



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



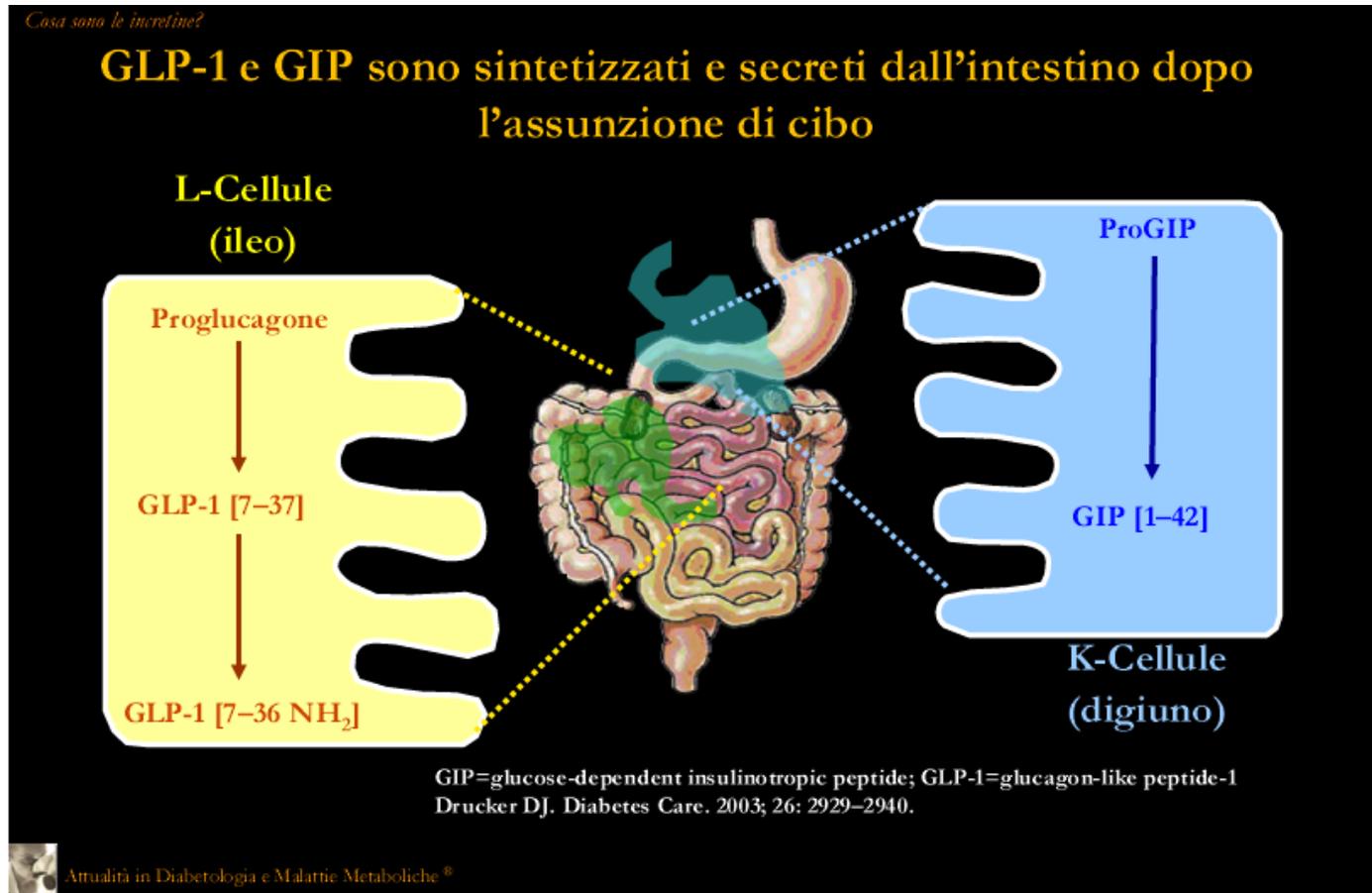
1. Cosa sono le incretine
2. Quali sono gli effetti pancreatici ed extrapancreatici del GLP-1
3. Qual è l'efficacia degli incretino-mimetici
4. Qual è la sicurezza e la tollerabilità degli incretino-mimetici
5. Linee guida e la pratica clinica
6. Criteri di rimborsabilità
7. Sviluppi Futuri

CHE COSA SONO LE INCRETINE ?

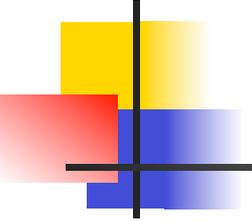
- Sono ormoni secreti dalle cellule endocrine intestinali in risposta all'assunzione di cibo: ci sono **GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)** e **GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)**

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.

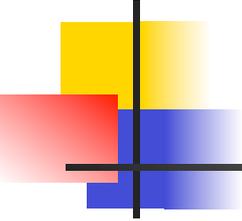


GIP e GLP-1



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**".

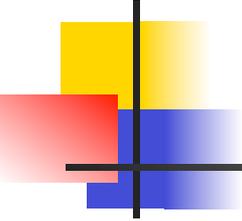
- ◆ La secrezione insulinica post-prandiale è determinata per il 60% da ormoni gastrointestinali (soprattutto GIP e GLP-1)
- ◆ I livelli di GIP e GLP-1 sono bassi a digiuno ed aumentano dopo l'assunzione di cibo
- ◆ **L'effetto incretinico** è ridotto nei pazienti con DM tipo 2:
 - i livelli di GIP sono 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

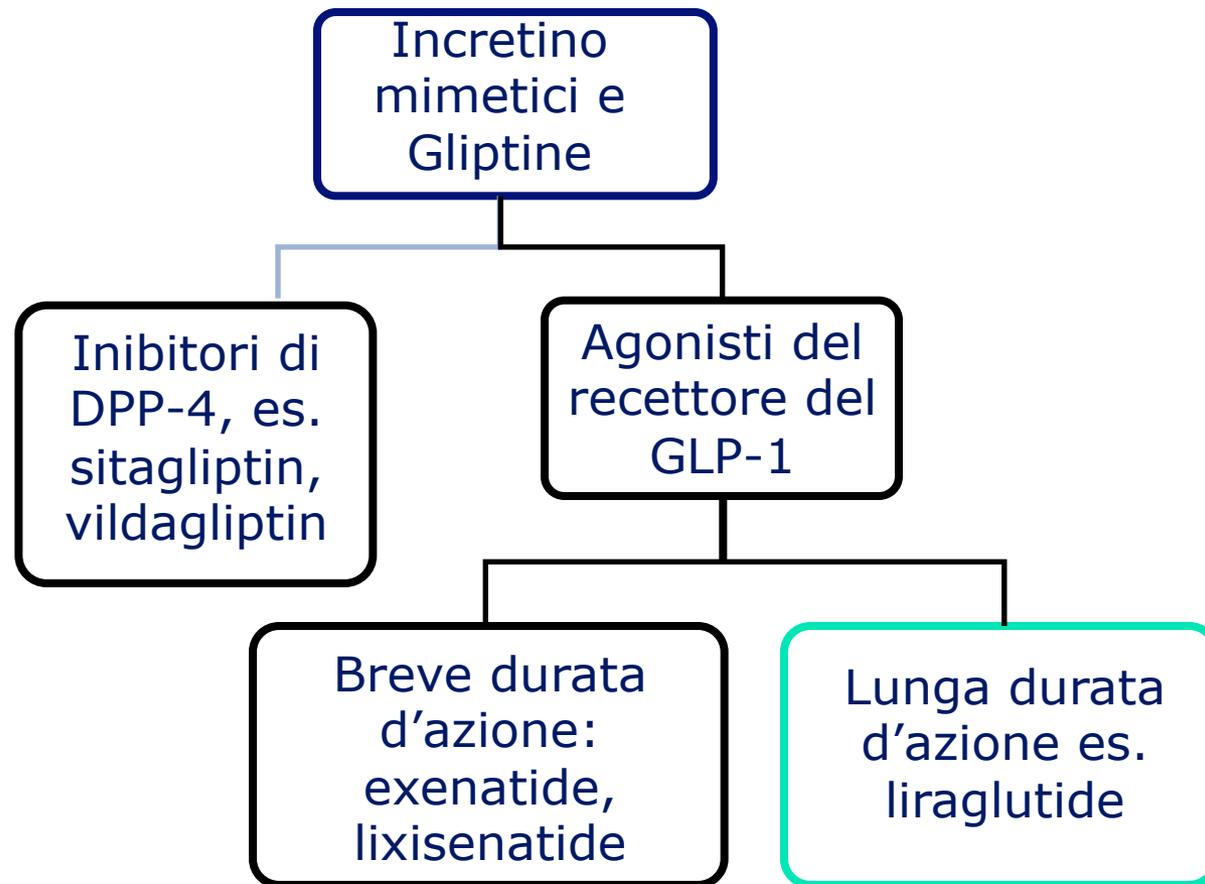
SISTEMA CARDIOVASCOLARE:

- 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



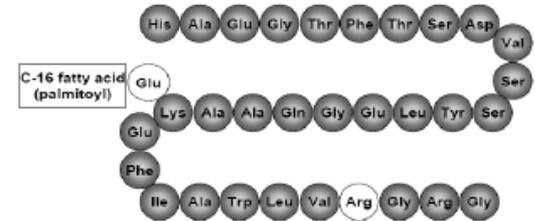
Forma sintetica della proteina della saliva isolata nel Gila Monster

- 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

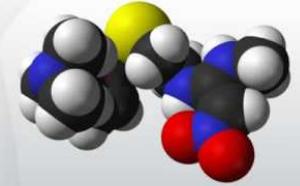
- Assenza di rischio ipoglicemico, effetto positivo su peso corporeo e su molteplici fattori di rischio cardio-vascolare.

• 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.

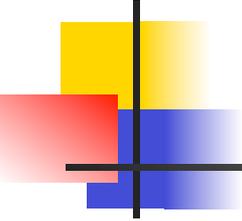
Boston, 1-4 aprile 2016 98° Meeting annuale dell'Endocrine Society (ENDO 2016).

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

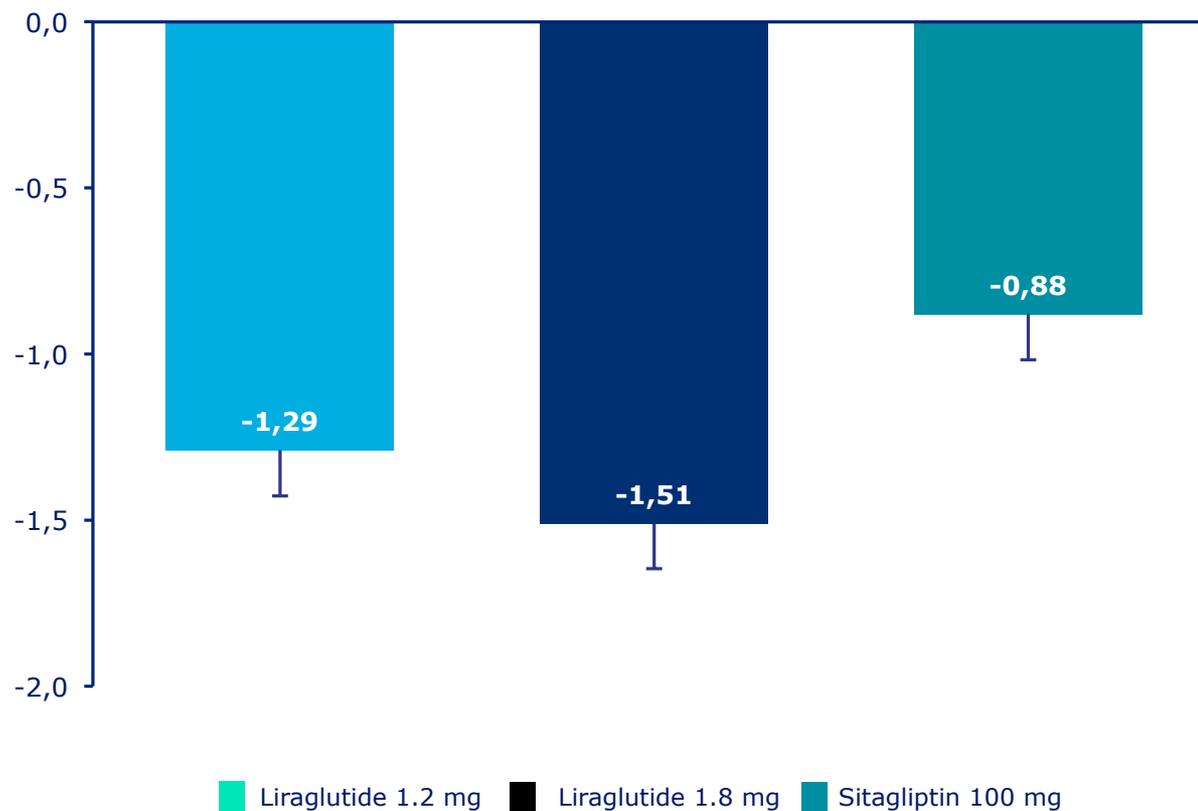
LONG-ACTING



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.

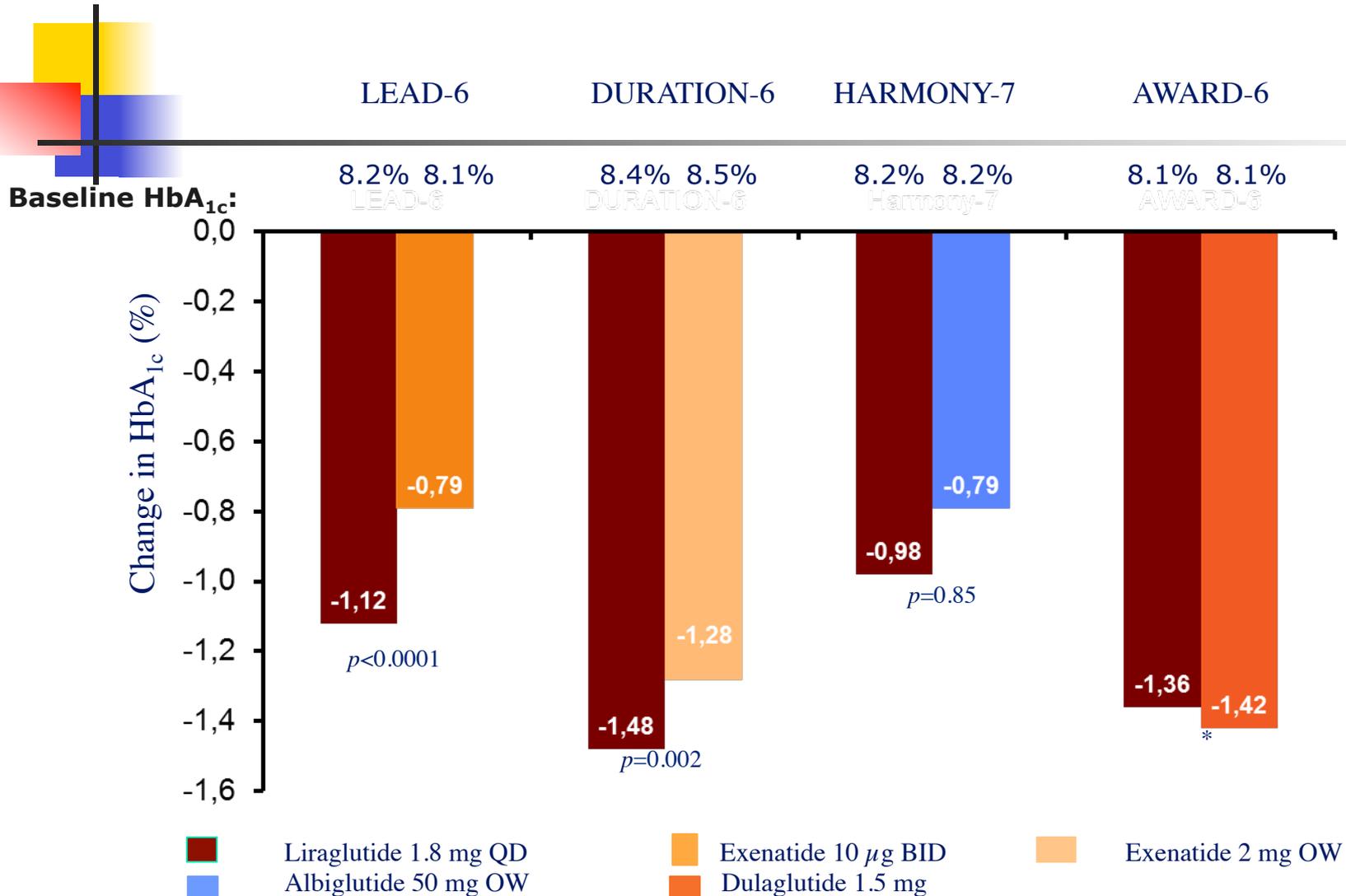
LIRA-DPP-4: HbA_{1c} change from baseline to 52 weeks



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

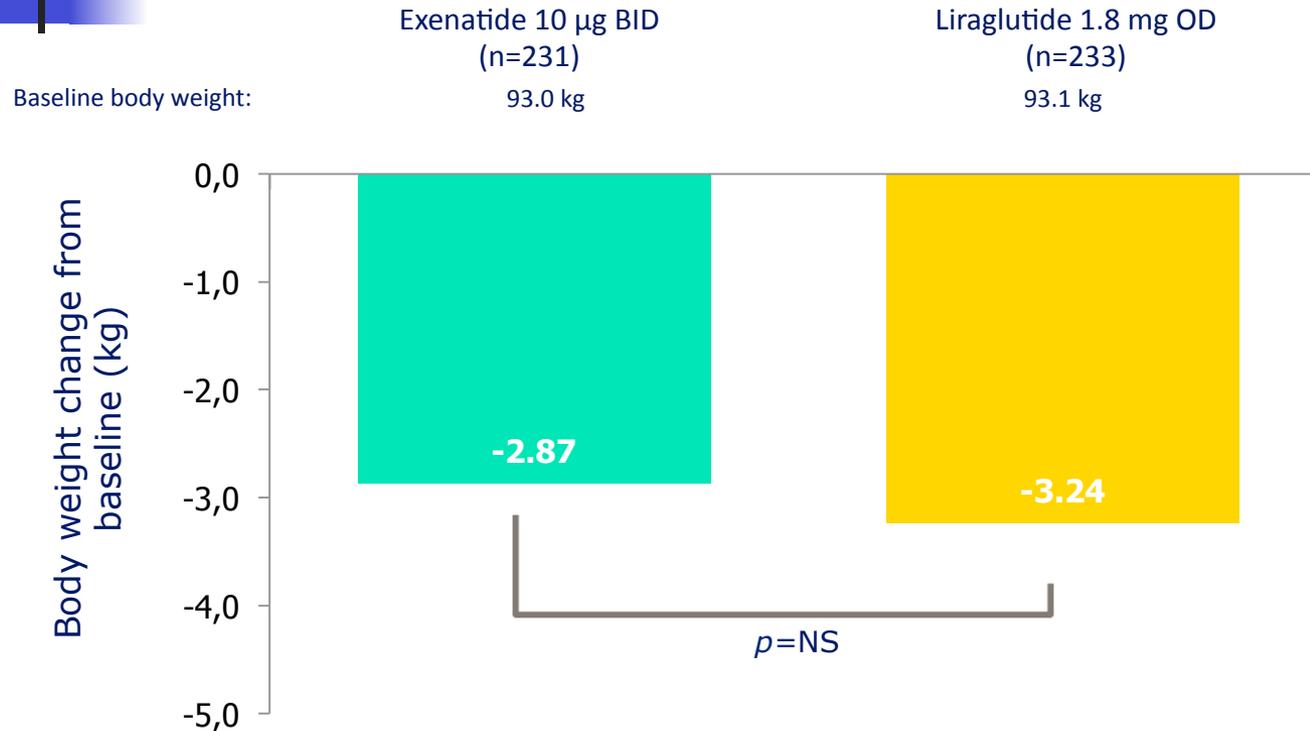
FAS, full analysis set; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; LOCF, last observation carried forward
Pratley RE et al. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.

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



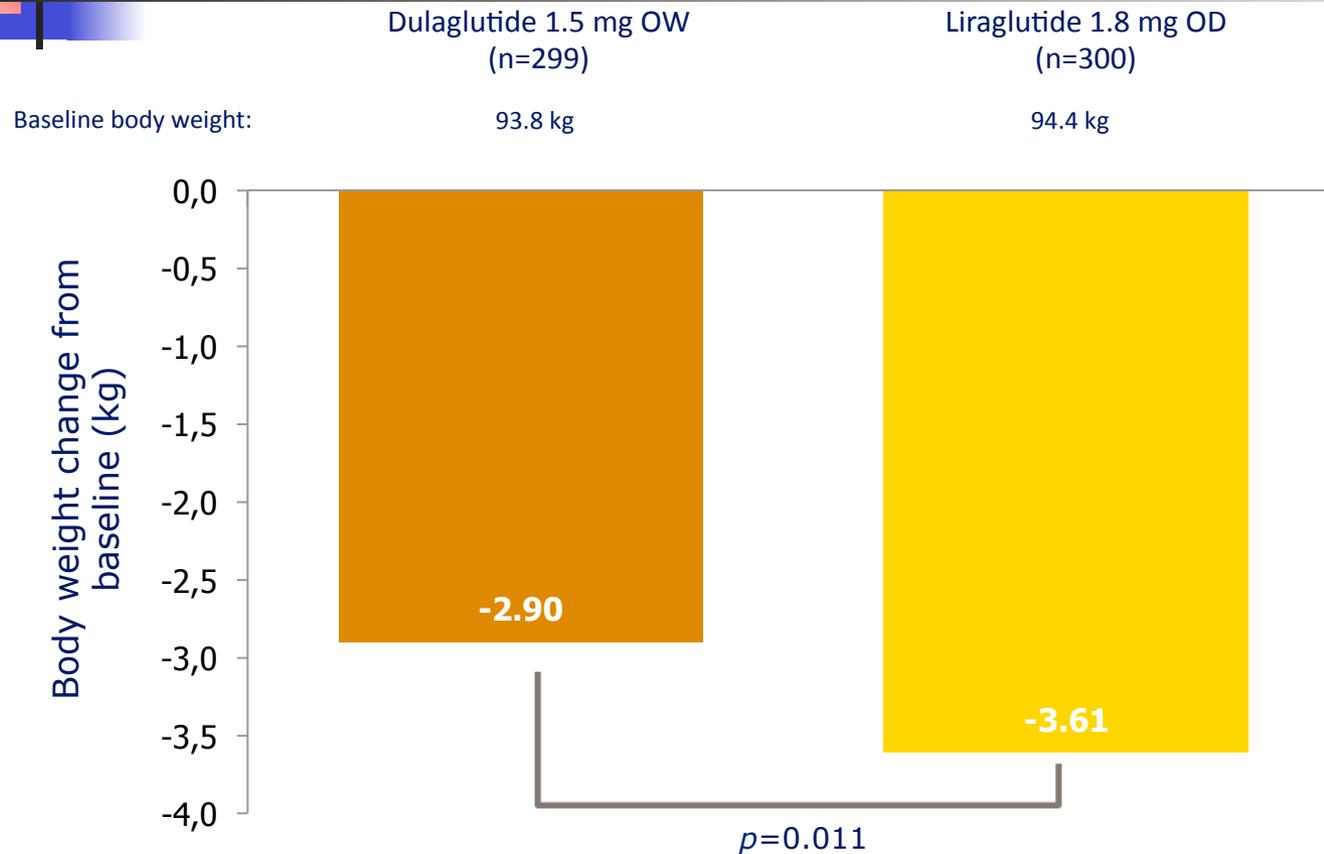
*Treatment difference (nominal 95% CI)=-0.06 (-0.19, 0.07), p<0.0001 for non inferiority vs. liraglutide
 BID, twice a day; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; QD, once a day; OW, once weekly
 Buse JB *et al. Lancet* 2009;374:39-47 (LEAD-6); Buse JB *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

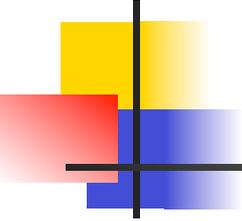


Treatment difference in changes not significant
Mean (2 Standard Errors)
BID, twice daily; NS, not significant; OD, once daily
Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39-47.

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

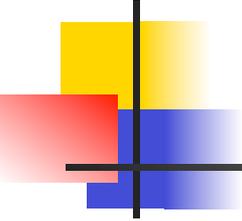
No increased risk of acute pancreatitis in patients with T2D treated with exenatide or sitagliptin

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

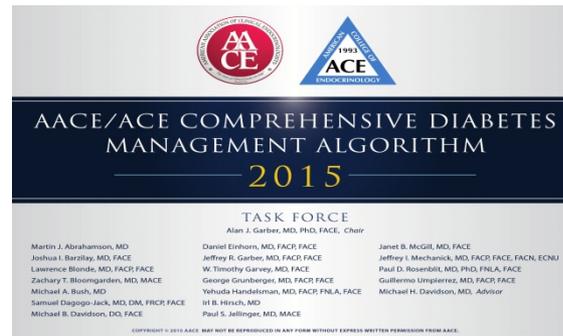
Tabella. Numero di segnalazioni di colecistite associate a terapie a base di incretine e anno di autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea

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



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

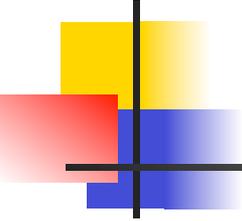
ADD OR INTENSIFY INSULIN

- * 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.

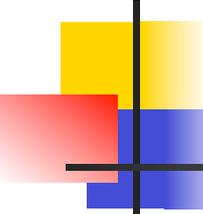
** Al momento non disponibile in Italia.

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 $\leq 1\%$

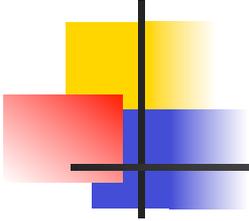
➤ **HbA1c compresa tra 7,5% e 9,0% per pazienti anziani, con IR o comorbidità**

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.

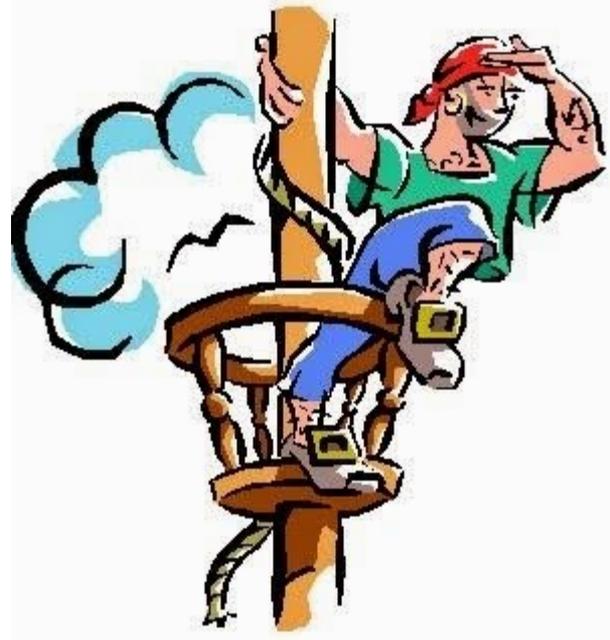
➤ **Rischio di ipoglicemia severa o che condiziona le normali attività del paziente**

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

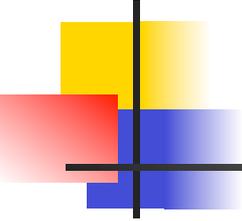


Conrad Enn* Carolina Kramer* Bernard Zinman David Dotschkaran

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

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)

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

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

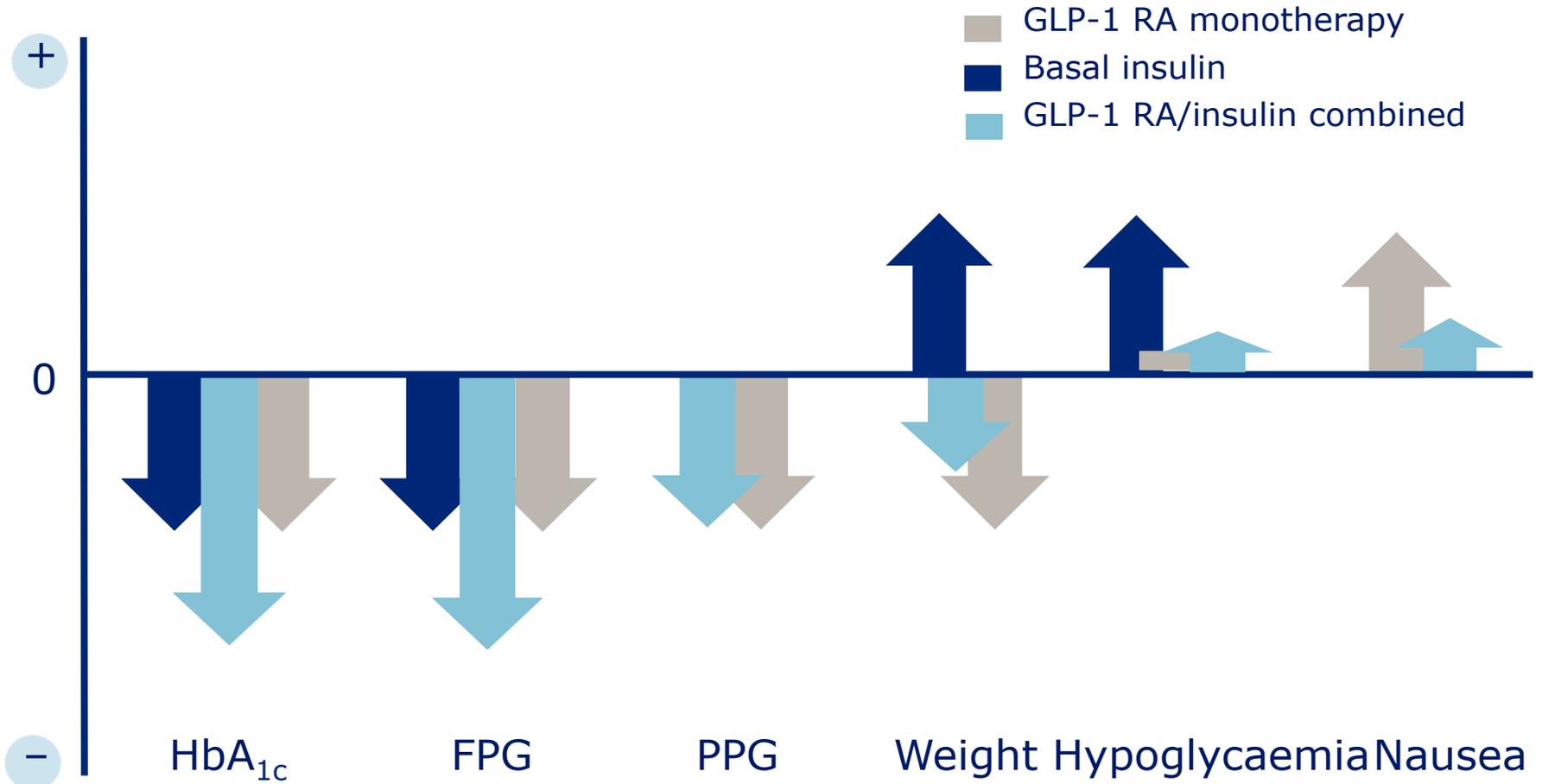
ASSOCIAZIONE PRECOSTITUITA :

- - **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.

