

Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore



**DIABETE
OGGI**

prevenzione e cura al centro
del cambiamento

Latina, 7 giugno 2025

**Insuline Giornaliere o Settimanali:
a chi e quando?**

Prof. Dario Pitocco

Direttore UOSD Diabetologia

**Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore**

Il sottoscritto Dario Pitocco

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017
e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per
l'erogazione di eventi ECM

dichiara che

negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di
interessi commerciali in ambito sanitario

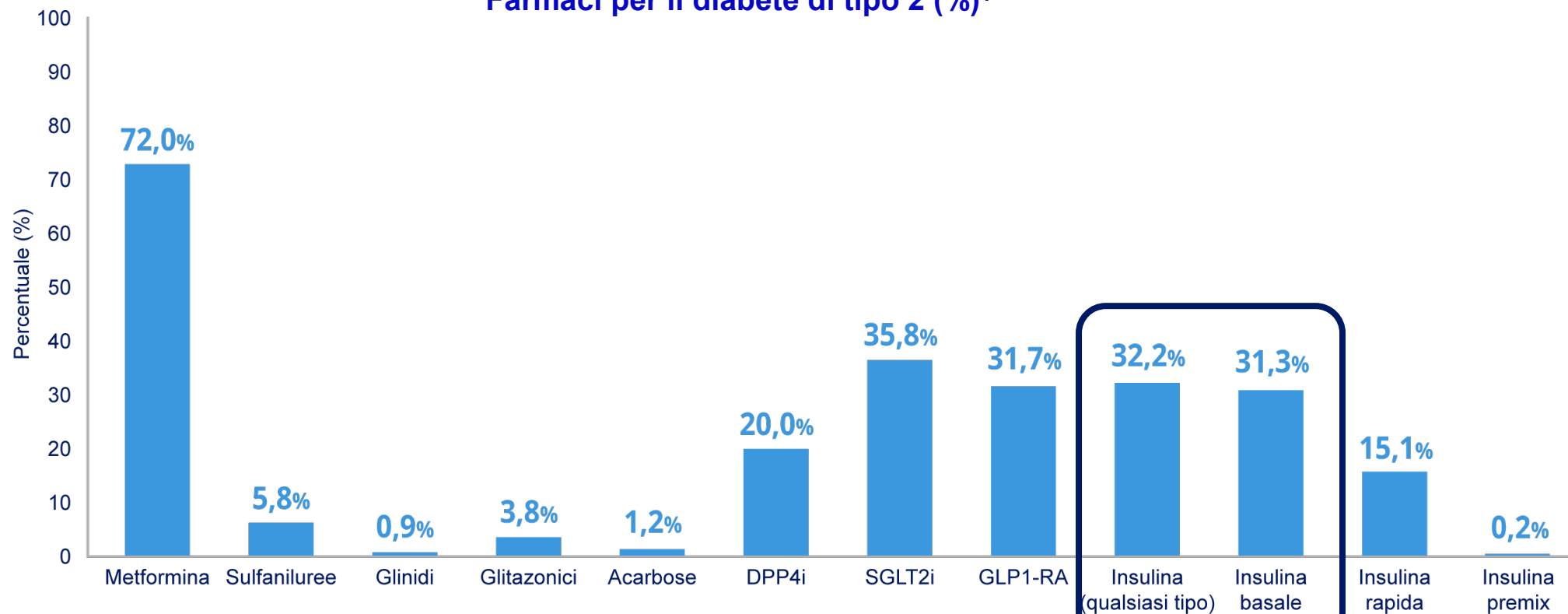
**Eli Lilly, Novo Nordisk, Astrazeneca, Boehringer, Medtronic,
Movi, Roche, Abbott, Terumo, BD, MundiPharma, Dompe', Bayer, Aboca,
Bruno Farmaceutici, Theras, Movi, Amgen, Sanofi, Theras**

Annali AMD 2023: Scenario italiano nel DMT2

L'insulina si conferma pilastro fondamentale nel trattamento del DMT2

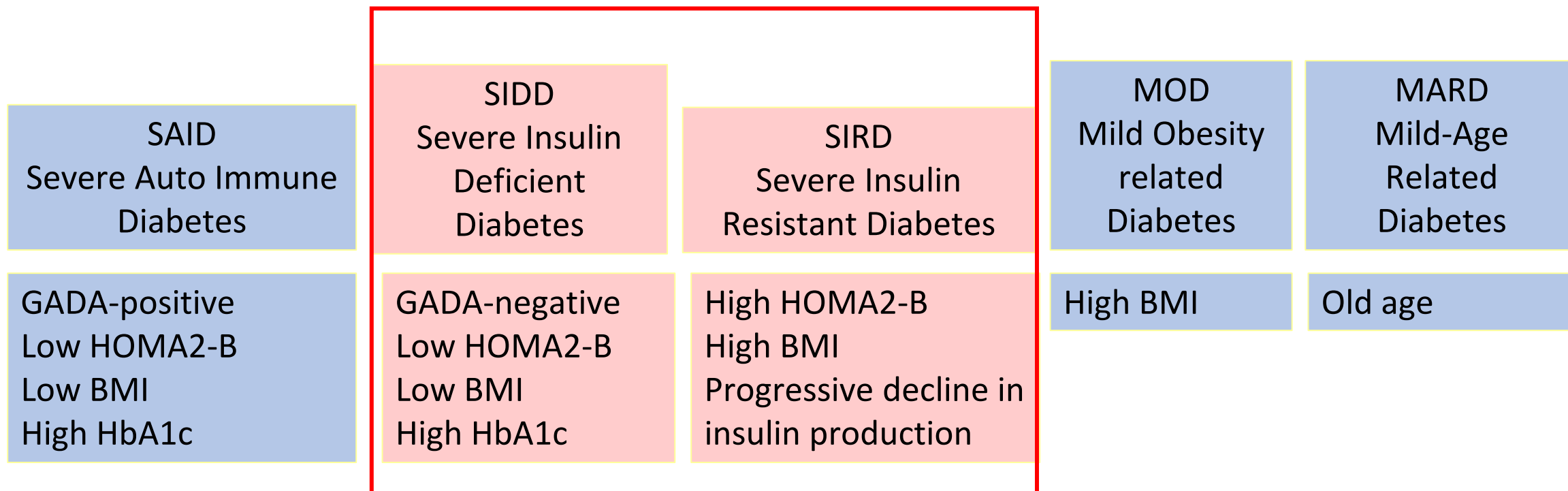
Nuovi Annali
2023

Farmaci per il diabete di tipo 2 (%)¹



DMT2, diabete di tipo 2; **DPP4i**, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; **GLP-1 RA**, agonista del recettore del glucagon-like peptide 1; **SGLT2i**, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

1. Annali AMD 2023. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia. <https://aemmedi.it/annali-amd/>



Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki, Mats Martinell*, Mozghan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spéjel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop*



Quando è necessaria la terapia insulinica

HbA1c alla diagnosi > 10 mg/dL

Ospedalizzazioni

Scompenso glicemico acuto

Trattamenti prolungati con steroidi

Comorbidità (IRC/dialisi, cirrosi)

Fenotipi associati con carente riserva beta-cellulare

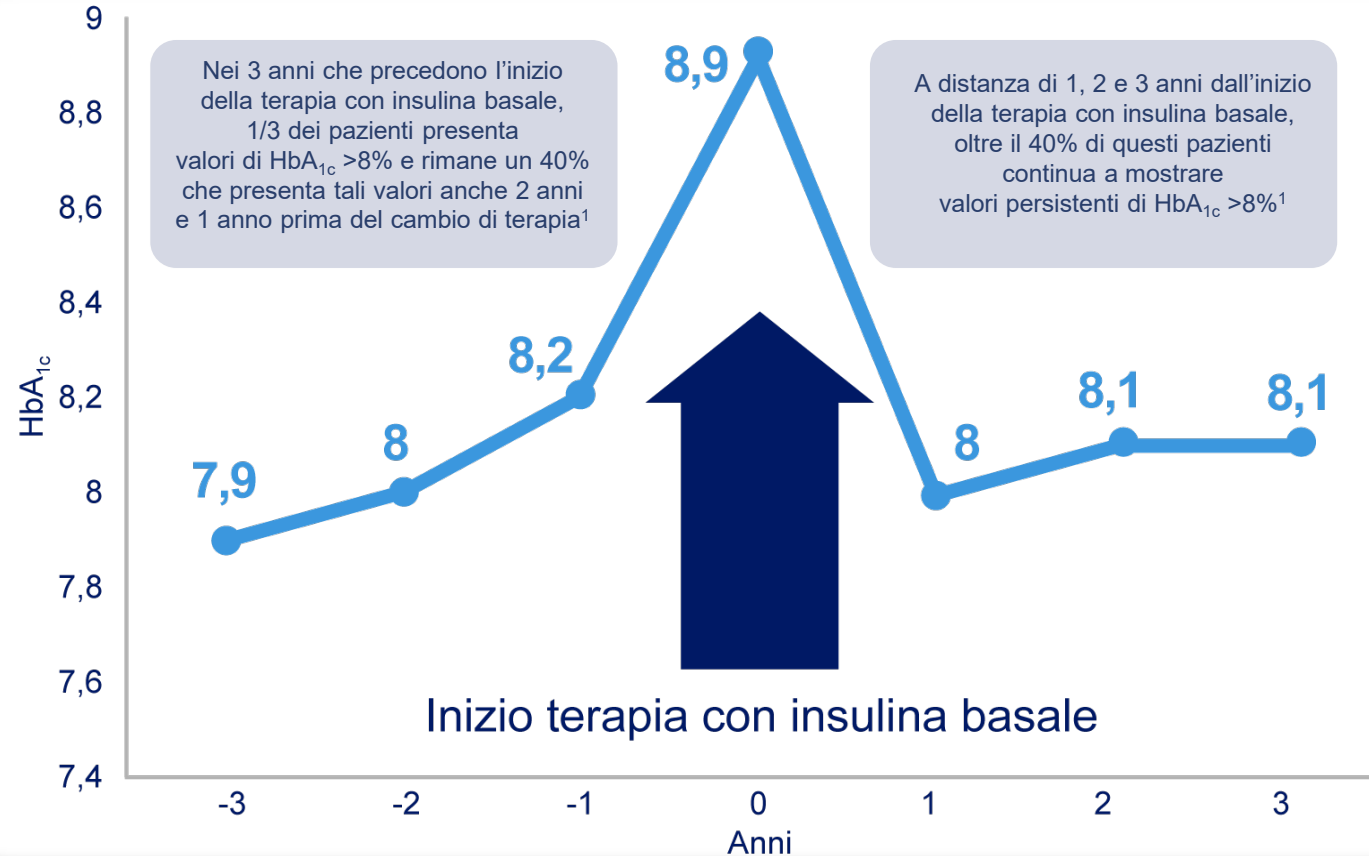
Crisi iperglicemiche: DKA, iperglicemia iperosmolare

Gravidanze o diabete in persone sottoposte a trapianto di organo

Fallimento/intolleranza altre terapie orali o iniettive non insuliniche

La terapia insulinica

L'avvio della terapia con insulina basale avviene tardivamente, a valori di HbA_{1c} prossimi al 9%



Barriere all'inizio della terapia insulinica

Barriere correlate ai pazienti



Percezione di fallimento
Difficoltà nell'aderenza

Barriere correlate a determinati sociali



Stigma sociale

Barriere correlate al trattamento



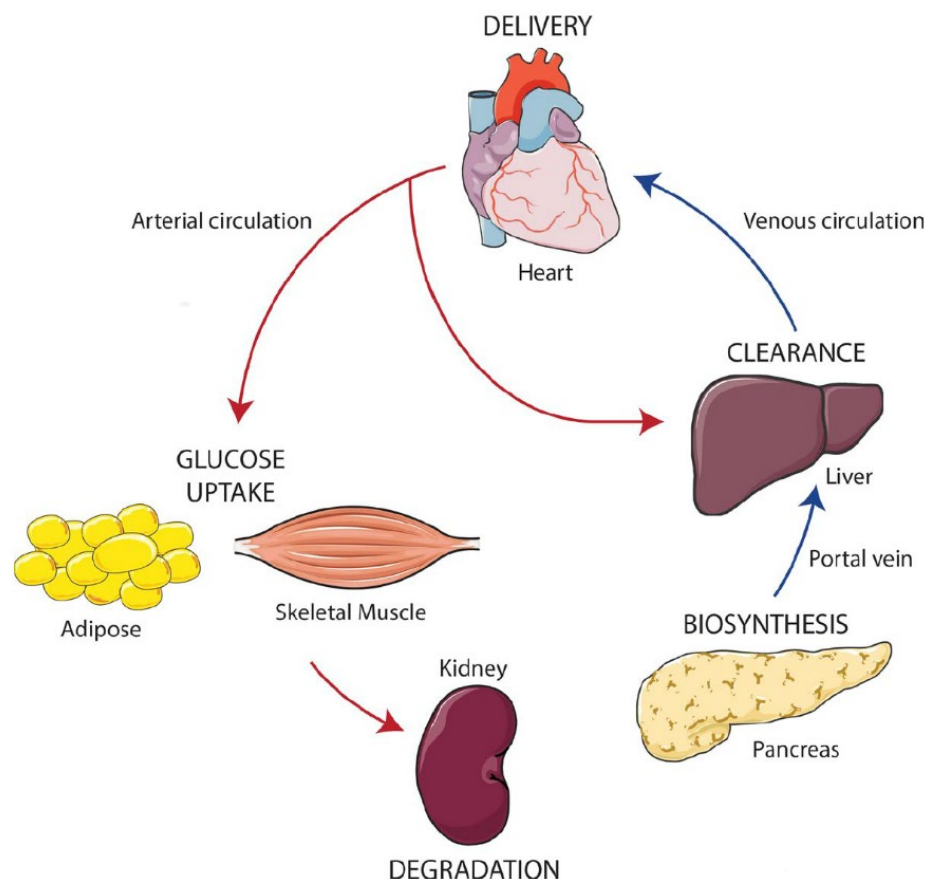
Ipoglicemia
Incremento ponderale
Iniezione
Necessità di titolare la dose

Barriere correlate ai
clinici/professionisti della salute



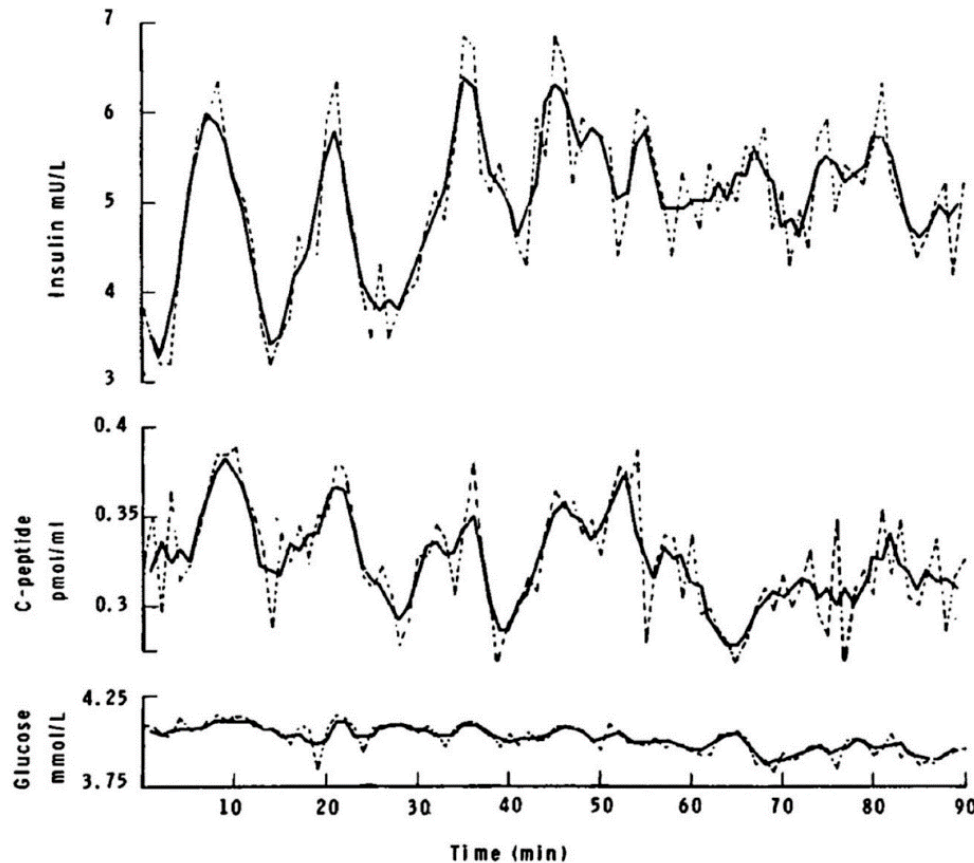
Scarsa esperienza del team di cura
Mancanza di esplicite linee guida

Secrezione e degradazione dell'insulina



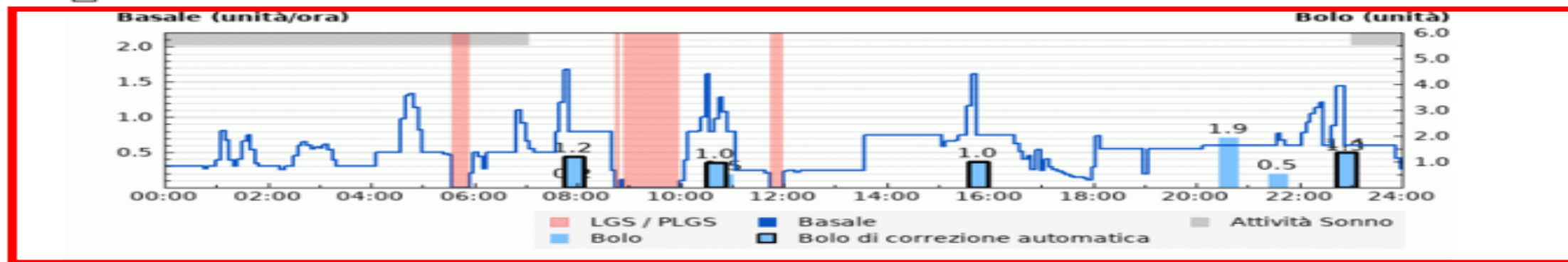
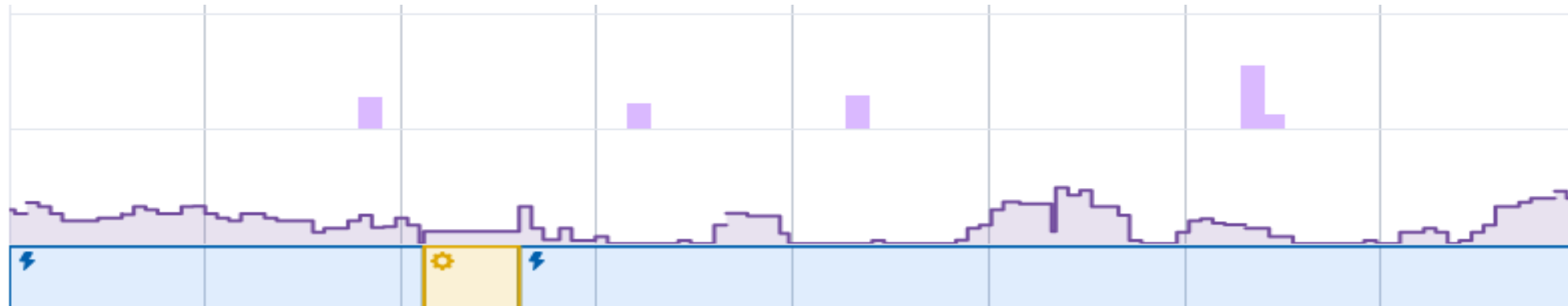
- L'insulina viene secreta dal pancreas nella vena porta
- Viene degradata nel fegato e nel rene con una emivita di ~ 6 minuti (!)
- In particolare al primo passaggio epatico il 50% dell'insulina viene distrutto; al secondo passaggio viene degradato un ulteriore 25%
- Ne consegue che in condizioni **fisiologiche** l'insulinemia nella vena porta è più elevata che nel circolo sistemico e che il fegato è sottoposto a concentrazioni maggiori d'insulina rispetto al muscolo e al tessuto adiposo
- La somministrazione sottocutanea dell'insulina porta ad una situazione **non fisiologica** con concentrazioni nel circolo sistemico uguali o addirittura superiori a quelle della vena porta e con un'azione più marcata sul tessuto adiposo e sul muscolo in confronto al fegato
- Questa osservazione potrebbe spiegare almeno in parte il guadagno di peso in corso di terapia insulinica

Secrezione pulsatile dell'insulina



Lang D.A. et al, *N Engl J Med* (1979) 301:1023-7

- Durante il digiuno l'apparente secrezione piatta dell'insulina è in realtà una secrezione oscillatoria
- La somatostatina è sincrona all'insulina mentre il glucagone ha i picchi in corrispondenza dei nadir dell'insulina (dati non mostrati in diapositiva)

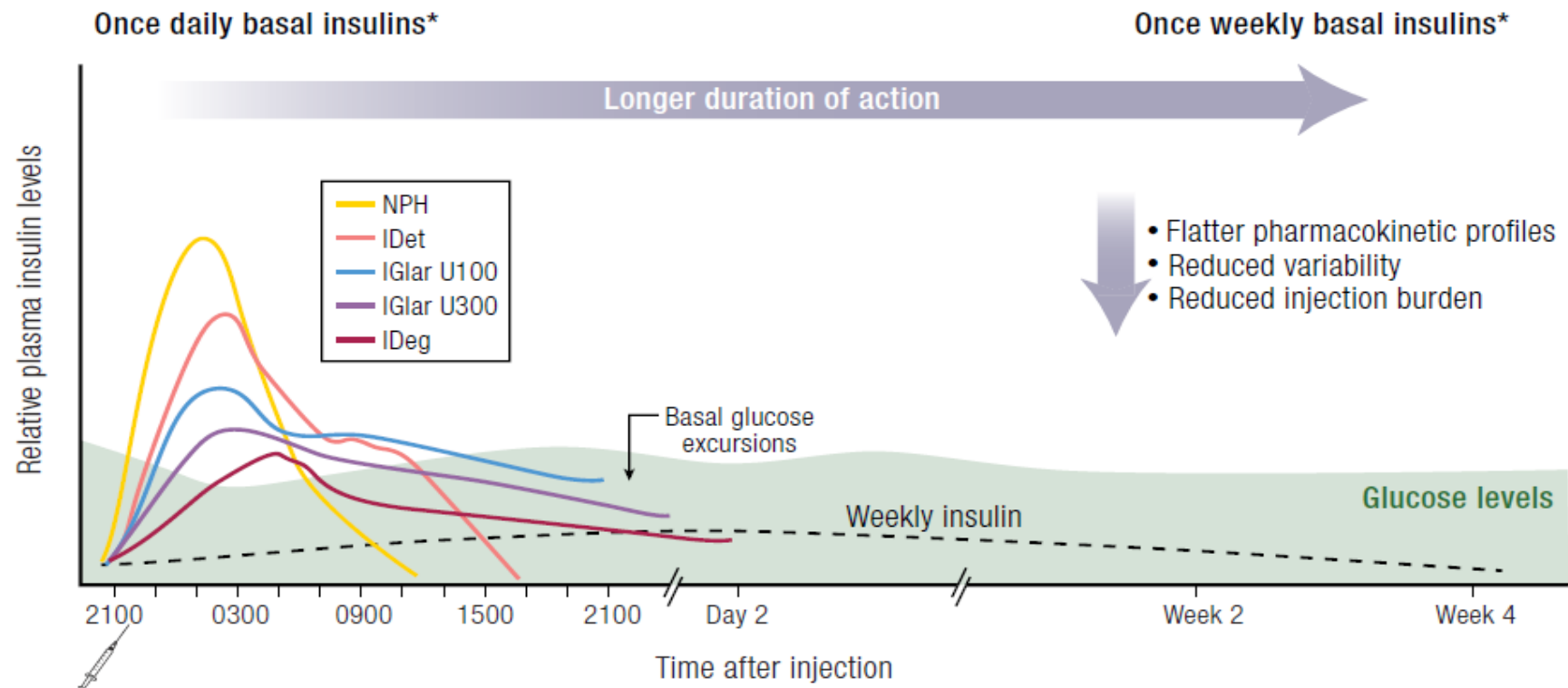


Questioni aperte:

Il problema del timing della somministrazione

Numero elevato di somministrazioni, pari a 365 somministrazioni annue

Raggiungimento di un soddisfacente compenso metabolico



Once-weekly vs. once-daily basal insulin therapy

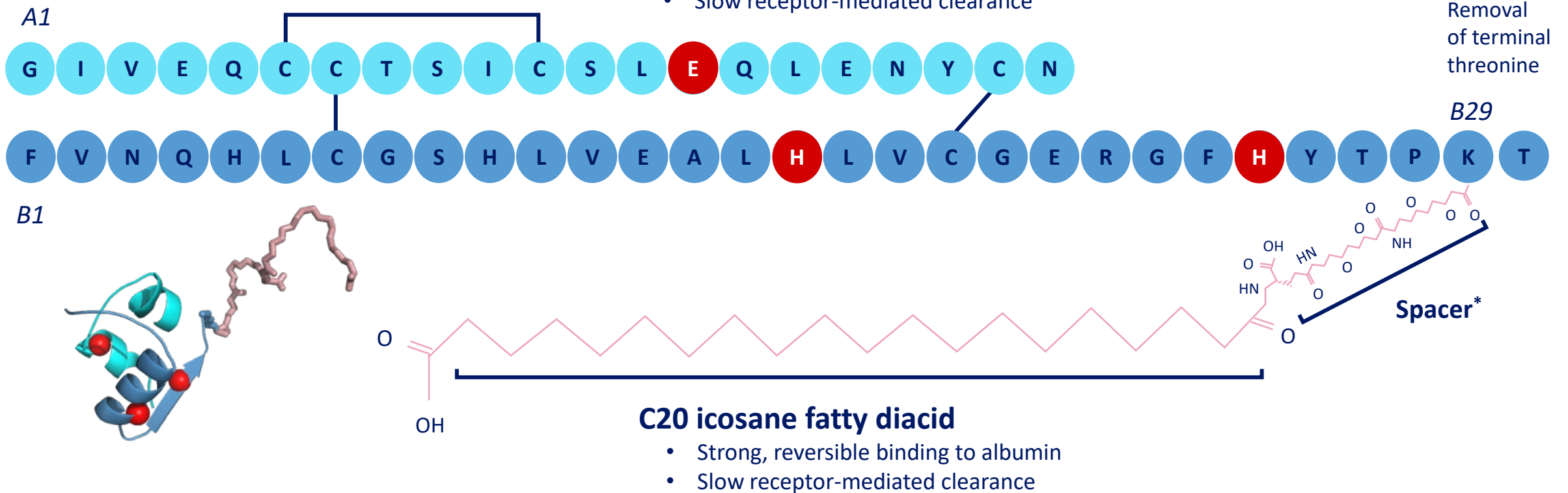
 Clinical	 Molecular
Improved (or similar) glycaemic control with low hypoglycaemia risk	Longer half-life
Reduced treatment burden	More stable PK/PD
Easier to overcome therapeutic inertia	Slower clearance rate

Better treatment acceptance and adherence

Icodec is designed to achieve a long half-life by changes to the human insulin molecule

Three amino acid substitutions

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



*2x (oligoethylene glycol(OEG) γ -L-Glu) spacer.

1. Kjeldsen TB et al. 2021. *J Med Chem.*64(13):8942-8950; 2. Nishimura E et al. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e002301.

Insulin Icodec



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Awikli

Insulin icodec, Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus, Type 2

Date of authorisation: 17 May 2024

Last updated: 3 June 2024

Medicine

Human

Authorised

Sanità24 il Sole 24 ORE

Home Analisi Sanità risponde Scadenze fiscali Sanità in borsa



28 mag 2024

SEGNALIBRO | ☆

FACEBOOK | f

TWITTER | t

EUROPA E MONDO



Diabete: l'Ue approva la prima insulina settimanale per il trattamento dei pazienti adulti con diabete

La Commissione Europea (CE) ha concesso l'autorizzazione per l'insulina settimanale, Awikli di Novo Nordisk, la prima al mondo indicata per il trattamento del diabete negli adulti. "Il farmaco - spiega una nota - è progettato per coprire il fabbisogno di insulina basale per un'intera settimana con una singola iniezione sottocutanea ed è stato approvato per gli adulti con diabete mellito". Novo Nordisk ha inoltre ricevuto le approvazioni normative per Awikli in Svizzera e Canada per il trattamento sia del diabete di tipo 1 che del diabete di tipo 2 negli adulti.



La prima iniezione

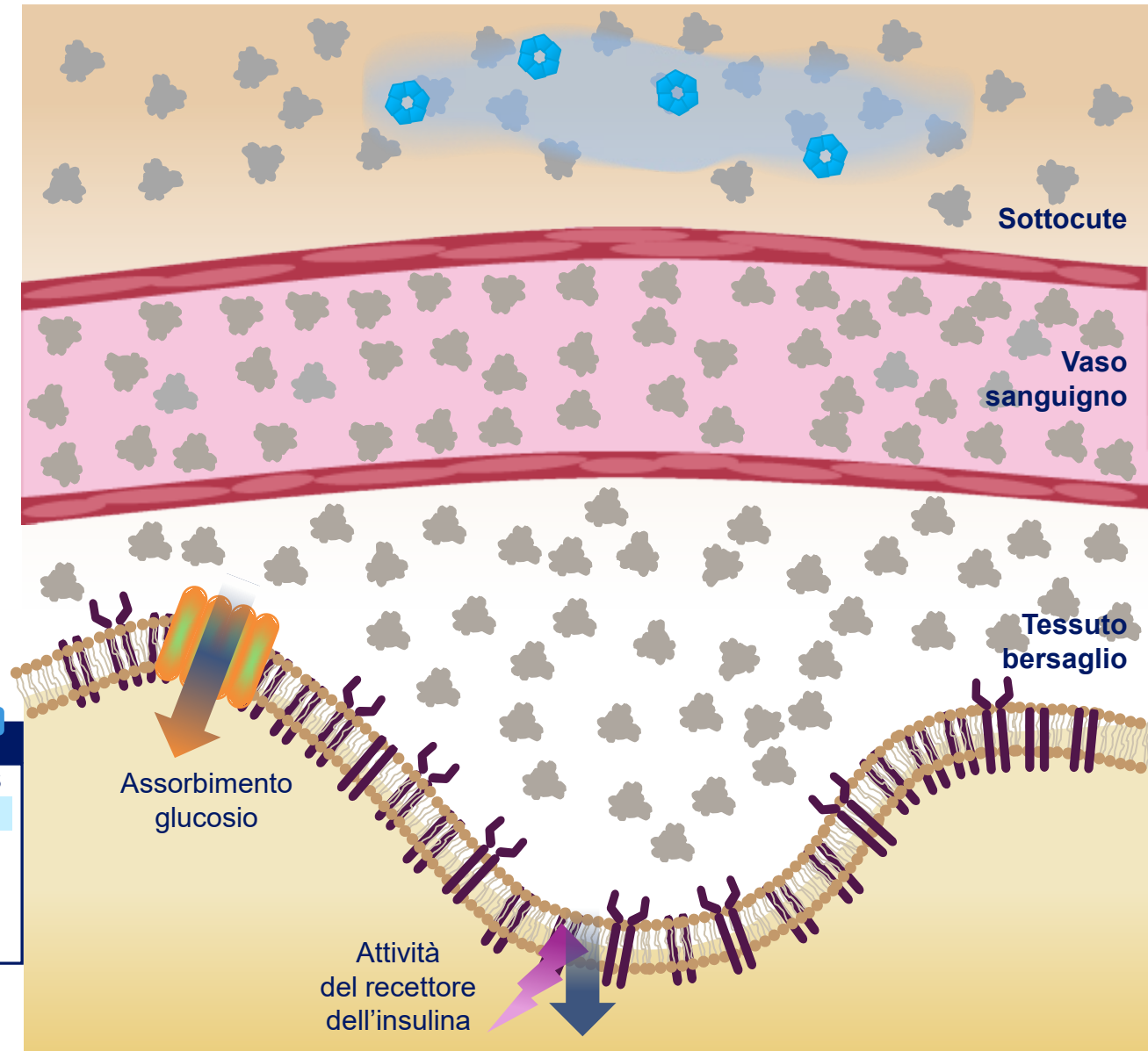
Meccanismo d'azione

- La formulazione (700 U/mL) assicura che il volume di iniezione sia simile all'insulina una volta al giorno
- Dopo l'iniezione, gli esameri si dissociano lentamente in monomeri e si **legano all'albumina**
- Sebbene venga somministrata una settimana di insulina, quasi tutto icodec è legato all'albumina **per formare un deposito inattivo**
- Lentamente, una piccola frazione di icodec raggiunge i recettori dell'insulina nei tessuti bersaglio per stimolare l'abbassamento del glucosio

U, unità.

1. Nishimura E et al. BMJ Open Diab Res Care. 2021;9(1).

icodec						
D	L	M	M	G	V	S
						



Deposito inattivo di icodec (2–3 iniezioni)

Meccanismo d'azione

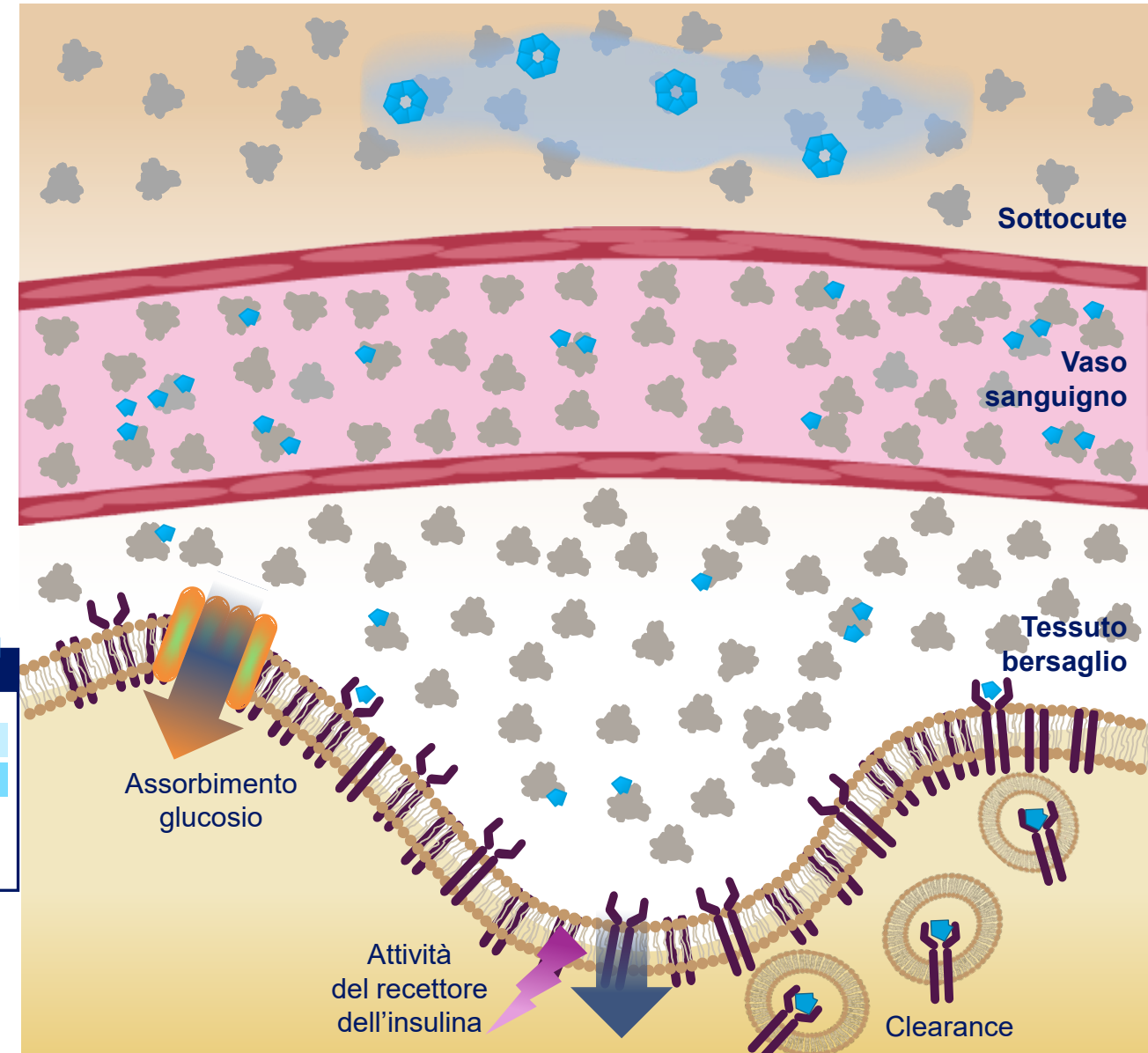
- Con la seconda iniezione, viene aggiunto più icodec al deposito inattivo di icodec legato all'albumina
- La **lenta eliminazione** di icodec tramite il recettore dell'insulina contribuisce ulteriormente al deposito di icodec legato all'albumina
- Nel tempo, l'**effetto ipoglicemizzante aumenta lentamente** man mano che una maggior quantità di icodec interagisce con i recettori dell'insulina

U, unità.

Effetto

icodec						
D	L	M	M	G	V	S

1. Nishimura E et al. BMJ Open Diab Res Care. 2021;9(1).



Steady state

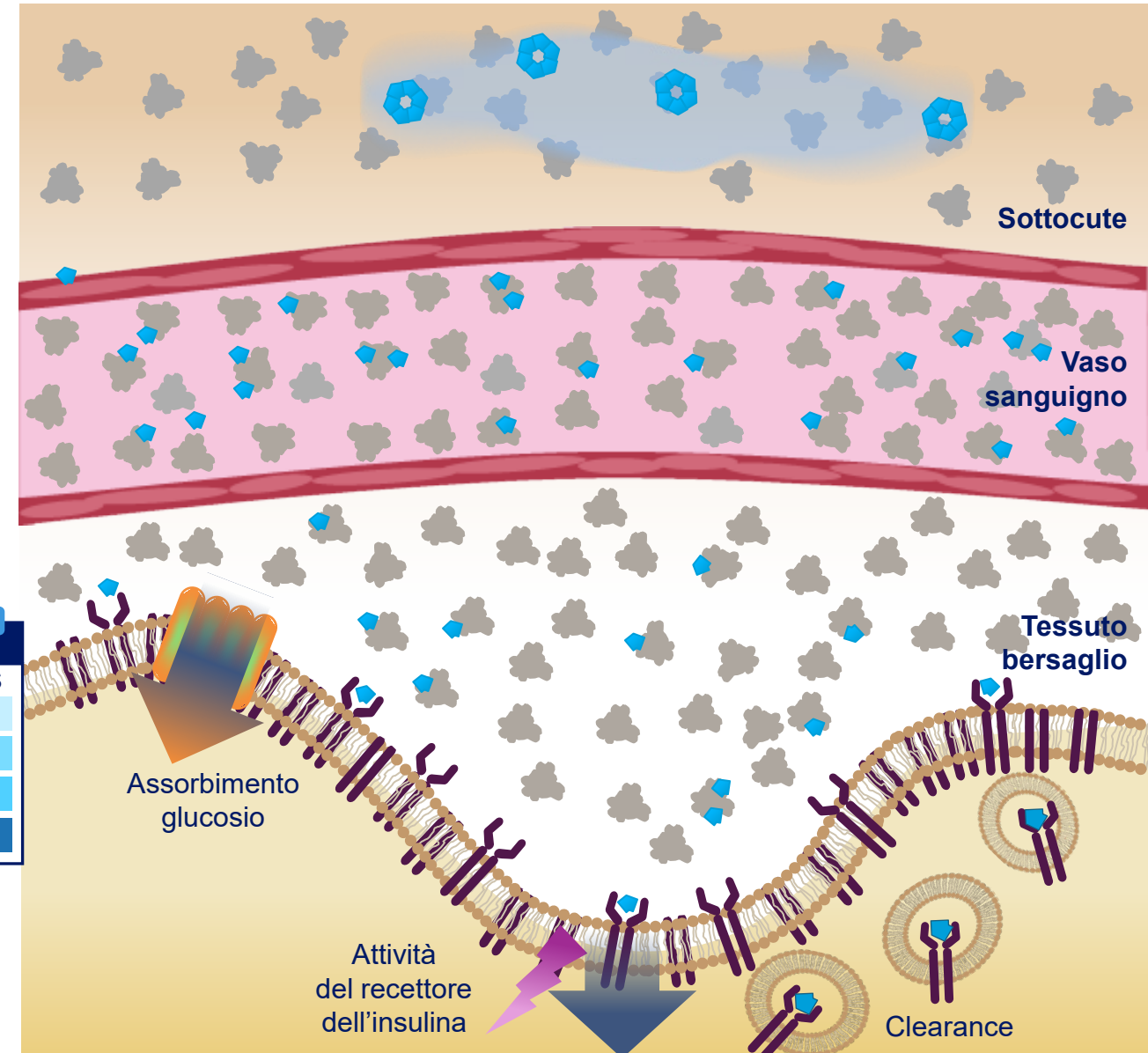
Meccanismo d'azione

- Dopo 3-4 iniezioni, si raggiunge lo *steady state**, che fornisce l'**effetto completo della dose di icodec**
- Il deposito di icodec legato all'albumina è sufficientemente grande da fornire un **rilascio lento e continuo di icodec attivo per ottenere un'efficace riduzione del glucosio durante la settimana**
- Allo *steady state*, qualsiasi variazione nel tempo e nella quantità di dosaggio porta a **cambiamenti minimi negli effetti immediati di riduzione del glucosio** dovuti al lento rilascio di icodec

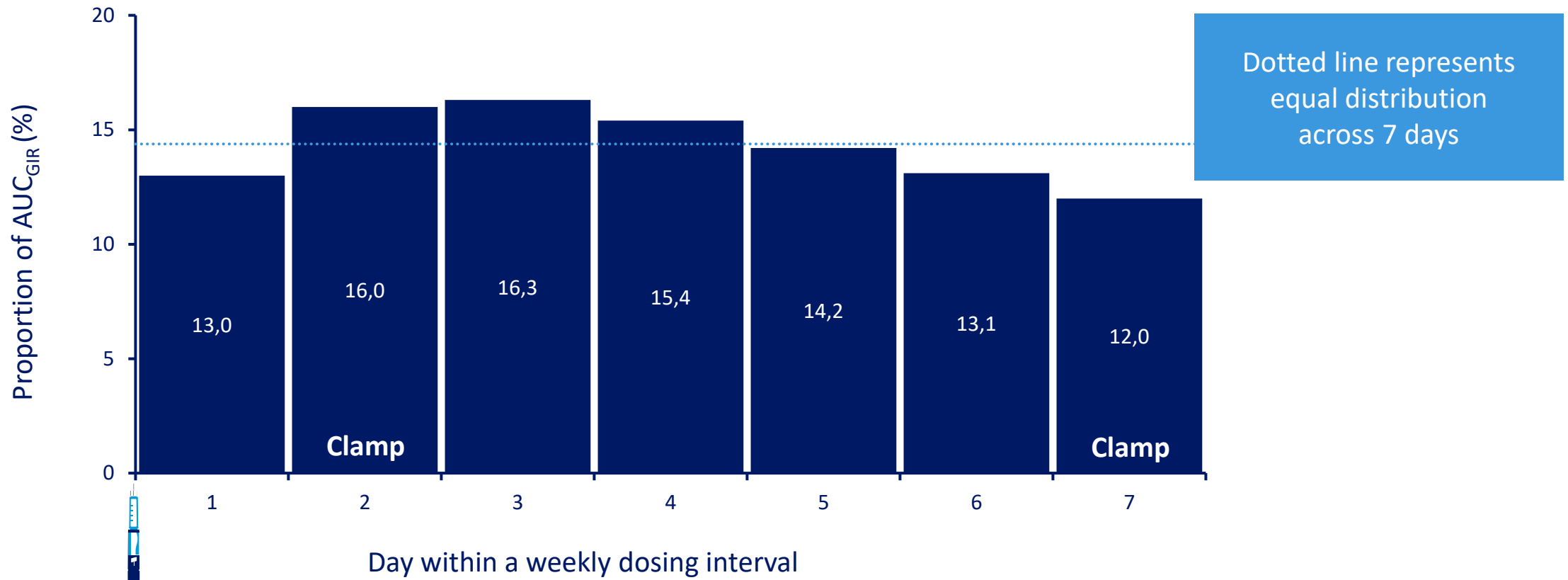
*Numero di molecole somministrate = numero di molecole eliminate. Immagine a scopo illustrativo, il rapporto albumina/icodec è stato notevolmente aumentato (ad esempio, in realtà, allo steady state, ~2000:1 molecole albumina:icodec).



icodec						
D	L	M	M	G	V	S



Modelled glucose-lowering effect of icodec



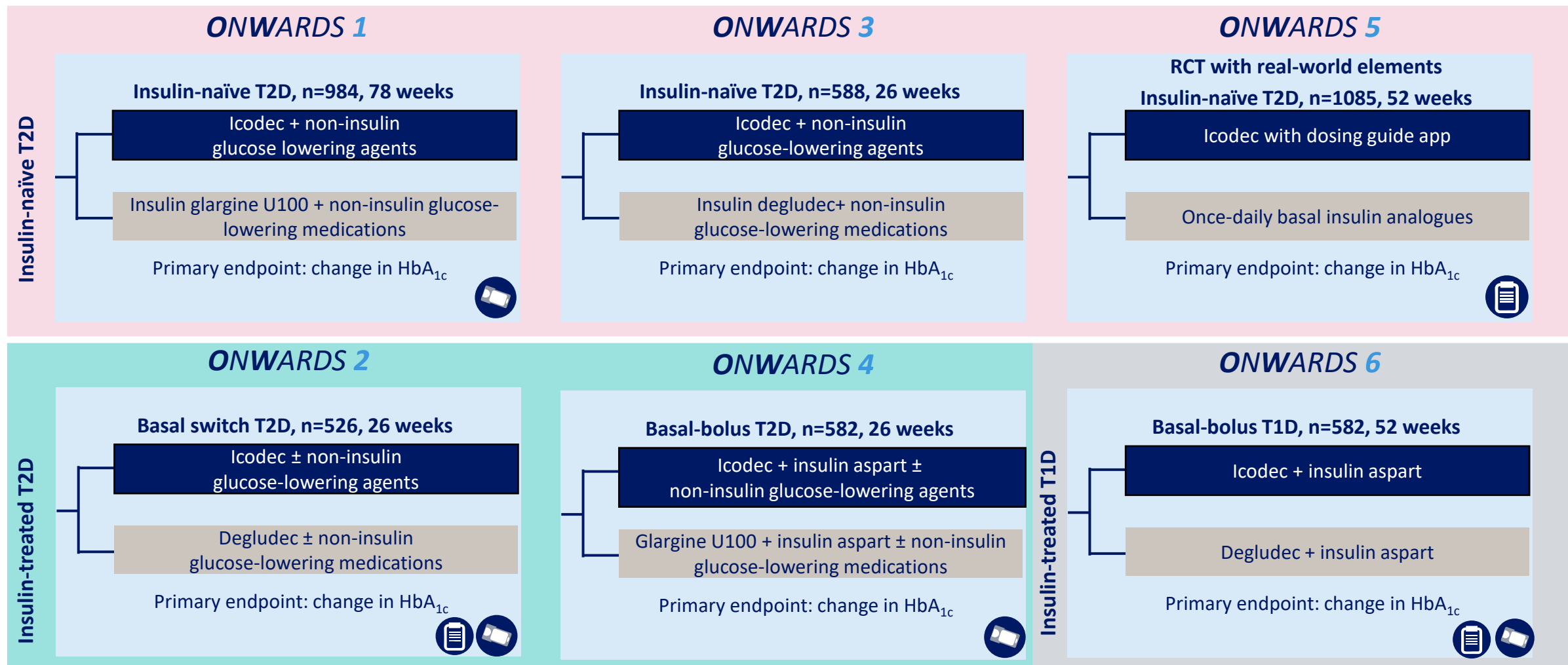
Close to even distribution of total glucose-lowering effect of insulin icodec over seven days

Modelled distribution of total glucose-lowering effect (AUC_{GIR}) of icodec within a dosing interval of one week at close to steady state. All three dose levels combined. Individuals completing both glucose clamps and with pharmacokinetic data at steady state are included (n=32). Data are arithmetic mean.

AUC, area under the curve; GIR, glucose infusion rate;

1. Nishimura E et al. *BMJ Open Diab Res Care*. 2021;9(1).

Summary of the *ONWARDS* programme



PROs collected

CGM

CGM, continuous glucose monitoring; n, number of subjects; PROs, patient reported outcomes; RCT, randomised controlled trial.

1. Philis-Tsimikas A et al. *Diabetes Obes Metab.* 2022;25(2):331-341.

Initiation or switching to icodec

Icodec

S	M	T	W	T	F	S
						

Recommendation:
70 U/week

Initiation with icodec

- Start at 70 U for weekly coverage
 - In accordance with ADA guideline* for a OD insulin
 - A starting dose of 10 U once-daily basal insulin corresponds to 70 U once-weekly icodec

Once-daily

S	M	T	W	T	F	S
						

Example

Daily dose
= 20 U

Icodec

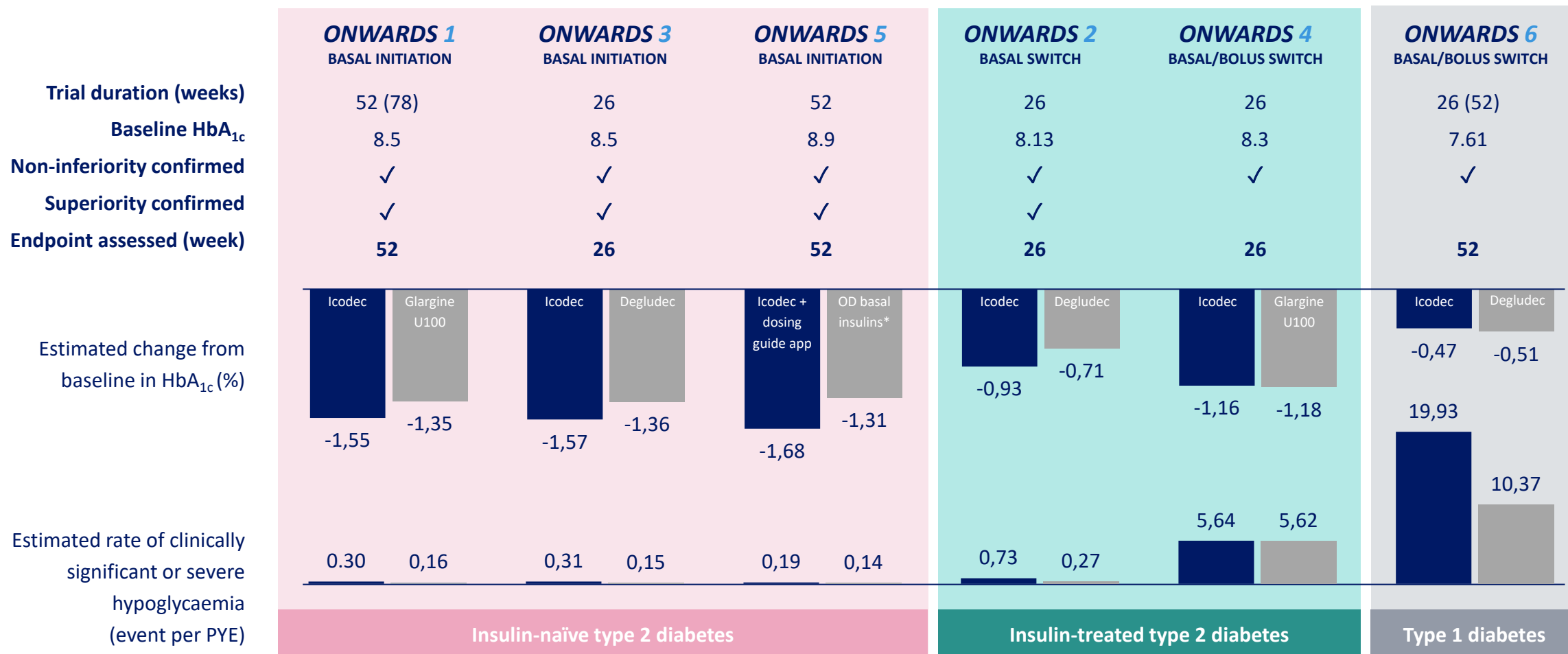
S	M	T	W	T	F	S
						

Weekly dose
= 140 U (20 U x 7)
+ a one-time additional 50% icodec dose

Switching from once-daily insulin

- Convert from daily basal insulin dose to weekly dose by multiplying the daily dose by 7
- For the first injection only, add a one-time additional **50%** icodec dose
 - In **people with T1D and HbA_{1c} ≥ 8%**, for the first injection only, add a one-time additional **100%** icodec dose

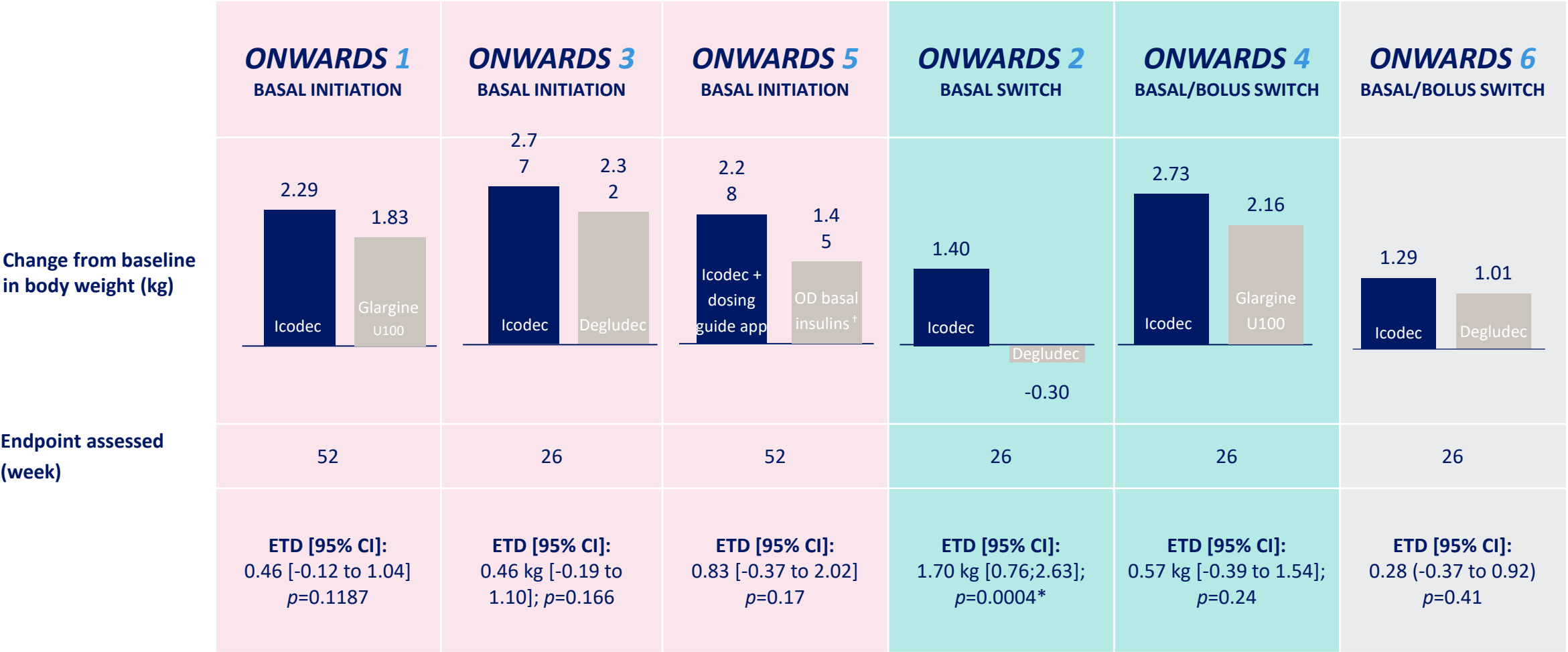
ONWARDS programme: topline results



*insulin degludec or insulin glargine U100/U300. Clinically significant hypoglycaemia (level 2): blood glucose <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) confirmed by blood glucose meter. Severe hypoglycaemia (level 3): hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. OD, once-daily; RCT, randomised clinical trial.

1. Rosenstock J et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2107–2116; 2. Lingvay I et al. *JAMA.* 2023;10.1001/jama.2023.11313; 3. Lingvay I et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 178-OR; 4. Bajaj H. 2023 ADA Scientific Sessions. 803-P. 5. Philis-Tsimikas A et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):414-425. 6. Mathieu C et al. *Lancet.* 2023;401(10392):1929-40; 7. Russell-Jones D et al. EASD 2023 Annual Meeting. OP-09; 8. Russell-Jones D et al. *Lancet.* 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.

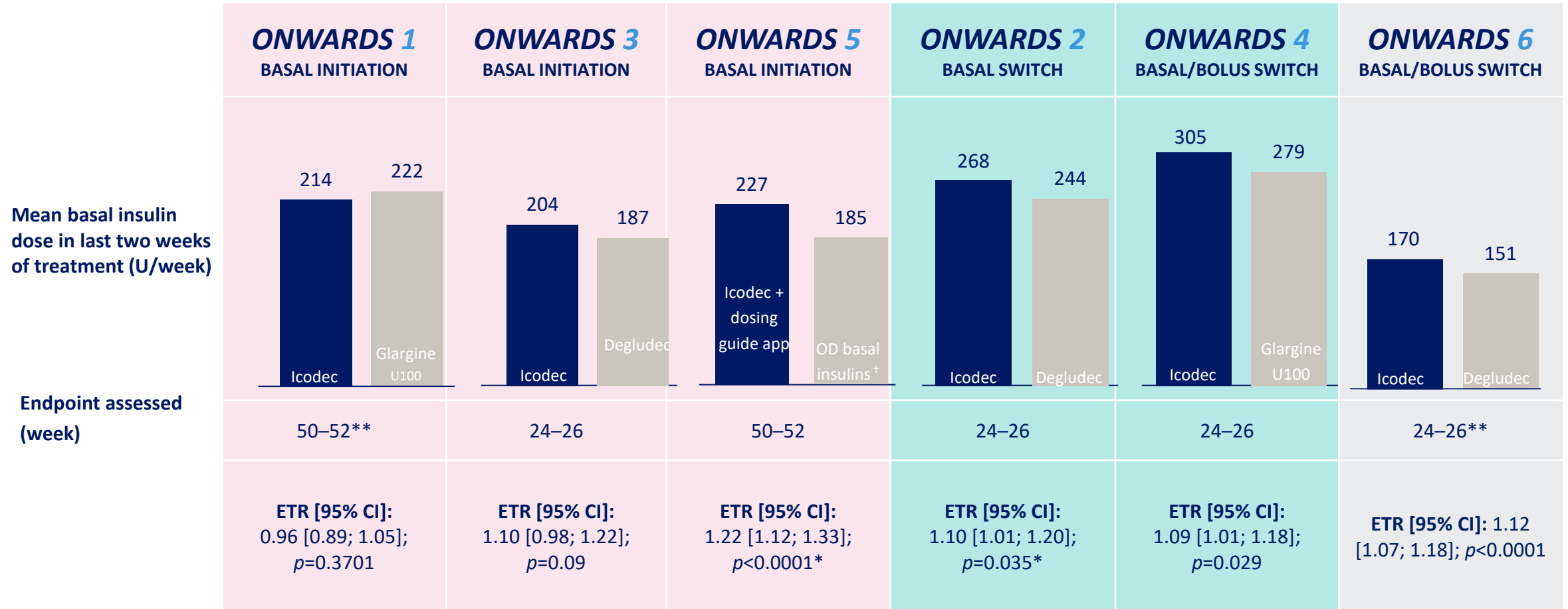
ONWARDS programme: change in body weight



[†] insulin degludec or insulin glargine U100/U300; **p*-value indicating statistical significance. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; OD, once-daily.

1. Rosenstock J et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2107–2116; 2. Lingvay I et al. *JAMA.* 2023;10.1001/jama.2023.11313; 3. Bajaj H. 2023 ADA Scientific Sessions. 803-P. 4. Phillis-Tsimikas A et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):414-425. 5. Mathieu C et al. *Lancet.* 2023;401(10392):1929-40; 6. Rosenstock J et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 179-OR; 7. Lingvay I et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 178-OR; 8. Mathieu C et al. 2022. DTS 22nd Annual Meeting. Virtual. 2 Nov 2022; 9. Russell-Jones D et al. EASD 2023 Annual Meeting. OP-09; 8. Russell-Jones D et al. *Lancet.* 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.

ONWARDS programme: mean basal insulin dose in last two weeks of treatment



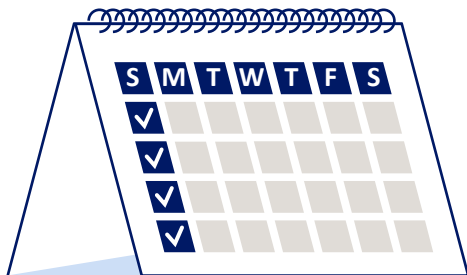
ETR: icodec/comparator.

[†]insulin degludec or insulin glargine U100/U300; **p*-value indicating statistical significance. **Last two weeks of main phase. CI, confidence interval; ETR, estimated treatment ratio.

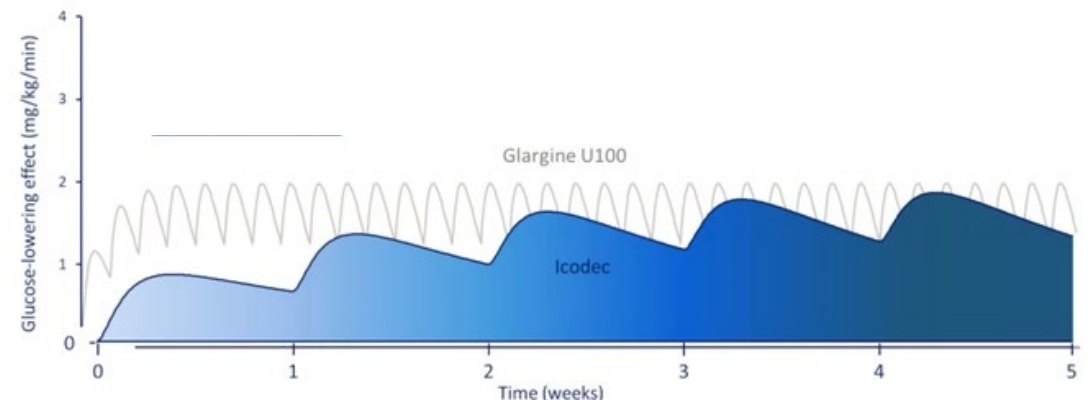
1. Rosenstock J et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2107–2116; 2. Lingvay I et al. *JAMA.* 2023;10.1001/jama.2023.11313; 3. Bajaj H. 2023 ADA Scientific Sessions. 803-P. 4. Philis-Tsimikas A et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):414-425. 5. Mathieu C et al. *Lancet.* 2023;401(10392):1929-40; 6. Rosenstock J et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 179-OR; 7. Lingvay I et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 178-OR; 8. Russell-Jones D et al. *Lancet.* 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.

Alcune considerazioni...

La titolazione risultava più aggressiva rispetto a quella utilizzata per la basale OD perché veniva fatta inizialmente non al completo steady state e in una fase nell'arco della settimana in cui si assiste a una lieve riduzione della farmacodinamica e della farmacocinetica di icodec



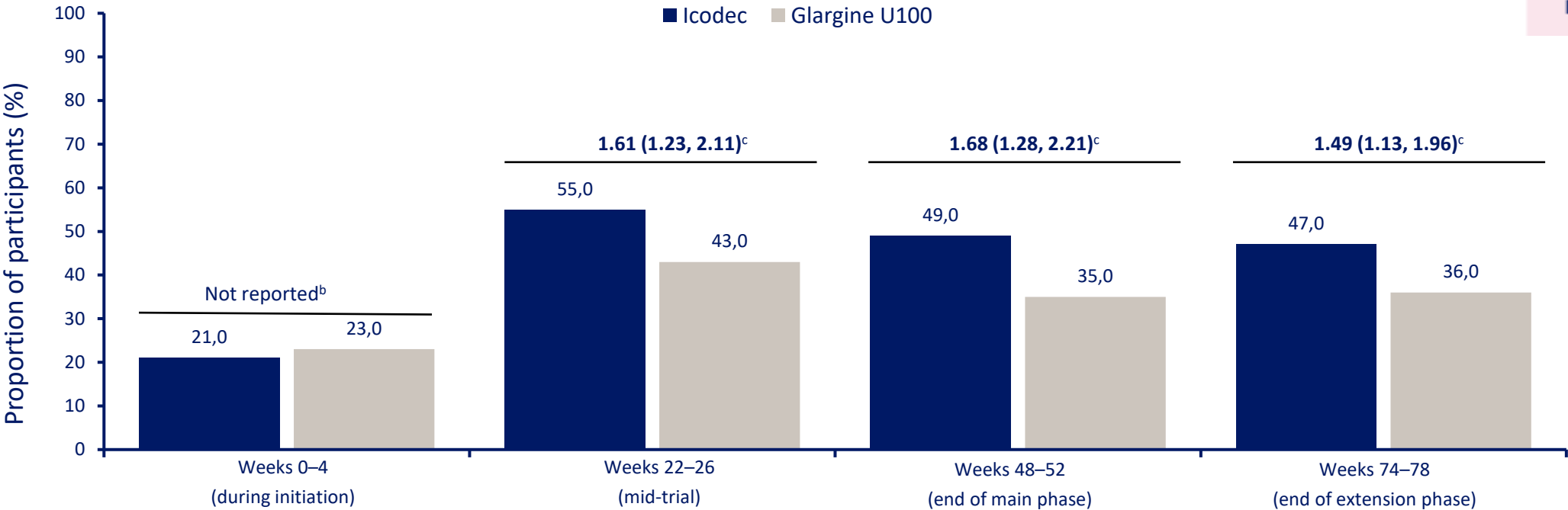
L'aumento del fabbisogno di insulina basale nel gruppo Ow (279 vs 305) nell'Onwards 4 portava a una riduzione del fabbisogno dell'analogo rapido (197 vs 255) a dimostrare una maggiore stabilità di azione



Achievement of combined triple CGM target

CGM metrics and CGM-derived hypoglycaemia in insulin-naïve T2D

ONWARDS 1
BASAL INITIATION

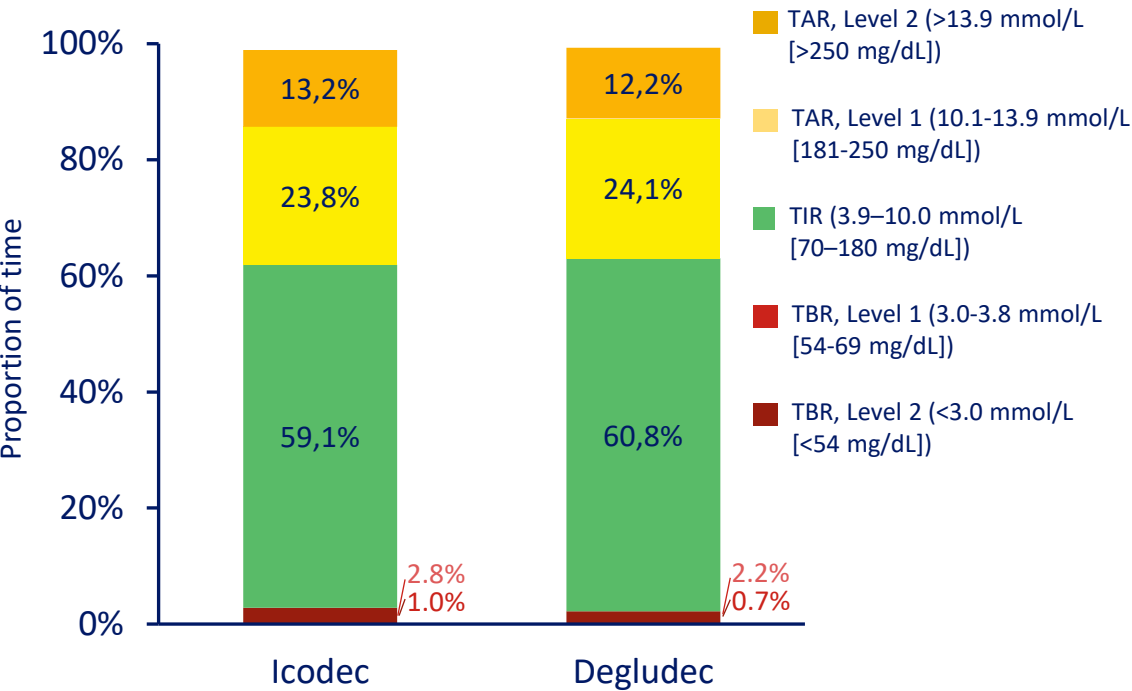


More participants achieved the triple composite endpoint of TIR >70%, TAR <25% and TBR (<3.9 mmol/L [70 mg/dL]) < 4% at weeks 22–26, 48–52 and 74–78 with icodec versus glargine U100

Data based on full analysis set. Bold text indicates a statistically significant difference in favour of icodec. Data outside the bars are odds ratios (95% confidence intervals).
^aCGM targets: TIR (3.9–10.0 mmol/L [70–180 mg/dL]) > 70%, TAR (>10.0 mmol/L [180 mg/dL]) < 25% and TBR (<3.9 mmol/L [70 mg/dL]) < 4%. ^bOdds ratio (icodec/glargine U100) for weeks 0–4 was not calculated because it was not at steady state. ^cThe binary response was analysed using a binary logistic regression model (logit link) with treatment and region as fixed factors
CGM, continuous glucose monitoring; TAR, time-above-range; TBR, time-below-range; TIR, time-in-range.
1. Bergenstal R. et al. 2023 ADA scientific sessions. ePoster 85-LB.

CGM parameters during week 22 to 26

Icodec basal-bolus in T1D main phase



Analysis of pre-specified CGM parameters during week 22 to 26 [#]			
	TIR 3.9–10 mmol/L (70–180 mg/dL)	TBR <3.0 mmol/L (<54 mg/dL)	TAR >10 mmol/L (>180 mg/dL)
Icodec	59.1	1.0	37.0
Degludec	60.8	0.7	36.2
ETR or ETD [95% CI]	ETD -2.00 [-4.38; 0.38]; $p=0.099$	ETR 1.46 [1.16; 1.85]; $p=0.0014^*$	ETD 1.14 [-1.34; 3.61]; $p=0.37$

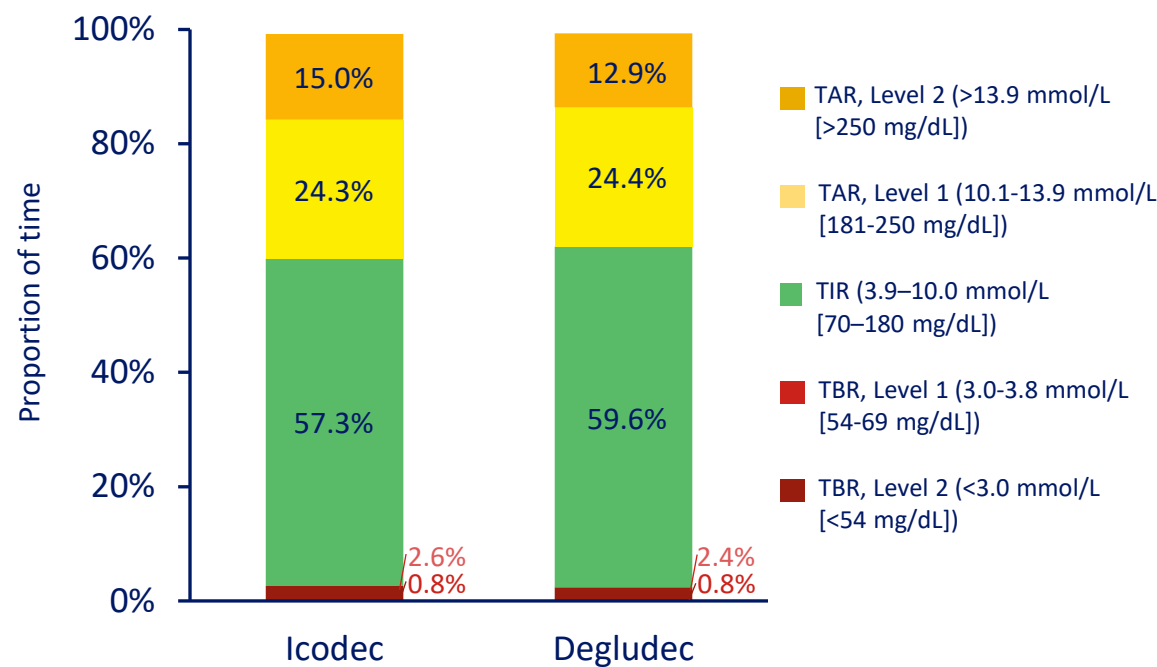
No statistically significant differences in TIR_{3.9-10.0 mmol/L}, and TAR_{>10.0 mmol/L}
Statistically significant difference in favour of degludec in TBR_{<3.0 mmol/L} during weeks 22 to 26

^{*}Statistically difference in favour of degludec; [#]Prespecified in protocol. In trial. Full analysis set. Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Time spent is defined as 100 times the number of recorded measurements in a given range, divided by the total number of recorded measurements. Percentages of TIR and TAR analysed with an ANOVA model, with region, screening HbA1c, pre-trial basal insulin treatment, and randomised treatment as fixed factors. Percentage of TBR <3.0 mmol/L was analysed with a negative binomial model with log-link function, including region, screening HbA1c, pre-trial basal insulin treatment, and randomised treatment as fixed factors and the logarithm of total number of recorded measurements as offset. CGM, continuous glucose monitor; ETD, estimated treatment difference; ETR, estimated treatment ratio; TAR, time-above-range; TBR, time-below-range; TIR, time-in-range.
1. Russell-Jones D et al. *Lancet*. 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.



CGM parameters during week 48 to 52

Icodec basal-bolus in T1D main + extension phase



Analysis of CGM parameters during week 48 to 52			
	TIR 3.9–10 mmol/L (70–180 mg/dL)	TBR <3.0 mmol/L (<54 mg/dL)	TAR >10 mmol/L (>180 mg/dL)
Icodec	57.3	0.8	39.3
Degludec	59.6	0.8	37.2
ETR or ETD [95% CI]	ETD -2.42 [-4.90; 0.07]; p=0.056	ETR 1.02 [0.80; 1.30]; p=0.89	ETD 2.27 [-0.39; 4.94]; p=0.095

No statistically significant differences in TIR_{3.9-10.0 mmol/L}, TBR_{<3.0 mmol/L} and TAR_{>10.0 mmol/L} during weeks 48 to 52

In trial. Full analysis set. Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Time spent is defined as 100 times the number of recorded measurements in a given range, divided by the total number of recorded measurements. Percentages of TIR and TAR analysed with an ANOVA model, with region, screening HbA1c, pre-trial basal insulin treatment, and randomised treatment as fixed factors. Percentage of TBR <3.0 mmol/L was analysed with a negative binomial model with log-link function, including region, screening HbA1c, pre-trial basal insulin treatment, and randomised treatment as fixed factors and the logarithm of total number of recorded measurements as offset. ETD: icodec – degludec; ETR: icodec/degludec. CGM, continuous glucose monitoring; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; ETR, estimated treatment ratio; TAR, time-above-range; TBR, time-below-range; TIR, time-in-range.

1. Russell-Jones D et al. *Lancet*. 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.



Gestione dell'inizio della terapia con insuline settimanali

Calcolo della dose iniziale

Le insuline settimanali rappresentano una trasformazione radicale nella gestione della terapia.

Richiederanno uno sforzo da parte del paziente e del medico.

Pensare in dosi equivalenti

Dose di carico

Sebbene accurato in termini di farmacocinetica, la dose di carico iniziale per i pazienti già in trattamento insulinico potrebbe rappresentare un ostacolo nelle fasi iniziali di trattamento.

Nessun episodio di ipoglicemia si è verificato con la dose di carico

Pazienti ospedalizzati

mantenerla in chi è già in trattamento

Gestione della terapia con insuline settimanali

Gestione delle ipoglicemie

Nei soggetti con DMT2 icodec determina una risposta controregolatoria che è sovrapponibile a quella che si osserva con IGlar U100

CGM ha dimostrato che la durata di un episodio ipoglicemico con icodec è simile a quella in IGlar

Gestione tradizionale delle ipoglicemie

Valutare riduzione dose successiva

Vantaggi nella gestione della terapia con insuline settimanali

Minor numero di iniezioni

Flessibilità nel timing di somministrazione

Le insuline settimanali possono fornire una maggiore flessibilità nella gestione della terapia insulinica

- Timing della dose di insulina
- Gestione di eventuale dose dimenticata

Possibile riduzione dei boli di analogo rapido

La miglior copertura legata al raggiungimento dello steady-state potrebbe richiedere la necessità di ridurre leggermente la dose di analogo rapido ai pasti

Minore variabilità glicemica

Profilo PK/PD più «piatto», con riduzione della variabilità inter- ed intra-giornaliera

Gestione di «pazienti più complessi»

Pazienti con difficoltà nella compliance alla terapia insulinica o pazienti che hanno bisogno di un care-giver per la somministrazione di insulina
Opzione di scelta nei pazienti non a target in trattamento con metformina , incretine e SGLT2-i



Attenzioni, quando non utilizzare e scegliere se non usare...

Scompenso glicemico in esordio e non (variazione del fabbisogno insulinico nell'arco dei primi giorni con la modifica della glucotossicità)

Inizio della terapia insulinica in pz ospedalizzato per problematiche acute metaboliche e non (variazione del fabbisogno insulinico legato a una remissione e/o miglioramento del quadro acuto o necessità di variazione quotidiane del fabbisogno insulinico per esigenze nutrizionali e/o terapie concomitanti, necessità di tempo per raggiungere lo steady-state)

Grande variabilità glicemica con incapacità di gestire episodi di ipo e iperglicemia

Pazienti fragili (oncologici, alto dosaggio di cortisone)

Tipo 2 in basal bolus gestire la dose della rapida

Utilizzo con targets glicemici meno ambiziosi in pazienti anziani e/o con IRC

Gra vidanza

Età <18 aa

5) In caso di paziente ipo-albuminemico, cambia il profilo PK-PD di icodec?

«No. In quanto icodec occupa meno dello 0,05% del pool di albumina disponibile, ed inoltre in uno studio di farmacocinetica è stato dimostrato che i livelli sierici di albumina non hanno un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica e farmacodinamica di icodec.»

Infatti:

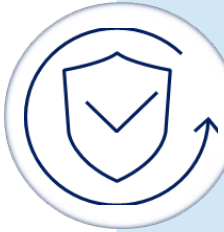
SITI DI LEGAME



Vi è un eccesso di albumina di oltre 2000 volte superiore rispetto ad icodec nel torrente ematico (~2000:1 molecole albumina:icodec). Questo significa che icodec allo steady state occupa meno dello 0,05% del pool di albumina disponibile.

Inoltre, ci sono 7 siti di legame per icodec (per l'acido grasso icosanedioico) su ciascuna molecola di albumina, il che espande ulteriormente la capacità di legame dell'albumina (~14.000:1 siti di legame sull'albumina:icodec).

SICUREZZA



Inoltre, in uno studio è stato dimostrato che nei casi di ipo-albuminemia, che potrebbero verificarsi in condizioni di insufficienza epatica e renale, le proprietà farmacocinetiche di icodec risultano preservate e non si riscontra alcuna differenza sull'esposizione ad icodec tra individui con diversi gradi di compromissione renale o epatica (lo studio ha coperto un intervallo di livelli sierici di albumina da 2,7 a 5,1 g/dl) ed individui con normale funzionalità renale o epatica.



Considerazioni

L'insulina settimanale rappresenta una grande opportunità per la semplificazione della terapia con una conseguente aumentata accettazione della terapia stessa

L'aumentato rischio di ipoglicemie nei pazienti basal-bolus (diabete tipo 1) , indica forse la necessità di una diversa stima delle dose iniziale, di una titolazione che tenga conto dell'andamento glicemico generale (CGM) e non solo della glicemia a digiuno e di valutare la distribuzione degli eventi in relazione ai pazienti (eventi ripetuti?)

Necessità di apprendere come gestire situazioni particolari (digiuno, esercizio fisico , ospedalizzazioni)

Capire quali e se ci sono i giorni della settimana in cui potrebbe esserci un rischio maggiore di ipoglicemia (aiutarsi con il CGM)

Valutare dove non utilizzare