

LE INCRETINE



DIPARTIMENTO AD ATTIVITA' INTEGRATA MEDICO GENERALE
U.O COMPLESSA DI MEDICINA ED SDC
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

ILARIA TENUTI

MEDICINA GENERALE

DIABETE TIPO 1 E DIABETE TIPO 2: NUOVI FARMACI E NUOVE TECNOLOGIE

Moderatori: G. Borretta, Piemonte; A. Agliandolo, Liguria

14.50 Le nuove insuline (A. Ciccarelli, Valle D'Aosta)

15.10 I microinfusori (A. Luberto, Emilia Romagna)

15.30 Le incretine (I. Tenuti, Veneto)

15.50 Sglt 2 inibitori (M. Pellegrino, Piemonte)

16.10 La terapia personalizzata del diabete
(O. Disoteo, Lombardia)

Discussione sui temi precedentemente trattati

CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY
20/21
MAGGIO 2016

VERONA

FIRENZE

CATANIA

RAZIONALE DELLA RELAZIONE



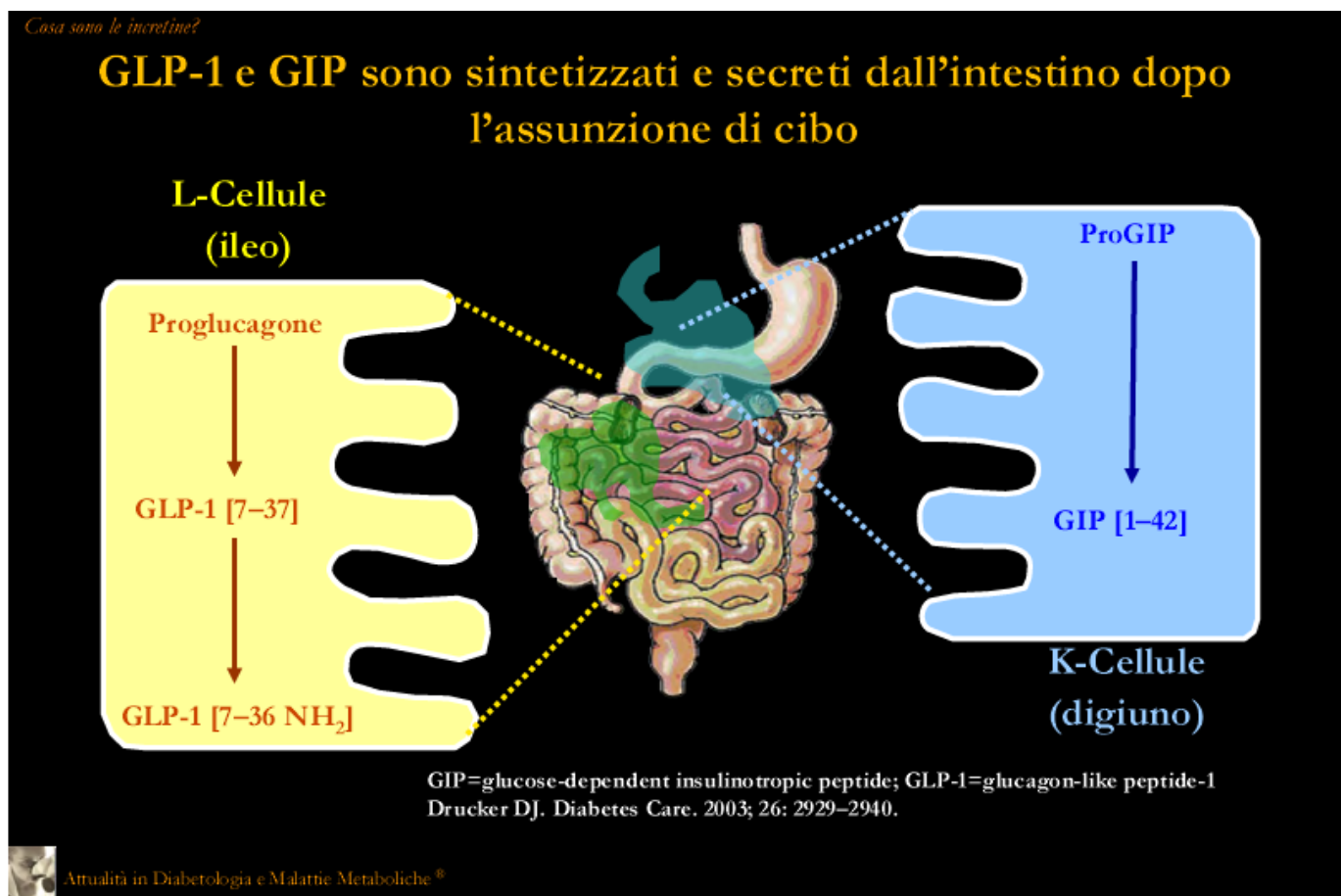
1. Cosa sono le incretine
2. Quali sono gli effetti pancreatici ed extrapancreatici del GLP-1
3. Qual è l'efficacia degli incretino-mimetici
4. Qual è la sicurezza e la tollerabilità degli incretino-mimetici
5. Linee guida e la pratica clinica
6. Criteri di rimborsabilità
7. Sviluppi Futuri

CHE COSA SONO LE INCRETINE ?

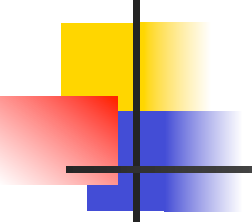
- Sono ormoni secreti dalle cellule endocrine intestinali in risposta all'assunzione di cibo: ci sono **GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)** e **GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)**

GLP-1 (peptide glucagone simile-1) è secreto da cellule L dell'ileo e colon in risposta ad ingestione pasto misto o glucosio

GIP (polipeptide inibitorio gastrico) è secreto da cellule K duodenali in risposta ad ingestione di glucosio e grassi.



GIP e GLP-1



L'osservazione che l'ingestione orale di glucosio suscita una maggiore risposta insulinica di quanto non faccia il glucosio per via endovenosa è definito "**effetto incretinico**".

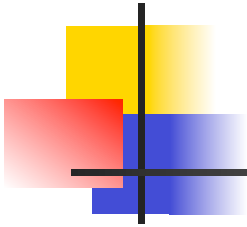
- ◆ La secrezione insulinica post-prandiale è determinata per il 60% da ormoni gastrointestinali (soprattutto GIP e GLP-1)
- ◆ I livelli di GIP e GLP-1 sono bassi a digiuno ed aumentano dopo l'assunzione di cibo
- ◆ **L'effetto incretinico** è ridotto nei pazienti con DM tipo 2:
 - i livelli di GIP sono normali o anche leggermente aumentati, ma la sua attività è minima
 - i livelli di GLP-1 sono ridotti ma la sua azione non è compromessa



GLP-1:EFFETTI INCRETINO-MIMETICI

- riduzione glicemia a digiuno secondaria ad aumentata secrezione insulina dalle cellule beta glucosio-dipendente e alla soppressione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone
- riduzione della glicemia post-prandiale secondaria a rallentato svuotamento gastrico
- migliora la funzionalità beta-cellulare; incrementa la massa e la funzionalità beta-cellulare
- riduzione del peso corporeo

GLP-1:EFFETTI EXTRAPANCREATICI



SISTEMA NERVOSO:

- ridotto appetito/aumentata sazietà
- aumentata proliferazione cellule neuronali

FEGATO:

- aumentata captazione di glucosio
- ridotta produzione di glucosio

POLMONI:

- aumento surfactante
- aumentata vasodilatazione arteriosa

STOMACO:

- ridotto svuotamento gastrico
- ridotta motilità intestinale

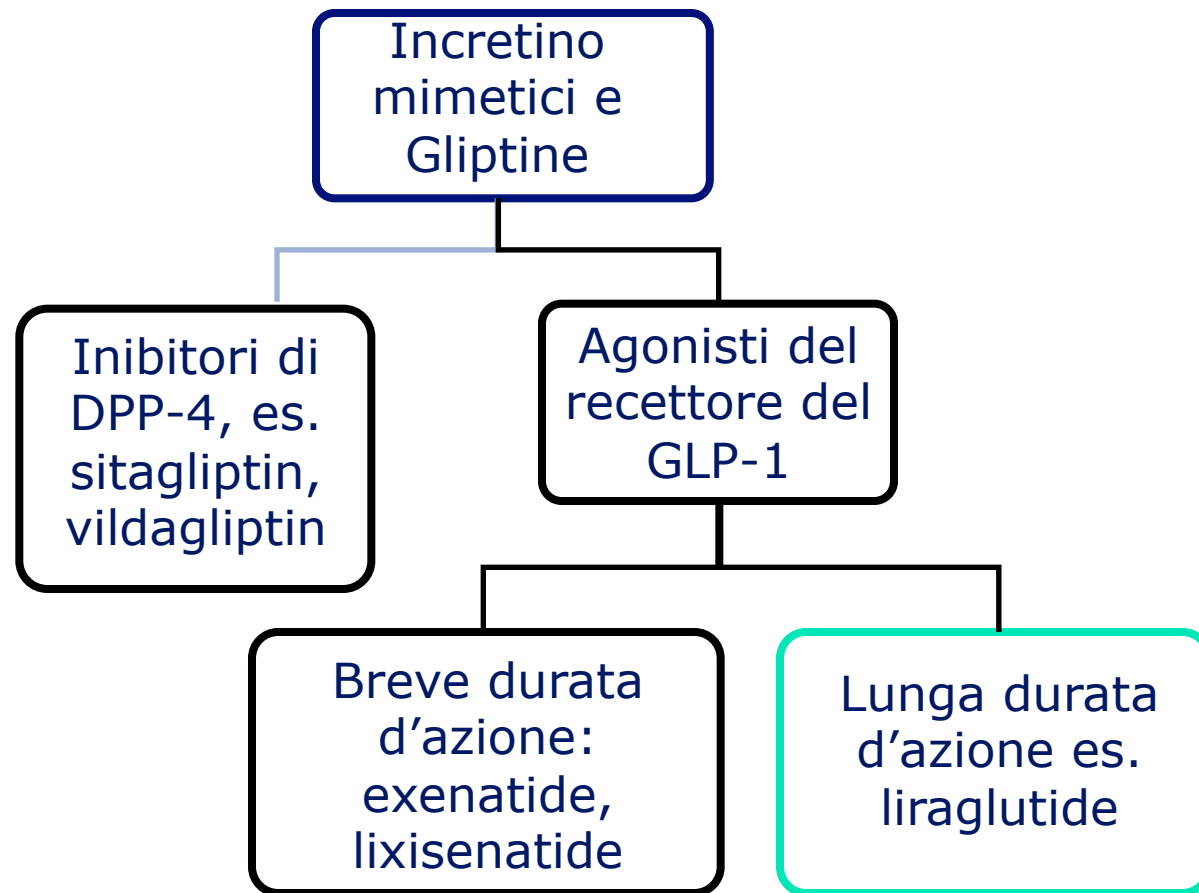
SISTEMA CARDIOVASCOLARE:

- aumentata PAO ed Fc
- aumentata vasodilatazione endotelio dip.

GRASSO/MUSCOLO:

- aumentata captazione di glucosio
- aumentata lipogenesi
- aumentata glicogenosintesi

Nuove opportunità Terapeutiche



INIBITORI DPP- IV

- **VILDAGLIPTIN**
- **SITAGLIPTIN**
- **SAXAGLIPTIN**
- **LINAGLIPTIN**
- **ALOGLIPTIN**
- **ANAGLIPTIN**



ANALOGHI GLP-1 ed INIBITORI DPP- IV

| | ANALOGHI GLP-I | INIBITORI DPP-4 |
|--|---|--|
| Meccanismo d' azione | Stimolazione R del GLP-I | Aumento livelli GLP-I, GIP e altri peptidi |
| Concentrazioni circolanti | 8-10 volte il GLP-I endogeno | 2-4 volte il GLP-I endogeno |
| Via di somministrazione | Sottocutanea | Orale |
| Azione prevalente | A digiuno o post-prandiale in base alla cinetica | Post-prandiale |
| Efficacia su HbA1c | Elevata | Moderata |
| Effetto sul peso corporeo | Riduzione | Nullo |
| Effetti collaterali gastro-intestinali | Presenti | Assenti |
| Effetti sulla PA | Riduzione | Nullo |
| Effetti sulla FC | Aumento | nullo |

Agonisti del recettore di GLP-1

| | A breve durata d'azione | A lunga durata d'azione |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| Molecole | Exenatide , Lixisenatide | Albiglutide, dulaglutide, exenatide-LAR, liraglutide |
| Emivita | 2-5 ore | 12ore-alcuni giorni |
| FPG | Modesta riduzione | Elevata riduzione |
| PPG | Elevata | Modesta riduzione |
| Secrezione insulinica a digiuno | Modesta stimolazione | Elevata stimolazione |
| Secrezione insulinica post-prandiale | Riduzione | Modesta stimolazione |
| Secrezione di glucagone | Riduzione | riduzione |
| Velocità di svuotamento gastrico | rallentamento | Nessun effetto |
| Peso corporeo | Riduzione 1-5Kg | Riduzione 2-5Kg |
| Pressione arteriosa | Riduzione | riduzione |
| Ritmo cardiaco | Nessuno/lieve aumento | Moderato aumento |

EXENATIDE



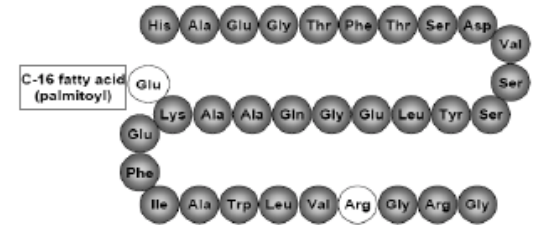
Forma sintetica della proteina della saliva isolata nel Gila Monster

- Emivita: 2-4 ore
- Somministrazione sottocutanea: addome, braccio.

L'effetto sull'escursione della glicemia e svuotamento gastrico appare maggiore quando exenatide è somministrato 2 volte al giorno rispetto che una volta alla settimana

LIRAGLUTIDE

Liraglutide (NN2211)



- Derivato acilato del GLP-1
- Emivita: 13 ore.
- Si auto associa e si lega al sito di legame per gli acidi grassi delle albumine plasmatiche
- Il trattamento con Liraglutide ben tollerato ed efficace: riduzione di HbA1c e glicemia a digiuno
- **Mono-somministrazione giornaliera**

DULAGLUTIDE



- Agonista del recettore del GLP-1, resistente alla degradazione da parte della DPP-4, con grandi dimensioni che ne rallentano l'assorbimento e ne riducono la *clearance* renale.
- Ridotto potenziale immunogenico.

• Caratteristiche

- Emivita prolungata: 4.7 giorni
- **somministrazione sotto-cutanea una volta a settimana.**

• Efficacia

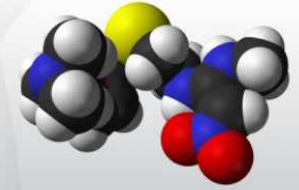
- Assenza di rischio ipoglicemico, effetto positivo su peso corporeo e su molteplici fattori di rischio cardio-vascolare.

• Non deve essere usato

- per trattare i pazienti con DM tipo I
- **In pazienti con chetoni nel sangue o nelle urine**
- **Chi ha seri problemi gastro intestinali**
- **In pazienti con storia familiare di MTC e endoplasia endocrina multipla di tipo2**

Cimino E. Dulaglutide. AME News Farmaci 49/2015.

Yu M, Van Brunt K, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. Diabetes Obes Metab 2016, DOI: 10.1111/dom.12624



ALBIGLUTIDE

Agonista del recettore di GLP-1

Come si usa?

- Penna pre riempita con polvere (30 e 50 mg) e solvente
- Via sottocutanea in addome, coscia, parte superiore del braccio
- 30 mg una volta alla settimana

Benefici?

Efficace nel ridurre i livelli di HbA1c in monoterapia

Rischi?

Diarrea, nausea e reazioni nel sito di iniezione





DMT₂, CONFERME IN FASE IIIa PER SEMAGLUTIDE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Numerose altre molecole *long-acting* sono attualmente in fase di sperimentazione e tra queste la **Semaglutide**, nuovo GLP-1-RA a **somministrazione settimanale**, la cui struttura è simile a quella della Liraglutide (analogo *short-acting*) dalla quale si differenzia per l'emivita, di ben 160 ore.

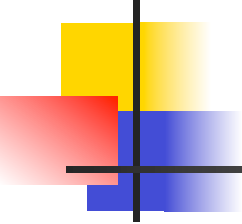
Boston, 1-4 aprile 2016 98° Meeting annuale dell'Endocrine Society (ENDO 2016).

Presentato uno studio durato 30 settimane per indagare efficacia e sicurezza rispetto al Placebo.

Risultato: Semaglutide ha migliorato il controllo glicemico, raggiunto obiettivo per HbA1c e ridotto peso corporeo

| | Efficacia | | |
|----------------------|--------------------|--------------------|----------|
| | Semaglutide 0.5 mg | Semaglutide 1.0 mg | Placebo |
| Variatione HbA1c | - 1.5% | - 1.6% | < 0.1% |
| HbA1c < 7.0% | 74% | 72% | 25% |
| HbA1c ≤ 6.5% | 59% | 60% | 13% |
| Variatione ponderale | - 3.7 kg | - 4.5 kg | + 1.0 kg |

Dovranno essere valutati gli esiti cardio-vascolari a lungo termine dei pazienti diabetici.



I due tipi di GLP-1-RA influenzano FPG e PPG in modi diversi

SHORT-ACTING



EFFETTO PREVALENTE SU PPG

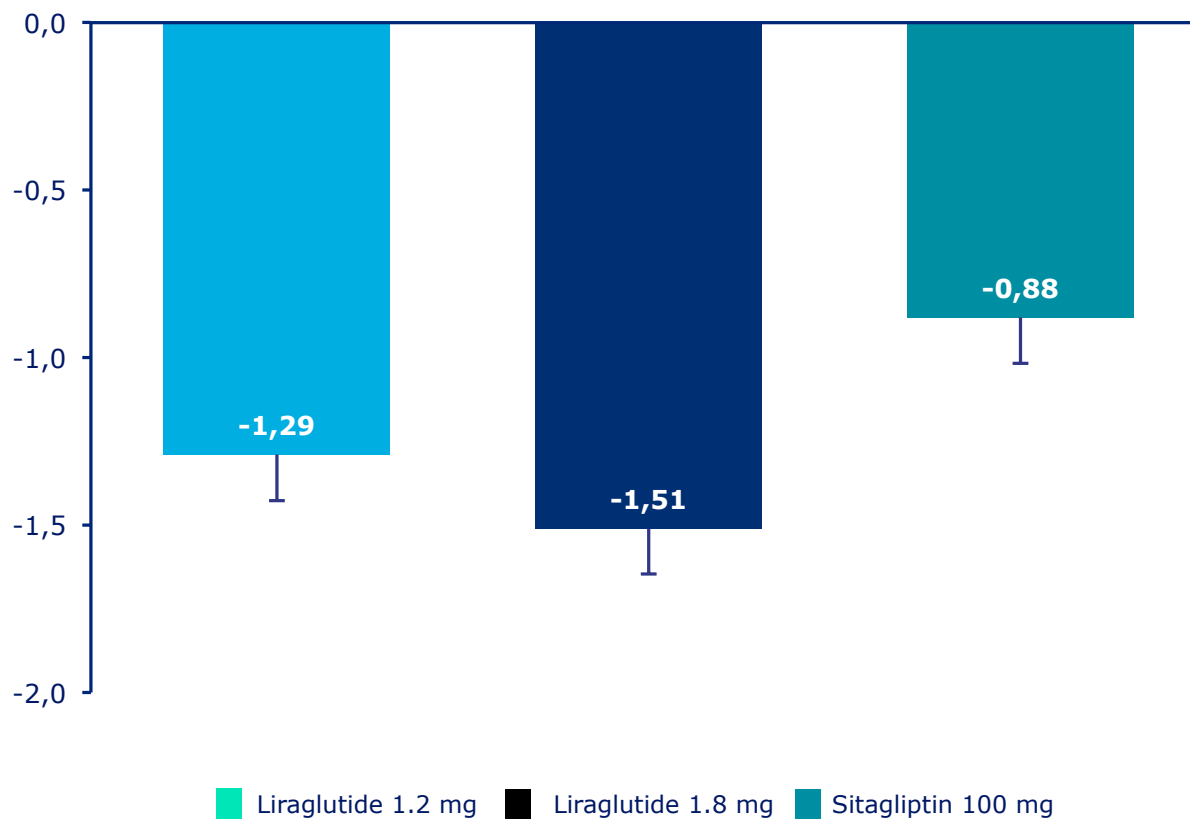
LONG-ACTING



EFFETTO PREVALENTE SU FPG

Gli short acting inducono un maggior rallentamento gastrico rispetto i long acting che porta ad una riduzione della glicemia post- prandiale; pertanto possono essere particolarmente efficaci in combinazione con insulina basale.

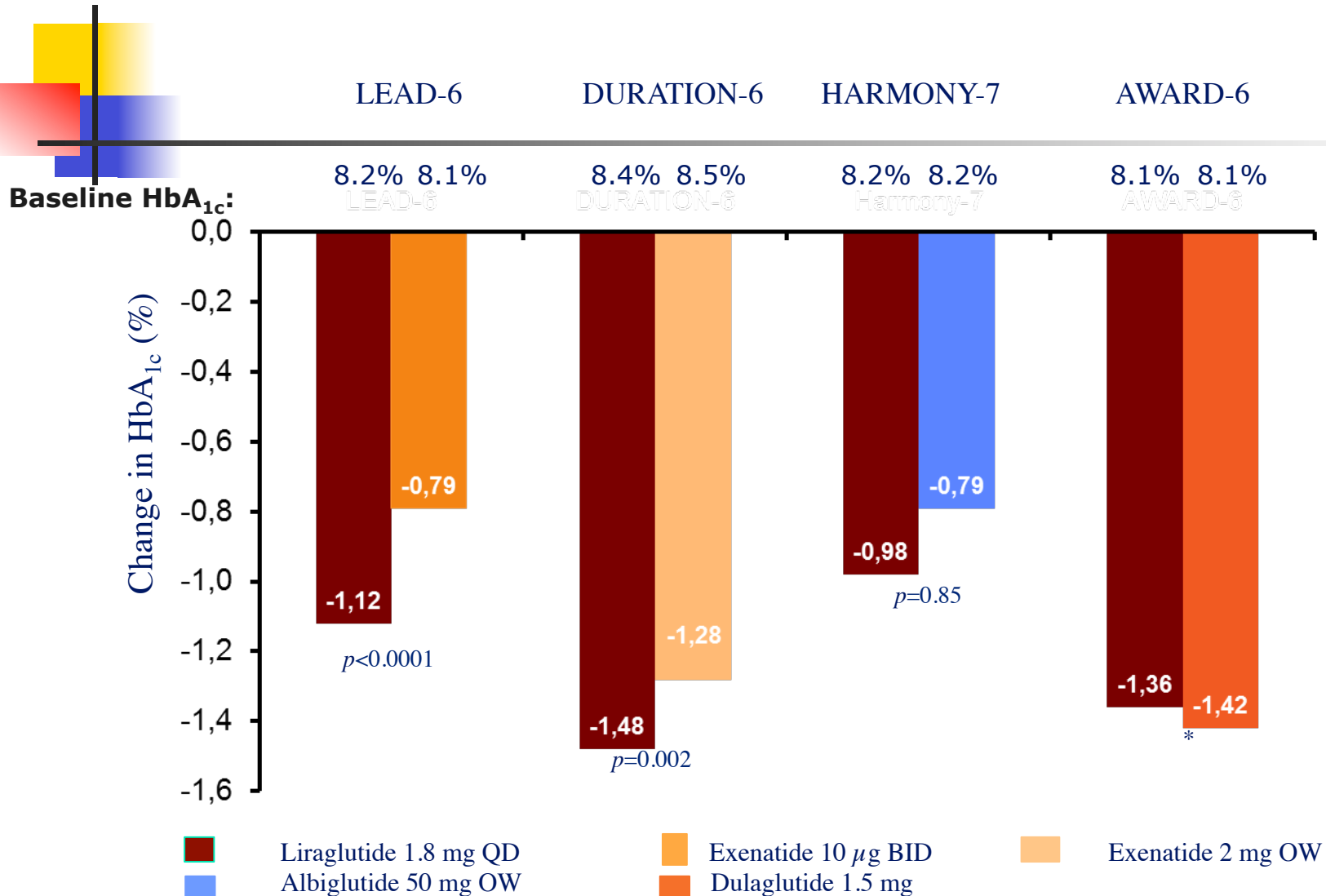
LIRA-DPP-4: HbA_{1c} change from baseline to 52 weeks



Estimated treatment difference (ANCOVA): liraglutide 1.2 mg vs sitagliptin -0.40; liraglutide 1.8 mg vs sitagliptin -0.63 (both $p < 0.0001$). Data are mean (1.96 SE) from FAS, LOCF

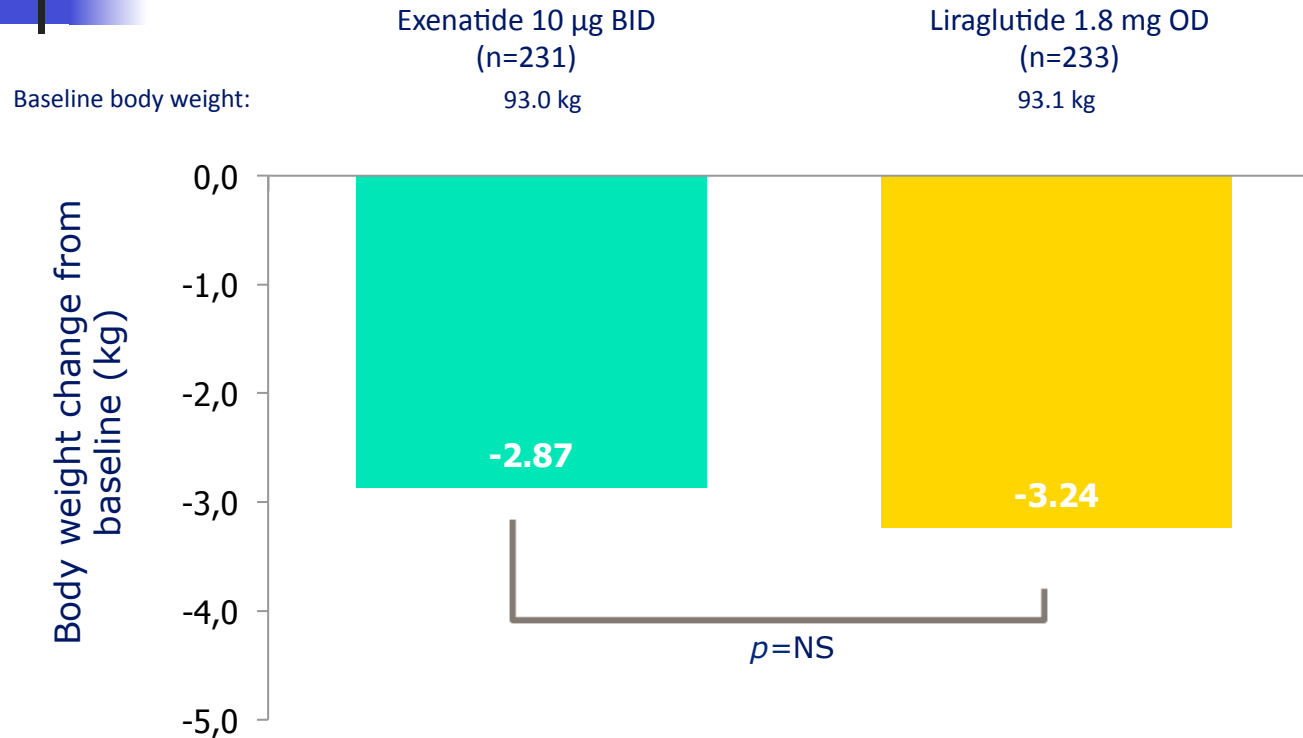
FAS, full analysis set; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; LOCF, last observation carried forward
Pratley RE et al. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.

GLP-1RA comparative studies: Change in HbA_{1c}



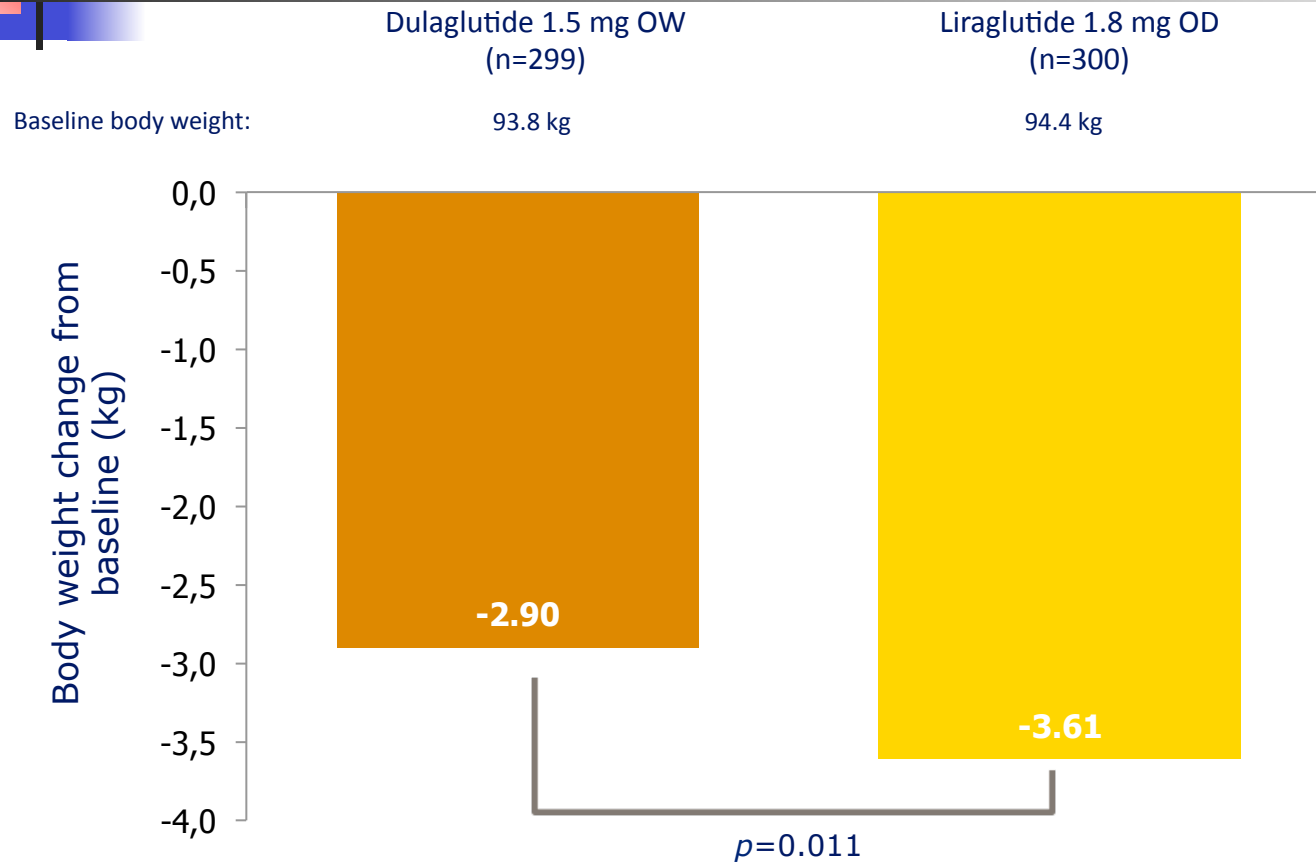
*Treatment difference (nominal 95% CI)=-0.06 (-0.19, 0.07), p<0.0001 for non inferiority vs. liraglutide BID, twice a day; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; QD, once a day; OW, once weekly
 Buse JB *et al. Lancet* 2009;374:39-47 (LEAD-6); Buse JB *et al. Lancet* 2013;381:117-24 (DURATION-6); Pratley RE *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-97 (Harmony-7); Dungan KM *et al. American Diabetes Association* 2014. Abst 110-LB (AWARD-6)

LEAD-6: body weight change from at Week 26



Treatment difference in changes not significant
Mean (2 Standard Errors)
BID, twice daily; NS, not significant; OD, once daily
Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39-47.

AWARD-6: body weight change at Week 26



Data presented are least squares means; ITT, MMRM analysis
ITT, intention to treat; OD, one daily; OW, once weekly
Dungan KM et al. *Lancet* 2014; 384(9951):1349–57.



RIASSUMENDO.... principali benefici della terapia con incretine

- ❖ Modulazione fisiologica del metabolismo glucidico
- ❖ Basso rischio di ipoglicemia
- ❖ Neutralità o effetti positivi verso il peso corporeo
- ❖ Potenziale preservazione della massa *beta* cellulare
- ❖ Azione “multifattoriale” e patogenetica

QUAL'E' LA SICUREZZA e LA TOLLERABILITA' degli INCRETINO-MIMETICI?



La farmacovigilanza
comprende diverse attività
finalizzate a valutare tutte le informazioni
relative alla sicurezza dei farmaci



EFFETTI COLLATERALI degli INCRETINO-MIMETICI



GASTROINTESTINALI: nausea (40-60%) e meno frequentemente vomito; questi eventi avversi sono comuni, dose-dipendente, transitori, e possono essere ridotti attraverso strategie di titolazione della dose in più casi

IPOGLICEMIA: evento raro, osservato quando gli incretino mimetici sono usati in terapia di associazione con sulfoniluree

Ab anti-exenatide: nel 40-50% dei pazienti a titolo basso, che diminuisce nel tempo ed il cui significato clinico non è noto

No increased risk of acute pancreatitis in patients with T2D treated with exenatide or sitagliptin

| Pancreatitis | Non-diabetic | Diabetic | Exenatide | Sitagliptin | Diabetes control |
|---|---------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Patient follow-up (years) | 1.2 ± 0.4 ^{***} | 0.7 ± 0.5 | 0.6 ± 0.5 ^{###} | 0.8 ± 0.5 ^{†††} | 0.7 ± 0.5 |
| New acute pancreatitis | 1746 (0.2) ^{***} | 154 (0.4) | 22 (0.3) | 67 (0.4) | 65 (0.4) |
| Incidence of new acute pancreatitis (cases/100,000 patient*years) | 190.5 | 563.9 | 569.9 | 554.4 | 571.9 |

Data are mean ± SD or n (%).

^{***} $p < 0.0001$ vs. diabetes; ^{###} $p < 0.0001$ vs. diabetes control; ^{†††} $p < 0.0001$ vs. diabetes control

786,656 patients were analyzed retrospectively
from a medical claims database



EFFETTI COLLATERALI degli INCRETINO-MIMETICI

- Gli studi epidemiologici indicano che il diabete è associato ad un aumento del rischio di diversi tumori
- Mentre non vi è attualmente alcuna prova che le terapie con GLP-1 RAs alterano l'incidenza dei tumori umani (non dati sufficienti)

M.S. Fineman GLP-1 based therapies...Diabetes Obesity and Metabolism 2012, 14:675-688

E. Giovannucci Diabetes and Cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010; 33:1674-1685

M. Elashoff. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagone-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141:150-156

ORIGINAL ARTICLE

A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure

Kristian B. Filion, Ph.D., Laurent Azoulay, Ph.D., Robert W. Platt, Ph.D.,

CONCLUSIONS

In this analysis of data from large cohorts of patients with diabetes, incretin-based drugs were not associated with an increased risk of hospitalization for heart failure, as compared with commonly used combinations of oral antidiabetic drugs.

Terapia a base di incretine e colecistite acuta: una review di case report e segnalazioni di reazioni avverse su EudraVigilance

A cura di Valeria Pizzimenti. UOSD Farmacologia Clinica. AOU Policlinico "G. Martino",
Messina

Tabella. Numero di segnalazioni di colecistite associate a terapie a base di incretine e anno di autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea

| Farmaco | Numero segnalazioni colecistite | di Data di autorizzazione alla commercializzazione (Unione Europea) |
|--------------------------------|--|--|
| Exenatide | 60 | 2006 |
| Sitagliptin | 46 | 2007 |
| Liraglutide | 37 | 2009 |
| Sitagliptin metformina | + 19 | 2008 |
| Vildagliptin | 13 | 2007 |
| Vildagliptin metformina | + 8 | 2007 |
| Linagliptin | 5 | 2011 |
| Saxagliptin | 5 | 2009 |
| Lixisenatide | 3 | 2013 |
| Alogliptin | 3 | 2013 |
| Saxagliptin metformina | + 1 | 2011 |

Dove posizionare i GLP-1 Ras secondo le linee guida e la pratica

clinica:

a chi e quando





GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

ENTRY A1c ≥ 7.5%

ENTRY A1c > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-i
- ✓ AG-I
- ⚠ SGLT-2 **
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5%
In 3 months add
second drug
(Dual Therapy)



DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-i
- ⚠ TZD
- ** SGLT-2 ⚠
- ⚠ Basal insulin
- ⊕ MET or other first-line agent
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AG-I
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3
months proceed
to triple therapy



TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
- ⚠ TZD
- ** SGLT-2 ⚠
- ⚠ Basal insulin
- ⊕ 2ND LINE AGENT
- ⊕ MET or other first-line agent
- ✓ DPP4-i
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AG-I
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3
months proceed
to or intensify
insulin therapy



NO SYMPTOMS

DUAL
THERAPY
OR
TRIPLE
THERAPY

SYMPTOMS

INSULIN
± OTHER
AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

- * Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage
- ** Based upon phase 3 clinical trials data

LEGEND

- ✓ = Few adverse events or possible benefits
- ⚠ = Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE →



TERAPIA CON INCRETINE IN DM Tipo II: in quali pazienti?

- Pazienti che assumono metformina, sulfonilurea o una combinazione di metformina o sulfonilurea che non hanno ancora ottenuto un adeguato controllo glicemico
- Pazienti con DM tipo II obesi /sovrappeso: effetti favorevoli o neutri sul peso corporeo
- Anziani: bassa incidenza di ipoglicemia, sicuri e ben tollerati migliorano il controllo glicemico anche in monoterapia
- Potenzialmente indicati in pazienti con patologie cardiovascolari: effetti potenzialmente favorevoli sul rischio cardiovascolare

Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica nell'insufficienza renale

| Farmaco | IR lieve (VFG 60-89 ml/ min) | IR moderata (VFG 30-59 ml/min) | IR grave (VFG 15-29 ml/min) | Dialisi o VFG < 15 ml/ min |
|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Metformina | Dose normale | Dose ridotta, monitoraggio | no | no |
| Glibenclamide | Dose ridotta, monitoraggio | Dose ridotta ,monitoraggio | no | no |
| Gliclazide | Dose normale | Dose ridotta , monitoraggio | no | no |
| Repaglinide | Dose normale | Attenzione alla titolazione | no | no |
| Pioglitazone* | Dose normale | Dose normale | Dose normale | no |
| Acarbose | Dose normale | Dose normale | no | no |
| Sitagliptin | Dose normale | 50 mg uid | 25 mg uid | 25 mg uid |
| Vildagliptin | Dose normale | 50 mg uid | 50 mg uid | no |
| Saxagliptin | Dose normale | 2.5 mg uid | 2.5 mg uid | no |
| Linagliptin** | Dose normale | Dose normale | Dose normale | Dose normale |
| Exenatide | Dose normale | 5 µg (10 µg con cautela) | no | no |
| Liraglutide | Dose normale | No (scarsa esperienza) | No (nessuna esperienza) | no |
| Insulina | Dose normale | Possibile riduzione fabbisogno | Possibile riduzione fabbisogno | Possibile riduzione fabbisogno |

* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

** Al momento non disponibile in Italia.

http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/algorithmo-e.html

Quale il fenotipo di paziente per la terapia di combinazione di un GLP-1 RA “short-acting” con insulina basale e quando preferire tale terapia alla terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus?

Tabella 5 ♦ Ipotesi di fenotipizzazione del paziente diabetico per l'avvio alla terapia con insulina basale e GLP-1 RA o alla terapia insulinica multi-iniettiva

| | INSULINA BASALE + GLP-1 RA | TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL-BOLUS O BASAL-PLUS) |
|--|---|--|
| Peso corporeo | Sovrappeso/Obeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) | Normopeso/Sovrappeso (BMI < 28 kg/m ²) |
| Durata malattia | Relativamente breve (< 10 anni) | Relativamente lunga (> 10 anni) |
| Controllo metabolico | Più vicino a target (HbA _{1c} $< 8\%/8,5\%$) | Più lontano dal target (HbA _{1c} $\geq 8\%/8,5\%$) |
| Funzione residua beta-cellulare | Presente (C-peptide $\geq 0,6$ - $0,8$ ng/ml) | Marcatamente ridotta (C-peptide $< 0,6$ - $0,8$ ng/ml) |



CRITERI DI RIMBORSABILITA'

AIFA

➤ **HbA1c compresa tra 7,5% e 8,5%**

1. Fallimento terapeutico ($HbA_{1c} \geq 7.5\%$)⁵ alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. $HbA_{1c} < 8.5\%$, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il *target* desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA_{1c} con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$

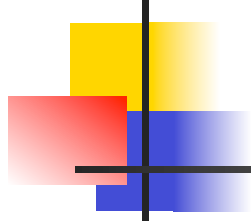
➤ **HbA1c compresa tra 7,5% e 9,0% per pazienti anziani, con IR o comorbidità**

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente^{1,2,6}, il livello di HbA_{1c} di cui al punto (2) può estendersi al 9% nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.

➤ **Rischio di ipoglicemia severa o che condiziona le normali attività del paziente**

3. Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

➤ **Per rinnovo terapia a 6 mesi, HbA1c deve essere < 8,5%**



PROSPETTIVE FUTURE



INSULINA + INCRETINE

INCRETINE + INSULINA



Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

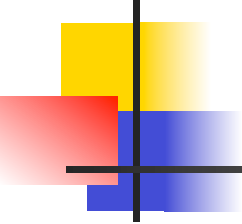


Conrad Enn* Carolina Kramer* Bernard Zinman David Dotschkaran

www.thelancet.com Published online September 12, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0)

Il trattamento può consentire di realizzare la triade ideale nel trattamento del diabete: robusto controllo glicemico con nessun aumento di ipoglicemia o aumento di peso

Interpretation GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes.



GLP-1 receptor agonists and basal insulin in type 2 diabetes

la combinazione è potente e sicura alternativa all'insulina
nella gestione del diabete

Published Online

September 12, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61409-4)

[S0140-6736\(14\)61409-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61409-4)

It has been a 20-year journey, but the combination of GLP-1 agonist and basal insulin has finally arrived as a more powerful and safer alternative to insulin in the management of type 2 diabetes.

*Laura A Young, *John B Buse*

Department of Medicine, University of North Carolina School of
Medicine, Chapel Hill, NC 27599-7172, USA

jbuse@med.unc.edu

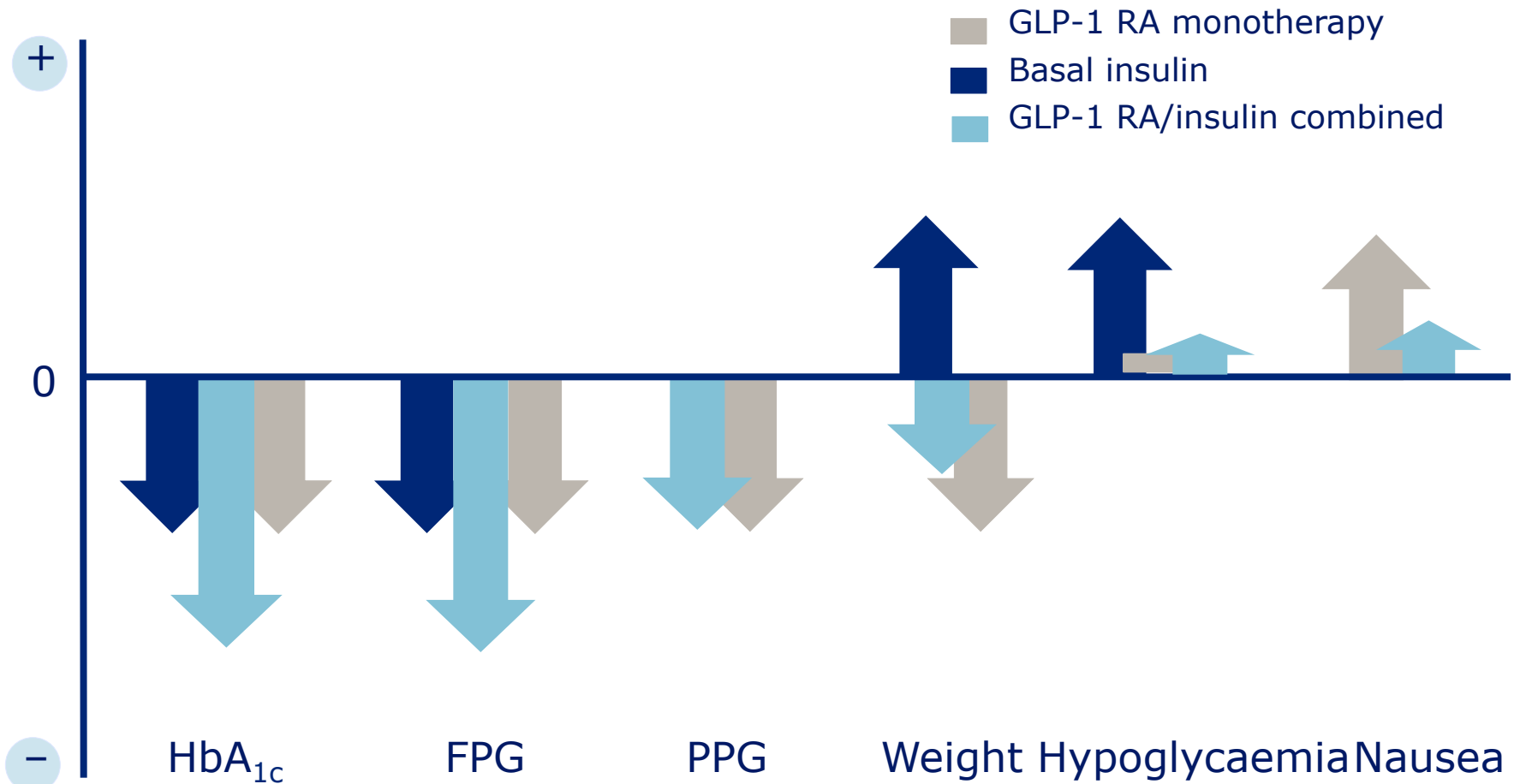
ASSOCIAZIONE PRECOSTITUITA :

- - **Liraglutide + insulina Degludec (once-daily)**
Xultophy
- - **Lixisenatide + insulina Glargine (once-daily)**
Lixilan



Insulin degludec/liraglutide

Combining therapies offers opportunities to enhance efficacy and diminish side effects



Grazie per l'attenzione!

QUAL È LO
STATO
DELLA RICERCA?

STIAMO TENTANDO DI
CAPIRE CHE MALATTIE
VUOLE AVERE
LA GENTE.

