

Μελλοντικές Θεραπείες στον Σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2

Αναστολείς συμμεταφορέων Νατρίου –
Γλυκόζης

Ενεργοποιητές γλυκοκινάσης

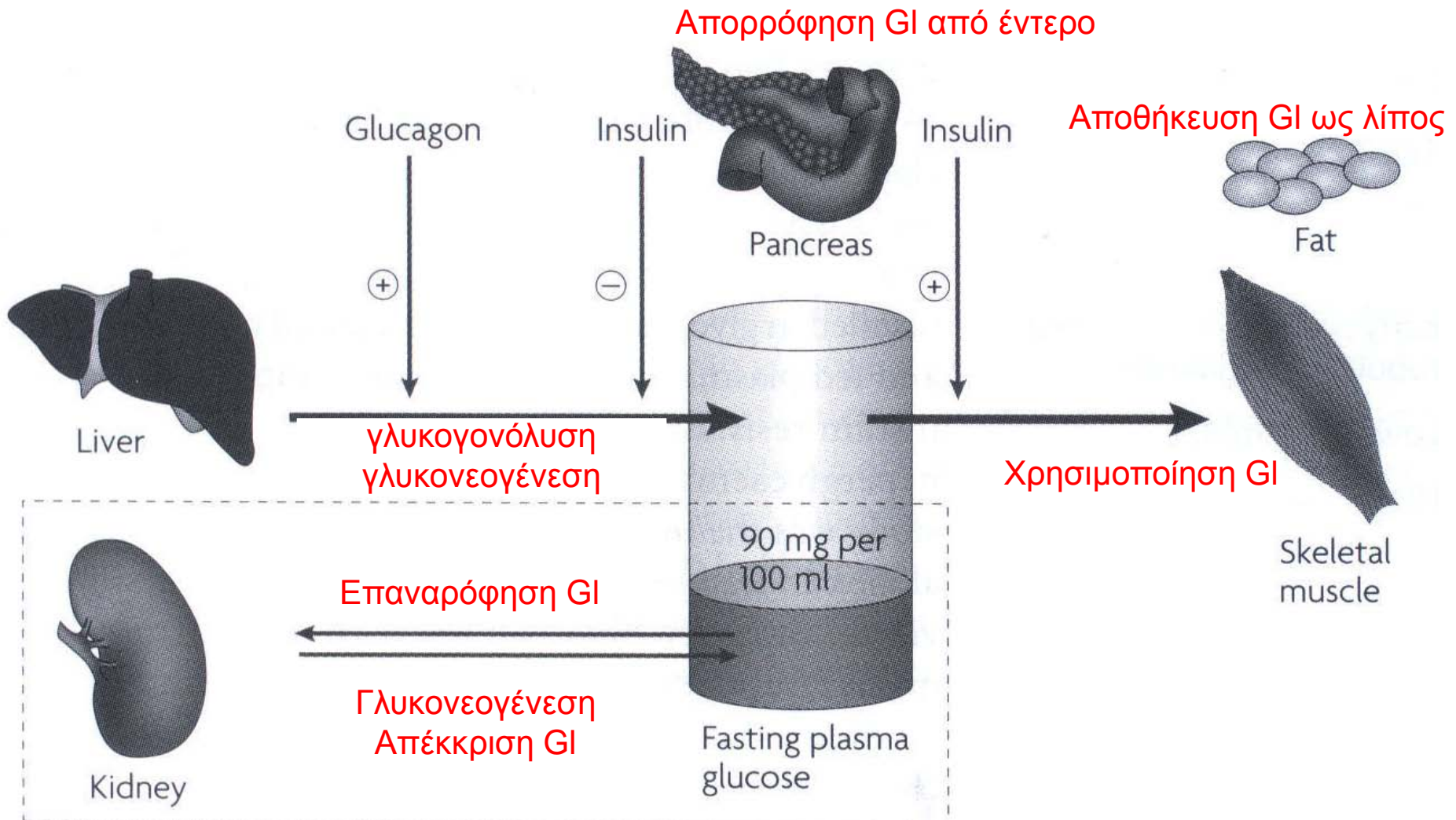


Νικόλαος Σάιλερ

Δ/ντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής
Ιπποκρατείου Νοσοκομείου
Θεσσαλονίκης

Αναστολείς 2 συµµεταφορέων
Γλυκόζης – Νατρίου ως νέα
θεραπεία ΣΔ

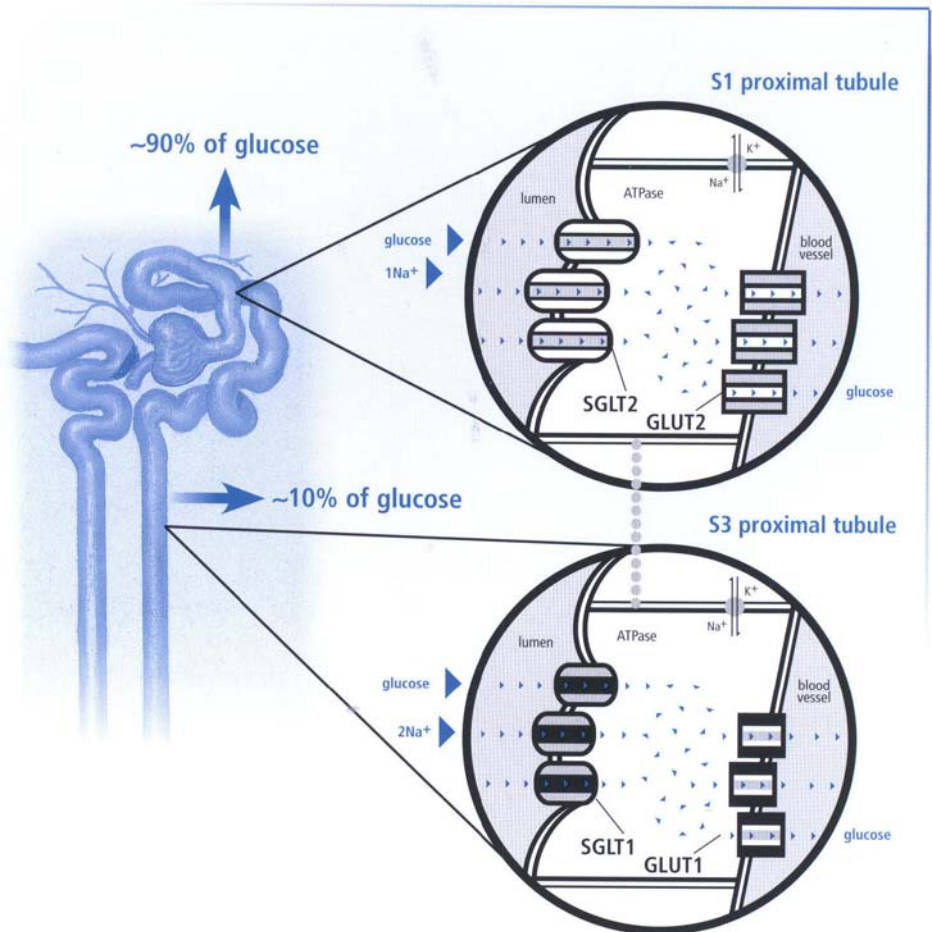
Φυσιολογική ομοιόσταση GI



Νεφρική διήθηση & επαναρρόφηση GI στο εγγύς σωληνάριο

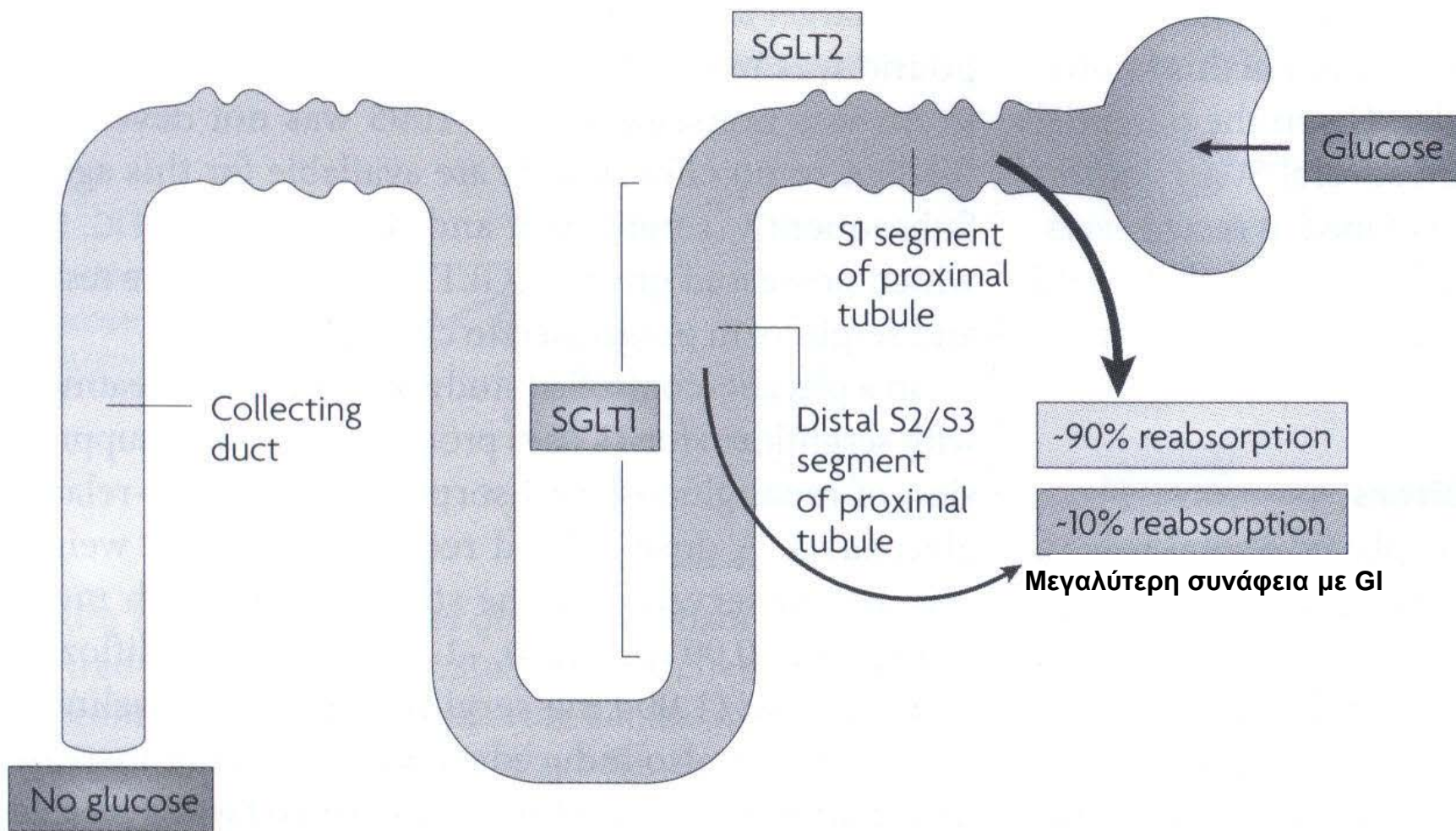
- 2 μεταφορείς GI στους νεφρούς
SGLT1 & SGLT2
σε επαφή σπειραματικό υγρό
- 90% επαναρροφάται στο εγγύς S1 (SGLT2 & GLUT2)
- 10% επαναρροφάται στο εγγύς S3 (SGLT1 & GLUT1)

Renal Glucose Filtration and Reabsorption in the Proximal Tubule¹³



Νεφρική διαχείριση γλυκόζης σε μη διαβητικούς

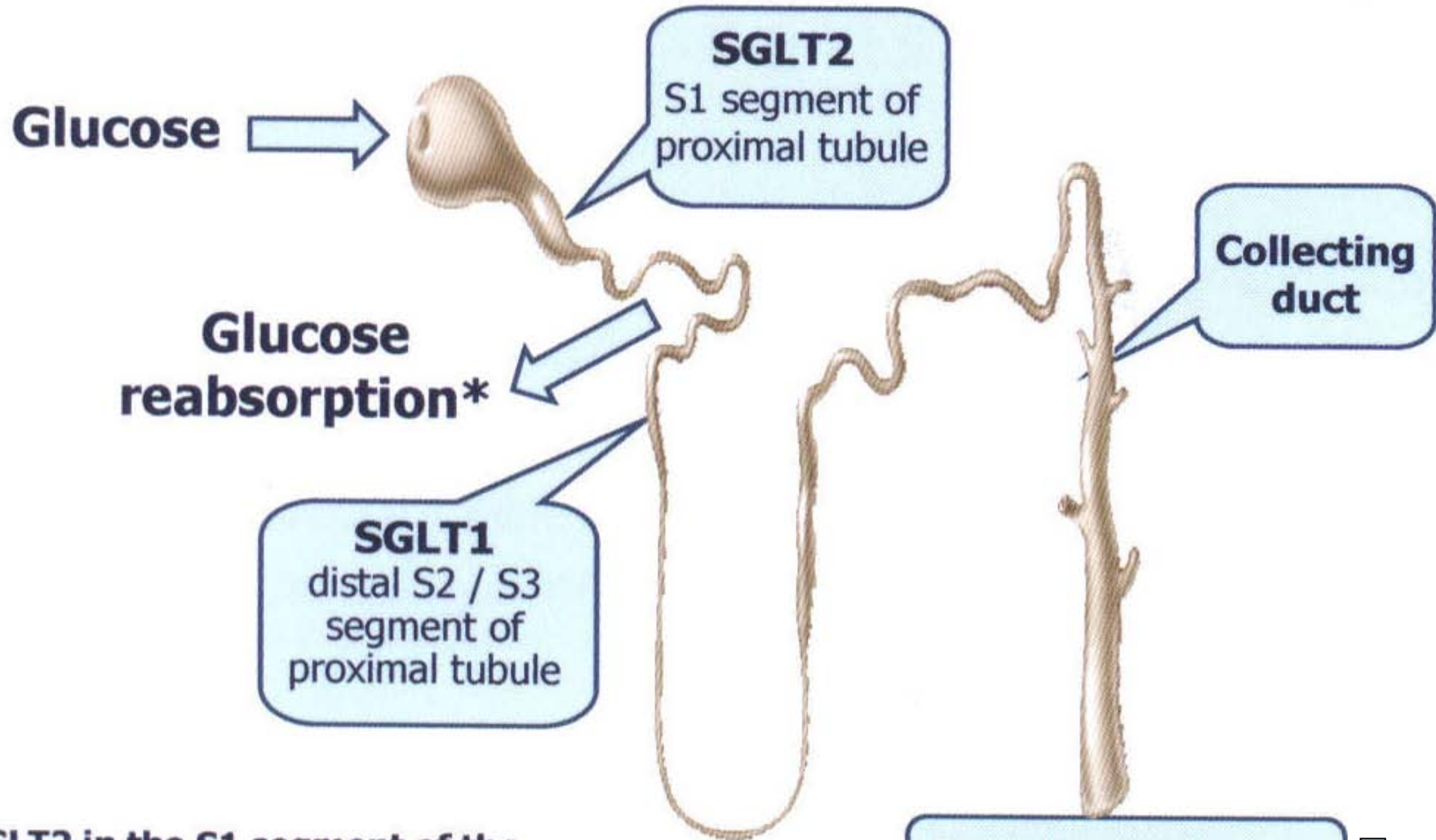
Όλη η διηθούμενη GL επαναρροφάται και δεν εμφανίζεται στα ούρα καθόλου



Από την επαναρόφηση της GI στην γλυκοζουρία

BGI < 180 mg/dl	180 mg/dl	> 180 mg/dl
Επαναρρόφηση GI = διηθούμενο φορτίο Όλο το φορτίο GI επαναρροφάται Όχι γλυκοζουρία	«Νεφρικός ουδός»	Επαναρρόφηση GI < διηθούμενου φορτίου GI Γλυκοζουρία αρχίζει

Renal glucose reabsorption



***SGLT2 in the S1 segment of the proximal tubule reabsorbs most of the filtered glucose**

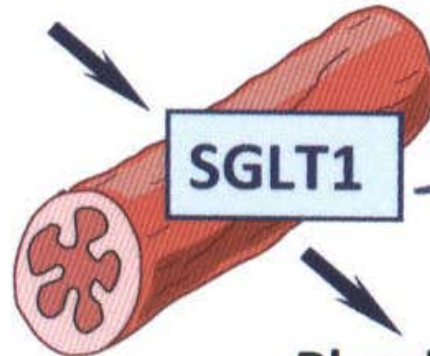
Nephron illustration courtesy of Bristol-Myers Squibb

Normal - no glucose
↓ SGLT2 - glucosuria

↓ BG

Sodium-glucose cotransporters

Diet

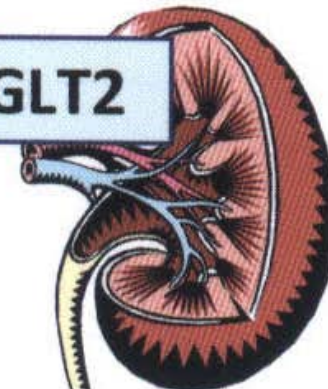


SGLT1 - small intestine
mediates glucose absorption

Blood glucose



SGLT2



Excess glucose
in urine



SGLT2 - proximal renal tubules
reabsorbs most of filtered glucose

SGLT1 - also in proximal renal
tubules, reabsorbs some filtered
glucose when SGLT-2 is inhibited

SGLT2 inhibitors

- Reduce glucose reabsorption
- Excess glucose in urine

SGLT2 αποκλειστές

- Μηχανισμός αποκλεισμού SGLT2 ανεξάρτητος ινσουλίνης
- Θεραπευτική δυνατότητα σε ελαττωμένη λειτουργία β -κυττάρου
- Συνδυάζεται με άλλες θεραπείες

Ο νεφρός ως νέα λύση στο παλαιό πρόβλημα του ΣΔ Τ2

- Ελάττωση υπεργλυκαιμίας αυξάνοντας την αποβολή γλυκόζης στα ούρα
- Με παράγοντες που αποκλείουν συμμεταφορείς 2 Na-Gl (SGLT2)
- SGLT2 προάγουν επαναρρόφηση της περισσότερης διηθούμενης Gl από εγγύς νεφρικά σωληνάκια

SGLT2 inhibition**No****Yes****Fluid filtered
L/day****180****180****Average plasma glucose
mmol/L (mg/dL)****8****8****(144)****(144)****Filtered glucose
g/day****260****260****Glucose reabsorbed
g/day****260****190****Glucosuria
g/day****0****70****Energy value lost
kcal/day****0****280**

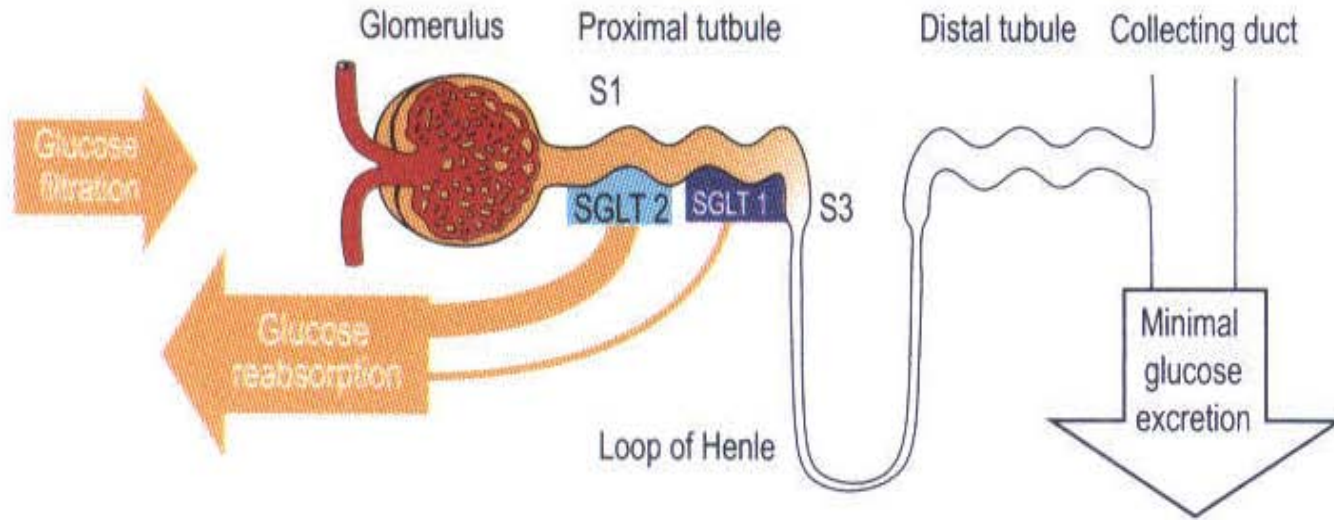
SGLT2 αποκλειστές

- Οι νεφροί φιλτράρουν 180 Lt υγρού/ημέρα
- Αν μέση ημερήσια συγκ. Gl=144 mg/dl
260 g Gl διηθούνται
- Αποκλείοντας τους SGLT2, ο μεγαλύτερος φόρτος επαναρρόφησης Gl πέφτει στους SGLT1, που αν και έχουν μεγαλύτερη συνάφεια με Gl από SGLT2, έχουν μικρότερη μεταφορική δυνατότητα
- Μέρος διηθούμενης Gl (1/4-1/3) περνά στα ούρα
- Απέκκριση 70g/d=280 kcal/d=11700 kj/d > 1/10 συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας
- **SGLT2 αποκλειστές ελαττώνουν Gl & βάρος**

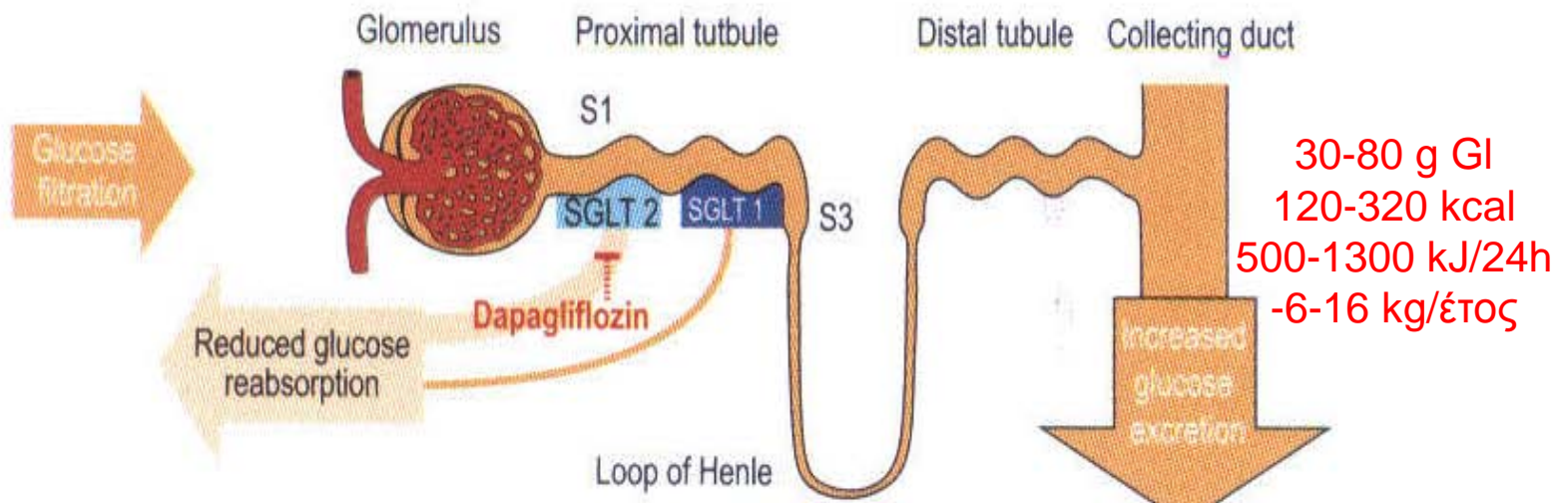
SGLT2 αποκλειστές

- Ελαττούμενης της γλυκαιμίας, ελαττώνεται διηθούμενη GI
- Λιγότερη GI περνά στα νεφρικά σωληνάκια
- αναλογικώς περισσότερη GI επαναρροφάται από υψηλής συνάφειας SGLT1
- Μικρότερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας

Normal physiology of renal glucose homeostasis



Dapagliflozin inhibits renal glucose reabsorption



Ο ρόλος των αναστολέων μεταφορέων Na-Gl στην θεραπεία του ΣΔ Τ2

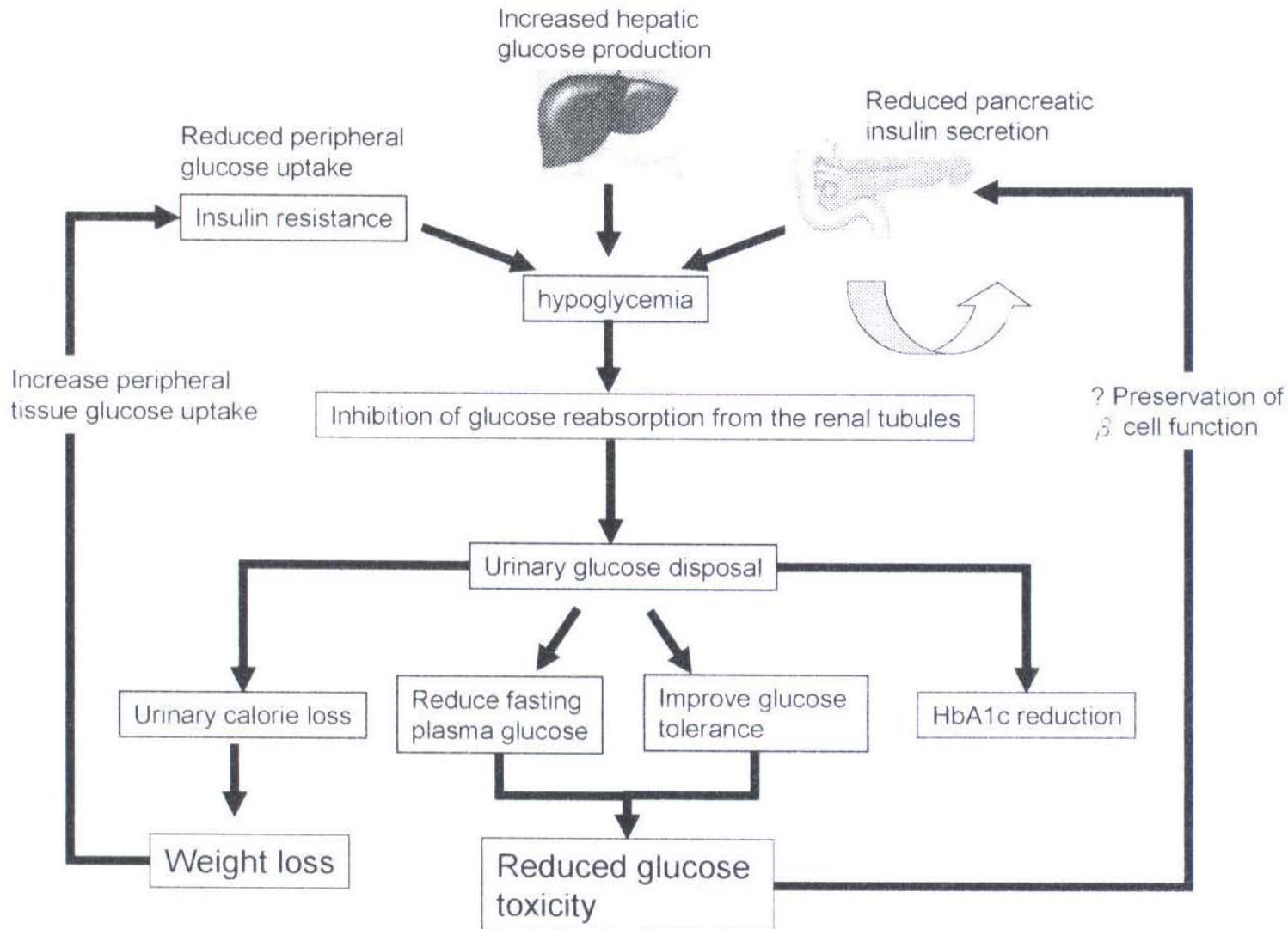


Figure 3 The role of sodium-glucose transporter inhibitors in the treatment of diabetes.

SGLT2 inhibitors

- Αποκλείοντας SGLT2
 - ↓ επαναρρόφηση GI
 - ↑ απέκκριση GI στα ούρα
 - ↓ υπεργλυκαιμία

Ο νεφρός ως νέο όργανο στη θεραπεία του ΣΔ Τ2

Αναστολή του SGLT2 :

- Νέα προσέγγιση στην ελάττωση υπεργλυκαιμίας
- Μηχανισμός ανεξάρτητος ινσουλίνης (γλυκοζουρία)
- Χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Συνδυασμός με άλλες θεραπείες
- Υπό δοκιμή σε κλινικές μελέτες

Διαθέσιμοι αναστολείς SGLT

- **Πρώιμοι παράγοντες μη εκλεκτικοί SGLTs**
- Phlorizin (Δυσυπορρόφηση GI-διάρροιες)
- T-1095
- **Πολύ εκλεκτικοί για SGLT2**
- Sertgliflozin
- Remogliflozin
- **Υπό εξέλιξη**
- Canagliflozin
- Dapagliflozin
- DSP-3235 αναστολέας SGLT1
- LX-4211
- TS-071

SGLT2 αναστολείς υπό έρευνα

Nature Reviews July 2010

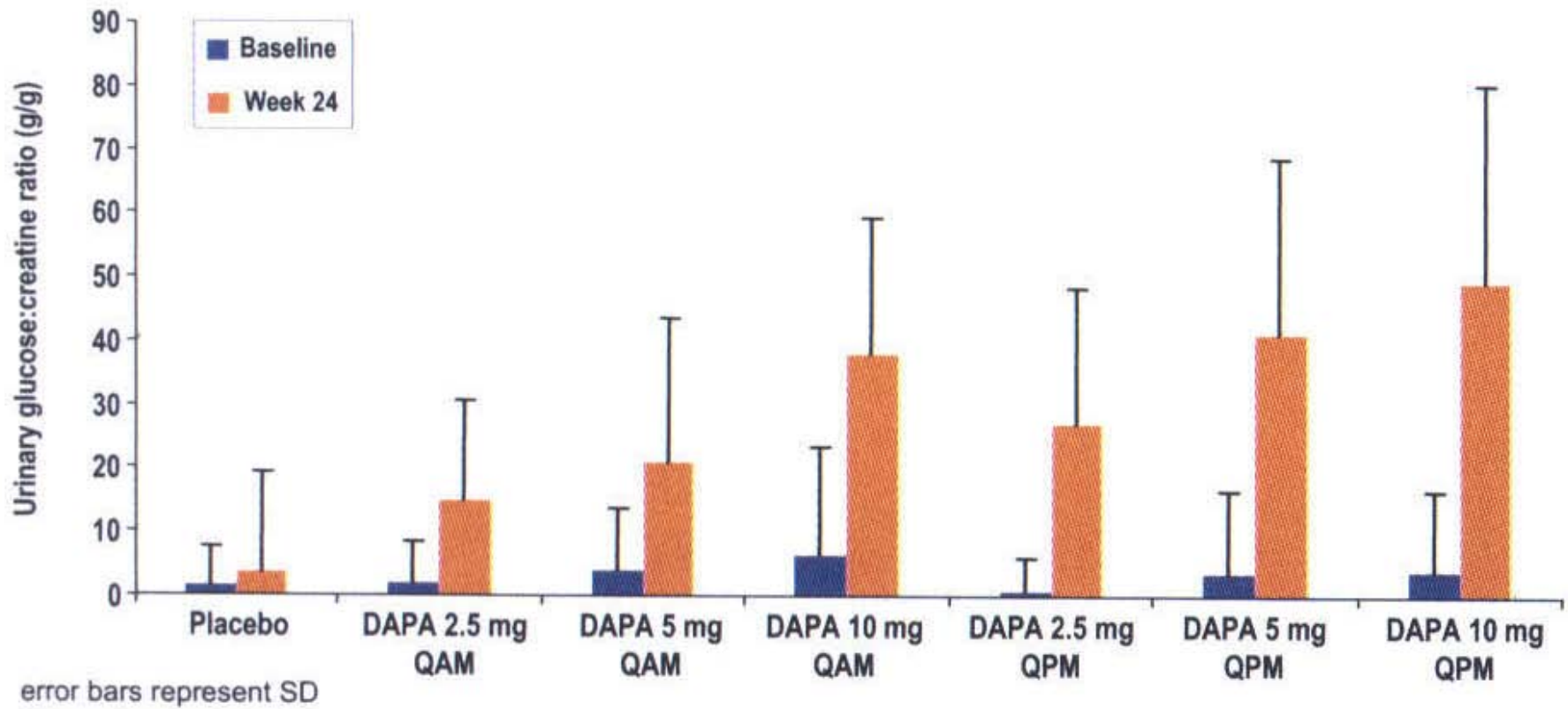
Φάρμακο	Εταιρία	Στάδιο ανάπτυξης
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb AstraZeneca	Φάση III
Canagliflozin	Johnson&Johnson	Φάση III
Asp-1941	Astellas	Φάση III
BI-10773	Boehringer Ingelheim	Φάση II
BI-44847	Boehringer Ingelheim	Φάση II
TS-071	Taisho	Φάση II
CSG-452	Roche	Φάση II
LX-4211	Lexicon	Φάση II
DSP-3235	GlaxoSmithKline	Φάση I
ISIS-SGLT2Rx	Isis	Φάση I
Άγνωστο	Sirona	Ανακάλυψη

Dapagliflozin (DAPA)

- Εκλεκτικός αναστολέας συμμεταφορέα 2 GI-Na (SGLT2)
- Αναστέλλει νεφρική επαναρόφηση με τρόπο ανεξάρτητο ινσουλίνης
- Γλυκοζουρία
- Ελαττώνει υπεργλυκαιμία σε ΣΔ T2
- Απώλεια βάρους
- **PO 2.5-5-10 mg X1 π.μ. ή μ.μ.(νυκτουρία)**

Απέκκριση Gl στα ούρα 37-70 g/d

Figure 7. Glucose Excretion (Morning Spot Urine Test)



error bars represent SD

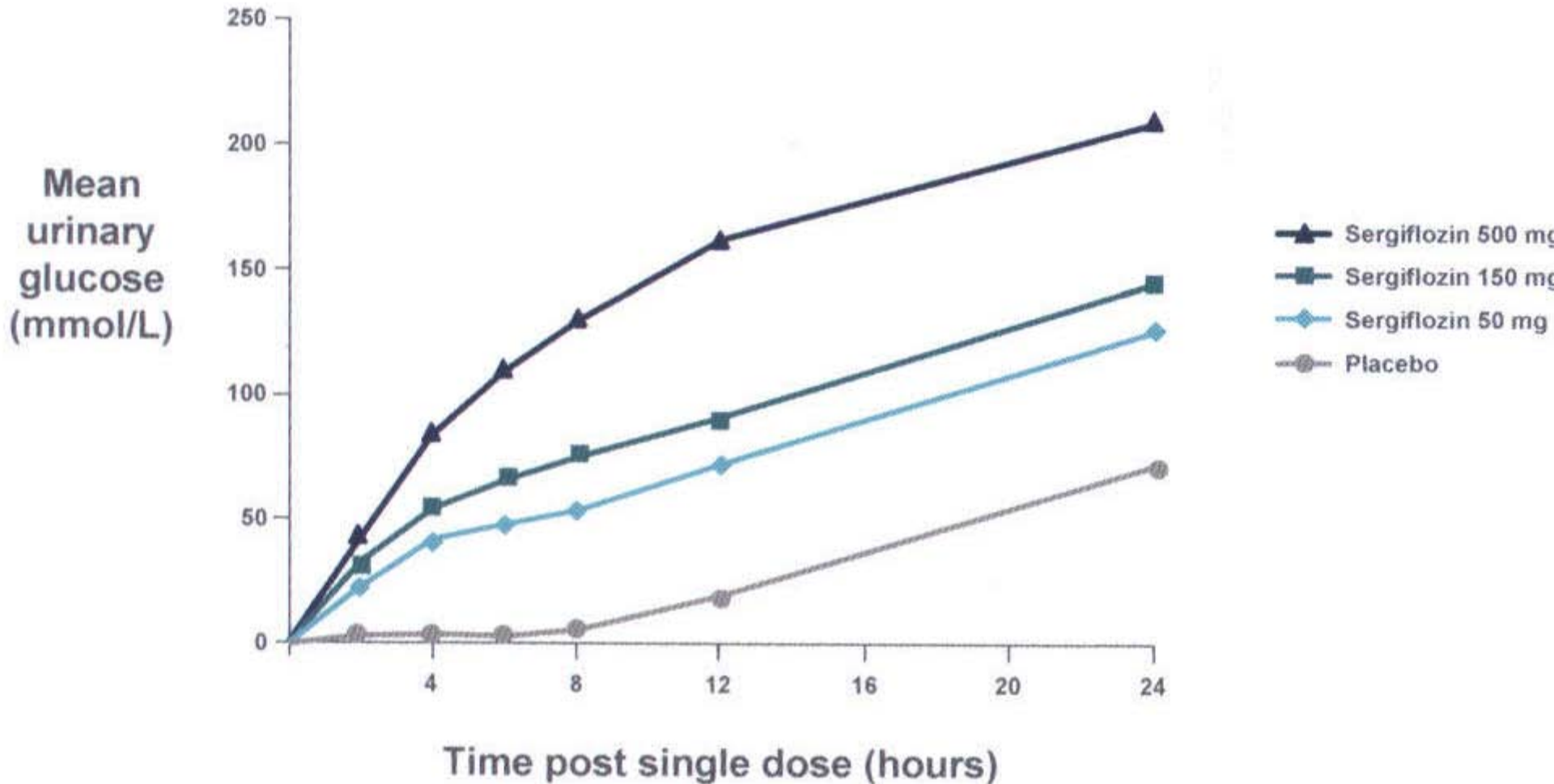
Note: values shown are from morning, fasting spot urine test.

Higher values with evening dose presumably reflect the pharmacokinetic half-life of ~13 hr for dapagliflozin.⁷

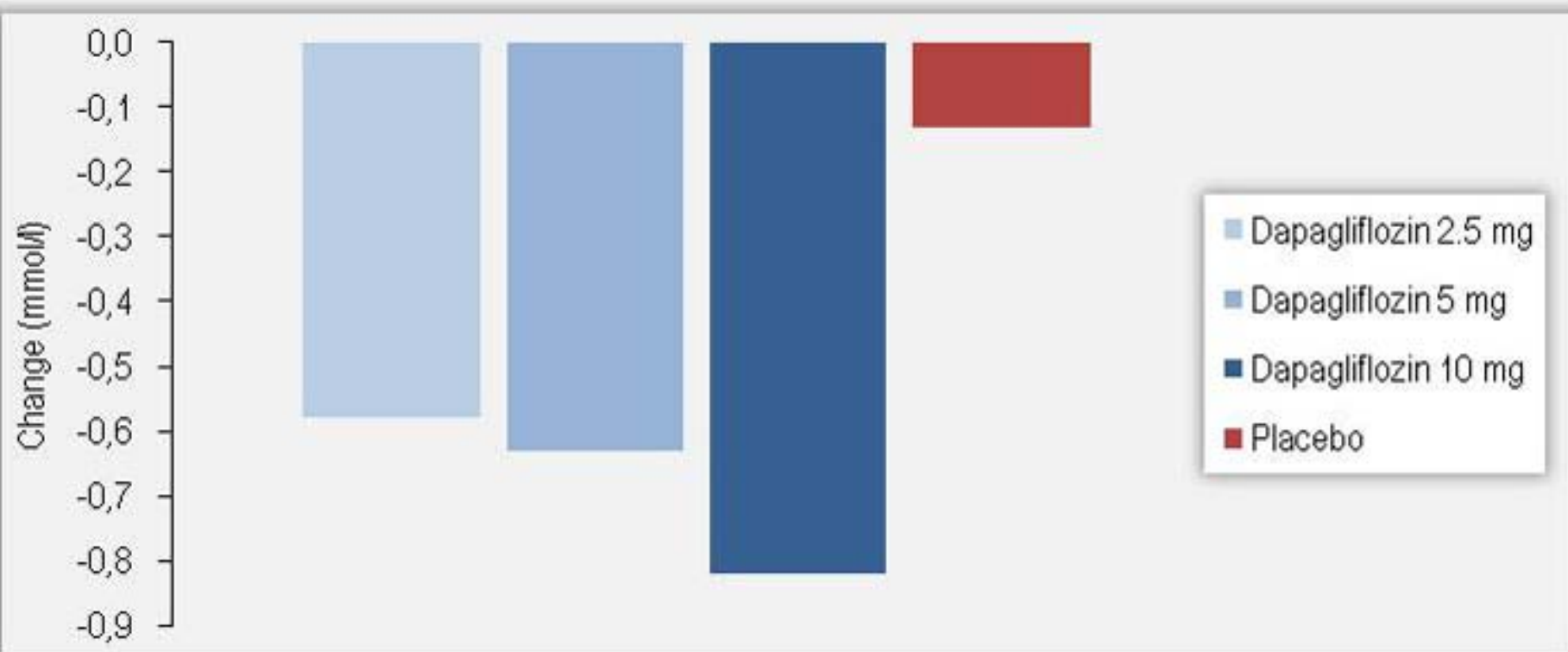
Glucose excretion over 24h was not measured in this study.

Sergliflozin:

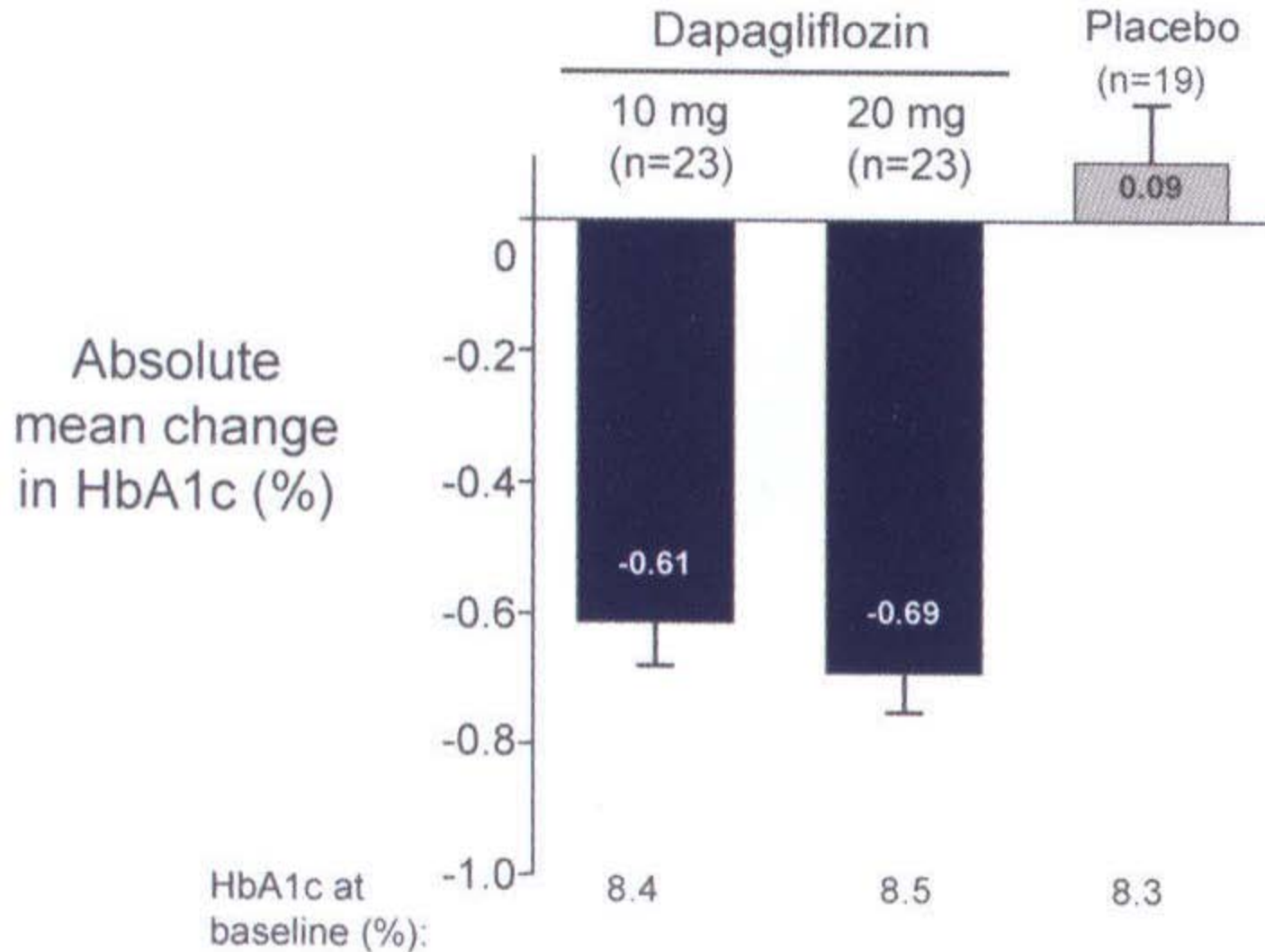
Urinary glucose excretion in T2DM patients



Πτώση HbA1c με DAPA vs Placebo

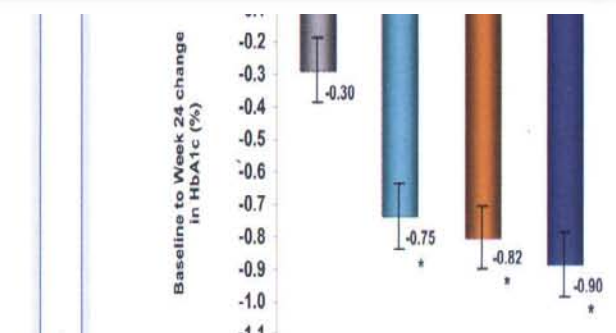
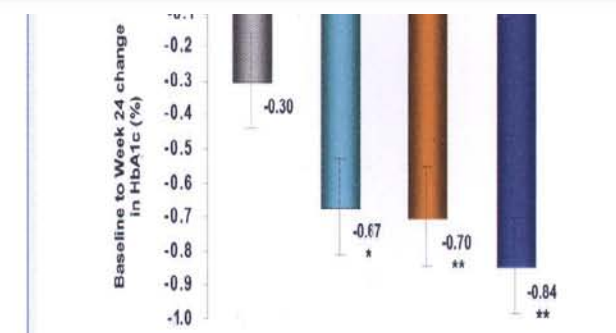
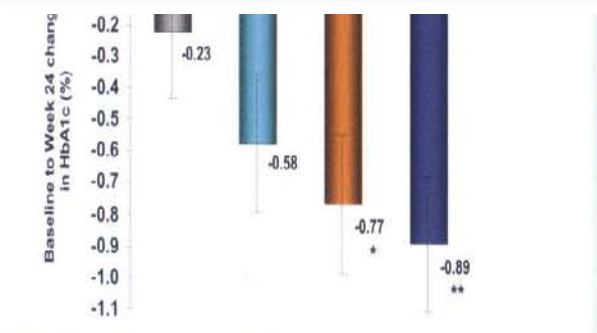
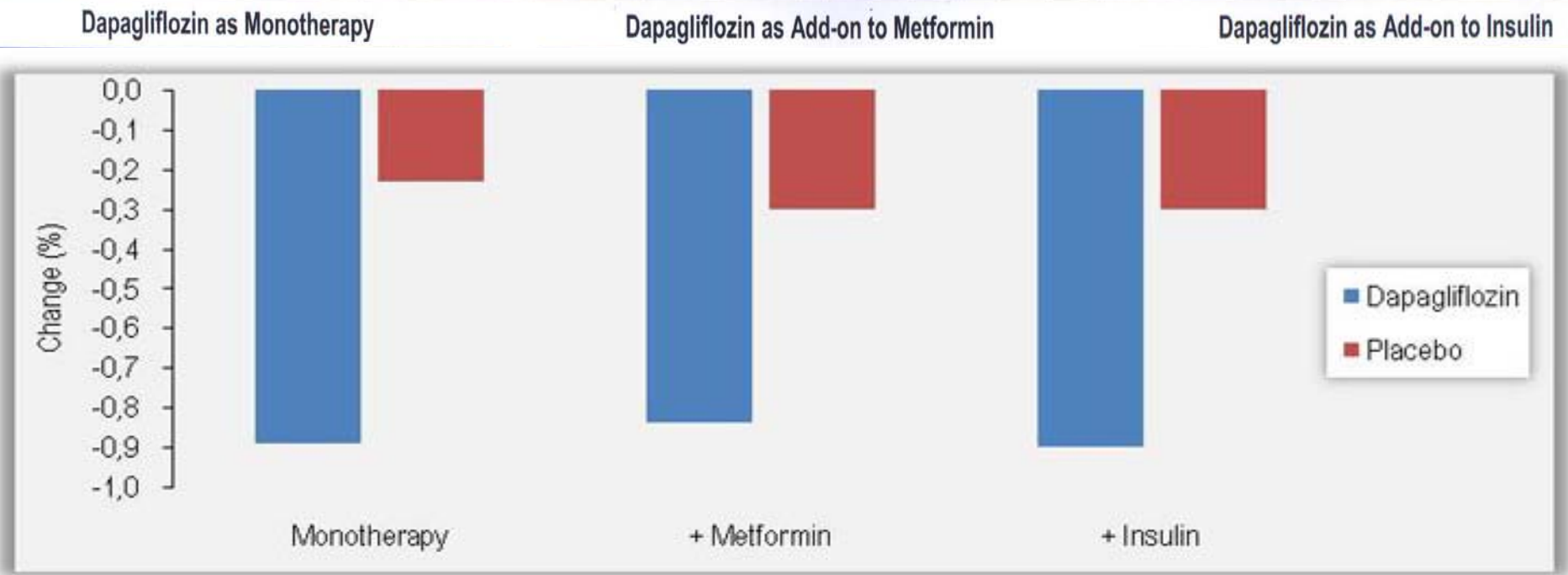


Dapagliflozin add-on to insulin: change from baseline in HbA1c at week 12*



*Last observation carried forward

Μεταβολή HbA1c με Dapagliflozin 0.3-0.9% μονοθεραπεία +Metformin +Insulin

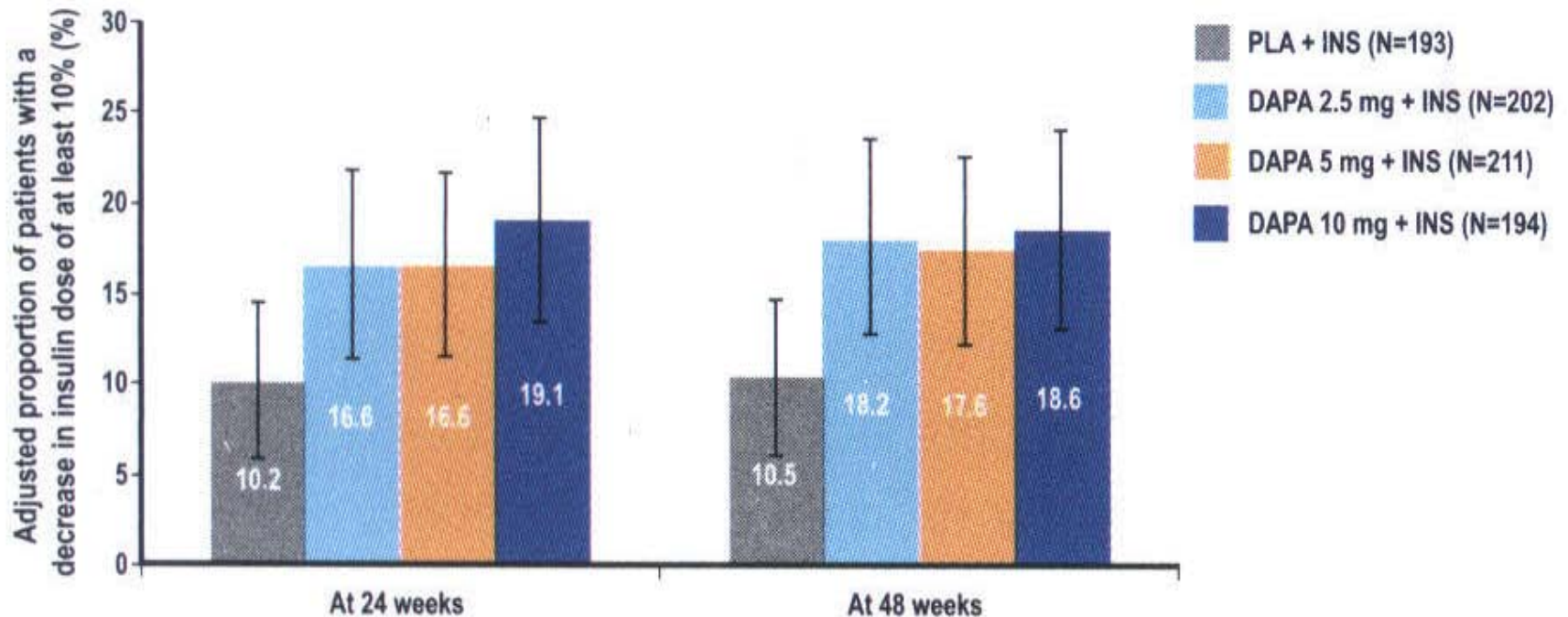


Excludes data after rescue. Error bars represent 95% CI.

DAPA: ελάττωση δόσης ινσουλίνης >10%

Figure 3. Proportion of patients achieving $\geq 10\%$ reduction in insulin dose during treatment.

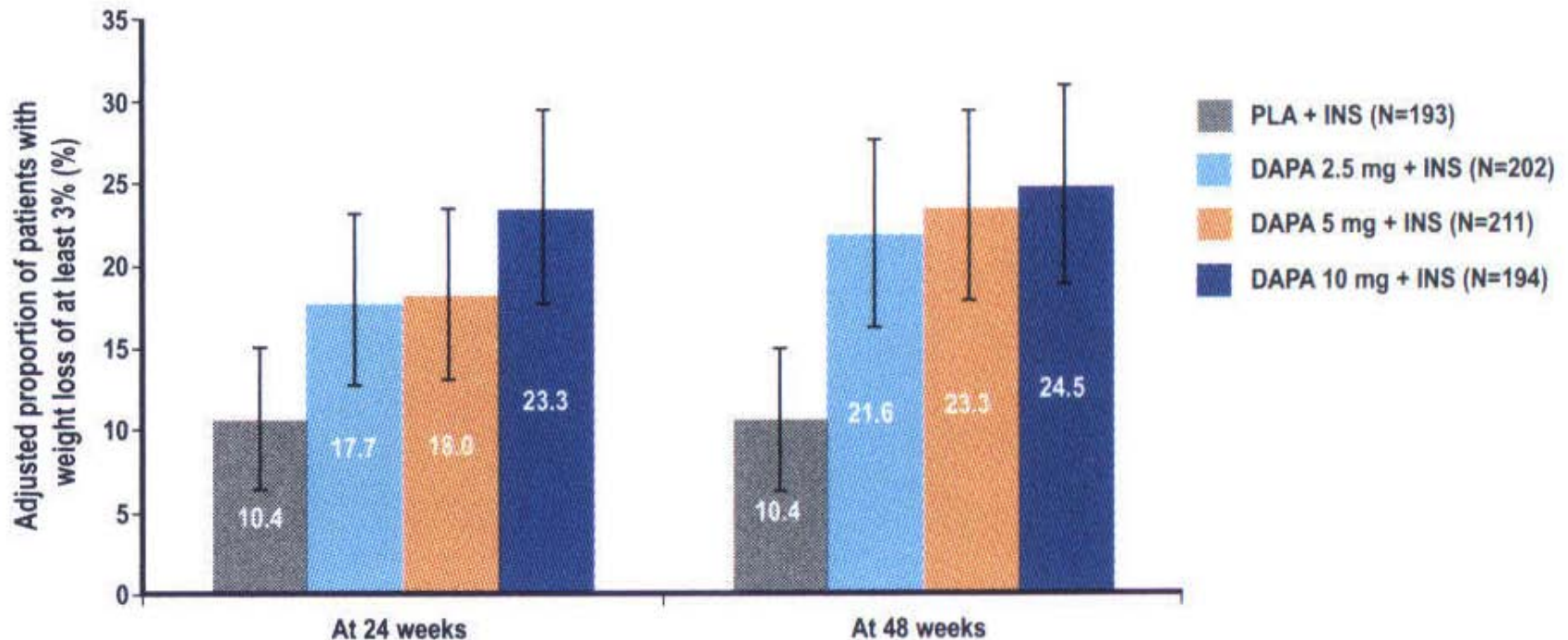
Data are adjusted mean proportions and 95% CI; N = number of patients in the full analysis set; DAPA = dapagliflozin; INS = insulin; PLA = placebo



DAPA: Απώλεια βάρους > 3% / 48 wks 1-3.2 kg / 48 wks

Figure 5. Proportion of patients achieving $\geq 3\%$ weight loss during treatment.

Data are adjusted mean proportions and 95% CI and include data after insulin up-titration; N = number of patients in the full analysis set; DAPA = dapagliflozin; INS = insulin; PLA = placebo



Δράσεις SGLT2

- Πτώση GI 25-30 mg/dl
- Πτώση HbA1c 0.6- 0.9%
αν HbA1c>10% 2.5-3.5%
- Πτώση ΑΠ_{Σ&Δ} NS 3 mmHg χωρίς ορθοστατική υπόταση
- Απώλεια βάρους 1-3 kg
kcal-διούρηση-ελάττωση λιπώδους ιστού
- Όχι υπογλυκαιμίες
- Ενδείξεις: ΣΔΤ2- Τ1?-Παχυσαρκία

Dapagliflozin adverse events:

Placebo vs dapagliflozin 2.5–10 mg

Patients with adverse events $\geq 5\%$ in any group*	Placebo	Dapagliflozin
Headache	4%	3–8%
Back pain	5%	4–7%
Diarrhoea	5%	2–7%
Urinary tract infection	5%	3–7%
Influenza	7%	6–9%
Nasopharyngitis	8%	3–9%
Upper respiratory tract infections	7%	2–4%
Hypertension	4%	3–7%
Cough	5%	1–3%

Patients with adverse events of special interest	Placebo	Dapagliflozin
Hypoglycaemia	3%	2–4%
Events suggestive of urinary tract infection	8%	4–8%
Events suggestive of genital infection	5%	8–13%

*by MedDRA preferred term

Παρενέργειες SGLT2

- **Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων**
Χ 2 βαλανοποσθίτιδες & αιδιοκολπίτιδες
Λοιμώξεις μη σοβαρές-όχι διακοπή
- **Ουρολοιμώξεις = placebo ?**
- **Πολυουρία 3%- ↑Ur-Ht**
- **Νυκτουρία** (βραδινή χορήγηση)

- Ασθενείς με οικογενή νεφρική πολυουρία χωρίς ηλεκτρολυτικές διαταραχές, UTI, λοιμώξεις γεννητικών, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας.

Γλυκοκινάση GK, GLK, εξωκινάση IV ή D

- Κυτταροπλασματικό ένζυμο οικογενείας εξωκινασών
- Φωσφοριλιώνει GI σε Γλυκοζο-6-φωσφατάση (G-6-P)
- Ρόλος κλειδί στην ομοιόσταση GI

Γλυκοκινάση

- Στο ήπαρ προάγει σύνθεση γλυκογόνου & ρυθμίζει ηπατική παραγωγή GI
- Σε β-κύτταρα παγκρέατος
Γλυκοζοεξαρτώμενη έκλυση ινσουλίνης
- Ρόλος αισθητήρα GI στο β-κύτταρο

Γλυκοκινάση

- Ζώα χωρίς έκφραση GK πεθαίνουν σε ημέρες από υπεργλυκαιμία
- Ζώα με υπερέκφραση GK: υπογλυκαιμίες

GK στο β-κύτταρο & ηπατοκύτταρα

Στόχος για τον ΣΔ Τ2

- Μεταφορά GI με GLUT2 μέσω κυτ. μεμβράνης σε β-κύτταρο & ήπαρ
- GK φωσφορυλιώνει GI σε γλυκοζο-6-φωσφατάση
- Εκλυση ινσουλίνης από β-κύτταρο σε κυκλοφορία & γλυκόλυση
- Στο ήπαρ σύνθεση γλυκογόνου
Ελάττωση έκκλυσης GI από ήπαρ

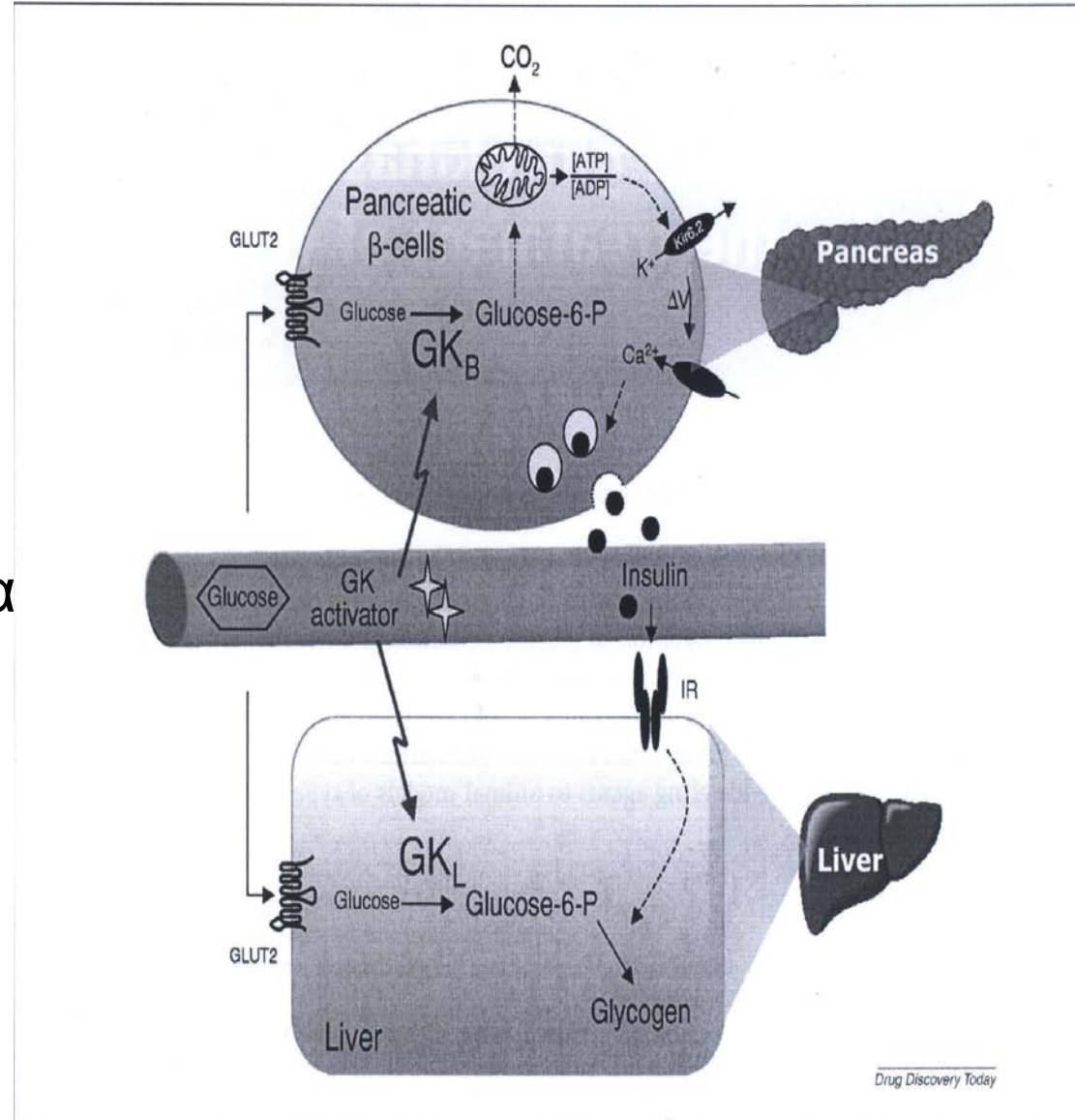


FIGURE 1

The role of GK in glucose homeostasis [22].

GKAs

- Μικρά μόρια* ενεργοποιούν GK άμεσα ή αποσταθεροποιώντας σύμπλεγμα GK-GKRP
- GKRP= πρωτεΐνη που ελέγχει δραστηριότητα ηπατικής GK & ενδοκυττάριο θέση GK στο ήπαρ
- * phenylacetamides derivatives
- amino benzamides
- olefin derivative
- Urea derivatives



GKAs

- Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης (πάγκρεας)
- Αύξηση μεταβολισμού GI σε ήπαρ
- Αντιυπεργλυκαιμική δράση

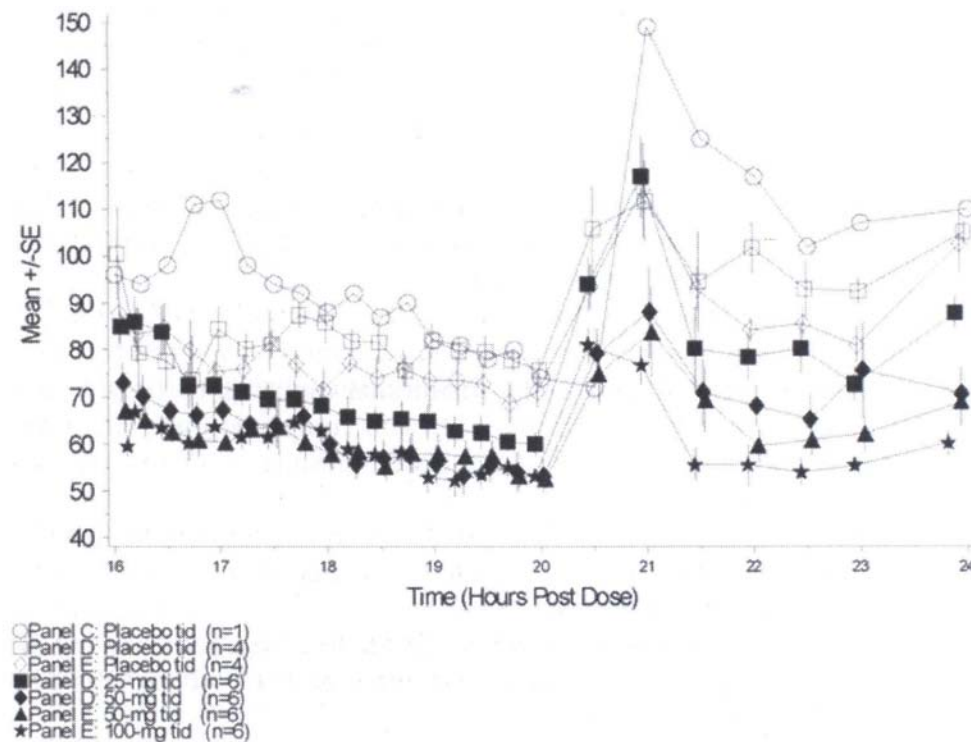
Ενεργοποιητές Γλυκοκινάσης

- Μικρά μόρια διεγείρουν χρησιμοποίηση GI σε ήπαρ – πάγκρεας
- Αύξηση ευαισθησίας κυττάρου σε GI
- Έκλυση ινσουλίνης
- Αύξηση σύνθεσης γλυκογόνου στο ήπαρ
- Ελάττωση ηπατικής παραγωγής GI
- Ελάττωση GI (F & PP) σε μοντέλα - ζωα με Δ T2 (270mg)
- Βελτίωση OGTT
- Όχι αύξηση βάρους-Ελάττωση παχυσαρκίας (ορισμένα)
- Όχι έκλυση ινσουλίνης σε νορμογλυκαιμία
- Όχι υπογλυκαιμίες
- Νέες θεραπευτικές προοπτικές

GKA mk-0599 ελαττώνει GI πλάσματος σε υγιή μη διαβητικά άτομα

PS876 EASD Sept-Oct 2009

- Αλλοστερικός ενεργοποιητής GK
- Διπτός μηχανισμός ελάττωσης GL
- Αύξηση πρόσληψης GL, μεταβολισμού & σύνθεσης γλυκογόνου στο ήπαρ
- Γλυκοζο-εξαρτώμενη έκλυση ινσουλίνης στο β-κύτταρο



Ενεργοποιητές γλυκοκινάσης

- Υποσχόμενα ΡΟ αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα
- Διπλή δράση σε β-κύτταρο & ήπαρ
- Σε πρώιμα στάδια κλινικής εξέλιξης σε ζώα & ανθρώπους με ΣΔΤ2
- Πολλά νέα μικρά μόρια GKA δοκιμάζονται
- Θεραπεία «διαβησαρκίας»
- Συνδυασμός με άλλα φάρμακα

Status summary of selected GKAs

Drug Discovery Today August 2009

Compound	Company	Status
14	Hoffmann-La-Roche	Φάση 2 (Διεκόπη)
AZD6370	AstraZeneca	Φάση 2
R1511 or GK3	Hoffmann-La-Roche	Φάση 1
6	Posidon/Lilly	Φάση 1
AZD1656	AstraZeneca	Φάση 1
ID1101	Innodia	
NN9101 or TTP355	Novo-Nordisk	Κλινική ανάπτυξη
TTP399	Novo-Nordisk	Προκλινικό
ARRY403	Array Biopharma	Προκλινικό
ARRY588	Array Biopharma	Ανακάλυψη
PSN105	Prosidion/OSI	Διεκόπη προκλινικώς
1	Roche	Διεκόπη προκλινικώς

Ενεργοποιητές GK (GKAs)

- 1 Per Os εγκατελήφθη
(καρδιαγγειακός κίνδυνος)
- Σύμπλεγμα 14:Κλινικές μελέτες φάση 2 ως
μονοθεραπεία ή με μετφορμίνη
Απεσύρθη (?)
- Σύμπλεγμα 16: ελάττωση GI 34%
- AZD6370 φάση 2 (παχυσαρκία & ΣΔΤ2)

GKAs: Το μέλλον

- Μοναδικός μηχανισμός δράσης
- Μονοθεραπεία
- Συνδυασμός με MET - GLP1 - DPP4 inh – SU (κίνδυνος υπογλυκαιμίας)

GKAs Παρενέργειες

- Έρευνα 20 ετών
- 100 πατέντες GKAs
- Σοβαρή υπογλυκαιμία (θάνατος)
- Υψηλά επίπεδα GK σε γοναδοτρόπες σε υπόφυση- Επίδραση σε γονιμότητα?
- Λιπώδης διήθηση ήπατος & υπερτριγλυκεριδαιμία

Αποσυρθέντα φάρμακα

Sibutramin (Reductil)

Troglitazone

Rosiglitazone (Avandia)

Rimonabat (Accomplia)

Προσοχή στα νέα φάρμακα!

«Περισσότεροι
πεθαίνουν από τα
φάρμακά τους
παρά από την
αρρώστια τους»

Molier



ЖАН-БАТИСТ МОЛЬЕР

*Портрет работы художника
Пьера Миньера*

Ευχαριστώ για την
προσοχή σας



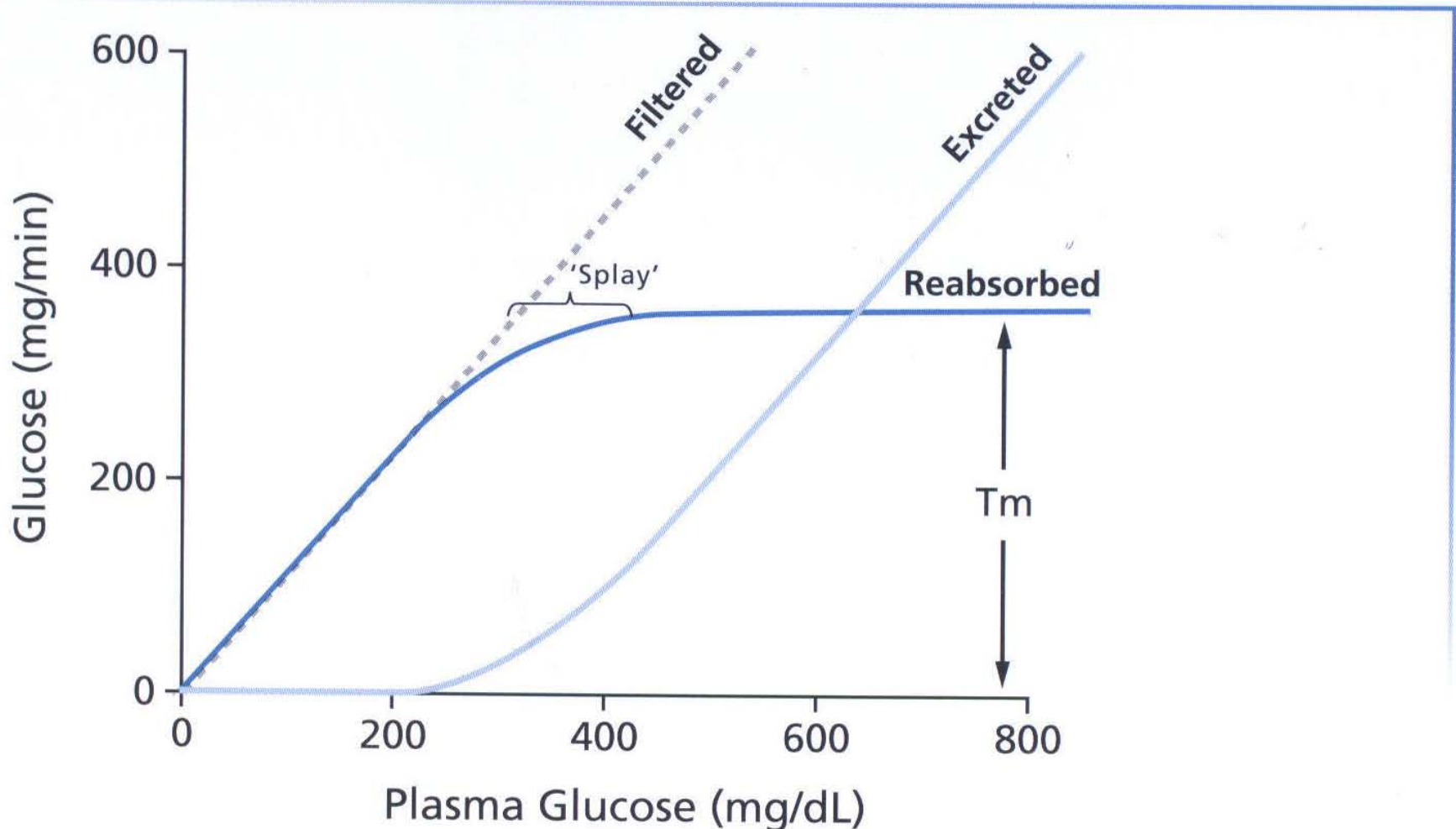
Απέκκριση GI & σωληναριακή επαναρόφηση

Επί φυσιολογικής GFR & αν BGI<180mg όλη η διηθούμενη GI επαναρροφάται

Αν BGI>180 γλυκοζουρία (νεφρικός ουδός)

Όταν επαναρ. GI=μέγιστη απορροφητική δυνατότητα (T_m gl) εγγύς σωλ. αρχίζει γλυκοζουρία

Glucose Excretion and Tubular Reabsorption



Αναστολείς SGLT2 υπό έρευνα

Nature Reviews Vol. 9 July 2010

| SGLT2 inhibitors currently in development

Drug (alternative name)	Company	Highest development status	ClinicalTrials.gov identifier
Dapagliflozin (BMS-512148) ²¹⁻²⁷	Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca	Phase III	NCT01055691; NCT00643851; NCT00528372; NCT01095666; NCT01095653; NCT00673231; NCT00528879; NCT00660907; NCT00680745
Canagliflozin (TA-7284, JNJ-28431754) ²⁸⁻³²	Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	Phase III	NCT01064414; NCT01081834; NCT01106625; NCT01106677; NCT01106690; NCT01106651; NCT01032629; NCT00968812
ASP-1941	Astellas/Kotobuki	Phase III	NCT01054092; NCT01057628
BI-10773 (REF. 33)	Boehringer Ingelheim	Phase II	NCT01011868
BI-44847	Boehringer Ingelheim (under license from Ajinomoto)	Phase II	Not applicable
TS-071	Taisho Pharmaceutical	Phase II	Not applicable
CSG-452 (R-7201, RG-7201)	Roche/Chugai Pharmaceutical	Phase II	Not applicable
LX-4211	Lexicon Pharmaceuticals	Phase II	NCT00962065
DSP-3235 (KGA-3235, GSK-1614235, 1614235)*	GlaxoSmithKline/ Dainippon Sumitomo (under license from Kissei Pharmaceuticals)	Phase I	NCT00976261
ISIS-SGLT2Rx (ISIS-388626) ^{34,35}	Isis Pharmaceuticals	Phase I	NCT00836225
Unknown	Sirona Biochem (under license from TFCChem)	Discovery	Not applicable

Ενεργοποιητές Γλυκοκινάσης

- Αυξάνουν ευαισθησία κυττάρου σε GI
- Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης
- Αύξηση σύνθεσης γλυκογόνου στο ήπαρ
- Ελάττωση έκκλυσης GI από ήπαρ
- Μικρά μόρια ενεργοποιητών GK ελαττώνουν GI σε μοντέλα - ζωα με Δ T2

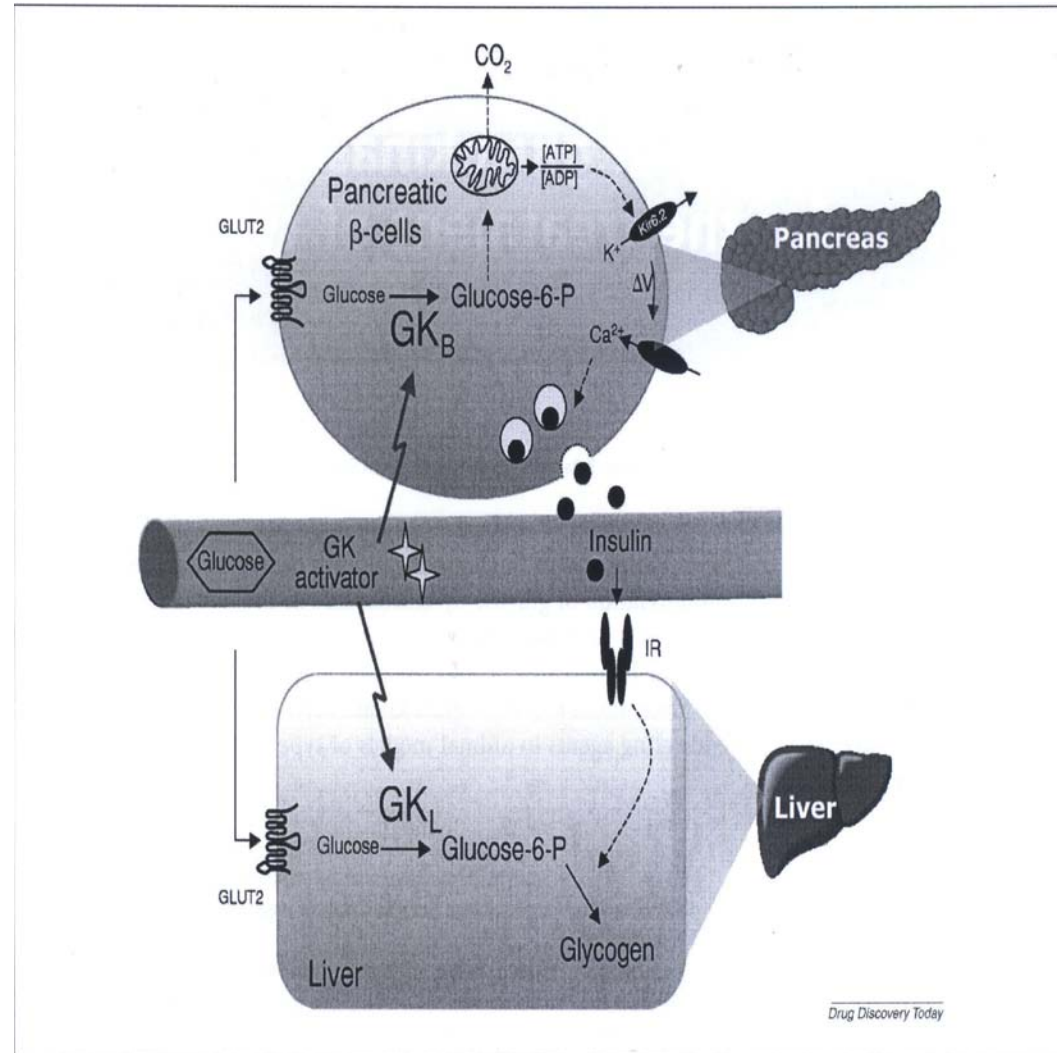


FIGURE 1

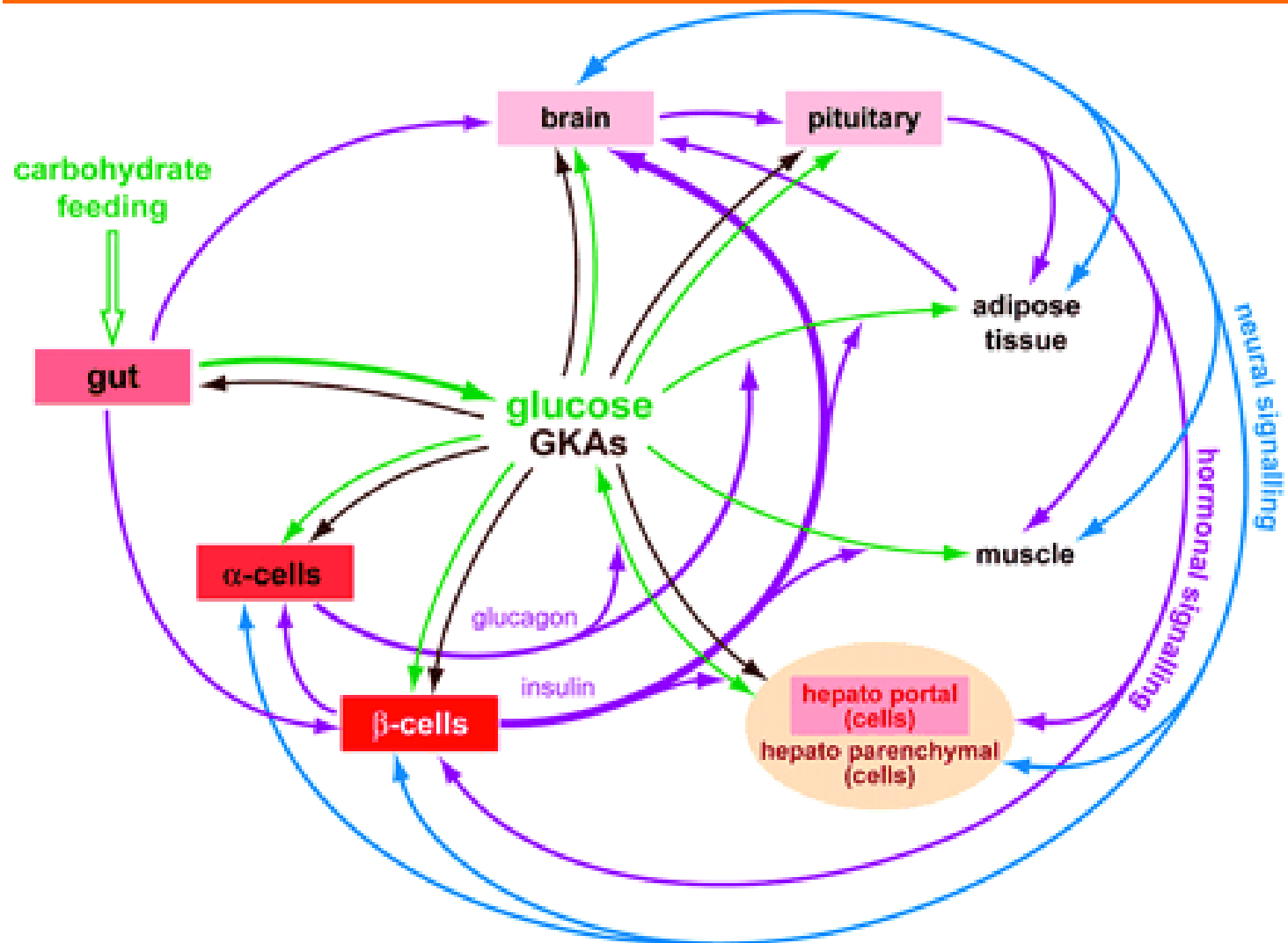
The role of GK in glucose homeostasis [22].

Ακριβής ισορροπία GI

νεφρική χρησιμοποίηση & απελευθέρωση

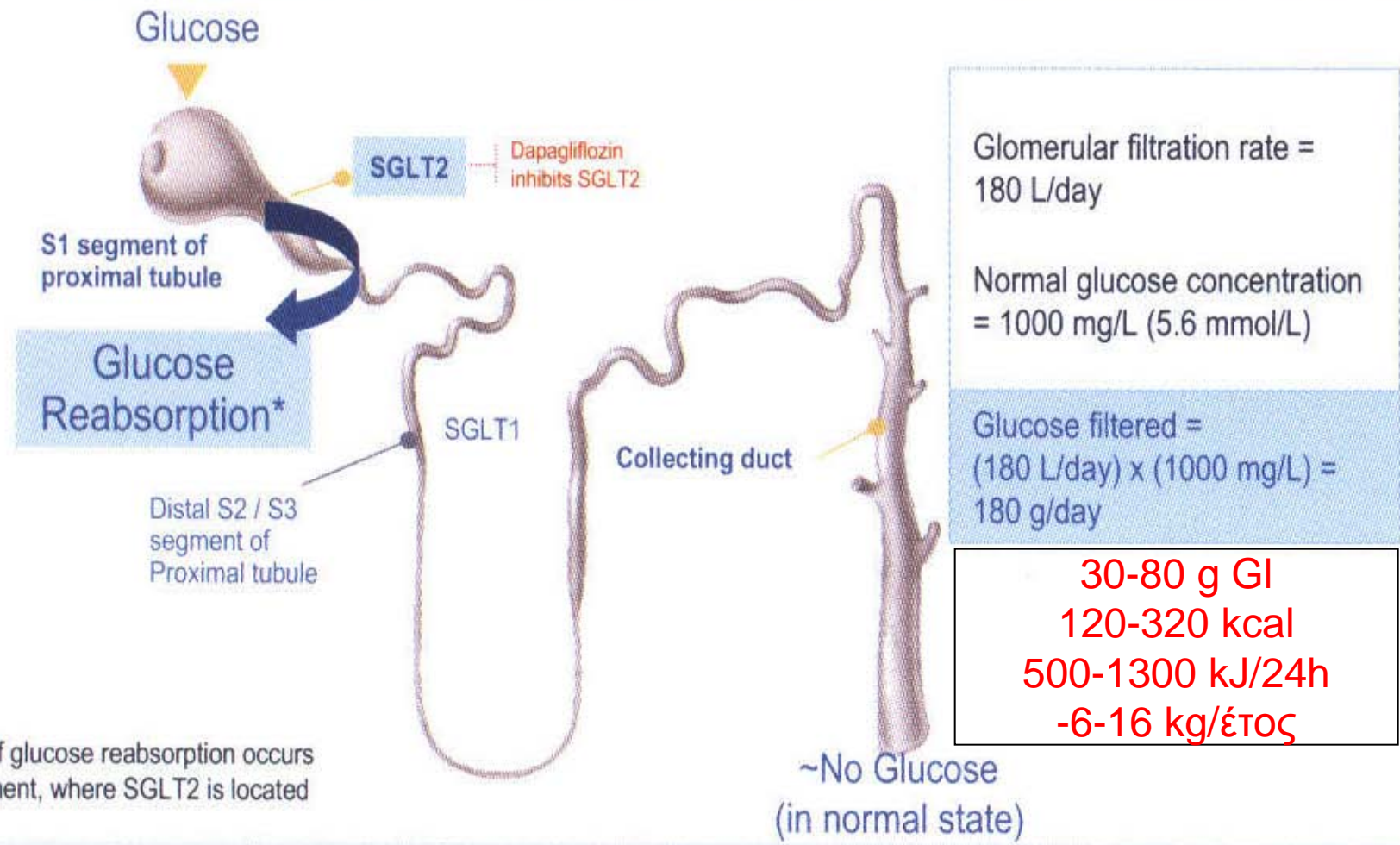
	Ενζυματική	δραστηριότητας
Θέση στο νεφρό	Παρουσία	Απουσία
Νεφρικό παρέγχυμα (υποχρεωτική χρήση GI)	Φωσφωρυλίωση GI & γλυκολυτικά ένζυμα (χρησιμοποίηση GI)	Γλυκοζο-6-φωσφατάση & άλλα νεογλυκογενετικά ένζυμα (όχι γλυκογενόλυση)
Νεφρικός φλοιός	Νεογλυκογεννητικά ένζυμα πχ γλυκοζο-6-φωσφατάση (απελευθέρωση GI)	

- Ελαττώνοντας επαναρρόφηση GI, αποκλείοντας SGLT2, αυξάνει απέκκριση GI στα ούρα, ελαττώνεται υπεργλυκαιμία με ανεξάρτητο από την ινσουλίνη τρόπο χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Συμβατή με άλλες θεραπείες



Οι Νάτριο-εξαρτώμενοι μεταφορείς GI (SGLT2) προάγουν τη νεφρική επαναρρόφηση GI

Figure 1. Sodium-dependent glucose transporters (SGLTs) mediate renal glucose reabsorption



*Majority of glucose reabsorption occurs in S1 segment, where SGLT2 is located

ΓΚ στο β-κύτταρο & ηπατοκύτταρα

Στόχος για τον ΣΔ Τ2

- GLUT2 (μεταφορέας GI στο β-κύτταρο & ήπαρ) μεταφέρει GI μέσω κυτ. μεμβράνης
- Φωσφωρυλίωση GI οδηγεί σε σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ & γλυκόλυση στο β-κύτταρο
- Έκλυση ινσουλίνης από β-κυτταρο σε κυκλοφορία
- Μικρά μόρια διεγείρουν χρησιμοποίηση GI σε ηπαρ-πάγκερας

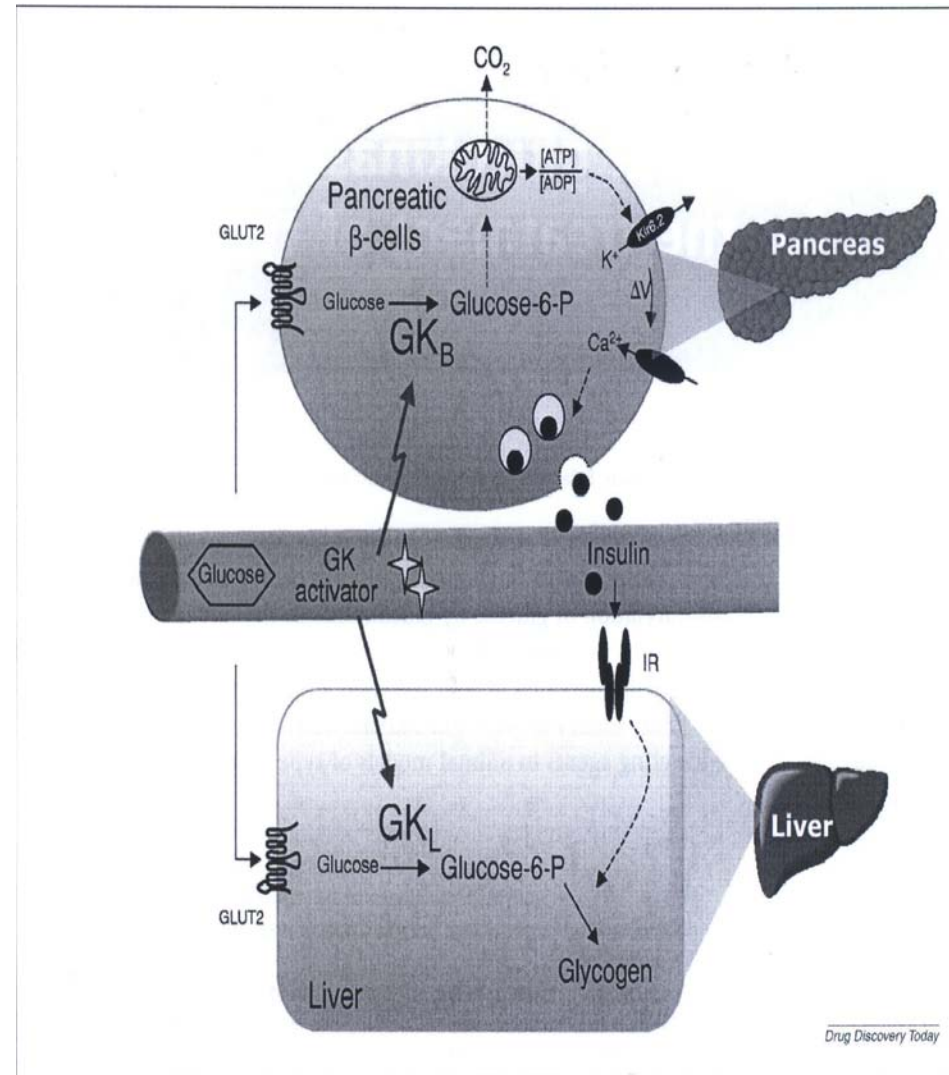
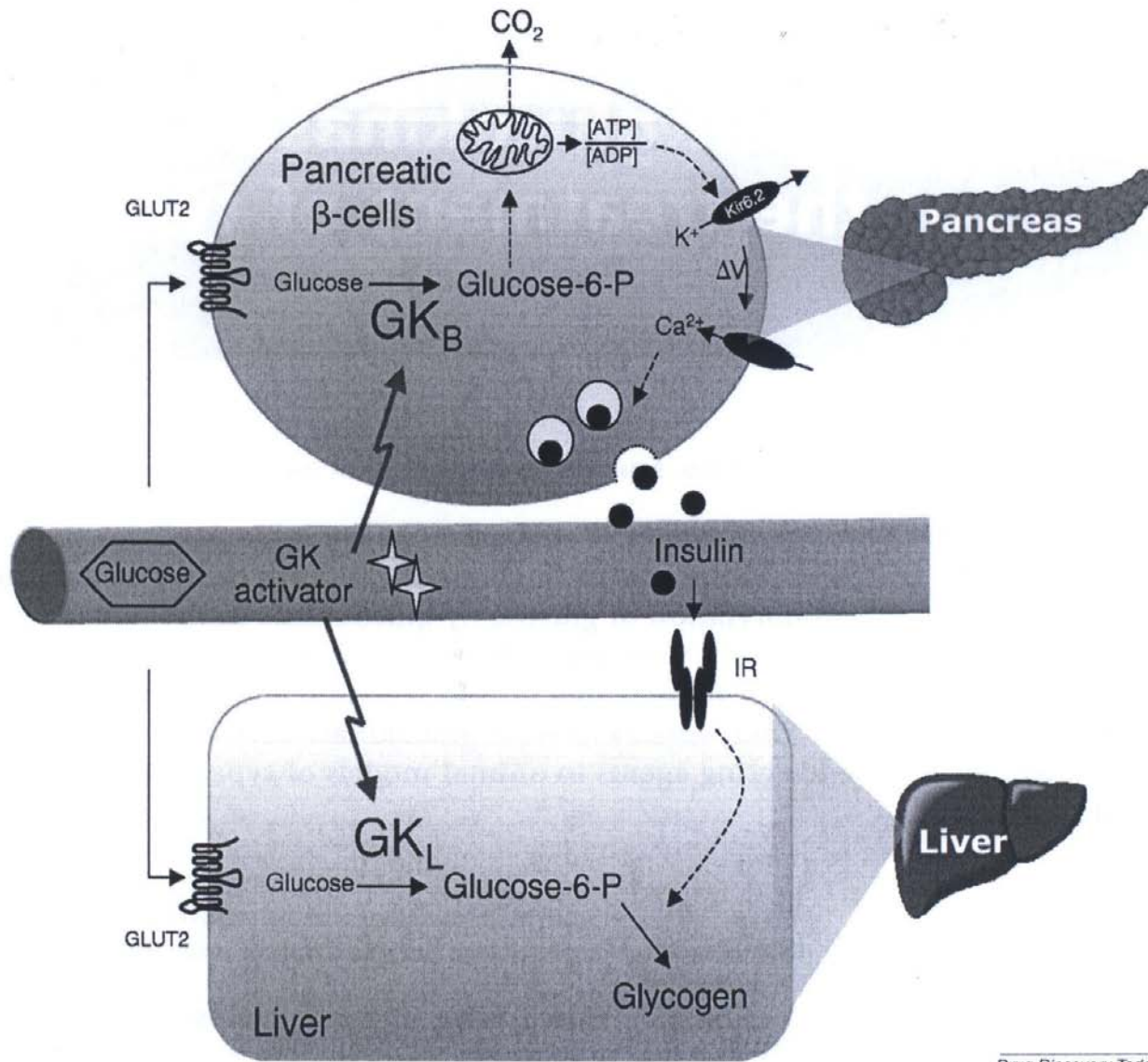


FIGURE 1

The role of GK in glucose homeostasis [22].

Ο ρόλος της GK στην ομοιόσταση της GI



Drug Discovery Today

FIGURE 1

The role of GK in glucose homeostasis [22].

Η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί:

1. Μικροαγγειακές επιπλοκές

2. Μακροαγγειακές επιπλοκές

Δράσεις & παρενέργειες SGLT2

- **Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων** Χ2βαλαν.&αιδιοκολ
- **Ουρολοιμώξεις** ?(μη σοβαρές-όχι διακοπή)
- **Πτώση GI 25-30 mg/dl**
- **Πτώση HbA1c 0.9%** HbA1c>10% ↓2.5-3.5%
- **Πτώση ΑΠΣ&Δ ns 3 mmHg** χωρίς ορθοστατική υπόταση
- **Πολυουρία 3%**
- **Νυκτουρία** (βραδινή χορήγηση)
- **Απώλεια βάρους 1-3 kg**
- **Όχι υπογλυκαιμίες**
- **Όχι οιδήματα**

Παρενέργειες DAPA

Figure 4. Number of patients with events suggestive of genital infections over 0 to 24 weeks and 24 to 48 weeks

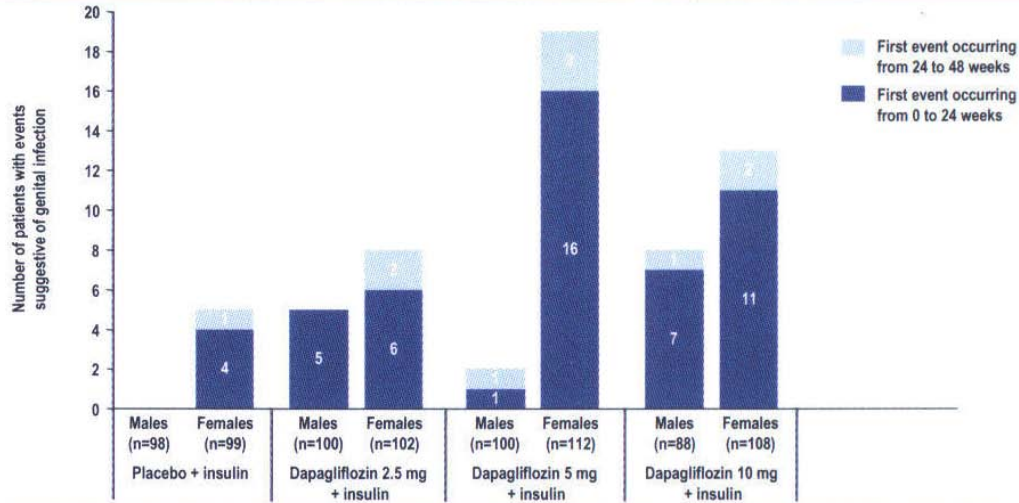
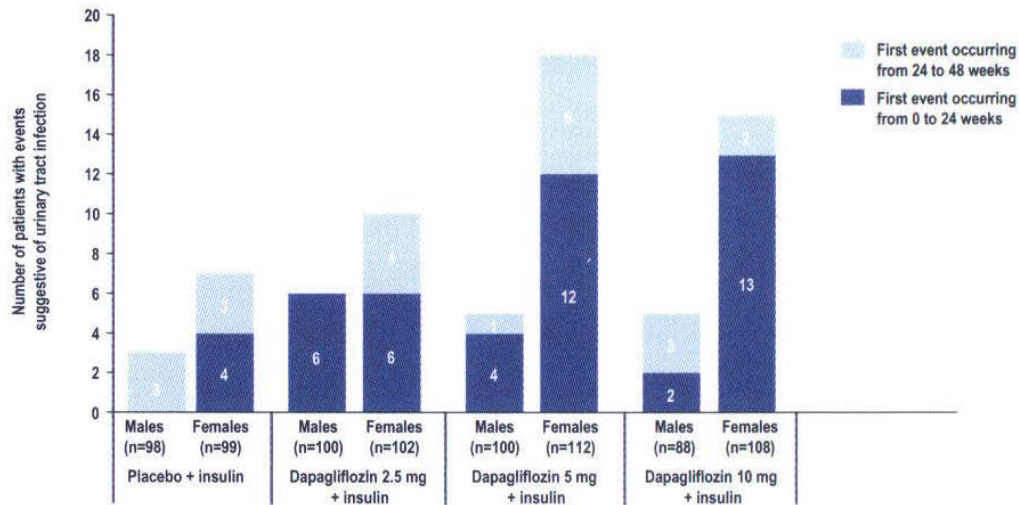


Figure 5. Number of patients with events suggestive of urinary tract infections over 0 to 24 weeks and 24 to 48 weeks



DAPA όχι οίδημα

Figure 6. Prevalence of peripheral oedema during 48 weeks of treatment.

N = number of patients in the safety analysis set; DAPA = dapagliflozin; INS = insulin; PLA = placebo

