

RASSEGNA

Dispositivi indossabili per la gestione del diabete

Filippo CARLUCCI ^{1,2} *, Antonella TABUCCHI ^{1,2}, Marcello FIORINI ²,
Lucrezia GALASSO ², Alessandro TERRENI ³

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche Università di Siena, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena, Italia;
²U.O.C. Laboratorio Patologia Clinica, Dipartimento Terapie Cellulari, Ematologia e Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena, Italia; ³Centro Regionale per la Verifica Esterna di Qualità, S.O.D. Sicurezza e Qualità, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

*Autore di contatto: Filippo Carlucci, U.O.C. Laboratorio Patologia Clinica, Dipartimento di Biotecnologie Mediche Università di Siena, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Polo Scientifico Universitario - S. Miniato, via Aldo Moro 2, 53100 Siena, Italia.
E-mail: filippo.carlucci@unisi.it

ABSTRACT

Wearable devices for diabetes management

Diabetes, affecting millions of people worldwide, represents one of the biggest challenges for healthcare systems, because of the high management costs due to the price of monitoring devices and therapy and to the economic impact of complications associated with the disease. The rising prevalence of diabetes, particularly type 2 diabetes, has driven research toward increasingly advanced solutions for glucose monitoring and management, such as the international standardization of HbA_{1c} measurement. In recent years, wearable devices have revolutionized glucose monitoring, reducing the need for fingerstick testing with traditional glucometers, the so-called self-monitoring blood glucose. Continuous glucose monitoring (CGM) and flash glucose monitoring (FGM) have significantly improved glycemic control by providing real-time data and increasing patient awareness. These devices make it easier to detect hyperglycemia and hypoglycemia, improving therapy management. At the same time, insulin pumps and hybrid closed loop systems have made insulin delivery more automated and efficient, bringing treatment closer to the concept of an “artificial pancreas.” The integration of artificial intelligence and the Internet of medical things (IoMT) enables the analysis of large amounts of data, optimizing therapies based on individual needs and enhancing patients’ quality of life. Despite these advancements, significant challenges remain, including the need to improve measurement accuracy, reduce delays in detecting glucose fluctuations, and ensure cybersecurity for connected devices. Additionally, it is crucial that the adoption of these technologies is accompanied by adequate patient education to ensure their correct and effective use. In the future, technological advancements promise to make diabetes management more and more personalized, less invasive, and most accessible, reducing the risk of complications and improving clinical outcomes for patients.

(Per citare questo articolo: Carlucci F, Tabucchi A, Fiorini M, Galasso L, Terreni A. Dispositivi indossabili per la gestione del diabete. Biochim Clin 2025;49:317-43. DOI: 10.23736/S0393-0564.25.00067-6)

Parole chiave: Automonitoraggio glicemico; Dispositivi indossabili; Diabete mellito di tipo 2.

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il diabete mellito come un insieme di sindromi “caratterizzate da deficit assoluti o relativi dell'azione dell'insulina e/o della secrezione di insulina”.¹ Sono stati identificati diversi sottogruppi di diabete mellito¹ ma i più diffusi sono il diabete di tipo 1 (*type 1 diabetes mellitus*, T1DM), il diabete di tipo 2 (*type 2 diabetes mellitus*, T2DM) e il diabete gestazionale (*gestational diabetes mellitus*, GDM). L'incidenza del T2DM sulla popolazione generale è molto più alta rispetto al T1DM; in Italia circa il 90% dei pazienti diabetici risulta affetto da T2DM e solo il restante 10% da T1DM.

Il diabete mellito rappresenta una condizione cronica caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue, causati da una resistenza all'insulina come nel caso del T2DM, condizione che globalmente è arrivata ad interessare circa l'8,5% della popolazione adulta;² oppure è caratterizzata da secrezione o produzione insufficiente di insulina o da una eccessiva secrezione di glucagone³ nel caso del T1DM. Il T1DM rappresenta una malattia autoimmune cronica e che, nei paesi sviluppati, colpisce circa l'1% della popolazione;³ la risposta immunitaria è innescata dall'interazione tra fattori genetici e ambientali.⁴

Negli ultimi due decenni, le persone affette da T2DM sono incrementate da 150 a oltre 350 milioni, con numeri che sono destinati inesorabilmente ad aumentare. La International Diabetes Federation (IDF) stima che, a livello mondiale, circa 537 milioni di persone soffrano di diabete,⁵ indicando che entro il 2030 tale valore crescerà oltre i 640 milioni, raggiungendo valori di una vera e propria pandemia.

Anche se in Italia i numeri sono meno allarmanti, considerando che i pazienti diabetici rappresentano il 5,9% della popolazione totale, la cronicità del diabete rende questa patologia un enorme peso economico per il Sistema Sanitario Nazionale, in considerazione anche delle comorbidità, con problemi che colpiscono il cuore, il sistema vascolare, i reni e la vista.

Il rischio di sviluppare il diabete è correlato all'età. In Italia si passa da un valore del 3% nelle persone con età inferiore ai 50 anni al 21% nella popolazione sopra i 75 anni. Il diabete è più diffuso tra gli uomini, in cui la prevalenza è del 6,2%, mentre nelle donne si ha un valore del 5,5%. Con l'aumentare dell'età il divario aumenta a scapito del genere maschile.⁶

Oltre ai fattori genetici ed ereditari, tra le cause del T2DM rientrano anche stili di vita poco sani, caratterizzati da una cattiva alimentazione, vita sedentaria con conse-

guente obesità o sovrappeso, in abbinamento al fumo ed al consumo di alcol. Non è un caso che in una società del “benessere” (con abusi alimentari e scarsa attività fisica) si stia assistendo ad un aumento esponenziale di questa patologia.

A causa di questa emergenza sanitaria il diabete è stato oggetto di ricerche in una moltitudine di aspetti, come nessun'altra patologia.⁷ Le conseguenze del diabete, secondo il concetto prevalente nella comunità medica, possono essere classificate in microvascolari e macrovascolari; quelle a maggior prevalenza sono rappresentate dalla retino-nefro-neuropatia, dalla malattia coronarica, dalla malattia cerebrovascolare e dalla malattia vascolare periferica e rappresentano le principali cause di morte e disabilità.⁸ In aggiunta, studi condotti su larga scala evidenziano come il diabete sia associato ad un aumento del rischio di sviluppare neoplasie e ad una maggiore mortalità delle stesse.^{9, 10}

Si deve aggiungere che il diabete in gravidanza provoca rischi significativi per la madre e per il bambino, determinando complicazioni come preeclampsia, parto pretermine e problemi neonatali.¹¹ Stabilire uno stato euglicemico nel corso della gravidanza è fondamentale per limitare questi rischi, in quanto uno scarso controllo glicemico aumenta la probabilità di esiti avversi.

Scopo del presente lavoro è fornire al lettore un aggiornamento il più possibile esauriente sulle nuove modalità di monitoraggio e gestione della patologia diabetica con un focus sui dispositivi indossabili i cosiddetti *Wearable Device*.

Impatto dei costi dei dispositivi per la cura del diabete

Nel 2019, secondo l'IDF nel rapporto *Diabetes Atlas*, le spese sanitarie globali legate al diabete hanno raggiunto i 760 miliardi di dollari, un aumento del 4,5% rispetto al 2017, quando erano 727 miliardi di dollari. Questo impatto economico continuerà a crescere secondo le proiezioni per il 2030 e il 2045. A livello globale, la spesa varia notevolmente tra le diverse regioni. Ad esempio, la Svizzera presenta una spesa annuale tra le più elevate, con 11.916 dollari per persona, seguita da USA e Norvegia, con 9.506 e 9.061 dollari rispettivamente. In contrasto, i paesi con la minore spesa per persona includono il Bangladesh (64 dollari), la Repubblica Centrafricana (72 dollari) e il Nepal (80 dollari).¹²

In Italia, l'Osservatorio ARNO (Analisi e Ricerche sulle Nuove Offerte)¹³ ha stimato che, nel 2019, il costo totale per monitorare e curare il diabete fosse di circa 2.800 euro per paziente all'anno. Questa cifra rappresenta una valutazione sottostimata, poiché è basata su tariffe standard del sistema sanitario, che spesso non riflettono i costi

reali. La spesa si suddivide tra ricoveri ospedalieri (circa 40%), servizi specialistici (16%), farmaci diversi dagli anti-iperglicemici (31%), farmaci anti-iperglicemici (9%) e dispositivi (4%). Le visite diabetologiche costituiscono solo l'1% della spesa totale. Le complicanze del diabete rappresentano il 90% dei costi correlati alla malattia, mentre la gestione del metabolismo ne costituisce solo il 10%.

Nonostante il 25% dei pazienti sia in terapia insulinica e oltre il 30% utilizzi ipoglicemizzanti orali (sulfonilurea oppure repaglinide), solo la metà circa dei soggetti diabetici utilizza regolarmente dispositivi per l'automonitoraggio della glicemia, restando così esposti al rischio di ipoglicemia. L'automonitoraggio glicemico regolare è cruciale per rilevare tali episodi.¹⁴

Nel 2017, l'Autorità Nazionale Anticorruzione ha condotto un'indagine sul mercato dei dispositivi medici per il diabete, focalizzandosi sulle strisce per il controllo della glicemia, che costituiscono la parte più significativa della spesa per i dispositivi medici nel diabete. Questo studio ha rivelato che in Italia la spesa totale per dispositivi medici era di oltre 500 milioni di euro, con le strisce rappresentanti il 76,6% della spesa, cioè 389,7 milioni. Gli aghi per penne insuliniche costavano 69,2 milioni di euro, le lancette pungidito 46,3 milioni e le siringhe da insulina 3,4 milioni. Il costo medio annuale per paziente era di 158,9 euro, con notevoli variazioni regionali. Queste differenze possono essere attribuite a vari fattori, tra cui una diversa incidenza del diabete tra le regioni o differenze nelle tipologie di diabete che richiedono trattamenti specifici. Inoltre, non sempre una spesa elevata si traduce in un'assistenza migliore; potrebbe riflettere inefficienze nei processi di approvvigionamento, con conseguenti prezzi elevati per i dispositivi.¹⁵ La ricerca si è quindi diretta verso tecnologie più efficienti e potenzialmente costo-efficaci, come i dispositivi indossabili (wearable).

Il monitoraggio del diabete

Il principale obiettivo del trattamento del diabete insulino-dipendente è prevenire le complicanze sia acute che a lungo termine. Questo obiettivo si ottiene migliorando il controllo glicemico e mantenendo i livelli di glucosio nel sangue il più possibile costanti e vicini ai valori fisiologici.¹⁶ L'automonitoraggio quotidiano della glicemia (*self monitoring blood glucose* [SMBG]) mediante misurazione istantanea, rappresenta un elemento fondamentale del piano terapeutico.¹⁷ I livelli di glucosio nel sangue possono variare durante il giorno, e una maggiore consapevolezza da parte del paziente può aiutare nel monitoraggio continuo della propria condizione. Ciò consente di prevenire gravi

complicazioni croniche mantenendo un controllo adeguato della glicemia con le terapie attualmente disponibili.

La misurazione della glicemia a casa, in diversi momenti della giornata, fornisce le informazioni necessarie per regolare la terapia farmacologica o per apportare modifiche alla dieta e all'attività fisica. L'autocontrollo glicemico dovrebbe essere eseguito con modalità e frequenza personalizzate per ogni diabetico, in base al tipo di terapia e alla risposta individuale. Deve inoltre essere adattato e intensificato in risposta a qualsiasi situazione giornaliera che possa verificarsi (come altre patologie, episodi di ipoglicemia asintomatica, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizzante, temperature estremamente elevate, stress intenso, e così via).

Pertanto, l'automonitoraggio glicemico rappresenta una componente chiave nel processo educativo dei pazienti diabetici. Per questo, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) hanno formulato delle linee guida per l'uso dell'autocontrollo glicemico a domicilio.¹⁸

Il monitoraggio domiciliare della glicemia deve essere accompagnato da un'educazione precoce (entro il primo anno dalla diagnosi) e periodicamente aggiornata per ottimizzare il trattamento e favorire l'aderenza del paziente.

Le raccomandazioni di queste due società per il SMBG indicano come l'autocontrollo quotidiano sia indispensabile per i pazienti con T1DM e con T2DM insulino-trattati (livello di evidenza II, Forza della Raccomandazione A e B rispettivamente) e come l'autocontrollo glicemico non continuativo sia utile per i pazienti con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica solo in presenza di una adeguata azione educativa e di un intervento strutturato ed attivo nelle modifiche della terapia (livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B).

Tuttavia, i dispositivi per la misura automatica del glucosio richiedono un prelievo di sangue fastidioso e invasivo, dalla punta delle dita, il che riduce laaderenza del paziente ai protocolli, impedendo di eseguire misurazioni frequenti. Inoltre, la frequenza dei prelievi di sangue rende più difficile il recupero delle lesioni da puntura in un arco di tempo ragionevole. Nello schema di automonitoraggio SMBG, sono utilizzati dei registri per documentare manualmente le letture del glucosio, i dosaggi di insulina, la nutrizione e l'attività fisica.¹⁹

La misurazione del glucosio

Metodi di misurazione e principi di funzionamento

Sul mercato dei dispositivi medici sono disponibili diversi modelli di glucometro, alcuni dei quali sono particolar-

mente facili da usare; tra questi, i modelli “no wipe” sono da preferire, poiché non richiedono di asciugare l'eccesso di sangue prima della lettura. Il principio di funzionamento dei glucometri più comuni, validati per uso clinico, si basa su una reazione enzimatica che prevede l'ossidazione del glucosio in maniera proporzionale alla sua concentrazione. La reazione avviene quando il campione di sangue entra in contatto con la striscia reattiva che contiene l'enzima glucosio-ossidasi e la misurazione può essere effettuata tramite metodo ottico di tipo riflettometrico (la variazione di colore causata dal cromogeno generato dall'ossidazione del glucosio) o impedenziometrico (misurazione della conducibilità elettrica del sangue indotta dalla corrente generata durante l'ossidazione del glucosio). In entrambi i casi, poiché la misura si fonda su una reazione enzimatica, il tempo di reazione è un fattore critico. Diversi elementi possono influenzare il risultato della misurazione come variazioni dell'ematocrito, altitudine, temperatura e umidità ambientale, ipossiemia e ipertrigliceridemia anche se l'impatto di questi fattori non è sempre clinicamente significativo. Al contrario, l'effetto dei farmaci assunti in comuni dosi terapeutiche è generalmente trascurabile.²⁰

Il metodo riflettometrico richiede due enzimi: la glucosio-ossidasi (GOD) e la perossidasi (POD). Il primo enzima, una flavoproteina, catalizza la reazione in cui il D-glucosio viene ossidato a gluconolattone e perossido di idrogeno (H_2O_2) utilizzando l'ossigeno molecolare come accettore di elettroni. Successivamente, il secondo enzima converte il perossido di idrogeno in acqua, ossidando il cromoforo. Questa sostanza assume una colorazione la cui intensità varia in modo proporzionale alla concentrazione di glucosio.

L'analisi elettrochimica prevede una modalità operativa semplice e quantitativa ed è attualmente il metodo più ampiamente utilizzato nei sensori del glucosio.²¹ I sensori elettrochimici possono essere utilizzati in un ampio intervallo di rilevamento; i segnali elettrochimici vengono misurati e convertiti direttamente nella corrispondente concentrazione di glucosio. Il sensore rileva la concentrazione di ioni O_2^- generati dalla dissociazione dell'ossigeno quando entra in contatto con l'elettrodo, nel punto triplo solido-elettrolita-ossigeno. In questo processo, il platino (a elevata temperatura) agisce da catalizzatore, facilitando la dissociazione dell'ossigeno in due ioni O_2^- e quattro elettroni. Gli elettroni vengono assorbiti dal metallo, mentre gli ioni carichi si diffondono nell'elettrolita.

Successivamente si è passati alla misurazione di H_2O_2 in maniera diretta mediante amperometria. Il sensore include un elettrodo di platino, sul quale si verifica la reazione

del perossido di idrogeno. Sulla superficie dell'elettrodo viene immobilizzato un enzima che, vicino alla superficie, converte il glucosio in acido gluconico e produce H_2O_2 . Questa, a sua volta, si dissocia sull'elettrodo formando O_2 e $2 H^+$. Il glucosio viene quindi quantificato attraverso la misurazione dei prodotti della reazione, analizzando il pH della soluzione (collegato alla concentrazione di H^+) o misurando la corrente degli elettroni su un secondo elettrodo.

Gli sviluppi della tecnologia

Il progresso dei sensori elettrochimici è avvenuto in maniera esponenziale negli ultimi quindici anni, come testimoniato dall'espansione di questo campo della ricerca (Figura 1). L'introduzione dei sensori allo stato solido ha portato allo sviluppo della terza generazione di dispositivi SMBG che rappresentano la tecnologia predominante. Il funzionamento si basa sulla interazione fra l'enzima glucosio ossidasi e il ferrocene, una sostanza capace di rilevare H_2O_2 trasferendo elettroni. Il ferrocene, composto da due anelli ciclopentadienici legati da un atomo di ferro, reagisce con l'acqua ossigenata e libera due elettroni, generando una corrente nell'elettrodo a stato solido.

La rilevazione amperometrica basata su reazioni enzimatiche ha svolto un ruolo importante nel monitoraggio continuo dei livelli di glucosio attraverso i glucometri personali. Per stabilire misurazioni più sensibili e modalità operative selettive, sono state eseguite ricerche approfondite per migliorare la struttura dell'elettrodo, le tecniche di funzionalizzazione della superficie reattiva e i metodi rilevazione elettrochimica.

Nonostante ciò, alcuni problemi con i dispositivi esistenti, basati sull'elettrochimica, hanno incoraggiato l'adozione di approcci alternativi per il rilevamento del

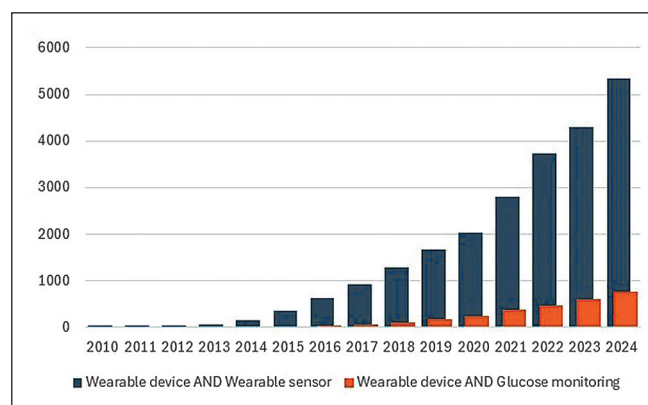


Figura 1.—Evoluzione della ricerca scientifica nel campo dei wearable Device. Dati da Scopus secondo i termini indicati in figura, arco temporale 2010-2024.

glucosio, tra cui quelli basati sull'intensità e la durata della fluorescenza, presentano indubbi vantaggi relativamente alla sensibilità ed alla misurazione non-invasiva, quando viene utilizzata una frequenza nel vicino infrarosso. Sono stati impiegati vari tipi di indicatori per rilevare il glucosio nei sensori a fluorescenza, tra cui la lectina concanavalina A (Con A), enzimi come la glucosio-ossidasi, la glucosio-deidrogenasi e l'esochinasi/glucocinasi, la *glucose-binding protein* batterica e i derivati dell'acido boronico (che legano i dioli degli zuccheri).²² Le tecniche includono la misurazione dei cambiamenti nel trasferimento di energia per risonanza di fluorescenza (*fluorescence resonance energy transfer* [FRET]) tra un donatore fluorescente e un accettore, sia all'interno di una proteina che subisce cambiamenti conformazionali indotti dal glucosio, sia per dislocazione competitiva; e la misurazione dei cambiamenti indotti dal glucosio nella fluorescenza intrinseca degli enzimi (ad esempio, a causa dei residui di triptofano nell'esochinasi) o di fluorofori estrinseci (ad esempio, utilizzando fluorofori sensibili all'ambiente per segnalare la conformazione proteica). Il monitoraggio non invasivo del glucosio può essere realizzato mediante la misurazione dell'autofluorescenza cellulare dovuta a NAD(P)H, e i marcatori fluorescenti del metabolismo mitocondriale possono segnalare cambiamenti nella concentrazione del glucosio extracellulare.²³

Dalla loro introduzione nel 2000, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring* [CGM]) disponibili in commercio, hanno compiuto notevoli progressi in termini di prestazioni e facilità d'uso, generando aspettative positive riguardo all'utilità clinica e all'adozione di questa tecnologia. Il primo sistema introdotto da MiniMed era un sistema retrospettivo, con i dati disponibili per l'utente o il professionista sanitario solo alla fine del periodo di utilizzo del dispositivo. Questi primi sensori potevano essere utilizzati per un massimo di 3 giorni e richiedevano un minimo di quattro calibrazioni al giorno. Negli anni successivi, i sistemi sono diventati più facili da usare, la precisione è migliorata e la durata d'uso del sensore è stata estesa. Tuttavia, fino a poco tempo fa, tutti i sistemi richiedevano ancora determinazioni giornaliere della glicemia (BG) per la ricalibrazione, al fine di mantenere letture accurate del glucosio durante il periodo di utilizzo del sensore.²⁴ Oggi i numerosi metodi sia per il monitoraggio non invasivo della glicemia sia per il monitoraggio diretto rendono possibile una gestione del diabete a misura di paziente^{25, 26} con sensori next-generation utilizzabili fino a 180 giorni.

Il mercato dei dispositivi per la misurazione del gluco-

sio ha raggiunto, a livello globale; un valore di circa 25,62 bilioni di dollari nel 2023, secondo un modello di mercato di GlobalData della Società di ricerca di mercato e consulenza Arizton. Si prevede che crescerà fino a superare i 52,46 bilioni di dollari entro il 2029 con un tasso di crescita (*compound annual growth rate* [CAGR]), per questo periodo, del 12,69%.²⁷ In particolare, si stima che il solo segmento dei dispositivi CGM, raggiungerà un valore di 31,41 bilioni di dollari entro il 2032 con un CAGR del 15% nel periodo 2025-2032.²⁸

Punti salienti: misurazione del glucosio: metodi e innovazioni

I glucometri clinici si basano principalmente su reazioni enzimatiche di ossidazione del glucosio, rilevate mediante metodi ottici (riflettometria) o elettrochimici (impedenziometria o amperometria). Nei sistemi ottici, la glucosio-ossidasi e la perossidasi catalizzano reazioni che generano un cromoforo la cui intensità è proporzionale alla concentrazione di glucosio. I sensori elettrochimici, largamente diffusi, misurano direttamente segnali elettrici derivanti dall'ossidazione del glucosio o dell'acqua ossigenata prodotta. Negli ultimi quindici anni, i sensori elettrochimici allo stato solido (terza generazione) hanno migliorato sensibilità e durata. Approcci alternativi basati su rilevazioni fluorescenti offrono vantaggi in termini di sensibilità e non invasività. I sistemi di CGM hanno progressivamente aumentato precisione e facilità d'uso, con sensori oggi utilizzabili fino a 180 giorni senza frequenti calibrazioni. Il mercato globale dei dispositivi di misurazione del glucosio è in rapida espansione, con un valore previsto superiore a 52 bilioni di dollari entro il 2029.

Monitoraggio continuo del glucosio

Dopo l'era dell'SMBG, durata dagli anni '80 agli anni 2000, la terapia per il diabete ha visto una trasformazione radicale grazie al CGM. Negli ultimi vent'anni, la CGM ha dimostrato la sua capacità di rivoluzionare la gestione di questa patologia ed ha aperto la strada al monitoraggio di precisione per i pazienti diabetici²⁹ (Figura 2).

Nel CGM, gli indicatori metabolici misurati, possono essere continuamente monitorati per consentire una rapida identificazione dei sintomi e attuare interventi preventivi. Nel corso degli anni, molte ricerche hanno evidenziato come la concentrazione di glucosio in diversi biofluidi sia correlata ai livelli di glucosio nel sangue. È stato eviden-

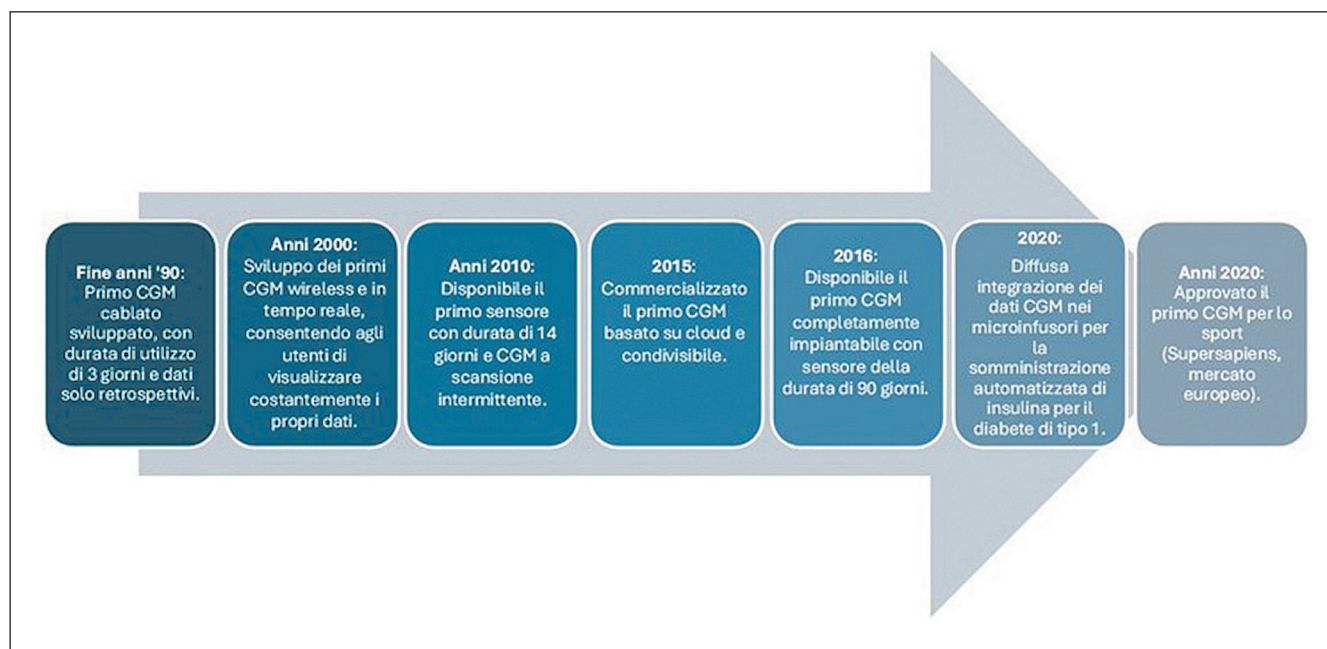


Figura 2.—Evoluzione dei dispositivi CGM negli ultimi 30 anni. Modificata: da Mike Riddell and Asker Jeukendrup, CGM in sport (<https://www.mysportscience.com/post/cgm-in-sport>).

ziato come il glucosio presente nel sudore, nell'urina, nel liquido interstiziale (*interstitial fluid* [ISF]), nelle lacrime, nel respiro e nella saliva, mostri correlazioni lineari con la glicemia. Questa correlazione rende più semplice lo sviluppo di dispositivi CGM facili da usare, più sicuri, più convenienti e meno irritanti o infettivi. Questi biofluidi hanno una potenziale applicazione come matrici valide per il monitoraggio non invasivo del glucosio.³⁰

Il plasma sanguigno, tipicamente, presenta concentrazioni di glucosio all'interno di un intervallo di circa 4,89 mmol/L a 6,89 mmol/L (da 88,2 mg/dL a 124,2 mg/dL) a digiuno. I livelli postprandiali possono aumentare temporaneamente fino a 10 mmol/L (180 mg/dL). L'ISF mostra livelli di glucosio che riflettono da vicino le concentrazioni di glucosio nel sangue, con lievi ritardi e variazioni. Normalmente varia da 3,9 mmol/L a 6,6 mmol/L (da 70,2 mg/dL a 118,8 mg/dL), simile al glucosio ematico in condizioni di digiuno. Negli individui sani, l'urina mostra concentrazioni di glucosio comprese tra circa 2,7 mmol/L a 5,5 mmol/L (da 50 mg/dL a 100 mg/dL), la saliva presenta livelli di glucosio tipicamente a concentrazione inferiore rispetto al plasma sanguigno, variando tra 0,23 mmol/L a 0,38 mmol/L (da 4,14 mg/dL a 6,84 mg/dL), il liquido lacrimale evidenzia concentrazioni di glucosio nettamente inferiori al plasma sanguigno, con valori che spaziano tra circa 0,05 mmol/L a 0,5 mmol/L (da 0,9 mg/

dL e 9 mg/dL), il sudore presenta livelli di glucosio che variano tra 0,06 mmol/L a 0,11 mmol/L (da 1,08 mg/dL e 1,98 mg/dL), sebbene le concentrazioni si possano alterare in base a fattori come l'attività fisica e lo stato di idratazione.^{31, 32}

L'integrazione di dispositivi di monitoraggio non invasivi e protocolli orientati alla cura del paziente, migliorerà in futuro le potenzialità di tali sistemi, rendendoli più resilienti all'adozione sia in ambito medico che commerciale.²⁵ L'accuratezza clinica dei sistemi di monitoraggio del glucosio nel ISF è migliorata al punto che le autorità di regolamentazione stanno ora approvando questi dispositivi per la somministrazione della dose di insulina, senza la necessità per gli utenti di eseguire un test aggiuntivo mediante SMBG.

Studi condotti su tali dispositivi hanno evidenziato, ad esempio, come i sistemi AiDEX (prodotto da AiDEX Biosensors, Hong Kong, Cina) e Abbott FreeStyle Libre (Prodotto da Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) esibiscano una buona concordanza con il glucosio nel sangue venoso, rispettivamente con il 98,69% e il 98,96% di letture accurate, rispetto al metodo di riferimento Yellow Springs Instruments (YSI). La *mean absolute relative difference* (MARD) complessiva, dei sistemi AiDEX CGM era del 9,08% rispetto al riferimento del sangue venoso e del 10,1% rispetto al riferimento del glucosio capillare da

dito.^{25, 33} Un'importante differenza tra i due sistemi è la necessità di calibrare il Dexcom G5 (Prodotto da Dexcom, Inc., San Diego (CA), USA) due volte al giorno, mentre l'Abbott FreeStyle Libre è calibrato dal costruttore. Una calibrazione infrequente o errata da parte dei pazienti può potenzialmente ridurre l'accuratezza del Dexcom G5, un problema che non influisce sul FreeStyle Libre. Si deve comunque evidenziare che, ad oggi, sebbene diversi dispositivi abbiano ottenuto l'approvazione europea (CE) o statunitense (FDA), solo un ristretto numero di dispositivi (diversi dai CGM interstiziali menzionati sopra) hanno dimostrato livelli elevati di accuratezza raccomandati dai gruppi di esperti.^{34, 35} I sistemi Abbott FreeStyle Libre e il sistema Dexcom G5 hanno ottenuto il marchio CE e negli Stati Uniti sono distribuiti entrambi per un uso non-aggiuntivo rispetto ai dispositivi SMBG, nel prendere decisioni clinico/terapeutiche.³⁶

Lo sviluppo di un dispositivo CGM accurato, sicuro, miniaturizzato, duraturo e di facile utilizzo per il paziente, non è un processo facile da realizzare. In questo ambito è richiesta l'integrazione di diversi aspetti scientifici che affrontino le molte sfide tecnologiche legate a questi sistemi. I requisiti di miniaturizzazione e di progettazione necessari nella tecnologia indossabile impongono importanti vincoli per i sistemi di alimentazione elettrica che, a loro volta, influiscono sulla precisione e sulla longevità del dispositivo. L'integrazione delle tecniche di approvvigionamento elettrico con un utilizzo a basso consumo e un'elevata efficienza energetica, avrà il potenziale per migliorare considerevolmente la durata operativa dei dispositivi indossabili.³⁷ Alcune realizzazioni che si sono dimostrate efficaci nell'implementazione dell'efficienza energetica includono tatuaggi rimovibili, polimeri morbidi e strutture ibride che integrano circuiti stampati flessibili (*flexible printed circuit boards* [FPCB]) con circuiti integrati convenzionali.

Una fonte energetica affidabile risulta fondamentale per la funzionalità di molti dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio in quanto hanno l'esigenza di essere piccoli e leggeri per essere pratici e soddisfare lunghi periodi di utilizzo. La maggior parte dei dispositivi CGM, tuttavia, necessita di batterie ingombranti per funzionare. Questo approccio convenzionale aumenta inevitabilmente le dimensioni e il peso dei dispositivi, riducendone la portabilità e l'autonomia, esiste quindi una crescente necessità tecnologica di sistemi di approvvigionamento energetico all'avanguardia in grado di fornire elettricità in maniera affidabile senza richiedere una ricarica regolare, come nel caso delle batterie dei dispositivi convenzionali.

Punti salienti: monitoraggio continuo del glucosio

Il CGM ha rivoluzionato la gestione del diabete rispetto all'era dello SMBG, permettendo un monitoraggio metabolico continuo e interventi precoci. Studi evidenziano correlazioni significative tra glicemia e concentrazioni di glucosio in biofluidi non invasivi quali liquido interstiziale, sudore, saliva, urine e lacrime, aprendo la strada a dispositivi CGM più sicuri e accessibili. I sistemi CGM attuali, come Abbott FreeStyle Libre e AiDEX, mostrano elevata accuratezza clinica (oltre il 98% di concordanza con il glucosio ematico), con approvazioni CE e FDA per decisioni terapeutiche senza necessità di test aggiuntivi. Tuttavia, le sfide tecnologiche rimangono, in particolare riguardo alla miniaturizzazione, all'efficienza energetica e alla durata delle batterie, elementi chiave per migliorare la praticità e l'affidabilità dei dispositivi indossabili.

Il monitoraggio continuo (CGM) e flash (FGM) del glucosio: i *wearable device*

Accessibilità e tecnologia

La disponibilità e i miglioramenti di dispositivi intelligenti come gli smartphone hanno reso più accessibili le funzioni legate alla gestione del diabete. Questi "gadget" spesso richiedono ancora l'uso di un sensore collegabile esternamente ed il monitoraggio del glucosio viene fornito tramite un'APP con un dispositivo, che è spesso semi-invasivo e richiede un raggio di connettività tramite Bluetooth o segnale Wi-Fi.

L'uso di tecnologie completamente non-invasive o semi-invasive, come i dispositivi indossabili (*wearable device* [WD]), per regolare e monitorare i livelli di glicemia nelle persone con diabete è un concetto relativamente nuovo e ancora agli inizi, ma sono stati effettuati vari studi di efficacia dei sensori in prodotti come orologi intelligenti e cinturini intelligenti, soprattutto sulla possibilità di inquadrare la progressione del T2DM nelle varie fasi dello sviluppo della malattia, mediante software di intelligenza artificiale.^{23, 38-40}

Il 5 marzo 2024, inoltre la FDA degli Stati Uniti ha autorizzato la commercializzazione del primo sistema di CGM acquistabile come prodotto da banco. Il sistema Dexcom Stelo Glucose Biosensor (Dexcom, Inc., San Diego, CA, USA) è un CGM integrato (iCGM) destinato a persone dai 18 anni in su che non usano insulina, come individui con diabete trattato con farmaci orali o persone senza diabete che desiderano capire meglio come dieta ed

esercizio possano influenzare il metabolismo del glucosio. L'autorizzazione, basandosi su uno studio che evidenzia prestazioni simili ad altri iCGM,⁴¹ apre l'accesso libero a questi dispositivi, motivato dalla finalità di poter fornire alle persone informazioni sulla loro salute, indipendentemente dalle finalità diagnostico/terapeutiche. Il sistema utilizza un sensore indossabile, abbinato a un'applicazione installata su uno smartphone mediante APP associata o altro dispositivo intelligente, per misurare, registrare, analizzare e visualizzare continuamente i valori di glucosio nel liquido interstiziale e nonostante gli Standards of Care in Diabetes dell'ADA, del gennaio 2024 riportino fra le attuali raccomandazioni di grado A, sulla pratica clinica e gli obiettivi generali di trattamento, che i dispositivi per il diabete dovrebbero essere offerti alle persone con diabete.⁴²

Tuttavia, l'approvazione del primo sistema di CGM da banco potrebbe essere accolta dai clinici con le relative cautele. Molti specialisti potrebbero apprezzare come questa nuova disponibilità permetta ai pazienti, specialmente quelli con T2DM, non trattato con insulina, di ottenere dati utili sulla glicemia senza dover passare attraverso prescrizioni o visite mediche. Un monitoraggio accessibile potrebbe aiutare i pazienti a capire meglio come dieta e attività fisica influenzano la glicemia, potenzialmente migliorando il controllo della malattia e riducendo le complicanze. Ad ogni modo, tale situazione non è esente dai rischi: l'uso di CGM senza il supporto medico potrebbe portare a fraintendimenti o, peggio, a decisioni di trattamento errate prendendo decisioni mediche basate sui ri-

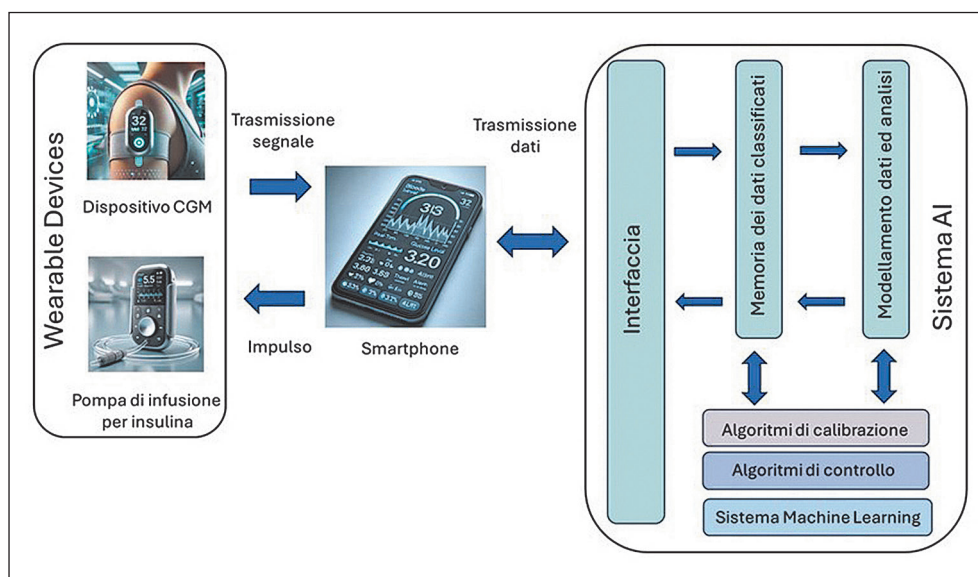
sultati del dispositivo senza consulto. Poiché il dispositivo non segnala episodi ipoglicemici, i pazienti con problemi di ipoglicemia potrebbero essere indotti a usare il CGM senza avere la sicurezza di un avviso tempestivo. Di controparte, l'introduzione di questi sistemi potrebbe aumentare l'accesso alla gestione della salute, sebbene rimanga forte la necessità di educare le persone sull'uso sicuro e informato di questi strumenti innovativi.

Evoluzione tecnologica del monitoraggio della glicemia

Il monitoraggio della glicemia ha significativamente beneficiato dei progressi tecnologici e dello sviluppo dell'intelligenza artificiale, diventando un prezioso strumento terapeutico per ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito. Questo consente di verificare periodicamente il raggiungimento degli obiettivi glicemici e di adeguare la terapia, sia farmacologica che nutrizionale.⁴³ Negli ultimi dieci anni lo sviluppo di dispositivi tecnologici per monitorare continuamente i livelli di glucosio nell'ISF attraverso sensori sottocutanei ha offerto la possibilità di avere letture in tempo reale, mediante il CGM, o intermittenti (on-demand) tramite scanner specifici, come avviene nel *flash glucose monitoring* (FGM), riducendo la necessità di SMBG e aumentando notevolmente le informazioni sulle fluttuazioni glicemiche⁴⁴ (Figura 3).

Sebbene inizialmente utilizzati prevalentemente nel T1DM, le evidenze cliniche recenti hanno ampliato il loro impiego anche nei pazienti con T2DM, specialmente quelli che seguono trattamenti insulinici o presentano ipoglicemie severe o asintomatiche. Queste tecnologie superano

Figura 3.—Schema dei biosensori di intelligenza artificiale per il monitoraggio continuo della glicemia. I pazienti applicano un sensore CGM sulla pelle, che monitora continuamente la concentrazione di glucosio e trasmette i dati in modalità wireless a uno smartphone. L'elaborazione dei dati tramite intelligenza artificiale può essere suddivisa in interfaccia, classificazione e archiviazione dei dati, modello di dati e analisi (modificato da Jin *et al.*).⁴⁵



molti limiti dell'automonitoraggio della glicemia eseguita con glucometro tramite digitopuntura. Entrambi i sistemi, CGM e FGM, forniscono dati sui livelli glicemici attuali e passati, indicano le tendenze dei valori glicemici e possono prevedere gli andamenti glicemici futuri. I dispositivi CGM trasmettono i dati in modo passivo al lettore o allo smartphone senza alcun intervento da parte dell'utente, emettendo avvisi in caso di ipoglicemia o iperglicemia a differenza dei dispositivi FGM che non hanno questa funzione in quanto eseguono la misurazione on demand.⁴⁶ I dispositivi FGM forniscono i dati ogni volta che il paziente effettua la scansione del sensore tramite un lettore o un'APP sullo smartphone (richiedendo almeno una scansione ogni 8 ore). Un vantaggio dei dispositivi FGM è comunque quello di poter fungere anche da glucometro, permettendo di misurare la glicemia capillare quando necessario. Una differenza chiave tra i sistemi CGM e FGM risiede nella calibrazione del sensore; CGM richiede che l'utente effettui una o due calibrazioni al giorno tramite misurazione SMBG per garantire l'accuratezza dei dati. Al contrario, l'FGM è pre-calibrato dal produttore. Inoltre, l'FGM non dispone di allarmi e non si collega alle pompe per infusione di insulina.

Secondo uno studio molto recente (pubblicato nel febbraio 2025) eseguito in Corea del Sud, nel quale oltre 7.000 pazienti sono stati seguiti a intervalli di 3 mesi per 2 anni, l'utilizzo di dispositivi CGM permetteva di mantenere i livelli di HbA_{1c} espressi come %, significativamente inferiori rispetto ai FGM in ogni momento dell'osservazione [media e (deviazione standard): 7,1% (1,2) vs. 7,5% (1,3) a 24 mesi, $p < 0,001$ per tutti i punti temporali] sia negli adulti che nei bambini. Anche il coefficiente di variazione (CV) ha mostrato una riduzione maggiore con CGM rispetto a FGM.⁴⁷

In Italia, i sistemi CGM più diffusi sono il Dexcom G5 e G6 e il Medtronic Enlite – Medtronic, Minneapolis, MN, USA; entrambi utilizzano un sensore transcutaneo. Recentemente è stato introdotto il sistema Eversense – Senseonics, Germantown, MD, USA (sensore sottocutaneo impiantabile). L'analisi dei dati dei sensori evidenzia l'influenza di esercizio fisico, dieta, stile di vita e farmaci sui livelli glicemici, aiutando i pazienti a prendere decisioni più informate e fiduciose nella gestione della loro terapia. Gli allarmi per soglie glicemiche preimpostate riducono il rischio di ipoglicemia e iperglicemia inattesa e limitano la fluttuazione glicemica.⁴⁶

Gli effetti collaterali comuni includono reazioni cutanee nel sito di applicazione, come prurito o rash. Altri potenziali limiti sono la correzione eccessiva di valori glicemici

anomali da parte dei pazienti e l'impatto psicologico degli allarmi (stress e affaticamento). L'uso corretto dei dispositivi richiede un'educazione continua dei pazienti da parte dell'equipe specializzata in merito alle operazioni di misurazione, interpretazione dei dati e gestione autonoma della terapia.⁴⁶

Accuratezza e considerazioni cliniche

Il recente sistema FGM FreeStyle Libre ha ricevuto approvazione negli Stati Uniti e nell'Unione Europea per stabilire le dosi dell'insulina senza necessità di misurazioni aggiuntive tramite digitopuntura; analogamente, i sistemi CGM Dexcom G5 e G6 hanno ottenuto approvazioni simili. In entrambi i sistemi è comunque sempre consigliabile eseguire una verifica del valore glicemico utilizzando un tradizionale SMBG in caso di rapide variazioni dei livelli di glucosio, sintomi di ipoglicemia o discrepanze tra i dati misurati e le sensazioni percepite dal paziente.

Rispetto alle misurazioni capillari o plasmatiche della glicemia, il rilevamento del glucosio interstiziale dei sistemi CGM e FGM può presentare un ritardo temporale nel riscontro delle variazioni della concentrazione di glucosio in quanto si tratta di misurazioni in compartimenti fisiologici distinti con dinamiche diverse, soprattutto durante variazioni rapide della glicemia, come quelle che si verificano dopo un pasto o durante ipoglicemie improvvise. Questo ritardo si verifica perché il glucosio richiede tempo per raggiungere l'equilibrio tra i due compartimenti. In condizioni stabili, per entrambi i sistemi CGM e FGM il ritardo è stimato tra 5 e 10 minuti e l'elaborazione ed interpretazione dei dati deve tenere in considerazione questo divario temporale.

Un ulteriore aspetto rilevante nella valutazione della concentrazione di glucosio coi i sistemi CGM e FGM è il tempo necessario affinché il segnale del sensore si stabilizzi dopo l'inserimento nel tessuto sottocutaneo. Questo dipende dal tempo richiesto per raggiungere l'equilibrio tra l'analita e la superficie del sensore; un tempo di equilibrio più breve consente una più rapida stabilità del segnale. È importante che il segnale rimanga stabile nel tempo, poiché alcuni sensori possono perdere sensibilità, riducendo così l'accuratezza in rapporto alle vere variazioni della glicemia. La lunghezza stessa dei microaghi è di circa 300-1000 μm e solo una piccola parte dell'ago penetra nella pelle a causa dell'elasticità dell'epidermide; di conseguenza, il sensore valuta solo la regione superficiale dello strato dermico, che ha una bassa concentrazione di glucosio e una minor correlazione con la glicemia. La stessa non uniformità dello spessore della pelle in diverse aree

del corpo comporta che i microaghi esibiscano sensibilità variabili,⁴⁸⁻⁵¹ rendendo alle volte necessarie molteplici calibrizioni del CGM per correggere adeguati coefficienti di rilevamento.⁵² Inoltre, l'accuratezza delle misurazioni dei livelli di glucosio effettuate dai sensori nell'ISF non è costante, ma varia in base ai livelli glicemici e alla velocità di cambio del glucosio nel sangue.⁵³

Standard internazionali e margini di errore

I requisiti per i sistemi di monitoraggio di autocontrollo della glicemia (*blood glucose monitoring system* [BGMS]) sono regolati dallo standard internazionale ISO 15197:2013 (armonizzato nell'Unione Europea come EN ISO 15197:2015) e dalla regolamentazione definita dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti. Per quanto riguarda la precisione di misurazione di un BGMS, l'ISO 15197:2013 specifica i seguenti criteri:

- rispetto a un metodo di laboratorio tracciabile, almeno il 95% dei risultati del BGMS deve rientrare entro $\pm 0,83$ mmol/L (± 15 mg/dL) a concentrazioni di glucosio $< 5,55$ mmol/L (100 mg/dL) ed entro $\pm 15\%$ per concentrazioni $\geq 5,5$ mmol/L (100 mg/dL);
- in un'analisi della griglia di errore consensuale, alme-

no il 99% dei risultati deve rientrare nelle zone A dei valori clinicamente accurati entro uno scostamento del 20% del campione di riferimento e nelle zone B dei valori al di fuori di uno scostamento del 20% del campione di riferimento ma che non comportano un trattamento inappropriato.^{54, 55} La Tabella I riporta, comparativamente, i requisiti richiesti dalle due diverse regolamentazioni.

Anche rispettando gli standard definiti dalle due disciplinari, si potrebbero creare, comunque, situazioni inappropriate e pericolose. Un livello di glucosio reale di 3,05 mmol/L (55 mg/dL) potrebbe essere misurato come SMBG tra i 2,22 e i 3,88 mmol/L (40 e 70 mg/dL), con letture che occasionalmente possono eccedere questi limiti (1 volta su 20). Mentre una misurazione di 2,22 mmol/L (40 mg/dL) sarebbe probabilmente correttiva e appropriata per un valore reale di 3,05 mmol/L (55 mg/dL), una lettura di 3,88 mmol/L (70 mg/dL) potrebbe essere percepita come rassicurante dal paziente, portando a una possibile mancanza di una corrispondente azione adeguata. Ciò potrebbe risultare particolarmente rischioso per i pazienti affetti da inconsapevolezza dell'ipoglicemia, in cui un valore di 3,05 mmol/L (55 mg/dL) risulterebbe in calo, piuttosto che stabile.

TABELLA I.—*Principali requisiti ISO 15197:2013 e FDA per i Sistemi di monitoraggio del glucosio.*

Requisiti	ISO 15197:2013	FDA
Accuratezza analitica complessiva	Non prevista	$> 87\%$ entro $\pm 20\%$ ^a
Accuratezza analitica livello 1	Per valori $\geq 5,5$ mmol/L (100 mg/dL): $\geq 95\%$ delle misurazioni entro $\pm 15\%$ del valore di riferimento (laboratorio),	Per valori 3,9-10 mmol/L (70-180 mg/dL) (intervallo target): $\geq 87\%$ delle misurazioni entro $\pm 15\%$ del valore di riferimento
Accuratezza analitica livello 2	Per valori $< 5,5$ mmol/L (100 mg/dL): $\geq 95\%$ delle misurazioni entro $\pm 0,83$ mmol/L (15 mg/dL)	Per valori < 70 mg/dL: $> 85\%$ entro ± 15 mg/dL; $> 98\%$ entro ± 40 mg/dL; nessun valore > 180 mg/dL
Accuratezza analitica livello 3	Non previsto	Per valori > 180 mg/dL: $> 85\%$ entro ± 15 mg/dL; $> 98\%$ entro ± 40 mg/dL; nessun valore > 180 mg/dL
Accuratezza clinica	$\geq 99\%$ dei valori devono rientrare nelle Zone A e B della Griglia di Errore di Parkes ^b	$\geq 95\%$ dei valori devono essere nella Zona A+B della Griglia di Errore di Parkes (b)
Mean absolute relative difference	Non specificato	Generalmente $< 10\%$ per sistemi di alta accuratezza
Conformità al consenso di Clarke/EGA	Non richiesto	$\geq 99\%$ delle misurazioni nelle zone A e B del consenso di Clarke
Frequenza di calibrazione	Può richiedere calibrazione con sangue capillare	Alcuni CGM richiedono calibrazione, altri sono calibrati dal produttore
Validazione clinica	Studi su almeno 100 pazienti in duplicato su tre lotti diversi di strisce reattive	Studi clinici controllati per dimostrare sicurezza ed efficacia
Requisiti di sicurezza e allarmi	Non previsti	Devono includere allarmi per ipoglicemia e iperglicemia
Regolamentazione	Standard ISO, utilizzato in Europa e altre regioni. i applica principalmente ai glucometri tradizionali (BGM)	Regolamentato dalla FDA, (510)k necessario per approvazione negli USA. stabilisce criteri specifici per i sistemi CGM, includendo requisiti più severi per accuratezza, sicurezza e capacità di rilevare rapidamente variazioni glicemiche

^a La percentuale di valori di glucosio misurati che rientrano in un determinato valore di differenza o in una percentuale definita viene calcolata, e il limite inferiore unilaterale dell'intervallo di confidenza del 95% di questa percentuale deve superare il valore richiesto. ^b Principale metodo per valutare l'accuratezza dei dispositivi di misurazione della glicemia. Suddivide il grafico di correlazione delle misurazioni tra i valori ottenuti dal dispositivo e i valori di riferimento del glucosio nel sangue, in 5 zone (A-E) sulla base del confronto: Zona A: Misurazioni accurate o con impatto clinico trascurabile; B: Errori minimi senza effetti clinici significativi; C: Errori che potrebbero portare a decisioni cliniche inappropriate; D: Errori significativi con potenziale rischio per il paziente; E: Errori gravi che possono portare a trattamenti pericolosi.

All'estremo opposto, valori glicemici elevati comporterebbero discrepanze ancora più marcate che, pur essendo teoricamente correggibili, potrebbero ostacolare l'efficacia degli algoritmi per l'infusione di insulina a dosi multiple. Questo risulta particolarmente critico in contesti di terapia intensiva, dove tali imprecisioni possono compromettere il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico. Per le misurazioni della glicemia in contesti di terapia intensiva, è stato suggerito un margine di errore tollerabile di 0,27 mmol/L (5 mg/dL).⁵⁶

In Italia, nel 2013, sono state emanate le "Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico", come risultato di un consenso intersocietario (AMD, SID, SIEDP, OSDI, SIBioC, SIMeL) tra esperti nell'assistenza alla persona con diabete, finalizzato a facilitare le decisioni per la prescrizione.¹⁸ Nella scelta di criteri minimi di prestazioni analitiche le Società rappresentate, hanno riconosciuto i criteri esposti dallo standard ISO 15197 2003 (oggi sostituito dallo standard 2013) adottando il criterio di concordanza di risultati rispetto ad un metodo di riferimento, almeno nel 95% dei casi, analizzando campioni biologici freschi, rispetto a limiti di tolleranza definiti.

Secondo il documento, le caratteristiche analitiche da esplicitare a cura delle ditte proponenti sono: la percentuale di casi rientranti nei criteri ISO, l'entità dell'errore totale sperimentale, l'imprecisione tra serie con i materiali di controllo. La gerarchia delle fonti di informazioni vede comunque al primo posto gli studi scientifici di letteratura, laddove presenti, e solo secondariamente le dichiarazioni dei produttori. In assenza di riferimenti espliciti e confrontabili circa le prestazioni analitiche (ad esempio perché non pubblicate o perché in contraddizione con lavori di letteratura) ed in assenza di una supervisione da parte di un Organismo di Riferimento Nazionale, le Strutture di Diabetologia in accordo con il Laboratorio di riferimento, possono attivare una valutazione locale delle stesse.

Si comprende quindi come nonostante una rapida evoluzione dei dispositivi per il CGM, le attuali soluzioni, sebbene avanzate, affrontino ancora diverse sfide che ne influenzano l'efficacia, l'usabilità e l'adozione diffusa. I problemi di accuratezza persistono in alcuni sistemi di monitoraggio del glucosio, specialmente quando i valori vengono confrontati con le misurazioni di laboratorio. Le discrepanze tra la tecnica di misurazione integrata e il metodo di calibrazione (anche se entrambe utilizzano sangue, preferibilmente sangue capillare), sono i principali fattori che influenzano l'accuratezza nella valutazione

dei dispositivi CGM.⁵⁷ Studi clinici che hanno valutato la precisione dei dispositivi CGM commerciali recentemente sviluppati, in pazienti non in condizioni critiche, hanno dimostrato che l'accuratezza variava tra i diversi studi, pur migliorando nel tempo. La precisione di vari dispositivi CGM con la valutazione della glicemia effettuata con i Point-of-Care, hanno evidenziato una MARD che variava dal 9% al 16%.^{32, 58} Alcuni sistemi CGM richiedono calibrazioni frequenti, il che può risultare scomodo e influenzare l'accuratezza delle misurazioni. La deriva del sensore, ossia la graduale divergenza delle letture dai livelli reali di glucosio nel tempo, rappresenta un'altra importante sfida tecnologica.^{24, 59-61} Inoltre, alcuni sistemi CGM presentano un tempo di ritardo tra le variazioni della glicemia e le letture del sensore. Questi sistemi sono soggetti all'effetto del ritardo temporale che si verifica tra le variazioni dei livelli di glucosio nell'ISF e il compartimento (cioè, il sangue) con cui vengono confrontate le misurazioni.

I sistemi di CGM più recenti offrono elevata precisione, interoperabilità con dispositivi per infusione di insulina, connettività avanzata e possibilità di personalizzare avvisi per iper e ipoglicemie. La frequenza di misurazione varia da ogni 60 secondi (FreeStyle Libre 3™) a ogni 5 minuti (Dexcom G7™ e Guardian™ Sensor 3), mentre la durata del sensore oscilla tra 7 e 14 giorni (Tabella II).

In questi sistemi un indicatore chiave dell'accuratezza il MARD, quantifica lo scostamento medio tra i valori rilevati dal sensore e quelli di riferimento (metodo YSI). Valori più bassi indicano maggiore precisione: ad esempio, un MARD del 7,8% (Libre 3™) suggerisce una stima più prossima al valore reale rispetto a un MARD del 8,2% (Dexcom G7™). Analogamente, la concordanza $\pm 1,11$ mmol/L (20 mg/dL) $\pm 20\%$ esprime la percentuale di misurazioni CGM che rientrano in un intervallo accettabile di scostamento dai valori di riferimento; valori superiori al 90% sono considerati clinicamente affidabili.

Queste metriche, insieme alla presenza di allarmi, compatibilità con APP mobili e possibilità di condivisione dei dati in tempo reale, rendono i CGM strumenti centrali per una gestione personalizzata e proattiva del diabete.

Risulta quindi fondamentale che i medici siano a conoscenza delle circostanze in cui l'uso del CGM potrebbe non essere accurato o affidabile. Diversi fattori possono influenzare l'accuratezza e l'affidabilità dei dispositivi, inclusi agenti chimici interferenti o sostanze radiologiche, che possono alterare il processo di rilevamento, trasmissione o acquisizione dei dati tramite il dispositivo di lettura.⁶²

TABELLA II.—*Principali caratteristiche di alcuni dispositivi continuous glucose monitoring (CGM) di ultima generazione.*

Caratteristica	Dexcom G7™	FreeStyle Libre 3™	Guardian™ Sensor 3
Frequenza di misurazione	Ogni 5 min	Ogni 60 sec	Ogni 5 min
Controllo del sistema	Modem Dexcom o app per smartphone	Modem Libre o app per smartphone	Medtronic CareLink™
Età minima per l'uso	≥2 anni	≥4 anni	14-75 anni
Impermeabilità	Sì	Sì (fino a 3 feet per 30 min)	Sì (fino a 2,4 metri per 10 min)
Tempo di riscaldamento	30 min	1 ora	2 ore
Durata del sensore	10 giorni	14 giorni	7 giorni
Calibrazione	Non richiesta (opzionale)	Non richiesta ^a	Richiesta ogni 12 ore
Allarmi personalizzabili	Sì (glucosio alto/basso, personalizzabili)	Sì (glucosio alto/basso, personalizzabili)	Sì (avvisi tramite messaggi di testo)
Interoperabilità con dispositivi di infusione di insulina	Sì	Sì	Sì
Condivisione dati	Sì, tramite APP (condivisione continua)	Sì, tramite APP	Sì, tramite messaggi di testo
Download dei dati	Manuale	Manuale	Automatico ogni 5 min su CareLink™
Applicazione per smartphone	Dexcom Follow	LibreLink	Guardian Connect
Compatibilità con Apple Watch®	Sì	Non specificato	Non specificato
Accuratezza: MARD	8,2% (braccio), 9,1% (addome) ¹	7,8% (braccio) ²	8,7-10,6% (dipende da età e sito) ³
Concordanza con i valori di riferimento: metodo YSI. Percentuale ±20 mg/dL/±20%	95,3 (braccio) 93,2 (addome) ¹	93,4 (braccio) ²	91,0 ³
Avvisi (cambiamenti specifici che attivano un avviso per il paziente)	Glucosio sopra o sotto il range di obiettivo personalizzabile	Glucosio sopra o sotto il range di obiettivo personalizzabile	Glucosio urgentemente basso (meno di 3,1 mmol/L) ^a

^a La calibrazione non è richiesta in maniera routinaria, ma potrebbe essere necessaria in alcuni casi; ^b paracetamolo può interferire con alcune letture del glucosio.

Punti salienti: monitoraggio continuo e flash del glucosio: wearable device

I dispositivi indossabili per il CGM e FGM del glucosio rappresentano tecnologie semi-invasive, sempre più accessibili grazie all'integrazione con smartphone e applicazioni dedicate. Il CGM consente il rilevamento continuo e automatico dei valori glicemici nel liquido interstiziale con allarmi per ipoglicemia e iperglicemia, mentre l'FGM fornisce letture on-demand senza allarmi, richiedendo scansioni periodiche per la visualizzazione dei dati. Recenti approvazioni regolatorie, come il sistema Dexcom Stelo (FDA 2024), ampliano l'uso del CGM anche a soggetti non insulino-trattati, favorendo l'autogestione metabolica.

La tecnologia si avvale di sensori sottocutanei che misurano il glucosio interstiziale con un ritardo fisiologico di 5-10 minuti rispetto alla glicemia capillare, variabile in funzione delle condizioni metaboliche e delle dinamiche glicemiche. L'accuratezza è influenzata da fattori quali calibrazione, sensibilità del sensore e condizioni di applicazione cutanea. Le normative internazionali ISO 15197:2013 e FDA definiscono i criteri di

accuratezza, con margini di errore tollerati entro $\pm 0,83$ mmol/L (15 mg/dL) o $\pm 15\%$, pur evidenziando potenziali rischi clinici in caso di discrepanze, soprattutto in pazienti con ipoglicemia asintomatica.

L'adozione clinica richiede un'adeguata formazione per la corretta interpretazione dei dati e la gestione terapeutica. Studi recenti confermano un vantaggio clinico del CGM rispetto all'FGM nel controllo glicemico, con riduzione significativa di HbA_{1c} e variabilità glicemica. Tuttavia, persistono sfide tecniche legate alla deriva del sensore e all'accuratezza in condizioni di variazioni rapide della glicemia, sottolineando la necessità di un approccio integrato medico-paziente nell'uso di queste tecnologie.

Valutazione del controllo glicemico

Secondo gli Standards of Medical Care in Diabetes di ADA,⁶³ il controllo glicemico viene valutato attraverso la misurazione della HbA_{1c}, il CGM e il BGM. La HbA_{1c} viene utilizzata, inoltre, negli studi clinici per misurare i benefici di un miglior controllo glicemico, ma il CGM sta svolgendo un ruolo sempre più importante nella gestione

dell'efficacia e della sicurezza del trattamento in molti pazienti con T1DM e in alcuni pazienti con T2DM, tanto che nella versione del gennaio 2025 sono stati inseriti fra gli obiettivi del controllo glicemico proprio alcuni parametri ottenibili attraverso il CGM.

Le raccomandazioni per l'obiettivo glicemico prevedono di valutare l'aderenza alla terapia mediante la misurazione della HbA_{1c} o altre misurazioni come il Tempo nell'Intervallo (TIR) o l'indicatore di gestione della glicemia (*glucose management indicator* [GMI]). Il GMI è il nuovo termine destinato a esprimere il concetto di emoglobina glicata stimata (estimate HbA_{1c}), una misura che converte la glicemia media misurata con il monitoraggio in continuo della glicemia in un valore stimato di HbA_{1c}. Il GMI si basa su una formula derivata dalla linea di regressione dei punti medi di concentrazione del glucosio e dei valori di HbA_{1c}. Per calcolarlo possono essere utilizzati i dati da 14 a 30 giorni del CGM.

Le tempistiche dei controlli prevedono due controlli l'anno nei pazienti che raggiungono gli obiettivi terapeutici e hanno un controllo glicemico stabile (grado della raccomandazione E) ed almeno trimestralmente e secondo necessità nei pazienti la cui terapia è stata recentemente modificata e/o che non raggiungono gli obiettivi glicemici (grado E).

Il TIR è associato al rischio di complicanze microvascolari e può essere utilizzato per la valutazione del controllo glicemico. Inoltre, il tempo al di sotto e al di sopra dell'intervallo target sono parametri utili per valutare il regime terapeutico (grado C).

Anche le raccomandazioni 13.8a e b (Older Adults: Standards of Care in Diabetes) sono state modificate per includere negli obiettivi di trattamento, oltre che la HbA_{1c}, anche il TIR ed il tempo al di sotto dell'intervallo:

- 13.8a - anziani in buona salute con poche e stabili condizioni croniche e uno stato cognitivo e funzionale intatto;
- 13.8b - anziani con condizioni di salute intermedie o complesse, clinicamente eterogenei e con un'aspettativa di vita variabile.⁶⁰

Punti salienti: valutazione del controllo glicemico

Il controllo glicemico viene comunemente valutato mediante la misurazione HbA_{1c}, del CGM e del BGM, secondo le indicazioni degli Standards of Medical Care in Diabetes dell'ADA. Sebbene l'HbA_{1c} rappresenti il principale indicatore negli studi clinici, il CGM riveste un ruolo crescente nella valutazione dell'efficacia e

sicurezza terapeutica, soprattutto nel T1DM e, selettivamente, nel T2DM. L'edizione 2025 delle linee guida ADA include tra gli obiettivi del controllo glicemico parametri derivati dal CGM.

Oltre all'HbA_{1c}, si raccomanda l'uso del TIR e del GMI, una stima dell'HbA_{1c} calcolata a partire dalla glicemia media rilevata tramite CGM (14-30 giorni), basata su una formula di regressione.

La frequenza dei controlli varia in base alla stabilità glicemica: due volte l'anno per i pazienti con buon controllo (grado E) e almeno trimestralmente per coloro che non raggiungono gli obiettivi o hanno recentemente modificato la terapia (grado E). Il TIR è correlato al rischio di complicanze microvascolari, mentre i tempi sopra e sotto l'intervallo target forniscono ulteriori elementi per valutare l'adeguatezza del trattamento (grado C).

Le raccomandazioni 13.8a e 13.8b delle linee guida ADA includono tra gli obiettivi terapeutici per la popolazione anziana, oltre all'HbA_{1c}, anche il TIR e il tempo al di sotto dell'intervallo target, differenziando tra soggetti in buona salute (13.8a) e pazienti con condizioni cliniche complesse o salute intermedia (13.8b).

Ruolo della emoglobina glicata (HbA_{1c})

Sebbene sia CGM che BGM, stiano entrambi offrendo la possibilità di andare oltre la misurazione dell'HbA_{1c} come unico indicatore del controllo glicemico, la standardizzazione delle misurazioni è ancora carente e non sono ancora stati definiti criteri chiari per offrire ai pazienti le metodologie di monitoraggio glicemico più appropriate.⁶⁴

La misurazione dell'HbA_{1c} rappresenta tutt'ora il test principale per valutare la glicemia a lungo termine, riflettendo i livelli medi di glucosio negli ultimi 2-3 mesi. In altre parole, il valore di HbA_{1c} rappresenta il parametro più appropriato per valutare l'andamento del controllo glico-metabolico ed è la variabile chiave per determinare l'efficacia del trattamento del diabete e la prevenzione delle complicanze. L'esame viene eseguito ogni 3 mesi nei pazienti con glicemia instabile o che non raggiungono gli obiettivi terapeutici, mentre chi mantiene livelli stabili può effettuarlo solo due volte l'anno. Tuttavia, la determinazione della HbA_{1c} è influenzata da condizioni che alterano i globuli rossi, come anemia, insufficienza renale o varianti dell'emoglobina, rendendolo, in alcuni casi, impreciso. In queste situazioni, si raccomandano alternative come il BGM, il monitoraggio continuo del glucosio o la misura-

zione della fruttosamina. Inoltre, l'HbA_{1c} non misura la variabilità glicemica o l'ipoglicemia, quindi, per una valutazione completa, è utile combinare la sua misura con BGM o CGM, soprattutto nei pazienti con diabete tipo 1 o insulino-dipendenti.⁶⁵

L'uso attuale dell'HbA_{1c} deriva dalle evidenze raccolte attraverso numerosi studi clinici randomizzati, tra cui i più rilevanti sono il Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)¹⁷ e l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).⁶⁶ Questi studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra il livello di controllo glicemico, misurato tramite HbA_{1c}, e il rischio di insorgenza e progressione delle complicanze tipiche del diabete mellito.

Ciò nonostante, oltre agli indubbi vantaggi che presenta tale valutazione, dobbiamo essere anche coscienti di alcuni limiti dell'utilizzo dell'HbA_{1c} per la diagnosi e monitoraggio di diabete mellito.⁶⁵⁻⁶⁷

L'anemia ipocromica microcitica secondaria a sideropenia, condizione questa di elevata prevalenza nella pratica clinica, comporta una sovrastima dei valori di HbA_{1c} in quanto la malondialdeide, aumentata nella condizione di carenza marziale, favorisce la glicazione dell'emoglobina. Aspetto, seppur relativamente raro nella pratica clinica, particolarmente per il medico di medicina generale, è la condizione di T1DM alla diagnosi, dove la glicemia aumentando rapidamente in un lasso di tempo contenuto può non essere sufficiente a causare un innalzamento dell'HbA_{1c} che potrebbe risultare, quindi, nella norma. In questi casi la diagnosi viene attuata sulla base dei sintomi clinici tipici e dei livelli di glicemia >11,1 mmol/L (>200 mg/dL).^{68, 69}

A queste problematiche, si deve aggiungere che, recentemente, un numero crescente di studi ha dimostrato una variabilità interindividuale nella relazione tra i valori HbA_{1c} e i livelli di glucosio. Queste differenze sono state osservate non solo in persone con diabete preesistente, sia di tipo 1 che di tipo 2, ma anche in coloro con prediabete e in individui senza diabete né prediabete. Il fenomeno è stato talvolta definito "gap di glicazione" ma il meccanismo all'origine di questa discrepanza tra HbA_{1c} e glucosio non è stato ancora chiarito anche se si suppone possa essere in relazione a differenze nella durata di vita dei globuli rossi o nei tassi di glicazione del glucosio intracellulare.⁶⁹ Anche la relazione tra HbA_{1c} e gli esiti cardiovascolari nel diabete di lunga durata è stata messa in discussione. Uno studio recente ha osservato una relazione a forma di U tra HbA_{1c} e mortalità per tutte le cause nei pazienti con malattie cardiovascolari e diabete, con un valore target ottimale di HbA_{1c} di 52 mmol/mol (6,9%). In questo studio, sia li-

velli inferiori che superiori a questo valore erano associati a un aumento del rischio di mortalità. Diventa evidente che sono necessari altri biomarcatori surrogati per prevedere meglio le complicanze cardiovascolari del diabete e valutare l'efficacia della terapia. Marcatori alternativi di controllo glicemico, come l'albumina glicata, la fruttosamina e il 1,5-anidroglicitolio, hanno suscitato un crescente interesse.⁷⁰

Punti salienti: il ruolo dell'HbA_{1c} nel monitoraggio del diabete

L'HbA_{1c} resta il parametro principale per valutare il controllo glicemico a lungo termine, riflettendo i livelli medi di glucosio negli ultimi 2-3 mesi. Tuttavia, presenta alcune limitazioni, poiché non rileva la variabilità glicemica né episodi di ipoglicemia. Inoltre, può risultare inaccurato in presenza di condizioni che alterano la vita media dei globuli rossi, come anemia o insufficienza renale.

L'integrazione dell'HbA_{1c} con il CGM o il BGM consente una valutazione più completa del controllo metabolico. Studi recenti suggeriscono che la relazione tra HbA_{1c} e i livelli di glucosio può variare tra individui, evidenziando la necessità di nuovi biomarcatori per affinare la gestione del diabete e ridurre il rischio di complicanze.

Queste evidenze sottolineano la necessità di biomarcatori aggiuntivi, come l'albumina glicata, la fruttosamina e il 1,5-anidroglicitolio, per una valutazione più accurata del controllo glicemico e del rischio di complicanze a lungo termine.

Gestione del diabete

La terapia insulinica

La complessità della gestione del diabete

Il T1DM è in aumento in molti paesi e le complicazioni gravi e la mortalità correlata, risultano più elevate rispetto al T2DM.⁷¹ Foster *et al.*, in uno studio condotto negli USA su oltre 22.000 partecipanti, hanno evidenziato come solo il 17% dei bambini e il 21% degli adulti con T1DM raggiungano i livelli glicemici ottimali;⁷² inoltre l'ipoglicemia severa si manifesta frequentemente, con un'incidenza annuale che varia dal 4,0% all'8,3%, a seconda del grado dell'efficienza del controllo glicemico.⁷³ A causa della complessità e della difficoltà nella gestione della terapia, è ben noto che un addestramento strutturato per la som-

ministrazione dell'insulina, è fondamentale per mantenere un ottimale controllo glicemico ed una adeguata qualità di vita. Tuttavia, la realtà indica come la gestione della terapia insulinica non risulta né facile né confortevole per il paziente.⁷⁴

Per compensare la mancanza di insulina, l'approccio tradizionale consiste nella autosomministrazione volontaria di insulina tramite iniezione sottocutanea con l'obiettivo di mantenere i livelli di glicemia entro il range di sicurezza del TIR di $\geq 3,88$ mmol/L (70 mg/dL) e ≤ 10 mmol/L (180 mg/dL).^{75, 76} Le persone con diabete devono regolare i livelli di glucosio non solo tramite l'insulina, ma anche con una dieta equilibrata e attività fisica regolare. I diabetici tendono spesso a gestire l'iperglicemia, ma è fondamentale evitare anche l'ipoglicemia. Per individuare la corretta dose di insulina, è necessaria una frequente verifica di SMBG, che generalmente richiede almeno 3-4 misurazioni al giorno per coprire efficacemente i pasti principali. Purtroppo, al momento, nonostante gli incoraggianti risultati pubblicati recentemente su Lancet che hanno evidenziato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina sottocutanea una volta alla settimana (Icodec; Novo Nordisk, Bagsværd, Danimarca.), rispetto dell'insulina somministrata una volta al giorno (Degludec, Novo Nordisk, Bagsværd, Danimarca) negli adulti con T1DM,⁷⁶ la realtà evidenzia come non esista una terapia risolutiva per il diabete che risparmi a milioni di persone nel mondo, la necessità di iniezioni multiple giornaliere di insulina e il monitoraggio costante dei livelli glicemici per evitare pericolose oscillazioni glicemiche nel lungo termine e, nonostante i progressi tecnologici, l'uso di tecnologie biologiche è attualmente limitato senza il ricorso concomitante di farmaci antidiabetici.

Tecnologie avanzate: microinfusori e sistemi ibridi

Il trattamento intensivo del T1DM può avvenire tramite iniezioni giornaliere multiple (*multiple daily infusion* [MDI]) o attraverso la terapia continua con microinfusori insulinici (*continuous subcutaneous insulin infusion* [CSII]), abbinati o integrati ad un dispositivo di CGM che imitano l'azione del pancreas grazie a un meccanismo di feedback artificiale, denominata *sensor augmented insulin pump* (SAIP). Questi sistemi, presentano funzioni avanzate, come la sospensione a bassa glicemia, che interrompe l'infusione di insulina in caso di ipoglicemia, e la sospensione predittiva (*predictive low glucose suspend* [PLGS]), che previene l'ipoglicemia sospendendo l'infusione in anticipo.^{77, 78} Negli anni recenti l'uso dei microinfusori è notevolmente aumentato in ragione dei benefici che si ot-

tengono nel controllo glicemico e nella flessibilità dello stile di vita. I moderni microinfusori, alimentati a batteria, hanno un serbatoio interno per insulina ad azione rapida e somministrano l'insulina sottocutanea tramite un set di infusione, monitorano il glucosio nell'ISF per 7-14 giorni e inviano allarmi per iperglicemia e ipoglicemia. L'insulina basale viene somministrata in modo continuo o regolabile, mentre i boli per i pasti, richiedono un'azione dell'utente. Questi dispositivi offrono maggiore flessibilità rispetto alle iniezioni giornaliere multiple e permettono di variare la velocità e tassi di infusione basale in base a situazioni diverse (ad esempio, malattia, periodi sedentari o attività fisica). Inoltre, sono possibili una gestione precisa delle somministrazioni e la riduzione dell'insulina complessiva.⁷⁹ Fortaleza *et al.*⁸⁰ hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della CSII tipo t:slim X2 con Basal IQ integrato con sensore Dexcom G5 e sistema PLGS, in 103 soggetti con T1DM, di età compresa tra 6 e 72 anni con valori medi di HbA_{1c} pari a 56 mmol/mol (7,3%). I risultati hanno mostrato un vantaggio in termini di riduzione del rischio di ipoglicemia con il dispositivo integrato rispetto alla sola SAIP. I dati raccolti dai microinfusori possono essere caricati su un programma cloud accessibile dal gruppo di cura del diabete/caregiver, permettendo l'analisi della durata d'uso del dispositivo, dei livelli di glucosio, delle tendenze e della variabilità, e fornendo suggerimenti per migliorare il controllo glicemico.

Un ulteriore potenziamento del sistema SAIP si è avuto con la messa a punto di sistemi ibridi (Hybrid Closed Loop – [HCL]). Il circuito chiuso si riferisce a pompe per insulina integrate con i dispositivi CGM comunicando tramite Bluetooth, dove le misurazioni del CGM vengono interpretate da un algoritmo che determina le iniezioni di insulina dalla pompa, imitandone un funzionamento fisiologico.^{8, 81} Tutti i dati provenienti dalle pompe per insulina e dai CGM possono essere trasferiti su piattaforme basate su cloud, come il software dei produttori di apparecchiature o la piattaforma aperta Diasend, Diasend Inc., a Waltham, MA, USA. Queste piattaforme mirano a semplificare la gestione del diabete e migliorare l'assistenza ai pazienti, rendendo più semplice sia per i pazienti diabetici che per il personale sanitario.⁸²

Pancreas artificiale e sviluppi futuri

Il pancreas artificiale completo (*fully automatic artificial pancreas* [FAP]), o infusore ad ansa chiusa (*closed loop*) è un sistema in cui si realizza un'integrazione totale tra CGM e CSII, utilizzando un algoritmo installato su un chip o un dispositivo dedicato. Un sistema ad ansa chiusa

è un dispositivo per la gestione del diabete che regola automaticamente l'erogazione di insulina basandosi sui livelli glicemici. I sistemi completamente chiusi sono completamente automatizzati e riducono il bisogno di intervento da parte dell'utente, ma presentano significative limitazioni rispetto ai sistemi ibridi, quali l'insorgenza di episodi di iperglicemia e l'ipoglicemia tardiva dopo i pasti.

Una ricerca⁸³ condotta su pazienti adulti con T1DM ha dimostrato che l'inserimento di glucagone nei sistemi a circuito chiuso (sistemi a doppio ormone) in situazioni di ipoglicemia imminente contribuisce a ridurre il tempo trascorso in tale condizione. Inoltre, i sistemi *closed-loop* a doppio ormone, hanno dimostrato prestazioni superiori rispetto ai sistemi mono-ormone, mantenendo i livelli di glucosio principalmente all'interno del target.⁸⁴ Tuttavia, le diverse tipologie di esercizio fisico, nonché la loro durata e intensità, rappresentano ancora delle sfide per i dispositivi completamente automatizzati. Una possibile soluzione per migliorare le prestazioni durante l'attività sportiva potrebbe essere fornita dall'integrazione di segnali aggiuntivi provenienti da tecnologie indossabili, come il monitoraggio della frequenza cardiaca e l'accelerometria, ponendo sfide importantissime al mondo dell'Internet of Things o Internet of Medical Things (IoT e IoMT). Aziende e fornitori di pompe per insulina, come Medtronic, (Medtronic, Minneapolis, MN USA), Tandem, Tandem Diabetes, a San Diego (CA), USA e Omnipod, Insulet Corporation, Billerica, MA, USA, offrono pompe abilitate all'IoT, che possono essere monitorate e controllate direttamente sulla pompa, tramite un dispositivo medico personale, un'APP per smartphone o una tecnologia a circuito chiuso con un CGM (Figura 3).

Alcune pompe per insulina sono compatibili con i CGM, consentendo il trasferimento diretto delle letture del CGM sulla pompa.⁸⁵ La tecnologia è sempre più vicina alle esigenze dei pazienti con opzioni più ergonomiche per gestire le pompe per insulina, in quanto il paziente desidera ridurre il numero di dispositivi da portare in giro. Tradizionalmente, le APP per pompe per insulina erano limitate al monitoraggio e non al controllo del dispositivo, a causa di preoccupazioni relative alla sicurezza informatica. Tuttavia, con la crescente domanda di controllo tramite APP, la tendenza si sta spostando verso la semplificazione della gestione delle pompe per insulina attraverso le applicazioni per smartphone.⁸⁶

Le limitazioni alla piena implementazione dei sistemi FAP includono l'accuratezza del sensore e il tempo di ritardo, la risposta inadeguata degli attuali analoghi dell'insulina ad azione rapida, la gestione dei pasti e i cambiamenti

nella sensibilità all'insulina dovuti a ritmi circadiani, esercizio fisico, cicli mestruali e malattie intercorrenti.⁸³

La sicurezza, l'efficacia a lungo termine, i costi e il rapporto costo-efficacia del pancreas artificiale pongono ancora questioni aperte in cui i movimenti *do-it-yourself* come la #WeAreNotWaiting hanno accelerato lo sviluppo di soluzioni fatte in casa, basate sulla collaborazione comunitaria e guidate dai pazienti, che utilizzano dispositivi già esistenti e integrati con software open source, come Open Artificial Pancreas System (OpenAPS) e Loop e recentemente, Tidepool Loop, (Tidepool, Palo Alto, CA, USA) ha ottenuto l'approvazione della FDA.⁸⁷ Un'analisi retrospettiva su pazienti con T1DM ha dimostrato che l'uso di OpenAPS, (open-source di sviluppatori, a livello globale) è associato a livelli glicemici medi più bassi, un maggior tempo trascorso nell'intervallo target e meno episodi di ipoglicemia rispetto alla sola pompa con sensore integrato.⁸⁸ Tuttavia, i sistemi open source possono presentare rischi di sicurezza, specialmente per i pazienti con minori competenze tecnologiche e in assenza di un'approvazione regolatoria.⁸⁹ In tali casi, il supporto medico può includere raccomandazioni di sicurezza e un piano di emergenza per eventuali malfunzionamenti del sistema.⁹⁰

Punti salienti: gestione del diabete di tipo 1: terapia insulinica e innovazioni tecnologiche

La gestione del T1DM rappresenta una sfida clinica complessa, caratterizzata da un controllo glicemico difficilmente ottimale, un rischio elevato di complicanze e un impatto significativo sulla qualità della vita. Studi recenti evidenziano che solo una minoranza dei pazienti raggiunge i target glicemici raccomandati, mentre l'ipoglicemia severa continua a rappresentare un evento frequente. Nonostante gli avanzamenti terapeutici, tra cui le insuline basali ad azione prolungata e le formulazioni settimanali, l'insulinoterapia rimane basata su somministrazioni quotidiane multiple, richiedendo un continuo monitoraggio della glicemia e un'adeguata educazione terapeutica.

L'adozione di tecnologie avanzate ha trasformato la gestione del T1DM, grazie a dispositivi come i microinfusori (CSII) associati a sistemi di CGM, capaci di simulare il funzionamento del pancreas attraverso algoritmi predittivi e meccanismi di feedback (SAIP, PLGS). I sistemi ibridi a circuito chiuso (*hybrid closed loop* [HCL]) integrano CGM e pompe per insulina con

algoritmi che modulano automaticamente la somministrazione insulinica, migliorando il TIR e riducendo il rischio di ipoglicemia. L'evoluzione più recente è rappresentata dai sistemi automatizzati a doppio ormone, che combinano insulina e glucagone per una gestione più fisiologica della glicemia.

In parallelo, il paradigma del pancreas artificiale (*fully automated closed loop*) sta avanzando, sebbene persistano limiti tecnici, come il ritardo d'azione insulinico, l'accuratezza dei sensori e la variabilità interindividuale legata a ritmi circadiani, attività fisica e altri fattori. Inoltre, soluzioni open-source come OpenAPS e Tidepool Loop, sviluppate da comunità di pazienti (#WeAreNotWaiting), offrono alternative innovative ma sollevano interrogativi in termini di sicurezza, regolamentazione e gestione clinica. L'integrazione crescente con dispositivi indossabili, app mobili e piattaforme cloud abilitate all'IoMT, contribuisce a una gestione più personalizzata e condivisa della terapia, aprendo scenari promettenti per il futuro della cura del T1DM.

Applicazioni della intelligenza artificiale in ambito diabetologico

Machine learning

L'applicazione di tecniche di machine learning (ML) ai problemi del diabete è stata un'area di ricerca molto attiva negli ultimi anni. Sebbene questi studi differiscano per metodologia e applicazione, tutti in una certa misura sono indirizzati ad analizzare e predire la progressione del T2DM nelle varie fasi dello sviluppo della malattia e, sicuramente, l'implementazione di questi modelli in contesti sanitari reali, può concretamente facilitare la diagnosi e l'intervento precoce, riducendo potenzialmente il peso delle complicanze legate al diabete.⁹¹

L'HbA_{1c} è una misura standard ampiamente utilizzata per stimare la progressione del T2DM e determinare l'efficacia di un trattamento, e alcuni studi hanno provato a combinarla con altri biomarcatori in grado di prevedere i modelli di T2DM. Ad esempio, Bagherzadeh *et al.*⁹² hanno fornito un nuovo metodo per identificare un insieme ottimale di predittori di T2DM utilizzando come algoritmo di selezione delle caratteristiche il metodo *wrapper*. In un altro studio, George *et al.*⁹³ hanno utilizzato una variante del metodo *random forests* per stimare la differenza di accuratezza, selezionando varie caratteristiche per prevedere la concentrazione di glucosio nel sangue nei pazienti con

T1DM. Simon *et al.*⁹⁴ hanno invece utilizzato regole di associazione non supervisionate per ricavare le connessioni tra i fattori di rischio del diabete.

Se utilizzate correttamente, queste tecnologie sono sicure, facilmente accessibili e possono migliorare la qualità della vita dei pazienti in modo non invasivo. Grazie alla loro ampia adozione e accettazione a livello globale, ricercatori e pazienti hanno un'opportunità unica di sfruttare i WD allo scopo di fornire assistenza medica non invasiva, al di fuori delle strutture ospedaliere, in modo efficace e sicuro. Anche se i WD non possiedono le capacità degli smartphone, sono sempre più in grado di raccogliere, archiviare, trasmettere ed elaborare dati, le cui caratteristiche possono essere applicate per la gestione, il trattamento, la valutazione, la previsione sulla base di misurazioni glicemiche passate e persino prendendo in considerazione i dati associati, alla dieta, all'attività fisica e ai farmaci.

Molti WD sono spesso collegati tramite Wi-Fi o Bluetooth a dispositivi esterni come gli smartphone, dove l'elaborazione ad alta intensità di calcolo viene condotta al semplice scopo di archiviazione o come gateway per gli spazi cloud. L'archiviazione nel cloud consente ai medici di monitorare i pazienti senza richiedere il ricovero ospedaliero. La tecnologia dei sensori integrati nei WD come gli smartphone e smartwatch, sta prosperando enormemente, sono già disponibili l'accelerometro nel vicino infrarosso, la risposta galvanica della pelle, l'elettrocardiogramma e i sensori di fotopletismografia. Poiché i WD sono a stretto contatto con l'utente, offrono ulteriori vantaggi rispetto ai dispositivi esterni basati su sensori quando si tratta di rilevare segnali fisiologici come la temperatura cutanea e la frequenza cardiaca. Ciò è particolarmente interessante per la previsione e il monitoraggio dei parametri correlati al diabete o per orientare le conoscenze con le grandi quantità di dati generati continuamente dai WD e processati con algoritmi di intelligenza artificiale (AI) per fornire analisi avanzate e clinicamente significative.

L'apprendimento automatico, o ML, come terminologia è spesso usato in modo intercambiabile con AI, sebbene tecnicamente sia un sottoinsieme dell'AI. In una definizione ampia, AI è quando le macchine vengono rese più intelligenti mentre l'ML è un insieme di algoritmi di AI che apprendono modelli dai dati pur avendo la capacità di autoapprendimento; col tempo, diventano sempre più intelligenti senza l'intervento umano. Il deep learning (DL) è un'ulteriore branca dell'AI, che elabora grandi quantità di dati utilizzando reti neurali che sono modelli computazionali che imitano il cervello umano.

Esistono due tipi di classificazioni degli algoritmi ML:

classici e moderni. Rispetto agli approcci moderni, i metodi classici richiedono meno dati di addestramento e risorse informatiche per il riconoscimento dei modelli. Gli approcci moderni, d'altro canto, spesso superano quelli tradizionali. Il DL è una moderna metodologia ML in cui gli algoritmi replicano le reti neurali del cervello per allenarsi con o senza supervisione; tuttavia, a differenza degli approcci ML classici, che sono facili da spiegare, potrebbe soffrire del problema della “scatola nera” e della conseguente validazione a scopo medico. Mentre alcuni ricercatori hanno prodotto prototipi appositamente progettati pensando al diabete, molti hanno preso WD esistenti non originariamente progettati per la gestione del diabete e li hanno adattati modificando i dati sensoriali per utilizzarli in funzione dei parametri relativi a tale patologia.^{95, 96}

I WD hanno una vasta gamma di usi, tra cui previsione diagnostica, stima del glucosio, monitoraggio, prevenzione e classificazione. Purtroppo, gli studi di algoritmi di ML e DL riportati sull'utilizzo di smartphone e smartwatch e più in generale dell'ecosistema di IoT sono ancora pochi, ma con il campo dell'AI in continua espansione e gestendo ed elaborando correttamente enormi quantità di dati, esiste un potenziale inutilizzato per migliorare la qualità della vita delle persone con diabete. Molti studi hanno esplorato l'uso di WD che utilizzano modelli ML per prevedere i livelli glicemici, ma le prove di questi studi sono abbastanza sporadiche. Gli studi esistenti possono anche avere ambiti e scopi diversi e, pertanto, sono necessarie revisioni sistematiche per aggregare le prove disponibili e trarre conclusioni sulla loro efficacia.

Punti salienti: applicazioni dell'intelligenza artificiale nella gestione del diabete

L'AI, con particolare riferimento al ML, rappresenta una frontiera promettente nella gestione del diabete, in particolare del T2DM. Le applicazioni spaziano dall'analisi predittiva alla diagnosi precoce, fino al supporto decisionale clinico. Gli algoritmi ML vengono utilizzati per identificare pattern nei dati clinici, combinando marcatori consolidati come l'HbA_{1c} con altre variabili fisiologiche e comportamentali, al fine di migliorare l'accuratezza nella previsione della progressione della malattia. Tecniche come i metodi Random Forest, il feature selection wrapper e le regole di associazione non supervisionate sono state impiegate per individuare predittori significativi e sti-

mare i livelli glicemici nei pazienti, con applicazioni anche nel T1DM.

Un ruolo crescente è svolto dai WD, dispositivi indossabili che consentono la raccolta continua e non invasiva di dati biometrici come la frequenza cardiaca, la temperatura cutanea, la risposta galvanica della pelle e la fotoplethysmografia. Questi dispositivi, spesso connessi via Bluetooth o Wi-Fi a smartphone e piattaforme cloud, permettono non solo il monitoraggio remoto dei pazienti ma anche l'elaborazione di grandi volumi di dati tramite IA, migliorando la tempestività e la personalizzazione degli interventi terapeutici. L'integrazione tra sensoristica avanzata e modelli predittivi intelligenti apre nuove prospettive per un'assistenza domiciliare più efficace e sostenibile.

Il DL, sottobranca del ML, utilizza reti neurali artificiali per analizzare dati complessi, offrendo elevata capacità predittiva, sebbene con minore trasparenza interpretativa rispetto ai modelli classici. Nonostante l'entusiasmo, le applicazioni concrete degli algoritmi ML e DL in ambito diabetologico restano ancora limitate e spesso sperimentali, con scarsa uniformità metodologica e risultati non sempre comparabili. È pertanto fondamentale condurre revisioni sistematiche e studi clinici controllati per validare l'efficacia e l'affidabilità di questi strumenti, al fine di promuoverne l'integrazione nella pratica clinica.

Ecosistema IoT e IoMT

Il concetto di IoT si riferisce ad un “ecosistema” che si concentra su tre principi chiave: condivisione, collaborazione e interazione. L'IoT in campo medico si basa sul monitoraggio continuo della nostra salute, analizzando parametri fondamentali come colesterolo HDL e LDL, pressione sanguigna, glicemia, temperatura corporea e frequenza cardiaca. Altri aspetti includono la gestione dei farmaci, gli esami clinici e il monitoraggio delle abitudini dei pazienti, come dieta e attività fisica. L'IoT rappresenta l'idea che in futuro tutto, intorno a noi, sarà sufficientemente informatizzato per semplificare la vita ed include oggetti fisici che, grazie a sensori, raccolgono e analizzano dati attraverso il web ma non senza complicazioni, soprattutto quando si parla di salute e di sicurezza del paziente.

La FDA degli USA sta avvertendo i consumatori, i pazienti, i *caregiver* e i professionisti della salute riguardo ai rischi associati all'uso di smartwatch o anelli smart che affermano di misurare i livelli di glucosio nel sangue sen-

TABELLA III.—*Sfide ed opportunità nell'adozione della IOMT.*

Parametro	Descrizione
Sfide	
Sicurezza e Privacy dei dati	I dispositivi IOMT raccolgono grandi quantità di informazioni personali rendendoli vulnerabili a potenziali attacchi informatici. È fondamentale implementare crittografia robusta, garantire una trasmissione sicura dei dati e conformarsi a normative come l'HIPAA
Interoperabilità	I problemi di interoperabilità rappresentano un ostacolo all'integrazione dei vari dispositivi e sistemi IOMT. I diversi produttori spesso adottano standard e protocolli disparati, rendendo complicato creare un sistema coeso in cui tutti i dispositivi possano comunicare e condividere i dati in modo efficiente
Gestione dati	L'enorme quantità di dati generati dai dispositivi IOMT può risultare difficile da gestire. È necessaria l'implementazione di soluzioni adeguate ad archiviare, elaborare e analizzare questi dati, garantendo al contempo la loro accuratezza, coerenza e pertinenza
Costi infrastruttura	Il costo iniziale per l'implementazione delle soluzioni IOMT, inclusi aggiornamenti strutturali, può essere considerevole. Gli operatori sanitari più piccoli o quelli operanti in contesti con risorse limitate possono trovare queste spese proibitive. Inoltre, la manutenzione e gli aggiornamenti continui aumentano l'onere finanziario
Conformità normativa	Orientarsi nel complesso panorama delle normative sanitarie può essere sfidante. I dispositivi IOMT devono rispettare vari standard e regolamenti, che possono variare da una regione all'altra. Assicurare la conformità, mantenendo il passo con l'evoluzione delle normative, rappresenta un'importante sfida
Opportunità	
Miglioramento assistenza ai pazienti	La IOMT offre la possibilità di monitorare la salute in tempo reale, facilitando il rilevamento precoce di problemi medici e consentendo interventi tempestivi. Questo approccio proattivo può migliorare significativamente gli esiti per i pazienti e ridurre l'incidenza di complicazioni gravi
Efficientamento costi	Grazie alla riduzione delle riammissioni ospedaliere, alla minimizzazione delle visite a persona attraverso il monitoraggio remoto e all'ottimizzazione delle risorse, l'IOMT può generare risparmi sostanziali per i fornitori di assistenza sanitaria e per i pazienti. Questo porta a un'assistenza sanitaria più accessibile e conveniente
Medicina personalizzata	L'IOMT facilita la raccolta di dati dettagliati sui pazienti, permettendo la creazione di piani di trattamento personalizzati che rispondono alle esigenze individuali. Questa personalizzazione aumenta l'efficacia del trattamento e migliora la soddisfazione dei pazienti
Innovazione e ricerca	Le grandi quantità di dati generate dai dispositivi IOMT forniscono informazioni preziose che possono stimolare la ricerca e l'innovazione medica. L'analisi di questi dati può portare allo sviluppo di nuovi trattamenti, a una comprensione più profonda delle malattie e a progressi significativi nel settore sanitario
Supporto alla telemedicina	L'IOMT gioca un ruolo fondamentale nell'espansione dei servizi di telemedicina, colmando il divario tra pazienti e operatori sanitari, soprattutto in aree remote o poco servite. Questo consente monitoraggio e consultazioni a distanza, migliorando l'accesso all'assistenza sanitaria

za perforare la pelle. Questi dispositivi sono diversi dalle applicazioni per smartwatch che visualizzano i dati provenienti da dispositivi di misurazione della glicemia autorizzati dalla FDA che perforano la pelle, come i CGM. La FDA non ha autorizzato, concesso o approvato alcun smartwatch o anello smart destinato a misurare o stimare autonomamente i valori del glucosio nel sangue.⁹⁷

Per le persone con diabete, misurazioni inaccurate della glicemia possono portare a errori nella gestione della malattia, inclusa l'assunzione di una dose errata di insulina, sulfoniluree o altri farmaci che possono abbassare rapidamente il livello di glucosio nel sangue. L'assunzione eccessiva di questi farmaci può portare rapidamente a ipoglicemia pericolosa, causando confusione mentale, coma o morte nel giro di poche ore dall'errore.⁹⁸

Nel campo sanitario, parliamo di IoMT, una tecnologia che trasformerà la sanità e l'assistenza medica ponendo sfide e opportunità (Tabella III). La "Sanità delle Cose" può essere particolarmente utile in Italia, con una popolazione che invecchia rapidamente, per monitorare gli anziani e facilitare esami di routine. I dispositivi automatici

sono in grado di rilevare anomalie e allertare i soccorsi immediatamente. L'IoMT include dispositivi medici connessi, infrastrutture hardware e software IOT per la sanità, permettendo un'analisi rapida e flessibile dei dati medici tramite dispositivi wireless connessi da remoto. Gli impieghi principali sono:

- IoMT domiciliare: monitoraggio remoto dei pazienti dopo la dimissione;
- IoMT da indossare: dispositivi come smartwatch e braccialetti intelligenti;
- IoMT in ospedale: per migliorare l'efficienza del servizio e cura del paziente.

I sistemi IoMT sono composti principalmente da sensori e dispositivi collegati attraverso rete cloud ad alta velocità. I dati raccolti vengono inviati al cloud per essere puliti e analizzati, con l'uso di software e applicazioni per visualizzazione ed elaborazione. Tecnologie come Radio Frequency Identification, Near Field Communication, Bluetooth, Long Term Evolution e 5G/6G sono usate per interconnettere dispositivi di monitoraggio, smartphone, sensori e altri dispositivi medici.

Punti salienti: ecosistema IoT e IoMT

L'IoT in ambito sanitario si configura come un ecosistema fondato su condivisione, collaborazione e interazione, volto al monitoraggio continuo della salute mediante dispositivi sensorizzati. L'IoMT, sua declinazione clinica, integra tecnologie digitali, sensori biomedici e infrastrutture IT per raccogliere, analizzare e trasmettere dati fisiologici (es. glicemia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca) e comportamentali (es. alimentazione, attività fisica). Le applicazioni includono il monitoraggio remoto, la gestione delle terapie e l'ottimizzazione dei percorsi di cura, con particolare rilevanza in contesti di invecchiamento demografico. Tuttavia, l'utilizzo di dispositivi non autorizzati, come smartwatch o anelli che dichiarano di stimare la glicemia

senza perforazione cutanea, comporta seri rischi clinici. La FDA ha segnalato l'assenza di approvazione per tali dispositivi, sottolineando i potenziali pericoli di errori terapeutici, inclusa l'ipoglicemia grave. L'IoMT comprende soluzioni domiciliari, indossabili e ospedaliere, connesse tramite tecnologie wireless (RFID, NFC, Bluetooth, LTE, 5G/6G) a piattaforme cloud per l'elaborazione e la visualizzazione in tempo reale dei dati clinici.

Prospettive future con la IoMT da *digital health*

Una crescente domanda di digitalizzazione nella sanità rappresenta un passo positivo verso l'adozione del modello della *digital health*, con tutti i suoi vantaggi. L'idea centrale è che una *smart healthcare* fondata sulla tecnolo-



Figura 4.—Aree di ricerca e implementazione dei Wearable Device per la misurazione del glucosio.

gia digitale possa offrire un livello di assistenza migliorato senza aumentare in modo significativo i costi di gestione, che rimangono un problema cruciale per molte strutture sanitarie. Le tecnologie disponibili sono molteplici e si basano in gran parte sulla diffusione di dispositivi connessi all'interno di ospedali e strutture sanitarie. Questi dispositivi insieme creano un ambiente IoMT, che, simile agli apparati IoT, funge da ponte tra il "campo" e i sistemi informativi. La *digital health* rappresenta un reale balzo in avanti nella gestione delle malattie croniche come il diabete, sfruttando la tecnologia per migliorare l'efficienza e la personalizzazione delle cure. Con connessioni Internet diffuse e strumenti come smartphone e APP, il digitale è parte integrante della nostra vita, in grado di cambiare anche il paradigma sanitario.

La pandemia di COVID-19 ha accelerato questa transizione verso il digitale, facendo emergere la necessità di soluzioni sanitarie a distanza. In particolare, per il diabete, la *digital health* offre supporto per ridurre i costi economici e sociali, migliorando al contempo la qualità della vita. L'uso delle tecnologie digitali nel monitoraggio continuo e nella valutazione dei parametri clinici è cruciale per una gestione efficace della malattia ponendo importanti sfide per il futuro (Figura 4).

Gli strumenti digitali, come i wearable e le APP, aiutano nel controllo dell'attività fisica, del peso e delle abitudini alimentari, contribuendo a prevenire o gestire i sintomi del T2DM. Per il T1DM, sono emersi sistemi avanzati per il monitoraggio del glucosio e la gestione della terapia, supportati dall'AI per anticipare importanti cambiamenti clinici.

Al centro della *digital health* c'è il coinvolgimento attivo del paziente, educandolo e facendolo partecipare attivamente alla gestione della propria salute. Programmi educativi online e chatbot sviluppati da esperti clinici ampliano l'accesso all'informazione in modo inclusivo ed economico.

Nel complesso, la *digital health* non solo migliora la gestione del diabete ma pone anche le basi per un futuro della medicina che punta alla prevenzione, alla previsione e alla personalizzazione dei trattamenti, con un focus crescente sulla partecipazione del paziente.

Secondo UnicDatos Market Insights, il mercato mondiale dell'IoMT dovrebbe crescere con un tasso annuo del 18,5% dal 2021 al 2027, raggiungendo quasi 300 miliardi di dollari. Queste tecnologie potrebbero portare a risparmi ingenti nel settore sanitario grazie al miglior monitoraggio remoto dei pazienti generando una mole di dati che, condivisa tramite piattaforme cloud, consentirà analisi computazionali molto precise atte a favorire un loro uso clinico.

L'analisi delle abitudini alimentari e attività fisica dei pazienti, la tracciabilità dei fabbisogni insulinici derivanti da diversi tipi di attività fisica daranno grandi prospettive di una vita senza limitazioni per i soggetti diabetici. Per anni, l'attività fisica intensa era sconsigliata ai bambini/adolescenti con T1DM, ma oggi le linee guida permettono esercizi ad alta intensità, come dimostrato dal Pro Cycling Team Novo Nordisk, una squadra ciclistica di atleti con T1DM.⁹⁹

Punti salienti: prospettive future con l'IoMT nella digital health

La crescente digitalizzazione in ambito sanitario favorisce l'adozione di modelli di *digital health* fondati sull'IoMT, un ecosistema di dispositivi connessi che consente un'interazione continua tra pazienti, operatori e sistemi informativi. Questo paradigma tecnologico mira a migliorare la qualità dell'assistenza e la gestione delle cronicità, in particolare il diabete, senza incrementare significativamente i costi.

La pandemia di COVID-19 ha accelerato l'impiego di soluzioni digitali per il monitoraggio remoto, evidenziandone il potenziale nel ridurre l'impatto economico e sociale delle malattie croniche. Wearable, app e algoritmi di intelligenza artificiale supportano oggi il monitoraggio continuo di parametri clinici, l'adattamento terapeutico personalizzato e la promozione di stili di vita salutari.

Centrale è il ruolo attivo del paziente, sostenuto da strumenti educativi digitali e chatbot clinicamente validati, che favoriscono un'autogestione consapevole della malattia.

Secondo UnicDatos Market Insights, il mercato globale dell'IoMT è previsto in crescita con un CAGR del 18,5% fino al 2027, toccando i 300 miliardi di dollari. L'analisi computazionale dei big data clinici, alimentari e comportamentali generati da questi dispositivi apre a una medicina sempre più predittiva, preventiva e personalizzata.

Le big tech nella sanità

Le grandi aziende tecnologiche, spesso indicate come GAFAM (le 5 maggiori multinazionali dell'Internet Technology occidentali: Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft), hanno un enorme potenziale per trasformare il settore sanitario grazie alle loro risorse e competenze. Possono finanziare grandi progetti innovativi (detti "mo-

onshots”), effettuare acquisizioni strategiche, sviluppare nuove soluzioni e servizi nel settore sanitario, oltre a investire nelle startup più promettenti.

Grazie alla loro vasta scala operativa e alle ampie basi di utenti attivi, queste aziende possono accelerare il processo di integrazione nel mercato sanitario. Hanno la capacità di raccogliere e analizzare enormi quantità di dati, il che consente loro di personalizzare le esperienze sanitarie per gli utenti ed ottimizzare i costi. Utilizzando i dati, possono inoltre accelerare l'innovazione tecnologica e fornire le più recenti tecnologie nel settore.

Il tutto crea un ciclo virtuoso in cui la rete di utenti e la condivisione dei dati potenziano l'efficacia e l'efficienza delle offerte sanitarie, migliorando le esperienze e i risultati per i pazienti.

Le grandi aziende tecnologiche, come il gruppo GAFAM, sono sempre più rilevanti nel settore della salute digitale, utilizzando le loro risorse per entrare con forza in questo mercato. La loro capacità di investire ingenti somme di denaro ha permesso di finanziare progetti e operazioni significative. Dal 2016 al 2021, queste aziende hanno diretto notevoli investimenti nel settore sanitario, e dal 2021 hanno accumulato un valore complessivo di 6,8 miliardi di dollari in operazioni nel campo dell'assistenza sanitaria.¹⁰⁰ Tali investimenti mostrano non solo la loro intenzione strategica di espandersi in questo settore, ma anche il crescente riconoscimento dell'importanza della salute digitale nei prossimi anni, consentendo loro di rivoluzionare il modo in cui i servizi sanitari sono erogati. Utilizzando l'analisi avanzata dei dati, le soluzioni basate sull'AI e la loro capacità di espandere rapidamente nuovi prodotti e servizi su vasta scala, le grandi aziende tecnologiche possono offrire soluzioni innovative e personalizzate nel campo della sanità.

Negli USA, la maggior parte dei pazienti con diabete monitorano i livelli di glicemia mediante SMBG regolando il dosaggio di insulina in maniera spesso poco precisa; inoltre, non tutti hanno accesso a strumenti che mostrano l'impatto sui livelli di glucosio di scelte nel campo dell'alimentazione e dell'attività fisica. Aziende, come Alphabet (holding che incorpora Google), Amazon e Apple, stanno esplorando nuove soluzioni per supportare la gestione del diabete, malattia che oggi negli USA, considerando anche coloro che sono ad alto rischio, riguarda oltre 100 milioni di persone. Di seguito un elenco delle principali attività in corso.

- Alphabet Verily (Alphabet Inc., a Mountain View, CA, USA): in collaborazione con Dexcom, Verily sta sviluppando dispositivi per il monitoraggio continuo della

glicemia e servizi di coaching per ottimizzare lo stile di vita. In passato, ha tentato di creare una lente a contatto per misurare la glicemia, ma senza successo;

- Amazon (Amazon, Seattle, WA, USA): si concentra sulla vendita di dispositivi per il monitoraggio della glicemia sul proprio marketplace e offre integrazioni con l'assistente vocale Alexa;

- Apple (Apple Inc., Cupertino, CA, USA): collabora con produttori di dispositivi medici come Dexcom per integrare i monitor glicemici con l'Apple Watch e l'iPhone.

Tali partnership faciliteranno l'accesso ai dispositivi WD e miglioreranno la gestione della malattia. Anche se i biosensori risultano un aspetto fondamentale in questo ramo dell'*healthcare*, altrettanto importante risulta la gestione dei flussi di informazioni e la creazione di un ecosistema di assistenza per i pazienti. Queste aziende sono in grado di fornire piattaforme integrate che collegano i diversi aspetti della cura del paziente, migliorando così l'efficienza e l'esperienza complessiva degli utenti. La loro esperienza nella gestione dei dati e nella sicurezza informatica le rende partner ideali per affrontare le sfide legate alla protezione dei dati sanitari sensibili.⁹⁹

Infine, il coinvolgimento delle *big tech* nel settore sanitario può promuovere una maggiore trasparenza e accessibilità alle informazioni sanitarie, dando sia ai pazienti che ai professionisti della salute strumenti migliori per prendere decisioni informate.

L'adozione dell'AI in Italia sta crescendo rapidamente in vari settori, coprendo dall'industria alla sanità. Nel 2023, il 47,1% delle imprese italiane ha integrato l'AI nei processi produttivi, mentre il 33% l'ha utilizzata nella vendita e nel marketing, segnando un aumento rispetto al 2021. Tuttavia, solo il 26% delle aziende sanitarie ha pianificato investimenti in AI, nonostante il potenziale risparmio di circa 21,74 miliardi di euro annui, riducendo i costi sanitari del 10-15%.¹⁰¹

L'AI ha il potenziale per migliorare l'efficienza del sistema sanitario, supportando i professionisti e riducendo il carico burocratico. Potrebbe automatizzare il 36% delle attività nel settore, liberando il personale per compiti più significativi. Anche la “silver economy”, considerando il crescente invecchiamento della popolazione, può beneficiare dall'AI tramite dispositivi medici intelligenti e soluzioni di monitoraggio.

L'implementazione dell'AI va oltre la sanità. Le imprese italiane utilizzano sempre più l'AI in sicurezza, IOT, ricerca e sviluppo, e manifatturiero. In particolare, il settore *information and communications technology* e manifatturiero fanno uso significativo di AI per automatizzare flussi

di lavoro e analizzare Big Data. Questo impulso verso l'integrazione tecnologica è evidentemente una risposta alla necessità di migliorare l'efficienza operativa e rimanere competitivi in un contesto economico in evoluzione.¹⁰²

Punti salienti: le big tech nel settore sanitario

Le grandi aziende tecnologiche occidentali (GAFAM: Google, Apple, Facebook/Meta, Amazon, Microsoft) stanno assumendo un ruolo crescente nella trasformazione digitale della sanità. Grazie alle loro risorse economiche e competenze in ambito digitale, queste imprese investono in progetti innovativi, acquisizioni strategiche e sviluppo di soluzioni sanitarie basate su intelligenza artificiale e analisi avanzata dei dati. Dal 2016 al 2021, i loro investimenti nel settore sanitario hanno raggiunto 6,8 miliardi di dollari, indicando una strategia chiara di espansione.

Nel campo della gestione del diabete, Alphabet, Amazon e Apple stanno sviluppando soluzioni che integrano biosensori, dispositivi indossabili e assistenti digitali per migliorare il monitoraggio glicemico e lo stile di vita dei pazienti. Oltre all'hardware, queste aziende forniscono piattaforme digitali integrate, in grado di coordinare diversi aspetti della cura, garantendo sicurezza dei dati e personalizzazione dell'assistenza.

In parallelo, l'intelligenza artificiale si sta diffondendo anche nel sistema produttivo italiano, con potenzialità significative in ambito sanitario. Tuttavia, solo una minoranza delle aziende sanitarie ha pianificato investimenti in AI, nonostante il potenziale di risparmio stimato tra il 10 e il 15% della spesa sanitaria. L'adozione di tecnologie intelligenti può favorire una sanità più efficiente, accessibile e centrata sul paziente, in particolare in risposta all'invecchiamento della popolazione e all'espansione della "silver economy."

Conclusioni

La crescente diffusione del diabete impone un'attenzione sempre più focalizzata sulle tecnologie disponibili, sia in ambito clinico-assistenziale che nella ricerca. Negli ultimi dieci anni, l'innovazione tecnologica ha portato allo sviluppo di strumenti sempre più avanzati per la gestione della malattia. È sorprendente pensare che i primi dispositivi per la puntura del dito permettessero ai pazienti di monitorare la glicemia solo fino a quattro volte al giorno e che ci fosse un limite di cinque/sei misurazioni giornaliere

a causa della ridotta disponibilità mensile di strisce fornite dal Sistema Sanitario Nazionale.

L'introduzione di tecnologie innovative nel trattamento del diabete ha notevolmente migliorato la qualità della vita dei pazienti, rendendo la gestione della malattia più semplice e immediata mediante comportamenti di auto-cura che permettono di prevenire le complicanze associate.

Negli ultimi anni, la sanità digitale è diventata essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti. In tale contesto la telemedicina consente ai pazienti con malattie croniche di godere di un miglior stile di vita anche a distanza dai centri sanitari, trasformando la casa nel primo luogo di cura. Oltre a risparmiare tempo, la telemedicina migliora la continuità dell'assistenza e il monitoraggio della salute del paziente.

Le aziende specializzate nella salute digitale stanno spingendo per un cambiamento significativo. Secondo uno studio della Federazione Internazionale del Diabete, circa 425 milioni di persone nel mondo convivono con il diabete, un numero destinato ad aumentare rapidamente, con previsioni che indicano 630 milioni entro il 2045. Fortunatamente, molte start-up nel settore della salute digitale stanno introducendo nuovi prodotti, come microinfusori per insulina e i CGM, che permetteranno ai pazienti di vivere in maniera più serena e consapevole.

Lo sviluppo di sensori di monitoraggio meno invasivi o non-invasivi, che permettono di misurare la concentrazione di glucosio nelle lacrime, nel sudore, nella saliva e nelle urine è diventato di grande interesse clinico e commerciale. Questi dispositivi, classificati come "biosensori indossabili" rappresentano uno dei campi di ricerca più importanti per il monitoraggio del diabete e sono in attesa di approvazione per rilevanza clinica della misurazione del glucosio nelle secrezioni.

Anche l'impiego di pompe per insulina impiantabili e di sistemi CGM ha mostrato risultati favorevoli nella gestione della glicemia, sebbene il numero di studi disponibili su questi dispositivi sia inferiore rispetto a quelli relativi ai sistemi di AI. La maggior parte delle ricerche si concentra comunque sull'efficacia dei dispositivi nel controllo glicemico, senza però riportare evidenze di effetti avversi sugli organi bersaglio comunemente coinvolti nelle complicanze del diabete.

Tuttavia, la sicurezza a lungo termine dei dispositivi medici ad alto rischio merita un'indagine più approfondita, con tempi di monitoraggio adeguati. Le differenze nei livelli di efficacia clinica tra i vari dispositivi, insieme alla modalità eterogenea di riportare la progettazione degli studi, i risultati e le prestazioni tecniche, evidenziano l'urgenza di sviluppare standard appropriati per le future inda-

gini, sia pre- che post-commercializzazione. Tali standard contribuirebbero a migliorare la comparabilità tra gli studi e la trasparenza dei risultati.¹⁰³

Recentemente, il Working Group della International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) dedicato ai CGM, ha inoltre sottolineato l'importanza della standardizzazione dei parametri di comparazione e delle procedure dei relativi test clinici, al fine di garantire una valutazione coerente e riproducibile delle prestazioni dei CGM, in particolare per quanto riguarda la gestione di condizioni glicemiche estreme ed i tassi di variazione della concentrazione del glucosio.¹⁰⁴ È stato inoltre evidenziato come la mancanza di uniformità nella pianificazione degli studi e nella presentazione dei risultati, limiti la comparabilità tra i diversi sistemi, rendendo necessario un approccio metodologico più rigoroso e trasparente.¹⁰⁵

La sorveglianza post-commercializzazione di questi dispositivi mediante criteri esaustivi nella valutazione degli eventi avversi potrebbe rispondere a questa esigenza tanto è che nel quadro delle nuove norme Europee sui dispositivi medici, la segnalazione della sicurezza nel database EUDAMED sarà obbligatoria entro il 2026.¹⁰⁶

Le prospettive future dei dispositivi indossabili per la misurazione della glicemia, sono rappresentate da:

- i sistemi CGM come sostituti dei sistemi di monitoraggio della glicemia per i pazienti diabetici di tipo II, che devono essere altamente accurati, meno invasivi ed economici;
- un sistema CGM permanente completamente impiantabile, basato su metodi di impianto e rimozione del sensore senza necessità di procedure chirurgiche professionali, oltre allo sviluppo di materiali non allergenici o a bassa allergenicità nonché antibatterici per sensori a lungo termine;
- l'integrazione come componente di sensori multimodali per realizzare un sistema di pancreas artificiale completamente automatizzato, combinando sensori per il monitoraggio non invasivo dell'attività fisica e altri biosensori fisiologici per il monitoraggio continuo con invasività minima;
- sistemi CGM che soddisfano i criteri di "innovazione verde", non solo riducendo le dimensioni ma anche modificando/sviluppando materiali/design e aumentando la stabilità operativa, l'auto-alimentazione oltre alla possibilità di riutilizzo e riciclaggio di sensori, trasduttori, dispositivi e molecole chimiche/biosensori, al fine di ridurre l'impronta di carbonio.

La tecnologia sta realmente rivoluzionando il trattamento del diabete, l'intelligenza artificiale correttamente gestita ed indirizzata, sarà la forza motrice per il rimodel-

lamento del panorama del trattamento di questa patologia, trasformando sfide quotidiane in opportunità straordinarie per una gestione più efficiente della sanità, offrendo diagnosi più rapide e precise e, terapie personalizzate per indispensabili livelli di benessere.

Bibliografia

1. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus; 2019 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus> [citato 17 lug 2025].
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88–98.
3. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand* 2022;37:61–6.
4. Krause MS, de Bittencourt PI Jr. Type 1 diabetes: can exercise impair the autoimmune event? The L-arginine/glutamine coupling hypothesis. *Cell Biochem Funct* 2008;26:406–33.
5. Sims EK, Carr AL, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med* 2021;27:1154–64.
6. della Salute M. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 8. Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito. Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" Relazione; 2022 [Internet]. Disponibile alla pagina: https://www.camera.it/temi/ap/2023/09/13/OCD177-6666.pdf?utm_source=chatgpt.com [citato 17 lug 2025].
7. Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, Agnew MD, Hatch K, Snow MM, et al. Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:649–58.
8. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:537–47.
9. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;13:5735.
10. Carstensen B, Jørgensen ME, Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr Diab Rep* 2014;14:535.
11. Yoo JH, Kim JH. The Benefits Of Continuous Glucose Monitoring In Pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2023;38:472–81.
12. International Diabetes Federation. scientific committee. IDF Diabetes Atlas - 10th edition; 2021 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://diabetesatlas.org/> [citato 17 lug 2025].
13. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete; 2019 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://clone.sidalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019> [citato 17 lug 2025].
14. Bonora E, Sesti G. Il diabete in Italia, SID Società Italiana Diabetologia. Bononia University Press; 2016 [Internet]. Disponibile alla pagina: https://www.sidalia.it/pdf/II%20Diabete%20in%20Italia_p.pdf [citato 17 lug 2025].
15. Marino G, Fabrizio Sbicca F. Ufficio rilevazione e monitoraggio prezzi di riferimento contratti pubblici Agenzia Nazionale Anticorruzione Indagine conoscitiva sul mercato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete settembre; 2018 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7154334.pdf> [citato 17 lug 2025].
16. AMD-SID 2014 Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito; 2018. Disponibile alla pagina: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf> [citato 17 lug 2025].
17. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and

complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9–16.

18. Associazione Medici Diabetologi. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. Revisione. 1-8. Il Giornale di AMD 2013;16:199–202.

19. National Health Council. An introduction to real-world data & real-world evidence: a virtual training series for the patient community; 2025 [Internet]. Disponibile alla pagina: https://nationalhealthcouncil.org/rwe_intro/ [citato 17 lug 2025].

20. Jońca M, Krótki F, Tomasik P. The effect of disinfecting procedure on the glucose concentration using a personal glucose meter. *Prim Care Diabetes* 2021;15:848–52.

21. Heller A, Feldman B. Electrochemical glucose sensors and their applications in diabetes management. *Chem Rev* 2008;108:2482–505.

22. Koh A, Kang D, Xue Y, Lee S, Pielak RM, Kim J, *et al.* A soft, wearable microfluidic device for the capture, storage, and colorimetric sensing of sweat. *Sci Transl Med* 2016;8:366ra165.

23. Pickup JC, Hussain F, Evans ND, Rolinski OJ, Birch DJ. Fluorescence-based glucose sensors. *Biosens Bioelectron* 2005;20:2555–65.

24. Hoss U, Budiman ES. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(S2):S44–50.

25. Lee H, Hong YJ, Baik S, Hyeon T, Kim DH. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater* 2018;7:e1701150.

26. Garg SK, Liljenquist D, Bode B, Christiansen MP, Bailey TS, Brazg RL, *et al.* Evaluation of Accuracy and Safety of the Next-Generation Up to 180-Day Long-Term Implantable Eversense Continuous Glucose Monitoring System: the PROMISE Study. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:84–92.

27. Blood Glucose Monitoring Devices Market - Focused Insights 2024-2029; 2024 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.arizton.com/market-reports/glucose-monitoring-devices-market> [citato 17 lug 2025].

28. Meticulous Research. Continuous Glucose Monitoring Market by Product (Sensors, Transmitters, Receivers), Demographic (Adult, Child), End User (Homecare, Hospital) – Global Forecast to 2032; 2024 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.meticulousresearch.com/product/continuous-glucose-monitoring-market-5960> [citato 17 lug 2025].

29. Hermanns N, Ehrmann D, Shapira A, Kulzer B, Schmitt A, Laffel L. Coordination of glucose monitoring, self-care behaviour and mental health: achieving precision monitoring in diabetes. *Diabetologia* 2022;65:1883–94.

30. Chen C, Xie Q, Yang D, Xiao H, Fu Y, Tan Y, *et al.* Recent advances in electrochemical glucose biosensors: a review. *RSC Adv* 2013;3:4473.

31. Bruen D, Delaney C, Florea L, Diamond D. Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: recent Developments. *Sensors (Basel)* 2017;17:1866.

32. Mansour M, Saeed Darweesh M, Soltan A. Wearable devices for glucose monitoring: A review of state-of-the-art technologies and emerging trends. *Alex Eng J* 2024;89:224–43.

33. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:175–84.

34. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, *et al.*; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American Association of Endocrinology (ACE). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) American College of Endocrinology (ACE) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract* 2016;22:231–61.

35. Ma R, Shao R, An X, Zhang Q, Sun S. Recent advancements in non-invasive glucose monitoring and closed-loop management systems for diabetes. *J Mater Chem B* 2022;10:5537–55.

36. U.S. Food and Drug Administration. FDA Advisory Panel Votes to

Recommend Non-Adjunctive Use of Dexcom G5 Mobile CGM. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:512–6.

37. Magno M, Salvatore GA, Jokic P, Benini L. Self-Sustainable Smart Ring for Long-Term Monitoring of Blood Oxygenation. *IEEE Access* 2017. [Epub ahead of print]

38. Alves SS, Matos AG, Almeida JS, Benevides CA, Cunha CC, Santiago RV, *et al.* A new strategy for the detection of diabetic retinopathy using a smartphone app and machine learning methods embedded on cloud computer. 2020 IEEE 33rd International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS); July 28–30, 2020; Rochester, MN, USA; 2020 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.jmir.org/2023/1/e40259/> [citato 17 lug 2025].

39. Chakravadhanula K. A smartphone-based test and predictive models for rapid, non-invasive, and point-of-care monitoring of ocular and cardiovascular complications related to diabetes. *Inform Med Unlocked* 2021;24:100485.

40. Prabha A, Yadav J, Rani A, Singh V. Non-invasive diabetes mellitus detection system using machine learning techniques. 11th International Conference on Cloud Computing Data Science & Engineering (Confluence); Noida, India; 2021. p. 948–53.

41. Ehrhardt N, Al Zaghaf E. Continuous Glucose Monitoring As a Behavior Modification Tool. *Clin Diabetes* 2020;38:126–31.

42. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S126–44.

43. Heinemann L. Control Solutions for Blood Glucose Meters: A Neglected Opportunity for Reliable Measurements? *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:723–4.

44. Giandalia A, Cuttone A. Il monitoraggio continuo del glucosio a scansione intermittente (FGM) nel diabete tipo 2. *Diabete Metab* 2023;24:15–7.

45. Jin X, Cai A, Xu T, Zhang X. Artificial intelligence biosensors for continuous glucose monitoring. *Interdiscip Mater* 2023;2:290–307.

46. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J* 2019;43:383–97.

47. Kim JY, Kim S, Kim JH. Comparison of Real-Time and Intermittently-Scanned Continuous Glucose Monitoring for Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus: Nationwide Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2025;49:436–47.

48. Tfaili S, Gobinet C, Josse G, Angiboust JF, Manfait M, Piot O. Confocal Raman microspectroscopy for skin characterization: a comparative study between human skin and pig skin. *Analyst* 2012;137:3673–82.

49. Mostafavi Yazdi SJ, Baqersad J. Mechanical modeling and characterization of human skin: A review. *J Biomech* 2022;130:110864.

50. Kim S, Malik J, Seo JM, Cho YM, Bien F. Subcutaneously implantable electromagnetic biosensor system for continuous glucose monitoring. *Sci Rep* 2022;12:17395.

51. Malone-Povolny MJ, Merricks EP, Wimsey LE, Nichols TC, Schoenfish MH. Long-Term Accurate Continuous Glucose Biosensors via Extended Nitric Oxide Release. *ACS Sens* 2019;4:3257–64.

52. Li X, Huang X, Mo J, Wang H, Huang Q, Yang C, *et al.* A Fully Integrated Closed-Loop System Based on Mesoporous Microneedles-Iontophoresis for Diabetes Treatment. *Adv Sci (Weinh)* 2021;8:e2100827.

53. Jendrike N, Baumstark A, Kamecke U, Haug C, Freckmann G. ISO 15197: 2013 Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System's Measurement Accuracy. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1275–6.

54. International Organization for Standardization (ISO). Vitro Diagnostic Test Systems—Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus. Ginevra: International Organization for Standardization (ISO); 2013.

55. Klonoff DC, Gabbay M, Moon SJ, Wilmot EG. Importance of FDA-Integrated Continuous Glucose Monitors to Ensure Accuracy of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2024;19:22968241250357.

56. Kost GJ, Tran NK, Abad VJ, Louie RF. Evaluation of point-of-care

glucose testing accuracy using locally-smoothed median absolute difference curves. *Clin Chim Acta* 2008;389:31–9.

57. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:575–83.

58. Nair BG, Dellinger EP, Flum DR, Rooke GA, Hirsch IB. A Pilot Study of the Feasibility and Accuracy of Inpatient Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2020;43:e168–9.

59. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, Bailey TS, Akturk HK, Welsh JB, *et al.* Accuracy and Safety of Dexcom G7 Continuous Glucose Monitoring in Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:373–80.

60. Alva S, Brazg R, Castorino K, Kipnes M, Liljenquist DR, Liu H. Accuracy of the Third Generation of a 14-Day Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Ther* 2023;14:767–76.

61. Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, Bode BW, Bailey TS, Slover RH, *et al.* Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:446–56.

62. Bellido V, Freckman G, Pérez A, Galindo RJ. Accuracy and Potential Interferences of Continuous Glucose Monitoring Sensors in the Hospital. *Endocr Pract* 2023;29:919–27.

63. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl 1):S6–13.

64. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–40.

65. Mosca A. Perché e come misurare l'emoglobina glicata. *G It Diabetol Metab* 2009;29:179–83.

66. Raccomandazioni per l'implementazione della Standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati). *Il Diabete Online* 2009;9:153–8.

67. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62–9.

68. Rhee M. HbA1c and Diabetes: mismatches and Misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e2630–2.

69. Yu J, Hua H, Yin M. U-shaped association between HbA1c and all-cause mortality in CVD patients with diabetes. *Sci Rep* 2024;14:28386.

70. Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycaemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes* 2015;6:17–29.

71. Moon SJ, Jung I, Park CY. Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence. *Diabetes Metab J* 2021;45:813–39.

72. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, *et al.* State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66–72.

73. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, Preblich R, Hunt PR, Paranjape S, *et al.* Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycaemic control in US adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care* 2019;42:2220–7.

74. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, *et al.* Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 2012;35:1638–42.

75. Battelino T, Danne T, Edelman SV, Choudhary P, Renard E, Westerbacka J, *et al.* Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in type 1 diabetes: the head-to-head randomized controlled InRange trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:545–55.

76. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaergaard MI, *et al.* Once-weekly insulin icodex versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type

1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023;402:1636–47.

77. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, *et al.*; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–32.

78. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, *et al.*; In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1885–91.

79. Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A Clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: Past, Present, and Future of intensive therapy. *Diabetes Spectr* 2019;32:194–204.

80. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsky JE, Cengiz E, Wadwa RP, *et al.* Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2155–61.

81. Islam MM, Manjur SM. Design and implementation of a wearable system for non-invasive glucose level monitoring. Presented at: 2019 IEEE International Conference on Biomedical Engineering, Computer and Information Technology for Health (BECITHCON); November 28–30; 2019 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.mdpi.com/2411-9660/8/4/63> [citato 17 lug 2025].

82. Cleveland SM, Haddara M. Internet of Things for Diabetics: Identifying Adoption Issues. *Internet Things (Amst)* 2023;22:100798.

83. Boughton CK, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? *Diabet Med* 2019;36:279–86.

84. Infante M, Baidal DA, Rickels MR, Fabbri A, Skyler JS, Alejandro R, *et al.* Dual-hormone artificial pancreas for management of type 1 diabetes: recent progress and future directions. *Artif Organs* 2021;45:968–86.

85. Hidalgo JJ, Colmenar JM, Kronberger G, Winkler SM, Garnica O, Lanchares J. Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods. *J Med Syst* 2017;41:142.

86. Il nuovo algoritmo terapeutico del diabete mellito tipo 2 step by step per una terapia sempre più semplice ed efficace. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2012;1:53–8.

87. Braune K, Hussain S, Lal R. The First Regulatory Clearance of an Open-Source Automated Insulin Delivery Algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2023;17:1139–41.

88. Melmer A, Züger T, Lewis DM, Leibrand S, Stettler C, Laimer M. Glycaemic Control in Individuals with Type 1 Diabetes using an artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2333–7.

89. Disponibile alla pagina: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-unauthorized-devices-diabetes-management> [citato 17 lug 2025]. [Citato 2025 Febbraio 28].

90. Sherr JL, Heinemann L, Fleming GA, Bergenstal RM, Bruttomesso D, Hanaire H, *et al.* Automated Insulin Delivery: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:3058–74.

91. Ahmed A, Aziz S, Abd-Alrazaq A, Farooq F, Househ M, Sheikh J. The Effectiveness of Wearable Devices Using Artificial Intelligence for Blood Glucose Level Forecasting or Prediction: systematic Review. *J Med Internet Res* 2023;25:e40259.

92. Bagherzadeh-Khiabani F, Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F, Steyerberg EW, Khalili D. A tutorial on variable selection for clinical prediction models: feature selection methods in data mining could improve the results. *J Clin Epidemiol* 2016;71:76–85.

93. Georga EI, Protopappas VC, Polyzos D, Fotiadis DI. Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models. *Med Biol Eng Comput* 2015;53:1305–18.

94. Simon GJ, Schrom J, Castro MR, Li PW, Caraballo PJ. Survival association rule mining towards type 2 diabetes risk assessment. *AMIA Annu Symp Proc* 2013;2013:1293–302.
95. Secemsky EA, Shen C, Schermerhorn M, Yeh RW. Longitudinal assessment of safety of femoropopliteal endovascular treatment with paclitaxel-coated devices among Medicare beneficiaries: the SAFE-PAD study. *JAMA Intern Med* 2021;181:1071–80.
96. Silcox C, Romine M, McClellan M. A roadmap for developing study endpoints in real-world settings. Duke-Margolis Center for Health Policy; 2020 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://healthpolicy.duke.edu/publications/roadmap-developing-study-endpoints-real-world-settings> [citato 17 lug 2025].
97. Do Not Use Smartwatches or Smart Rings to Measure Blood Glucose Levels. FDA Safety Communication; 2024 [Internet] Disponibile alla pagina: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fda-warns-consumers-over-use-smartwatches-measure-blood-glucose-levels-2024-02-21/> [citato 17 lug 2025].
98. Sun MT, Li IC, Lin WS, Lin GM. Pros and cons of continuous glucose monitoring in the intensive care unit. *World J Clin Cases* 2021;9:8666–70.
99. Szigetvári G, Mesko B. A review of technology giants' healthcare collaborations. *mHealth* 2023;9:17.
100. Schuhmacher A, Haefner N, Honsberg K, Goldhahn J, Gassmann O. The dominant logic of Big Tech in healthcare and pharma. *Drug Discov Today* 2023;28:103457.
101. Di Leo I. Come l'intelligenza artificiale procede in Italia: i diversi settori. Osservatorio Artificial Intelligence del Politecnico di Milano; 2023 [Internet] Disponibile alla pagina: <https://www.osservatori.net/report/artificial-intelligence/artificial-intelligence-italia-2023-chatgpt-report/> [citato 17 lug 2025].
102. EMARKETER. Big tech in healthcare: Here's who wins and loses as Alphabet Amazon Apple and Microsoft target niche sectors of healthcare; 2025 [Internet] Disponibile alla pagina: <https://www.emarketer.com/insights/big-tech-in-healthcare-report/> [citato 17 lug 2025].
103. Bano A, Künzler J, Wehrli F, Kastrati L, Rivero T, Llane A, *et al.*; CORE-MD investigators. Clinical evidence for high-risk CE-marked medical devices for glucose management: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:4753–66.
104. Eichenlaub M, Pleus S, Rothenbühler M, Bailey TS, Bally L, Brazg R, *et al.* Comparator Data Characteristics and Testing Procedures for the Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther* 2024;26:263–75.
105. Freckmann G, Eichenlaub M, Waldenmaier D, Pleus S, Wehrstedt S, Haug C, *et al.* Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Scoping Review and Recommendations for Reporting. *J Diabetes Sci Technol* 2023;17:1506–26.
106. European Union Regulation (EU). 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices amending Directive 2001/83/EC Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC; 2017 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj?locale=it> [citato 17 luglio 2025].

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Contributi degli autori

Antonella Tabucchi ha ideato l'argomento; Filippo Carlucci e Antonella Tabucchi hanno fornito un contributo sostanziale al disegno del documento, all'acquisizione, all'analisi e alla interpretazione delle informazioni. Marcello Fiorini e Lucrezia Galasso hanno rivisto criticamente il documento. Tutti gli autori hanno rivisto il manoscritto e approvato la versione finale del manoscritto.

Cronologia

Pubblicato online: 16 settembre 2025. - Accettato: 8 luglio 2025. - Revisionato: 3 luglio 2025. - Ricevuto: 16 aprile 2025.