

**Centro Studi di biomedicina per la prevenzione e la cura
delle Malattie Croniche non trasmissibili (TIBET)**

MANIFESTO D'INTENTI

Principal Investigator: Prof. Roberto Vettor

1) TIPOLOGIA DI PROGETTO: CENTRO STUDI

2) TITOLO DELLA PROPOSTA: Centro Studi di biomedicina per la prevenzione e la cura delle Malattie Croniche non trasmissibili (TIBET)

3) OGGETTO DEL PROGETTO:

- proporre temi di elevato profilo scientifico/culturale e con alta valenza comunicativa;
- essere aperti al contributo dei ricercatori di Ateneo;
- richiedere modeste attività di tipo amministrativo-contabile;
- favorire la visibilità dell'Ateneo e il collegamento con enti ed istituzioni esterne;
- disporre di un progetto che si esplica entro un tempo predeterminato e definito;
- evitare sovrapposizione fra le proposte già pervenute e quelle già autorizzate e contenute nell'Elenco ufficiale di Ateneo.

Il presente Centro si propone di instaurare una forte collaborazione interdisciplinare tra docenti del Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione – DEI (che copre una ampia gamma di discipline di ricerca tra cui bioingegneria, ingegneria informatica ed elettronica) e il Dipartimento di Medicina - DIMED per comprendere, monitorare, analizzare e curare le **malattie croniche non trasmissibili** quali malattie cardiovascolari, tumori, patologie respiratorie croniche, obesità e diabete che non solo rappresentano il principale problema di sanità pubblica ma che sono i fattori di rischio coinvolti nell'invecchiamento precoce della popolazione. Alla base di tale collaborazione vi sarà l'analisi dei dati derivanti dalla **fenotipizzazione avanzata delle malattie endocrino-metaboliche** che si associano alla patologia cardiovascolare. L'applicazione di **screening ad alta definizione** quali le omiche delle popolazioni a rischio di patologie croniche non trasmissibili e quindi di **invecchiamento precoce** e la loro successiva analisi modellistica consentirà la generazione di ipotesi cliniche in condizioni di free living di individui ad alto rischio per tali condizioni. La notevole eterogeneità nel genotipo e nel fenotipo di queste patologie può essere chiarita solamente grazie all'integrazione di big data e alla loro interpretazione con nuove metodologie analitiche. Tale **medicina di precisione** permetterà inoltre di quantificare per ciascun singolo soggetto la risposta ai vari trattamenti farmacologici che attualmente risulta essere estremamente eterogenea. In particolare i nostri obiettivi saranno focalizzati sulla **decostruzione del genotipo** come determinante la patologia cardiovascolare, la decostruzione dei fenotipi clinici della patologia cardiovascolare verranno interpretate alla luce dei dati clinici, dell'esposoma (lifestyle e contesto sociale) e della panomica (microbioma e omiche). L'integrazione dell'attività dei due dipartimenti consentirà oltre alla creazione di network di big

data di queste tre componenti e la definizione di reticolotipi, ovvero la **clusterizzazione dei pazienti in precisi fenotipi omogenei** utili nel quantificare la risposta alla diagnostica e alla terapia. Questo approccio permetterà la creazione di approcci per la definizione di patofenotipi utilizzabili anche da altri enti ed istituzioni esterne all'Ateneo. Nel solco di questo approccio verso la "medicina di precisione" e della "Network Medicine" verranno creati dei **decision support systems** sotto forma di app finalizzate a colmare il divario tra efficacy and effectiveness ovvero tra l'efficacia osservata nei trials randomizzati e controllati e l'efficacia osservata nel mondo reale: la comprensione di queste differenze permetterà non solo la comprensione delle cause di questo gap ma fornirà al mondo dell'industria degli strumenti importanti nel disegnare futuri studi sull'efficacia dei farmaci. Inoltre, le competenze del Centro faciliteranno lo sviluppo di **tecnologie elettroniche** (hardware, device e sensori) aventi come obiettivo migliorare la vita ed il benessere delle persone anziane riducendo le barriere legate all'invecchiamento fisico. In particolare verranno sviluppati sistemi biosensoristici per il monitoraggio di parametri critici in modo rapido, affidabile e non invasivo e tecnologie robotiche per l'assistenza personale (domiciliare ed ospedaliera) in grado di raccogliere ulteriori dati sullo stato di salute della persona e di assisterla nel periodo della cura. Infine, nell'ambito di tale centro sarà istituito inoltre un percorso di eccellenza denominato "FUTURE "Vision For fUTUre engineeRed mEdicine" per il conseguimento, contemporaneamente alla laurea in Medicina e Chirurgia, di un Master in Engineering-Empowered Medicine.

4) SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI COINVOLTI:

MED/01, MED/09, MED/13, MED/34, MAT/05, INF/01 (Informatica), ING-INF/01 (Elettronica), ING-INF/05 (Sistemi di elaborazione delle informazioni), ING-INF/06 (Bioingegneria Elettronica ed Informatica), ING-IND/34

5) DURATA DEL PROGETTO: 4 anni

6) SEDE: Dipartimento di Medicina (DIMED)

7) IDENTIFICAZIONE DEL P.I. : Prof. Roberto Vettor, Ordinario di Medicina Interna, Direttore del Dipartimento di Medicina (DIMED) e del Dipartimento Assistenziale Medicina dei Sistemi

8) DESCRIZIONE DEL PROGETTO:

OBIETTIVI:

Analisi modellistica di big data per la generazione o conferma, tramite analisi retrospettiva osservazionale, di ipotesi cliniche in condizioni di free living.

Oggi, il settore dell'assistenza sanitaria è fondamentalmente digitale: dalla radiodiagnostica alle cartelle cliniche elettroniche, i dati di ciascun singolo paziente sono raggruppati in “depositi” digitali che necessariamente richiedono per la loro analisi e decodificazione l'interpretazione di big data. Questi dati associati a fonti di dati digitali come Internet of Things (IoT), sensori e dispositivi indossabili, dispositivi mobili intelligenti e social media consentono lo sviluppo di nuovi servizi di assistenza sanitaria che vanno sotto il nome di Healthcare 4.0. Tutto ciò consente non solo agli operatori sanitari ma anche agli utenti del sistema sanitario di utilizzare modelli di assistenza sanitaria personalizzati, proattivi e predittivi. L'utilizzo secondario delle sorgenti di big data sanitari è un cardine della rivoluzione Healthcare 4.0. Concretamente, si tratta di sfruttare, estraendone ulteriore valore aggiunto, le ingenti moli di dati prodotte nell'ambito dell'organizzazione ed erogazione dei servizi sanitari. A livello locale, le regioni italiane raccolgono capillarmente un ampio spettro di cosiddetti flussi amministrativi, ossia dati connessi al funzionamento del sistema sanitario, con finalità primarie economiche e di governance. In Veneto, questa raccolta è complementata da un avanzato Fascicolo Sanitario Elettronico regionale, atto alla condivisione in tempo reale dei dati. In questo contesto, il paradigma big data appare promettente per la generazione o conferma, tramite analisi retrospettiva osservazionale, di ipotesi cliniche in condizioni di free living, ovvero tali per cui i soggetti coinvolti non siano sottoposti ai vincoli, operativi e psicologici, del tipico studio ad hoc. Nella fattispecie, il profilo ideale del soggetto di studio è quello del cittadino malato cronico che, in quanto cittadino, è costantemente monitorato dal sistema sanitario di appartenenza e, in quanto paziente cronico, è coinvolto in maniera ricorrente nel processo di generazione di dati sanitari, anche e soprattutto non prettamente clinici. Caso emblematico è quello del paziente diabetico che, per diminuire l'impatto della patologia sulla sua qualità di vita, non può che seguire pedissequamente le indicazioni terapeutiche del proprio medico, per esempio, ritirando i farmaci in maniera continuativa e sottoponendosi a sessioni di monitoraggio specifiche. È proprio quest'abbondanza di dati connessi al percorso di cura che rende possibile lo studio delle complicità del diabete e, in particolar modo, della malattia cardiovascolare, anche in assenza di un protocollo formale di acquisizione dell'informazione clinica. L'impianto sperimentale si articola in tre fasi, disposte in cascata secondo un approccio end-to-end che porta dal dato grezzo al risultato clinico di interesse scientifico. Il primo passaggio, obbligato, è l'individuazione dei soggetti da includere nell'analisi. Contrariamente alle aspettative, si tratta di un'operazione non banale, perché, a basso livello, non è detto che l'informazione sia registrata nei termini o nel formato necessari al ricercatore. In particolare, si rilevano due criticità fondamentali: 1) in Veneto, come, peraltro, nel resto d'Italia, non esiste un registro centralizzato del diabete; 2) l'informazione più prossima a quella che si potrebbe recuperare da un registro, ovvero l'esenzione per patologia legata al diabete, è notoriamente inaffidabile a causa della reticenza, da parte dei soggetti interessati, alla registrazione della stessa. Risulta, quindi, necessario

sviluppare e, soprattutto, validare un algoritmo basato sulle fonti informative disponibili in modo da garantirne l'affidabilità rispetto alla diagnosi clinica, con particolare attenzione a precisione e sensibilità. Si noti che un simile algoritmo, da solo, già determina la creazione di potenziale valore aggiunto per il sistema sanitario, in termini di maggior affidabilità delle stime di prevalenza prodotte. Il secondo step prescrive che, una volta opportunamente identificati i pazienti diabetici da inserire nello studio, debbano esserne codificati gli outcome (o endpoint), ovvero gli eventi segnanti il percorso terapeutico, clinico o di vita di ciascun cittadino coinvolto. In questo senso, i dati amministrativi routinariamente raccolti in ambito sanitario sono sufficienti a definire una grande varietà di outcome, in virtù della loro copertura capillare. È questo il caso delle complicanze cardiovascolari del diabete, che, richiedendo, almeno nelle loro manifestazioni più esplicite, un ricovero ospedaliero, lasciano traccia di sé in maniera puntuale nel flusso amministrativo delle schede di dimissione. Considerazioni simili si possono estendere ad altre complicanze, quale l'obesità, che abbiano come esito frequente l'ingresso in ospedale o il cui esordio sia segnalato dall'inizio di un regime farmacologico distintivo e soggetto all'obbligo di prescrizione medica. Nella terza ed ultima fase, che costituisce il nucleo analitico dell'attività di ricerca, le caratteristiche alla baseline di ciascun paziente devono essere correlate all'incidenza delle complicanze cardiovascolari. In tal senso, una strategia comunemente adottata prevede la costruzione di un set di variabili pseudo-cliniche, ossia che, pur partendo da informazioni non necessariamente cliniche, siano un buon proxy di queste ultime (esempio: il ritiro di farmaci anti-ipertensivi è evidenza di ipertensione), la suddivisione dei soggetti sulla base della caratteristica che si desidera studiare (inizio dell'uno o dell'altro, tra due percorsi terapeutici differenti), il bilanciamento delle sotto-coorti individuate da tale caratteristica e il confronto dell'incidenza dell'outcome tra le due sottopopolazioni. Tipicamente, le definizioni delle variabili e delle sottopopolazioni avvengono tramite opportune euristiche, il bilanciamento delle corti tramite una delle molteplici procedure di matching (spesso, propensity score matching, che induce un bilanciamento basati sull'egual probabilità a posteriori che i due soggetti "matchati" potessero essere assegnati all'uno o all'altro sottogruppo) e il confronto dell'incidenza tramite tradizionali tecniche di survival analysis (quasi sempre, il modello di proportional hazard di Cox) applicate all'unica variabile appositamente non bilanciata, cioè quella che determina la sotto-coorte di appartenenza. Alla luce di quanto esposto, possono essere creati dei modelli di survival analysis per identificare biomarcatori associati ad una ridotta aspettativa di vita.

Complementare a questo approccio nell'istituendo Centro TIBET, saranno definiti e realizzati degli strumenti tecnologici, elemento essenziale per migliorare la diagnosi e la terapia di individui che sono affetti da patologie croniche. In questo ambito si pone la ricerca su biosensori "wearable" con lo scopo di monitoraggio rapido e non-invasivo, al di fuori di strutture ospedaliere, di parametri vitali e di altre grandezze caratterizzanti l'efficacia della terapia o azioni quotidiane legate al rischio clinico. Un classico esempio in cui l'applicazione delle tecnologie wearable ha radicalmente migliorato la qualità di vita e l'efficacia della terapia è il diabete di tipo 1. Negli ultimi 20 anni, si è assistito ad un proliferare di nuovi dispositivi, metodi e trattamenti. Tra questi, i più importanti sono stati l'introduzione di biosensori per il continuous glucose monitoring (CGM), dispositivi minimamente invasivi che consentono di monitorare in tempo

reale la glicemia in maniera continua per diversi giorni, ed i microinfusori di insulina, che permettono di programmare il dosaggio insulinico giornaliero e facilitano la somministrazione dei boli prandiali. La disponibilità di sensori CGM e microinfusori ha creato le basi per la realizzazione del Pancreas Artificiale, un dispositivo per l'erogazione automatica ed intelligente dell'insulina che, sulla base del valore della glicemia corrente rilevata dal sensore, calcola tramite un algoritmo di controllo la quantità di insulina ottimale da erogare tramite la pompa. Altre tecniche ingegneristiche impiegate con profitto in medicina includono l'impiego di modelli matematici per capire i meccanismi di funzionamento di sistemi fisiologici, quali ad esempio i sistemi di regolazione ormonale, ed interpretare i dati studi clinici. La conoscenza quantitativa di tali sistemi e la possibilità di modellarne la variabilità intra- ed inter-individuale consente anche di simularne al calcolatore il funzionamento in una data popolazione di soggetti, progettando in modo efficiente e sicuro protocolli sperimentali complessi. Un'applicazione di queste metodiche è stato lo sviluppo di un simulatore del diabete di tipo 1, largamente impiegato per testare in silico gli algoritmi di controllo automatico su cui si basa il pancreas artificiale. Nel corso degli ultimi 20 anni, la collaborazione tra DIMED e DEI ha dimostrato come la combinazione dei "know how" metodologico-ingegneristici e clinici si sia concretizzata non solo in eccellenza scientifica (es. primo test di pancreas artificiale in Europa, primo test di pancreas artificiale outpatient al mondo, tra i primi gruppi a testare il pancreas artificiale in freelifving conditions), ma anche come questo "know how" possa poi essere utilizzato nella terapia di tutti i giorni (es. nuove regole per il dosaggio dell'insulina sviluppate e testate sia in silico che in vivo).

Le future linee di ricerca legate alle nuove tecnologie prevedono pertanto:

- La realizzazione di decision support system sotto forma di mobile app approvate per la cosiddetta "digital therapeutics", che includano algoritmi e metodi validati e testati per migliorare la terapia, per es. algoritmi predittivi del futuro stato glicemico a partire dalla storia passata e dati precedentemente raccolti, elaborati mediante modelli e metodologie di machine learning, nuovi regoli per ottimizzare il calcolo del bolo insulinico, ecc.
- Creazione e test di Pancreas Artificiale di seconda generazione, ossia dispositivi personalizzati, adattativi e tolleranti ai guasti per una vera e propria medicina di precisione resa possibile dal machine-learning. La personalizzazione sarà garantita imparando modelli soggetto-specifici della risposta della glicemia all'insulina e ad altre perturbazioni quali pasti ed esercizio fisico. L'adattatività consisterà nella capacità di seguire le variazioni del paziente nel tempo. Tecniche per l'individuazione automatica dei guasti renderanno il pancreas artificiale di seconda generazione ancor più sicuro.
- Lo sviluppo di modelli personalizzati per l'ottimizzazione ed il dosaggio della terapia insulinica in pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2.
- Lo sviluppo di biosensori e in generale di dispositivi "wearable" non invasivi capaci di rivelare in modo rapido e affidabile fattori di rischio tipici dell'invecchiamento e di valutare l'efficacia di terapie.

Come precedentemente descritto, la progettualità e i prodotti derivanti dalla collaborazione tra i due Dipartimenti servirà non solo come supporto tecnologico e scientifico avanzato al servizio dei ricercatori operanti nell'Ateneo nei settori direttamente o indirettamente connessi alle biotecnologie innovative ma anche ad Enti esterni, soprattutto all'Industria farmaceutica per la definizione di trials atti a testare l'efficacia di farmaci da utilizzare per il trattamento delle patologie rilevanti nel metabolismo e nella malattia cardiovascolare. Il nostro centro vedrà anche la partecipazione di esperti in robotica, disciplina che sta assumendo sempre più importanza nell'assistenza ai cittadini affetti da patologie croniche. I cosiddetti Cyber-Physical Systems (CPS) e in particolare la CPS-based homecare robotic system (CPS-HRS) consentirà soprattutto alla fascia di pazienti anziani fragili affetti da patologie degenerative e da multi-morbilità di utilizzare robot in grado di assisterli nell'espletamento delle attività quotidiane. Due sono le tipologie di robot verranno sviluppate: robot mobili di assistenza in grado di aiutare il paziente nei compiti quotidiani e di monitorarne l'attività e robot indossabili come gli esoscheletri morbidi o ortosi robotiche in grado di supportare il paziente nel movimento. Questi robot possono essere collegati ai muscoli e/o al sistema nervoso del paziente con tecnologie neurorobotiche non invasive. Inoltre, questi robot di assistenza saranno collegati ai server contenenti la storia clinica del paziente e le terapie prescritte in modo da scambiare continuamente dati con i medici che seguono il paziente (CPS-HSR) e sarà possibile per i parenti monitorare lo stato di salute dell'anziano anche tramite collegamento dati e audio-video al robot. Presso il DEI sono già state sviluppate diverse soluzioni per la telepresenza e l'assistenza basate sul robot mobile Turtebot e sui robot umanoidi Pepper e TIAgo++.

A completamento delle azioni del Centro, verrà promossa una linea di ricerca interdisciplinare volta a sfruttare le nuove tecnologie elettroniche per ridurre le barriere legate all'invecchiamento fisico. In particolare, si metteranno a punto sistemi di illuminazione con spettro specifico per contrastare il degrado del cristallino nelle persone anziane, sistemi di illuminazione tunable che possano adattarsi al diverso utente ed alle sue diverse condizioni cognitive, e sistemi compatti (basati su energy gathering, light guides ed LEDs) per evidenziare i contorni degli oggetti in condizioni di scarsa illuminazione ambientale). Altre tecnologie elettroniche innovative saranno messe a punto giovandosi dell'esperienza maturata negli anni nel campo dei circuiti integrati per applicazioni biomedicali (front-end in tecnologia CMOS per imaging dei tessuti del seno a fini diagnostici, interfacce radio a corto raggio per la realizzazione di canali di comunicazione dati a bassissimo consumo con un dispositivo impiantabile, sistemi di trasferimento wireless della potenza per alimentare dispositivi medici impiantati, dispositivi multicanale per stimolazione elettrica per protesi neurali).

L'ampio spettro di tecnologie e metodologie di frontiera nel campo dell'Ingegneria dell'Informazione sviluppiabili per prevenzione e cura dell'invecchiamento riveste potenzialmente grande importanza soprattutto per quanto riguarda le ricadute del Centro rispetto al territorio e rimarca l'importanza del suo ruolo nel favorire l'interazione tra contesto ospedaliero e contesto territoriale.

Il Centro promuoverà inoltre la formazione di studenti iscritti ai Corsi magistrali di ingegneria e di medicina per lo svolgimento di tesi di laurea, di progetti di ricerca di dottorato, di assegni di ricerca ed altre modalità di formazione avanzata. sarà inoltre istituito un percorso di eccellenza denominato

"FUTURE "Vision For fUTURE engineeRed mEdicine" per il conseguimento, contemporaneamente alla laurea in Medicina e Chirurgia, di un Master in Engineering-Empowered Medicine. Saranno istituiti, come precedentemente descritto, rapporti di collaborazione scientifica ed interazioni con enti ed organizzazioni nazionali e internazionali. Inoltre, vista anche la complessità dei risvolti dell'Healthcare 4.0, saranno organizzati incontri, seminari, conferenze sui temi propri della ricerca e la divulgazione, in accordo con l'Ateneo, dei risultati della medesima.

a) APPROCCIO PROGETTUALE:

La popolazione mondiale sta invecchiando e il numero di individui affetti da malattie croniche non trasmissibili e multimorbilità è in rapida espansione: l'insorgenza e la gravità della multimorbilità è un combinato disposto di erronei stili di vita e fattori sociali che interagiscono negativamente nell'arco della vita. Il quadro clinico della multimorbilità è eterogeneo tra gli individui, ed è caratterizzato da una grande complessità, che influisce sulla qualità della vita, frequenza dell'uso dell'assistenza sanitaria, e qualità della stessa. Oggi giorno la cosiddetta medicina di precisione rappresenta un approccio innovativo per poter offrire un'assistenza personalizzata focalizzata non sulla malattia in quanto tale ma sulle caratteristiche individuali dell'individuo affetta da quella determinata malattia. Tale approccio consente di fornire il giusto trattamento, al momento giusto, alla persona giusta. La finalità di TIBET è quella di implementare tale approccio e massimizzare sia l'assistenza alle persone a rischio di invecchiamento precoce perché affette da malattie croniche non-trasmissibili sia la risposta terapeutica ai diversi trattamenti per alleviare le singole multimorbilità. A tal fine è necessario identificare dei predittori di malattia che possono aiutare a indirizzare gli interventi.

L'approccio progettuale del TIBET è finalizzato a integrare i dati clinici e biomarcatori innovativi per comprendere non solo la loro interazione e interazione ma per quantificare la loro predittività in termini di eventi CV, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. Uno degli scopi di questa collaborazione sarà anche ridurre la dimensione della complessità dei pazienti multimorbidi e identificare modelli omogenei efficaci per strategie preventive e terapeutiche: tutto ciò con grande risparmio da parte del sistema sanitario nazionale.

Altro importante elemento progettuale sarà il supporto delle persone con comorbilità nel contesto familiare: in questo ambito la progettazione di tecnologie utilizzando gli ultimi progressi dell'elettronica, robot virtuali o robot mobili dotati di un corpo fisico potrà fornire maggiori capacità di autonomia e assistenza in termini di mobilità, somministrazione di farmaci, monitoraggio di parametri fisiologici e di compagnia. Il ruolo di TIBET, grazie alle competenze specifiche in elettronica e in robotica, sarà quello di mettere a punto soluzioni pratiche e effettivamente implementabili atte a integrare l'assistenza intra-ospedaliera a quella territoriale e domiciliare al fine di migliorare la qualità di vita del paziente, aumentare l'aderenza ai farmaci e aumentare la mobilità.

b) AMBIZIONE:

L'ambizione più importante di questo progetto è creare delle sinergie nella ricerca tra due dei più prestigiosi dipartimenti dell'università di Padova: il DEI e il DIMED. Nei prossimi 10 anni la medicina dei sistemi andrà incontro alla più grande rivoluzione diagnostica e terapeutica mai registrata grazie all'ingresso nel mondo sanitario di tecniche bioinformatiche in grado di definire sempre più precisamente la nostra capacità di diagnosi. La personalizzazione della terapia farà sì che l'approccio terapeutico al paziente potrà avvalersi non solo di trattamenti scelti sulla base di studi randomizzati e controllati o di studi basati su real world evidence ma anche sulle caratteristiche ambientali, sociali, fenotipiche e genotipiche del paziente stesso. Sarà quindi un processo assolutamente capovolto rispetto all'oggi che prevede, nel campo terapeutico, un flusso di informazioni che si viene ad originare dagli studi di popolazione per approdare all'individuo: il processo diagnostico-terapeutico grazie alla sinergia di tecnologie bioinformatiche sarà in un certo senso sovvertito e originerà grazie a informazioni del singolo individuo per creare dei cluster omogenei nella risposta terapeutica. E' con questo scenario futuro sullo sfondo che trae motivazione l'ambizione dei due dipartimenti: instaurare una forte collaborazione interdisciplinare per comprendere, monitorare, analizzare e curare le malattie croniche non trasmissibili quali malattie cardiovascolari, tumori, patologie respiratorie croniche, obesità e diabete. Queste patologie rappresentano un'enorme problema di sanità pubblica sia in termini di morbidità, sia di mortalità, sia di spesa sanitaria. Per tale ragione l'analisi dei dati derivanti dalla fenotipizzazione avanzata delle malattie endocrinometaboliche che si associano alla patologia cardiovascolare, l'applicazione di screening ad alta definizione, la loro successiva analisi modellistica consentirà la generazione di ipotesi cliniche in condizioni di free living di individui ad alto rischio per tali condizioni. Tali ipotesi consentiranno predizioni di rischio per ciascun singolo individuo grazie all'integrazione di big data e alla loro interpretazione con nuove metodologie analitiche. Tale medicina di precisione permetterà inoltre di quantificare per ciascun singolo soggetto la risposta ai vari trattamenti farmacologici che attualmente risulta essere estremamente eterogenea. L'integrazione dell'attività dei due dipartimenti, già peraltro in essere, consentirà la clusterizzazione dei pazienti in precisi fenotipi omogenei utili nel quantificare la risposta alla diagnostica e alla terapia.

Se è vero che la medicina di precisione consentirà trattamenti personalizzati, è altresì vero che l'avanzamento dell'età media porrà da qui a 30 anni seri problemi nella gestione dei pazienti non solo nell'ambito ospedaliero ma anche nel contesto familiare. L'ambizione di questo centro sarà anche quella di sviluppare tecnologie robotiche per l'assistenza personale in grado di raccogliere ulteriori dati sullo stato di salute della persona e di assisterla nel periodo della cura. Tali tecnologie avranno l'obiettivo migliorare la vita ed il benessere delle persone anziane riducendo le barriere legate all'invecchiamento fisico.

9) LISTA DEI PARTECIPANTI:

PARTECIPANTE	NOME E COGNOME	SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE APPARTENENZA	DIPARTIMENTO APPARTENENZA	DI
	Roberto Vettor	MED/09	DIMED	
	Angelo Avogaro	MED/13	DIMED	
	Gian Paolo Fadini	MED/13	DIMED	
	Federico Boscarì	MED/13	DIMED	
	Mario Luca Morieri	MED/13	DIMED	
	Barbara di Camillo	INF/01	DEI	
	Stefano Bonaldo	ING-INF/01	DEI	
	Andrea Neviani	ING-INF/01	DEI	
	Gaudenzio Meneghesso	ING-INF/01	DEI	
	Matteo Meneghini	ING-INF/01	DEI	
	Alessandro Paccagnella	ING-INF/01	DEI	
	Stefano Ghidoni	ING-INF/05	DEI	
	Emanuele Menegatti	ING-INF/05	DEI	
	Luca Tonin	ING-INF/05	DEI	
	Fabio Vandin	ING-INF/05	DEI	
	Alessandra Bertoldo	ING-INF/06	DEI	
	Andrea Facchinetti	ING-INF/06	DEI	
	Chiara Dalla Man	ING-INF/06	DEI	
	Giovanni Sparacino	ING-INF/06	DEI	
	Morten Gram Pedersen	ING-INF/06	DEI	
	Simone Del Favero	ING-INF/06	DEI	
	Zimi Sawacha	ING-INF/06	DEI	

10) DESCRIZIONE DELLE UNITA' DI RICERCA:

a) RUOLI NEL PROGETTO:

Stima del rischio CV: Avogaro (MED/13), Vettor (MED/09), Fadini (MED/13)

Sistemi di controllo nel paziente diabetico: Boscarì (MED/13)

Analisi dei dati di popolazione: Morieri (MED/13)

Algoritmi, analisi di dati e modelli: Di Camillo (PO INF/01), Vandin (PO ING-INF/05), Sparacino (PO ING-INF/06), Dalla Man (PA ING-INF/06), Pedersen (PA ING-INF/06), Bertoldo (PA ING-INF/06), Facchinetti (PA ING-INF/06), Sawacha (RTDb ING-INF/06), Del Favero (RTDb ING-INF/06)

Robotica: Menegatti (PO ING-INF/05), Ghidoni (PA ING-INF/05), Tonin (RTDa ING-INF/05)

Dispositivi e sensori: Meneghesso (PO ING-INF/01), Neviani (PO ING-INF/01), Bonaldo (Postdoc, INGINF/01), Paccagnella (PO ING-INF/01), Meneghini (PA ING-INF/01)

PUBBLICAZIONI RILEVANTI:

Morieri ML, Bonora BM, Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to DPP-4 inhibitors and risk of pneumonia among people with type 2 diabetes. Retrospective cohort study and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jul 20. doi: 10.1111/dom.14142. Epub ahead of print.

Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Gubian L, Avogaro A, Fadini GP. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real life. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun;8(1):e001451. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001451.

Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Better cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jun 10;19(1):74. doi: 10.1186/s12933-020-01049-w.

Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Bonora BM, Pinelli S, Selmin E, Voltan G, Falaguasta D, Tresso S, Costantini G, Sparacino G, Di Camillo B, Tramontan L, Cattelan AM, Vianello A, Fioretto P, Vettor R, Avogaro A. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 May 28;10.1111/dom.14097. doi: 10.1111/dom.14097. Epub ahead of print.

Longato E, Camillo BD, Sparacino G, Saccavini C, Cocchiglia A, Tramontan L, Fadini GP. Detecting Undiagnosed Diabetes: Proof-of-Concept Based on the Health- Information Exchange System of the Veneto Region (North-East Italy). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:4293-4296. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857608.

Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jan 3;30(1):84-91. doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.017. Epub 2019 Sep 9.

Morieri ML, Longato E, Mazzucato M, Di Camillo B, Cocchiglia A, Gubian L, Sparacino G, Avogaro A, Fadini GP, Vigili de Kreutzenberg S. Improved long-term cardiovascular outcomes after intensive versus standard screening of diabetic complications: an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Sep 16;18(1):117. doi: 10.1186/s12933-019-0922-1. PMID: 31526380; PMCID: PMC6747737.

8: Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Boscari F, Rossi E, Guerra S, Sparacino G, Cobelli C, Ceolotto G, Bottero M, Avogaro A. Impaired hemodynamic response to meal intake in insulin-resistant subjects: an impedance cardiography approach. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):926-33. doi: 10.3945/ajcn.110.003582. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21411620.

Longato E, Acciaroli G, Facchinetti A, Maran A, Sparacino G. Simple Linear Support Vector Machine Classifier Can Distinguish Impaired Glucose Tolerance Versus Type 2 Diabetes Using a Reduced Set of CGM-Based Glycemic Variability Indices. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Mar;14(2):297-302. doi: 10.1177/1932296819838856. Epub 2019 Mar 31.

Longato E, Acciaroli G, Facchinetti A, Hakaste L, Tuomi T, Maran A, Sparacino G. Glycaemic variability-based classification of impaired glucose tolerance vs. type 2 diabetes using continuous glucose monitoring data. *Comput Biol Med.* 2018 May 1;96:141-146. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.03.007. Epub 2018 Mar 14.

Fabris C, Facchinetti A, Sparacino G, Zanon M, Guerra S, Maran A, Cobelli C. Glucose variability indices in type 1 diabetes: parsimonious set of indices revealed by sparse principal component analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2014 Oct;16(10):644-52. doi: 10.1089/dia.2013.0252. Epub 2014 Jun 23.

Sparacino G, Zanon M, Facchinetti A, Zecchin C, Maran A, Cobelli C. Italian contributions to the development of continuous glucose monitoring sensors for diabetes management. *Sensors (Basel).* 2012 Oct 12;12(10):13753-80. doi: 10.3390/s121013753.

Sparacino G, Facchinetti A, Maran A, Cobelli C. Continuous glucose monitoring time series and hypo/hyperglycemia prevention: requirements, methods, open problems. *Curr Diabetes Rev.* 2008 Aug;4(3):181-92. doi: 10.2174/157339908785294361.

Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, Maran A, Facchinetti A, Cobelli C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007 May;54(5):931-7. doi: 10.1109/TBME.2006.889774.

Scarton A, Jonkers I, Guiotto A, Spolaor F, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C, Sawacha Z. Comparison of lower limb muscle strength between diabetic neuropathic and healthy subjects using OpenSim. *Gait Posture.* 2017 Oct;58:194-200. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.07.117. Epub 2017 Jul 31.

Brown SA, Breton MD, Anderson SM, Kollar L, Keith-Hynes P, Levy CJ, Lam DW, Levister C, Baysal N, Kudva YC, Basu A, Dadlani V, Hinshaw L, McCrady-Spitzer S, Bruttomesso D, Visentin R, Galasso S, Del Favero S, Leal Y, Boscari F, Avogaro A, Cobelli C, Kovatchev BP. Overnight ClosedLoop Control Improves Glycemic Control in a Multicenter Study of Adults With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Oct 1;102(10):3674-3682. doi: 10.1210/jc.2017-00556.

Kovatchev B, Cheng P, Anderson SM, Pinsky JE, Boscari F, Buckingham BA, Doyle FJ 3rd, Hood KK, Brown SA, Breton MD, Chernavvsky D, Bevier WC, Bradley PK, Bruttomesso D, Del Favero S, Calore R, Cobelli C, Avogaro A, Ly TT, Shanmugham S, Dassau E, Kollman C, Lum JW, Beck RW. Feasibility of Long-Term Closed-Loop Control: A Multicenter 6-Month Trial of 24/7 Automated Insulin Delivery. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Jan;19(1):18-24. doi: 10.1089/dia.2016.0333. Epub 2016 Dec 16.

Kropff J, DeJong J, Del Favero S, Place J, Messori M, Coestier B, Farret A, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Bruttomesso D, Cobelli C, Renard E, Magni L, DeVries JH; AP@home consortium. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabet Med.* 2017 Feb;34(2):262-271. doi: 10.1111/dme.13268. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27696520;

Spolaor F, Sawacha Z, Guarneri G, Del Din S, Avogaro A, Cobelli C. Altered EMG patterns in diabetic neuropathic and not neuropathic patients during step ascending and descending. *J Electromyogr Kinesiol.* 2016 Dec;31:32-39. doi: 10.1016/j.jelekin.2016.08.007. Epub 2016 Aug 20.

Del Favero S, Boscari F, Messori M, Rabbone I, Bonfanti R, Sabbion A, Iafusco D, Schiaffini R, Visentin R, Calore R, Moncada YL, Galasso S, Galderisi A, Vallone V, Di Palma F, Losiouk E, Lanzola G, Tinti D, Rigamonti A, Marigliano M, Zanfardino A, Rapini N, Avogaro A, Chernavvsky D, Magni L, Cobelli C, Bruttomesso D. Randomized Summer Camp Crossover Trial in 5- to 9-Year-Old

Children: Outpatient Wearable Artificial Pancreas Is Feasible and Safe. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1180-5. doi: 10.2337/dc15-2815. Epub 2016 May 10.

Renard E, Farret A, Kropff J, Bruttomesso D, Messori M, Place J, Visentin R, Calore R, Toffanin C, Di Palma F, Lanzola G, Magni P, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Keith-Hynes P, Kovatchev B, Del Favero S, Cobelli C, Magni L, DeVries JH; AP@home Consortium. Day-and-Night Closed-Loop Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions: Results of a Single-Arm 1-Month Experience Compared With a Previously Reported Feasibility Study of Evening and Night at Home. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1151-60. doi: 10.2337/dc16-0008. Epub 2016 May 5.

Anderson SM, Raghinaru D, Pinsky JE, Boscari F, Renard E, Buckingham BA, Nimri R, Doyle FJ 3rd, Brown SA, Keith-Hynes P, Breton MD, Chernavvsky D, Bevier WC, Bradley PK, Bruttomesso D, Del Favero S, Calore R, Cobelli C, Avogaro A, Farret A, Place J, Ly TT, Shanmugham S, Phillip M, Dassau E, Dasanayake IS, Kollman C, Lum JW, Beck RW, Kovatchev B; Control to Range Study Group. Multinational Home Use of Closed-Loop Control Is Safe and Effective. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1143-50. doi: 10.2337/dc15-2468. Epub 2016 Apr 13.

Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, Messori M, Di Palma F, Lanzola G, Farret A, Boscari F, Galasso S, Magni P, Avogaro A, Keith-Hynes P, Kovatchev BP, Bruttomesso D, Cobelli C, DeVries JH, Renard E, Magni L; AP@home consortium. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Dec;3(12):939-47. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00335-6. Epub 2015 Sep 30.

Del Favero S, Place J, Kropff J, Messori M, Keith-Hynes P, Visentin R, Monaro M, Galasso S, Boscari F, Toffanin C, Di Palma F, Lanzola G, Scarpellini S, Farret A, Kovatchev B, Avogaro A, Bruttomesso D, Magni L, DeVries JH, Cobelli C, Renard E; AP@home Consortium. Multicenter outpatient dinner/overnight reduction of hypoglycemia and increased time of glucose in target with a wearable artificial pancreas using modular model predictive control in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 May;17(5):468-76. doi: 10.1111/dom.12440. Epub 2015 Feb 16.

Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD, Anderson SM, Keith-Hynes P, Patek SD, Jiang B, Ben Brahim N, Vereshchetin P, Bruttomesso D, Avogaro A, Del Favero S, Boscari F, Galasso S, Visentin R, Monaro M, Cobelli C. Multinight "bedside" closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Mar;17(3):203-9. doi: 10.1089/dia.2014.0259. Epub 2015 Jan 16.

Guiotto A, Sawacha Z, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C. 3D finite element model of the diabetic neuropathic foot: a gait analysis driven approach. *J Biomech*. 2014 Sep 22;47(12):3064-71. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.06.029. Epub 2014 Jul 7.

Zisser H, Renard E, Kovatchev B, Cobelli C, Avogaro A, Nimri R, Magni L, Buckingham BA, Chase HP, Doyle FJ 3rd, Lum J, Calhoun P, Kollman C, Dassau E, Farret A, Place J, Breton M, Anderson SM, Dalla Man C, Del Favero S, Bruttomesso D, Filippi A, Scotton R, Phillip M, Atlas E, Muller I, Miller S, Toffanin C, Raimondo DM, De Nicolao G, Beck RW; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Oct;16(10):613-22. doi: 10.1089/dia.2014.0066. Epub 2014 Jul 8. Erratum in: *Diabetes Technol Ther*. 2015 Jan;17(1):68. Vistenin, Roberto [corrected to Visentin, Roberto].

Troncone A, Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Sabbion A, Schiaffini R, Galderisi A, Marigliano M, Rapini N, Rigamonti A, Tinti D, Vallone V, Zanfardino A, Boscarì F, Del Favero S, Galasso S, Lanzola G, Messori M, Di Palma F, Visentin R, Calore R, Leal Y, Magni L, Losiouk E, Chernavsky D, Quaglini S, Cobelli C, Bruttomesso D. Evaluating the Experience of Children With Type 1 Diabetes and Their Parents Taking Part in an Artificial Pancreas Clinical Trial Over Multiple Days in a Diabetes Camp Setting. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2158-2164. doi: 10.2337/dc16-1073. Epub 2016 Oct 4

Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavsky DR, Breton MD, Mize LB, Farret A, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Boscarì F, Galasso S, Avogaro A, Magni L, Di Palma F, Toffanin C, Messori M, Dassau E, Doyle FJ 3rd. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1789-96. doi: 10.2337/dc13-2076. Epub 2014 Jun 14.

Del Favero S, Bruttomesso D, Di Palma F, Lanzola G, Visentin R, Filippi A, Scotton R, Toffanin C, Messori M, Scarpellini S, Keith-Hynes P, Kovatchev BP, DeVries JH, Renard E, Magni L, Avogaro A, Cobelli C; AP@home Consortium. First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1212-5. doi: 10.2337/dc13-1631.

Luijckx YM, DeVries JH, Zwinderman K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Wilinska ME, Evans ML, Hovorka R, Doll W, Ellmerer M, Mader JK, Renard E, Place J, Farret A, Cobelli C, Del Favero S, Dalla Man C, Avogaro A, Bruttomesso D, Filippi A, Scotton R, Magni L, Lanzola G, Di Palma F, Soru P, Toffanin C, De Nicolao G, Arnolds S, Benesch C, Heinemann L; AP@home Consortium. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):3882-7. doi: 10.2337/dc12-1956. Epub 2013 Oct 29.

Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavsky DR, Breton MD, Farret A, Pelletier MJ, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Visentin R, Filippi A, Scotton R, Avogaro A, Doyle FJ 3rd. Feasibility of outpatient fully integrated

closedloop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):1851-8. doi: 10.2337/dc12-1965.

Facchinetti A, Sparacino G, Guerra S, Luijf YM, DeVries JH, Mader JK, Ellmerer M, Benesch C, Heinemann L, Bruttomesso D, Avogaro A, Cobelli C; AP@home Consortium. Real-time improvement of continuous glucose monitoring accuracy: the smart sensor concept. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):793-800. doi: 10.2337/dc12-0736. Epub 2012 Nov 19.

Guiotto A, Sawacha Z, Guarneri G, Cristoferi G, Avogaro A, Cobelli C. The role of foot morphology on foot function in diabetic subjects with or without neuropathy. *Gait Posture*. 2013 Apr;37(4):603-10. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.09.024. Epub 2012 Nov 16.

Luijf YM, Avogaro A, Benesch C, Bruttomesso D, Cobelli C, Ellmerer M, Heinemann L, Mader JK, DeVries JH; AP@home consortium. Continuous glucose monitoring accuracy results vary between assessment at home and assessment at the clinical research center. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1;6(5):1103-6. doi: 10.1177/193229681200600514.

Cobelli C, Renard E, Kovatchev BP, Keith-Hynes P, Ben Brahim N, Place J, Del Favero S, Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, Patek SD, Avogaro A. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):e65-7. doi: 10.2337/dc12-0660.

Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, Dalla Man C, Place J, Demartini S, Del Favero S, Toffanin C, Hughes-Karvetski C, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, De Nicolao G, Avogaro A, Cobelli C, Renard E, Kovatchev B; International Artificial Pancreas Study Group. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*. 2012 Sep;61(9):2230-7. doi: 10.2337/db11-1445. Epub 2012 Jun 11.

Sawacha Z, Guarneri G, Cristoferi G, Guiotto A, Avogaro A, Cobelli C. Integrated kinematics/kinetics-plantar pressure data analysis: a useful tool for characterizing diabetic foot biomechanics. *Gait Posture*. 2012 May;36(1):20-6. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.12.007. Epub 2012 Mar 30.

Sawacha Z, Spolaor F, Guarneri G, Contessa P, Carraro E, Venturin A, Avogaro A, Cobelli C. Abnormal muscle activation during gait in diabetes patients with and without neuropathy. *Gait Posture*. 2012 Jan;35(1):101-5. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.08.016. Epub 2011 Nov 17.

Di Camillo B, Sanavia T, Iori E, Bronte V, Roncaglia E, Maran A, Avogaro A, Toffolo G, Cobelli C. The transcriptional response in human umbilical vein endothelial cells exposed to insulin: a dynamic gene expression approach. *PLoS One*. 2010 Dec 22;5(12):e14390. doi: 10.1371/journal.pone.0014390.

Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Boscarì F, Rossi E, Guerra S, Sparacino G, Cobelli C, Ceolotto G, Bottero M, Avogaro A. Impaired hemodynamic response to meal intake in insulin-resistant subjects: an impedance cardiography approach. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):926-33. doi: 10.3945/ajcn.110.003582. Epub 2011 Mar 16.

Sawacha Z, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C. A new classification of diabetic gait pattern based on cluster analysis of biomechanical data. *J Diabetes Sci Technol.* 2010 Sep 1;4(5):1127-38. doi: 10.1177/193229681000400511.

de Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Semplicini A, Dalla Man C, Cobelli C, Fadini GP, Avogaro A. Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms. *Diabetes.* 2010 Apr;59(4):1006-15. doi: 10.2337/db09-1187. Epub 2010 Jan 12.

Sawacha Z, Cristoferi G, Guarneri G, Corazza S, Donà G, Denti P, Facchinetti A, Avogaro A, Cobelli C. Characterizing multisegment foot kinematics during gait in diabetic foot patients. *J Neuroeng Rehabil.* 2009 Oct 23;6:37. doi: 10.1186/1743-0003-6-37.

Sawacha Z, Gabriella G, Cristoferi G, Guiotto A, Avogaro A, Cobelli C. Diabetic gait and posture abnormalities: a biomechanical investigation through three dimensional gait analysis. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2009 Nov;24(9):722-8. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2009.07.007. Epub 2009 Aug 21.

RECENTI PROGETTI LEGATI AL TEMA DELLA PROPOSTA:

La collaborazione tra i due dipartimenti, DEI e DIMED è iniziata nei primi anni 80 e ha dato origine nel corso di questi 40 anni a numerosissimi progetti oltre che a pubblicazioni pubblicate su prestigiose riviste internazionali. Specificamente alla presente proposta nel corso degli ultimi anni i due Dipartimenti hanno collaborato e portato a termine progetti sulle seguenti tematiche:

1. Messa a punto del cosiddetto pancreas artificiale ovvero l'erogazione di insulina in modalità "ansa chiusa" per il trattamento del diabete di tipo 1. Questo progetto ha coinvolto numerosi enti internazionali come l'università di Montpellier e l'università della Virginia. Numerose pubblicazioni testimoniano la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia dell'approccio, anche in bambini in età scolare affetti dalla malattia.
2. Predizione delle complicanze CV basate sui flussi amministrativi mediante deep learning approach e reti neurali. Questo progetto, tutt'ora in corso, ha permesso di quantificare la prevalenza degli eventi CV nei pazienti con diabete e definire l'efficacia nel mondo reale dei vari farmaci nel prevenire le complicanze macrovascolari della malattia diabetica

3. Lo studio delle alterazioni cinematiche della deambulazione nei pazienti diabetici e con comorbidità, gli effetti di tali alterazioni sulla marcia e la messa a punto di modelli di assistenza integrata per anziani multimorbidi affetti da diabete mellito di tipo 2 mediante programmi personalizzati di attività fisica. La messa a punto di sistemi di supporto grazie a screening clinico, valutazione cognitiva e biomeccanica con strumenti di bio-monitoraggio indossabili associati a deep-learning dei dati e a modelli personalizzati per permettere una normale fisiologia del movimento.
4. La messa a punto di strategie atte a distinguere soggetti affetti da alterata tolleranza ai carboidrati e diabete mellito di tipo 2, distinzione a volte clinicamente non semplice, basate sull'applicazione di dataset di registrazioni in continuo della glicemia tramite polynomial-kernel support vector machine-based approach.

INIZIATIVE, CONVEGNI, PROGETTI:

Il Centro metterà in essere dei piani di comunicazione/disseminazione che saranno basati su 4 elementi fondamentali: cosa, a chi, perché, come e quando.

Le iniziative si baseranno soprattutto su convegni e progetti dove non solo verranno divulgati i risultati nell'ambito delle collaborazioni dello stesso Centro ma saranno occasione per uno scambio di informazioni con esperti sia nazionali sia internazionali sulle malattie croniche non trasmissibili. Inoltre il Centro avrà l'ambizione di istituire collaborazioni con soggetti esterni quali, ad esempio, il mondo dell'industria (es. il settore agro-alimentare) per comprendere le necessità e i modi per poter implementare sul territorio delle azioni atte alla prevenzione di queste patologie. In particolare la disseminazione riguarderà i concetti chiave che origineranno dalla collaborazione dei due Dipartimenti: 1. Il concetto e l'impatto delle **malattie croniche non trasmissibili** 2. Il senso della **fenotipizzazione avanzata delle malattie endocrino-metaboliche** che si associano alla patologia cardiovascolare; 3. Lo **screening ad alta definizione** al fine di prevedere e prevenire l'**invecchiamento precoce**; 4. Il significato e come implementare la **medicina di precisione**; 5. Il significato della **decostruzione del genotipo** come determinante la patologia cardiovascolare; 6. La necessità di **clusterizzare i pazienti in precisi fenotipi omogenei** utili nel quantificare la risposta alla diagnostica e alla terapia; 7. Le tecnologie che verranno ideate nell'ambito del Centro. La disseminazione avverrà periodicamente e sarà anche un'occasione per fornire una pianificazione delle risorse per le attività da svolgere. Il coinvolgimento dei gruppi destinatari nelle attività aiuterà anche a massimizzare l'utilizzo dei risultati del progetto.

Inoltre la disseminazione sarà l'occasione per illustrare i prodotti della ricerca, le metodologie impiegate, le esperienze di ciascun gruppo nell'ambito del Centro stesso, le raccomandazioni e, se fattibile, l'emanazione di linee guida. Ciò permetterà agli stakeholders di valutare gli effetti del progetto in termini tecnici ed economici. Non saranno sicuramente ignorati i cittadini che potranno trarre vantaggio da quanto conseguito dal Centro in termini di salute, qualità di vita, opportunità per il territorio. Infine saranno coinvolti i Media che sono strategicamente

importanti in quanto in grado di diffondere al grande pubblico le comunicazioni a loro indirizzate, dando forte risonanza alle azioni di progetto. La comunicazione, oltre che con congressi e seminari, avverrà tramite sito web, workshop, seminari, convegni, comunicati stampa, prodotti audiovisivi e multimediali, ed eventi pubblici. La disseminazione avverrà durante tutte le fasi di collaborazione nell'ambito del Centro.

IMPATTO E MISURE DI COMUNICAZIONE:

L'attività di disseminazione costituisce parte integrante del progetto per tutta la sua durata. All'inizio verrà elaborato il piano di disseminazione e valorizzazione prevedendo l'impatto dell'attività del Centro e i prodotti previsti. Saranno quindi determinate le modalità di disseminazione, la loro valorizzazione e chi saranno i destinatari. Sarà necessario assegnare a tali iniziative bilancio e risorse adeguate.

Durante sarà previsto un continuo contatto con i mezzi di comunicazione idonei sia a livello locale o regionale e sarà valutato l'impatto della ricerca in corso sui destinatari. L'ambizione sarà di creare nuove opportunità di finanziamento per estendere il progetto e i suoi risultati o di sviluppare nuovi partenariati per il futuro. Inoltre la comunicazione servirà per aumentare la consapevolezza sia degli Stakeholders sia dei potenziali Payers riguardo alle opportunità di finanziamento. A tal fine sarà pertanto necessario identificare degli indicatori di performance in relazione alle varie attività in corso.

11) COSTI DEL PROGETTO

Non sono previsti in questa fase costi inerenti al Centro Studi

12) RISORSE PER IL FINANZIAMENTO DELL'UNITA' DI PROGETTO

Non sono previsti in questa fase costi inerenti al Centro Studi