

Νεώτερες κατηγορίες
αντιδιαβητικών φαρμάκων:
Υπό εξέλιξη θεραπείες

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ &
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Ο Σ.Δ είναι ύπουλη νόσος: Μικρο & Μακροαγγειακές Επιπλοκές

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Τύφλωση
(14-40%)



Α.Ε.Ε.
(>20%)

Καρδιαγγειακές Επιπλοκές

Καρδιακή Νόσος
(>40%)



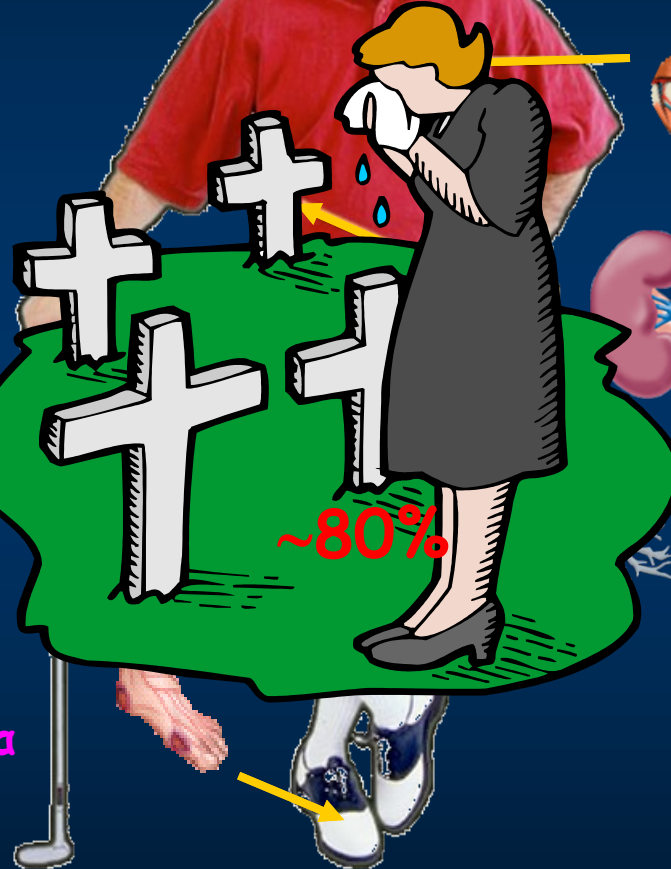
Νεφροπάθεια

Νεφρική Ανεπάρκεια
(32%)



Νευροπάθεια

Περιφερική
Αρτηριοπάθεια



Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων
(50%)



Στόχοι της φροντίδας του διαβήτη

- Πρόληψη επιπλοκών
- Βελτιστοποίηση ποιότητας ζωής

Αντιμετώπιση του ΣΔ



Σωστή διατροφή

Άσκηση

Εκπαίδευση

Φάρμακα

Οι 9 κατηγορίες των υπογλυκαιμικών ουσιών

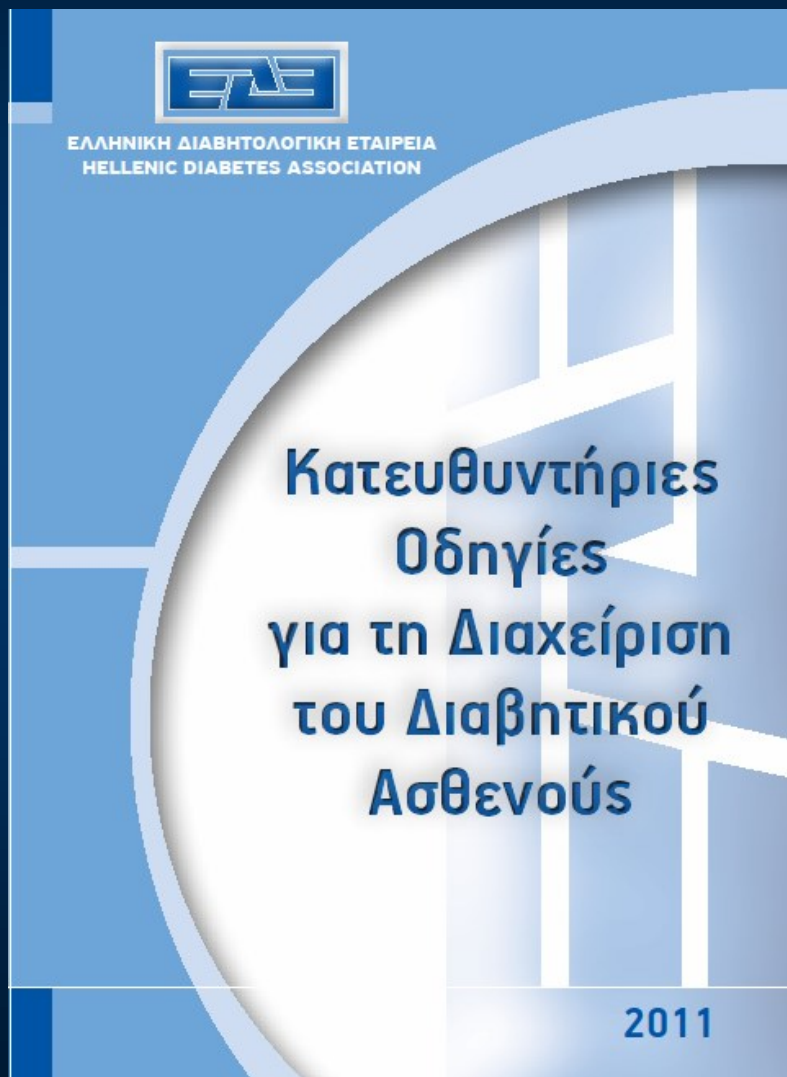
Κλάση

Φαρμακευτικές Ουσίες

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Διγουανίδια | Μετφορμίνη |
| 2. Σουλφονουλουρίες | Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη |
| 3. Θειαζολιδινεδιόνες | Πιογλιταζόνη |
| 4. Μεγλιτινίδια | Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη |
| 5. Αναστολείς α-γλυκοσιδασών | Ακαρβόζη |
| 6. Ινκρετίνες | |
| α) Αγωνιστές GLP-1 | Εξενατίδη (LAR), Λιραγλουτίδη, Λιξισενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, Σεμαγλουτίδη |
| β) DPP-IV αναστολείς | Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη
Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη |
| 8. SGLT2 αναστολείς | Νταπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη |
| 9. Ινσουλίνη | |

Διαχείριση του διαβητικού

www.ede.gr



Οι 9 κατηγορίες των υπογλυκαιμικών ουσιών

Κλάση

Φαρμακευτικές Ουσίες

1. Διγουανίδια	Μετφορμίνη
2. Σουλφονουλουρίες	Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
3. Θειαζολιδινεδιόνες	Πιογλιταζόνη
4. Μεγλιτινίδια	Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη
5. Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
6. Ινκρετίνες	
α) Αγωνιστές GLP-1	Εξενατίδη (LAR), Λιραγλουτίδη, Λιξισενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, Σεμαγλουτίδη
β) DPP-IV αναστολείς	Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη
8. SGLT2 αναστολείς	Νταπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη
9. Ινσουλίνη	

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ ΠΟΥ ΠΑΣΧΕΙ ΑΠΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Ο διαβητικός άνθρωπος πρέπει να αναλάβει την πάθησή του ο ίδιος και να μάθει να ζει με αυτήν
- Ο καλύτερος ιατρός του διαβητικού ασθενούς είναι ο ίδιος του ο εαυτός

INKRETINES

**GLP-1 Αγωνιστές
DPP-IV αναστολείς**

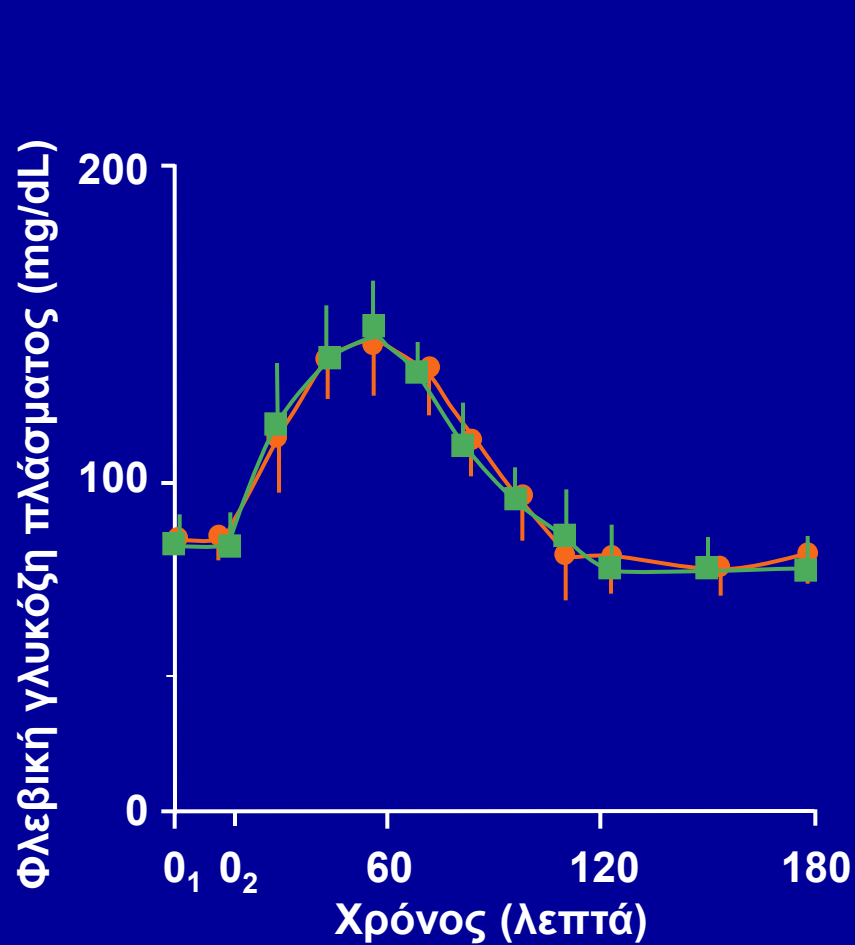
Οι 9 κατηγορίες των υπογλυκαιμικών ουσιών

Κλάση

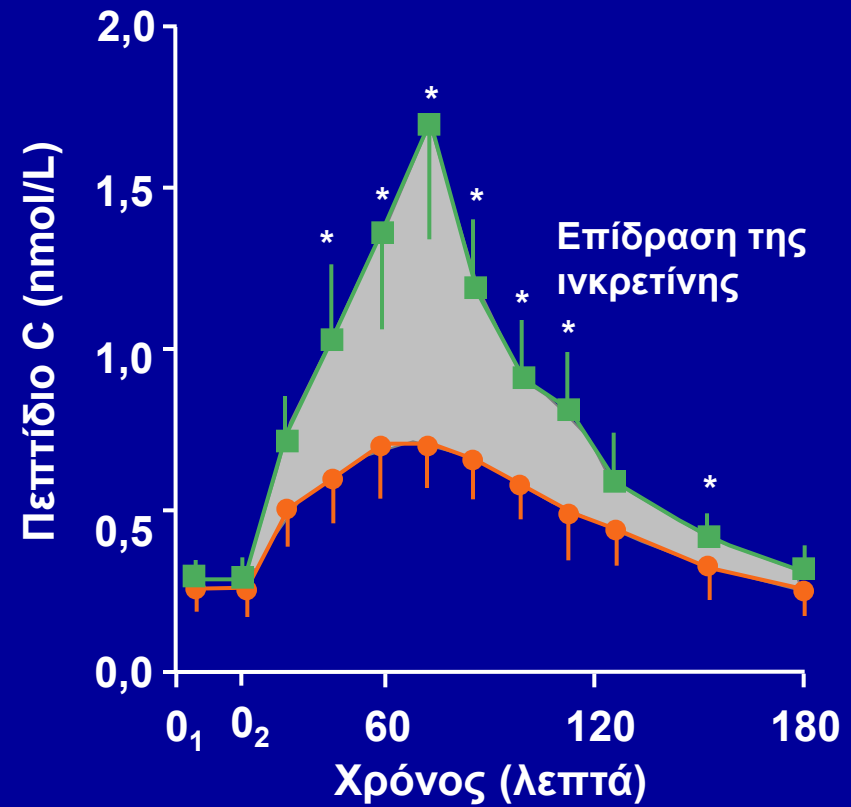
Φαρμακευτικές Ουσίες

1. Διγουανίδια	Μετφορμίνη
2. Σουλφονουλουρίες	Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
3. Θειαζολιδινεδιόνες	Πιογλιταζόνη
4. Μεγλιτινίδια	Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη
5. Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
6. Ινκρετίνες	
α) Αγωνιστές GLP-1	Εξενατίδη (LAR), Λιραγλουτίδη, Λιξισενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, Σεμαγλουτίδη
β) DPP-IV αναστολείς	Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη
8. SGLT2 αναστολείς	Νταπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη (Ερτουγλιφλοζίνη)
9. Ινσουλίνη	

Η επίδραση της ινκρετίνης εμφανίζεται στην απόκριση στην από του στόματος λαμβανόμενη έναντι της ενδοφλέβιας γλυκόζης



—■— Από του στόματος λαμβανόμενη γλυκόζη
—●— Ενδοφλέβια γλυκόζη

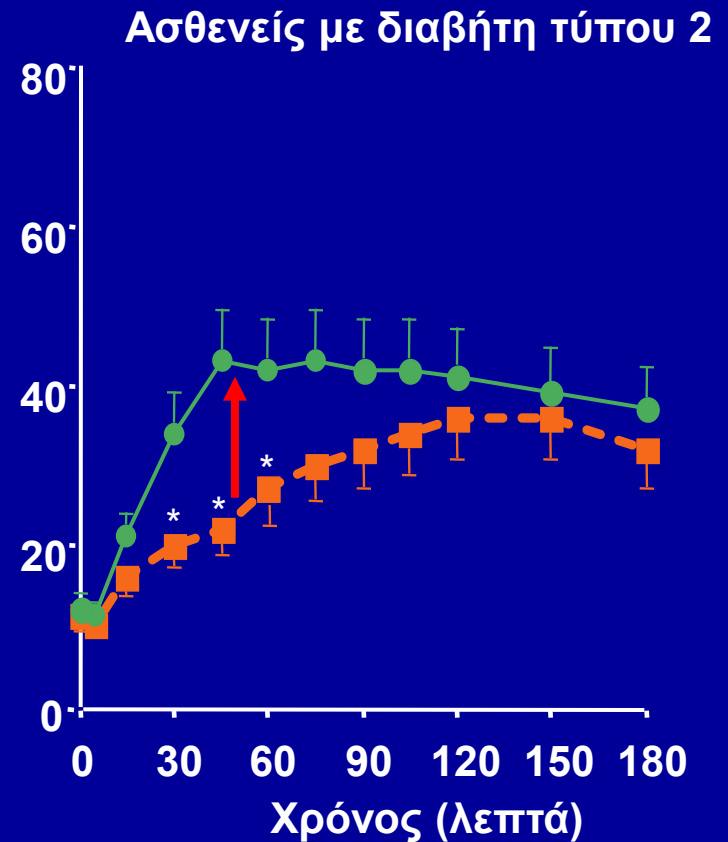
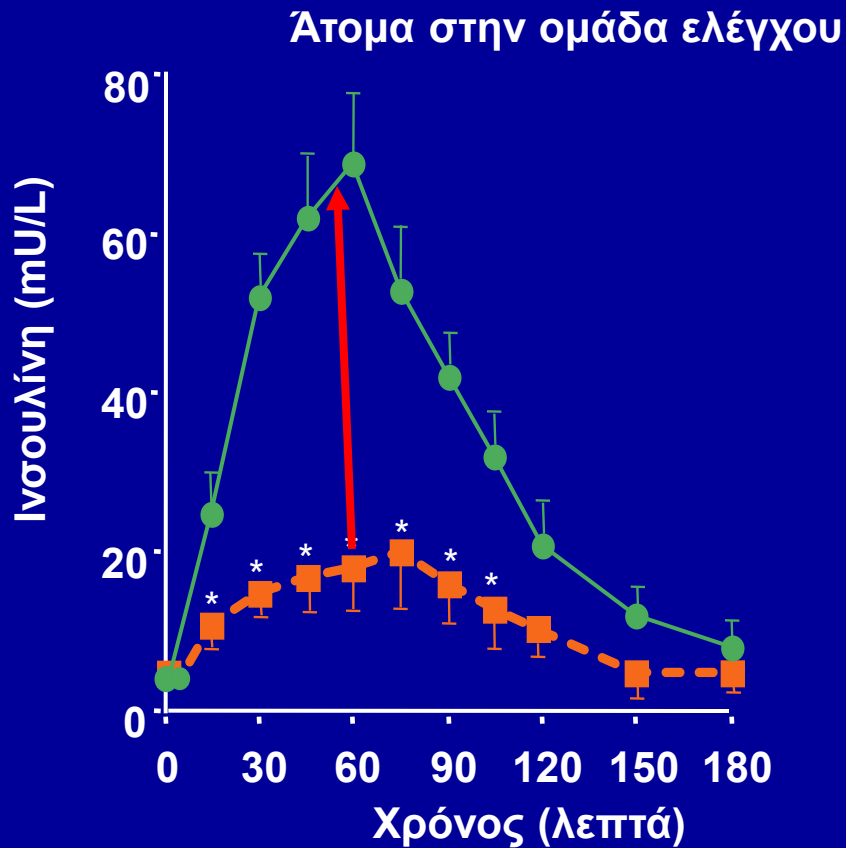


Μέση τιμή $\pm$ ΤΛ, N=6, * $p < 0.05$, 0₁-0₂=χρόνος έγχυσης γλυκόζης.

Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society ©.

Το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι μειωμένο σε ασθενείς με ΣΔ2

---■--- Ενδοφλέβια γλυκόζη
—●— Από του στόματος λαμβανόμενη γλυκόζη



* $p \leq 0,05$ σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή μετά από από του στόματος λαμβανόμενο φορτίο.

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. Ανατύπωση κατόπιν αδείας από Springer-Verlag © 1986.

Οι πιο σημαντικές Ινκρετίνες

L-cells
(ειλεός)

GLP-1

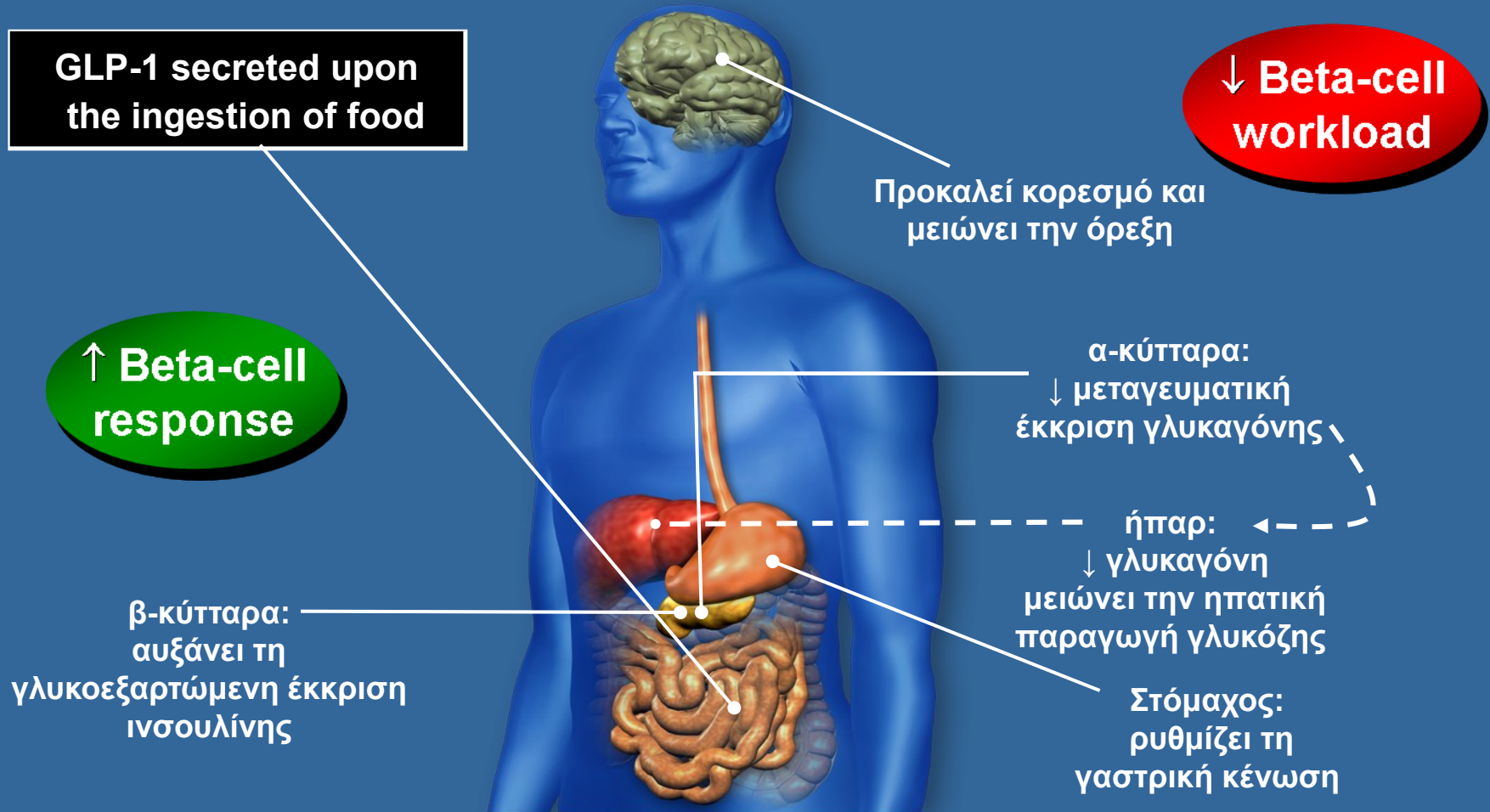
K-cells
(12/δάκτυλο, νήστιδα)

GIP

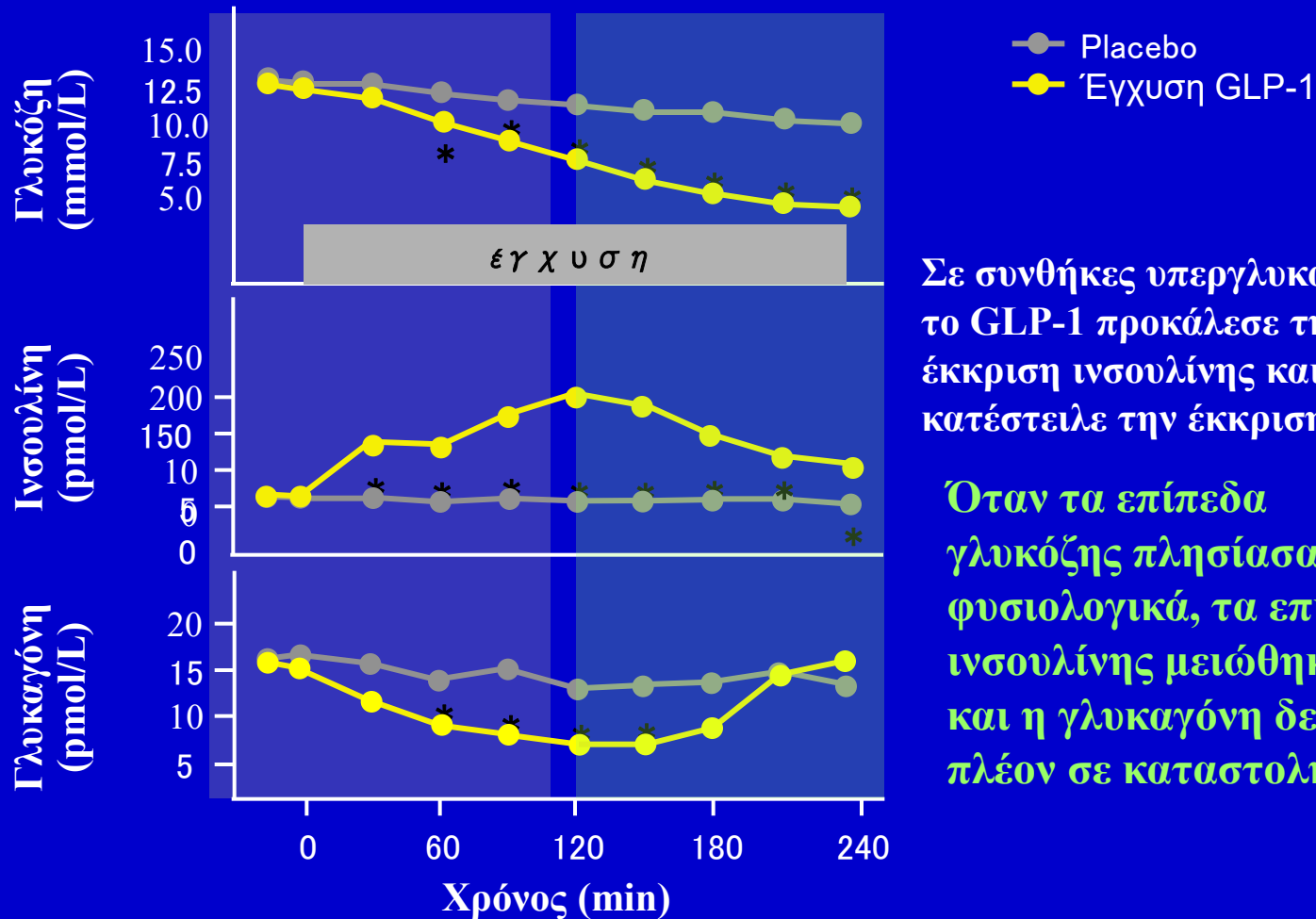


GLP-1=glucagon-like peptide-1; GIP=glucose-dependent insulintropic polypeptide

Ο ΓΛΥΚΟΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ GLP-1



ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ ΣΤΟ ΣΔΤ2 ΕΙΝΑΙ ΓΛΥΚΟΖΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ



Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας το GLP-1 προκάλεσε την έκκριση ινσουλίνης και κατέστειλε την έκκριση γλυκαγόνης

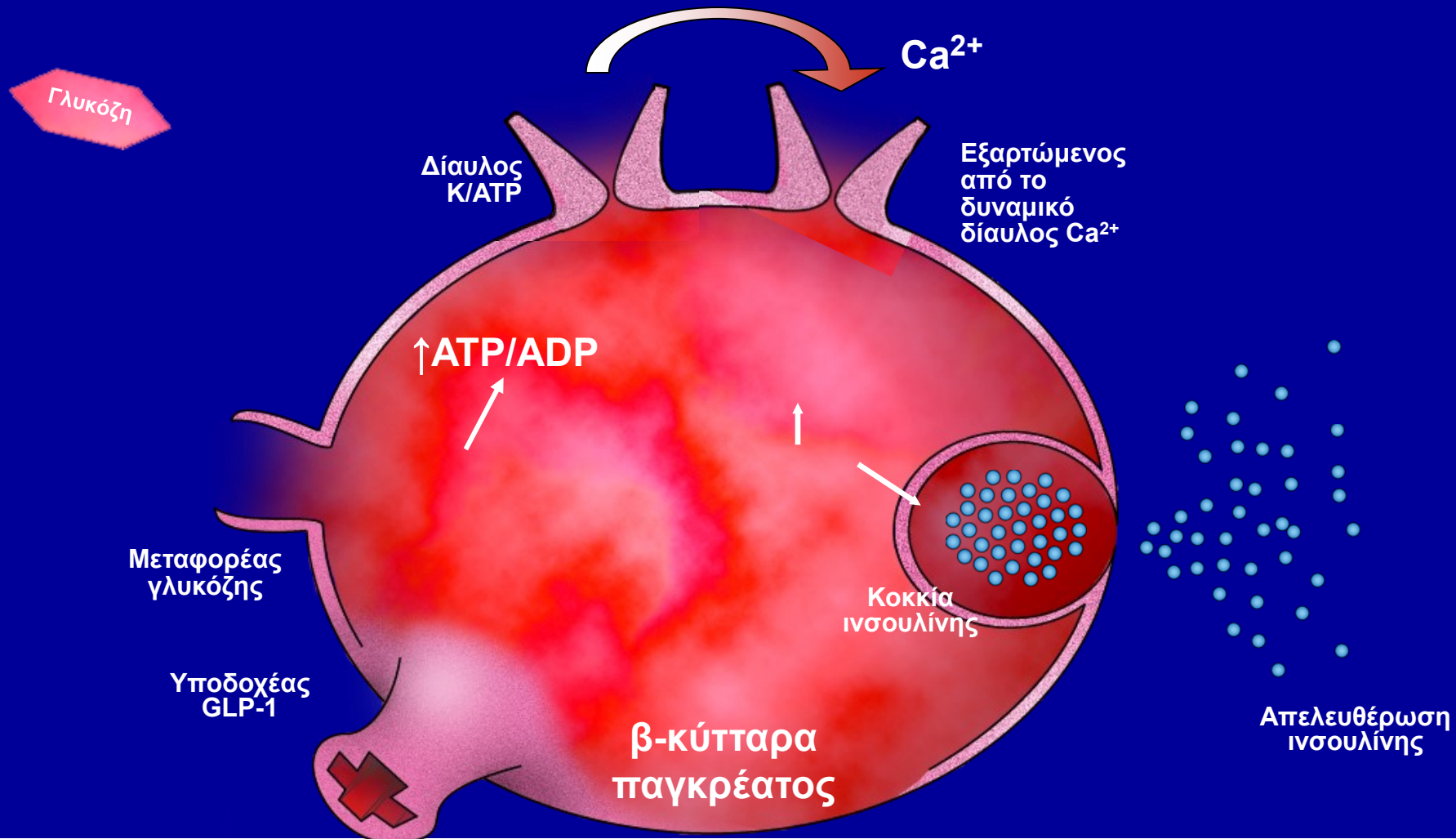
Όταν τα επίπεδα γλυκόζης πλησίασαν τα φυσιολογικά, τα επίπεδα ινσουλίνης μειώθηκαν και η γλυκαγόνη δεν ήταν πλέον σε καταστολή

N=10 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε δύο καταστάσεις. Ένα κανονικό γεύμα και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης των φαρμάκων επιτρέπονταν για μία ημέρα μεταξύ των πειραμάτων με το GLP-1 και το placebo.

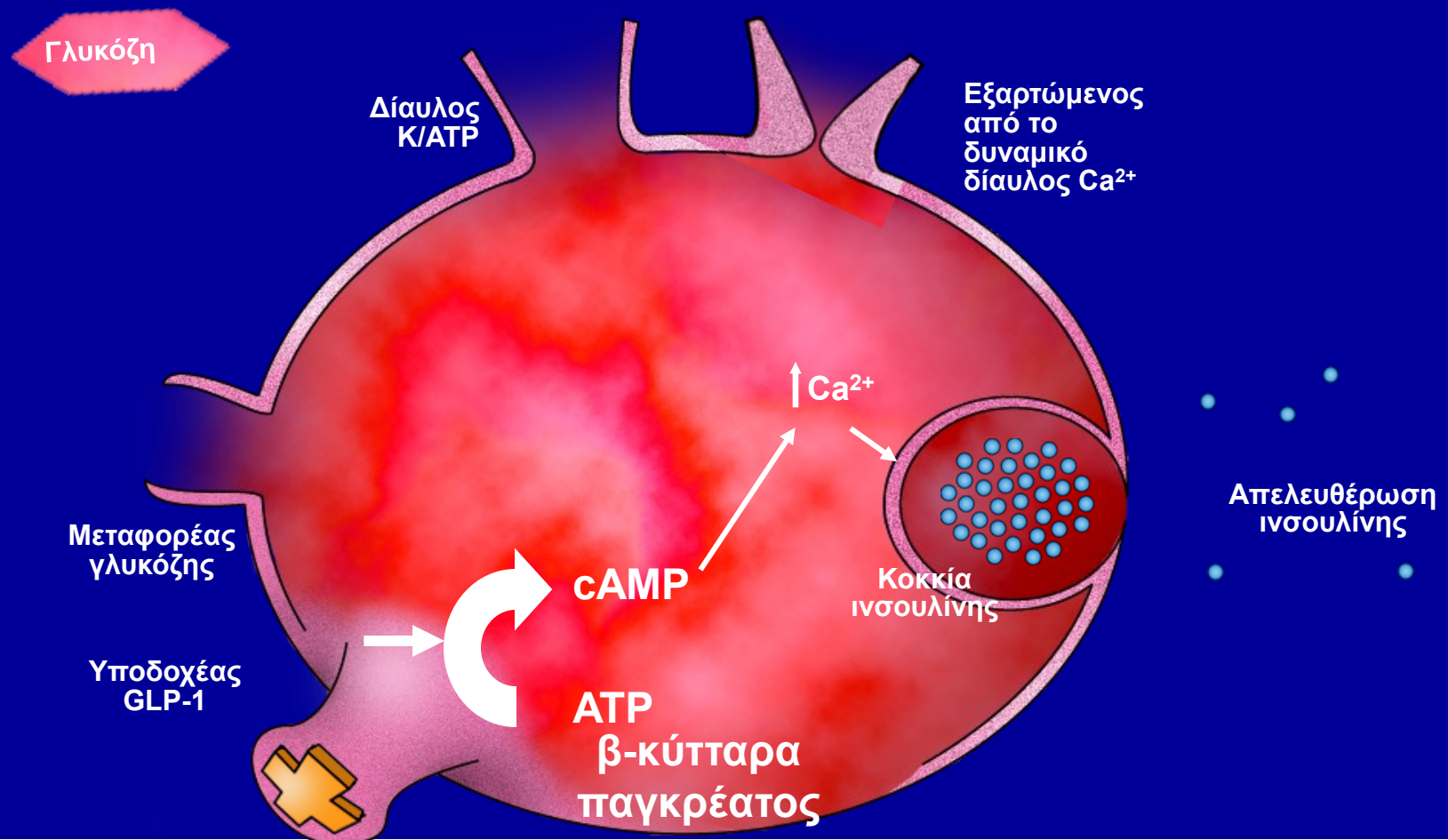
*p<0.05 GLP-1 vs. placebo

Προσαρμοσμένο από Nauck MA et al *Diabetologia* 1993;36:741–744.

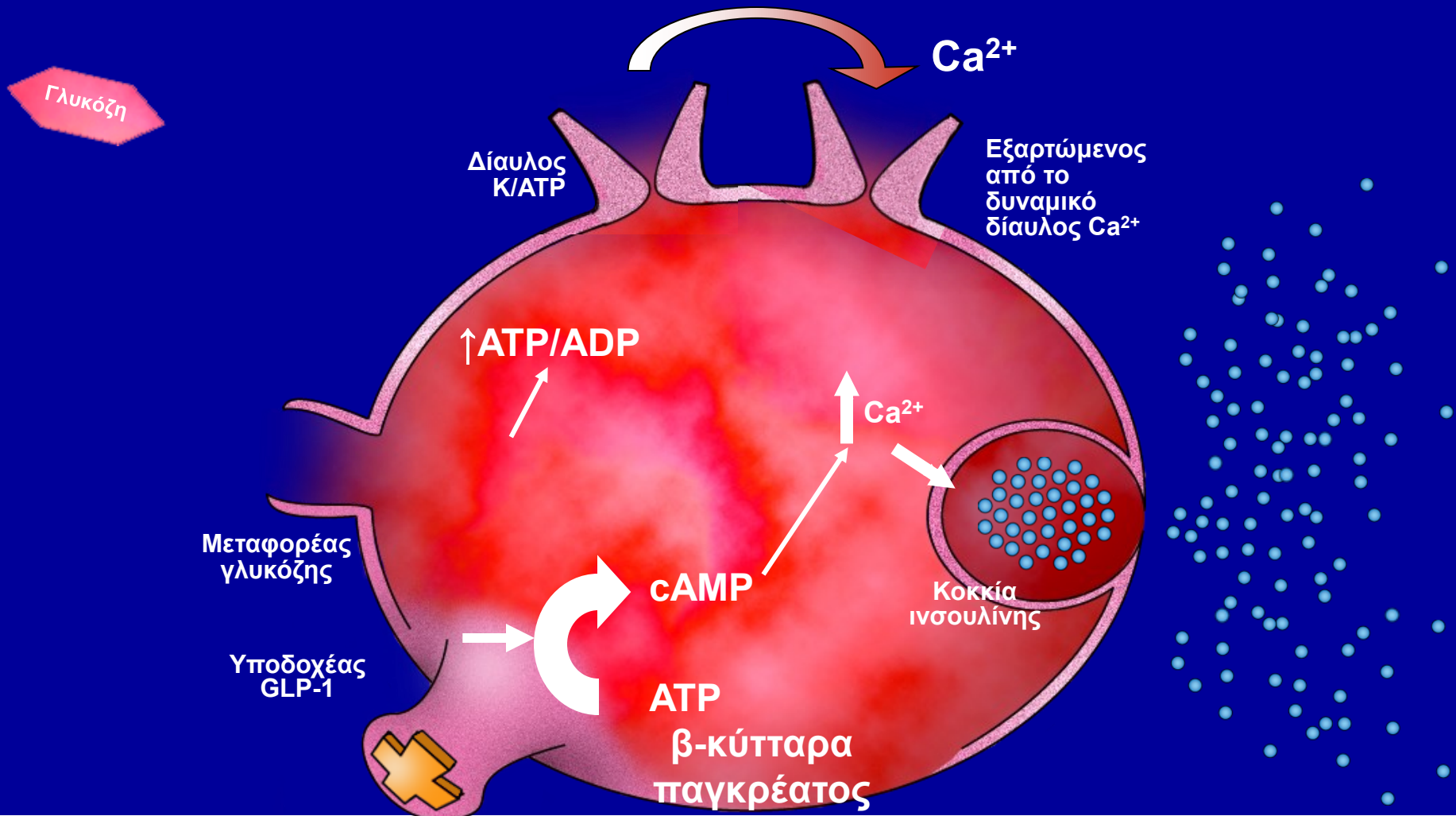
Η γλυκόζη διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης



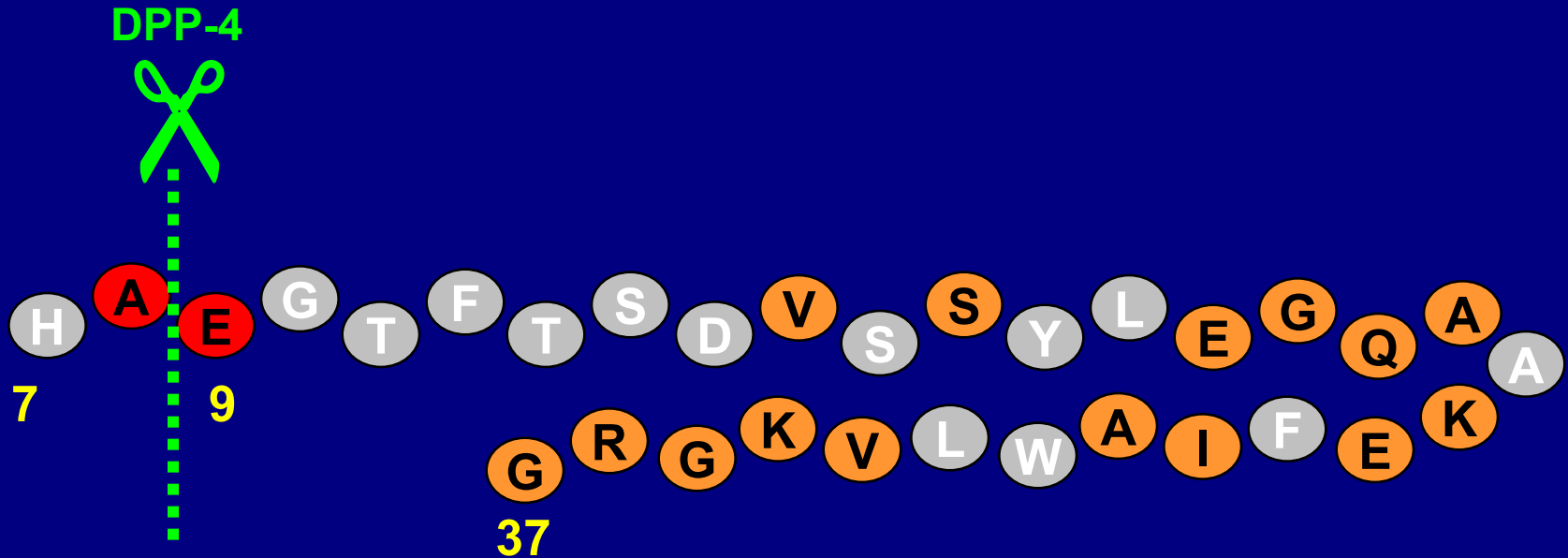
Περιορισμένη ινσουλίνη απελευθερώνεται σε απόκριση στη διέγερση του υποδοχέα του GLP-1 απουσία γλυκόζης



Οι ινσουλινοτρόπες δράσεις του GLP-1 είναι γλυκοζεξαρτώμενες



Το ενδογενές GLP-1 αδρανοποιείται ταχέως από το ένζυμο DPP-4

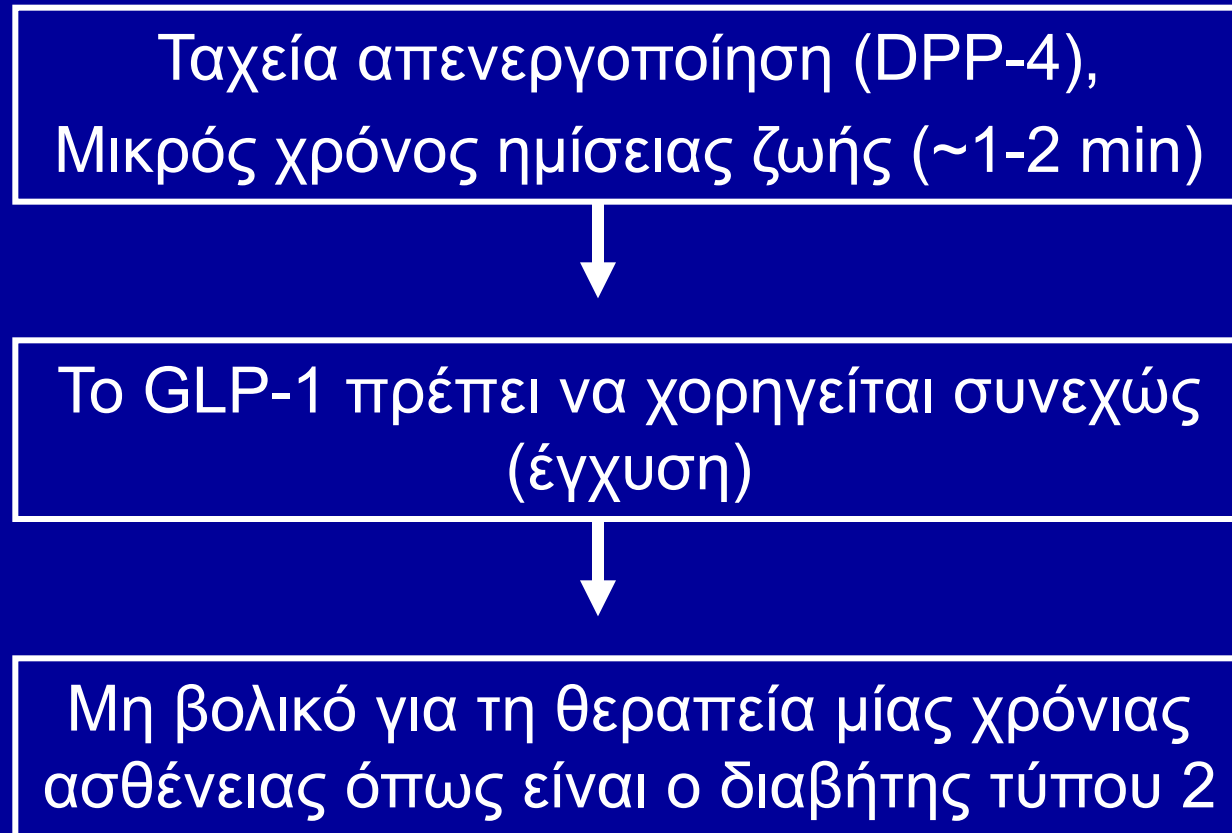


$$T_{1/2} = 1-2 \text{ minutes}$$

Amino acids shown in gold are homologous with the structure of glucagon.

DPP-4=dipeptidyl peptidase-4

Η θεραπευτική δυναμική του GLP-1 περιορίζεται από την ταχεία απενεργοποίησή του



Στρατηγικές θεραπείας με GLP-1

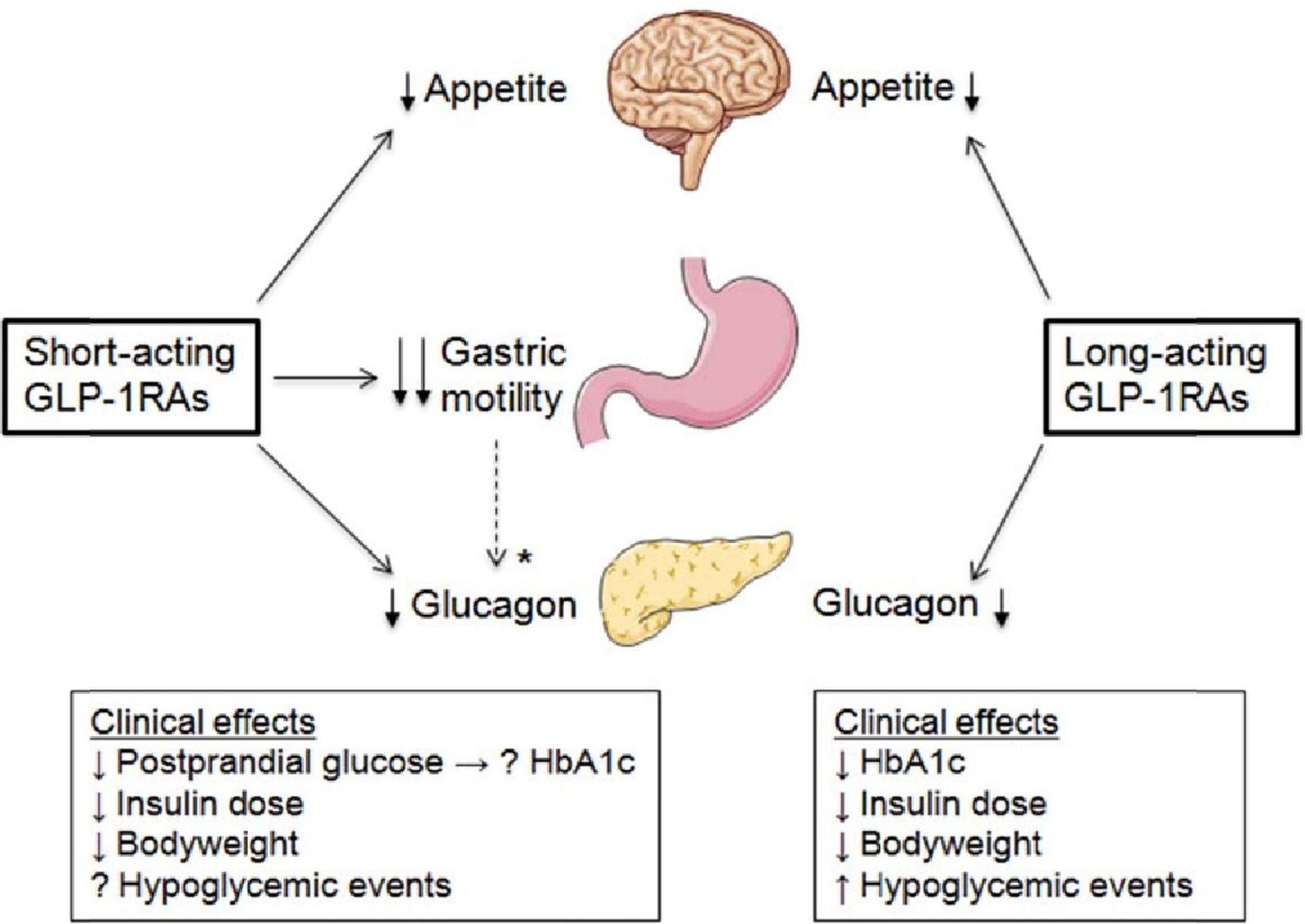
- **GLP-1 receptor agonists**
 - GLP-1 mimetics; GLP-1 analogues
 - Exenatide, Exenatide LAR
 - Liraglutide
 - Lixisenatide
 - Dulaglutide
 - Semaglutide
- **DPP-4 inhibitors**
 - incretin enhancers, incretin potentiators
 - Sitagliptin
 - Vildagliptin
 - Saxagliptin
 - Linagliptin
 - Alogliptin

GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

GLP-1RAs - φαρμακοκινητική

Αύξηση διάρκειας δράσης

Κατηγορία	Σκεύασμα	Χρόνος ημίσειας ζωής	Cmax
Ταχείας δράσης <24 ώρες	Exenatide BD	2.4 ώρες	2 ώρες
	Lixisenatide OD	2.7-4.3 ώρες	1.25-2.25 ώρες
Μακράς δράσης ≥24 ώρες	Liraglutide OD	13 ώρες	8-12 ώρες
	Dulaglutide OW	90 ώρες	24-48 ώρες
	Albiglutide OW	6-7 ημέρες	3-5 ημέρες
	Exenatide OW Semaglutide OW	7-14 ημέρες	6-7 εβδομάδες





Choice of GLP-1 receptor agonist: short acting versus long acting

The pharmacological profile and half-life of a GLP-1 receptor agonist influences its effects on postprandial and basal (fasting) glycaemia

SHORT ACTING

GLP-1 receptor agonists

Lixisenatide OD, Exenatide BD

or

LONG ACTING

GLP-1 receptor agonists

Liraglutide OD, Exenatide/Dulaglutide QW

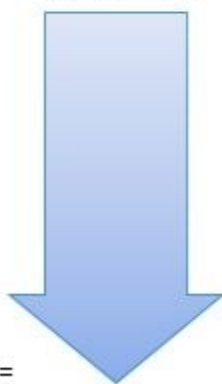
Effect on

FPG



Effect on

PPG



Effect on

FPG



Effect on

PPG



FPG = fasting plasma glucose PPG =
postprandial glucose

Fineman MS et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:675-88

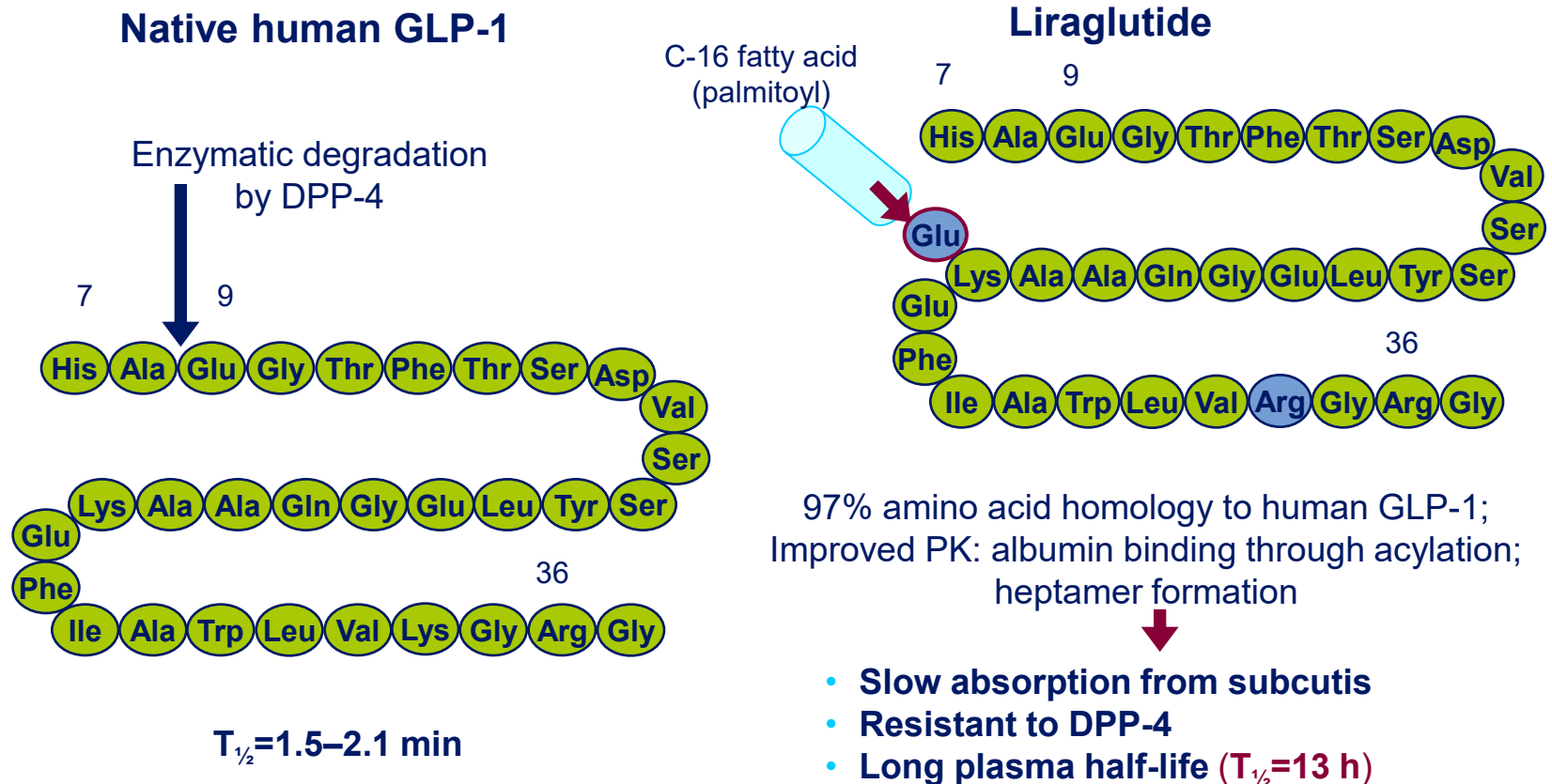


Gila monster

Εξενατίδη: Το πρώτο μόριο



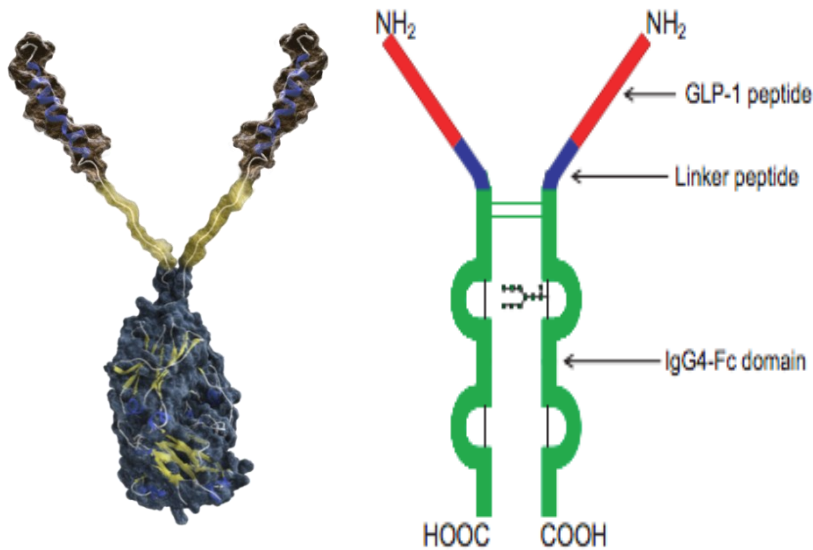
Liraglutide: Ανθρώπινο ανάλογο GLP-1 που χορηγείται μια φορά την ημέρα



Ντουλαγλουτίδη (Trulicity):

Σχεδιασμένη με βάση τις ανάγκες των ασθενών

Αποσκοπώντας στη βελτίωση της εμπειρίας των ασθενών από την έναρξη ενέσιμης θεραπείας, τόσο το μόριο της ντουλαγλουτίδης όσο και η πένα χρήσης της έχουν σχεδιασθεί με βάση τις ανάγκες των ασθενών^{1,2}



Το μόριο της ντουλαγλουτίδης



Η έτοιμη προς χρήση
πένα

OZEMPIC[®]

(semaglutide) injection

NDC 0169-4772-12 List 477212

For Single Patient Use Only

8 mg/3 mL (2.68 mg/mL) Prefilled pen

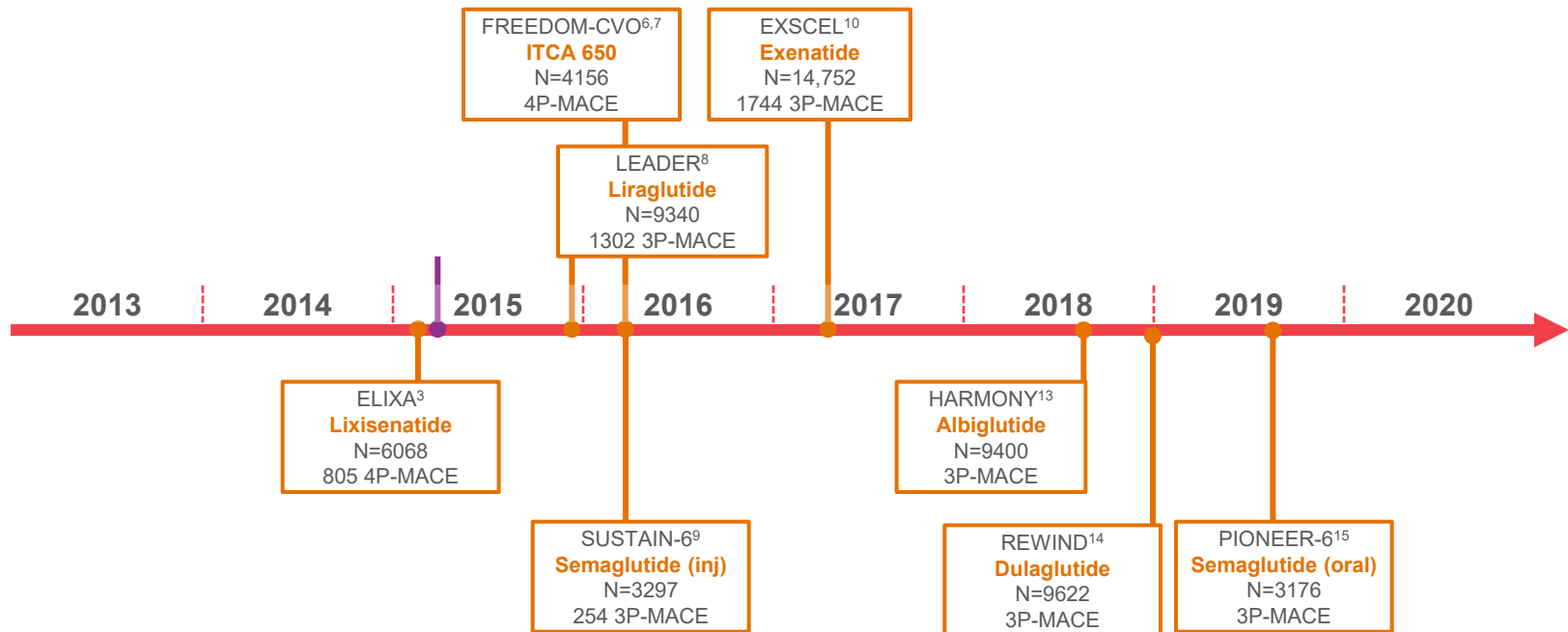
Pen delivers doses in
2 mg increments only

For subcutaneous use only
Use OZEMPIC once weekly





Μελέτες Καρδιαγγειακών εκβάσεων των GLP-1 αγωνιστών

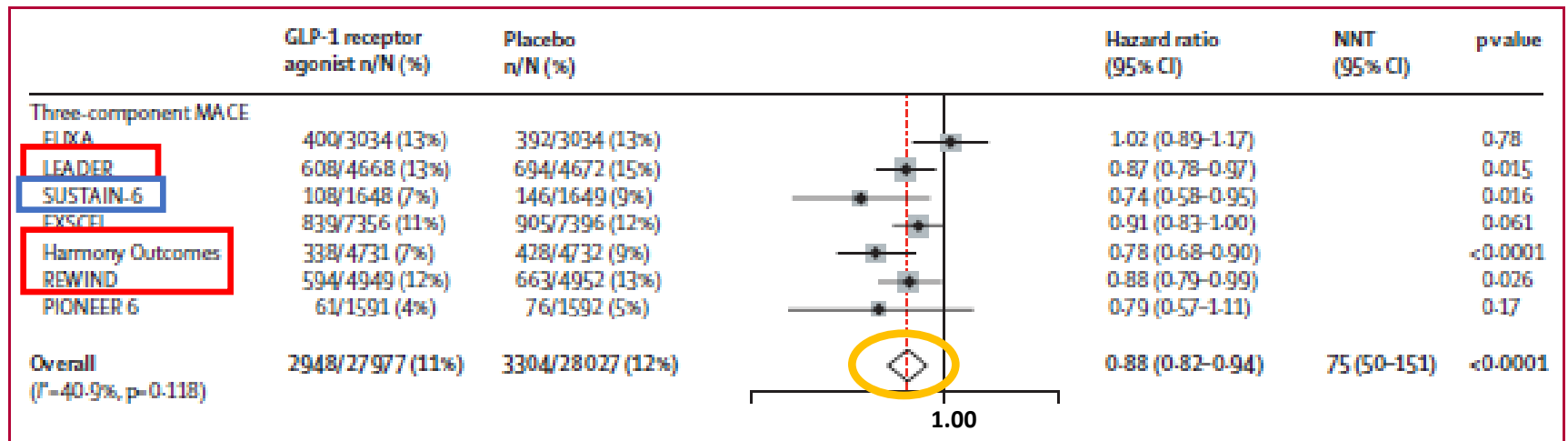


All trial completion and estimated disclosure dates come from ClinicalTrials.gov

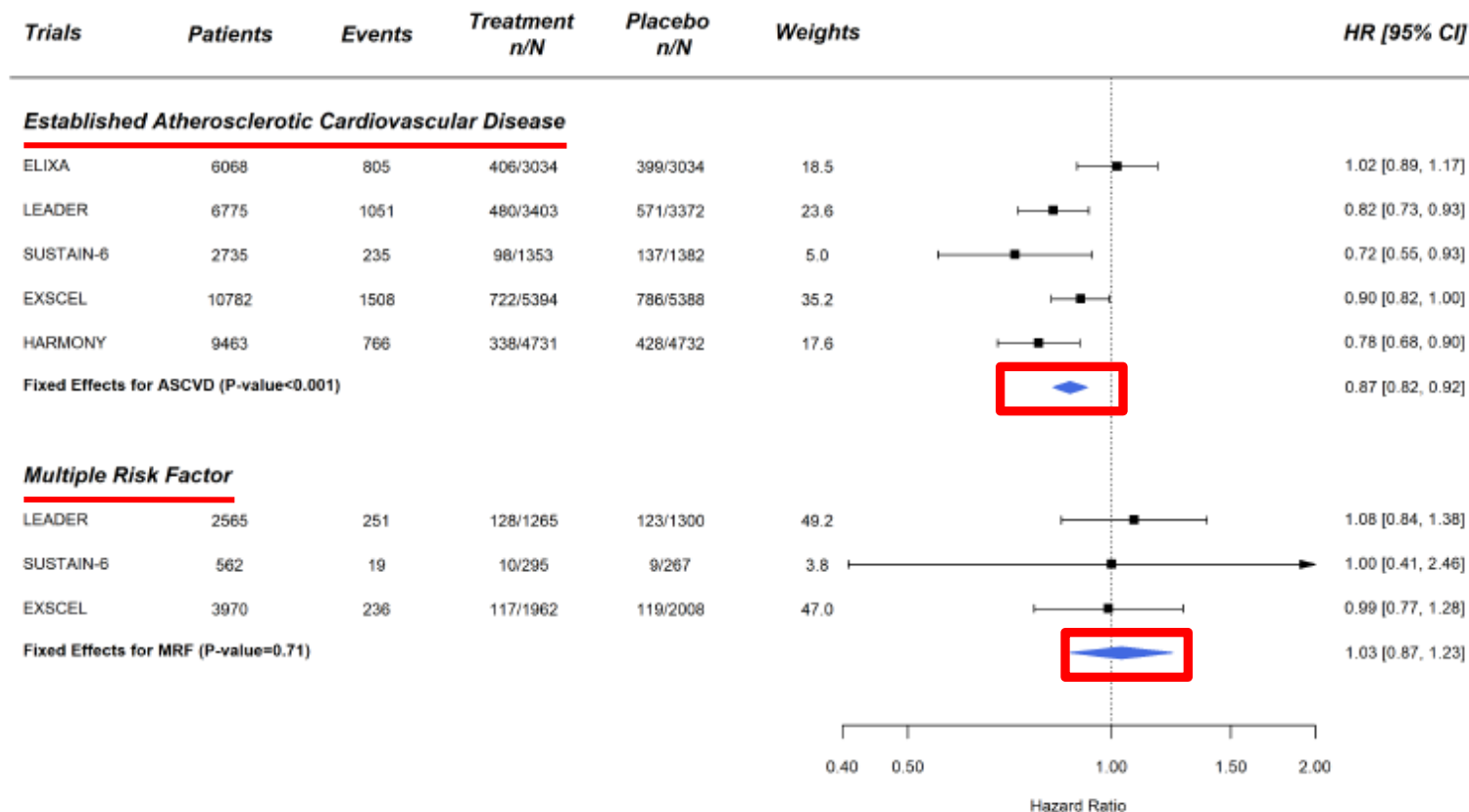
3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular events; 4P-MACE, 4-point major adverse cardiovascular events; 5P-MACE, 5-point major adverse cardiovascular events; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2; SU, sulphonylurea

Adapted from: Johansen OE. *World J Diabetes* 2015;6:1092. See notes for full list of references

Risk of **MACE** with GLP1 RAs



Supplemental Figure 3: Pooled GLP1-RA trials stratified by presence of established atherosclerotic cardiovascular disease for the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death (MACE)

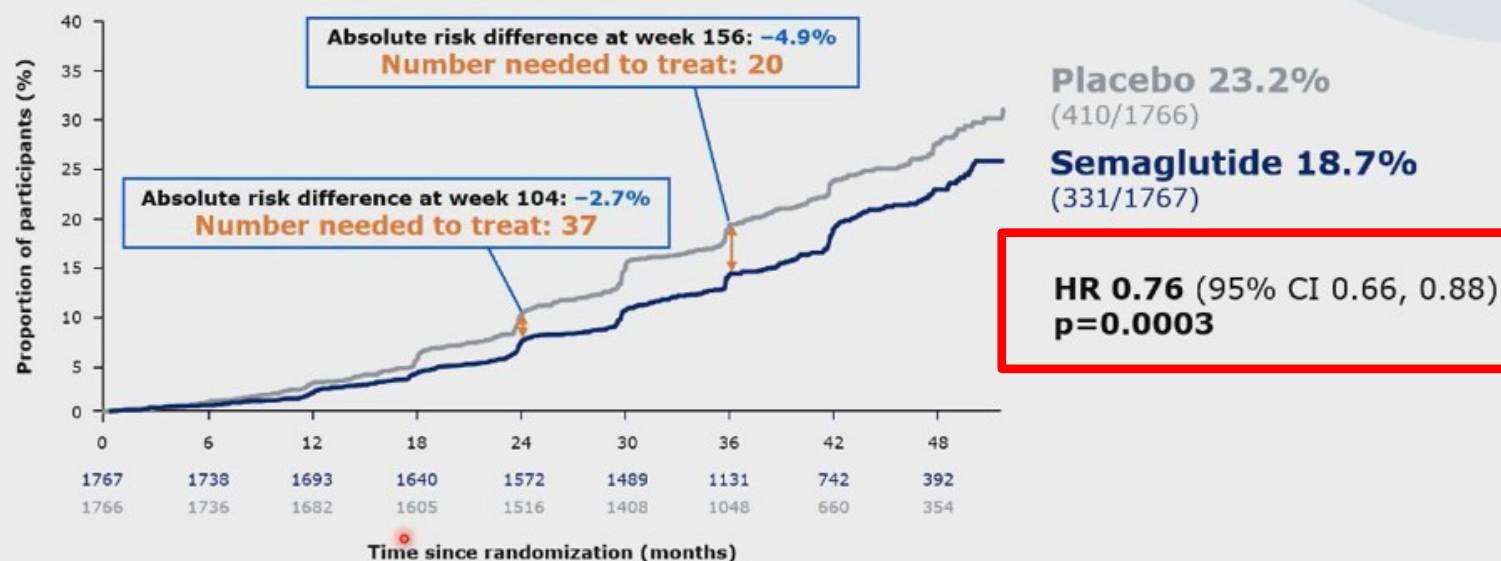


Zelniker et al. GLP1-RA and SGLT2i in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022–2031

Composite kidney outcome

Primary outcome

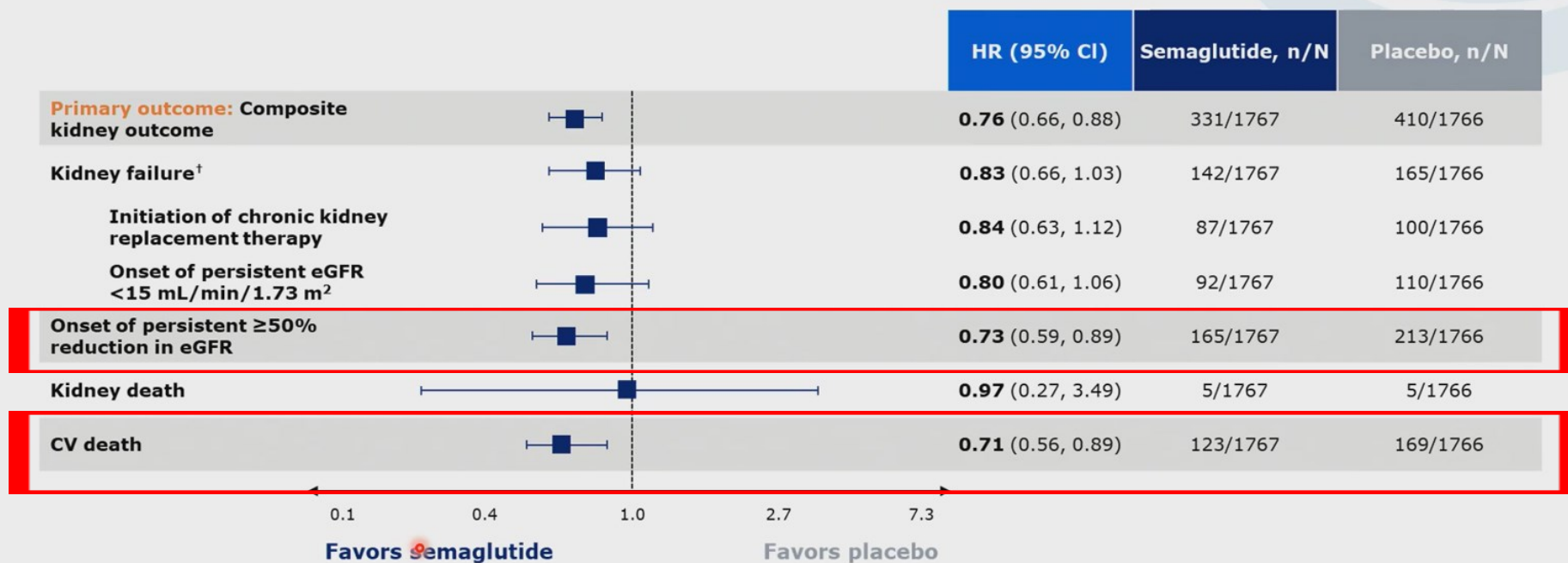
FLOW
semaglutide | renal
outcomes trial



Full analysis set. Data from the in-trial period. Numbers shown in the lower panels represent the number of participants at risk. Event rates: 5.8 and 7.5 per 100 patient-years of follow-up for participants receiving semaglutide and placebo, respectively. CI, confidence interval; HR, hazard ratio. Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2403347.

Superiority if two-sided
p value <0.0322

Composite kidney outcome



Full analysis set. Data from the in-trial period. CV death includes undetermined cause of death.

[†]Data on file. Kidney failure was a three-component composite outcome consisting of initiation of chronic replacement therapy (dialysis or kidney transplantation), onset of persistent eGFR <15 mL/min/1.73 m², and kidney death.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.

Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2403347.

Summary of results from meta-analyses evaluating changes in metabolic outcomes with maximal doses of GLP-1RAs and SGLT2 inhibitors vs placebo

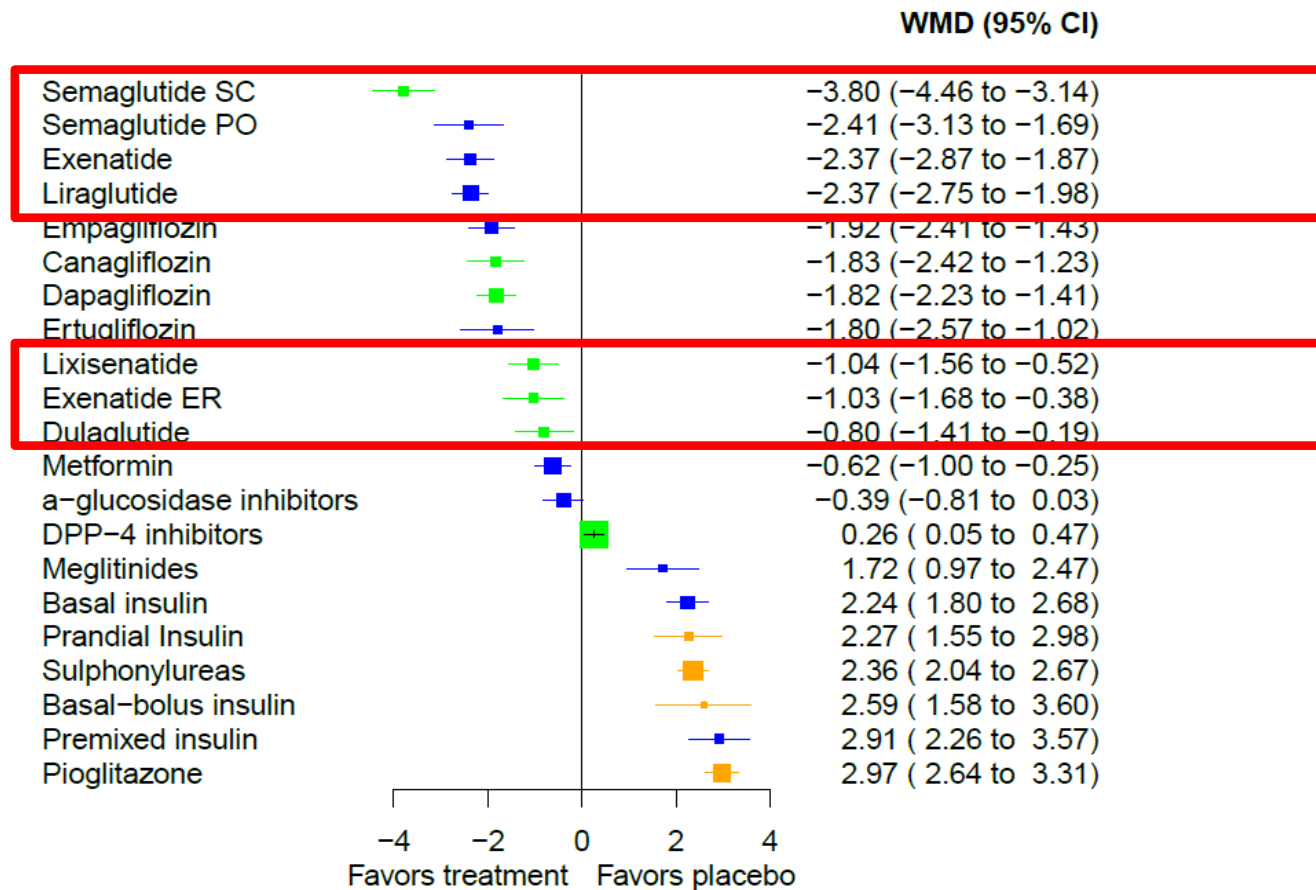
	A1C, % (95% CI)	Weight, kg (95% CI)	Systolic blood pressure, mm Hg (95% CI)
GLP-1RAs			
Albiglutide OW	-0.94 (-0.64 to -1.24)	-0.41 (-1.5 to -2.32)	—
Dulaglutide OW	-1.12 (-1.05 to -1.36)	-1.57 (-0.66 to -2.48)	-3.35 (-2.10 to -4.61)
Exenatide BID	-0.70 (-0.59 to -0.81)	-1.67 (-1.05 to -2.29)	-3.43 (-2.17 to -4.69)
Exenatide QW	-1.08 (-0.89 to -1.27)	-1.49 (-0.40 to -2.58)	-3.65 (-2.13 to -5.15)
Liraglutide QD	-1.15 (-1.03 to -1.27)	-1.96 (-1.25 to -2.67)	-4.04 (-2.90 to -5.19)
Lixisenatide OD	-0.55 (-0.42 to -0.68)	-0.78 (-0.09 to -1.48)	—
Semaglutide QD (oral)	-0.95 (-0.74 to -1.17)	-3.28 (-2.71 to -3.85)	-3.35 (-2.10 to -4.61)
Semaglutide QW	-1.38 (-1.16 to -1.59)	-3.98 (-3.43 to -4.54)	-5.94 (-4.02 to -7.89)
SGLT2 inhibitors			
Canagliflozin	-0.86 (-0.76 to -0.96)	-2.47 (-2.11 to -2.84)	-4.87 (-3.87 to -5.87)
Dapagliflozin	-0.66 (-0.58 to -0.74)	-2.18 (-1.90 to -2.47)	-3.01 (-2.13 to -3.89)
Empagliflozin	-0.66 (-0.56 to -0.76)	-2.24 (-1.91 to -2.58)	-3.66 (-2.77 to -4.54)
Ertugliflozin	-0.90 (-0.80 to -1.00)	-1.80 (-1.40 to -2.20)	-3.50 (-2.00 to -4.90)

BID, twice daily; *CI*, confidence interval; *GLP-1RAs*, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; *QD*, once daily; *QW*, once weekly; *SGLT2*, sodium-dependent glucose cotransporter-2.

Note: Data adapted from Avgerinos et al (86), Giorgino et al (3), Htike et al (5), Kanfers et al (87) and Liu et al (88).

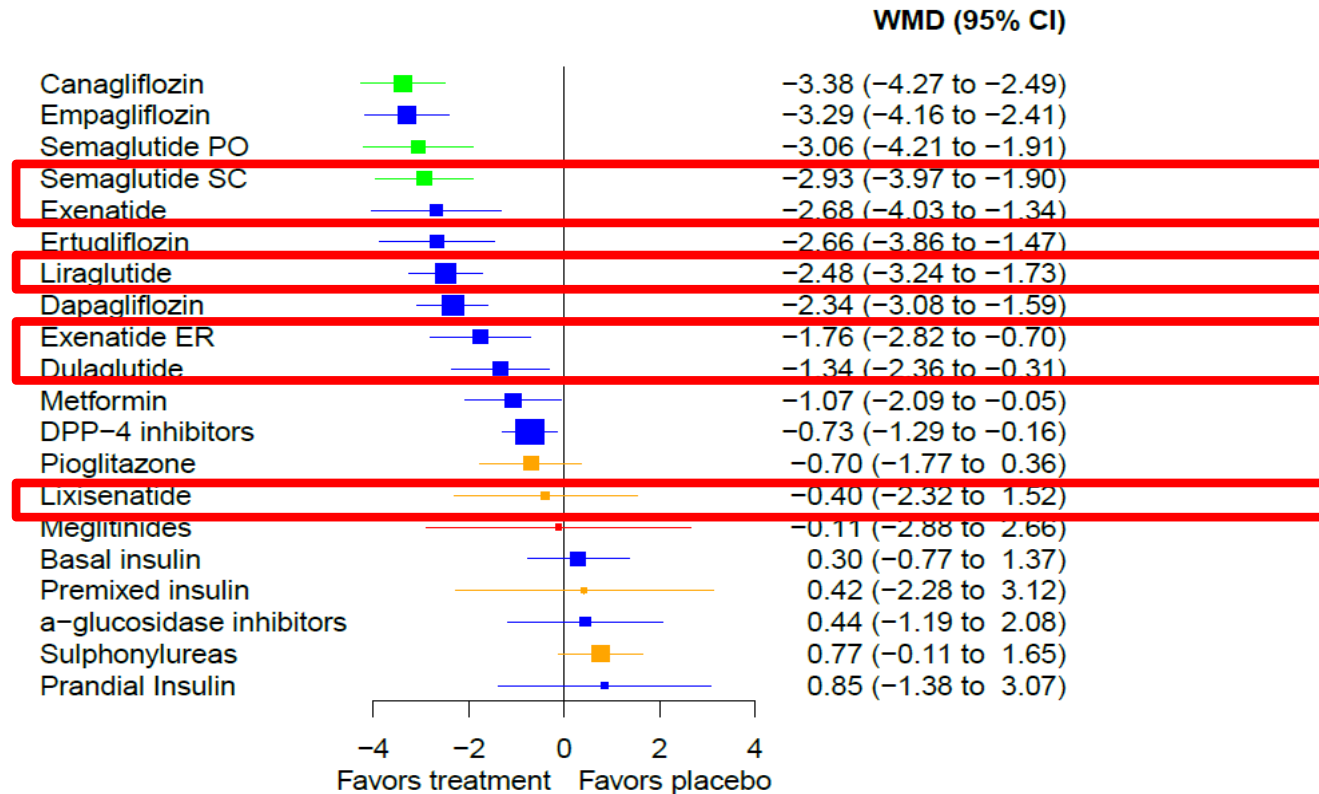
R.M. Goldenberg et al. / Can J Diabetes (2020) 1-12

Επίδραση στο ΣΒ



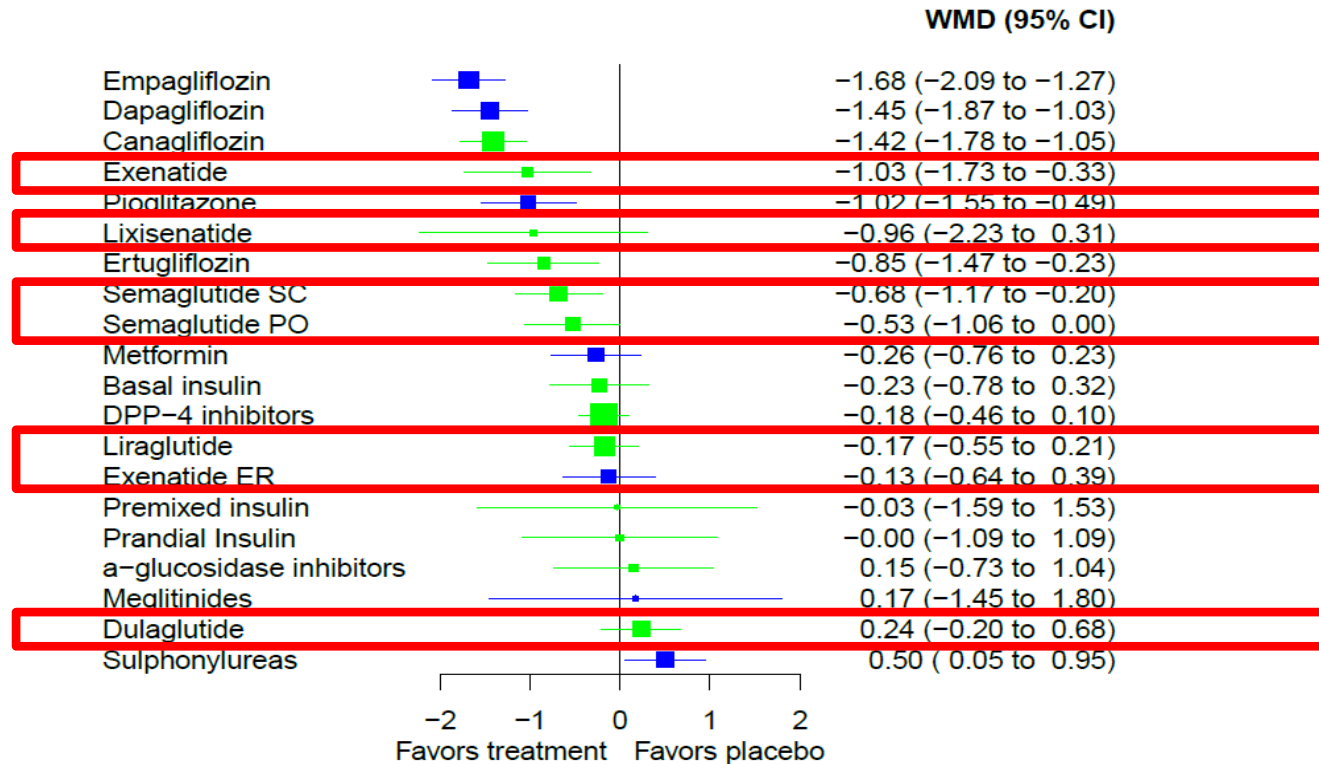
Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Tsapas et al. DOM 2021

Επίδραση στη ΣΑΠ



Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Tsapas et al. DOM 2021

Επίδραση στη ΔΑΠ



Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Tsapas et al. DOM 2021

Side Effects of GLP-1 Receptor Agonists



Gastrointestinal problems



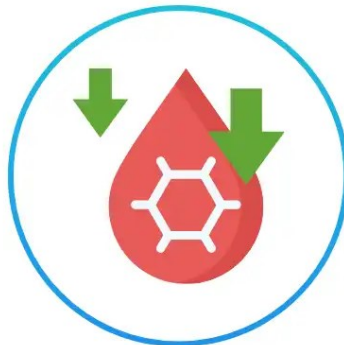
Injection site reactions



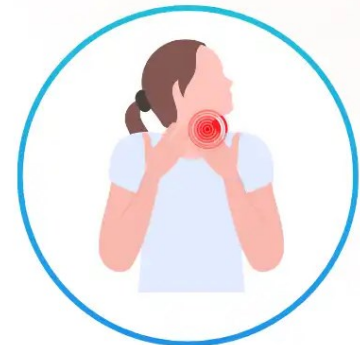
Decrease in appetite



Risk of pancreatitis



Hypoglycemia



Risk of thyroid cancer

GLP-1 ανάλογα – αντενδείξεις - ανεπιθύμητες ενέργειες

Γαστρεντερικές διαταραχές:

ναυτία (25-60%), έμετοι (5-15%), διάρροιες(10-20%) , δυσκοιλιότητα

- Λιγότερο συχνά με τα μακράς δράσεις ανάλογα
- Συνήθως αυτοπεριορίζονται μετά την αρχική περίοδο

Αποφυγή:

- Γαστροπάρεση ή σοβαρή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Ιστορικό παγκρεατίτιδας/παγκρεατικής νεοπλασίας
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς ή συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2

Δράση των GLP-1 αναλόγων

HbA1c ↓↓ (0,5 -1,9%) - χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας – μπορεί υπογλυκαιμίες στην έναρξη
όταν προστεθούν σε ινσουλινοεκκριτικά
ή ινσουλίνη

ισχυρότερη δράση: σεμαγλουτίδη/λιραγλουτίδη < ντουλαγλουτίδη < εξενατίδη < λιξιसेνατίδη

Σωματικό βάρος ↓ (2-3Kg, η ανταπόκριση ποικίλλει)

Αρτηριακή πίεση ↓ (ΣΑΠ 2-3mmHg, ΔΑΠ 1 mmHg)

Ολική χοληστερόλη ↓ (~5mg/dL) – **LDL** ↓(~3mg/dL)

➤ **Ευνοϊκή επίδραση σε λιπώδες ήπαρ** (εξενατίδη, λιραγλουτίδη)

➤ **Ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό** (ντουλαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη)

Hinnen Diabetes Spectr. 2017 Aug;30(3):202

Kayaniyil et al Diabetes Ther 2016;7:27

Mearns et al PLoS One 2015;10:e0125879

Marso et al N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311

Marso et al N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834

Gerstein et al Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

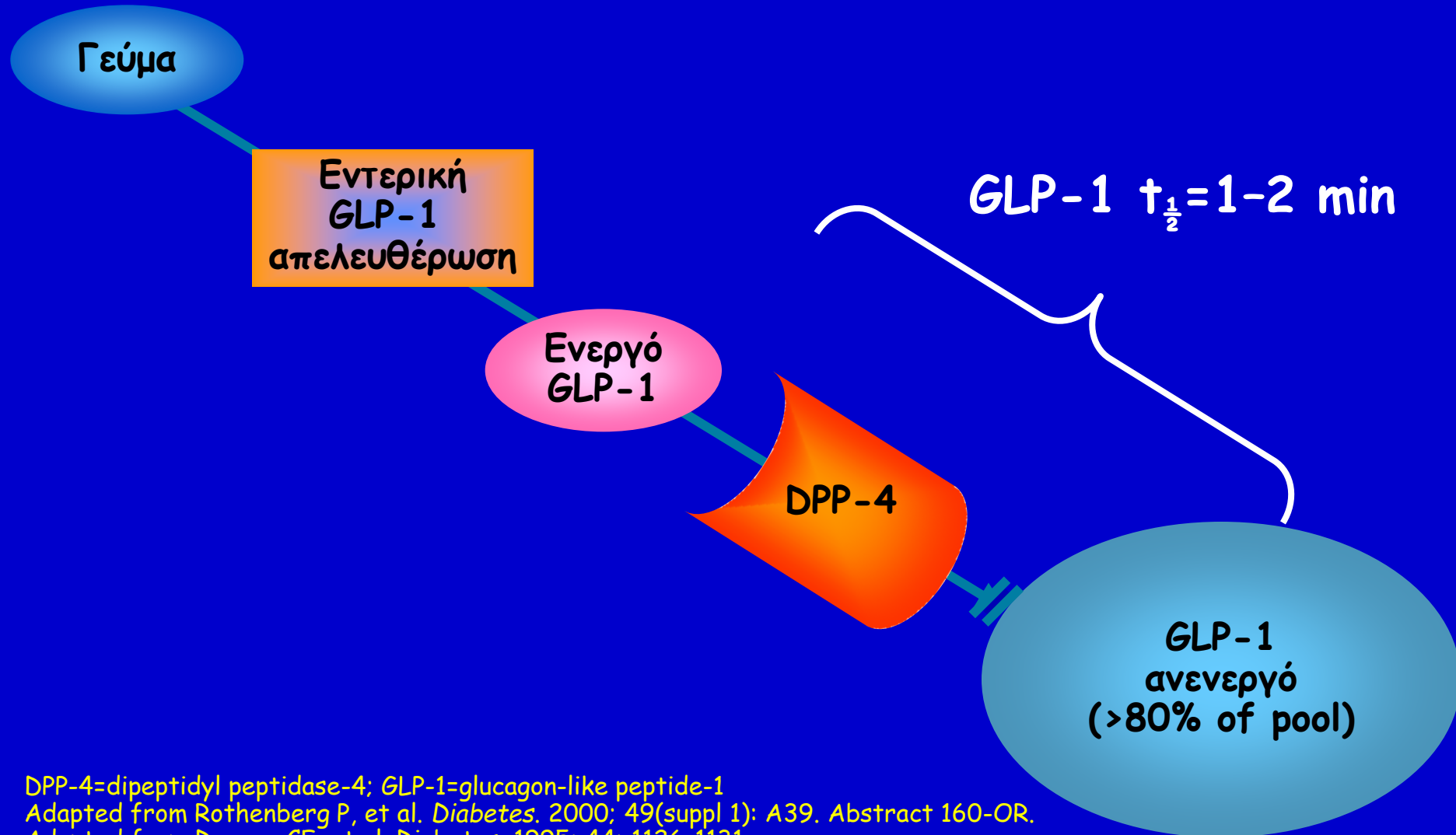
- GLP-1 αγωνιστές: **αποτελεσματική** και **ασφαλής** αγωγή, θέση σε όλα τα βήματα μετά τη μετφορμίνη
- **Βραχείας** διάρκειας: κυρίως **μεταγευματική** γλυκόζη
- **Μακράς** διάρκειας: κυρίως γλυκόζη **νηστείας**, καλύτερη **HbA1c**, μείωση **βάρους**
- **Μακράς** διάρκειας: εναλλακτική επιλογή **έναντι** βασικής ινσουλίνης
- Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια: **ναυτία**
- Ερωτηματικό για την μικρή αύξηση στη συχνότητα **οξείας παγκρεατίτιδας**
- **Μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με αυξημένο ΚΑΝ κίνδυνο**

DPP-IV ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

DDP-IV ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ (Januvia)
ΒΙΛΝΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ (Galvus)
ΣΑΞΑΓΛΙΠΤΙΝΗ (Onglyza)
ΛΙΝΑΓΛΙΤΠΙΝΗ (Trajenta)
ΑΛΟΓΛΙΠΤΙΝΗ (Vipidia)

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ DPP-4 ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟ ΕΝΕΡΓΟ GLP-1

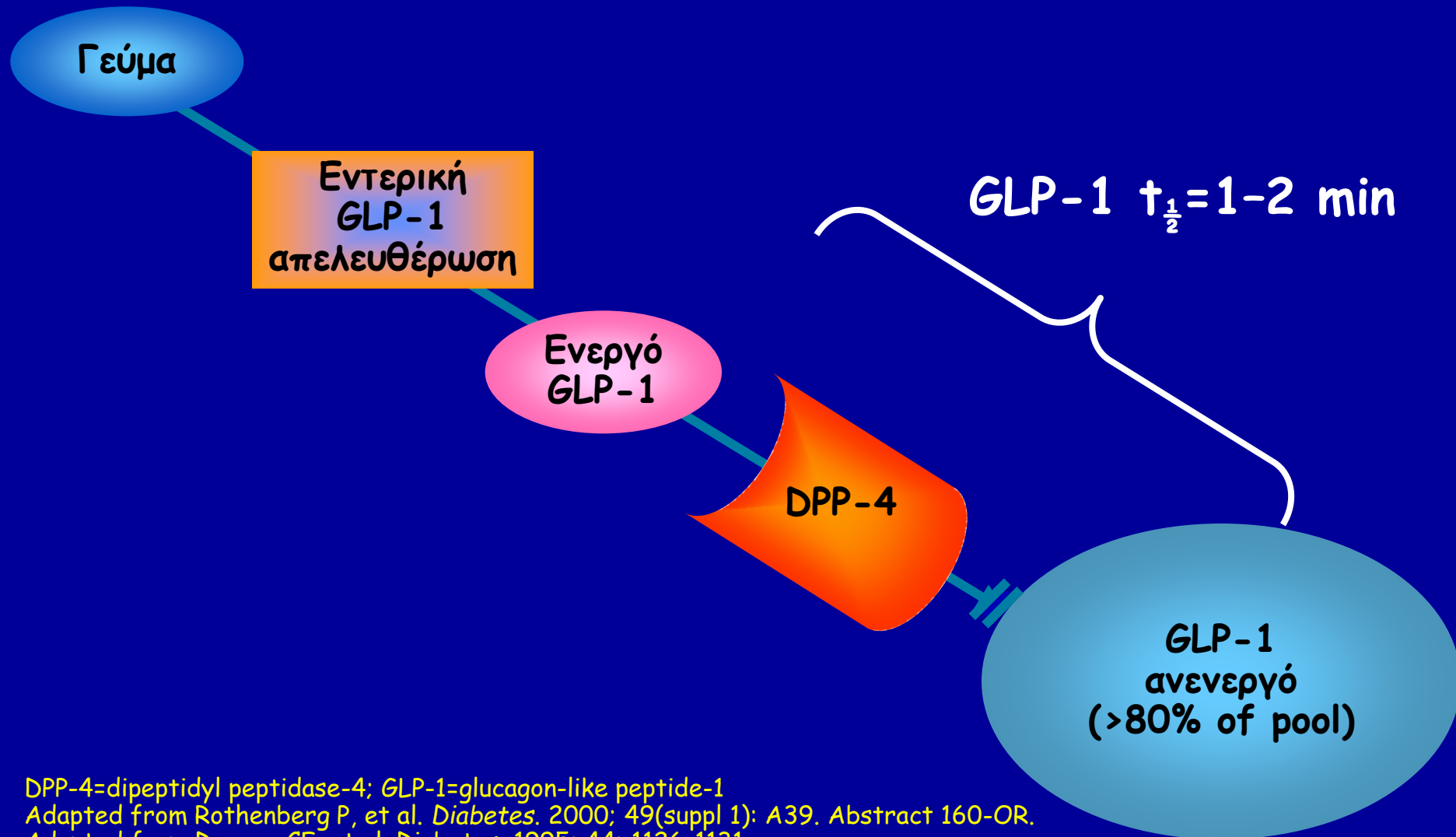


DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1

Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): A39. Abstract 160-OR.

Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126-1131.

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ DPP-4 ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟ ΕΝΕΡΓΟ GLP-1



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1

Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): A39. Abstract 160-OR.

Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126-1131.

Δοσολογία DPP4is στη Νεφρική Δυσλειτουργία

Αναστολείς της DPP-4	Αλογλιπτίνη	Λιναγλιπτίνη	Σιταγλιπτίνη	Βιλνταγλιπτίνη	Σαξαγλιπτίνη
Ήπια (CI _{cr} >50 mL/min)	25mg	5mg	100mg	50mgx2	5mg
Μέτρια (CI _{cr} 50→30 mL/min)	½ δόσης	»	½ δόση	½ δόσης	½ δόσης
Σοβαρή (CI _{cr} <30 mL/min)	¼ δόσης	»	¼ δόσης	½ δόσης	½ δόσης
Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (ESRD)	¼ δόσης	»	¼ δόσης	½ δόσης	ΔΕΝ ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
Αιμοκάθαρση	¼ δόσης	»	¼ δόσης	½ δόσης	ΔΕΝ ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ

DPP4i: Χρήση σε Ηπατική Ανεπάρκεια

	αλογλιπτίνη	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
Χρόνος ημίσειας ζωής, ώρες	12–21	10–40	2–4 (parent) 3–7 (active metabolite)	8–24	1.5–4.5
Ηπατική Ανεπάρκεια					
Ήπια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι
Μέτρια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι
Σοβαρή	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Monitoring Ηπατικής λειτουργίας	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι

*Renal insufficiency: Mild: CrCl $\geq$ 50 mL/min, Moderate: CrCl $\geq$ 30–<50 mL/min, Severe/ESRD: CrCl <30 mL/min
CrCl=creatinine clearance; DPP4i=dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; ESRD=end-stage renal disease; EU=Europe; min=minute;
NR=not recommended; US=United States

Adapted from: 1. Deacon CF. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:7-18. 2. Deacon CF, et al. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:2047-2058.

Χαρακτηριστικά αντιδιαβητικών φαρμάκων

Παρεμβάσεις	Αναμενόμενη ↓ HbA _{1c} (%)
Δίαιτα & Άσκηση	1.0-2.0
Διγουανίδια Μετφορμίνη	1.0-2.0
Αναστολείς α-Γλυκοσιδάσης Ακαρβόζη	0.5-0.8
Σουλφονουλουρίες 1.Γλιβενκλαμίδα 2.Γλικλαζίδα MR 3.Γλιμεπιρίδη	1.0-2.0
Μεγλιτινίδες 1.Ρεπαγλινίδα 2.Νατεγλινίδα	0.5-1.5
Γλιταζόνες Πιογλιταζόνη	0.5-1.4
Αναστολείς DPP-4 1.Σιταγλιπτίνη 2.Βιλνταγλιπτίνη 3.Σαξαγλιπτίνη	0.5-0.8
Μιμητικά GLP-1 1.Εξενατίδη 2.Λιραγλουτίδη	0.5-1.0

ΕΔΕ 2011-13

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις συνδυαστικές μελέτες της Vildagliptin



Επιπλοκές	Vilda 50 mg once daily N=693 n (%)	Vilda 50 mg twice daily N=2343 n (%)	Total PBO N=718 n (%)	Total comp N=2387 n (%)
Συνολικά	411 (59.3)	1466 (62.6)	468 (65.2)	1611 (67.5)
Ρινοφαρυγγίτιδα	44 (6.3)	126 (5.4)	41 (5.7)	134 (5.6)
Ίλιγγος	33 (4.8)	125 (5.3)	43 (6.0)	207 (8.7)
Κεφαλαλγία	34 (4.9)	125 (5.3)	21 (2.9)	114 (4.8)
Γρίπωδης συνδρομή	18 (2.6)	86 (3.7)	40 (5.6)	83 (3.5)
Ατονία	22 (3.2)	85 (3.6)	28 (3.9)	146 (6.1)
Τρομος	23 (3.3)	85 (3.6)	47 (6.5)	296 (12.4)
Λοιμωξη ανωτ. αναπνευστικού	32 (4.6)	75 (3.2)	41 (5.7)	77 (3.2)
Υπερίδρωση	17 (2.5)	73 (3.1)	41 (5.7)	247 (10.3)
Υπογλυκαιμία	4 (0.6)	58(2.5)	50 (7.0)	225 (9.4)

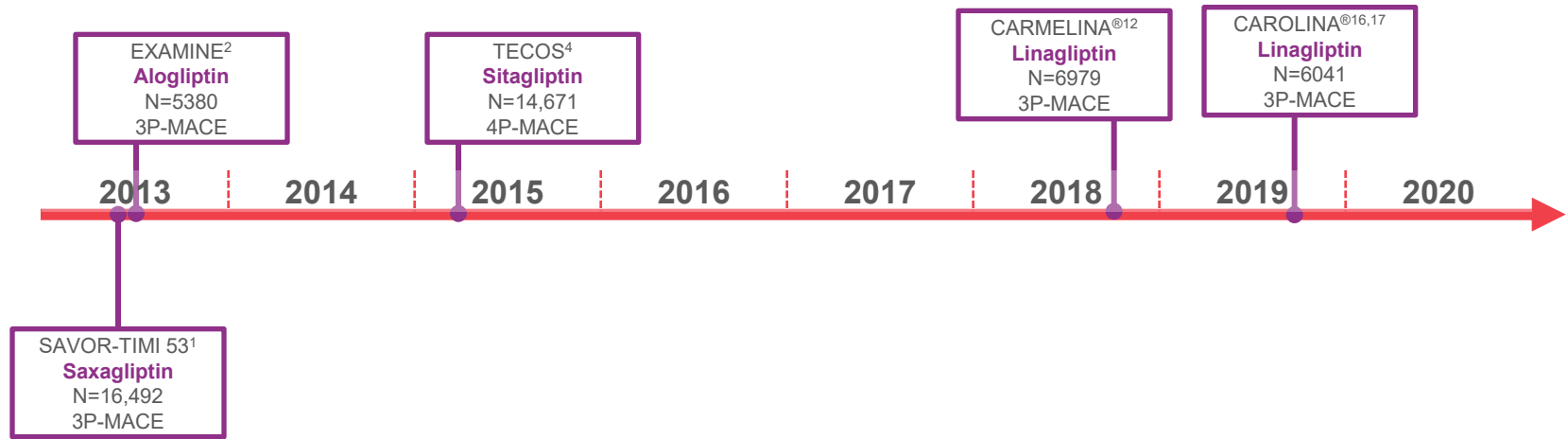
Preferred terms are sorted by descending order of incidence in the vildagliptin 50 mg twice-daily group.

A patient with multiple adverse-event occurrences on one treatment is counted once in the adverse-event category for that treatment.

Comp= comparator; PBO=placebo; vilda=vildagliptin

Adapted from *Summary of Clinical Safety*, 5 December 2007. Tables 4-1c. Novartis Pharmaceuticals.

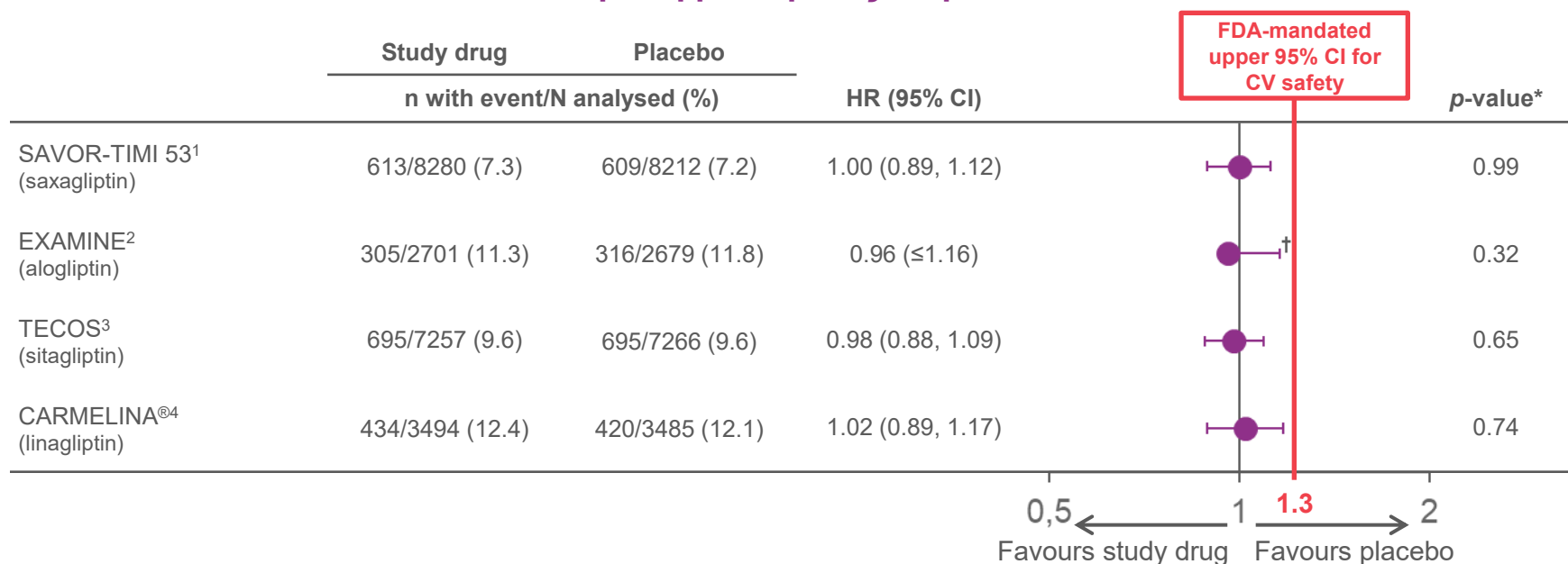
Μελέτες Καρδιαγγειακών εκβάσεων των DPP-4 αναστολέων



Markers on timeline represent trial completion and estimated disclosure dates, all of which come from ClinicalTrials.gov
See slide notes for abbreviations and full list of references

Πρωτεύον τελικό στις μελέτες ΚΔ εκβάσεων των DPP-4 αναστολέων

Οι DPP-4 αναστολείς στις μελέτες ΚΔ εκβάσεων τεκμηρίωσαν την ζητούμενη από τον FDA καρδιαγγειακή τους ασφάλεια



Comparison of trials should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

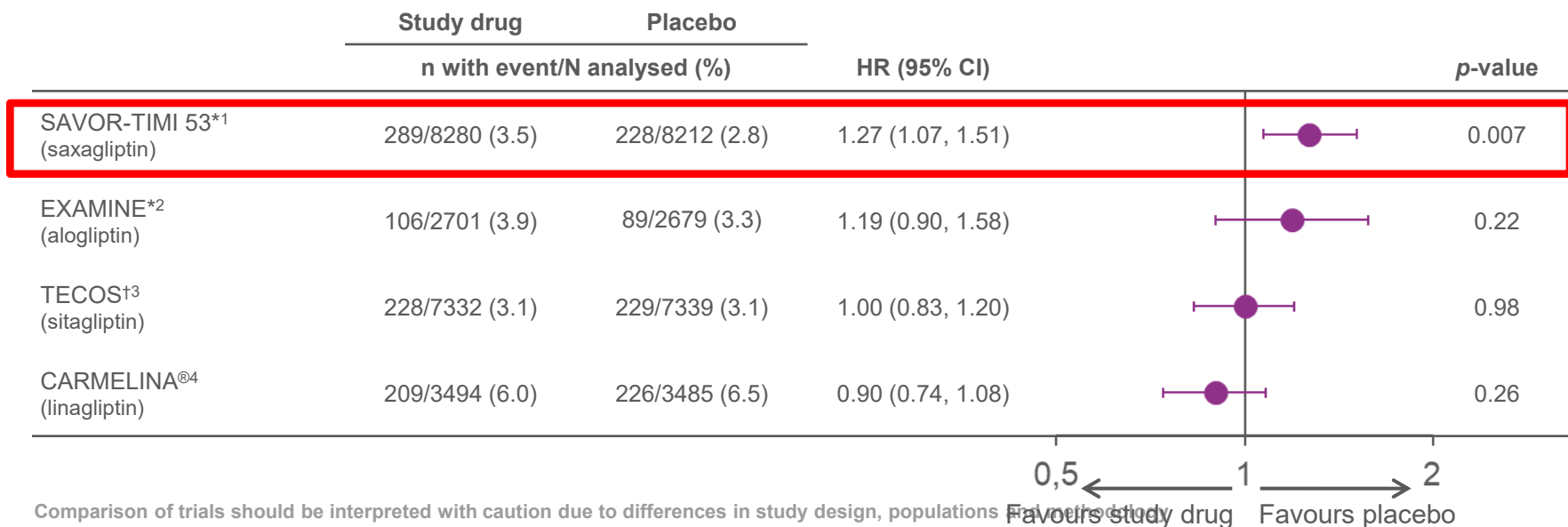
*p-value for superiority; [†]Upper boundary of one-sided repeated CI. CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Scirica BM *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. White WB *et al. N Engl J Med* 2013;369:1327; 3. Green JB *et al. N Engl J Med* 2015;373:232;

4. Rosenstock J *et al. JAMA* 2019;321:69

Νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια στις μελέτες ΚΔ εκβάσεων των DPP-4 αναστολέων

Η σαξαγλιπτίνη συνδέθηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου για νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο

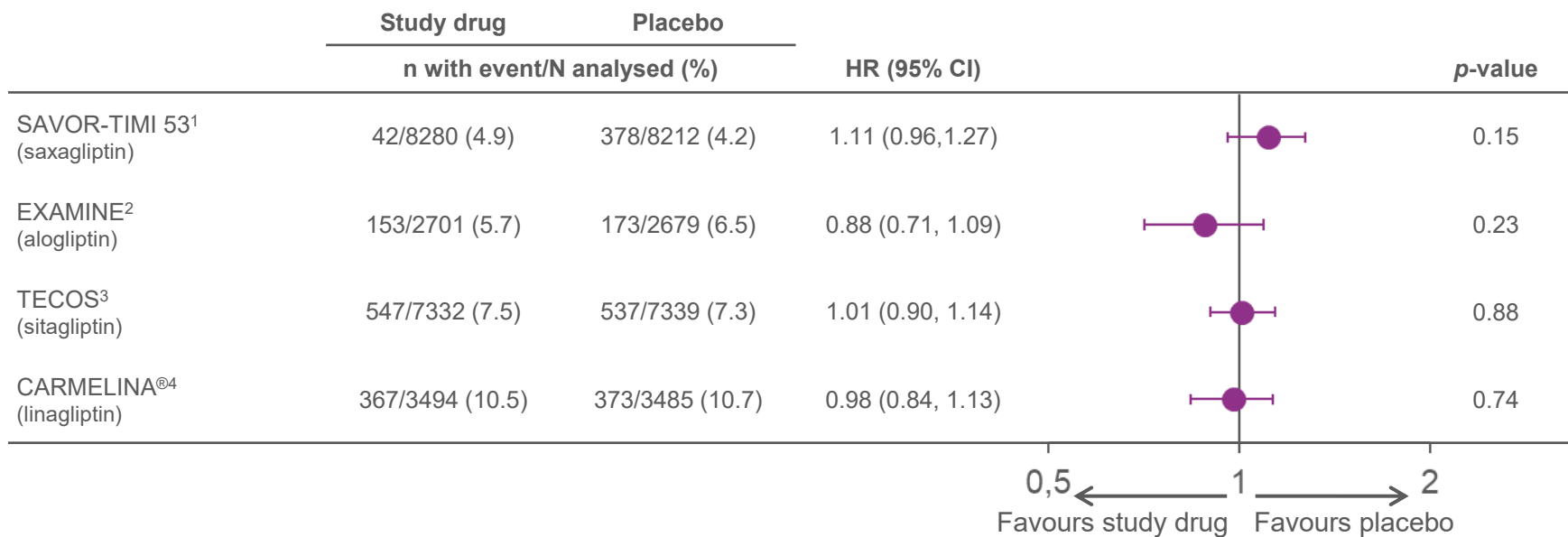


*According to an FDA safety review, saxagliptin and alogliptin may increase the risk of heart failure, particularly in patients who already have heart or kidney disease. A warning has been added to the labels of these drugs⁵; †Heart failure risk was not assessed at the time of the trial
CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Scirica BM *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. Zannad F *et al. Lancet* 2015;385:2067; 3. Green JB *et al. N Engl J Med* 2015;73:232;
4. Rosenstock J *et al. JAMA* 2019;321:69; 5. FDA Drug Safety Communication. Feb 2014. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm486096.htm>
(accessed Mar 2019)

Θάνατος κάθε αιτιολογίας στις μελέτες ΚΔ εκβάσεων των DPP-4 αναστολέων

Δεν αναφέρθηκε για τους DPP-4 αναστολείς καμία επίδραση στο θάνατο κάθε αίτιας



Comparison of trials should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

1. Scirica BM *et al. N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. White WB *et al. N Engl J Med* 2013;369:1327; 3. Green JB *et al. N Engl J Med* 2015;73:232;

4. Rosenstock J *et al. JAMA* 2019;321:69

SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

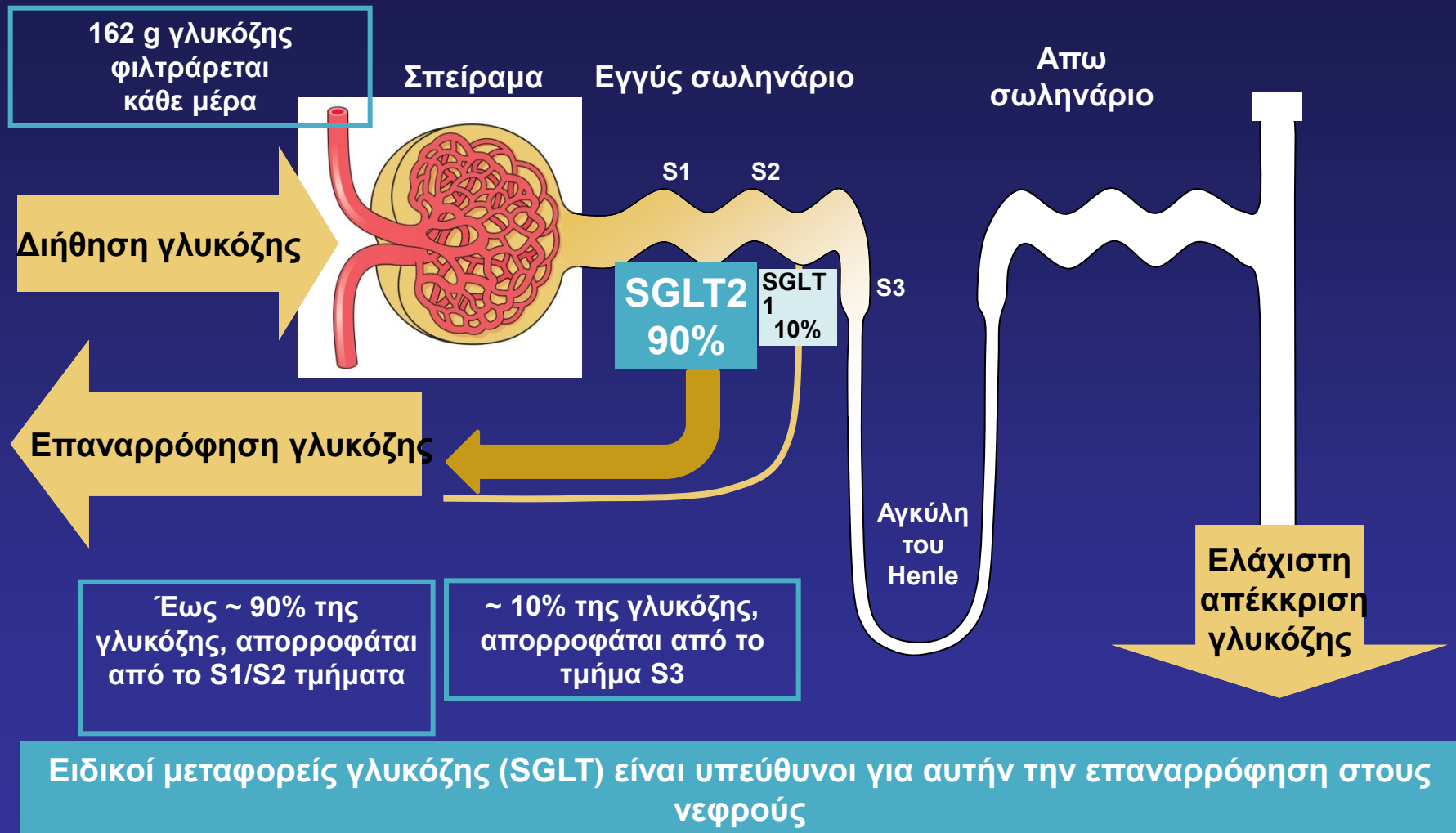
Οι 9 κατηγορίες των υπογλυκαιμικών ουσιών

Κλάση

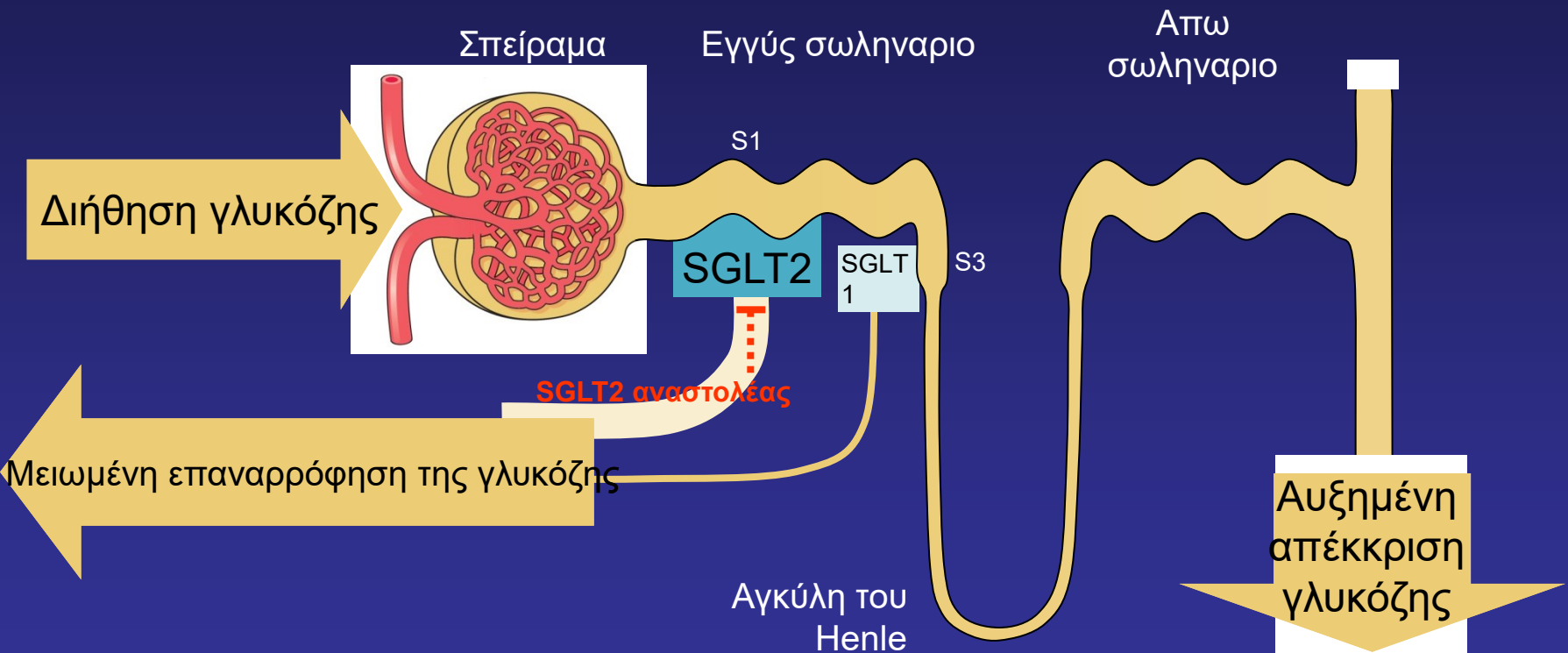
Φαρμακευτικές Ουσίες

1. Διγουανίδια	Μετφορμίνη
2. Σουλφονουλουρίες	Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
3. Θειαζολιδινεδιόνες	Πιογλιταζόνη
4. Μεγλιτινίδια	Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη
5. Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
6. Ινκρετίνες	
α) Αγωνιστές GLP-1	Εξενατίδη (LAR), Λιραγλουτίδη, Λιξισενατίδη, Ντουαγλουτίδη, (Σεμαγλουτίδη)
β) DPP-IV αναστολείς	Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη
8. SGLT2 αναστολείς	Νταπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη (Ερτουγλιφλοζίνη)
9. Ινσουλίνη	

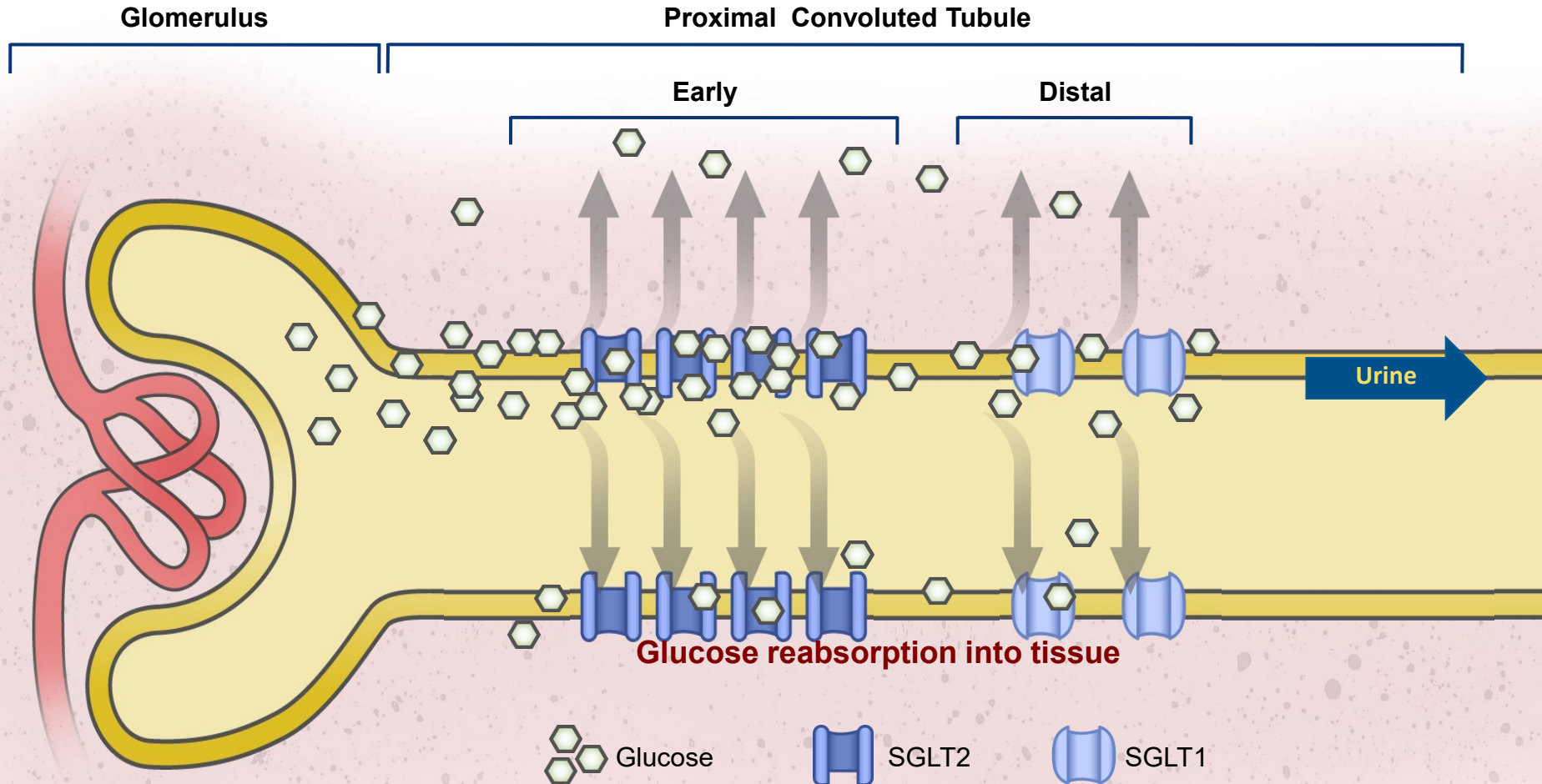
Οι νεφροί φιλτράρουν και απορροφούν 162 g γλυκόζης την ημέρα στους νεφρώνες μέσω της ενεργούς μεταφοράς



Η αναστολή των SGLT2 μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης και αυξάνει την αποβολή γλυκόζης



Normoglycemia in a Nondiabetic Person (Plasma Glucose <180 mg/dL)

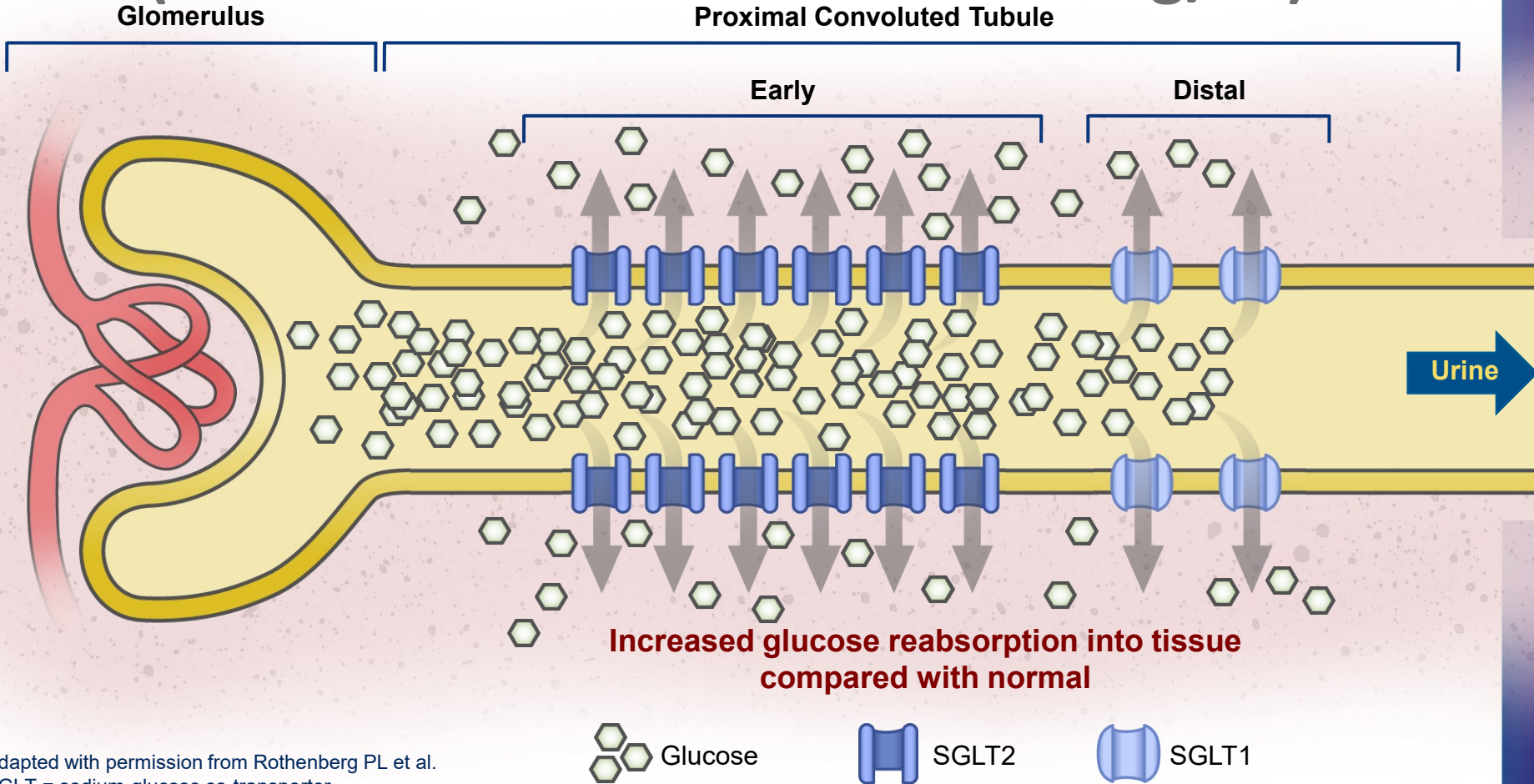


Adapted with permission from Rothenberg PL et al.

SGLT = sodium-glucose co-transporter.

1. Kanai Y et al. *J Clin Invest*. 1994;93(1):397-404. 2. You G et al. *J Biol Chem*. 1995;270(49):29365-29371. 3. Rothenberg PL et al. Poster presented at: 46th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 20-24, 2010; Stockholm, Sweden.

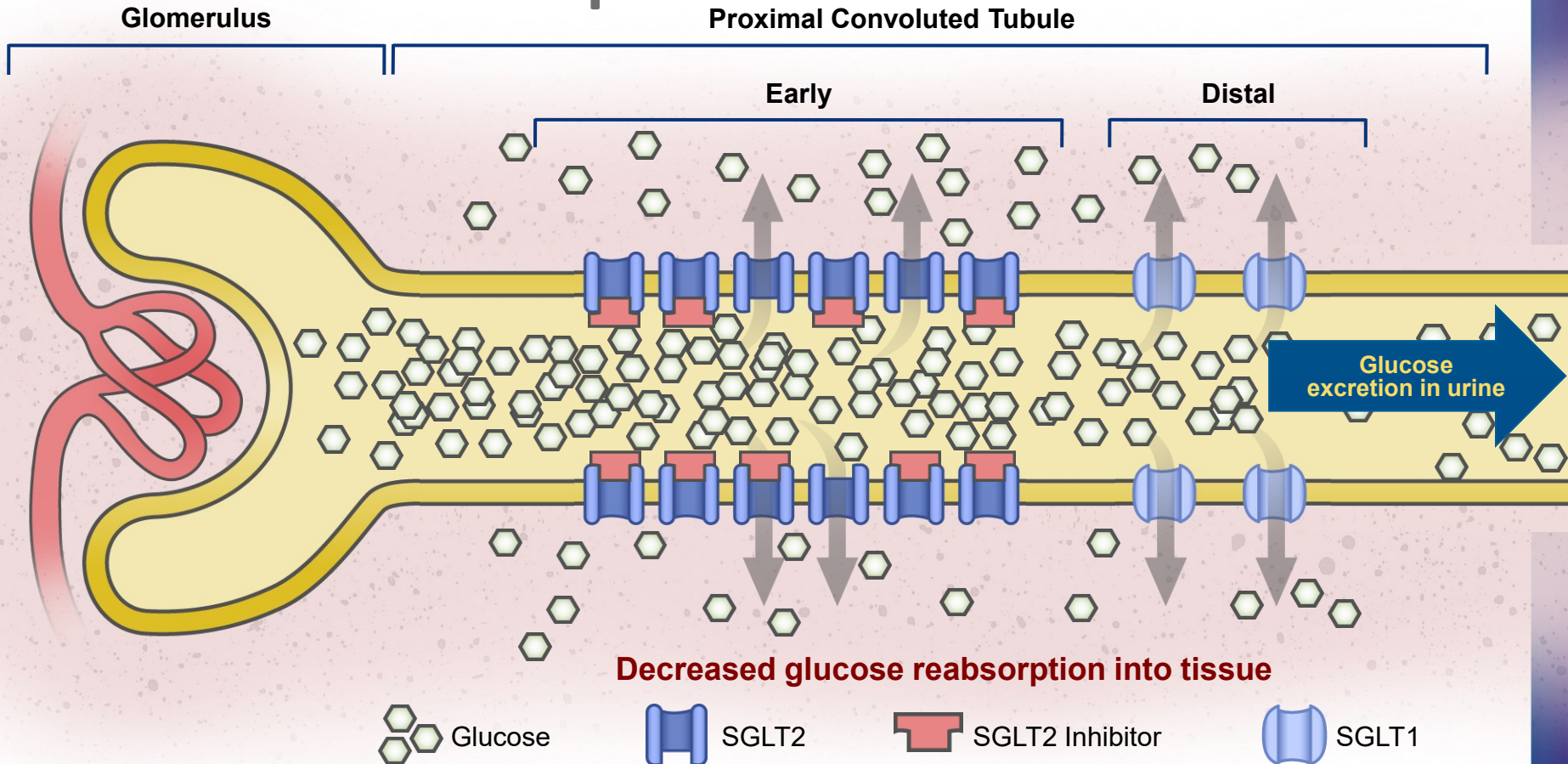
Glucose Reabsorption in a Diabetic Person (Plasma Glucose >180 and <240 mg/dL)



Adapted with permission from Rothenberg PL et al.
SGLT = sodium-glucose co-transporter.

1. Farber SJ et al. *J Clin Invest.* 1951;30(2):125-129.
2. Rothenberg PL et al. Poster presented at: 46th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 20-24, 2010; Stockholm, Sweden.
3. Wright EM et al. *J Intern Med.* 2007;261(1):32-43.
4. Wright EM, Turk E. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):510-518.
5. Abdul-Ghani MA et al. *Endocr Pract.* 2008;14(6):782-790.

SGLT2 Inhibition: Reduced Hyperglycemia Through “Therapeutic Glucosuria”



Adapted with permission from Rothenberg PL et al.

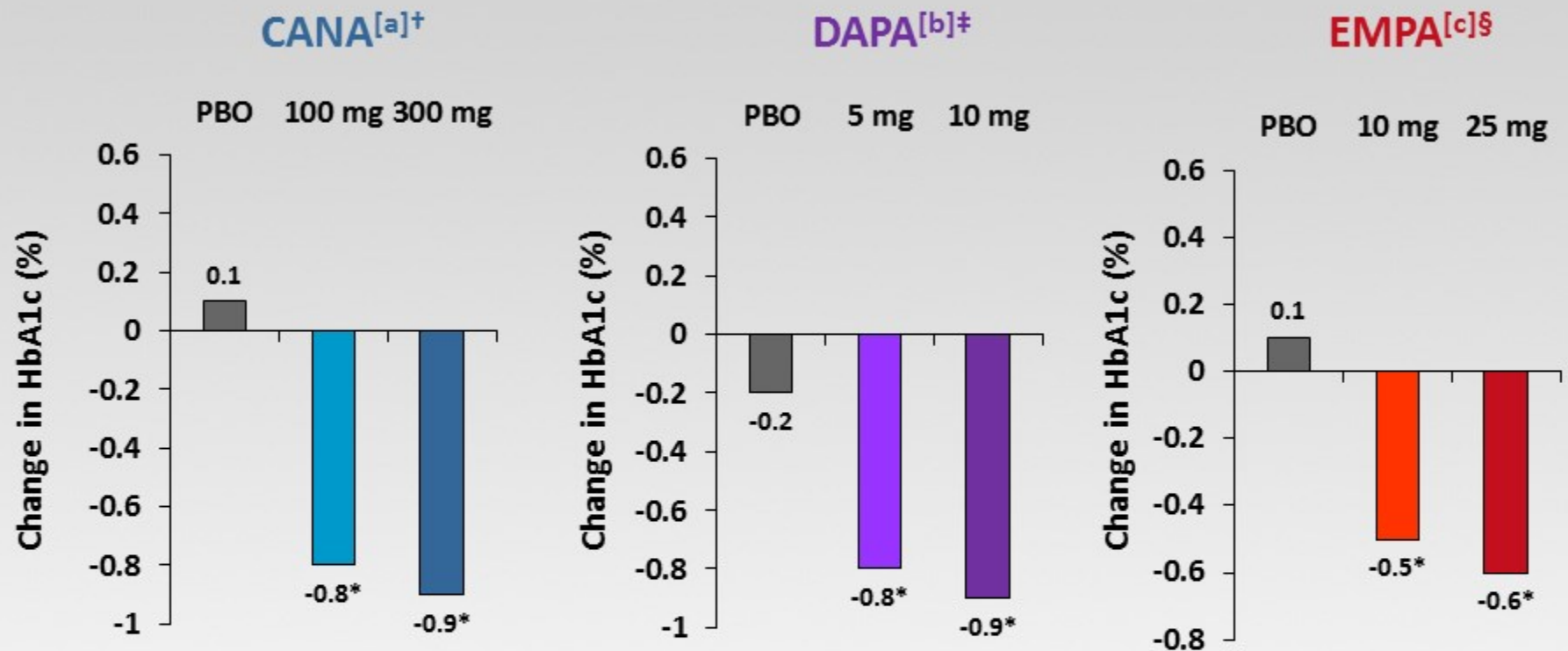
SGLT = sodium-glucose co-transporter.

1. Rothenberg PL et al. Poster presented at: 46th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 20-24, 2010; Stockholm, Sweden.
2. Cowart SL et al. In: Walker HK et al, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston, MA: Butterworths; 1990:653-657.
3. Abdul-Ghani MA et al. *Endocr Pract*. 2008;14(6):782-790. 4. Oku A et al. *Diabetes*. 1999;48(9):1794-1800.

Πιθανά κλινικά οφέλη από την αναστολή των SGLT2

- Μείωση της υπεργλυκαιμίας
 - Πρόληψη μικροαγγειακών επιπλοκών
 - Μείωση της γλυκοτοξικότητας
 - Η γλυκοζουρία μειώνεται με την μείωση της υπεργλυκαιμίας (όχι υπογλυκαιμία)
- Μηχανισμός ανεξάρτητος από την ινσουλίνη
 - Λειτουργεί σε όλα τα στάδια του ΣΔ2 (πιθανώς και ΣΔ1;)
 - Συνδυάζεται με τα άλλα αντιδιαβητικά
- Οσμωτική διούρηση
 - Απώλεια βάρους
 - Μείωση της αρτηριακής πίεσης

SGLT2 Inhibitors: Glycemic Efficacy as Monotherapy



* $P < .05$ vs PBO

[†]12 weeks; baseline HbA1c = 8.1%

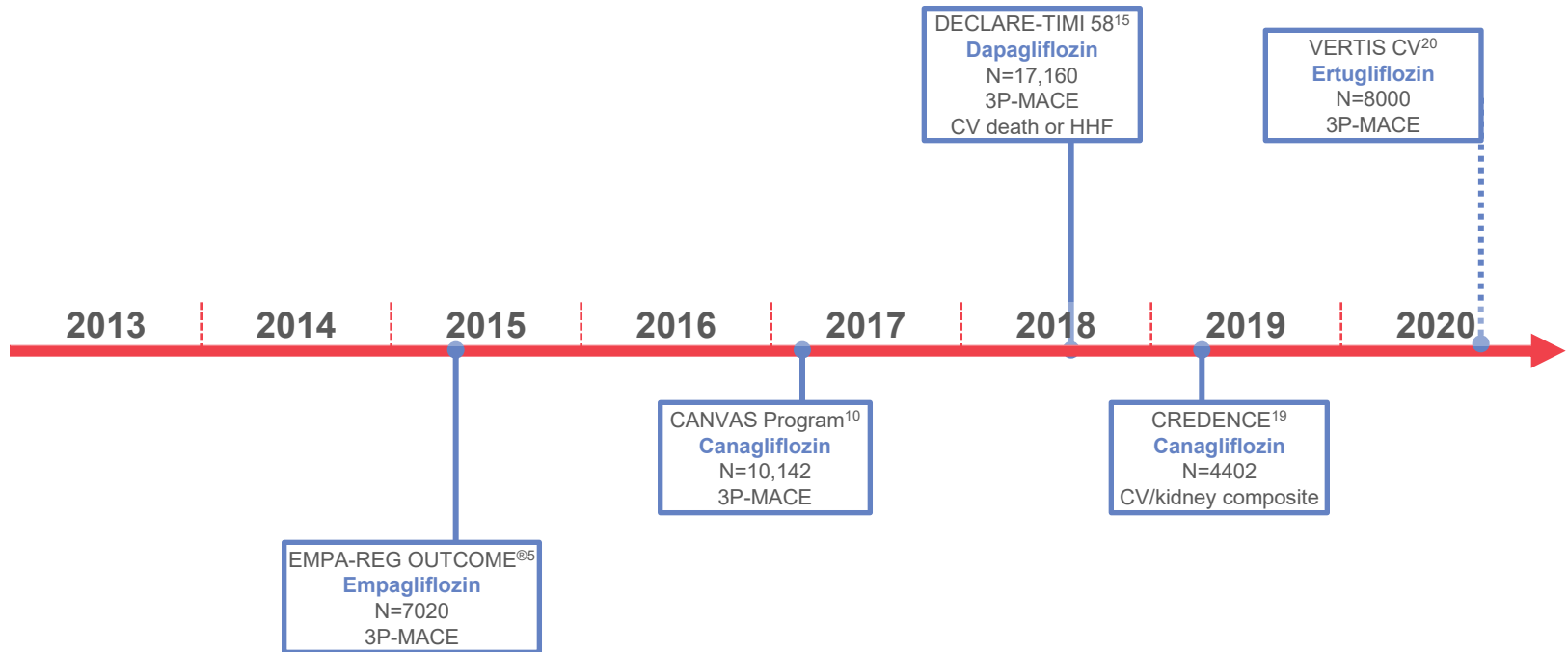
[‡]24 weeks; baseline HbA1c = 7.8%-8.0%

[§]12 weeks; baseline HbA1c = 7.9%

CANA = canagliflozin; DAPA = dapagliflozin; EMPA = empagliflozin; PBO = placebo

- a. Inagaki N, et al. *Diabetes*. 2011;60(Suppl 1):999-P.
b. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-2224.
c. Ferrannini E, et al. *Diabetologia*. 2010;53(Suppl 1):877.

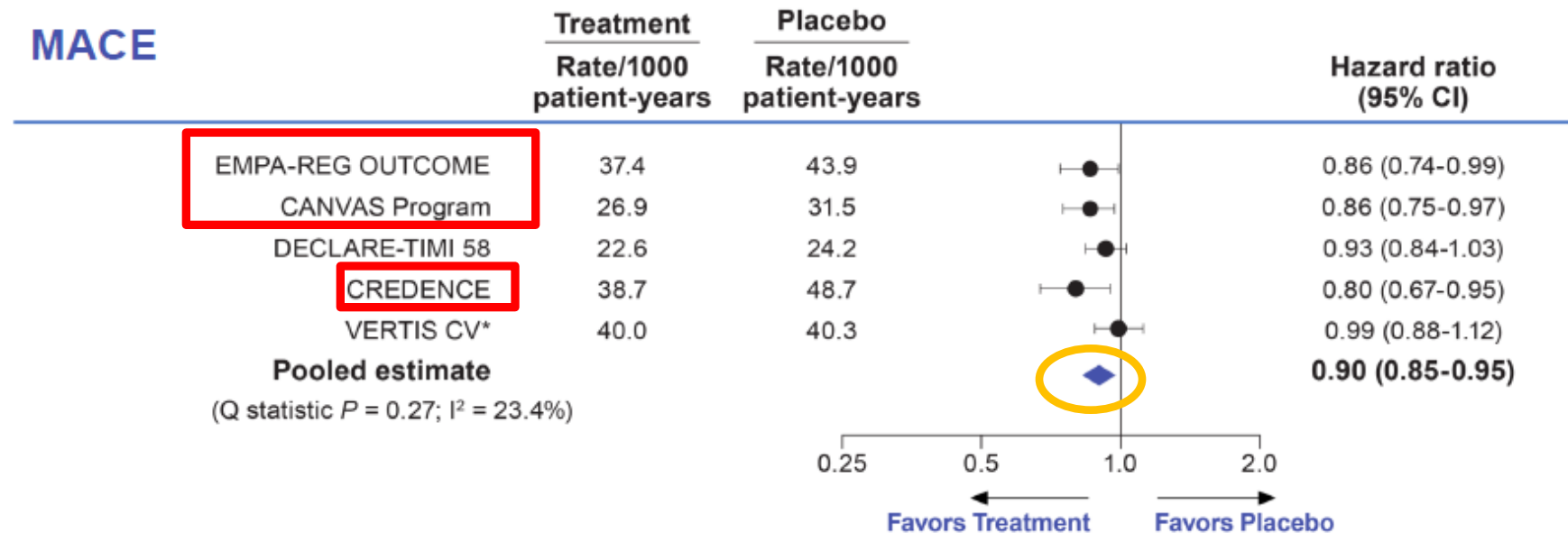
Μελέτες Καρδιαγγειακών εκβάσεων των SGLT2 αναστολέων



Markers on timeline represent trial completion and estimated disclosure dates, all of which come from ClinicalTrials.gov

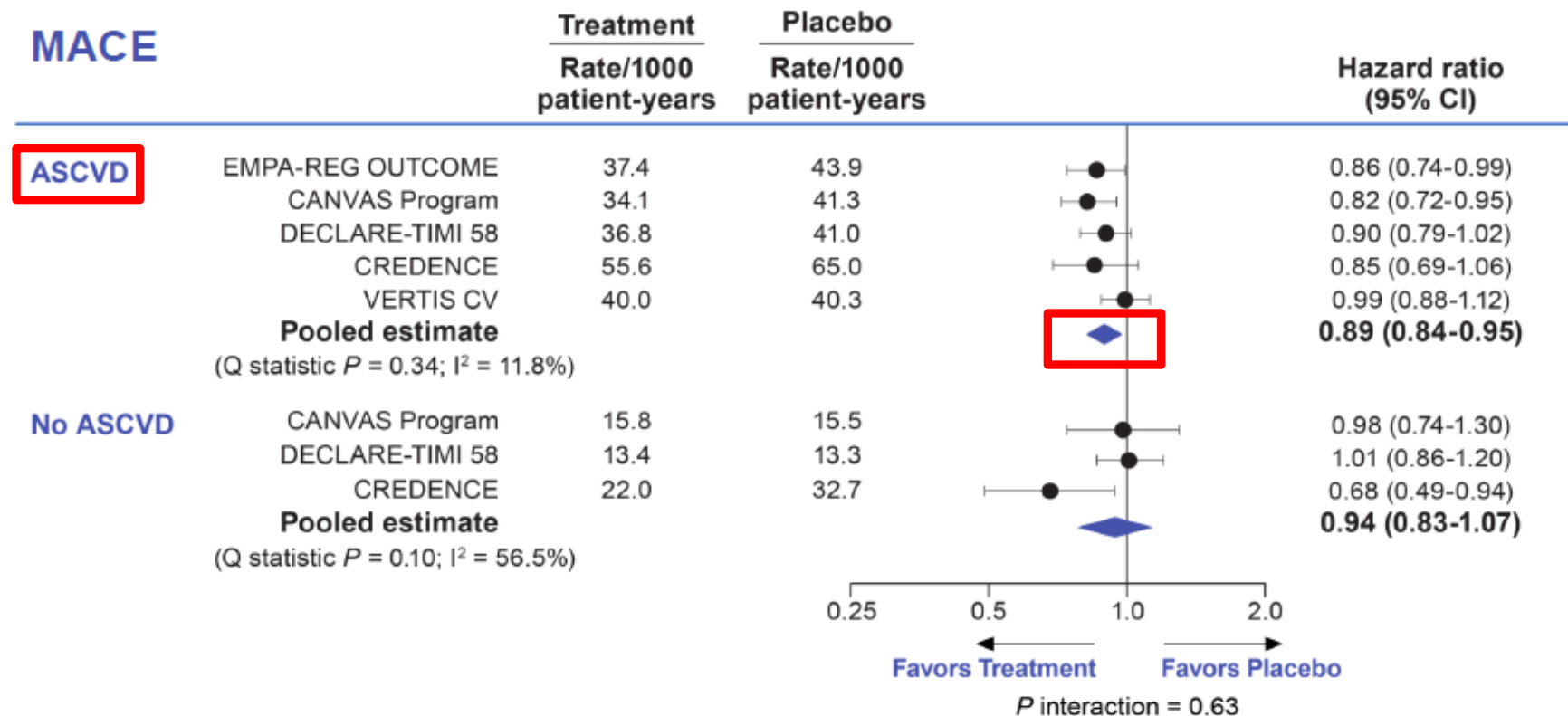
Time to first MACE

MACE



*Intention-to-treat population was used for consistency with other trials.
CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiovascular events.

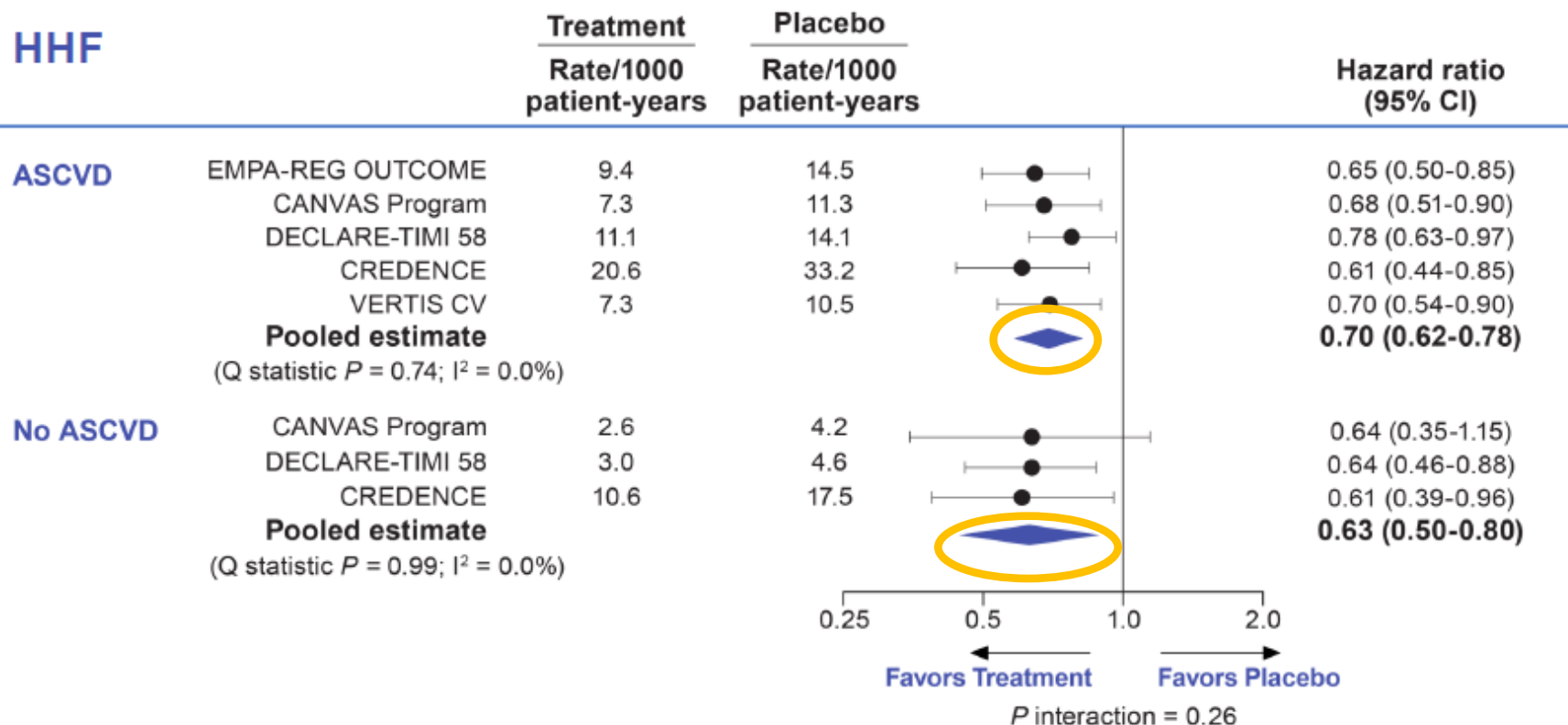
Time to first MACE – subgroup analysis by ASCVD



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval;
MACE, major adverse cardiovascular events.

Time to first HHF – subgroup analysis by ASCVD

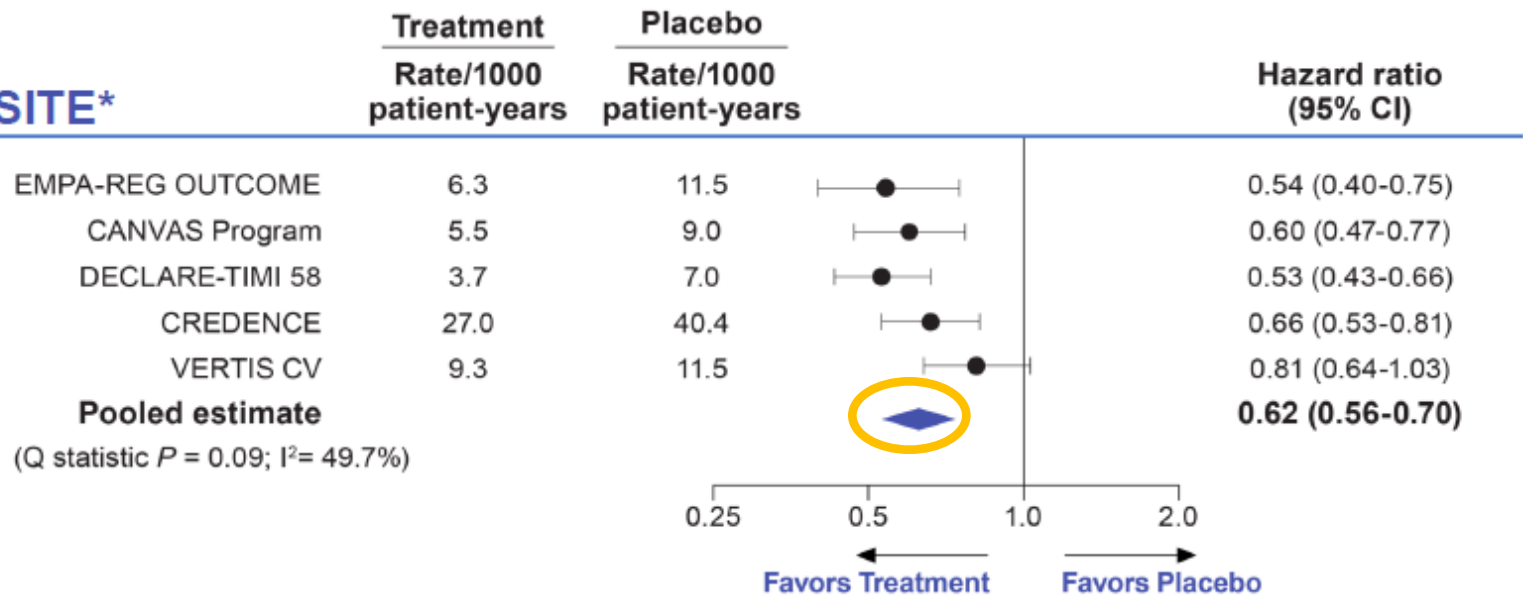
HHF



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval;
HHF, hospitalization for heart failure.

Time to first renal composite outcome

RENAL COMPOSITE*



*Renal composite outcome definitions varied across trials.
CI, confidence interval.

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

NO



CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE*

+ASCVD/Indicators of High Risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ **ETHEREV/ OR** SGLT2i with proven CVD benefit¹

If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin³
- SU⁴

- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

+HF

Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)

SGLT2i with proven benefit in this population^{5A,7}

+CKD

DKD and Albuminuria⁸

NO

PREFERABLY
SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

OR
SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs^{5A,8}

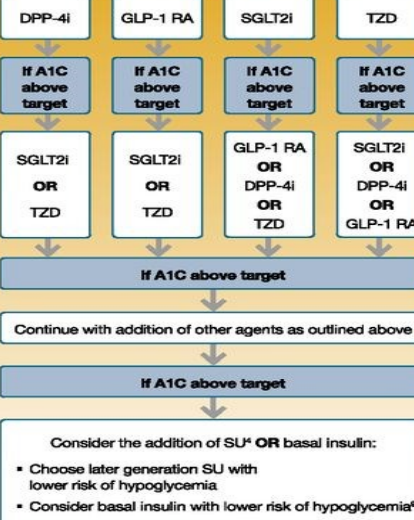
OR
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD⁹ (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ **ETHEREV/ OR** SGLT2i with proven CVD benefit^{1,7}

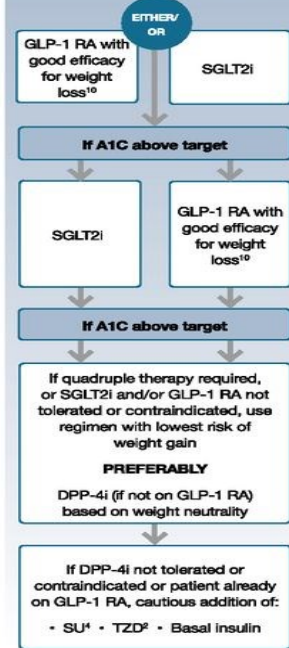
IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH Insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



- † Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
- * Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

INΣΟΥΛΙΝΗ

Οι 9 κατηγορίες των υπογλυκαιμικών ουσιών

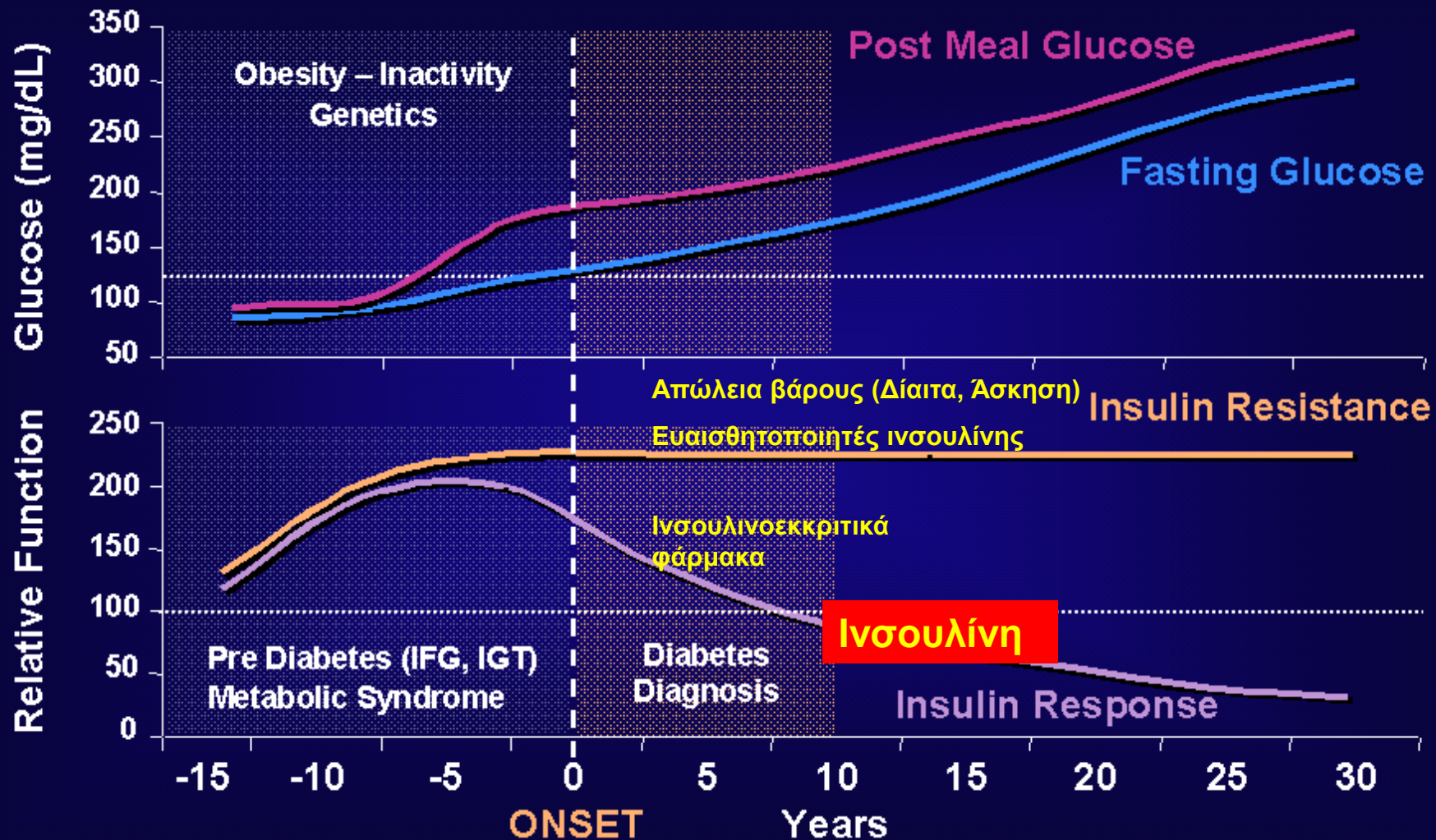
Κλάση

Φαρμακευτικές Ουσίες

1. Διγουανίδια	Μετφορμίνη
2. Σουλφονουλουρίες	Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
3. Θειαζολιδινεδιόνες	Πιογλιταζόνη
4. Μεγλιτινίδια	Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη
5. Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
6. Ινκρετίνες	
α) Αγωνιστές GLP-1	Εξενατίδη (LAR), Λιραγλουτίδη, Λιξισενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, (Σεμαγλουτίδη)
β) DPP-IV αναστολείς	Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη
8. SGLT2 αναστολείς	Νταπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη (Ερτουγλιφλοζίνη)
9. Ινσουλίνη	

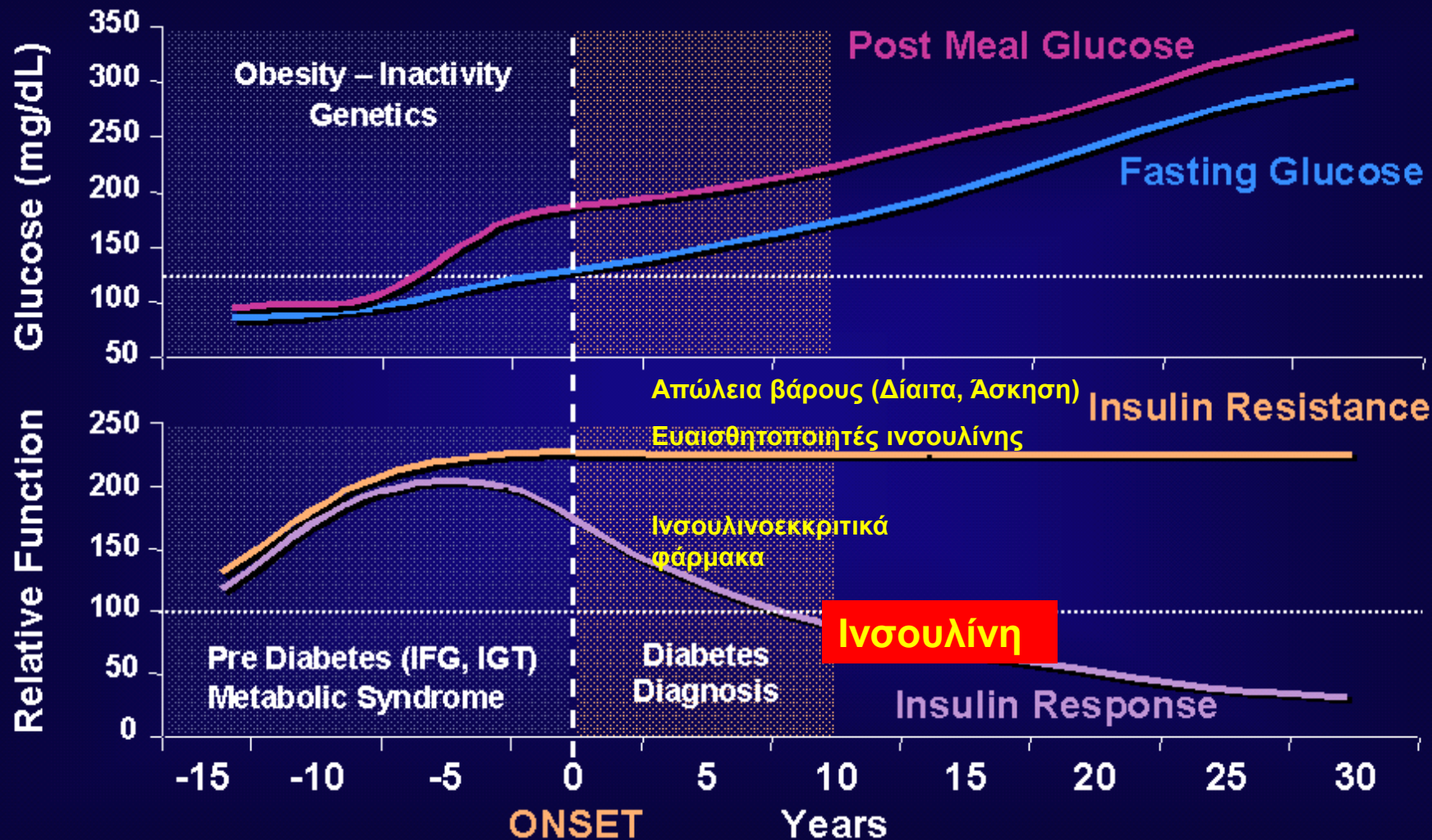
Φυσική Ιστορία ΣΔ2

Τροποποίηση με τη Θεραπεία



Φυσική Ιστορία ΣΔ2

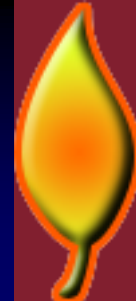
Τροποποίηση με τη Θεραπεία



ΕΝΑΡΞΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ στο ΣΔΤ2



Αιτίες άρνησης έναρξης ινσουλίνης

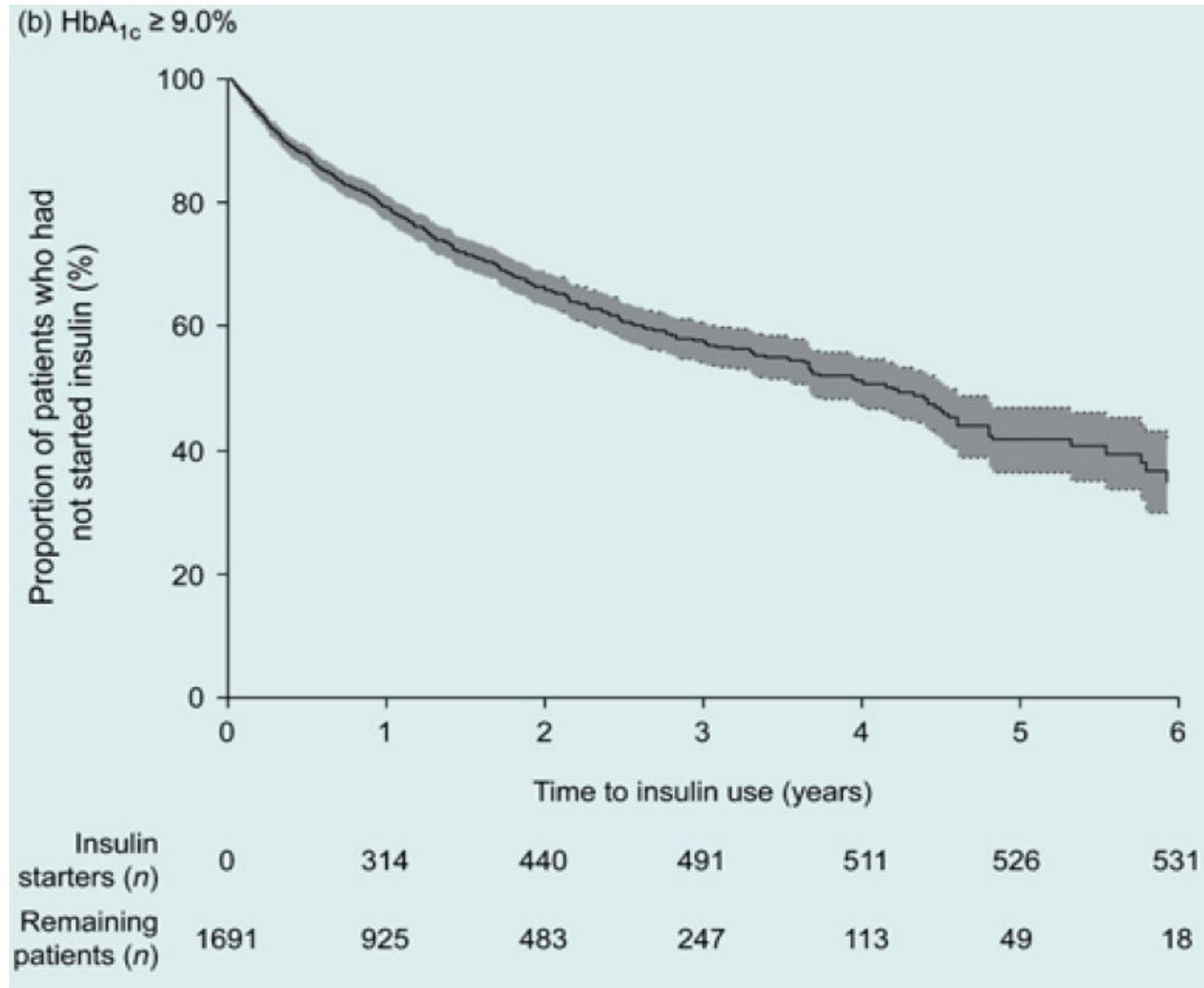


Επί αποτυχίας θα πρέπει
να κάνετε ινσουλίνη

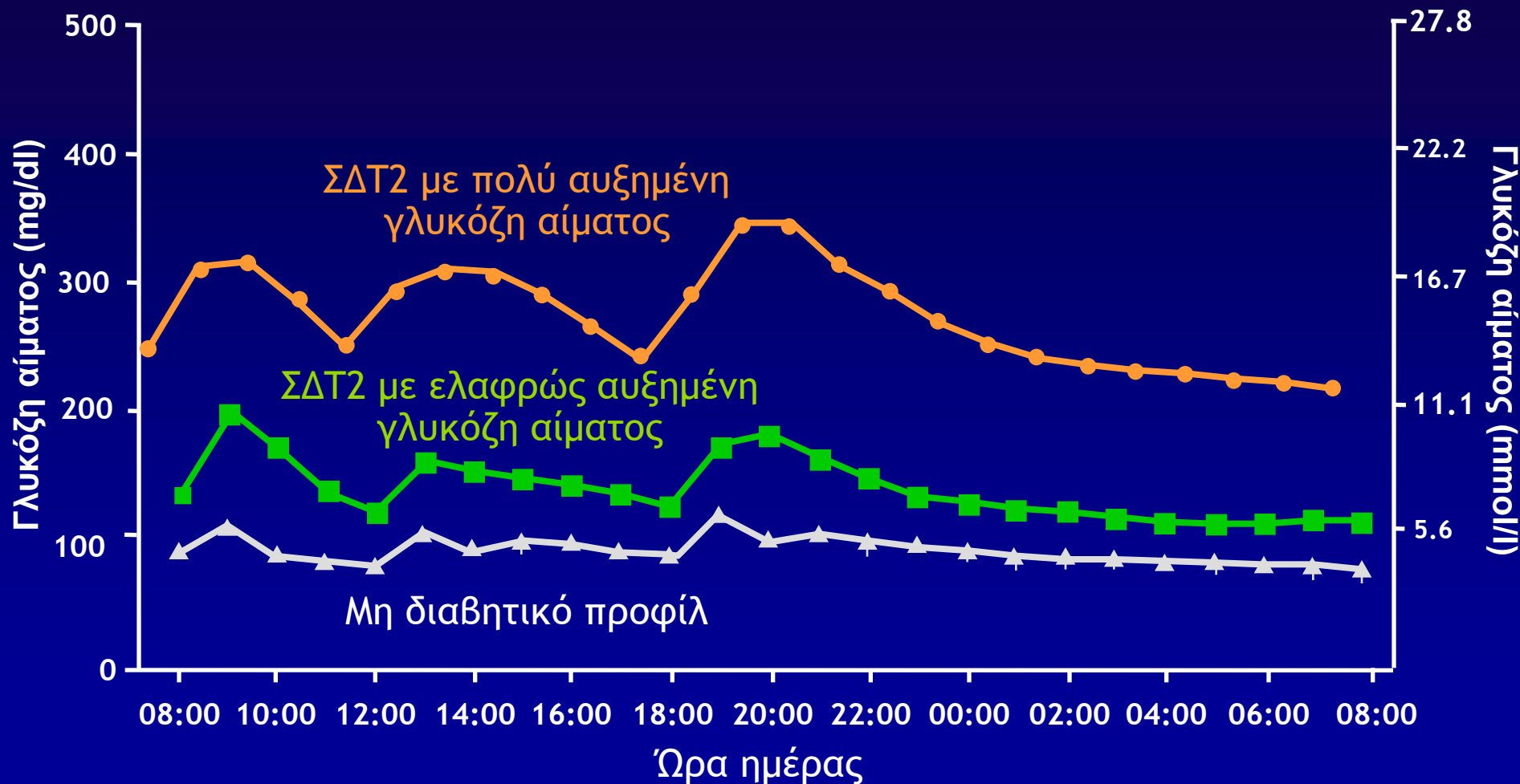


708 type 2 diabetics; mean age 57.4 y; Duration 6.9 y; 65.8% female

Οι ασθενείς αρχίζουν ινσουλίνη πολύ αργά!



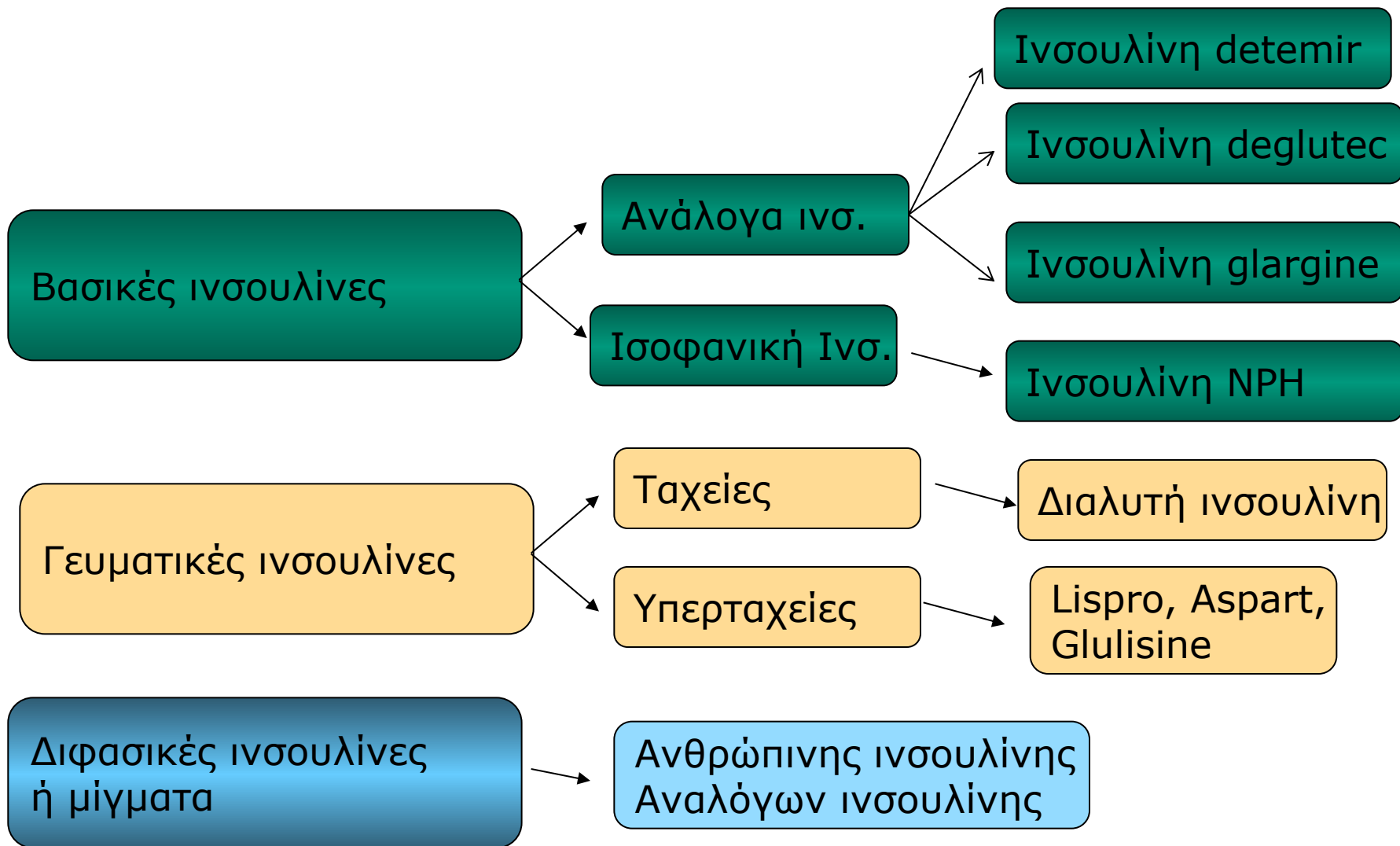
Σημασία της ρύθμισης της γλυκόζης νηστείας



Πόση βασική ινσουλίνη; Έναρξη-τιτλοποίηση

- **ΕΝΑΡΞΗ**
- Σταθερή δόση: 10 μονάδες
- Σε BMI>30 kg/m²: 0,2 μον/kg βάρους
- **ΘΕΣΠΙΣΗ ΣΤΟΧΟΥ**
- Τιτλοποίηση με βάση τη μέση τιμή των τριών τελευταίων πρωινών μετρήσεων νηστείας
- **Παράδειγμα αλγόριθμου τιτλοποίησης:**
- Στόχος πρωινού σακχάρου νηστείας 80-120 mg/dl:
- < 80 επιστροφή στην προηγούμενη δόση
- 80-120 0
- 121-180 +2
- >181 +4
- Υπογλυκ - 2 έως 4 μον

Ποιούς τύπους ινσουλίνης έχουμε;



Καμπύλες δράσης των διαφόρων ινσουλινών

Lispro (Humalog®)
Aspart
Glulisine

} ~ 4-5 hr

Διαλυτή ταχείας δράσης
(Regular® Actrapid®,) } 3-7 hr

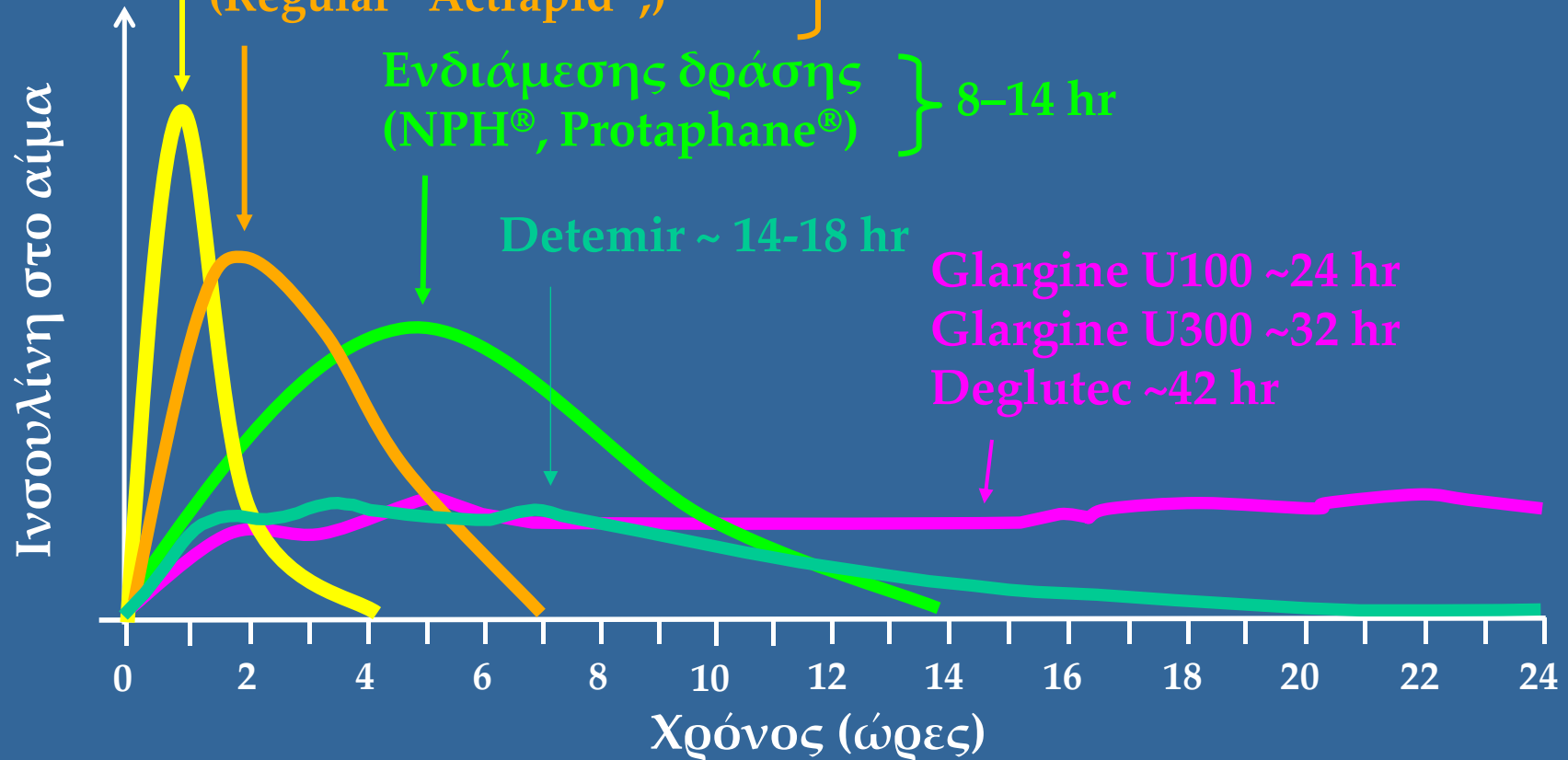
Ενδιάμεσης δράσης
(NPH®, Protaphane®) } 8-14 hr

Detemir ~ 14-18 hr

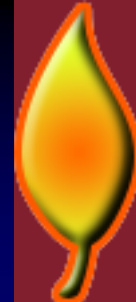
Glargine U100 ~24 hr

Glargine U300 ~32 hr

Deglutec ~42 hr



ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



**ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ
ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ!!!!**

Νεώτερες Θεραπείες στον ΣΔ

- Αυξημένες δοσολογίες GLP-1 RAs
- Μη πεπτιδικοί p.o. GLP-1 RAs
- Διπλοί και τριπλοί αγωνιστές GLP-1/GIP/Glucagon
- Συνδυασμοί GLP-1/αναλόγων αμυλίνης (Gagrilintide)
- Εβδομαδιαίες βασικές ινσουλίνες
- Συνδυασμοί εβδομαδιαίων GLP-1RAs/ινσουλινών

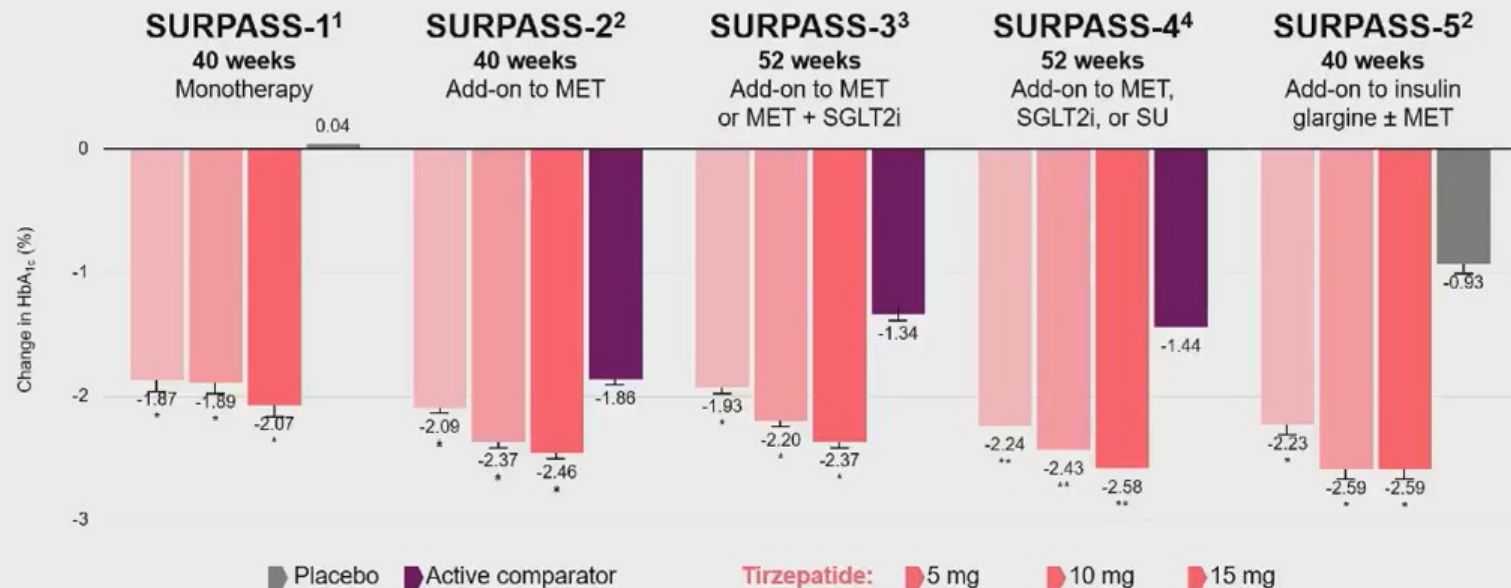
Agents with Significant Weight Loss Potential in Development for Type 2 Diabetes/Obesity

	Class	Name	Phase	Indication
GLP-1 RA	SQ	Semaglutide 7.2 mg (STEP-UP Diabetes - equivalent study)	3	Obesity
	Oral	Semaglutide 25 mg and 50 mg	3	Obesity & T2DM
	Oral	Orfoglipron	2	Obesity & T2DM
	SQ	Semaglutide 8 mg and 16 mg	2	T2DM
	Oral	Danuglipron	2	Obesity
	Oral	Lotiglipron	2	Obesity & T2DM
Dual/Triple Incretin Agonists	GLP-1/GRA	Mazdutide 9 mg	3	Obesity
	GLP-1/GRA	Pemvidutide	2	Obesity
	GLP-1/GRA	BI456906	2	Obesity
	GLP-1/GIP	CT-388	2	Obesity & T2DM
	GLP-1/GIP/GRA	Retatrudide	2	Obesity & T2DM
	GLP-1/amylin	Semaglutide/Cagrilintide (Redifine 2 – equivalent study)	3/2	Obesity/T2DM
Other	GLP-1 RA/ GIP <u>ANT</u> agonist	AMG 133	2	Obesity
	TAS2R agonist	ARD-101	2	Obesity
	Type II-B activin rec. modulator	Bimagrumab	2	Obesity
	PYY agonist	PYY 1875	2	Obesity

Information to the best of my knowledge, likely not a comprehensive list. Only agents in phase 2 or later development listed.

The dual GIP-GLP-1 receptor agonist tirzepatide: Superior impact on long-term blood sugar level

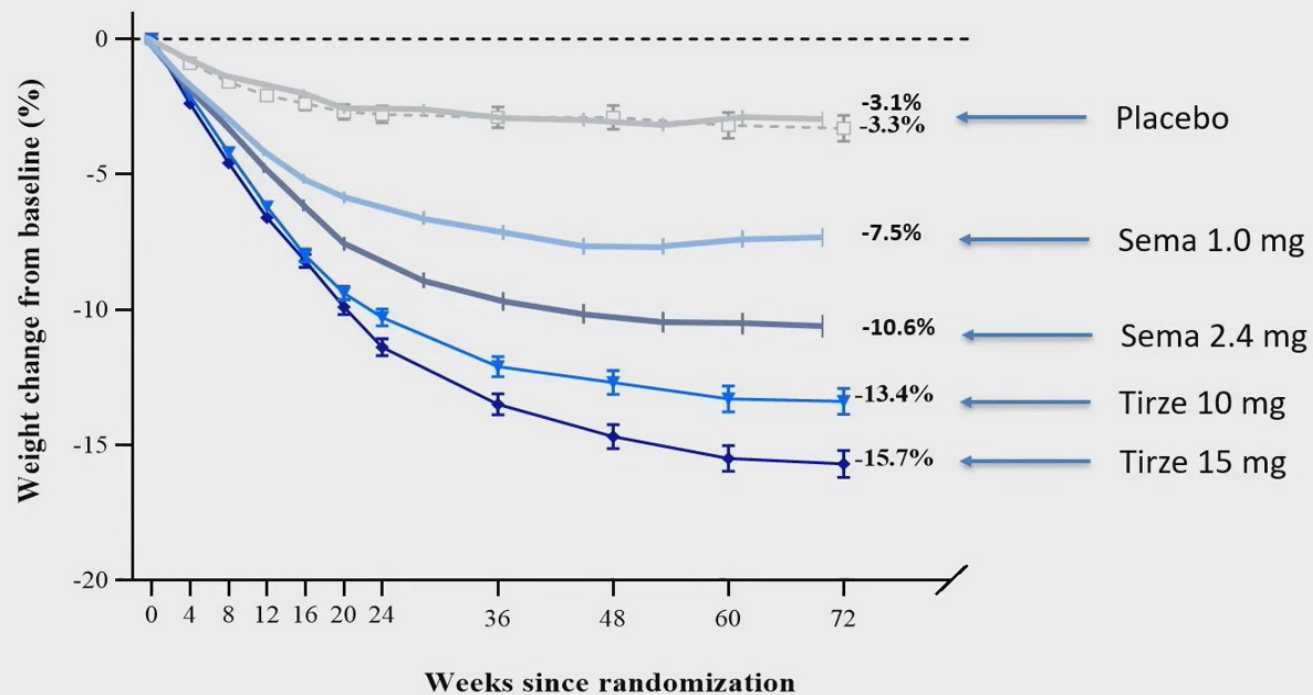
2



*p<0.001, **p<0.0001. HbA_{1c}, glycated hemoglobin A1c; MET, metformin; SGLT2i, sodium dependent glucose co-transporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea
¹ Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. ² Frias JP, et al. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. ³ Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. ⁴ Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. ⁵ Dahl D, et al. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.

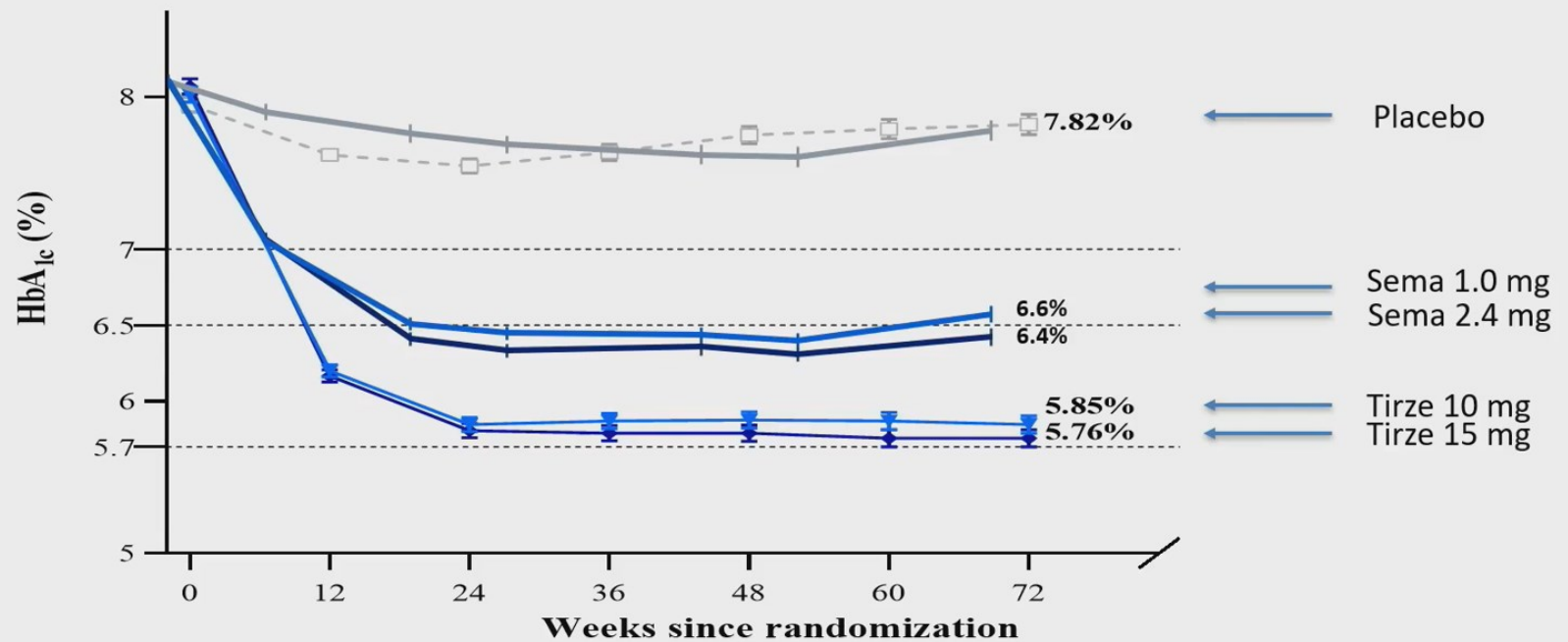
SURMOUNT 2 vs STEP 2: Change in body weight

Baseline weight 100.8 kg in SURMOUNT 2 and 99.8 kg in STEP 2



SURMOUNT 2 vs STEP 2: Change in HbA1c

Baseline HbA1c 8.0% in SURMOUNT 2 and 8.1% in STEP 2





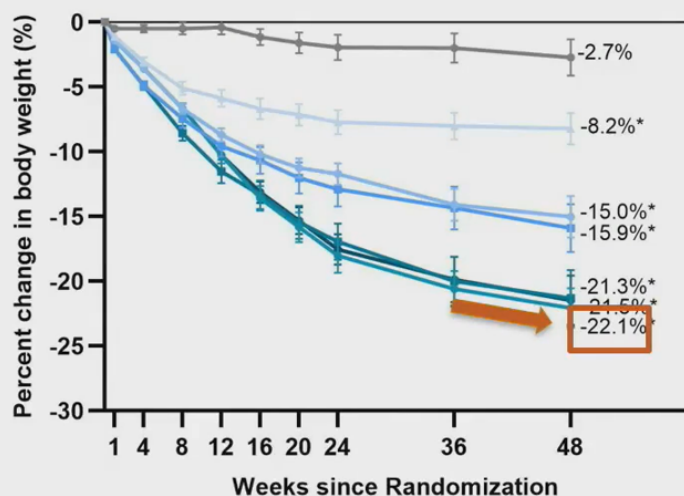
Agents with Significant Weight Loss Potential in Development for Type 2 Diabetes/Obesity

	Class	Name	Phase	Indication
GLP-1 RA	SQ	Semaglutide 7.2 mg (STEP-UP Diabetes - equivalent study)	3	Obesity
	Oral	Semaglutide 25 mg and 50 mg	3	Obesity & T2DM
	Oral	Orfoglipron	2	Obesity & T2DM
	SQ	Semaglutide 8 mg and 16 mg	2	T2DM
	Oral	Danuglipron	2	Obesity
	Oral	Lotiglipron	2	Obesity & T2DM
Dual/Triple Incretin Agonists	GLP-1/GRA	Mazdutide 9 mg	3	Obesity
	GLP-1/GRA	Pemvidutide	2	Obesity
	GLP-1/GRA	BI456906	2	Obesity
	GLP-1/GIP	CT-388	2	Obesity & T2DM
	GLP-1/GIP/GRA	Retatrudide	2	Obesity & T2DM
	GLP-1/amylin	Semaglutide/Cagrilintide (Redifine 2 – equivalent study)	3/2	Obesity/T2DM
Other	GLP-1 RA/ GIP <u>ANT</u> agonist	AMG 133	2	Obesity
	TAS2R agonist	ARD-101	2	Obesity
	Type II-B activin rec. modulator	Bimagrumab	2	Obesity
	PYY agonist	PYY 1875	2	Obesity

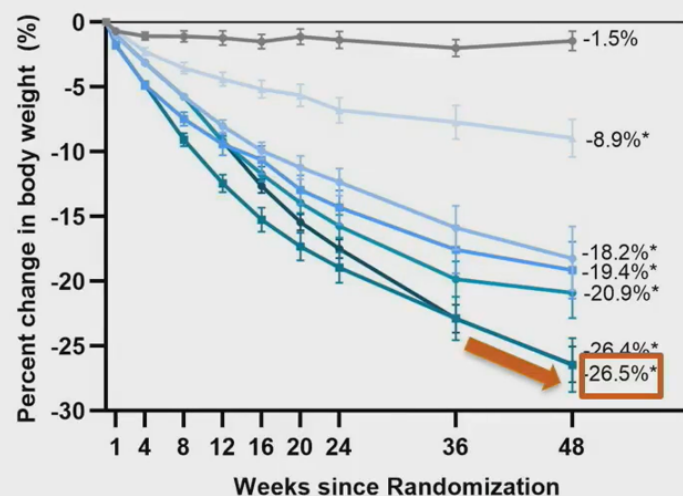
Information to the best of my knowledge, likely not a comprehensive list. Only agents in phase 2 or later development listed.

Weight Reduction by Baseline BMI at 48 weeks

Participants with baseline BMI <35 kg/m²



Participants with baseline BMI ≥35 kg/m²



Participants with BMI ≥35 kg/m² had numerically greater mean percent reduction with retatrutide compared to participants with BMI <35 kg/m².

The efficacy of retatrutide is greater in individuals with more severe obesity.

Once-weekly basal insulins in late-stage clinical development

Efsitora alfa

- Fusion protein that combines a single-chain variant of insulin with a human IgG Fc domain
- Eli Lilly
- In Phase 3 of clinical development (QWINT Program)



Moyers JS, et al. Pharmacol Exp Ther. 2022;382:346-355
Heise T, et al. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A329.
<https://investor.lilly.com>. Accessed June 2023

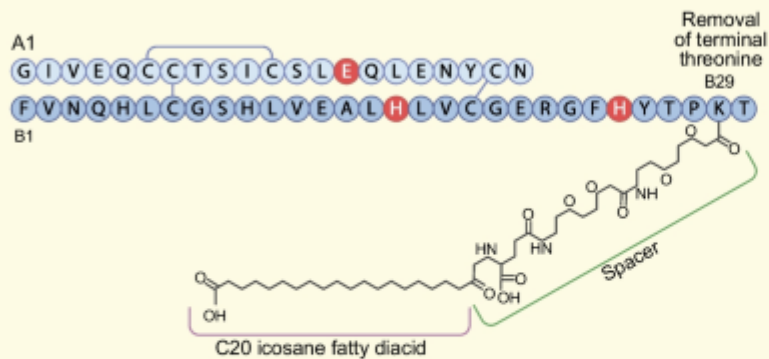
Icodec

- Novel basal insulin analog that strongly, but reversibly, binds to albumin
- Novo Nordisk
- Completed pivotal Phase 3a clinical development program (ONWARDS Program)



Nishimura E, et al. BMJ Open Diabetes Research and Care 2021;9:e002301.
<https://www.novonordisk.com/science-and-technology>. Accessed June 2023

Icodec

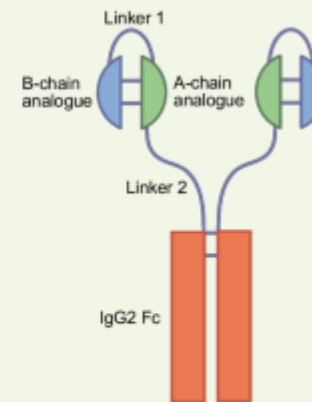


Covalently bound to C20 icosane fatty diacid

Strong, reversible binding to albumin

Half-life: 8.2 days

BIF



Single-chain insulin molecule bound to IgG2 Fc domain

Homodimer, molecular mass 64.1 kDa

Half-life: 17 days

1 pen (3 mL) and 14 disposable needles

Awikli®
insulin icodec injection

700 Units / mL

DIN 02546221

FlexTouch®

Solution for subcutaneous use only

For dosage and administration: see patient leaflet.

Once Weekly **For single patient use only**

Do NOT freeze. Keep cap on pen to protect from light.

Before opening: Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

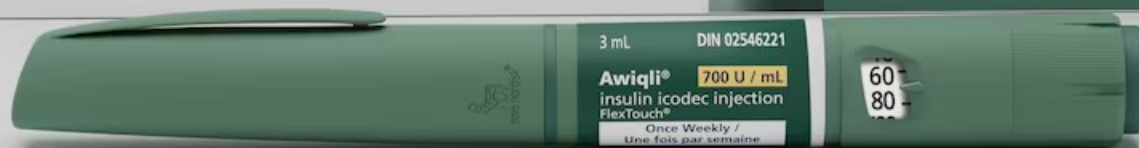
After opening: Store below 30°C or in a refrigerator (2°C to 8°C).

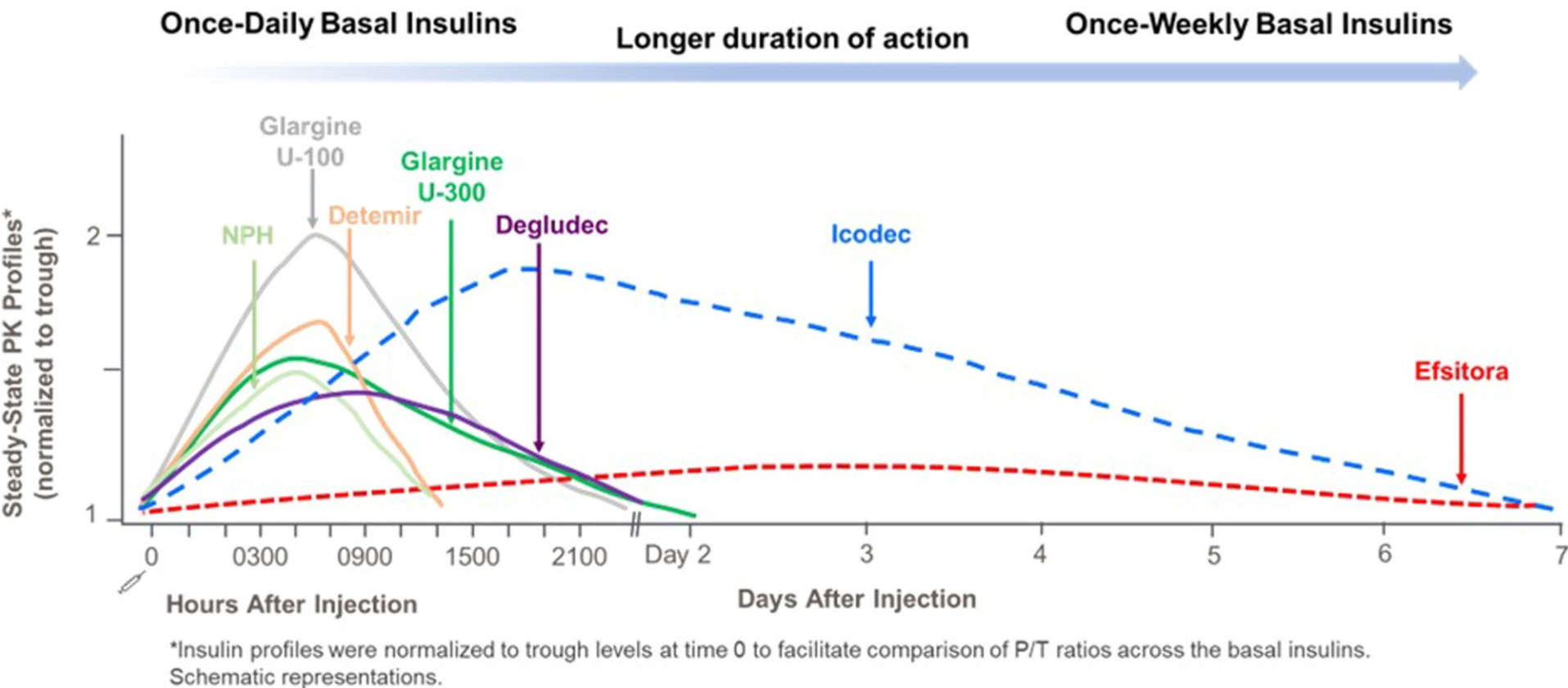
Discard needle after each injection.

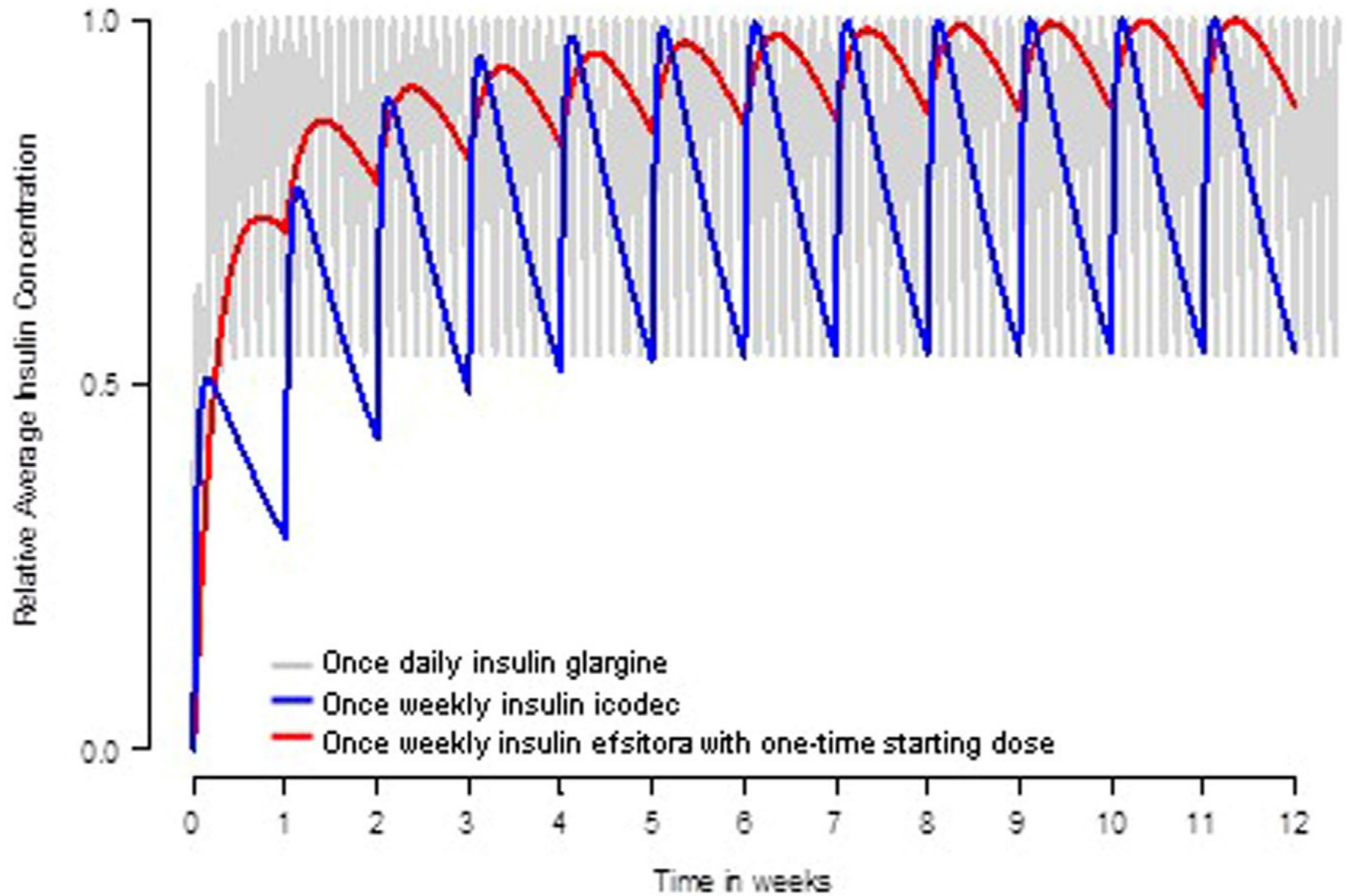
Discard pen 12 weeks after first use.

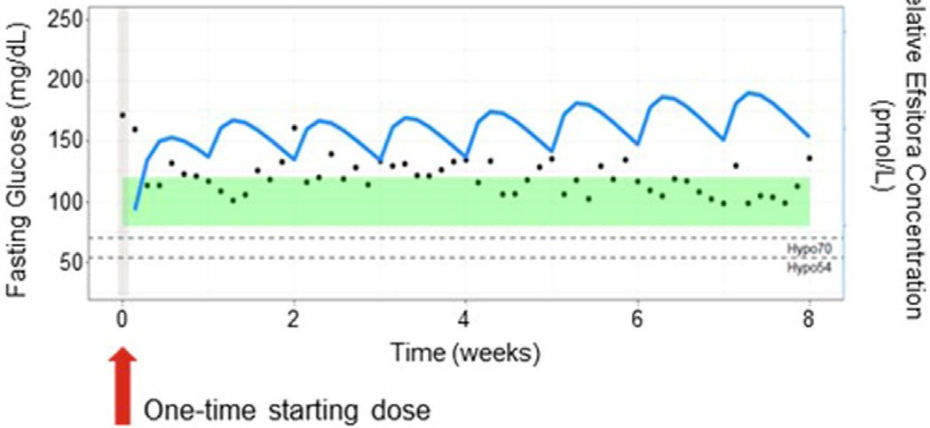
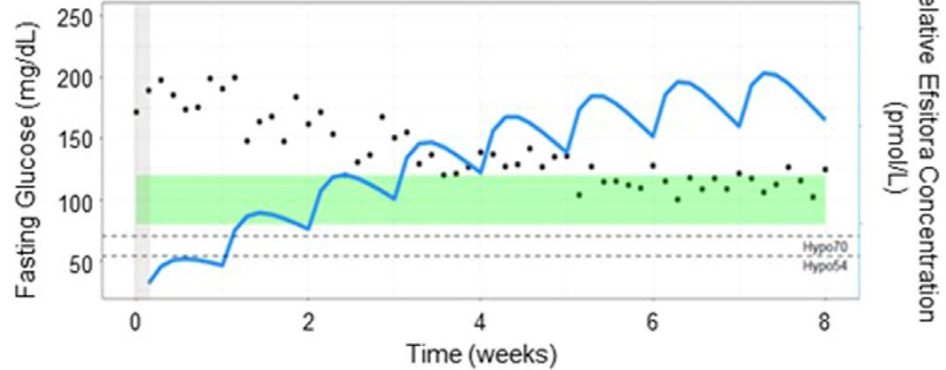
Keep out of the sight and reach of children.

Once Weekly
Une fois par semaine







A**With A One-time Starting Dose****B****Without A One-time Starting Dose**

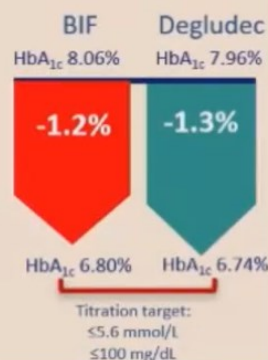
HbA1c lowering with weekly insulins (phase 2 programs)

BIF (insulin efsitora)

Insulin icodec

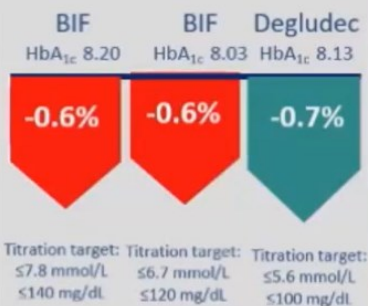
T2D: Initiation trial

Insulin-naïve T2D (n=278)
BIF vs insulin degludec
26 weeks



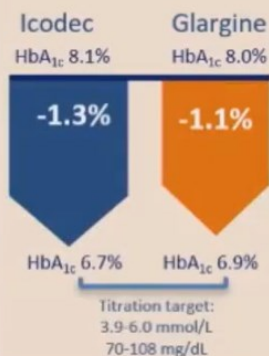
T2D: Switch trial

Basal treated T2D (n=399)
BIF vs insulin degludec
32 weeks



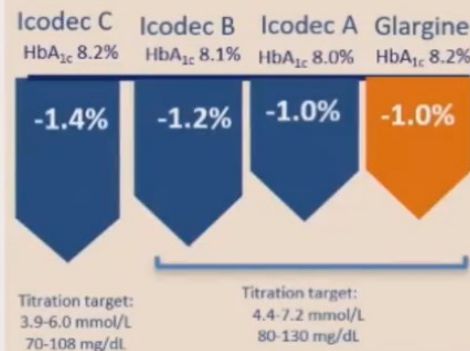
T2D: Initiation trial (DB)

Insulin-naïve T2D (n=247)
Icodec vs insulin glargine
26 weeks



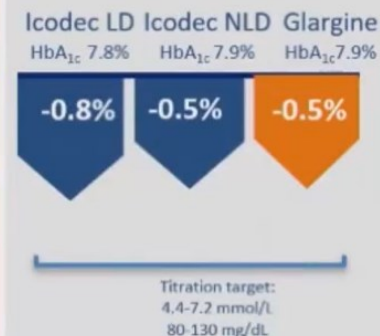
T2D: Initiation trial (Titration)

Insulin-naïve T2D (n=205)
Icodec vs insulin glargine
16 weeks



T2D: Switch trial (LD)

Basal treated T2D (n=154)
Icodec vs insulin glargine
16 weeks

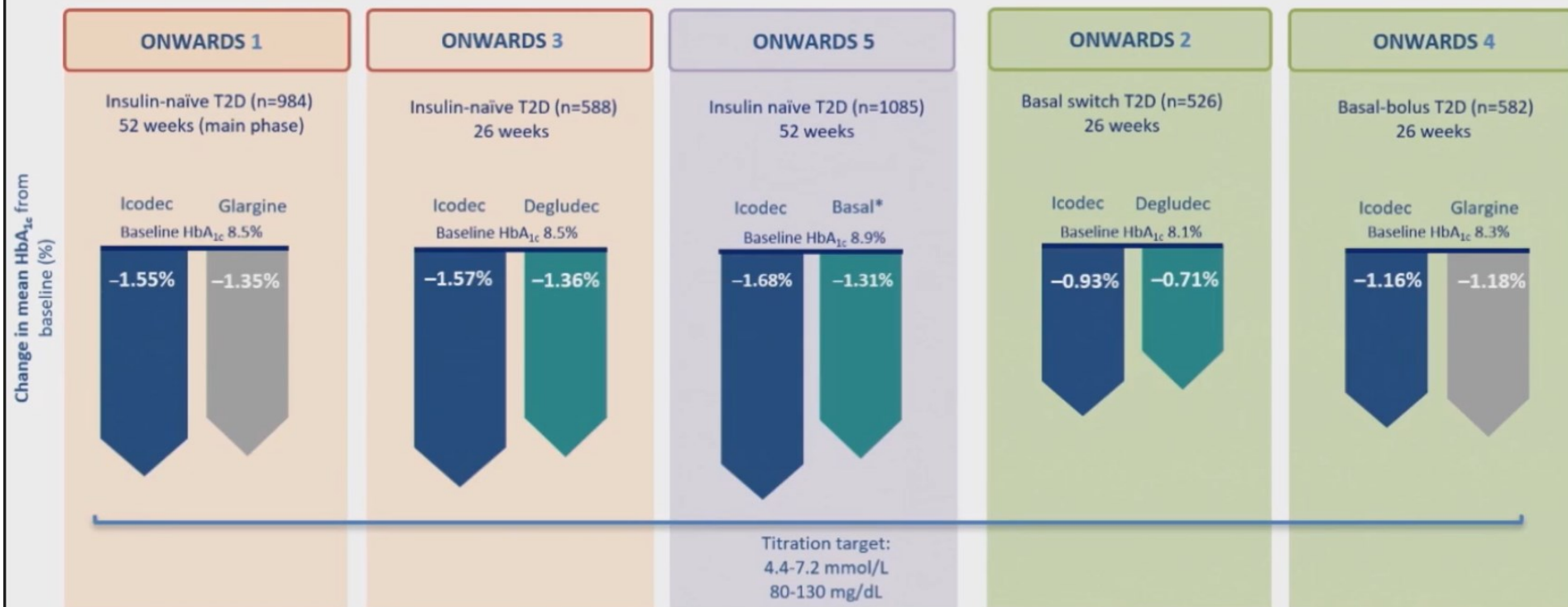


DB – double blind, LD – loading dose, NLD – no loading dose

Rosenstock J et al. *N Engl J Med* 2020;383:2107–16; Lingvay I et al. *Diabetes Care* 2021;44:1595–603; Bue-Valleskey JM, et al. *Diabetes Care*. 2023;46(5):1060-1067; Frias J, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(3):158-168; Bajaj H et al. *Diabetes Care*. 2021; 44(7):1586–1594

UT Southwestern
Medical Center

HbA1c lowering in the ONWARDS Program (insulin icodec)



Glargine in ONWARDS 1 and 4 was the U100 formulation. *Basal insulin per provider choice (glargine U100, glargine U300, or degludec U100)
ETD, estimated treatment difference; T1D, type 1 diabetes, T2D, type 2 diabetes.

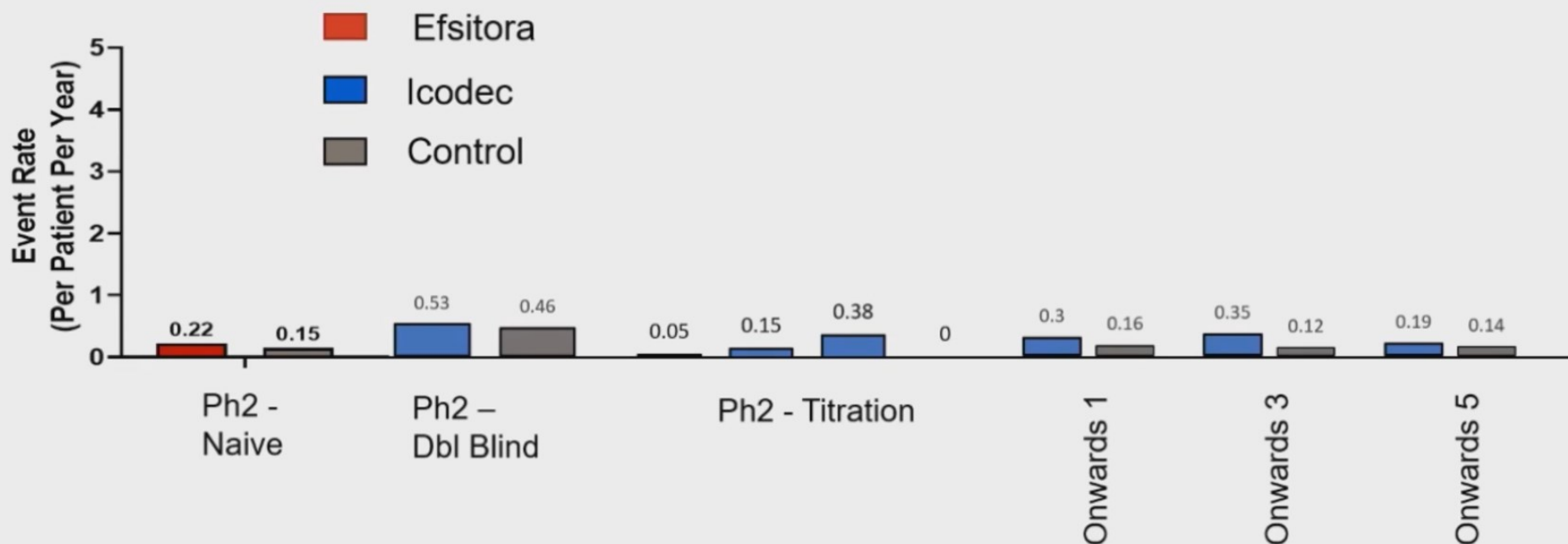
ONWARDS 1, 3, 5 presented at ADA 2023.

Onwards 2: Phillis-Tsimikas et al. Lancet D&E. ePub May 3, 2023

ONWARDS 4: Mathieu et al. Lancet D&E. ePub May 5, 2023.

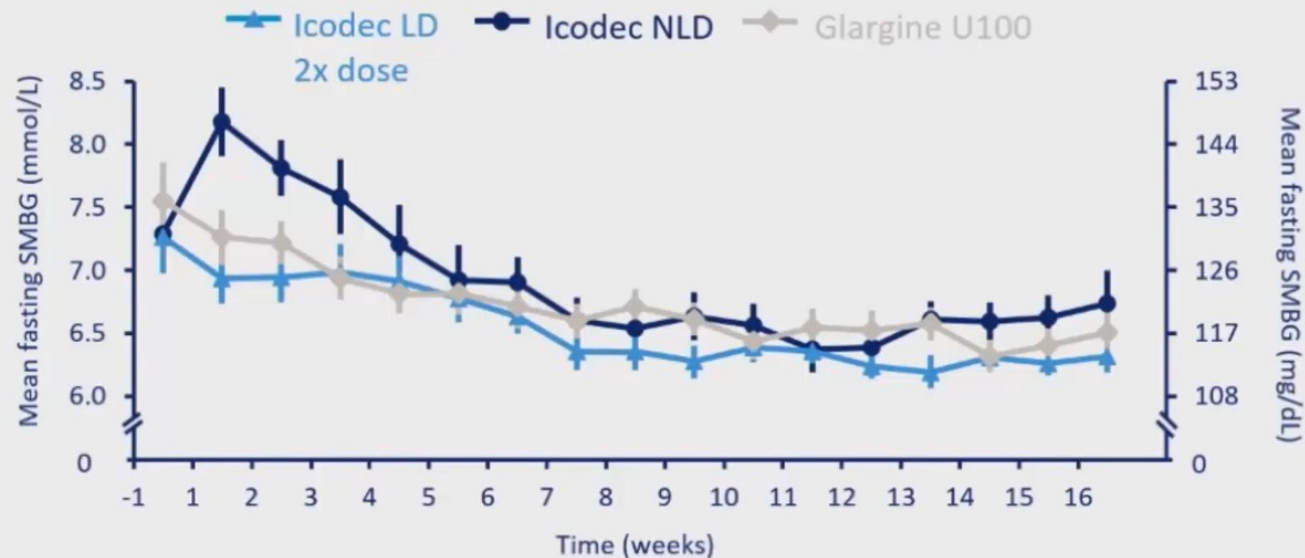
UT Southwestern
Medical Center

Rate of Level 2 or 3 Hypoglycemia in Insulin Naïve Populations



Bue-Valleskey JM, et al. *Diabetes Care*. 2023;46(5):1060-1067. Rosenstock J et al. NEJM ePub 24Jun 2023
Rosenstock J et al. *N Engl J Med* 2020;383:2107-16. Lingvay I et al. JAMA ePub 24Jun2023
Lingvay I et al. *Diabetes Care* 2021;44:1595-603. Bajaj et al. ADA 2023 Poster Presentation

Icodec dose initiation – switching from an existing basal



When switching from an existing basal insulin, a one time additional 50% dose can be considered.

Data are mean $\pm$ SEM. LD, loading dose; NLD, no loading dose; SMBG, self-measured blood glucose.

Titration Algorithm for Basal Insulin

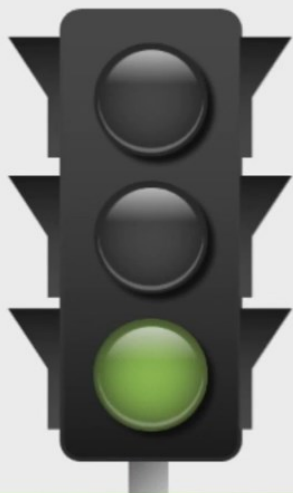
Pre-breakfast SMBG		Icodec weekly dose adjustments	Glargine U100 dose adjustments
Up-titration	Mean of the SMBG values >130 mg/dL (>7.2 mmol/L)	+20 U	+3 U
Target	Mean of the SMBG values 80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L)	0 U	0 U
Down-titration	<u>Lowest</u> SMBG value <80 mg/dL (<4.4 mmol/L)	–20 U	–3 U

Dose adjustment based on three pre-breakfast SMBG values measured two days prior to titration and on the day of titration

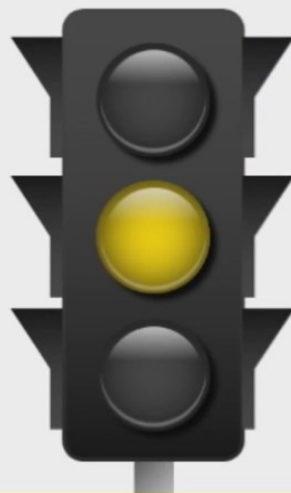
■ Outline – weekly insulins

- Does it lower glucose as expected for a basal insulin? **Absolutely!**
- Does it increase the risk of hypoglycemia? **Yes, small absolute increase**
- How about the time in range and below range? **↑TIR, ↓TAR, ~TBR**
- What is the duration of hypoglycemia? **Similar, NOT increased**
- What happens if someone has a dosing error (extra dose)? **Similar risk of hypo**
- Does it matter where it is injected? **Not really**
- Does it cause weight gain? **As expected**
- **How do I start and titrate?** **Weekly, up or down by 20 units outside goal**

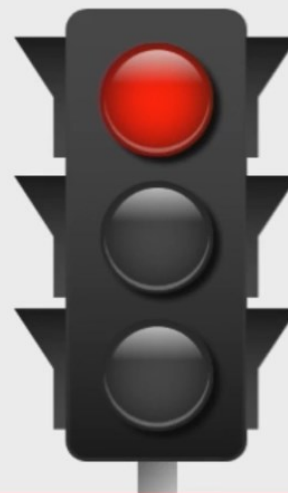
Is Once-Weekly Insulin Ready for Prime Time?



T2D (efficacy, safety)
Therapeutic inertia
Adherence
Treatment satisfaction

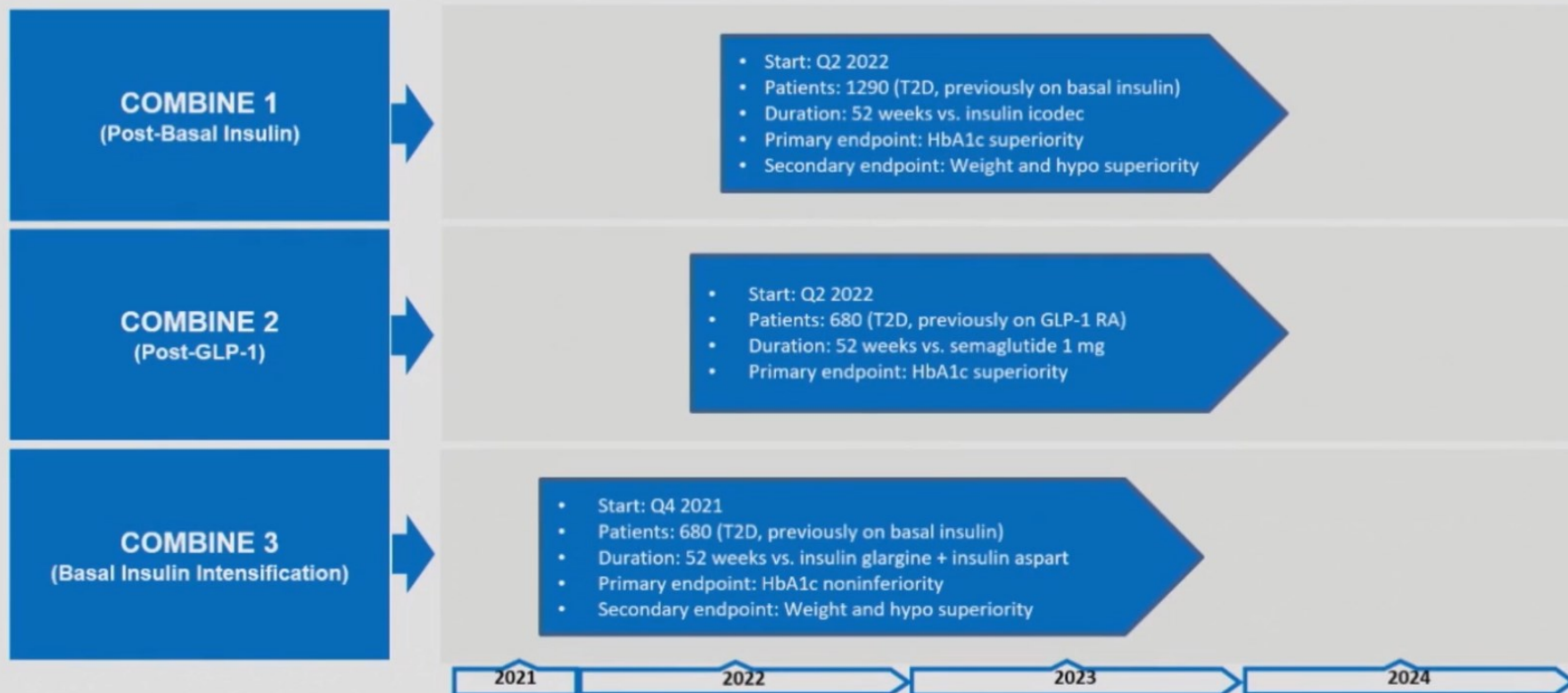


Fear of high doses
Complexity
Special situations
(exercise, acute illness,
surgery/procedure)
Cost/access



T1D (efficacy, safety)

IcoSema (350 units / 1mg) Phase 3 Trial Program



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

**Νεώτερες
κατηγορίες
αντιδιαβητικών
φαρμάκων**

