

SIMPOSIO

I biomarcatori digitali: dalla valutazione del rischio alla medicina di precisione

Digital biomarkers: from risk assessment to precision medicine

Daniela Agrimi¹, Annalisa Giancaterini²

¹Ambulatorio di Endocrinologia, Distretto Socio-Sanitario 4 ASL Brindisi. Associazione Futuristi Italiani. ²Coordinatore board AMD Digital Health, Consigliere CdA Fondazione AMD.

Corresponding author: annalisa.giancaterini@gmail.com

Abstract

In recent years, medicine has undergone a profound transformation driven by the convergence of clinical science and digital innovation. At the heart of this shift are digital biomarkers – tools that allow for real-time observation, interpretation, and prediction of disease dynamics with unprecedented accuracy. These are not just data points, but continuous signals passively collected from individuals' daily lives, capable of capturing subtle physiological and behavioral changes often invisible to conventional medicine. This article explores the role of digital biomarkers in managing diabetes mellitus, with a focus on specific applications such as nocturnal hypoglycemia, diabetic foot, and retinopathy. It examines both technological advances – including wearables, predictive algorithms, and machine learning – and the ongoing challenges related to scientific validation, regulation, and ethics. The result is a nuanced and realistic perspective that presents digital biomarkers not as magic bullets, but as powerful tools to be carefully integrated into a new precision medicine paradigm.

KEY WORDS digital biomarkers; digital phenotyping; extended phenotype; digital footprints; disease phenotype.

Riassunto

Negli ultimi anni, la medicina ha assistito a una trasformazione profonda, guidata dalla convergenza tra scienza clinica e innovazione digitale. Al centro di questa evoluzione si collocano i biomarcatori digitali, strumenti che permettono di osservare, interpretare e anticipare l'andamento delle patologie con una precisione mai raggiunta prima. Non si tratta solo di dati: parliamo di segnali continui, raccolti in modo non invasivo dalla vita reale delle persone, capaci di cogliere sfumature fisiologiche e comportamentali che spesso sfuggono alla clinica tradizionale. Questo articolo esplora le potenzialità dei biomarcatori digitali nella gestione del diabete mellito, analizzando casi concreti come l'ipo-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Agrimi D, Giancaterini A. I biomarcatori digitali: dalla valutazione del rischio alla medicina di precisione. JAMD 28:113-127, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.1-2.11

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2025

Accepted June, 2025

Published June, 2025

Copyright © 2025 Giancaterini A. 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.

glicemia notturna, il piede diabetico e la retinopatia. Viene dato spazio sia ai progressi tecnologici – come wearable, algoritmi predittivi e machine learning – sia alle sfide ancora aperte sul piano della validazione scientifica, della regolamentazione e dell’etica. Il risultato è un quadro articolato e realistico, che propone i biomarcatori digitali non come soluzioni miracolose, ma come strumenti potenti da integrare con consapevolezza in un nuovo paradigma di medicina di precisione.

PAROLE CHIAVE biomarcatori digitali; fenotipizzazione digitale; fenotipo esteso; impronte digitali; fenotipo di malattia.

Introduzione

Negli ultimi decenni, il concetto di biomarcatore ha rivoluzionato la medicina clinica, contribuendo in modo decisivo alla diagnosi precoce, alla stratificazione del rischio e alla valutazione della risposta terapeutica. Tuttavia, i biomarcatori tradizionali – plasmatici, genomici, fisiologici – fotografano momenti puntuali e isolati della vita del paziente, raramente catturano la complessità delle malattie, soprattutto croniche.

La crescente digitalizzazione della vita quotidiana e della pratica clinica ha aperto la strada a una nuova generazione di biomarcatori: i biomarcatori digitali, ovvero misure oggettive e continue di segnali fisiologici, comportamentali e ambientali, raccolti attraverso dispositivi connessi, sensori indossabili, smartphone e piattaforme digitali.

Questa transizione dal laboratorio al mondo reale è al centro della trasformazione della medicina verso modelli più predittivi, preventivi, personalizzati e partecipativi (P4 medicine). Non si tratta solo di aggiungere nuovi strumenti alla clinica, ma di “cambiare il paradigma” con cui osserviamo la salute e la malattia: dal tempo puntuale all’*analisi dei pattern*, dal dato statico al *flusso continuo*, dal campione biologico al *comportamento quotidiano*.

I biomarcatori digitali permettono di rilevare segnali deboli ma precoci, integrando ciò che il paziente fa, sente e sperimenta nella sua vita reale – una prospettiva unica per cogliere l’insorgenza e la traiettoria delle patologie croniche, come per esempio il diabete mellito.

L’integrazione di questi nuovi strumenti nella pratica clinica richiede tuttavia un’attenta riflessione scientifica, metodologica e regolatoria: quali misure sono realmente clinicamente significative? Come

vanno validate? Come cambia il concetto stesso di “fenotipo di malattia”?

Questo lavoro si propone di fare il punto sullo stato dell’arte dei biomarcatori digitali, con un focus su alcune loro applicazioni nella gestione del diabete mellito, offrendo una visione prospettica sulle opportunità, sulle sfide e sugli sviluppi futuri di questo nuovo linguaggio della medicina digitale.

Cornice di contesto

I biomarcatori sono nati come strumenti a supporto dello sviluppo di nuovi farmaci, utili per valutare la risposta biologica a una molecola o la presenza di un effetto collaterale precoce. Tuttavia, con il passare degli anni, il loro impiego si è ampliato enormemente, fino a diventare parte integrante della pratica clinica quotidiana. Oggi sono utilizzati per stimare il rischio individuale, formulare diagnosi precoci e monitorare in modo personalizzato l’andamento delle terapie. In questa evoluzione si inserisce la medicina di precisione, che non mira più solo a curare una malattia, ma a intervenire nel momento giusto, con l’approccio giusto, sulla persona giusta.

In parallelo, la tecnologia ha compiuto passi da gigante. Smartphone, dispositivi indossabili, sensori ambientali e applicazioni di monitoraggio della salute sono diventati strumenti chiave per la personalizzazione degli interventi sanitari. Il monitoraggio continuo di parametri vitali e comportamentali nella vita quotidiana produce una quantità crescente di dati eterogenei e ad alta frequenza, tracciando un’impronta digitale unica per ogni individuo.

È qui che nasce il concetto di biomarcatore digitale: una misura oggettiva e continua, estratta dal comportamento, dall’ambiente o dalla fisiologia della persona attraverso l’uso di tecnologie digitali. Queste misure, se opportunamente validate, possono affiancarsi ai biomarcatori tradizionali per offrire una visione più completa del paziente, in tempo reale.

I dati digitali rispecchiano le cosiddette “5 V” dei Big Data: *volume* (numero elevato), *velocità* (sono raccolti rapidamente e continuamente), *varietà* (provengono da fonti diverse), *variabilità* (cambiano nel tempo) e *valore* (possono offrire insight clinici significativi)⁽¹⁾. La pandemia da COVID-19 ha accelerato ulteriormente questo processo, rendendo la digitalizzazione un’esigenza strutturale per i sistemi sanitari.

Il mercato globale delle tecnologie sanitarie digitali ha già superato i 160 miliardi di dollari nel 2022,

con una crescita annua stimata circa al 18% fino al 2030⁽²⁾. In modo ancora più specifico, il settore dei biomarcatori digitali si sta espandendo rapidamente, partendo da una base di circa 3 miliardi di dollari nel 2022, con una proiezione di crescita annuale superiore al 22%⁽³⁾.

Tale sviluppo non è solo economico ma anche concettuale: le tecnologie digitali stanno modificando il modo in cui raccogliamo, analizziamo e interpretiamo i dati clinici. Algoritmi di intelligenza artificiale, piattaforme cloud, machine learning e IoT (Internet of Things) stanno dando forma a un nuovo ecosistema della salute, in cui la persona diventa protagonista e ogni segnale può contribuire a migliorare la conoscenza e l'efficacia delle cure.

In questo scenario, i biomarcatori digitali rappresentano un ponte ideale tra tecnologia e clinica. Sono strumenti che aiutano a “vedere meglio” i pazienti, prima che si ammalino, che si aggravino o mentre stanno rispondendo a un trattamento. Sono destinati a diventare parte integrante dei percorsi di cura personalizzati, portando la medicina del futuro sempre più vicino al presente.

Biomarcatori

Definizione

Il termine biomarcatore è usato in senso lato per includere quasi tutte le misurazioni che riflettono un'interazione tra un sistema biologico e un agente ambientale, che può essere chimico, fisico o biologico⁽⁴⁾. Stante l'interesse iniziale verso le interazioni tra l'uomo e gli agenti chimici, i biomarcatori erano utilizzati per valutare l'esposizione (biomarcatore di esposizione), gli effetti (biomarcatore di effetto) e la suscettibilità (biomarcatore di suscettibilità) degli individui, indipendentemente che l'esposizione provenisse da fonti alimentari, ambientali o occupazionali.

I biomarcatori contribuiscono così a chiarire le relazioni causa-effetto e dose-effetto nella valutazione del rischio per la salute, nella diagnosi clinica e a scopo di monitoraggio.

Endpoint clinico

Per quanto i biomarcatori definiscano i processi biologici in termini oggettivi e quantificabili, essi non correlano necessariamente con il vissuto di malattia o il benessere della persona.

Gli *endpoint* clinici sono, invece, le variabili che riflettono o caratterizzano il modo in cui un soggetto in

uno studio o in una sperimentazione clinica si sente, funziona o sopravvive, dando una rappresentazione della salute e del benessere dal punto di vista della persona⁽⁵⁾.

Biomarcatori come *endpoint* surrogati

I biomarcatori sono considerati *endpoint* surrogati quando adottati come indicatori di esito negli studi clinici (*outcomes*), poiché agiscono come sostituti di *endpoint* clinicamente significativi.

Un biomarcatore è un fattore oggettivamente misurato e valutabile che rappresenta un processo biologico o patologico, o una risposta farmacologica a un intervento terapeutico, può includere caratteristiche molecolari, istologiche, radiografiche o fisiologiche ed essere utilizzato come marcatore surrogato di un *endpoint* clinico⁽⁵⁾.

I biomarcatori possono essere adottati nella valutazione dell'efficacia e/o della sicurezza di un trattamento medico, alcuni hanno una duplice funzione come la pressione arteriosa che stima sia l'efficacia sia la sicurezza. Non tutti i biomarcatori sono *endpoint* surrogati, né tutti sono destinati a esserlo. Gli *endpoint* surrogati sono un piccolo sottoinsieme di biomarcatori ben caratterizzati.

Un biomarcatore è rappresentativo di un *endpoint* surrogato se prevede il beneficio clinico in maniera ragionevolmente probabile, sulla base di prove epidemiologiche, terapeutiche, fisiopatologiche o di altro tipo, come l'acido ribonucleico messaggero dell'HIV, biomarcatore della carica virale, che stima la risposta alla terapia antiretrovirale. Un altro esempio è la riduzione dell'HbA1c, considerato *endpoint* surrogato convalidato per la valutazione del compenso glicemico e per la riduzione delle complicanze microvascolari associate al diabete mellito. Viene utilizzata anche come uno dei criteri per la valutazione di efficacia e per l'approvazione di farmaci destinati al trattamento del diabete mellito.

Il processo di collegamento di un *endpoint* surrogato a un *endpoint* clinico è definito *validazione*.

Nella primavera del 2015 il Joint Leadership Council di FDA-NIH ha condiviso lo studio Biomarkers, Endpoints, and other Tools (BEST), una pubblicazione che risponde alla necessità di armonizzare i termini utilizzati a scopo di ricerca e di sviluppo di tecnologie sanitarie, con particolare attenzione agli *endpoint* e ai biomarcatori⁽⁶⁾.

I biomarcatori sono stati distinti in due categorie: biomarcatori associati a malattia (biomarcatore di

suscettibilità/rischio, diagnostico, prognostico, di monitoraggio) e i biomarcatori farmaco correlati (biomarcatore predittivo, di farmacodinamica/risposta, di sicurezza).

Sono inoltre state individuate **sette tipologie** di biomarkers: biomarcatore diagnostico (*diagnostic biomarker*), di monitoraggio (*monitoring biomarker*), di risposta (*response biomarker*), predittivo (*predictive biomarker*), prognostico (*prognostic biomarker*), di sicurezza (*safety biomarker*), di suscettibilità/rischio (*susceptibility/risk biomarker*). Nella tabella 1 viene riportata la classificazione dei biomarcatori⁶.

Biomarcatori digitali

I biomarcatori digitali sono misure oggettive, quantificabili, fisiologiche e comportamentali raccolte

tramite dispositivi digitali portatili (p.e. smartphone, sensori), indossabili, impiantabili o ingeribili⁷.

I biomarcatori digitali sono emersi come un concetto nei domini medico e tecnologico, sebbene con una terminologia diversa nelle riviste accademiche. Nel campo medico, i biomarcatori digitali sono spesso indicati come biomarcatori di salute o malattia ottenuti tramite tecnologie sanitarie digitali. Nel campo tecnico, questi biomarcatori sono visti come indicatori basati sui dati raccolti da sensori, dispositivi indossabili e altre tecnologie digitali portatili che forniscono una valutazione dello stato di salute. Queste diverse terminologie e definizioni riflettono la natura interdisciplinare dei biomarcatori digitali con la loro applicazione in un ampio spettro di biomedicina che sottolinea l'importanza di avere concetti unificati per migliorare le comunicazioni e le collaborazio-

Tabella 1 | Biomarcatori: classificazione. Replicata da: BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools).⁶

	Definizione	Esempio
Biomarcatore diagnostico	Utilizzato per rilevare o confermare la presenza di una malattia o condizione di interesse o per identificare individui con un sottotipo della malattia	Glicemia o emoglobina A1c utilizzate per identificare i pazienti T2DM Velocità di filtrazione della filtrazione glomerulare utilizzata per identificare i pazienti con nefropatia
Biomarcatore di monitoraggio	Misurato ripetutamente nel tempo per valutare la progressione di una malattia o condizione clinica o la risposta ad un trattamento medico o all'esposizione ad un agente ambientale.	Rapporto internazionale normalizzato o tempo di protrombina utilizzati per valutare l'effetto anticoagulazione del warfarin Antigene prostatico specifico utilizzato per valutare i pazienti con cancro alla prostata
Biomarcatore di risposta - Farmacodinamico - Endpoint surrogato	Utilizzato per mostrare una risposta biologica, potenzialmente benefica o tossica, in una persona esposta a un trattamento medico o a un agente ambientale	La riduzione dell'emoglobina A1c è un endpoint surrogato convalidato per la riduzione delle complicanze microvascolari associate al diabete mellito ed è utilizzata come base per l'approvazione di farmaci destinati al trattamento del diabete mellito
Biomarcatore predittivo	Utilizzato per identificare gli individui che hanno maggiori probabilità rispetto a individui simili senza il biomarcatore di sperimentare un effetto favorevole o sfavorevole dall'esposizione a un trattamento medico o a un agente ambientale	Le mutazioni dei geni BReast CAncer 1 e 2 possono essere utilizzate come biomarcatori predittivi nella valutazione delle donne con carcinoma ovarico sensibile al platino, per identificare le pazienti che potrebbero rispondere agli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP)
Biomarcatore prognostico	Utilizzato per identificare la probabilità di un evento clinico, recidiva o progressione di malattia o della condizione medica di interesse.	Il volume totale del rene può essere utilizzato come biomarcatore prognostico per selezionare i pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante ad alto rischio di declino progressivo della funzione renale per l'inclusione in studi clinici di intervento
Biomarcatore di sicurezza	Misurato prima o dopo l'esposizione a un prodotto medico o a un agente ambientale per indicare la probabilità, la presenza o l'entità della tossicità come effetto avverso	Aminotransferasi epatiche e bilirubina utilizzate nella valutazione della potenziale epatotossicità Creatinina sierica utilizzata nella valutazione della potenziale nefrotossicità
Biomarcatore di suscettibilità/rischio	Indica il potenziale per lo sviluppo di una malattia o condizione medica in un individuo che attualmente non ha la malattia clinicamente evidente o la condizione medica.	Fattore V Leiden utilizzato per identificare individui con predisposizione a sviluppare trombosi venosa profonda Variazioni del gene dell'apolipoproteina E utilizzate per identificare gli individui con una predisposizione a sviluppare la malattia di Alzheimer

ni interdisciplinari in questo campo in evoluzione. Per quanto riguarda le prospettive normative, l'European Medicine Agency (EMA) ha affermato che il significato clinico dei biomarcatori digitali è stabilito dalla “relazione affidabile con un endpoint esistente e convalidato”, tracciando⁽⁸⁾ una linea netta con le valutazioni elettroniche degli esiti clinici (eCOA), il cui significato clinico è stabilito de novo. Secondo la terminologia dell'EMA, sia i biomarcatori digitali che l'eCOA derivano da “misure digitali” e possono essere utilizzati come “endpoint digitali”.

D'altro canto, il termine “biomarcatore digitale” non si trova nella bozza di guida della Food and Drug Administration (FDA) sulle “Tecnologie sanitarie digitali per l'acquisizione di dati da remoto nelle indagini cliniche”, che invece presenta gli eCOA come esempi di tecnologie sanitarie digitali⁽⁶⁾. La figura 1 contiene l'interpretazione semantica della terminologia utilizzata da EMA e FDA.

Tali strumenti generano dati, altamente indicativi e longitudinali, relativi al comportamento, all'ambiente e alla salute.

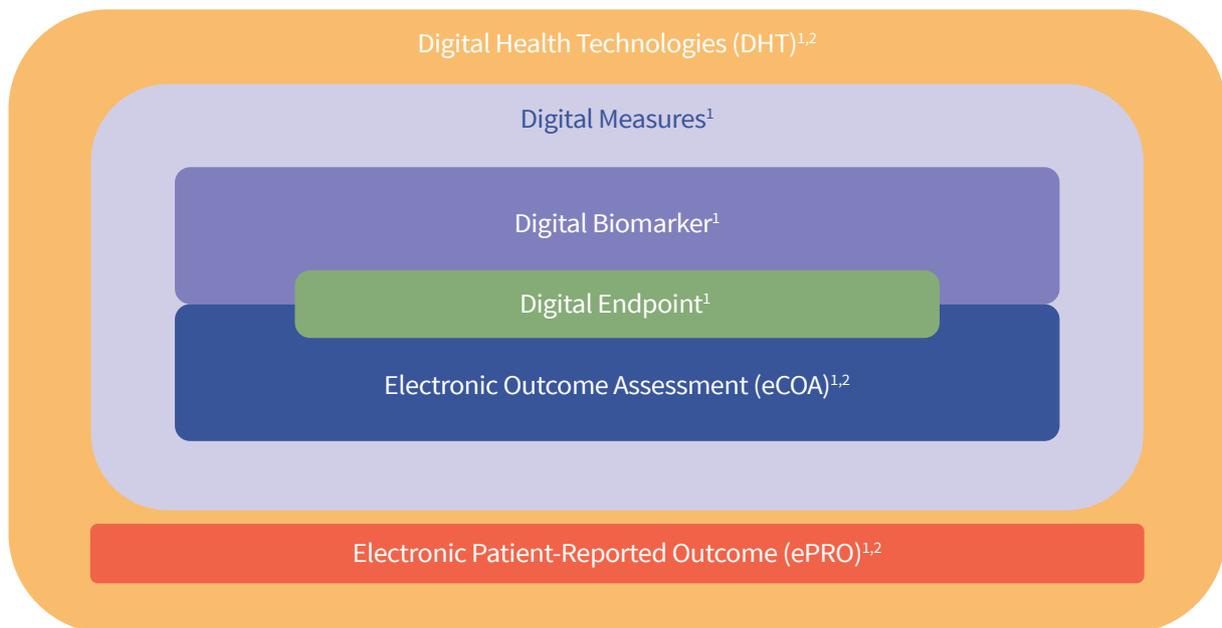
Il campo dei biomarcatori digitali è una frontiera in rapido sviluppo, strettamente connessa con un nuovo approccio alla valutazione del comportamento

degli utilizzatori di tecnologie: la fenotipizzazione digitale (*digital phenotyping*)⁽⁹⁾.

Fenotipo digitale: raccontare la malattia con nuovi linguaggi

Insel ha introdotto il concetto di *digital phenotyping* per descrivere la misurazione passiva di comportamenti e stati cognitivi tramite smartphone e sensori⁽⁶⁾. Questa misurazione è preziosa perché non solo coglie la malattia, ma racconta l'esperienza vissuta del paziente. Ad esempio, un paziente ansioso potrebbe scrivere messaggi più brevi, camminare meno e dormire peggio: tre segnali che, se letti insieme, forniscono quadri molto più completi di interpretazione precoce di alterazioni di comportamento o evoluzioni di patologie. È un'evoluzione della rappresentazione del fenotipo esteso (*extended phenotype*)⁽¹⁰⁾.

La nuova prospettiva è che i fenotipi non dovrebbero più essere limitati solo ai processi biologici, come la biosintesi delle proteine o la crescita dei tessuti, ma dovrebbero essere “estesi” per includere tutti gli effetti che un gene riceve nel suo ambiente dall'interno o dall'esterno del corpo del singolo organismo (teoria di Dawkins)⁽¹¹⁾.



¹ EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-qualification-digital-technology-based-methodologies-support-appraisal-medical_en.pdf

² FDA: <https://www.fda.gov/media/155022/download>

Figura 1 | Panoramica semantica della terminologia utilizzata da EMA e FDA.^{6,8}

Man mano che la tecnologia ad uso personale diventa sempre più integrata nelle vite delle persone, la teoria di Dawkins si amplia ulteriormente verso la nozione di fenotipo digitale (*digital phenotype*)⁽¹²⁾.

La crescita e l'evoluzione dei prodotti digitali e la loro applicazione alla salute supporta l'interpretazione del fenotipo esteso.

Attraverso i social media, i forum e le comunità online, le tecnologie indossabili e i dispositivi mobili, esiste un numero crescente di dati relativi alla salute che possono contribuire allo studio della salute/malattia umana.

Tali dati hanno un valore sostanziale al di là dell'esame fisico, dei valori di laboratorio e dei dati di imaging clinico, che rappresentano i nostri approcci tradizionali per caratterizzare un fenotipo di malattia (*disease phenotype*).

Se raccolti e analizzati in modo appropriato, questi dati hanno il potenziale per poter modificare radicalmente la conoscenza delle manifestazioni di malattia per l'intero spettro delle malattie croniche, dalla diagnosi al trattamento e alla gestione.

Attraverso la lente del fenotipo digitale si ri-definisce l'espressione della malattia in termini di esperienza vissuta della persona (*lived experience of individuals*), il che amplia molto la nostra capacità di classificare, comprendere e curare la malattia. La fenotipizzazione digitale viene testata da tempo in diverse aree in cui è necessaria una migliore misurazione del comportamento, come per esempio in psichiatria.

Impronte digitali

Il termine impronta digitale (*digital footprints*) è stato inizialmente introdotto per descrivere principalmente i dati derivanti dall'attività sull'Internet⁽¹³⁾ per poi includere nella definizione quelli relativi alle interazioni quotidiane con le nuove tecnologie come smartphone e altri dispositivi tecnologici⁽¹⁴⁾.

Le impronte digitali sono un prodotto secondario delle registrazioni e delle tracce delle interazioni quotidiane di quanti utilizzano (*internet users*) dispositivi mobili e/o tecnologie connesse all'Internet. Stante un accesso all'Internet sempre più ubiquitario, quasi 5,4 miliardi di individui (pari al 68% della popolazione mondiale) interagiscono con l'Internet⁽¹⁵⁾.

Le azioni di contatto comprendono una serie di attività quotidiane dall'accesso alle informazioni, alla

comunicazione, al mantenimento delle connessioni sociali, all'online banking e allo shopping⁽¹⁴⁾.

Lo sviluppo di sensori miniaturizzati e l'informatizzazione dei dati (*computing*) hanno fatto emergere un nuovo tipo di impronta digitale alimentata dagli utilizzatori di tecnologie (*technologies users*). Esse includono una varietà di dispositivi di uso quotidiano prevalentemente indossabili (*wearables*), adottati per il tracciamento di dati personali relativi alla forma fisica (*fitness*) e al benessere (*wellness*), spesso connessi a tecnologie capaci di raccogliere dati via internet o dall'ambiente circostante (*internet of things*).

Nuove popolazioni. Chi genera i biomarcatori digitali?

Se i biomarcatori tradizionali sono focalizzati sulla correlazione tra un marcatore biologico e una malattia, i marcatori digitali sono orientati ad una valutazione continua dei fattori che caratterizzano la malattia.

I biomarcatori digitali si avvalgono di una raccolta longitudinale e continua dei dati e della possibilità di elaborarli anche retrospettivamente per evidenziare situazioni cliniche critiche o rilevanti⁽¹⁶⁾ come in un *continuum* tra salute e malattia.

Non tutti i dati però sono uguali. I "self-tracker" (es. chi usa un contapassi), i professionisti (es. atleti) e i pazienti arruolati in trial clinici generano informazioni con livelli di affidabilità e completezza differenti⁽¹⁷⁾. Capire chi sta producendo i dati è essenziale per valutarne l'uso clinico. I trial clinici restano l'ambito ideale per la validazione, ma anche i dati spontanei possono offrire spunti preziosi.

Le popolazioni degli utilizzatori (*users*) possono essere indicativamente distinte in tre gruppi: occasionali, ingaggiati a scopo commerciale, partecipanti ad una sperimentazione clinica (Tabella 2).

Il primo gruppo (*occasional*) rientra nell'uso casuale non clinico dei biomarcatori digitali, comprende coloro che sono curiosi o collezionano dati per motivi di fitness o monitorano il proprio stato (*quantified self*). È costituito dal maggior numero di individui, ma con una minore quantità di dati affidabili, validati e coerenti ed è esposto a un rischio superiore di violazione dei dati (*data breach*).

Il secondo gruppo (*ingaggiati a scopo commerciale*) è costituito da utilizzatori di biomarcatori digitali elaborati con finalità commerciali,

Tabella 2 | Principali classi di utilizzatori di biomarcatori digitali.

Gruppo	Descrizione	Numerosità	Tipo di Dati	Rischi / Caratteristiche
Occasionali	Utilizzo casuale e non clinico per curiosità, fitness o monitoraggio personale ("quantified self")	Alta	Dati non sempre affidabili, coerenti o validati	Elevato rischio di violazione dei dati; bassa qualità e coerenza; utile per insight preliminari sulla popolazione generale
Ingaggiati a scopo commerciale	Atleti o individui che forniscono dati a società specializzate per analisi e miglioramento delle performance	Variabile, ma generalmente media	Dati di qualità media, raccolti con finalità pratiche	Rilevanza commerciale; maggiore qualità rispetto agli occasionali; potenziale di applicazione pratica
Partecipanti a una sperimentazione clinica	Utenti coinvolti in studi clinici regolamentati con medici, aziende farmaceutiche o medtech	Bassa	Dati di altissima qualità e coerenza (accuratezza, precisione...)	Dati non restituiti ai singoli; uso regolamentato; fondamentali per validazione scientifica e clinica dei biomarcatori digitali

come per gli atleti professionisti che raccolgono dati durante l'allenamento e li conferiscono ad aziende specializzate per ottenere risultati prestazionali. Ha una numerosità variabile ma, in genere, più piccola rispetto al primo gruppo di popolazione.

Il terzo gruppo (*partecipanti ad una sperimentazione clinica*) è costituito dagli utilizzatori di dispositivi e produttori di dati che collaborano con decisori clinici o normativi, medici, aziende farmaceutiche o di tecnologia medica (*medtech*). È una popolazione piccola ma ideale per la validazione dei biomarcatori digitali, per quanto nessuna informazione ritorna al singolo paziente. Il grado di sicurezza, coerenza e qualità dei dati (ovvero accuratezza, precisione, riproducibilità, calibrazione e tracciabilità) è il più elevato, attenendosi a rigorosi protocolli di ricerca e regole normative.

I tre gruppi di popolazione, per quanto differenti, possono fornire informazioni preziose relativamente al tipo di popolazione di riferimento e allo stato di salute (gruppi occasionali e commerciali) da implementare per la validazione dei biomarcatori (gruppo di studio normativo/clinico).

Nuovi endpoints

I sensori e i dispositivi personali (*personal devices*) consentono l'assunzione rapida e continua di informazioni su una persona che fornisce informazioni su misure complesse (*complex measures*) come lo stato

psicologico, il livello di esercizio, le capacità cognitive, i modelli alimentari, il movimento volontario e involontario (per esempio, il tremore)⁽⁹⁾.

Trattandosi di dati in gran parte derivati da nuove fonti (*new sources*) tra cui smartphone e dispositivi elettronici indossabili e facilitati da nuove tecnologie (*novel technologies*) che consentono lo streaming e l'archiviazione di dati complessi, gli standard per la valutazione dei biomarcatori digitali sono in corso di sviluppo. Sono però ancora necessari ulteriori studi per integrare i fenotipi digitali e i nuovi *endpoints* (*novel endpoints*) alle tradizionali misure di esito (*traditional outcome measures*).

Lo sviluppo di nuovi *endpoints* generati dalle tecnologie digitali utilizzate nei *trials* clinici ha un impatto positivo in termini di centralità del paziente (*patient centrality*), di efficacia (*efficacy*) e di efficienza (*efficiency*)⁽¹⁸⁾. Nella tabella 3 sono riassunti gli impatti positivi nello sviluppo di nuovi *endpoints* generati dalla tecnologia digitale utilizzata nelle sperimentazioni cliniche.

In definitiva, i biomarcatori digitali aprono misure completamente nuove di fenomeni già utilizzati nella pratica clinica.

L'attività complessiva registrata nel corso della giornata o una serie di picchi di attività sono la stima migliore per prevedere l'insorgenza di nuove malattie, sia come biomarcatore di rischio e/o suscettibilità (*risk/susceptibility biomarker*), sia di prognosi per coloro che hanno già una malattia (*prognostic biomarker*) sia di risposta al trattamento (*response biomarker*)⁽⁹⁾.

Tabella 3 | Impatti positivi nello sviluppo di nuovi endpoint generati dalla tecnologia digitale utilizzata nelle sperimentazioni cliniche. Modificata da¹⁸.

	Breve termine	Medio termine	Lungo termine
Centralità del paziente	Sviluppo di <i>endpoint</i> di alta qualità, incentrati sul paziente e derivati digitalmente	Maggiore utilizzo degli <i>endpoint</i> che contano per i pazienti negli studi clinici Riduzione il carico relativo alla partecipazione (paziente e <i>caregiver</i>) negli studi clinici Meno ostacoli alla partecipazione allo studio Studi più ampi, più inclusivi e più generalizzabili	Aumento degli studi clinici che forniscono informazioni più complete su come le terapie influenzano gli aspetti della malattia più rilevanti per i pazienti Aumento degli studi clinici che forniscono migliori informazioni per supportare indicazioni normative e di etichettatura, nonché le successive decisioni di rimborso. Aumento della partecipazione e della persistenza dei pazienti negli studi clinici attraverso lo sviluppo e la selezione di valutazioni che contano per i pazienti
Efficacia	Inclusione di <i>endpoint</i> derivati digitalmente nelle fasi iniziali del <i>trial</i> e nella sorveglianza post-commercializzazione	Indici di prevedibilità migliorati per l'avanzamento dagli studi di fase II a quelli di fase III. Maggiore efficienza della sorveglianza post-commercializzazione	Aumento del numero di trattamenti potenzialmente efficaci portati avanti per la sperimentazione negli studi di fase III, in particolare nelle aree terapeutiche ad alto rischio
Efficienza	Generazione di dati necessari ai committenti per la copertura finanziaria durante gli studi clinici	Prevenzione dei ritardi nelle decisioni di copertura, pagamento e utilizzo	Prevenzione dei ritardi nell'accesso dei pazienti alle terapie

Fenotipi digitali e complicanze croniche: alcuni focus clinici in diabetologia

Negli ultimi anni si è assistito a numerosi tentativi di affiancare e integrare i biomarcatori digitali alle tecnologie tradizionalmente già utilizzate (sensori) per migliorare l'identificazione precoce e la predizione di complicanze o peggioramento dello stato di salute, anche in assenza di una misurazione diretta. L'impiego di dispositivi indossabili (wearable), integrati con algoritmi di machine learning, consente oggi di rilevare con maggiore precisione le alterazioni fisiologiche compatibili e predittive per esempio degli episodi ipoglicemici soprattutto silenti. In questo articolo verranno presentati solo alcuni degli ambiti diabetologici in cui si sta sviluppando la ricerca sui biomarcatori digitali.

Biomarcatori digitali per la predizione precoce del diabete tipo 2. La diagnosi di diabete tipo 2 (T2DM) spesso arriva quando il danno d'organo è già in atto. Molti nostri pazienti esordiscono con una complicanza cardiovascolare o una neuropatia subclinica, segno che la disfunzione metabolica era attiva da anni. I criteri attuali (HbA1c, glicemia a digiuno, OGTT) sono marker quasi *tardivi* di una storia che inizia molto prima. In questo ambito possono inserirsi i biomarcatori digitali come strumenti di sorve-

glianza preventiva, particolarmente utili nei soggetti a rischio (familiarità, obesità, sindrome metabolica, sedentarietà). Le metriche estratte da wearable consumer-grade (es. Fitbit, Apple Watch), come il conteggio dei passi, la variabilità della frequenza cardiaca, la latenza del sonno o il VILPA (vigorous intermittent lifestyle physical activity)⁽¹⁹⁾, si sono rivelate correlate in modo indipendente allo sviluppo di T2DM. Ad esempio, in uno studio⁽²⁰⁾ su oltre 6.000 soggetti del programma All of Us, una media di attività fisica quotidiana inferiore a 7.000 passi si associava a un rischio quasi doppio di sviluppare diabete e mortalità per tutte le cause. Questi dati non sono ancora così solidi da poter essere integrati in Linee Guida o Raccomandazioni, ma mostrano che le alterazioni di alcuni parametri precedono quelle biochimiche, e possono essere intercettate in modo non invasivo, continuo e con un impatto potenzialmente trasformativo sullo screening di popolazione.

Ipoglicemia notturna: una minaccia silenziosa e le nuove opportunità offerte dai biomarcatori digitali. Nella pratica clinica quotidiana, l'utilizzo di dispositivi come i sistemi FGM (Flash Glucose Monitoring), CGM (Continuous Glucose Monitoring) e i microinfusori integrati ha rivoluzionato il monitoraggio glicemico, consentendo la raccolta continuativa di marcatori digitali relativi ai profili glicemici e alla gestione insulinica, attraverso l'identificazione di

pattern dinamici e predittivi. Tuttavia, la portata dei biomarcatori digitali in diabetologia non si esaurisce con la misurazione della glicemia: essi rappresentano un'estensione concettuale del monitoraggio fisiologico, permettendo l'acquisizione e l'interpretazione di segnali complessi, talora silenti, finalizzati all'anticipazione del rischio, alla stratificazione clinica e alla personalizzazione terapeutica.

Si assiste così a un cambiamento paradigmatico non solo tecnologico, ma clinico: dalla misurazione puntuale si evolve verso un'osservazione longitudinale, ecologica e contestuale del paziente nel proprio ambiente, con un grado di dettaglio mai raggiunto prima nella storia naturale della malattia diabetica.

I sistemi CGM e FGM, sebbene già fondamentali nella gestione quotidiana, acquistano ulteriore valore quando integrati con applicazioni mobili, dispositivi wearable e modelli predittivi avanzati. Un esempio emblematico è l'HRV (heart rate variability), rilevabile tramite smartwatch, che si configura come indicatore indiretto di ipoglicemia notturna, disfunzione autonoma o eventi intercorrenti infettivi. Anche la qualità del sonno, monitorata attraverso sensori da polso, è risultata significativamente correlata al controllo glicemico, con studi che evidenziano l'associazione tra latenza di addormentamento, frammentazione del sonno e maggiore variabilità glicemica. Analogamente, variazioni nei pattern di mobilità diurna possono suggerire peggioramenti clinici, infezioni, stati depressivi o deterioramento del controllo metabolico. Questi segnali, lungi dall'essere semplici surrogati dell'andamento glicemico, si configurano come elementi integrativi, in grado di arricchire la comprensione del vissuto del paziente e delle sue risposte terapeutiche. Essi offrono opportunità per interventi educativi mirati, ottimizzazione terapeutica e follow-up personalizzati.

Tra i parametri fisiologici più promettenti descritti in letteratura emergono:

- *variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e l'attivazione adrenergica*: durante l'ipoglicemia notturna si osserva una riduzione della componente a bassa frequenza (LF) della HRV, indicativa di uno squilibrio autonomo con prevalenza simpatica. In pazienti con diabete di tipo 1 ciò suggerisce una iperattivazione simpatica non accompagnata da un adeguato disimpegno vagale;^(21,22)
- *aumento della frequenza cardiaca notturna*: episodi ipoglicemici possono indurre tachicardia e

aritmie (bradicardia, battiti ectopici), incrementando il rischio cardiovascolare. In soggetti con diabete di tipo 2 e comorbidità cardiovascolari, è stata osservata una maggiore incidenza aritmica durante l'ipoglicemia rispetto ai periodi euglicemici;⁽²³⁾

- *movimenti involontari nel sonno*, rilevati da accelerometri, che aumentano durante le notti con ipoglicemia, insieme alla frequenza cardiaca e agli indici di stress fisiologico, specialmente nelle fasi iniziali del sonno;⁽²⁴⁾
- *micro-risvegli e alterazioni del sonno profondo*, che segnalano una risposta autonoma all'ipoglicemia, con riduzione della durata del sonno profondo e aumento dei micro-risvegli;⁽²⁵⁾
- *sudorazione cutanea*, quantificabile con sensori EDA (electrodermal activity): aumenta per effetto dell'attivazione simpatica sulle ghiandole sudoripare eccrine. Studi recenti dimostrano come l'EDA, in associazione a HRV e frequenza cardiaca (FC), permetta una rilevazione non invasiva dell'ipoglicemia attraverso dispositivi wearable.⁽²⁶⁾

Il Position Statement dell'EPMA ha recentemente sistematizzato i principali biomarcatori digitali impiegati nel diabete, analizzati alla luce della medicina predittiva, preventiva e personalizzata (3PM)⁽²⁷⁾.

Una particolare attenzione viene oggi rivolta ai biomarcatori digitali dell'ipoglicemia notturna, complicanza critica nei pazienti insulino-trattati, soprattutto in presenza di neuropatia autonoma o di ridotta consapevolezza ipoglicemica. Durante il sonno, la vigilanza fisiologica è attenuata, la risposta adrenergica può risultare compromessa e l'ipoglicemia può decorrere inosservata, aumentando il rischio di aritmie e morte improvvisa. È stato ipotizzato un legame tra ipoglicemia grave e "dead-in-bed syndrome", soprattutto nei giovani con diabete tipo 1, come suggerito dall'International Hypoglycaemia Study Group⁽²⁸⁾.

Sebbene i sistemi CGM e FGM costituiscano sempre oggi lo standard per la rilevazione dell'ipoglicemia notturna, essi presentano alcune criticità: ridotta accuratezza a valori glicemici molto bassi, soprattutto nelle prime 12 ore dal posizionamento⁽²⁹⁻³¹⁾, artefatti da compressione, specialmente notturni^(32,33), discrepanze tra valori rilevati e percezioni soggettive, come documentato nello studio Hypo-METRICS⁽³⁴⁾. L'ipoglicemia contribuisce significativamente alla frammentazione e alla peggior qualità soggettiva del sonno⁽³⁵⁾, anche se il 75% degli episodi notturni

è asintomatico⁽³⁶⁾. Nei pazienti con diabete di tipo 1 si osserva una ridotta soglia di risveglio e un incremento della profondità del sonno durante l'ipoglicemia^(37,38). La qualità soggettiva del sonno, valutata con scale specifiche, risulta significativamente peggiore dopo notti con episodi ipoglicemici. Inoltre, episodi prolungati (fino a 150 minuti) si associano a un deterioramento progressivo della qualità del sonno⁽²⁵⁾.

Da ciò emerge la necessità di un approccio olistico, integrando i segnali fisiologici dell'ipoglicemia, come le alterazioni della HRV rilevate tramite ECG, ai dati del CGM, al fine di migliorarne l'accuratezza diagnostica⁽³⁹⁾. In questo ambito, Olde Bekkink⁽⁴⁰⁾ ha dimostrato che dispositivi ECG indossabili possono identificare le modificazioni della FC e dell'HRV durante l'ipoglicemia notturna. È stato inoltre osservato un prolungamento dell'intervallo QT e una riduzione delle componenti HRV a bassa frequenza^(41,21). Uno studio di Ling⁽⁴²⁾ su bambini con diabete tipo 1 ha riportato una sensibilità del 78% e una specificità del 60% nel rilevare l'ipoglicemia tramite ECG notturno. Tuttavia, le principali limitazioni di questo metodo risiedono nella breve durata di utilizzo e nella scarsa praticità.

In prospettiva, gli smartwatch potrebbero rappresentare una soluzione accessibile, con sufficiente accuratezza per il rilevamento dei biomarcatori fisiologici. Lehmann⁽⁴³⁾ ha impiegato algoritmi di *machine learning* su dati di frequenza cardiaca, movimento e conduttanza cutanea (EDA) rilevati da dispositivi da polso, ottenendo un'area sotto la curva (AUROC) pari a $0,76 \pm 0,07$ in condizioni reali. Un ulteriore studio⁽⁴⁴⁾ ha mostrato che la combinazione dei dati di EDA e smartwatch può identificare episodi ipoglicemici durante la guida, con AUROC di $0,66 \pm 0,12$ per ipoglicemie lievi, gravi e per gli eventi totali. Nonostante questi risultati, l'accuratezza della rilevazione automatizzata dell'ipoglicemia notturna tramite smartwatch resta da confermare⁽²²⁾.

Infine, le interazioni tra ipoglicemia notturna e qualità del sonno assumono particolare rilevanza clinica. È noto infatti che la deprivazione o la frammentazione del sonno indotte da ipoglicemia compromettono la sensibilità insulinica, con impatto negativo sul controllo glicemico. Anche una singola notte di deprivazione parziale può ridurre sensibilmente la sensibilità insulinica nei pazienti con diabete tipo 1⁽⁴⁵⁾.

Nel loro insieme, questi dati rafforzano un messaggio chiave: i segnali fisiologici e comportamentali

rilevati mediante dispositivi di uso comune possono diventare veri e propri biomarcatori digitali, capaci di integrarsi nella gestione quotidiana della malattia e supportare attivamente la prevenzione delle ipoglicemie.

I biomarcatori digitali nei contesti clinici ad alta complessità: retinopatia diabetica, piede diabetico e neoplasia del pancreas

Retinopatia diabetica

La telemedicina oftalmica ha beneficiato in modo significativo dello sviluppo tecnologico. In particolare, nella diagnosi della retinopatia diabetica (RD), la combinazione tra acquisizione di immagini e Deep Learning (DL-sottoinsieme del machine Learning in cui gli algoritmi di reti neurali artificiali sono modellati per funzionare come il cervello umano, imparando da grandi quantità di dati) ha permesso la realizzazione di strumenti diagnostici automatizzati con prestazioni sovrapponibili a quelle dei valutatori umani e rappresenta una delle applicazioni più consolidate dei biomarcatori digitali. Questi sistemi automatizzati sono in grado di rilevare in modo accurato microaneurismi, essudati e neovascolarizzazioni, migliorando significativamente l'efficienza dello screening, soprattutto nei contesti con accesso limitato a specialisti in oftalmologia, con sensibilità e specificità comparabili a quelle dell'esame tradizionale⁽⁴⁶⁾.

Un esempio emblematico è IDx-DR, il primo sistema autonomo approvato dalla FDA nel 2018 per il rilevamento della RD iniziale senza la necessità di supervisione medica⁽⁴⁷⁾.

Numerosi studi hanno confermato l'affidabilità di questi sistemi automatizzati. Heydon et al⁽⁴⁸⁾ hanno mostrato l'elevata sensibilità di un sistema automatico nel selezionare immagini retiniche da programmi di screening nazionali, con standard di riferimento basati su valutatori umani. Inoltre, i modelli DL hanno dimostrato la capacità non solo di classificare le immagini retiniche, ma anche di prevedere il rischio di insorgenza futura di RD, ottimizzando così gli intervalli di screening^(49,50).

L'uso dell'Intelligenza Artificiale (IA) è oggi concepito secondo due modelli principali: sistemi semi-automatici, che affiancano il clinico, e sistemi completamente autonomi^(49,51).

Durante la pandemia di COVID-19, l'integrazione tra IA e telemedicina ha assunto un ruolo ancora più centrale. Le tecnologie di monitoraggio remoto, come l'OCT domiciliare associato ad analisi automatizzate basate su DL, hanno mostrato risultati promettenti nella gestione di patologie croniche come la degenerazione maculare legata all'età e l'edema maculare diabetico (DME), suggerendo un potenziale ampliamento all'ambito della RD^(52,53).

Anche i dispositivi mobili hanno contribuito in modo significativo a questa trasformazione. Applicazioni come Checkup Vision Assessment System, myVisiontrack™ e Alleye, già approvate dalla FDA, hanno dimostrato elevata affidabilità nel monitoraggio domiciliare della funzione visiva, migliorando l'aderenza al follow-up e potenzialmente anche gli esiti clinici nei pazienti con RD⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

In particolare, Faes et al. hanno riportato un valore predittivo positivo dell'80% e una specificità del 93,8% per il rilevamento della progressione della malattia con monitoraggio mobile⁽⁵⁷⁾.

Nonostante le promettenti applicazioni, permangono delle criticità. Tra queste, la cosiddetta "black box" degli algoritmi DL, la difficoltà di rilevare con precisione l'edema maculare diabetico senza l'integrazione con immagini OCT, e la mancanza di standard di reporting omogenei che limitano l'affidabilità delle valutazioni comparative^(49,58-60).

La popolazione pediatrica rappresenta un ulteriore ambito in espansione. L'uso di dispositivi smartphone per l'imaging del fondo oculare nei bambini con diabete si sta affermando come opzione valida e meno invasiva, capace di migliorare l'accesso allo screening in contesti a risorse limitate. I genitori hanno mostrato un alto livello di accettazione della telemedicina, mentre gli studi recenti suggeriscono anche una maggiore aderenza alle raccomandazioni di screening quando viene utilizzata IA autonoma associata a fundus con camera non midriatica⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

Piede diabetico: sensori intelligenti e monitoraggio predittivo

Tra le complicanze del diabete, il piede diabetico rappresenta forse il paradigma più eloquente per cogliere il potenziale clinico dei biomarcatori digitali. Le alterazioni dell'andatura, della postura e dell'equilibrio precedono spesso di molto la comparsa clinica delle lesioni ulcerative, rimanendo talvolta inosservate fino a manifestazioni avanzate e sintomatiche.

In tale ambito, le Inertial Measurement Units (IMU), dispositivi indossabili applicati su dorso del piede,

tibia o bacino, consentono la quantificazione oggettiva di parametri locomotori di rilevanza clinica come riduzione della lunghezza del passo, incremento della variabilità del cammino, alterazioni dell'oscillazione posturale in ortostatismo e prolungamento della latenza di inizio del passo (*initiation latency*). Studi condotti da Kang et al.⁽⁶⁴⁾ hanno evidenziato come tali metriche risultino altamente sensibili nel discriminare pazienti con piede diabetico rispetto a soggetti con diabete non complicato o individui sani. L'elemento distintivo di queste misurazioni risiede nella loro ripetibilità, oggettività, sostenibilità economica e possibilità di implementazione in contesti non ospedalieri, come l'ambiente domestico o ambulatoriale.

Parallelamente, sta emergendo l'interesse per l'utilizzo della termografia plantare come strumento di screening precoce. L'impiego di sensori termici a infrarossi permette di rilevare alterazioni della temperatura locale, le quali possono rappresentare indicatori precoci di infiammazione tissutale, spesso antecedenti l'evidenza clinica dell'ulcera.

In questa cornice si colloca l'adozione di dispositivi come il *Podometrics Mat*, un tappeto intelligente progettato per il monitoraggio domiciliare continuo della temperatura plantare. Tale sistema ha dimostrato la capacità di prevedere lo sviluppo di ulcere diabetiche con un anticipo medio di 37 giorni e una precisione predittiva del 97%⁽⁶⁵⁾. Va tuttavia rilevato che la specificità del sistema resta limitata (57%), suggerendo un'elevata incidenza di falsi positivi. Nonostante questa criticità, la tempestività del segnale e l'elevata accuratezza rendono il dispositivo promettente per il triage precoce di pazienti ad alto rischio e per l'attuazione di programmi di prevenzione strutturati e personalizzati.

Un ulteriore sviluppo tecnologico è rappresentato da *SmartSox*, una calza intelligente basata su fibra ottica sviluppata da Najafi et al.⁽⁶⁶⁾. Questo dispositivo consente il monitoraggio continuo di diversi biomarcatori digitali associati al rischio ulcerativo, tra cui pressione plantare, temperatura locale e ampiezza di movimento dell'alluce. I dati emersi dallo studio mostrano una concordanza soddisfacente con i gold standard clinici. Il principale vantaggio di questa tecnologia consiste nella sua fruibilità nella vita quotidiana, con la capacità di integrare simultaneamente molteplici predittori del rischio ulcerativo. Tuttavia, resta ancora da chiarire la reale capacità predittiva del sistema nel contesto clinico.

Infine, Abbott et al.⁽⁶⁷⁾ hanno sperimentato l'efficacia di un approccio combinato che unisce una soletta intelligente e uno smartwatch. Il sistema rileva pressioni plantari prolungate (superiori a 15 minuti) e invia notifiche al paziente in tempo reale. Tale intervento ha mostrato una riduzione del rischio di recidiva ulcerativa fino al 71%. Nonostante questi risultati incoraggianti, la limitata numerosità del campione e l'elevato tasso di abbandono dello studio ne condizionano la robustezza e la generalizzabilità delle conclusioni.

Tumore del pancreas

Il carcinoma pancreatico rappresenta una delle neoplasie più letali, spesso diagnosticata in fase avanzata a causa della mancanza di sintomi specifici e di biomarcatori sensibili per la diagnosi precoce. In questo ambito, l'integrazione di dati biologici con strumenti digitali sta aprendo nuove prospettive.

Recenti studi hanno dimostrato che il sequenziamento di nuova generazione applicato a campioni di succo pancreatico consente l'identificazione di mutazioni associate al tumore anche in fase preclinica⁽⁶⁸⁾.

Inoltre, l'analisi di microRNA e di DNA tumorale circolante (ctDNA) attraverso biopsie liquide digitalmente processate consente di monitorare in modo non invasivo la presenza e l'evoluzione della malattia⁽⁶⁹⁾.

Un'innovazione di particolare rilievo è rappresentata dal test PAC-MANN, che analizza l'attività proteolitica nel sangue come biomarcatore digitale precoce. I risultati preliminari indicano un'accuratezza diagnostica dell'85% nel rilevare il tumore pancreatico in stadi iniziali, aprendo nuove possibilità per lo screening in soggetti a rischio elevato⁽⁷⁰⁾.

Conclusioni

La medicina sta cambiando volto. Un cambiamento silenzioso, ma profondo, che avviene nella vita quotidiana delle persone. Camminiamo, dormiamo, ci muoviamo, e senza accorgercene, generiamo dati: passi, battiti, respiri, microsegnali del nostro equilibrio interiore. La sfida è riuscire a dare un senso clinico a queste tracce, trasformarle in strumenti affidabili per prevenire, diagnosticare e curare.

I biomarcatori digitali si collocano esattamente in questo spazio: tra la vita reale e l'evidenza scientifica. Offrono la possibilità di anticipare la malattia,

di intercettarla quando è ancora silente, e di seguire l'andamento del paziente in modo continuo. Nei casi di diabete, questo significa poter prevedere un'ipoglicemia notturna, monitorare i primi segni di neuropatia o rilevare alterazioni visive prima che diventino invalidanti.

Ma tutto questo richiede attenzione e rigore. Non basta raccogliere dati: serve interpretarli, validarli, proteggerli. Serve un'alleanza tra medici, ricercatori, ingegneri e pazienti. Perché ogni dato digitale è anche una storia personale, un frammento di vita che merita rispetto e attenzione.

In definitiva, i biomarcatori digitali non sostituiscono la medicina tradizionale: la arricchiscono, la completano, le danno una nuova voce. Una voce più vicina, più umana, più continua. Sta a noi ora ascoltarla e costruire, passo dopo passo, una medicina più attenta, più personalizzata, più giusta.

Messaggi chiave

- I biomarcatori digitali permettono di individuare segnali precoci di malattia, trasformando la medicina da reattiva a predittiva, in particolare nei soggetti a rischio di diabete tipo 2.
- Attraverso wearable e app, è possibile seguire in modo continuo e personalizzato l'andamento clinico del paziente, migliorando aderenza e precisione terapeutica.
- Il digital phenotyping estende il concetto di fenotipo oltre i dati biologici, includendo anche comportamenti, abitudini e ambiente quotidiano del paziente.
- La validazione clinica, la sicurezza dei dati e l'interoperabilità dei sistemi restano punti cruciali per l'integrazione efficace dei biomarcatori digitali nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Denny JC, Collins FS. Precision Medicine in 2030 – seven ways to transform healthcare. *Cell* 184(6):1415–1419. doi:10.1016/j.cell.2021.01.015, 2021.
2. Healthcare IT market size, share & trends analysis report by application (EHR, CPOE, Electronic Prescribing Systems, PACS, Lab Information Systems, Clinical Information Systems, Tele-healthcare), by Region and segment forecasts, 2023-2030. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/healthcare-it-market>.
3. Digital biomarkers market size, share & trends analysis report by type (wearable, mobile based applications, sensors), by cli-

- nical practice, by therapeutic area, by end-use, by region, and segment forecasts, 2023-2030. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/digital-biomarkers-market-report>.
4. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 155. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. World Health Organization Geneva, 1993.
 5. Biomarkers definitions working group, Bethesda, Md. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutic*. Volume 69, Number 3, 2001.
 6. FDA-NIH Biomarker working group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools). Resource. Last Updated: November 29, 2021.
 7. Dorsey ER. A digital journal for a digital era. *Digit Biomark* 1:1-3. doi:10.1159/000458512, 2017.
 8. Insel TR. Digital phenotyping. technology for a new science of behavior. *JAMA* 318(13):1215-1216. doi:10.1001/jama.2017.11295, 2017.
 9. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine* 243: 213-221. DOI:10.1177/1535370217750088, 2018.
 10. Schulz AW, Camacho MP. Extended phenotype, The T.K. Shackelford, V.A. Weekes-Shackelford (eds.), *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*. Doi:10.1007/978-3-319-16999-6_1877-1.
 11. Dawkins R. *The extended phenotype: the gene as the unit of selection*; Oxford: Oxford University Press, 1982.
 12. Jain SH, Powers BW, Hawkins JB, Brownstein JS. The digital phenotype. *Nat Biotechnol* 33(5):462-3. doi:10.1038/nbt.3223, 2015.
 13. Madden M, Fox S, Smith A, Vitak J. Digital Footprints. Online identity management and search in the age of transparency. Pew Internet & American Life Project. Embargoed until 4pm Eastern on 16 December, 2007.
 14. Bidargaddi N, Musiat P, Makinen V-P, Ermes M, Schrader G, Licinio J. Digital footprints: facilitating large-scale environmental psychiatric research in naturalistic settings through data from everyday technologies. *Molecular Psychiatry* 22,164-169. DOI:10.1038/mp.2016.224, 2017.
 15. World Internet Users and 2023 Population Stats. <https://www.internetworldstats.com/stats.htm>.
 16. Meister S, Deiters W, Becker S. Digital health and digital biomarkers – enabling value chains on health data. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2(1): 577-581. DOI 10.1515/cdbme-2016-0128, 2016.
 17. Babrak LM, Menetski J, Rebhan M, Nisato G, Zinggeler M, Brasier N, Baerenfaller K, Brenzikofer T, Baltzer LB, Vogler C, Gschwind L, Schneider C, Streiff F, Groenen PMA. Traditional and digital biomarkers: two worlds apart? *Digit Biomark* 3:92-102. DOI: 10.1159/000502000, 2019.
 18. Clinical Trials Transformation Initiative. Considerations for developing novel endpoints generated by digital technology for use in clinical trials. https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Novel_Endpoints_Recs.pdf.
 19. Stamatakis E, Ahmadi MN, Gill JMR, Thøgersen-Ntoumani C, Gibala MJ, Doherty A, Hamer M. Association of wearable device-measured vigorous intermittent lifestyle physical activity with mortality. *Nat Med* 28(12):2521-2529. doi:10.1038/s41591-022-02129-5, 2022.
 20. Master H, Annis J, Huang S, Beckman JA, Ratsimbazafy F, Marginean K, Carroll R, Natarajan K, Harrell FE, Roden DM, Harris P, Brittain EL. Association of step counts over time with the risk of chronic disease in the All of Us Research Program. *Nature Medicine* 28 (11):2301-2308. doi.org/10.1038/s41591-022-02012-w, 2022.
 21. Koivikko ML, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Kallio MA, Perkiömäki JS, Salmela PI, Airaksinen KE, Huikuri HV. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35(7):1585-90. doi:10.2337/dc11-2120, 2012.
 22. Mendez C, Kaykayoglu CA, Bähler T, Künzler J, Lizoain A, Rothenbühler M, Schmidt MH, Laimer M, Witthauer L. Toward detection of nocturnal hypoglycemia in people with diabetes using consumer-grade smartwatches and a machine learning approach. *J Diabetes Sci Technol* 25:19322968251319800. doi:10.1177/19322968251319800, 2025.
 23. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 63(5):1738-1747. doi.org/10.2337/db13-0468, 2014.
 24. Bachmann S, Hess M, Martin-Diener E, Denhaerynck K, Zumsteg U. Nocturnal hypoglycemia and physical activity in children with diabetes: new insights by continuous glucose monitoring and accelerometry. *Diabetes Care* 39(7):e95-6. doi: 10.2337/dc16-0411, 2016.
 25. Gardner D, Tan HC, Lim GH, Oo MZ, Xin X, Chandran SR. Relationship between CGM-derived nocturnal hypoglycemia and subjective sleep quality in people with type 1 diabetes. *Sci Rep* 13(1):20887. doi:10.1038/s41598-023-47351-x, 2023.
 26. Critchley H, Nagai Y. Electrodermal activity (EDA). In: Gellman MD Turner JR, eds. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer 666-669. doi:10.1007/978-1-4419-1005-9_13, 2013.
 27. Smokovski I, Steinle N, Behnke A, Bhaskar SMM, Grech G, Richter K, Niklewski G, Birkenbih C, Parini P, Andrews RJ, Bauchner H, Golubnitschaj O. Digital biomarkers: 3PM approach revolutionizing chronic disease management – EPMA 2024 position. *EPMA Journal* 15:149-162. doi.org/10.1007/s13167-024-00364-6, 2024.
 28. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(5):385-396. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2, 2019.
 29. Farrell CM, McNeilly AD, Hapca SM, McCrimmon RJ. Realtime continuous glucose monitoring during a hyperinsulinemic hypoglycemic clamp significantly underestimates the degree of hypoglycemia. *Diabetes Care* 43(10):e142-e143. doi:10.2337/dc20-0882, 2020.
 30. Rodbard D. Characterizing accuracy and precision of glucose sensors and meters. *J Diabetes Sci Technol* 8(5):980985. doi:10.1177/1932296814541810, 2014.
 31. Zijlstra E, Heise T, Nosek L, Heinemann L, Heckermann S. Continuous glucose monitoring: quality of hypoglycaemia detection. *Diabetes Obes Metab* 15(2):130-135. doi:10.1111/dom.12001, 2013.

32. Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical considerations on the use of continuous glucose monitoring in pediatrics and older adults and nonadjunctive use. *Diabetes Technol Ther* 19(S3):S13-S20. doi:10.1089/dia.2017.0034, 2017.
33. Facchinetti A. Continuous glucose monitoring sensors: past, present and future algorithmic challenges. *Sensors* 16:2093. doi:10.3390/s16122093, 2016.
34. Divilly P, Martine-Edith G, Zaremba N, et al. Relationship between sensor-detected hypoglycemia and patient-reported hypoglycemia in people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: the hypo-METRICS study. *Diabetes Care* 47:1769-1777. doi:10.2337/dc23-2332, 2024.
35. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J. Med. Econ* 15,77-86, 2012.
36. Henriksen MM, Andersen HU, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjerggaard U. Asymptomatic hypoglycaemia in Type 1 diabetes: incidence and risk factors. *Diabetic Med* 36,62-69, 2019.
37. Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 52,1195-1203, 2003.
38. Salah NY, Abido AY, Rashed HR. Relationship of glycaemic derangement using continuous glucose monitoring system with sleep pattern among children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 37, e3407, 2021.
39. Cichosz SL, Frystyk J, Hejlesen OK, Tarnow L, Fleischer J. A novel algorithm for prediction and detection of hypoglycemia based on continuous glucose monitoring and heart rate variability in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 8(4):731-737. doi:10.1177/1932296814528838, 2014.
40. Olde Bekkink M, Koeneman M, de Galan BE, Bredie SJ. Early detection of hypoglycemia in type 1 diabetes using heart rate variability measured by a wearable device. *Diabetes Care* 42(4):689-692. doi:10.2337/dc18-1843, 2019.
41. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 47(2):312-315. doi:10.1007/s00125-0031292-4, 2004.
42. Ling SH, San PP, Nguyen HT. Non-invasive hypoglycemia monitoring system using extreme learning machine for Type 1 diabetes. *ISA Trans* 64:440-446. doi:10.1016/j.isatra.2016.05.008, 2016.
43. Lehmann V, Föll S, Maritsch M, et al. Noninvasive hypoglycemia detection in people with diabetes using smartwatch data. *Diabetes Care* 46:993-997. doi:10.2337/dc22-2290, 2023.
44. Maritsch M, Föll S, Lehmann V, et al. Smartwatches for non-invasive hypoglycaemia detection during cognitive and psychomotor stress. *Diabetes Obes Metab* 26(3):1133-1136. doi:10.1111/dom.15402, 2024.
45. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers G-J, van Kralingen K, Hoogma RPLM, Corssmit EPM, Romijn JA. Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33(7):1573-7. doi: 10.2337/dc09-2317, 2010.
46. Vujosevic S, Limoli C, Luzi L, Nucci P. Digital innovations for retinal care in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 59(12):1521-1530. doi:10.1007/s00592-022-01941-9, 2022.
47. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 1:39. doi:10.1038/s41746-018-0040-6, 2018.
48. Heydon P, Egan C, Bolter L, Chambers R, Anderson J, Aldington S, Stratton IM, Scanlon PH, Webster L, Mann S, du Chemin A, Owen CG, Tufail A, Rudnicka AR. Prospective evaluation of an artificial intelligence-enabled algorithm for automated diabetic retinopathy screening of 30,000 patients. *BJO* 105(5):723-728. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316594, 2021.
49. Nielsen KB, Lautrup ML, Andersen JKH, Savarimuthu TR, Grauslund J. Deep learning-based algorithms in screening of diabetic retinopathy: a systematic review of diagnostic performance. *Ophthalmol Retina* 3(4):294-304. doi:10.1016/j.oret.2018.10.014, 2019.
50. Bora A, Balasubramanian S, Babenko B, Virmani S, Venugopalan S, Mitani A, de Oliveira Marinho G, Cuadros J, Ruamviboonsuk P, Corrado GS, Peng L, Webster DR, Varadarajan AV, Hammel N, Liu Y, Bavishi P et al. Predicting the risk of developing diabetic retinopathy using deep learning. *Lancet Digit Health* 3(1):e10-e19. doi:10.1016/S2589-7500(20)30250-8, 2021.
51. Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, et al. Deep learning in ophthalmology: the technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 72:100759. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.04.003, 2019.
52. Keenan TDL, Goldstein M, Goldenberg D, Zur D, Shulman S, Loewenstein A. Prospective, longitudinal pilot study: daily self-imaging with patient-operated home OCT in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci* 1:2. doi:10.1016/j.xops.2021.100034, 2021.
53. Maloca P, Hasler PW, Barthelmes D, et al. Safety and feasibility of a novel sparse optical coherence tomography device for patient-delivered retina home monitoring. *Trans Vis Sci Technol* 7(4):8. doi:10.1167/tvst.7.4.8, 2018.
54. Khurana RN, Hoang C, Khanani AM, Steklov N, Singerman LJ. A smart mobile application to monitor visual function in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration: the CLEAR study. *AJO* 227:222-230. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.033, 2021.
55. Kaiser PK, Wang YZ, He YG, Weisberger A, Wolf S, Smith CH. Feasibility of a novel remote daily monitoring system for age-related macular degeneration using mobile handheld devices: results of a pilot study. *Retina* 33(9):1863-1870. doi:10.1097/IAE.0b013e3182899258, 2013.
56. Schmid MK, Faes L, Bachmann LM, Thiel MA. Accuracy of a self-monitoring test for identification and monitoring of age-related macular degeneration: a diagnostic case-control study. *Open J Ophthalmol* 12(1):19. doi: 10.2174/1874364101812010019, 2018.
57. Faes L, Islam M, Bachmann LM, Lienhard KR, Schmid MK, Sim DA. False alarms and the positive predictive value of smartphone-based hyperacuity home monitoring for the progression of macular disease: a prospective cohort study. *Eye* 35(11):3035-3040. doi:10.1038/s41433-020-01356-2, 2021.
58. Tang F, Luenam P, Ran AR, et al. Detection of diabetic retinopathy from ultra-widefield scanning laser ophthalmoscope images: a multicenter deep learning analysis. *Ophthalmol Retina* 5(11):1097-1106. doi:10.1016/j.oret.2021.01.013, 2021.
59. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other com-

- lications of diabetes: implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 21(3):467–478. doi:10.1111/dom.13550, 2018.
60. Gunasekeran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Curr Opin Ophthalmol* 31(5):357–365. doi:10.1097/ICU.0000000000000693, 2020.
61. Stewart C, Coffey-Sandoval J, Reid MW, Ho TC, Lee TC, Nallasamy S. Reliability of telemedicine for real-time paediatric ophthalmology consultations. *BJO* 15:318385. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318385, 2021.
62. Strul S, Zheng Y, Gangaputra S, et al. Pediatric diabetic retinopathy telescreening. *JAAPOS* 24(1):10.e1–10.e5. doi:10.1016/j.jaapos.2019.10.010, 2020.
63. Patel TP, Kim TN, Yu G, et al. Smartphone-based, rapid, wide-field fundus photography for diagnosis of pediatric retinal diseases. *TVST* 8(3):29–29. doi:10.1167/tvst.8.3.29, 2019.
64. Kang GE, Stout A, Waldon K, Kang S, Killeen AI, Crisologo PA, Siah M, Jupiter D, Najafi B, Vaziri A, Lavery LA. Digital Biomarkers of gait and balance in diabetic foot, measurable by wearable inertial measurement units: a mini review. *Sensors (Basel)* 22(23):9278. doi:10.3390/s22239278, 2022.
65. Frykberg RG, Gordon IL, Reyzelman AM, Cazzell SM, Fitzgerald RH, Rothenberg GM, Bloom JD, Petersen BJ, Linders DR, Nouvong A, Najafi B. Feasibility and efficacy of a smart mat technology to predict development of diabetic plantar ulcers. *Diabetes Care* 40(7):973–980. doi:10.2337/dc16-2294, 2017.
66. Najafi B, Mohseni H, Grewal GS, Talal TK, Menzies RA, Armstrong DG. An optical-fiber-based smart textile (Smart Socks) to manage biomechanical risk factors associated with diabetic foot amputation. *J. Diabetes Sci. Technol* 11, 668–677. doi:10.1177/1932296817709022, 2017.
67. Abbott CA, Chatwin KE, Foden P, Hasan AN, Sange C, Rajbhandari SM, Reddy P, Vileikyte L, Bowling FL, Boulton AJM, Reeves ND. Innovative intelligent insole system reduces diabetic foot ulcer recurrence at plantar sites: a prospective, randomised, proof-of-concept study. *Lancet Digit Health* 1(6):e308–e318. doi:10.1016/S2589-7500(19)30128-1, 2019.
68. Young MR, Wagner PD, Ghosh S, Rinaudo JA, Baker SG, Zaret KS, Goggins M, Srivastava S. Validation of biomarkers for early detection of pancreatic cancer: summary of the alliance of pancreatic cancer consortia for biomarkers for early detection workshop. *Pancreas* 47(2):135–141. doi:10.1097/MPA.0000000000000973, 2018.
69. Vitale F, Zileri Dal Verme L, Paratore M, Negri M, Nista EC, Ainora ME, Esposito G, Mignini I, Borriello R, Galasso L, Alfieri S, Gasbarrini A, Zocco MA, Nicoletti A. The past, present, and future of biomarkers for the early diagnosis of pancreatic cancer. *Biomedicines* 12(12):2840. doi:10.3390/biomedicines12122840, 2024.
70. Montoya Mira JL, Quentel A, Patel RK, Keith D, Sousa M, Minnier J, Kingston BR, David L, Esener SC, Sears RC, Lopez CD, Sheppard BC, Demirci U, Wong MH, Fischer JM. Early detection of pancreatic cancer by a high-throughput protease-activated nanosensor assay. *Sci Transl Med* 17(785):eadq3110. doi:10.1126/scitranslmed.adq3110, 2025.