

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA **DOTTORATO DI RICERCA IN SANITA' PUBBLICA E MEDICINA** **PREVENTIVA - XXXIV CICLO**

“Dalla diagnosi precoce all’assistenza a lungo termine: la Sanità Digitale a supporto della corretta gestione del paziente diabetico”

Tutor:

Ch.ma Prof.ssa Maria Triassi

Candidata:

Dott.ssa Maria Antonietta Luciano

Coordinatore:

Ch.mo Prof. Giancarlo Troncone

ANNO ACCADEMICO 2020-2021



Sommario

INTRODUZIONE	5
RISCHIO CLINICO: PREVENZIONE, GESTIONE E MODELLO ORGANIZZATIVO	6
LEGGE GELLI: IL GARANTE PER IL DIRITTO ALLA SALUTE E LA RESPONSABILITÀ PENALE E CIVILE RELATIVA ALLA PROFESSIONE SANITARIA	12
IL GARANTE PER IL DIRITTO ALLA SALUTE	12
LE REGOLE IN TEMA DI LIQUIDAZIONE DEL DANNO, LA RESPONSABILITÀ CONTABILE E LO STATO DI (IN)ATTUAZIONE DELL'ART. 10	18
IL FONDO DI GARANZIA PER I DANNI DERIVANTI DA RESPONSABILITÀ SANITARIA	21
RISK MANAGEMENT	23
SISTEMA SANITARIO E BIG DATA	24
MEDICAL MULTIDATA SOURCE INTEGRATION	26
GESTIONE DEI DATI SANITARI: L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE AL SERVIZIO DELLA SANITÀ E TRATTAMENTO DEI DATI	28
PATOLOGIE CRONICHE	31
IL "GAINING HEALTH": LA STRATEGIA EUROPEA PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE CRONICHE	33
MONITORAGGIO E GESTIONE DELLE MALATTIE CRONICHE BASATA SUI BIG DATA	37
PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI E MALATTIE CRONICHE (PDTA)	39
IL DIABETE: EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE	41
COMPLICANZE DEL DIABETE	44
GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO	46
PDTA DEL DIABETE DI TIPO I	48
PDTA DEL DIABETE DI TIPO II	49
PDTA DEL DIABETE GESTAZIONALE	51
MONITORAGGIO DELLO STATO DEL PAZIENTE IN ETA' EVOLUTIVA ED IN ETA' ADULTA	51
GRANDEZZE CLINICHE DI INTERESSE PER IL MONITORAGGIO DEI PAZIENTI DIABETICI	57
GLICEMIA	59
TECNICHE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA PREVENZIONE DI IPOGLICEMIA E IPERGLICEMIA	61
Filtro di Kalman	61
MODELLO LINEARE E POLINOMIALE	63
IL MODELLO CLASSICO DI REGRESSIONE LINEARE SEMPLICE	63
REGRESSIONE POLINOMIALE	63
RETE NEURALE	64
SCOPO DEL PROGETTO	71

MATERIALI E METODI	73
PREPARAZIONE DEL DATASET	73
PREELABORAZIONE DEI DATI	74
COSTRUZIONE DI MODELLI	75
RISULTATI	77
PIANIFICAZIONE DEL PDTA DEL PAZIENTE DIABETICO AFFERENTE ALL'AREA CAMPANA	77
ANALISI DEGLI STRUMENTI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE	82
LIVELLO DI ZUCCHERO E LIVELLO DI RISCHIO	82
PREDIZIONE DEL PROFILO GLICEMICO	83
ANALISI STATISTICA	85
ANALIZZARE COME LA PICCANTEZZA INFLUENZA IL LIVELLO DI ZUCCHERO NEL SANGUE	85
DISTRIBUZIONE CIBO A BASE DI PICCANTE	87
CIBO CONSUMATO MATTINA E SERA	88
ALGORITMI E PRECISIONI DI APPRENDIMENTO AUTOMATICO	89
DISCUSSIONE	92
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	94

INTRODUZIONE

Nell'ambito della linea progettuale POR 2014/2020, la Regione Campania ha sostenuto il presente progetto di dottorato dal titolo: "Realizzazione di una piattaforma integrata per la prevenzione del rischio clinico e della responsabilità medico-sanitaria nella gestione delle patologie croniche". Lo scopo di tale studio è sviluppare una piattaforma innovativa che, integrando sistemi relativi all'ingegneria biomedica a strumenti di sanità pubblica, fornisca gli input necessari ad implementare la medicina di prevenzione e le metodiche utili alla standardizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici per i pazienti con patologie croniche. Infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha evidenziato che la principale causa di mortalità nel mondo (63%) è attribuibile alle patologie non trasmissibili. Per poter contenere questo problema, è necessario che si implementino da un lato le misure di prevenzione e dall'altro che si sviluppi un modello d'azione multisettoriale in grado di integrare gli strumenti della sanità con le tecnologie di ultima generazione per dare il via nella Regione Campania alla cosiddetta Sanità 2.0. Pertanto, il corretto approccio al malato cronico richiede un'appropriata gestione dei dati assistenziali attraverso un'adeguata applicazione delle normative esistenti che tenga conto delle responsabilità medico-legali dell'impianto sanitario per l'intero decorso della patologia. Attualmente, la raccolta dei dati sensibili dei pazienti avviene attraverso le cartelle cliniche in formato cartaceo e ciò non consente una valutazione rapida e sintetica dello stato di salute dei pazienti e dei rischi clinici ad essi collegati. Per tale motivo, realizzare una piattaforma integrata ha il fine sia di raccogliere dati utili relativi alla diagnosi, al decorso e all'assistenza terapeutica del paziente cronico sia di semplificare la gestione a lungo termine del paziente stesso, minimizzando i rischi clinici e le responsabilità medico-legali. D'altro canto, la realizzazione di un sistema ICT di ultima generazione in grado di raccogliere, analizzare e rielaborare statisticamente i dati clinici forniti, ha l'obiettivo di offrire al personale medico sanitario un approccio innovativo finalizzato alla previsione dei rischi clinici connessi alle patologie croniche e che ne influenzano il decorso.

RISCHIO CLINICO: PREVENZIONE, GESTIONE E MODELLO ORGANIZZATIVO

Per rischio clinico si intende la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un qualsiasi danno o disagio, imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il percorso assistenziale, le cui conseguenze possono essere il prolungamento del periodo di degenza, il peggioramento delle condizioni di salute o la morte del paziente stesso. Pertanto, la gestione del rischio clinico costituisce l'insieme di attività finalizzate al miglioramento della qualità delle prestazioni sanitarie mediante l'identificazione, la valutazione e l'eliminazione dei fattori di rischio attuali e potenziali all'interno delle strutture sanitarie (1).

Gli obiettivi di tali azioni sono:

- Promuovere la cultura della sicurezza per il paziente e per gli operatori;
- Introdurre cambiamenti nella pratica clinica;
- Ridurre il verificarsi degli eventi avversi prevedibili;
- Contribuire indirettamente ad una diminuzione dei costi.

Nell'ambito della catalogazione del rischio clinico in medicina, quello umano è normalmente la prima causa di incidente o evento avverso. Pertanto, il primo passo per gestire il rischio è la pianificazione di una strategia sistematica di comunicazione e formazione che richiede una preliminare indagine per conoscere le condizioni di partenza e quindi agire sugli specifici aspetti di miglioramento. A tal proposito Reason identifica la cosiddetta "cultura della sicurezza" e ne evidenzia le molteplici caratteristiche, sintetizzandole in alcuni punti chiave: è innanzitutto necessario che i professionisti abbiano precisa conoscenza dei fattori tecnici, organizzativi, ambientali ed umani che concorrono a determinare gli errori. Solo in questo modo sia il personale che la direzione possono essere pienamente consapevoli dell'importanza dei possibili fattori di rischio e, tramite accurate segnalazioni, adottare soluzioni immediate per la sicurezza.

In materia di prevenzione dei rischi, un apporto fondamentale può essere ricavato dalla conoscenza della normativa in materia. Nel nostro paese si è iniziato a parlare di errori in medicina in seguito ai dati delle segnalazioni di eventi sfavorevoli del Tribunale dei diritti del Malato nel 2000, quando ancora non esistevano studi completi su tale argomento. L'attenzione e la sensibilità dei cittadini a tali tematiche hanno portato il Ministero della Salute ad implementare la normativa relativa alla qualità delle prestazioni sanitarie e alla sicurezza delle cure.

Il Ministero della Salute costituì già nel 2003 una commissione tecnica sul rischio clinico che produsse un primo documento di riferimento dal titolo “Risk management in sanità”.

Nel 2005 iniziò la stesura e diffusione di “Raccomandazioni” ministeriali che si proponevano di aumentare la consapevolezza del potenziale pericolo di alcuni eventi, indicando le azioni da intraprendere per prevenire talune avversità con l’obiettivo di mettere in guardia gli operatori sanitari riguardo procedure potenzialmente pericolose, di fornire strumenti efficaci per mettere in atto azioni in grado di ridurre i rischi e di promuovere l’assunzione di responsabilità da parte degli operatori per favorire il cambiamento di sistema. Ad oggi sono state emanate 17 Raccomandazioni ministeriali. Con il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, la gestione del rischio clinico e la tutela della sicurezza del paziente e del personale sono stati posti come degli elementi fondamentali nell’ottica della promozione del Governo Clinico e della qualità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel 2009 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali istituì il SIMES (Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità) (2), un sistema informatico centralizzato in grado di raccogliere tutte le informazioni relative agli eventi sentinella e alle denunce dei sinistri provenienti dalle strutture sanitarie a livello nazionale con lo scopo di consentire il monitoraggio completo di tali eventi. Sempre nel 2009 il Ministero della Salute elaborò il “Protocollo per il monitoraggio degli eventi sentinella” (3) un documento avente l’obiettivo di condividere con le Regioni, le Province Autonome e le Aziende Sanitarie una modalità univoca di sorveglianza e gestione degli eventi sentinella sul territorio nazionale a garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). In tale documento l’evento sentinella veniva definito come un “evento avverso di particolare gravità, potenzialmente evitabile, che può comportare morte o grave danno al paziente e che determina una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del servizio sanitario”. Nel 2012, la Legge n. 189 (c.d. “Balduzzi”) (4) disponeva che “Al fine di ridurre i costi connessi al complesso dei rischi relativi alla propria attività, le Aziende Sanitarie, nell’ambito della loro organizzazione e senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica, ne curano l’analisi, studiano e adottano le necessarie soluzioni per la gestione dei rischi medesimi, per la prevenzione del contenzioso e la riduzione degli oneri assicurativi”. La Legge di stabilità 2013 (5) disponeva che “Al fine di promuovere iniziative a favore della sicurezza delle cure e attuare le pratiche di monitoraggio e controllo dei contenziosi in materia di responsabilità professionale, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano possono prevedere, all’interno delle strutture sanitarie e nell’ambito delle risorse umane disponibili a legislazione vigente, funzioni per la

gestione del risk management che includano, laddove presenti, competenze di medicina legale, medicina del lavoro, ingegneria clinica e farmacia...”.

Il Decreto del Ministero della Salute 70/2015 del 2.4.2015 (6) relativo agli “Standard Qualitativi e di Sicurezza delle Strutture Ospedaliere” stabiliva al punto 1.1 che “Tutte le strutture sanitarie che concorrono a garantire gli obiettivi assistenziali debbono operare secondo il principio della efficacia, qualità e sicurezza delle cure, dell’efficienza, della centralità del paziente e dell’umanizzazione delle cure, nel rispetto della dignità della persona”.

La Legge di stabilità 2016 (7) disponeva che “tutte le strutture pubbliche e private che erogano prestazioni sanitarie attivino un’adeguata funzione di monitoraggio, prevenzione e gestione del rischio sanitario (risk management)”. Quest’ultima norma sancisce di fatto l’obbligatorietà della presenza di un ufficio di Risk Management in tutte le aziende sanitarie pubbliche e private che valuti gli errori dei professionisti e adotti politiche per prevenirli e gestirli.

Come accennato in precedenza, l’evento è un accadimento accidentale che può modificare la condizione in cui versa il paziente. Possiamo, quindi, trovarci di fronte ad un evento avverso che è un accadimento inatteso correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile. Tali eventi avversi possono essere prevenibili o non prevenibili. L’evento evitato, invece, è un errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che non si verifica per caso fortuito o perché intercettato o perché non ha conseguenze avverse per il paziente.

Abbiamo poi l’evento sentinella che è un evento avverso di particolare gravità, potenzialmente indicativo di un serio malfunzionamento del sistema, che può comportare morte o grave danno al paziente e che determina una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del servizio sanitario. Per la loro gravità, è sufficiente che si verifichi una sola volta perché da parte dell’organizzazione si renda opportuna una indagine immediata per accertare quali fattori eliminabili o riducibili lo abbiamo causato o vi abbiano contribuito e la implementazione delle adeguate misure correttive.

Ci sono casi in cui parliamo di vero e proprio errore che viene inteso il fallimento nella pianificazione e/o nell’esecuzione di una sequenza di azioni che determina il mancato raggiungimento, non attribuibile al caso, dell’obiettivo desiderato. Può essere distinto in:

- errore attivo: ben identificabile, prossimo, in senso spazio-temporale, al verificarsi dell'evento avverso, spesso riconducibile ad un'azione sbagliata commessa da un operatore o ad un incidente come, ad esempio, il malfunzionamento di una strumentazione elettromedicale;
- errore latente: insufficienze organizzative-gestionali del sistema che hanno creato le condizioni favorevoli al verificarsi di un errore attivo.

Solo attraverso opportune analisi è possibile identificare le cause di errore, attive e latenti, e ridisegnare i processi al fine di ridurre la probabilità che lo stesso errore si ripeta.

Pertanto, per Gestione del Rischio Clinico si intende un processo sistematico, comprendente sia la dimensione clinica che quella gestionale, che impiega un insieme di metodi, strumenti e azioni che consentono di identificare, analizzare, valutare e trattare i rischi al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti. La metodologia per la gestione del rischio applicata si articola in un processo che prevede le seguenti fasi:

- Identificazione dei rischi e analisi;
- Trattamento, rimozione e minimizzazione delle cause;
- Monitoraggio continuo degli eventi e dei processi favorenti gli stessi.

Per identificare le cause che maggiormente hanno contribuito al verificarsi di un errore, vengono monitorati ed indagati gli eventi avversi, gli eventi sentinella ed i quasi errori (near misses). Lo scopo è quello di individuare le insufficienze nel sistema che possono contribuire allo scatenarsi di un evento avverso, e di identificare, nonché progettare, le idonee misure protettive. Per individuare le falle del sistema vengono seguiti due diversi approcci che non si escludono a vicenda:

- Approccio reattivo: l'analisi in questo caso parte da un evento avverso e viene fatta una ricostruzione sequenziale degli avvenimenti che lo hanno caratterizzato. Le fonti informative e gli strumenti operativi maggiormente utilizzati dall'analisi reattiva sono: sistema di segnalazione spontanea degli eventi o incident reporting, briefing sulla sicurezza, audit clinico e revisione della documentazione clinica.
- Approccio pro-attivo: viene effettuata una revisione delle procedure e dei protocolli esistenti, identificando i punti di criticità e realizzando delle barriere protettive che impediscano l'errore umano. È un'analisi di tipo qualitativo intesa ad identificare quello che potrebbe succedere.

Questi approcci sono finalizzati all'attuazione di un processo mediante il quale si identificano situazioni, comportamenti e procedure, che possono portare a una perdita. Uno strumento utile all'individuazione dei rischi relativi agli eventi che possono verificarsi è l'Incident Reporting: una modalità standardizzata di segnalazione di eventi indesiderati, finalizzata a rilevare criticità del sistema o di alcune procedure. La segnalazione interessa tre tipologie di eventi:

- gli “adverse events”, cioè eventi avversi di qualsiasi natura e gravità, che causano la morte, una malattia, una menomazione, una disabilità o anche solo una sofferenza transitoria;
- i “no harm events”, eventi che non hanno comportato danni al paziente;
- i “near misses”, incidenti potenziali, che non si verificano per mera casualità. I “near miss” sono una fonte preziosa per evidenziare le criticità dell'apparato organizzativo. Sono un'opportunità per attuare strategie di prevenzione degli eventi avversi. Per tale motivo, vanno accuratamente esaminati, alla stregua degli eventi avversi.

Lo scopo di tale strategia è disporre di informazioni sulla natura degli eventi e sulle relative cause per poter apprendere ed intervenire con le appropriate misure preventive e, più in generale, per diffondere le conoscenze e favorire la ricerca specifica nelle aree a maggior criticità. A tal proposito, una delle criticità del sistema sono gli eventi sentinella che devono essere notificati entro 24 ore e mediante la compilazione del Mod. 02/P10-HCI “Scheda di segnalazione evento sentinella”.

Un altro aspetto importante del modello organizzativo utile alla gestione del rischio clinico riguarda le Direzioni Sanitarie che hanno la responsabilità con cadenza semestrale di indire una riunione alla quale sono invitati gli Operatori Sanitari interessati all'assistenza dei pazienti (Medici di Reparto, Capo Servizi, Capo Sale, delegati infermieri, delegati personale tecnico). All'interno del gruppo viene identificato un facilitatore che assicuri la disponibilità della documentazione per la relativa istruttoria, la conduzione efficace degli incontri e la relativa reportistica. Scopo della riunione (AUDIT) è assicurare una cultura ed un approccio condiviso alla sicurezza del paziente in cui la stessa viene vista come una priorità.

In questo modo si procede a:

- Analizzare le plausibili situazioni di rischio, delle non conformità registrate, dei reclami, etc.;
- Analizzare gli eventi avversi o degli eventi sentinella avvenuti nel corso del semestre passato (sia analisi con approccio proattivo che reattivo);

- Confrontarsi in una discussione colloquiale, ma strutturata e condotta dal Direttore Sanitario da cui sortisca un verbale in cui siano considerati: lista dei problemi di sicurezza analizzati (rilevazione dei problemi ed in caso di assenza si può far riferimento a situazioni specifiche potenziali tipiche della tipologia di prestazioni erogate dalla struttura stessa); eventuali provvedimenti adottati sia di tipo organizzativo, igienico sanitario ma anche, se presenti, disciplinari/contrattuali; motivazioni ed obiettivi di partecipazione in cui il singolo venga chiamato a far parte di un sistema di prevenzione posto a salvaguardia della singola prestazione d'opera. Il verbale viene trasmesso alla Funzione Compliance Normativa – Gestione del Rischio Clinico del Gruppo per il prosieguo dell'attività di governo clinico. Rilievi, osservazioni, azioni correttive saranno successivamente comunicate alle Direzioni Sanitarie di riferimento. Il Direttore Sanitario deve condurre la riunione tenendo presente che bisogna raccogliere informazioni utili a prevenire le circostanze che possano indurre un evento avverso, assicurare la riservatezza della fonte delle informazioni - non si attribuiscono le informazioni alla singola persona che le ha riferite e che esiste un referente del gruppo a cui poterle inoltrare anche in via diretta, informare che le domande poste nel corso della riunione saranno aperte perché l'importante è raccogliere opinioni di chi opera sul campo e, infine, far presente che esiste un referente apicale a cui poter far riferimento ed inoltrare qualsiasi domanda o informazione.

LEGGE GELLI: IL GARANTE PER IL DIRITTO ALLA SALUTE E LA RESPONSABILITÀ PENALE E CIVILE RELATIVA ALLA PROFESSIONE SANITARIA

La recente Legge n. 24/2017(c.d. “Gelli-Bianco”) (8) sulla responsabilità professionale sanitaria, entrata in vigore il 01 aprile 2017, nasce, in difetto di norme di diritto intertemporale, con l’obiettivo di combattere l’aumento indiscriminato del contenzioso medico-legale e il fenomeno della “medicina difensiva” e reca "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". Ha portato novità consistenti disciplinando i temi della sicurezza delle cure e del rischio sanitario, della responsabilità dell’esercente la professione sanitaria e della struttura sanitaria pubblica o privata, le modalità e caratteristiche dei procedimenti giudiziari aventi ad oggetto la responsabilità sanitaria.

L'art. 1 del provvedimento afferma con enfasi l'importanza della sicurezza delle cure in sanità e la necessità di perseguirla nell'interesse dei singoli e della collettività; prosegue specificando che la sicurezza delle cure si realizza anche con idonee attività di prevenzione e di gestione del rischio sanitario; termina precisando che la prevenzione del rischio deve essere attuata con la collaborazione di tutto il personale dipendente e dei liberi professionisti che operano in regime di convenzione con la Struttura sanitaria. Dopo questa declamazione di principio, la legge prosegue nel suo impianto concretamente precettivo, dettando una serie di norme che possiamo raggruppare in quattro aree:

- regole di natura amministrativa;
- regole di carattere sostanziale, dedicate alla responsabilità penale e a quella civile;
- regole processuali;
- regole attinenti ai profili assicurativi.

IL GARANTE PER IL DIRITTO ALLA SALUTE

La legge (art. 2) conferisce delega alle Regioni ai fini dell'istituzione del "Garante per il diritto alla salute", le cui funzioni vengono tuttavia demandate ad un organo già esistente: il Difensore civico regionale, già definito ironicamente da Qualcuno come il "cimitero degli avvocati". Non si tratta, evidentemente, di una figura determinante quanto a poteri ed efficacia di azione. Per quello che ci risulta, fino ad oggi, soltanto due Regioni hanno attuato la delega (Lombardia e Campania).

L'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità previsto all'art. 3 della legge n. 24/2017 si è, invece, già insediato il 22/03/2018, presso la sede dell'AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali). Questo organismo avrà il compito di raccogliere e conservare i dati relativi agli eventi avversi e ai rischi sanitari, nonché al contenzioso ad essi relativo, al fine di comprenderne le cause e prevenirne la ripetizione; dovrà inoltre predisporre, in collaborazione con le società scientifiche e le associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie, apposite linee di indirizzo in tema di risk management, individuando idonee misure per la formazione e l'aggiornamento del personale sanitario. L'attività dell'Osservatorio dovrà essere trasfusa in una relazione, che il Ministro della salute trasmetterà annualmente alle Camere.

L'art. 4 della legge n. 24/2017, intitolato "Trasparenza dei dati", introduce l'obbligo per le Strutture di pubblicare sul proprio sito internet i dati relativi a tutti i risarcimenti erogati nell'ultimo quinquennio, dato invero del tutto inidoneo a testimoniare la reale efficienza di una Azienda sanitaria.

Di maggior interesse è la disposizione, contenuta nel medesimo art. 4, che contempla l'obbligo di fornire copia della documentazione sanitaria relativa al paziente (in primis: la cartella clinica), preferibilmente in formato elettronico, entro sette giorni dalla presentazione della relativa richiesta, con una seconda chance per fornire "eventuali integrazioni" entro il termine massimo di trenta giorni.

Piuttosto rilevante è, infine, la portata precettiva dell'ultimo comma dell'art. 4, che – modificando il regolamento di polizia mortuaria di cui al D.P.

R. n. 285/1990 – ha introdotto la possibilità per i familiari del paziente deceduto di "concordare con il direttore sanitario o sociosanitario l'esecuzione del riscontro diagnostico", e di far partecipare alle operazioni un medico (legale) di propria fiducia.

Com'è noto a tutti gli operatori del settore, l'esame del cadavere e la valutazione della causa di morte rappresenta, spesso, un momento centrale ai fini dell'istruzione di una vicenda di ipotetica responsabilità medico-sanitaria. È dunque senz'altro appropriato che sia stato consentito ai familiari di partecipare al riscontro diagnostico, che di regola veniva esperito dalla Struttura sanitaria senza alcun contraddittorio. Non essendo previsto, tuttavia, alcun obbligo per la Direzione sanitaria di procedere al riscontro su istanza dei familiari, in caso di diniego a costoro non resterà – come accadeva in passato – che chiedere al Pubblico Ministero di procedere ad autopsia nelle forme degli accertamenti tecnici non ripetibili.

Da ultimo, bisogna considerare l'introduzione – ad opera dell'art. 5 della legge n. 24/2017 – del cd. "Sistema Nazionale per le Linee Guida".

Le "linee guida", come i "protocolli", le "raccomandazioni", o le "buone pratiche", rappresentano le modalità tecniche, diagnostiche, esecutive, ovvero le prassi condivise dalla comunità scientifica per il trattamento di un determinato stato patologico. Esse configurano il parametro di riferimento al quale deve essere comparata la condotta tenuta dall'operatore sanitario: se si ravvisa una divergenza è verosimile ritenere che sia ravvisabile la colpa.

La legge n. 24/2017, nondimeno, ha inteso operare una "tipizzazione" delle linee guida, pretendendo di inserirle in una banca dati tenuta dal Ministero della Salute, la quale – non a caso – è ancora assai povera di contenuti. L'intenzione, pur in ipotesi apprezzabile, del legislatore era quella di limitare l'aleatorietà del giudizio imponendo la valutazione della condotta medica in base a criteri prestabiliti.

L'opzione, ovviamente, si sta rivelando fallimentare, non soltanto perché i nostri apparati ministeriali non brillano per efficienza nella raccolta e nel progressivo aggiornamento dei dati (ricordiamo che le linee guida dovrebbero essere adeguate ogni due anni), ma soprattutto perché questo tentativo di "ingessare" il sistema della responsabilità medica contrasta con vari principi costituzionali (si vedano, in specie, gli artt. 24 e 32 Cost.).

Detto tentativo, inoltre, non tiene conto della variabilità dei casi, per cui esistono vicende in cui le specificità concrete impongono proprio di discostarsi dalle linee guida.

Infine, le linee guida rappresentano l'opinione del mondo scientifico su una problematica clinica, e – in un mondo globalizzato qual è quello attuale – non è pensabile che il depositario della scienza sia il Ministero della Salute.

Come è stato autorevolmente suggerito, dunque, l'unico modo per salvare l'art. 5 della legge n. 24/2017 è proporre una interpretazione costituzionalmente orientata, che valorizzi il sintagma "salve le specificità del caso concreto" contenuto nel comma 1, e garantisca ai Giudici di merito la possibilità di valutare liberamente la corrispondenza della condotta medica ai parametri di diligenza, prudenza e perizia, anche prendendo in considerazione eventuali innovazioni o conquiste più aggiornate della medicina, che siano già patrimonio della comunità scientifica benché non ancora trasfuse in pretese linee guida "col bollino blu".

Non è un caso, del resto, se la giurisprudenza di legittimità ha già autorevolmente chiarito che: "[...] le c.d. linee guida (ovvero le *leges artis* sufficientemente condivise almeno da una parte

autorevole della comunità scientifica in un determinato tempo) non rappresentano un letto di Procuste insuperabile.

Esse sono solo un parametro di valutazione della condotta del medico: di norma una condotta conforme alle linee guida sarà diligente, mentre una condotta difforme dalle linee guida sarà negligente od imprudente. Ma ciò non impedisce che una condotta difforme dalle linee guida possa essere ritenuta diligente, se nel caso di specie esistevano particolarità tali che imponevano di non osservarle (ad esempio, nel caso in cui le linee guida prescrivano la somministrazione d'un farmaco verso il quale il paziente abbia una conclamata intolleranza, ed il medico perciò non lo somministri); e per la stessa ragione anche una condotta conforme alle linee-guida potrebbe essere ritenuta colposa, avuto riguardo alle particolarità del caso concreto (ad esempio, allorché le linee guida suggeriscano l'esecuzione d'un intervento chirurgico d'elezione ed il medico vi si attenga, nonostante le condizioni pregresse del paziente non gli consentissero di sopportare una anestesia totale).

Sicché, non costituendo le linee-guida un parametro rigido ed insuperabile di valutazione della condotta del sanitario, la circostanza che il giudice abbia ritenuto non colposa la condotta del sanitario che non si sia ad esse attenuto non è, di per sé e da sola, sufficiente per ritenere erronea la sentenza, e di conseguenza per ritenere 'decisivo' l'omesso esame del contenuto di quelle linee-guida [...]" (Cass. III, 30/11/2018, n. 30998).

L'art. 6 della legge "Gelli", rubricato "Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria", ha introdotto nel codice penale l'art. 590-sexies, del seguente tenore letterale:

"Art. 590-sexies c.p.

(Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario).

Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.

Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto".

Dunque, la legge ha introdotto una causa di non punibilità per il medico, la cui condotta imperita abbia causato la morte del paziente o lesioni personali al medesimo, purché siano state rispettate le cd. linee guida accreditate (beninteso: sempre che esse fossero adeguate al caso concreto).

La norma aveva sin da principio suscitato notevoli perplessità: se, infatti, la colpa è una devianza dalla regola di condotta, riesce arduo comprendere come potesse essere in colpa il sanitario che avesse rispettato le regole prescritte dalle linee guida. Non a caso, si erano levate talune voci secondo cui la norma doveva ritenersi inapplicabile, poiché intrinsecamente contraddittoria. Dire che il medico non risponde per imperizia se è stato perito (perché ha rispettato le linee guida) è un non senso, logico prima che giuridico.

Com'è noto, la questione è stata definitivamente risolta dalle Sezioni Unite della Cassazione Penale (Sentenza 22/02/2018, n. 8770), le quali hanno chiarito come la causa di non punibilità prevista dal nuovo art. 590 sexies c.p. operi nei soli casi in cui l'Operatore Sanitario abbia correttamente individuato e adottato le linee guida adeguate al caso concreto e versi in colpa lieve (da imperizia) nella mera fase attuativa delle raccomandazioni previste dalle stesse.

La causa di non punibilità, per contro, risulta inapplicabile:

- se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve") da negligenza o imprudenza;
- se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve") da imperizia quando non esistono linee-guida per il caso concreto;
- se l'evento si è verificato per colpa (anche "lieve") da imperizia nella individuazione e nella scelta delle linee-guida adeguate al caso concreto;
- se l'evento si è verificato per colpa "grave" da imperizia nell'esecuzione delle linee-guida, ancorché adeguate al caso concreto.

Ad onta delle intenzioni del legislatore, l'attuale previsione risulta meno favorevole rispetto a quanto precedentemente stabilito dall'art. 3 del cd. d.l. "Balduzzi" (d.l. 13/09/2012, n. 158, oggi abrogato), in relazione ai comportamenti del sistema sanitario connotati da negligenza o imprudenza con configurazione di colpa lieve, che – per il citato decreto "Balduzzi" – erano esenti da responsabilità in caso di rispetto delle linee guida o delle buone pratiche accreditate (cfr., da ultimo, Cass. Pen. IV, Sentenza 08/01/2019, n. 412), mentre sono tornati a configurare illecito penale dopo la novella del 2017.

Come accennato in premessa, l'art. 7 della legge "Gelli" ha ridisegnato la disciplina della responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria. In particolare:

- al comma 1, ha confermato la natura contrattuale della responsabilità della Struttura Sanitaria, stabilendo che "la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose";
- al comma 3, ha demolito la teoria del cd. "contatto sociale", statuendo la natura extracontrattuale della responsabilità dell'Operatore Sanitario (non scelto dal paziente), laddove prevede che "l'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente".

Com'è noto, le principali differenze tra la responsabilità contrattuale e quella extracontrattuale attengono al regime

dell'onere della prova:

- a carico del debitore-danneggiante nella responsabilità contrattuale;
- a carico del danneggiato nella responsabilità extracontrattuale;

alla prescrizione dell'azione risarcitoria:

- decennale in caso di responsabilità contrattuale;
- quinquennale in caso di responsabilità extracontrattuale;

al danno risarcibile:

- limitato a quello prevedibile nella responsabilità contrattuale;
- potenzialmente illimitato nella responsabilità extracontrattuale.

La formulazione dell'art. 7 legge "Gelli" non lascia dubbio alla constatazione che si tratti di norma di diritto sostanziale, cui non si applica il principio "tempus regit actum" (di stampo processuale). Dunque, in mancanza di regole di diritto intertemporale, potrebbero verificarsi casi di domande giudiziali proposte nei confronti di medici – ed istruite – in conformità all'art. 1218 c.c. (responsabilità contrattuale), ma che dovrebbero essere decise ex art. 2043 c.c. (responsabilità extracontrattuale), dal momento che la qualificazione della domanda deve

effettuarsi secondo le norme vigenti alla data della pronuncia. L'iniquità patente di tale ipotesi impone un intervento correttivo del Giudice, volto a tutelare il legittimo affidamento della parte processuale e ad assicurare la lealtà della P.A., principi che affondano le radici negli artt. 3 e 97 Cost.

Ad ogni modo, è chiaro che il previsto differente regime di responsabilità induce il soggetto ipoteticamente danneggiato dall'attività sanitaria ad evitare con cura la chiamata in causa del singolo Operatore, e a rivolgersi direttamente alla Struttura per reclamare il risarcimento dei danni da "malasanità", vedendosi così assicurare una serie di privilegi in sede processuale, primo dei quali è quello attinente all'onere della prova: non è il paziente a dover provare l'errore medico, ma è l'Ospedale a dover dimostrare la propria assenza di colpa, con la conseguenza che – in caso di dubbio sulla qualità dell'assistenza sanitaria – la colpevolezza della Struttura resterà confermata.

LE REGOLE IN TEMA DI LIQUIDAZIONE DEL DANNO, LA RESPONSABILITÀ CONTABILE E LO STATO DI (IN)ATTUAZIONE DELL'ART. 10

L'art. 7, comma 4, della legge "Gelli" – in ciò confermando la previsione già introdotta dal menzionato (ed oggi abrogato) d.l. n. 158/2012, detto "Balduzzi" – ha specificato quanto segue:

"Il danno conseguente all'attività della struttura sanitaria o sociosanitaria, pubblica o privata, e dell'esercente la professione sanitaria è risarcito sulla base delle tabelle di cui agli articoli 138 e 139 del codice delle assicurazioni private, di cui al decreto legislativo 7 settembre 2005, n. 209, integrate, ove necessario, con la procedura di cui al comma 1 del predetto articolo 138 e sulla base dei criteri di cui ai citati articoli, per tener conto delle fattispecie da esse non previste, afferenti alle attività di cui al presente articolo".

Dunque, il danno da responsabilità medica deve essere liquidato utilizzando le tabelle previste dal "Codice delle assicurazioni private" in tema di incidenti stradali, notoriamente assai riduttive rispetto alla analoga Tabella adottata dal Tribunale di Milano. In proposito, va ricordato che soltanto l'art. 139 del d.lg. n. 209/2005 risulta aver trovato attuazione, in tema di lesioni cd. "micropermanenti" (o di lieve entità: vale a dire, con un danno biologico permanente pari o inferiore al 9%); il legislatore – bontà sua – non ha ancora trovato il tempo, a 14 anni dall'entrata in vigore del "Codice delle assicurazioni private", di dare attuazione all'art. 138 d.lg. n. 209/2005, in tema di lesioni cd. "macropermanenti" (o di non lieve entità: vale a dire, con

danno biologico permanente superiore al 9%). Perciò, alle lesioni "macropermanenti" continua – sino a nuove disposizioni normative – ad applicarsi la Tabella milanese.

Con riferimento alla posizione del singolo Operatore Sanitario, abbiamo anticipato al paragrafo che precede come l'art. 7, comma 3, della legge "Gelli" qualifichi la sua responsabilità nei termini di una responsabilità extracontrattuale. Il medesimo art. 7, comma 3, prosegue – al secondo periodo – specificando che "Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge". Sul significato di tale (arcana) disposizione ci si è molto interrogati: qualcuno ha ipotizzato che l'errore esecutivo per imperizia lieve (ma con, alla base, la giusta scelta delle linee guida) debba indurre il Giudice civile a ridurre il risarcimento dovuto; altri hanno suggerito addirittura che, così come viene in tal caso elisa la responsabilità penale, del pari debba escludersi del tutto il diritto al risarcimento del danno.

È chiaro che queste opzioni ermeneutiche sono improponibili, per diversi ordini di ragioni, e segnatamente perché:

- nei lavori parlamentari della legge non si rinviene alcun cenno a questa pretesa intenzione (interpretazione storica);
- così opinando, si ridurrebbe l'area dei danni risarcibili, in contrasto con quanto dichiarato dall'art. 1 della stessa legge (interpretazione sistematica);
- da ultimo, si esenterebbe taluno dalla responsabilità risarcitoria per la lesione della salute che – come insegna la Corte Costituzionale – è un diritto inviolabile e valido erga omnes (interpretazione costituzionalmente orientata).

È questo, ad ogni modo, un ulteriore argomento che suggerirà al legale del paziente danneggiato di citare in giudizio la sola Struttura Sanitaria responsabile per l'operato del Medico, e non quest'ultimo personalmente.

L'art. 9 della legge n. 24/2017 è rubricato "Azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa".

Ora, com'è noto ai più, il termine "rivalsa" non gode di autonomo rilievo dogmatico. Le azioni cd. recuperatorie sono tipicamente connesse ai due tradizionali istituti di diritto civile del:

- regresso di cui all'art. 1299 c.c., in forza del quale il debitore in solido – che ha pagato l'intero debito – acquista un (nuovo) diritto di credito a ripetere dai coobbligati la rispettiva quota.

- surrogazione di cui agli artt. 1201 e 1203 c.c., che prevedono il subentro del debitore solvente (ad es.: l'Ospedale) nel (medesimo) diritto di credito già spettante al creditore soddisfatto (ad. es.: il paziente).

Bene, la legge ha introdotto una serie di condizioni e limiti per l'esercizio dell'azione recuperatoria da parte della Struttura Sanitaria nei confronti dell'Operatore Sanitario, che cercheremo di riassumere sinteticamente come segue:

- quanto all'ambito applicativo, la Struttura non può esercitare alcuna azione di regresso né surrogarsi contro il medico pubblico dipendente; l'art. 9, comma 5 della legge "Gelli" ha infatti previsto che l'azione di responsabilità amministrativa nei confronti dell'esercente la professione sanitaria deve essere esercitata dal Pubblico Ministero presso la Corte dei conti;

- quanto ai limiti, si tratta di:

- limiti oggettivi, perché la "rivalsa" può essere esercitata solo in caso di dolo o colpa grave;
- limiti causali, perché la "rivalsa" non compete quando il sinistro si è verificato per disfunzioni o carenze organizzative direttamente imputabili alla Struttura Sanitaria;
- limiti temporali, perché la "rivalsa" deve essere esercitata – qualora il Medico non sia stato parte del giudizio o della procedura stragiudiziale – entro un anno dall'avvenuto pagamento (a pena di decadenza); inoltre, ai sensi dell'art. 13 legge "Gelli", la Struttura deve dare avviso al Sanitario del contenzioso con il paziente entro 45 giorni dal relativo avvio (a pena di inammissibilità delle azioni di "rivalsa" o di responsabilità contabile);
- limiti quantitativi, perché la "rivalsa" non può eccedere (salvo il caso di dolo) un importo pari al triplo del valore maggiore della retribuzione lorda spettante al Sanitario al momento dei fatti.

A quasi due anni di distanza dall'approvazione del provvedimento normativo, nessuno dei regolamenti attuativi previsti dall'art. 10 legge 24/2017 risulta emanato dai Ministeri competenti. In particolare:

- non è stato emanato il decreto del Ministro dello sviluppo economico, di concerto con il Ministro della salute, che dovrebbe definire criteri e modalità per la vigilanza e il controllo dell'IVASS sulle imprese di assicurazione che intendano operare in ambito sanitario (art. 10, comma 5, legge 24/2017);

- non è stato emanato il decreto del Ministro dello sviluppo economico, di concerto con il Ministro della salute e con il Ministro dell'economia e delle finanze, preve intese con vari Enti ed Associazioni di categoria, che dovrebbe determinare i requisiti minimi delle polizze assicurative e le condizioni generali di operatività delle altre analoghe misure, anche di assunzione diretta del rischio (art. 10, comma 6, legge 24/2017);

- non è stato emanato il decreto del Ministro dello sviluppo economico, di concerto con il Ministro della salute e sentito l'IVASS, che dovrebbe individuare i dati relativi alle polizze di assicurazione stipulate e alle altre analoghe misure, stabilire modalità e termini per la loro comunicazione all'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità, e per l'accesso a tali dati (art. 10, comma 7, legge 24/2017).

Di fatto, dunque, le Strutture Sanitarie possono decidere oggi di assicurarsi, come di non assicurarsi; di operare in autoritenzione del rischio, con o senza l'accantonamento di un "fondo destinato": nessuno potrà mai sindacare la legittimità di queste scelte, e nessuna sanzione potrà mai essere applicata laddove dette scelte si rivelassero irrazionali.

Non sono infrequenti, d'altronde, le ipotesi in cui le Aziende Sanitarie omettono ingiustificatamente il pagamento di somme cui sono state condannate, foss'anche con sentenza passata in giudicato, costringendo talvolta gli aventi diritto ad intraprendere onerosi giudizi di ottemperanza. E questo in forza del disposto (richiamato dalla stessa legge "Gelli" all'art. 10, comma 6, ultimo periodo) dell'art. 1, comma 5, del d.l. 18/01/1993, n. 9, a mente del quale:

"Le somme dovute a qualsiasi titolo alle aziende sanitarie locali e ospedaliere e agli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico non sono sottoposte ad esecuzione forzata nei limiti degli importi corrispondenti agli stipendi e alle competenze comunque spettanti al personale dipendente o convenzionato, nonché nella misura dei fondi a destinazione vincolata essenziali ai fini dell'erogazione dei servizi sanitari [...]. A tal fine l'organo amministrativo dei predetti enti, con deliberazione adottata per ogni trimestre, quantifica preventivamente le somme oggetto delle destinazioni previste nel primo periodo".

IL FONDO DI GARANZIA PER I DANNI DERIVANTI DA RESPONSABILITÀ SANITARIA

Parimenti inattuata sono rimaste le due previsioni, potenzialmente assai significative, in materia di azione diretta e di Fondo di garanzia.

L'art. 12 legge "Gelli" prevede, come noto, che il soggetto danneggiato abbia diritto di agire direttamente, entro i limiti del massimale, nei confronti dell'impresa di assicurazione che presta la copertura assicurativa alla Strutture Sanitarie o all'Operatore responsabile del danno. Sennonché, detta disposizione non può ancora dispiegare la propria efficacia, perché dovrebbe entrare in vigore con l'approvazione del decreto ministeriale di cui al comma 6 dell'articolo 10, che allo stato – come detto – non è stato emanato.

L'art. 14 legge "Gelli" ha, poi, meritoriamente disposto l'istituzione di un "Fondo di garanzia per i danni derivanti da responsabilità sanitaria", alimentato dal versamento di un contributo annuale dovuto dalle imprese assicuratrici operanti nel ramo, destinato a risarcire il danno in caso di esubero rispetto al massimale assicurativo, di insolvenza della compagnia, o di assenza di copertura assicurativa per recesso dell'impresa o per sopravvenuta cancellazione dall'albo della medesima. Di tale Fondo, tuttavia, non si sa nulla: nessuno dei decreti ministeriali che lo riguardano è stato emanato ed è pertanto ancora inoperante. Anche quando verrà alla luce, ad ogni modo, esso concorrerà al risarcimento del danno "nei limiti delle effettive disponibilità finanziarie" (art. 14, comma 3, legge 24/2017).

RISK MANAGEMENT

La letteratura evidenzia come strategie di prevenzione degli errori non siano sufficienti a impedire che essi si verifichino, soprattutto in organizzazioni complesse. E' rilevante sviluppare anche strategie di error management, volte a generare un apprendimento dagli errori che, nel medio periodo, tende ad aumentare la capacità di esplorazione, innovazione e resilienza dell'organizzazione. Apprendere dagli errori, individuare i fattori critici di varia natura che hanno permesso l'accadere di un infortunio, sono il punto di partenza per una riduzione di tali eventi. Ancora più importante è che le posizioni organizzative manageriali agiscano secondo un modello di gestione del rischio sanitario, evitando improvvisazioni ed autoreferenzialità. Un approccio metodologico, che prediliga la formazione, e che si incardini in ogni singola azienda, sia l'unica strada possibile per un sistema che possa sviluppare su scala nazionale la stessa capacità aziendale di prevenire gli errori. I programmi per il miglioramento della qualità dei servizi sanitari e sociosanitari rappresentano un investimento necessario: da una parte per il miglioramento dell'appropriatezza dell'assistenza prestata ai cittadini e, dall'altra, per garantire la sostenibilità del sistema. La gestione del rischio clinico indica quell'insieme di attività volte a identificare, valutare ed eliminare i rischi attuali e potenziali all'interno delle strutture sanitarie al fine di assicurare qualità e sicurezza alle prestazioni assistenziali erogate. In questo scenario, l'Azienda sanitaria deve promuovere un approccio proattivo al risk management, ovvero fare prevenzione. Ma come? Rendendo concrete le indicazioni specificate nella legge, adottando una serie di procedure e percorsi diagnostico terapeutici volti a migliorare la gestione del paziente. Punto di partenza di questo percorso deve essere la fotografia del rischio al fine di individuare la situazione attuale e avviare la ricerca delle cause. In particolare, si deve procedere all'attribuzione dei ruoli previsti dalla legge. Ad esempio:

- Istituzione del Garante della trasparenza;
- Trasmissione dati del contenzioso all'Osservatorio regionale per l'invio a quello nazionale;
- Ottimizzazione del sistema assicurativo o risarcitorio diretto a seconda del setting.

È utile ricordare che il Risk Management nasce con una forte valenza-motivazione di tipo economico che può e deve essere tenuta presente come elemento di forza e di debolezza di questa tecnologia. Integrandola con motivazioni più "proprie" dei professionisti sanitari, di tipo etico e deontologico. Una gestione ideale di percorsi assistenziali si raggiunge con la partecipazione di tutti, maggiormente degli stessi operatori che hanno tutto l'interesse a tutelare

la propria professionalità. La buona sinergia interprofessionale e plurispecialistica tra i professionisti porta inevitabilmente ad una ottimale conduzione della gestione.

SISTEMA SANITARIO E BIG DATA

Con l'avanzamento della scienza nella tecnologia di rete, il mondo è entrato nell'era dei Big Data, cioè una raccolta di dati così estesa in termini da richiedere tecnologie e metodi analitici specifici per l'estrazione di valore o conoscenza. Il termine è utilizzato in riferimento alla capacità (propria della scienza dei dati) di analizzare ovvero estrapolare e mettere in relazione un'enorme mole di dati eterogenei, strutturati e non strutturati, allo scopo di scoprire i legami tra fenomeni diversi (ad esempio correlazioni) e prevedere quelli futuri. In particolare, negli ultimi anni, i continui sviluppi in campo medico hanno permesso di esplorare settori quali raccolta, analisi e visualizzazione dei dati. Infatti, nonostante ad oggi pochissimi lavori forniscano un'indagine completa sul monitoraggio della salute con particolare riferimento alle malattie croniche, l'avvento dei Big Data ha creato una crescita rapida ed espansiva delle informazioni medicali.

Come è noto, i big data, compresi quelli di natura medica, contengono 4 V: volume, velocità, varietà e veridicità. La velocità dei big data medici è incredibile, con i dati di monitoraggio della salute generati ogni secondo. Il dominio medico contiene varietà provenienti da molte potenziali fonti, ad esempio la cartella clinica digitale, la risonanza magnetica, la tomografia computerizzata, i dati di monitoraggio della salute e i dati del genoma. Nonostante ciò i dati medici potrebbero essere incompleti, di parte o addirittura pieni di rumore, impedendo le intuizioni necessarie.

L'analisi dei dati si compone di:

- preelaborazione,
- modellazione,
- visualizzazione

I big data medici sono utilizzati principalmente nei dati clinici, nel monitoraggio e nell'allerta precoce di malattie croniche, attività quotidiane e rilevazione e raccolta di indici di caratteristiche fisiche.

Nella pre-elaborazione medica è necessario aggiungere, trasformare e caricare (ETL – Extract, Transform, Load) tutte le informazioni, integrare fonti multidata e unificare i modelli. Gli algoritmi e gli strumenti tipici basati su piattaforme di big data esistenti sono progettati principalmente per rendere l'analisi più comoda ed efficace, rendendo le informazioni accessibili e ripetibili.

La visualizzazione medica di big data include analisi di informazioni, tecniche di interazione e architetture, di modellazione, metodi multi-risoluzione, algoritmi ed è lo strumento più efficace quando si tratta di dati medici complessi e di crescenti esigenze mediche.

Con una crescita esponenziale delle informazioni a disposizione, la necessità principale delle aziende è di sfruttare al meglio ed applicare in modo ponderato più tecnologie, selezionare attentamente i dati chiave per indagini specifiche e personalizzate. Di fronte a costi insostenibili e enormi quantità di dati sottoutilizzati, l'assistenza sanitaria in particolare, necessita di pratiche, ricerche e strumenti più efficienti per sfruttare appieno i vantaggi dei dati relativi al settore. Chawla e Davis (9) hanno adottato un approccio basato sui big data rispetto all'assistenza sanitaria personalizzata dimostrandone la sua applicabilità ai risultati centrati sul paziente, un uso significativo e la riduzione dei tassi di riammissione.

Per fornire sia un servizio di assistenza sanitaria che un ambiente più idonei, Zhang et al. (10) ha proposto un sistema cyber-fisico incentrato sul paziente, chiamato Health-CPS. Questo sistema consiste in un livello di raccolta dati con un unico valore standard. Tali risultati hanno mostrato che le tecnologie del cloud e dei big data possono essere utilizzate per migliorare le prestazioni dei sistemi sanitari come mostrato anche da Duschka et al. (11) che ha descritto la nuova classe di piani ricorsivi di domanda-risposta.

Un problema comune che le organizzazioni affrontano è come raccogliere dati da più origini, in più formati, e spostarli in uno o più archivi dati. La destinazione può essere costituita da un archivio dati diverso rispetto alle informazioni di partenza: spesso il formato è diverso oppure i dati devono essere modellati o puliti prima del caricamento nella destinazione finale. Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi strumenti, servizi e processi per far fronte a queste problematiche. Indipendentemente dal processo usato, la necessità comune è quella di coordinare le attività e applicare un certo livello di trasformazione dei dati all'interno della pipeline.

Gli strumenti ETL in campo medico sono i principali processi software responsabili dell'estrazione di dati da diverse fonti, della loro personalizzazione e inserimento in un sistema

di Data Warehouse. Le tre lettere sono le iniziali dei tre termini in lingua inglese Extract, Transform, Load. Con questi tre termini si fa riferimento alle tre funzioni che caratterizzano tali processi, vale a dire: l'estrazione, la trasformazione e il caricamento di set di dati nell'ambito di un sistema di Data Warehouse.

- Extract: I set di dati vengono estratti tramite l'accesso a database più o meno strutturati o a piattaforme informatiche gestionali.
- Transform: I dati estratti tramite procedure ETL vengono, poi, elaborati per essere trasformati in dati consolidati, utili alle analisi del Data Warehouse (DWH): selezioni, normalizzazioni, accoppiamenti, mantenendo sempre la granularità dei dati.
- Load: Al termine dell'operazione di trasformazione, i dati vengono caricati nei sistemi di sintesi come il DWH o i Data Mart.

Kimball e Caserta (12) hanno introdotto una serie di toolkit di dati ETL, in grado di gestire il processo ETL in tempo reale.

MEDICAL MULTIDATA SOURCE INTEGRATION

L'integrazione di informazioni multidata mediche comporta la combinazione di dati che risiedono in diverse fonti, comprese le malattie croniche e le fonti di dati di monitoraggio della salute fornendo agli utenti una visione unificata. Questo processo diventa significativo in varie situazioni, che includono ambiti medici e scientifici. L'integrazione dei dati assume una crescente frequenza quando aumenta il volume e la necessità di condividere i dati esistenti. Catley e Frise (13) hanno esplorato l'uso dell'XML e del linguaggio dello schema associato per migliorare la condivisione dei dati medici. XML consente la portabilità dei dati e raggiungerà il suo pieno potenziale quando la comunità medica svilupperà una base standardizzata per il contenuto degli schemi medici condividendoli in archivi riconosciuti. Sfruttando il potenziale di standardizzazione di XML e progettando un'infrastruttura di informazioni mediche conforme agli standard è così consentita una perfetta integrazione di tutti gli strumenti di supporto alle decisioni cliniche.

La maggior parte delle applicazioni comporta la combinazione di interazioni informative e transazionali.

- Le interazioni informative implicano l'integrazione di parti discrete di dati che sono potenzialmente presenti in più fonti, tra cui malattie croniche e monitoraggio della salute, e potenzialmente in più formati di dati.
- Le interazioni transazionali comportano invece la scelta di un unico dato e la sua applicazione alle varie categorie sottostanti. Ciò comporta il coordinamento di un processo aziendale attraverso un flusso di lavoro formale o informale, la gestione di processi di lunga durata, la gestione delle interazioni umane e la gestione delle applicazioni.

Un sistema di integrazione dei dati fornisce l'accesso a una moltitudine di fonti di dati attraverso un unico schema mediato. Alla base della costruzione di tali sistemi vi è la laboriosa costruzione manuale di mappature semantiche tra gli schemi di origine e lo schema mediato. In sintesi, Doan et al. (14) descrivono le fonti di apprendimento (LSD) tramite un sistema che impiega ed estende le attuali tecniche automatiche per trovare determinate mappature: l'LSD chiede innanzitutto all'utente di fornire i mapping semantici per un piccolo set di origini dati e quindi utilizza questi mapping insieme alle origini per formare un set di studenti. Ogni studente sfrutta un diverso tipo di informazione negli schemi di origine o nei propri dati.

GESTIONE DEI DATI SANITARI: L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE AL SERVIZIO DELLA SANITÀ E TRATTAMENTO DEI DATI

I big data stanno trasformando l'assistenza sanitaria, le imprese e, in ultima analisi, la società stessa, poiché la sanità elettronica diventa uno dei principali fattori trainanti dei più moderni processi di innovazione. Liu e Park (15) hanno studiato l'applicabilità dei big data nel dominio del servizio di e-health spiegando perché le tecnologie esistenti per i big data non possono essere semplicemente applicate direttamente ai servizi di sanità elettronica. Le applicazioni scientifiche sanitarie richiedono l'implementazione di centinaia di sensori interconnessi per monitorare lo stato di salute di un host. Augustine (16) ha analizzato e rivelato i vantaggi dell'analisi dei big data e di Hadoop nelle applicazioni della sanità, in cui il flusso di dati da e verso ha un volume enorme. I paesi in via di sviluppo, come l'India con enormi popolazioni, affrontano vari problemi nel campo dell'assistenza sanitaria per quanto riguarda le spese, il soddisfacimento delle esigenze delle persone economicamente svantaggiate, l'accesso agli ospedali e la ricerca nel campo della medicina, specialmente nel periodo di diffusione delle epidemie.

Con il crescente volume di informazioni raccolte tramite i sistemi di monitoraggio dei pazienti, i medici sono sempre più sotto pressione per prendere decisioni analitiche sofisticate che sfruttano i vari tipi di dati raccolti per paziente. Archenaa e Anita (17) hanno fornito informazioni su come utilizzare Apache Spark per eseguire analisi predittive con i dati sanitari. Grandi quantità di dati, quali note del medico, prescrizione medica e rapporti di laboratorio e di scansione generati dal settore sanitario, sono inutili fino a quando non esiste un metodo adeguato per elaborare questi dati in modo interattivo in tempo reale. Pita et al. (18) ha incentrato il suo lavoro sul sistema sanitario pubblico brasiliano e su grandi banche dati del ministero della Sanità e del ministero dello Sviluppo sociale e della riduzione della fame presentando il loro approccio basato su Spark all'elaborazione dei dati e il collegamento probabilistico dei record di tali database.

Rathore et al. (19) ha proposto un sistema di risposta alle emergenze mediche in tempo reale che coinvolge sensori basati sull'IoT distribuiti sul corpo umano. I dati raccolti da milioni di sensori collegati al corpo vengono inoltrati a un edificio intelligente per l'elaborazione e l'esecuzione delle azioni necessarie utilizzando varie unità. I risultati hanno mostrato che il sistema proposto è in grado di elaborare in modo efficiente i dati sensoriali della rete wireless (WBAN) da milioni di utenti al fine di eseguire risposte in tempo reale in caso di emergenza.

La maggior parte degli ospedali oggi sta affrontando il problema dei big data, in quanto generano e archiviano petabyte di cartelle cliniche dei pazienti, la maggior parte delle quali sono sotto forma di imaging medico. Analizzare così grandi quantità di dati di imaging biomedico per consentire la scoperta e guidare i medici nella cura personalizzata è un focus importante degli algoritmi di data mining e machine learning sviluppati per l'informatica biomedica. Neshatpour et al. (20) ha introdotto un metodo di accelerazione hardware scalabile ed efficiente utilizzando array di gate programmabili sul campo di materie prime a basso costo che sono interfacciati con un'architettura server attraverso un'interfaccia ad alta velocità. I risultati hanno mostrato una promettente accelerazione del kernel fino a 27 volte per set di dati di immagini di grandi dimensioni. Ciò si traduce in una velocità di 7,8 e 1,8 volte in una end-to-end Hadoop MapReduce l'implementazione degli algoritmi di filtraggio K-mean e Laplacian, rispettivamente. Idris et al.(21) ha proposto l'HDFS (Hadoop Distributed File System) come piattaforma di convergenza e ha utilizzato le soluzioni No-SQL di Hadoop per creare un magazzino per l'accesso in tempo reale ai dati delle applicazioni. Hanno gestito i dati clinici, personalizzati e di feedback degli utenti per fornire una piattaforma di monitoraggio clinico, fisico, sociale e della salute mentale. Il loro sistema prototipo ha integrato con successo varie piattaforme tecnologiche e ha fornito il sistema di monitoraggio sanitario centralizzato.

I big data possono svolgere un ruolo importante nel determinare le relazioni causali nei sintomi dei pazienti, prevedere i rischi di insorgenza o recidiva della malattia e migliorare la qualità delle cure primarie. L'utilizzo di revisioni sistematiche per creare i risultati della classificazione per i big data sanitari (22) ha mostrato che i dati sono stati suddivisi in quattro grandi categorie: gestione, attuazione decisioni cliniche, comportamento del consumatore e servizi di supporto. Due esempi ben noti dell'utilizzo dei big data nella salute sono Google Trend e HealthMap. Da un'analisi generale dello stato medico (23), è stato scoperto che i progressi tecnologici rendono più semplice la raccolta e l'analisi delle informazioni sui dati dei pazienti da più fonti, poiché i dati dei singoli pazienti possono provenire da diversi pagatori, ospedali, laboratori e studi medici. Digitalizzando, consolidando e utilizzando efficacemente i big data, si potrebbero ottenere benefici significativi dall'organizzazione di uffici per singoli medici e di strutture sanitarie multiple a reti ospedaliere su larga scala e ai fornitori di assistenza responsabili delle strutture di cura (24). Un sondaggio di IBM (Armonk, New York, USA) ha scoperto che l'analisi dei big data aiuterà l'assistenza sanitaria in molti modi, come medicina basata sull'evidenza, analisi genomica, analisi delle frodi preliminari, monitoraggio remoto / dispositivo e analisi dei file dei pazienti (25). I big data aiutano a ridurre le procedure cliniche, la ricerca e lo sviluppo,

i rifiuti della salute pubblica e le inefficienze. I dati raccolti da sensori e smartphone identificano i singoli fattori di rischio (26).

PATOLOGIE CRONICHE

Le malattie croniche costituiscono la principale causa di decesso in tutto il mondo. Il 54% dei 56,9 milioni di decessi del 2016 (27) risulta dovuto a questo vasto gruppo di patologie, accomunate da fattori di rischio, determinanti di salute e opportunità di intervento. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce malattie croniche tutte quelle patologie che presentano una o più delle seguenti caratteristiche:

- permanenza;
- causa di invalidità residua;
- causa di alterazioni cliniche non reversibili;
- necessità di un percorso assistenziale specifico per il paziente sia in termini di riabilitazione che di osservazione o cura (28).

Sebbene richiedano anche decenni prima di manifestarsi clinicamente, in generale, sono malattie che hanno origine in età giovanile. Dato il lungo decorso, necessitano di un'assistenza a lungo termine, ma, allo stesso tempo, presentano diverse opportunità di prevenzione.

Le patologie croniche sono un ampio gruppo di malattie, che comprende le cardiopatie, il cancro, il diabete e le malattie respiratorie croniche. Ci sono poi anche le malattie mentali, i disturbi muscolo-scheletrici e dell'apparato gastrointestinale, i difetti della vista e dell'udito, le malattie genetiche.

Alla base delle principali malattie croniche ci sono fattori di rischio comuni e modificabili, come alimentazione poco sana, consumo di tabacco, abuso di alcol, mancanza di attività fisica che generano quelli che vengono definiti “fattori di rischio intermedi”, ovvero l'ipertensione, la glicemia elevata, l'eccesso di colesterolo e l'obesità. Ci sono poi fattori di rischio che non si possono modificare, come l'età o la predisposizione genetica.

Le patologie croniche, però, sono legate anche a determinanti impliciti, spesso definiti come “cause delle cause”, un riflesso delle forze all'origine delle modifiche sociali, economiche e culturali: la globalizzazione, l'urbanizzazione, l'invecchiamento progressivo della popolazione, le politiche ambientali, la povertà (**Fig. 1**).

Cause delle malattie croniche



Fonte: Oms

Fig.1: Principali cause delle patologie croniche [Fonte OMS]

La gestione delle malattie croniche richiede spesso un piano di assistenza a lungo termine che permetta di gestire in maniera specifica ciascuna delle patologie e, al contempo, la completa aderenza da parte del Sistema Sanitario a tale piano, è fondamentale per raggiungere buoni risultati per quello che riguarda sia la qualità della vita sia la gestione delle stesse patologie da un punto di vista economico (29).

Infatti, l'OMS ha recentemente osservato che "l'aumento dell'aderenza può avere un effetto maggiore sulla salute rispetto al miglioramento della terapia medica specifica" (30).

In questo scenario, la lotta alle malattie croniche rappresenta una priorità per la salute pubblica: da qui la necessità di investire nella prevenzione e nel controllo di queste malattie, da una parte riducendo i fattori di rischio a livello individuale, dall'altra agendo in maniera interdisciplinare e integrata per rimuovere le cause delle cause.

Secondo i dati ISTAT 2016, queste sono le malattie o condizioni croniche più diffuse: l'ipertensione (17,4%), l'artrosi/artrite (15,9%), le malattie allergiche (10,7%), l'osteoporosi (7,6%), la bronchite cronica e l'asma bronchiale (5,8%), il [diabete](#) (5,3%) (31).

IL “GAINING HEALTH”: LA STRATEGIA EUROPEA PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE CRONICHE

A dimostrazione che sulle cronicità si può agire e incidere c'è il fatto che, stando ai dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, sulla loro diffusione pesano il genere, le differenze socioeconomiche e culturali e il territorio in cui si nasce o si vive. Le donne sono le più colpite (il 42,6% a fronte del 37% degli uomini), e quando si guarda alla multicronicità il divario aumenta: il 25% delle donne contro il 17,0% degli uomini (31). Le persone con il livello di istruzione più basso soffrono, inoltre, molto più frequentemente di patologie croniche, rispetto al resto della popolazione, con un divario crescente all'aumentare del titolo di studio conseguito. Nel 2017, nella classe di età 45-64 anni (quella in cui insorge la maggior parte della cronicità), le persone con la licenza elementare o nessun titolo di studio con almeno una patologia cronica era pari al 56%, scendeva al 46,1% tra coloro che hanno un diploma e al 41,3% tra quelli che possiedono almeno una laurea (32). Infine, il tema geografico: la prevalenza più elevata di almeno una malattia cronica si registra in Liguria con il 45,1% della popolazione mentre in Calabria c'è la quota più elevata di malati di diabete, ipertensione e disturbi nervosi. Il Molise spicca invece per la prevalenza maggiore di malati di cuore, il 5,6% della popolazione, la Liguria per la significativa presenza di malati di artrosi/artriti, il 22,6%, e la Sardegna per la quota maggiore di malati di osteoporosi, il 10,4%, infine la Basilicata si distingue per la prevalenza più alta di malati di ulcera gastrica o duodenale e bronchite cronica. La zona con la più bassa incidenza di patologie croniche è la Provincia Autonoma di Bolzano (32).

La prevenzione e la promozione di stili di vita sani è l'arma più valida per combattere le malattie croniche. Tutti possono ridurre in modo significativo il rischio di sviluppare queste malattie semplicemente adottando abitudini salutari, in particolare evitando il fumo, avendo un'alimentazione corretta, limitando il consumo di alcol e svolgendo attività fisica regolare.

L'obiettivo che si è proposto l'OMS è di salvare 36 milioni di vite nei prossimi dieci anni, con un rapporto sulla prevenzione delle malattie croniche. Un documento dettagliato, che illustra come cancro, diabete e malattie cardiovascolari uccidano milioni di persone ogni anno, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, incidendo negativamente anche sulle economie e le capacità di sviluppo.

Il “Gaining health” è una strategia europea messa appunto dall'OMS, per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche che in Italia corrisponde ad una versione elaborata dal

Ministero della Salute nel 2006. Il sistema sanitario italiano è più concentrato sulle malattie acute, che richiedono un intervento rapido e puntuale. Per le patologie croniche serve invece un modello di assistenza diverso, che sposti le risorse sul territorio, per evitare non solo che le persone si ammalino, ma anche che chi è già malato vada incontro a ricadute, aggravamenti e disabilità.

Le istituzioni devono quindi impegnarsi, attraverso politiche e strategie mirate: l'obiettivo è ridurre l'impatto delle malattie croniche, portando qualità e aspettative di vita a livelli accettabili in Italia e in tutti gli altri Paesi europei. A tal fine, la strategia propone una struttura d'intervento per supportare i Paesi nella risposta alle malattie croniche attraverso sei punti chiave:

- la prevenzione è efficace quanto più è duratura e va considerata un vero e proprio investimento in salute e sviluppo;
- la società dovrebbe offrire un contesto ambientale che faciliti le scelte più salutari;
- i servizi sanitari dovrebbero adattarsi a questo obiettivo, affrontando l'attuale carico di malattia e aumentando le opportunità di promozione della salute;
- le persone dovrebbero essere messe nelle condizioni di promuovere la propria salute, di interagire con i servizi sanitari ed essere parte attiva della gestione delle malattie;
- per garantire il diritto alla salute è fondamentale che tutti abbiano accesso alla promozione della salute e alla prevenzione;
- a qualsiasi livello, i governi hanno la responsabilità di proporre politiche di intervento all'insegna della salute e di assicurare un'azione integrata in tutti i settori (33).

Questi punti guidano un piano d'azione che sia incentrato da una parte su come agire sui fattori modificabili di malattia, disabilità e morte prematura, dall'altra su come migliorare lo stato di salute e la qualità della vita degli individui già malati. Infatti, un approccio a tutto tondo come il *Gaining Health* si propone di essere, richiede programmi di promozione della salute e prevenzione delle malattie a livello di popolazione, agisce direttamente su gruppi e individui ad alto rischio, ottimizza la copertura della popolazione con trattamenti e cure efficaci, integrando in modo sistematico politiche di intervento e azioni per ridurre le disuguaglianze nell'accesso alla salute. Tutto ciò richiede di agire in modo integrato e intersettoriale sui fattori di rischio e sui relativi determinanti di salute e di rafforzare i sistemi sanitari per migliorare la prevenzione e il controllo delle malattie croniche (33).

Per aiutare gli Stati membri a rivedere e rafforzare la prevenzione e il controllo delle malattie croniche è stato proposto un quadro di riferimento che aiuta a definire come organizzare l'azione e come sfruttare gli interventi già in atto. Tale piano è tratto da due importantissimi programmi già esistenti, la Carta di Bangkok per la promozione della salute in un mondo globalizzato e il programma dell'Oms sui sistemi sanitari (**Fig.2**).

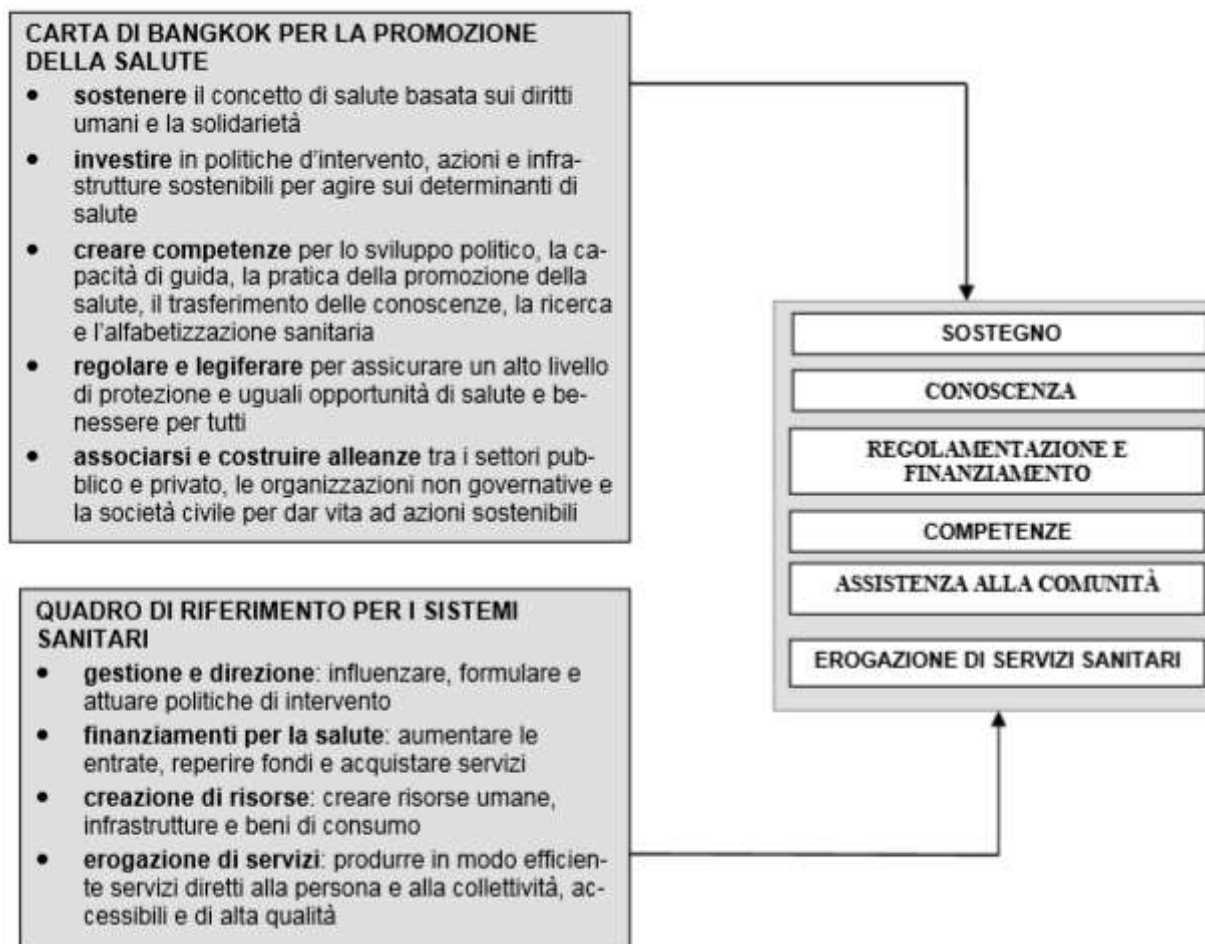


Fig. 2: Quadro di riferimento (33)

Questa strategia dà agli Stati membri l'opportunità di riunire in un unico programma coerente e capace di rinforzare mutualmente gli interventi già avviati. Con questa nuova politica sociale e sanitaria comune, l'OMS Europa focalizza la sua attenzione sui determinanti sociali della salute e sulle relative equità ponendoli al centro della propria agenda. Sono necessarie alleanze tra forze diverse e azioni sinergiche al fine di influire sui determinanti socioeconomici e ambientali delle malattie croniche, per dare maggior credibilità ai programmi di prevenzione

promossi dalle istituzioni, per consolidare il rapporto tra queste ultime e i cittadini, per assicurare un'informazione univoca e completa.

Poiché la maggior parte degli interventi efficaci di contrasto ai fattori di rischio e di promozione di comportamenti salutarì sono esterni alla capacità di intervento del Servizio sanitario nazionale, il programma Guadagnare Salute punta sulla collaborazione tra i vari Ministeri e sull'avvio di una "politica delle alleanze" tra soggetti portatori di interesse e settori diversi della società (Amministrazioni locali, organizzazioni, enti, associazioni, istituzioni, ecc). Pertanto, il programma Guadagnare Salute risulta essere un vero e proprio investimento per il futuro dal momento che le spese in campo sociosanitario non possono essere viste soltanto come "costi da contenere", bensì come investimenti a medio lungo termine.

Con la tecnologia di elaborazione dei big data, tutte le tecnologie relative alle malattie croniche vengono estratte, convertite, caricate e archiviate in HDFS. Quindi, vengono utilizzati algoritmi diversi per facilitare l'analisi dei dati per ottenere risultati di analisi più intelligenti e più preziosi e, infine, applicare e promuovere queste conoscenze per una migliore gestione delle malattie croniche. L'asma è una delle malattie croniche più diffuse e costose negli Stati Uniti e non può essere curata, ma molti eventi avversi possono essere prevenuti attraverso l'uso appropriato di farmaci e la prevenzione di fattori scatenanti ambientali (34). Dopo aver studiato i dati del dipartimento di emergenza (DE), i dati di Twitter, i dati di Google e i dati dei sensori (35), Ram et al. ha introdotto un nuovo metodo per l'utilizzo di più fonti di dati per prevedere le visite ai dipartimenti di emergenza correlati all'asma in una particolare area basata su un ambiente quasi in tempo reale e sui dati dei social media, con una precisione di circa il 70%. I risultati potrebbero contribuire al monitoraggio della salute pubblica, alla preparazione della disfunzione erettile e all'intervento mirato del paziente (36). A causa dell'inquinamento ambientale, della mancanza di esercizio fisico, delle abitudini alimentari e di un ambiente chiuso, la prevalenza delle malattie croniche, in particolare le malattie cardiache, è aumentata notevolmente (37). Naseer et al. ha proposto un sistema di monitoraggio attivo della salute per i pazienti con malattie cardiache, attraverso il quale il sistema di e-health ha elaborato i dati in tempo reale raccolti dalla banda elettronica indossata per aiutare i pazienti a prendere le misure di iniziativa per prevenire anomalie e aiutare i medici a continuare a monitorare lo stato di salute del paziente. Un esempio di utilizzo del monitoraggio del database di popolazione per allertare potenziali pazienti, comportamenti e risultati ad alto rischio è il progetto UH eHealth-PHINEX (38) presso l'Università del Wisconsin, che ha sviluppato un framework per mappare i dati sull'asma e sul diabete provenienti da EHR in informazioni socioeconomiche trovato in uno scambio di dati sulla salute pubblica per aiutare a caratterizzare i modelli di malattia della comunità. Il monitoraggio consapevole del contesto è una tecnologia emergente che fornisce servizi sanitari personalizzati in tempo reale e una vasta gamma di applicazioni per big data. Forkan et al. (39) proposto BDCaM, un quadro generale per la medicina personalizzata; ha utilizzato la scoperta basata sulla conoscenza e analizzato i dati generati in un sistema AAL per consentire ai sistemi sensibili al contesto di adattare il proprio comportamento in fase di esecuzione e, quindi, applicarlo nel processo decisionale consapevole del contesto. Attraverso 1) estrarre il costrutto dal quadro teorico, 2) utilizzare metodi qualitativi per estrarre il costrutto dai dati dell'intervista, 3) astrazione della costruzione e della modellazione di HITAM-II e

interviste approfondite con studenti universitari che si auto-monitorano, sonno e dieta, Kim (40) ha illustrato che HITAM-II potrebbe descrivere con successo atteggiamenti attenti alla salute, intenzioni comportamentali e comportamenti da un'altra prospettiva.

La convergenza delle tecnologie ha contribuito all'emergere del life logging come attività principale (41). Con l'archiviazione dei computer a basso costo e la tecnologia di rilevamento avanzata, è in grado di rilevare in modo efficiente attività personali, posizioni e ambienti. Le persone possono registrare digitalmente la propria vita quotidiana in quantità variabili di dettagli per una varietà di scopi.

Il Sé quantitativo è un individuo che si auto-tiene traccia di qualsiasi tipo di informazione biologica, fisica, comportamentale o ambientale (42). Varie misure come peso, livelli di energia, umore, uso del tempo, qualità del sonno, ecc., Possono essere monitorate e analizzate. Al giorno d'oggi, sempre più dispositivi digitali con applicazioni associate sono disponibili per l'auto-tracking. Molti di questi dispositivi possono essere indossati sopra o vicino al corpo per misurare gli elementi della vita e delle attività quotidiane dell'utente e per generare dati che possono essere registrati e monitorati dall'utente. I dispositivi includono non solo fotocamere digitali, smartphone, tablet, orologi, bilance wireless e sfigmomanometri, ma anche nastri o patch indossabili con sensori incorporati, dispositivi a clip e gioielli che misurano le funzioni del corpo o spostano i dati in modalità wireless. Tra questi, molti dei dispositivi di posizionamento globale, giroscopi, altimetro e accelerometri forniscono la posizione spaziale e sono capaci di movimento quantizzato. Queste tecniche consentono agli auto-follower di raccogliere dati e altre variabili sulle loro emozioni, dieta, sogni, contatti sociali, postura, attività sessuale, chimica del sangue, frequenza cardiaca, temperatura corporea, schemi di esercizio, funzione cerebrale e alcool, caffè e tabacco consumo. Le persone usano sensori e smartphone per tracciare tutti gli aspetti dei comportamenti di salute e benessere, che possono essere importanti dispositivi di raccolta dati passivi e manuali. Chen et al. (43) ha progettato "abbigliamento intelligente" per il monitoraggio della salute sostenibile e raccolto una varietà di indicatori fisiologici umani discreti. I sistemi informatici indossabili rappresentano una delle aree più spinte utilizzate per trasformare i sistemi sanitari tradizionali in sistemi attivi in grado di monitorare e controllare continuamente la salute dei pazienti al fine di gestire le loro cure in una fase precoce. I nodi in grado di rilevare, elaborare e fornire uno o più segni vitali potrebbero essere perfettamente integrati in una rete wireless personale o corporea per il monitoraggio della salute, come un sensore elettrocardiogramma che può essere utilizzato per monitorare l'attività

cardiaca. Milenkovi et al. (44) ha discusso dei problemi di implementazione e descritto una rete di sensori prototipo di monitoraggio sanitario che utilizzava nodi di rete conformi agli standard prestabiliti e personalizzati in relazione alle esigenze del paziente.

PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI E MALATTIE CRONICHE (PDTA)

I percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) sono interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza per gruppi specifici di pazienti, attraverso il coordinamento e l'attuazione di attività standardizzate nei modi e nei tempi, da parte di un team multidisciplinare (da cui il termine anglosassone coniato dalla National Library of Medicine clinical pathway o integrated care pathway). In realtà la definizione completa di PDTA - fornita durante il Consensus Meeting del 2005 in Slovenia - li descrive come una metodologia mirata alla condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un i pazienti durante un periodo di tempo ben definito. Comunque, è corretto considerare i percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali in quest'ottica: per percorso s'intende sia l'iter del paziente, dal suo primo contatto con il Sistema Sanitario al trattamento terapeutico dopo la diagnosi, sia l'iter organizzativo, ovvero le fasi e le procedure di presa in carico del paziente svolte da parte dell'Azienda Sanitaria; per diagnostico, terapeutico e assistenziale si intende la presa in carico totale dell'assistito, insieme a tutti quegli interventi multiprofessionali e multidisciplinari che ne conseguono (45). Da diversi anni, i PDTA vengono utilizzati per migliorare qualità ed efficienza delle cure, ridurre la variabilità nelle stesse affinché siano appropriate al maggior numero di pazienti. Agire sull'appropriatezza degli interventi terapeutico-assistenziali, riorganizzando e standardizzando i processi di cura e monitorandone l'impatto non solo clinico, ma anche organizzativo ed economico, consentirà non solo di migliorare la qualità delle cure ma anche di affrontare il tema generale della limitatezza delle risorse attraverso una razionalizzazione della spesa. Secondo l'European Pathway Association (EPA) le caratteristiche fondanti dei PDTA includono:

1. La facilitazione della comunicazione, del coordinamento dei ruoli, e dell'attuazione consequenziale delle attività dei team multidisciplinari di assistenza, dei pazienti e delle loro famiglie;

2. La documentazione, il monitoraggio e la valutazione delle variazioni e degli outcome;
3. L'identificazione delle risorse appropriate.

I PDTA rappresentano, quindi, dei modelli specifici per un territorio che contestualizzano le Linee Guida rispetto all'organizzazione dell'Azienda Sanitaria e delle Regioni, tenendo conto in analisi delle risorse disponibili e garantendo i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Nell'ambito delle patologie croniche, i PDTA rappresentano lo strumento operativo per la presa in carico del paziente, rappresentando pertanto l'architrave del nuovo sistema assistenziale.

Come accennato prima, dietro l'acronimo PDTA dovrebbe esserci non solo il percorso "fisico" del paziente, ma anche la presa in carico dello stesso, assicurandogli interventi multidisciplinari per fare dialogare tutte le professionalità in modo da superare tutta una serie di problemi. Lo strumento PDTA ha come obiettivo eliminare la discontinuità del processo assistenziale, il superamento del concetto di singole prestazioni, il coordinamento tra le varie funzioni, l'integrazione dei servizi, l'eliminazione di ripetizioni che poi generano investimenti e risorse non necessarie.

Purtroppo, diversi PDTA in Italia hanno mancato nel passo di implementazione. Un modo per evitare questo spreco di risorse passa sicuramente dalla sensibilizzazione e istruzione dei pazienti al miglior utilizzo delle risorse sanitarie e dal coinvolgimento del potere politico in queste decisioni. Il primo obiettivo è stato garantire un percorso uniforme all'interno dell'ospedale per poi espandere questo percorso anche a livello territoriale (46).

E' bene specificare che i PDTA rappresentano la contestualizzazione di Linee Guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di un'azienda sanitaria e sono, pertanto, modelli locali che, in relazione alle risorse disponibili, consentono di fornire strumenti che permettano all'azienda sanitaria di delineare il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione. Ciò sottintende che per ciascuna patologia, sia essa una condizione cronica o una manifestazione acuta, troveremo difficilmente un PDTA assoluto da poter applicare in tutti i contesti, ma, sicuramente ciascuno dei modelli esistenti può rappresentare un buon punto di partenza da modellare alle esigenze territoriali di Regioni, ospedali o aziende.

IL DIABETE: EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

Il Diabete è un termine che identifica alcune patologie caratterizzate da poliuria (abbondante produzione di urina), polidipsia (abbondante ingestione di acqua) e polifagia (fame eccessiva), caratterizzate da un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue dovuta ad una carenza di insulina nell'organismo umano, ormone che ne regola l'omeostasi.

Esistono diverse forme di diabete e le principali sono:

- Diabete di tipo I (insulino-dipendente): generalmente insorge in età giovanile (<25 anni ca) ed è una malattia autoimmune con distruzione delle cellule β delle insule pancreatiche, grave insulino-deficienza e tendenza alla chetoacidosi; inoltre, il 90% dei casi si identificano processi autoimmuni (tipo 1A) mentre in meno del 10% dei casi l'eziologia e la patogenesi non sono note (idiopatico tipo 1B). La distruzione autoimmune delle cellule β -pancreatiche può avvenire in soggetti geneticamente suscettibili; questa suscettibilità è sicuramente poligenica e viene influenzata da geni situati nella regione del sistema maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC). Tuttavia i polimorfismi all'interno del complesso HLA sembrano rendere conto solo del 40-50% del rischio genetico di sviluppare questo tipo di diabete, per cui si ipotizza che un evento precipitante di natura ambientale (virale, tossica, dietetica, ecc.) o mutazionale sia necessario per iniziare il processo autoimmune. L'identificazione di tale evento risulta difficile poiché esso può precedere l'insorgenza del diabete di diversi anni.
- Diabete di tipo II (insulino-resistente): il pancreas non produce una quantità sufficiente di insulina, oppure l'insulina prodotta non agisce in modo corretto. In genere, si manifesta dopo i 30-40 anni, soprattutto in presenza di alcuni fattori di rischio tra cui il sovrappeso e la carenza di esercizio fisico. Molto spesso i pazienti affetti da questo tipo di diabete all'esordio, e spesso anche per tutta la vita, non richiedono terapia insulinica. Questa forma di diabete spesso non viene riconosciuta per anni in quanto l'iperglicemia è frequentemente asintomatica. Sebbene la specifica eziologia di questa forma di diabete non sia nota, il diabete di tipo II è caratterizzato da una forte predisposizione genetica; i geni principali responsabili di questo disordine non sono stati ancora identificati, ma è chiaro che la malattia è poligenica e multifattoriale. Tuttavia questa patologia non si sviluppa se alle aumentate richieste periferiche corrisponde un'adeguata secrezione di insulina. La ridotta capacità secretoria delle cellule β ha quindi un ruolo chiave nella patogenesi. D'altra parte, si ipotizza che possano essere alterati i meccanismi che regolano il trasporto e/o il metabolismo del glucosio nelle cellule β .

- **Diabete gestazionale:** è una condizione temporanea, che si verifica generalmente durante la seconda metà della gravidanza, quando l'insulina della donna è meno efficace. La resistenza insulinica è associata alle alterazioni metaboliche caratteristiche delle fasi finali della gravidanza e l'aumentato bisogno di insulina (dovuto ai fabbisogni metabolici del feto) può indurre intolleranza glucidica nella madre e, talora, diabete. Verso la fine della gravidanza l'insulino-resistenza aumenta e con essa i livelli di zuccheri e aminoacidi nel sangue. Questo sembra dovuto ad aumenti dei livelli di cortisolo e progesterone.

Le fonti ufficiali che forniscono dati circa la prevalenza del diabete provengono dai dati di monitoraggio annuale dello stato di salute della popolazione condotto dall'ISTAT e dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) (47) (48).

Alla fine degli anni '80 la prevalenza del diabete noto era pari al 2.5%. I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2015 indicano che il diabete interessa il 5,4% degli italiani, pari a oltre 3 milioni di persone. I valori standardizzati, che tengono conto del cambiamento nella composizione della popolazione italiana nel corso degli anni, indicano un incremento del tasso di prevalenza del 90% negli ultimi 13 anni (47).

Il diabete risulta più diffuso tra gli uomini (4,9% vs. 3,7% nelle donne) e tale differenza era stata già osservata in uno studio condotto nella regione Veneto fra il 2001 ed il 2004, che aveva evidenziato un aumento del tasso di prevalenza standardizzata dal 3.9% al 4.35% nei soggetti di genere maschile e dal 3.47% al 3.76% nel genere femminile (49).

Per quanto riguarda la diffusione del diabete per area geografica, secondo i dati ISTAT, la prevalenza è mediamente più alta nel Sud (6,5%), con un valore massimo registrato in Calabria, e più basso nel Centro (5,7%) e nel Nord (4,7%), con valore minimo stimato nella provincia autonoma di Bolzano. Tali differenze potrebbero dipendere dalla diversa composizione per età della popolazione nelle diverse aree geografiche. Secondo il rapporto nazionale PASSI 2013, la prevalenza riferita di diabete è maggiore nelle persone senza titolo di studio o con la sola licenza elementare (14%) e in quelle con maggiori difficoltà economiche (7%).

Per quanto riguarda l'incidenza del diabete, è possibile stimare che ogni anno si verifichino 5-7 nuovi casi di diabete tipo 2 ogni 1000 persone, senza significative differenze di genere (50). Relativamente al diabete tipo 1, i dati ottenuti dal registro di Torino (51) documentano

un'incidenza pari a 9.3/100000 soggetti/anno nel ventennio 1984-2004 in un'età compresa tra 0 e 29 anni.

La distribuzione geografica del tasso, come atteso, è risultata estremamente eterogenea. La Sardegna presenta il più elevato tasso di incidenza 55.6/100000/anno. Valori significativamente superiori rispetto a quello medio nazionale si registrano anche in Sicilia (18.7/100000/anno) e nelle Marche (18.4/100000/anno); al contrario, in Lombardia, Veneto, Toscana e Puglia si rilevano valori significativamente inferiori. Nel complesso, nell'area meridionale e insulare l'incidenza risulta più elevata rispetto al nord del Paese.

Discorso a parte viene fatto per il diabete gestazionale che è un'entità clinica difficilmente quantificabile dal punto di vista epidemiologico (52). In ogni caso, si stima che circa il 7% delle gravidanze sia complicato da diabete (53).

Innanzitutto, bisogna tener conto del fatto che spesso la diagnosi di diabete è preceduta da una fase asintomatica caratterizzata da una notevole variabilità fenotipica delle manifestazioni associate alla deregolazione dell'omeostasi glucidica. La presenza di iperglicemia a digiuno (IFG), la ridotta tolleranza glucidica (IGT) o la combinazione di entrambe queste condizioni costituiscono un insieme di categorie definite Alterazioni della Regolazione Glicemica (ARG) che dovrebbero essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche fattori associati allo sviluppo di complicanze sia macrovascolari che micro vascolari, spesso associate al diabete.

A differenza del diabete di tipo I che ha una differente eziologia (principalmente genetica ed immunologica), l'insorgenza del diabete mellito di tipo II è correlata alla presenza di fattori di rischio comportamentali, quali l'obesità e il sovrappeso, il fumo di tabacco, il consumo eccessivo di alcol, lo scarso consumo di frutta e verdura e la sedentarietà. Tali fattori, unitamente a ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, sono responsabili del 60% della perdita di anni di vita in buona salute in Europa e in Italia. Pertanto, il diabete di tipo 2 è in parte prevenibile modificando gli stili di vita dei soggetti a rischio.

Dal punto di vista della Sanità pubblica, quindi, oltre alla promozione di corretti stili di vita, anche la qualità organizzativa, l'efficienza dell'assistenza diabetologica e la gestione territoriale sono correlate con un miglior controllo della malattia. Di conseguenza, le strategie di intervento per la prevenzione e la gestione del diabete adottate in Italia nel corso degli ultimi anni sono

mirate, da un lato, a prevenirne o ritardarne l'insorgenza nell'ambito più generale della prevenzione primaria delle malattie croniche e, dall'altro, a diagnosticare precocemente la patologia, prendendo in carico le persone affette e indirizzandole verso efficienti percorsi terapeutico-assistenziali. Il Ministero della Salute è attore fondamentale di tali strategie attraverso Programmi e Piani nazionali, nonché progetti promossi dal proprio Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), organismo di coordinamento tra le Istituzioni sanitarie centrali e quelle regionali per le attività di sorveglianza e prevenzione oltre che di risposta alle emergenze, nato il 26 maggio 2004 con la legge n. 138.

Come già detto in precedenza, un ottimo punto di riferimento per l'approccio al paziente cronico è il Programma nazionale "Guadagnare Salute" nato per contrastare i quattro principali fattori di rischio di malattie croniche nel nostro Paese: scorretta alimentazione, inattività fisica, abuso di alcol e tabagismo. Guadagnare Salute mira ad agire sui fattori ambientali e sui determinanti socioeconomici che condizionano l'insorgenza delle malattie croniche, attraverso politiche intersettoriali, promuovendo interventi lungo tutto il corso della vita

Nel 2005 nasce il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) che supporta e monitora le azioni avviate a livello locale nelle aree ritenute prioritarie per il Paese. Nel corso degli ultimi anni, i PNP che si sono susseguiti hanno attivato specifiche iniziative rivolte a diversi livelli (scuola, luoghi di lavoro, nei luoghi del tempo libero) privilegiando gli interventi rivolti alle aree più sensibili.

Il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 affronta la problematica diabete nell'ambito più generale della prevenzione delle Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT). Anche in questo caso si punta sia sulla promozione della salute e dei corretti stili di vita della popolazione sia sulla diagnosi precoce delle patologie, mirata ad anticipare l'adeguata presa in carico dei pazienti e a prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze più gravi.

COMPLICANZE DEL DIABETE

Il diabete di tipo I è generalmente associato a complicanze di tipo acuto, in relazione alla carenza 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 II 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. Le più diffuse sono:

- retinopatia diabetica: è un danno a carico della retina, con perdita delle facoltà visive. Inoltre, le persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta.
- nefropatia diabetica: è una complicanza microvascolare dovuta ad 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 oltre il 50% delle morti per diabete.
- neuropatia diabetica: è una delle complicazioni più frequenti e può causare perdita di sensibilità, dolore di diversa intensità e danni agli arti, con necessità di amputazione nei casi più gravi.
- 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.

Le complicanze del diabete aumentano i costi assistenziali a causa del loro lungo decorso, associato al tipo di trattamento farmacologico antidiabete, in particolare con insulina.

GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO

Il diabete è una patologia estremamente complessa sia per il paziente affetto sia per chi se ne prende carico, in quanto i protagonisti di tale scenario sono professionisti differenti, i quali devono diagnosticarlo, monitorarlo e trattarlo tenendo conto di tutte le sue possibili sfaccettature (54) (**fig. 3**).

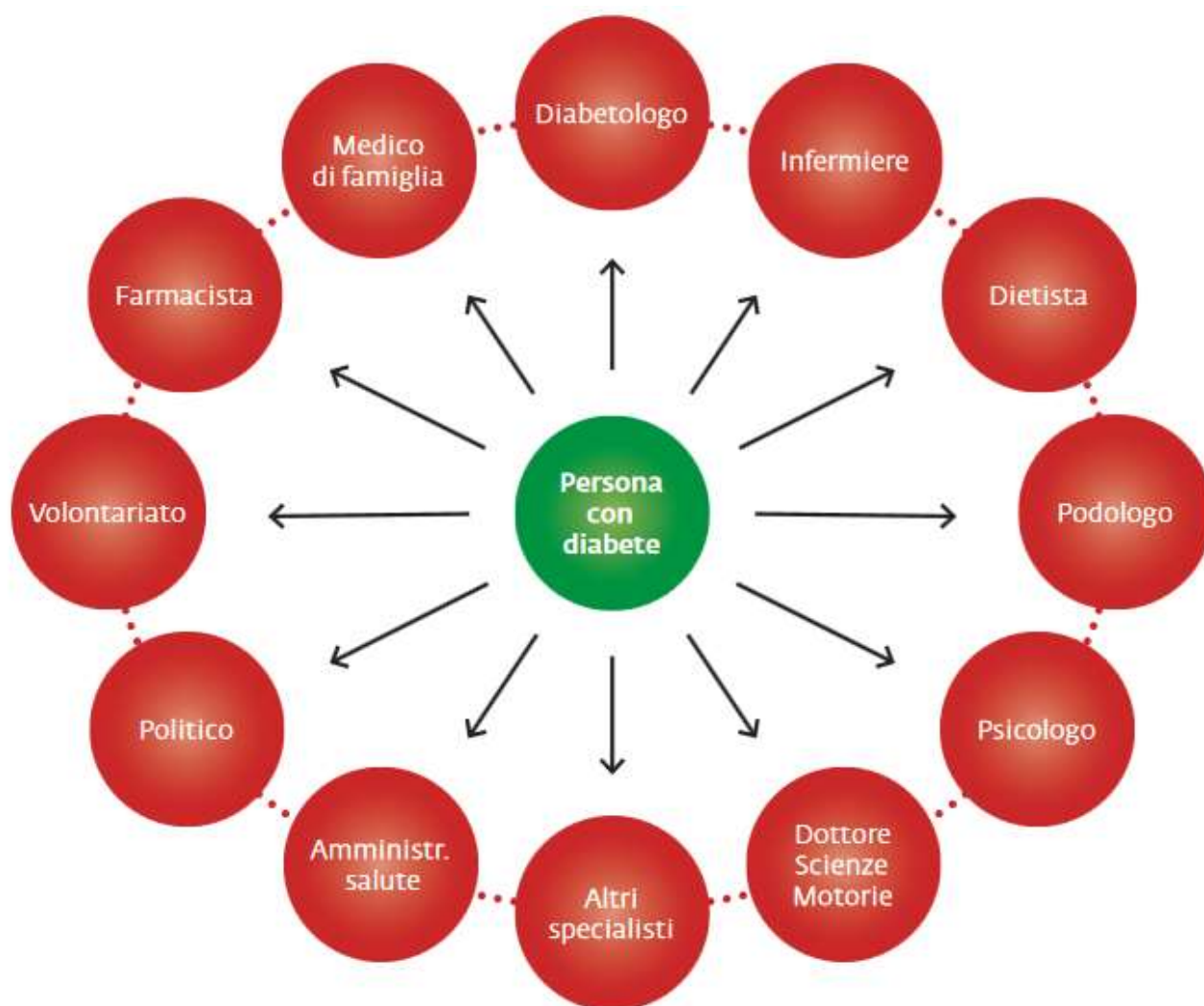


Fig. 3: La gestione del paziente diabetico

Essendo il diabete una patologia ad alta prevalenza e incidenza, considerate anche le complicanze associate, è indispensabile intervenire efficacemente in senso preventivo e terapeutico mediante l'applicazione di linee di indirizzo comuni.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, elaborati dalla Società Italiana di Diabetologia e dall'Associazione Medici Diabetologi, rappresentano il documento di riferimento per il diabete in Italia. Il documento contiene sia gli elementi necessari alla gestione clinica della malattia da parte degli operatori sanitari sia le linee di riferimento decisionali per la sfera politica, amministrativa e tecnica utili all'organizzazione del percorso assistenziale del paziente.

Il dossier raccoglie, infatti, diversi diversi capitoli suddivisi per aree tematiche che indicano come effettuare screening, diagnosi, terapia e follow-up delle varie forme di diabete. L'ultima versione (2018) (55) raccoglie tutte le variazioni che si sono susseguite negli ultimi anni, come ad esempio la rimodulazione degli obiettivi glicemici, le vaccinazioni, le nuove terapie e, soprattutto, le nuove tecnologie.

Proprio la tecnologia, infatti, ha un ruolo fondamentale nella gestione del diabetico, grazie alla diffusione di nuovi dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e per la microinfusione dell'insulina, caratterizzati da sistemi sempre più sofisticati.

Misurare la concentrazione di glucosio, infatti, è un elemento essenziale per il monitoraggio della terapia, consentendo di adeguare la posologia dei farmaci in maniera paziente-specifica. Gli strumenti in uso consentono di misurare in maniera continua il glucosio nel sangue, permettendo analisi sia in tempo reale sia retrospettive, mettendo in luce come l'alimentazione, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, responsabilizzando il paziente che acquisisce così un maggiore senso di fiducia nei confronti della terapia e di uno stile di vita più sano (55).

Gli standard 2018 tengono conto anche del diabete gestazionale. In questo caso, la tecnologia clinica ha sviluppato un sensore sottocutaneo basato su un metodo di rilevazione fluorescente non enzimatico (56), collegato con un trasmettitore esterno dotato di allarmi.

Inoltre, l'utilizzo di moderni sistemi di infusione insulinica, specie se associati ai sensori glicemici, hanno caratteristiche sempre più evolute le quali portano ad una terapia insulinica sempre più automatizzata.

Gli Standard di Cura, pertanto, risultano essere un punto di riferimento innovativo e attuale per la diabetologia italiana. Tali linee guida, infatti, tengono conto delle ultime evidenze scientifiche nonché delle difficoltà che spesso si riscontrano nel paziente diabetico per quello che riguarda la sua aderenza alla terapia. Sempre più evidenze mostrano come le popolazioni di pazienti che vengono costantemente monitorate e gestite dallo specialista diabetologo mostrino rilevanti benefici in termini di efficacia della terapia (55).

PDTA DEL DIABETE DI TIPO I

Il diabete di tipo I colpisce una fetta ristretta della popolazione rispetto al tipo II, ma poiché richiede un'assistenza e uno specifico approccio terapeutico sino dalla giovane età, il paziente fa riferimento spesso all'assistenza sanitaria sia per la sua condizione cronica sia per l'insorgenza di eventi acuti.

Il PDTA è rivolto al paziente che ha compiuto il 18° anno di età ed ha l'obiettivo di diffondere comportamenti condivisi al fine di fornire in primo luogo al paziente ed alla sua famiglia un immediato intervento diagnostico-terapeutico, impegnandosi anche nella sensibilizzazione dei professionisti al riconoscimento dei primi sintomi. È necessario, inoltre, garantire un programma di istruzione del paziente diabetico per controllare autonomamente la patologia, non trascurando l'aspetto psicologico, utile all'inserimento dello stesso nel normale contesto sociale (57).

Nella maggior parte dei casi, il paziente inizia il suo percorso presso il Medico di Medicina Generale, per cui, la prima fase di attuazione di un programma univoco ed efficiente da un punto di vista assistenziale è sicuramente diretto a sensibilizzare questa figura. Infatti, egli ha il compito di screenare la popolazione a rischio e monitorare i pazienti che abbiano una ridotta tolleranza al glucosio ed un'alterata glicemia a digiuno. Il medico generale deve, inoltre, essere in grado di monitorare gli effetti collaterali della terapia e consigliare al paziente i centri specializzati per la gestione di un più corretto approccio terapeutico (58).

Dopo la diagnosi, il team che garantisce una continuità terapeutica e di follow up per i primi 12 mesi è costituito da medico, infermiere, dietista, psicologo (59). Il PDTA può essere erogato in due fasi. Nella prima sono previsti dai 4 ai 6 accessi nelle prime 6 settimane con lo scopo di trattare lo scompenso glucidico attraverso una prima impostazione della terapia insulinica, con eventuale ricovero del paziente in presenza di chetoacidosi. Questa prima fase prevede anche l'effettuazione di esami ematochimici (emoglobina glicosilata - HbA1C, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo non HDL, trigliceridi, Microalbuminuria, creatinina sierica).

La seconda fase consta di un numero variabile di accessi nel corso dei 12 mesi successivi a seconda delle esigenze del paziente, utili alla stabilizzazione metabolica del soggetto e all'ottimizzazione della terapia (59).

Il follow up del paziente diabetico di tipo I segue l'andamento della terapia farmacologica e imposta di volta in volta una terapia educativa per prevenire l'insorgenza di complicanze

acute o croniche. Le modalità di realizzazione prevedono visite ambulatoriali con indagini e visite specifiche, ossia:

- Misurazione Pressione Arteriosa e peso ogni 3 mesi;
- Annualmente visita con dietista;
- Annualmente valutazione della perdita della sensibilità pressoria;
- Se necessario possono inoltre essere previsti interventi dello psicologo;

A ciò si aggiungono esami ematochimici (ogni 3-4 mesi HbA1C e annualmente colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo non HDL, trigliceridi) ed esami strumentali che annualmente monitorano eventuali complicanze (ECG, ecodoppler, etc.) (60).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, questo ha senso per i pazienti di tipo I se è costante l'autocontrollo della glicemia e se si accompagna ad un sano stile di vita. Il trattamento insulinico è necessario per tutti i pazienti affetti e deve idealmente mimare la funzione della cellula beta, utilizzando 2 tipi di insulina per soddisfare le esigenze basali e post-prandiali.

Lo schema di terapia di scelta è il basal-bolus che è possibile attuare con multiple iniezioni sottocute oppure con microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili oltre all'insulina umana regolare e isofano (anche denominata NPH) tre tipi di analoghi a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisine) e cinque analoghi a lunga durata d'azione (glargine, detemir, insulina lispro protamina (ILPS), degludec e glargine biosimilare LY2963016). Lo schema consiste di quattro somministrazioni con insulina ad azione rapida a colazione, pranzo e cena e una somministrazione di insulina ad azione lenta preferibilmente la sera prima di cena (61).

Non dimentichiamo che ogni specialista diabetologo deve tenere presente delle evidenze cliniche quando sceglie di assegnare una terapia: innanzitutto, come già detto più volte, uno stretto controllo della glicemia è fondamentale perchè riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica (62)

PDTA DEL DIABETE DI TIPO II

Il diabete di tipo 2 è una malattia inizialmente silente, infatti, gli affetti sono generalmente gli over 65. E' comunque una patologia potenzialmente grave in quanto si accompagna a differenti complicanze, invalidità e, a volte, morte. Gli specialisti diabetologi vedono costantemente aumentare il numero dei pazienti e, spesso, reagiscono aumentando i controlli e, inevitabilmente, i tempi di attesa delle prestazioni. Fortunatamente, però, è possibile disporre

di efficaci linee guida che possono essere applicate al fine di implementare un percorso quanto più standardizzato possibile e, soprattutto, che tenga conto delle esigenze del singolo individuo.

Come spesso accade, la diagnosi di diabete di tipo II è a carico del Medico di Medicina Generale. Attualmente, l'HbA1c è il criterio diagnostico preferito insieme alla valutazione della glicemia superiore a 126 mg/dl (63).

Superata la prima fase diagnostica, vi è quella sicuramente più complessa, perché il medico specialista nella decisione della terapia deve tenere conto di attenzioni aggiuntive per questo tipo di paziente. Gli approfondimenti da effettuare sono relativi per prima cosa alla durata della malattia e alle modalità di individuazione della stessa; è necessario poi che il medico sia in grado di comprendere attraverso la storia clinica del soggetto quanto è compliant alla terapia ed uno stile di vita sano. Ovviamente, un punto fondamentale è anche riconoscere eventuali complicanze come episodi ipoglicemici, comorbidità e il rischio di sviluppare patologie aggiuntive (problemi cardiovascolari, retinopatie, nefropatie etc) (64).

Una volta effettuata la valutazione multidimensionale, si passa a definire gli obiettivi volti a controllare l'iperglicemia e a mantenere il paziente asintomatico, favorendo un buono stato di salute e una buona qualità della vita. A questo punto, vengono stabilite delle visite di follow up che possono variare da due volte l'anno a quattro, a seconda dell'aderenza alla terapia del paziente e hanno lo scopo di valutare l'efficacia della terapia (65).

Nella gestione complessiva del paziente risulta indispensabile una corretta impostazione della terapia medica nutrizionale. Come prima cosa bisogna tenere conto del fabbisogno calorico individuale.

Metformina e/o DPP4 inibitori sono i farmaci da considerare di prima linea (salvo controindicazioni) nel trattamento del paziente diabetico anziano (per valori di Creatinina <60mL/min) (66). La metformina è ritenuta, universalmente, un'opzione terapeutica fondamentale poiché non provoca ipoglicemia, è neutra sul peso ed è generalmente ben tollerata. Inoltre, la metformina sembrerebbe attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia) (67), fenomeno molto frequente nella popolazione anziana.

Un recente studio retrospettivo, ha dimostrato che l'uso di metformina fin dalla diagnosi ha ridotto il rischio di mortalità e comorbidità correlate all'età (malattie cardiovascolari, neoplasie, demenza, depressione e fragilità) in anziani maschi con diabete mellito tipo II (68).

Un'altra classe di farmaci usati nel trattamento del diabete di tipo 2 sono gli inibitori della DPP4, somministrabili per via orale e hanno pochi effetti collaterali anche nei pazienti che presentano complicanze nefrologiche (69) e cardiovascolari (70). Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina, qualora questa non fosse tollerata o controindicata.

PDТА DEL DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete gestazionale (GDM) è tra le più frequenti complicanze della gravidanza e se non riconosciuto ed adeguatamente trattato è associato ad una elevata morbilità materno-fetale. Nel 95% dei casi scompare dopo il parto, ma il GDM identifica soggetti a rischio di sviluppare il diabete tipo II ed altre alterazioni metaboliche negli anni successivi. Riferirsi ad un PDТА condiviso permette la corretta presa in carico delle donne affette, dal momento del parto per evitare l'insorgenza di altre patologie. Le professioni coinvolte sono il ginecologo, il diabetologo, l'ostetrica e l'infermiera (71).

La diagnosi di GDM è fatta attraverso l'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) secondo i seguenti criteri:

- FPG (fasting plasma glucose) Glicemia a digiuno ≥ 92 mg/dl 1-hr;
- PG (plasma glucose) Glicemia dopo 1 ora ≥ 180 mg/dl 2-hr;
- PG (plasma glucose) Glicemia dopo 2 ore ≥ 153 mg/dl (72).

Per ogni percorso è prevista una prima visita dove si effettua l'anamnesi, la storia clinica, la pressione arteriosa e di volta in volta la paziente incontrerà specialisti differenti quali il diabetologo, il ginecologo, l'infermiera di diabetologia e l'ostetrica. Come per gli altri pazienti diabetici, anche in questo caso è necessario educare la paziente ad una corretta alimentazione e ad una costante attività fisica. Ogni accesso successivo al primo verrà effettuato in genere dopo 7 gg/15gg o con intervallo più lungo definito in base alle condizioni cliniche della paziente. Infine, la gestante avrà la possibilità di ripetere il test di screening per il diabete mellito dopo 8-12 settimane dal parto (71).

MONITORAGGIO DELLO STATO DEL PAZIENTE IN ETA' EVOLUTIVA ED IN ETA' ADULTA

Il diabete è una patologia estremamente complessa sia per il paziente affetto sia per chi se ne prende carico. I protagonisti di tale scenario sono professionisti differenti, i quali devono

diagnosticarlo, monitorarlo e trattarlo tenendo conto di tutte le sue possibili sfaccettature (72). L'Italia dispone di un sistema di assistenza ben riconoscibile, sebbene vi siano tuttora differenze territoriali suscettibili di miglioramenti organizzativi, soprattutto sul versante dell'integrazione e della comunicazione tra i vari operatori. Tale sistema si è venuto a creare sia grazie alle norme sia per la spinta volontaristica spontanea e sulla base della crescente domanda di salute da parte della popolazione. Il sistema è articolato su più livelli, con una decisa differenziazione tra le diverse fasce di età e, in particolare, tra il Diabete di tipo 1 insorto in età evolutiva e il diabete di tipo 2.

Il livello di assistenza primaria nell'ambito della patologia diabetica è affidato principalmente alla figura del Pediatra di Libera Scelta (PLS) convenzionato con il SSN, e capillarmente presente su tutto il territorio nazionale. La prevalenza stimata del Diabete di tipo 1 è di circa lo 0.5% della popolazione generale, con valori di incidenza variabili da regione a regione, in media di circa 10 – 12 casi/anno/100.000 abitanti. È quindi stimabile che ogni PLS, accreditato di circa 500 assistiti, abbia in carico almeno un bambino con Diabete di tipo 1. Tuttavia, la maggioranza dei PLS, in presenza del problema diabete di tipo 1, ritiene corretto affidare i pazienti direttamente alle cure di un Centro di livello specialistico. Il secondo livello di cure è discretamente omogeneo, anche se non sempre ben formalizzato. Tale livello è quasi esclusivamente situato in strutture Ospedaliere, Universitarie o di IRCCS. Una volta che il Centro riceve il paziente, attiva la presa in carico del bambino o ragazzo diabetico, coinvolgendo il PLS e i servizi territoriali, anche al fine di migliorare il più possibile la qualità di vita del paziente e della sua famiglia (73).

Anche durante l'età adulta, il primo livello di assistenza è affidato alle cure primarie rappresentate dai Medici di Medicina Generale (MMG) convenzionati con il SSN. In media è stato calcolato che ogni MMG ha in carico tra i 60 e gli 80 pazienti diabetici ogni 1000 assistiti; la media dei contatti annuali con questi è di 18 visite l'anno, che sale a più di 20 negli ultrasessantenni (Health Search, 2005). Questa popolazione di diabetici gode di un discreto compenso (il 53% del totale ha un'HbA1c inferiore a 7%), è in trattamento con ipoglicemizzanti orali (61%), con sola terapia insulinica o senza alcun trattamento farmacologico. Il secondo livello di assistenza è rappresentato dai Centri di Diabetologia. Si tratta di una vasta rete di Centri, situati per lo più all'interno degli Ospedali o delle Università, ma presenti anche in contesti territoriali, con dotazione variabile di risorse tra le diverse regioni italiane. Inoltre, nonostante siano non pochi i Centri con elevata specializzazione e attrezzati per assistere le maggiori complessità, solo il 29% di essi dichiara di aver adottato dei modelli di

integrazione/comunicazione con i MMG, meno della metà ha attivato uno specifico ambulatorio per la diagnosi e cura delle complicanze d'organo e solo una minoranza eroga con regolarità programmi strutturati di educazione terapeutica. L'analisi della situazione attuale dimostra che per quanto buona sia la percentuale di soggetti che raggiungono un adeguato controllo metabolico e che ricevono gli opportuni controlli periodici, esistono margini di ulteriore sostanziale miglioramento sia a livello di assistenza primaria che di Centri di diabetologia. Per contro, i sistemi di recall dei pazienti, i modelli di organizzazione integrati con altri specialisti per la diagnosi e la cura delle complicanze, la regolarità del follow-up con avvio dello stesso al momento della diagnosi della malattia, il coinvolgimento attivo della persona con diabete, la gestione integrata con i MMG vanno considerati elementi irrinunciabili. In un'ottica di miglioramento della tutela della persona con diabete, l'individuazione di criticità negli attuali modelli assistenziali diventa uno strumento particolarmente importante per programmare interventi utili a indurre gli opportuni cambiamenti o migliorare alcune attività fondamentali nell'assistenza diabetologica (73). L'enfasi va principalmente posta sulla continuità assistenziale, attraverso maggiore integrazione e coordinamento tra i livelli di assistenza e con il coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura. Alcuni dati recentemente pubblicati, ad esempio quelli del Progetto DAWN Internazionale (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) e i primi dati dello stesso studio italiano, hanno individuato aree di criticità nella assistenza diabetologica (in particolare legate all'impatto psicosociale della malattia), facendo emergere gap su cui è necessario concentrare un forte impegno. Sono state evidenziate barriere di comunicazione tra operatori sanitari e tra operatori e paziente, gap nella continuità assistenziale, scarsa aderenza alla terapia farmacologica e non farmacologica, ricadute su molteplici aspetti della vita personale e familiare della persona con diabete.

Attualmente, le principali aree di miglioramento dell'assistenza diabetologica identificate sono:

- Stili di vita: l'applicazione precoce di un corretto stile di vita previene e/o ritarda l'insorgenza del diabete di tipo 2. Il monitoraggio dell'efficacia delle azioni proposte è pertanto misurabile mediante la riduzione del tendenziale aumento di prevalenza e incidenza del diabete di tipo 2.
- Controllo dei fattori di rischio cardiovascolari: la misura finale di risultato sarà rappresentata dalla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, di insufficienza renale terminale, dell'incidenza di cecità e di disabilità visiva grave, di polineuropatia e neuropatia autonoma, nelle sue diverse componenti.

- Educazione terapeutica: prima linea di intervento è la formazione di personale per praticare l'educazione terapeutica. Inoltre, è necessario migliorare, da parte delle strutture, la capacità di praticare educazione terapeutica strutturata efficace monitorandone la reale applicazione
- Terapia farmacologica: con la formulazione e condivisione di linee guida per la terapia farmacologica, basate sulle evidenze scientifiche, diffusione delle stesse attraverso campagne di formazione e informazione indipendente di tutti gli attori coinvolti nella cura delle persone con diabete è possibile un monitoraggio dell'uso di farmaci, come indice di appropriatezza prescrittiva nel rispetto della sostenibilità economica.
- Piede diabetico: la realizzazione di programmi di informazione rivolti sia ai pazienti sia alle diverse categorie di personale sanitario coinvolto a vario titolo nella loro assistenza può agevolare la formazione del personale sanitario coinvolto anche al fine dell'identificazione dei soggetti a rischio, (mediante esame clinico con valutazione dei riflessi e dei polsi periferici, l'osservazione di eventuali deformità ai piedi, la presenza di calli, la valutazione con il monofilamento e il rilievo anamnestico di pregresse ulcere o amputazioni). Migliorando le conoscenze e le capacità professionali nella cura del piede diabetico sarà possibile definire e adottare modalità organizzative strutturate al fine di garantire una corretta e precoce diagnosi e un adeguato trattamento. La misura finale sarà rappresentata dalla riduzione dell'incidenza di amputazioni.
- Patologie del cavo orale: interventi educativi precoci e progressivi, con tempi dedicati che saranno determinati dal ritmo di apprendimento della persona con diabete. Fine generale è il raggiungimento di abilità che possano rendere indipendenti nella soddisfazione delle proprie fondamentali necessità.
- Passaggio della diabetologia pediatrica a quella dell'adulto: assicurare la transizione dei ragazzi, al termine del loro percorso di maturazione, ai servizi di diabetologia per l'adulto in accordo con le linee guida esistenti.
- Diabete e gravidanza diabete in età evolutiva: attività di counselling pre-gestazionale, potrebbe essere finalizzata a educare e rendere consapevoli le donne diabetiche e i loro partner sui rischi di una gravidanza non programmata.

Tra i vari punti da considerare e tenere sotto controllo potrebbero esserci inoltre:

- Formazione degli operatori sanitari per la realizzazione di programmi educativi finalizzati alla programmazione della gravidanza;
- Promozione di campagne informative e di incontri individuali e di gruppo destinati alle donne diabetiche in età fertile;

- Monitoraggio ostetrico-metabolico (visite di controllo, monitoraggio metabolico, follow-up delle complicanze, educazione alimentare, educazione terapeutica, supporto psicologico);
- Creazione di canali preferenziali per il monitoraggio ostetrico;
- Stesura di protocolli operativi per il monitoraggio metabolico durante il travaglio, nel parto e post-partum;
- Creazione di reti assistenziali per il diabete in gravidanza con collegamento fra i diversi centri operanti sul territorio.

Inoltre, possibili misure finali potrebbero essere rappresentate da: riduzione della degenza media con azzeramento delle giornate di degenza pre-intervento; ottimizzazione delle liste di attesa con riduzione dei ricoveri inappropriati; miglioramento degli esiti.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, elaborati dalla Società Italiana di Diabetologia e dall'Associazione Medici Diabetologi, rappresentano il documento di riferimento per il diabete in Italia. Il documento contiene sia gli elementi necessari alla gestione clinica della malattia da parte degli operatori sanitari sia le linee di riferimento decisionali per la sfera politica, amministrativa e tecnica utili all'organizzazione del percorso assistenziale del paziente. Il dossier raccoglie, infatti, diversi capitoli suddivisi per aree tematiche che indicano come effettuare screening, diagnosi, terapia e follow-up delle varie forme di diabete. L'ultima versione (2018) (73) raccoglie tutte le variazioni che si sono susseguite negli ultimi anni, come ad esempio la rimodulazione degli obiettivi glicemici, le vaccinazioni, le nuove terapie e, soprattutto, le nuove tecnologie. Proprio la tecnologia, infatti, ha un ruolo fondamentale nella gestione del diabetico, gli strumenti in uso consentono di misurare in maniera continua il glucosio nel sangue, permettendo analisi sia in tempo reale sia retrospettive, mettendo in luce come l'alimentazione, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, responsabilizzando il paziente che acquisisce così un maggiore senso di fiducia nei confronti della terapia e di uno stile di vita più sano (73). Gli standard 2018 tengono conto anche del diabete gestazionale. In questo caso, la tecnologia clinica ha sviluppato un sensore sottocutaneo basato su un metodo di rilevazione fluorescente non enzimatico (74), collegato con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. Inoltre, l'utilizzo di moderni sistemi di infusione insulinica, specie se associati ai sensori glicemici, hanno caratteristiche sempre più evolute le quali portano ad una terapia insulinica sempre più automatizzata. Gli Standard di Cura, pertanto, risultano essere un

punto di riferimento innovativo e attuale per la diabetologia italiana. Tali linee guida, infatti, tengono conto delle ultime evidenze scientifiche nonché delle difficoltà che spesso si riscontrano nel paziente diabetico per quello che riguarda la sua aderenza alla terapia. Sempre più evidenze mostrano come le popolazioni di pazienti che vengono costantemente monitorate e gestite dallo specialista diabetologo mostrino rilevanti benefici in termini di efficacia della terapia (71).

GRANDEZZE CLINICHE DI INTERESSE PER IL MONITORAGGIO DEI PAZIENTI DIABETICI

Di seguito sono riportate le grandezze cliniche con i rispettivi range per la valutazione dello stato di salute di un paziente cronico polipatologico con particolare attenzione alla patologia diabetica. I dati riportati di seguito sono relativi non solo ad indagini diagnostiche ma anche a parametri caratteristici del paziente quale ad esempio l'età. Per ogni grandezza è stata svolta una suddivisione in range di accettabilità al fine di definire un indice di gravità per ogni range di appartenenza e valutare la possibilità del paziente di dover essere soggetto ad una nuova visita di controllo da parte di uno specialista per la conferma o la variazione della terapia prescritta.

BMI (kg/m²)

Sottopeso <18,5

Normopeso 18,5-24,9

Sovrappeso 25-29,9

Obesità di grado lieve 30-34,9

Obesità di grado moderato 35-39,9

Obesità grave o patologica >40

Età

Livello 1 20-29 Livello 2 30-39 Livello 3 40-49 Livello 4 50-59 Livello 5 60-70

Pressione (sistolica/diastolica in mmHg)

Ottimale 180/110 Ipertensione sistolica isolata Sistolica >140 / diastolica 150 Basso < 40 uomini Basso 500

HDL

Alto >150

Basso < 40 uomini

Basso <50 donne

Trigliceridi (mg/dl)

Valori bassi <40

Valori ottimali 40-150

Valori Normali 150-199

Valore Borderline Alto 200-399

Valori Alti 400-499

Valori Molti Alti >500

Glicemia (mg/dl)

Normale a digiuno 70-99 Alterata a digiuno 100 -125 Normale a 2 ore dal pasto 100-139
Alterata a 2 ore dal pasto 140-199

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con riscontro anche in una sola occasione di glicemia casuale > 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo). In assenza di sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di Glicemia a digiuno >126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo) oppure Glicemia > 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g) oppure HbA1c >48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio. Per formulare la diagnosi di diabete non sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio. C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β cellula. Criteri diagnostici per disglycemia L'uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi del diabete è stato proposto nel 2009 da un comitato di esperti nominati dall' American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) per rivalutare i criteri diagnostici per il diabete. Dopo esaustiva revisione della letteratura, il comitato ha concluso per la validità dell'uso dell'HbA1c nella diagnosi del diabete. Viene tuttavia raccomandato di eseguire il dosaggio con un metodo allineato IFCC e di verificare che non sussistano condizioni che interferiscano con l'interpretazione o con il dosaggio dell'HbA1c. Rispetto tali indicazioni, l'emoglobina glicata è per molti versi un parametro più pratico e affidabile della glicemia. Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose, IFG) Glicemia a 2 ore dopo carico

orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o impaired glucose tolerance, IGT) HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).

GLICEMIA

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico è uno dei principali obiettivi del trattamento dei pazienti diabetici. Importanti studi clinici hanno infatti dimostrato in maniera definitiva il ruolo del controllo glicemico nel definire il rischio di complicanze sia nel diabete di tipo 1 che tipo 2, dimostrando che il mantenimento di livelli glicemici vicini ai valori fisiologici, la cosiddetta “near normoglycemia”, è in grado di ridurre efficacemente lo sviluppo e la progressione delle complicanze croniche tipiche del diabete (75) (76). Uno stretto controllo glicemico risulta quindi essenziale per migliorare la prognosi della malattia. Il raggiungimento della “near-normoglycemia” richiede l’attuazione di programmi terapeutici intensivi che comprendono interventi sia di tipo farmacologico che correttivi dello stile di vita (77). In particolare, viene raccomandato che tali programmi, adattati in base alle esigenze dei singoli pazienti, includano i seguenti punti: a) appropriata frequenza di automonitoraggio della glicemia, b) terapia nutrizionale, c) regolare esercizio fisico, d) schemi “fisiologici” di trattamento insulinico per i diabetici di tipo 1 e per alcuni diabetici di tipo 2, e) trattamenti insulinici meno complessi od utilizzo di ipoglicemizanti orali nei diabetici di tipo 2, f) prevenzione e trattamento degli episodi di ipoglicemia, g) rivisitazione periodica degli obiettivi terapeutici (78). L’automonitoraggio glicemico rappresenta una tappa essenziale nella gestione della malattia diabetica, infatti, è ampiamente utilizzato da pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 per la verifica del compenso metabolico, per identificare e trattare episodi di iper- e di ipoglicemia e per adattare la terapia ipoglicemizante alle condizioni della vita (alimentazione, attività fisica, stress, malattie intercorrenti). I dispositivi per l’automonitoraggio della glicemia capillare domiciliare (BGM) mostrano livelli di accuratezza elevati, grazie ai quali è possibile operare con sicurezza opportune scelte terapeutiche (79) volte all’ottimizzazione del compenso glicemico, soprattutto in pazienti in compenso non ottimale (80). Le misurazioni della glicemia possono essere facilmente “scaricate” mediante App su smartphone o software di data management, da cui ricavare un diario elettronico univoco che semplifica l’interpretazione del dato glicemico, superando il tradizionale metodo di compilazione cartacea, spesso frammentario, poco attendibile e mal tollerato dal paziente (81). Tuttavia, il dato glicemico ricavato da BGM non sempre rappresenta in maniera adeguata l’andamento glicemico complessivo; inoltre, la necessità di pungersi più volte al giorno rappresenta certamente una fonte di disagio per la persona con diabete. Per tali ragioni, il monitoraggio in continuo del

glucosio in modalità real time (rt-CGM) o con visualizzazione intermittente (iCGM/FGM) rappresenta un'opportunità per superare definitivamente i limiti del BGM. Al contrario di BGM, rt-CGMs e iCGM forniscono informazioni relative al valore puntuale del glucosio interstiziale e al trend glicemico retrospettivo e prospettico a breve termine (freccie di tendenza). Tali sistemi, oltre a creare i presupposti per operare interventi terapeutici in tempo reale, permettono un'analisi più dettagliata dell'andamento glicemico nelle 24 ore, particolarmente utile per studiare contesti clinici difficilmente esplorabili con il BGM come ad esempio ore di sonno, fase post-prandiale, esercizio fisico. Inoltre, i dispositivi rt-CGM sono forniti di allarmi per ipo o iperglicemia: in questo modo, il paziente viene allertato tempestivamente mettendosi nelle condizioni di intervenire opportunamente, limitando conseguenze cliniche potenzialmente pericolose, specialmente in presenza di elevata variabilità glicemica e/o unawareness hypoglycemia (82). Lo scarico dati di CGMs e iCGM genera reports statistici comprensivi di grafici riassuntivi e dati statistici descrittivi. Questi dati, in aggiunta ai livelli di HbA1c, sono da considerare un utile strumento per ottimizzare la terapia, specialmente in pazienti insulino-trattati (83) o in particolari contesti clinici come il diabete gestazionale.

TECNICHE DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA PREVENZIONE DI IPOGLICEMIA E IPERGLICEMIA

Come detto in precedenza in medicina si sta diffondendo l'uso di tecniche di big data analytics. L'utilizzo di tali tecniche è finalizzato all'analisi dei dati clinici dei pazienti diabetici.

Filtro di Kalman

Il filtro di Kalman(84) è un algoritmo utilizzato per il filtraggio dei dati costruito sulla base di una media ragionata tra il prossimo valore predetto e il prossimo valore stimato. Questo filtro è spesso utilizzato per ottenere una migliore valutazione di un dato ottenuto dalla lettura di più sensori, ognuno caratterizzato da un rumore di misura avente caratteristiche differenti nel tempo (e quindi nella frequenza).

Per costruire un filtro di Kalman è necessario conoscere le seguenti componenti:

- una serie di misure sul sistema da stimare;
- la conoscenza di un modello matematico lineare descrittivo del sistema;
- il modello statistico dei rumori sulle misure.

Per la descrizione del sistema dinamico, non stazionario e a tempo discreto, saranno utilizzati i seguenti simboli, sottolineando che i pedici k sono utilizzati per tenere conto dell'istante in cui si effettua l'operazione di aggiornamento della stima:

- X_k : vettore di stato;
- u_k : vettore degli ingressi;
- z_k : vettore delle misure: lo stato di un sistema è a volte direttamente misurabile, a volte deve essere misurato attraverso grandezze loro equivalenti o il cui valore rappresenta la combinazione di una o più variabili lineari di stato, possibilmente sporcato da errori di misura o da imprecisione nella modellizzazione matematica del sistema;
- w_k : disturbo sullo stato: rappresenta gli ingressi che agiscono in maniera non nota sullo stato del sistema;
- v_k : rumore sulle misure: rumore di lettura presente nel vettore delle misure rispetto al valore che avrebbero in conseguenza al valore attuale dello stato e delle variabili;
- $Q_k = E[w_k w_k^T]$: matrice di covarianza del disturbo sullo stato: rappresenta la variabilità statistica del vettore dei disturbi sullo stato (il vettore ha media nulla) ovvero la potenza del disturbo introdotto nel sistema che devia l'andamento delle

variabili di stato rispetto a quello prevedibile dalla conoscenza del vettore degli ingressi e dalla legge che ne governa l'evoluzione;

- $R_k = E[v_k v_k^T]$: matrice di covarianza del rumore sulle misure: rappresenta la variabilità statistica del vettore dei disturbi di misura (vettore a media nulla) e rappresenta la potenza del disturbo sulla misura introdotta su ciascuna delle misure accessibili;
- $P_k = E[(x_k - \hat{x}_k)(x_k - \hat{x}_k)^T]$: matrice di varianza dell'errore sullo stato: rappresenta la variabilità dell'errore sulla stima dello stato conseguente ai due fattori di disturbo (errore di misura e disturbo dello stato);
- K_k : matrice di correzione della stima: indica il livello di fiducia assegnata alla misura rispetto alla fiducia assegnata alla stima dello stato in base al valore precedente e al modello matematico che rappresenta; tanto maggiore è il valore di K_k , tanto minore fiducia merita la stima basata sul modello rispetto alla misura riportata;
- A_k : matrice di stato: matrice descrittiva dell'evoluzione libera della variabile di stato rispetto al suo valore attuale;
- B_k : matrice degli ingressi: matrice descrittiva dell'evoluzione forzata della variabile di stato rispetto al valore attuale dell'ingresso;
- H_k : matrice delle uscite: matrice descrittiva del valore assunto dalle variabili misurate in funzione del valore attuale della variabile di stato.

Si consideri di voler stimare lo stato $x \in \mathcal{R}^n$ di un processo a tempo discreto governato dall'equazione alle differenze lineare stocastica(85)

$$x_{k+1} = A_k x_k + B_k u_k + w_k$$

La stima viene effettuata per mezzo di successive misurazioni $z \in \mathcal{R}^m$ tali che

$$z_k = H_k x_k + v_k$$

Le variabili casuali w_k e v_k rappresentano rispettivamente i rumori sul processo e sulle misurazioni. Tali rumori sono assunti come indipendenti, bianchi e con distribuzione di probabilità normale.

$$p(w) \sim N(0, Q)$$

$$p(v) \sim N(0, R)$$

La matrice $n \times n$ A dell'equazione differenziale lega lo stato al tempo k con lo stato al tempo $k + 1$ in assenza di funzioni di comando e di rumore di processo. La matrice $n \times l$ B lega l'input $u \in \mathcal{R}^l$ con lo stato x . La matrice $m \times n$ H nell'equazione delle misurazioni lega lo stato x alla misurazione z_k .

MODELLO LINEARE E POLINOMIALE

Date le osservazioni di due grandezze X e Y , è naturale formulare ipotesi su quale possa essere una ragionevole funzione che rappresenti o che approssimi la relazione tra X e Y . Il metodo dei minimi quadrati è una risposta largamente condivisa a tale problema. Di seguito si presenta inizialmente il modello più semplice di regressione, quello lineare, per trattare poi casi più complessi in cui il modello di regressione è di tipo polinomiale.

IL MODELLO CLASSICO DI REGRESSIONE LINEARE SEMPLICE

Il modello di regressione lineare semplice suppone una relazione lineare tra x e y , ovvero

$$y = a + bx + e$$

dove a e b sono i parametri della cosiddetta retta di regressione, i quali devono essere opportunamente valutati sulla base delle osservazioni ed e rappresenta un termine d'errore.

Le ipotesi del modello classico di regressione lineare semplice implicano che la y_i sia costituita dalla somma di una componente deterministica $a + bx$ e una termine di scarto e_i

$$y_i = a + bx_i + e_i$$

infatti, i valori x_i della variabile esplicativa sono fissati e a e b sono parametri e quindi costanti.

REGRESSIONE POLINOMIALE

Si propone di descrivere alcune curve di adattamento con il metodo dei minimi quadrati e di fornire un metodo iterativo per generalizzare tali funzioni a polinomi di grado M .

Spesso si può esprimere una variabile, y , come polinomiale di una seconda variabile x :

$$y = A + Bx + Cx^2 + \dots + Zx^M + \varepsilon$$

La miglior stima per A, B, C , ect. è data da quei valori per cui la sommatoria degli scarti quadratici ε^2 (in notazione vettoriale) è minima.

RETE NEURALE

Le reti neurali artificiali sono una disciplina di apprendimento automatico ispirata al modo in cui funzionano i neuroni nel cervello umano. Nell'ultimo decennio, c'è stata un'enorme rinascita delle reti neurali grazie alla vasta disponibilità di dati e agli enormi aumenti della capacità di calcolo (l'addestramento con successo di reti neurali complesse in alcuni domini richiede molti dati e capacità di calcolo). Esistono vari tipi di reti neurali (Feedforward, ricorrenti, ecc.). In questo tutorial, discutiamo le reti neurali feedforward (FNN), che sono state applicate con successo alla classificazione dei modelli, al clustering, alla regressione, all'associazione, all'ottimizzazione, al controllo e alla previsione (86). Discuteremo i neuroni biologici che hanno ispirato le reti neurali artificiali, esamineremo le funzioni di attivazione, i problemi di classificazione/regressione risolti dalle reti neurali e l'algoritmo di apprendimento della retropropagazione.

RETI FEEDFORWARD

La rete neurale feedforward, in cui le connessioni tra i nodi non formano un loop, accetta più input, ogni input viene moltiplicato per un peso e i prodotti vengono sommati. I pesi simulano il ruolo della sinapsi nei neuroni biologici (per potenziare o inibire un segnale). Un valore di bias viene quindi aggiunto al risultato prima che venga passato a una funzione di attivazione. Una funzione di attivazione simula o meno l'attivazione del neurone. Ad esempio, in una funzione di attivazione a passo binario, se la somma degli input pesati e del bias è maggiore di zero, l'output del neurone è 1 (si attiva). Altrimenti, l'output del neurone è 0 (non si attiva). Bias ci permette di spostare la funzione di attivazione.

Nell'apprendimento supervisionato, ci viene dato un insieme di coppie input-output, chiamato training set. Dato il training set, l'algoritmo di apprendimento (iterativamente) regola i parametri del modello (pesi e bias), in modo che il modello possa mappare accuratamente gli input agli output. L'algoritmo di apprendimento per Perceptron è molto semplice e riduce i pesi (tramite un piccolo moltiplicatore del tasso di apprendimento) se l'output previsto è maggiore dell'output previsto e li aumenta in caso contrario (87).

Minsky e Papert(88) hanno mostrato che un FNN a strato singolo non può risolvere problemi in cui i dati non sono separabili linearmente, come il problema XOR (89). L'aggiunta di uno (o più) livelli nascosti a FNN consente di risolvere problemi in cui i dati non sono separabili in modo lineare. Secondo il Teorema di approssimazione universale, un FNN con un livello nascosto può rappresentare qualsiasi funzione (90), sebbene in pratica l'addestramento di un

tale modello sia molto difficile (se non impossibile), quindi di solito aggiungiamo più livelli nascosti per risolvere problemi complessi.

Il problema con FNN multistrato era la mancanza di un algoritmo di apprendimento, poiché l'algoritmo di apprendimento di Perceptron non poteva essere esteso a FNN multistrato. Questo, insieme a Minsky e Papert, che hanno evidenziato i limiti di Perceptron, ha portato a un improvviso calo di interesse per le reti neurali (denominato inverno AI). Negli anni '80 è stato proposto l'algoritmo di backpropagation (91), che ha consentito l'apprendimento in FNN multistrato e ha portato a un rinnovato interesse nel campo.

In una rete neurale multistrato, abbiamo un livello di input, un livello di output e uno o più livelli nascosti (tra i livelli di input e di output). Lo strato di input ha tanti neuroni quante sono le dimensioni dei dati di input. Il numero di neuroni nel livello di output dipende dal tipo di problema che la rete neurale sta cercando di risolvere (vedere la sezione Apprendimento supervisionato di seguito). Più strati nascosti abbiamo (e più neuroni abbiamo in ogni strato nascosto), la nostra rete neurale può stimare funzioni più complesse. Tuttavia, ciò comporta un aumento del tempo di formazione (a causa dell'aumento del numero di parametri) e una maggiore probabilità di sovradattamento. L'overfitting si verifica quando un modello acquisisce i dettagli dei dati di addestramento, funziona bene sui dati di addestramento, ma non è in grado di funzionare bene sui dati non utilizzati nell'addestramento. La rete neurale, quindi, non può generalizzare a dati invisibili. Esistono tecniche di regolarizzazione che possono impedirlo (92), ma esulano dallo scopo di questo tutorial.

RETE NEURALE BACKPROPAGATION

L'algoritmo di Backpropagation (91) è una tecnica di discesa del gradiente. La discesa del gradiente mira a trovare un minimo locale di una funzione spostandosi iterativamente nella direzione opposta del gradiente (cioè la pendenza) della funzione nel punto corrente. L'obiettivo di un apprendimento nelle reti neurali è ridurre al minimo la funzione di costo data l'insieme di addestramento. La funzione di costo è una funzione dei pesi della rete e dei bias di tutti i neuroni in tutti gli strati. La Backpropagation calcola in modo iterativo il gradiente della funzione di costo relativo a ciascun peso e distorsione, quindi aggiorna i pesi e le distorsioni nella direzione opposta del gradiente, per trovare un minimo locale.

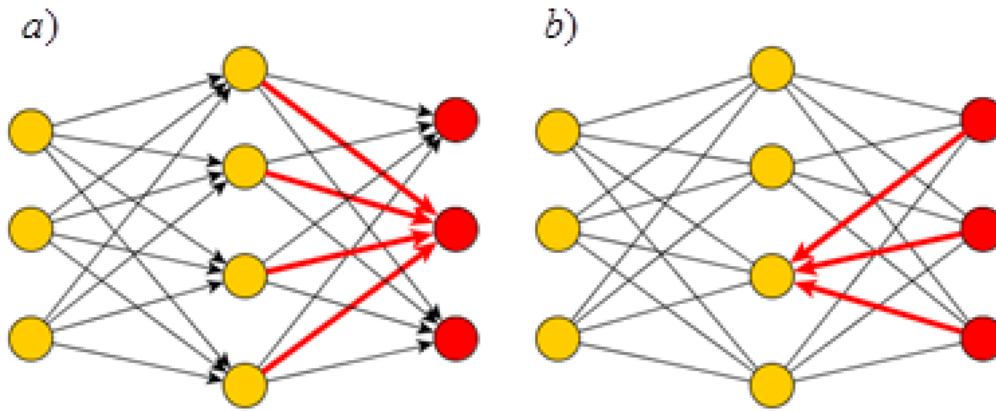


Fig. 4: a) rete neurale forward propagation; b) propagazione dell'errore nella backward propagation

Per specificare la formula per la Backpropagation, dobbiamo definire l'errore dell' i -esimo neurone nell' l -esimo strato di una rete per l'esempio di addestramento j -esimo come segue (dove $z_i^{[l](j)}$ è l'input ponderato per il neurone e L è la funzione di perdita):

$$\delta_i^{[l](j)} = \frac{\partial L(\hat{y}^{(j)}, y^{(j)})}{\partial z_i^{[l](j)}}$$

Le formule di Backpropagation sono espresse in termini di errore definito sopra. La derivazione completa delle formule seguenti esula dallo scopo di questo tutorial (è necessario l'uso ripetuto della regola della catena. Si prega di fare riferimento all'eccellente articolo di Bagheri (93) per i dettagli). Si noti che nelle formule sottostanti L denota il livello di output, g la funzione di attivazione, il gradiente, $W^{[l]T}$ i pesi del livello l trasposti, b_i^l bias del neurone i al livello l , w_{ik}^l il peso al neurone i al livello l dal neurone k dallo strato $l-1$, e $a_k^{[l-1](j)}$ l'attivazione del neurone k allo strato $l-1$ per l'esempio di addestramento j .

RETE NEURALE NARX

NARX è chiamato modello autoregressivo non lineare e in alcune letterature è anche chiamato filtro autoregressivo non lineare con input esterni. In circostanze normali, le prestazioni della rete neurale NARX sono migliori della rete neurale di regressione completa e può essere convertita da e verso la rete neurale di regressione completa, quindi è diventata la rete neurale più utilizzata nei sistemi dinamici non lineari (94). Una rete neurale NARX

completa è composta da livello di input, livello nascosto, livello di output e ritardo di input e output. In generale, è necessario determinare gli ordini di ritardo di input e output e il numero di neuroni dello strato nascosto prima dell'applicazione (95).

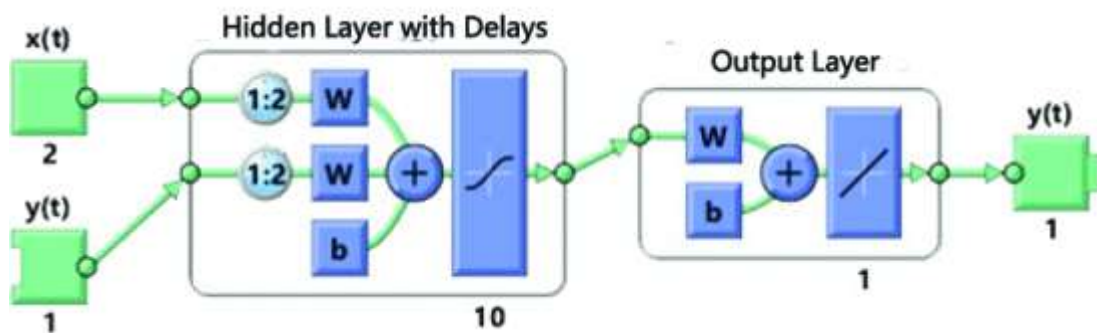


Fig. 5: Rete NARX

Nella Figura precedente, $x(t)$ rappresenta l'input esterno della rete neurale, $y(t)$ è l'output della rete neurale, "1: 2" rappresenta l'ordine di ritardo, W è il peso della connessione, b è la soglia.

Il modello NARX combina le caratteristiche di approssimazione non lineare delle reti neurali (NN) sulla base di ARX, in modo che il modello possa adattarsi meglio a sistemi con forti caratteristiche non lineari (96). Il modello della rete neurale NARX può essere espresso come:

$$y(t) = f \left(y(t-1), y(t-2), \dots, y(t-n_y), u(t-1), u(t-2), \dots, u(t-n_u) \right)$$

Va notato che nella struttura della rete neurale standard NARX, l'output della rete neurale viene restituito all'estremità di input, come mostrato nella figura seguente (a). Questa modalità è chiamata modalità parallela (close-loop). Tuttavia, poiché l'output previsto (target) nell'addestramento della rete neurale NARX è noto, è possibile stabilire un modello di rete neurale Serie-Parallelo (anello aperto) mostrato in figura seguente (b) e questa modalità darà feedback l'output atteso all'input. Ciò ha due vantaggi: da un lato rende più accurato l'effetto di previsione della rete neurale NARX. D'altra parte, la rete neurale NARX viene trasformata in una rete neurale diretta pura, in modo da poter utilizzare direttamente le funzioni di modellazione della rete neurale statica.

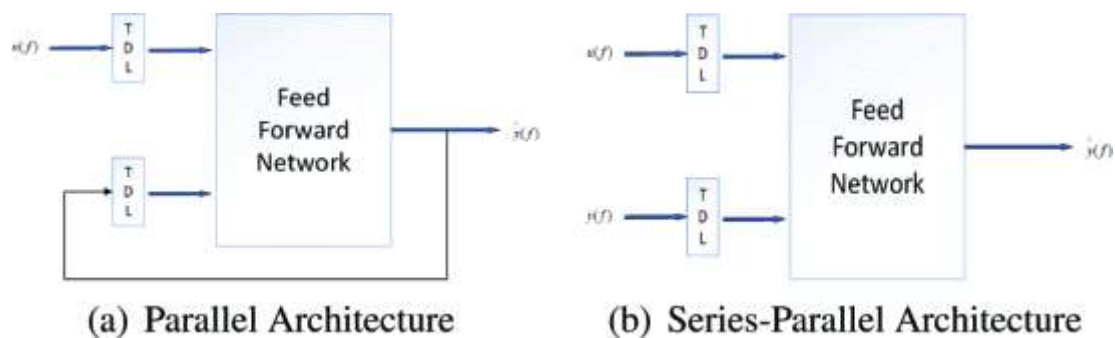


Fig. 6 Struttura rete N

SUPPORT VECTOR MACHINE

Support Vector Machine è un algoritmo di apprendimento automatico supervisionato che può essere utilizzato per risolvere sia problemi di regressione che di classificazione, ma utilizzato principalmente per obiettivi di classificazione.

SVM è un metodo di apprendimento automatico che esamina i dati e li ordina in una delle due categorie. Questo è uno dei classificatori più efficaci tra quelli, che ha una sorta di lineare. L'intuizione matematica alla base di questo modello di macchina vettoriale di supporto è che ha funzioni kernel. Queste funzioni sono principalmente in grado di gestire alcuni casi in cui esiste non linearità utilizzando queste funzioni di base non lineari. Queste macchine vettoriali di supporto hanno un modo intelligente per evitare un adattamento eccessivo e questo può funzionare con un numero relativamente elevato di funzionalità senza richiedere troppi calcoli. L'obiettivo principale di questa macchina vettoriale di supporto possiamo facilmente separare due classi usando un iperpiano.

Questa macchina del vettore di supporto fa in modo che quando c'è una creazione di iperpiano cerchi di creare due linee di margine e queste due linee di margine abbiano una certa distanza in base alla quale è facile classificare le due classi. Queste due linee di margine sono parallele all'iperpiano principale e questo modello fa in modo che queste linee passino per uno dei punti più vicini. La distanza tra queste due linee marginali è chiamata distanza marginale.

K-VICINO PIÙ VICINO

K Nearest Neighbor Algorithm è un semplice modello di apprendimento automatico supervisionato che utilizza l'intero set di dati nel suo luogo di addestramento. Viene utilizzato principalmente per i modelli di classificazione. Ogni volta che è richiesta la

previsione per i dati non visti, ciò che fa è cercare nell'intero set di dati di addestramento le istanze K-più simili e i dati con le istanze più simili vengono infine restituiti come previsione (cioè classifica i punti dati in base a come sono vicini sono classificati). Questo è usato generalmente nelle applicazioni di ricerca quando si cercano articoli simili. La lettera K in KNN indica il numero di vicini più prossimi che sono la classe di voto dei nuovi dati o dei dati di test. Questo algoritmo si basa sulla somiglianza delle caratteristiche. La scelta del valore giusto per K si chiama regolazione dei parametri che può portare a una migliore precisione. La scelta del valore corretto per K è importante perché se il valore è troppo basso porta a rumore e se il valore è troppo grande porta a problemi di risorse o problemi di elaborazione. L'uso comune di scegliere il valore appropriato per K è la radice quadrata di n (dove n è il numero totale di punti dati).

REGRESSIONE LOGISTICA

L'analisi di regressione è una tecnica di modellazione predittiva che cerca di stimare la relazione tra una variabile dipendente e una variabile indipendente. Questo è uno dei modelli di machine learning più utilizzati per la classificazione binaria. Ma questo può essere usato per la variabile categoriale (cioè avere più di 2 classi) che è nota come regressione logistica multinomiale. Questo è principalmente usato per prevedere le variabili discrete. La regressione logistica produce i risultati in un formato binario che viene utilizzato per prevedere il risultato di una variabile dipendente categoriale. Il risultato dovrebbe essere in forma discreta o categorica come sì o no/vero o falso ecc., L'equazione di regressione logistica è derivata dall'equazione in linea retta. Questa regressione logistica viene utilizzata principalmente per risolvere problemi di classificazione. Questo modello di regressione viene utilizzato principalmente per l'analisi predittiva. Il vantaggio principale di questo modello è che è più veloce rispetto ad altri modelli di classificazione come la macchina vettoriale di supporto del kernel ecc.

RANDOM FOREST

È una sorta di strategia di apprendimento del vestito e inoltre utilizzata per i compiti di arrangiamento e regressione. La precisione che dà è maggiore in quel punto rispetto a diversi modelli. Questa strategia può senza dubbio gestire enormi set di dati. Random Forest è stato creato da Leo Breiman. Il Random Forest migliora le prestazioni dell'albero decisionale diminuendo il cambiamento. Funziona sviluppando un numero enorme di alberi decisionali in fase di preparazione e produce la classe che è il metodo delle classi o classificazione o previsione media (regressione) dei singoli alberi.

SCOPO DEL PROGETTO

L'obiettivo di questo studio è quello di individuare un sistema tecnologico innovativo che di supporto alla corretta gestione diagnostica, terapeutica e assistenziale del paziente diabetico. Ideare un sistema di raccolta, analisi e previsione dei dati applicabile a tutte le patologie croniche monitorabili tramite grandezze cliniche, significa:

- Supportare la diagnosi del diabete. Questo obiettivo si basa sull'integrazione di indici del rischio del diabete ben valutati negli strumenti digitali e sull'identificazione di nuovi. Il sistema combinerà, aggreggerà e metterà in relazione le varie caratteristiche dei pazienti attraverso tecniche di data science. I dati necessari saranno raccolti tramite una piattaforma web-based utilizzabile sia da pc che da dispositivi mobili.
- Supportare la pianificazione e la gestione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA). Questo obiettivo si basa sulla facilitazione della comunicazione, del coordinamento dei ruoli, e dell'attuazione consequenziale delle attività dei team multidisciplinari di assistenza, dei pazienti e delle loro famiglie, sul monitoraggio e la valutazione degli outcome e sull'identificazione delle risorse appropriate.
- Attuare strategie di trattamento personalizzate. Sarà principalmente supportato dallo sviluppo di un sistema di supporto alle decisioni cliniche per consentire al medico di esplorare una dashboard focalizzata per l'osservazione dei sintomi e l'evoluzione degli indicatori, utilizzando tassonomie clinicamente riconosciute e scale di valutazione. Il medico verrà avvisato della gravità dei sintomi, degli indicatori della patologia, dell'aderenza alla terapia, delle reazioni ai farmaci. Questo obiettivo consente di adeguare tempestivamente il PDTA.

Pertanto, lo studio si è sviluppato in più fasi, la prima svolta presso il D.A.I. di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia dell'Università degli Studi "Federico II" e la conclusiva presso la BCS srl.

- 1- Al fine di garantire un controllo ottimale del diabete, oltre alla promozione di stili di vita sani, la sanità pubblica deve garantire l'efficienza dell'assistenza e della gestione territoriale. Di conseguenza, le strategie di intervento per la prevenzione e la gestione del diabete adottate in Italia negli ultimi anni hanno lo scopo sia di prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia sia di diagnosticarla precocemente, prendendosi cura dei pazienti e indirizzandoli verso percorsi terapeutico-assistenziali efficienti. Recentemente, nuovi approcci come l'individuazione di PDTA hanno aumentato

l'interesse dell'intera organizzazione sanitaria. Questo step ha riguardato l'analisi dei percorsi effettuati dai pazienti diabetici afferenti all'azienda per individuare sia gli elementi necessari per la gestione multidisciplinare della malattia da parte degli operatori sanitari sia le linee decisionali di riferimento per le sfere politiche, amministrative e tecniche che intervengono nel percorso di cura del paziente.

- 2- In secondo luogo, è stato analizzato l'ampio spettro del Machine Learning e le numerose tipologie di apprendimento dell'intelligenza artificiale che potessero essere più confacenti all'obiettivo proposto. Pertanto, dal punto di vista tecnologico, la piattaforma che si avvarrà di strumenti digitali che implementano una soluzione in grado di raccogliere e analizzare dati eterogenei, sperimentare metodi di data mining e machine learning al fine di supportare l'interpretazione dei risultati da parte del personale sanitario.
- 3- In ultimo, finalizzare lo scopo del progetto è trovare il miglior algoritmo in grado di predire l'andamento del livello di glucosio nel sangue al fine di prevenire eventuali condizioni di ipoglicemia e/o iperglicemia. Pertanto, si è proceduti a testare le varie tecniche presentate in precedenza utilizzando sia i dati raccolti presso l'AOU sia quelli provenienti da differenti database opensource.

MATERIALI E METODI

I dati raccolti sono stati ottenuti inizialmente attraverso un questionario per i pazienti diabetici afferenti agli ambulatori della U.O.C. di Dermatologia Clinica dell'A.O.U. "Federico II" (136 pazienti). Successivamente, per implementare il numero di dati e al fine di ottenere un pool di indici numerici più ampio e statisticamente significativo, ci si è avvalsi della collaborazione del Centro Polidiagnostico Benedetto Croce Srl che ha fornito dati relativi a circa 1500 pazienti del territorio campano. I dati raccolti sono stati utilizzati per testare tecniche di Intelligenza Artificiale, al fine di verificare se l'andamento dei dati è concorde con quanto previsto dal PTDA.

Successivamente, al fine di analizzare la variazione dei livelli di glucosio, sono stati utilizzati approcci informatici utili alla raccolta, all'analisi e al calcolo attraverso sistemi di pre-preparazione e pre-elaborazione dei dati seguita da un'estrazione di elementi e successivamente dal raggruppamento. In questo caso, i dati già ottenuti sono stati ulteriormente implementati e completati con quelli del set di dati presenti nell'archivio UCI. L'analisi ha selezionato 8 fattori specifici che sono stati considerati fattori di rischio in caso di diabete (tipo 1 o tipo 2), gravità (numero di gravidanze), livelli di glucosio plasmatico nell'intervallo di due ore in un test del glucosio orale (OGTT), ceppo circolatorio diastolico, due ore di insulina, perdita di peso, famiglia diabetica e così via. Tutti i 768 modelli sono stati isolati casualmente in un set preparatorio di 576 casi (378 soggetti senza diabete e 198 soggetti con diabete) e un set di test di 192 casi (122 non diabetici soggetti e 70 casi diabetici).

Come precedentemente discusso, sono numerosi algoritmi a disposizione e, pertanto, si possono utilizzare per prevedere l'evoluzione dei livelli di glucosio. Ciascuno di questi algoritmi è stato discusso nelle sezioni successive.

PREPARAZIONE DEL DATASET

Dalla documentazione del dataset risulta che è stato raccolto da pazienti diabetici (diabete di tipo 2) registrando l'assunzione giornaliera di pasti e i livelli di zucchero nel sangue. I dati sono stati raccolti in un periodo di 12 mesi e, per ottenere un pool di dati completi, i dati presenti in archivio UCI sono stati selezionati in uno slot temporale di ulteriori 12 mesi per poter essere confrontabili in termini temporali. Il motivo alla base di questa ricerca è identificare il livello di zucchero nel sangue e il livello di zucchero nel cibo consumato. I livelli di zucchero nel

sangue e l'assunzione del pasto vengono registrati al mattino e alla sera, per prevedere in quale momento l'assunzione di zucchero è maggiore.

Di seguito sono riportati gli attributi presenti nel set di dati.

- Data: data in cui viene testato il livello di zucchero
- Lettura mattutina: livello di zucchero testato durante la mattinata
- Cibo: Cibo consumato a colazione
- Livello di piccantezza mattutina: livello di piccantezza nella colazione
- Livello di zucchero mattutino: livello di zucchero al mattino
- Zucchero naturale mattutino: livelli di zucchero naturali nel cibo
- Zucchero esterno mattutino: zucchero dovuto a fattori esterni come i dolcificanti artificiali.
- Lettura serale: livello di zucchero testato durante la sera
- Cibo serale: cibo consumato la sera
- Livello piccante serale: livello di piccantezza nel cibo serale
- Livello di zucchero della sera: livello di zucchero presente negli alimenti consumati a cena.
- Zucchero naturale serale: zuccheri naturali presenti negli alimenti consumati nella merenda o nella cena
- Zuccheri esterni della sera: zucchero dovuto a fattori esterni come i dolcificanti artificiali.

PREELABORAZIONE DEI DATI

La pre-elaborazione dei dati è la parte più importante di questa analisi. Generalmente i dati raccolti in campo contengono valori mancanti e valori convenzionali diversi che possono causare ambiguità nell'analisi dei dati. Al fine di migliorare la qualità e la redditività acquisita in seguito alla misura di mining, viene eseguita la preelaborazione dei dati sul set di dati. Per utilizzare le tecniche di Machine Learning sul set di dati in modo fattibile, un valore è l'unità di base per un risultato preciso e una previsione efficace. Per il set di dati utilizzato in questa ricerca, la preelaborazione dei dati viene completata come processo in due fasi.

RIMOZIONE DEI VALORI MANCANTI

Il set di dati ha righe con valori mancanti per l'assunzione di cibo al mattino o alla sera e dati con 0 come valore nella colonna del livello di zucchero, perché avere zero nei dati non è utile nell'addestramento del modello e tutti questi vengono rimossi. Di conseguenza, queste occorrenze vengono eliminate dal set di dati.

Eliminando questo tipo di righe dal set di dati, quest'ultimo viene definito e questo aiuta a ridurre la dimensionalità dei dati e a lavorare facilmente e rapidamente. In questo modo, cioè rimuovendo i dati pari a 0 (pulizia dei dati), questi vengono normalizzati per preparare e testare il modello di machine learning. Nel momento in cui i dati vengono divisi in dati di addestramento e di test, l'algoritmo viene addestrato sul set di dati di addestramento e il set di dati di test viene tenuto da parte. Questo ciclo di preparazione fornirà il modello di preparazione in base alla logica, agli algoritmi e ai valori del componente nella preparazione dei dati. L'obiettivo fondamentale nella normalizzazione dei dati è eliminare le anomalie e portare tutti gli attributi dei dati in un'unica scala.

SFRUTTARE L'APPRENDIMENTO AUTOMATICO

Dopo aver rimosso i valori mancanti e normalizzato i dati, i dati sono pronti per addestrare il modello di apprendimento automatico, in questo lavoro vengono applicate diverse raccolte e metodi sul set di dati per comprendere l'impatto del cibo sui livelli di zucchero nel sangue. Lo scopo dell'utilizzo di algoritmi di apprendimento automatico è analizzare i dati e utilizzare strategie per trovare accuratezza e miglioramento dell'accuratezza del modello e inoltre per identificare quali alimenti stanno causando o influenzando il BGL. I seguenti modelli di machine learning vengono addestrati e testati.

COSTRUZIONE DI MODELLI

In questa fase di sviluppo, sono stati eseguiti gli algoritmi discussi nei capitoli precedenti e si trova la previsione del livello di zucchero.

Tecnica della metodologia proposta:

- Importa librerie richieste, Importa set di dati sul diabete.
- Premisurare i dati per eliminare i dati mancanti.
- Diviso il dataset in Training e Test set nel rapporto di 8:2

- Vengono utilizzati algoritmi.
- Creare il modello di classificatore per l'algoritmo di Machine Learning di riferimento in base al set di training.
- Testare il modello Classificatore per l'algoritmo di machine learning di riferimento in base al set di test.
- Eseguire la valutazione comparativa dei risultati dell'analisi della ricerca acquisita per ogni classificatore.
- Dopo aver scomposto in base a diversi parametri e scelto l'algoritmo più performante.

RISULTATI

PIANIFICAZIONE DEL PDTA DEL PAZIENTE DIABETICO AFFERENTE ALL'AREA CAMPANA

Nonostante i percorsi di pianificazione del PDTA consentano il coordinamento tra varie figure professionali e l'integrazione di vari servizi, molteplici PDTA in Italia sono falliti durante la fase di implementazione. Rendere i pazienti più informati e consapevoli delle risorse mediche a loro disposizione sicuramente potrebbe essere un primo passo verso l'ottimizzazione del percorso clinico. I dati collezionati nella prima fase del progetto (pari a 1636 soggetti dell'area campana) hanno permesso di ottenere informazioni sul percorso dei pazienti dalla diagnosi alla stabilizzazione della terapia, cercando di focalizzare l'attenzione anche sui gap che possano aver avuto un fondamento nell'approccio del personale sanitario al paziente e/o nella relativa compliance del paziente stesso.

In molti casi, corrispondenti al 64% la diagnosi è stata fatta dal medico di medicina generale a causa di alterazioni degli esami del sangue (glicemia superiore a 100 ml / dl). Il 15,4% dei pazienti ha ottenuto la diagnosi all'ASL di appartenenza, l'11,7% presso l'AOU "Federico II", il 7,4% dallo specialista in diabetologia o da un centro specialistico (soprattutto in caso di familiarità) e, solo l'1,5%, è venuto a conoscenza della patologia negli ospedali. Come risulta dai dati raccolti, il secondo accesso al percorso terapeutico / assistenziale viene generalmente effettuato presso il policlinico (66%), seguito dall'ASL (17%), da un medico o un centro specializzato in diabetologia (15%), mentre nessun paziente si è rivolto al medico di famiglia per il trattamento del diabete o dei disturbi correlati.

A seguito dell'elaborazione dei dati, i pazienti alla terza visita smettono di frequentare altri centri o di consultare altri professionisti specifici, in quanto a questo livello è già stata loro assegnata una terapia precisa in relazione a considerazioni cliniche. Attraverso il Software Camunda sono stati sviluppate le FlowChart relative a tre tempi (diagnosi, primo accesso e secondo accesso) e che ci hanno permesso di ipotizzare il percorso preferenziale dei pazienti da noi analizzati.

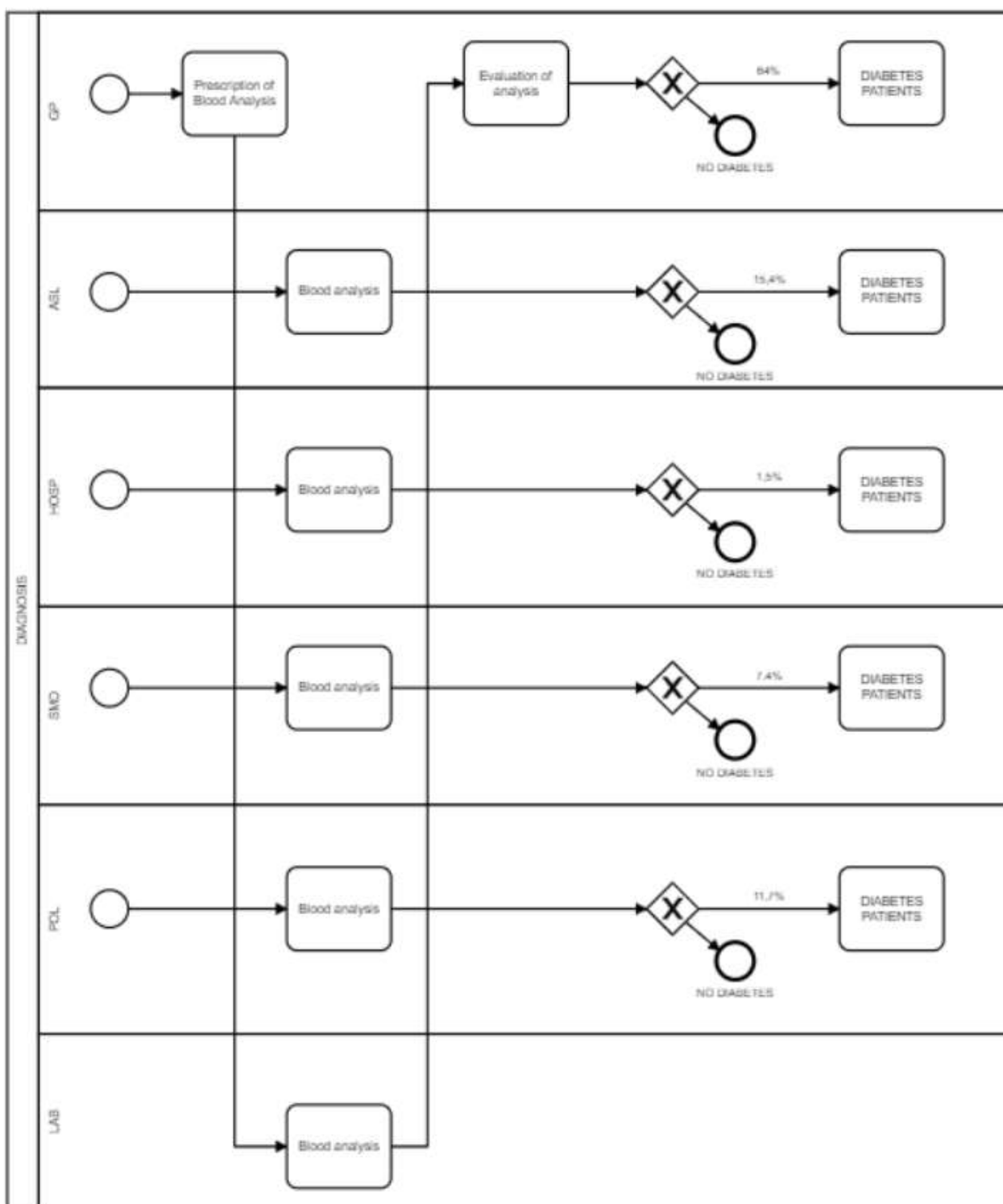


Fig. 7: Flowchart relativa alla diagnosi

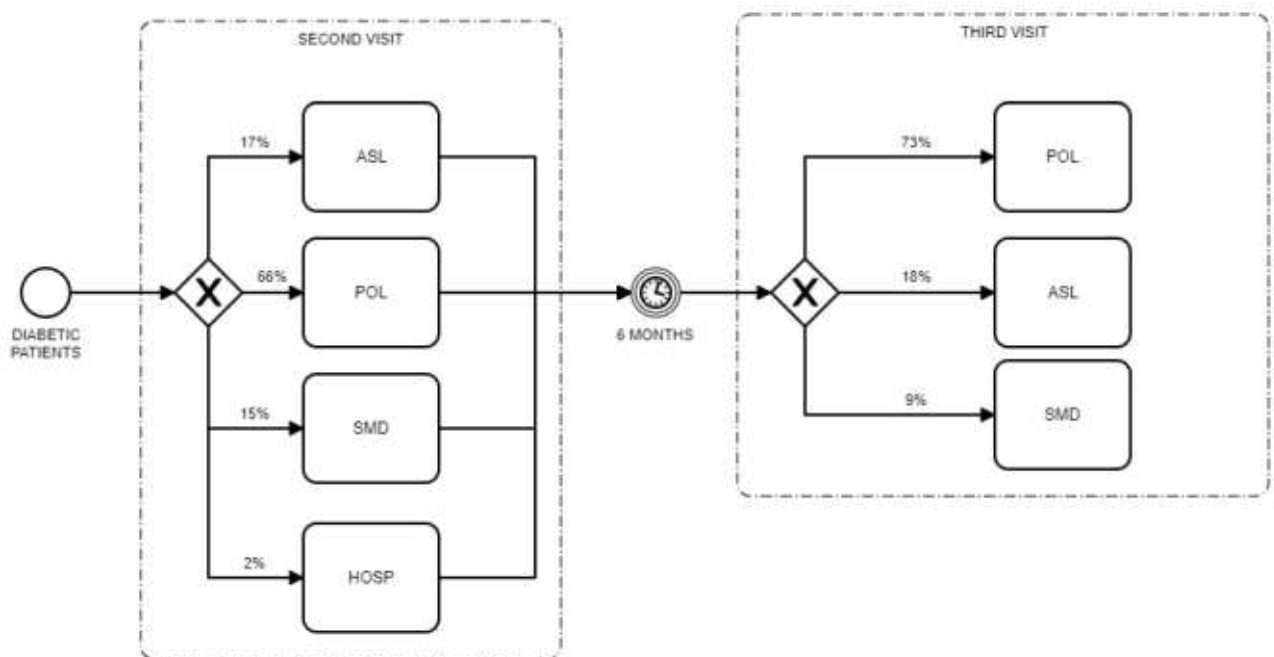


Fig. 8: Flowchart relative alla seconda e alla terza visita

In seguito a tale analisi è possibile nel caso studio tenere in considerazioni come indici i seguenti elementi:

- Percentuale di pazienti che in seguito alla prima visita del Medico Di Base e alle analisi del sangue prescritte si siano rivolte ad una struttura specialistica, ASL o alla struttura Ospedaliera;
- Percentuale di pazienti che abbiano svolto la seconda visita nelle medesime strutture;
- Percentuale di pazienti che hanno cambiato la sede di destinazione per la seconda visita;
- Tempo intercorso tra prima e seconda visita;
- Tempo intercorso tra seconda e terza visita;
- Tempo intercorso tra terza visita e controlli periodici successivi (es. 6 mesi);
- Percentuale di pazienti che siano tornati dal medico curante di base per affrontare il percorso assistenziale.

Al fine di approfondire l'analisi ed ottenere un PDTA maggiormente specifico per la patologia di interesse, le grandezze cliniche di riferimento per l'implementazione del sistema sono:

- Valore Glicemia Basale (Prima Visita);
- Risultati Curva da carico di 75 g di Glucosio (OGTT);
- Presenza di altre patologie correlate;

- Valutazione di come tali patologie possano influenzare il percorso assistenziale;
- Primo Inquadramento Diagnostico in relazione ai dati clinici ottenuti;
- Secondo Inquadramento Diagnostico in relazione ai dati clinici ottenuti;
- Percentuale di eventuali casi di ricovero per coma diabetico.

Di seguito si riporta il PDTA elaborato in base i dati raccolti e che verrà erogato mediamente attraverso un numero di accessi distribuibili in due fasi:

4/6 accessi nell' arco delle prime 2/4 settimane al fine di trattare lo scompenso, impostare la terapia insulinica ed iniziare un percorso di formazione del paziente;

Un numero variabile di accessi nel corso dei 4-12 mesi successivi al fine di ottenere la stabilizzazione del controllo metabolico, l'ottimizzazione della terapia, l'acquisizione da parte del paziente di un adeguato livello di autonomia nella gestione della terapia e di equilibrio psicologico.

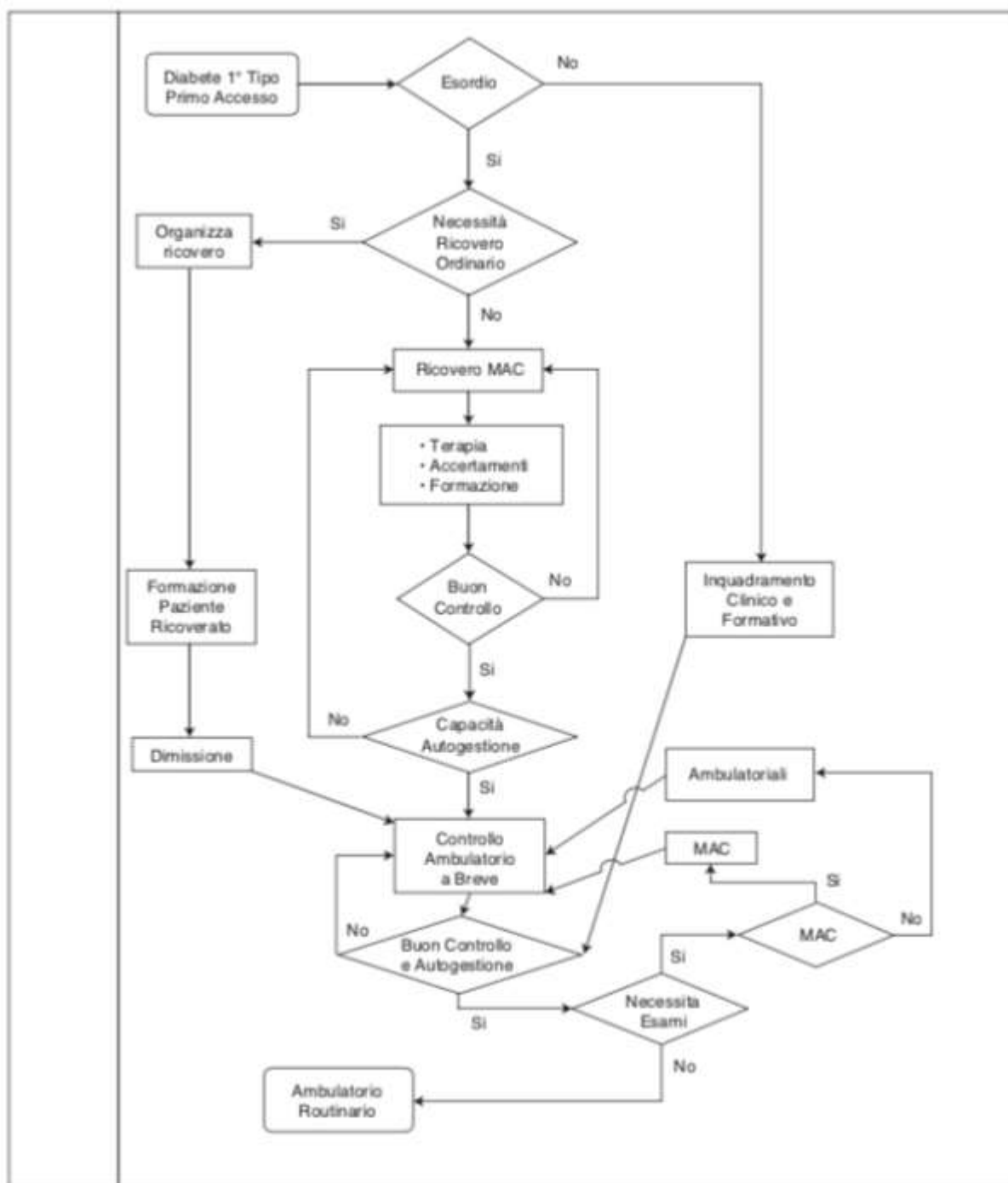


Fig. 9: Flowchart del paziente diabetico

ANALISI DEGLI STRUMENTI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Il passaggio successivo ha previsto l'utilizzo di algoritmi di apprendimento automatico, tali algoritmi sui dati a disposizione sono stati utilizzati a due scopi:

- Predire l'andamento del livello glicemico con dati provenienti da sistemi di controllo continuo della glicemia;
- Individuare tipologie di cibi pericolosi per i pazienti, identificando il cibo che ha un alto livello di zucchero.

L'utilizzo degli algoritmi di apprendimento automatico prevede che il database venga suddiviso in due blocchi, uno su cui addestrare l'algoritmo (fase di training), l'altro su cui valutare le prestazioni (testing) dello stesso.

LIVELLO DI ZUCCHERO E LIVELLO DI RISCHIO

I pazienti devono costantemente monitorare il livello di zucchero nel sangue. Per ogni livello di zucchero i sintomi e il livello di rischio variano. Ad esempio, il livello di zucchero di 50 mg è considerato basso ed estremamente pericoloso, mentre 90-120 mg è il livello normale. Di seguito è riportata una tabella esemplificativa (Tab.1) ed uno schema della glicemia (Tab.2).

#	Livello Di Zucchero Nel Sangue A Diggiuno	Livello Di Rischio	Azione Suggestita
0	<= 50 mg/dl	Pericolosamente basso	consultare un medico
1	70-90 mg/dl	Basso	consumare zucchero quando si verificano sintomi di ipoglicemia o consultare un medico
2	90-120 mg/dl	Range normale	-
3	120-160 mg/dl	Medio	consultare un medico
4	160-240 mg/dl	Alto	troppo alto lavorare per abbassare i livelli di zucchero nel sangue
5	240-300 mg/dl	Molto alto	questo potrebbe essere un segno di una gestione inefficace del glucosio, quindi consulta un medico
6	> 300 mg/dl	Pericolosamente alto	Consultare immediatamente un medico

Schema della glicemia			
Mg/dl	Digiuno	2-3 ore dopo pranzo	dopo pranzo
Normale	80-100	120-140	170-200
Glucosio alterato	101-125	140-160	190-230
Diabete	> 126	> 200	220-300

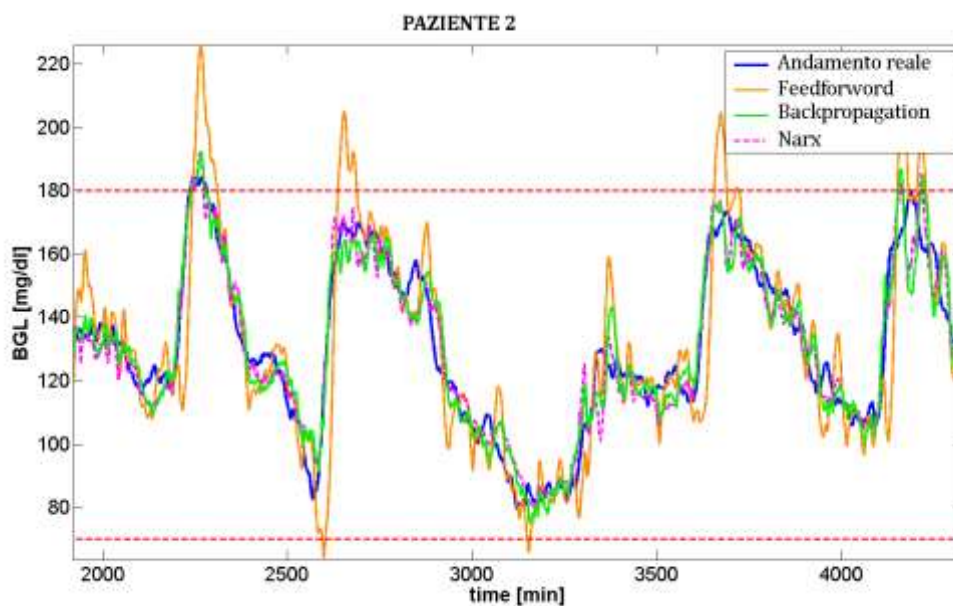
PREDIZIONE DEL PROFILO GLICEMICO

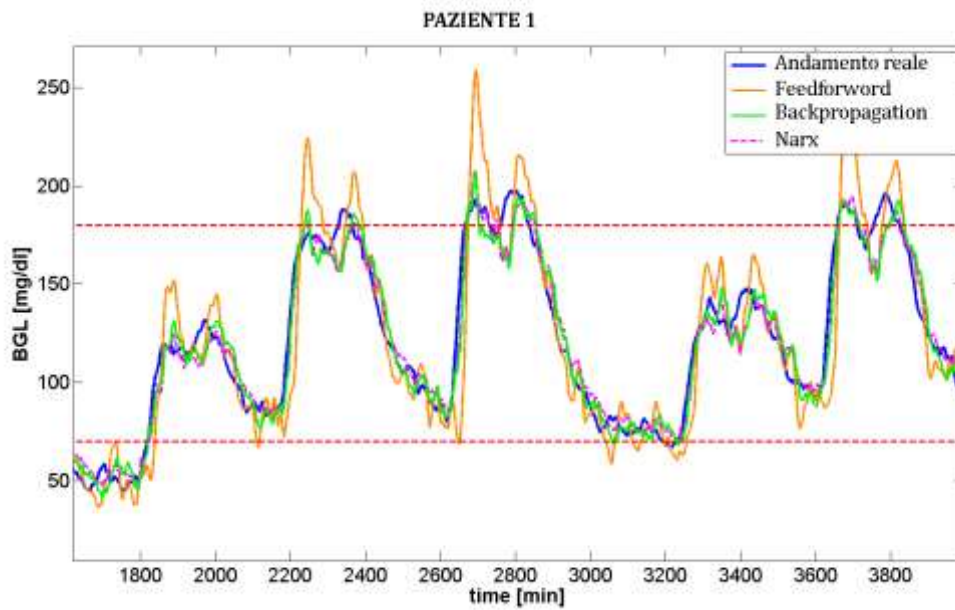
Lo sviluppo dei dispositivi di monitoraggio continuo del livello glucosio nel sangue ha reso possibile un miglioramento della cura del diabete, poiché l'informazione continua sul livello glicemico può essere utilizzata per aggiustare adeguatamente la terapia, nonché per generare allarmi quando si manifestano episodi rischiosi, ovvero quando la glicemia oltrepassa le soglie di ipo o iperglicemia. La predizione di tali episodi migliorerebbe ulteriormente la cura della malattia.

I dispositivi di monitoraggio continuo del livello glicemico forniscono in output l'andamento temporale dal livello di glucosio, che matematicamente può essere rappresentata come una serie numerica, tale tipologia di dati è predicibile con un errore che è connesso alla variabilità dei dati, nel nostro caso la variabilità dei dati è dovuta ai pasti, alle medicazioni di insulina, ed altri parametri noti.

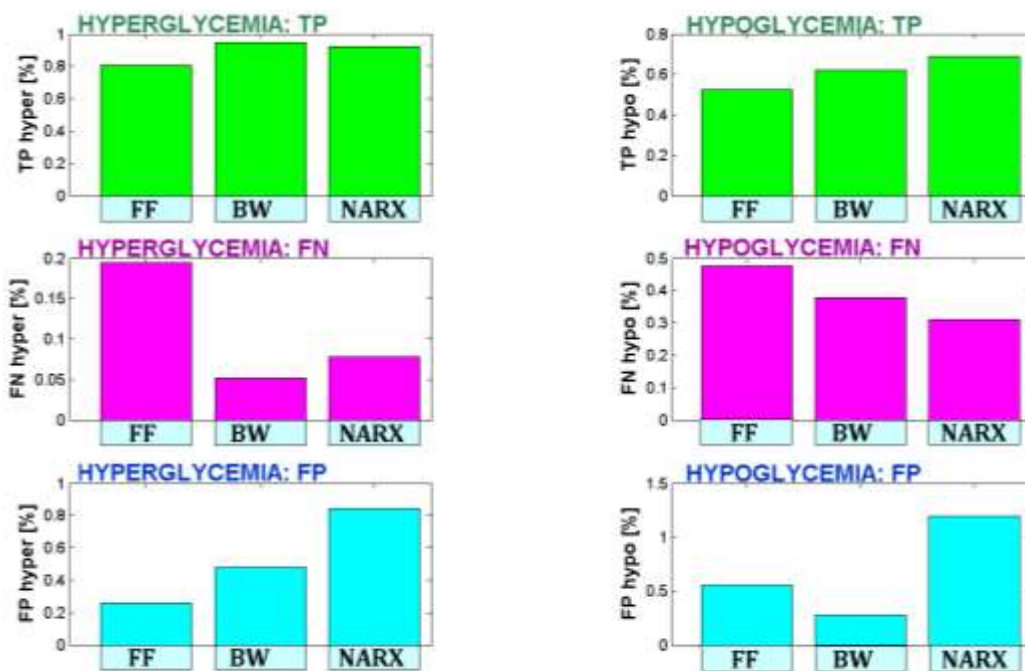
Per la predizione del profilo glicemico nel nostro database abbiamo serie di dati che rappresentano l'andamento della glicemia al minuto per 4000 minuti (circa 3 giorni) abbiamo usato l'andamento dei primi 2000 minuti per l'addestramento ed i restanti per la valutazione.

Nelle seguenti figure sono riportate le performance dei diversi algoritmi usati, in particolare l'algoritmo di feedforward, backpropagation e NARX.





Per la valutazione complessiva del sistema automatico abbiamo analizzato la matrice di confusione (o tabella di verità), in cui vengono riportate le percentuali di eventi correttamente predetti e la percentuale di quelli predetti in modo errato.



Nella figura riportiamo le percentuali sia per l'iperglicemia che per l'ipoglicemia, in particolare sono riportati:

- Veri Positivi (True Positive, TP), ovvero gli attraversamenti di soglia correttamente predetti in un intervallo di tempo pari a $[t-5 \text{ min.}, t+5 \text{ min.}]$, dove t indica l'istante in cui effettivamente il segnale glicemico attraversa la soglia critica;
- Falsi Negativi (False Negative, FN), ovvero gli attraversamenti di soglia che il predittore non predice nell'intervallo $[t-5 \text{ min.}, t+5 \text{ min.}]$. Questo evento si verifica sia quando il predittore erroneamente non predice l'attraversamento della soglia critica, sia quando lo predice con un ritardo o un anticipo superiore a 5 minuti. Se la predizione è ritardata più di 5 minuti risulta totalmente inutile (in quanto viene predetto un evento che in realtà è già avvenuto). Un anticipo superiore a 10 minuti, d'altro canto, è poco credibile e solitamente è da imputare a errori di predizione.
- Falsi Positivi (False Positive, FP), ovvero tutti gli attraversamenti di soglia che il modello predice, ma che non esistono nella serie temporale reale. Un eccessivo numero di falsi positivi rende poco credibile la predizione degli attraversamenti di soglia, poiché spesso essi in realtà non si verificheranno.

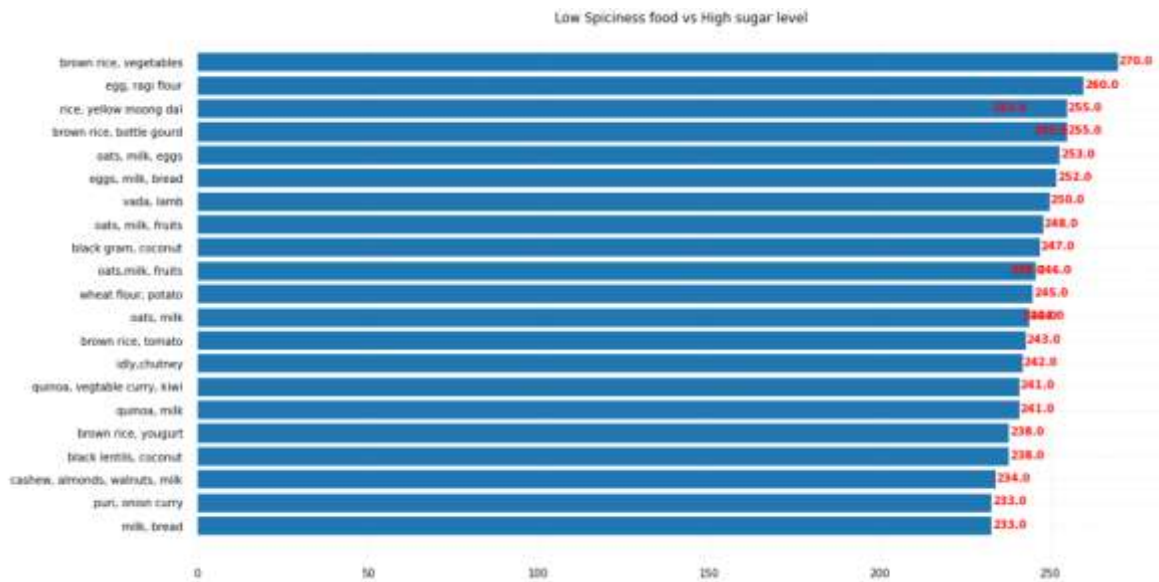
ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica nel progetto prevede la lettura sia mattutina che serale del livello di zucchero nel sangue dei pazienti. La tabella seguente fornisce il valore medio, standard e massimo di tale livello (Tab. 3).

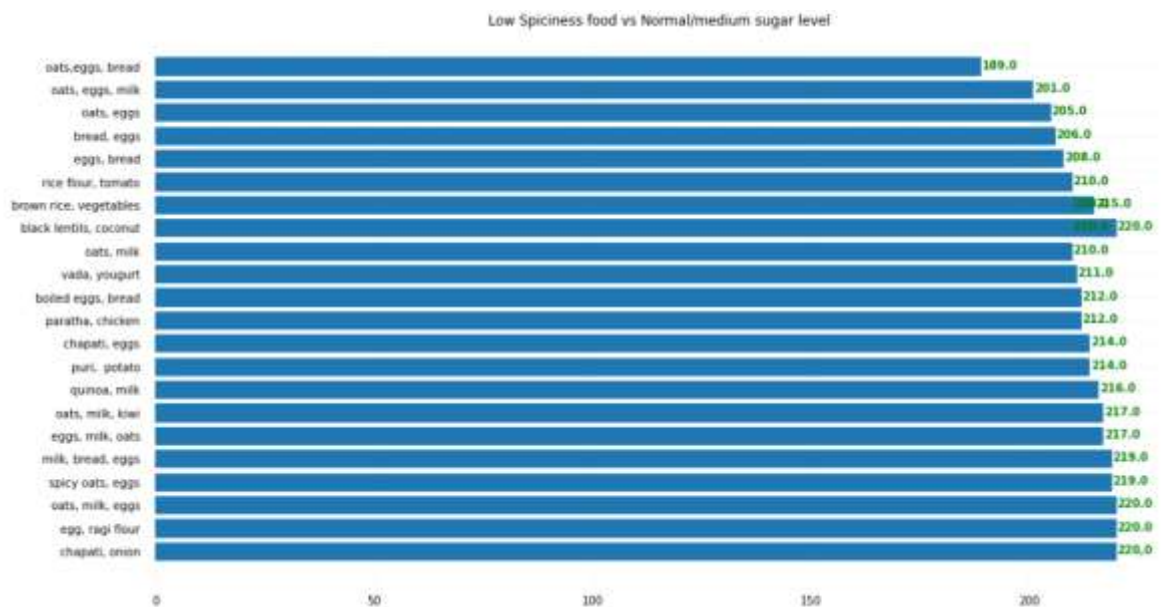
	count	mean	std	min	25%	50%	75%	Max
Morning Reading	246,0	226,20	15,01	189,0	215,0	225,5	235,0	270,0
Evening Reading	249,0	250,13	16,73	190,0	238,0	248,0	262,0	310,0

ANALIZZARE COME LA PICCANTEZZA INFLUENZA IL LIVELLO DI ZUCCHERO NEL SANGUE

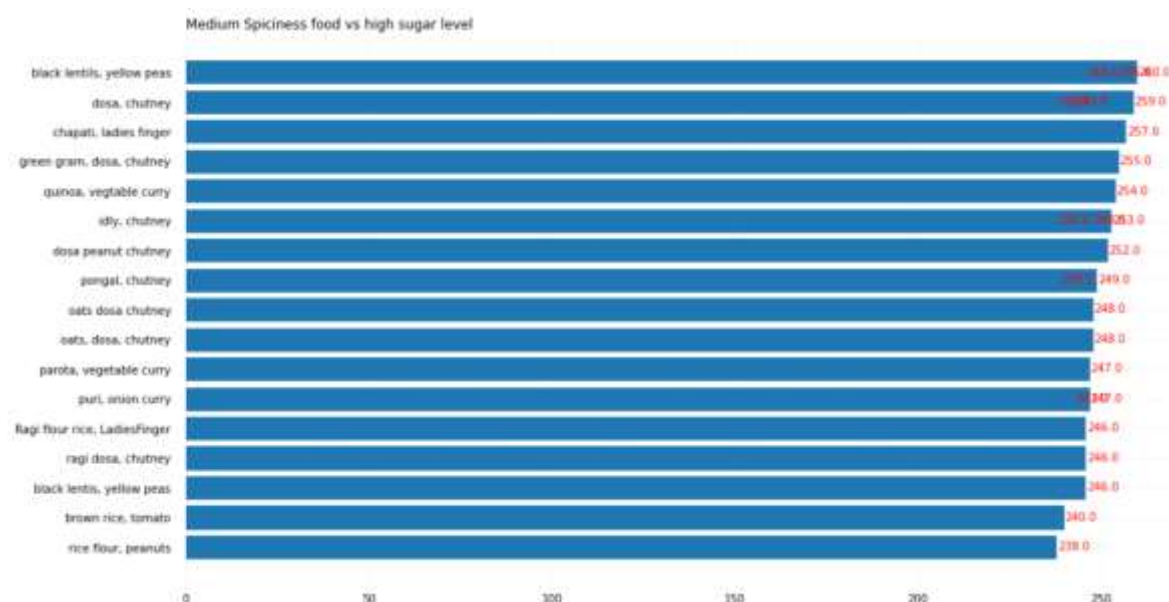
Al fine di analizzare l'influsso dei cibi piccanti assunti e che possono influire sul livello di glicemia nei pazienti in esame, si è analizzata l'assunzione di cibo e si è valutata la composizione delle spezie negli alimenti riportati nel grafico (Fig. 9).



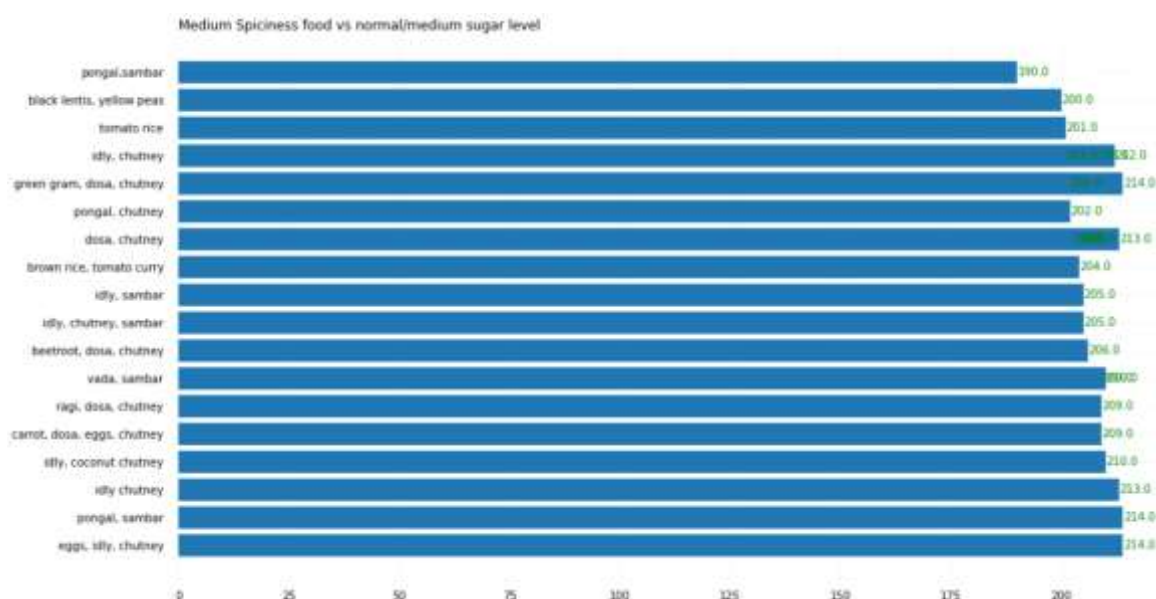
Calcolando il livello di piccantezza dei diversi alimenti, è possibile ridurre i livelli di rischio dei pazienti che arricchiscono la loro dieta con quei cibi che possono aiutare a mantenere il normale livello di zucchero (Fig. 10).



Il grafico sottostante rappresenta la classificazione della piccantezza media rispetto al livello di zucchero alto nell'assunzione di cibo e sulla base del grafico sopra è emerso che lenticchie nere, piselli gialli, ecc aumentano il livello di zucchero ad alto (Fig 11).

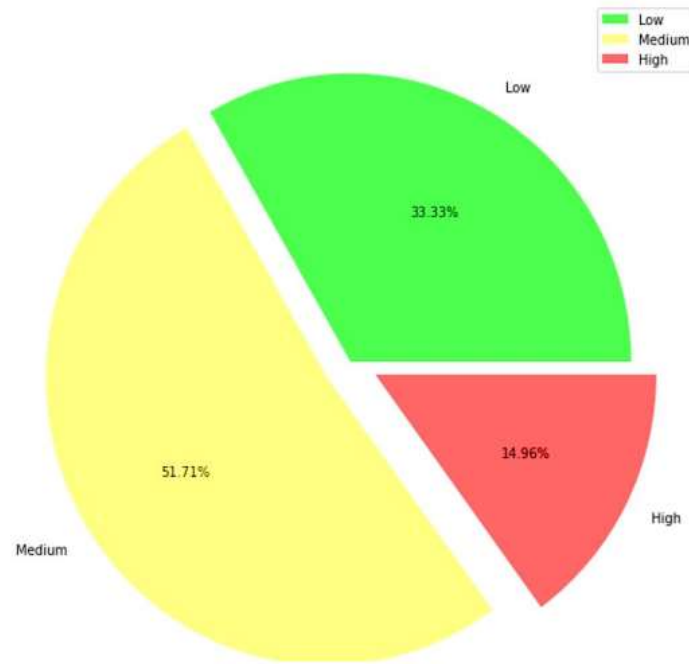


Il grafico sottostante (Fig. 12), mostra, invece, come l'elevata piccantezza porta ad un alto livello di zucchero nel sangue, risultando quindi un fattore di rischio nella dieta dei pazienti diabetici.



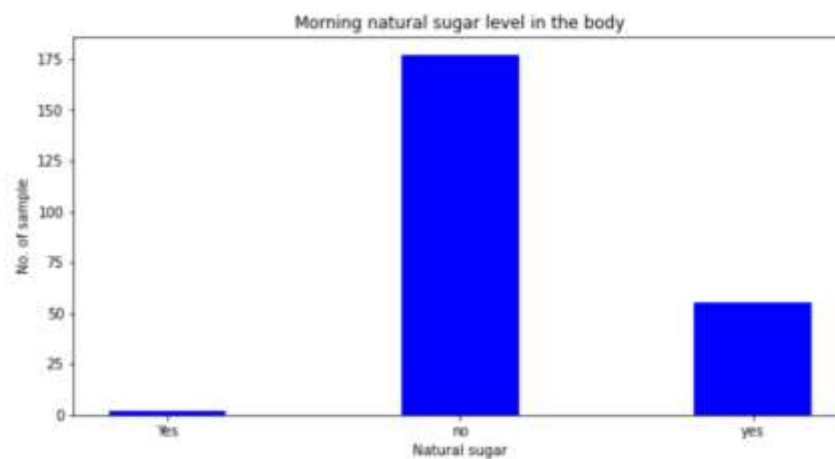
DISTRIBUZIONE CIBO A BASE DI PICCANTE

Per raccomandare una dieta adeguata ai pazienti, ora è necessario identificare la quantità di spezie consumata. Dal consolidamento dei dati dal dataset, nel seguente grafico a torta sono rappresentati i valori che dimostrano che il paziente diabetico preferisce cibi a media e bassa piccantezza (Fig. 13).

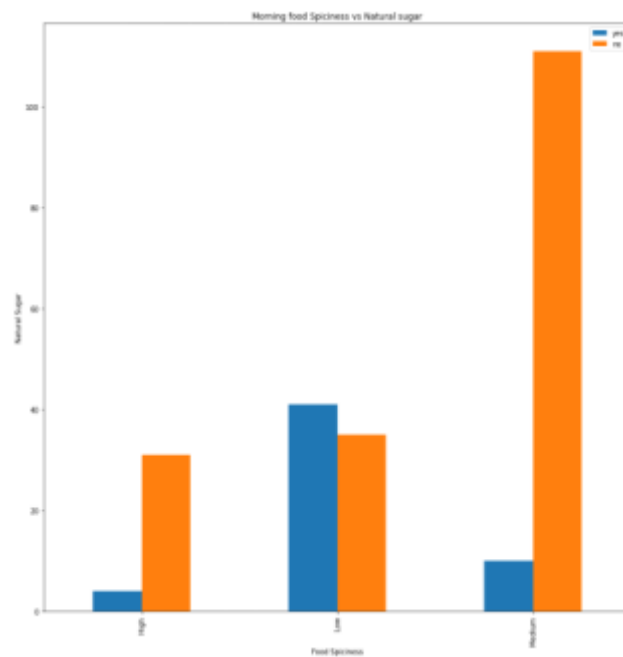


CIBO CONSUMATO MATTINA E SERA

In questa sezione si analizzano i cibi assunti sulla base del momento di assunzione, cioè al mattino e alla sera. Sebbene normalmente ai pazienti diabetici è consigliato concentrare un buon pasto nella giornata e ridurre l'apporto calorico nelle ore serali, i pazienti non sempre sono complianti per stili di vita e/o abitudini, pertanto si registra un aumento dei livelli di zucchero nel sangue.



Sulla base del grafico sopra riportato (Fig. 14), l'85% dei pazienti analizzati mostra livelli di zucchero alterati.



ALGORITMI E PRECISIONI DI APPRENDIMENTO AUTOMATICO

Di seguito vengono descritti gli algoritmi utilizzati.

KNN

La precisione ottenuta è stata dell'87%, e risulta il secondo miglior algoritmo adatto a questo tipo di analisi.

Risultati:

Accuracy	0,87		
Media	0,78	0,63	0,68
Media Pesata	0,86	0,87	0,86

REGRESSIONE LOGISTICA

La regressione logistica ha dato la minore accuratezza tra tutti gli altri algoritmi che è dell'84%.

RANDOM FOREST

La massima accuratezza per questo processo è ottenuta dalla Random Forest con il 90% e considerata come il miglior modello per la previsione del livello di zucchero del diabete.

Risultati:

Accuracy	0,90		
Media	0,81	0,77	0,79
Media Pesata	0,89	0,90	0,90

SVM

Anche questo è considerato un ottimo modello di previsione, mostrando una precisione del 90% con questo set di dati.

Risultati:

Accuracy	0,90		
Media	0,84	0,72	0,77
Media Pesata	0,89	0,90	0,89

Riepilogando, è possibile affrontare questi tre punti:

In che modo i livelli di spezie possono influire sui livelli di zucchero nel cibo e quali sono i metodi adatti per identificarlo?

Ci sono molti fattori in un alimento che viene consumato possono influenzare i livelli di zucchero nel sangue, uno dei fattori è la piccantezza del cibo, quindi l'analisi è stata effettuata identificando la piccantezza dal cibo e classificando in livelli alti, medi, bassi . Nell'analisi dei dati esplicativi si identifica che il cibo che ha una bassa piccantezza non ha aumentato i livelli di zucchero nel sangue

In che modo gli zuccheri naturali nel pasto influiscono sui livelli di zucchero nel sangue?

Gli zuccheri naturali degli alimenti sono uno dei motivi che contribuiscono ai livelli di zucchero, gli zuccheri naturali non possono essere evitati, ad esempio un frutto ha una dolcezza naturale e quando viene consumato il livello di zucchero aumenta, le stime degli zuccheri naturali sono fatte comprendendo le informazioni sulla dieta. E si osserva che gli zuccheri naturali e gli zuccheri esterni seguono uno schema nella dieta. E il loro impatto è stato spiegato nei capitoli precedenti.

Come scegliere un algoritmo adatto dal confronto dei risultati con diversi algoritmi di classificazione?

Dalle analisi effettuate, si osserva che il Support vector machine ha funzionato bene addestrando il modello con count vectorizer, rispetto a SVM, mentre la precisione di altri modelli è inferiore.

DISCUSSIONE

Nel “Global status report on noncommunicable diseases 2010”, si evince che “il maggior carico epidemiologico mondiale (63% di mortalità globale) è dovuto a patologie non trasmissibili, principalmente le malattie cardiovascolari, il diabete, il cancro e le malattie respiratorie croniche”. Le priorità d’azione indicate dall’Organizzazione Mondiale della Sanità sono in primis l’implementazione delle strategie di prevenzione, nonché il riorientamento dei servizi sanitari, al fine di sostenere le innovazioni tecnologiche a favore del miglioramento della qualità di vita del paziente cronico. Il presente progetto, infatti, si propone di indagare gli aspetti gestionali dei pazienti diabetici campani al fine di creare un modello di sinergia tra gli strumenti della sanità e i tool tipici dell’ICT. Il goal principale è, dunque, dare il via nella nostra regione alla cosiddetta Sanità Digitale o Sanità 2.0.

Tuttavia, il livello di integrazione tra ospedale e assistenza primaria appare ancora parziale. Basti pensare al fatto che in Italia la sistematica programmazione dei PDTA non è riuscita ad essere pienamente applicata nel sistema sanitario nazionale, fallendo nella sua applicazione soprattutto per la difficoltà di coordinamento delle azioni tra personale sanitario, i pazienti e le relative applicazioni nelle strutture di riferimento. Pertanto, la responsabilità del medico e dell’intero sistema di sanità pubblica è quella di creare le condizioni perché il percorso assistenziale del paziente si compia con consapevolezza ed efficacia, tenendo conto che, nella cronicità, una parte rilevante delle decisioni da prendere sono a carico del paziente stesso e non solo dei professionisti sanitari.

Parte della corretta gestione del percorso assistenziale dei pazienti diabetici dipende dall’appropriata gestione delle informazioni assistenziali e si attua con un adeguato impianto normativo. In tale contesto è importante sottolineare come il trasferimento di dati clinici sensibili, così come l’inappropriata gestione del paziente relativamente a diagnosi, terapia ed assistenza a lungo termine, configuri una responsabilità di tipo medico-legale che, risulta piuttosto complessa dovendo gestire il paziente diabetico nel lungo periodo.

Ad oggi, la gestione delle informazioni avviene attraverso le cartelle cliniche in formato cartaceo e ciò non consente né la valutazione sintetica dello stato di salute né dello stato di rischio del paziente. Pertanto, al fine di un’adeguata gestione del paziente diabetico, ed in generale di quello cronico, è necessario costruire degli indici appositi che consentano di sintetizzare le principali variabili cliniche per ottenere un quadro quanto più dettagliato della salute del paziente sia in un dato momento sia nel lungo periodo.

I risultati ottenuti dalla presente attività di ricerca consentono di gettare le basi per la realizzazione di una piattaforma integrata che rappresenti uno strumento innovativo in grado di raccogliere e analizzare i dati in maniera da semplificare la gestione del paziente diabetico, consentendo al medico di:

- 1) assistere il paziente in maniera appropriata e conforme alle linee guida ed agli standard diagnostico-terapeutici dettati dalle principali evidenze scientifiche e cliniche, migliorando l'approccio gestionale del paziente e implementando le strategie di sintetizzazione di PDTA per il paziente diabetico;
- 2) minimizzare il rischio clinico applicando strumenti informatici di previsione dei dati clinici grazie all'addestramento di macchine di apprendimento;
- 3) proporre un sistema funzionante di natura multidisciplinare che integri tecnologie innovative, strumenti informatici, grandezze cliniche e previsioni di rischio.

Partendo dai dati così ottenuti nell'ambito della patologia diabetica, è possibile ottenere gli strumenti per ideare e realizzare una piattaforma che applichi gli algoritmi e le metodologie di apprendimento proposte a tutte le patologie croniche. L'approccio scaturito dalla presente progettualità può costruire una conoscenza condivisa di dati fornendo un supporto decisionale al fine di ridurre gli ostacoli derivanti da archiviazione ed elaborazione delle informazioni cliniche e migliorare le scelte del medico e favorire una gestione migliore della responsabilità medica. Pertanto, l'utilizzo della piattaforma e-Health consente di ricercare, mappare e studiare l'incidenza del rischio nei pazienti cronici nonché di attuare azioni appropriate per l'assistenza al paziente, sulla base della Evidence Based Medicine (EBM). I medici potranno utilizzare dati sempre aggiornati e idonei a risolvere quesiti specifici che derivano dall'osservazione dei pazienti e dall'elaborazione dei dati raccolti, agendo, così, in conformità degli standard di cura appropriati, tutelando, al contempo, la responsabilità medico-legale derivante dalla gestione terapeutico-assistenziale del paziente a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Salute, M. d. Risk Management in Sanità. Il problema degli errori. Commissione Tecnica Rischio Clinico. 2004.
2. Decreto Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali. Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità. 2009.
3. Ministero del lavoro. Protocollo per il Monitoraggio degli Eventi Sentinella. 2009.
4. P. s. G. n.263, «. Legge n. 189/2012. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. 2012.
5. L. n. 2. P. s. G. n. 3. d. 2.-1.-2. –. S. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato. 2013.
6. D. M. Salute, n. 7. “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera. 2015.
7. 208/2015, L. n. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato. 2016.
8. 24/2017, L. n. “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”.Pubblicata su GU Serie Generale n.64 . 2017.
9. Davis et al. «Bringing big data to personalized healthcare: a patient-centered framework.,» Journal of general internal medicine, n. 660–665. 2013.
10. Yin Zhang et al. « Health-CPS: Healthcare cyber-physical system assisted by cloud and big data.,» IEEE Systems Journal, , n. 11(1), p. 88–95. 2017.
11. Duschka, M. et al. «Recursive query plans for data integration.,» The Journal of Logic Programming , n. 43(1), p. 49–73. 2000.
12. Caserta, R. K.et al. «The Data Warehouse? ETL Toolkit: Practical Techniques for Extracting, Cleaning, Conforming, and Delivering Data.,» . 2011.

13. Frize, C. et al. «Design of a health care architecture for medical data interoperability and application integration. In Engineering in Medicine and Biology,» in 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engi. 2002.
14. Doan, P. et al. «Reconciling schemas of disparate data sources: A machine-learning approach. In ACM Sigmod Record,» vol. 30, p. 509–520. 2001.
15. Park, W. L. et al.. «Big data as an e-health service. In Computing, Networking and Communications (ICNC)» in International Conference on. 2014.
16. Augustine, D. P. «Leveraging Big Data analytics and Hadoop in developing Indias healthcare services.,» International Journal of Computer Applications, , n. 89(16):, p. 44– 50. 2014.
17. Anita, J. et al. «Interactive Big Data management in healthcare using Spark. In Proceedings of the 3rd International Symposium on Big Data and Cloud Computing Challenges (ISBCC16), .,» Springer, p. 265– 272. 2016.
18. Pita, C. et al. «A Sparkbased Workflow for Probabilistic Record Linkage of Healthcare Data.,» in In EDBT/ICDT Workshops . 2015.
19. Mazhar Rathore et al. «Real-time medical emergency response system: exploiting IoT and big data for public health.,» Journal of medical systems, n. 40(12):283. 2016.
20. Neshatpour et al. « Big biomedical image processing hardware acceleration: A case study for K-means and image filtering.,» In Circuits and Systems (ISCAS). .
21. Neshatpour et al. «Big biomedical image processing hardware acceleration: A case study for K-means and image filtering.,» In Circuits and Systems (ISCAS). .
22. Bates, S. et al. «Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients.,» Health affairs (Project Hope), n. 33(7):1123–1131. 2014.
23. Kayyali, D. et al.. «The big-data revolution in US health care: Accelerating value and innovation.,» Mc Kinsey \& Company, vol. 2(8), p. 1–13. 2013.
24. Raghupathi, W. et al. «Big data analytics in healthcare: promise and potential.,» Health Information Science and Systems. 2014.
25. Manyika, M. et al. «Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity.,» . 2011.

26. Barrett, O. et al. «Big Data and Disease Prevention: From Quantified Self to Quantified Communities. Big Data,» vol. 1(3), p. 168–175. 2013.
27. Fonte: Global Health Observatory (Gho). 2016.
28. Zwar, Nicholas, et al. "A systematic review of chronic disease management." . 2017.
29. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012 Dec 4;157(11):785-795. 2012.
30. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011 Apr;86(4):304-314. 2011.
31. Fonte: ISTAT ITALIA. 2016.
32. Fonte: Rapporto Osservasalute 2018, Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. 2018.
33. Guadagnare Salute, EUR/RC56/8 +EUR/RC56/Conf.Doc./3 . 2006.
34. «Iraq. guidelines for the diagnosis and management of asthma,» . 2018.
35. Ram, W. et al. «Pre-dicting Asthma-Related Emergency Department Visits Using Big Data.,» *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19(4), p. 1216– 1223. 2015.
36. Murdoch et al. « The inevitable application of big data to health care.,» *JAMA*, n. 309(13), p. 1351–1352. 2013.
37. Naseer, B. et al. «big data approach for proactive healthcare monitoring of chronic 14 patients.,» In 2016 Eighth International Conference on Ubiquitous and Future Networks (ICUFN), p. 943– 945. 2016.
38. Guilbert, B. et al. «The theory and application of UW ehealthPHINEX, a clinical electronic health record- public health information exchange.,» .
39. Forkan, I. et al. «BD- CaM: Big Data for Context-Aware Monitoring #8212;A Personalized Knowledge .
40. Kim J. «Qualitative Analysis of User Experiences With a Self-Tracker for Activity, Sleep, and Diet.,» *Interactive Journal of Medical Research*. 2014.

41. Gurrin, A. et al. «Life Logging: Personal Big Data. Foundations and Trends in Information Retrieval,» n. 8(1), p. 1–125 . 2014.
42. Swan M. «The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery.,» Europe PMC. 2013.
43. Chen, et al. «Smart Clothing: Connecting Human with Clouds and Big Data for Sustainable Health Monitoring.,» Mobile Networks and Applications, n. 21(5), p. 825–845. 2016.
44. Milenkovi, C. O. a. E. J. Aleksandar. «Wireless sensor networks for personal health monitoring: Issues and an implementation.,» Computer Communications, n. 29(13), p. 2521–2533. 2006.
45. Carlo Zocchetti, Luca Merlino, Mauro Agnello, Donatello Bragato. 8. Una nuova proposta per la cronicità: i CReG (Chronic Related Group), in "Tendenze nuove, Materiali di lavoro su sanità e salute della Fondazione Smith Kline" 5/2011, pp. 377-398, doi: 10. 2011.
46. Tendenze nuove n. 2/2017. Passoni Editore. ISSN: 2239-2378. 2017.
47. ISTAT. Annuario statistico italiano . 2015.
48. Rapporto nazionale Passi 2013: diabete. Istituto Superiore di Sanità. 2013.
49. Verrillo. Epidemiology of diabetes mellitus in an Italian rural community. *Diabete Metab* 1983; 9: 9-13. 1983.
50. Bonora E et al. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in White Individuals. The Bruneck Study. *Diabetes* 2004, 53: 1782-9. 2004.
51. Bruno G, Novelli G, Panero F, et al. The incidence of type 1 diabetes is increasing in both children and young adults in Northern Italy: 1984-2004 temporal trends. *Diabetologia* 2009; 52(12): 2531-5. 2009.
52. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016 Jan; 16(1): 7. 2016.
53. Ferrera A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 526-533. 2004.
54. Il diabete in Italia, SID, prima edizione. 2016.

55. Pintaudi, Basilio. "GLI STANDARD ITALIANI 2018 PER LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO The 2018 Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus." *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 10.3 (2018): 5-14. 2018.
56. Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron.* 2014; 61: 227-31. 2014.
57. Giuliana La Penna, AMD - Gruppo di Studio DT1. PDT e PDTA per il diabete tipo 1.
58. 64. Fonte: SID Italia, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la gestione integrata della persona con Diabete Tipo 2, Regione del Veneto. 2015.
59. Angela Girelli, AMD - Gruppo di Studio DT1. PDTA per pazienti con esordio di diabete tipo 1 e per presa in carico in età adulta..
60. Roberta Celleno, Federico Bertuzzi. PDTA per controlli routinari della persona con Diabete tipo 1 .
61. Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica. *Acta Biomedica Quaderno* . 2015.
62. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-886. 1998.
63. Magro, G., et al. "La gestione del diabete di tipo 2: l'esperienza cuneese." *G Ital Diabet Metabol* 30.2 (2010): 82-8. 2010.
64. Felace, Giuseppe, et al. "L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2." 2017.
65. Fracchia, A. C., et al. "Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di rife-rimento terziario." *Non abbassiamo la guardia!* 21 (2019): 278. 2019.
66. PDTA diabete di tipo 2 Regione Veneto, 2015. 2015.
67. Lee C, Boyko E, Barrett-Connor E, et al. for TOFIMMSRG. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2381-2386. 2011.
68. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:679-686. 2017.

69. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. e TDI, for. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:523-532. 2011.
70. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012.
71. Benigni, Bruno. "Sperimentazione clinica." 2016.
72. M. d. Salute, «Commissione Nazionale Diabete,» 2017.
73. B. Pintaudi, "GLI STANDARD ITALIANI 2018 PER LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO The 2018 Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus." *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 10.3 (2018): 5-14, 2018.
74. K. J. B. R. e. a. Nathan DM, «for the A1c-Derived Average Glucose Study Group Translating the A1C assay into estimated average glucose values.,» *Diabetes Care* , n. 31, pp. 1-6, 2008.
75. B. M. C. M. e. a. Mosca A, «Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia.,» *Biochimica clinica*, n. 33, pp. 258-261, 2009.
76. A. D. Association., « Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement).,» *Diabetes Care* , n. 24, pp. S33-43, 2001.
77. R. P. Grazia Ferrai, « Razionale e frequenza dell'automonitoraggio glicemico nei pazienti diabetici,» Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete Mellito 1 Laboratorio di Patologia Clinica, .
78. D. R. Group., «The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.»
79. B. D. G. D. e. a. Sacks DB, «Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus» *Clin Chem*, vol. 22, n. 48, pp. 436-72, 2002.

80. A. D. Association., «Tests of glycemia in diabetes» Diabetes Care, vol. 27, pp. (suppl 1):S91-3, 2004.
81. A. D. Association., «Self-monitoring of blood glucose.,» Diabetes Care, n. 17, pp. 81-6, 1994;.
82. A. D. Association., «Standards of the medical care in diabetes-2006 (Position statement)» Diabetes Care, n. 24, pp. 29(suppl 1):S4-42., 2006.
83. D. C. KLONOFF, «Continuous Glucose Monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy.,» Diabetes Care, Vol. %1 di %228, , n. 5, p. 1231–1239, 2005.
84. Robert Grover Brown, Patrick Y. C. Hwang, “Introduction to random signals and applied Kalman filtering”, John Willey & Sons, Inc, 1992.
85. Greg Welch, Gary Bishop, “An Introduction to the Kalman Filter”, Department of Computer Science University of North Carolina at Chapel Hill, 2004.
86. Jain, A. K., J. Mao, and K. M. Mohiuddin, 1996 Artificial neural networks: a tutorial. Computer 29: 31–44. 10.1109/2.485891
87. Jain, A. K., J. Mao, and K. M. Mohiuddin, 1996 Artificial neural networks: a tutorial. Computer 29: 31–44. 10.1109/2.485891
88. Marvin Minsky e Seymour Papert, Perceptrons, MIT press, 1987, ISBN 978-0-262-63111-2.
89. Newell, A., 1969 Perceptrons. An Introduction to Computational Geometry. Marvin Minsky and Seymour Papert. M.I.T. Press, Cambridge, Mass., 1969. vi + 258 pp., illus. Cloth, 12; paper, 4.95. Science 165: 780–782. 10.1126/science.165.3895.780
90. Cybenko, G., 1989 Approximation by superpositions of a sigmoidal function. Mathematics of Control, Signals and Systems 2: 303–314. 10.1007/BF02551274
91. Rumelhart, D. E., G. E. Hinton, and R. J. Williams, 1986 Learning representations by back-propagating errors. Nature 323: 533–536. 10.1038/323533a0
92. Kukacka, J., V. Golkov, and D. Cremers, 2017 Regularization for Deep Learning: A Taxonomy. CoRR abs/1710.10686: 1710.10686 <http://arxiv.org/abs/1710.10686>
93. Bagheri, R., 2020 An introduction to deep learning feedforward networks (towardsdatascience.com, Ed.). Online; posted 20-July-2020

94. Y. Liu, G. Ma and Z. Shi, "NARX network for dynamic system identification in adaptive inverse control[J]", Journal And Harbin Institute Of Technology, no. 02, pp. 173-176, 2005.
95. G. Zhang, Z. Zhang, H. Du and S. Meng, "Research on modeling of shock accelerator based on narx neural network[J]", Journal of Projectiles Rockets Missiles and Guidance, no. 03, pp. 284-286, 2008.
96. M. Li, H. Yang, C. Yang and C. Wang, "An improved narx recurrent neural network[J]", Electrical Automation, vol. 28, no. 04, pp. 6-8+11, 2006.