

**II SESSIONE • Cosa abbiamo in
alternativa ai sistemi AID**

Insuline intelligenti o intelligenza artificiale

Andrea Laurenzi



UniSR
Università Vita-Salute
San Raffaele



INNOVAZIONE TECNOLOGICA
E SOSTENIBILITÀ NELLA GESTIONE
DEL DIABETE MELLITO

7-8 NOVEMBRE 2025

DOSSOBUONO DI VILLAFRANCA (VR)

Hotel Veronesi La Torre

Il Dr. ANDREA LAURENZI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Abbott
- Medtronic
- Movì
- Theras

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Agenda

- Insuline intelligenti
 - Ad azione rapida
 - Ad azione basale
 - Insulina glucosio-sensibile
- Applicazioni della AI nella cura del diabete
 - Machine learning
 - Deep Learning

Definizione

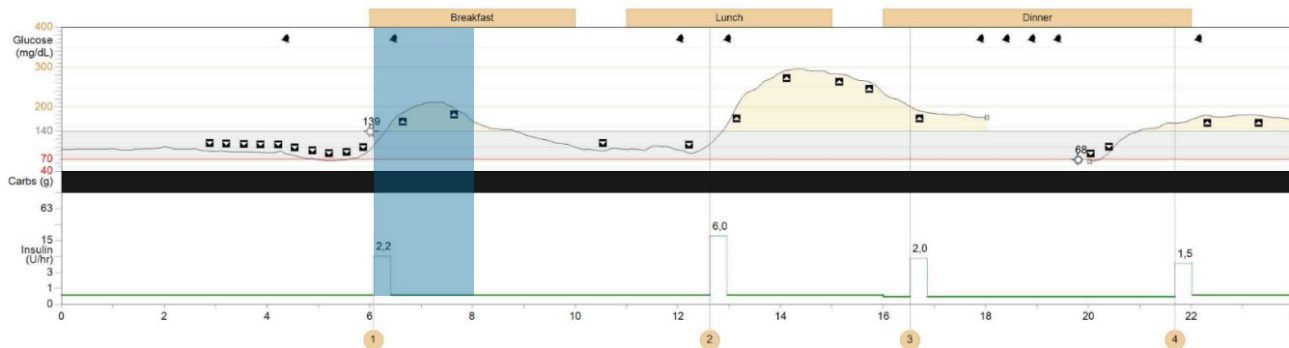
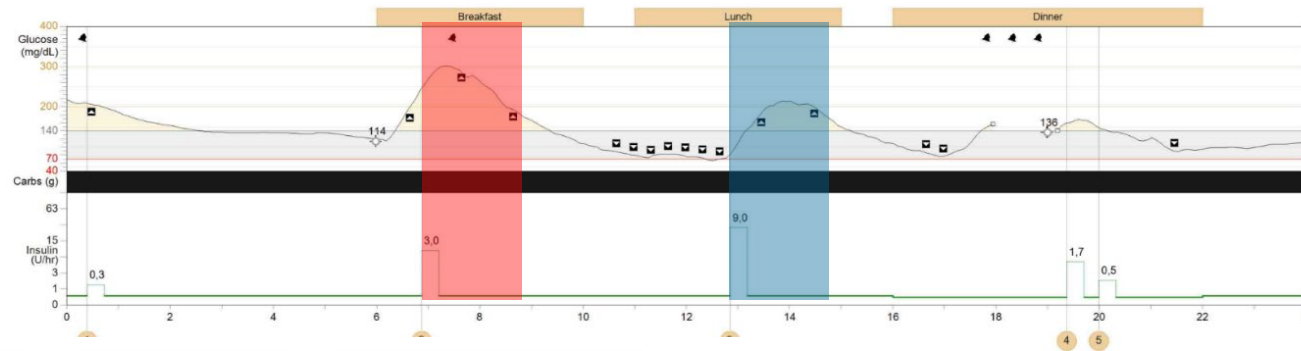
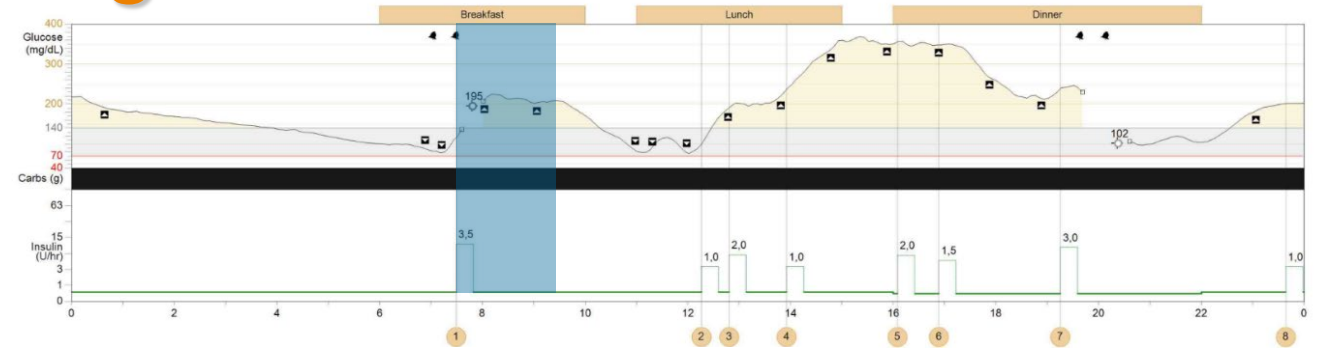
Cosa definisce una insulina “intelligente”?

- Flessibilità di utilizzo
- Miglioramento degli outcomes clinici
- Miglioramento della qualità di vita

Insulinizzazione il più vicino possibile a quella della beta-cellula

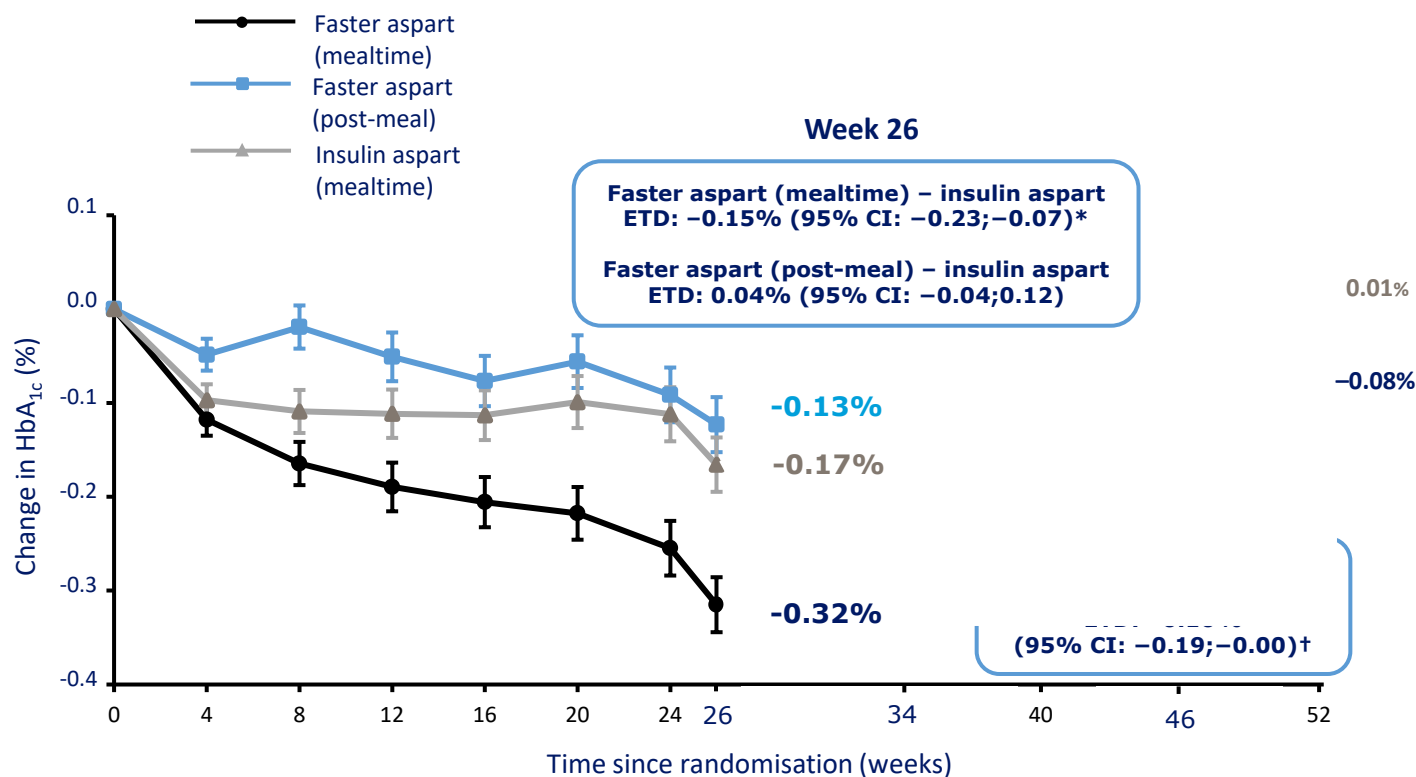
Insuline ad azione rapida

l'importanza del bolus timing nel T1D

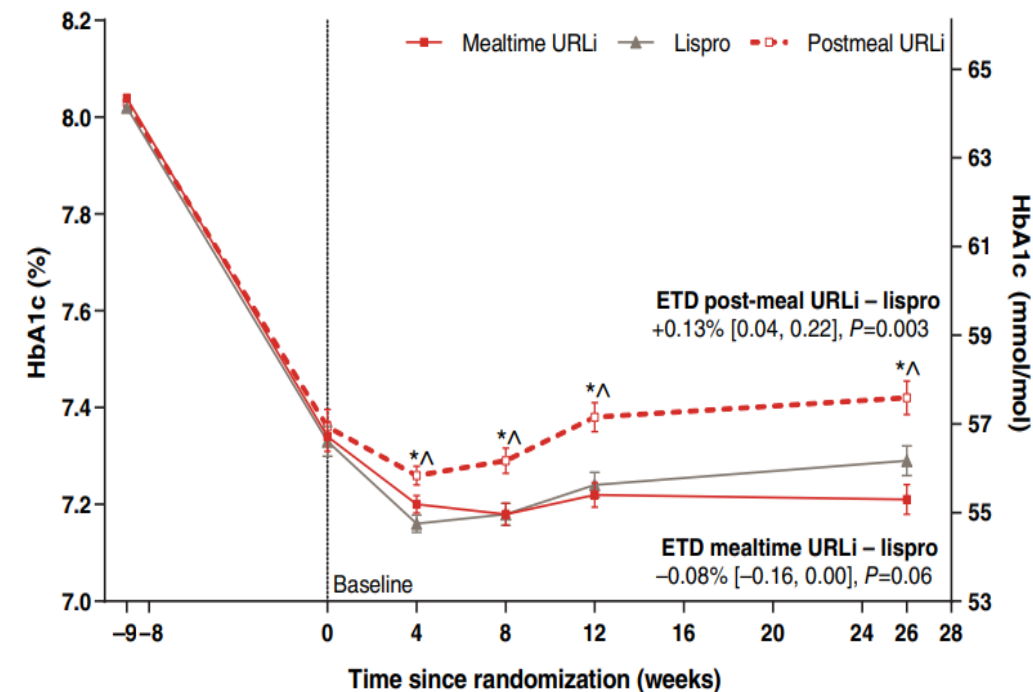


Insuline ad azione rapida

fiasp vs aspart in T1D

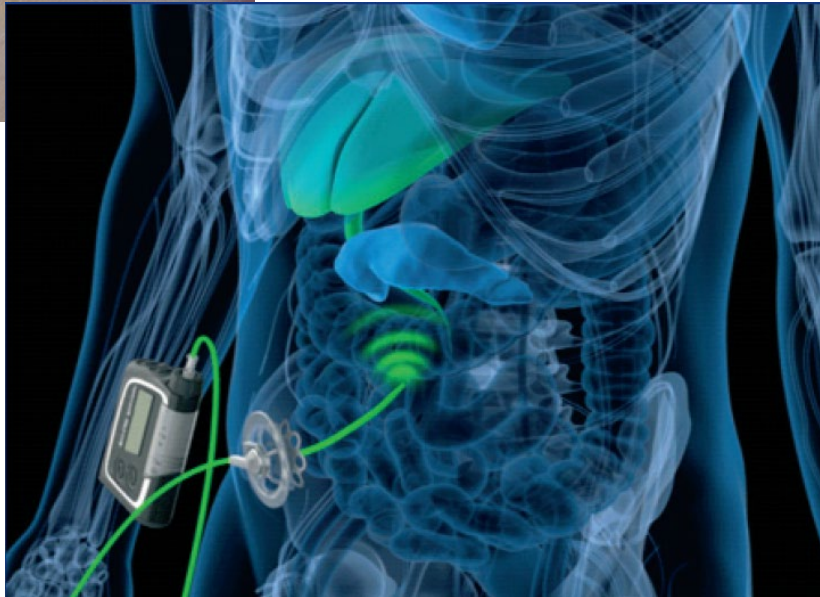
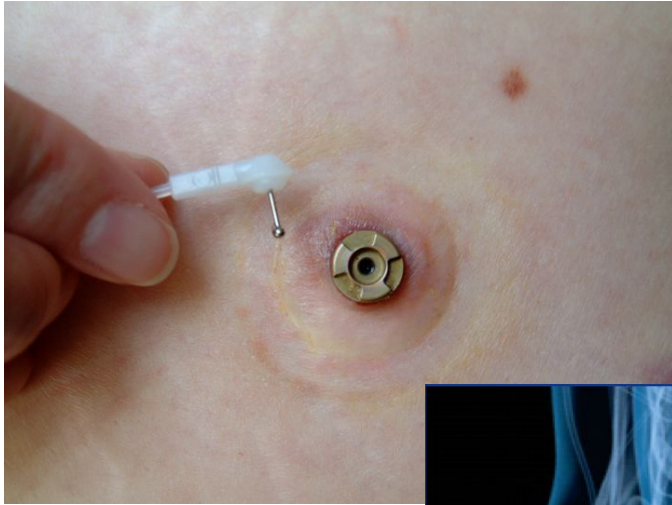


URLI vs lyspro in T1D



Insuline ad azione rapida

vie di assorbimento alternative

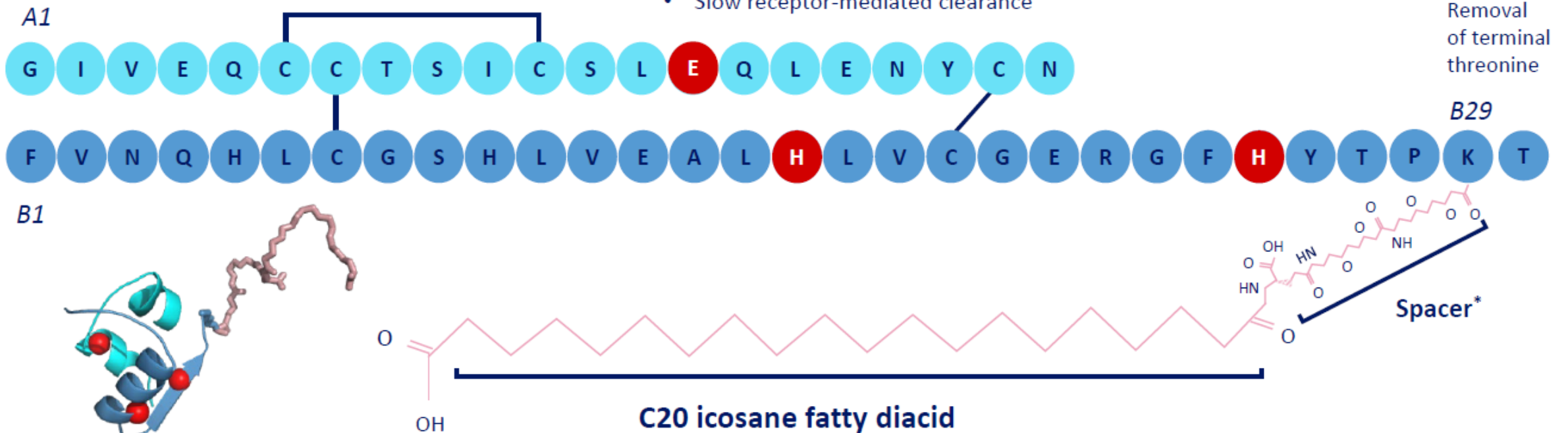


Insuline ad azione lenta

icodec

Three amino acid substitutions

- Molecular stability
- Reduced enzymatic degradation
- Slow receptor-mediated clearance

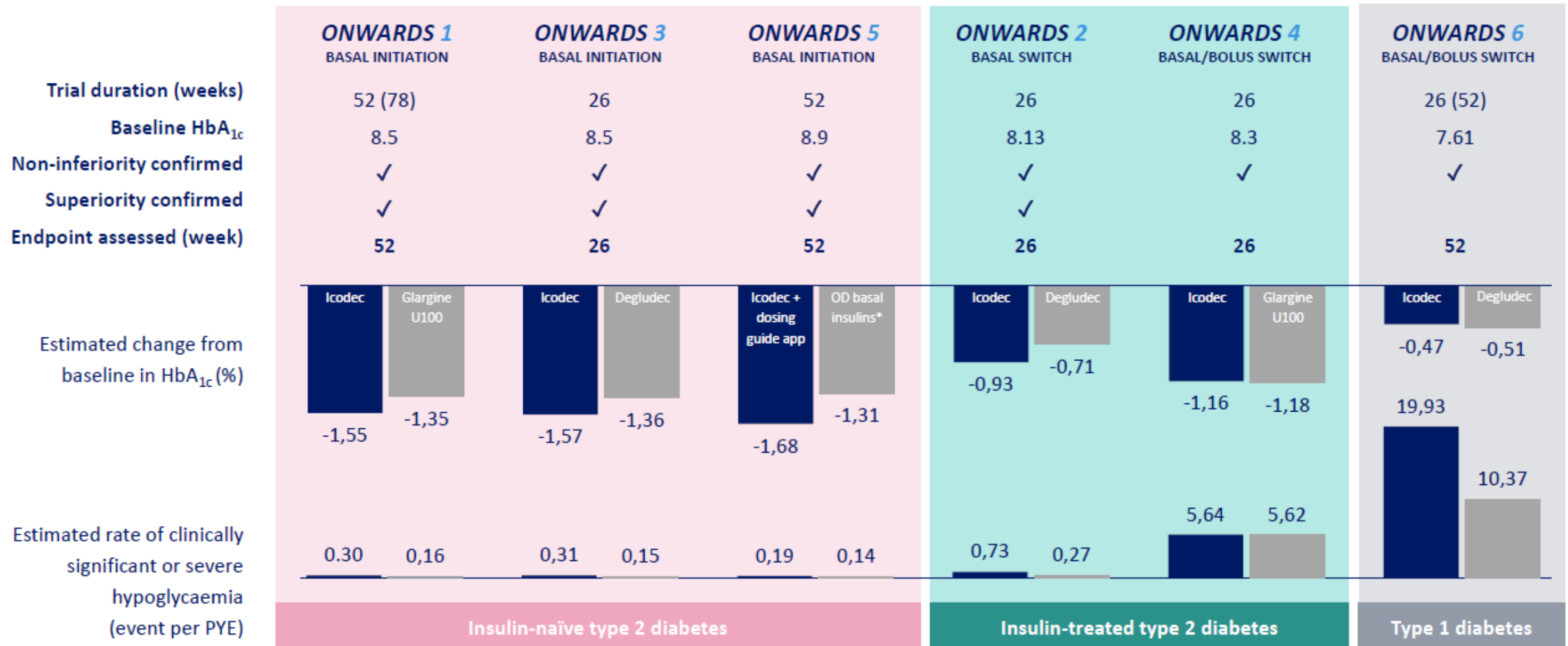


- Strong, reversible binding to albumin
- Slow receptor-mediated clearance

Emivita di 8.2 giorni

Insuline ad azione lenta

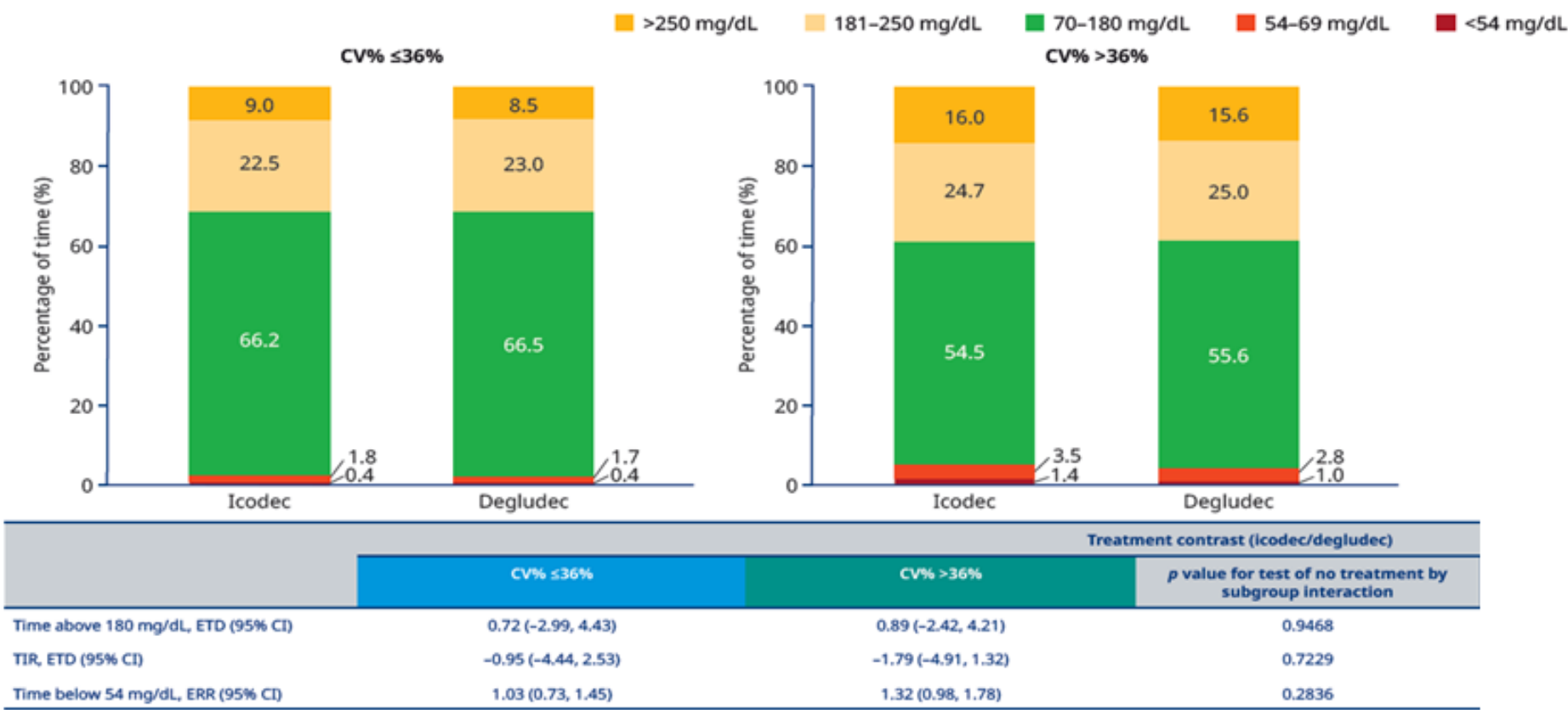
icodec



Insuline ad azione lenta

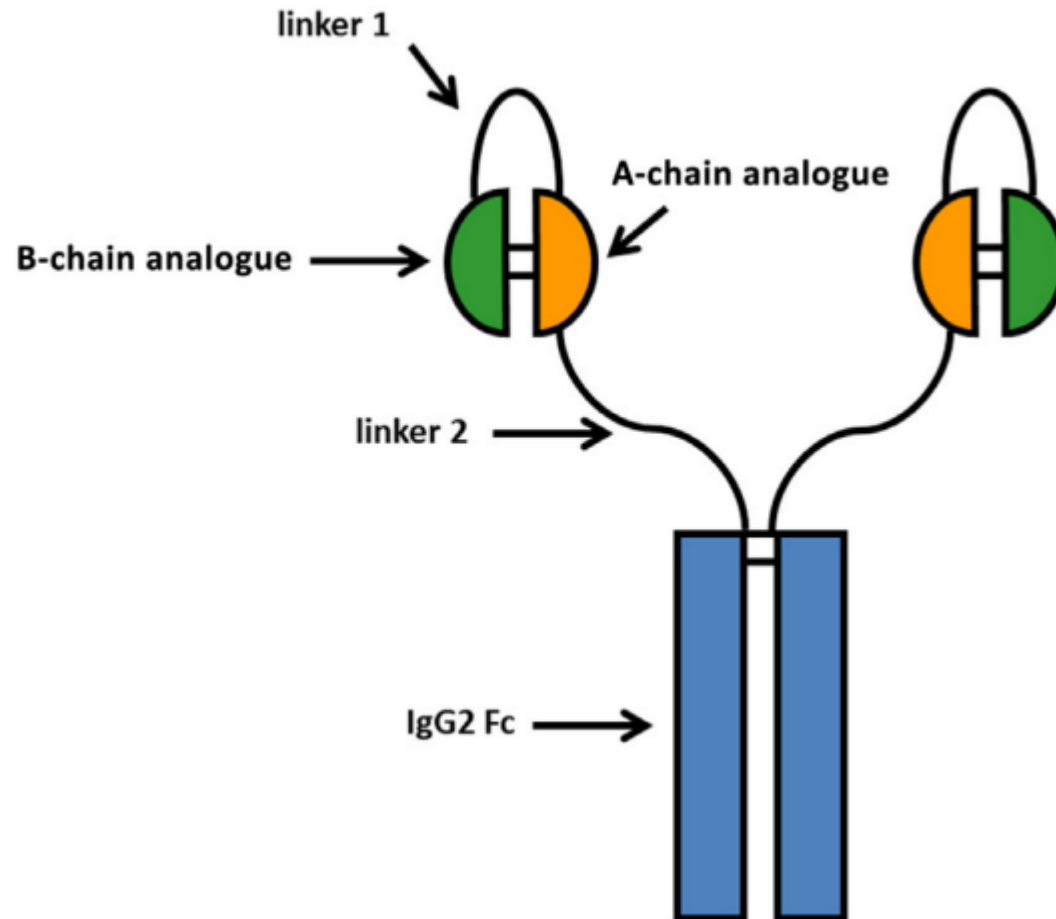
icodec vs degludec in T1D

Figure 3: CGM metrics assessed as observed means from week 22 to 26 by CV% subgroup



Insuline ad azione lenta

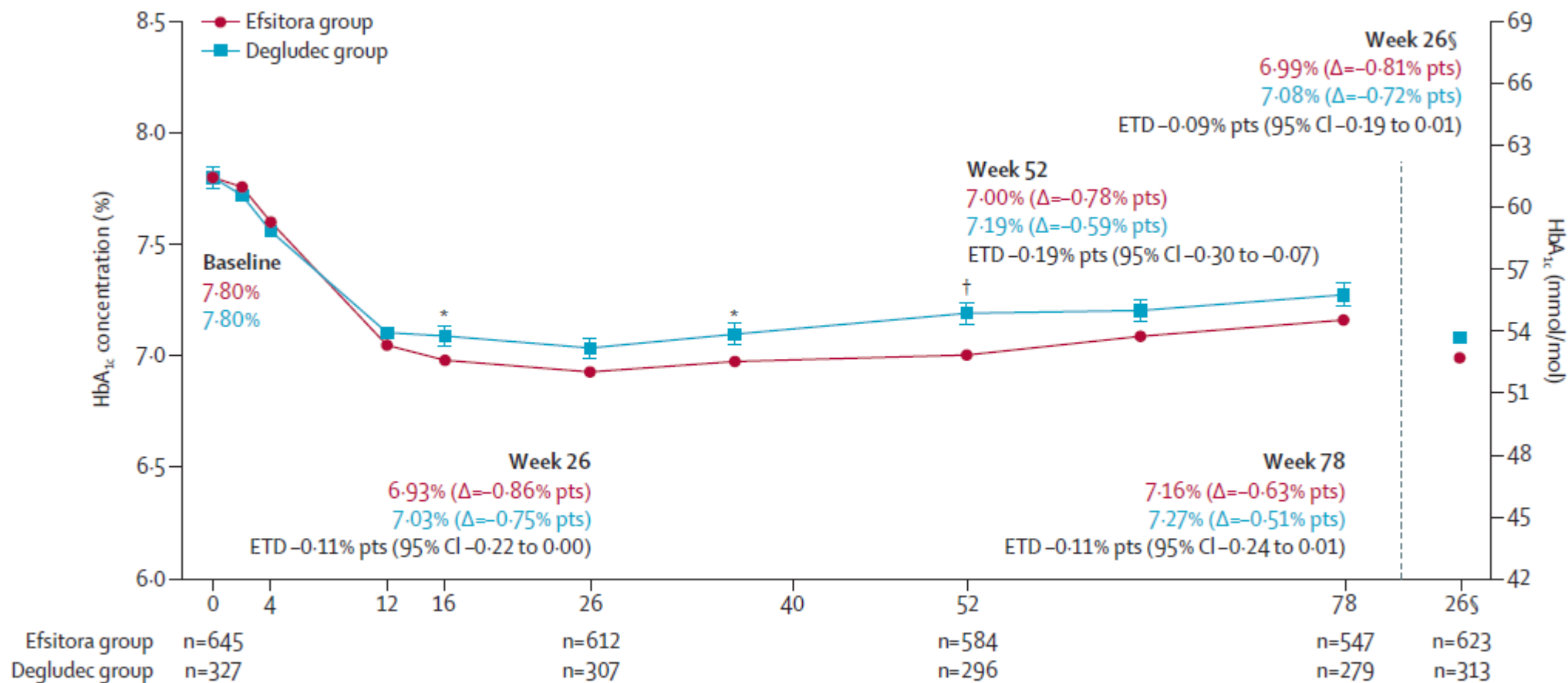
efsitora



Emivita di
17 giorni

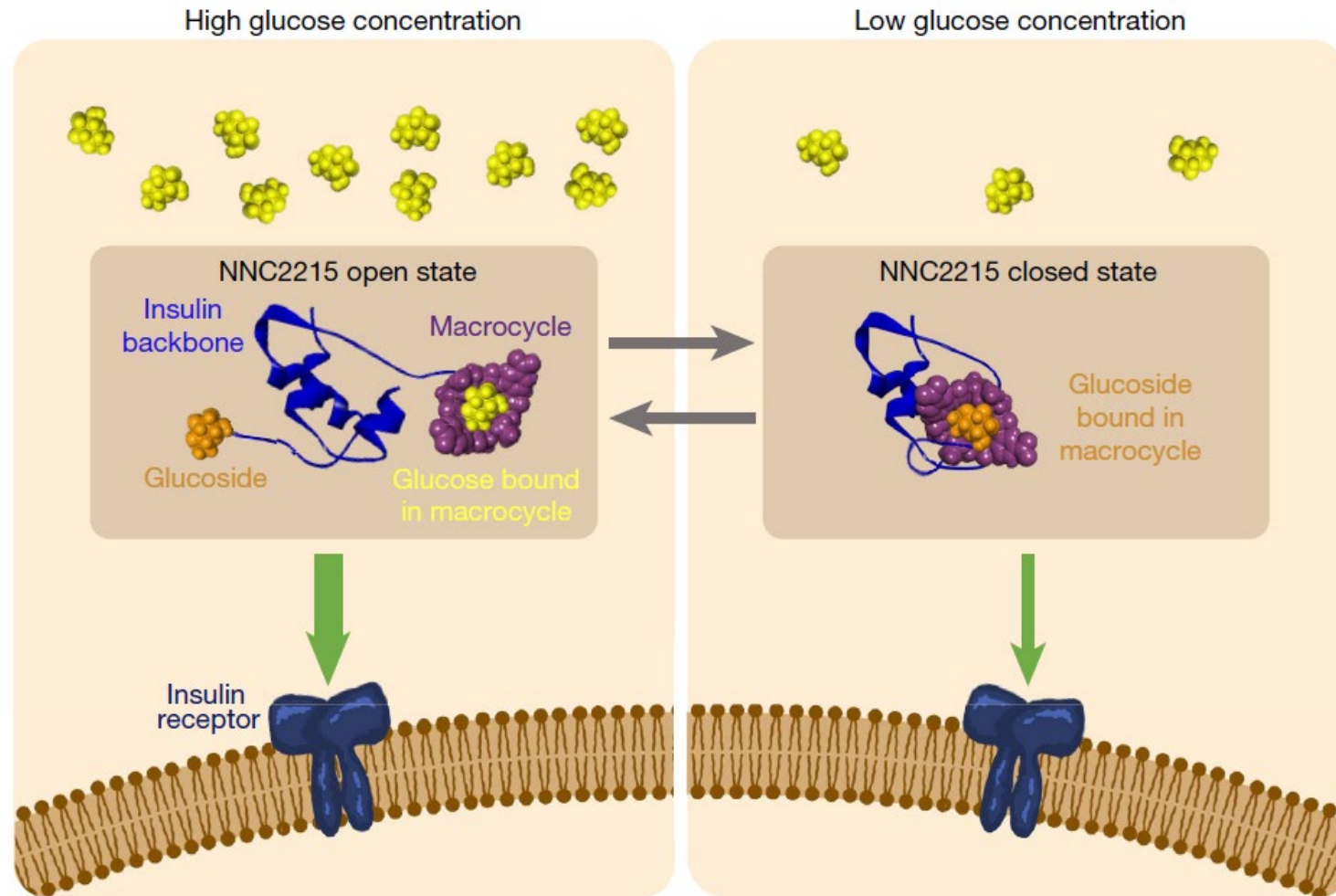
Insuline ad azione lenta

efsitora vs degludec in T2D



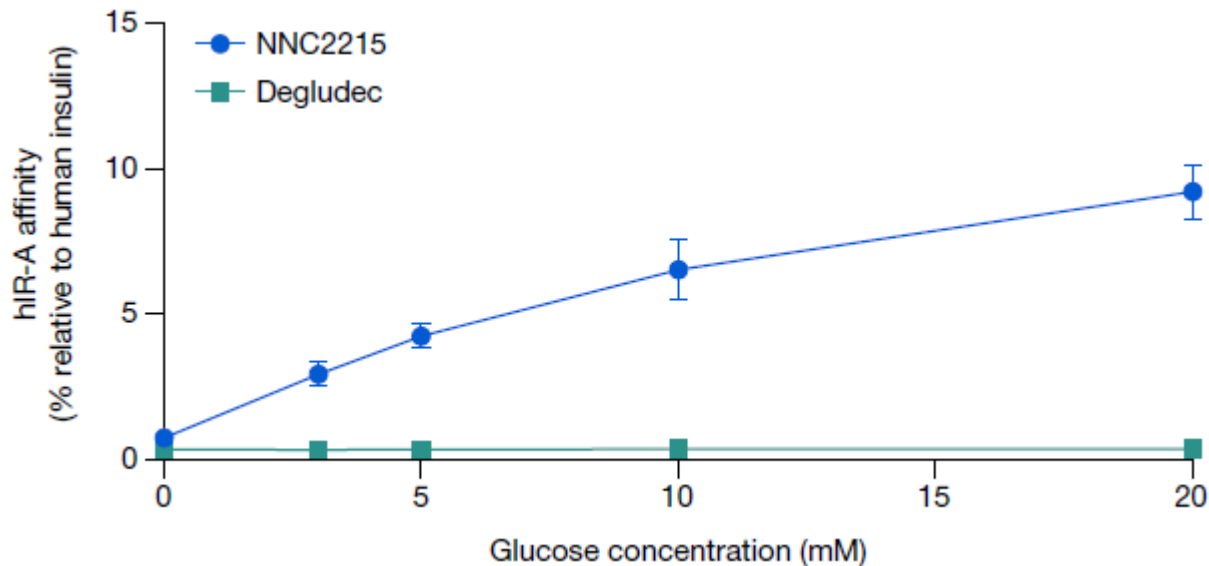
Insuline ad azione lenta

NNC2215: glucose-sensitive Insulin



Insuline ad azione lenta

NNC2215: glucose-sensitive Insulin



La capacità di NNC2215 di legarsi al recettore insulinico:

- aumenta di **12,5** volte quando la glicemia sale da **0 a 20 mM (360 mg/dL)**
- aumenta di **3,2** volte quando la glicemia sale da **3 mM (54 mg/dL) a 20 mM (360 mg/dL)**

In vivo

- Ratti: l'aggiunta di l-glucosio (non metabolizzato) attiva NNC2215, abbassando in modo dose-dipendente il d-glucosio.
- Suini (modello ipoglicemico controllato): NNC2215 mostra protezione significativa contro l'ipoglicemia; durante l'interruzione dell'infusione di glucosio, la glicemia scende a $\approx 4,5$ mM con NNC2215 vs ≈ 3 mM con insulina degludec.

La progettazione delle insuline intelligenti

L'intelligenza artificiale oggi è diventato uno strumento di **progettazione molecolare**. Gli algoritmi di *machine learning* possono analizzare milioni di varianti strutturali dell'insulina, prevedendone stabilità, velocità d'azione e sensibilità al glucosio. È così che molecole come la NNC2215 vengono ottimizzate prima ancora di essere sintetizzate in laboratorio.



Il passo successivo è l'uso del **digital twin**: un modello digitale che simula il metabolismo di un paziente reale o di un animale da laboratorio. Questi gemelli virtuali permettono di testare in anticipo, in modo completamente sicuro, come una nuova insulina reagirà in condizioni di iperglicemia o ipoglicemia.

Nel diabete, rappresenta una simulazione personalizzata del metabolismo glicemico di un individuo:

- riceve dati da sensori (glicemia, insulina, dieta, attività, parametri vitali);
- usa algoritmi di intelligenza artificiale e modelli fisiologici per prevedere le risposte metaboliche;
- permette ai medici o ai sistemi automatizzati di testare “virtualmente” in sicurezza interventi personalizzati: dosaggi, tipi di insulina o comportamenti alimentari prima di applicarli al paziente reale migliorando l'efficacia della terapia e riducendo il rischio di eventi avversi.



Il digital twin **usa gli algoritmi di machine learning e deep learning** per “imparare” dal comportamento reale del paziente e adattarsi nel tempo.

Tecniche della AI

Machine Learning (Apprendimento automatico)

È una branca dell'intelligenza artificiale che permette ai computer di **“imparare dai dati”** senza essere programmati esplicitamente. L'algoritmo analizza grandi quantità di dati, riconosce **schemi e relazioni** e costruisce **modelli predittivi**.

Nel diabete, ad esempio, può:

- prevedere la tendenza glicemica nelle ore successive,
- suggerire la dose insulinica ottimale,
- identificare fattori che influenzano il controllo metabolico (alimentazione, stress, attività fisica).

Deep Learning (Apprendimento profondo)

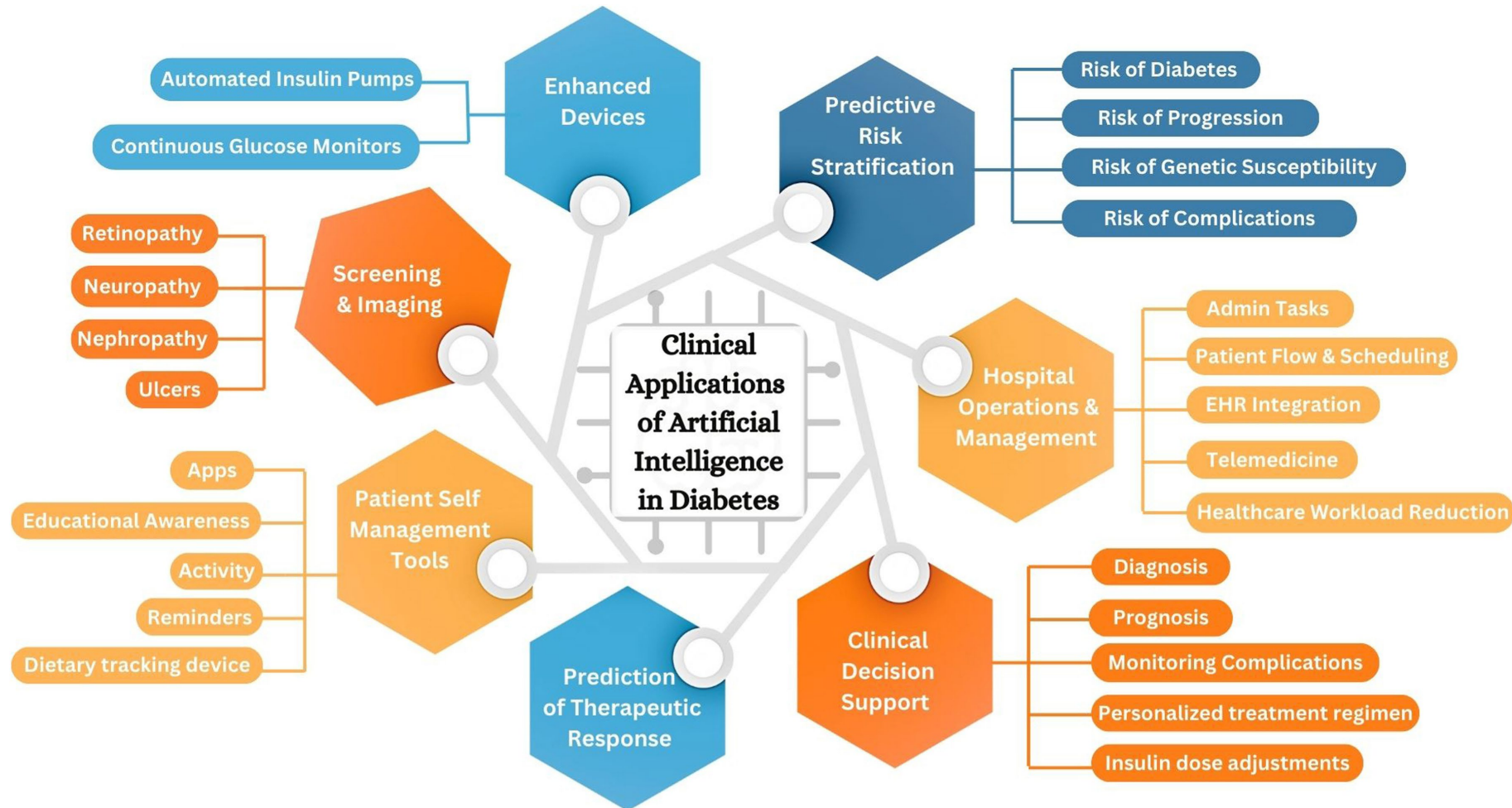
È una **sottoclasse del machine learning** che utilizza **reti neurali artificiali** ispirate al cervello umano. Queste reti hanno molti “strati” (*deep layers*) che consentono di **riconoscere pattern complessi e non lineari** minimizzando l'intervento umano, migliorando la precisione dei modelli.

Nel diabete, il deep learning viene usato per:

- analizzare in tempo reale i dati dei sensori CGM,
- gestire i sistemi a loop chiuso (pancreas artificiale),
- prevedere eventi avversi o complicanze attraverso dati clinici e immagini.

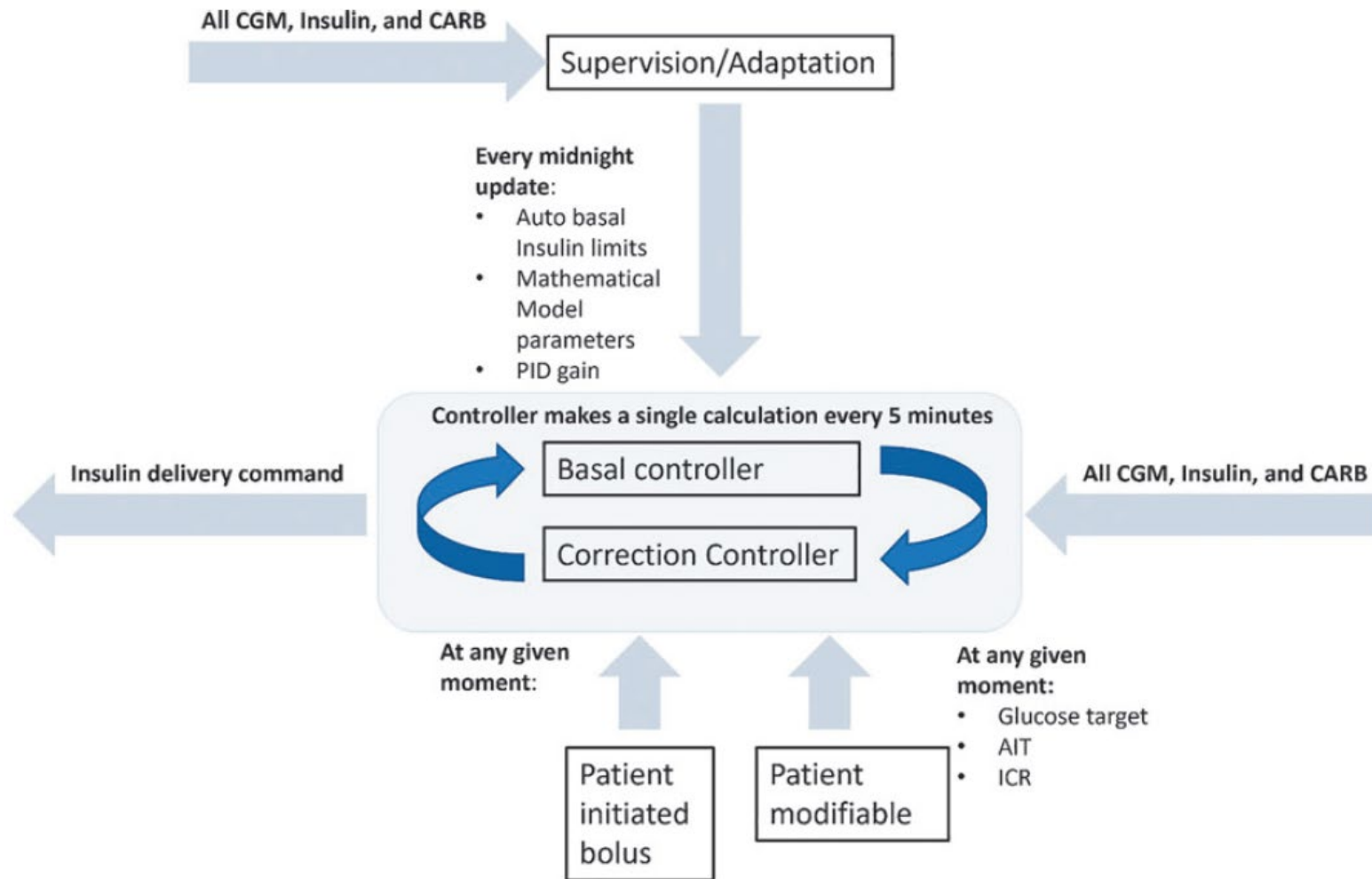
Applicazioni della AI nella cura del diabete

I progressi nell'intelligenza artificiale, in particolare negli algoritmi di apprendimento automatico, sono stati applicati in più campi per automatizzare ed eseguire attività che in precedenza richiedevano l'input umano. L'intelligenza artificiale sta trasformando rapidamente la medicina clinica e il suo impatto sulla cura del diabete è particolarmente degno di nota.



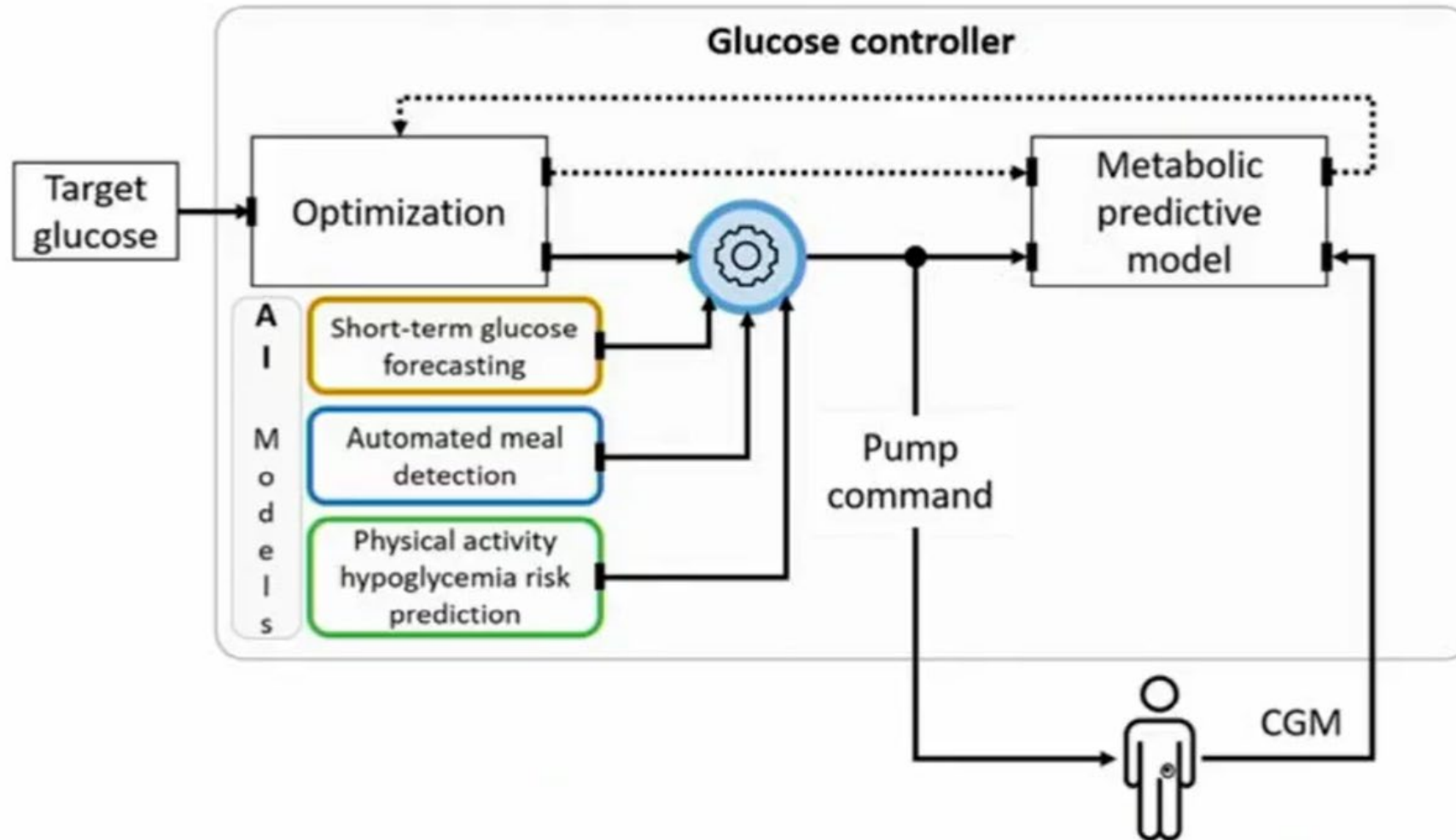
Applicazioni della AI nella cura del diabete

enhanced devices: AID algorithms



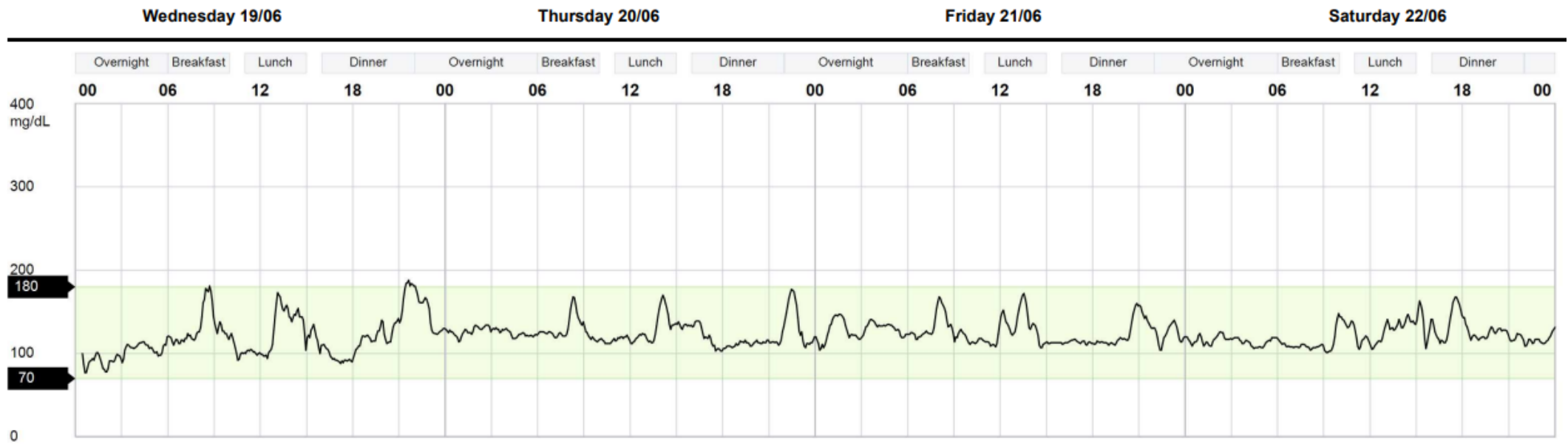
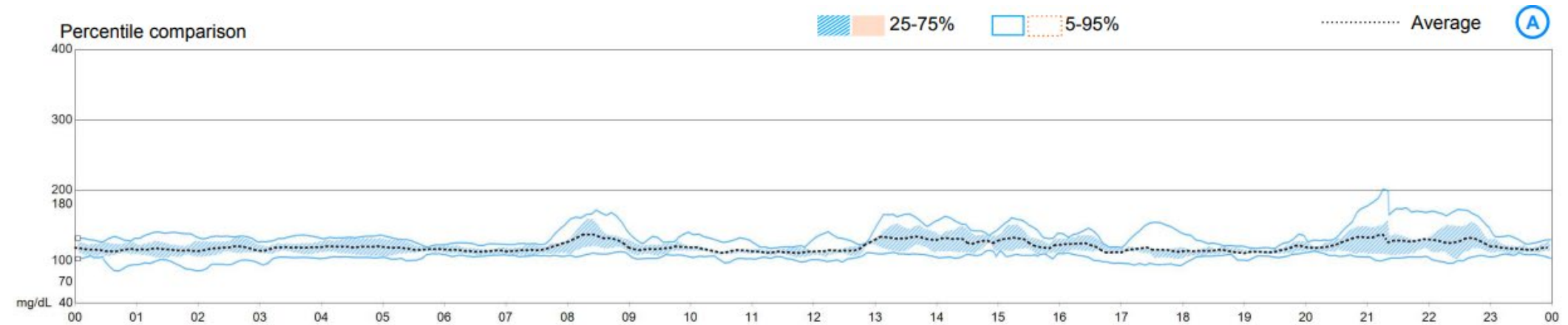
Applicazioni della AI nella cura del diabete

enhanced devices: CGM



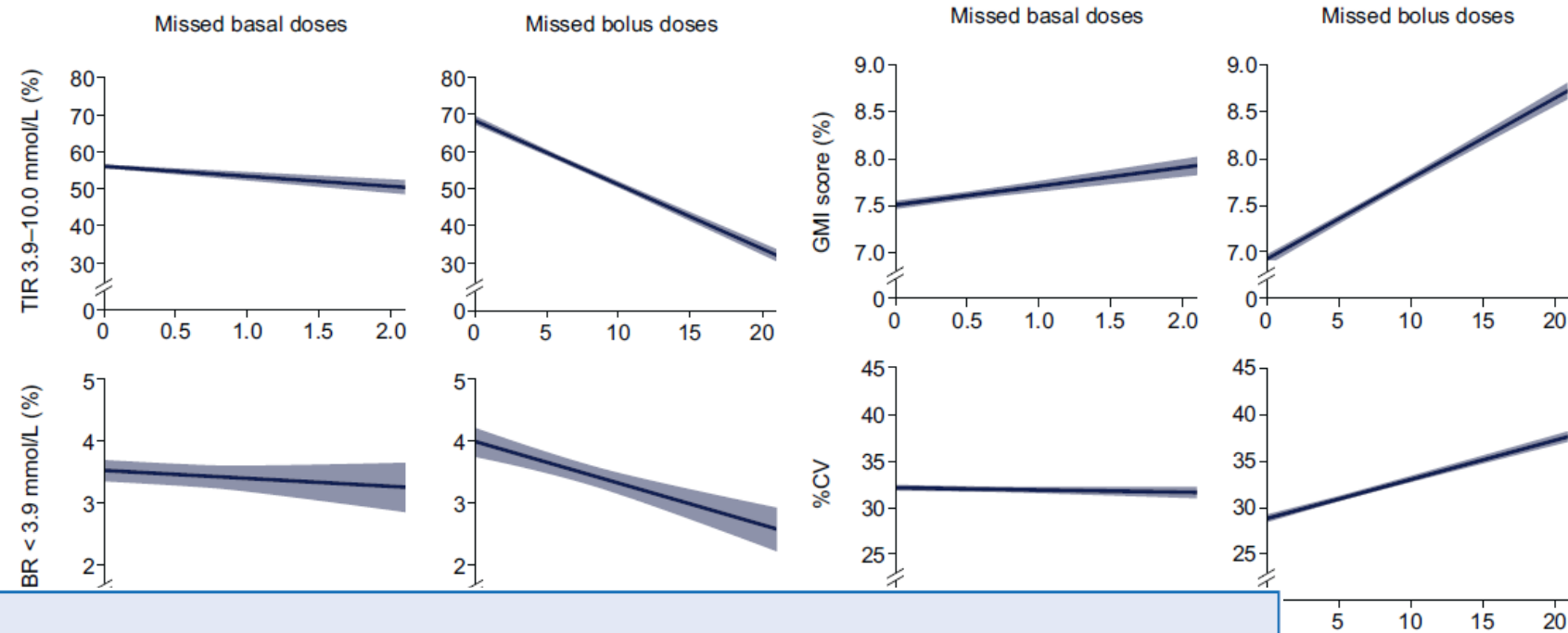
Applicazioni della AI nella cura del diabete

advanced clinical predictions



Applicazioni della AI nella cura del diabete

- Retrospective study, 3495 T1D adults patients
- A **missed basal insulin** dose was defined according to a window of >40 h between two consecutive doses
- meals were detected** from the CGM signal with use of the clinically validated **Glucose Rate Increase Detector (GRID)** algorithm



RESULTS

Mean frequency (number) and estimated probability (%) of occurrence over a 14-day period

Missed basal insulin doses: 0.19
Missing ≥ 1 basal dose:
17.6% (95% CI: 16.5%, 18.7%)

Missed bolus insulin doses: 6.0
Missing ≥ 1 bolus dose:
99.1% (95% CI: 98.7%, 99.4%)



Over a 14-day period, one missed basal insulin dose or one missed bolus insulin dose was associated with:



a significant decrease in the percentage of TIR (3.9–10.0 mmol/L) of -2.8% and -1.7%



a significant increase in GMI score of +0.2% and +0.1%



Smart insulin pen engagement was positively associated with glycemic outcomes.

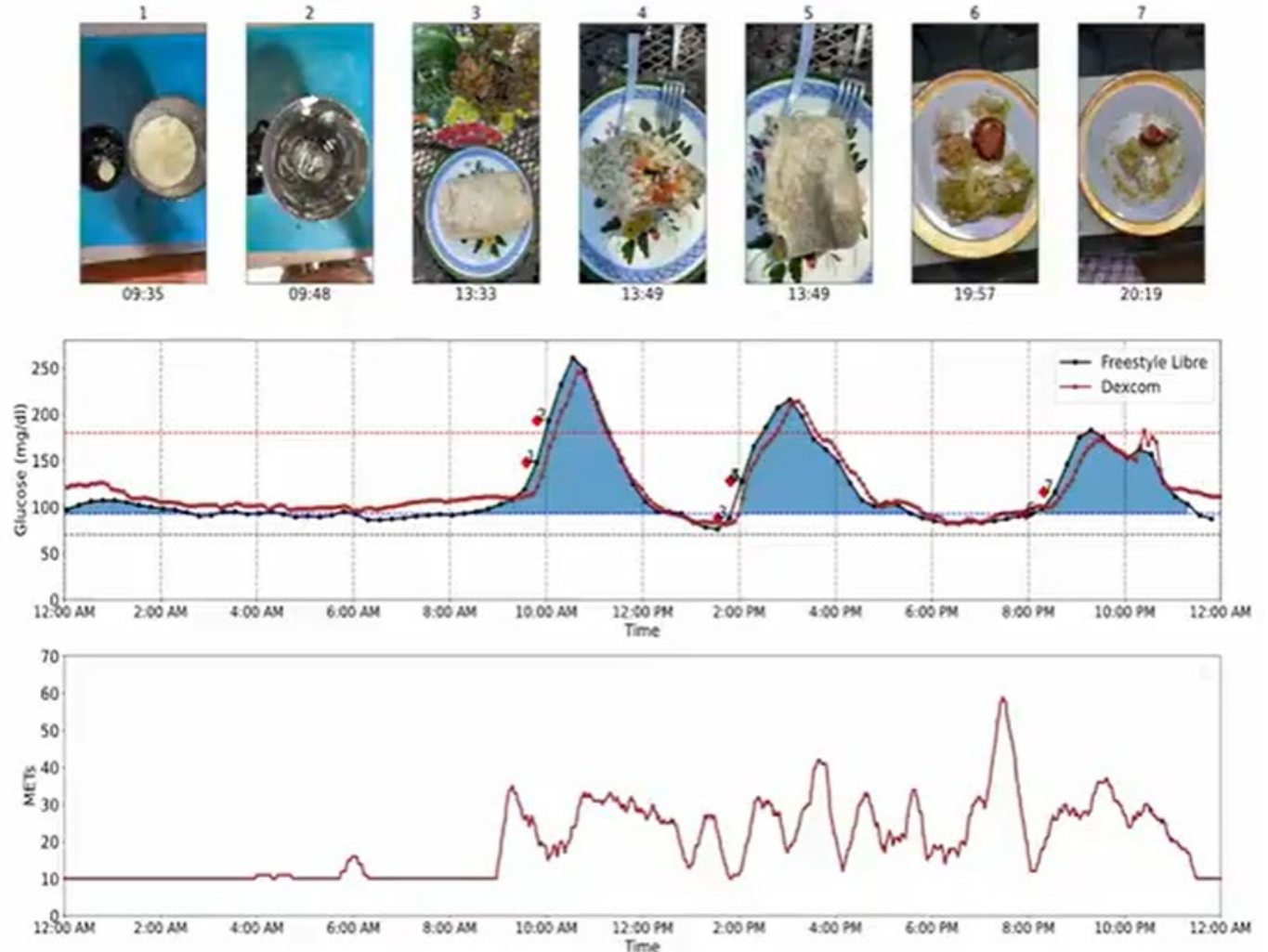
- Over a 14-day period, 1 day with at least one data upload was associated with a significant increase (+0.5%) in percentage of TIR (3.9–10.0 mmol/L).

Applicazioni della AI nella cura del diabete

patients self management tools

Just in-time adaptive interventions (JITAI) integrate inputs from:

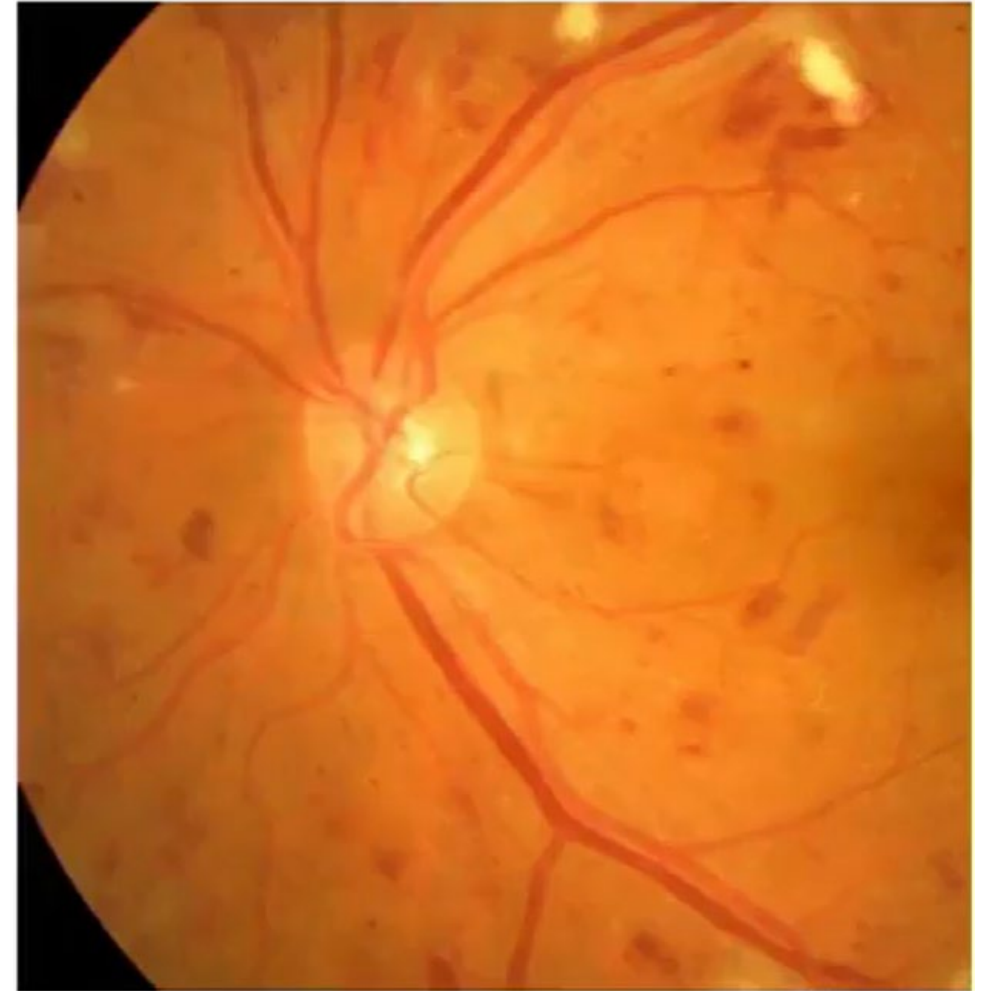
- apps for meal detection
- accelerometer
- CGM patterns
- continuous lactate monitoring



Applicazioni della AI nella cura del diabete

screening & imaging

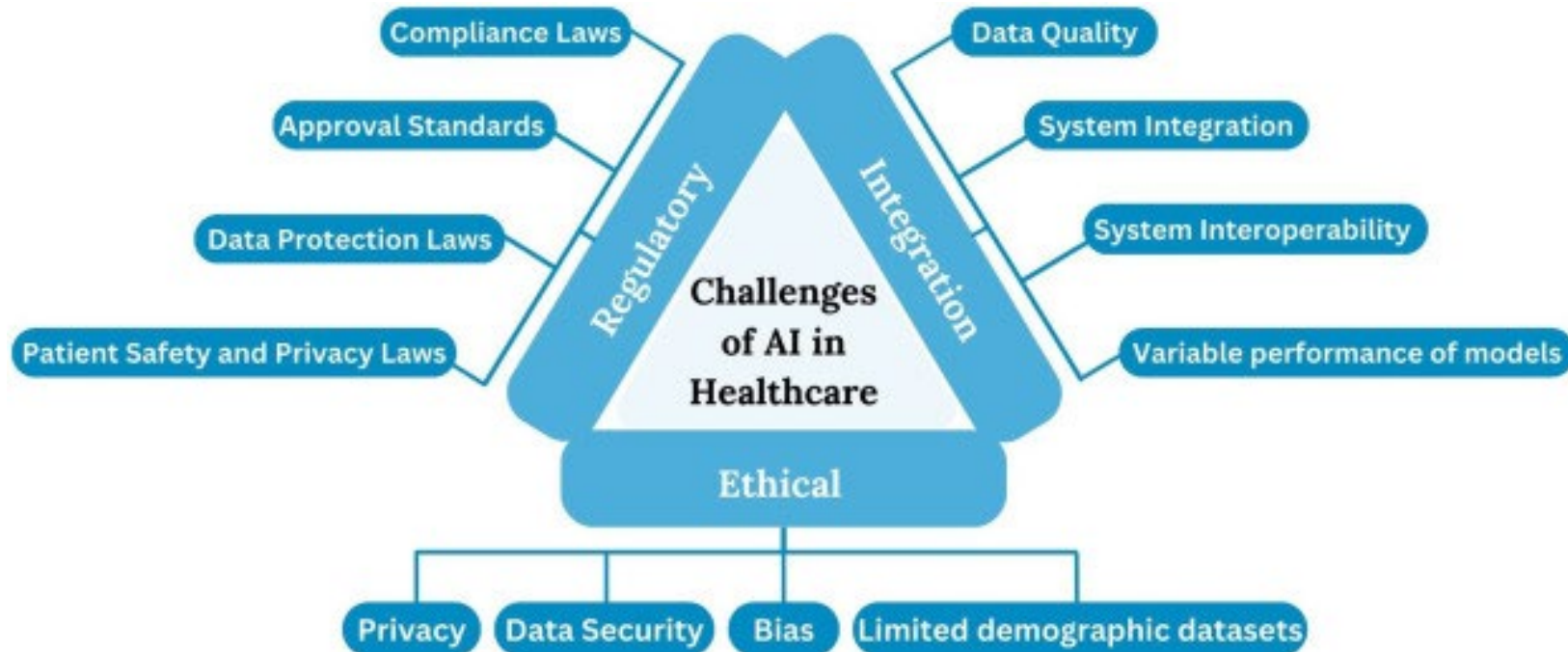
- Traditional screening requires an in-person visit and dilatation of the eyes
- AI can use deep learning to detect retinopathy and predict risk of progression
- Just a small % of people is not suitable for non mydriatic screening



Applicazioni della AI nella cura del diabete

limitazioni e sfide

Nonostante la potenziale applicazione dell'IA, siamo ancora in una curva di apprendimento: l'adozione su larga scala dell'IA in diabetologia incontra ancora sfide importanti



Take home messages

- La ricerca nell'ambito delle nuove insuline è estremamente attiva, sia per ottenere insuline con azione rapida sempre più precoce, sia per ottenere insuline ad azione lenta sempre più stabili e sicure.
- L'ultima frontiera sono le insuline sensibili al glucosio, che potrebbero minimizzare le ipoglicemie nei pazienti trattati con insulina
- La progettazione di nuove molecole si avvale anche dell'aiuto della intelligenza artificiale, e della valutazione con il modello del digital twin
- L'AI è il presente della gestione del diabete negli algoritmi dei sistemi ad erogazione automatica di insulina ed è il futuro prossimo in molteplici ambiti come la diagnostica, la stratificazione e predizione del rischio delle complicanze, etc..

Take home messages

	AI existera	AI n'existera pas
Vous pariez sur le future de l'AI	vous gagnez indéfiniment	vous subissez une perte ou un gain fini
Vous pariez sur la debacle de l'AI	vous perdez indéfiniment	vous obtenez un gain ou une perte finie

Grazie per l'attenzione