



# Νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων

Θεοχάρης Ι. Κουφάκης  
Παθολόγος – Διαβητολόγος  
Επίκουρος Καθηγητής  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
ΓΝΘ Ιπποκράτειο



ARISTOTLE  
UNIVERSITY OF  
THESSALONIKI

# Δήλωση συμφερόντων

- Grant/Research support: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- Investigator in clinical trials funded by: Eli Lilly, Novo Nordisk
- Speakers bureau: Pharmaserve Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim

# Ταξίδι στον χρόνο

**2023** → **2017**



**Start with monotherapy unless:**

A1c is greater than or equal to 9%, **consider dual therapy**

A1c is greater than or equal to 10 %, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL or patient is markedly symptomatic, consider **combination injectable therapy**

**Monotherapy**

**Metformin**

**Lifestyle Management**

<b>EFFICACY*</b>	high
<b>HYPO RISK</b>	low risk
<b>WEIGHT</b>	neutral/loss
<b>SIDE EFFECTS</b>	GI/lactic acidosis
<b>COSTS*</b>	low

If A1c is not achieved approximately after 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference- choice dependent on variety of patient- & disease-specific factors)

**Dual Therapy**

**Metformin +**

**Lifestyle Management**



	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (Basal)
<b>EFFICACY*</b>	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
<b>HYPO RISK</b>	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
<b>WEIGHT</b>	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
<b>SIDE EFFECTS</b>	hypoglycemia	Edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
<b>COSTS*</b>	low	low	high	high	high	high

If A1c is not achieved approximately after 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference- choice dependent on variety of patient- & disease-specific factors)

[Home](#) > [Diabetologia](#) > [Article](#)

Consensus report | [Published: 24 September 2022](#)

# Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

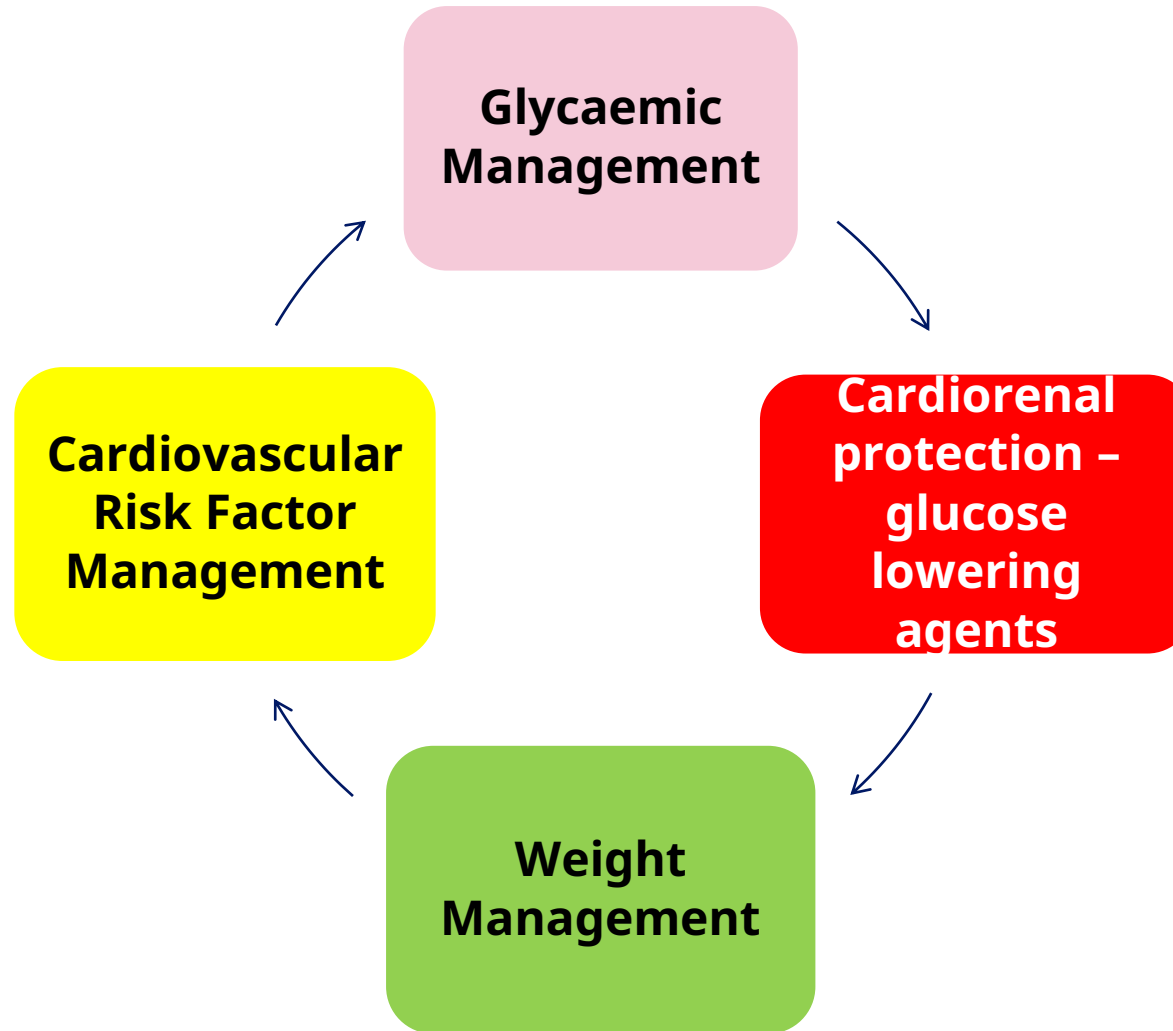
[Melanie J. Davies](#) , [Vanita R. Aroda](#), [Billy S. Collins](#), [Robert A. Gabbay](#), [Jennifer Green](#), [Nisa M. Maruthur](#), [Sylvia E. Rosas](#), [Stefano Del Prato](#), [Chantal Mathieu](#), [Geltrude Mingrone](#), [Peter Rossing](#), [Tsvetalina Tankova](#), [Apostolos Tsapas](#) & [John B. Buse](#) 

[Diabetologia](#) **65**, 1925–1966 (2022) | [Cite this article](#)

**82k** Accesses | **140** Citations | **328** Altmetric | [Metrics](#)

***“There is no beginning, no end, no superiority. All are important.”***

# Preventing Complications



Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

*Diabetes Care* 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. *Diabetologia* 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

**GLP-1 αγωνιστές**

**Tirzepatide**

**SGLT2  
αναστολείς**



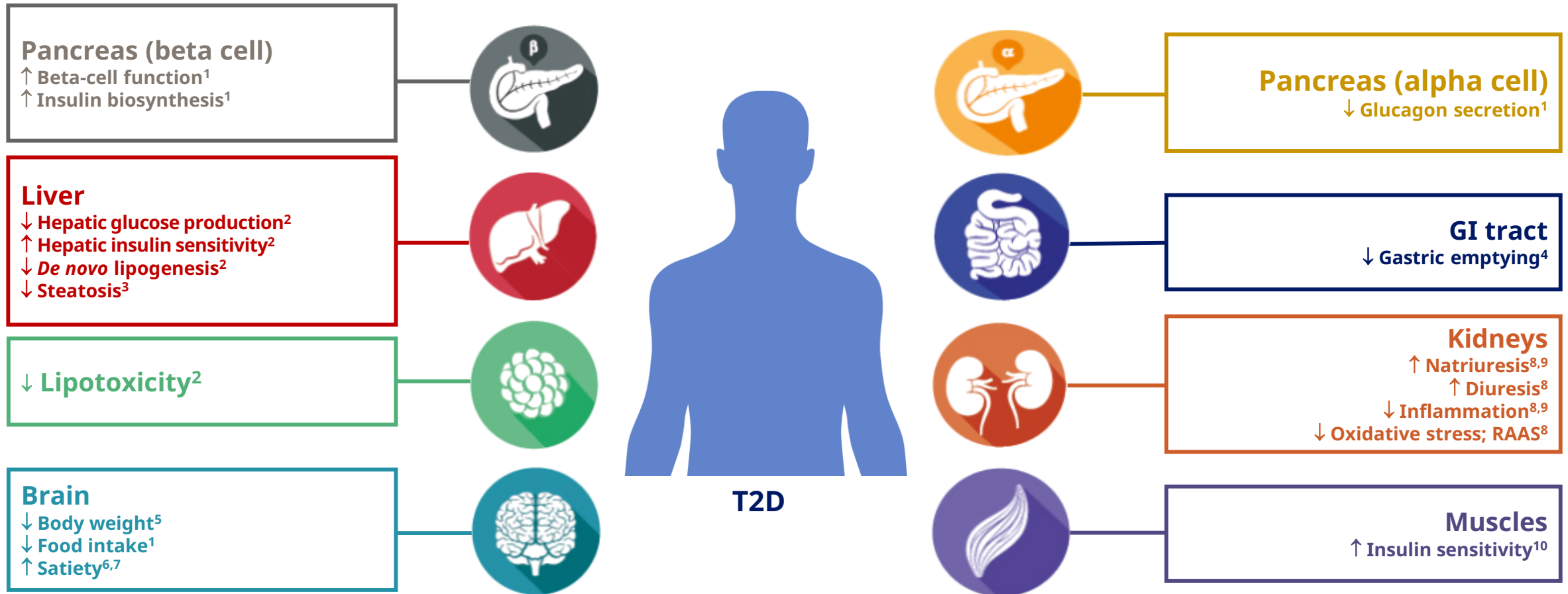


# GLP-1 αγωνιστές



# GLP-1RAs have multifactorial effects

## PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF GLP-1RAs



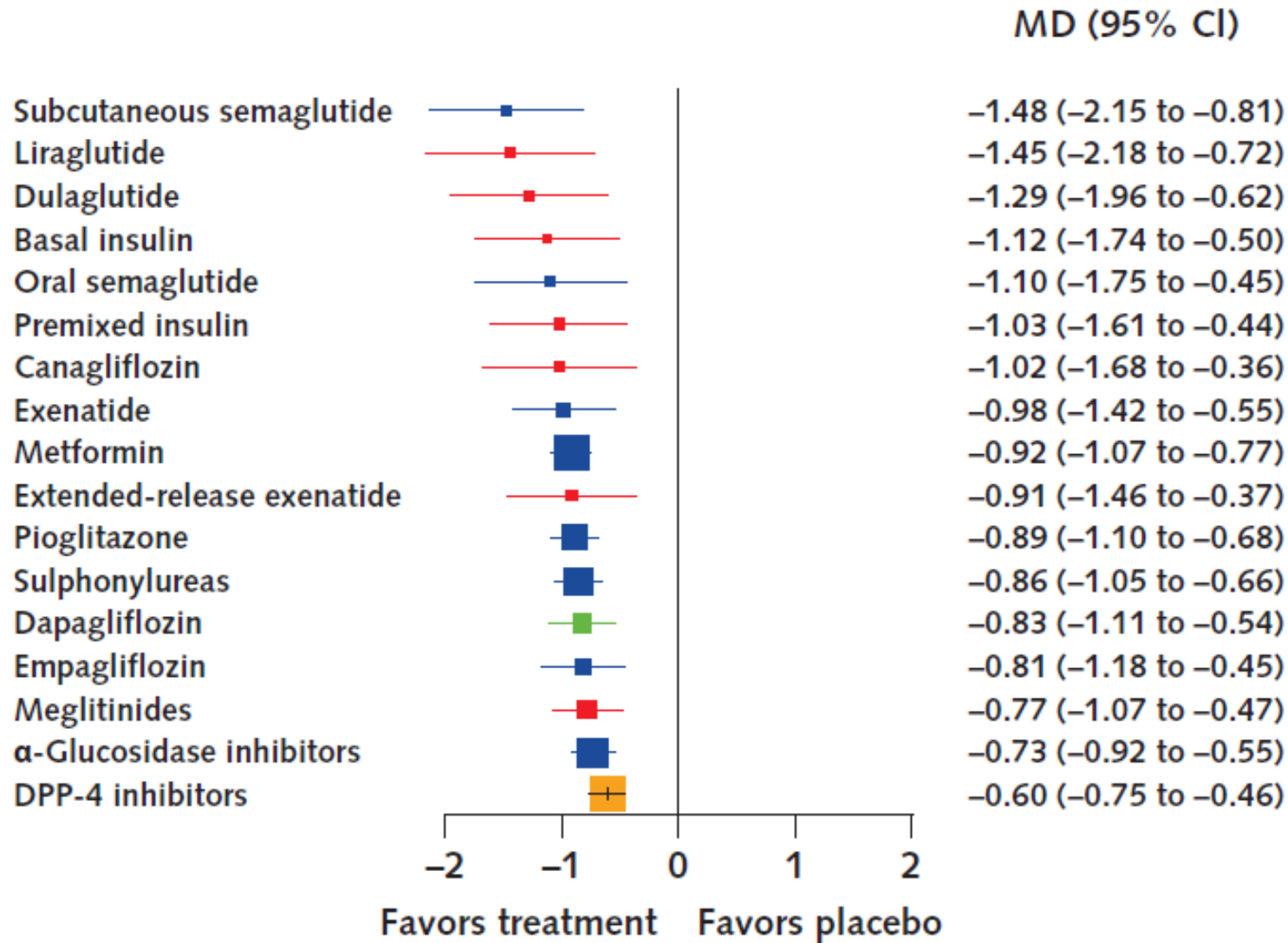
GI, gastrointestinal; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.

1. Campbell JE, DJ Drucker. *Cell Metab* 2013;17:819–37; 2. Armstrong MJ et al. *J Hepatol* 2016;64:399–408; 3. Armstrong MJ et al. *Lancet* 2016;387:679–90; 4. Tong J, D'Alessio D. *Diabetes* 2014;63:407–9;

5. Baggio LL, Drucker DJ. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6; 6. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–20; 7. Blundell J et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242–51; 8. Greco EV, et al. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55:233;

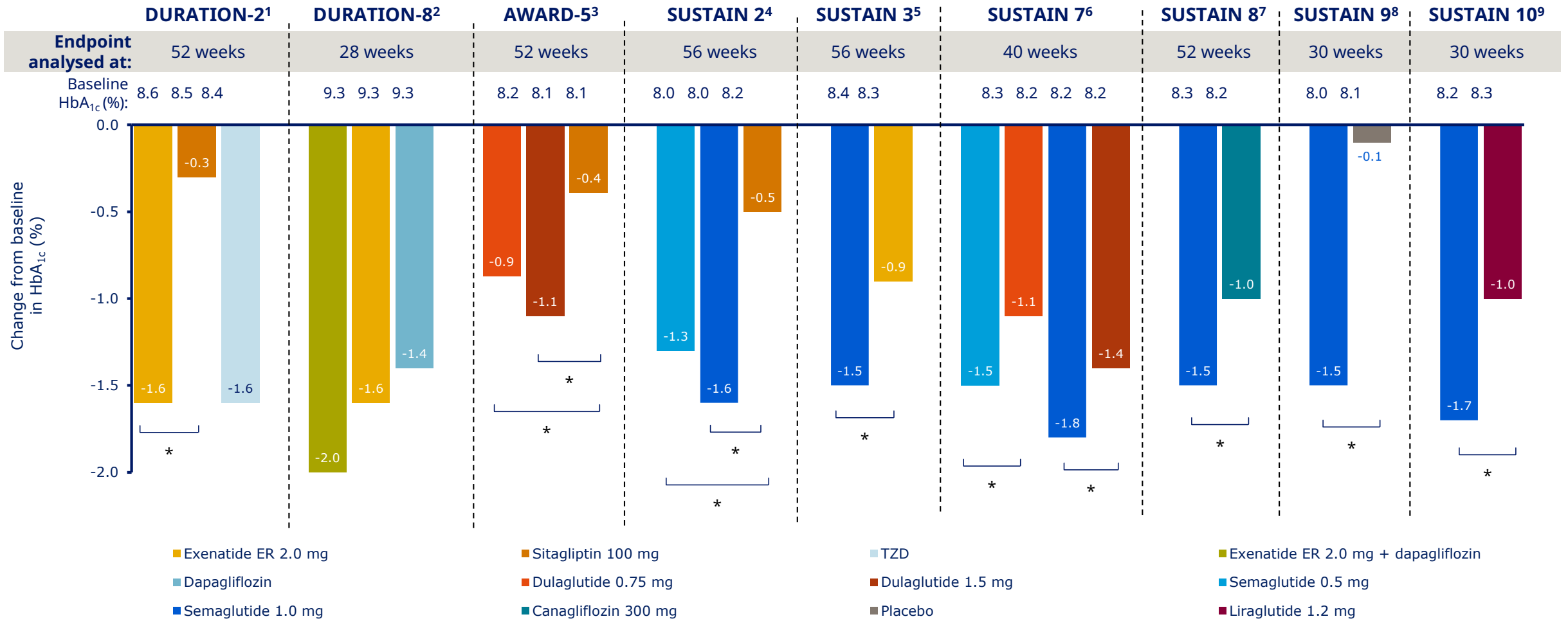
9. DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1353–1362; 10. MacDonald PE et al. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S434–42.

## A. Change in Hemoglobin A<sub>1c</sub> Level in Drug-Naive Patients



# Change in HbA<sub>1c</sub> from baseline

## ADD-ON TO OADs

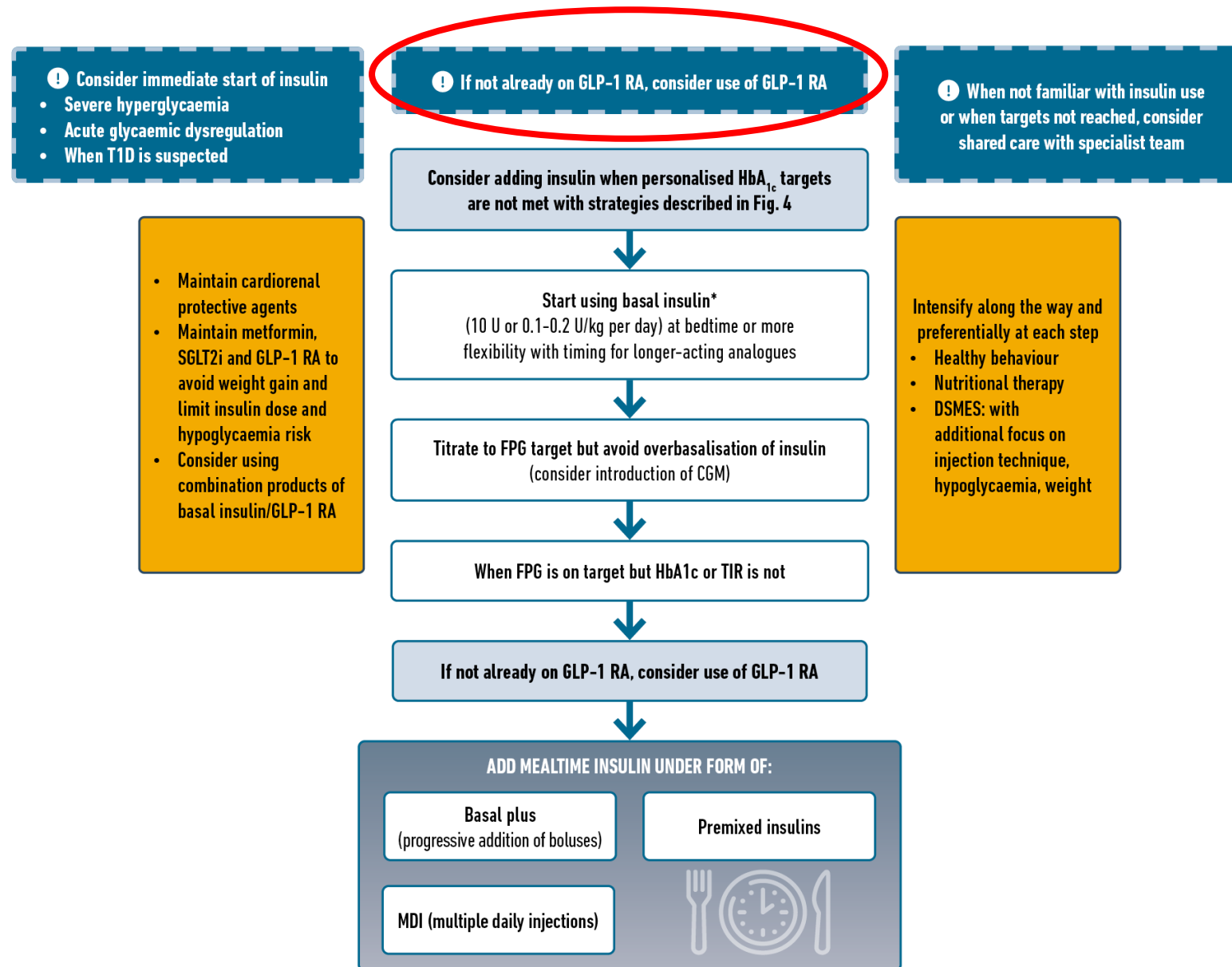


\*p<0.05 vs comparator. Note that direct comparisons cannot be made between different clinical trials. All data rounded to 1 decimal place.

Exenatide ER, exenatide extended release; OAD, oral antidiabetic drug; TZD, thiazolidinedione.

1. Wysham C et al. *Diabet Med* 2011;28:705-14; 2. Frias JP et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16; 3. Nauck M et al. *Diabetes Care* 2014;37:2149-58; 4. Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-54; 5. Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258-66; 6. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86; 7. Lingvay I et al. *Lancet diabetes Endocrinol* 2019;7:834-44; 8. Zinman B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:356-67; 9. Abstract No AR04 *EMJ Diabet.* 2019;7:53-55.

# FIGURE 5: PLACE OF INSULIN<sup>1</sup>



\*NPH Insulin or preferably analogue to reduce nocturnal hypoglycaemia risk

CGM, Continuous Glucose Monitoring; DSMES, Diabetes Self-Management Education and Support; FPG, Fasting Plasma Glucose; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T1D, Type 1 Diabetes; TIR, Time in Range.

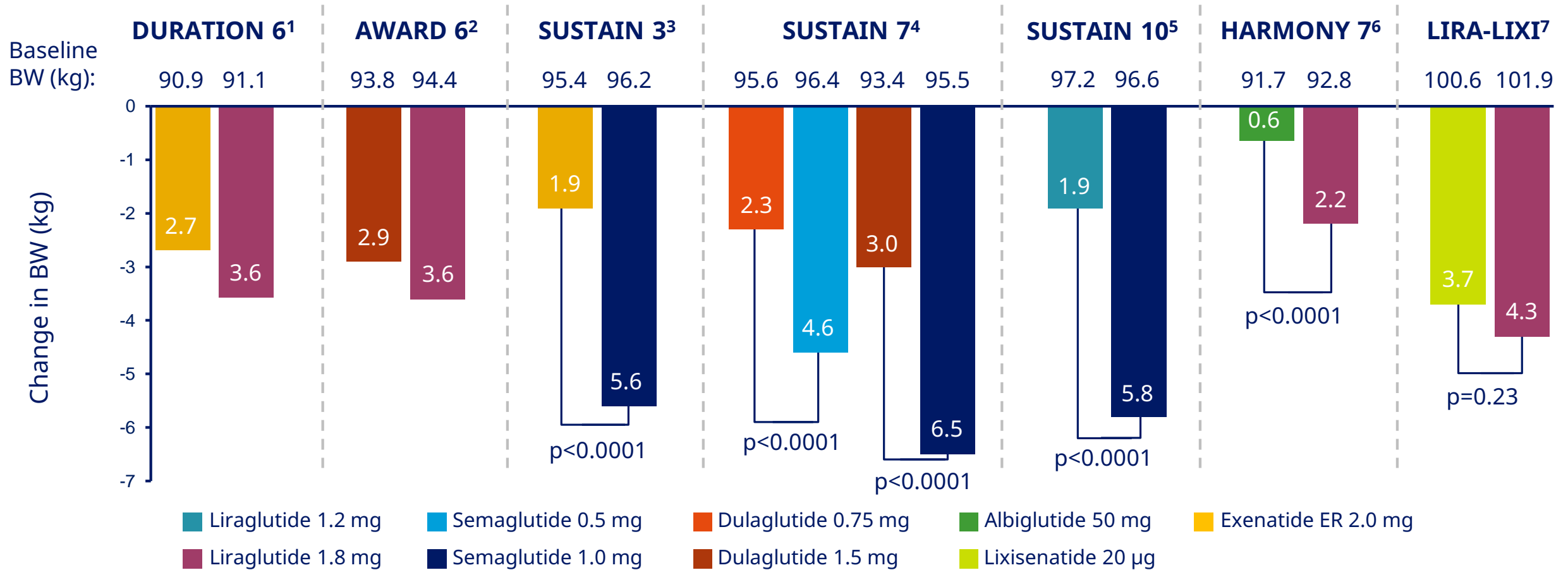
1, More details can be found in Davies M, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 61(12):2461-2498, and American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-43.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB

*Diabetes Care* 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. *Diabetologia* 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.

# GLP-1RAs reduce BW

## RESULTS FROM HEAD-TO-HEAD TRIALS



Direct comparisons should not be made between trials.

BW, body weight; exenatide ER, exenatide extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

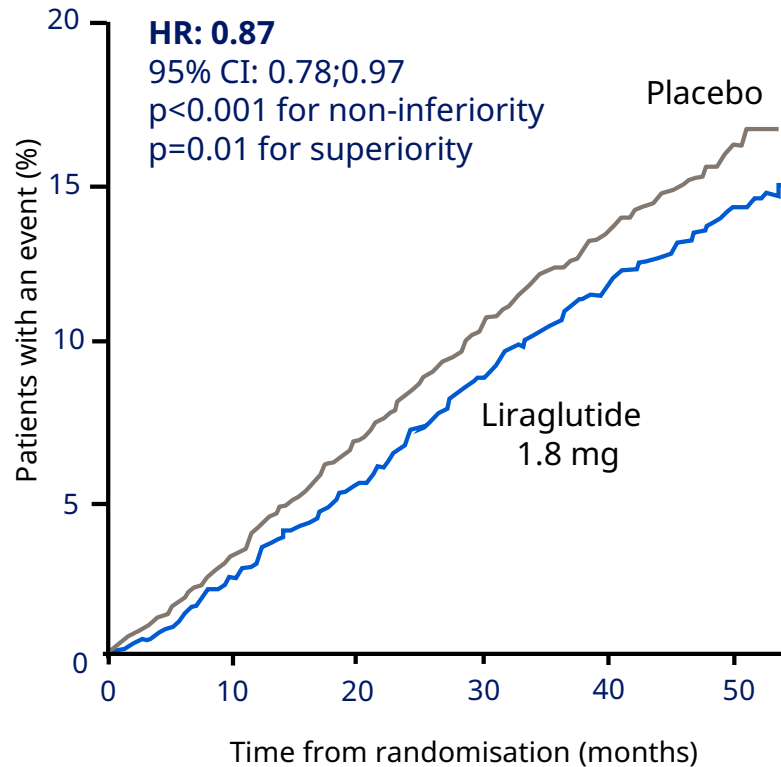
1. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117-24; 2. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349-57; 3. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258-66; 4. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275-86;

5. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100-9; 6. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289-97; 7. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501-9.

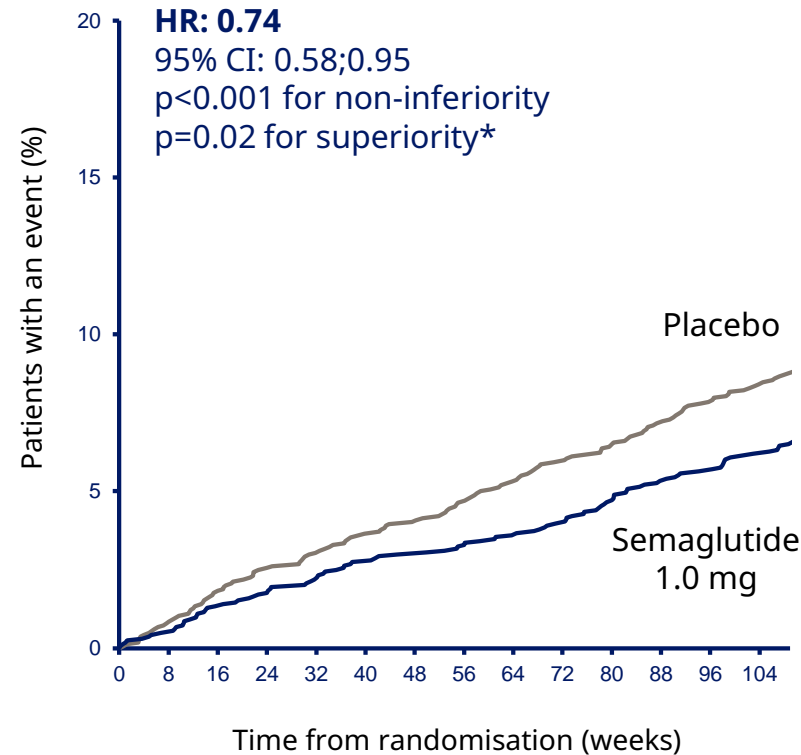
# CVOTs: primary composite outcomes

## CV DEATH, NON-FATAL MI OR NON-FATAL STROKE

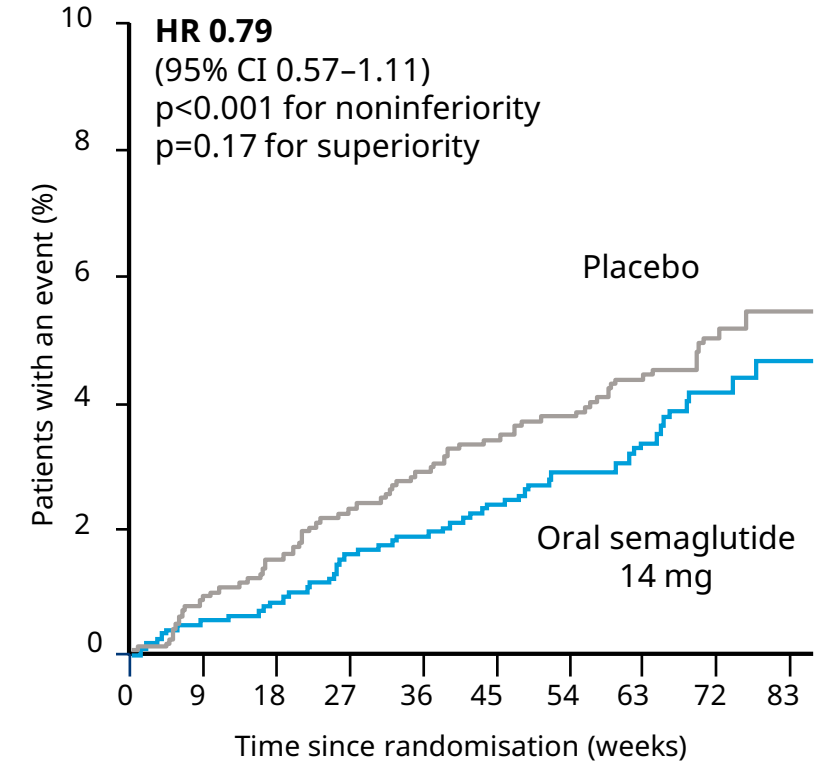
### LEADER<sup>1</sup>



### SUSTAIN 6<sup>2</sup>



### PIONEER 6<sup>3</sup>



\*Superiority was not pre-specified. p values for superiority/non-inferiority are for the primary endpoint. Note that direct comparisons cannot be made between different clinical trials. Not all clinical trials have equivalent timelines.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; exenatide ER, exenatide extended release; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

1. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44; 3. Husain M et al. *N Engl J Med* 2019;381:841–52.

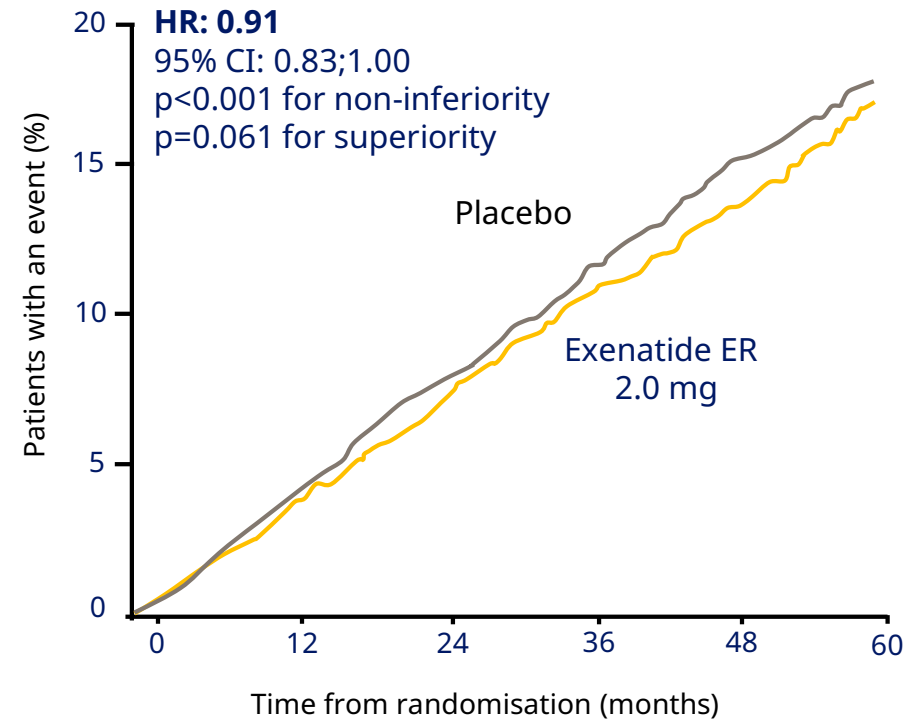
# CVOTs: primary composite outcomes

## CV DEATH, NON-FATAL MI OR NON-FATAL STROKE

### REWIND<sup>1</sup>



### EXSCEL<sup>2</sup>



p values for superiority/non-inferiority are for the primary endpoint. Note that direct comparisons cannot be made between different clinical trials. Not all clinical trials have equivalent timelines.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

1. Gerstein HC et al. *Lancet* 2019;394:121–30; 2. Holman RR et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228–39.



# SUSTAIN 6: Microvascular outcomes

	Semaglutide		Placebo		HR (95% CI)	p-Value
	N (%)	Incidence rate per 100 PYR	N (%)	Incidence rate per 100 PYR		
New or worsening nephropathy	62 (3.8)	1.86	100 (6.1)	3.06	0.64 (0.46; 0.88)	0.005
Persistent macroalbuminuria	44 (2.7)	1.31	81 (4.9)	2.47	0.54 (0.37; 0.77)	0.001
Persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance per MDRD <45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	18 (1.1)	0.53	14 (0.8)	0.41	1.28 (0.64; 2.58)	0.48
Need for continuous renal-replacement therapy	11 (0.7)	0.32	12 (0.7)	0.35	0.91 (0.40; 2.07)	0.83

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; PYR, patient-years of risk time (time from randomisation until first event or censoring)

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844

# **Novo Nordisk will stop the once-weekly injectable semaglutide kidney outcomes trial, FLOW, based on interim analysis**



## **Novo Nordisk will stop the once-weekly injectable semaglutide kidney outcomes trial, FLOW, based on interim analysis**

**Bagsværd, Denmark, 10 October 2023** – Novo Nordisk today announced the decision to stop the kidney outcomes trial FLOW (Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease).

The decision to stop the trial is based on a recommendation from the independent Data Monitoring Committee (DMC) concluding that the results from an interim analysis met certain pre-specified criteria for stopping the trial early for efficacy.

Based on the decision to stop the trial at interim, the process of closing the trial will be initiated. To protect the integrity of the trial, Novo Nordisk remains blinded to the results until trial completion. Novo Nordisk expects that FLOW will read out during the first half year of 2024.

### **About FLOW**

FLOW is a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, superiority trial comparing injectable semaglutide 1.0 mg with placebo as an adjunct to standard of care on kidney outcomes for prevention of progression of renal impairment and risk of renal and cardiovascular mortality in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD). 3,534 people are enrolled in the trial which has been conducted in 28 countries at more than 400 investigator sites. The FLOW trial was initiated in 2019.



# Tirzepatide



# Πιθανός Μηχανισμός Δράσης της Τιρζεπατίδης

## ΚΝΣ

Όρεξη, διατροφική συμπεριφορά, δαπάνη ενέργειας και ναυτία



GLP-1R  
GIPR

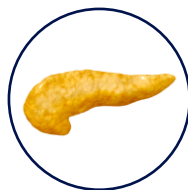
## Ήπαρ (έμμεσος)

Ευαίσθησία στην ινσουλίνη, μεταβολισμός λιπιδίων και δαπάνη ενέργειας



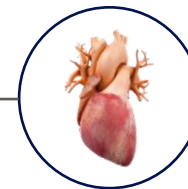
## Πάγκρεας (νησίδια)

Έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης

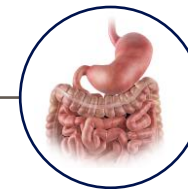


GLP-1R  
GIPR

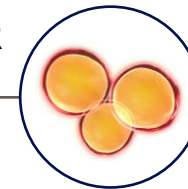
GIPR



GLP-1R



GIPR



## Καρδιαγγειακό Σύστημα

Λιπίδια πλάσματος, φλεγμονή και ενδοθηλιακή λειτουργία

## Γαστρεντερική οδός (στόμαχος)

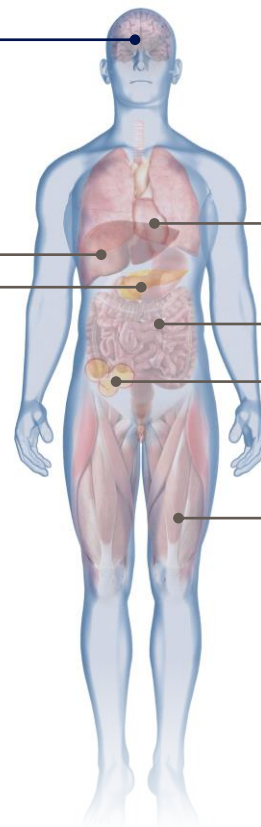
Καθυστερημένη γαστρική κένωση

## Λιπώδης ιστός

Μεταβολισμός λιπιδίων και ευαίσθησία στην ινσουλίνη

## Σκελετικοί μύες (έμμεσος)

Ευαίσθησία στην ινσουλίνη και διάθεση γλυκόζης

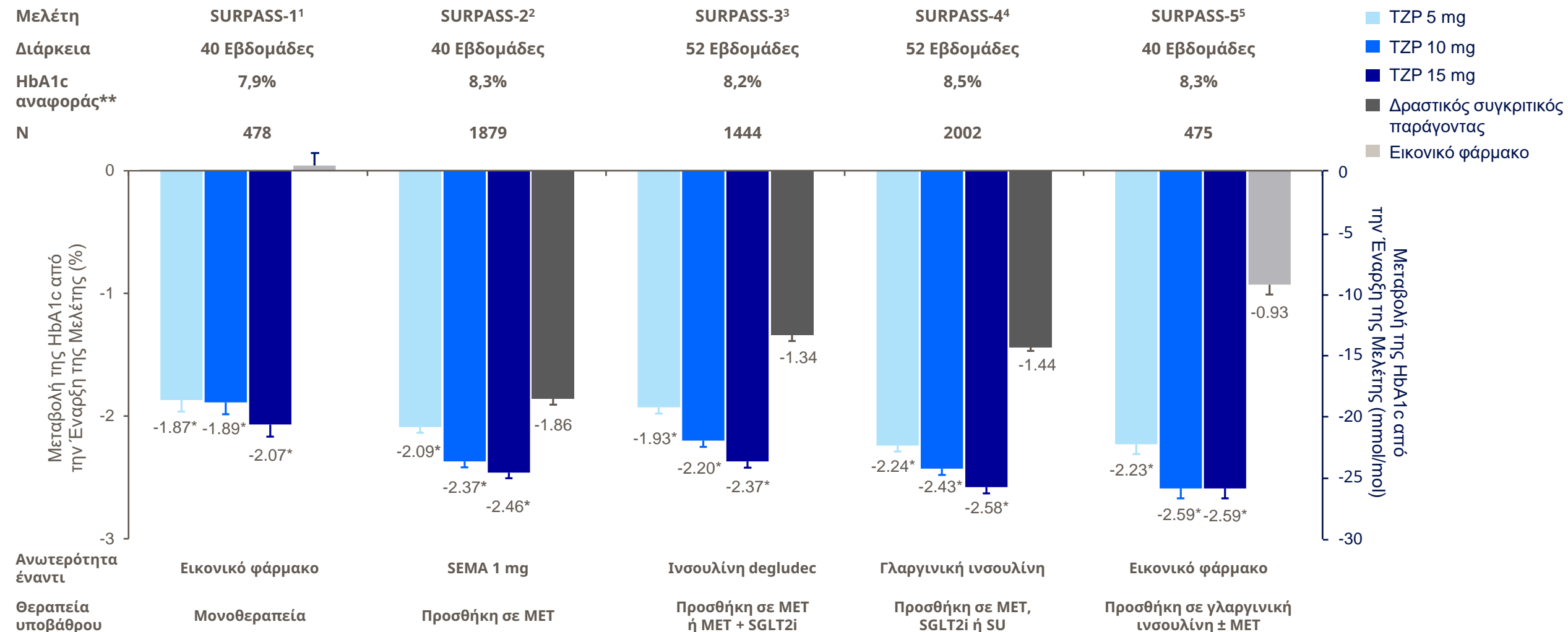


Αυξάνει την ευαίσθησία της ινσουλίνης  
Βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων  
Μειώνει την πρόσληψη τροφής  
**Αυξάνει τη δαπάνη ενέργειας**

Βελτιώνει τη μεταβολική ευελιξία και τον καταμερισμό των θρεπτικών ουσιών  
Μεταβάλλει το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων έναντι του GLP-1RA

# Μεταβολή της HbA1c από την Έναρξη της Μελέτης έως το Κύριο Τελικό Σημείο

Παράμετρος Εκτίμησης Αποτελεσματικότητας



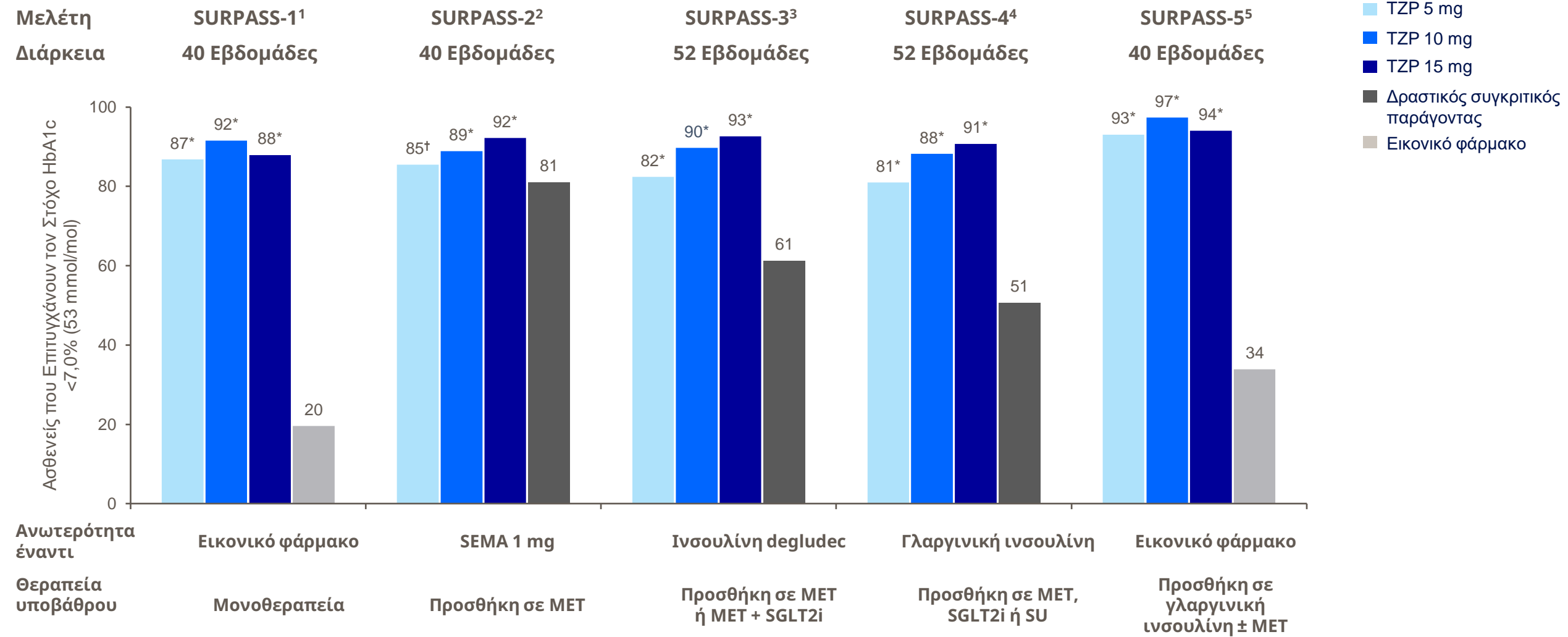
Τα δεδομένα αφορούν LSM (SE). Πληθυσμός mITT (σύνολο ανάλυσης αποτελεσματικότητας). Ανάλυση MMRM. Οι επισημάνσεις των δεδομένων αφορούν σε % HbA1c. Ο αριθμός των συμμετεχόντων (N) που αναφέρεται αφορά σε τυχαίοποιημένους συμμετέχοντες.

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LSM = μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, MET = μετφορμίνη, mITT = τροποποιημένη πρόθεση-προς-θεραπεία, MMRM = μοντέλο μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, SE = τυπικό σφάλμα, SEMA = σεμαγλουτιδίη, SGLT2i = αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, SU = σουλφονουλουρία TZP = τιρζεπατίδη.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng 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.

# Εκατοστιαία Αναλογία Ασθενών που Επιτυγχάνουν HbA1c <7,0%

Παράμετρος Εκτίμησης Αποτελεσματικότητας

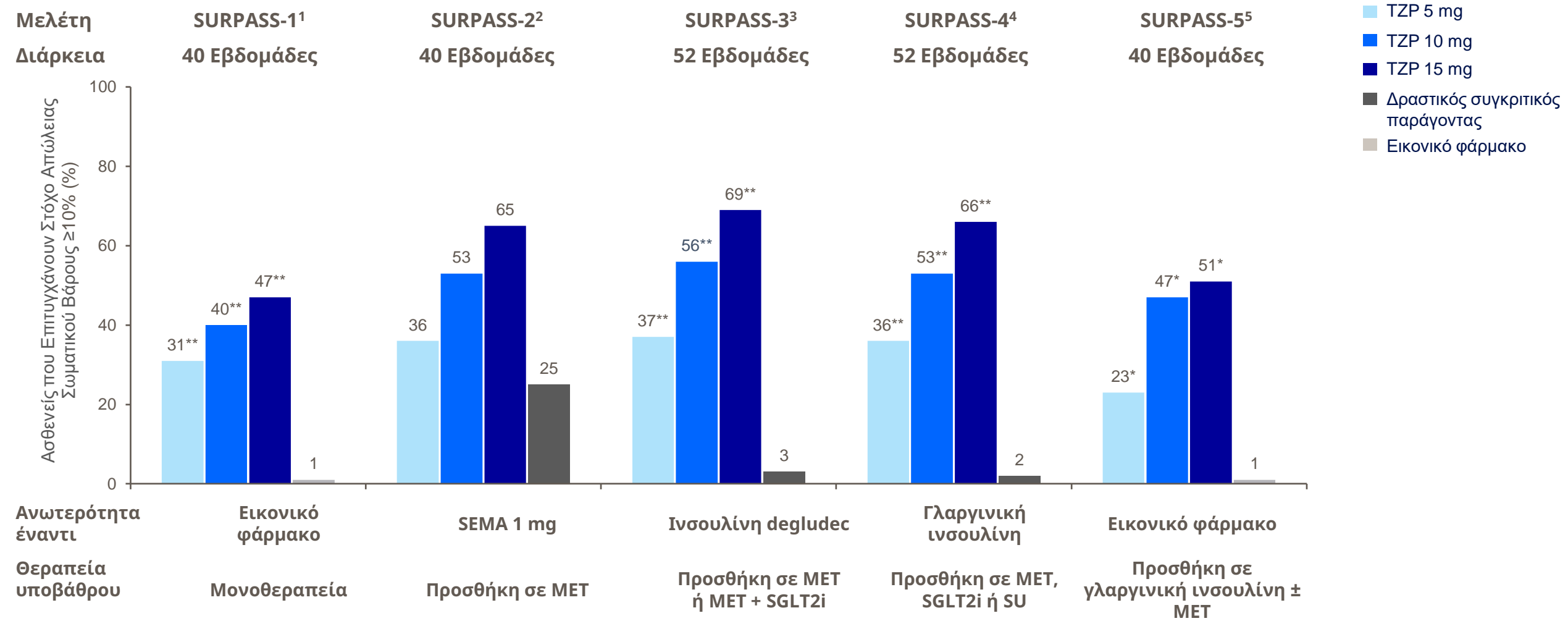


HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, MET = μετφορμίνη, mITT = τροποποιημένη πρόθεση-προς-θεραπεία, SEMA = σεμαγλουτίδη, SGLT2i = αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, SU = σουλφονουρία, TZP = τιρζεπατίδη.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng 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.



# Εκατοστιαία Αναλογία Ασθενών που Επιτυγχάνουν τον Στόχο Απώλειας Σωματικού Βάρους $\geq 10\%$



†p<0,05, \*p<0,001, \*\*p<0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου ή δραστικού συγκριτικού παράγοντα.

Σημείωση: Πληθυσμός mITT (σύνολο ανάλυσης αποτελεσματικότητας). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που επιτυγχάνουν απώλεια σωματικού βάρους  $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$  και  $\leq 15\%$  ελήφθη με τη διαίρεση του αριθμού των συμμετεχόντων που επιτυγχάνουν τους αντίστοιχους στόχους την Εβδομάδα 40 για τη μελέτη SURPASS-1,2 και 5 και την Εβδομάδα 52 για τη μελέτη SURPASS 3,4 με τον αριθμό των συμμετεχόντων με τιμή έναρξης και τουλάχιστον μία μη ελλείπουσα τιμή μετά την έναρξη της μελέτης. Η ελλείπουσα τιμή κατά την περίοδο ολοκλήρωσης της μελέτης είχε προβλεφθεί από την ανάλυση MMRM.

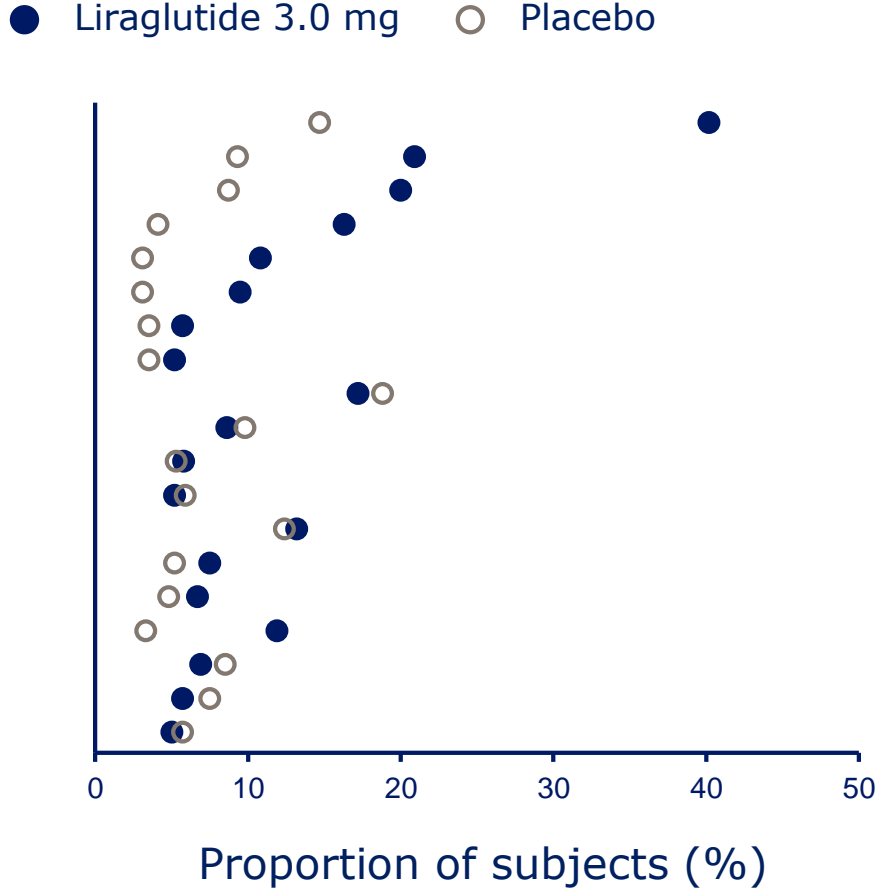
MET = μετφορμίνη, mITT = Τροποποιημένη Πρόθεση-προς-Θεραπεία, MMRM = Μοντέλο Μικτών Επιδράσεων για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις, SEMA = σεμαγλουτίδη, SGLT2i = αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, SU = σουλφονουλορία TZP = τιρζεπατίδη.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng 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.

# Adverse events reported in $\geq 5\%$ of participants

0-56 weeks

	<b>Liraglutide 3.0 mg</b>	<b>Placebo</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
Nausea	40.2	14.7
Diarrhoea	20.9	9.3
Constipation	20.0	8.7
Vomiting	16.3	4.1
Decreased appetite	10.8	3.1
Dyspepsia	9.5	3.1
Abdominal pain upper	5.7	3.5
Abdominal pain	5.2	3.5
Nasopharyngitis	17.2	18.8
Upper respiratory tract infection	8.6	9.8
Influenza	5.8	5.3
Sinusitis	5.2	5.9
Headache	13.2	12.4
Fatigue	7.5	5.2
Dizziness	6.7	4.8
Hypoglycaemia	11.9	3.3
Back pain	6.9	8.5
Injection site haematoma	5.7	7.5
Arthralgia	5.0	5.7





# Άλλα Ανεπιθύμητα Συμβάντα που Παρουσιάζουν Ενδιαφέρον

Παράμετροι	SURPASS-1 <sup>1</sup>	SURPASS-2 <sup>2</sup>	SURPASS-3 <sup>3</sup>	SURPASS-4 <sup>4</sup>	SURPASS-5 <sup>5</sup>
Παγκρεατίτιδα <sup>α</sup>	0	2 (TZP 10 mg) 2 (TZP 15 mg) 3 (SEMA 1 mg)	0	3 (TZP 5 mg) 2 (TZP 10 mg) 1 (TZP 15 mg) 1 (Γλαργινική Ινσουλίνη)	0
Χολολιθίαση	1 (TZP 5 mg)	4 (TZP 5 mg) 4 (TZP 10 mg) 4 (TZP 15 mg) 2 (SEMA 1 mg)	2 (TZP 5 mg) 1 (TZP 10 mg) 1 (TZP 15 mg)	3 (TZP 5 mg) 1 (TZP 10 mg) 1 (TZP 15 mg) 4 (Γλαργινική Ινσουλίνη)	1 (TZP 5 mg)
Μυελοειδές Καρκίνωμα Θυρεοειδούς	0	0	0	0	0
Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια	0	2 (TZP 10 mg)	2 (TZP 5 mg) 1 (TZP 15 mg)	2 (TZP 5 mg) 1 (TZP 10 mg) 1 (TZP 15 mg) 1 (Γλαργινική Ινσουλίνη)	0

<sup>α</sup>Επιβεβαιωμένη Κρίση.

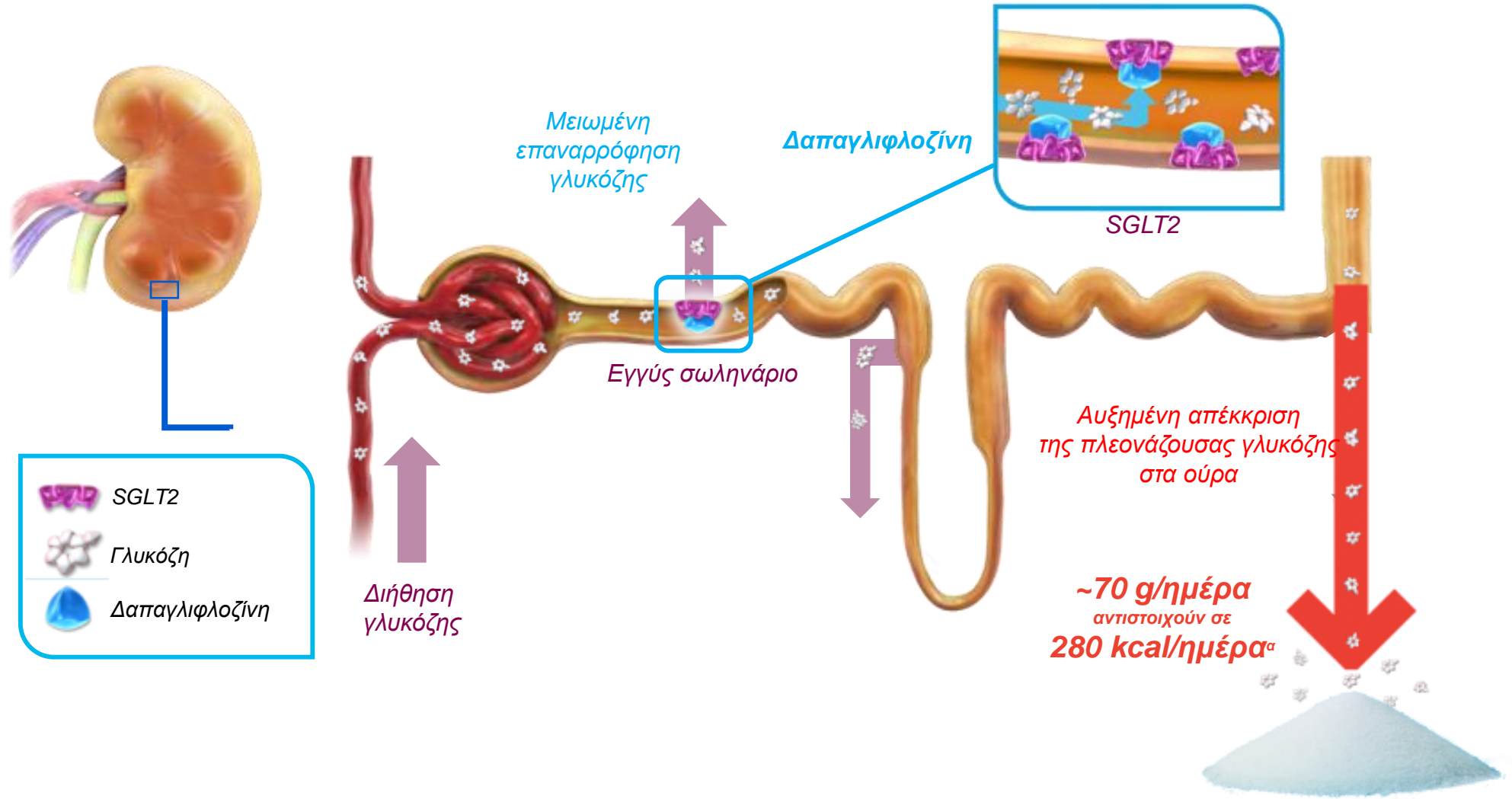
SEMA = σεμαγλουτίδη, TZP = τιρζεπατίδη.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng 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.

# SGLT2 αναστολείς



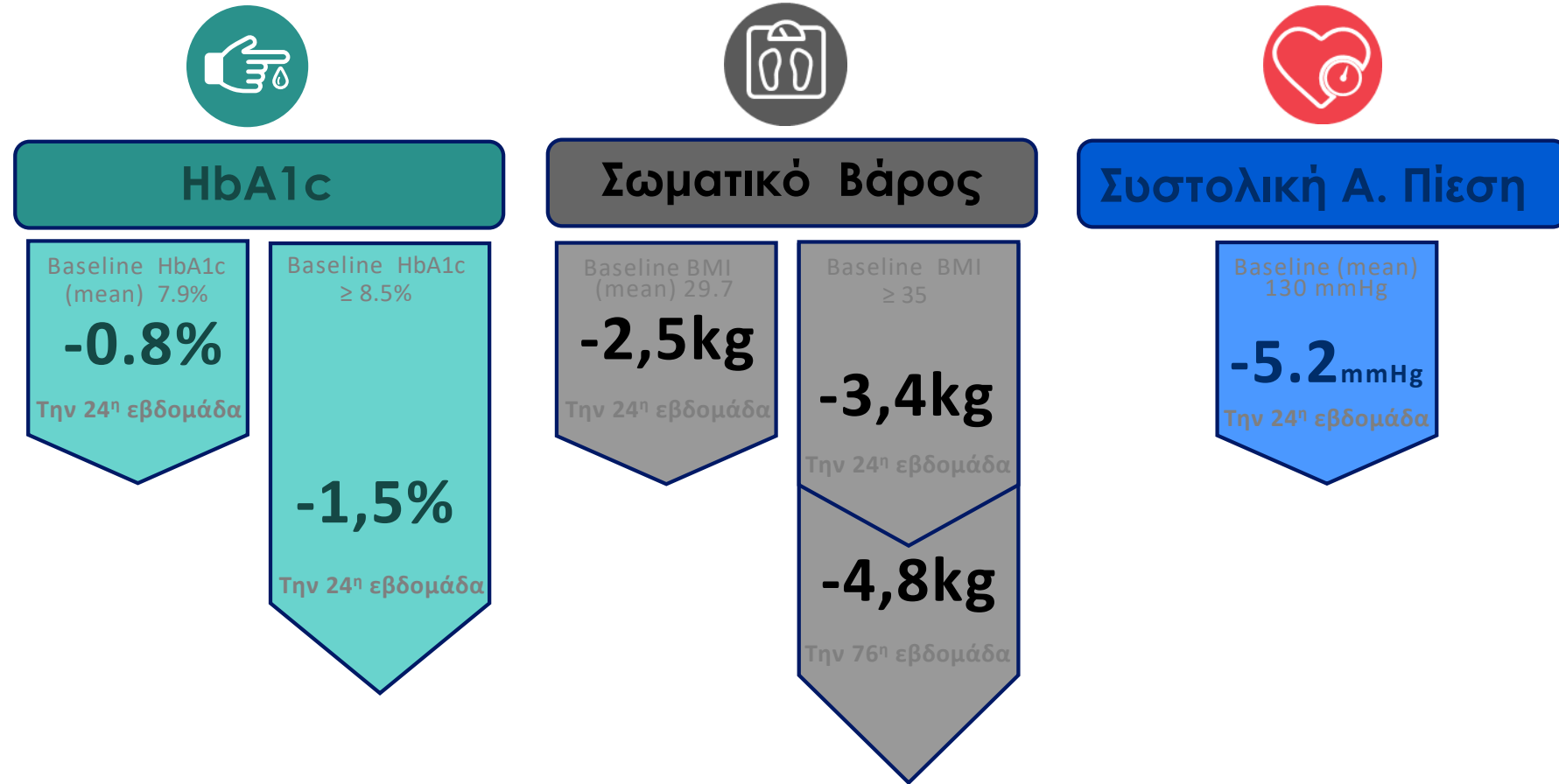
# Η αναστολή της δράσης του SGLT2 απομακρύνει την περίσσεια της γλυκόζης στα ούρα



<sup>α</sup>Οι αυξήσεις στον όγκο των ούρων ανέρχονται κατά προσέγγιση σε 375 mL/ημέρα.<sup>1</sup>

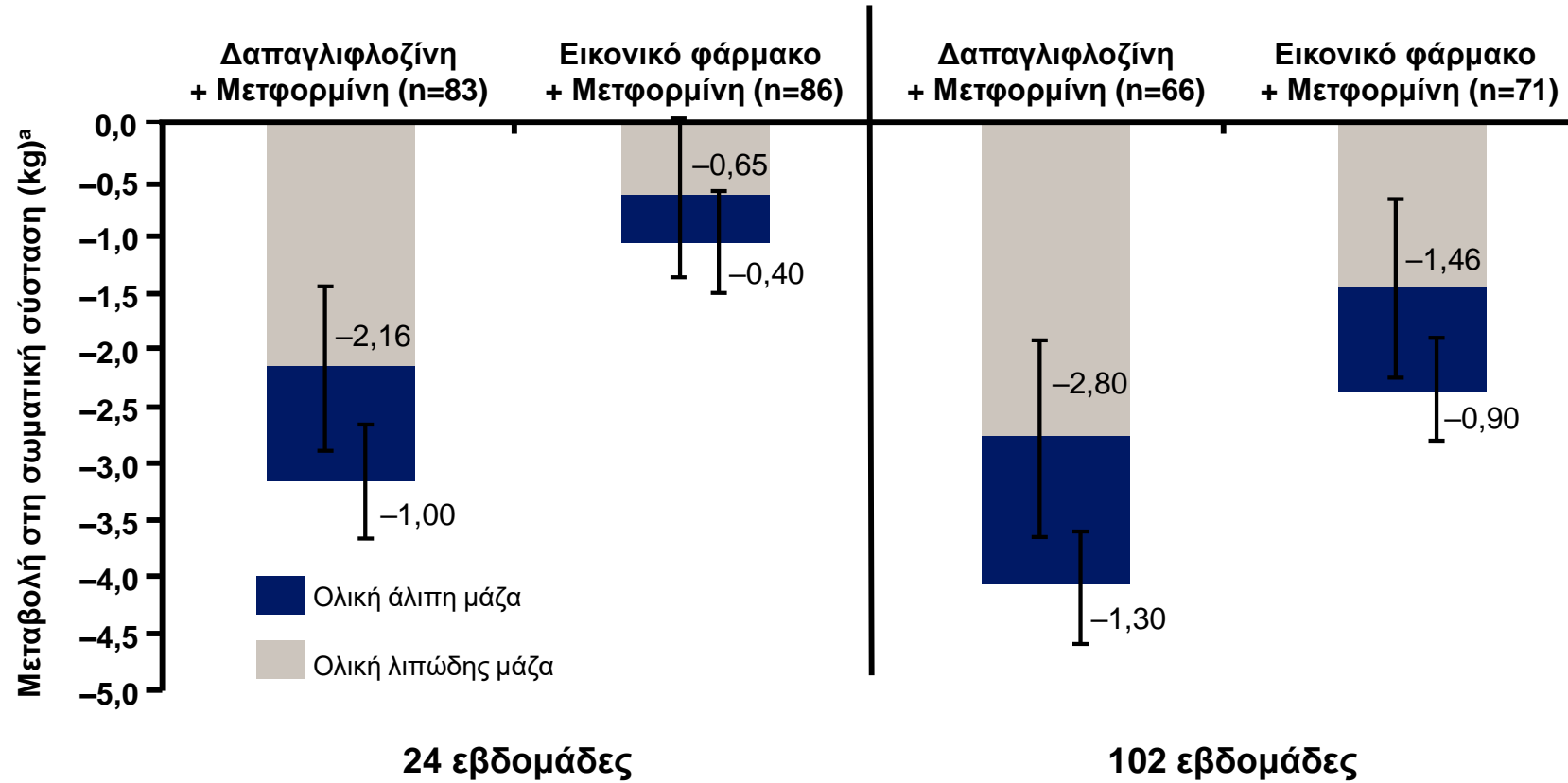
1. Dapagliflozin Summary of Product Characteristics (July 30, 2019);

# Μεταβολικές επιδράσεις εμπλαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2, ως προσθήκη στη μετφορμίνη



Η εμπλαγλιφλοζίνη δεν έχει ένδειξη για τη μείωση του σωματικού βάρους ή για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται αφορούν την εμπλαγλιφλοζίνη 25 mg + μετφορμίνη (δεν έχει γίνει διόρθωση των δεδομένων βάσει του εικονικού φαρμάκου). Οι μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής ΑΠ δεν ήταν πρωτεύοντα τελικά σημεία. HbA1c, glycated haemoglobin, Häring H-U *et al.* *Diabetes Care* 2014;37:1650;

# Επίδραση της Δαπαγλιφλοζίνης στο σωματικό βάρος και τη σωματική σύσταση: Μεταβολή στη σωματική σύσταση



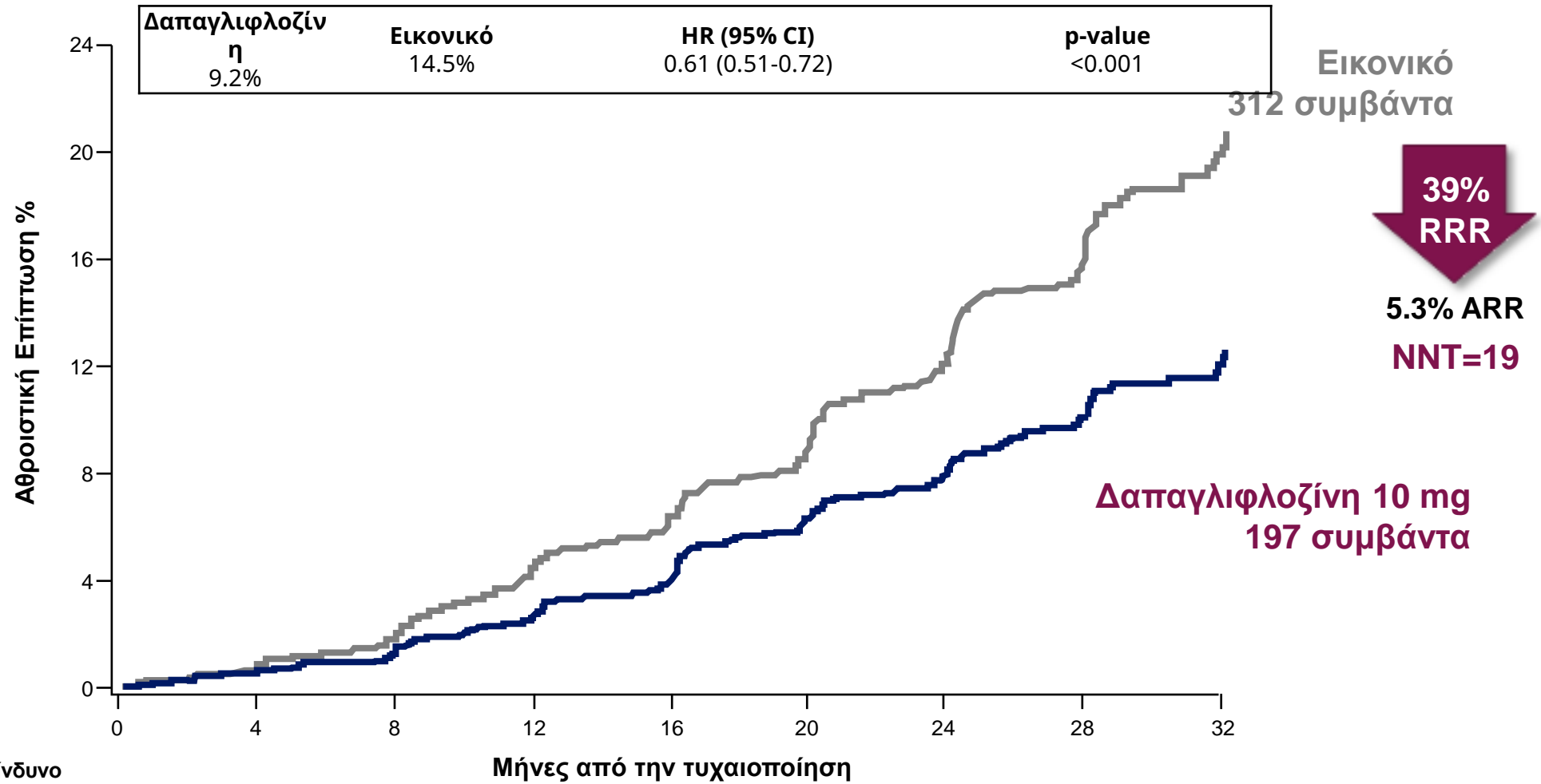
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη ± 95% CI η ολική μεταβολή στην κεραιμική γλυκόζη μεταξύ ασθενών διαχωρισμένων επιδόσεων με επασταθωμένης παρατηρήσεις συμπεριλαμβανομένης της μεταβολής από χρήση θεραπείας διαλυτός.

© Διάγραμμα κλινικών.

Bellizzi J, et al. Diabetes Care 2014; 37:155-163

Η Δαπαγλιφλοζίνη δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους.

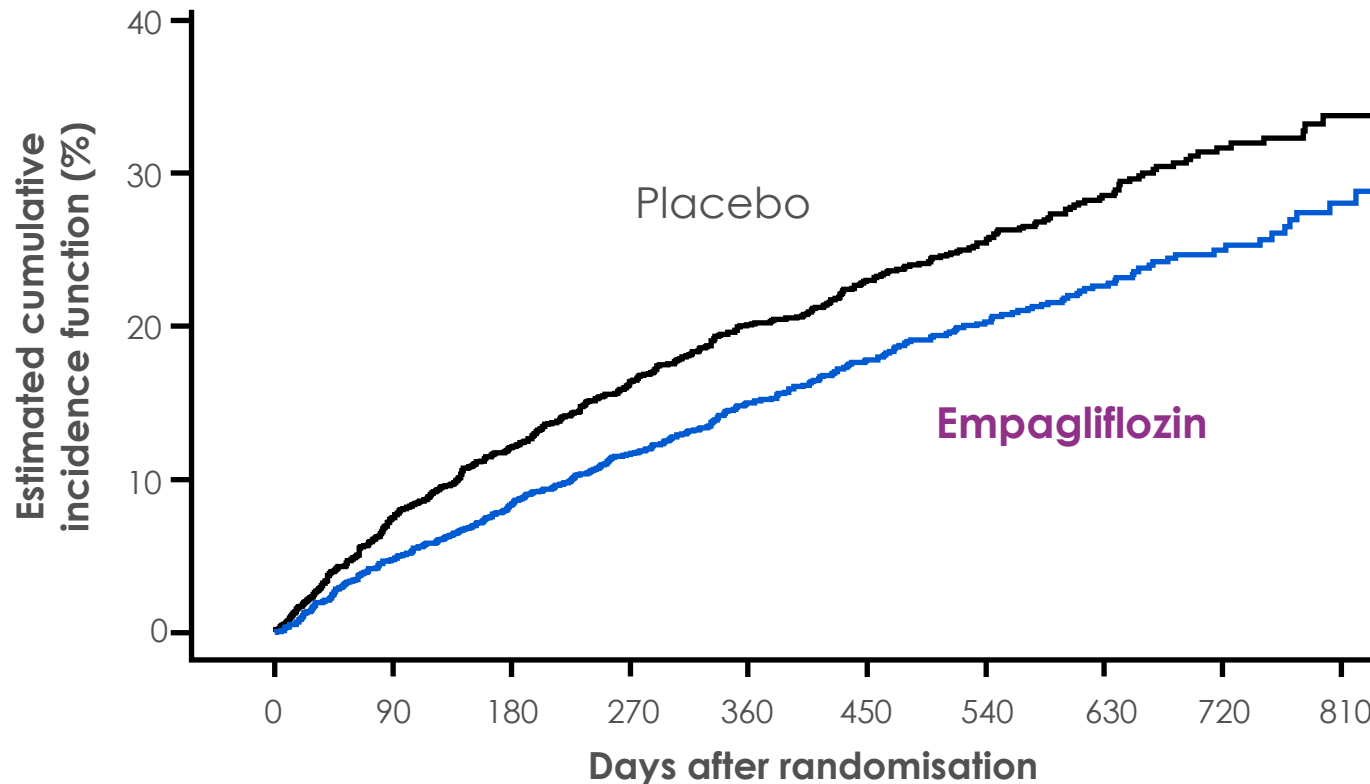
# Κύριο σύνθετο τελικό σημείο: Σύνθετο διατηρημένης μείωσης $\geq 50\%$ eGFR, Νεφρική νόσος τελικού σταδίου, Θάνατος Νεφρικής ή ΚΔ αιτιολογίας<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου οριζόμενη ως ανάγκη για αιμοκάθαρση (περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση) τουλάχιστον για 28 ημέρες και μεταμόσχευση νεφρού ή διατηρημένη μείωση του eGFR <15mL/min/1.73m<sup>2</sup> τουλάχιστον για 28 ημέρες. Ο Νεφρικός Θάνατος ορίστηκε ως θάνατος εξαιτίας Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου όταν η θεραπεία με αιμοκάθαρση διεκόπη σκόπιμα για οποιοδήποτε λόγο.<sup>2</sup> ARR = (absolute risk reduction) Μείωση Απόλυτου Κινδύνου, ΚΔ= Καρδιαγγειακής, eGFR = (estimated glomerular filtration rate) εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, (HR = hazard ratio) Αναλογία Κινδύνου, NNT = (number needed to treat) αριθμός που απαιτείται για την θεραπεία, RRR = (relative risk reduction) Σχετική μείωση κινδύνου.

1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383:1436-1446 2. Heerspink HJL et al. Nephrol Dial Transplant. 2020;35:274-282.

# Πρωτεύον τελικό σημείο: ΚΔ θάνατος ή Νοσηλεία για Καρδιακή Ανεπάρκεια



**RRR  
25%**

**HR 0.75**  
(95% CI 0.65, 0.86)  
p<0.001

## Patients at risk

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

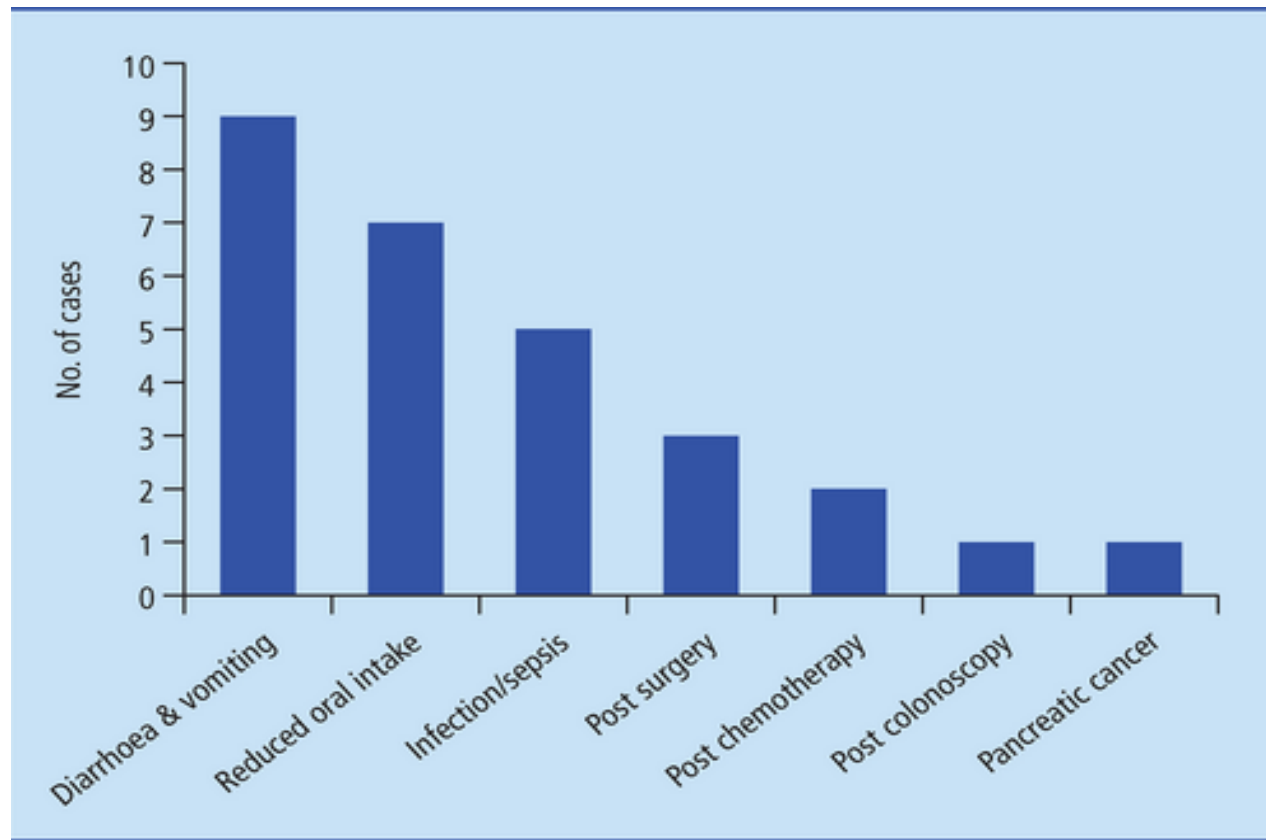
Empagliflozin:  
361 patients with event  
Rate: 15.8/100 patient-years  
Placebo:  
462 patients with event  
Rate: 21.0/100 patient-years

# Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2i use: Case series

Henrique A Puls <sup>1</sup>, Nathan L Haas <sup>2</sup>, Brian J Franklin <sup>3</sup>, Nik Theyyuni <sup>4</sup>, Carrie E Harvey <sup>5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33571749 DOI: [10.1016/j.ajem.2021.01.033](#)





# Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Sha Zhang<sup>1</sup>, Zhan Qi<sup>1</sup>, Yidong Wang<sup>2</sup>, Danfei Song<sup>1</sup>  
and Deqiu Zhu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, China,

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Editorial

> [Expert Rev Clin Pharmacol](#). 2023 Aug 14. doi: 10.1080/17512433.2023.2247977.


Online ahead of print.

# **Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in frail, older people with type 2 diabetes and heart failure: do we have enough evidence to confidently support the use?**

[Theocharis Koufakis](#)<sup>1</sup>, [Michael N Doulas](#)<sup>2</sup>, [Alexandra Bargiota](#)<sup>3</sup>, [Kalliopi Kotsa](#)<sup>1</sup>,  
[Giuseppe Maltese](#)<sup>4</sup> <sup>5</sup>



## Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in COVID-19: meeting at the crossroads between heart, diabetes and infectious diseases

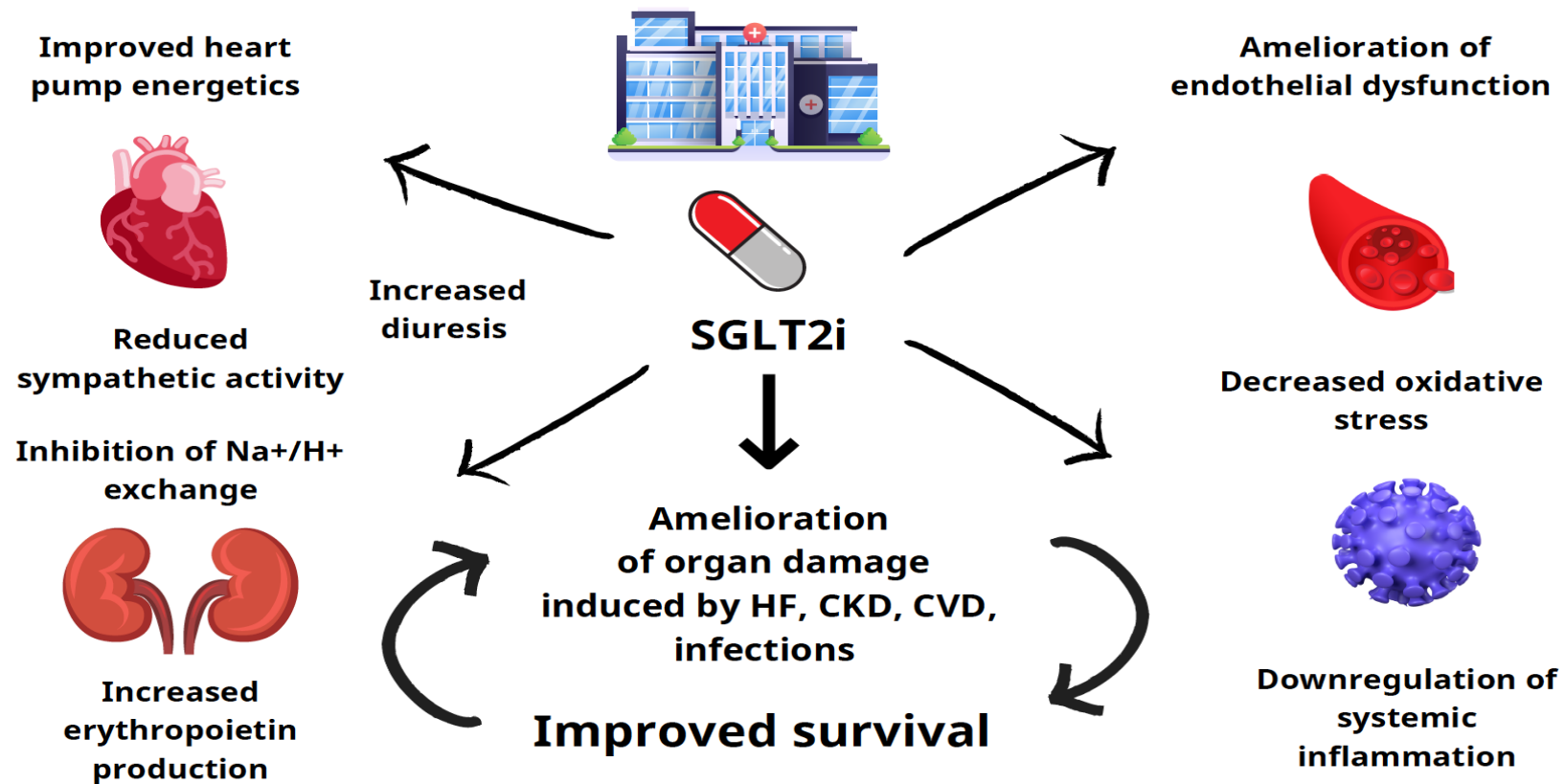
Theocharis Koufakis<sup>1</sup> · Antonis N. Pavlidis<sup>2</sup> · Symeon Metallidis<sup>3</sup> · Kalliopi Kotsa<sup>1</sup> 

Received: 12 January 2021 / Accepted: 22 February 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

# From Skepticism to Hope: The Evolving Concept of the Initiation and Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Hospitalized Patients

Theocharis Koufakis<sup>1</sup>, Omar G Mustafa<sup>2</sup>, Ramzi A Ajjan<sup>3</sup>, Xavier Garcia-Moll<sup>4</sup>,  
Pantelis Zebekakis<sup>1</sup>, George Dimitriadis<sup>5</sup>, Kalliopi Kotsa<sup>6</sup>



Editorial > [Expert Opin Pharmacother.](#) 2023 Aug 21;1-4.

doi: [10.1080/14656566.2023.2250255](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2250255). Online ahead of print.

# The effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors beyond the cardio–renal–metabolic spectrum: will gliflozins have a different fate than statins?

[Theocharis Koufakis](#)<sup>1</sup>, [Vasilis Tsimihodimos](#)<sup>2</sup>, [Symeon Metallidis](#)<sup>3</sup>, [Kalliopi Kotsa](#)<sup>1</sup>,  
[Michael Doumas](#)<sup>4</sup>

Affiliations + expand

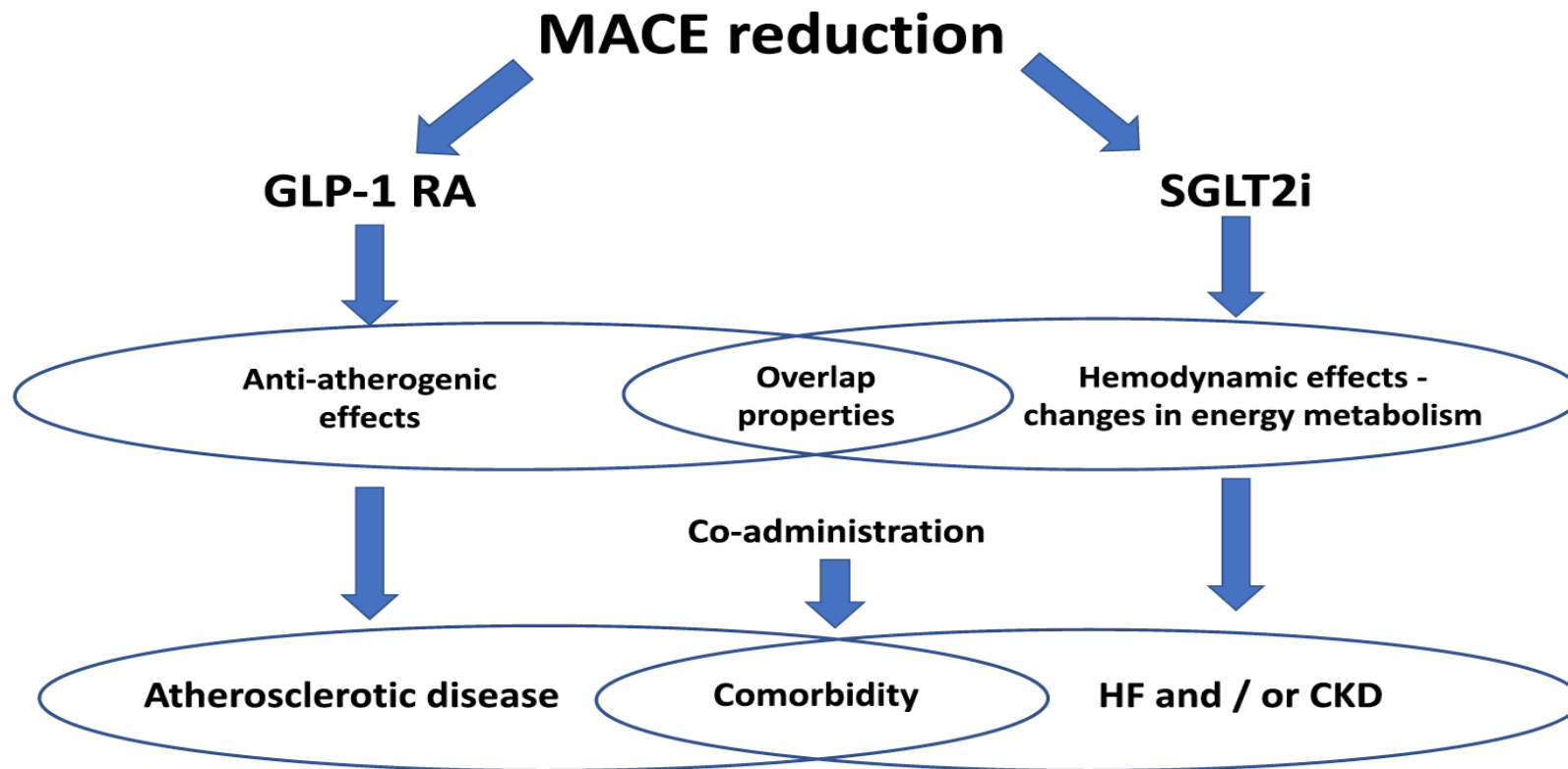
PMID: 37594789 DOI: [10.1080/14656566.2023.2250255](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2250255)

# SGLT2i ή GLP-1 RA ?



# A Horse, a Jockey, and a Therapeutic Dilemma: Choosing the Best Option for a Patient with Diabetes and Coronary Artery Disease

Theocharis Koufakis <sup>1</sup>, Evangelos N Liberopoulos <sup>2</sup>, Kalliopi Kotsa <sup>3</sup>



Editorial

> [Expert Rev Clin Pharmacol](#). 2021 Oct;14(10):1189-1192.

doi: [10.1080/17512433.2021.1942843](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1942843). Epub 2021 Jun 19.

# **Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take?**

[Theocharis Koufakis](#)<sup>1</sup>, [Nikolaos Papanas](#)<sup>2</sup>, [Pantelis Zebekakis](#)<sup>1</sup>, [Kalliopi Kotsa](#)<sup>1</sup>



# Consensus recommendations

- In people with HF, CKD, established CVD, or **multiple risk factors** for CVD, the decision to use a GLP-1RA or an SGLT2i with proven benefit should be **independent of background use of metformin**.
- In people with HF, CKD, established CVD, or **multiple risk factors** for CVD, the decision to use a GLP-1RA or an SGLT2i with proven benefit should **be independent of baseline HbA<sub>1c</sub>**.

# Toward a new model for the management of type 2 diabetes: The mountain is there and there is no other option than to climb it

Theocharis Koufakis <sup>1</sup>, Giuseppe Maltese <sup>2</sup>, Kalliopi Kotsa <sup>3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36096419 DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106443](#)

**Αλγοριθμική**



**Εξατομικευμένη**

**Γλυκοζοκεντρική**



**Επιπλοκών**

# Συμπεράσματα

- Η έναρξη των νέων φαρμάκων τοποθετείται όλο και πιο **νωρίς** στην πορεία του ΣΔ2
- Εξυπηρετούν ιδανικά το νέο μοντέλο διαχείρισης του ΣΔ2:  
**γλυκαιμική ρύθμιση - καρδιονεφρική προστασία - όφελος στο βάρος**
- Νέες κατηγορίες φαρμάκων είναι υπό ανάπτυξη και κάποια ήδη πολύ κοντά στην καθημερινή πράξη

***"If you have always done it that way, it is probably wrong"***

*Charles Kettering, 1876-1958*

