Special #2

I benefici di PRAESIIDIUM per la pratica clinica e la ricerca

Pablo Giraudi, Renald Mecani e Jelizaveta Sokolovska

Un nuovo approccio alla previsione del pre-diabete

Come affrontano medici e ricercatori il crescente bisogno di integrare strumenti di Intelligenza Artificiale (IA) e machine learning nella gestione del diabete di tipo 2? Come cambia la pratica clinica quando si lavora fianco a fianco con informatici, tecnologi e specialisti di IA in un contesto sanitario sempre più data-driven, dove la raccolta, selezione e analisi dei dati diventa centrale?

Lo speciale di questo numero è dedicato al racconto di tre esperti coinvolti nel progetto europeo **PRAESIIDIUM**, che si occupano quotidianamente di diabete di tipo 2 sia nella pratica clinica che nella ricerca, collaborando attivamente con professionisti del mondo tecnologico e computazionale. Al centro della loro riflessione, c'è la necessità di anticipare la diagnosi: individuare precocemente il pre-diabete e dei suoi

rischi può consentire interventi tempestivi e strategie preventive più efficaci, intervenendo quando il rischio è appena emergente, prima che la patologia si manifesti pienamente.

Attualmente, i clinici non dispongono di strumenti predittivi affidabili per stabilire, sulla base dei dati clinici disponibili, chi svilupperà il pre-diabete nei prossimi cinque o dieci anni. Tuttavia, nuove tecnologie predittive, come l'analisi dei biomarcatori, stanno aprendo nuove possibilità diagnostiche, più accurate e precoci. Il valore aggiunto di **PRAESIIDIUM** sta nell'integrazione di dati multimodali: oltre ai classici parametri clinici, vengono utilizzati dati provenienti da dispositivi indossabili, sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM), livelli di attività fisica, abitudini alimentari e altro ancora. Un ulteriore aspetto cruciale per i medici è la disponibilità di modelli predittivi evoluti in grado di valutare l'efficacia delle raccomandazioni terapeutiche e delle modifiche dello stile di vita suggerite ai pazienti.

Pablo Giraudi è un ricercatore presso la Fondazione Italiana Fegato (FIF) ente di ricerca riconosciuto dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) e fondato nel 2008 dal Prof. Claudio Tiribelli, il **dott. Giraudi** si occupa di identificare nuovi biomarcatori infiammatori associati alla progressione del pre-diabete, anche in relazione al fegato, uno degli organi più coinvolti nelle complicanze del diabete di tipo 2. La sua attività di ricerca all'interno di **PRAESIIDIUM** include anche l'analisi *in silico* di dataset e proteomica sperimentale. Una parte significativa del lavoro riguarda la raccolta di campioni biologici (sangue, tessuto epatico, tessuto adiposo viscerale) da pazienti affetti da obesità grave sottoposti a chirurgia bariatrica, per individuare marcatori precoci del processo infiammatorio e studiarne l'origine, attraverso analisi istopatologiche.

Jelizaveta Sokolovska, endocrinologa e direttrice del gruppo di ricerca presso l'Università della Lettonia a Riga, coordina uno studio di raccolta dati su individui sovrappeso o con obesità di primo grado, ma senza segni clinici di alterazione del metabolismo del glucosio.

Il suo laboratorio di medicina personalizzata, specializzato nei disturbi metabolici e nelle complicanze del diabete, ha recentemente ampliato il focus verso la **prevenzione** e l'identificazione precoce del pre-diabete. La collaborazione con gli sviluppatori di tecnologie e modelli predittivi all'interno di **PRAESIIDIUM** ha aperto nuove opportunità per affinare approcci personalizzati e proattivi nella gestione del rischio diabetico.

Renald Mecani Pediatra di formazione e dottorando presso l'Università Medica di Graz (Austria), nell'unità di ricerca sulla tecnologia del diabete diretta dalla **prof.ssa Julia K. Mader**, il dott. Renald Mecani e nel contesto di **PRAESIIDIUM, il Dott. Mecani** si occupa di uno studio condotto su un gruppo di partecipanti sani, alcuni dei quali con familiarità per il diabete di tipo 2, motivati a conoscere il proprio rischio e a monitorare la salute in modo proattivo. È consapevole, insieme al team, del potenziale bias di reclutamento dei partecipanti nei trial clinici: persone più attente alla salute o preoccupate da una storia familiare tendono a partecipare con maggiore entusiasmo, portando con sé anche ansie e aspettative specifiche sui risultati.

Gli studi con i partecipanti: differenze, elementi comuni e prospettive

Come accennato, il progetto **PRAESIIDIUM** ha incluso tre studi condotti su popolazioni differenti: uno presso **l'Università di Graz (Austria),** uno presso **l'Università della Lettonia (Riga)** e uno presso la **Fondazione Italiana Fegato (Trieste).**

Lo studio di **Graz** ha coinvolto soggetti sani, alcuni con familiarità per il diabete di tipo 2, interessati a conoscere il proprio stato di salute. In generale, si trattava di persone che non avevano ancora sviluppato condizioni tali da richiedere modifiche importanti del proprio stile di vita.

Lo studio **dell'Università della Lettonia** si è invece concentrato su individui in sovrappeso o con obesità di primo grado, una fascia di popolazione già consapevole della propria condizione e dunque più motivata a partecipare allo studio e ad avviare cambiamenti comportamentali.

Infine, presso la **Fondazione Italiana Fegato**, i partecipanti sono stati persone con obesità grave, alcune delle quali affette da diabete conclamato, altre ancora senza segni clinici della malattia. Tutti sono in attesa di un intervento di chirurgia bariatrica, avendo già tentato senza successo altri percorsi terapeutici. Si tratta quindi di una popolazione ad alto rischio e in una fase avanzata del percorso clinico. Alcuni di questi pazienti non presentano ancora segni di diabete o pre-diabete: ***si ammaleranno in futuro, anche dopo l'intervento?*** È proprio su queste domande che si fonda l'innovazione di **PRAESIIDIUM.**

Una nuova frontiera: oltre i fattori di rischio tradizionali

L'obiettivo di **PRAESIIDIUM** è ampliare il quadro dei fattori predittivi, andando oltre gli indicatori classici come peso corporeo e glicemia. Il progetto mira a identificare nuovi biomarcatori e a sviluppare modelli predittivi integrati, che combinano dati clinici, biologici e comportamentali attraverso l'uso dell'Intelligenza Artificiale e del machine learning.

Nel laboratorio di Riga, la selezione dei partecipanti è avvenuta sulla base di criteri rigorosi. Le persone con obesità di grado 1 spesso sono già consapevoli di avere uno stile di vita da migliorare e mostrano una maggiore disponibilità a partecipare agli studi clinici. Questo, tuttavia, può introdurre un bias positivo, rendendo il campione meno rappresentativo della popolazione generale.

La partecipazione prevedeva impegni significativi: mantenere un diario alimentare, effettuare visite di follow-up e utilizzare dispositivi come gli indossabili e il monitoraggio continuo della glicemia (CGM). Non tutti hanno portato a termine lo studio: alcuni hanno trovato difficile sostenere questi obblighi nel tempo. È emerso anche un aspetto fondamentale per la prevenzione: la disparità di atteggiamento tra le persone. Come sottolinea la **dott.ssa Sokolovska,** c'è chi, pur con fattori di rischio evidenti o con una storia familiare di diabete, sceglie di non cambiare; e chi, pur senza sintomi, desidera intervenire precocemente. Alcuni pazienti, persino con diagnosi di diabete, minimizzano il problema: "Non sento gli zuccheri, quindi non mi interessa".

Cambiare stile di vita è cruciale

Un elemento chiave dello studio lettone è stata la promozione di modifiche alimentari: ridurre l'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico e aumentare il consumo di fibre, verdure e proteine. Uno degli obiettivi era la perdita di peso, poiché ogni 5% di peso corporeo perso si associa a una riduzione significativa del rischio di sviluppare il diabete. Nella fascia d'età tra i 40 e i 60 anni, ciò comporta anche un beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare.

Tuttavia, i ricercatori hanno sottolineato che esistono lacune anche nella pratica clinica attuale. In molti casi, il pre-diabete viene sottovalutato o trattato come se non fosse una condizione clinicamente rilevante, e i pazienti non ricevono un follow-up adeguato o regolare.

Il valore aggiunto di PRAESIIDIUM

Uno dei principali punti di forza del progetto è stato l'utilizzo di biomarcatori innovativi, validati attraverso metodi riconosciuti come Gold Standard Diagnostico, e l'impiego di modelli predittivi integrati. Questo approccio permette di ottenere una visione più completa: infatti, esistono persone con molti fattori di rischio che non svilupperanno il diabete e, viceversa, soggetti con pochi fattori che lo svilupperanno.

Questo riflette una realtà sempre più chiara: il futuro della sanità risiede nella *medicina traslazionale*, capace di trasformare le scoperte di laboratorio in strumenti concreti per la pratica clinica. Tuttavia, tali innovazioni sono ancora poco diffuse, a causa dei costi e della mancanza di validazione su vasta scala. Un esempio emblematico è il valore diagnostico dell'HbA1c, oggi ampiamente usato ma solo recentemente riconosciuto come standard a causa delle iniziali difficoltà nel garantire l'uniformità tra i diversi laboratori**.**

I limiti dei sistemi sanitari e la sfida del futuro

Viviamo più a lungo, ma ciò non garantisce una vita in salute. I farmaci diventano sempre più efficaci ma anche più costosi, e questo rappresenta un carico crescente per i sistemi sanitari. È per questo che, spesso, anche le scoperte più promettenti faticano a entrare nella routine clinica.

Inoltre, come sottolinea la **dott.ssa Jelizaveta Sokolovska**, i clinici devono spesso giustificare ogni intervento al sistema sanitario nazionale o alle assicurazioni private. In Lettonia, ad esempio, i CGM non sono ancora coperti per gli adulti con diabete di tipo 1 a causa di limitazioni economiche. È un esempio lampante delle contraddizioni tra progresso scientifico e praticabilità sanitaria.

La strada da percorrere è ancora lunga: le conoscenze sul diabete sono in evoluzione, e c'è urgente bisogno di dati e di studi longitudinali per comprendere meglio il decorso della malattia. I primi risultati di **PRAESIIDIUM**, anche se su tempi brevi, sono incoraggianti. Servono ora strumenti più avanzati,

tecnologie intelligenti e modelli predittivi più sofisticati per supportare medici e pazienti nelle decisioni preventive. La scienza avanza, e la medicina deve saperla seguire.

La centralità del paziente… ma anche del medico

Nel progetto **PRAESIIDIUM** sono stati testati diversi dispositivi digitali per il monitoraggio del glucosio, la gestione dell'alimentazione, dell'attività fisica e delle abitudini di vita. Tra questi, il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e il Fitbit, con l'obiettivo di migliorare la raccolta dei dati e offrire al paziente uno strumento per comprendere in prima persona gli effetti delle modifiche suggerite. Questo approccio pone il paziente al centro della cura, rendendo possibile la personalizzazione degli interventi in base alle sue caratteristiche individuali.

Ma accanto alla centralità del paziente, emerge anche il ruolo critico del medico. Se c'è grande interesse per l'innovazione tecnologica e la possibilità di ottenere dati più precisi, molti professionisti sottolineano la necessità di ancorare questi strumenti alla realtà quotidiana delle persone, affinché risultino davvero utili e sostenibili.

Il CGM si è dimostrato efficace, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 1, dove le misurazioni frequenti (ogni 5 o 15 minuti) aiutano ad aggiustare meglio il dosaggio di insulina in base alla dieta e lo stile di vita del paziente per evitare episodi di ipoglicemia e quindi per migliorare lo stile di vita. Anche nei soggetti con diabete di tipo 2, l'utilità è evidente. Tuttavia, il suo impiego nei pazienti pre-diabetici o non diabetici è ancora controverso e, nella maggior parte dei paesi, non è rimborsato dai sistemi sanitari o dalle assicurazioni.

Secondo il **dott. Renald Mecani**, attualmente non esiste un uso diffuso né un consenso consolidato sull'utilizzo dei CGM nei soggetti con pre-diabete. Eppure, proprio in questo ambito, i CGM potrebbero diventare uno strumento prezioso per la medicina personalizzata. Le evidenze indicano che l'introduzione del CGM in persone con diabete può portare a una riduzione di circa lo 0,5% dell'HbA1c, grazie al feedback in tempo reale sulle escursioni glicemiche. Tuttavia, **il dott. Mecani** segnala anche alcuni effetti indesiderati, come il carico psicologico derivante dagli allarmi continui e dalla consapevolezza costante dei propri valori.

Una prospettiva interessante per l'uso del CGM nel pre-diabete riguarda la ricerca clinica. Grazie agli algoritmi di apprendimento automatico, è oggi possibile analizzare grandi volumi di dati provenienti dai CGM e individuare pattern glicemici associati all'insorgenza di disglicemia o pre-diabete.

Il punto di vista dei pazienti e dei ricercatori

L'esperienza del laboratorio dell'Università della Lettonia nel contesto del progetto PRAESIIDIUM e confermato da altri studi, ha evidenziato che, anche in soggetti non diabetici, l'uso del CGM può generare ansia. Alcuni partecipanti hanno trovato fastidioso indossare il sensore in modo continuativo, e persino alcuni pazienti con diabete di tipo 1 hanno abbandonato l'uso per l'effetto ansiogeno

derivante dal continuo monitoraggio. In effetti, oscillazioni nei valori di glucosio possono verificarsi anche in persone sane — per esempio, dopo un pasto ricco, o un dolce come un tiramisù. Studiare queste variazioni è importante per distinguere ciò che rappresenta un potenziale fattore di rischio da ciò che è invece una normale risposta metabolica individuale.

Come sottolinea la **dr.ssa Jelizaveta Sokolovska**, i CGM attualmente in commercio sono convalidati solo per persone con diabete, che presentano variazioni glicemiche significative. I produttori stessi consigliano, se il CGM viene usato su soggetti sani, di effettuare test dopo pasti abbondanti o intensa attività fisica, per permettere al sensore di calibrare adeguatamente le letture. Eventuali risultati anomali devono sempre essere verificati con metodi alternativi, come altri sensori sottocutanei o la misurazione del glucosio venoso. In alcuni casi, infatti, letture errate sono state causate da compressioni accidentali del sensore, ad esempio durante il sonno.

Oltre il glucosio: nuovi orizzonti nel monitoraggio continuo

Oltre al CGM, oggi si stanno sviluppando anche altri dispositivi digitali per la raccolta di dati sanitari. Tra questi, il "sensore digitale di stress", in grado di misurare indirettamente il livello di cortisolo, e nuovi monitor continui del lattato, sostanza prodotta durante il metabolismo del glucosio. In condizioni normali, il lattato viene eliminato facilmente, ma in soggetti diabetici può accumularsi e diventare un marcatore utile.

Tuttavia, la vera sfida resta l'utilizzabilità: manutenzione, durata, comprensione dei risultati e impatto emotivo sull'utente. Alcuni pazienti, più orientati all'automonitoraggio e al controllo, accettano con entusiasmo questi strumenti . Altri preferiscono semplicemente uno stile di vita sano e libero da vincoli, e faticano a integrare questi dispositivi nella quotidianità.

In ogni caso, non esistono ancora dati certi sul fatto che frequenti escursioni glicemiche in soggetti sani siano dannose o indicative di un futuro sviluppo del diabete. È possibile osservare picchi anche marcati, ma non per questo si può affermare con certezza che porteranno a una malattia metabolica. Al contrario, un monitoraggio eccessivo potrebbe compromettere la qualità della vita, soprattutto nei soggetti più ansiosi.

Oggi abbiamo bisogno di più studi, più dati, più consapevolezza. Il monitoraggio continuo può offrire informazioni preziose, ma deve essere utilizzato con criterio e accompagnato da una corretta interpretazione. Il punto non è stabilire se il CGM (o altri sensori) debba essere usato "sì o no", ma come, quando e per chi può essere realmente utile.

Il futuro della medicina personalizzata passa anche da qui: dalla capacità di integrare la tecnologia con il buon senso clinico e il benessere del paziente.

Tecnologie medicali, big data e medicina personalizzata: un cambiamento ancora in fase iniziale

Siamo solo all'inizio di una nuova fase, più matura e consapevole, nell'uso delle tecnologie medicali per la raccolta dati e il monitoraggio dei parametri sanitari. Dispositivi indossabili, sensori intelligenti, piattaforme digitali e big data aprono prospettive promettenti, ma serve ancora molta strada per rendere il loro utilizzo realmente affidabile, diffuso e utile nella pratica clinica quotidiana.

Come sottolinea il **dott. Renald Mecani**, per sfruttare al meglio queste tecnologie è necessario investire nella calibrazione degli strumenti e nella formazione degli utenti. Ogni dispositivo ha funzioni, limiti e applicazioni differenti: non esiste una soluzione valida per tutti. È proprio qui che rientra la prospettiva della medicina personalizzata. Secondo il **dott. Mecani**, infatti, alcuni individui possono trarre benefici significativi da questi strumenti, ma a livello di popolazione generale, l'impatto è ancora marginale.

Questo non significa che tali dispositivi non siano utili, a livello individuale possono fare la differenza, ma non possiamo ancora raccomandarli universalmente promettendo benefici certi. L'efficacia dipende da molteplici fattori: la competenza digitale dell'utente, la motivazione personale, la capacità di mantenere un coinvolgimento attivo, ma anche la fatica o il fastidio di convivere quotidianamente con dispositivi che emettono notifiche continue.

Il paradosso del sovraccarico informativo

Per medici, clinici e ricercatori, un'altra criticità importante è rappresentata dal sovraccarico di dati. La mole di informazioni raccolte, se non adeguatamente filtrata e interpretata, può rendere più complesso il processo decisionale. Questo è uno dei nodi principali da affrontare con i data scientist, che dovranno aiutare a dare un peso e un valore predittivo a ciascuna variabile: quali parametri contano davvero? Quali dati migliorano le previsioni cliniche, e quali no?

Probabilmente, servirà anche sviluppare nuovi approcci per gestire l'imprecisione intrinseca dei dati, specialmente quando si lavora su coorti piccole o non omogenee.

La **dr.ssa Jelizaveta Sokolovska** porta un esempio concreto: l'uso dei dati del CGM (monitoraggio continuo del glucosio) nei pazienti con diabete di tipo 1. In questi casi, i dati risultano estremamente utili: emergono chiaramente dei cluster di pazienti e alcune variazioni nei parametri glicemici possono indicare la presenza di malattie epatiche, come il fegato grasso, o l'attivazione di processi infiammatori. Altri progetti pilota stanno esplorando l'uso dei dispositivi indossabili per il monitoraggio remoto di pazienti fragili o anziani, dimostrando un potenziale ancora inespresso.

Secondo **il dott. Mecani**, la chiave per un uso efficace delle tecnologie indossabili sta nel porsi una domanda precisa prima di iniziare a utilizzarle: *Che cosa sto cercando di capire? Qual è il problema che voglio esplorare?* Molti utenti possiedono uno smartwatch o un fitness tracker che rileva decine di parametri, ma spesso, alla fine della giornata, si trovano a fronteggiare un eccesso di dati confusi e difficili da interpretare.

Un uso consapevole parte da un obiettivo chiaro: *Voglio capire come varia la frequenza cardiaca durante l'allenamento? Oppure cerco di scoprire perché mi sento stanco al risveglio?* In questo modo, il dispositivo non diventa un fine, ma un mezzo per risolvere un dubbio concreto, e si riduce il rischio di essere fuorviati da informazioni irrilevanti.

In prospettiva, questi strumenti potrebbero evolvere verso il ruolo di "health coach digitali" — dispositivi o applicazioni capaci di fornire suggerimenti personalizzati sulla base dei dati raccolti: *"È ora di alzarsi", "Hai accumulato troppo stress oggi", "Muoviti di più"*. Tuttavia, l'accettazione di questo tipo di feedback dipende dalla personalità del paziente. Alcuni sono pronti a farsi guidare anche da un orologio, altri reagiscono con fastidio: *"Devo davvero ascoltare un dispositivo?"*

Un parallelismo con la biologia molecolare

Il dott. Pablo Giraudi propone un paragone illuminante con l'evoluzione della biologia molecolare: anni fa, l'idea di studiare migliaia di molecole a livello di RNA sembrava eccessiva e complicata. Eppure, proprio da lì sono nate le tecnologie di sequenziamento genetico che oggi rappresentano una colonna portante della medicina moderna. Anche allora mancavano strumenti avanzati di analisi, come l'intelligenza artificiale. Eppure, i progressi sono arrivati. Oggi, abbiamo potenti strumenti per trasformare i big data in conoscenza, ma dobbiamo saperli usare con metodo, visione e rigore.

PRAESIIDIUM: un progetto ponte tra mondi diversi

In questo senso, il progetto **PRAESIIDIUM** rappresenta un'esperienza unica: un consorzio multidisciplinare che ha riunito medici aperti alla sperimentazione oltre la pratica clinica tradizionale, ricercatori attenti ai bisogni reali della sanità e data scientist capaci di tradurre i problemi clinici in modelli analitici.

Clinici e ricercatori, spesso separati da tempi, linguaggi e priorità diverse, in questo progetto hanno lavorato insieme. E, soprattutto, è emersa la consapevolezza che nessuna soluzione potrà emergere dai big data senza il contributo congiunto di fisici, matematici, esperti di intelligenza artificiale. Solo attraverso un confronto autentico e interdisciplinare possiamo generare nuove risposte.

PRAESIIDIUM è stato, in questo senso, un progetto ispiratore: ha messo in luce idee, connessioni e soluzioni che nessun singolo settore avrebbe potuto individuare da solo.

Contattaci:

Contattaci per maggiori informazioni

praesiidium.project@spindox.it

https://praesiidium.spindoxlabs.com

PRAESIIDIUM