori simili in modalità e con precisione diversa, questo perché, indipendentemente dalla precisione e dall'affidabilità dei sensori utilizzati, la rilevazione dei dati varia in funzione di alcuni parametri biometrici noti. È in grado di mettere a disposizione i dati anche ad altri sistemi.

Integrabile in quanto la tecnologia è in continua evoluzione e vengono resi disponibili sensori e dispositivi sempre più precisi e che sono in grado di effettuare misurazioni home made che al momento possono essere effettuate solo con strumenti in dotazione a personale specializzato.

Scalabile in quanto l'efficienza del sistema non è inficiata dal numero e dalla tipologia delle funzioni e dei sensori associati.

Polifunzionale in quanto permette di rilevare anomalie e di intervenire in un insieme sempre più vasto di anomalie.

Il sistema è strutturato in questo modo perché deve essere pronto ad interfacciarsi con quanti più dispositivi e sensori presenti sul mercato e deve essere pronto a recepire tutte le innovazioni che emergono nell'ambito del monitoraggio della salute e della prevenzione.

Il sistema prevede la sinergia e l'integrazione tra diversi componenti:

- Sensori
- App
- Intelligenza artificiale
- Cruscotto operativo

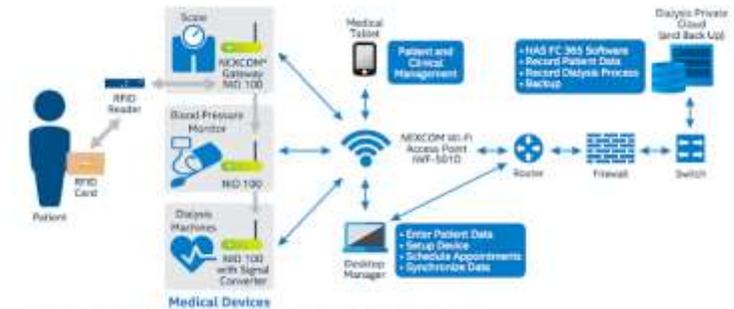


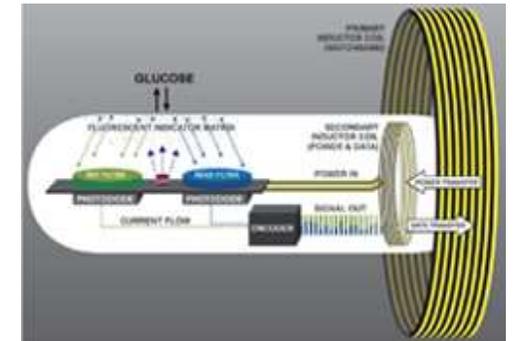
Figure 1. Simplified Architecture Connecting Medical Devices to the Healthcare IT Network

Sensori

L'**ecosistema dei sensori** è eterogeneo e può essere basato su sensori di diverso tipo, utilizzati singolarmente, inseriti in sistemi di misurazione portatili, indossabili inseribili sotto la cute, attaccati alla pelle.

I **Sensori per la rilevazione della glicemia** che effettuano il monitoraggio in continuo del glucosio, CGM acronimo dall'inglese "Continuous Glucose Monitoring", ovvero monitoraggio in continuo della glicemia sono di vario tipo e possono essere raggruppati in macrocategorie:

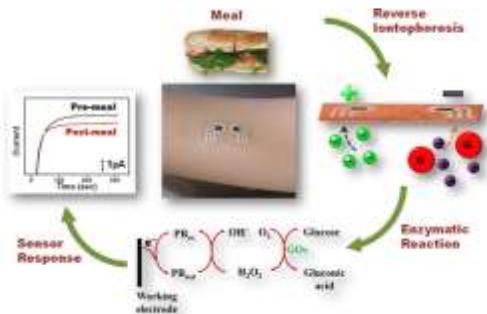
- Sensori dotati di un **filamento sterile** che si inserisce **sottocute** nel momento in cui si applica il disco adesivo e registra continuamente ed automaticamente i dati relativi al glucosio misurandoli nel liquido interstiziale. I sensori di questo tipo hanno il limite nella durata di funzionamento che è di circa 15 giorni dopo i quali deve essere sostituito. La lettura dei dati avviene tramite un tag NFC *near-field communication* inserito nel disco e può essere letto in tempo reale dall'APP installata sullo smartphone. La frequenza della lettura è data dall'utente. La precisione di questi sensori è media ed in alcuni casi va verificata con le strisce per il controllo della glicemia.
- Sensori **inseriti o impiantato sotto la cute**, misurano la glicemia del fluido interstiziale, forniscono **informazioni in tempo reale sull'andamento dei livelli di glucosio nel corso della giornata e sulla velocità di variazione della glicemia**. Il sensore è accompagnato da un trasmettitore che viene attaccato al braccio, nelle immediate vicinanze del sensore ed effettua letture ogni 5 minuti. Il **trasmettitore** è interamente rimovibile e riapplicato ogni volta che si desidera. È il **trasmettitore che alimenta il sensore**, calcola i valori di glucosio e manda i dati, tramite Bluetooth, all'APP installata sullo smartphone. La durata di questi sensori arriva a circa 180 giorni ed ha una precisione maggiore rispetto a quelli a filamento.



Sensori



- **Sensori RFID Radio Frequency Identification** possono essere inseriti nel corpo mediante una iniezione e rilevano i valori del glucosio nel sangue, il sistema di rilevazione RFID passivo sono privi di batteria e ricavano l'energia per il loro funzionamento dal segnale proveniente dal lettore. Non prevedono modalità di comunicazione diverse dall'interrogazione. Le distanze a cui possono operare sono al massimo di alcuni metri o di alcuni centimetri, a seconda della frequenza operativa che utilizzano. Per questo motivo possono essere lasciati in sede per lunghi periodi. La lettura può essere effettuata o mediante una lettura manuale fatta da un trasmettitore alla bisogna o con un lettore fisso che interroga in continuazione o ad intervalli prestabiliti il sensore per acquisire le informazioni. Entrambe le modalità possono essere attivate dall'APP.
- **Sensori Ultrasottili** da applicare sulla pelle in modo indolore, costituito da elettrodi 'disegnati' con attenzione a modo di tatuaggio ed incollati su un cerotto trasparente che si appoggia sulla pelle. Per la progettazione sono state utilizzate tecniche elettrochimiche enzimatiche, combinando una tecnica basata sulla ionoforesi inversa - che di fatto convoglia il glucosio ISF dalla superficie della pelle verso degli elettrodi - con un biosensore amperometrico a base di enzimi (glucosio ossidasi - GOx), che provvede a misurare la glicemia. Il sensore inserito nel tatuaggio misura la quantità di carica elettrica prodotta dal glucosio per fornire una stima dei livelli complessivi di glucosio e deve essere molto sensibile. È in fase prototipale e ha mostrato una precisione pari a quella dei sistemi di monitoraggio tradizionali del finger stick. La modalità di lettura è tramite RFID con la differenza di non dover inserire nulla nel corpo.



Alcuni **dispositivi CGM** possono essere programmati per avvisare l'utente quando i livelli glicemici raggiungono valori troppo alti o troppo bassi e, nei sistemi di ultima generazione quale il **sistema CGM impiantabile**, sono presenti **allarmi predittivi** che contribuiscono a ridurre il rischio di episodi di **ipoglicemia e/o iperglicemia**.

Il **sistema CGM impiantabile** può essere utilizzato abbinato a un microinfusore o *stand-alone* per i pazienti in terapia multi-iniettiva.

Sensori

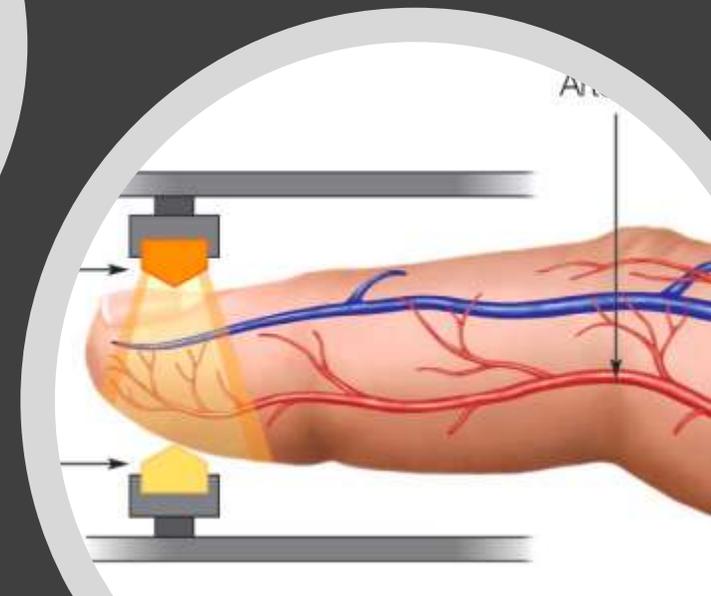
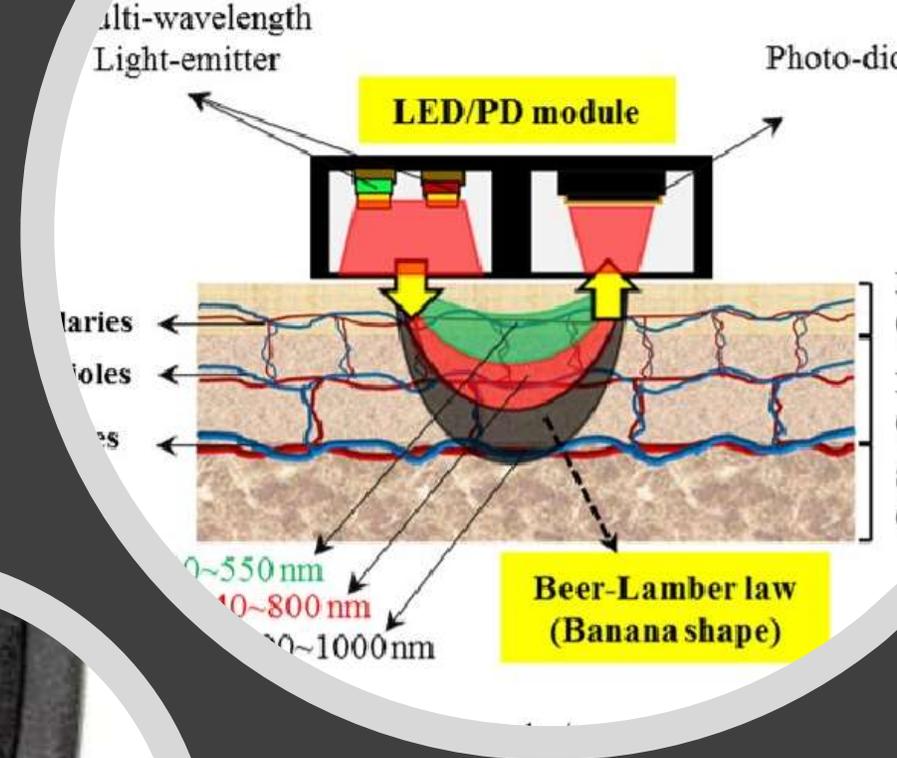
L'ecosistema dei sensori è completato da

- **Fotopleτισισμογραφο – PPG.** Illuminatore fotodiode, rileva:
 - frequenza del battito cardiaco
 - rilevamento intertempi cardiaci
- **Ossipulsimetro SpO2:** consente di verificare il livello di saturazione dell'ossigeno nel sangue ossia alla quantità di emoglobina satura presente nel sangue rispetto alla quantità totale
- **Sensore della temperatura** (-35°C - 100°C) applicato a contatto con il corpo misura la temperatura cutanea
- **Sensore di movimento e caduta** (Accelerometro), che permette di rilevare i movimenti effettuati, le eventuali cadute e le brusche frenate, camminata, corsa e le altre attività fisiche.
- **GPS:** rileva la posizione della persona.

L'unione tra GPS e Accelerometro permettono di acquisire le informazioni e presentarle all'utente come un'APP fitness.

I sensori possono essere indossati singolarmente o possono far parte di uno o più device che li contengono e che gestiscono la trasmissione dei dati verso lo smartphone o la centrale di ricezione. L'utilizzo di devices medicali è consigliato per la precisione e la frequenza della rilevazione.

Gli stessi dati rilevati dai sensori possono essere rilevati con altri strumenti ed inseriti manualmente in sostituzione o integrazione dei dati rilevati.





APP

L'APP è l'interfaccia utente che permette di:

- Raccogliere informazioni dai sensori
- Inserire manualmente informazioni
- Acquisire immagini
- Visualizzare video informativi e guida
- Effettuare segnalazioni
- Intervenire in caso di impossibilità da parte dell'utente
- Gestire le comunicazioni

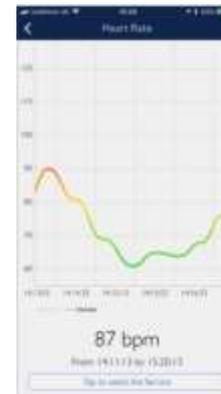
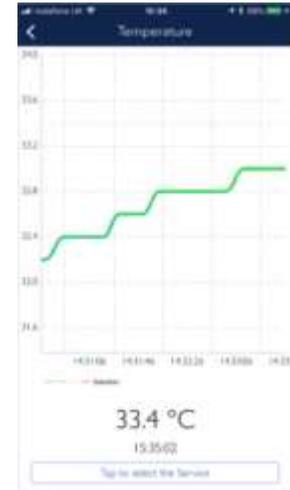
APP

L'app è installata sullo Smartphone riceve i dati, li elabora e li trasmette in forma criptata con **standard SSL internazionale**, al sistema di **Intelligenza Artificiale in Cloud**.

Questa trasmissione può avvenire tramite Wi-Fi oppure attraverso la trasmissione dati telefonica dell'operatore in uso dall'utente.

Le funzionalità accessibili tramite APP sono:

- Registrazione utente
- Registrazione device associati
- Registrazione sensori
- Registrazione contatti per emergenza
- Configurazione parametri
- Comunicazione con il server
- Lettura dei sensori mediante connessione Bluetooth, RFID, NFC
- Lettura dati GPS, posizione, percorsi,
- Accelerometro per monitoraggio attività fisica
- Registrazione / Inserimento dati attività fisica
- Inserimento dati relativi a: Alimentazione, Esami clinici e di laboratorio, Farmaci, posologia, Variazioni di peso BMI Body Mass Index, colesterolo HDL, pressione sanguigna



APP

- Accesso alla lettura dei dati in tempo reale, allo storico dei dati, alle statistiche
- Promemoria orario, giornaliero, settimanale e mensile per attività fisica, medicine, esami, controlli,....
- Gestione insulina dosaggi, posologia, ...
- Collegamento con la cartella clinica
- Attivazione volontaria di una richiesta di soccorso da parte dell'utilizzatore
- Gestione Alert automatici, in funzione delle segnalazioni provenienti dai sensori, dalla tipologia di attività svolta nel momento, dalle evidenze generate in funzione dei dati registrati in serie storica e che caratterizzano la persona, il tutto elaborato dagli algoritmi di Intelligenza Artificiale. Utilizzando queste informazioni nei casi previsti l'App genera una serie di alert:
 - Segnala all'utilizzatore la tipologia di problema rilevata: ipoglicemia, iperglicemia, alterazioni della temperatura, alterazione della frequenza del battito,...
 - Qualora l'utilizzatore non si attivi per normalizzare la situazione, ossia se entro un certo periodo, parametrizzabile, non si normalizzano i parametri, vengono allertati i contatti previsti in fase di configurazione, ove previsto viene inviato l'allarme alla centrale operativa o al medico di riferimento, aprendo un canale voip con l'utilizzatore
 - Gli alert cessano nel momento in cui l'utilizzatore o chi per lui blocca il segnale dallo smartphone o dalla web app nel momento in cui si è certi del soccorso



Web App

La componente Web App è un portale per l'accesso ai dati registrati mediante APP ed attraverso la quale è possibile inserire manualmente le stesse informazioni manuali inseribili mediante APP.

Possono essere abilitati ad accedere alla web app:

- L'utente
- Una centrale operativa attiva 24 ore su 24 che attiva i protocolli di intervento predefiniti
- Il medico curante
- Le persone autorizzate dall'utente come ad esempio familiari.

Dalla web app è possibile accedere a tutti i dati inseribili, rilevabili e visualizzabili mediante APP e inoltre ad una visualizzazione estesa di:

- Cartella clinica
- dati rilevati dai sensori o inseriti manualmente sia nella serie storica che in tempo reale
- Esami clinici
- Dati GPS con l'ultima rilevazione ed il percorso dell'ultimo periodo, è configurabile la durata del periodo da censire.



Web App

Dalla Web App è possibile, in funzioni delle autorizzazioni concesse, medici, familiari, utente, centrale operativa accedere per:

- Inserire, monitorare e cambiare una terapia farmacologica
- Accedere ai dati del paziente ed alle rilevazioni dei sensori
- Analisi dei dati biometrici in tempo reale
- Monitorare dieta, attività, assunzione farmaci
- Gestire un protocollo di intervento
- Monitorare gli effetti di una cura
- Gestire i bisogni socio assistenziali
- Mappare le patologie pregresse
- Monitorare le anomalie avendo a disposizione tutti i dati dell'ecosistema e non solo i dati relativi all'evento, come ad esempio ipoglicemia o iperglicemia

La web app può ricevere dati anche da ecosistemi ambientali che monitorizzano i dati dell'ambiente esterno rilevandoli da sensori ambientali come ad esempio temperatura esterna, umidità, luminosità, meteo, rumori,...

Questa funzionalità è particolarmente utile in ambienti controllati come ospedali, cliniche, case di riposo, RSA. In questo modo è possibile incrociare i dati biometrici della persona con i dati ambientali.

Il personale medico può attivare una sorveglianza attiva o rispondere agli alert generati dal sistema.



Intelligenza Artificiale

L'Elaborazione dei dati è basata su un **algoritmo di intelligenza artificiale** che crea un **profilo biometrico personale** digitale e univoco della persona basato sulle sue caratteristiche fisiologiche e comportamentali elaborando di continuo le informazioni provenienti dai sensori e dalle informazioni inserite. Utilizza il **Machine Learning** come modalità per l'apprendimento automatico dei modelli comportamentali e metabolici verificando quali possono essere i limiti, prudenziali, oltre i quali si può ingenerare una situazione di pericolo, **in questo modo** confronta le condizioni abituali e fisiologiche della persona con quelle rilevate in tempo reale e **comprende autonomamente l'insorgere di gravi rischi per la salute**. Quando rileva una situazione di rischio, l'Intelligenza Artificiale entra in preallarme, **traccia e memorizza i dati da ogni sensore per i successivi 60 - 120 secondi**; identifica e confronta i dati con il modello di comportamento standard dell'utente e decide se si tratta di:

- Un vero allarme
- Un falso allarme

Le caratteristiche principali del sistema di Intelligenza Artificiale / Machine Learning sono:

- Scalabile
- Aggiornamento continuo del profilo biometrico personale
- Elimina i falsi positivi
- Allarmi automatici
- Disponibile su Cloud
 - Microsoft
 - Google
 - Amazon
- Connettore API FHIR (cartella clinica sanitaria)



Caratteristiche tecniche

Le caratteristiche tecniche dell'ecosistema sono:

- Operativo con dispositivi Android ed Apple
- APP utilizzabile su Smartphone e tablet
- Web App Utilizzabile su PC, Smartphone e tablet
- Gestione di 7 sensori con un Android mini tablet
- Linguaggi utilizzati
 - Python per la parte di manipolazione dei dati e il motore di intelligenza artificiale
 - Java per la componente App, Back office e per la scrittura degli algoritmi predittivi proprietari
- Database Cassandra per la massima velocità e scalabilità
- Comunicazione mediante
 - Bluetooth
 - Wi-Fi
 - RFID
 - NFC

I dati Biometrici sono cifrati e trasmessi utilizzando i migliori standard internazionali. La cancellazione dei dati registrati avviene dopo il periodo previsto dall'utente.



Ricerca

L'ecosistema contribuisce al miglioramento della qualità della vita del paziente e a tenere sotto controllo la malattia, contemporaneamente l'acquisizione dei dati, se opportunamente autorizzata e in particolari situazioni come ospedali, cliniche, RSA,... permette di creare un dataset per studiare l'evoluzione della malattia basati su tutti i parametri raccolti ed inseriti del paziente ed ambientali.

Questo permette di:

- Verificare l'efficacia di una cura
- Monitoraggio post cambio terapia
- Monitorare i parametri rispetto all'assunzione di insulina
- Monitorare i parametri rispetto alla terapia adottata
- Monitorare i parametri rispetto ad una nuova terapia
- Monitorare alimentazione e attività fisica
- Evidenziare correlazioni tra episodi di ipoglicemia e iperglicemia con gli altri fattori biomedici e ambientali correlandoli direttamente alla persona.
- Effettuare una analisi predittiva delle variazioni e dei rischi
- Ipotizzare approfondimenti e ricerche in funzione dei dati disponibili e delle possibili correlazioni.
- Effettuare analisi statistiche territoriali

