

SIMPOSIO

## Digital twins in diabetologia: dalla tecnologia alla pratica clinica personalizzata

### Digital twins in diabetes care: transforming technology into clinical practice

Rita Zilich<sup>1</sup>, Luisa Spairani<sup>2</sup>, Federico Pisani<sup>3</sup>, Annalisa Giancaterini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Partner Mix-x. <sup>2</sup>Partner Netsurfing. <sup>3</sup>AI expert Mix-x. <sup>4</sup>Coordinatore board AMD Digital Health, Consigliere CdA Fondazione AMD.

Corresponding author: [rita.zilich@mix-x.com](mailto:rita.zilich@mix-x.com)

### Abstract

A Digital Twin (DT) is a virtual replica of an object, designed to represent its behavior in different conditions. It uses simulation to reproduce the functioning of a system (or an organism, or a part thereof) in a virtual environment. Using artificial intelligence (AI) and machine learning (ML), it analyzes operational data and generates predictions to support decision-making. A DT allows you to monitor and dynamically intervene on the critical factors of a phenomenon, preventing malfunctions or worsening before they occur. It is continuously updated with real-time data, ensuring an accurate dynamic representation of the system. The ability of the DT to prevent and reduce risks has made it a tool of great interest in the healthcare and diabetes fields, thanks to its potential in improving glycemic control and preventing complications, in what can be defined as a Health Digital Twin (HDT). This paper analyzes the functioning of DT and enabling technologies, with examples of application of the HDTs in diabetes and other therapeutic areas. Finally, the article highlights the challenges, including ethical concerns and the opportunities offered by HDTs, whose development must be guided by multidisciplinary teams able to grasp all the implications and maximize its potential.

**KEY WORDS** digital twin; precision medicine; artificial intelligence; data integration.

### Riassunto

Un Digital Twin (DT) è la replica virtuale di un oggetto, progettata per rappresentarne il comportamento in diverse condizioni. Utilizza la simulazione per riprodurre il funzionamento di un sistema (o di un organismo o di una sua parte) in un ambiente virtuale. Sfruttando l'intelligenza artificiale (AI) e il machine learning (ML) analizza i dati operativi ed elabora previsioni per supportare il processo decisionale. Un DT permette di monitorare e intervenire dinamicamente sui fattori



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Zilich R, Spairani L, Pisani F, Giancaterini A. Digital twins in diabetologia: dalla tecnologia alla pratica clinica personalizzata. JAMD 28:53-68, 2025.

**DOI** 10.36171/jamd.25.28.1-2.7

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** April, 2025

**Accepted** May, 2025

**Published** June, 2025

**Copyright** © 2025 Zilich R. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

critici di un fenomeno, prevenendo malfunzionamenti o compromissioni prima che si verifichino. Viene costantemente aggiornato con dati in tempo reale, garantendo un'accurata rappresentazione dinamica del sistema. La capacità del DT di prevenire e ridurre i rischi lo ha reso uno strumento di grande interesse in campo sanitario e diabetologico, grazie al suo potenziale nel miglioramento del controllo glicemico e nella prevenzione delle complicanze, in ciò che si può definire Health Digital Twin (HDT). In questo articolo vengono analizzati il funzionamento del DT e le tecnologie abilitanti, con esempi di applicazione in ambito diabetologico e in altre aree terapeutiche, degli HDT. Infine, vengono evidenziate le sfide, che comprendono le criticità etiche e le opportunità offerte dal HDT, il cui sviluppo deve essere guidato da team multidisciplinari in grado di coglierne tutte le implicazioni e massimizzarne il potenziale.

**PAROLE CHIAVE** gemelli digitali; medicina di precisione; intelligenza artificiale; banche dati integrate.

## Introduzione

Il diabete mellito, con la sua elevata e crescente prevalenza a livello globale e in Italia, rappresenta una delle sfide più importanti per i sistemi sanitari moderni. Secondo i dati dell'International Diabetes Federation (IDF), nel 2021 si stimava che circa 537 milioni di adulti in tutto il mondo convivessero con il diabete, con un numero che si prevede arriverà a 783 milioni entro il 2045<sup>(1)</sup>. In Italia la prevalenza del diabete è stimata in 3,9 milioni di casi nel 2024 (e 1,5 milioni non diagnosticati), con proiezioni di 6 milioni entro il 2050, con un impatto molto significativo sulla spesa sanitaria nazionale, di cui il diabete rappresenta il 10%, con le ospedalizzazioni come voce principale (27% dei costi)<sup>(2)</sup>. Nonostante gli importanti progressi degli ultimi anni nella farmacoterapia (insuline di nuova generazione, farmaci ipoglicemizzanti innovativi con protezione micro-macro vascolare, terapie combinate) e nella tecnologia (sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, microinfusori, sistemi integrati), la gestione del diabete rimane estremamente complessa e con risultati subottimali, a causa della notevole variabilità interindividuale nella risposta ai trattamenti (per differenze genetiche, di aderenza terapeutica, stili di vita, comorbidità) e per la necessità di un approccio terapeutico altamente personalizzato<sup>(3,4)</sup>.

In questo scenario, l'Health Digital Twin (HDT), attraverso la rappresentazione virtuale dinamica di un paziente (o di specifici organi o apparati), alimentata in tempo reale da una vasta gamma di dati (es. dati clinici, genomici, ambientali) e supportata da modelli predittivi avanzati (algoritmi matematici basati sul machine learning), emerge come uno strumento dal forte potenziale trasformativo nella gestione delle patologie croniche tra cui il diabete<sup>(5)</sup>. L'HDT, con la possibilità di simulare il risultato di scenari di cura complessi, come per esempio la valutazione dell'impatto di una strategia terapeutica o la simulazione dell'effetto di modifiche allo stile di vita, consente di prevedere l'evoluzione della malattia nel singolo paziente (es. previsione delle complicanze, stima del rischio cardiovascolare), guidando la personalizzazione delle cure in modo mirato e proattivo. La promessa di questo strumento è una gestione più efficace e più efficiente di questa patologia, per produrre un impatto concreto sugli esiti clinici, fra cui l'ottimizzazione del controllo glicemico, la riduzione delle complicanze e il miglioramento della qualità della vita delle persone con diabete<sup>(6)</sup>.

L'obiettivo primario di questo articolo è offrire una panoramica sugli HDT, in modo particolare in ambito diabetologico, spaziando dalle tecnologie che ne costituiscono il fondamento alle applicazioni pratiche che ne derivano, con un focus sulle implicazioni etiche e sui potenziali benefici in termini di sostenibilità, analizzando le opportunità, le sfide e le implicazioni che questa innovazione comporta per i professionisti sanitari, per i pazienti e per il sistema nel suo complesso. L'articolo si propone di fornire una base teorica che stimoli spunti di riflessione su come gli HDT possano essere integrati nei percorsi di cura esistenti, quali siano le competenze necessarie per sfruttarne appieno il potenziale e, di conseguenza, intravederne le implicazioni sulla formazione dei professionisti sanitari del futuro.

## Tecnologie e meccanismi alla base dei digital twin

Le organizzazioni sanitarie stanno rivoluzionando l'assistenza ai pazienti attraverso l'uso avanzato dei dati a livello individuale, “-omici” (come genomica e proteomica), di informazioni demografiche e attraverso l'integrazione di cartelle cliniche elettroniche e registri delle malattie che consentono di creare modelli statistici predittivi della salute di un paziente, che operano sia in tempo reale sia per dare sup-

porto all'analisi di scenari futuri. Uno dei problemi maggiori attualmente presenti in ambito sanitario è la difficoltà nel ridefinire i concetti di salute e di cura in presenza della grande variabilità biologica tra i pazienti, resa ora sempre più evidente dalla possibilità di raccogliere dati dalla real life attraverso i dispositivi indossabili e dalla confluenza di banche dati di diversa natura (amministrativa, clinica, sociale, economica, ecc.). Ciò sta mettendo fortemente in discussione i modelli assistenziali più tradizionali in uso, i quali si riferiscono a macrocategorie di pazienti. I futuri modelli organizzativi dovranno necessariamente adottare strumenti predittivi dinamici, in grado di riposizionare in modo automatico il paziente e il sistema assistenziale in funzione della variazione dello stato di salute rendendo le cure sempre più tempestive e personalizzate.

In questo scenario nasce il concetto di “gemello digitale sanitario”. Infatti, nel vasto panorama delle capabilities del Digital Twin, l'ambito della salute rappresenta un settore di estremo interesse per il valore potenziale che il DT può esprimere<sup>(5)</sup>.

I DT in ambito sanitario sono definiti anche Health Digital Twin (HDT). Si tratta di implementazioni software che possono risiedere su dispositivi mobili o piattaforme centralizzate su cloud. Gli HDT non si limitano alla rappresentazione del corpo umano, ma possono anche essere utilizzati per modellare virtualmente sistemi e processi sanitari, come ad esempio i flussi di lavoro di aree terapeutiche come la diabetologia o lo screening di intere categorie di pazienti. Gli HDT, grazie ai dati in tempo reale, permettono di simulare e prevedere l'impatto di diversi fattori sulle risposte dei singoli pazienti o di anticipare gli outcome di determinati flussi operativi, consentendo di intervenire tempestivamente per migliorare gli esiti clinici o aumentare l'efficienza nella gestione delle unità ospedaliere<sup>(7)</sup>.

Le caratteristiche principali degli HDT sono rappresentate da:

- *Flusso bidirezionale di dati*: i sistemi basati su HDT possono ricevere dati di input relativi, ad esempio, a informazioni genomiche e proteomiche, parametri fisiologici e patologici, al funzionamento dell'organismo e ad attività biologiche, generando output aggiornati in tempo reale. Questo consente sia il monitoraggio di singoli componenti, come un sensore CGM per il controllo della glicemia, sia l'analisi delle complesse interazioni tra componenti, come un sistema di

infusione insulinica integrato con i sensori per ottimizzare l'erogazione dell'insulina.

- *Modelli digitali avanzati*: sviluppati con intelligenza artificiale (AI) e machine learning (ML), spesso includono modelli di linguaggio di grandi dimensioni (LLM) per una affidabile rappresentazione del corpo umano o più spesso di sue singole parti, delle sue patologie e dei processi sanitari, allo scopo di permettere un'analisi più approfondita dei percorsi di cura, dalla diagnosi al trattamento e al follow-up. Questi modelli includono anche l'interazione con diversi altri fattori, come dieta, esercizio fisico e terapia farmacologica, fornendo un quadro completo dell'efficacia del trattamento.
- *Dati standardizzati e armonizzati*: gli HDT elaborano dati provenienti da diverse fonti con risoluzioni variabili (formato, unità di misura) e con intervalli di tempo variabili (millisecondi, secondi, minuti, ore o giorni), ma che spesso possono essere incompleti; i dati devono essere standardizzati e armonizzati, creando set strutturati che possano essere utilizzati in modo efficace per la costruzione di modelli digitali che siano in grado di migliorare concretamente l'assistenza e la gestione dei pazienti<sup>(7)</sup>.

### Modalità di funzionamento degli HDT e loro ambiti di applicazione

La costruzione di un HDT è molto complessa ma offre opportunità importantissime e rilevanti in medicina dove un modello digitale che riproduca i processi biologici del corpo umano può essere utile per testare farmaci, prevedere gli effetti di dispositivi medici e ridurre le sperimentazioni su volontari o animali.

La costruzione di Health Digital Twin (HDT) si basa su tecnologie come IoT, cloud computing, AI e machine learning, che trattano e combinano dati anagrafici, clinici, biometrici e comportamentali. Il processo per la loro creazione comprende:

- raccolta dati da dispositivi e cartelle cliniche;
- analisi con AI per identificare pattern utili alla diagnosi;
- simulazione di trattamenti e interventi in ambiente virtuale;
- aggiornamento continuo per una valutazione dinamica della salute.

Questa tecnologia migliora la diagnosi, la personalizzazione delle cure e la gestione delle patologie,

potendo essere applicata all'intero paziente o ad organi specifici.

I digital twins in medicina possono essere di grande supporto a pratiche innovative in diversi ambiti:

- medicina personalizzata: simulando terapie specifiche per ogni paziente, con conseguente miglioramento dell'efficacia dei trattamenti e riduzione dei rischi;
- monitoraggio remoto: raccolta dei dati in tempo reale tramite dispositivi indossabili, elaborazione statistica e correlazione con altri dati relativi al paziente che abilitano interventi più tempestivi;
- ottimizzazione dei processi sanitari: attraverso una simulazione del flusso di gestione dei Percorsi Diagnostico-Assistenziali (PDTA), per migliorarne l'efficacia e l'efficienza, e riducendone i costi;
- previsione di esiti clinici o chirurgici: informazioni predittive sull'esito di interventi terapeutici o clinici, o di interventi chirurgici, con un'anticipazione di effetti collaterali o di complicazioni post-operatorie<sup>(8,9)</sup>.

Gli HDT possono pertanto essere progettati con una molteplicità di obiettivi: supportare la ricerca, ottimizzare la pratica clinica, possono essere utilizzati per ridurre tempi e costi delle sperimentazioni o per supportare il medico/l'equipe multidisciplinare che ha in carico il paziente. Attraverso app dedicate possono essere utili al paziente, che può visualizzare in modo semplice e intuitivo il proprio stato di salute simulato dal digital twin, ricevere consigli personalizzati su alimentazione, terapia o attività fisica, e comunicare con il medico. Per quanto riguarda i medici, gli HDT possono rendere disponibili delle dashboard o degli strumenti digitali che mostrano la rappresentazione virtuale del paziente, permettendo di simulare diversi scenari terapeutici, prevedere l'evoluzione della malattia e scegliere la cura più adatta in ogni specifica situazione.

### Tecnologie alla base dei DT/HDT

I Digital Twin si basano su un'architettura tecnologica complessa e sofisticata, che integra sinergicamente diverse componenti hardware e software con aspetti comportamentali e organizzativi. Non è fra gli obiettivi di questo articolo trattare nel dettaglio gli aspetti tecnologici, ma, per la completezza di questa panoramica, è importante sintetizzare gli elementi che fanno parte dell'architettura tecnologica dei Digital Twins.

- *Internet of Things (IoT) e sensori avanzati*: per esempio i dispositivi indossabili, gli “activity tracker” e le bilance bluetooth, svolgono un ruolo cruciale nella raccolta di dati fisiologici in tempo reale. Questi dati, che possono includere i livelli di glucosio nel sangue misurati ogni pochi minuti, la frequenza cardiaca, i livelli di attività fisica (passi, calorie bruciate), i pattern di sonno (durata, qualità) e il peso corporeo, sono in grado di fornire una visione dinamica e completa dello stato di salute di un paziente con diabete.
- *Cloud computing*: offrono l'infrastruttura necessaria per archiviare, elaborare e analizzare le enormi quantità di dati generate dalle tecnologie che alimentano i DT. Il cloud fornisce scalabilità (capacità di gestire grandi volumi di dati), flessibilità (possibilità di adattare le risorse alle esigenze) e accessibilità (possibilità di accedere ai dati da qualsiasi luogo e in qualsiasi momento), consentendo ai professionisti sanitari di gestire e monitorare i DT da qualsiasi luogo e in qualsiasi momento. Inoltre, le piattaforme di cloud computing offrono servizi avanzati di sicurezza e conformità normativa, che sono essenziali per proteggere i dati sensibili dei pazienti.
- *Intelligenza Artificiale (AI) e Machine Learning (ML)*: gli algoritmi avanzati di AI e ML costituiscono il cuore pulsante dei DT. Questi algoritmi analizzano i dati raccolti per identificare pattern (correlazioni tra variabili), prevedere l'evoluzione della malattia (es. previsione dei livelli di glucosio nel sangue, stima del rischio cardiovascolare, stima e previsione del rischio renale) e personalizzare le raccomandazioni terapeutiche (adattamento della terapia, modifiche allo stile di vita, etc.). È importante sottolineare che la scelta dell'algoritmo di AI/ML più appropriato dipende dal tipo di dati disponibili e dagli obiettivi per cui si intende costruire il DT.
- *Business Intelligence e Big Data Analytics*: sono modalità di analisi dei dati che consentono di analizzare dati storici, strutturati e non, per “fotografare” determinate situazioni e supportare le decisioni che riguardano il fenomeno rappresentato nei dati o, anche, identificare tendenze (variazioni nel tempo), anomalie (valori anomali) e opportunità di miglioramento.
- *API e interoperabilità*: le API (Application Programming Interfaces) e gli standard di interoperabilità garantiscono che i diversi sistemi e dispositivi possano comunicare e scambiare dati

in modo sicuro ed efficiente. L'interoperabilità è fondamentale per garantire che i DT possano accedere ai dati provenienti da diverse fonti, come le cartelle cliniche elettroniche, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio e i dispositivi indossabili<sup>(7)</sup>.

## Differenze dei DT/HDT rispetto alle simulazioni tradizionali

Di seguito sono sintetizzate le principali differenze e vantaggi dei DT rispetto alle simulazioni tradizionali.

- *Dati in tempo reale*: i digital twin possono trattare dati provenienti dal mondo fisico in tempo reale, mentre le simulazioni tradizionali utilizzano solo dati statici o comunque collezionati in precedenza. Questo permette ai digital twin di riflettere accuratamente lo stato corrente del sistema e di gestirne i cambiamenti in tempo reale.
- *Comunicazione bidirezionale*: I digital twin consentono una comunicazione tra il mondo fisico e la replica digitale come indicato al punto precedente, ma anche di riflettere nel mondo reale le decisioni e le correzioni elaborate nel mondo virtuale.
- *Online vs Offline*: i DT, grazie al tempo reale e alla comunicazione bidirezionale, abilitano il miglioramento continuo; un digital twin può svolgere un'azione che evolve nel tempo, a differenza dei modelli di simulazione che non rimanendo "collegati" al mondo reale non possono coglierne l'evoluzione.
- *Capacità predittive*: a differenza dei sistemi di simulazione, i DT hanno funzioni predittive e capacità retroattive che si possono esercitare in tempo reale che consentono di ridurre i rischi di peggioramento della salute. Si calibrano dinamicamente ed evolvono nel tempo rispecchiando il sistema fisico, con l'obiettivo d'identificare preventivamente aree di rischio potenziale e suggerire interventi tempestivi, così da evitare il probabile peggioramento.
- *Riduzione dei costi*: i DT possono essere utilizzati per simulare parti di un organismo (o i flussi dinamici che rappresentano le funzioni di un certo apparato del corpo), per prevedere le reazioni a determinate sostanze, come anche nuovi farmaci, riducendo tempi e costi di sperimentazione ed anche di progettazione dei farmaci stessi.

- *Convalida virtuale*: i DT possono essere utilizzati per convalidare virtualmente le prestazioni di farmaci e di processi di cura, simulandone il comportamento effettivo.
- *Analisi di scenari*: i DT permettono di effettuare analisi di scenari ("what-if") riducendone i rischi, oltre che i costi, abilitando decisioni più informate<sup>(10-13)</sup>.

## Casi d'uso degli HDT: focus su diabetologia e cenni su varie aree terapeutiche

I DT sono strumenti estremamente versatili, capaci, attraverso modelli digitali, di replicare il funzionamento di qualsiasi sistema per cui siano disponibili sufficienti informazioni. Offrono un forte potenziale di trasformazione in tutte le aree della medicina, con nuove prospettive per diagnosi e trattamenti personalizzati.

### Diabetologia

La diabetologia rappresenta un campo terapeutico ideale per lo sviluppo di HDT, grazie alla presenza di dispositivi e sensori che generano una grande quantità di dati in tempo reale. Ad esempio, per ottimizzare l'erogazione di insulina, è cruciale disporre di algoritmi affidabili sviluppati su grandi quantità di dati che rappresentino fedelmente il comportamento di un flusso metabolico (non solo glicemico o dell'insulina) e le interazioni complesse con numerose altre variabili (attività fisica, alimentazione, stress, attività cardiaca, qualità e durata del sonno, stati infiammatori intercorrenti, assunzioni di farmaci, etc). Un digital twin di questo flusso è uno strumento potenzialmente rivoluzionario per migliorare il controllo glicemico, consentendo una simulazione molto realistica della complessità biologica e permettendo la personalizzazione delle terapie<sup>(14)</sup>.

Sono in atto anche sperimentazioni che utilizzano HDT dell'intero organismo per guidare i pazienti con suggerimenti dietetici personalizzati finalizzati al controllo metabolico. Il sistema integra dati multidimensionali provenienti da sensori non invasivi, utilizzando l'intelligenza artificiale e l'Internet delle Cose (IoT) mentre i consigli su stile di vita e alimentazione vengono forniti tramite un'applicazione mobile e supportati da coach specializzati, con un approccio olistico e personalizzato<sup>(15)</sup>.

Gli HDT, basandosi su una rappresentazione dei fattori che influenzano i flussi metabolici del rene possono, attraverso la cattura di dati in tempo reale, prevedere per i pazienti malati di diabete il rischio di progressione della malattia renale così da intervenire tempestivamente, rallentando i danni e la comparsa di complicanze<sup>(16)</sup>. Un altro esempio di ambito riguarda l'analisi dei dati provenienti da studi clinici su larga scala per identificare i fattori che influenzano la risposta ai trattamenti farmacologici.

### Cardiologia

Negli ultimi tre anni si è assistito ad una proliferazione di articoli scientifici che illustrano approcci e prototipi di HDT in molteplici aree terapeutiche. Solo per citare una limitatissima panoramica di esempi, in cardiologia, modelli digitali come il Living Heart di Dassault Systèmes simulano il flusso sanguigno e la meccanica del cuore, permettendo ai medici di testare virtualmente, prima di effettuarli, gli interventi di risincronizzazione cardiaca<sup>(17)</sup>. BioCardioLab ha sviluppato digital twins cardiaci che consentono di misurare grandezze fisiche come il wall shear stress (un indicatore prognostico relativo alla formazione di placche, ulcere o dissezioni) che non è direttamente misurabile con le tecnologie attuali, ma che può essere calcolato con precisione submillimetrica grazie al digital twins, migliorando la capacità di prevedere e trattare importanti patologie cardiovascolari<sup>(18)</sup>.

### Oncologia

In oncologia gli HDT sono già utilizzati per simulare il comportamento delle cellule tumorali e testare l'efficacia di trattamenti personalizzati, migliorando la precisione delle terapie oncologiche. Sono inoltre impiegati per ottimizzare l'immunoterapia, prevedendo come il sistema immunitario risponderà a diversi trattamenti e personalizzando le strategie terapeutiche<sup>(19,20)</sup>.

Anche la medicina di precisione può trarre grandi vantaggi dagli HDT per creare modelli personalizzati dei pazienti integrando dati genetici, clinici e di stile di vita<sup>(21)</sup>. In tal modo è possibile migliorare l'efficacia dei trattamenti e ridurre i rischi di effetti collaterali<sup>(22)</sup>.

### Pneumologia

Un altro esempio riguarda le malattie dell'apparato respiratorio, in cui gli HDT possono essere utilizzati

per simulare il funzionamento dei polmoni e ottimizzare le terapie di trattamento dell'asma o della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)<sup>(23,24)</sup>.

### Chirurgia

Infine, in chirurgia, i digital twins possono essere di estrema utilità nel pianificare interventi complessi, come quelli cardiovascolari, anticipando le complicazioni e ottimizzando la progettazione dei dispositivi medici<sup>(25)</sup>.

Sono solo alcuni esempi di come i modelli virtuali, ancora in una fase decisamente embrionale, stiano anticipando un enorme potenziale di trasformazione in ambito medico, facendo evolvere il concetto di assistenza da un approccio reattivo (e in forte criticità), a proattivo, migliorando la precisione diagnostica e ottimizzando la personalizzazione degli interventi di cura. In Appendice sono riportati alcuni esempi tratti dalla letteratura, di costruzione e applicazione di HDT in diabetologia (Tabella 1) e in altre aree terapeutiche (Tabella 2).

## Considerazioni per la pratica clinica

Nella progettazione di un HDT bisogna tenere conto di alcuni aspetti che vanno oltre l'uso corretto delle tecnologie discusse, fra cui:

- *La selezione dei pazienti*: è fondamentale identificare correttamente i pazienti che possono beneficiare maggiormente dell'uso di HDT, tenendo conto delle loro caratteristiche cliniche (età, tipo di diabete, comorbidità), del loro livello di alfabetizzazione digitale (capacità di utilizzare dispositivi tecnologici) e della loro motivazione a partecipare attivamente alla gestione della propria malattia<sup>(26)</sup>.
- *L'integrazione nei "flussi di lavoro"*: è importante che gli HDT siano integrati nei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) in essere, garantendo che tutti gli attori coinvolti nel percorso di cura abbiano gli strumenti, le competenze, il tempo e le risorse necessarie per utilizzare efficacemente questi nuovi strumenti. Per ricavarne tutto il potenziale è imprescindibile definire protocolli chiari e procedure che integrino gli HDT nei percorsi assistenziali, i quali dovranno, se necessario, essere riprogettati per accogliere la nuova realtà emergente della "Digital Health"<sup>(11)</sup>.

- *L'interpretazione dei risultati*: sarà necessario rispondere a nuove esigenze formative, per arricchire le competenze dei professionisti sanitari e far sì che siano in grado di comprendere i nuovi paradigmi di cura creati dagli HDT, padroneggiare gli strumenti che li compongono, interpretarne i dati e sfruttare le raccomandazioni fornite da questi nuovi “alleati virtuali” del medico. I medici dovranno essere in grado di valutare criticamente i risultati degli HDT, con l'obiettivo di migliorare concretamente, a 360°, la qualità dell'attività assistenziale.

## HDT in diabetologia e sostenibilità

### L'impronta ambientale della gestione del diabete

La gestione del diabete presenta un'impronta ambientale significativa che spesso rimane inosservata. I dispositivi medici monouso, come aghi, siringhe, penne per insulina, sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e set di infusione per microinfusori, generano un volume considerevole di rifiuti sanitari. Inoltre, il consumo energetico legato alla produzione e al mantenimento della catena del freddo per l'insulina, così come l'energia necessaria per alimentare i dispositivi elettronici, contribuisce ulteriormente all'impronta di carbonio complessiva. La frequente necessità di visite mediche e controlli ambulatoriali, spesso distanti dal domicilio del paziente, aggiunge un ulteriore strato di emissioni legate ai trasporti.<sup>(27)</sup>

### Il potenziale trasformativo degli HDT per una diabetologia più sostenibile

Gli HDT possono affermarsi anche quale soluzione promettente per mitigare l'impatto ambientale della gestione del diabete, favorendo un approccio più sostenibile e responsabile. Di seguito alcuni aspetti che riguardano il potenziale di miglioramento sulla sostenibilità ambientale:

- *Ottimizzazione delle risorse*: gli HDT consentono di simulare le risposte individuali ai trattamenti, integrando dati clinici, glicemici, stili di vita e altri parametri per simulare come il corpo risponde a diversi farmaci, dosaggi o cambiamenti nella dieta. Questo evita somministrazioni inutili o inefficaci, riducendo lo spreco di farmaci costosi. Inoltre, gli HDT possono migliorare la gestione

della terapia insulinica, riducendo il rischio di ipoglicemie e iperglicemie e, di conseguenza, ridurre i ricoveri ospedalieri e i trattamenti intensivi, con conseguente risparmio di risorse sanitarie, ma anche ottimizzare l'uso dell'insulina e degli altri farmaci. Inoltre, attraverso la manutenzione predittiva dei dispositivi, basata sull'analisi dei dati in tempo reale, sarà possibile prolungare la vita dei sensori e degli altri dispositivi coinvolti nella gestione del diabete, come per esempio i microinfusori, riducendo la frequenza di sostituzione e lo spreco di materiali. O ancora, gli HDT possono prevedere in modo puntuale il rischio di eventi critici, facilitando interventi precoci e mirati, che sono meno costosi e più sostenibili rispetto a trattamenti tardivi e complessi. Per quanto riguarda la possibilità di estendere la vita dei sensori, siccome l'HDT crea un modello virtuale personalizzato del paziente basato su dati glicemici storici e in tempo reale, questo permette di prevedere con maggiore precisione i livelli di glucosio e di adattare le calibrazioni del dispositivo di rilevazione, riducendo la necessità di interventi manuali frequenti. Inoltre, gli HDT aiutano a ridurre picchi e oscillazioni che possono compromettere la precisione e la durata del sensore stesso, col vantaggio di prolungarne l'efficacia operativa e di estenderne la vita utile.

- *Telemedicina e riduzione degli spostamenti*: l'integrazione degli HDT con piattaforme di telemedicina offre la possibilità di monitorare i pazienti a distanza, personalizzare i piani terapeutici e fornire supporto educativo senza la necessità di frequenti visite ambulatoriali. Questo si traduce in una diminuzione significativa delle emissioni legate ai trasporti, oltre a una riduzione dei costi e dei disagi per i pazienti.
- *Educazione e consapevolezza*: gli HDT possono svolgere un ruolo fondamentale nell'educare i pazienti sull'importanza di scelte terapeutiche sostenibili. Attraverso visualizzazioni interattive e feedback personalizzati, gli HDT possono rendere tangibile l'impatto ambientale delle diverse opzioni terapeutiche, incoraggiando i pazienti ad adottare comportamenti più responsabili e consapevoli.

## Intelligenza Artificiale e differenze di genere

L'integrazione delle differenze di genere nella ricerca medica è ancora lenta, ostacolata dalla scarsa

rappresentanza femminile negli studi clinici e dalla necessità di soluzioni specifiche per garantire equità. Sarà determinante, nella progettazione di HDT, utilizzare metriche di fairness – strumenti per mitigare bias algoritmici legati al genere – riducendo discriminazioni nei modelli AI<sup>(28)</sup>. Le diversità di genere a livello genetico, immunologico, anatomico, fisiologico e metabolico influenzano la suscettibilità a malattie, sintomi e progressione di patologie. Le donne presentano organi relativamente più piccoli, con differenze nelle proporzioni e nella struttura cellulare che modulano la funzionalità, mentre gli ormoni sessuali regolano sistemi cerebrali, immunitari, cardiovascolari e la risposta ai farmaci.

Il cuore è l'organo più analizzato con modelli predittivi differenziati per genere. Nonostante la ricchezza di studi sulle malattie cardiovascolari, pochi integrano analisi di genere. Recentemente, modelli dinamici come gli HDT hanno iniziato a incorporare dati di genere per sviluppare strategie preventive e terapeutiche personalizzate, sfruttando la capacità di collegare anatomia e risposta funzionale. Ad esempio, modelli computazionali basati su dati sperimentali (espressione genica ed effetti ormonali) hanno evidenziato differenze nell'elettrofisiologia cardiaca e nel rischio di torsione di punta (TdP), maggiormente rappresentato nel sesso femminile<sup>(29)</sup>. Studi dimostrano che modelli non differenziati per genere sottostimano costantemente il rischio di TdP nelle donne, sottolineando l'importanza di integrare il genere come variabile biologica nelle analisi predittive.

Modelli computazionali che comprendono un'anatomia ventricolare dettagliata dimostrano che l'esclusione di queste strutture endocardiche o delle differenze sessuali a livello cellulare (es. espressione di canali ionici e risposta agli ormoni sessuali) compromette l'accuratezza delle simulazioni elettrofisiologiche. Nelle geometrie femminili è stato osservato un prolungamento genere-specifico dell'intervallo QT (+15-20 ms) e del QRS (+8-12 ms), contrario alle tendenze cliniche generali, sottolineando la necessità di modelli gender-specifici quando si includono dettagli anatomici complessi<sup>(30)</sup>. Le differenze anatomiche sono sicuramente le più facili da incorporare poiché meglio definite grazie alle potenzialità dell'AI per l'imaging, mentre lo sforzo maggiore sarà rivolto alla raccolta e inclusione di dati di diversa natura (chimica, fisiologica, ormonale, etc), che rappresenta ancora un campo ampiamente inesplorato.

## Sfide e criticità vs opportunità

L'implementazione degli HDT nella gestione del diabete offre un ventaglio di opportunità senza precedenti per migliorare le cure erogate, ma presenta altresì diverse sfide e criticità, anche di tipo etico, che devono essere tenute in considerazione per realizzare appieno il potenziale di questi nuovi strumenti nonché per consentire di catturarne il valore e riversarlo nella pratica clinica.

### Sfide e criticità

- *Validazione clinica*: è necessario attuare una validazione clinica molto rigorosa degli HDT attraverso apposite sperimentazioni per valutarne l'efficacia e la sicurezza. In molti casi si dovrà considerare una valutazione multidimensionale, per bilanciare tutti gli impatti, in termini di esiti clinici e rischi potenziali, controindicazioni, effetti sulla qualità della vita e ricadute sui costi sanitari<sup>(31)</sup>.
- *Interoperabilità*: la raccolta e l'integrazione di dati provenienti da fonti diverse può essere complessa e sarà necessario fare in modo che i diversi sistemi possano comunicare e scambiare dati in modo, oltre che efficiente, anche sicuro, in base agli obiettivi e alla criticità degli HDT. Lo sviluppo continuo di strumenti e metodologie di raccolta dati non invasivi sarà fondamentale per migliorare l'accuratezza delle informazioni, soprattutto se utilizzati per monitorare la salute o calcolare rischi di complicanze in tempo reale.
- *Privacy e Sicurezza dei dati*: la protezione dei dati sensibili dei pazienti è fondamentale e richiede l'adozione di apposite misure di sicurezza e il rispetto delle normative sulla privacy. Sarà necessario garantire che i dati raccolti siano protetti da accessi non autorizzati e da violazioni della sicurezza<sup>(31)</sup>.
- *Equità e accessibilità*: bisognerà sviluppare soluzioni facili da usare e accessibili a tutte le tipologie di pazienti, anche quelli con risorse limitate. Sarà infatti importante garantire che gli HDT siano accessibili agli individui che ne avrebbero diritto, indipendentemente dal livello di alfabetizzazione digitale, dalla situazione socioeconomica e dall'etnia<sup>(31)</sup>.
- *Responsabilità e trasparenza*: è necessario definire chiaramente le responsabilità in caso di errori o risultati imprevisti, garantendo la trasparenza

degli algoritmi e dei processi decisionali (Explainable Artificial Intelligence: XAI). Bisognerà assicurare che i professionisti sanitari comprendano le logiche alla base del funzionamento degli HDT e su come vengono prese le decisioni<sup>(31)</sup>.

- *Bias algoritmici*: gli algoritmi di AI e ML possono essere soggetti a bias, che possono portare a risultati iniqui o discriminatori. È fondamentale identificare i possibili bias, sempre con tecniche di XAI, con l'obiettivo di mitigarli e garantire che gli HDT siano equi e imparziali. È necessario utilizzare dati di addestramento sufficientemente rappresentativi della popolazione e monitorare preventivamente i risultati degli HDT, così da intercettare preventivamente le eventuali distorsioni nei dati.
- *Diritti di proprietà*: sarà necessario definire responsabilità e diritti sugli HDT<sup>(31)</sup>.

### Opportunità

- *Miglioramento del controllo glicemico*: gli HDT possono aiutare i pazienti stessi a migliorare il controllo glicemico, fornendo feedback in tempo reale, raccomandazioni personalizzate sull'alimentazione e l'attività fisica, e un supporto per l'autogestione della malattia. Gli HDT possono anche essere utilizzati per ottimizzare la terapia insulinica, personalizzando le dosi e i tempi di somministrazione.
- *Medicina personalizzata e di precisione*: gli HDT offrono l'opportunità di una personalizzazione delle cure per il diabete, consentendo di ottimizzare i trattamenti, migliorare gli esiti clinici e ridurre rischi e gli effetti collaterali. Gli HDT possono integrare dati clinici, dati genomici, dati ambientali e dati sullo stile di vita per creare modelli predittivi personalizzati e raccomandazioni terapeutiche su misura.
- *Prevenzione delle complicanze*: gli HDT possono essere utilizzati per prevedere il rischio di complicanze micro e macro-vascolari tipiche della patologia diabetica, per la loro capacità di rendere più precoci e tempestivi gli interventi terapeutici, riducendo così il carico di malattia con un miglioramento della qualità di vita per i pazienti e, non ultimo, con un impatto positivo sui costi per il sistema sanitario.
- *Supporto decisionale per i professionisti sanitari*: gli HDT possono fornire ai professionisti sanitari informazioni dettagliate e personalizzate sui pazienti, supportando il processo decisionale clinico e migliorando la comunicazione paziente-medico. Gli HDT possono “sollevare” il medico da attività complesse, ma a minor valore aggiunto “umano”, supportandolo nell'identificazione delle situazioni che necessitano di un intervento tempestivo e nella determinazione delle azioni più opportune, attuate nel momento più adatto.
- *Accelerazione della ricerca clinica*: gli HDT potranno essere utilizzati per simulare trial clinici virtuali (“virtual arm”), accelerando lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie per il diabete e verificando, anche con dati real life, l'impatto sugli esiti di cura.
- *Sviluppo della Evidence Based Medicine (EBM) e dell'utilizzo di Real World Data (RWD)*: gli HDT possono svolgere un ruolo unico, determinante per catturare l'estrema complessità dei pazienti affetti da diabete. Le patologie metaboliche, in quanto malattie croniche con un'incidenza che aumenta con l'età della popolazione, sono spesso calate in un quadro pluripatologico e di comorbilità che nella real life risulta inevitabilmente più articolato e complesso rispetto alle modalità d'implementazione degli studi clinici. In questo ambito, gli HDT potrebbero rappresentare una risorsa indispensabile per far progredire la medicina, creando un ponte di estremo valore per far dialogare sperimentazione e real life.
- *Empowerment del paziente*: gli HDT possono coinvolgere attivamente i pazienti nella gestione della propria salute, aiutandoli a comprendere meglio la loro malattia e stimolando una partecipazione più attiva al processo di cura. Possono fornire loro elementi preziosi per prendere decisioni informate e consapevoli, con la possibilità di aumentare la motivazione degli individui nel migliorare il proprio stile di vita.
- *Ottimizzazione delle risorse sanitarie*: gli HDT possono contribuire a massimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie, aiutando a ottimizzare i percorsi di cura attraverso l'identificazione di traiettorie più efficienti, con una conseguente miglior distribuzione delle risorse. Gli HDT possono consentire l'identificazione precisa e puntuale di pazienti a maggior rischio che necessitano di una presenza più assidua del medico o di trattamenti più intensi e/o di una maggior personalizzazione. Questo può favorire una riduzione dei costi e, contemporaneamente, un miglioramento dell'efficienza, producendo un impatto positivo anche sulla qualità delle cure erogate.

## Competenze e soft skills: i nuovi profili professionali

Considerando le potenzialità, il rapido sviluppo e le opportunità dei nuovi strumenti digitali, possiamo ipotizzare un futuro altamente digitalizzato e tecnologicamente avanzato, dove la medicina sarà probabilmente ibridata con l'intelligenza artificiale, la bioingegneria e le neuroscienze. Le professioni sanitarie, ma soprattutto i medici, dovranno avere conoscenze e competenze multidisciplinari, orientate ai dati. Gli HDT saranno sempre più evoluti e, verosimilmente, ogni paziente potrebbe avere una sua versione digitale, costantemente aggiornata, per la prevenzione personalizzata. I sanitari lavoreranno con AI avanzate, coniugando esperienza e modelli predittivi sempre più performanti che permetteranno di personalizzare le terapie su dati in tempo reale.

In questo contesto di rapida evoluzione, sarà cruciale che le competenze dei professionisti sanitari si sviluppino in sinergia con le tecnologie emergenti, garantendo appropriatezza, etica e sicurezza nell'implementazione di DT e AI. Oltre alle competenze tecniche specifiche, i medici dovranno padroneggiare l'uso di strumenti AI, sviluppare pensiero critico, abilità nell'analisi e validazione dei dati per interpretarli in modo clinicamente rilevante. La collaborazione interdisciplinare sarà fondamentale, soprattutto con ingegneri e data scientist, con un ampliamento dalle competenze del medico, che dovranno includere anche gli aspetti legati alla tecnologia, così da garantire un uso equo e trasparente di sistemi sempre più interattivi e integrati nelle attività umane. Emergeranno nuovi profili medici specializzati nella progettazione e validazione di HDT, in grado lavorare in team di sviluppo di strumenti e modelli digitali, e capaci di valutare l'impatto etico e le implicazioni di cybersecurity.

## Conclusioni

Gli HDT rappresentano un'importante opportunità d'innovazione per la gestione del diabete, con la promessa di una medicina più personalizzata, predittiva, preventiva e partecipativa. Per sfruttare pienamente i benefici degli HDT è necessario un approccio multi-

disciplinare che coinvolga diabetologi, manager delle organizzazioni sanitarie, esperti di tecnologia (AI/ML, informatica, ingegneria), la politica (per una corretta allocazione di risorse), e, soprattutto, i pazienti stessi. Solo attraverso una stretta collaborazione e un impegno congiunto sarà possibile realizzare appieno il potenziale trasformativo degli HDT nella gestione del diabete, creare percorsi di cura più moderni e sostenibili, e migliorare la qualità di vita delle persone che convivono cronicamente con questa patologia.

### Messaggi chiave

- *Il potenziale trasformativo degli Health Digital Twins (HDT) nella gestione del diabete.*

Gli HDT rappresentano una replica virtuale dinamica del paziente, alimentata da dati in tempo reale (clinici, genomici, ambientali) e supportata da modelli predittivi avanzati. Consentono di simulare scenari complessi, prevedere l'evoluzione della malattia e personalizzare le cure, migliorando il controllo glicemico, prevenendo complicanze e ottimizzando la qualità della vita dei pazienti diabetici.

- *Le tecnologie abilitanti e le applicazioni pratiche degli HDT.*

Gli HDT si basano su tecnologie come IoT, cloud computing, intelligenza artificiale e machine learning. Questi strumenti permettono il monitoraggio remoto, la simulazione di trattamenti personalizzati e l'ottimizzazione dei processi sanitari. Applicazioni specifiche includono la previsione di esiti clinici, la riduzione delle sperimentazioni su volontari o animali e l'integrazione con dispositivi indossabili per una gestione sanitaria più tempestiva, proattiva ed efficiente.

- *Sfide etiche e necessità di un approccio multidisciplinare.*

Lo sviluppo degli HDT richiede la collaborazione di team multidisciplinari (medici, ingegneri, data scientist) per affrontare criticità etiche, come la protezione dei dati sensibili e la cybersecurity. È fondamentale garantire trasparenza, equità e appropriatezza nell'uso di questi strumenti, oltre a promuovere competenze specifiche nei professionisti sanitari per sfruttare appieno il potenziale degli HDT nella pratica clinica.

## Appendice

### Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambito diabetologico

TITOLO ARTICOLO	RIVISTA	SINTESI DELL'ARTICOLO	SINTESI DEI RISULTATI
Digital Twins in Type 1 Diabetes: A Systematic Review <sup>(32)</sup>	Journal of Diabetes Science and Technology (JDST) 2024	The literature was reviewed up to March 2024: 220 studies were identified, 37 duplicates were removed, and 173 were excluded after examination. In the end, 10 studies remained, and 8 of these were included in the analysis.	It was observed that the methodologies used in the eight studies do not represent complete virtual replicas and are not multi-scale. All focus on describing glucose-insulin metabolism with the goal of simulating glucose concentration in response to therapies, concentrating on a specific aspect without integrating other levels of detail or scales, such as molecular, cellular, or systemic levels.
The potential of the Medical Digital Twin in diabetes management: a review <sup>(33)</sup>	Frontiers in Medicine 2024	The systematic summary of the use of DTs and its potential applications in DM is less reported.	In this review, we summarized the key techniques of DTs, proposed the potentials of DTs in DM management from different aspects, and discussed the concerns of this novel technique in DM management.
Glucose Prediction with Long Short-Term Memory (LSTM) Models in Three Distinct Populations <sup>(34)</sup>	Engineering Proceedings 2024	CGM data can train deep learning models to predict blood glucose levels, but their applicability to non-diabetic populations, like prediabetics, is largely unexplored.	We developed LSTM glucose prediction models for type 1 diabetes (T1D), type 2 diabetes (T2D), and prediabetic (PRED) populations. The prediabetic model showed the best performance in predicting glucose levels across all test sets.
A digital twin model incorporating generalized metabolic fluxes to identify and predict chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus <sup>(16)</sup>	Nature npj Digital Medicine 2024	We have developed a digital twin-based CKD identification and prediction model that leverages generalized metabolic fluxes (GMF) for patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). GMF digital twins utilized basic clinical and physiological biomarkers as inputs for identification and prediction of CKD.	The GMF-based prediction model utilizing complete inputs is the standard implementation of our algorithm: HealthVector Diabetes®. We have established the GMF digital twin-based model as a robust clinical tool capable of predicting and stratifying the risk of future CKD within a 3-year time horizon.
Digital twins and artificial intelligence in metabolic disease research <sup>(35)</sup>	Trends in Endocrinology & Metabolism 2024	Case studies have demonstrated that personalized approaches that leverage digital twin technology hold promise for optimizing the management of diabetes by tailoring interventions to individual patients' needs and characteristics.	Mechanistic models of glucose-insulin dynamics have been developed in diabetes research, providing a solid foundation for developing digital twin representations of individual patients' metabolic processes.
Personalized Diabetes Management with Digital Twins: A Patient-Centric Knowledge Graph Approach <sup>(36)</sup>	Journal of Personalized Medicine (JPM) 2024	This study proposes a novel approach that leverages digital twins and personal health knowledge graphs (PHKGs) to revolutionize diabetes care. Our key contribution lies in developing a real-time, patient-centric digital twin framework built on PHKGs.	As a proof of concept, we have demonstrated the versatility of our digital twins by applying it to different use cases in diabetes management. These include predicting glucose levels, optimizing insulin dosage, providing personalized lifestyle recommendations, and visualizing health data.
Digital Twin for Diabetes Management Using System Dynamics Simulation - The Case of India <sup>(37)</sup>	In book: Computational Intelligence in Communications and Business Analytics 2025	Incorporating DT in diabetes management through System Dynamics simulation (SDS) opens an avenue for personalized healthcare, heralding a new chapter in chronic disease management.	An SDS enables the creation of a DT of policy scenarios. Supported by data, these DTs help make informed decisions, reducing the risk associated with policy implementation. The advent of DT for diabetes management through SDS presents a promising stride toward healthcare policy implementation. Through SDS, a DT for diabetes management is proposed for India.

segue Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambito diabetologico

A framework towards digital twins for type 2 diabetes <sup>(14)</sup>	Frontiers in Digital Health 2024	A digital twin is a virtual representation of a patient's disease, facilitating real-time monitoring, analysis, and simulation. This enables the prediction of disease progression, optimization of care delivery, and improvement of outcomes.	Our findings not only reaffirm known targetable disease components but also spotlight novel ones, unveiled through this integrated approach. The versatile components presented in this study can be incorporated into a digital twin system, enhancing our grasp of diseases and propelling the advancement of precision medicine.
One-year outcomes of a digital twin intervention for type 2 diabetes: a retrospective real-world study <sup>(38)</sup>	Nature Scientific Reports 2024	This retrospective observational study, building on prior research that demonstrated the efficacy of the Digital Twin (DT) Precision Treatment Program over shorter follow-up periods, aimed to examine glycemic control and reduced anti-diabetic medication use after one-year in a DT commercial program.	At one year, participants exhibited significant reductions in HbA1c, anti-diabetic medications, weight, and insulin resistance. Improvements in $\beta$ -cell function were also observed, along with better CGM metrics. These findings suggest that DT intervention could play a vital role in the future of T2D care.
ReplayBG: A Digital Twin-Based Methodology to Identify a Personalized Model From Type 1 Diabetes Data and Simulate Glucose Concentrations to Assess Alternative Therapies <sup>(39)</sup>	IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2023	Design and assessment of new therapies for type 1 diabetes (T1D) management can be greatly facilitated by in silico simulations. The ReplayBG simulation methodology here proposed allows "replaying" the scenario behind data already collected by simulating the glucose concentration obtained in response to alternative insulin/carbohydrate therapies and evaluate their efficacy leveraging the concept of digital twin.	ReplayBG simulates with high accuracy the effect of the considered insulin and carbohydrate treatment alterations, performing significantly better than state-of-art method in almost all considered situations.

### Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambiti non-diabetologici

TITOLO ARTICOLO	RIVISTA	SINTESI DELL'ARTICOLO	SINTESI DEI RISULTATI
Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective <sup>(40)</sup>	Nature npj Digital Medicine 2025	Digital twins (DTs) in precision medicine are increasingly viable, propelled by extensive data collection and advancements in artificial intelligence (AI), alongside traditional biomedical methodologies.	We argue that including mechanistic simulations that produce behavior based on explicitly defined biological hypotheses and multiscale mechanisms is beneficial. It enables the exploration of diverse therapeutic strategies and supports dynamic clinical decision-making through insights from network science, quantitative biology, and digital medicine.
Digital twins for health: a scoping review <sup>(41)</sup>	Nature npj Digital Medicine 2024	The concept of digital twin for health (DT4H) holds great promise to revolutionize the entire healthcare system, including management and delivery, disease treatment and prevention, and health well-being maintenance, ultimately improving human life.	This paper presents an overview of the current applications of DTs in healthcare, examines consortium research centers and their limitations, and surveys the current landscape of emerging research and development opportunities in healthcare.
The health digital twin to tackle cardiovascular disease - a review of an emerging interdisciplinary field <sup>(42)</sup>	Nature npj Digital Medicine 2022	Precision medicine in cardiovascular disease (CVD) offers the potential for improved patient phenotyping by integrating clinical, imaging, molecular, and other data to guide diagnosis and treatment. A promising approach is the digital twin concept, which creates a virtual patient model updated in real time to predict disease progression and optimize therapy. This study explores the digital twin concept, its defining principles, challenges as an emerging field, and potential applications in CVD through a systematic mapping review of peer-reviewed literature."	For CVD, digital twin research within industry and academia is recent, interdisciplinary, and established globally. Overall, the applications were numerical simulation models, although precursor models exist for the real-time cyber-physical system characteristic of a true digital twin.

segue Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambiti non-diabetologici

The Digital Twin: a Potential Solution for the Personalized Diagnosis and Treatment of Musculoskeletal System Diseases <sup>(43)</sup>	Bioengineering 2023	Musculoskeletal diseases require more research due to their high prevalence and disability rates. Changes in biomechanics are a key factor, but current methods lack personalized analysis. The digital twin concept, initially from engineering, has potential in medicine through image analysis and AI. It can advance personalized healthcare by guiding the design of tailored systems.	In this perspective article, we discuss the limitations of traditional biomechanical methods and the initial exploration of DT in musculoskeletal system diseases. We provide a new opinion that DT could be an effective solution for musculoskeletal system diseases in the future, which will help us analyze the real-time biomechanical properties of the musculoskeletal system and achieve personalized medicine.
Digital Twins for Multiple Sclerosis <sup>(44)</sup>	Frontiers in Immunology 2021	Individualized disease management is crucial for people with multiple sclerosis (pwMS) due to the complexity of this chronic condition. However, personalized strategies tailored to patient characteristics are not yet standard in everyday care. Digital twins could significantly advance the implementation of individualized MS management by leveraging real-time data to optimize care.”	We discuss the use of digital twins for MS as a revolutionary tool to improve diagnosis, monitoring and therapy refining patients’ well-being, saving economic costs, and enabling prevention of disease progression. Digital twins will help make precision medicine and patient-centered care a reality in everyday life.
Digital-Twin-Based Patient Evaluation during Stroke Rehabilitation <sup>(45)</sup>	ICCPS '23: Proceedings of the ACM/IEEE 14th International Conference on Cyber-Physical Systems	Stroke survivors can partially regain motor control through rehabilitation, which relies on repeated adaptations for long-term recovery. Customized rehabilitation tasks enhance effectiveness by increasing patient awareness and reducing compensatory behaviors, currently reliant on physiotherapist expertise. Rehabilitation robots can alleviate therapist workload and provide precise assessments of both short-term adaptation and long-term recovery.	Proposed framework uses a motor control model and dynamic digital twin for automated evaluation/task planning in robotic rehab. The twin tracks recovery, guides personalized plans (reducing uncertainty, enhancing adaptation), validated via human/simulation experiments.
The status quo and future prospects of digital twins for healthcare <sup>(46)</sup>	EngMedicine 2024	Digital twin technology plays a pivotal role in driving the digital transformation of healthcare services. This review provides a comprehensive overview of the applications of digital twins in the healthcare sector. We elucidate the concept and classification of digital twins for healthcare and provide a detailed account of their current applications in clinical diagnosis, treatment, and hospital operational management.	This review showcases the typical use of digital twins in clinical practice and scientific research. Additionally, the challenges faced by digital twin technology in data collection, model construction, ethics, and regulations were analyzed. Finally, the broad prospects of digital twins in promoting precision and personalization in healthcare are envisioned.
Home monitoring in asthma: towards digital twins <sup>(23)</sup>	Current Opinion in Pulmonary Medicine 2024	We highlight the recent advances in home monitoring of patients with asthma, and show that these advances converge towards the implementation of digital twin systems.	Advances in the internet of things, machine learning techniques and digital patient support tools for asthma are paving the way for a new era of research on digital twins in asthma.
Digital Twins Use in Plastic Surgery: A Systematic Review <sup>(47)</sup>	Journal of Clinical Medicine 2024	Digital twin technology, initially developed for engineering and manufacturing, has entered healthcare. In plastic surgery, digital twins (DTs) have the potential to enhance surgical precision, personalise treatment plans, and improve patient outcomes. This systematic review aims to explore the current use of DTs in plastic surgery and evaluate their effectiveness, challenges, and future potential.	Nine studies met the inclusion criteria, covering areas like breast reconstruction and microsurgery. Digital twins (DTs) improved surgical precision, reduced complications, and enhanced patient satisfaction in preoperative planning and intraoperative guidance. However, high costs and technical complexity were noted as challenges. Limited research exists on DTs in postoperative care and real-time monitoring.

segue Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambiti non-diabetologici

<p>Assessing the benefits of digital twins in neurosurgery: a systematic review<sup>(48)</sup></p>	<p>Neurosurgical Review 2024</p>	<p>This PRISMA-based systematic review evaluates the effectiveness of digital twins in neurosurgical management, analyzing randomized controlled trials and observational studies. Digital twins show potential in improving surgical precision, reducing complications, and enhancing patient outcomes across various stages of neurosurgery. Challenges include high costs, technical complexity, and limited research on postoperative care and real-time monitoring.</p>	<p>Overall, this systematic review shows that digital twin applications have the potential to be more effective than conventional neurosurgical approaches when applied to brain and spinal surgery. Moreover, the application of these novel technologies may also lead to fewer post-operative complications.</p>
<p>Immune digital twins for complex human pathologies: applications, limitations, and challenges</p>	<p>Nature npj Digital Medicine 2024</p>	<p>Many health conditions involve the immune system, so it is crucial to include its key features when designing medical digital twins. The immune response is complex and varies across diseases and patients, and its modelling requires the collective expertise of the clinical, immunology, and computational modelling communities. This review outlines the initial progress on immune digital twins and the various initiatives to facilitate communication between interdisciplinary communities.</p>	<p>This review highlights progress in immune digital twins, outlining design elements and clinical implementation needs. Proposed use cases focus on diseases with varied immune responses. Digital twins also aid in drug discovery, but challenges remain in integrating complex data and fostering collaboration to bring them into clinical practice.</p>
<p>Digital Twins for Managing Health Care Systems: Rapid Literature Review<sup>(49)</sup></p>	<p>JMIR Publications 2022</p>	<p>Although most digital twin (DT) applications for health care have emerged in precision medicine, DTs can potentially support the overall health care process. DTs (twinned systems, processes, and products) can be used to optimize flows, improve performance, improve health outcomes, and improve the experiences of patients, doctors, and other stakeholders with minimal risk.</p>	<p>The use of digital twins (DTs) in healthcare systems management is emerging, despite limited literature. DTs are increasingly used to enhance patient safety and well-being. Further studies should explore DTs' potential to address healthcare challenges and improve performance, incorporating human factors and ergonomics for better design and impact on patient and doctor experiences.</p>
<p>Building Digital Twins for Cardiovascular Health: From Principles to Clinical Impact<sup>(50)</sup></p>	<p>Journal of the American Heart Association 2024</p>	<p>Advances in cardiovascular care have been driven by breakthroughs in imaging, genomics, and monitoring. Digital twins offer a virtual model of patients, enabling real-time updates to predict disease and optimize treatment. By integrating data streams, digital twins improve personalized care through simulations of disease trajectories and outcomes. Verification and validation are essential to building trust and ensuring clinical applicability.</p>	<p>We present exemplars from the existing body of literature pertaining to mechanistic model development for cardiovascular dynamics and summarize existing technical challenges and opportunities pertaining to the foundation of a digital twin.</p>
<p>Digital Twins for Cancer — Not If, But When, How, and Why?<sup>(51)</sup></p>	<p>Cancer Data Science Pulse 2025</p>	<p>Digital twins use data and computational models to answer various questions, such as predicting cancer cell interactions, tumor responses to medication, and optimizing personalized radiation treatments. While current models have limitations, they provide valuable starting points for enhancing insights and decision-making.</p>	<p>Developing dynamic digital twins for cancer challenges traditional predictive models, which often lack accuracy for individual, evolving cases. Digital twins must be both personalized and adaptable over time to optimize cancer care. By leveraging real-time data and advanced simulations, they can improve treatment precision and outcomes, paving the way for a paradigm shift in personalized oncology.</p>

segue Articoli che descrivono casi d'uso degli HDT in ambiti non-diabetologici

Scientists Develop a 'Digital Twin' Model to Predict Cancer Treatment Responses <sup>(19)</sup>	The ASCO Posts 2024	Researchers have created a "digital twin" model constructed from the clinical and molecular profiles of patients with cancer that accurately predicted how a patient is likely to respond to a specific chemotherapy. The approach optimizes the treatment choice for patients using available clinical tests, according to the study authors.	Researchers used FarrSight®-Twin to create digital twins of cancer patients, integrating clinical and genomic data to simulate chemotherapy responses. This technology was applied across eight historical clinical trials for various cancers, enhancing personalized treatment planning.
---	---------------------	--	--

## Bibliografia

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium 2021.
- ITALIAN BAROMETER DIABETES REPORT 2024.
- Annali\_18\_12\_2024\_prot.pdf. Available from: [https://aem-medi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali\_2023-protetto.pdf] n.d., 2024.
- Stati Generali Sul Diabete 2024 n.d.
- Zuccarelli E. Digital twin in Sanità: quale futuro? DIGITAL HEALTHCARE 2023.
- Marino F. Generare le evidenze con i digital twins? Una nuova frontiera. About Pharma; 206, 2023.
- IBM. Che cos'è un gemello digitale? IBM Official Site n.d.;Topics.
- Sias A. Il Digital Twin come strumento di misurazione in ambito medico-sanitario. Misura / Dismisura | Measure / Out of Measure, FrancoAngeli srl https://doi.org/10.3280/oa-1180-c575, 2024.
- Zanotti L. Digital twin: cos'è, come funziona e vantaggi del modello del gemello digitale 2024.
- X-Platform. Qual è la differenza tra una simulazione e un digital twin? n.d.
- Fregola S. Digital Twin: definizioni e prospettive in ambito sanitario n.d.
- Ublique. Digital Twin vs Simulazione: differenze e applicazioni nel manufacturing 2021.
- Manca L. Digital twin, come e perché creare una copia digitale della realtà, 2020.
- Zhang Y, Qin G, Aguilar B, Rappaport N, Yurkovich JT, Pflieger L, et al. A framework towards digital twins for type 2 diabetes. Front Digit Health 6:1336050. https://doi.org/10.3389/fdgh.2024.1336050, 2024.
- Polifarma Next. I Digital Twins in Medicina n.d.
- Surian NU, Batagov A, Wu A, Lai WB, Sun Y, Bee YM, et al. A digital twin model incorporating generalized metabolic fluxes to identify and predict chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. Npj Digit Med 7:140. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01108-6, 2024.
- Dassault Systemes. The Living Heart Project n.d.
- Medical Excellence. TV. BioCardioLab: ecco come funziona la bioingegneria del cuore n.d.
- Stahlberg EA, Abdel-Rahman M, Aguilar B, Asadpoure A, Beckman RA, Borkon LL, et al. Exploring approaches for predictive cancer patient digital twins: opportunities for collaboration and innovation. Front Digit Health 4:1007784. https://doi.org/10.3389/fdgh.2022.1007784, 2022.
- Niarakis A, Laubenbacher R, An G, Ilan Y, Fisher J, Flobak Å, et al. Immune digital twins for complex human pathologies: applications, limitations, and challenges. Npj Syst Biol Appl 10:141. https://doi.org/10.1038/s41540-024-00450-5, 2024.
- D'Alessandri E. AI e gemello digitale per prevenzione e medicina di precisione 2024.
- Il nostro gemello digitale ci regalerà benessere e salute. Network 360 2021.
- Drummond D, Roukema J, Pijnenburg M. Home monitoring in asthma: towards digital twins. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2023;29:270–6. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000963.
- Gonsard A, Genet M, Drummond D. Digital twins for chronic lung diseases. Eur Respir Rev 33:240159. https://doi.org/10.1183/16000617.0159-2024, 2024.
- Galliano Sacchetto G. Le potenzialità del digital twin in sanità 2025.
- Pattaro AF. Digital Twins, verso una sanità predittiva e sicura 2024.
- The European House - Ambrosetti c. Sostenibilità e Innovazione nel diabete 2024.
- Boni B, Nesta F, Notaristefano M, Serafini G. Le tecnologie "Digital Twin" per una Sanità integrata e inclusiva, Luiss School of Government; s.d.
- Fogli Isepe A, Ni H, Zhu S, Zhang X, Coppini R, Yang P, et al. Sex Specific Classification of Drug Induced Torsade de Pointes Susceptibility Using Cardiac Simulations and Machine Learning. Clin Pharma and Therapeutics 110:380–91. https://doi.org/10.1002/cpt.2240, 2021.
- Gonzalez-Martin P, Sacco F, Butakoff C, Doste R, Bederian C, Gutierrez Espinosa De Los Monteros LK, et al. Ventricular anatomical complexity and sex differences impact predictions from electrophysiological computational models. PLoS ONE 18:e0263639. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263639, 2023.
- Stefanelli S. Digital twins: nuove frontiere giuridiche in medicina. Network 360, 2025.
- Cappon G, Facchinetti A. Digital Twins in Type 1 Diabetes: a Systematic Review. J Diabetes Sci Technol 19322968241262112. https://doi.org/10.1177/19322968241262112, 2024.
- Chu Y, Li S, Tang J, Wu H. The potential of the Medical Digital Twin in diabetes management: a review. Front Med 10:1178912. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1178912, 2023.
- Carvalho CF, Liang Z. Glucose Prediction with Long Short-Term Memory (LSTM) Models in Three Distinct Populations. ECSA-11, MDPI p. 87. https://doi.org/10.3390/ecsa-11-20513, 2024.

35. Mosquera-Lopez C, Jacobs PG. Digital twins and artificial intelligence in metabolic disease research. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 35:549–57. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.04.019>, 2024.
36. Sarani Rad F, Hendawi R, Yang X, Li J. Personalized Diabetes Management with Digital Twins: a Patient-Centric Knowledge Graph Approach. *JPM* 14:359. <https://doi.org/10.3390/jpm14040359>, 2024.
37. Mishra V, Koul S, Taylor IW. Digital Twin for Diabetes Management Using System Dynamics Simulation - The Case of India. In: Singh JP, Singh MP, Singh AK, Mukhopadhyay S, Mandal JK, Dutta P, editors. *Computational Intelligence in Communications and Business Analytics*, vol. 2366, Cham: Springer Nature Switzerland p. 305–13. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-81342-9\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-031-81342-9_24), 2025.
38. Shamanna P, Erukulapati RS, Shukla A, Shah L, Willis B, Thajudeen M, et al. One-year outcomes of a digital twin intervention for type 2 diabetes: a retrospective real-world study. *Sci Rep* 14:25478. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76584-7>, 2024.
39. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Favero SD, Facchinetti A. ReplayBG: a Digital Twin-Based Methodology to Identify a Personalized Model From Type 1 Diabetes Data and Simulate Glucose Concentrations to Assess Alternative Therapies. *IEEE Trans Biomed Eng* 70:3227–38. <https://doi.org/10.1109/TBME.2023.3286856>, 2023.
40. De Domenico M, Allegri L, Caldarelli G, d'Andrea V, Di Camillo B, Rocha LM, et al. Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. *Npj Digit Med* 8:37. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01402-3>, 2025.
41. Katsoulakis E, Wang Q, Wu H, Shahriyari L, Fletcher R, Liu J, et al. Digital twins for health: a scoping review. *Npj Digit Med* 2024;7:77. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01073-0>.
42. Coorey G, Figtree GA, Fletcher DF, Snelson VJ, Vernon ST, Winlaw D, et al. The health digital twin to tackle cardiovascular disease—a review of an emerging interdisciplinary field. *Npj Digit Med* 5:126. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00640-7>, 2022.
43. Sun T, Wang J, Suo M, Liu X, Huang H, Zhang J, et al. The Digital Twin: a Potential Solution for the Personalized Diagnosis and Treatment of Musculoskeletal System Diseases. *Bioengineering* 10:627. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10060627>, 2023.
44. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 12:669811. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669811>, 2021.
45. Chen Y, Wang W, Diao J, Wang D, Jian Z, Wang Y, et al. Digital-Twin-Based Patient Evaluation during Stroke Rehabilitation. *Proceedings of the ACM/IEEE 14th International Conference on Cyber-Physical Systems (with CPS-IoT Week 2023)*, San Antonio TX USA: ACM; p. 22–33. <https://doi.org/10.1145/3576841.3585923>, 2023.
46. Li T, Shen Y, Li Y, Zhang Y, Wu S. The status quo and future prospects of digital twins for healthcare. *EngMedicine* 1:100042. <https://doi.org/10.1016/j.engmed.2024.100042>, 2024.
47. Seth I, Lim B, Lu PYJ, Xie Y, Cuomo R, Ng SK-H, et al. Digital Twins Use in Plastic Surgery: a Systematic Review. *JCM* 13:7861. <https://doi.org/10.3390/jcm13247861>, 2024.
48. Chumanvej S, Chumanvej S, Tripathi S. Assessing the benefits of digital twins in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurg Rev* 47:52. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02260-5>, 2024.
49. Elkefi S, Asan O. Digital Twins for Managing Health Care Systems: Rapid Literature Review. *J Med Internet Res* 24:e37641. <https://doi.org/10.2196/37641>, 2022.
50. Sel K, Osman D, Zare F, Masoumi Shahrabak S, Brattain L, Hahn J, et al. Building Digital Twins for Cardiovascular Health: From Principles to Clinical Impact. *JAHA* 13:e031981. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031981>, 2024.
51. Eric Stahlberg. Digital Twins for Cancer—Not If, But When, How, and Why? NIH National Cancer Institute n.d.